



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**IMPULSNA OSCILOMETRIJA U EVALUACIJI ASTME I
HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof dr Ivan Kopitović

kandidat: Asist dr Marija Vukoja

Novi Sad, 2014. godina

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski Fakultet Novi Sad

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Rednibroj:RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marija Vukoja
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc. med. Ivan Kopitović, vanredni profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Impulsna oscilometrija u evaluaciji astme i hronične opstruktivne bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 125/ slika 24/ grafikona 26 / tabela 36/ referenci 140)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, pulmologija,
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hronična opstruktivna bolest pluća; Astma; Oscilometrija; Spirometrija; Pletizmografija; Testovi respiratorne funkcije
UDK	616.24-07
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Astma i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) su najčešće hronične nezarazne bolesti respiratornog sistema i predstavljaju značajan zdravstveni problem. U dijagnostici i proceni stepena poremećaja disajne funkcije u ovih bolesnika najčešće se koriste spirometrija i telesna pletizmografija. Impulsna oscilometrija predstavlja novu metodu u dijagnostici poremećaja plućne funkcije. Ova metoda je jednostavna za izvođenje i minimalno zavisi od saradnje pacijenta. Osnovni cilj ove doktorske disertacije bio je da se uporede parametri dobijeni impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, utvrdi senzitivnost navedenih metoda u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kao i povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih tegoba kod odraslih pacijenata sa astmom i HOBP.</p> <p>Korelacijom parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i spirometrijom dobijena je umerena negativna korelacija vrednosti R5 sa FEV1 kod pacijenata sa astmom ($r = -0.47$, $p < 0.001$) i HOBP ($r = -0.50$, $p < 0.001$), kao i umerena pozitivna korelacija X5 sa FEV1 ($r = 0.54$, $p < 0.001$, kod pacijenata sa astmom; $r = 0.56$, $p < 0.001$ kod pacijenata sa HOBP). Registrovana je dobra korelacija Rt sa vrednostima R5 ($r = 0.63$, $p < 0.001$) i X5 ($r = -0.55$, $p < 0.001$) kod pacijenata sa astmom, kao dobra korelacija Rt sa R5 ($r = 0.73$, $p < 0.001$) i X5 ($r = -0.74$, $p < 0.001$) kod pacijenata sa HOBP. Kod pacijenata sa astmom nije registrovana razlika između tri metode u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa simptomima bolesti, dok se upotrebom sve tri metode povećala se senzitivnost. Sve tri metode bile su u slaboj korelaciji sa stepenom dispnoičnih tegoba kod pacijenta sa astmom. Svi HOBP pacijenti imali su spirometrijski registrovanu opstrukciju disajnih puteva. Senzitivnost impusne oscilometrije raste sa stepenom opstrukcije disajnih puteva, te je sposobnost detekcije opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa FEV1% < 80 % iznosila 55%, 95% CI 43-67 %, a kod pacijenata sa FEV1% < 70 % 61%, 95% CI 47-73%. Registrovana je statistički značajna razlika vrednosti oscilometrijskih parametara u odnosu na spirometrijski stadijum HOBP. Kod pacijenata sa HOBP, sve tri metode bile su u umerenoj korelaciji sa stepenom dispnoičnih tegoba.</p> <p>Zaključujemo da postoji umerena korelacija impulsne oscilometrije sa spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenta sa astmom i HOBP. Impulsna oscilometrija bolje korelira sa telesnom pletizmografijom u poređenju sa spirometrijom. Korelacija tri metode raste sa stepenom opstrukcije disajnih puteva. Komplementarna upotreba tri metode daje sveobuhvatniju sliku respiratorne funkcije kod pacijenata sa astmom i HOBP.</p>

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	22. 05. 2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Prof. dr Nevena Sečen, zaposlena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Đorđe Považan, zaposlen na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Biljana Zvezdin, zaposlena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; vanredni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Vesna Kuruc, zaposlena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Zorica Lazić, zaposlena na Klinici za pulmologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu, redovni profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Kragujevcu</p>

University of Novi Sad
Medical Faculty Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monographic documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Marija Vukoja
Mentor: MN	Prof. dr sc. med. Ivan Kopitović, associate professor
Title: TI	Evaluation of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Impulse Oscillometry
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 8/ pages 125/ pictures 24/ charts 26/ tables 36/ citations 140
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline	Clinical medicine, Pulmonology
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Asthma; Oscillometry; Spirometry; Plethysmography; Respiratory Function Tests;
UC	616.24-07
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are most common chronic noninfectious diseases of the respiratory system, representing a major health issue. Spirometry and body plethysmography are the procedures which are most often performed to diagnose these diseases and evaluate the lung function impairment of the affected patients. Impulse oscillometry is a novel procedure to establish the lung function impairment. It is easy to perform, and minimally depends on a patient's cooperation. The major objective of this Ph. D. thesis is to compare the parameters obtained by impulse oscillometry, spirometry and body plethysmography in patients with asthma and COPD, establish the sensitivity of these procedures in detecting an obstructive ventilation disorder, and correlate the parameters of impulse oscillometry, spirometry and body plethysmography to the severity of dyspneic symptoms in adult asthma and COPD patients.</p> <p>Correlating the parameters obtained by impulse oscillometry and spirometry, a moderate negative correlation of R5 values to FEV1 in asthma ($r = -0.47$, $p < 0.001$) and COPD patients ($r = -0.50$, $p < 0.001$) has been obtained, as well as a moderate positive correlation of X5 to FEV1 ($r = 0.54$, $p < 0.001$, in asthmatics; $r = 0.56$, $p < 0.001$ in COPD patients). A good correlation of Rt to R5 ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and X5 values ($r = -0.55$, $p < 0.001$) has been registered in asthmatics, as well as a good correlation of Rt to R5 ($r = 0.73$, $p < 0.001$) and X5 ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in COPD patients. In asthma patients, the three analysed procedures exhibited no difference in detecting an obstructive ventilation disorder in the patients with manifested symptoms, while the sensitivity improved when the procedures were complementary performed. Any of the three procedures correlated poorly to the severity of dyspneic symptoms in asthma patients. All COPD patients had a spirometry-registered airway obstruction. The sensitivity of impulse oscillometry increased with the severity of the airway obstruction, so its capacity to detect an obstructive ventilation disorder in the patients with $FEV1 < 80\%$ was 55%, 95% CI 43-67%, and in the patients with $FEV1 < 70\%$, it amounted to 61%, 95% CI 47-73%. A statistically significant difference in the values of all oscillometry parameters was registered depending on the spirometric COPD stage. In COPD patients, all the three procedures were moderately correlated to the severity of dyspneic symptoms.</p> <p>In conclusion, there is a moderate correlation of impulse oscillometry to spirometry and body plethysmography in asthma and COPD patients. Impulse oscillometry correlates better to body plethysmography than to spirometry. The correlation of the three procedures increases with the severity of the airway obstruction. The complementary application of these three procedures provides a more accurate assessment of the respiratory function in asthma and COPD patients.</p>

Accepted on Scientific Board	22. 05. 2012.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Nevena Sečen, MD., Ph.D. Member: Đorđe Považan, MD.,Ph.D. Member: Biljana Zvezdin, MD., Ph.D. Member: Vesna Kuruc, MD., Ph.D. Member: Zorica Lazić, MD., Ph.D.

SADRŽAJ

Sadržaj

1.0. Uvod	1
1.1.1. Metode merenja plućne funkcije	1
1.1.1. Spirometrija	1
1.1.1.1. Istorijski razvoj i principi spirometrije	1
1.1.1.2. Spirometrijski parametri	5
1.1.1.2.1. Statički parametri spirometrije	6
1.1.1.2.2. Dinamički parametri spirometrije	7
1.1.1.2.3. Prediktivne vrednosti	8
1.1.1.2.4. Referentne vrednosti	9
1.1.2. Telesna pletizmografija	10
1.1.2.1. Istorijski razvoj i principi telesne pletizmografije	10
1.1.2.2. Pletizmografski parametri	12
1.1.2.3. Referentne jednačine	13
1.1.2.4. Referentne vrednosti	14
1.1.3. Impulsna oscilometrija	14
1.1.3.1. Razvoj i principi impulsne oscilometrije	14
1.1.3.2. Parametri impulsne oscilometrije	17
1.1.3.3. Referentne jednačine	19
1.1.3.4. Referentne vrednosti	19
1.2. Osnovi plućne ventilacije	19

SADRŽAJ

1.3. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u dijagnostici poremećaja plućne ventilacije	23
1.4 . Astma	25
1.4.1. Definicija astme.....	25
1.4.2. Epidemiologija astme	25
1.4.3. Patofiziologija astme	26
1.4.4. Plućna funkcija u astmi	28
1.5. Hronična opstruktivna bolest pluća	30
1.5.1. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća	30
1.5.2. Epidemiologija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	30
1.5.3. Patofiziologija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	31
1.5.4. Plućna funkcija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.....	32
2.0 Ciljevi i hipoteze	35
3.0. Materijal i metode	36
3.1. Osnovni podaci o uzorku.....	36
3.2. Opšti metod rada.....	36
3.3. Opšti i tehnički aspekti merenja plućne funkcije.....	38
3.3.1. Opšti aspekti.....	38
3.3.2. Tehnički aspekti merenja plućne funkcije	38
3.3.2.1. Tehnički aspekti merenja-spirometrija.....	38
3.3.2.2. Tehnički aspekti merenja-telesna pletizmografija.....	40
3.3.2.3. Tehnički aspekti merenja -impulsna oscilometrija.....	41

SADRŽAJ

3.4. Statistička analiza.....	42
4.0. Rezultati rada	43
4.1. Impulsna oscilometrija kod pacijenata sa astmom.....	43
4.1.1 Opšti i antropometrijski podaci u grupi pacijenata sa astmom.....	43
4.1.2. Stepen kontrole astme	44
4.1.3. Simptomi i znaci bolesti kod pacijenata sa astmom.....	45
4.1.3.1. Simptomi bolesti.....	45
4.1.3.2. Auskultatorni nalaz.....	46
4.1.4. Plućna funkcija kod pacijenata sa astmom.....	46
4.1.4.1. Spirometrijski parametri kod pacijenata sa astmom	46
4.1.4.2. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa astmom	48
4.1.4.3. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa astmom	49
4.1.5. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnom pletizmografijom	51
4.1.5.1. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i spirometrijom kod pacijenata sa astmom.....	51
4.1.5.2. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom	57
4.1.5.3. Korelacija parametara dobijenih spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom.....	58
4.1.6. Stepen slaganja spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u proceni opstrukcije disajnih puteva kod pacijenata sa astmom ...	59
4.1.7. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na simptome bolesti kod odraslih pacijenata sa astmom	63
4.1.8. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na auskultatorni nalaz kod odraslih pacijenata sa astmom.....	65

SADRŽAJ

4.1.9. Povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih tegoba kod odraslih pacijenata sa astmom	66
4.1.10. Impulsna oscilometrija u detekciji opstrukcije na nivou malih disajnih puteva kod pacijenata sa astmom.....	69
4.1.11. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u proceni bronhodilatatornog odgovora kod pacijenata sa astmom.....	70
4.2. Impulsna oscilometrija kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.....	71
4.2.1. Opšti i antropometrijski podaci u grupi pacijenata sa HOBP	71
4.2.2. Stadijumi HOBP.....	72
4.2.3. Simptomi i znaci bolesti kod pacijenata sa HOBP	73
4.2.3.1. Simptomi bolesti.....	73
4.2.3.2. Auskultatorni nalaz.....	74
4.2.4. Plućna funkcija kod pacijenata sa HOBP	75
4.2.4.1. Spirometrijski parametri kod pacijenata sa HOBP.....	75
4.2.4.2. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa HOBP.....	76
4.2.4.3. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa HOBP.....	78
4.2.5. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnompletizmografijom.....	79
4.2.5.1. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i spirometrijom kod pacijenata sa HOBP	79
4.2.5.2. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa HOBP	85
4.2.5.3. Korelacija parametara dobijenih spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa HOBP	87

SADRŽAJ

4.2.6. Stepen slaganja spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u proceni opstrukcije disajnih puteva kod pacijenata sa HOBP	88
4.2.7. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na simptome bolesti kod pacijenata sa HOBP.....	94
4.2.8. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na auskultatorni nalaz kod pacijenata sa HOBP.....	95
4.2.9. Povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih pacijenata sa HOBP.....	95
4.2.10. Impulsna oscilometrija u detekciji opstrukcije malih disajnih puteva kod pacijenata sa HOBP	98
4.2.11. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u proceni bronhodilatatornog odgovora kod pacijenata sa HOBP	99
4.3. Vrednosti impusne oscilometrije u zdravoj populaciji	100
4.3.1. Opšte karakteristike ispitivane grupe.....	100
4.3.2. Prediktivne vrednosti impulsne oscilometrije u populaciji zdravih nepušača	100
4.3.3 Komparacija prediktivnih vrednosti impulsne oscilometrije po Voegel – Smidt -u i izračunatih prediktivnih vrednosti u ispitivanoj populaciji	101
5.0. Diskusija	105
6.0 . Zaključci.....	115
7.0. Literatura	116
8.0. Skraćénice.....	124

1.0. Uvod

1.1. Metode merenja plućne funkcije

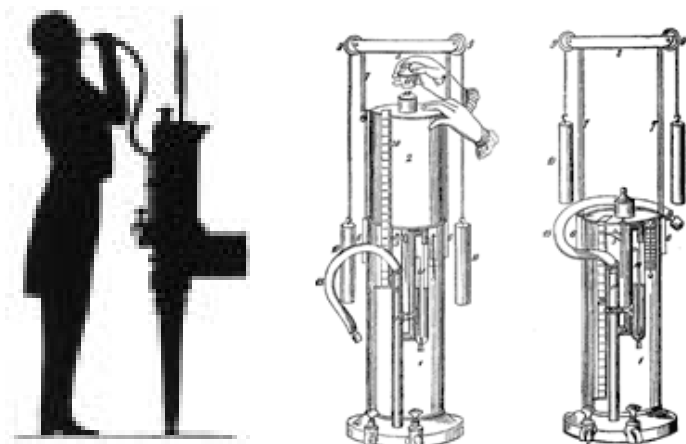
Ispitivanje plućne funkcije je sastavni deo pulmološkog pregleda. Pregled plućne funkcije se koristi za detekciju, procenu težine i prognozu respiratornih bolesti, praćenje efekata terapije, preoperativnu funkcionalnu procenu pacijenata i ocenu radne sposobnosti.

1.1.1. Spirometrija

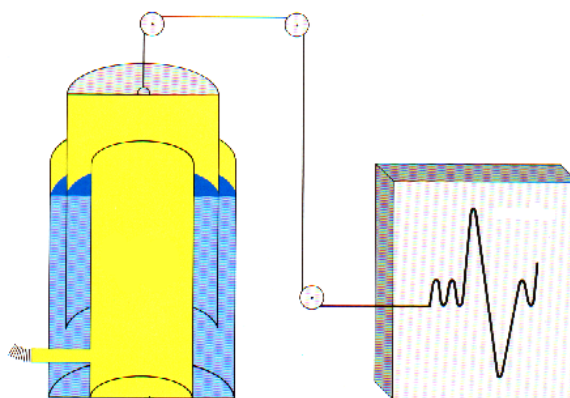
1.1.1.1. Istorijski razvoj i principi spirometrije

Spirometrija je osnovni metod za procenu plućne funkcije. Termin spirometrija nastao je od latinske reči *spirare* (disati) i grčke reči *metros* (mera) i podrazumeva merenje volumena udahnutog, odnosno izdahnutog vazduha u funkciji vremena (1). Prvi eksperiment iz oblasti ventilacije pluća datira iz doba grčkog lekara i filozofa Galena (Galen) (129.-200. godina). Galen je u eksperimentu dao dečaku da diše i izdiše u životinjski mehur, pri čemu nije došlo do značajne promene volumena mehura. Iako se ovo merenje smatra prvim volumetrijskim eksperimentom, Galen nije merio plućne volumene. Prvo merenje disajnog volumena u jednom udahu krajem 17. veka izvršio je italijanski matematičar Đovani Alfonso Boreli (*Giovanni Alfonso Borelli*). Boreli (*Borelli*) je izmerio volumen udahnutog vazduha na osnovu nivoa vodenog porasta u staklenoj cilindričnoj cevi iz koje pacijent udiše zatvorenih nozdrva i promera same cevi. Usled jednostavnosti aparature, ova prva merenja bila su neprecizna i potcenjivala su prave vrednosti disajnih volumena (2). Početkom 18. veka engleski sveštenik Stiven Hejls (*Stephen Hales*) izmerio je sopstveni maksimalni volumen izdahnutog vazduha u mehur koji je iznosio 220 kubnih inča, odnosno 3,6 litara. Ova mera će kasnije biti nazvana vitalnim kapacitetom i izražena je, kao i sva rana merenja plućne funkcije, u odnosu na ambijentalnu temperaturu, pritisak i saturaciju. Iako svoja zapažanja nije koristio u medicinske svrhe, Hejls (*Hales*) je koristeći metodu merenja volumena vazduha na osnovu promene nivoa vode, zasnovanu na Arhimedovom zakonu, dao značajan doprinos kasnijem razvoju vodenog spirometra (2). Početkom 19. veka raste interesovanje za merenje plućnih volumena. Dizajnirani su različiti aparati poput pulmometra Edvarda Kentiša (*Edward Kentish*) iz 1814. godine i Čarlsa Tekreja (*Charles Thackrah*) iz 1831. godine. Merenje disajnih volumena se koristilo sporadično, od strane pojedinaca, prvenstveno u istraživačke svrhe, da bi sredinom 19. veka dobilo na širem značaju zahvaljujući radovima Džona Hačinsona (*John Hutchinson*) (1811.–1860.) koji je

ukazao na klinički značaj spirometrije. Iako su slični aparati ranije dizajnirani i korišćeni, Hačinson (*Hutchinson*) se smatra tvorcem vodenog spirometra (Slika 1.). Vodeni spirometar se sastoji iz zvona zaronjenog u vodeni rezervoar koje se pomera tokom respiracija. Pomeranje zvona se može beležiti putem rotirajućeg bubnja sa graduisanim papirom koji se naziva kimograf, a koji je uveden nešto kasnije, odnosno 1866. godine od strane Seltera (*Saltera*) (Slika 2.).



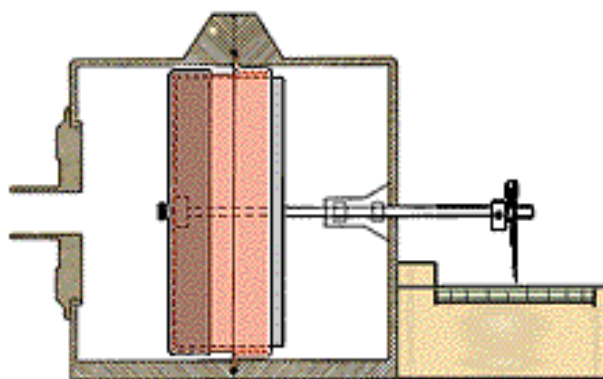
Slika 1. Hačinsonov spirometar



Slika 2. Princip rada vodenog spirometra

Hačinson (Hutchinson) je radeći za osiguravajuću kompaniju uradio preko 4.000 spirometrijskih pregleda kod zdravih pojedinaca i plućnih bolesnika. U svom delu "O kapacitetu pluća i o respiratornoj funkciji sa ciljem uspostavljanja precizne i jednostavne metode otkrivanja

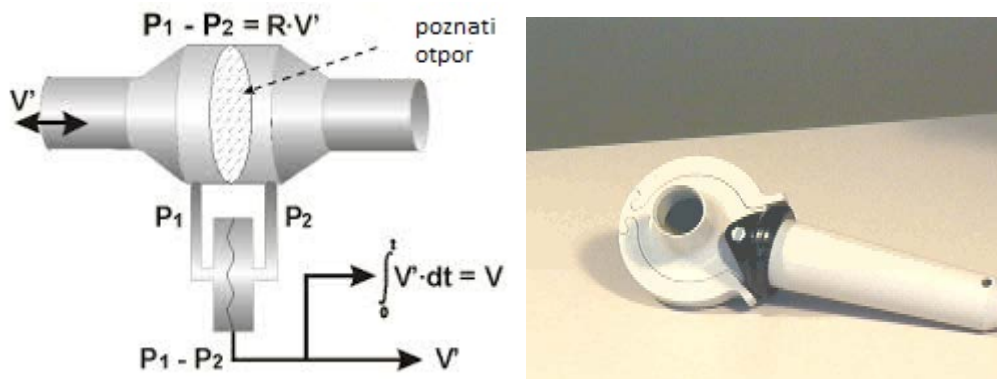
bolesti pluća spirometrom” objavljenom 1846. Godine Hačinson opisuje spirometrijska merenja kod “mornara, vatrogasaca, policajaca, siromaha, zanatlija, vojnika, rvača, štampača, giganata, patuljaka, gospode, devojaka i obolelih slučajeva”. Shodno vremenu u kojem je živeo, većina ispitivanih plućnih pacijenata bolovala je od tuberkuloze pluća. Hačinson je ustanovio veću senzitivnost merenja vitalnog kapaciteta u poređenju sa auskultatornim nalazom u dijagnostici tuberkuloze. Važno je napomenuti da je do ovog zapažanja došlo svega tridesetak godina nakon što je Lenek (*Laennec*) dizajnirao stetoskop, a čak četrdeset godina pre otkrića Kohovog bacila i pedeset godina pre prvog radiograma pluća. Hačinson je prilagodio spirometar svakodnevnom kliničkom radu i prvi uveo pojam vitalnog kapaciteta (VC). Takođe je zabeležio varijabilnost vitalnog kapaciteta u odnosu na uzrast, pol i antropometrijske karakteristike. Zaključio je da vitalni kapacitet pozitivno korelira sa telesnom visinom, a negativno sa godinama života. Hačinson opisuje smanjenje vitalnog kapaciteta u ranim fazama bolesti, te je kao radnik osiguravajućeg društva predložio da se ovaj parametar koristi za predikciju životnog veka. Osamdesetih godina dvadesetog veka Framingemska studija je potvrdila prognostičku vrednost vitalnog kapaciteta kod osoba starijih od trideset godina (3). Nakon Hačinsona, tokom 19. veka došlo je do izvesnih tehničkih modifikacija i pronalaska suvog spirometra, koji je manje glomazan aparat i koji umesto zvona ima klip ili meh, čiji se pokreti pri udahu, odnosno izdahu beleže slično kao kod vodenog spirometra (Slika 3.).



Slika 3. Suvi spirometar

Prvi spirometri bili su kritikovani zbog glomazne aparature i potrebe za dodatnim vremenom kako bi pacijenti i lekari bili edukovani za njihovo korišćenje, tako da i pored dokazane efikasnosti nisu bili u većoj upotrebi sve do druge polovine dvadesetog veka. Industrijska revolucija i potreba za dijagnostikom i praćenjem plućnih bolesti kod radnika, razvoj avijacije i potreba za funkcionalnom procenom avijatičara između dva svetska rata, kao i razvoj grudne hirurgije i potreba za preoperativnom procenom, pobudili su ponovni interes za

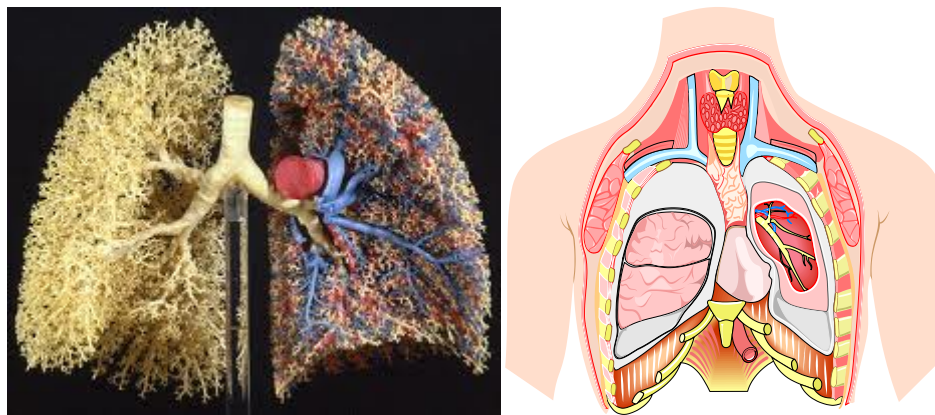
merenjem plućne funkcije. Gotovo nakon jednog veka rezultati Hačinsona u oblasti spirometrije i tada najčešće respiratorne bolesti, tuberkuloze, su ponovo potvrđeni (2). Tridesetih godina dvadesetog veka astma se sve češće prepoznaje kao klinički entitet, a sve češća upotreba cigareta dovodi do porasta broja obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. Barah (*Barach*) 1938. godine objavljuje prve rezultate spirometrije pre i posle aplikacije bronhodilatatora (adrenalina) putem nebulizatora kod pacijenata sa astmom i emfizemom. Kurnan (*Cournand*) i Ričards (*Richards*) 1941. godine opisuju opstruktivni i restriktivni poremećaj ventilacije pluća. Tifenu (*Tiffeneau*) i Pineli (*Pinelli*) u Parizu (1947.) i Gensler (*Gaensler*) u Sjedinjenim Američkim Državama (1951.) nezavisno jedni od drugih opisuju test forsiranog ekspirijumskog volumena kojim mere količinu vazduha izdahnutu u prvoj sekundi (*Forced expiratory volume in first second-FEV1*) i forsirani vitalni kapacitet (*Forced vital capacity-FVC*), mere koje danas predstavljaju osnov dijagnostike i praćenja plućnih bolesti (2). Hajat (*Hyatt*), Šilder (*Schilder*) i Fraj (*Fry*) su realizovali krivulju *protok-volumen* 1958. godine, pomoću pneumotahografa, koja daje grafičku prezentaciju disajnih volumena i protoka, naročito promena u malim disajnim putevima (4). Današnji savremeni spirometri se takođe zasnivaju na merenju protoka, gde je volumen kalkulisani integracijom protoka u funkciji vremena. Najčešće se za tu svrhu koriste spirometri sa pneumotahografom (5). Pneumotahograf meri volumen na osnovu razlike pritisaka preko fiksnog otpora, a zasniva se na Pojzuelovom (*Poiseuille*) zakonu po kojem je, pod kapilarnim uslovima, u čvrstoj cevi, dotok proporcionalan gubitku pritiska po jedinici dužine (Slika 4.). Pneumotahograf je posebno dizajniran u vidu levka kako bi postigao laminarno kretanje i pri visokim vrednostima protoka vazduha (6). U zavisnosti od tipa fiksnog otpora razlikujemo Lili (*Lilly*) pneumotahograf (fina metalna mreža) i Flajš (*Fleisch*) pneumotahograf (niz kapilara raspoređenih paralelno sa mrežom protoka). Danas se najčešće koriste pneumotahografi sa zagrejanom finom mrežom (5). Pad pritiska uzrokovan otporom daje protok koji se transformiše u integrisani volumen po jedinici vremena. Na taj način se dobijaju parametri plućne ventilacije.



Slika 4. Pneumotahograf

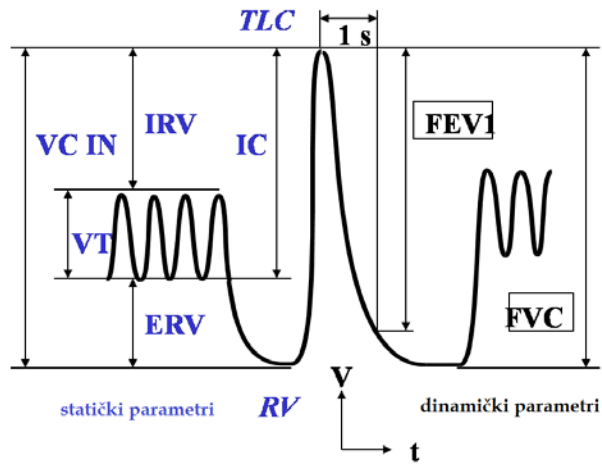
1.1.1.2. Spirometrijski parametri

Pluća predstavljaju kompleksan anatomski prostor (Slika 5.) čiju funkciju idealno želimo da kvantifikujemo sa nekoliko, klinički najrelevantnijih, parametara (5).

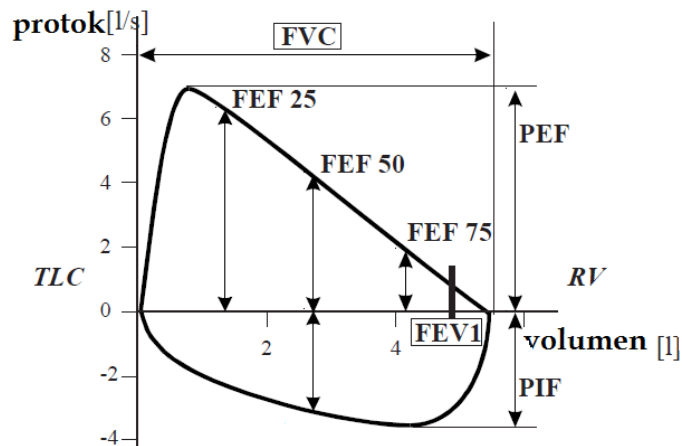


Slika 5. Model i grafički prikaz pluća

Spirometrijsko merenje vrši se uz pomoć spirometra, pri čemu se, tokom merenja, vrednosti prikazuju grafički krivuljama koje se nazivaju spirogrami. Dva osnovna tipa spirograma su volumen-vreme (na Y osi se prikazuju volumeni, dok se na X osi prikazuje vreme) i protok-volumen (na Y osi se prikazuju protoci, a na X osi volumeni) (7). Spirogrami i najznačajniji spirometrijski parametri prikazani su na slikama 6 i 7. Parametri ventilacije pluća mogu biti statički i dinamički.



Slika 6. Spirogram volumen-vreme



Slika 7. Spirogram protok-volumen

1.1.1.2.1. Statički parametri spirometrije

Statički volumeni pluća su određeni metodom na koju ne utiče brzina protoka vazduha. Zbir dva ili više volumena predstavlja plućni kapacitet. Vrednosti volumena i kapaciteta su

izražene u litrama i korigovane su u odnosu na telesnu temperaturu i pritisak zasićen vodenom parom (7-10).

Disajni volumen (Tidalov Volumen, TV) predstavlja zapreminu vazduha koja se udahne ili izdahne tokom jednog respiratornog ciklusa pri mirnom disanju (450-500ml, odnosno 5-7ml/kg telesne težine).

Inspiratorni rezervni volumen (IRV) je maksimalni volumen vazduha koji se može udahnuti nakon kraja mirnog udaha. Rano biva smanjen u patološkim procesima na plućima.

Ekspiratorni rezervni volumen (ERV) je maksimalni volumen vazduha koji se može izdahnuti nakon normalnog izdaha (od nivoa funkcionalnog rezidualnog kapaciteta).

Inspiratorni kapacitet (IC) je maksimalan volumen vazduha koji se može udahnuti iz položaja mirnog ekspirijuma (od nivoa funkcionalnog rezidualnog kapaciteta) i predstavlja zbir TV i IRV.

Vitalni kapacitet (VC) predstavlja promenu volumena vazduha između maksimalnog inspirijuma i maksimalnog ekspirijuma, ili obrnuto, i predstavlja zbir tri osnovna volumena: TV, IRV i ERV. Vitalni kapacitet se može meriti tako što pacijent maksimalno udahne i sporo, dugo i kompletno izduva vazduh iz pluća, što se naziva spori vitalni kapacitet, ili tako što pacijent lagano izduva sav vazduh iz pluća, a zatim udahne maksimalnu količinu vazduha što se naziva inspiratorni vitalni kapacitet.

1.1.1.2.2. Dinamički parametri spirometrije

Dinamički parametri spirometrije zavise od brzine protoka vazduha. Po definiciji protok zavisi od otpora ali i mišićne snage i svojstava zida grudnog koša (7-9, 11).

Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) je najznačajniji dinamički parametar spirometrije i predstavlja volumen vazduha izdahnut u prvoj sekundi nakon maksimalnog inspirijuma. Izražava se u litrama. Danas FEV1 ima centralnu ulogu u dijagnostici i praćenju plućnih bolesti.

Forsirani vitalni kapacitet (FVC) predstavlja volumen vazduha koji se može izdahnuti manevrom forsiranog ekspirijuma nakon maksimalnog udaha. Izražava se u litrama, i danas uz FEV1 predstavlja najvažniji parametar koji se koristi za izračunavanje odnosa FEV1/FVC.

FEV1 i FVC se koriste za izračunavanje Tifenu (*Tiffeneau*) indeksa. Prvobitno određivan kao odnos FEV1/VC, danas se sve češće određuje kao FEV1/FVC i predstavlja procenat forsiranog vitalnog kapaciteta koji se može izdahnuti u prvoj sekundi. Zdrava osoba u proseku može izdahnuti 75-80% FVC u prvoj sekundi. Vrednosti manje od 70% smatraju se dijagnostičkim za opstrukciju disajnih puteva i granična su vrednost većine laboratorija za procenu plućne funkcije.

Vršni ekspiratorni protok (PEF) je maksimalan protok postigut tokom forsiranog ekspirijuma, nakon maksimalnog udaha. Izražava se u l/s. Danas postoje uređaji, takozvani *peakflow* metri, koji se mogu koristiti na terenu, za skrining rizične populacije, ili za praćenje bolesti, najčešće kod pacijenata sa astmom. Kada se za određivanje PEF-a koriste portabilni aparati vrednost se izražava u l/min. PEF izrazito zavisi od saradnje pacijenta.

Forsirani ekspiratorni protok nakon 25, 50 i 75% FVC (FEF 25, 50, 75%) predstavlja protok vazduha u srednjem delu forsiranog ekspirijuma. Obično se izražava u diskretnim vremenskim intervalima (FEF 25, 50, 75%) pri čemu procentualna vrednost pokazuje procenat izdahnutog FVC (7), a može se izraziti i kao prosečna vrednost protoka FEF₂₅₋₇₅. Merenje forsiranog ekspiratornog volumena zahteva maksimalni napor pacijenta i ima visoku varijabilnost. Oslanja se na validnost FVC manevra i izražava se u l/s. Apsolutne vrednosti uzimaju se, po pravilu, iz nalaza sa najboljim zbirom FEV1 i FVC tokom ponavljanih manevara, koji ne mora biti najrepresentativniji u odnosu na FVC. Zbog visoke varijabilnosti FEF₂₅₋₇₅ mora biti meren sa tačnošću ±5% ili 0.200 ml/s. Zamor tokom pregleda i pušenje mogu lažno smanjiti vrednosti FEF, te iako indikativan za promene u malim disajnim putevima, ovaj test se ne smatra zlatnim standardom za postavljenjem dijagnoze bolesti malih disajnih puteva, već zahteva dalju pulomološku obradu.

1.1.1.2.3. Prediktivne vrednosti

Izmerene spirometrijske vrednosti izražavaju se u apsolutnim i relativnim vrednostima. Relativne vrednosti izražene su kao procenat predviđenih vrednosti za odgovarajući uzrast, pol, visinu i etničku pripadnost. Predviđene vrednosti su izvedene na osnovu ispitivanja plućne funkcije kod zdravih pojedinaca. Referentne jednačine koje služe za predikciju predviđenih vrednosti su najčešće NHANES III prediktivne jednačine (*National Health and Nutrition Examination Survey*) koje su zvanično preporučene od strane ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) i koristi se u zemljama Severne Amerike i delom Evrope, ili referentne jednačine Evropske Komisije za uglj i čelik (*European Community Coal and Steel standards, ECCS*), koje se još uvek koriste u većini evropskih zemalja, a koje se

koriste i u našem centru (12-15). Ove jednačine su inkorporirane u softver aparata. Za pravilnu interpretaciju plućne funkcije, veoma je važno poznavanje prediktivnih jednačina koje se koriste u laboratoriji. Pojedini centri imaju sopstvene referentne jednačine, specifične za populaciju u skladu sa ranijim preporukama ATS. Tokom prethodnih nekoliko godina, publikovano je više od 10 različitih prediktivnih jednačina za spirometriju, većinom u populaciji bele rase (16-26). Iako lokalne prediktivne jednačine imaju prednost manje biološke i analitičke varijacije (dizajnirane su za datu populaciju, u uslovima i tehničkom opremom karakterističnim za laboratoriju), one su nepraktične jer zahtevaju veliki broj zdravih ispitanika i mogu dovesti do diskrepance između nalaza različitih laboratorija (27). Sa druge strane, NHANES III prediktivne jednačine obuhvatile su veliki, slučajni uzorak populacije različitog uzrasta i etničke pripadnosti sa rigoroznom kontrolom kvaliteta merenja, te su preporučene od strane ATS. Međutim, implementacija NHANES III prediktivnih jednačina u Sjedinjenim Američkim Državama dovela je do značajnih razlika kako u detekciji, tako i u klasifikaciji stepena težine ventilatornih poremećaja (28). U novije vreme prepoznata je diskrepanca u prediktivnim vrednostima za kasnu pedijatrijsku i ranu odraslu populaciju, te nedostatak kontinuiteta u predviđenim jednačinama za ovaj uzrast (18). Takođe, većina prediktivnih jednačina (među kojima i ECCS) podrazumeva linearnu zavisnost parametara plućne funkcije i uzrasta. Biološki, plućna funkcija se povećava tokom adolescencije i rane mladosti, da bi nakon 25 godine života došlo do blagog pada vrednosti parametra plućne funkcije (29). Imajući u vidu navedene limitacije, kao i napredak statističkih metoda koji omogućavaju modeliranje složenih bioloških modela, tokom 2012. godine, pod pokroviteljstvom *Global Lung Initiative (GLI)*, predstavljene su referentne jednačine za sve dobne uzraste dobijene na uzorku od 31, 856 muškaraca i 42, 331 žena iz 33 zemlje širom sveta (30). Projekat GLI ustanovljen je 2008. godine, a podržan je od strane Evropskog respiratornog udruženja kao operativna grupa 2010. godine i rezultirao je brojnim publikacijama iz oblasti plućne funkcije (12-15, 29-31). Iako još uvek nisu široko komercijalno dostupne, smatra se da će ove referentne jednačine postati evropski standard.

1.1.1.2.4. Referentne vrednosti

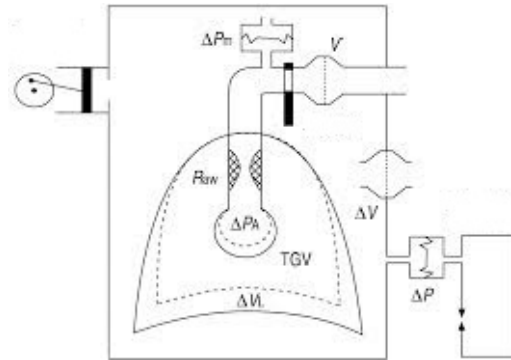
Referentne vrednosti najčešće su iskazane kao procenat prediktivnih vrednosti, gde su prediktivne vrednosti izvedene na osnovu prediktivnih jednačina. Prediktivna vrednost iznosi 100%, dok se pretpostavlja da varijabilnost parametara plućne funkcije kod zdravih subjekata ima standardnu devijaciju (SD) od 10%. S obzirom da se kao kriterijum normalnosti uzimaju vrednosti u zdravoj populaciji između 2,5 i 97,5 percentila, a koje su jednake srednjoj vrednosti $\pm 2SD$, normalne vrednosti iznose 80-120%. Ova kalkulacija je validna samo ukoliko je $SD \pm 10\%$ za sve parametre spirometrije, što u praksi često nije slučaj. Kako bi se ovaj matematički

nedostatak prevazišao uveden je pojam donje i gornje granice normalnosti, definisane kao peti percentil distribucije koji odgovara Z vrednosti od ± 1.64 , što znači da se gornja i donja granica normalnosti kalkulišu uz pomoć prediktivne vrednosti, SD posmatrane varijable i Z skora (± 1.64)(11, 32). Iako se u kliničkoj praksi i dalje najčešće koristi procenat prediktivnih vrednosti za određivanje “normalnosti” parametara plućne funkcije, koji je uvršten i u vodiče dobre kliničke prakse, savremeni aparati za plućnu funkciju najčešće, pored procenta prediktivnih vrednosti, daju uvid u donje i gornje granice normalnosti.

1.1.2. Telesna pletizmografija

1.1.2.1. Istorijski razvoj i principi telesne pletizmografije

Reč pletizmografija potiče od grčke reči *plethusmos* (povećanje), odnosno *plethora* (punoća) i *graph* (pisanje)(33). Upravo osnovna funkcija telesne pletizmografije jeste merenje plućnih volumena koji mogu biti smanjeni kod restriktivnih bolesti, odnosno povećani u slučaju hiperinflacije pluća. Druga karakteristika plućne funkcije jeste merenje otpora u disajnom sistemu pri mirnom disanju. Već tokom 18. veka opisani su eksperimenti koji su preteča pletizmografije Burhav (*Boerhaave*), a u kojima je od pacijenta zaronjenih u vodu do iznad ramena traženo da maksimalno udahnu, a potom je meren nivo porasta vode nakon „dilatacije grudnog koša“. Vek kasnije (1882.), Eduard Fliger (Eduard Pfluger) konstruiše “pneumometar”, a 1868. Bert je izveo prvo eksperimentalno merenje pletizmografije celog tela (2). Telesni pletizmograf su u kliničku praksu uveli Artur Duboa (*Arthur B. DuBois*) i Džulijus Komro (*Julius H. Comroe Jr.*) 1956. godine prepoznavši njegovu ulogu u merenju intartorakalnog gasnog volumena i endobronhijalnog otpora. Aparat zasniva merenje na Bojl-Mario-ovom (*Boyle-Mariott*) zakonu, po kojem su unutar zatvorenog sistema pritisak i volumen inverzno proporcionalni pri konstantnoj temperaturi ($P \cdot V = \text{const}$)(33). Stoga, kada u zatvorenoj komori, pri konstantnim uslovima pacijent pokuša da ostvari inspirijum protiv okluzije dolazi do blagog povećanja plućnog volumena, koji smanjuje volumen vazduha u komori, što posledično dovodi do povećanja pritiska u komori. Sa druge strane, promene u plućima gde se količina vazduha povećava su inverzne. Savremeni pletizmografi podrazumevaju da pacijent u zatvorenoj komori diše spontano kroz pneumotahograf. Transdjuser je postavljen ispred šatera koji pri pokušaju udisaja zatvara disajni put. Respiratorni napor generiše pritisak na nivou usta koji predstavlja aproksimaciju alveolarnog pritiska. U isto vreme, pokreti grudnog koša uzrokuju promenu volumena vazduha u kabini (Slika 8.).



Slika 8. Telesna pletizmografija

TGV-torakalni gasni volumen, V volume kabine, VL-volumen pluća, PA-alveolarni pritisak, Raw-rezistanca disajnih puteva, V'-respiratorni protok

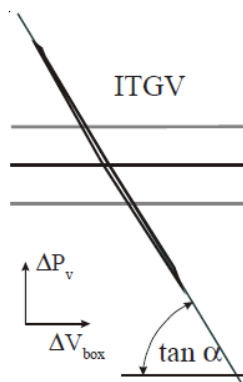
Znajući promene oba pritiska i volumen komore, volumen u plućima se može izračunati (7, 33, 34):

$$PA * TGV = (PA - \Delta PA) * (TGV + \Delta V)$$

$TGV = (PA - \Delta PA) * (\Delta V / \Delta PA)$, gde je ΔPA zanemarljivo u odnosu na PA, te je

$$TGV = \Delta V / \Delta PA * (P_{amb} - P_{H_2O})$$

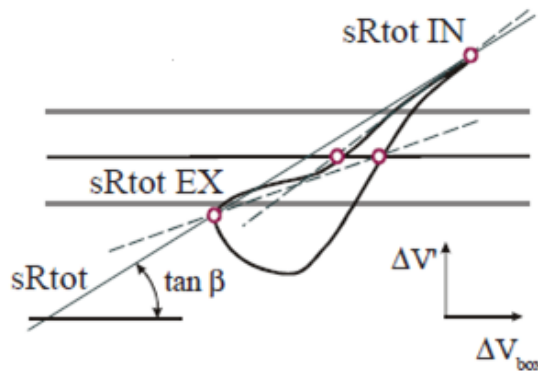
Grafički predstavljeno ITGV je prikazan kao promena pritiska na nivou usta i promena volumena vazduha (Slika 9.). Matematički, tangens ugla α je jednak $\Delta P / \Delta V$. Stoga su vrednosti $ITGV = 1 / \tan \alpha$.



Slika 9. Merenje intratorakalnog gasnog volumena

Važno je napomenuti da pletizmograf meri količinu vazduha u plućima, bez obzira da li je vazduh u komunikaciji sa vazdušnim putevima, kao i da meri količinu vazduha u abdomenu, koja je, obično, zanemarljiva (33).

Drugi važan parametar koji dobijamo telesnom pletizmografijom jeste endobronhijalni otpor. Pletizmografija meri vrednosti specifičnog otpora. Tokom pregleda, pacijent mirno diše, pri čemu se protok vazduha kontinuirano beleži putem pneumotahografa i prikazuje na X-Y grafikonu koji prikazuje promenu volumena pri kompresiji i dekompresiji toraksa (Slika 10). Iskazano formulom $sRt = \Delta V / \Delta V'$ ($P_{amb} - P_{H_2O}$), odnosno imajući u vidu grafički prikaz, $sRt = 1 / \tan \beta$ (34).



Slika 10. Merenje specifičnog endobronhijalnog otpora

Vrednosti endobronhijalnog otpora (Rt) se najčešće koriste u praksi, a predstavljaju kalkulisanu vrednost i jednake su količniku specifičnog otpora i ITGV:

$$Rt = sRt / ITGV = \tan \alpha / \tan \beta = \Delta P * \Delta V_{box} / \Delta V_{box} * \Delta V$$

1.1.2.2. Pletizmografski parametri

Intratorakalni gasni volumen (ITGV) predstavlja količinu vazduha koja ostane u plućima nakon mirnog ekspirijuma. Ovaj parametar sadrži ventilirani, ali i neventilirani, zarobljen vazduh u plućima, kao i intraabdominalni vazduh koji ne učestvuje u ventilaciji. Ovaj parametar odgovara funkcionalnom rezidualnom kapacitetu (FRC) koji se meri dilucionim tehnikama, osim u slučaju slabe komunikacije gasa sa disajnim putevima, odnosno označava apsolutni volumen gasa u toraksu na nivou FRC, te se naziva i FRCpleth, odnosno jednak je $ERV + RV$ (7, 10).

Specifični otpor u disajnim putevima (sRt) je mereni otpor, definisan pravom linijom koja spaja maksimalnu promenu volumena tokom inspirijuma i ekspirijuma. SRt se izražava u kPa*s i ne predstavlja otpor u klasičnom smislu. Osetljiv je na promene u malim disajnim putevima, ali sa druge strane, merenje sRt podleže značajnoj varijabilnosti jer u obzir uzima ekstremne vrednosti tokom inspirijuma i ekspirijuma (34).

Endobronhijalni otpor (Rt) je najčešće korišćen parameter za procenu opstrukcije pri pletizmografskom pregledu. On je matematički izveden na osnovu vrednosti sRt i ITGV te je za njegovu validnost neophodno adekvatno merenje oba parametra. Rt je definisan kao gubitak pritiska u respiratornom sistemu po jedinici protoka i vezan je prvenstveno za stanje u centralnim disajnim putevima, približno od prve do 8 generacije (34).

Pored ovih osnovnih parametara, telesna pletizmografija omogućava izračunavanje RV i TLC koji uz ITGV predstavljaju apsolutne plućne volumene.

Rezidualni volumen (RV) je volumen vazduha koji ostaje u plućima nakon maksimalnog izdaha i ne može se izbaciti forsiranim manevrom. Mera je hiperinflacije pluća. Izračunava se na osnovu razlike ITGV i ERV, te validnost RV zavisi od validnosti merenja ITGV i ERV (10).

Totalni plućni kapacitet (TLC) predstavlja volumen vazduha koji se u plućima nalazi u momentu maksimalnog inspirijuma, odnosno predstavlja zbir VC i RV, odnosno sva četiri volumena TV, IRV, ERV i RV. Smanjenje TLC posledica je restriktivnih bolesti (smanjenje VC), dok je povišena vrednost znak hiperinflacije pluća (visok RV)(10).

Navedeni volumeni se ne mogu odrediti standardnom spirometrijom. Upotrebom dilucionih metoda sa gasom helijumom može se dobiti uvid u vrednosti ovih parametara. Međutim, vrednosti nisu identične pletizmografskom merenju jer pletizmografija meri količinu vazduha u plućima i u nekomunikantnim alveolama, te se nalazi mogu koristiti i komplementarno, u dijagnostičke svrhe (7).

1.1.2.3. Referentne jednačine

Nekoliko različitih prediktivnih formula je predloženo za pletizmografske parametre kod odraslih pacijenata. Budući da je pletizmografija značajno manje zastupljena u praksi od spirometrije i da je rezervisana za specijalizovane laboratorije, postoji i manje podataka o vrednostima pletizmografskih parametara u zdravoj populaciji. Zvanične referentne jednačine koje koristi i naš centar su preuzete iz ECCS vodiča iz 1993. godine, Kvejniera (Quanier) i saradnika. Ova granica potiče iz merenja pletizmografskih parametara kod zdravih ispitanika sedamdesetih godina prošlog veka, pri čemu je merenje vršeno pri mirnom disanju (tidalovim

volumenima). Pored navedenih, softver proizvođača često nudi i druge referentne jednačine, poput Ulmerovih (10, 34).

1.1.2.4. Referentne vrednosti

ECCS kriterijumi za povišene vrednosti R_t su definisane fiksnom vrednošću, 0.3 kPas/l (gornja granica normalnosti i za muškarce i za žene). Ulmer (*Ulmer*) i saradnici definisali su gornju granicu kao 0.35 kPas/l. Za decu, u upotrebi su posebne, Zapletalove (*Zapletal*) jednačine. Vrednosti specifičnog otpora takođe su date kao fiksna granična vrednost, a razlikuju se kod muškaraca 1.18 kPas i žena 0.96 kPas. Vrednosti ITGV, RV i TLC određuju se u apsolutnim vrednostima (l), a zatim porede sa prediktivnim vrednostima koje se, slično spirometrijskim, zasnivaju na uzrastu, polu i visini. U zavisnosti od laboratorije, graničnim vrednostima se smatraju vrednosti koje su manje, odnosno veće od 5 percentila, ili se vrednosti posmatraju kao apsolutni procenti. Ukoliko se fiksne procentualne vrednosti uzimaju za određivanje patoloških vrednosti, pozitivnim se smatraju vrednosti ITGV i RV veće od 120-140%, odnosno TLC manje od 80% (26, 34-36).

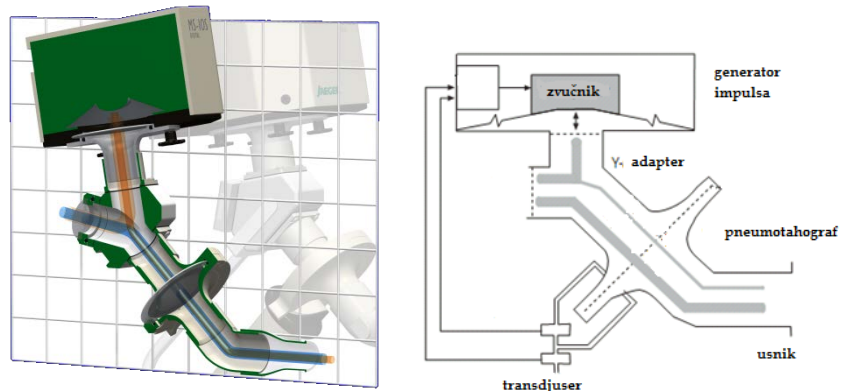
1.1.3. Impulsna oscilometrija

1.1.3.1. Razvoj i principi impulsne oscilometrije

Impulsna oscilometrija je dijagnostička metoda za procenu plućne funkcije pri mirnom disanju. Duboa (*Dubois*) i saradnici su 1956. godine predstavili forsiranu oscilometriju (FOT) kao novi metod za procenu plućne funkcije. Krajem 20. veka bilo je svega oko 50 oscilometrijskih aparata u upotrebi, da bi nakon nepunih 10 godina više od 1500 aparata bilo u kliničkoj upotrebi, prvenstveno u Nemačkoj. Danas se uglavnom koriste impulsni oscilometri (IOS), koji predstavljaju poseban tip oscilometrijskog aparata. Istovremeno raste i broj objavljenih stručnih radova iz oblasti impulsne oscilometrije. Impulsna oscilometrija se, zbog jednostavne procedure, uglavnom koristi u pedijatriji, epidemiološkim studijama i okupacionoj medicini, dok se u laboratorijskim uslovima koristi kao dopuna standardnim, konvencionalnim testovima plućne funkcije (37-44).

Impulsna oscilometrija ne vrši direktno merenje respiratornih pokreta, već se zasniva na činjenici da otpor u sistemu može biti meren koristeći oscilacije vazduha na visokim frekvencama preko promena pritiska i protoka. Aparat, impulsni oscilometar, generiše impulse različitih frekvencija koje se superponiraju na tidalove volumene preko Y adaptera, dok pacijent

mirno diše ambijentalan vazduh preko usnika, pneumotahografa i krajnjeg otopornika (membrane) ($<0.1\text{kPa/s}$). Proksimalna strana pneumotahografa je povezana sa transdjuserom pritiska i protoka (Slika 11). Manipulacija arteficialnim talasima koristeći različite frekventne opsege, može dati uvid u različite delove ventilatornog sistema (41, 43, 45, 46).



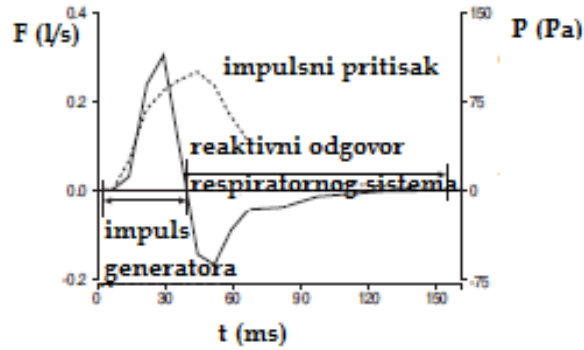
Slika 11. Shematski prikaz impulsne oscilometrije

Impulsna oscilometrija meri respiratornu impedansu (Z_{rs}). Z_{rs} je količnik pritiska i volumena i predstavlja kompleksan otpor koji se sastoji od:

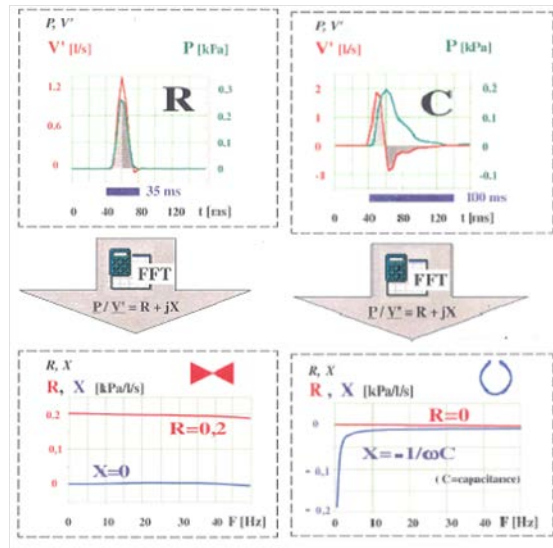
1. Realnog otpora (Rezistance, R) koja predstavlja otpor u konduktivnim disajnim putevima
2. Imaginarnog otpora (Reaktanse, X) koja meri elastična svojstva pluća i zavisi od stanja perifernih disajnih puteva, karakteristika plućnog parenhima i zida grudnog koša

Odnosno, iskazano formulom $Z_{rs}=P/V= R+jX$

Promene pritiska i volumena se registruju odmah, tokom pokreta same dijafragme generatora impulsa (~ 40 ms), a potom i u produženom „reaktivnom vremenu“, do ukupno 160 ms od početka generisanja impulsa (Slika 12.). Promene pritiska i volumena u vremenski diskretnom okviru se brzom Fournijerovom transformacijom pretvaraju u kontinuirane vrednosti otpora i rektanse u zavisnosti od frekvence (Slika 13.).



Slika 12. Impulsna oscilometrija-generisanje i protok impulsa

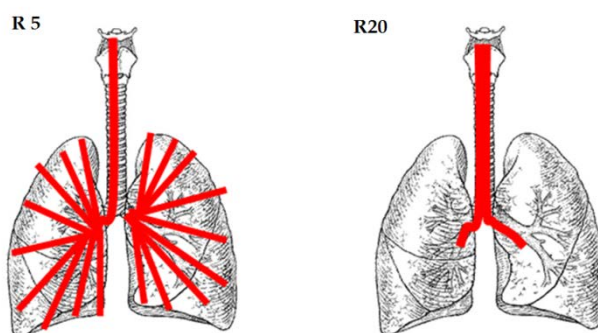


Slika 13. Merenje rezistance i reaktanse pluća impulsnom oscilometrijom

R-rezistanca, C-kapacitansa, X-reaktansa, FFT-brza Fournijerova transformacija

1.1.3.2. Parametri impulsne oscilometrije

Rezistanca (R) predstavlja otpor na nivou proksimalnih i distalnih respiratornih puteva. Proksimalna opstrukcija disajnih puteva uzrokuje povišene vrednosti R nezavisno od frekvence, jer impulsi i na većim i manjim frekvencijama prolaze kroz proksimalne disajne puteve (slika 14.). U slučaju distalne opstrukcije promene R postaju zavisne od frekvence, odnosno registruju se patološke vrednosti samo pri niskim frekvencijama. Kao najznačajniji parametri koriste se rezistanca na 5 herca (R5) koja je mera ukupnog otopora u disajnom sistemu i rezistanca na 20 Hz (R20) koja meri otpor u centralnim disajnim putevima (41, 43, 46).



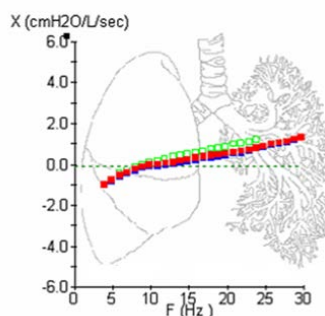
Slika 14. Grafički prikaz rasprostiranja impulsa na 5 i 20 Hz kroz disajne puteve

R5-rezistanca na 5 Hz, R20-rezistanca na 20 Hz

Reaktansa (X) se sastoji iz dve komponente, pozitivnog dela, inertanse (I), koji se povećava sa frekvencijom, i negativnog dela kapacitance (C), koji se smanjuje sa frekvencijom:

$$X = -1/\omega C + \omega I, \text{ gde je } \omega = 2\pi F, C\text{-kapacitansa, } I\text{- Inertansa}$$

Kapacitansa predstavlja mogućnost skladištenja energije (elastična svojstva pluća) koja je neophodna je za pasivnu ekspiraciju. Inertansa je u kliničkom smislu zanemarljiva (Slika 15.) (41, 43, 46).



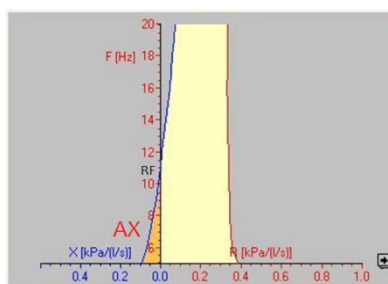
Slika 15. Grafički prikaz reaktanse plućnog parenhima

Rezonantna frekvencija (RF)

Rezonantna frekvencija predstavlja tačku u kojoj su kapacitansa i inertansa jednake, odnosno onu frekvenciju pri kojoj je reaktansa jednaka nuli. Normalne vrednosti u odrasloj populaciji iznose 7-12Hz. Povećane vrednosti RF ukazuju na distalnu obstrukciju ili restriktivni poremećaj ventilacije. Ovaj parameter se ne koristi samostalno za procenu poremećaja plućne mehanike, već se sa reaktantnom areom koristi pri izvođenju dinamskih testova (41).

Reaktantna area (AX)

Reaktantna area je kvantitativni indeks ukupne respiratorne reaktanse X na frekvencijama između 5 Hz i RF. Numerički, AX predstavlja integral reaktanse, a grafički je predstavljen područjem između nulte ose reaktanse i krive reaktanse (Slika 16). Ovaj parametar se, uz RF, koristi pri dinamskim testovima.



Slika 16. Rezonantna frekvencija (RF) i reaktantna area (AX)

1.1.3.3. Referentne jednačine

Referentne jednačine za impulsnu oscilometriju predložene su od strane Vogela (Voegel) i Šmita (Schmidt) i inkorporirane su u vrednosti softvera aparata (46). Ove prediktivne jednačine uzimaju u obzir uzrast i pol ispitanika. Do sada su objavljena dva seta prediktivnih jednačina kod odraslih, i to za japansku i australijsku populaciju, koje pored pola i uzrasta uzimaju u obzir i antropometrijske karakteristike (47, 48), kao i brojne referentne jednačine u dečijoj populaciji (49-53).

1.1.3.4. Referentne vrednosti

Kao referentne vrednosti uzimaju se vrednosti rezistance do 150% prediktivnih vrednosti. Takođe, patološkim vrednostima se mogu smatrati one koje su iznad 1.64 SD, iznad predviđenih vrednosti. Reaktansa se smatra patološkom ukoliko je razlika predviđenih i aktuelnih vrednosti manja od -0.15. Analogno rezistanci, donja granica normalnosti se može izračunati koristeći prediktivnu vrednost umanjenu za vrednost 1,64 SD. Vrednosti rezonantne frekvence kod odraslih osoba iznose 7-12 Hz i povišene su u slučajevima opstrukcije ili restrikcije, ali je uloga RF prvenstveno u trendu odgovora na tokom bronhodilatatornog ili bronhoprovokativnog testa (18, 41, 46-48).

1.2. Osnovi plućne ventilacije

Disajna funkcija se sastoji iz tri elementarna procesa:

1. Ventilacije pluća sa distribucijom
2. Difuzije gasova kroz alveolokapilarnu membranu
3. Perfuzije pluća

Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija daju uvid u stanje plućne ventilacije. Postoje tri osnovna tipa poremećaja plućne ventilacije (4, 8, 54):

1. Opstruktivni poremećaj ventilacije pluća nastaje usled suženja disajnih puteva. U osnovi se nalaze inflamacija, spazam glatkih mišića bronha i kolapsibilnost disajnih puteva, usled astme ili hronične opstruktivne bolesti pluća, što dovodi do povećanja rezistance unutar respiratorne cevi, i smanjenja respiratornog protoka.
2. Restriktivni poremećaj ventilacije pluća uzrokovan je smanjenjem plućnih volumena, pojačanim disajnim radom i neadekvatnom ventilacijom, a uzrokovan je bolestima plućnog parenhima, pleuralnim i ekstrapulmonalnim bolestima, odnosno smanjenjem plućnog parenhima, smanjenom pokretljivošću dijafragme, ograničenim ekskuzijama grudnog koša, ekspanzivnim procesima u grudnom košu i neuromuskularnim bolestima. Kod restriktivnih bolesti potreban je veći pritisak (ΔP) kako bi se postigao isti volumen (ΔV), odnosno smanjena je komplijansa pluća ($C = \Delta V / \Delta P$).
3. Mešoviti poremećaj ventilacije pluća karakteriše prisutvo i opstruktivne i restriktivne komponente.

U disajnom stablu razlikujemo dva osnovna načina strujanja vazduha:

1. Laminarno strujanje vazduha, određeno Hogen-Pojzuelovim (*Hogen-Poiseuille*) zakonom

$$\Delta P = 8l\eta V / \pi r^4,$$

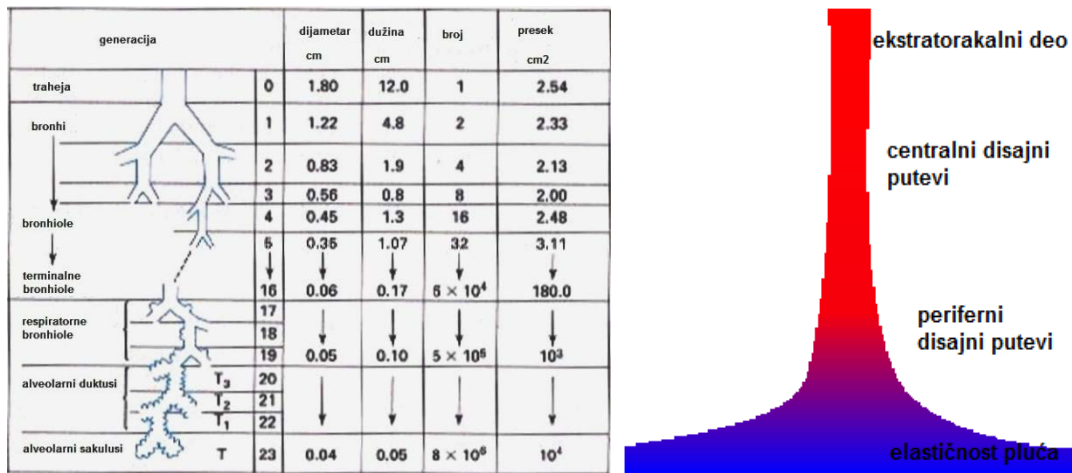
gde je ΔP - pad pritiska, l – dužina vazdušne cevi, η - viskoznost vazduha, V -brzina strujanja vazduha, r -radijus disajne cevi, π -Pi broj.

Reč laminae potiče iz latinskog jezika i označava slojeve, te laminarni protok vazduha zapravo predstavlja slojeve vazduha pri čemu se vazduh bliži centru disajne cevi kreće nešto brže u odnosu na sloj vazduha pri zidu bronha. Odnos između pritiska i protoka pri laminarnom kretanju je linearan. Ovaj način strujanja vazduha prisutan je u malim disajnim putevima.

2. Turbulentno strujanje vazduha karakteriše se kretanjem vazduha u aksijalnom i radijalnom pravcu, odnosno nelinearnim protokom vazduha pri čemu se jedan deo razlike pritiska koristi za radijalno kretanje zbog čega je potrebna veća razlika pritiska da bi se održao protok (55).

Većina parametara koji utiču na strujanje vazduha su konstantni, a strujanje vazduha kroz disajnu cev je u najvećoj meri određena radijusom disajne cevi i brzinom protoka. Kod laminarnog kretanja pad pritiska u disajnoj cevi obrnuto je srazmeran četvrtom stepenu dijametra bronha i proporcionalan brzini strujanja vazduha, dok se pri turbulentnom kretanju vazduha stvara veći otpor, koji zahteva pojačan disajni rad. Turbulentno kretanje vazduha stvara se u traheji, pri grananju disajnih puteva, suženjima i proširenjima disajnog stabla, kao i pri određenom odnosu brzine i dijametra, koji je određen bezdimenzionalnim Rejnoldsovim (*Reynolds*) ($Re=Vpr/\eta$) brojem pri čemu, ukoliko je Re manji od 2000, javlja se laminarni, dok se pri vrednostima većim od 4000 javlja turbulentni protok.

Vajbel (*Weibel*) 1962. godine predstavlja svoj geometrijski model pluća u kojem je disajna cev predstavljena levkom čiji je početni deo približno istog poprečnog preseka, ali nakon četvrte generacije granjanja dolazi do eksponencijalnog porasta respiratorne površine, dostižući na nivou alveola presek od 10, 000 cm^2 (56). Na osnovu Bernulijevog zakona, kretanje vazduha kroz razgranatu mrežu paralelnih cevi smanjuje brzinu protoka tokom inspirijuma i omogućava laminarni protok vazduha, dok su u ekspirijumu promene inverzne. Dihotomni model grananja takođe značajno redukuje rezistancu disajnog stabla povećanjem ukupnog preseka površine (57).

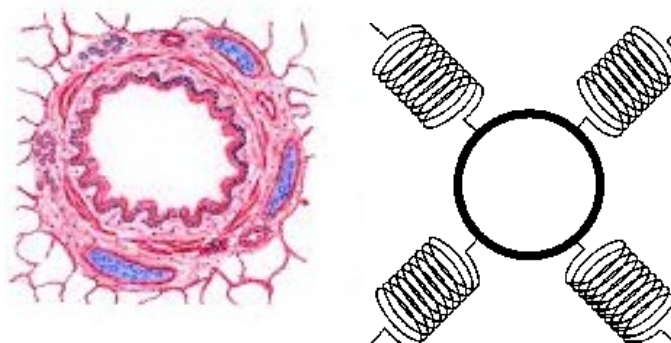


Slika 17. Vajbelov dihotomni geometrijski model pluća

Brzina protoka i otpor u disajnoj cevi zavise od:

1. Promera disajnog puta

Ukoliko posmataramo porečni presek disajnog puta, na njemu razlikujemo hijalnu hrskavicu, koja potpuno nestaje na nivou respiratornih bronhiola, zatim glatku muskulaturu, mukozu, submukozu, kao alveolarne veze sa peribronhijalnim tkivom. Kontrakcija glatke muskulature, hipertrofija, hiperplazija mišićnih ćelija, ćelijska infiltracija i edem sluznice mogu smanjiti promer disajnog puta. Alveolarne veze doprinose stabilnosti promera disajnog puta. Pri kontrakciji glatkih mišića dolazi do elastičnog *recoil* fenomena koji uz subatmosferski pleuralni pritisak stvara vezujuću silu koja teži očuvanju promera disajnog puta. Stoga, pored morfološkog modela disajnog puta, možemo govoriti i o fizičkom modelu koji je prestavljen poprečnim presekom i sistemom opruga koje vezuju spoljni obruč disajnog puta sa plućnim parenhimom (Slika 18.) (58, 59).

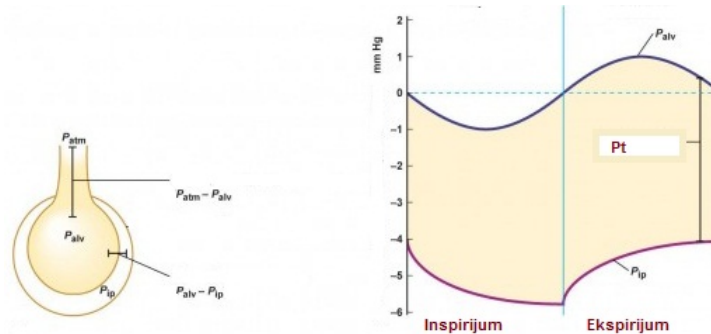


Slika 18. Morfološki i fizički model poprečnog preseka disajnog puta

2. Intraalveolarnog i intrapleuralnog pritiska

Transmuralni pritisak, neophodan da pri statičkim uslovima ostvari odgovarajući volumen jednak je razlici alveolarnog i intrapleuralnog pritiska ($P_T = P_{AL} - P_{IP}$). U slučajevima kada je alveolarni jednak intrapleuralnom pritisku, dolazi do kolapsa pluća usled elastičnog *recoil* efekta, što se javlja kod pneumotoraksa. Ekskurzije grudnog koša u inspirijumu uzrokuju da alveolarni pritisak postane negativan zbog čega se javlja protok vazduha, do momenta kada se alveolarni pritisak izjednači sa atmosferskim. Mišićni rad uzrokuje izraženu negativnost intrapleuralnog pritiska i jednak je proizvodu promene intrapleuralnog pritiska i volumena vazduha ($\Delta V \Delta P_{IP}$) (Slika 19.). Tokom ekspirijuma, pritisak u disajnoj cevi, usled trenja, opada

od alveolarnog pritiska do nule na nivou usta. Tačka u kojoj je pritisak u disajnoj cevi jednak intrapleuralnom pritisku (pritisak u disajnom putu jednak je *recoil* pritisku), odnosno u kojoj su intra i ekstra bronhijalni pritisak jednaki naziva se tačkom jednakih pritisaka (*Equal pressure point-EPP*)(4, 59). Iznad tačke jednakih pritisaka javlja se tendencija kolapsa disajnog puta kojoj se suprotstavljaju hrskavica u većim disajnim putevima i traktione sile u manjim disajnim putevima.



Slika 19. Odnos intraalveolarnog, intrapleuralnog i transmuralnog pritiska u inspirijumu i ekspirijumu

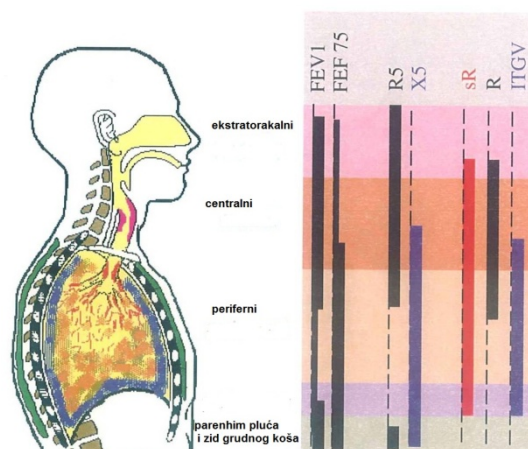
3. Komplijanse i elastičnosti pluća

Transmuralni pritisak izražen prethodno razlikom intraalveolarnog i intrapleuralnog pritiska može se izraziti i na sledeći način, $P_T = P_{AL} - P_{IP} = V/C$, gde je C statička komplijansa pluća i predstavlja promenu volumena pluća pri datom pritisku ($C = \Delta V / \Delta P$). Komplijansa pluća je stoga smanjena kod restriktivnih bolesti: fibroze, atelektaze, pneumotoraksa, plućne kongestije i nedostatka surfaktanta, dok gojaznost i skolioza smanjuju komplijansu zida grudnog koša uzrokujući povećan disajni rad. Smanjena komplijansa prisutna je kod emfizema pluća (8, 58). Elastičnost pluća je inverzno proporcionalna komplijansi i uzrokovana je elastičnim vlaknima i površinskim naponom alveolarne tečnosti. Elastični napon pluća izraženiji je pri većim volumenima.

1.3. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u dijagnostici poremećaja plućne ventilacije

Razumevanje patofiziologije disanja je veoma važno budući da različite metode merenja plućne funkcije mere različite komponente fizičkih procesa tokom disanja, gde svaka od ovih

komponenti specifično zavisi od uticaja ekstratorakalnih, centralnih i perifernih disajnih puteva, plućnog parenhima, elastičnih svojstava pluća i zida grudnog koša. Komparacija parametara dobijenih spirometrijom, telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom u odnosu na anatomske strukture disajnog sistema prikazana je na slici 20.



Slika 20. Komparacija parametara dobijenih spirometrijom, telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom u odnosu na anatomske strukture

Spirometrija meri promenu volumena pluća tokom disanja, pri čemu je osnova spirometrijskog merenja manevar forsiranog ekspirijuma. Forsirani ekspirijum karakteriše limit maksimalnog protoka pri odgovarajućem volumenu pluća, koji se postiže sa umerenim ekspirijumom i koji se daljim respiratornim naporom ne može povećati. Protok se smanjuje sa količinom izdahnutog vazduha tokom manevra tako da na nivou rezidualnog volumena prestaje protok (7). Smanjena komplajansa pluća uzrokuje smanjenje volumena udahnutog vazduha (VC) ali ne dovodi do smanjenja protoka tokom forsiranog ekspirijuma. Sa druge strane, povećana rezistanca disajnog puta, kod opstruktivnih bolesti, dovodi do smanjenja brzine protoka vazduha kroz disajnu cev, odnosno dolazi do smanjenja FEV1, uz očuvane kapacitete pluća (VC i FVC), što rezultira i smanjenim *Tiffneau* indeksom. Gubitak alveolarnog i vezivnog tkiva kod pacijenata sa emfizemom pluća uzrokuje smanjenje elastičnosti pluća koja je glavna pokretačka snaga ekspirijuma, što uz kolapsibilnost disajnih puteva uzrokovanog slabljenjem vezivnog tkiva i poremećajem plućne arhitektonike, takođe dovodi do limitacije ekspiratornog protoka. Na vrednost FEV1 u najvećoj meri utiču dijametar centralnih disajnih puteva, parenhim pluća i zid grudnog koša (forsirani manevar), dok su periferni disajni putevi predstavljeni vrednošću protoka na 25, 50 i 75% vitalnog kapaciteta (4).

Smanjenje dijametra respiratorne cevi uzrokovano bronhokonstrikcijom, inflamacijom i edemom mukoze uzrokuje povišenu rezistencu unutar traheobronhijalnog stabla koja se može

meriti putem telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije. Najveći deo otpora merenog pletizmografijom, zapravo predstavlja otpor na nivou od četvrte do devete generacije bronhijalnog stabla, dok je udeo malih disajnih puteva (prečnika manjeg od 2mm) zanemarljiv, do 10% ukupnog otpora (60, 61). Otpor u disajnom sistemu pada zbog ukupnog povećanja promera respiratorne površine, koja je jasno vidljiva na Vajbelovom modelu pluća. Merenjem rezistance na različitim frekvencijama putem impulsne oscilometrije može se razlikovati centralna od periferne opstrukcije budući da talasi viših frekvenci ne dospevaju do perifernih delova pluća, za razliku od talasa nižih frekvencija (frekventna zavisnost rezistance)(41).

Merenjem intratorakalnog gasnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta pletizmografija može razlikovati opstruktivni od restriktivnog poremećaja ventilacije pluća. Impulsna oscilometrija, sa druge strane, meri reaktansu na niskim frekvencijama, odnosno sposobnost perifernog dela respiratornog trakta da skladišti kapacitativnu energiju. Ona je smanjena kako kod restriktivnih poremećaja usled smanjene komplijanse, tako i kod emfizema usled smanjenja elastične napetosti pluća. Stoga, iako impulsna oscilometrija detektuje parenhimatozni poremećaj, ona nije dovoljna da bi se razlikovao restriktivni poremećaj od hiperinflacije pluća (34, 41).

1.4 Astma

1.4.1. Definicija astme

Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva u čijem nastanku važnu ulogu imaju brojne ćelije i ćelijski elementi. Hronična inflamacija je povezana sa hiperreaktivnošću disajnih puteva koja dovodi do rekurentnih epizoda zviždanja u grudima, osećaja nedostatka vazduha, teskobe u grudima i kašlja, naročito tokom noći i u rano jutro. Ove epizode su obično povezane sa varijabilnom opstrukcijom disajnih puteva koja je reverzibilna spontano ili na primenu terapije (62). Astma predstavlja heterogeni sindrom, unutar kojeg se razlikuju fenotipovi sa različitom ekspresijom i predominacijom kliničkih, patofizioloških i patoloških karakteristika (63, 64).

1.4.2. Epidemiologija astme

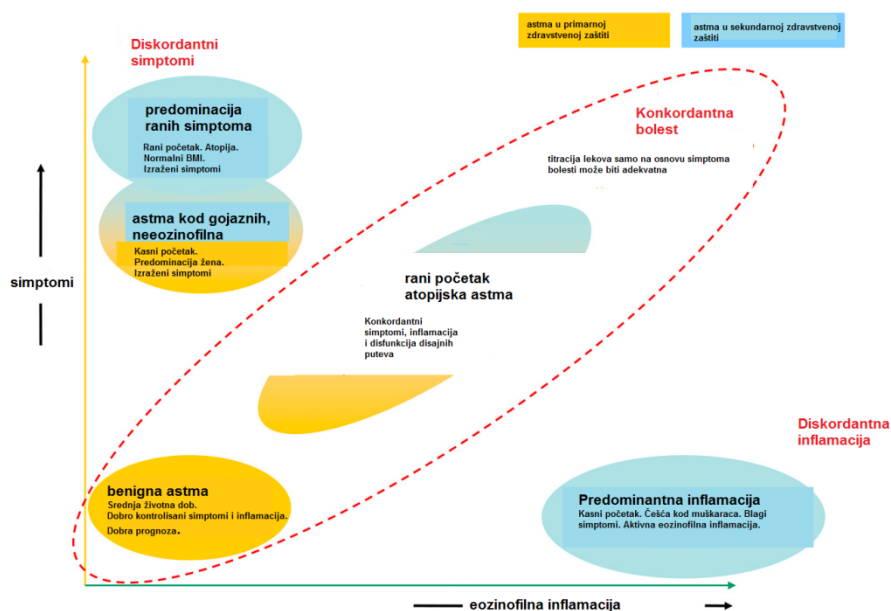
Astma je globalni zdravstveni problem koji pogađa više od 300 miliona ljudi svih životnih doba širom sveta, a procenjuje se da će do 2025. godine od astme oboleti još 100 miliona ljudi (65). U Zapadnoj Evropi gotovo 30 miliona ljudi boluje od astme, dok je prevalencija ove bolesti udvostručena u drugoj polovini dvadesetog veka (66). Skore analize trenda oboljevanja od astme pokazuju da dolazi do stagnacije porasta prevalence, naročito u zemljama sa visokom stopom oboljevanja od astme, kao što je Velika Britanija (67). U Sjedinjenim Američkim Državama prevalenca astme je porasla sa 7.3% u 2001. godini, na 8.4% u 2010. godini, kada je registrovano 25.7 miliona obolelih od astme (68). Prevalenca astme pokazuje varijacije u odnosu na geografsko područje, stepen industrijske razvijenosti i dijagnostički standard (66, 69). Najveću prevalencu astme imaju visoko industrijalizovane (9.4%) i siromašne zemlje (8.2%), dok je prevalenca nešto niža u srednje razvijenim zemljama (5.2%)(62, 70). Prema rezultatima istraživanja zdravstvenog stanja iz 2006. godine, u našoj zemlji oko 2,7% odraslog stanovništva boluje od astme (70). Ako se uzmu u obzir prevalenca astme u zemljama sa sličnom geografskom i socio-ekonomskom situacijom, zastupljenost simptoma astme u našoj populaciji (71) i rezultati spirometrijskog skrininga kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (72), ovaj broj verovatno potcenjuje pravu epidemiološku situaciju u našoj zemlji. Zahvaljući sve većoj industrijalizaciji i urbanizaciji, u zemljama u razvoju se registruje stalan porast prevalence astme, iako precizni podaci za većinu ovih zemalja nedostaju (65). Procenjuje se da u svetu od astme godišnje umre oko 250 000 ljudi, pri čemu stope mortaliteta nisu u direktnoj korelaciji sa prevalencom bolesti (73). U Evropskoj uniji stopa mortaliteta je najveća u Portugalu i iznosi 8.7 na 100 000, a najniža u Holandiji 0.54 na 100 000 stanovnika (66). U Sjedinjenim Američkim Državama, u periodu od 2001. do 2009. godine, zabeležen je blag pad mortaliteta od astme koji je u 2009.godini iznosio 0.14 na 1000 obolelih (68). U protekloj deceniji, zabeležen je značajan pad stope mortaliteta od astme u našoj zemlji, koja je u 2007. godini iznosila 2.5 na 100 000 stanovnika (74). Astma ima značajne socio-ekonomske posledice po pojedinca i društvo i na dvadesetpetom je mestu svih uzročnika gubitka godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (*DALY-Disability adjusted life years*)(75).

1.4.3. Patofiziologija astme

Osnovu patofiziologije astme čine inflamacija disajnih puteva i bronhijalna hiperreaktivnost (62). Astma je uzrokovana genetskim, kao i faktorima spoljašnje sredine (alergeni, virusi, profesionalna izloženost, aerozagađenje) (76). Koncept patogeneze astme

značajno se promenio u poslednjih tridesetak godina, neprestano se nadopunjuje kod različitih fenotipova, kao i razvojem genetskih istraživanja (77). Inflamacija disajnih puteva ima centralnu ulogu u patofiziologiji astme. Inflamacija je rezultat interakcije različitih ćelija i brojnih medijatora. Nakon inhalacije, antigen u disajnim putevima dolazi u dodir sa dendritičnim ćelijama, koje su glavne antigen-prezentirajuće ćelije. Nakon obrade antigena, dendritične ćelije migriraju do regionalnih limfnih čvorova i uzrokuju diferencijaciju Th0 i produkciju Th2 ćelija (77). Th2 ćelije luče citokine uključujući interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5) i interleukin 13 (IL-13). Interleukin 4 i 13 se vezuju za B limfocite koristeći *signal-transduction pathway (STAT-6)*, što uz vezivanje CD40 receptora na B limfocitima sa odgovarajućim ligandom na T limfocitima uzrokuje produkciju IgE antitela (76). IgE antitela se potom vezuju za IgE receptore visokog afiniteta na površini tkivnih mastocita i bazofila u perifernoj krvi, kao i za IgE receptore niskog afiniteta na površini eozinofila, makrofaga i limfocita (76). Pri ponovnom kontaktu sa antigenom dolazi do degranulacije mastocita i oslobađanja bronhokonstriktornih medijatora (histamin, leukotrijeni, prostaglandin D2) i produkcije citokina IL-4 i IL-13. Interleukin 5 u koštanoj srži uzrokuje terminalnu diferencijaciju eozinofila koji migriraju u pluća putem selektina, intracelularnih (ICAM-1) i vaskularnih adhezionih molekula (VCAM-1). IL-4 i granulocitno-makrofagni kolonostimulirajući faktor produžavaju život eozinofila. Nakon aktivacije, eozinofili proizvode inflamatorne medijatore, uključujući leukotrijene i granularne proteine koji dovode do ozlede disajnog puta (77). Inflamacija disajnog puta uzrokuje smanjenje promera disajnog puta kao i povećanu bronhijalnu hiperreaktivnost (78). Kod nekih pacijenata, hronična inflamacija može uzrokovati trajne promene u strukturi disajnih puteva što se naziva remodelingom disajnih puteva (79).

Većina novih lekova za astmu koncipirana su na pretpostavci da Th2 ćelije imaju centralnu ulogu u patofiziologiji astme, te blokiraju TH2 inflamatorni odgovor. Međutim, ovi lekovi pokazuju nekonzistentne rezultate u kliničkoj praksi, najverovatnije usled heterogenosti fenotipova. Prva klinička zapažanja u oblasti astme definisala su dva fenotipa: ekstrinzičnu, alergijsku (IgE posredovanu) astmu koja se obično razvija u detinjstvu, i intrinzičnu, nealergijsku astmu koja se razvija u odraslom dobu. Helder (*Haldar*) i sar. su 2008. godine koristeći klaster analizu, nepristrasno definisali fenotipove astme na osnovu kliničke simptomatologije i inflamatornog profila (Slika 21.) (64). Klaster analiza podrazumeva statistički metod koji kombinuje varijable tako da su subjekti unutar grupe, odnosno klastera, sličniji međusobno nego sa subjektima unutar druge grupe. Klaster analiza Helder i sar. je važna iz dva razloga: prvo, ukazuje da pacijenti kod kojih postoji diskordantnost između kliničke simptomatologije i stepena inflamacije predstavljaju skupinu pacijenata čija se astma teže leči i koji zahtevaju tretman u specijalizovanim institucijama. Drugo, klasteri imaju potencijalnu terapijsku implikaciju, pacijenti koji pripadaju diskordantnim grupama imali su veći benefit od terapije vođene markerima inflamacije, u poređenju sa standardnim terapijskim režimom (64).



Slika 21. Klinički fenotipovi kod odraslih sa astmom

1.4.4. Plućna funkcija u astmi

Dijagnoza astme se često postavlja na osnovu simptoma bolesti. Međutim, merenje plućne funkcije, posebno reverzibilnosti opstrukcije disajnih puteva povećava dijagnostičku preciznost, pogotovu uzimajući u obzir brojna stanja koja se moraju razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi, uključujući sindrom hiperventilacije i panični napad, aspiraciju stranog tela, disfunkciju glasnih žica, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, parenhimatozne bolesti pluća i srčana oboljenja (62). Merenje plućne funkcije je takođe važno budući da pacijenti često ne prepoznaju blaže simptome ili im ne pridaju važnost, pogotovu ukoliko astma dugo traje. Osećaj nedostatka vazduha, težina dispneje i auskultatorni nalaz podložni su subjektivnosti pacijenta i lekara. Konačno, merenje plućne funkcije omogućava uvid u prisustvo, stepen, reverzibilnost i varijabilnost opstrukcije disajnih puteva, odnosno potvrđuje dijagnozu astme (62).

Iako postoje različite metode koje u fizičkom smislu mogu meriti otpor u disajnim putevima, zbog svoje relativne jednostavnosti, portabilnosti i duge upotrebe spirometrija je najzastupljenija i predstavlja preporučeni metod, odnosno “zlatni standard”. Najznačajniji spirometrijski parametri kod pacijenata sa astmom su FEV1, FVC i PEF, a najvažniji kriterijum u dijagnozi astme je reverzibilnost poremećaja disajne funkcije. Reverzibilnost FEV1 arbitrarno

je određena kao porast FEV1 za 12% i 200ml. Reverzibilnost može biti merena petnaest minuta nakon aplikacije bronhodilatatora (4 udaha po 100mcg salbutamola putem MDI sa komorom) ili dve do osam nedelja nakon uvođenja inhalatorne kortikosteroidne terapije (26, 62). Reverzibilnost ne mora biti uvek prisutna kod pacijenata sa astmom, naročito ukoliko pacijent uzima terapiju, odnosno bronhodilatatorni test ima nisku senzitivnost, te se savetuje njegovo ponavljanje tokom različitih poseta (62). Varijabilnost plućne funkcije podrazumeva pogoršanje ili poboljšanje parametara plućne funkcije tokom određenog vremena. Varijabilnost se može meriti tokom jednog dana (diurnalna varijabilnost), između dva dana ili dva meseca. Varijabilnost plućne funkcije najčešće se meri *peak-flow* metrima koji mere vršni ekspiratorni protok (PEF). Jedan od predloženih načina kalkulacije varijabilnosti PEF-a podrazumeva najnižu jutarnju pre-bronhodilatatornu vrednost PEF tokom nedelju dana izraženu kao procenat najbolje vrednosti PEF-a. Iako je FEV1 preporučeni parametar za dijagnostiku astme, porast PEF-a za 20% nakon aplikacije bronhodilatatora, ili diurnalna varijabilnost PEF-a veća od 20% takođe potvrđuju dijagnozu astme (62). U slučaju kliničke sumnje, uz normalne parametre plućne funkcije, potrebno je uraditi nespecifične direktne (histamin, metaholin) i/ili indirektne (manitol, test opterećenja, hipertoni slani rastvor) bronhoprovokativne testove. Za najčešće korišćene, direktne nespecifične bronhoprovokativne testove, dijagnostičkim se smatra pad FEV1 za 20% (59). Bronhoprovokativni testovi su testovi visoke senzitivnosti, ali niske specifičnosti te pomažu da se isključi dijagnoza astme, dok njihova pozitivnost samo potvrđuje hiperreaktivnost disajnih puteva koja je osim kod osoba sa astmom prisutna i u slučaju alergijskog rinitisa, cistične fibroze, bronhiektazija i hronične opstruktivne bolesti pluća (62).

Sve navedene metode za dijagnostiku i monitoring poremećaja disajne funkcije kod pacijenta sa astmom zasnivaju se na spirometrijskom merenju parametara forsiranog ekspirijuma. Iako se spirometrija smatra reproducibilnom metodom, ovaj metod, budući da meri protok, izrazito zavisi od saradnje pacijenta (62). Patofiziološki, kod astme, disajni putevi se sužavaju kao rezultat bronhokonstrikcije, inflamacije i edema mukoze. Ovo sužavanje disajnih puteva takođe povećava otpor i posledično smanjuje maksimalni protok vazduha (7). Otpor u disajnim putevima se može direktno meriti telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom (41, 80). Pozitivan bronhodilatatorni odgovor podrazumeva pad R5 i RF više od 20%, odnosno pad Rt i/ili SRt za 25%. Predloženi kriterijumi za pozitivan bronhoprovokativni test su porast R5 za 50% i/ili pad RF za 40%, odnosno porast Rt za 50 i/ili porast SRt za 100% (34, 41, 81).

1.5. Hronična opstruktivna bolest pluća

1.5.1. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća je bolest koja se karakteriše perzistentnom limitacijom protoka u disajnim putevima koja je obično progresivna, i udružena sa hroničnim inflamatornim odgovorom u disajnim putevima i plućima izazvanog štetnim česticama i gasovima (82).

1.5.2. Epidemiologija hronične opstruktivne bolesti pluća

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije iz 2007. godine, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) pogađa oko 210 miliona ljudi širom sveta, dok je više od tri miliona ljudi umrlo od HOBP u 2005. Godini (83). Procenjuje se da u našoj zemlji oko 300 000 ljudi boluje od ove bolesti (70). U svetu prevalenca HOBP iznosi 4-11%. Prevalenca bolesti raste sa godinama i dva puta je češća kod muškaraca (66, 84, 85). Prema rezultatima istraživanja javnog zdravlja u 2006. godini u našoj zemlji od HOBP boluje 3.6% muškaraca i 4.9% žena (74). Uzimajući u obzir rasprostranjenost navike pušenja u našoj zemlji koja je 2006. godine iznosila 33.6%, kao i zastupljenost simptoma hroničnog bronhitisa u našoj populaciji (71) prevalenca HOBP u našoj zemlji je verovatno potcenjena. Najveći broj pacijenata koji boluju od HOBP i u svetu je nedijagnostikovano (86). Bolest se najčešće otkrije u kasnim stadijumima (GOLD stadijum III i IV; GOLD - *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*)(87). Stope mortaliteta variraju od 6 na 100 000 stanovnika u Grčkoj do 95 na 100 000 stanovnika u Kirgistanu (66). Sa standardizovanom stopom mortaliteta od 19.0 na 100 000 stanovnika u 2007. godini, Srbija se nalazi u grupi zemalja sa srednje visokim rizikom umiranja od HOBP (74). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije HOBP je četvrti vodeći uzrok smrtnosti među hroničnim bolestima (87). Stopa mortaliteta se povećava sa godinama života i stepenom težine bolesti. U Sjedinjenim Američkim Državama rezultati *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)* studije pokazali su da rizik smrtnosti (*hazard ratio-HR*) iznosi 1.4 za pacijente u prvom, 2.04 za pacijente u drugom i 2.7 za pacijente u trećem i četvrtom GOLD stadijumu bolesti. Hospitalni mortalitet iznosi od 2.5-10%, godinu dana nakon hospitalizacije između 23-43%, i čak do 60% pet godina nakon hospitalizacije (88). Za razliku od kardiovaskularnih bolesti, koje su vodeći uzrok smrtnosti u svetu, tokom protekle decenije zabeležen je trend porasta mortaliteta kod pacijenata sa HOBP, a buduće povećanje prevalencije i mortaliteta može se predvideti i u nadolazećim decenijama (89). Projekcije su da će do 2030. godine HOBP biti treći po redu uzrok smrtnosti među hroničnim

bolestima (83, 85). Hronična opstruktivna bolest pluća je na dvanaestom mestu svih uzročnika gubitka godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (DALY), a predviđa se da će se 2030. godine HOBP naći na petom mestu, te da će biti najznačajniji uzrok DALY-ja među respiratornim bolestima.

1.5.3. Patofiziologija hronične opstruktivne bolesti pluća

Patološke promene kod pacijenata sa HOBP su prisutne u disajnim putevima, parenhimu pluća i plućnoj vaskulaturi. Kod pacijenata sa HOBP prisutna je kompleksna alteracija strukture funkcije disajnih puteva u čijoj su osnovi inflamacija, sa povećanim brojem specifičnih inflamatornih ćelija, ćelijska apoptoza, kao i remodeling ekstracelularnog matriksa sa strukturnim promenama disajnih puteva i plućnog parenhima (82). Pacijenti sa HOBP imaju pojačan inflamatorni odgovor na duvanski dim i druge štetne inhalatorne agense što dovodi do influksa inflamatornih ćelija u disajne puteve i plućni parenhim, čijom aktivacijom dolazi do ozlede i poremećenog mehanizma oporavka pluća što rezultira hipersekrecijom mukusa (hronični bronhitis), destrukcijom parenhima (emfizem pluća) i promenama na nivou malih disajnih puteva. Ovaj proces je prisutan i nakon prestanka izloženosti štetnoj noxi, odnosno i nakon prestanka pušenja. U patogenezi HOBP važnu ulogu imaju poremećaj ravnoteže između proteaza i antiproteaza, kao i oksidansa i antioksidansa u plućima (90). Kod pacijenata sa HOBP prisutan je povišen broj neutrofila, makrofaga i limfocita (CD8>CD4) u disajnim putevima, pri čemu je stepen inflamacije u korelaciji sa stepenom opstrukcije disajnih puteva, kao i pojačana produkcija citokina, prvenstveno faktora tumorske nekroze alfa i interleukina 1 i 6 i transformišućeg faktora rasta beta koji uzrokuje fibrozu disajnih puteva (90-92). Mukoza disajnih puteva pokazuje hiperplaziju peharastih ćelija i hipertrofiju žlezda, sa alteracijom mukusnih proteina, pojačanim aciditetom i sniženom aktivnošću antimikrobnih peptida. Pod uticajem štetnih materija i inflamacije dolazi do oksidativnog stresa i produkcije proteaza od strane neutrofilnih granulocita, među kojima su najznačajnije elastaza, katepsin G i proteaza 3. Makrofagi proizvode cistein proteazu, kao i katepsin E, A, L i S. T-ćelije proizvode citokine koji stimulišu produkciju matriks metaloproteinaza 8, 9 i 12 od strane makrofaga. Osim degradacije proteina matriksa, proteinaze imaju ulogu i u oslobađanju citokina i aktivaciji faktora rasta. Nedostatak antiproteaza antitripsina alfa, leukoproteaznih inhibitora i inhibitora metaloproteinaze dovodi do destrukcije plućnog parenhima i razvoja emfizema pluća (90). Ove patološke promene dovode do limitacije protoka u disajnim putevima, zarobljavanja vazduha i progresivne destrukcije disajnih puteva (93).

1.5.4. Plućna funkcija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Dijagnozu hronične opstruktivne bolesti pluća potrebno je razmotriti kod svakog pacijenta kod kojeg postoji otežano disanje, hronični kašalj, produkcija sputum i/ili ekspozicija riziko-faktorima (82). Kod pacijenata sa HOBP postoje brojne funkcionalne abnormalnosti uključujući smanjenje ekspiratornog protoka, povećanu rezistancu disajnih puteva, povećani rezidualni volumen, povećan odnos rezidualnog volumena i totalnog kapaciteta pluća (RV/TLC), smanjen inspiratorni kapacitet, poremećaj ventilacije i ventilaciono-perfuzioni disbalans (93). Važeći vodiči zahtevaju spirometrijsku potvrdu fiksne opstrukcije disajnih puteva iskazanu kao vrednost postbronhodilatatornog $FEV_1/FVC < 0.7$. Ova definicija ima nekoliko nedostataka, prepoznatih i od strane autora aktuelnih smernica. Naime, korišćenje fiksnih vrednosti može dovesti do lažno pozitivnog nalaza kod starijih (94), kao i do lažno negativnih nalaza kod osoba mlađih od 45 godina (95). Da bi se uzeo u obzir uticaj starenja na parametre disajne funkcije, ATS/ERS strategija za interpretaciju plućne funkcije predložila je upotrebu donje granice normalnosti (LLN) umesto fiksnog procenta (26). Koristeći LLN kao zlatni standard, fiksni procenat ima senzitivnost 97.9%, specifičnost 91.2%, pozitivnu prediktivnu vrednost 72% i negativnu prediktivnu vrednost 99.5% (85). U prilog korišćenju LLN govori i činjenica da deo pacijenata sa fenotipovima hroničnog bronhitisa i emfizema nije svrstan u HOBP jer ne zadovoljava kriterijume perzistentne bronhopstrukcije iskazane fiksnom vrednošću. Sa druge strane, LLN se zasnivaju na normalnoj distribuciji, te 5% zdrave populacije klasifikuju kao patološki nalaz. LLN zavise od referentnih jednačina koje se razlikuju u različitim delovima sveta, te bi upotreba LLN zahtevala reviziju postojećih jednačina (96). Uzimajući u obzir navedeno, kao i da se većina preporuka za lečenje HOBP bazira na definiciji koja koristi fiksne vrednosti FEV_1/FVC , a koja je jednostavna za interpretaciju, GOLD autori smatraju da još uvek nema dovoljno dokaza za korišćenje LLN umesto FEV_1/FVC uz obrazloženje da je rizik od pogrešne klasifikacije bolesnika prihvatljiv, a zahtevaju upotrebu postbronhodilatatornih vrednosti FEV_1 kako bi minimizirali varijabilnost (82). Spirometrijska klasifikacija težine opstruktivnog poremećaja ventilacije pluća bazira se na vrednostima postbronhodilatatornog FEV_1 u četiri kategorije uz obavezan kriterijum $FEV_1/FVC < 70\%$ (82):

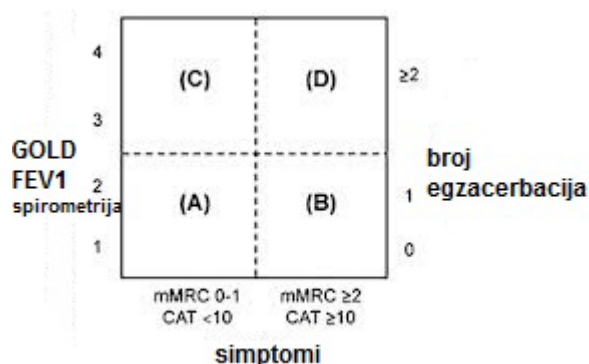
GOLD I: $FEV_1 \geq 80\%$ - lak opstruktivni poremećaj ventilacije

GOLD II : $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ - umeren opstruktivni poremećaj ventilacije

GOLD III : $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ - težak opstruktivni poremećaj ventilacije

GOLD IV: $FEV_1 < 30\%$ - veoma težak opstruktivni poremećaj ventilacije

S obzirom da unutar iste GOLD kategorije pacijenti mogu imati veoma različit funkcionalni status, kao i različitu učestalost egzacerbacija koje su povezane sa pogoršanjem disajne funkcije, zdravstvenog stanja i povišenim mortalitetom, krajem 2011. godine predložena je nova klasifikacija HOPB, koja pored spirometrijskih parametara u obzir uzima broj egzacerbacija u toku prethodne godine i funkcionalni status, iskazan putem modifikovane *Medical Research Council* skale dispneje (mMRC) ili *COPD Assessment* (CAT) testom (Slika 22.) (82).



Slika 22. GOLD klasifikacija HOPB zasnovana na simptomima, spirometrijskoj klasifikaciji i riziku od egzacerbacija

Grupa A predstavlja pacijente sa niskim rizikom i manje simptoma, grupa B pacijente sa niskim rizikom i izraženim simptomima, grupa C pacijente sa visokim rizikom i manje simptoma, dok su u grupi D pacijenti sa visokim rizikom i izraženim simptomima. Iako nova klasifikacija ističe značaj funkcionalnog statusa i sklonosti egzacerbacijama koji imaju i terapijsku implikaciju, ona se i dalje, u velikoj meri zasniva na proceni plućne funkcije, iskazanoj kroz relativne vrednosti postbronhodilatatornog FEV1.

FEV1 predstavlja sveobuhvatni parametar čija vrednost zavisi od opstrukcije u disajnim putevima, komplajantnosti pluća i snage respiratorne musculature (4). Samo na osnovu apsolutnih i relativnih vrednosti FEV1 ne može se razlikovati u kojoj meri je limitacija protoka u disajnim putevima posledica povišenog endobronhijalnog otpora usled inflamacije i remodelovanja disajnih puteva, nasuprot smanjenja elastičnosti pluća kao posledice poremećene arhitektonike plućnog parenhima i hiperinflacije pluća budući da kod HOBP poremećaj ventilacije pluća nastaje kao posledica procesa u disajnim putevima i plućnom parenhimu. Kod pacijenata sa emfizematskim fenotipom, usled oštećenja fibroelastične potke, dolazi do pomeranje tačke jednakih pritisaka na periferiju pluća i kolapsa disajnih puteva pri forsiranom

ekspirijumu (4). Kod pacijenata sa fenotipom hroničnog bronhitisa, zadebljanje mukoze disajnih puteva i prisustvo gustog sekreta dovodi do povećanja plućne rezistancije koja se direktno može meriti telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom, a indirektno spirometrijom, odnosno redukcijom protoka pri forsiranom ekspirijumu (7). Telesna pletizmografija daje uvid u povišene vrednosti endobronhijalnog otpora putem vrednosti ukupnog i specifičnog otpora i hiperinflacije pluća putem ITGV i RV (34). IOS takođe daje uvid u povišene vrednosti ukupnog endobronhijalnog otpora (R5) i otpora u velikim disajnim putevima (R20), kao i u reaktansu (X) koja odražava elastična svojstva pluća (41). Razlika ukupnog otpora i otpora na 20Hz daje uvid u opstrukciju na nivou malih disajnih puteva, koji su često pogođeni u ranim fazama bolesti, a koji se ne mogu adekvatno proceniti spirometrijom, budući da vrednosti 25, 50 i 75% FVC nemaju dovoljnu senzitivnost u proceni stanja malih disajnih puteva (11). Stoga telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija mogu biti od pomoći pri diferencijaciji kliničkih fenotipova HOBP (97, 98).

2.0. Ciljevi i hipoteze

Ciljevi

- 1) Uporediti parametre dobijene impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 2) Utvrditi senzitivnost impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije u detekciji simptoma bolesti kod odraslih pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 3) Utvrditi povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih tegoba kod odraslih pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 4) Utvrditi primenljivost referentnih granica impulsne oscilometrije Vogel (*Voegel*) i Šmita (*Smidt*) u našoj populaciji zdravih nepušača

Hipoteze

- 1) Impulsna oscilometrija je validna metoda i može zameniti spirometriju i telesnu pletizmografiju, kod pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 2) Impulsna oscilometrija je senzitivnija, u poređenju sa spirometrijom i telesnom pletizmografijom, u detekciji simptoma bolesti kod odraslih pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 3) Postoji bolja povezanost parametra dobijenih impulsnom oscilometrijom, u poređenju sa parametrima dobijenim spirometrijom i telesnom pletizmografijom, sa stepenom težine dispnoičnih tegoba kod odraslih pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 4) Referentne vrednosti impulsne oscilometrije predložene od strane Vogel (*Voegel*) i Šmita (*Smidt*) mogu se primeniti u našoj populaciji.

3.0. Materijal i metode

3.1. Osnovni podaci o uzorku

Studija je obuhvatila 200 ispitanika: 100 pacijenata sa astmom i 100 pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Studija je opservacionog karaktera, i predstavlja studiju preseka. Obuhvaćeni su pacijenti koji su upućeni na kontrolni pregled u Centar za patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti tokom 2012. godine.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Odrasli pacijenti (stariji od 18 godina)
- Prethodno dijagnostikovana astma ili hronična opstruktivna bolest pluća

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Pacijenti koji su tokom prethodnih 6 sati koristili kratkododelujuće beta 2 agoniste ili koji su tokom prethodnih 12 sati uzimali dugodelujuće beta 2 agoniste
- Bolesnici koji su lečeni oralnim ili intravenskim kortikosteroidima u proteklih 6 nedelja
- Bolesnici koji daju podatak o bilo kakvoj alergijskoj manifestaciji na inhalatorne bronhodilatatorne lekove
- Bolesnici koji iz bilo kog razloga imaju kontraindikaciju za primenu bronhodilatatornih lekova
- Bolesnici koji ne žele da učestvuju u studiji

U grupi od 200 odraslih zdravih nepušača urađena je validacija referentnih vrednosti Vogela (*Voegel*) i Šmita (*Smidt*) (46) za impulsnu oscilometriju u našoj populaciji. Pod zdravim osobama podrazumevali su se pojedinci koji su u trenutku uključivanja u studiju anamnestički bez tegoba od strane respiratornog sistema, bez podataka o aktuelnim respiratornim bolestima, kao i drugim komorbiditetima. U ovu grupu uključen je deo pacijenata kojima su u pilot studiji validacije referentnih vrednosti odrađeni navedeni pregledi tokom 2010. i 2011. godine.

3.2. Opšti metod rada

Svim pacijentima uzeti su generalni podaci, antropometrijski parametri, podaci o trajanju, simptomima i znacima bolesti. Pacijentima je potom urađena plućna funkcija aparatom Master Screen PTF, Jaeger, Viasys® Healthcare po unapred utvrđenom redosledu: impulsna oscilometrija, telesna pletizmografija, spirometrija. Parametri plućne funkcije

iskazani su kao apsolutne i relativne (u odnosu na predviđene norme za uzrast, pol i visinu) vrednosti. Relevantni podaci uneti su u posebno dizajniran protokol.

Klinička dijagnoza astme potvrđena je na osnovu zvaničnih preporuka za dijagnozu i lečenje astme i HOBP (73, 82). Opstrukcija disajnih puteva utvrđena je na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Spirometrijski nalaz je bio pozitivan ukoliko je odnos forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) bio manji od 70 %, odnosno iskazano formulom: $FEV1/FVC < 70$. Spirometrijska klasifikacija težine opstruktivnog poremećaja ventilacije vršena je u skladu sa vrednostima FEV1: $FEV1 > 80\%$ -lak, $50\% > FEV1 > 80\%$ -umeren, $30\% > FEV1 > 50\%$ -težak i $FEV1 < 30\%$ veoma težak opstruktivni poremećaj ventilacije pluća (82).
2. Telesnom pletizmografijom nalaz je bio pozitivan ukoliko je totalni endobronhijalni otpor (R_{tot}) veći od 0.3 kPa/l/s i/ili ukoliko su izmerene vrednosti specifičnog endobronhijalnog otpora bile veće od 1.1 kPa*s i prediktivnih vrednosti, odnosno iskazano formulom: $R_{tot} > 0.3$ kPa/l/s i/ili $SR_t > 1.1$ kPa*s sa $SR_t > SR_t$ pred. Klasifikacija težine opstruktivnog poremećaja ventilacije vršena je u skladu sa vrednostima R_t i SR_t : 0.3 kPa/l/s $> R_t > 0.6$ kPa/l/s i/ili 1.1 kPa*s $> SR_t > 2.5$ kPa*s -lak, 0.6 kPa/l/s $> R_t > 0.9$ kPa/l/s i/ili 2.5 kPa*s $> SR_t > 5$ kPa*s - srednje težak i $R_t > 0.9$ kPa/l/s i/ili $SR_t > 5$ kPa*s- težak opstruktivni poremećaj ventilacije pluća (99).
3. Impulsnom oscilometrijom nalaz je bio pozitivan ukoliko su vrednosti rezistance na 5 Hz (R_5) bile povišene za više od 50 % u odnosu na prediktivne vrednosti, i /ili ako je reaktansa na 5 Hz manja od -0.15 u odnosu na predviđenu vrednost. Klasifikacija težine opstruktivnog poremećaja ventilacije prikazana je na tabeli 1 (41).

	$X_5 - X_{5pred} < 0.15$	$0.15 < \Delta \leq 0.3$	$0.3 < \Delta \leq 0.6$	$X_5 - X_{5pred} > 0.6$
$R_5 < 150\%$	normalna vrednost	I (blag)	II (umeren)	III (težak)
$150\% \leq R_5 < 200\%$	I (blag)	II (umeren)	III (težak)	III (težak)
$200\% \leq R_5 < 300\%$	II (umeren)	III (težak)	III (težak)	III (težak)
$R_5 \geq 300\%$	III (težak)	III (težak)	III (težak)	III (težak)

Tabela 1. Klasifikacije težine poremećaja ventilacije pluća impulsnom oscilometrijom

3.3. Opšti i tehnički aspekti merenja plućne funkcije

3.3.1. Opšti aspekti

Pre početka testa pacijent ne treba da uzima alkohol (>4h), veliki obrok (>2h), bude podvrgnut većem fizičkom naporu (>30min) ili puši (>1h). Pacijentu je detaljno objašnjen postupak merenja (9).

3.3.2. Tehnički aspekti merenja plućne funkcije

Dnevna kalibracija aparata

-Urađena je redovna kalibracija ambijentalnih uslova, volumena i kabine mernog aparata u skladu sa uputstvima proizvođača i zvaničnim smernicama (1).

Podaci o pacijentu

Pre započinjanja merenja plućne funkcije, nezavisno od metode:

-Uzeti su osnovni podaci o pacijentu uključujući ime, prezime, pol, i datum rođenja. Svi pacijenti u ispitivanju bili su bele rase.

-Izmereni su telesna visina (izražena u cm) i telesna masa pacijenta (izražena u kg).

Relevantni podaci unešeni su u program mernog aparata.

Pozicioniranje pacijenta

- Pacijent tokom testa sedi, sa blago zabačenom glavom.
- Noge su na podu i ne smeju biti prekrštene.
- Odeća mora biti odgovarajuća i ne sme stezati pacijenta.

3.3.2.1. Tehnički aspekti merenja-spirometrija

Spirometrija je rađena u skladu sa ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) preporukama (1).

Procedura

- Ukoliko pacijent ima protezu, ista se po pravilu ne skida, osim u slučaju da je labava i ometa pregled.
- Usnik aparata se postavlja u usta, pri čemu pacijent obuhvata čvrsto usnik usnama između zuba, vodeći računa da ne opstruiše usnik jezikom i ne grize zubima. Potrebno je začepiti nos hvataljkom.
- Pacijent nakon ravnomernog, mirnog disanja, nastavlja izdah do nivoa rezidualnog volumena (RV), a zatim sledi maksimalan, snažan i brz udah manevrom inspiratornog vitalnog kapaciteta (IVC), nakon minimalne pauze (<1s) sledi snažan i brz izdah dok god pacijent može da izduvava vazduh (minimum 6 s).
- Tokom testa neophodno je energično ponavljati instrukcije.
- Potrebno je uraditi najmanje 3 prihvatljiva spirometrijska manevra (obično ne ukupno više od 8).

Kriterijumi kvaliteta

Unutar testa:

1. Spirogrami su bez artefakata (kašalj u prvoj sekundi ekspirijuma, zatvaranje glotisa, rani prekid ekspirijuma, neadekvatan napor, curenje vazduha, opstrukcija usnika).
2. Dobar, eksplozivan start: ekstrapolirani volumen FVC<5% ili 150ml, šta god je veće.
3. Zadovoljavajući kraj testa: ekspirijum duži od 6 s bez promene volumena (<0.025l) tokom ≥ 1 s, (plato na krivulji volumen-vreme).

Između dva testa:

1. Dve najveće vrednosti FVC su unutar 150ml
2. Dve najveće vrednosti FEV1 su unutar 150ml

3. Navedene vrednosti su unutar 100ml za pacijente sa $FVC \leq 1$ l.

Najveći FVC i najveći FEV1 uzimaju se kao reprezentativni. Ostale vrednosti uzimaju se iz manevra sa najboljim zbirom FVC i FEV1(1).

3.3.2.2. Tehnički aspekti merenja-telesna pletizmografija

Procedura

- Pacijent sedi u zatvorenoj kabini najmanje 1 minut radi temperaturne kompenzacije.
- Potom se pacijent priključuje na aparat poštujući pravila vezana za usnik opisana u delu o spirometriji. Potrebno je začepiti nos hvataljkom.
- Pacijent diše normalno kroz usnik, a snimanje započinje automatski. Pri mirnom disanju prvo se registruju krivulje specifičnog volumena koje moraju biti reproducibilne, a FRC konstantan (na spirogramu koji se kontinuirano snima).
- Nakon toga, aktivira se šater koji se automatski pri pokušaju inspirijuma zatvara. Potrebno je da pacijent nastavi sa normalnim disanjem i kada se šater zatvori, što omogućava merenje vrednosti ITGV.
- Po otvaranju šatera pristupa se spirometrijskom merenju (prvo se grafički prikažu ERV i VCIN, a zatim izmere i ostali spirometrijski parametri).

Ispitivanje plućne funkcije telesnom pletizmografijom i spirometrijom prikazano je na slici 23.



Slika 23. Telesna pletizmografija i spirometrija

Kriterijumi kvaliteta

- Potrebno je da krivulje budu pravilne, reproducibilne i zatvorene
- Pri merenju specifičnog otpora snimiti najmanje 5, a pri merenju ITGV najmanje 2 manevra vodeći računa da nema dubokih inspiracija koje mogu uticati na merenje.

3.3.2.3. Tehnički aspekti merenja -impulsna oscilometrija

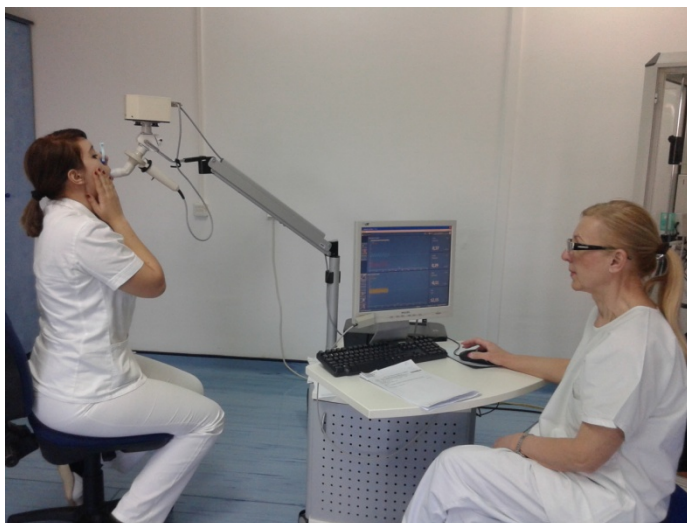
Procedura

- Pacijent se, poštujući pravila o pozicioniranju i usniku, priključi na aparat i pritisne šakama blago obraze.
- Pacijent se mora adaptirati na usnik nakon pokretanja programa.
- Pacijent mirno diše minimum 30 sekundi.

Kriterijumi kvaliteta

- Pregled je bez artefakata.
- Koherenca na 5 Hz je iznad 0.7 , a na 20 Hz iznad 0.9.

Ispitivanje plućne funkcije impulsnom oscilometrijom prikazano je na slici 24.



Slika 24. Impulsna oscilometrija

3.4. Statistička analiza

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednje vrednosti i standardne devijacije, odnosno kao medijane i percentili, u zavisnosti od distribucije. Kategorične varijable su predstavljene kao apsolutne vrednosti i procenti. Značajnost razlika za kontinuirane vrednosti ispitivana je odgovarajućim parametrijskim (t-test) i neparametrijskim (Mann-Whitney U test) testovima, dok je komparacija kategoričkih varijabli vršena χ^2 testom i Fisher Exact testom. Korelacija kontinuiranih vrednosti definisana je na osnovu Spearman -ovih (ρ) koeficijenata korelacije ($\rho \geq 0.75$ odlična korelacija; $0.4 \leq \rho < 0.75$ dobra korelacija; $\rho \leq 0.4$ slaba korelacija). Analiza usklađenosti rezultata spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije iskazanih u vidu kategoričkih varijabli vršena je na osnovu κ (kappa) koeficijenata ($\kappa > 0.75$ odlično slaganje; $\kappa \geq 0.4$ i ≤ 0.75 dobro slaganje; $\kappa < 0.4$ slabo slaganje). Prediktivne vrednosti parametara impulsne oscilometrije u zdravoj populaciji nepušača određene su na osnovu multivarijantne linearne regresije gde su kao nezavisne varijable uvršteni pol, uzrast i antropometrijske karakteristike pacijenata. Za obradu podataka korišćeni su standardni statistički programi (JMP computer software SAS Institute, Cary, NC)

Vrednosti ($p < 0,05$) su smatrane statistički značajnim.

Rezultati su prezentovani tekstualno, tabelarno i grafički.

4.0. Rezultati rada

4.1. Impulsna oscilometrija kod pacijenata sa astmom

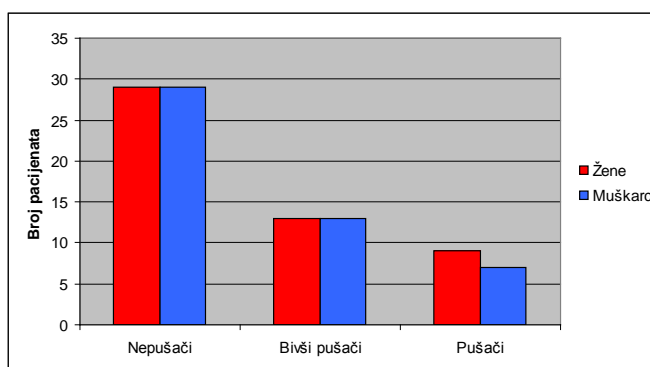
4.1.1 Opšti i antropometrijski podaci u grupi pacijenata sa astmom

Obuhvaćeno je 100 pacijenata sa astmom, 49 muškaraca i 51 žena, prosečne starosti 39 ± 13 godina. Prosečna visina pacijenta iznosila je 173 ± 9 cm, telesna masa 78 ± 17 kg, dok je srednja vrednost indeksa telesne mase iznosila 26 ± 5 kg/m². Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu starosne strukture i indeksa telesne mase između muškaraca i žena. Registrovana je statistički značajna razlika u telesnoj visini i masi (Tabela 2.).

	Godine života	Telesna visina (kg)	Telesna masa (kg)	Indeks telesne mase (kg/m ²)
	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD
Žene	39.8 \pm 12.1	167.1 \pm 6.4	71.2 \pm 16.0	25.5 \pm 5.6
Muškarci	37.5 \pm 14.4	179.0 \pm 6.6	84.9 \pm 15.5	26.5 \pm 4.4
<i>p</i> vrednost	0.37	<0.001	<0.001	0.37

Tabela 2. Antropometrijski podaci kod pacijenata sa astmom po polu

Među ispitanicima bilo je 16 pušača, 26 bivših pušača i 58 nepušača. Među pušačima, prosečan broj godina pušenja iznosio je 15.8 ± 9.7 , odnosno 14 paklo/godina (IQR 6-20). Nije bilo statistički značajne razlike u broju pušača između muškaraca i žena ($p=0.9$) (Grafikon 1.).



Grafikon 1. Pušački status kod pacijenata sa astmom po polu

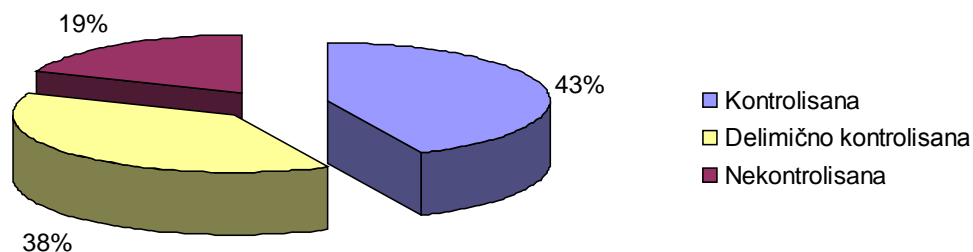
Alergijska astma dokazana je kod 70 ispitanika. Najčešća je registrovana senzitivizacija na sledeće inhalatorne alergene: grinje (35), kućnu prašinu (34), polen korova (40), polen trave (28) i polen drveta (17).

Pridružene bolesti su registrovane kod 72 pacijenta, a najčešće hroničan rinitis (45 pacijenata), hipertenzija (16), konjuktivitis (13), atopijski dermatitis (2), dijabetes (5), aritmije (3), bolesti bubrega (2), angina pectoris (1), maligna bolest (1). Simptome gastroezofagealne refluksne bolesti navelo je 25 pacijenta, dok je GERB dokazana kod 2 pacijenta gastroscopskim pregledom. Pozitivna porodična anamneza u pravcu astme bila je prisutna kod 40% ispitanika.

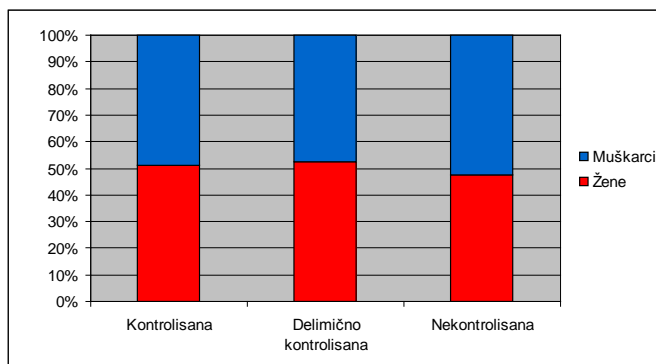
Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 5 godina (IQR 2-12). Najveći broj pacijenata nikada nije hospitalno lečen (66), 22 je lečeno jedan put, a 12 pacijenata 2 ili više puta. Najveći broj pacijenata nije imao egzacerbacije tokom prethodne godine (62), 20 je imalo jednu egzacerbaciju tokom prethodne godine, a 18 dva ili više puta. Jedanaest pacijenata je zahtevalo hospitalni tretman tokom prethodne godine. Najveći broj pacijenata je redovno koristio preporučenu terapiju (97%).

4.1.2. Stepen kontrole astme

Većina ispitanika je imala dobro kontrolisanu (43%), ili delimično kontrolisanu 38 %, dok je 19% pacijenta imalo nekontrolisanu astmu (Grafikon 2). Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu kontrole astme u odnosu na pol (Grafikon 3).



Grafikon 2. Stepen kontrole astme u ispitivanoj grupi

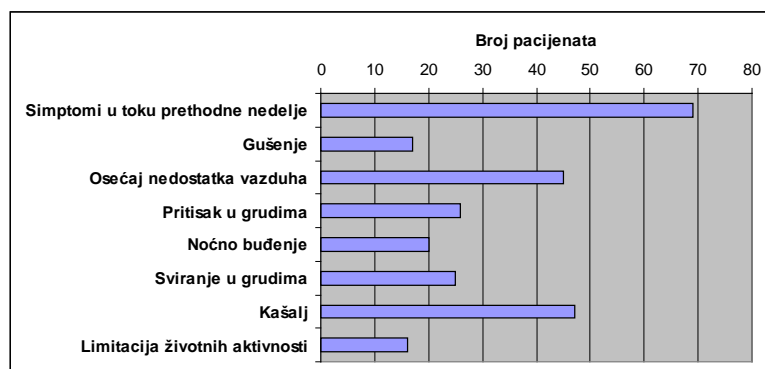


Grafikon 3. Stepen kontrole astme u ispitivanoj grupi u odnosu na pol

4.1.3. Simptomi i znaci bolesti kod pacijenata sa astmom

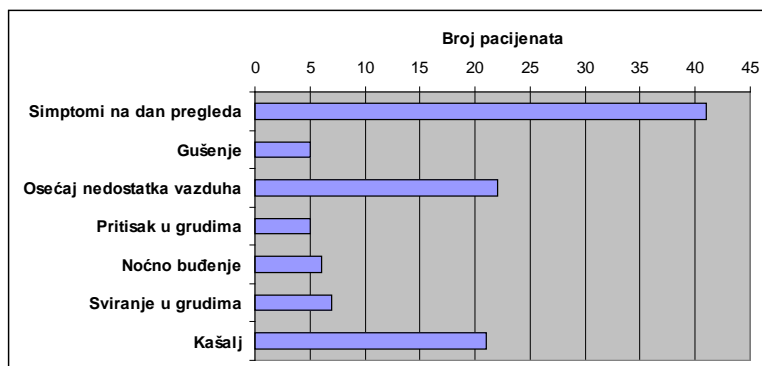
4.1.3.1. Simptomi bolesti

Većina pacijenata (69) imala je tegobe tokom prethodnih nedelju dana. Najčešće tegobe bile su kašalj (47), osećaj nedostatka vazduha (45), pritisak u grudima (26) i noćno buđenje (20) (Grafikon 4a). Kašalj je okarakterisan kao hroničan (duži od 8 nedelja) kod 22 pacijenta.



Grafikon 4a. Simptomi kod pacijenata sa astmom u toku prethodne nedelje

Na dan pregleda tegobe su registrovane kod 41 ispitanika. Najčešće tegobe bile su kašalj (21), osećaj nedostatka vazduha (22), pritisak u grudima (5) i noćno buđenje (6). Osećaj nedostatka vazduha okarakterisan je kao blag kod 16, a kao umeren kod 6 pacijenata. Tegobe u vidu sviranja u grudima na dan ispitivanja registrovane su kod 7 pacijenata (Grafikon 4b).



Grafikon 4b. Simptomi kod pacijenata sa astmom na dan pregleda

4.1.3.2. Auskultatorni nalaz

Disajni zvuk je bio normalan kod 86 ispitanika, dok je kod 14 registrovan oslabljen disajni zvuk. Propradni zvučni fenomeni bili su prisutni kod 19 ispitanika: produžen ekspirijum kod 12, niskotonski zvižduci kod 14 i visokotonski zvižduci kod 6 ispitanika. Pukoti nisu registrovani.

4.1.4. Plućna funkcija kod pacijenata sa astmom

4.1.4.1. Spirometrijski parametri kod pacijenata sa astmom

Vrednosti spirometrijskih parametara prikazane su u tabeli 3.

Prosečna vrednost FEV1 iznosila je 3.34 ± 0.8 l, FVC 4.39 ± 1.1 l i FEV1/FVC $76.72 \pm 9.0\%$. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisani kao FEV1/FVC < 70%) registrovan je kod 19 ispitanika. Kod 9 pacijenata je opstruktivni poremećaj ventilacije bio lakog, dok je kod 10 pacijenata bio umerenog stepena. Vrednosti FEV1 < 80% registrovane su kod 14, a PEF < 80% kod 19 ispitanika.

Spirometrijski parametar	$\bar{x} (\pm SD)$
FEV1 (l)	3.34 (0.80)
FEV1 (%)	94.63 (13.73)
VC (l)	4.45 (1.13)
VC (%)	102.46 (12.96)
FVC (l)	4.37 (1.09)
FVC (%)	104.42 (13.29)
FEV1/FVC (%)	76.72 (9.01)
PEF (%)	94.23 (18.39)
FEF 25%	86.75 (23.17)
FEF 50%	71.32 (23.84)
FEF 75%	59.84 (28.00)
MMEF 25-75%	69.54 (23.61)

Tabela 3. Spirometrijske vrednosti kod pacijenata sa astmom

Nije registrovana statistički značajna razlika u relativnim vrednostima spirometrijskih parametara između muškaraca i žena (Tabela 4).

Spirometrijski parametri	Muškarci $\bar{x} (\pm SD)$	Žene $\bar{x} (\pm SD)$	<i>p</i>
FEV1 (%)	93.36 (12.65)	95.86 (14.71)	0.36
VC (%)	101.40 (12.92)	103.49 (13.03)	0.42
FVC (%)	103.97 (13.26)	104.85 (13.43)	0.74
FEV1/FVC (%)	75.24 (8.48)	78.56 (7.69)	0.05
PEF (%)	93.61 (16.71)	94.82 (20.01)	0.74

Tabela 4. Spirometrijski parametri kod pacijenata sa astmom po polu

4.1.4.2. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa astmom

Parametri telesne pletizmografije prikazani su u tabeli 5.

Prosečna vrednost endobronhijalnog otpora iznosila je 0.21 ± 0.09 kPa·s/l, a specifičnog otpora 0.96 ± 0.45 kPa·s. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisani kao $R_t > 0.3$ kPa·s/l i/ili $SR_t > 1.1$ kPa·s sa $SR_t > SR_{t\text{pred}}$) registrovan je kod 26 pacijenata. Kod većine pacijenata opstruktivni poremećaj ventilacije bio je lakog (24), dok je kod 2 pacijenta bio umerenog stepena. Prosečna vrednost rezidualnog volumena iznosila je 151.38 ± 31.50 %, a intratorakalnog gasnog volumena 140.40 ± 24.67 %.

Parametri telesne pletizmografije	$\bar{x} (\pm SD)$
Rt (kPa·s/l)	0.21 (0.09)
SRt (kPa·s)	0.96 (0.45)
ITGV (l)	4.34 (0.89)
ITGV (%)	140.40 (24.67)
RV (l)	2.72 (0.67)
RV (%)	151.38 (31.50)
ERV (l)	1.62 (0.77)
TLC (l)	7.21 (1.34)
TLC (%)	116.90 (13.50)

Tabela 5. Vrednosti telesne pletizmografije kod pacijenata sa astmom

Nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima parametara telesne pletizmografije između muškaraca i žena (Tabela 6).

Parametri	Muškarci	Žene	p
telesne pletizmografije	\bar{x} (\pm SD)	\bar{x} (\pm SD)	
Rt (kPa·s/l)	0.19 (0.08)	0.22 (0.08)	0.11
SRt (kPa·s)	1.00 (0.47)	0.91 (0.37)	0.32
ITGV (%)	140.39 (25.03)	140.69 (23.18)	0.95
RV (%)	150.93 (30.34)	152.90 (30.74)	0.75
TLC (%)	114.85 (12.44)	119.78 (12.60)	0.06

Tabela 6. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa astmom po polu

4.1.4.3. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa astmom

Parametri impulsne oscilometrije prikazani su u tabeli 7.

Prosečne vrednosti R5 iznosile su 0.37 ± 0.15 kPa·s/l, odnosno $117.63\pm 44.51\%$ iskazano u relativnim vrednostima. Srednja vrednost R20 iznosila je 0.32 ± 0.11 kPa·s/l, odnosno $119.94\pm 41.66\%$ iskazano u relativnim vrednostima. Srednja vrednost reaktanse X5 iznosila je -0.12 ± 0.06 kPa·s/l. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisani kao $R5 > 150\%$) registrovan je kod 28 pacijenata. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisani kao $R5 > 150\%$ i/ili $X5 > X5_{pred} - 0.15$ kPa·s/l) registrovan je kod 32 pacijenta. Kod 7 pacijenata opstrukcija disajnih puteva okarakterisana je kao umerena, dok je u ostalim slučajevima opstrukcija bila blagog stepena.

Parametri impulsne oscilometrije	$\bar{x} (\pm SD)$
R5 kPa·s/l	0.37 (0.15)
R5 (%)	117.63 (44.51)
R20 kPa·s/l	0.32 (0.11)
R20 (%)	119.94 (41.66)
X5 kPa·s/l	-0.12 (0.06)
RF	13.4 (5.54)
AX	0.54 (0.84)
Rc	0.21 (0.11)
Rp	0.25 (0.16)

Tabela 7. Vrednosti impulsne oscilometrije kod pacijenata sa astmom

Nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima parametara impulsne oscilometrije između muškaraca i žena (Tabela 8).

Parametri impulsne oscilometrije	Muškarci $\bar{x} (\pm SD)$	Žene $\bar{x} (\pm SD)$	<i>p</i>
R5 (%)	118.14 (46.27)	117.14 (43.22)	0.91
R20 (%)	120.70 (42.84)	119.21 (40.90)	0.86
$\Delta X5$	0.04 (0.05)	0.04 (0.06)	0.92
RF	12.76 (4.95)	14.03 (6.04)	0.25
AX	0.38 (0.48)	0.51 (0.48)	0.18

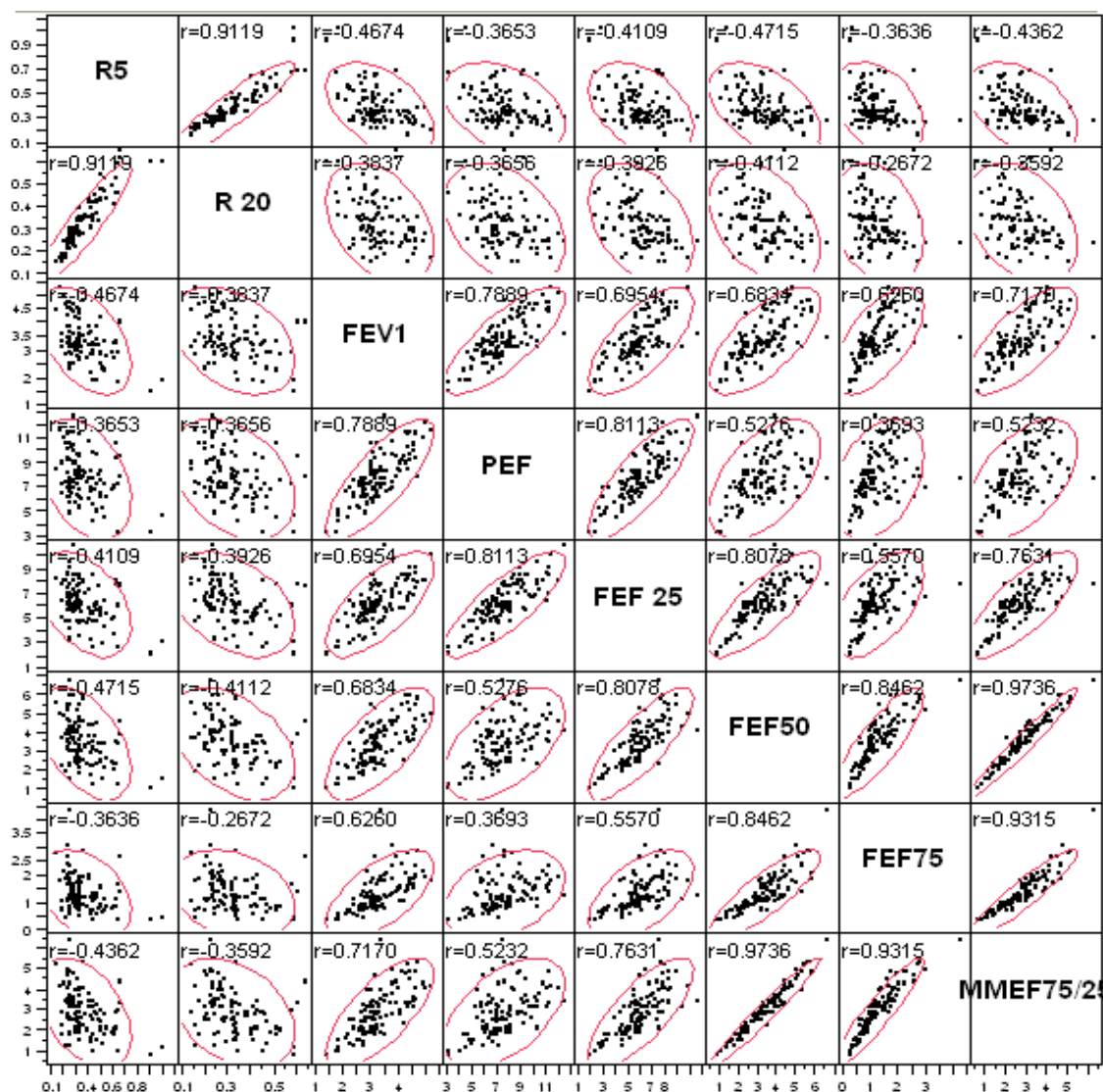
Tabela 8. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa astmom po polu

4.1.5. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnom pletizmografijom

4.1.5.1. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i spirometrijom kod pacijenata sa astmom

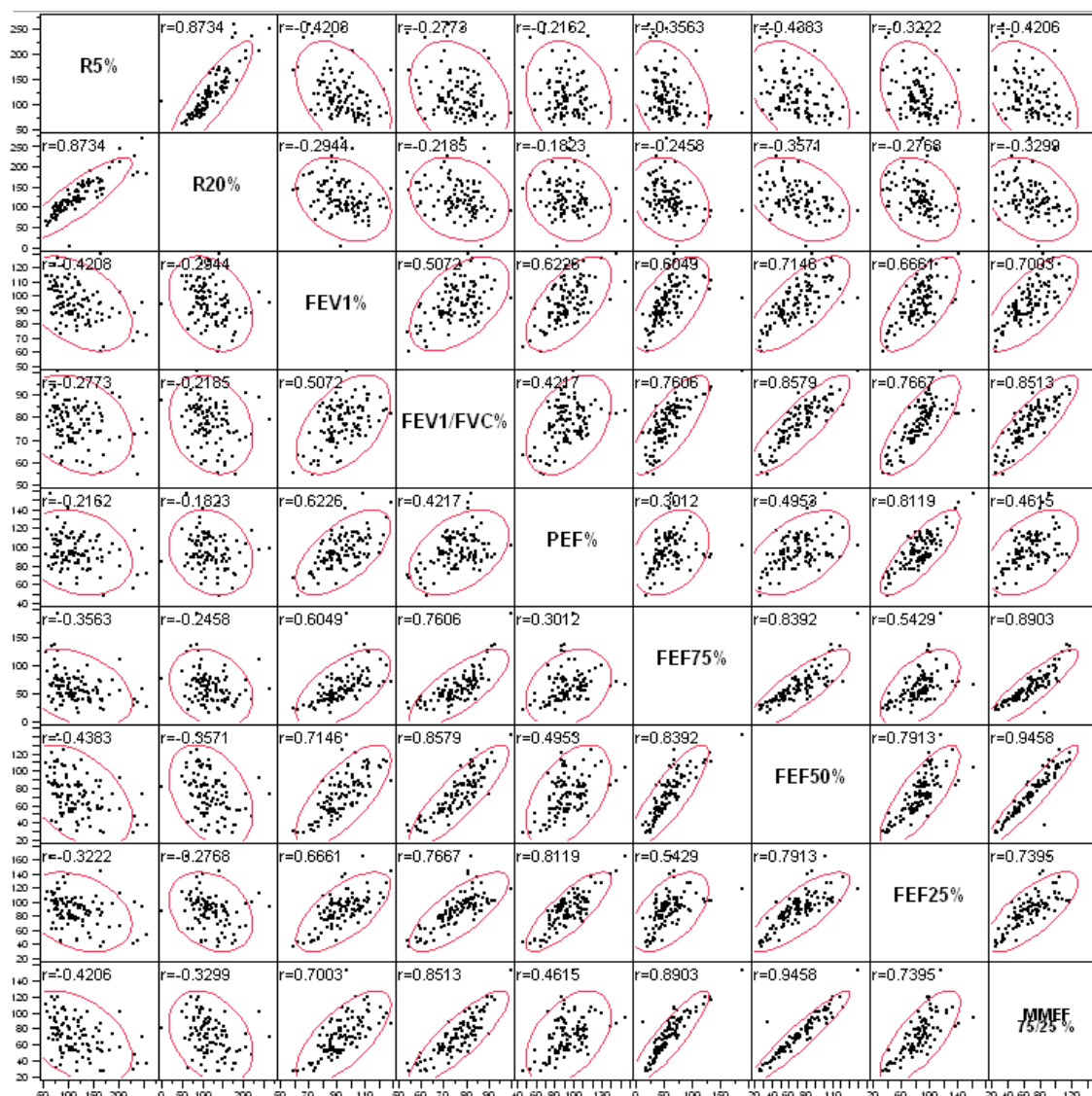
Korelirane su vrednosti R5, R20, X5, RF, AX sa vrednostima FEV1, PEF, FEV1/FVC, FEF25, FEF 50, FEF 75, MMEF 75/25, kao i vrednosti X5 sa vrednostima VC i FVC.

Korelacija apsolutnih vrednosti R5 i R20 sa apsolutnim vrednostima spirometrijskih parametra prikazana je na grafikonu 5a. Registrovana je dobra negativna korelacija između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.47$, $p < 0.001$), FEF25 ($r = -0.41$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.47$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.44$, $p < 0.001$), kao i slaba negativna korelacija R5 i ostalih spirometrijskih parametara. Najznačajniji spirometrijski parametri pokazali su slabu negativnu korelaciju sa vrednostima R20.



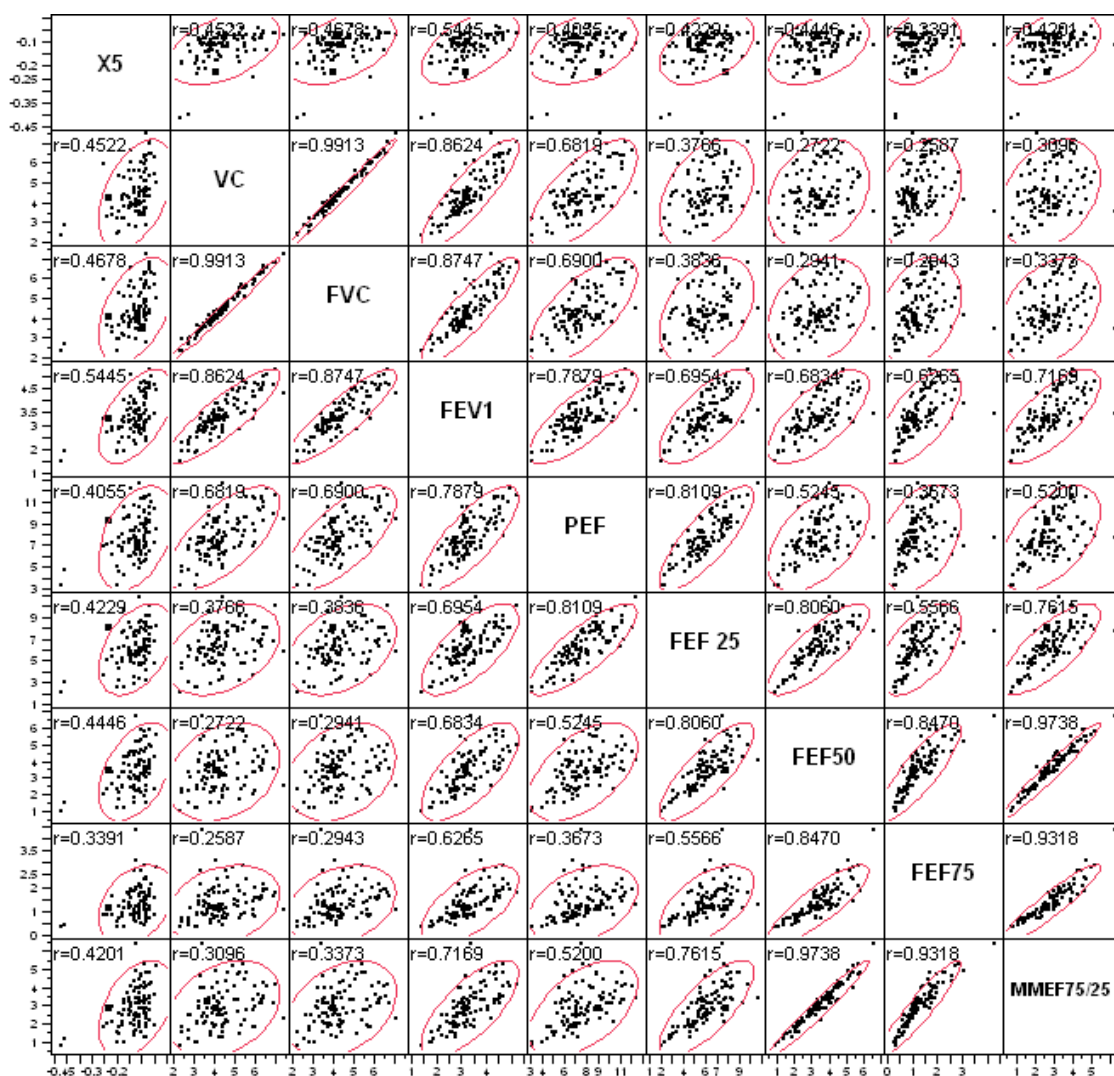
Grafikon 5a. Korelacija rezistance na 5 i 20 herca i spirometrijskih parametara iskazanih kao apsolutne vrednosti

Slični rezultati dobijeni su i korelacijom relativnih vrednosti R5 i R20 sa relativnim vrednostima spirometrijskih parametara (Grafikon 5b). Registrovana je dobra negativna korelacija između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.42$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.47$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.44$, $p < 0.001$), kao i slaba negativna korelacija R5 i ostalih spirometrijskih parametara. Najznačajniji spirometrijski parametri pokazali su slabu negativnu korelaciju sa vrednostima R20.



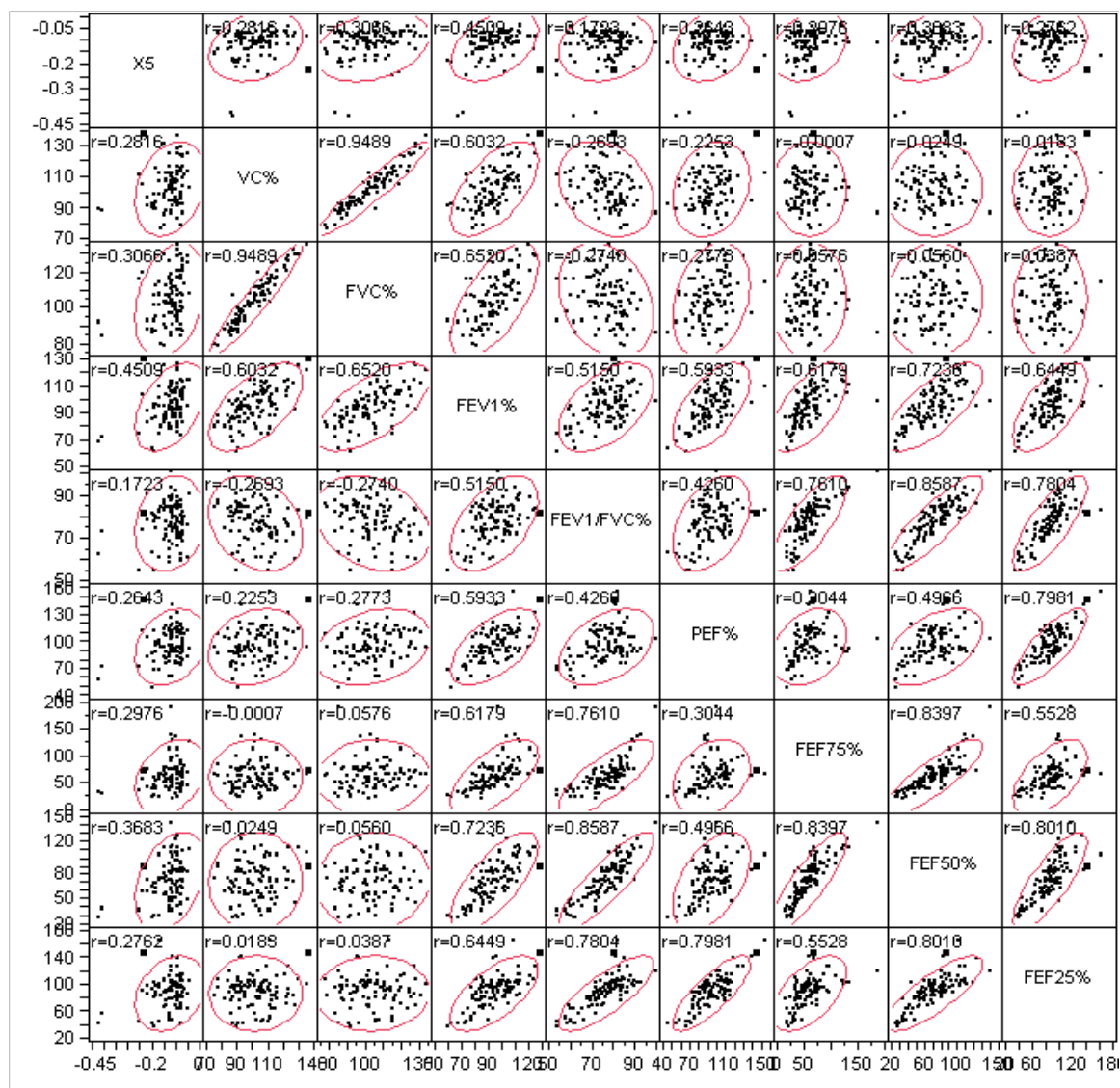
Grafikon 5b. Korelacija rezistance na 5 i 20 herca i spirometrijskih parametara iskazanih kao relativne vrednosti

Vrednosti reaktanse na 5 Hz bile su u dobroj pozitivnoj korelaciji sa apsolutnim vrednostima VC ($r = 0.45$, $p < 0.001$), FVC ($r = 0.47$, $p < 0.001$), FEV1 ($r = 0.54$, $p < 0.001$), PEF ($r = 0.41$, $p < 0.001$), FEF25 ($r = 0.42$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = 0.45$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = 0.42$, $p < 0.001$), kao i slaboj pozitivnoj korelaciji sa FEF75 ($r = 0.34$, $p < 0.001$) (Grafikon 6a).



Grafikon 6a. Korelacija reaktanse na 5 herca i apsolutnih vrednosti spirometrijskih parametara

Vrednosti X5 bile su u dobroj korelaciji sa relativnim vrednostima FEV1 ($r=0.45$, $p<0.001$), dok je korelacija sa drugim parametrima plućne funkcije iskazanim kroz relativne vrednosti bila slaba (Grafikon 6b).



Grafikon 6b. Korelacija reaktanse na 5 herca i relativnih vrednosti spirometrijskih parametara

Vrednosti RF i AX bile su u slaboj do umerenoj korelaciji sa apsolutnim i relativnim vrednostima spirometrijskih parametara (Tabela 9).

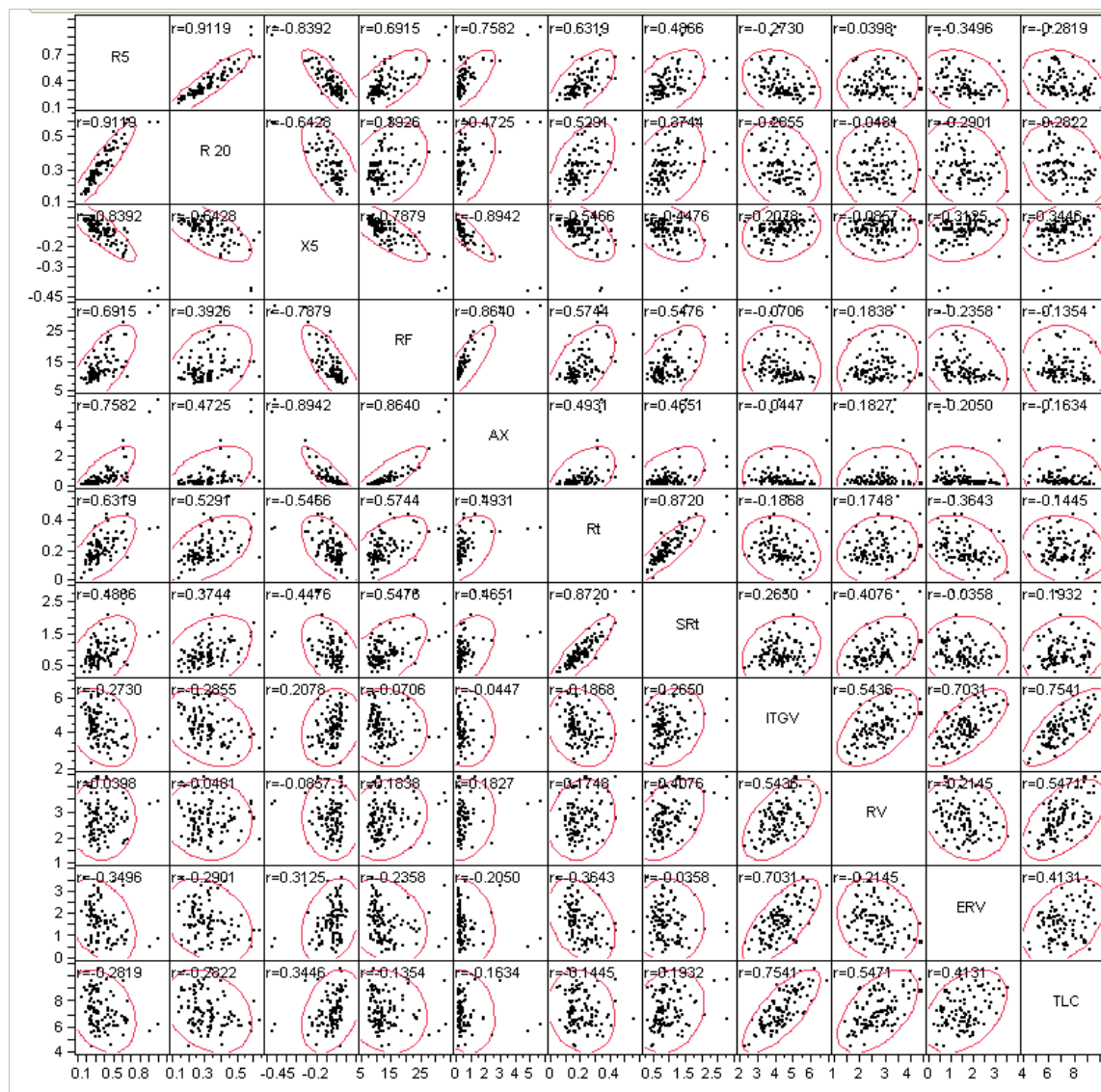
Varijabla		r	p
AX	RF	0.86	<0.001
FEV1	RF	-0.39	<0.001
FEV1	AX	-0.42	<0.001
PEF	RF	-0.22	0.03
PEF	AX	-0.32	0.001
FEF 25	RF	-0.31	0.002
FEF 25	AX	-0.38	<0.001
FEF50	RF	-0.35	<0.001
FEF50	AX	-0.39	<0.001
FEF75	RF	-0.34	<0.001
FEF75	AX	-0.32	0.001
MMEF75/25	RF	-0.36	<0.001
MMEF75/25	AX	-0.38	<0.001
VC%	RF	-0.16	0.12
VC%	AX	-0.15	0.14
FVC%	RF	-0.17	0.09
FVC%	AX	-0.16	0.1
FEV1%	RF	-0.33	<0.001
FEV1%	AX	-0.34	<0.001
FEV1/FVC%	RF	-0.24	0.02
FEV1/FVC%	AX	-0.25	0.01
PEF%	RF	-0.13	0.21
PEF%	AX	-0.23	0.02
FEF75%	RF	-0.32	0.001
FEF75%	AX	-0.29	0.003
FEF50%	RF	-0.31	0.002
FEF50%	AX	-0.34	<0.001
FEF25%	RF	-0.22	0.02
FEF25%	AX	-0.28	0.004
MMEF75/25%	RF	-0.33	<0.001
MMEF75/25%	AX	-0.34	<0.001

Tabela 9. Korelacija vrednosti rezonantne frekvence i reaktantne aree sa apsolutnim i relativnim spirometrijskim vrednostima

4.1.5.2. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom

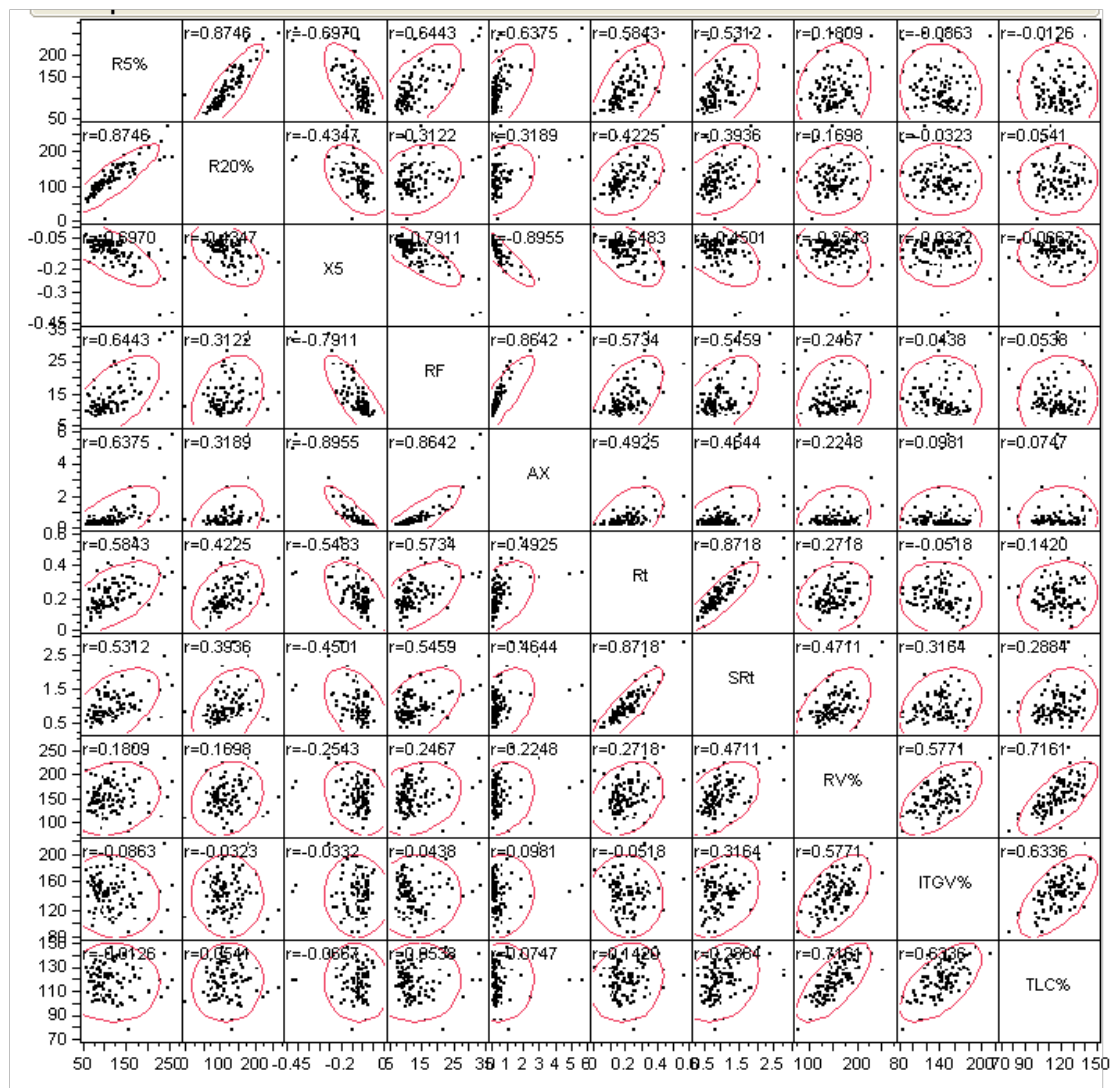
Korelirane su vrednosti R5, R20, X5, RF, AX sa vrednostima Rt, SRt, ITGV, RV, ERV i TLC.

Registrovana je dobra korelacija Rt sa vrednostima R5 ($r=0.63$, $p<0.001$), R20 ($r=0.53$, $p<0.001$) i X5 ($r= -0.55$, $p<0.001$), kao i dobra korelacija SRt sa vrednostima R5 ($r=0.49$, $p<0.001$) i X5 ($r= -0.45$, $p<0.001$). Ostali parametri impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije bili su u slaboj korelaciji (Grafikon 7a).



Grafikon 7a. Korelacija parametara impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije (apsolutne vrednosti)

Rezultati su bili slični i kada su korišćene relativne vrednosti R5, R20, RV, ITGV i TLC (Grafikon 7b).

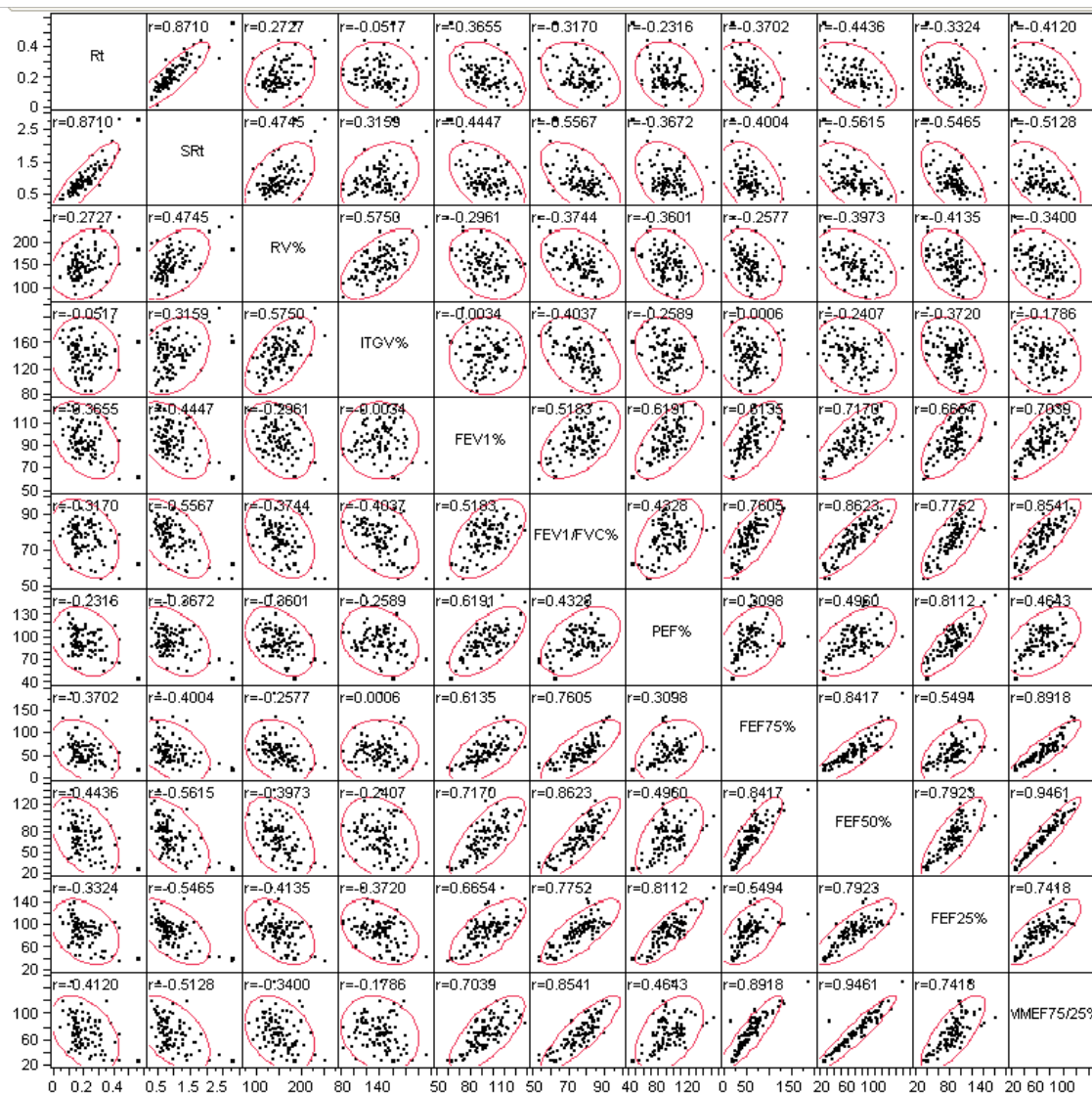


Grafikon 7b. Korelacija parametara impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije (relativne vrednosti)

4.1.5.3. Korelacija parametara dobijenih spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa astmom

Najbolja korelacija registrovana je između vrednosti specifičnog otpora i FEV1 ($r = -0.45$, $p < 0.001$), FEV1/ FVC ($r = -0.56$, $p < 0.001$), i protoka u malim disajnim putevima: FEF25

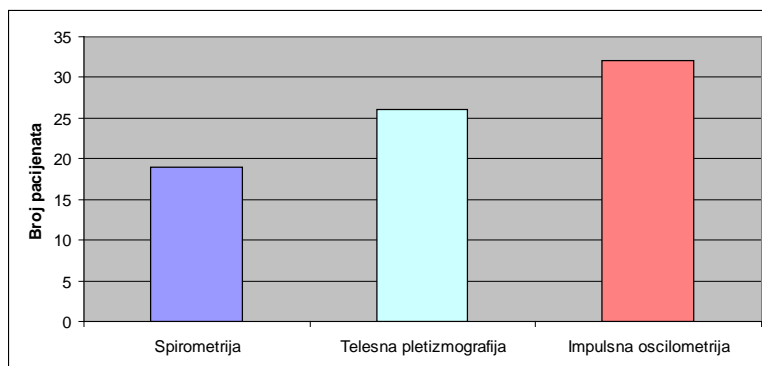
($r = -0.55$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.56$, $p < 0.001$), FEF75 ($r = -0.40$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.51$, $p < 0.001$) (Grafikon 8).



Grafikon 8. Korelacija parametara spirometrije i telesne pletizmografije

4.1.6 Stepen slaganja spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u proceni opstrukcije disajnih puteva kod pacijenata astmom

Opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je spirometrijom kod 19, telesnom pletizmografijom kod 26, a impulsnom oscilometrijom kod 32 pacijenta (Grafikon 9).



Grafikon 9. Opstrukcija disajnih puteva u odnosu na primenjenu metodu

Analiza usklađenosti rezultata spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u odnosu na detekciju opstrukcije disajnih puteva prikazana je u tabelama 10a, 10b i 10c.

		Spirometrija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Impulsna oscilometrija	pozitivna	8	24	32
	negativna	11	57	68
	ukupno	19	81	100

Tabela 10a. Analiza usklađenosti rezultata impulsne oscilometrije i spirometrije

		Telesna pletizmografija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Impulsna oscilometrija	pozitivna	15	17	32
	negativna	11	57	68
	ukupno	26	74	100

Tabela 10b. Analiza usklađenosti rezultata impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije

		Telesna pletizmografija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Spirometrija	pozitivna	9	10	19
	negativna	17	64	81
	ukupno	28	72	100

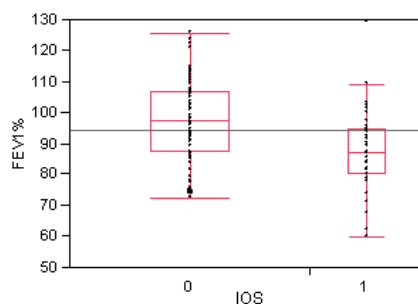
Tabela 10c. Analiza usklađenosti rezultata spirometrije i telesne pletizmografije

Utvrđen je slab stepen slaganja između impulsne oscilometrije i spirometrije (κ 0.10, 95% CI 0-0.29) i telesne pletizmografije (κ 0.32, 95% CI 0.12-0.52), kao i spirometrije i telesne pletizmografije (κ 0.23, 95% CI 0.02-0.44).

Ukoliko spirometriju posmatramo kao zlatni standard, senzitivnost impulsne oscilometrije iznosi 42% (95% CI 21-66%), a specifičnost 70% (95% CI 59-80%), dok je pozitivna prediktivna vrednost 25% (95% CI 12-44%), a negativna prediktivna vrednost 84% (95% CI 73-91%). Senzitivnost telesne pletizmografije iznosi 47% (95% CI 25-70%), specifičnost 79 (95% CI 68-87%), pozitivna prediktivna vrednost 26% (95% CI 18-36%), a negativna prediktivna vrednost 86% (95% CI 76-93%).

Ukoliko telesnu pletizmografiju posmatramo kao zlatni standard, senzitivnost impulsne oscilometrije iznosi 58% (95% CI 37-76%), a specifičnost 77% (95% CI 65-86%), dok je pozitivna prediktivna vrednost 47% (95% CI 29-65%), a negativna prediktivna vrednost 84% (95% CI 72-91%).

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima FEV1% između pacijenata sa i bez opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji (medijana 86.89 prema 97.52%, $p < 0.001$) (Grafikon 10., Tabela 11.). Kod pacijenata kod kojih je spirometrija ukazivala na opstruktivni poremećaj ventilacije, a impulsnom oscilometrijom nije registrovana opstrukcija disajnih puteva većina je imala vrednost FEV1% iznad 80% (medijana 87%, IQR 75-93%).

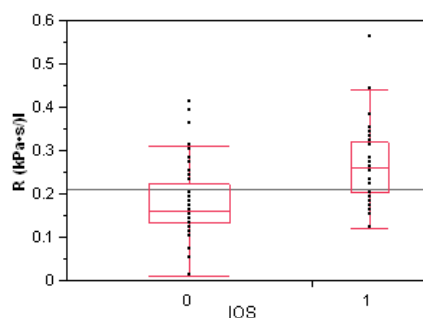


Grafikon 10. Vrednosti FEV1% u odnosu na prisustvo opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji

		FEV1%						
		Minimum	10%	25%	Medijana	75%	90%	Maksimum
Impulsna oscilometrija	Negativna	72.19	80.9 1	87.5 0	97.52	106.8 1	113.3 4	125.46
	Pozitivna	59.74	68.2 9	80.1 6	86.89	95.04	102.6 1	129.03

Tabela 11. Vrednosti FEV1% u odnosu na prisustvo opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima Rt između pacijenata sa i bez opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji (medijana 0.26 prema 0.16, $p < 0.001$) (Grafikon 11.; Tabela 12.). Svi pacijenti kod kojih je telesna pletizmografija ukazivala na opstruktivni poremećaj ventilacije, a impulsnom oscilometrijom nije registrovana opstrukcija disajnih puteva imali su lako povišene vrednosti Rt (medijana 0.28, IQR 0.24-0.33) i SRt (medijana 1.29, IQR 1.19-1.46).



Grafikon 11. Vrednosti Rt u odnosu na prisustvo bronhoopstrukcije na impulsnoj oscilometriji

		Rt (kPa*s/l)						
		Minimum	10%	25%	Medijana	75%	90%	Maksimum
Impulsna oscilometrija	Negativna	0.009	0.10	0.13	0.16	0.22	0.28	0.41
	Pozitivna	0.12	0.16	0.20	0.26	0.32	0.42	0.56

Tabela 12. Vrednosti Rt u odnosu na prisustvo bronhoopstrukcije na impulsnoj oscilometriji

4.1.7. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na simptome bolesti kod odraslih pacijenata sa astmom

Nije registrovana statistički značajna razlika u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa simptomima (Tabela 13). Upotrebom sve tri metode povećala se senzitivnost u detekciji bronhoopstrukcije kod pacijenata sa simptomima bolesti: tegobe tokom prethodne nedelje 37/69, 54%; osećaj nedostatka vazduha tokom prethodne nedelje 20/45, 44%; gušenje 11/17, 65%, pritisak u grudima 12/26, 46%; sviranje u grudima 15/25, 60%; limitacija aktivnosti 9/16, 56%; tegobe na dan pregleda 22/41, 54%, i osećaj nedostatka vazduha na dan pregleda 10/18, 55%. Kod pacijenata sa delimično kontrolisanom ili nekontrolisanom astmom opstrukcija disajnih puteva je registrovana spirometrijom kod 24.5%, telesnom pletizmografijom kod 35.0%, a impulsnom oscilometrijom kod 32.0% ispitanika, dok je upotrebom sve tri metode opstruktivni poremećaj ventilacije detektovan kod 56.1% ispitanika.

Impulsna oscilometrija u evaluaciji astme i hronične opstruktivne bolesti pluća

	Opstrukcija disajnih puteva			p
	Spirometrija	Telesna pletizmografija	Impulsna oscilometrija	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Tegobe tokom prethodne nedelje (n=69)	16 (23)	23 (33)	20 (29)	0.84
Gušenje (n=17)	4 (23)	4 (23)	6 (35)	0.67
Osećaj nedostatka vazduha (n=45)	8 (18)	14 (31)	14 (31)	0.26
Pritisak u grudima (n=25)	6 (24)	8 (32)	8 (32)	0.77
Noćno buđenje (n=20)	5 (25)	3 (15)	2 (10)	0.43
Sviranje u grudima (n=25)	5 (20)	7 (28)	8 (32)	0.62
Kašalj (n=47)	12 (25)	16 (34)	12 (25)	0.57
Limitacija životnih aktivnosti (n=16)	5 (31)	8 (50)	3 (19)	0.17
Tegobe na dan pregleda (n=41)	10 (24)	13 (32)	11 (27)	0.75
Osećaj nedostatka vazduha (n=18)	3 (17)	4 (22)	7 (39)	0.28

Tabela 13. Opstrukcija disajnih puteva u odnosu na simptome

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima FEV1 i PEF u odnosu na stepen kontrole astme. Nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima R5, R20, X5, Rt i SRt u odnosu na stepen kontrole astme (Tabela 14).

	Kontrolisana	Delimično kontrolisana	Nekontrolisana	p
FEV1%, mediana (IQR)	97.9 (91.6-105.5)	90.6 (83.8-103.8)	86.5 (75.14-103.2)	0.01
PEF%, mediana (IQR)	98.6 (88.3-110.6)	92.8 (80.5-106.7)	81.6 (71.5-88.42)	<0.001
R5%, mediana (IQR)	109.4 (83.3-135.2)	112.9 (89.4-148.5)	88.9 (75.9-131.58)	0.34
R20%, mediana (IQR)	113.1 (94.0-142.1)	121.4 (95.5-153.8)	108.7 (75.0-140.6)	0.33
X5 kPa·s/l, mediana (IQR)	-0.11 (-0.14, -0.08)	-0.11 (-0.15, -0.09)	-0.11 (-0.15,-0.08)	0.77
Rt kPa·s/l, mediana (IQR)	0.16 (0.14-0.22)	0.23 (0.16-0.28)	0.19 (0.15-0.31)	0.06
SRt kPa·s, mediana (IQR)	0.79 (0.68-0.91)	0.91 (0.70-1.23)	0.89 (0.68-1.41)	0.16

Tabela 14. Vrednosti spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u odnosu na stepen kontrole astme

4.1.8. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na auskultatorni nalaz kod odraslih pacijenata sa astmom

Nije registrovana statistički značajna razlika u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa auskultatornim nalazom bronhoopstrukcije (Tabela 15). Upotrebom sve tri metode senzitivnost u detekciji opstrukcije disajnih puteva kod pacijenata sa pozitivnim auskultatornim nalazom povećala se na 67%.

	Opstrukcija disajnih puteva			p
	Spirometrija	Telesna pletizmografija	Impulsna oscilometrija	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Propratni zvuci (n=19)	5 (26)	8 (42)	8 (42)	0.50
Produžen ekspirijum (n=12)	3 (25)	4 (33)	3 (25)	0.87
Visokotonski zvižduci (n=6)	2 (33)	2 (33)	1 (16)	0.76
Niskotonski zvižduci (n=14)	3 (21)	6 (43)	7 (50)	0.27

Tabela 15. Opstrukcija disajnih puteva u odnosu na auskultatorni nalaz

4.1.9. Povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih tegoba kod odraslih pacijenata sa astmom

Registrovana je slaba korelacija parametara dobijenih spirometrijom, telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom u odnosu na stepen dispnoičnih tegoba iskazanih kao subjektivni osećaj dispneje (bez, blag, umeren, težak), vrednost MRC skale, stepen kontrole astme i potrebu za kratkodelujućim beta 2 agonistima tokom prethodne nedelje (Tabele 16 a, b, c, d). Utvrđena je slaba korelacija između stepena dispnoičnih tegoba i vrednosti RV% ($r=0.21$, $p=0.04$) i PEF% ($r=0.23$, $p=0.03$), kao i slaba negativna korelacija PEF% sa potrebom za kratkodelujućim beta 2 agonistima tokom prethodne nedelje ($r= -0.21$, $p=0.03$). Ostali parametri spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije nisu bili u korelaciji sa stepenom dispnoičnih tegoba, vrednostima MRC skale i potrebom za kratkodelujućim beta 2 agonistima tokom prethodne nedelje. Parametri spirometrije i telesne pletizmografije bili su u statistički značajnoj korelaciji sa stepenom kontrole astme. S obzirom da vrednosti FEV1% i PEF% <80% ulaze u bodovni sistem za određivanje stepena kontrole astme urađena je analiza senzitivnosti na 76 pacijenata sa vrednostima FEV1% i PEF% iznad 80%, pri čemu se gubi statistička značajnost korelacija za navedene parametre.

Parametar	r	p
FEV1%	-0.06	0.58
PEF%	-0.23	0.03
Rt	-0.05	0.63
SRt	-0.01	0.95
RV%	0.21	0.04
ITGV%	0.15	0.14
R5%	-0.11	0.27
R20%	-0.03	0.76
X5	0.12	0.25
RF	-0.12	0.24
AX	-0.11	0.27

Tabela 16 a. Korelacija parametara plućne funkcije i osećaja nedostatka vazduha

Parametar	r	p
FEV1%	-0.02	0.84
PEF%	-0.14	0.17
Rt	0.12	0.23
SRt	0.07	0.50
RV%	0.19	0.06
ITGV%	0.08	0.43
R5%	-0.17	0.09
R20%	-0.16	0.12
X5	0.05	0.61
RF	-0.06	0.58
AX	-0.01	0.91

Tabela 16 b. Korelacija parametara plućne funkcije i MRC

Parametar	r	p
FEV1%	-0.33	0.001
PEF%	-0.37	<0.001
Rt	0.2	0.042
SRt	0.25	0.011
RV%	0.33	0.001
ITGV%	0.15	0.127
R5%	0.01	0.952
R20%	-0.01	0.921
X5	-0.04	0.727
RF	0.09	0.373
AX	-0.11	0.272

Tabela 16 c. Korelacija parametara plućne funkcije i stepena kontrole astme

Parametar	r	p
FEV1%	-0.2	0.05
PEF%	-0.21	0.03
Rt	0.03	0.80
SRt	0.04	0.66
RV%	0.14	0.18
ITGV%	0.09	0.38
R5%	-0.07	0.47
R20%	-0.02	0.87
X5	0.07	0.47
RF	-0.09	0.36
AX	-0.09	0.36

Tabela 16 d. Korelacija parametara plućne funkcije i potrebom za SABA tokom prethodne nedelje

4.1.10. Impulsna oscilometrija u detekciji opstrukcije na nivou malih disajnih puteva kod pacijenata sa astmom

Opstrukcija perifernih disajnih puteva registrovana je impulsnom oscilometrijom kod 12 pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa i bez periferne opstrukcije disajnih puteva u odnosu na uzrast (43 ± 14 godina prema 38 ± 13 godina, $p=0.21$), pol (muškarci 6/49, žene 6/51, $p=0.94$), broj egzacerbacija tokom prethodne godine (0.83 ± 1.1 prema 0.84 ± 1.7 , $p=0.98$) i pušački status (9.7 ± 14 prema 6 ± 9 godina, $p=0.27$), a registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima indeksa telesne mase (30.2 ± 7 kg/m^2 prema 25.5 ± 4 kg/m^2 , $p=0.002$) i trajanju bolesti (13.4 ± 14 godina prema 7.6 ± 8 godina). Prosečne vrednosti spirometrijskih i parametara dobijenih telesnom pletizmografijom kod ovih pacijenata prikazane su u tabeli 17.

Parametar	Srednja vrednost (\pm SD)
FEV1%	83.5 (19.9)
Rt	0.32 (0.10)
SRt	1.51 (0.74)
ITGV	137.2 (40.0)
RV	159.3 (51.6)
FEF 25%	75.8 (33.9)
FEF 50%	52.3 (22.7)
FEF 75%	39.4 (16.9)
FEF 25-75%	50.44 (21.7)

Tabela 17. Vrednosti spirometrijskih i pletizmografskih parametara kod pacijenata sa perifernom opstrukcijom disajnih puteva

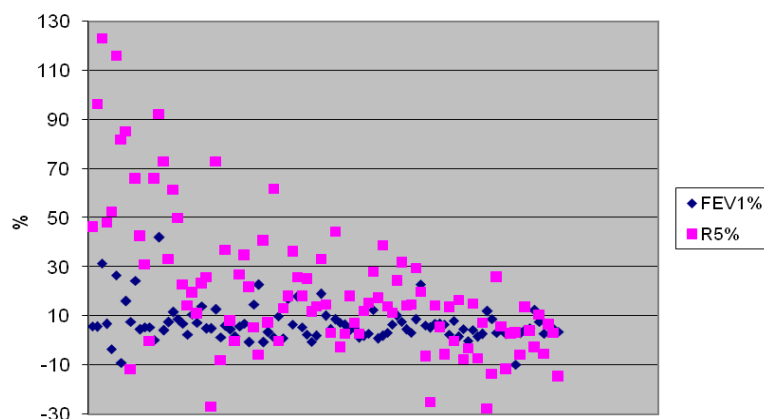
Kod ovih pacijenata opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je spirometrijom kod 4 (FEV1 $65.6\% \pm 6.13\%$), a telesnom pletizmografijom kod 8 pacijenata (Rt 0.37 ± 0.10 ; SRt 1.84 ± 0.68). Vrednosti FEF25% bile su snižene kod 4, FEF50% kod 6, FEF 75% kod 8, a FEF 25-75% kod 7 pacijenata. Kod 4 od 12 pacijenta (33.3%) sa verifikovanom opstrukcijom na nivou malih disajnih puteva, vrednosti FEF 25,50,75% su bile u granicama referentnih vrednosti. Korelacija opstrukcije na nivou malih disajnih puteva merena impulsnom oscilometrijom bila je u dobroj negativnoj korelaciji sa vrednostima FEF 50% ($r=-0.35$, $p<0.001$), FEF75% ($r=-$

0.34, $p < 0.001$) i MMEF 25/75% ($r = -0.34$, $p < 0.001$). Pacijenti sa delimično kontrolisanom i nekontrolisanom astmom imali su češće opstrukciju na nivou malih disajnih puteva u odnosu na pacijente sa kontrolisanom astmom, ali razlika nije bila statistički značajna (14.0% prema 9.3%, $p = 0.54$). Kod 8 pacijenata sa delimično kontrolisanom ili nekontrolisanom astmom, koji su imali opstrukciju na nivou malih disajnih puteva, 3 je imalo vrednosti FEV1 i PEF iznad 80%. Opstrukcija na nivou malih disajnih puteva nije bila u vezi sa češćom upotrebom kratkododelujućih bronhodilatatora, niti vrednostima MRC skale.

4.1.11. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u proceni bronhodilatatornog odgovora kod pacijenata sa astmom

Nakon primene bronhodilatatora, registrovana je srednja promena FEV1 od $223\text{ml} \pm 222\text{ml}$, odnosno $7.0\% \pm 7.2\%$. Impulsnom oscilometrijom registrovan je pad vrednosti R5 od $21.6\% \pm 29.0\%$ i RF za $17.51\% \pm 31.9\%$, a telesnom pletizmografijom pad vrednosti R_t za $49.34\% \pm 68.8\%$ i S_{R_t} za $52.92\% \pm 67.9\%$. Pozitivan bronhodilatatorni odgovor registrovan je spirometrijski kod 16, impulsnom oscilometrijom kod 47 i telesnom pletizmografijom kod 57 ispitanika.

Prikaz bronhodilatatornog odgovora merenog spirometrijom i impulsnom oscilometrijom prikazan je na grafikonu 12.



Grafikon 12. Bronhodilatatorni odgovor meren spirometrijom i impulsnom oscilometrijom kod pacijenata sa astmom

4.2. Impulsna oscilometrija kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća

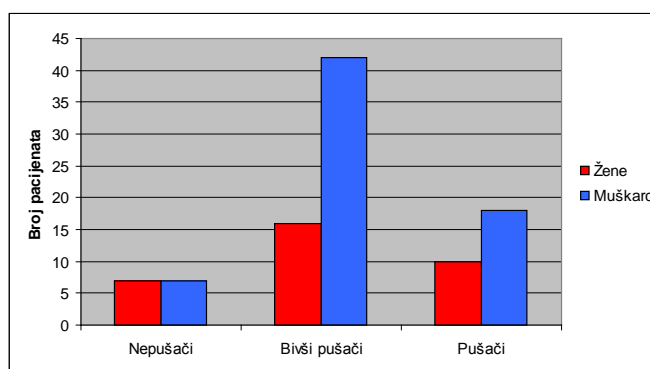
4.2.1 Opšti i antropometrijski podaci u grupi pacijenata sa HOBP

Obuhvaćeno je 100 pacijenata sa HOBP, 67 muškaraca i 33 žene, prosečne starosti 62±9 godina. Prosečna visina pacijenta iznosila je 170±9 cm, telesna masa 80±17 kg, dok je srednja vrednost indeksa telesne mase iznosila 28±5 kg/m². Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu starosne strukture i indeksa telesne mase između muškaraca i žena. Registrovana je statistički značajna razlika u telesnoj visini i masi (Tabela 18.).

	Godine života	Telesna visina(kg)	Telesna masa (kg)	Indeks telesne mase (kg/m ²)
	Srednja vrednost±SD	Srednja vrednost±SD	Srednja vrednost±SD	Srednja vrednost±SD
Žene	62.4±9.8	161.4±6.1	71.5±16.6	27.4±6.0
Muškarci	62.2±8.6	174.6±7.1	84.6±15.9	27.7±4.4
<i>p</i> vrednost	0.92	<0.001	<0.001	0.81

Tabela 18. Antropometrijski podaci kod pacijenata sa HOBP po polu

Među ispitanicima bilo je 28 pušača, 58 bivših pušača i 14 nepušača. Među pušačima, prosečan broj godina pušenja iznosio je 32±12, odnosno 41 paklo/godina (IQR 24-70). Nije bilo statistički značajne razlike u pušačkoj navici između muškaraca i žena (*p*=0.26) (Grafikon 13.).



Grafikon 13. Pušački status kod pacijenata sa HOBP po polu

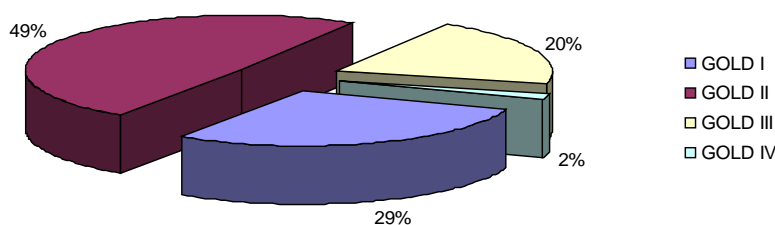
Pridružene bolesti registrovane su kod 78 ispitanika. Najčešće su bile zastupljene kardiovaskularne bolesti: hipertenzija (54), koronarna bolest srca (21), prethodni infarkt miokarda (4), aritmije (9), moždani udar (4) i srčana insuficijencija (2). Kod 9 pacijenata

utvrđeno je prisustvo dijabetes melitusa (pretežno tip II, n=8). Takođe su registrovani hiperlipidemija (n=8), opstruktivna sleep apnea (n= 4), hronični gastritis (n=4), osteoporoza (n= 2), bronhiektazije (n= 2) i maligne bolesti (N=2).

Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 4 godine (IQR 1-10). Najveći broj pacijenata nikada nije hospitalno lečen (60), 23 je lečeno jedan put, a 15 pacijenata 2 ili više puta. Najveći broj pacijenata nije imao egzacerbacije tokom prethodne godine (55), 21 je imalo jednu egzacerbaciju tokom prethodne godine, a 24 dva ili više puta. Dvadeset jedan pacijent zahtevao je hospitalni tretman tokom prethodne godine. Najveći broj pacijenata je redovno koristio preporučenu terapiju (79%).

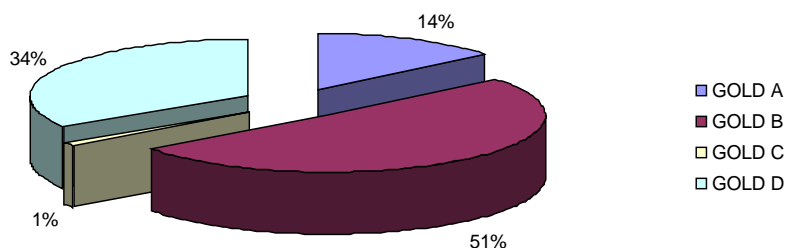
4.2.2. Stadijumi HOBP

Većina ispitanika pripadala je stadijumu II (49%) i I (29%) HOBP po GOLD klasifikaciji zasnovanoj na spirometriji, zatim stadijumu III (20%), dok je 2% klasifikovano kao IV stadijum (Grafikon 14a).



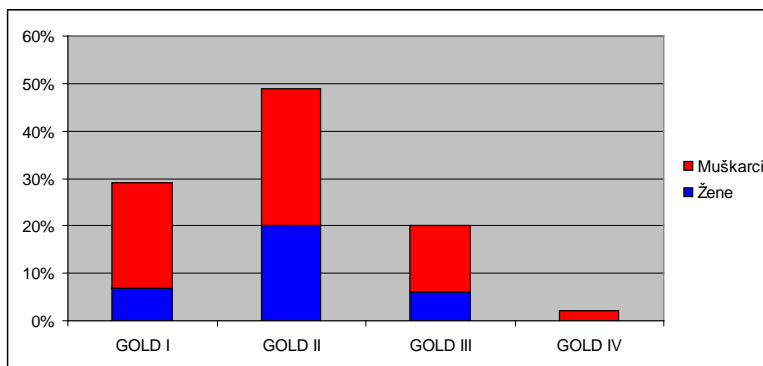
Grafikon 14a. GOLD spirometrijski stadijum u ispitivanoj grupi

U odnosu na GOLD grupe bazirane na odnosu simptom/rizik, najveći broj pacijenata pripadao je grupi B, zatim grupi D, dok je najmanje pacijenata pripadalo grupi A i C (Grafikon 14b).

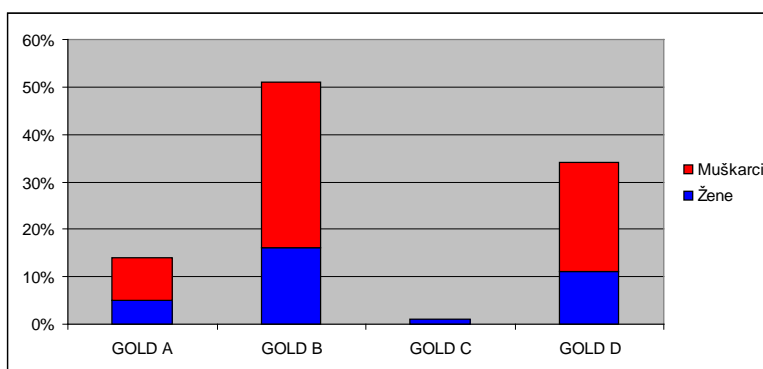


Grafikon 14b. GOLD stadijumi u odnosu na simptom/rizik u ispitivanoj grupi

Nije bilo statistički značajne razlike po GOLD grupama u odnosu na pol ispitanika ($p=0.33$ za spirometrijski stadijum, $p=0.54$ za ABCD stadijum) (Grafikoni 15a i 15b).



Grafikon 15a. GOLD spirometrijski stadijum po polu

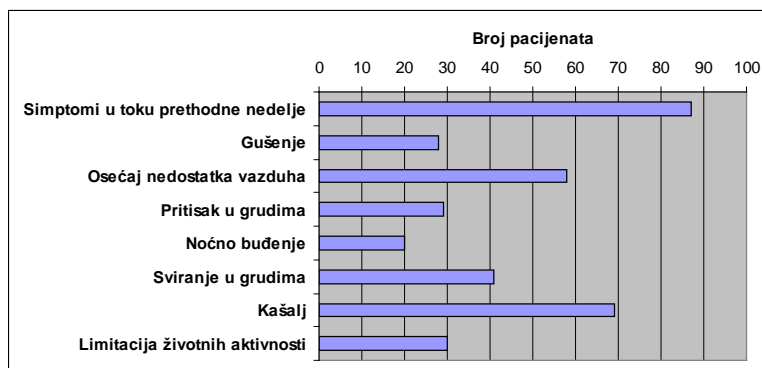


Grafikon 15b. GOLD stadijum u odnosu na simptom/rizik po polu

4.2.3. Simptomi i znaci bolesti kod pacijenata sa HOBP

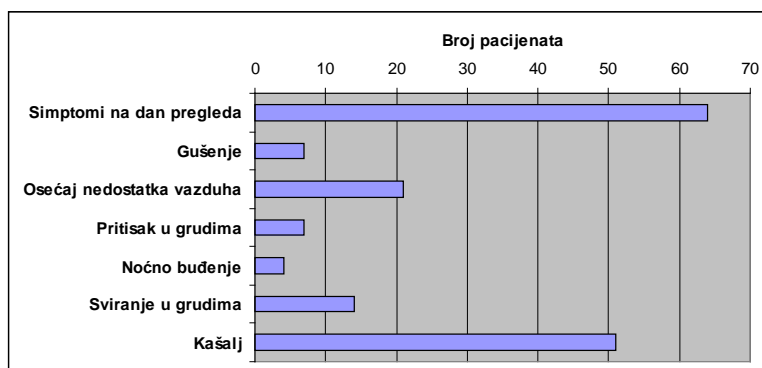
4.2.3.1. Simptomi bolesti

Većina pacijenata (87) imala je tegobe tokom prethodnih nedelju dana. Najčešće tegobe bile su kašalj (69), osećaj nedostatka vazduha (58), sviranje u grudima (41), limitacija životnih aktivnosti (30), pritisak u grudima (29) i gušenje (28) (Grafikon 16a). Kašalj je okarakterisan kao produktivan kod 37 pacijenta, a hroničan kod 33 pacijenta.



Grafikon 16a. Simptomi kod pacijenata sa HOBP tokom prethodne nedelje

Na dan pregleda tegobe su registrovane kod 64 ispitanika. Najčešće tegobe bile su kašalj (51), osećaj nedostatka vazduha (21) i sviranje u grudima (14) (Grafikon 16b). Osećaj nedostatka vazduha okarakterisan je kao blag kod 14, kao umeren kod 6 pacijenata, i kao izražen kod 1 pacijenta.



Grafikon 16b. Simptomi kod pacijenata sa HOBP na dan pregleda

4.2.3.2. Auskultatorni nalaz

Disajni zvuk je bio normalan kod 48 ispitanika, dok je kod 40 registrovan oslabljen, a kod 12 nečujan disajni zvuk. Prpratni zvučni fenomeni bili su prisutni kod 32 ispitanika: produžen ekspirijum kod 21, niskotonski zvižduci kod 16 i visokotonski zvižduci kod 16 ispitanika. Pukoti su registrovani kod 9 ispitanika.

4.2.4. Plućna funkcija kod pacijenata sa HOBP

4.2.4.1. Spirometrijski parametri kod pacijenata sa HOBP

Vrednosti spirometrijskih parametara prikazane su u tabeli 19.

Prosečna vrednost FEV1 iznosila je 1.94 ± 0.7 l, FVC 3.21 ± 1.0 l i FEV1/FVC $60.0 \pm 9.3\%$. Svi pacijenti su imali opstruktivni poremećaj ventilacije u skladu sa GOLD preporukama. Kod 29 pacijenata je opstruktivni poremećaj ventilacije bio lakog, kod 49 umerenog, kod 20 teškog, a kod 2 veoma teškog stepena.

Spirometrijski parametar	$\bar{x} (\pm SD)$
FEV1 (l)	1.94 (0.70)
FEV1 (%)	66.40 (20.49)
VC (l)	3.37 (1.07)
VC (%)	90.1 (19.66)
FVC (l)	3.21 (1.05)
FVC (%)	89.06 (19.82)
FEV1/FVC (%)	60.0 (9.30)
PEF (%)	66.76 (23.98)
FEF 25%	43.58 (20.89)
FEF 50%	28.85 (13.66)
FEF 75%	23.64 (9.27)
MMEF 25-75%	28.70 (12.46)

Tabela 19. Spirometrijske vrednosti kod pacijenata sa HOBP

Nije registrovana statistički značajna razlika u relativnim vrednostima spirometrijskih parametara između muškaraca i žena (Tabela 20).

Spirometrijski parametri	Muškarci	Žene	<i>p</i>
	$\bar{x}(\pm SD)$	$\bar{x}(\pm SD)$	
FEV1 (%)	66.78 (22.05)	65.63 (17.08)	0.79
VC (%)	88.90 (20.19)	92.92 (18.55)	0.34
FVC (%)	88.23 (20.37)	90.75 (18.85)	0.55
FEV1/FVC (%)	59.71 (9.76)	60.62 (8.47)	0.65
PEF (%)	70.11 (24.85)	59.97 (20.81)	0.05

Tabela 20. Spirometrijske vrednosti kod pacijenata sa HOBP po polu

4.2.4.2. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa HOBP

Parametri telesne pletizmografije prikazani su u tabeli 21.

Prosečna vrednost endobronhijalnog otpora iznosila je 0.31 ± 0.19 kPa·s/l, a specifičnog otpora 1.58 ± 1.19 kPa·s. Opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je kod 52 pacijenta. Kod većine pacijenata opstruktivni poremećaj ventilacije bio je lakog (40), dok je kod 11 pacijenata bio umerenog, a kod 1 pacijenta teškog stepena. Prosečna vrednost rezidualnog volumena iznosila je 151.38 ± 31.50 %, a intratorakalnog gasnog volumena 140.40 ± 24.67 %.

Parametri telesne pletizmografije	$\bar{x}(\pm SD)$
Rt (kPa·s/l)	0.31 (0.19)
SRt (kPa·s)	1.58 (1.19)
ITGV (l)	4.97 (1.07)
ITGV (%)	156.56 (41.14)
RV (l)	4.00 (1.01)
RV (%)	181.42 (50.53)
ERV (l)	1.62 (0.77)
TLC (l)	7.40 (1.44)
TLC (%)	120.77 (18.63)

Tabela 21. Vrednosti telesne pletizmografije kod pacijenata sa HOBP

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima Rt, RV% i TLC% između muškaraca i žena (Tabela 22).

Parametri telesne pletizmografije	Muškarci $\bar{x}(\pm SD)$	Žene $\bar{x}(\pm SD)$	<i>p</i>
Rt (kPa·s/l)	0.26 (0.15)	0.39 (0.22)	<0.001
SRt (kPa·s)	1.51 (1.29)	1.73 (0.94)	0.40
ITGV (%)	154.21 (46.66)	161.33 (26.69)	0.42
RV (%)	174.12 (52.63)	196.23 (42.98)	0.04
TLC (%)	116.49 (17.07)	129.45 (18.91)	<0.001

Tabela 22. Parametri telesne pletizmografije kod pacijenata sa HOBP po polu

4.2.4.3. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa HOBP

Parametri impulsne oscilometrije prikazani su u tabeli 23.

Prosečne vrednosti R5 iznosile su 0.34 ± 0.21 kPa·s/l, odnosno $130.19 \pm 63.57\%$ iskazano u relativnim vrednostima. Srednja vrednost R20 iznosila je 0.33 ± 0.14 kPa·s/l, odnosno $115.45 \pm 46.78\%$ iskazano u relativnim vrednostima. Srednja vrednost reaktanse X5 iznosila je -0.19 ± 0.13 kPa·s/l. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisano kao $R5 > 150\%$) registrovano je kod 29 pacijenata. Opstruktivni poremećaj ventilacije (definisano kao $R5 > 150\%$ i/ili $X5 > X5_{pred} - 0.15$ kPa·s/l) registrovano je kod 43 pacijenta. Kod 2 pacijenta opstrukcija disajnih puteva okarakterisana je kao teška, kod 14 kao umerena, dok je u ostalim slučajevima opstrukcija bila blagog stepena. Kod pacijenata sa verifikovanom opstrukcijom, otpor je u većini slučajeva ($34/43$, 79.1%) bio frekventno zavisano, odnosno pretežno lokalizovano u malim disajnim putevima.

	$\bar{x} (\pm SD)$
Parametri impulsne oscilometrije	
R5 kPa·s/l	0.34 (0.21)
R5 (%)	130.19 (63.57)
R20 kPa·s/l	0.33 (0.14)
R20 (%)	115.45 (46.78)
X5 kPa·s/l	-0.19 (0.13)
RF	19.57 (14.46)
AX	1.27 (1.44)
Rc	0.22 (0.12)
Rp	0.39 (0.32)

Tabela 23. Vrednosti impulsne oscilometrije kod pacijenata sa HOBP

Nije registrovano statistički značajna razlika u vrednostima parametara impulsne oscilometrije između muškaraca i žena (Tabela 24).

Parametri impulsne oscilometrije	Muškarci $\bar{x} (\pm SD)$	Žene $\bar{x} (\pm SD)$	<i>p</i>
R5 (%)	133.10 (62.81)	129.09 (60.97)	0.76
R20 (%)	115.72 (50.76)	114.90 (38.16)	0.93
$\Delta X5$	-0.04 (0.17)	-0.02 (0.24)	0.58
RF	19.60 (16.73)	19.48 (8.06)	0.97
AX	1.08 (1.15)	1.64 (1.88)	0.06

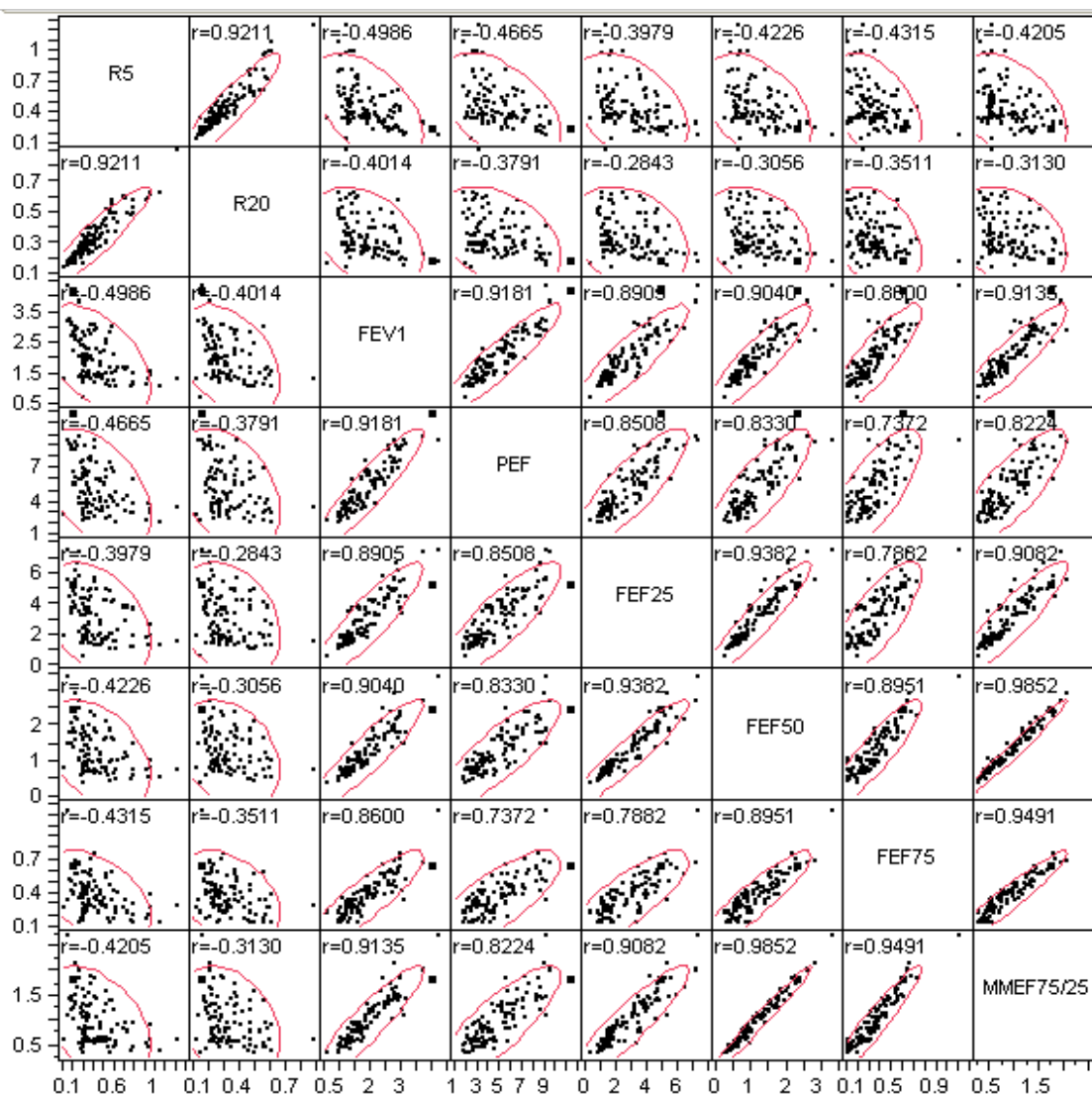
Tabela 24. Parametri impulsne oscilometrije kod pacijenata sa HOBP po polu

4.2.5. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom, spirometrijom i telesnom pletizmografijom

4.2.5.1. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i spirometrijom kod pacijenata sa HOBP

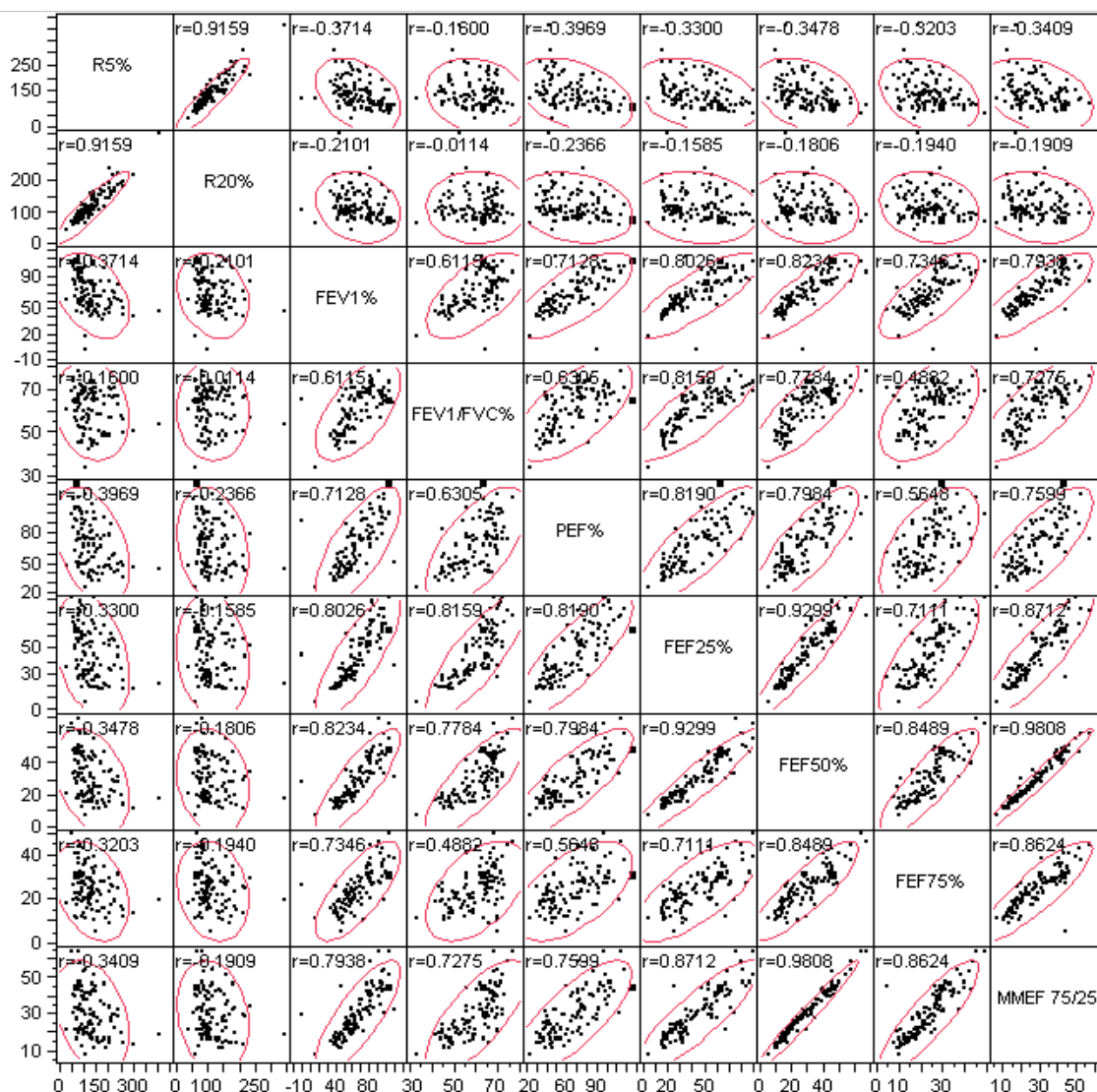
Korelirane su vrednosti R5, R20, X5, RF, AX sa vrednostima FEV1, PEF, FEV1/FVC, FEF25, FEF 50, FEF 75, MMEF 75/25, kao i vrednosti X5 sa vrednostima VC i FVC.

Korelacija apsolutnih vrednosti R5 i R20 sa apsolutnim vrednostima spirometrijskih parametra prikazana je na grafikonu 17a. Registrovana je dobra negativna korelacija između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.50$, $p < 0.001$), PEF ($r = -0.47$, $p < 0.001$) FEF25 ($r = -0.40$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.42$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.42$, $p < 0.001$). Vrednosti R20 su bile u dobroj negativnoj korelaciji sa vrednostima FEV1 ($r = -0.40$, $p < 0.001$), kao i slaboj, ali statistički značajnoj korelaciji sa ostalim parametrima.



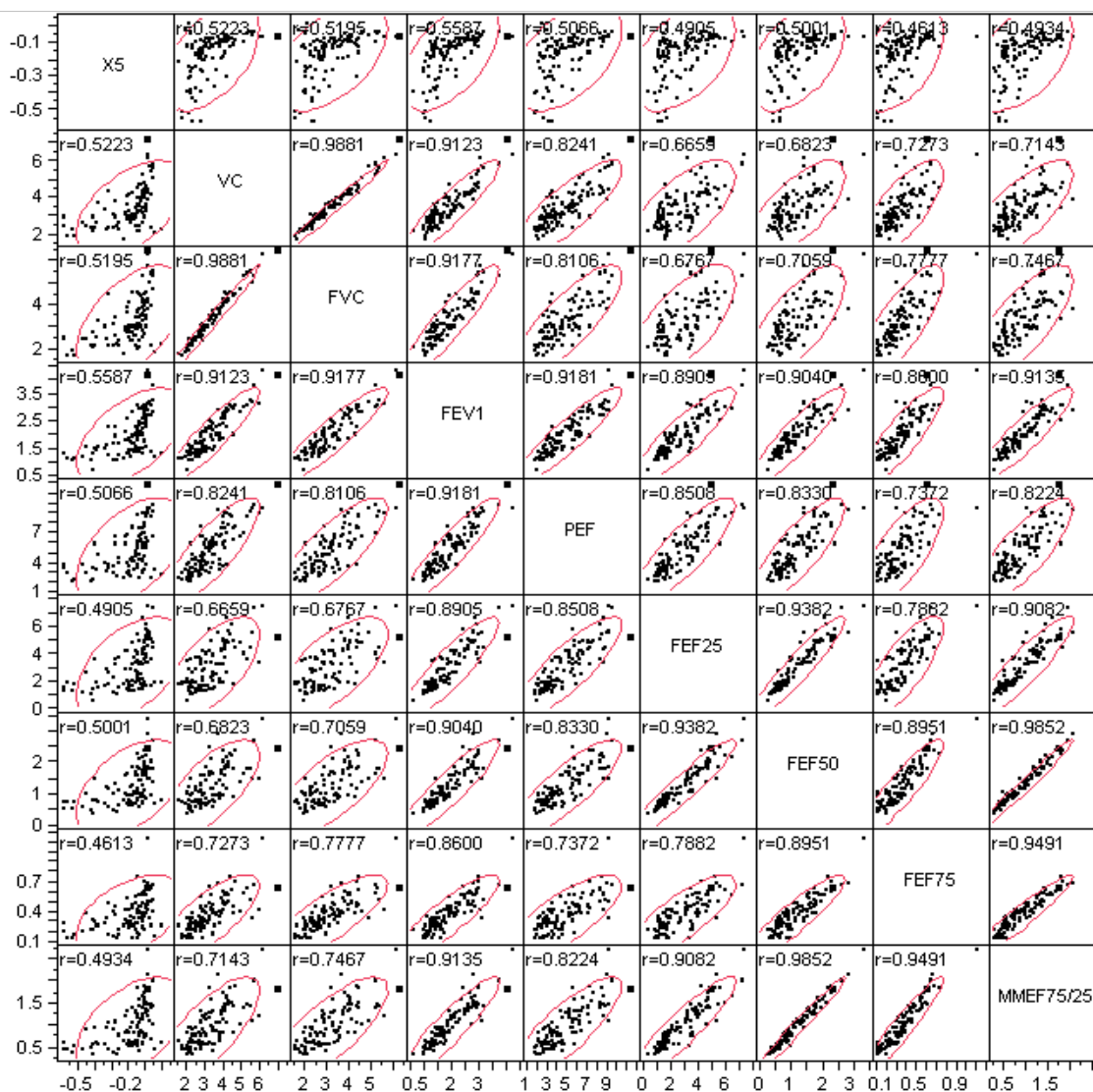
Grafikon 17a. Korelacija rezistance na 5 i 20 herca i spirometrijskih parametara iskazanih kao apsolutne vrednosti

Slabija, ali statistički značajna korelacija dobijena korelacijom relativnih vrednosti R5 i R20 sa relativnim vrednostima spirometrijskih parametara (Grafikon 17b).



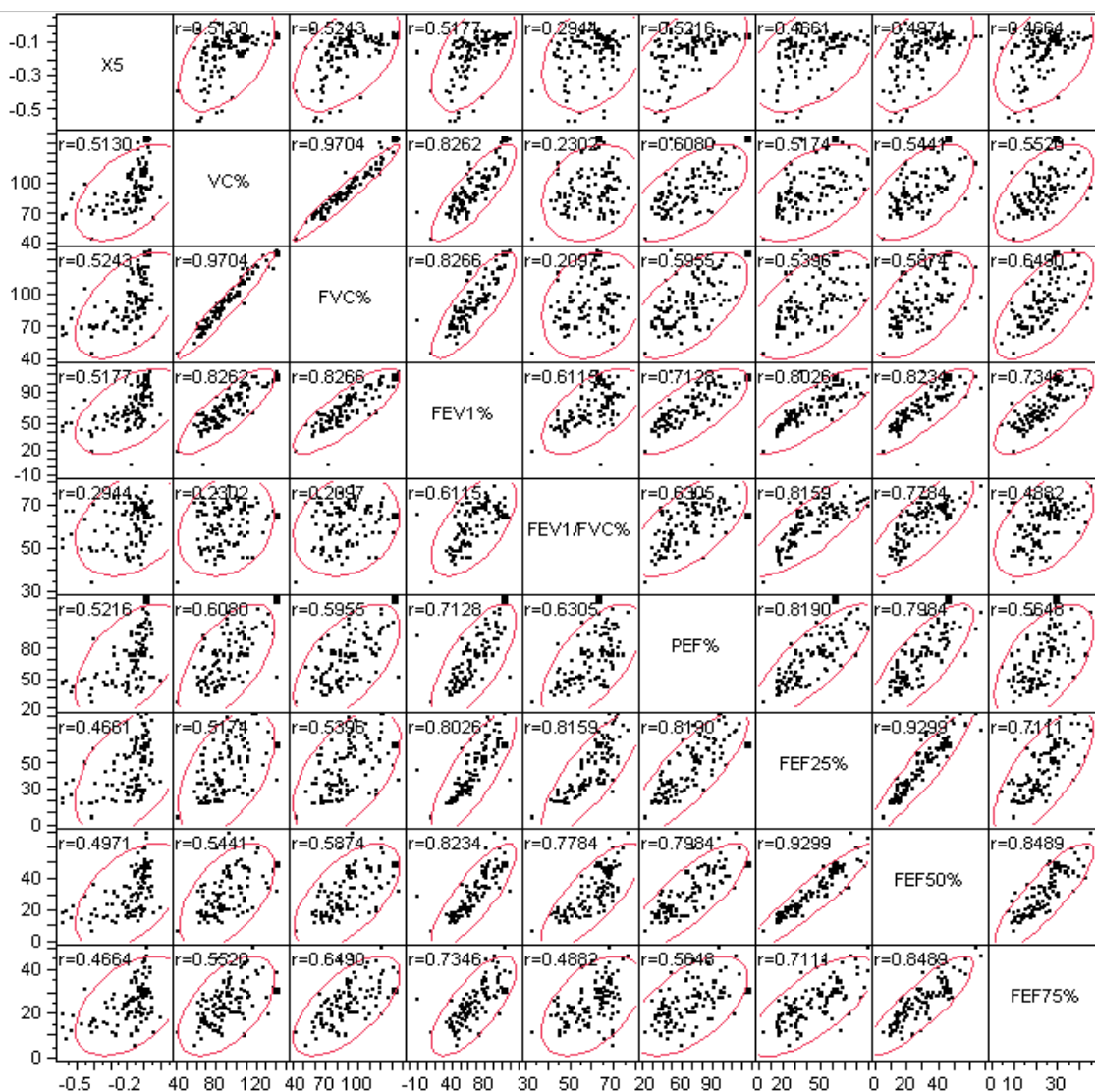
Grafikon 17b. Korelacija rezistance na 5 i 20 herca i spirometrijskih parametara iskazanih kao relativne vrednosti

Vrednosti reaktanse na 5 Hz bile su u dobroj pozitivnoj korelaciji sa apsolutnim vrednostima VC ($r=0.52$, $p<0.001$), FVC ($r=0.52$, $p<0.001$), FEV1 ($r=0.56$, $p<0.001$), PEF ($r=0.51$, $p<0.001$), FEF25 ($r=0.49$, $p<0.001$), FEF 50 ($r=0.50$, $p<0.001$), FEF 50 ($r=0.46$, $p<0.001$) i MMEF 75/25 ($r=0.49$, $p<0.001$) (Grafikon 18a).



Grafikon 18a. Korelacija reaktanse na 5 herca i apsolutnih vrednosti spirometrijskih parametara

Vrednosti X5 bile su u dobroj korelaciji i sa relativnim vrednostima spirometrijskih parametara (Grafikon 18b).



Grafikon 18b. Korelacija reaktanse na 5 herca i relativnih vrednosti spirometrijskih parametara

Vrednosti RF i AX bile su bile u dobroj korelaciji sa apsolutnim i relativnim vrednostima spirometrijskih parametara (Tabela 25).

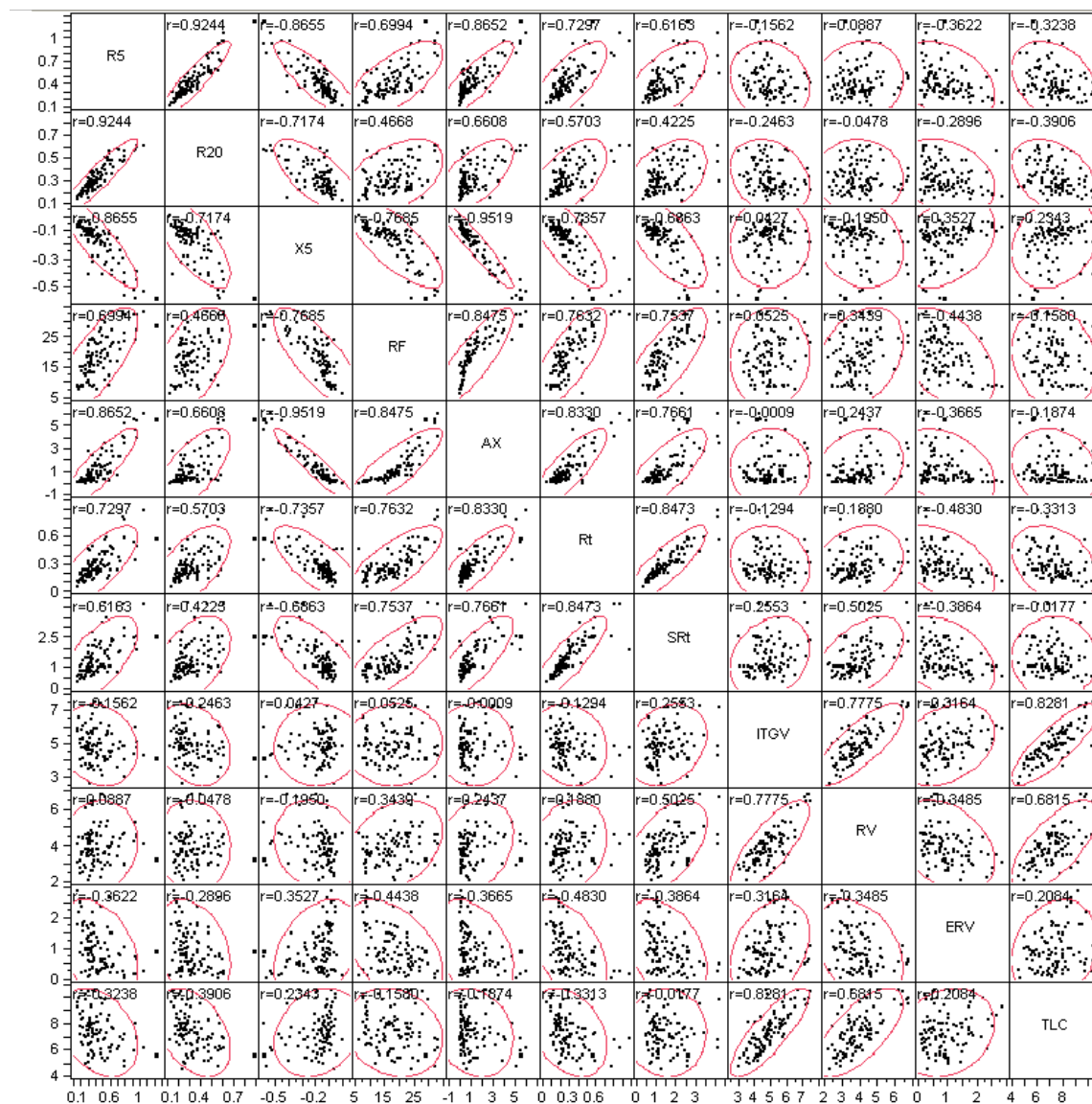
Varijable		r	p
VC	RF	-0.57	<0.001
VC	AX	-0.51	<0.001
FVC	RF	-0.57	<0.001
FVC	AX	-0.50	<0.001
FEV1	RF	-0.65	<0.001
FEV1	AX	-0.55	<0.001
PEF	RF	-0.62	<0.001
PEF	AX	-0.51	<0.001
FEF25	RF	-0.61	<0.001
FEF25	AX	-0.48	<0.001
FEF50	RF	-0.61	<0.001
FEF50	AX	-0.50	<0.001
FEF75	RF	-0.52	<0.001
FEF75	AX	-0.46	<0.001
MMEF75/25	RF	-0.59	<0.001
MMEF75/25	AX	-0.49	<0.001
FEV1/FVC%	RF	-0.40	<0.001
FEV1/FVC%	AX	-0.30	0.003
FEV1%	RF	-0.58	<0.001
FEV1%	AX	-0.49	<0.001
VC%	RF	-0.53	<0.001
VC%	AX	-0.48	<0.001
FVC%	RF	-0.55	<0.001
FVC%	AX	-0.49	<0.001
PEF%	RF	-0.66	<0.001
PEF%	AX	-0.53	<0.001
FEF25%	RF	-0.61	<0.001
FEF25%	AX	-0.47	<0.001
FEF50%	RF	-0.60	<0.001
FEF50%	AX	-0.50	<0.001
FEF75%	RF	-0.50	<0.001
FEF75%	AX	-0.47	<0.001
MMEF 75/25%	RF	-0.57	<0.001
MMEF 75/25%	AX	-0.50	<0.001

Tabela 25. Korelacija vrednosti rezonantne frekvence i reaktantne aree sa apsolutnim i relativnim spirometrijskim vrednostima

4.2.5.2. Korelacija parametara dobijenih impulsnom oscilometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa HOBP

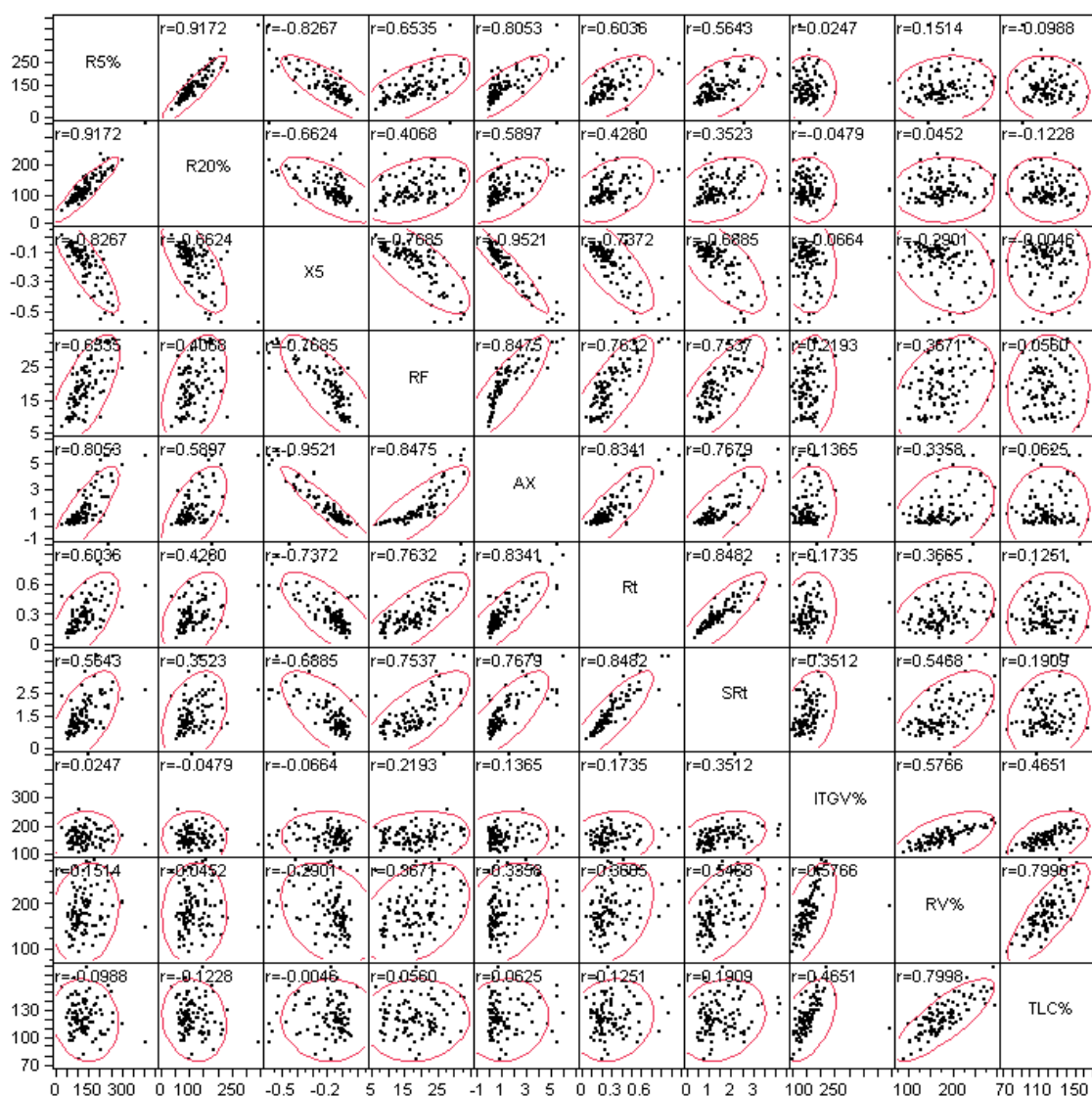
Korelirane su vrednosti R5, R20, X5, RF, AX sa vrednostima Rt, SRt, ITGV, RV, ERV i TLC.

Utvrđena je dobra do odlična korelacija Rt i SRt sa parametrima impulsne oscilometrije (Grafikon 19a). Najbolja korelacija bila je između vrednosti Rt i R5 ($r=0.73$, $p<0.001$), X5 ($r=-0.74$, $p<0.001$), RF ($r=0.76$, $p<0.001$) i AX ($r=0.83$, $p<0.001$), kao i SRt sa vrednostima R5 ($r=0.62$, $p<0.001$) i X5 ($r=-0.69$, $p<0.001$), RF ($r=0.75$, $p<0.001$) i AX ($r=0.77$, $p<0.001$). Vrednosti ITGV nisu bile u značajnoj korelaciji sa parametrima impulsne oscilometrije. Slaba, statistički značajna korelacija utvrđena je između vrednosti RV i X5, AX i RF, kao i vrednosti TLC i R5, R20 i X5.



Grafikon 19a. Korelacija parametara impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije (apsolutne vrednosti)

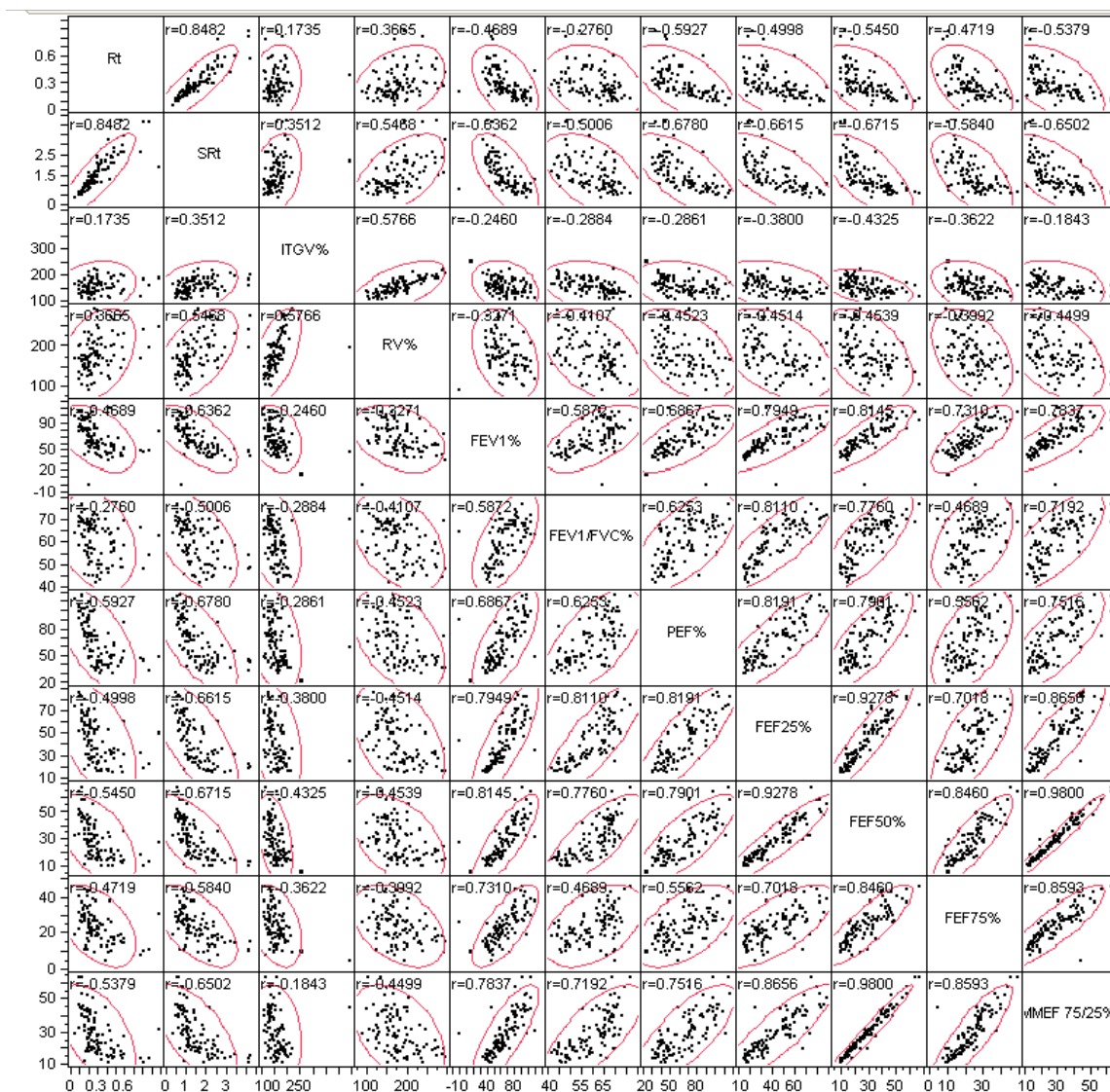
Rezultati su bili slični i kada su korišćene relativne vrednosti R5, R20, RV, ITGV i TLC (Grafikon 19b).



Grafikon 19b. Korelacija parametara impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije (relativne vrednosti)

4.2.5.3. Korelacija parametara dobijenih spirometrijom i telesnom pletizmografijom kod pacijenata sa HOBP

Registrovana je dobra korelacija između vrednosti Rt i SRt i spirometrijskih parametara. Najbolja korelacija bila je između specifičnog otpora i FEV1 ($r = -0.64$, $p < 0.001$), FEV1/ FVC ($r = -0.50$, $p < 0.001$), PEF ($r = -0.68$, $p < 0.001$), i protoka u malim disajnim putevima: FEF25 ($r = -0.66$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.67$, $p < 0.001$), FEF75 ($r = -0.58$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.65$, $p < 0.001$) (Grafikon 20).



Grafikon 20. Korelacija parametara spirometrije i telesne pletizmografije

4.2.6 Stepen slaganja spirometrije, telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije u proceni opstrukcije disajnih puteva kod pacijenata HOBP

Svi pacijenti su imali vrednosti FEV1/FVC<70% u skladu sa zvaničnim preporukama za dijagnozu HOBP. Vrednosti FEV1% bile su manje od 80% kod 71, a od 70% kod 59 ispitanika. Opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je telesnom pletizmografijom kod 52, a impulsnom oscilometrijom kod 43 pacijenta. Senzitivnost impusne oscilometrije i pletizmografije raste sa stepenom opstrukcije disajnih puteva, te je sposobnost detekcije

opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa FEV1%<80 % iznosila 55%, 95% CI 43-67 odnosno 69%, 95% CI 57-79. Kod pacijenata sa FEV1%<70 % senzitivnost impulsne oscilometrije iznosila je 61%, 95% CI 47-73% , a telesne pletizmografije 78%, 95% CI 65-87.

Utvrđen je slab stepen slaganja između impulsne oscilometrije i spirometrije (iskazane kao FEV1%<80 %) (kappa 0.32, 95% CI 0.17-0.47) i impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije (kappa 0.30, 95% CI 0.12-0.49), kao i dobro slaganje telesne pletizmografije i spirometrije (kappa 0.49, 95% CI 0.33-0.65) (Tabela 26 a,b i c). Dobar stepen slaganja je ustanovljen između vrednosti FEV1%<70% i opstrukcije registrovane impulsnom oscilometrijom (kappa 0.42, 95% CI 0.25-0.58) i telesnom pletizmografijom (kappa 0.62, 95% CI 0.46-0.77).

		Spirometrija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Impulsna oscilometrija	pozitivna	39	4	43
	negativna	32	25	57
	ukupno	52	48	100

Tabela 26a. Analiza usklađenosti rezultata impulsne oscilometrije i spirometrije

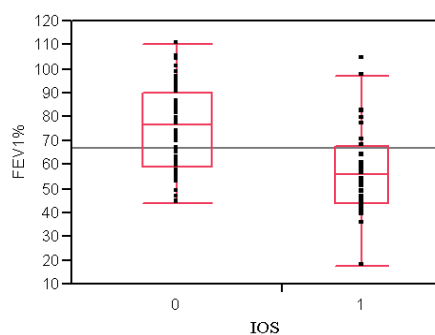
		Telesna pletizmografija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Impulsna oscilometrija	pozitivna	30	13	43
	negativna	22	35	57
	ukupno	52	48	100

Tabela 26b. Analiza usklađenosti rezultata impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije

		Telesna pletizmografija		
		pozitivna	negativna	ukupno
Spirometrija	pozitivna	49	22	71
	negativna	3	26	29
	ukupno	52	48	100

Tabela 26c. Analiza usklađenosti rezultata spirometrije i telesne pletizmografije

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima FEV1% između pacijenata sa i bez opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji (medijana 55.78 prema 76.74%, $p < 0.001$) (Grafikon 21., Tabela 27.). Kod pacijenata kod kojih je spirometrija ukazivala na opstruktivni poremećaj ventilacije, a impulsnom oscilometrijom nije registrovana opstrukcija disajnih puteva prosečne vrednosti FEV1% iznosila je 76.7% (IQR 60-90%).



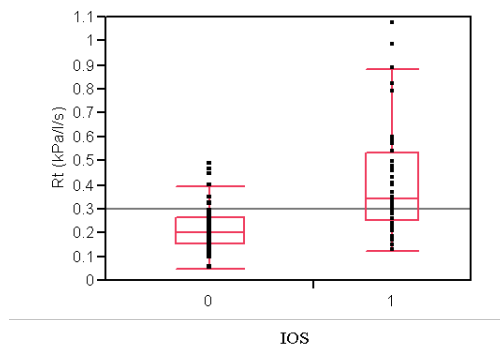
Grafikon 21. Vrednosti FEV1% u odnosu na prisustvo opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji

		FEV1%						
		Minimum	10%	25%	Medijana	75%	90%	Maksimum
Impulsna oscilometrija	Negativna	43.73	51.22	59.18	76.74	90.19	98.14	110.26
	Pozitivna	17.29	39.31	43.86	55.78	67.74	80.57	103.93

Tabela 27. Vrednosti FEV1% u odnosu na prisustvo opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji

Registrovana je statistički značajna razlika u vrednostima Rt između pacijenata sa i bez opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji (medijana 0.34 prema 0.20, $p < 0.001$) (Grafikon 22.; Tabela 28.). Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu hiperinflacije između pacijenata sa i bez opstrukcije disajnih puteva na impulsnoj oscilometriji (ITGV% medijana 153.53 prema 147.24, $p = 0.40$; RV% medijana 193.78 prema 169.85, $p = 0.08$). Svi pacijenti kod kojih je telesna pletizmografija ukazivala na opstruktivni poremećaj ventilacije, a impulsnom oscilometrijom nije registrovana opstrukcija disajnih puteva imali su lako povišene vrednosti SRt (medijana 1.04, IQR 0.76-1.39), dok je većina imala vrednosti Rt unutar referentnih granica (medijana 0.20, IQR 0.15-0.26). Kod pacijenata kod kojih impulsnom oscilometrijom nije registrovan opstruktivni poremećaj ventilacije, prosečne vrednosti ITGV iznosile su 147.24%

(IQR 131.85-171.03), a RV 169.85% (IQR 146.39-192.65). Prosečna vrednost RF kod ovih pacijenata iznosila je 15 (IQR 9.9-18.3).

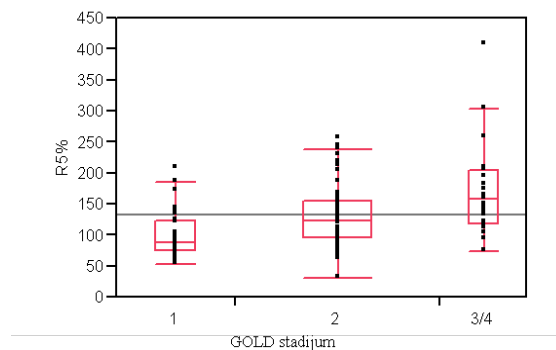


Grafikon 22 .Vrednosti Rt u odnosu na prisustvo bronhoopstrukcije na impulsnoj oscilometriji

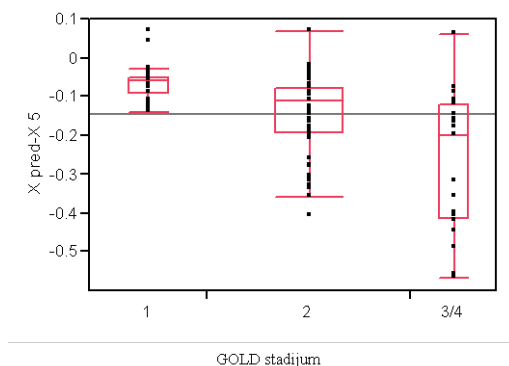
		Rt (kPa*s/l)						
		Minimum	10%	25%	Medijana	75%	90%	Maksimum
Impulsna oscilometrija	Negativna	0.05	0.11	0.15	0.20	26	0.35	0.48
	Pozitivna	0.12	0.19	0.25	0.34	0.53	0.80	1.07

Tabela 28. Vrednosti Rt u odnosu na prisustvo bronhoopstrukcije na impulsnoj oscilometriji

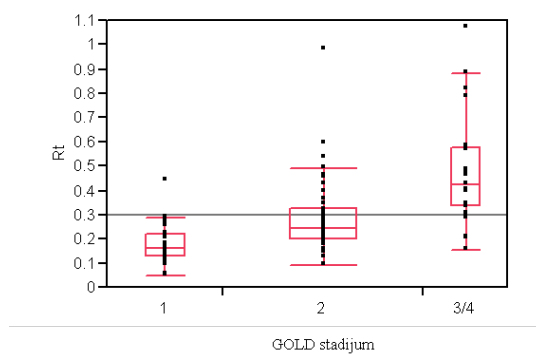
Registrovana je statistički značajna razlika vrednosti R5%, $\Delta X5$, RF, Rt, SRt, ITGV % i RV% u odnosu na spirometrijski GOLD stadijum (Grafikon 23 a,b,c; Tabela 29).



Grafikon 23a. Vrednosti R5 u odnosu GOLD stadijum



Grafikon 23b. Vrednosti $\Delta X5$ u odnosu GOLD stadijum



Grafikon 23c. Vrednosti Rt u odnosu GOLD stadijum

	GOLD I	GOLD II	GOLD III/IV	p
FEV1%, medijana (IQR)	92 (82-97)	62 (57-70)	44 (40-49)	<0.001
R5%, medijana (IQR)	87 (74-121)	124 (96-154)	157 (120-206)	<0.001
$\Delta X5$, medijana (IQR)	-0.06 (-0.09, -0.05)	-0.11 (-0.19, -0.08)	-0.2 (-0.41, -0.12)	<0.001
RF, medijana (IQR)	13 (9-16)	18 (13-22)	24 (23-28)	<0.001
Rt , medijana (IQR)	0.16 (0.13-0.22)	0.24 (0.2-0.32)	0.42 (0.33-0.57)	<0.001
SRt , medijana (IQR)	0.86 (0.61-1.05)	1.30 (1.04-1.83)	2.33 (2.06-3.11)	<0.001
ITGV%, medijana (IQR)	137 (129-154)	153 (134-179)	166 (139-194)	0.002
RV%, medijana (IQR)	150 (139-173)	180 (146-215)	194 (167-239)	<0.001

Tabela 29. Parametri plućne funkcije u odnosu na GOLD stadijum spirometrije

U odnosu na ABCD GOLD stadijum statistička značajnost je bila prisutna za vrednosti R5 ($p=0.04$), ΔX ($p=0.005$), RF($p<0.001$), Rt ($p<0.001$) i SRt ($p<0.001$).

Na osnovu univarijantne analize, podrazumevajući linearnu korelaciju parametara, dobijene su predviđene srednje vrednosti (\pm SD) FEV1%, Rt i SRt za odgovarajuću vrednost R5 i ΔX (Tabela 30). Na isti način dobijene su predviđene srednje vrednosti (\pm SD) FEV1% za odgovarajuće vrednosti Rt i SRt (Tabela 31).

R5%	150	200	250	300	350	400
FEV1%	65.0 \pm 3.7	58.5 \pm 5.2	51.8 \pm 7.7	45.6 \pm 10.2	39.4 \pm 12.9	32.7 \pm 15.8
Rt	0.33 \pm 0.03	0.41 \pm 0.05	0.50 \pm 0.07	0.58 \pm 0.09	0.66 \pm 0.11	0.75 \pm 0.14
SRt	1.71 \pm 0.23	2.05 \pm 0.33	2.42 \pm 0.48	2.76 \pm 0.64	3.10 \pm 0.80	3.5 \pm 0.10
ΔX						
	0.15		0.30		0.60	
FEV1%	66.6 \pm 3.24		54.3 \pm 5.1		42.5 \pm 8.2	
Rt	0.30 \pm 0.03		0.45 \pm 0.05		0.70 \pm 0.01	
SRt	1.61 \pm 0.19		2.44 \pm 0.31		3.81 \pm 0.66	

Tabela 30. Predviđene srednje vrednosti parametara spirometrije i telesne pletizmografije u odnosu na vrednosti impulsne oscilometrije

Rt	0.3	0.6	0.9
FEV1%	67 \pm 3.2	50.4 \pm 5.8	32.4 \pm 10.5
SRt			
	1.1	2.5	5.0
FEV1%	72.2 \pm 3.1	57.37 \pm 3.61	29.66 \pm 8.9

Tabela 31. Predviđene srednje vrednosti parametara spirometrije u odnosu na vrednosti telesne pletizmografije

4.2.7. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na simptome bolesti kod pacijenata sa HOBP

Registrovana je statistički značajna razlika u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa simptomima (Tabela 32). Upotrebom sve tri metode nije se značajno povećala senzitivnost u detekciji bronhoopstrukcije kod pacijenata sa simptomima bolesti: tegobe tokom prethodne nedelje 72/87, 82.6%; osećaj nedostatka vazduha tokom prethodne nedelje 51/58, 87.9%; gušenje 26/28, 92.9%, pritisak u grudima 26/29, 89.7 %; sviranje u grudima 29/41, 70.7%; limitacija aktivnosti 29/30, 96.7% ; tegobe na dan pregleda 52/64, 81.2%, i osećaj nedostatka vazduha na dan pregleda 27/34, 79.4%.

	Opstrukcija disajnih puteva			
	Spirometrija (FEV1<80%)	Telesna pletizmografija	Impulsna oscilometrija	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Tegobe tokom prethodne nedelje (n=87)	65 (74.7)	38 (43.7)	42 (48.3)	<0.001
Gušenje (n=28)	24 (85.7)	23 (82.1)	14 (50.0)	0.005
Osećaj nedostatka vazduha (n=58)	46 (79.3)	38 (65.5)	30 (51.7)	0.05
Pritisak u grudima (n=29)	26 (89.6)	19 (65.5)	14 (48.3)	0.002
Noćno buđenje (n=20)	16 (80.0)	14(70.0)	11 (55)	0.23
Sviranje u grudima (n=41)	28 (68.3)	20 (48.7)	14 (34.1)	0.03
Kašalj (n=69)	50 (72.5)	42 (60.9)	34 (49.3)	0.02
Limitacija životnih aktivnosti (n=30)	28 (93.3)	26 (86.6)	17 (56.6)	0.001
Tegobe na dan pregleda (n=64)	48 (75.0)	40 (62.5)	29 (45.3)	0.002
Osećaj nedostatka vazduha (n=34)	24 (70.6)	23 (67.6)	15 (44.1)	0.049

Tabela 32. Opstrukcija disajnih puteva u odnosu na simptome

4.2.8. Impulsna oscilometrija, spirometrija i telesna pletizmografija u odnosu na auskultatorni nalaz kod pacijenata sa HOBP

Nije registrovana statistički značajna razlika u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa auskultatornim nalazom bronhoopstrukcije (Tabela 33).

	Opstrukcija disajnih puteva			
	Spirometrija (FEV1<80%)	Telesna pletizmografija	Impulsna oscilometrija	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Propratni zvuci (n=32)	30 (93.7)	23 (71.9)	17 (53.13)	<0.001
Produžen ekspirijum (n=21)	18 (85.7)	16 (76.2)	10 (47.6)	0.02
Visokotonski zvižduci (n=16)	14 (87.5)	14 (87.5)	10 (71.43)	0.41
Niskotonski zvižduci (n=16)	14 (87.5)	10 (62.5)	6 (37.5)	0.01

Tabela 33. Opstrukcija disajnih puteva u odnosu na auskultatorni nalaz

4.2.9. Povezanost parametara impulsne oscilometrije, spirometrije i telesne pletizmografije i stepena težine dispnoičnih pacijenata sa HOBP

Registrovana je statistički značajna, slaba korelacija parametara dobijenih telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom u odnosu na stepen dispnoičnih tegoba iskazanih kao subjektivni osećaj dispneje (bez, blag, umeren, težak). Nije postojala statistički značajna korelacija FEV1% i stepena dispnoičnih tegoba (Tabela 34 a.). Dobra korelacija zabeležena je između vrednosti MRC skale, FEV1%, Rt, SRt, X5, RF i AX, dok je nešto slabija korelacija zabeležena između vrednosti MRC i otpora merenog impulsnom oscilometrijom (Tabela 34 b.). Dobra korelacija zabeležena je između FEV1%, Rt, SRt, X5 i RF i GOLD stadijuma bolesti (Tabela 34 c.). Utvrđena je dobra korelacija između vrednosti Rt, R5%, X5, RF i AX i potrebe za kratkodelujućim bronhodilatatorima tokom prethodne nedelje (Tabela 34 d.). Rezultati ukazuju na bolju korelaciju parametara merenih pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom u odnosu na FEV1 i stepena dispnoičnih tegoba u momentu pregleda, kao i nedeljne potrebe za kratkodelujućim bronhodilatatorom. Sve tri metode pokazale su dobru korelaciju sa stepenom dispnoičnih tegoba iskazanih MRC skalom i GOLD stadijumom bolesti. Impulsnom oscilometrijom registrovana opstrukcija na nivou malih disajnih puteva (R5-R20) bila je u slaboj,

statistički značajnoj, korelaciji sa potrebom za SABA ($r=0.26$, $p=0.014$), i brojem egzacerbacija u prethodnoj godini ($r=0.24$, $p=0.016$), kao i umerenoj korelaciji sa MRC skalom ($r=0.35$, $p<0.001$).

Parametar	r	p
FEV1%	-0.17	0.09
Rt	0.22	0.03
SRt	0.26	0.009
ITGV%	0.01	0.93
RV%	0.16	0.11
R5%	0.22	0.03
R20%	0.19	0.06
X5	-0.22	0.03
RF	0.24	0.02
AX	0.20	0.05
Potreba za SABA nedeljno	0.25	0.01
MRC	0.43	<0.001
GOLD ABCD	0.4	<0.001

Tabela 34 a. Korelacija parametara plućne funkcije i osećaja nedostatka vazduha

Parametar	r	p
FEV1%	-0.45	<0.001
Rt	0.52	<0.001
SRt	0.49	<0.001
ITGV%	0.12	0.23
RV%	0.25	0.01
R5%	0.33	<0.001
R20%	0.17	0.09
X5	-0.49	<0.001
RF	0.5	<0.001
AX	0.5	<0.001
Potreba za SABA nedeljno	0.43	<0.001
Osećaj nedostatka vazduha	0.43	<0.001
GOLD ABCD	0.55	<0.001

Tabela 34 b. Korelacija parametara plućne funkcije i MRC

Parametar	r	p
FEV1%	-0.54	<0.001
Rt	0.41	<0.001
SRt	0.43	<0.001
ITGV%	0.21	0.04
RV%	0.23	0.02
R5%	0.25	0.01
R20%	0.15	0.15
X5	-0.36	<0.001
RF	0.44	<0.001
AX	0.37	<0.001
Potreba za SABA nedeljno	0.22	0.03
Osećaj nedostatka vazduha	0.4	<0.001
MRC	0.55	<0.001

Tabela 34 c. Korelacija parametara plućne funkcije i GOLD stadijuma

Parametar	r	p
FEV1%	-0.32	0.001
Rt	0.44	<0.001
SRt	0.32	0.001
ITGV%	0.14	0.16
RV%	0.26	0.009
R5%	0.36	<0.001
R20%	0.25	0.01
X5	-0.46	<0.001
RF	0.41	<0.001
AX	0.49	<0.001
MRC	0.43	<0.001
GOLD ABCD	0.22	0.03
Osećaj nedostatka vazduha	0.25	0.01

Tabela 34 d. Korelacija parametara plućne funkcije i potrebom za SABA tokom prethodne nedelje

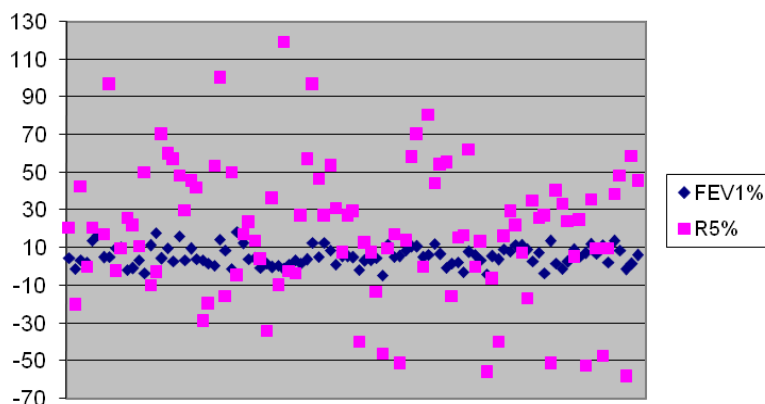
4.2.10. Impulsna oscilometrija u detekciji opstrukcije malih disajnih puteva kod pacijenata sa HOBP

Opstrukcija perifernih disajnih puteva registrovana je impulsnom oscilometrijom kod 34 pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa i bez periferne opstrukcije disajnih puteva u odnosu na uzrast (62 ± 8 godina prema 62 ± 9 godina, $p=0.68$), pol (muškarci 24/67, žene 10/33, $p=0.58$), godine pušenja (31 ± 15 godina prema 25 ± 16 godine, $p=0.07$) i BMI (medijana 29 ± 5 kg/m² prema 27 ± 4 kg/m², $p=0.054$). Registrovana je statistički značajna razlika u pogledu trajanja bolesti (8 ± 8 godina prema 5 ± 6 godine, $p=0.03$), vrednosti MRC skale (3 ± 1 prema 2 ± 0.8 , $p<0.001$) i broja egzacerbacija tokom prethodne godine (2.7 ± 4.3 prema 0.85 ± 1.6 , $p=0.002$). Oscilometrijom registrovana opstrukcija na nivou malih disajnih puteva (R5-R20) bila je u dobroj korelaciji sa vrednostima FEV1 ($r=-0.42$, $p<0.001$), FEF 25% ($r=-0.39$, $p<0.001$), FEF 50% ($r=-0.41$, $p<0.001$), FEF 75% ($r=-0.36$, $p<0.001$), MMEF 25/75% ($r=-0.42$, $p<0.001$), X5 ($r=-0.67$, $p<0.001$), RF ($r=0.72$, $p<0.001$) i AX ($r=0.76$, $p<0.001$). Dobra korelacija postojala je i sa pletizmografskim vrednostima Rt ($r=0.57$, $p<0.001$) i SRt ($r=0.39$, $p<0.001$). Slaba korelacija registrovana je između R5-R20 i RV% ($r=0.22$, $p=0.03$), dok vrednosti ITGV% nisu bile u korelaciji sa oscilometrijski registrovanom opstrukcijom na nivou malih disajnih puteva.

4.2.11. Spirometrija, telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija u proceni bronhodilatatornog odgovora kod pacijenata sa HOBP

Nakon primene bronhodilatatora, registrovana je srednja promena FEV1 od 149 ml \pm 140 ml, odnosno 5.3% \pm 5.2%. Impulsnom oscilometrijom registrovan je pad vrednosti R5 od 20.0% \pm 37.5% i RF za 13.5% \pm 25.4%, a telesnom pletizmografijom pad vrednosti Rt za 38.3% \pm 37.3% i SRt za 42.8% \pm 37.7%. Pozitivan bronhodilatatorni odgovor registrovan je spirometrijski kod 11, impulsnom oscilometrijom kod 41 i telesnom pletizmografijom kod 65 ispitanika. Uverljiv bronhodilatatorni odgovor (porast FEV1 za 400ml i 15%) imao je jedan ispitanik.

Prikaz bronhodilatatornog odgovora merenog spirometrijom i impulsnom oscilometrijom prikazan je na grafikonu 24.



Grafikon 24. Bronhodilatatorni odgovor meren spirometrijom i impulsnom oscilometrijom kod pacijenata sa HOBP

4.3. Vrednosti impusne oscilometrije u zdravoj populaciji

4.3.1. Opšte karakteristike ispitivane grupe

Obuhvaćeno je 200 odraslih, zdravih ispitanika, nepušača. Među ispitanicima bilo je 82 muškarca i 118 žena, prosečne starosti 36 godina (raspon 18-75 godina), prosečne visine 173±11cm i telesne mase 74 ±19 kg. Svim pacijentima urađeno je ispitivanje plućne funkcije spirometrijom, telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom. Spirometrijom i telesnom pletizmografijom isključeno je postojanje opstrukcije disajnih puteva. Opšte karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 35.

	Žene	Muškarci	p
	N=118	N=82	
Godine života, srednja vrednost (raspon)	35 (18-66)	37 (18-75)	0.36
Visina (cm)	166±6	182±8	<0.001
Telesna masa (kg)	63±11	90±16	<0.001
FEV1 (l)	3.25±0.48	4.55±0.75	<0.001
FVC (l)	3.81±0.58	5.31±0.86	<0.001
FEV1/FVC%	85.5±6.3	84.6±5.4	0.31
R5 (kPa/l/s)	0.35±0.08	0.27±0.06	<0.001
R20 (kPa/l/s)	0.34±0.08	0.24±0.06	<0.001
X5	0.11±0.03	0.09±0.02	<0.001

Tabela 35. Karakteristike ispitivane grupe

4.3.2 Prediktivne vrednosti impulsne oscilometrije u populaciji zdravih nepušača

Prediktivne jednačine za parametre impulsne oscilometrije izračunate su posebno za muškarce i žene, uzimajući u obzir faktore signifikantne u univarijantnoj analizi. Prediktivne jednačine za R5, R20 i X5 kod muškarac i žena prikazane su u tabeli 36. Gornja i donja granica normalnih vrednosti definisane su kao peti percentil distribucije koji odgovara Z vrednosti od ± 1.64.

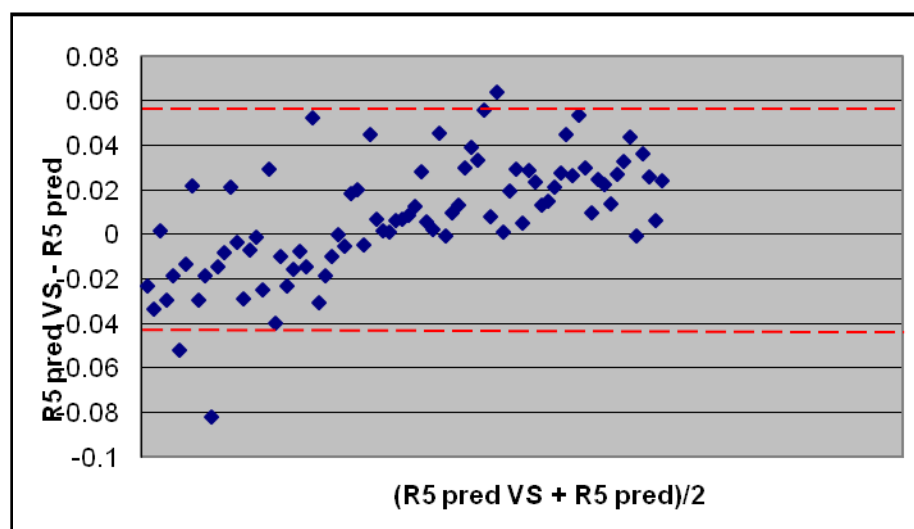
		ULL/LLN konstanta	SE
Muškarci			
R5	$0.879998 - 0.003795 * V + 0.001041 * TM - 0.00041 * G$	+0.109	0.184
R20	$0.8091181 - 0.002999 * V - 0.000481 * G$	+0.101	0.172
X5	$-0.2201775 + 0.00083 * V - 0.0002741 * TM + 0.0001257 * G$	-0.036	0.068
Žene			
R5	$1.22953708 - 0.0060316 * V + 0.00308384 * TM - 0.001921 * G$	+0.135	0.211
R20	$0.8500292 - 0.002784 * V - 0.001462 * G$	+0.134	0.207
X5	$-0.5221643 + 0.0026606 * V - 0.0009947 * TM + 0.00073158 * G$	-0.052	0.074

Tabela 36. Prediktivne jednačine za žene i muškarce u ispitivanoj populaciji

V-Visina, TM-telesna masa, G-godine života, ULL- gornja granica normale, LLN- donja granica normale

4.3.3 Komparacija prediktivnih vrednosti impulsne oscilometrije po Voegel – Smidt -u i izračunatih prediktivnih vrednosti u ispitivanoj populaciji

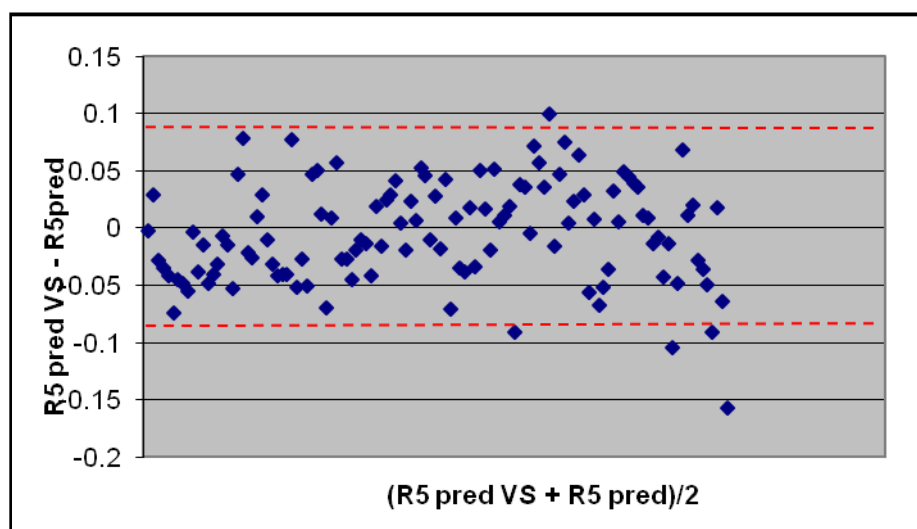
Komparacija prediktivnih vrednosti impulsne oscilometrije po Voegel-Šmit-u (Voegel-Smidt) sa prediktivnim vrednostima po našem modelu za R5 kod muškaraca prikazana je na grafikonu 25a. Prosečna razlika izračunatih prediktivnih vrednosti i prediktivnih vrednosti po Voegel-Šmitu za R5 iznosila je -0.007 (± 0.026). Blend-Altman (Bland-Altman) analizom prikazan je 95% granice poverenja (95% *confidence interval*-CI) razlike prediktivnih jednačina.



Grafikon 25a. Komparacija prediktivnih i prediktivnih graničnih vrednosti impulsne oscilometrije za R5 kod muškaraca

VS- Voegel – Smidt, isprekidane linije označavaju 95% CI

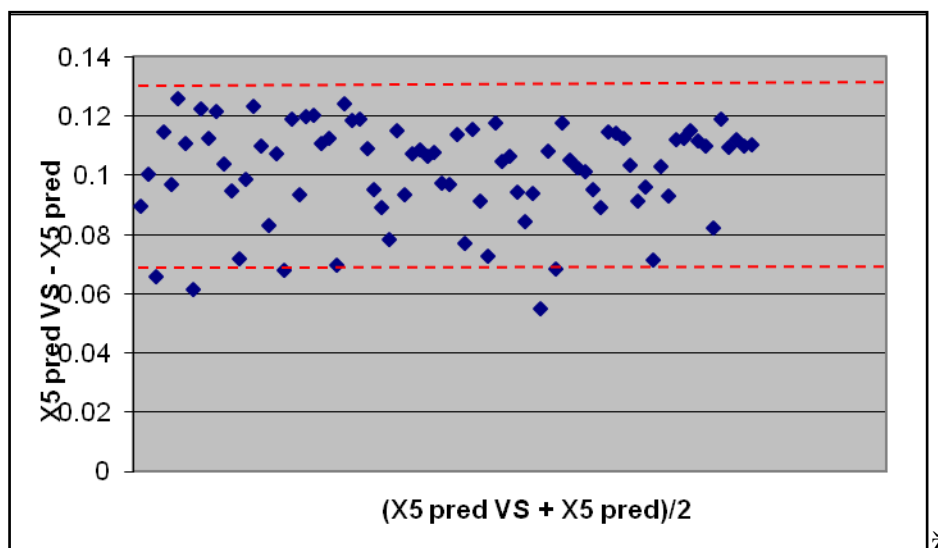
Komparacija prediktivnih vrednosti impulsne oscilometrije po Vogel-Šmit-u sa prediktivnim vrednostima po našem modelu za R5 kod žena prikazana je na grafikonu 25b. Prosečna razlika izračunatih prediktivnih vrednosti i prediktivnih vrednosti po Vogel-Šmit-u za R5 iznosila je $-0.003 (\pm 0.042)$. Bland-Altman analizom prikazano je 95% granice poverenja (95% *confidence interval*-CI) razlike prediktivnih jednačina.



Grafikon 25b. Komparacija prediktivnih i prediktivnih graničnih vrednosti impulsne oscilometrije za R5 kod žena

VS- Voegel –Scmidt, isprekidane linije označavaju 95% CI

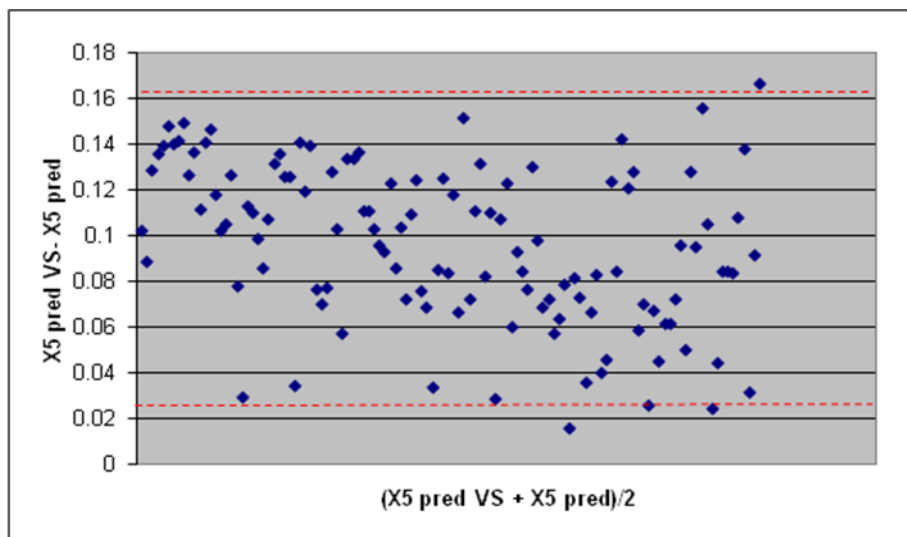
Prosečna razlika izračunatih prediktivnih vrednosti i prediktivnih vrednosti po Vogel-Šmit-u (Voegel –Scmidt-u) za X5 kod muškaraca iznosila je 0.10 (± 0.016). Bland-Altman analizom prikazano je 95% granice poverenja (95% *confidence interval*-CI) razlike prediktivnih jednačina. (Grafikon 26a).



Grafikon 26a. Komparacija prediktivnih i prediktivnih graničnih vrednosti impulsne oscilometrije za X5 kod muškaraca

VS- Voegel – Smidt, isprekidane linije označavaju 95% CI

Kod žena, prosečna razlika izračunatih prediktivnih vrednosti i prediktivnih vrednosti po Vogel-Šmit-u za X5 iznosila je 0.09 (± 0.034). Bland-Altman analizom prikazano je 95% granice poverenja (95% *confidence interval*-CI) razlike prediktivnih jednačina (Grafikon 26b).



Grafikon 26b. Komparacija prediktivnih i prediktivnih graničnih vrednosti impulsne oscilometrije za X5 kod žena

VS- Voegel – Smidt, isprekidane linije označavaju 95% CI

5. Diskusija

Tokom dvadesetog veka plućna funkcija postala je standard pulmološkog pregleda. Za razliku od ranije, kada je plućna funkcija služila prvenstveno za određivanje vitalnog kapaciteta kod pacijenata sa tuberkulozom, plućna funkcija se u savremenoj medicini najčešće koristi za detekciju i praćenje opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa astmom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (3). Ove dve bolesti predstavljaju dve najčešće hronične respiratorne bolesti pluća čija prevalenca u populaciji, zavisno od geografskog regiona, iznosi od 4-10% (66). Zajedno, ove dve bolesti imaju značajan socioekonomski problem jer čine najveći deo troškova lečenja plućnih bolesnika, kako u ambulantnim, tako i u bolničkim uslovima. Za razliku od Zapadne Evrope, gde su najveći troškovi lečenja vezani za ambulantni tretman i odsustvo sa posla, najveći troškovi zemljama Istočne Evrope vezani su za bolnički tretman ovih pacijenata, odnosno za lečenja uznapredovalih stadijuma HOBP i nekontrolisane astme (75). Studije procenju da će broj ovih bolesnika i komplikacija rasti u nadolazećim godinama, stoga je rano prepoznavanje i pravilan tretman jedan od prioriteta zdravstvenih sistema širom sveta (62, 73, 82).

Napredak tehnologije doveo je do razvoja sofisticirane opreme za procenu plućne funkcije. Upotreba kompjuterskih softvera, unapredila je i olakšala primenu konvencionalnih pregleda plućne funkcije kao što su spirometrija i telesna pletizmografija. Pored ovih konvencionalnih metoda, razvoj tehnologije omogućio je da krajem prošlog veka u upotrebu uđe i impulsna oscilometrija koja koristi princip merenja promene pritisaka i protoka u disajnom sistemu pri oscilacijama vazduha na različitim frekvencama (41).

Spirometrija je najšire i najduže korišćena metoda procene plućne funkcije, koja se u većini razvijenih zemalja koristi i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (100). Osnovne prednosti spirometrije su njena široka dostupnost, prihvaćenost i relativna jednostavnost opreme koja omogućava njenu primenu i u nespecijalizovanim laboratorijama, kao i putem portabilnih aparata. Početkom 21. veka uloženi su mnogobrojni naponi za standardizaciju spirometrijskih pregleda, publikovanih u vidu ATS i ERS vodiča (1, 26). Potreba za standardizacijom pregleda proistekla je iz činjenice da je spirometrija izrazito zavisna od saradnje pacijenta. Samo rigorozna kontrola kvaliteta spirometrijskog pregleda omogućava reproducibilnost merenja (mali koeficijent varijacije) i kvalitetnu procenu stanja respiratornog sistema, što je nekada veoma teško postići kod pacijenata sa izraženim simptomima (1). Spirometrija meri volumene i kapacitete pluća, a manevrom forsiranog ekspirijuma vrši merenje protoka vazduha kroz disajne puteve. Samim tim, spirometrija indirektno meri otpor u disajnim putevima. Protok je, pored otpora u samim disajnim putevima, zavisan na prvom mestu od saradnje pacijenta, ali i od svojstava zida grudnog koša (4, 7). Posledično, merenje opstrukcije disajnih puteva u određenim populacijama (stariji bolesnici, bolesnici sa neuromuskularnim bolestima, mentalno zaostali, pacijenti sa relativnim kontraindikacijama za manevar forsiranog ekspirijuma) može biti otežano.

Pored problema vezanih za karakteristike pacijenta, važno je napomenuti da sam manevar forsiranog ekspirijuma ne predstavlja stanje fiziološkog, mirnog disanja, već može uticati na glatku muskulaturu bronha uzrokujući bronhodilataciju pri manevaru inspirijuma, odnosno bronhokonstrikciju pri manevaru forsiranog ekspirijuma (101). Ove patofiziološke karakteristike postaju naročito značajne kod pacijenata sa blagim stepenom varijabilne bronhoopstrukcije, kao što je to slučaj kod pacijenata sa astmom. Kao što je ranije napomenuto, dijagnostički kriterijum za opstrukciju disajnih puteva određen je fiksnim brojem, odnosno vrednošću FEV1/FVC manjim od 70%, dok je stepen opstrukcije disajnih puteva određen u odnosu na procentualnu vrednost FEV1 u odnosu na predviđene vrednosti (82). Ovaj pristup ima nekoliko limitacija. Prvo, predviđene vrednosti računane su u odnosu na referentne jednačine, koje su različite u različitim regionima sveta i ne postoji kontinuitet u referentnim granicama za pedijatrijsku i odraslu populaciju u većini referentnih jednačina. Dve najčešće korišćene referentne jednačine, NHANES III i ECCS mogu se razlikovati u predviđenim vrednostima FEV1 za 5-7%. ECCS prediktivne vrednosti ne uzimaju biološke varijacije plućne funkcije vezane za godišće, već podrazumevaju linearnu korelaciju, stoga su predviđene vrednosti plućne funkcije 18-godišnjaka veće nego kod osobe od 25 godina, što ne odgovara fiziološkim promenama po kojima plućna funkcija opada tek nakon 25 godine života. Drugi problem je vezan za standardno prihvaćenu graničnu vrednost izraženu kao procenat prediktivnih vrednosti. Kao što je ranije napomenuto granica FEV1 80% podrazumeva SD od $\pm 10\%$, iako podaci ukazuju na mnogo širu varijaciju vrednosti FEV1 u populaciji ($\pm 15\%$). Pravilnije, vrednosti FEV1 mogu biti određene u odnosu na donju granicu normalnosti, ali ovaj parametar još uvek nije ušao u svakodnevnu upotrebu jer ne predstavlja fiksnu vrednost, i samim tim je teži za brzu interpretaciju. Ono što je najvažnije, oba načina determinisanja graničnih vrednosti, sa statističkog stanovišta granicu postavljaju na nivou petog percentila zdrave populacije, što znači da se ne smeju posmatrati izolovano, već u kontekstu kliničke slike i bronhodinamskih testova kako bi se smanjio broj lažno pozitivnih rezultata i neracionalna upotreba lekova. Treći problem jeste postavljanje fiksne vrednosti FEV1/FVC < 70 za dijagnostiku opstruktivnog poremećaja ventilacije. Poput drugih parametara i ovaj parametar podležan je fiziološkim promenama tokom starenja, te može rezultirati lažno negativnim testovima u mlađoj, odnosno lažno pozitivnim testovima u starijoj populaciji (12-14, 18, 32). Ovaj problem postaje očigledan uporednom analizom vodiča za dijagnostiku i lečenje astme i HOBP (73, 82). Prvi vodič kaže da su normalne vrednosti FEV1/FVC iznad 75-80%, a dijagnozu astme postavlja na osnovu dokaza varijabilnosti opstrukcije disajnih puteva. Sa druge strane, dijagnoza HOBP zahteva dijagnostički minimum postbronhodilatatornih vrednosti FEV1/FVC < 70 (82). Mada se ovim načinom interpretacije plućne funkcije uvažavaju fiziološke karakteristike plućne funkcije u različitim dobnim populacijama, vrednosti FEV1/FVC < 70 i dalje mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate u starijoj životnoj populaciji, kao i subdijagnostiku mladih pacijenata sa HOBP. Radna grupa Evropskog respiratornog udruženja za plućnu funkciju-Globalna plućna inicijativa (GLI) je tokom prethodne godine predstavila nove referentne granice koje uzimaju u obzir nelinearne odnose unutar plućne funkcije, koji su

najbolje ilustrovani na primeru dobno zavisne predviđene vrednosti FEV1/FVC (14, 30, 32). Ove referentne jednačine još uvek nisu komercijalno dostupne ali jasno ukazuju na nedostatke i potencijalne pogrešne interpretacije kod trenutno dostupnih merenja. Prvi zajednički vodič sa usaglašenim stavovima za spirometriju donešen je 2005. godine i u odnosu na prethodni pretrpeo je značajne izmene, naročito u pogledu stava vezanog za referentne jednačine (raniji stav je bio da svaka laboratorija ima sopstvene referentne jednačine, što je u novom vodiču odbačeno), a u skorije vreme će, u svetlu navedenih novih saznanja, vrlo verovatno biti revidiran.

Za razliku od spirometrije, telesna pletizmografija zahteva kompleksniju aparaturu i koristi se uglavnom u specijalizovanim laboratorijama. Prednosti telesne pletizmografije sastoje se u merenju plućne mehanike pri procesu mirnog disanja. Osim toga, telesna pletizmografija posebno daje uvid u stepen endobronhijalne opstrukcije i hiperinfalacije pluća. Oba ova parametra mogu uticati na protok u disajnim putevima koji je na neki način zbirna mera ova dva parametra. Telesna pletizmografija takođe može jasno diferencirati opstruktivni od restriktivnog poremećaja ventilacije pluća. U savremenim laboratorijama, telesna pletizmografija je najčešće praćena spirometrijskim pregledom, što omogućava merenje svih relevantnih volumena i kapaciteta pluća i daje najkompletniji uvid u stanje plućne mehanike. Ograničenja telesne pletizmografije su skupa i kompleksna aparatura, kao i potreba za visokim stepenom obučenosti osoblja, što ograničava njenu širu upotrebu. Pregled se obavlja u zatvorenoj komori, što može predstavljati problem kod pacijenata sa klaustrofobijom. Sama tehnika merenja endobronhijalnog otpora i ITGV, iako nezavisna od forsiranog manevra ipak zavisi od saradnje pacijenta i pokazuje visok stepen varijacije, naročito za vrednosti specifičnog otpora (meri ekstremne tačke inspirijuma i ekspirijuma) (34). S obzirom na ograničenost upotrebe telesne pletizmografije, ova metoda nije ušla u standard dijagnoze i praćenja pacijenata sa HOBP i astmom, pogotovo iz razloga što je u svetu spirometrija često inkorporirana na nivo primarne zdravstvene zaštite, gde bi upotreba ovako složene procedure bila nepraktična. Ipak, specijalizovani centri plućne funkcije u svakodnevnom radu koriste pletizmoğraf, jer se samo na taj način može dobiti potpuna i detaljna slika plućne funkcije. Uporedo sa manjom upotrebom telesne pletizmografije, došlo je do značajno manjeg interesa u pogledu standradizacije procesa merenja. ATS/ERS daje preporuku za standardizaciju i interpretaciju merenje plućnih volumena (10). Merenje telesne pletizmografije se vrši u skladu sa uputstvima proizvođača, a kao referentne granice uzimaju se vrednosti ECCS, revizija 1993. godine Kvenije (*Quanierr*) i saradnika. I pored ograničene upotrebe, velike epidemiološke studije iz oblasti HOBP uvrstile su telesnu pletizmografiju kao meru praćenja bolesnika (102).

Impulsna oscilometrija se u kliničkoj laboratoriji pojavila krajem 20. veka i predstavlja najnoviju metodu merenja plućne funkcije. Za razliku od prethodne dve metode impulsna oscilometrija ne meri disajne volumene, već otpor u disajnim putevima i komplajansu pluća. Prednosti impulsne oscilometrije su jednostavnost, jer meri mirno disanje i ne zahteva saradnju pacijenta, kao i brzina merenja (dovoljno je 30 sek). IOS ne zahteva kompleksnu aparaturu i

pogodan je za korišćenje na terenu, u medicini rada ili epidemiološkim studijama. Iako se zasniva na kompleksnijim fizičkim i matematičkim principima, IOS je po mnogo čemu analogan telesnoj pletizmografiji jer meri otpor u disajnim putevima. Komplajantnost pluća može biti poremećena različitim procesima koji utiču na elastičnost grudnog koša kao što su restrikcija, hiperinflacija i promene u perifernim delovima grudnog koša. Prednost IOS-a je što se upotrebom različitih frekvenci može izdiferencirati periferna od centralne opstrukcije. Sa druge strane IOS nema moć diskriminacije uzroka smanjene komplajanse, već zahteva dodatnu dijagnostiku (41). Iako relativno skoro u upotrebi, IOS je doživeo ekspanziju početkom 21. Veka, te je u Firenci 2000. godine održan prvi kongres o impulsnoj oscilometriji (45). Takođe broj stručnih radova tokom protekle decenije eksponencijalno raste. Interpretacija i merenja vrše se na osnovu uputstva proizvođača, koji u sebi ima inkorporirane referentne jednačine Vegela i Šmita. Poput telesne pletizmografije, IOS je u upotrebi ograničeno vreme, te nije u potpunosti valorizovana metoda što zahteva neprekidna istraživanja naročito u oblasti opstruktivnih bolesti.

U ovom istraživanju, uloga impulsne oscilometrije u evaluaciji astme ispitivana je kod 100 pacijenta, sa podjednakom zastupljenošću muškog i ženskog pola, pretežno alergijskom astmom, prosečnog trajanja bolesti 5 godina. Najveći broj ispitanika imao je dobro kontrolisanu ili delimično kontrolisanu astmu. Osnovne karakteristike u pogledu alergijske senzibilizacije, komorbiditeta i stepena kontrole astme i pušačkog statusa odgovaraju rezultatima velikih svetskih studija, što ukazuje da je naš uzorak ispitivane populacije reprezentativan (103-107).

Opstruktivni poremećaj ventilacije pluća registrovan je najčešće impulsnom oscilometrijom (32%), zatim pletizmografski (26%), a najmanje spirometrijom 4 (9 %). Slični rezultati dobijeni su i u radu Vinklera (*Winkler*) i saradnika (108). Korelacija apsolutnih vrednosti najznačajnijih parametara ukazala je na dobru negativnu korelaciju između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.47$, $p < 0.001$), FEF25 ($r = -0.41$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.47$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.44$, $p < 0.001$), kao i slabu negativnu korelaciju R5 i ostalih spirometrijskih parametara. Korelacijom relativnih vrednosti R5 i R20 sa relativnim vrednostima spirometrijskih parametara registrovana je dobra negativna korelacija između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.42$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.47$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.44$, $p < 0.001$), kao i slaba negativna korelacija R5 i ostalih spirometrijskih parametara. Najznačajniji spirometrijski parametri pokazali su slabu negativnu korelaciju sa vrednostima R20, kako u apsolutnim tako i u relativnim vrednostima. Vrednosti reaktanse na 5 Hz bile su u dobroj pozitivnoj korelaciji sa apsolutnim vrednostima VC ($r = 0.45$, $p < 0.001$), FVC ($r = 0.47$, $p < 0.001$), FEV1 ($r = 0.54$, $p < 0.001$), PEF ($r = 0.41$, $p < 0.001$), FEF25 ($r = 0.42$, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = 0.45$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = 0.42$, $p < 0.001$), kao i slaboj pozitivnoj korelaciji sa FEF75 ($r = 0.34$, $p < 0.001$). Vrednosti RF i AX bile su u slaboj do umerenoj korelaciji sa apsolutnim i relativnim vrednostima spirometrijskih parametara, pri čemu je najbolja korelacija utvrđena između RF i AX i apsolutnih vrednosti FEV1, FEF25,50 i 75%. Slični rezultati kod odraslih pacijenata sa astmom dobijeni su i od strane Či (*Qi*) i saradnika (109). Slabija korelacija između FEV1 i R5

($r = -0.24$) i X5 ($r = 0.23$) opisana je od strane Kenda (*Kanda*) i saradnika (110). U dečijoj populaciji Song (*Song*) i sar. pokazali su dobru korelaciju R5 sa FEV1 ($r = -0.40$) i PEF ($r = -0.45$), kao i dobru korelaciju R20 sa FEV1 ($r = -0.53$) i PEF ($r = -0.63$), ali nije registrovana značajna korelacija FEF25, 50 i 75% sa vrednostima R5 (111). Slična je bila i korelacija u istraživanju Tomalek (*Tomalak*) i saradnika gde je registrovana dobra korelacija FEV1 i R5 ($r = -0.66$) i R20 ($r = -0.54$) (112). Daj (*Duy*) je pokazao dobru korelaciju FEV1 i vrednosti R5 ($r = -0.41$) i X5 ($r = 0.61$) kao i slabu korelaciju vrednosti R20 i FEV1 (113). Razlike u stepenu korelacije spirometrijskih i oscilometrijskih parametara posledice su različitog uzrasta ispitivane populacije, kao i broja ispitanika. Rezultati našeg ispitivanja pokazuju bolju korelaciju parametara u poređenju sa ispitivanjem Kanda (*Kanda*) i sar., što je verovatno posledica gotovo dvostruko većeg broja ispitanika. Gotovo identične vrednosti stepena korelacije dobijene su od strane Daj-a (*Duy*), na uzorku od 344 ispitanika dečijeg uzrasta.

Upoređujući parametre impulsne oscilometrije i telesne pletizmografije registrovana je dobra korelacija Rt i R5 ($r = 0.73$, $p < 0.001$), X5 ($r = -0.74$, $p < 0.001$), kao i odlična korelacija Rt i RF ($r = 0.76$, $p < 0.001$) i AX ($r = 0.83$, $p < 0.001$). Takođe je registrovana dobra korelacija SRt sa vrednostima R5 ($r = 0.62$, $p < 0.001$) i X5 ($r = -0.69$, $p < 0.001$), i odlična korelacija SRt sa RF ($r = 0.75$, $p < 0.001$) i AX ($r = 0.77$, $p < 0.001$). Kanda (*Kanda*) i saradnici takođe su registrovali dobru, mada nešto slabiju korelaciju Rt sa R5 ($r = 0.56$) i X5 ($r = -0.47$) (110). Odlična korelacija Rt i R5 ($r = 0.64$) registrovana je i u dečijoj populaciji (112).

Analizirajući stepen slaganja tri dijagnostičke metode u pogledu detekcije opstrukcije disajnih puteva utvrđen je slab stepen slaganja između spirometrije i telesne pletizmografije i spirometrije i impulsne oscilometrije. Nešto bolji stepen slaganja je postojao između telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije. Uzimajući spirometriju kao zlatni standard, IOS i telesna pletizmografija imali su sličnu senzitivnost i specifičnost, kao i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost. Pacijenti kod kojih je impulsna oscilometrija ukazivala na opstruktivni poremećaj ventilacije imali su značajno niže vrednosti FEV1 u poređenju sa pacijentima sa urednim oscilometrijskim vrednostima. Sa druge strane, pacijenti kod kojih je spirometrijski postojala opstrukcija disajnih puteva, a kod kojih oscilometrijom nije detektovan opstruktivni poremećaj ventilacije imali su blag stepen spirometrijske opstrukcije. Na osnovu izloženog možemo zaključiti da je najveći broj neslaganja registrovan kod pacijenata sa blagom opstrukcijom disajnih puteva. Slična zapažanja uočena su i u pogledu slaganja telesne pletizmografije i impulsne oscilometrije. U ispitivanom uzorku, najveći broj pacijenta imao je dobro kontrolisanu astmu, bez ili sa blagom opstrukcijom disajnih puteva. Nije registrovana statistički značajna razlika između tri metode u pogledu detekcije opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa simptomima astme. Nasuprot ovim rezultatima El-Mutairi (*Al-Mutairi*) i saradnici demonstrirali su nešto veću senzitivnost impulsne oscilometrije u odnosu na konvencionalne testove plućne funkcije u detekciji astme (37). Upotrebom sve tri metode povećala se senzitivnost u detekciji bronhoopstrukcije kod pacijenata sa simptomima bolesti.

Tokom izvođenja bronhoprovokativog testa Mensur (*Mansur*) i saradnici registrovali su bolju korelaciju simptoma sa vrednostima impulsne oscilometrije u poređenju sa vrednostima FEV1 (114). Kod pacijenata sa delimično kontrolisanom i nekontrolisanom astmom, spirometrijski nalaz je ukazivao na opstrukciju kod 24%, pletizmografija kod 35%, a impulsna oscilometrija kod 32% ispitanika. Upotrebom sve tri metode opstrukcija je registrovana u više od polovine slučajeva. Nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima oscilometrijskih i pletizmografskih parametara u odnosu na stepen kontrole astme. Nijedan od navedenih testova nije bio u korelaciji sa subjektivnim osećajem nedostatka vazduha i MRC skalom. Vrednosti spirometrijskih parametara bile su u slaboj, ali statistički značajnoj korelaciji sa potrebom za SABA tokom prethodne nedelje. Nedostatak jasne korelacije između parametara plućne funkcije i subjektivnih tegoba je pokazan u brojnim ranijim studijama. Pacijenti sa astmom tokom vremena se mogu navići na određen stepen tegoba, dok sa druge strane brojni drugi faktori koji nisu u vezi sa funkcijom disajnih puteva mogu uticati na vrednost merenja kontrole astme putem upitnika, uključujući gojaznost, gubitak kondicije, psihološke probleme i disfunkciju glasnih žica (115-118). Nedavna studija Golema (*Golem*) i saradnika ukazala je da su R5 i R20 nezavisni prediktori loše kontrole astme, a da je R20 uz FEV1 najznačajniji prediktor loše kontrole (119). Razlika između rezultata dobijenih u ovom istraživanju i navedene studije jeste u načinu merenja stepena kontrole astme, koje je u studiji Golema mereno upitnikom za kontrolu astme (ACQ), nasuprot kontroli astme preuzetoj iz GINA smernica koja je je korišćena u ovoj doktorskoj disertaciji (62). Takođe, studija Golema i saradnika iako manja po broju ispitanika, uključila je procentualno veći broj pacijenata sa nekontrolisanom astmom.

U poslednje vreme vlada veliko interesovanje za procenu opstrukcije na nivou malih disajnih puteva. Ovaj deo disajnih puteva uključuje disajne puteve promera manjeg od 2mm koji predstavljaju takozvanu „slepu zonu“ za konvencionalne testove plućne funkcije u koje spadaju spirometrija i telesna pletizmografija. Impulsna oscilometrija može detektovati promene na nivou malih disajnih puteva na osnovu razlike rezistance na 5 i 20Hz (frekventna zavisnost rezistance). Korelacija FEF25, 50 i 75% i opstrukcije perifernih disajnih puteva merene impulsnom oscilometrijom je uglavnom umerenog stepena, što potvrđuju i rezultati naše studije (120, 121). U studiji Pizi (*Pisi*) i saradnika opstrukcija na nivou malih disajnih puteva je bila udružena sa slabom kontrolom bolesti iskazanoj testom za kontrolu astme (ACT) i češćim egzacerbacijama kod pacijenata sa normalnim vrednostima FEV1(120). Kod dece, opstrukcija na nivou malih disajnih puteva je značajno češća kod pacijenta sa nekontrolisanom u odnosu na dobro kontrolisanu astmu (122). U istoj populaciji, opstrukcija na nivou malih disajnih puteva je nezavisan prediktor gubitka kontrole astme (123). Na našem uzorku 12% ispitanika imalo je opstrukciju na nivou malih disajnih puteva, pri čemu 67% ovih pacijenata nije imalo spirometrijski verifikovanu opstrukciju disajnih puteva. Trećina ovih pacijenata imala je normalne vrednosti FEF 25, 50 i 75%. Pacijenti sa delimično kontrolisanom i nekontrolisanom astmom imali su češće opstrukciju na nivou malih disajnih puteva u odnosu na pacijente sa

kontrolisanom astmom (14% prema 9%), iako razlika nije bila statistički značajna. Opstrukcija na nivou malih disajnih puteva ima i terapijsku implikaciju zahvaljujući novim formulacijama inhalatornih kortikosteroida koji imaju mogućnost depozicije na nivou malih disajnih puteva (124). Jamaguči (*Yamaguchi*) i saradnici su pokazali značajnu redukciju perifernog otpora merenog impulsnom oscilometrijom kod pacijenata lečenih inhalacijom sitnih čestica u poređenju sa standardnim kortikosteroidnim inhalatorima (121).

Analizom bronhodilatatornog odgovora utvrđena je najveća amplituda promene kod pletizmografskih, zatim oscilometrijskih parametara, dok je najmanja promena registrovana u vrednostima FEV1. Ova observacija je u skladu sa istraživanjima drugih autora (125). Stepem bronhodilatatornog odgovora kod svake od ovih metoda je zavisano od doze bronhodilatatornog leka i stepena opstrukcije disajnih puteva (125). Takođe, važno je napomenuti da je varijabilnost pletizmografskih i oscilometrijskih merenja značajno veća od FEV1. I pored toga, studije sa strogom kontrolom kvaliteta merenja koja podrazumeva merenje dnevne varijabilnosti potvrdile su veću senzitivnost pletizmografije i impulsne oscilometrije u odnosu na spirometriju u proceni dilatatornog odgovora (125, 126). Senzitivnost impulsne oscilometrije potvrđena je i u bronhoprovokativnim testovima, pri čemu kod dece porast R5 prethodi padu FEV1 (127-129). I pored navedenog, IOS danas nije široko zastupljen za detekciju i klasifikaciju stepena težine astme, već prvenstveno ima ulogu u praćenju efekta terapije kod pacijenata sa astmom, sa posebnim osvrtom na patološke promene u malim disajnim putevima (119).

Uloga impulsne oscilometrije u evaluaciji HOBP ispitivana je kod 100 pacijenta, 67 muškaraca i 33 žene, prosečne starosti 62 ± 9 godina, prosečnog trajanja bolesti 4 godine. Među ispitanicima bilo je 28 pušača, 58 bivših pušača i 14 nepušača. Sličan procenat pacijenata koji nastavljaju da puše uprkos dijagnostikovanoj HOBP registrovan je i od strane drugih autora (130). Pridružene bolesti registrovane su kod 78 ispitanika, i to najčešće kardiovaskularne bolesti: hipertenzija (54), koronarna bolest srca (21), prethodni infarkt miokarda (4), aritmije (9), moždani udar (4) i srčana insuficijencija (2), zatim šećerna bolest (9), hiperlipidemija ($n=8$), opstruktivna sleep apnea ($n=4$), hronični gastritis ($n=4$), osteoporoza ($n=2$), bronhiektazije ($n=2$) i maligne bolesti ($N=2$). Slična zapažanja publikovana su i od strane drugih autora, pri čemu je prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta značajan uzrok hospitalizacija i smrtnosti kod HOBP pacijenata (131, 132). Gotovo polovina ispitanika pripadala je stadijumu II, trećina stadijumu I, dok je najmanje pacijenata pripadalo stadijumu III i IV po GOLD klasifikaciji. U odnosu na GOLD grupe bazirane na odnosu simptom/rizik, najveći broj pacijenata pripadao je grupi B, zatim grupi D, dok je najmanje pacijenata pripadalo A i C grupi. Svi pacijenti imali su spirometrijom potvrđen opstruktivni poremećaj ventilacije, u skladu sa GOLD preporukama (82). Kod 29 pacijenata je opstruktivni poremećaj ventilacije bio lakog, kod 49 umerenog, kod 20 teškog, a kod 2 veoma teškog stepena. Opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je kod 52 pacijenata, a impulsnom oscilometrijom kod 43 pacijenta. Registrovana je dobra negativna korelacija između vrednosti R5 i FEV1 ($r = -0.50$, $p < 0.001$), PEF ($r = -0.47$, $p < 0.001$) FEF25 ($r = -$

0.40, $p < 0.001$), FEF 50 ($r = -0.42$, $p < 0.001$) i MMEF 75/25 ($r = -0.42$, $p < 0.001$). Vrednosti R20 su bile u dobroj negativnoj korelaciji sa vrednostima FEV1 ($r = -0.40$, $p < 0.001$), kao i slaboj, ali statistički značajnoj korelaciji sa ostalim parametrima. Nešto slabija, ali statistički značajna korelacija dobijena korelacijom relativnih vrednosti R5 i R20 sa relativnim vrednostima spirometrijskih parametara. Vrednosti reaktanse na 5 Hz bile su u dobroj pozitivnoj korelaciji sa apsolutnim i relativnim vrednostima spirometrijskih parametara, pri čemu je najbolja korelacija uočena između X5 i FEV1 ($r = 0.56$, $p < 0.001$). Slična korelacija FEV1 i X5 ($r = 0.61$) dobijena je i u istraživanju Haruna (*Harun*) i saradnika (133). Vrednosti AX i RF bile su u takođe u dobroj korelaciji sa vrednostima spirometrijskih parametara. Kolzum (*Kolsum*) i saradnici su na uzorku od 94 pacijenata sa HOBP uočili sličan stepen korelacije FEV1 sa X5 ($r = 0.48$) i RF ($r = -0.44$), i niži ali signifikantan stepen korelacije FEV1 i R5 ($r = -0.26$), dok vrednosti FEV1 nisu bile u korelaciji sa vrednostima R20 (134). Slaba, ali značajna korelacija R20 i FEV1 registrovana je i u studiji japanskih autora (133). U studiji Kolozum (*Kolosum*) i saradnika nije dat podatak o stepenu težine HOBP pacijenata u odnosu na GOLD stadijume te je poređenje sa rezultatima ove studije otežano. U poređenju sa našim istraživanjem, studija je obuhvatila procentualno gotovo identičan broj muškaraca i žena, istog dobnog uzrasta ali sa nešto nižim prosečnim vrednostima FEV1 (57%), kao i većom rezistancom disajnih puteva. Dobar stepen korelacije uočen je između pletizmografski merene sprovodljivosti disajnih puteva (specifične konduktanse sGaw) i R5 ($r = -0.41$), X5 ($r = 0.47$) i RF ($r = 0.51$), dok nije uočena statistički značajna povezanost ITGV sa oscilometrijskim parametrima, što je potvrđeno i na našem uzorku. U našem ispitivanju registrovana je dobra do odlična korelacija otpora merenih pletizmografijom sa otporima merenim impulsnom oscilometrijom. Najbolja korelacija bila je između vrednosti Rt i R5 ($r = 0.73$, $p < 0.001$), X5 ($r = -0.74$, $p < 0.001$), RF ($r = 0.76$, $p < 0.001$) i AX ($r = 0.83$, $p < 0.001$), kao i SRt sa vrednostima R5 ($r = 0.62$, $p < 0.001$) i X5 ($r = -0.69$, $p < 0.001$), RF ($r = 0.75$, $p < 0.001$) i AX ($r = 0.77$, $p < 0.001$). Sličan stepen korelacije registrovan je i u studiji Kanda (*Kanda*) i saradnika sa predominacijom pacijenata u drugom GOLD stadijumu, pri čemu je najbolja korelacija uočena između Rt i R5 ($r = 0.52$) i Rt i X5 ($r = -0.65$), dok je nešto niža korelacija registrovana između vrednosti FEV1 i R5 ($r = -0.43$) i X5 ($r = 0.43$). U dosada najvećoj longitudinalnoj studiji (*ECLIPSE-Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points*) praćeni su rezultati impulsne oscilometrije, spirometrije, telesne pletizmografije i kompjuterizovane tomografije pluća kod HOBP pacijenata (102). Na uzorku od 2054 HOBP pacijenta sa FEV1 manjim od 80%, među kojima su 582 imali pletizmografske podatke utvrđen je visok stepen korelacije između Rt i AX ($r = 0.65$) i Rt i X5 ($r = -0.68$), što je u skladu sa našim rezultatima. Nije registrovana značajna korelacija između vrednosti oscilometrijskih parametara i stepenom emfizemskih promena na kompjuterizovanoj tomografiji, što je u skladu sa funkcionalnim merenjima dobijenim u našoj, ali i drugim studijama (134). Studija je ukazala da pacijenti sa manjim stepenom emfizema imaju veće vrednosti R5 (102). U našoj studiji, na osnovu vrednosti R5 i X5 opstruktivni poremećaj ventilacije registrovan je kod 43 pacijenta. Mada na prvi pogled iznenađujući sličan podatak dobijen je i u ECLIPSE studiji gde je 61%

pacijenata imalo normalne postbronhodilatatorne vrednosti R5, 85% za R20, 34% za X5 i 29% za AX, i to kod pacijenata sa težim stepenom opstrukcije u odnosu na pacijente obuhvaćene našim ispitivanjem. Stepem slaganja u detekciji opstrukcije disajnih puteva raste sa težinom opstruktivnog poremećaja ventilacije u našem ispitivanju. Takođe je registrovana statistički značajna razlika vrednosti R5%, $\Delta X5$ i RF u odnosu na spirometrijski GOLD stadijum, što je potvrđeno u ECLIPSE studiji (102). Zavisnost oscilometrijskih i pletizmografskih parametara od GOLD stadijuma bolesti potvrđena je i u radovima drugih autora (135). Vrednosti impulsne oscilometrije u navedenim istraživanjima, uključujući i rezultate na našem uzorku nisu indikativne za mehaničke promene koje nastaju kao posledica hiperinflacije pluća, što vidimo iz slabe korelacije sa pletizmografskim i CT merenjima (134). Stoga, oscilometrijski parametri mogu imati različitu upotrebnu vrednost kod određenih fenotipova HOBP, što može pomoći i u fenotipizaciji budućoj klasifikaciji sa funkcionalnog aspekta. Za sada, sem početnih rezultata ECLIPSE studije, još uvek nisu objavljena veća istraživanja u toj oblasti (102). U pogledu korelacije sa stepenom dostupnih tegoba najveću senzitivnost imala je spirometrija. Ovi podaci se moraju interpretirati sa oprezom, budući da je važeća definicija postojanja HOBP zasnovana na spirometrijskom merenju. Međutim, u subanalizi pacijenta sa FEV1 manjim od 80% spirometrija i telesna pletizmografija su bile senzitivnije u poređenju sa impulsnom oscilometrijom. Slični su rezultati El-Mutairija (*Al-Mutairi*) i saradnika koji su HOBP dijagnostikovali na osnovu standardizovanog upitnika (37). FEV1, Rt, SRt, R5-R20, X5, RF i AX pokazali su umerenu korelaciju sa MRC skalom i potrebom za SABA, dok su isti parametri bili u slabijoj ali statistički značajnoj korelaciji sa subjektivnim osećajem nedostatka vazduha u momentu pregleda. Od oscilometrijskih parametara najbolju korelaciju sa funkcionalnim statusom imale su vrednosti X5, AX i RF. Slični su rezultati istraživanja Haruna i saradnika (133). Zanimljiv je podatak da su pacijenti sa oscilometrijskim znacima opstrukcije malih disajnih puteva češće imali egzacerbacije bolesti, što je registrovano i u nekoliko drugih istraživanja (136).

Analizirajući bronhodilatatorni odgovor, stepen spirometrijski pozitivnog bronhodilatatornog odgovora kod pacijenata sa HOBP registrovan je u skladu sa drugim istraživanjima (82). Impulsna oscilometrija i telesna pletizmografija imale su veću senzitivnost što je potvrđeno i u drugim istraživanjima koja su pokazala veću diskriminativnu vrednost u odnosu na efekte kratkodelujućih i dugodelujućih bronhodilatatora u poređenju sa spirometrijom kod pacijenata sa HOBP (137, 138).

Na osnovu iznetih podataka možemo zaključiti da impulsna oscilometrija ne može predstavljati zamenu za spirometrijska merenja budući da ne postoji apsolutna korelacija oscilometrijskih parametara sa vrednostima FEV1. Razlog za diskrepancu spirometrijskih i oscilometrijskih parametara leži u činjenici da ove dve metode mere različite aspekte plućne mehanike, kao i da je reaktansa nedovoljno senzitivna metoda za procenu hiperinflacije pluća te ukoliko nije moguće odraditi spirometriju, uz impulsnu oscilometriju je potrebno uraditi telesnu

pletizmografiju ili kapacitet difuzije pluća. Očekivano bolji stepen korelacije uočen je između pletizmografski merenog otpora i oscilometrijski registrovane rezistance, budući da R_t , SR_t , R_5 i R_{20} mere endobronhijalni otpor. Neslaganja ove dve metode prisutna su samo kod blage opstrukcije disajnih puteva pri čemu se u obzir mora uzeti koeficijent varijabilnosti ovih merenja koji je, iako prihvatljiv, veći u poređenju sa spirometrijskim merenjima (102, 125). Kako ove tri metode zapravo predstavljaju komplementarna merenja, njihovom zajedničkom upotrebom dobija se kompletnija slika plućne funkcije, što je uočeno i na osnovu detekcije opstrukcije disajnih puteva kod pacijenta sa simptomima astme. Impulsna oscilometrija može otkriti poremećaje plućne funkcije kod pacijenata sa urednim vrednostima FEV1, prvenstveno na nivou malih disajnih puteva što može ukazivati na sklonost egzacerbacijama kako kod pacijenata sa astmom, tako i kod pacijenata sa HOBP. Ovi pacijenti mogu imati benefit od upotrebe odgovarajućih oblika leka koji dosežu do nivoa malih disajnih puteva (121), pri čemu se efekti terapije takođe bolje ogledaju u promeni oscilometrijskih parametara (124).

U ovoj doktorskoj disertaciji prvi put su izvedene prediktivne jednačine za impulsnu oscilometriju u našoj populaciji. Studijom je obuhvaćeno 200 odraslih pacijenata, zdravih nepušača, sa urednim vrednostima spirometrije i telesne pletizmografije. I pored velikog broja prediktivnih jednačina u dečijoj populaciji, prediktivne jednačine u odrasloj populaciji su retke. Objavljene su samo tri studije o odrasloj beloj populaciji (46, 47, 139), kao i jedna o japanskoj populaciji (48). Rezultati su ukazali da prediktivne vrednosti za R_5 i X_5 kod muškaraca i kod žena zavise od uzrasta, telesne visine i mase, dok prediktivne vrednosti R_{20} zavise od uzrasta i telesne visine. Slični rezultati dobijeni su od strane Njuberija (*Newbury*) i saradnika za australijsku populaciju (47). Australijsko istraživanje je obuhvatilo duplo manje ispitanika, takođe nepušača, pri čemu je težina imala prediktivnu vrednost samo u muškoj populaciji. Referentne jednačine u japanskoj populaciji izvedene su od strane Šiote (*Shiote*) i saradnika, na uzorku od 299 ispitanika, od čega 166 nepušača (48). Utvrđene su različite prediktivne jednačine za pušače i nepušače koje su zavisne od uzrasta i visine. Međutim, u poređenju sa japanskom populacijom naši ispitanici su imali veću telesnu masu (prosečno 74kg prema 59 kg), dok poređenje sa telesnom masom kod australijskih ispitanika nije bilo moguće. Efekti gojaznosti na oscilometrijske parametre pokazani su kod pacijenata podvrgnutih barijatrijskoj hirurgiji (140). Zavisnost oscilometrijskih parametara u odnosu na pol, uzrast, telesnu visinu i masu pokazan je i u skorašnjem radu Šulca (*Schulz*) i saradnika kod pacijenata starijih od 45 godina (139). Komparacija novih prediktivnih jednačina, uključujući i naše sa prediktivnim jednačinama Vogel i Šmita je otežana, budući da su referentne jednačine Voegel-a izvedene na osnovu volumnog gradijenta rezistance i reaktanse, što nije korišćeno u kasnijim istraživanjima. Međutim, komparativnom analizom je utvrđeno dobro slaganje prediktivnih jednačina po Voegelu sa referentnim jednačinama u ovom, kao i u drugim istraživanjima. Obe prediktivne jednačine bile su unutar referentnih vrednosti oba modela. Dobro slaganje sa prediktivnim jednačinama po Voegelu registrovano je i u radovima drugih autora (47, 48, 139).

6.0 Zaključci

1. Postoji umerena korelacija impulsne oscilometrije sa spirometrijom i telesnom pletizmografijom. Impulsna oscilometrija bolje korelira sa telesnom pletizmografijom u poređenju sa spirometrijom. Korelacija tri metode raste sa stepenom opstrukcije disajnih puteva.
2. Impulsna oscilometrija ne može zameniti spirometriju u svakodnevnom kliničkom radu, ali može zameniti telesnu pletizmografiju u cilju merenja endobronhijalnog otpora. Upotrebom sve tri metode dobija se kompletnija slika respiratorne funkcije kod pacijenata sa astmom i HOBP, pri čemu impulsna oscilometrija, u odnosu na spirometriju i telesnu pletizmografiju, daje bolji uvid u opstrukciju malih disajnih puteva, što ima prognostičke i terapijske implikacije.
3. Tri metode imaju podjednaku senzitivnost u detekciji opstruktivnog poremećaja ventilacije kod pacijenata sa simptomima astme, pri čemu komplementarna upotreba sve tri metode značajno povećava senzitivnost.
4. Spirometrija ima najveću dijagnostičku vrednost u detekciji opstrukcije kod pacijenata sa simptomima HOBP. Parametri impulsne oscilometrije su u slaboj korelaciji sa parametrima hiperinflacije pluća, ali pokazuju dobru korelaciju sa pletizmografskim merama otopora.
5. Sve tri metode bile su u slaboj korelaciji sa stepenom dispnoičnih tegoba kod pacijenta sa astmom. Kod pacijenata sa HOBP, sve tri metode bile su u umerenoj korelaciji sa stepenom dispnoičnih tegoba.
6. Referentne vrednosti za impulsnu oscilometriju predložene od strane Vogel i Šmita (Voegel i Smidt) su primenljive na našoj populaciji zdravih nepušača.

7.0. Literatura

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
2. Gibbson GJ. Spirometry: Then and Now. *Breath*. 2005;1(3):207-16.
3. Petty TL. John Hutchinson's mysterious machine revisited. *Chest*. 2002;121 Suppl 5:219S-23.
4. Hayes D, Jr., Kraman SS. The physiologic basis of spirometry. *Respir Care*. 2009;54(12):1717-26.
5. de Jongh F. Spirometers. *Breath*. 2008;4(3):251-4.
6. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. 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;16:5-40.
7. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests: A Practical Guide. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Kopitović I. Značaj forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi u funkcionalnoj proceni obima resekcije pluća. Magistarska teza. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2001.
9. Moore VC. Spirometry: step by step. *Breath*. 2012;8(3):233-240.
10. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.
11. Agnew M. Ask the Expert: Lung function measurement. *Breath*. 2009;5(3):224-227.
12. Stanojevic S, Hall GL. Reference values for spirometry: the way forward for our patients. *Respirology*. 2011;16(5):869.
13. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010;36(1):12-9.
14. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):253-60.
15. Thompson BR, Stanojevic S, Abramson MJ, Beasley R, Coates A, Dent A, et al. The all-age spirometry reference ranges reflect contemporary Australasian spirometry. *Respirology*. 2011;16(6):912-7.
16. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Comparison of Indian reference equations for spirometry interpretation. *Respirology*. 2007;12(5):763-8.
17. Eom SY, Moon SI, Yim DH, Lee CH, Kim GB, Kim YD, et al. Goodness-of-Fits of the Spirometric Reference Values for Koreans and USA Caucasians to Spirometry Data from Residents of a Region within Chungbuk Province. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2012;72(3):302-9.
18. Jane Stocks, Stanojevic S. Reference values for lung function: new developments. [updated 2012 Aug 22; cited 2013 Aug 8]. Available from : [http://www.ersbuyersguide.org/articles/previous-issues/2008 2009/item /reference-values-for-lung-function](http://www.ersbuyersguide.org/articles/previous-issues/2008%202009/item/reference-values-for-lung-function).
19. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology*. 2011;16(6):947-52.
20. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J*. 2001;18(5):770-9.

21. Lokke A, Marott JL, Mortensen J, Nordestgaard BG, Dahl M, Lange P. New Danish reference values for spirometry. *The clinical respiratory journal*. Epub 2012 May 14.
22. Marion MS, Leonardson GR, Rhoades ER, Welty TK, Enright PL. Spirometry reference values for American Indian adults: results from the Strong Heart Study. *Chest*. 2001;120(2):489-95.
23. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(4):397-406.
24. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, Baldacci S, Simoni M, Di Pede F, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med*. 2007;101(4):814-25.
25. Pistelli R, Bellia V, Catalano F, Antonelli Incalzi R, Scichilone N, Rengo F, et al. Spirometry reference values for women and men aged 65-85 living in southern Europe: the effect of health outcomes. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2003;70(5):484-9.
26. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
27. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Stocks J. Population-specific reference equations? *Eur Respir J*. 2007;29(1):215; 6.
28. Sood A, Dawson BK, Henkle JQ, Hopkins-Price P, Quails C. Effect of change of reference standard to NHANES III on interpretation of spirometric 'abnormality'. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007;2(3):361-7.
29. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, Global Lungs I. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J*. 2012;40(1):190-7.
30. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, 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(6):1324-43.
31. Quanjer PH, Stocks J, Cole TJ, Hall GL, Stanojevic S, Global Lungs I. Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur Respir J*. 2011;37(3):658-64.
32. Stanojevic S, Quanjer P, Miller M, Stocks J. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe*. 2013;9(6):463-76.
33. West JB. The birth of clinical body plethysmography: it was a good week. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(8):1043-5.
34. Goldman MD SH, Ulmer WT. Whole-body plethysmography. In: Gosselink R, Stam H, editors. *Lung function testing*. European Respiratory Society; 2005. p. 15-43.
35. Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P. Comparison of lung-function reference values. *International archives of occupational and environmental health*. 1999;72(2):69-83.
36. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society*. *Eur Respir J*. 1995;8(3):492-506.
37. Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med*. 2007;7(2):56-64.
38. Gube M, Brand P, Conventz A, Ebel J, Goenen T, Holzinger K, et al. Spirometry, impulse oscillometry and capnovolumetry in welders and healthy male subjects. *Respir Med*. 2009;103(9):1350-7.

39. Klein C, Reinhold P. Analysis of respiratory mechanics by impulse oscillometry in non-sedated and diazepam-sedated swine. *Res Vet Sci.* 2001;70(3):181-9.
40. Mauer MP, Cummings KR. Impulse oscillometry and respiratory symptoms in World Trade Center responders, 6 years post-9/11. *Lung.* 188(2):107-13.
41. Smith HJ RP, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R, Stam H, editors. *Lung function testing.* European Respiratory Society; 2005. p. 72–105.
42. 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(8):763-8.
43. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):214-9.
44. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):191-9.
45. Koruga D. Impulsna oscilometrija u medicini kao nov metod ispitivanja. *Pneumon.* 2005;42:75-79.
46. Voegel J, Smidt, U. *Impulse oscillometry. Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research.* Frankfurt : PMI-Verlagsgruppe GmbH; 1994.
47. Newbury W, Crockett A, Newbury J. A pilot study to evaluate Australian predictive equations for the impulse oscillometry system. *Respirology.* 2008;13(7):1070-5.
48. Shiota S, Katoh M, Fujii M, Aoki S, Matsuoka R, Fukuchi Y. Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. *Respirology.* 2005;10(3):310-5.
49. Amra B, Soltaninejad F, Golshan M. Respiratory resistance by impulse oscillometry in healthy Iranian children aged 5-19 years. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008;7(1):25-9.
50. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, Pelkonen A, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006;26(4):247-50.
51. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest.* 2005;128(3):1266-73.
52. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J.* 2010;36(3):622-9.
53. Lee JY, Seo JH, Kim HY, Jung YH, Kwon JW, Kim BJ, et al. Reference values of impulse oscillometry and its utility in the diagnosis of asthma in young Korean children. *J Asthma.* 2012;49(8):811-6.
54. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1260-4.
55. Tabori Đ. Evaluacija bronhopulmonalnih oboljenja sa opstrukcijom disajnih puteva pomoću telesne pletizmografije. *Doktorska Disertacija.* Medicinski fakultet, Novi Sad, 1976.
56. Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science.* 1962;137(3530):577-85.
57. Raff H. *Physiology Secrets.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc; 2003.
58. Quanjer PH. Airway structure and function.[cited 2014 Jan 20]. Available from: <http://www.spirxpert.com/index.html>.

59. Palange P, Simonds AK. ERS handbook of Respiratory Medicine. European Respiratory Society; 2010.
60. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(1):23-30.
61. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5):S181-3.
62. The global asthma report 2011. [cited 2013 Mar 10]. Available from: www.globalasthmareport.org.
63. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901):1360-72.
64. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24.
65. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
66. European Respiratory Society and the European Lung Foundation. *European lung white book: the first comprehensive survey on respiratory health in Europe*. London: European Respiratory Society; 2003.
67. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007;62(1):85-90.
68. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS data brief*. 2012(94):1-8.
69. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*. *Eur Respir J*. 2001;18(3):598-611.
70. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. *Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, 2006. godina. Osnovni rezultati*. Beograd, 2007.
71. Milenkovic B, Mitic-Milicic M, Rebic P, Vukcevic M, Dudvarski-Ilic A, Nagorni-Obradovic L, et al. Asthma and chronic bronchitis symptoms among adult population of Belgrade. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011;139(3-4):149-54.
72. Vukoja M, Rebic P, Lazic Z, Mitic Milicic M, Milenkovic B, Zvezdin B, et al. Early detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care patients. *Medicinski pregljed*. 2013;66(1-2):46-52.
73. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention 2012*. [updated 2012; cited 2013 Mar 20] Available from: <http://www.ginasthma.com>.
74. Institut za javno zdravlje Srbije. *Zdravlje stanovnika Srbije: analitička studija 1997-2007*. Beograd: Institut za javno zdravlje "dr Milan Jovanović Batut"; 2008.
75. The cost of respiratory health in Europe 2010. [updated 2010; cited 2013 Mar 10] Available from: <http://www.ers-education.org/search/advanced-search.aspx>.
76. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344(5):350-62.
77. Expert Panel Report 3: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007.

78. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annual review of immunology*. 2004;22:789-815.
79. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006;368(9537):780-93.
80. Saarinen A, Sovijarvi AR, Karhumaki L, Rihkanen H. Medialization of paralyzed vocal fold does not increase respiratory resistance measured by impulse oscillometry. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(11):1323-7.
81. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):554-9.
82. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [updated 2014 Jan; cited 2014 Feb 20]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
83. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2011. [updated 2013 Oct; cited 2013 Nov 20] Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/index.html>.
84. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
85. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *European respiratory review*. 2009;18(114):213-21.
86. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):29S-32S.
87. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
88. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *Eur Respir J*. 2003;22(6):869.
89. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294(10):1255-9.
90. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors. *Bmj*. 2006;332(7550):1142-4.
91. Wedzicha JA, Hurst JR. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(8):602-5.
92. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
93. Fishman AP. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Fourth ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
94. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1117-22.
95. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Anto JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008;63(12):1040-5.

96. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenegre A, Neukirch F, et al. FEV1/FVC and FEV1 for the assessment of chronic airflow obstruction in prevalence studies: do prediction equations need revision? *Respir Med.* 2008;102(11):1568-74.
97. Vestbo J, Agustí A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Should we view COPD Differently after ECLIPSE? A Clinical Perspective from the Study Team. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 19 2014. Epub ahead of print.
98. Cooper CB. Assessment of pulmonary function in COPD. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2005;26(2):246-52.
99. Kopitović I. Sistem bodovanja ventilacionih parametara u funkcionalnoj proceni obima resekcije pluća. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2005.
100. Derom E, van Weel C, Liistro G, Buffels J, Schermer T, Lammers E, et al. Primary care spirometry. *Eur Respir J.* 2008;31(1):197-203.
101. Parham W, Shepard RH, Norman PS, Fish JE. Analysis of the time course and magnitude of lung inflation effects on airway zone: relation to airway reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 240-245 .
102. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med.* 2011;105(7):1069-78.
103. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2009;18(112):105-12.
104. Navarro A, Valero A, Julia B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(4):233-8.
105. The American Academy of Allergy AI. Asthma Statistics 2014. [updated 2014; cited 2014 Feb 20] Available from: <http://www.aaaai.org/about-the-aaaai/newsroom/asthma-statistics.aspx>.
106. Vozoris NT, Stanbrook MB. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir Med.* 2011;105(3):477-84.
107. Zvezdin B, Milutinov S, Tanaskovic I, Kojicic M, Kolarov V, Hromis S, et al. The frequency of sensitization to inhalatory allergens and concomitant rhinitis in asthmatic patients. *Vojnosanitetski preglod Military-medical and pharmaceutical review.* 2011;68(4):309-13.
108. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Schauer J, Kahn T, Hoheisel G. [Impulse oscillometry in the diagnosis of the severity of obstructive pulmonary disease]. *Pneumologie.* 2009;63(5):266-75.
109. Qi GS, Zhou ZC, Gu WC, Xi F, Wu H, Yang WL, et al. Detection of the airway obstruction stage in asthma using impulse oscillometry system. *J Asthma.* 2013;50(1):45-51.
110. Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med.* 49(1):23-30.
111. Song TW, Kim KW, Kim ES, Kim KE, Sohn MH. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatr.* 2008;97(1):51-4.
112. Tomalak W, Radlinski J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A. Impulse oscillometry vs. body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):50-4.
113. Duy LH. Analysis of impulse oscillometry measures corresponding to lung disease. PhD Thesis. Ho Chi Minh City, Vietnam: Vietnam National Universities – HCMC; 2012.

114. Mansur AH, Manney S, Ayres JG. Methacholine-induced asthma symptoms correlate with impulse oscillometry but not spirometry. *Respir Med.* 2008;102(1):42-9.
115. Moy ML, Israel E, Weiss ST, Juniper EF, Dube L, Drazen JM, et al. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):924-9.
116. Yii AC, Koh MS. A review of psychological dysfunction in asthma: affective, behavioral and cognitive factors. *J Asthma.* 2013;50(9):915-21.
117. Shim YM, Burnette A, Lucas S, Herring RC, Weltman J, Patrie JT, et al. Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. *PloS one.* 2013;8(4):e61022.
118. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2012;33(6):595-605.
119. Gonem S, Natarajan S, Desai D, Corkill S, Singapuri A, Bradding P, et al. Clinical significance of small airway obstruction markers in patients with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2013.
120. Pisi R, Tzani P, Aiello M, Martinelli E, Marangio E, Nicolini G, et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies.* 2013;34(1):e14-20.
121. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(4):326-32.
122. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):671-8.
123. 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(3):718-23.
124. Gonem S, Corkill S, Singapuri A, Gustafsson P, Costanza R, Brightling CE, et al. Between-visit variability of small airway obstruction markers in patients with asthma. *Eur Respir J.* 2014.
125. Houghton CM, Woodcock AA, Singh D. A comparison of lung function methods for assessing dose-response effects of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(2):134-41.
126. Houghton CM, Woodcock AA, Singh D. A comparison of plethysmography, spirometry and oscillometry for assessing the pulmonary effects of inhaled ipratropium bromide in healthy subjects and patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):152-9.
127. 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(5):627-34.
128. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Impulse oscillometry is sensitive to bronchoconstriction after eucapnic voluntary hyperventilation or exercise. *J Asthma.* 2006;43(1):49-55.
129. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest.* 2005;128(4):2412-9.

130. Thabane M, Group CW. Smoking cessation for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2012;12(4):1-50.
131. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008;5(4):549-55.
132. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. Chest. 2009;136(2):376-80.
133. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. BMC pulmonary medicine. 2010;10:10.
134. Kolsum U, Borrill Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, et al. Impulse oscillometry in COPD: identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. Respir Med. 2009;103(1):136-43.
135. Jarenback L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E. Flow-Volume Parameters in COPD Related to Extended Measurements of Lung Volume, Diffusion, and Resistance. Pulmonary medicine. 2013;2013:782052.
136. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, Yacoub MR, Frati F. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2008;3(1):123-6.
137. Singh D, Tal-Singer R, Faiferman I, Lasenby S, Henderson A, Wessels D, et al. Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(4):398-404.
138. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, Vessey SR, Faiferman I, Langley SJ, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(2):244-52.
139. Schulz H, Flexeder C, Behr J, Heier M, Holle R, Huber RM, et al. Reference values of impulse oscillometric lung function indices in adults of advanced age. PloS one. 2013;8(5):e63366.
140. Oppenheimer BW, Macht R, Goldring RM, Stabile A, Berger KI, Parikh M. Distal airway dysfunction in obese subjects corrects after bariatric surgery. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2012;8(5):582-9.

8.0 Skraćenice

FEV1-Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

VC-Vitalni kapacitet

FVC-Forsirani vitalni kapacitet

PEF-Vršni ekspiratorni protok

FEF 25, 50, 75% Forsirani ekspiratorni protok nakon 25, 50 i 75% FVC

ECCS-Evropska komisija za uglj i čelik

ATS-Američko torakalno udruženje

NHANES III-National Health and Nutrition Examination Survey

GLI-Global Lung Initiative

Rt-Endobronhijalni otpor

sRt-Specifični otpor u disajnim putevima

ITGV-Intratorakalni gasni volumen

RV-Rezidualni volumen

TLC-Totalni plućni kapacitet

R5-Rezistanca na 5 herca

R20-Rezistanca na 20 herca

X5-Reaktansa na 5 herca

RF-Rezonantna frekvencija

AX- Reaktantna area

GINA- The Global Initiative for Asthma

GOLD- Global strategy for diagnosis, management, and prevention and management of chronic obstructive pulmonary disease

HOBP-Hronična opstruktivna bolest pluća

MRC- Medical Research Council

SD-Standaradna devijacija

IQR-Interquartile range

LLN-Donja granica normalnosti