

## Funkcionalna dijagnostika astme

### *Lung Function Diagnostics of Asthma*

**Davor Plavec, Mirjana Turkalj, Damir Erceg**

Dječja bolnica Srebrnjak

Referentni centar MZSS RH za kliničku alergologiju djece

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

**Sažetak** Od astme u svijetu danas boluje oko 235 milijuna ljudi uz i dalje znatan porast pojavnosti te značajne međuregionalne razlike u učestalosti (2-35%). Osnovni patofiziološki mehanizam jest upala dišnih putova, a povremena i varijabilna opstrukcija dišnih putova te bronhalna hiperreaktivnost njezine su izravne i mjerljive manifestacije. Dijagnoza se postavlja klinički, ali se temeljem podležćih patofizioloških procesa dopunjuje funkcionalnom dijagnostikom. Dijagnostiku treba započeti spirometrijskim mjerenjem uz nuždan bronhodilatacijski test salbutamolom i/ili ipratropijem, a u slučaju negativnog nalaza provesti četverotjedni pokus reverzibilnosti inhalacijskim kortikosteroidom. Taj pokus treba popratiti mjerenjem vršnog ekspiratornog protoka (ujutro i navečer prije uzimanja inhalacijske terapije) uz vođenje dnevnika simptoma. U slučaju negativnih nalaza tako provedene dijagnostike treba izvesti bronhoprovo-kacijski test metakolinom, a ako se simptomi javljaju u naporu, valja provesti testiranje u naporu uz mjerenje spirometrije. Specifična bronhoprovo-kacija rabi se u izuzetnim slučajevima kada drugačije nije moguće doći do dijagnoze ili pri dijagnostici profesionalne astme.

**Gljučne riječi:** astma, dijagnostika, funkcionalna dijagnostika, spirometrija, provokacijski testovi

**Summary** Today asthma affects 235 million people globally, with a significant rise in incidence and significant interregional differences in prevalence (2-35%). The basic pathophysiological mechanism in asthma is airway inflammation, and intermittent obstruction of the airways and bronchial hyperresponsiveness are its direct and measurable consequences. Diagnosis is still made clinically but, based on the underlying pathophysiology, it is supplemented with lung function diagnostics. Lung function diagnostic workup should start with spirometry, followed by a reversibility test using bronchodilators (salbutamol and/or ipratropium). Negative reversibility test could be followed by a 4-week reversibility corticosteroid challenge monitored by peak flow measurements (morning and evening measurements before therapy) and symptom diary. If previous tests show negative results, methacholine challenge could be performed. Exercise challenge with spirometry measurements could be performed if the symptoms appear during exercise. Allergen challenge can be used in specific cases when other tests fail or during occupational asthma diagnostic workup.

**Key words:** asthma, diagnostics, lung function, spirometry, challenge tests

Od astme boluje oko 235 milijuna ljudi u cijelom svijetu uz značajne međuregionalne razlike u učestalosti (2-35%) (1). U zemljama u razvoju još uvijek se bilježi znatan porast učestalosti, prisutan u svijetu posljednjih desetljeća, dok se u zemljama najveće učestalosti bilježi stagnacija tog trenda (2, 3). U Republici Hrvatskoj ne postoje epidemiološki podaci za cijelu populaciju, no prema podacima manjih epidemioloških studija provedenih posljednjih desetak godina prevalencija iznosi od 2 do 10% ovisno o dobi, spolu i regiji (4-6). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procijenila je da se na godinu gubi 15 milijuna za onesposobljenost prilagođenih godina života (disability-adjusted life-years) te izvještava o 250.000 smrti zbog astme globalno (7).

Osnovni patofiziološki mehanizam astme jest upala dišnih putova, a povremena i varijabilna opstrukcija dišnih putova i bronhalna hiperreaktivnost (BHR) njezine su izravne i mjerljive manifestacije. Za nastanak simptoma odgo-

vorna je bronhoopstrukcija koju uz bronhospazam uzrokuje pojačana mukozna sekrecija i edem sluznice dišnih putova. Nedostatno kontrolirana dugotrajna upala rezultira značajnom ozljedom epitela, neadekvatnim mehanizmima cijeljenja, hiperplazijom glatke muskulature te u konačnici morfološkim promjenama koje nazivamo remodeliranje dišnih putova (8, 9).

BHR u astmi jest pretjerani odgovor na različite egzogene i endogene podražaje. Mehanizmi uključuju direktnu stimulaciju glatke muskulature bronha i indirektnu stimulaciju farmakoaktivnim tvarima iz upalnih stanica (mastociti, eozinofili) ili nemijeliniziranih senzornih živčanih vlakana. Stupanj reaktivnosti dišnih putova općenito korelira s razinom upale (naziva se surogatnim markerom upale) i kliničkim stupnjem težine bolesti. Očito je dakle da funkcionalna dijagnostika astme indirektno mjeri posljedice podležćih patofizioloških zbivanja.

## Funkcionalna dijagnostika astme

Klinička dijagnoza astme u znatnoj je mjeri temeljena na tipičnim anamnestičkim podacima o simptomima kao što su epizode zaduhe, sipnje (wheezing), kašlja i pritiska u prsima (10). Pri procjeni simptoma važno je utvrditi podatke o njihovom nastanku (nakon izlaganja alergenu, naporu, iritansima, onečišćenjima zraka, lijekovima), sezonskoj pojavnosti, pozitivnoj obiteljskoj anamnezi za astmu i druge alergijske bolesti. Obrasci simptoma koji značajno sugeriraju dijagnozu astme jesu varijabilnost, pogoršanja noću te dobar odgovor na lijekove za astmu. Detaljna anamneza mora uključiti podatke o povezanosti simptoma s astmom, povećavaju li podaci vjerojatnost za dijagnozu astme (npr. obiteljska anamneza), procjenu težine bolesti te identifikaciju mogućih pokretača napadaja i pogoršanja. Mjerenje plućne funkcije (funkcionalna dijagnostika) spirometrijski ili mjerenjem vršnog ekspiracijskog protoka (PEFR, od eng. peak expiratory flow rate) omogućava procjenu težine bronhoopstrukcije, reverzibilnosti i varijabilnosti bronhoopstrukcije te omogućava potvrdu dijagnoze. U bolesnika koji imaju simptome koji su konzistentni s dijagnozom astme, a imaju urednu plućnu funkciju mjerenje reaktivnosti bronha može pomoći u postavljanju dijagnoze.

Osnovni preduvjeti za provođenje funkcionalnog testiranja za dijagnozu astme jesu prethodno isključivanje akutnih upalnih stanja dišnog sustava ili sustavnih bolesti jer navedena stanja mogu utjecati na specifičnost dijagnostičkog postupka (značajno smanjuju specifičnost dijagnostičkih metoda koje se rabe u funkcionalnoj dijagnostici astme). To su: 1. akutna upala dišnih putova (prehlada, gripa) – potrebna je pauza od 4 do 6 tjedana; 2. cijepjenje živom vakcinom (morbilli, parotitis, rubeola, polio, pertusis, gripa) – pauza od 3 do 6 tjedana; 3. neposredno udisanje dišnih iritansa u visokim koncentracijama – pauza do objektivnog oporavka; 4. pušenje (aktivno i/ili pasivno) – pauza od nekoliko sati, najmanje 2 sata. Također je važno prethodno isključiti i određenu terapiju kako bi se osigurala odgovarajuća osjetljivost: 1. antikolinergici kratkog djelovanja – izostaviti tijekom 8-12 sati; 2. antikolinergici dugog djelovanja – 24 sata; 3. kromoni – 24 sata; 4. antihistaminici – 3-7 dana; 5. alfaadrenergični blokatori – 8 sati; 6. betaadrenergični blokatori – 24 sata; 7. kratkodjelujući teofilin – 8 sati; 8. dugodjelujući teofilin – 24 sata; 9. leukotrijenski modifikatori – 24 sata; 10. kratkodjelujući beta-adrenergični agonisti (SABA) – 8 sati; 11. dugodjelujući betaadrenergični agonisti (LABA) – 24 sata; te konačno 12. inhalacijski (ICS) ili sustavni glukokortikoidi koje je potrebno izostaviti 4 tjedna.

## Mjerenje bronhoopstrukcije

Bronhoopstrukcija se može mjeriti na više načina. To uključuje, osim mjerenja stupnja bronhoopstrukcije, mjerenje njezine reverzibilnosti i varijabilnosti. Osnovne metode za procjenu bronhoopstrukcije jesu spirometrija s mjerenjem dinamičkih plućnih volumena i protoka te mjerenje PEFR-a. Dodatno se razina bronhoopstrukcije može procijeniti

mjerenjem apsolutnih plućnih volumena metodama razrjeđenja inertnog plina (dušika i helija) te tjelesnom pletizmografijom kako bi se procijenila razina hiperinflacije pluća (zadržavanje zraka u plućima kao posljedica bronhoopstrukcije, posebice one na razini malih dišnih putova koju je teže ili koji put nemoguće procijeniti spirometrijski) (slika 1).



Slika 1. Mjerenje plućne funkcije (apsolutnih plućnih volumena) tjelesnom pletizmografijom

Spirometrijska procjena trebala bi biti početna funkcionalna procjena pri utvrđivanju dijagnoze astme te ju treba provesti prije uvođenja inicijalne terapije kako bi se utvrdile prisutnost i težina početne bronhoopstrukcije (11). Mjeri statičke i dinamičke plućne volumene i kapacitete te protoke (vitalni kapacitet [VC], forsirani vitalni kapacitet [FVC], forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi [FEV1], Tiffeneauov indeks [FEV1/FVC], vršni ekspiratorni protok [PEF], forsirani ekspiratorni protok na 25% FVC-a [FEF75], forsirani ekspiratorni protok na 50% FVC-a [FEF50], forsirani ekspiratorni protok na 75% FVC-a [FEF25]). Spirometrijsko mjerenje ima dobro utemeljen protokol za kontrolu kvalitete te propisane odgovarajuće standarde od kojih je posljednji objavljeni i aktualni standard za izvođenje spirometrijskog mjerenja (12). Spirometrijska mjerenja treba uvijek provoditi u istim uvjetima, koristeći se po mogućnosti istim spirometrom. Potrebna je svakodnevna kalibracija spirometra temeljem okolišnih čimbenika (temperatura u prostoriji, tlak zraka, relativna vlaga) kako bi se izvršila korekcija izmjerenog volumena na standardne uvjete (BTPS-standard) (12). Prije samog testiranja od bolesnika treba prikupiti odgovarajuće podatke (spol, dob, tjelesna visina i masa) koji su potrebni kako bi se njegovo mjerenje usporedilo s individualnim standardom (očekivanim vrijednostima za spol, dob, tjelesnu visinu i tjelesnu masu ispitanika). Taj je standard danas u pravilu ugrađen u sam spirometar te ga nije potrebno izračunati, automatski ga bilježi sam aparat. Danas se najčešće rabi standard Europske zajednice za ugljen i čelik (CECA II) (13).

Spirometrijsko mjerenje izvodi se maksimalnim udahom do totalnoga plućnog kapaciteta nakon kojeg se uz krat-

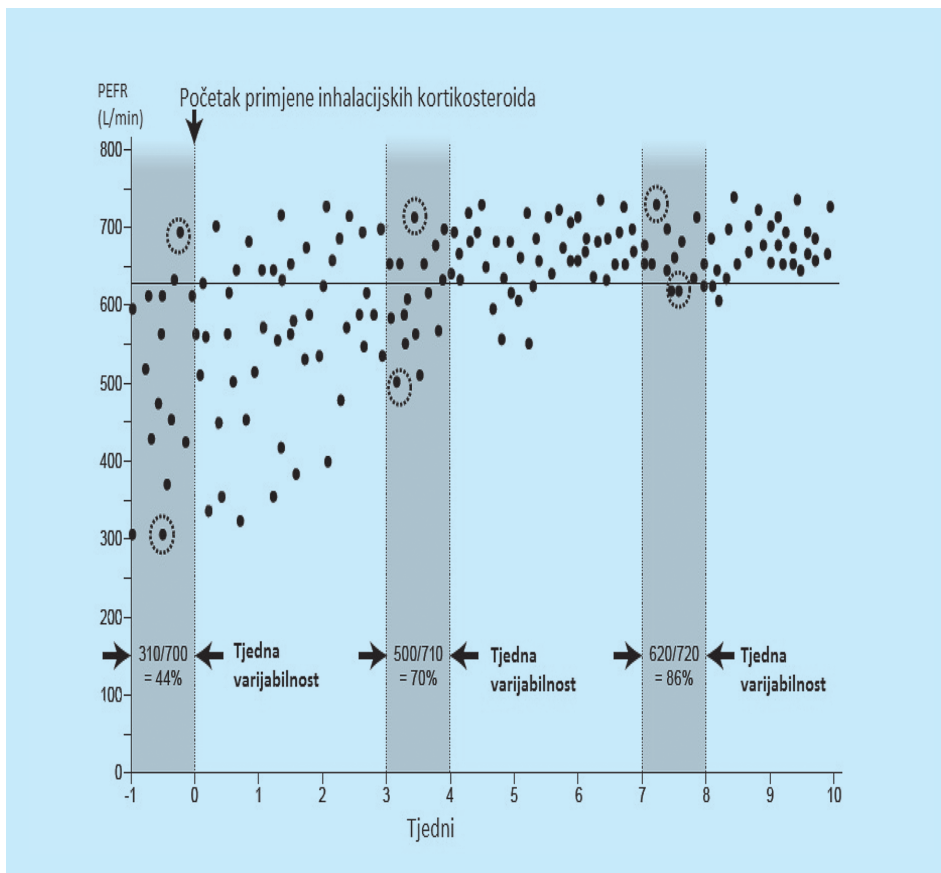
ko zadržavanje zraka (ne duže od 1 sekunde) ispuhne sav zrak iz pluća u usnik spirometra (zrak ne smije izlaziti kroz nos [kvačica] ili pokraj usnika). Nakon svakog pokušaja treba procijeniti tehniku izvođenja, trud pacijenta te moguće artefakte. Tehnički zadovoljavajuće spirometrijsko mjerenje treba napraviti tri puta. Ta tri mjerenja trebaju biti konzistentna (reproducibilna) te se dva najbolja ne bi smjela razlikovati za više od 100 mL (za FVC i FEV<sub>1</sub>), odnosno 150 mL međusobno. Za interpretaciju nalaza (usporedbu s individualnim standardom) rabi se mjerenje koje ima najveći zbroj FVC-a i FEV<sub>1</sub>. To je posebno važno kako bi se mogao ispravno procijeniti učinak terapije i u daljnjoj dijagnostici i u praćenju bolesnika.

Za kliničku procjenu bolesnika (procjenu bronhoopstrukcije) najvažnija je snižena vrijednost (< 70%) omjera FEV<sub>1</sub> i FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC) te ona označava prisutnost bronhoopstrukcije. FEV<sub>1</sub> manji od 80% očekivanoga također je pokazatelj opstrukcije uz istodobno prisutan omjer FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%. Težina opstrukcije dijeli se na blagu (FEV<sub>1</sub> ≥ 50% očekivanoga), umjerenu (FEV<sub>1</sub> ≥ 30% očekivanoga) i tešku (FEV<sub>1</sub> < 30% očekivanoga).

Optimalno, inicijalna spirometrija također bi trebala uključiti mjerenje prije i nakon primjene bronhodilatatora kratkog djelovanja (salbutamola ili ipratropija) u svih bolesnika u kojih se razmatra dijagnoza astme bez obzira na inicijalni stupanj bronhoopstrukcije. Reverzibilnost bronhoopstrukcije jest poboljšanje spirometrijskih vrijednosti za 12% i 200 mL (moraju biti zadovoljena oba kriterija) 15-20 minu-

ta nakon primjene salbutamola (30-45 minuta nakon primjene ipratropija). Oba bronhodilatatora treba primijeniti u maksimalnoj dozi ovisno o dobi i težini pacijenta (u odraslih osoba 400 mg ili 4 potiska salbutamola odnosno 160 mg ili 8 potisaka ipratropija preko komorice za udisanje) (14). Ako nema akutnog odgovora na primjenu bronhodilatatora, može se pokušati ICS-om tijekom 4 tjedna. U slučaju znatnog poboljšanja plućne funkcije prema gore opisanom kriteriju test reverzibilnosti također se smatra pozitivnim (14).

Ako liječniku nije dostupan spirometar za mjerenje plućne funkcije, kao zamjena može se upotrijebiti PEF-metar (mjerenje PEFR-a). Pri tome se treba pridržavati istih principa prije navedenih za spirometrijsko mjerenje. Nakon inicijalnog mjerenja moguće je na gore navedeni način procijeniti reverzibilnost plućne funkcije (kriterij za reverzibilnost jest povećanje PEFR-a za 20% i 60 L/min) (15). Mjerenje PEFR-a je popularno jer je jednostavno i jeftino te omogućava praćenje plućne funkcije u bolesnika i izvan ordinacije liječnika. Na taj je način moguće procijeniti i treću karakteristiku plućne funkcije u astmatičara, a to je varijabilnost. Serijsko mjerenje PEFR-a osim što omogućava postavljanje dijagnoze astme u bolesnika s urednom plućnom funkcijom te negativnim testom reverzibilnosti tako što dokumentira dnevnu i međudnevnu varijabilnost plućne funkcije (dnevna varijabilnost > 20% dijagnostička je za astmu), dobar je izbor za mjerenje odgovora na terapiju (slika 2) (16). Ograničenje pri mjerenju PEFR-a jest činjenica



Slika 2. Serijsko mjerenje vršnog ekspiratornog protoka (PEFR): mjerenjem PEFR-a procjenjuje se razina bronhoopstrukcije usporedbom s očekivanim vrijednostima (normom), odgovor na primjenu bronhodilatatora (pozitivan odgovor je povećanje za 60 l/min i 20%), procjenjuje se dnevna varijabilnost (minimalna dnevna vrijednost/maksimalna dnevna vrijednost – 100%) te tjedna varijabilnost (minimalna tjedna vrijednost/maksimalna tjedna vrijednost – 100%) i učinak primijenjene terapije. Maksimalne dnevne i tjedne vrijednosti uključuju i vrijednosti izmjerene nakon primjene bronhodilatatora.

da izmjerena vrijednost značajno ovisi o trudu pacijenta pri mjerenju. FEV1 također ovisi o trudu pacijenta, ali manje nego PEFR.

## *Mjerenje upale*

Mjerenje upale teoretski bi trebalo biti važno u astmi jer je upala u astmi glavni patofiziološki proces u podlozi bolesti. No ono je manje specifično od mjerenja plućne funkcije jer su u astmi zastupljeni različiti fenotipovi bolesti odnosno upale (akutna, subakutna i kronična) uz varijabilnu uključenost različitih tipova upalnih stanica. Istodobno slični upalni procesi nespecifično su zastupljeni i u drugim alergijskim bolestima (posebice dišnog sustava) te u drugim kroničnim bolestima dišnog sustava. Stoga i nije bilo moguće razviti metodu funkcionalnog mjerenja razine upale koja bi bila dovoljno specifična za astmu. Danas za eozinofilni upalni fenotip služi mjerenje frakcije izdahnutog dušik(II) oksida (FeNO) (17, 18). Analiza FeNO-a pokazala se prediktivnom za upalu u dišnim putovima i kontrolu astme. Vrijednosti FeNO-a veće od 50 ppb (pri protoku zraka od 50 mL/s) izmjerene prije uvođenja terapije uz sugestivnu anamnezu značajno upućuju na dijagnozu astme. Istodobno niske vrijednosti FeNO-a  $\leq 5$  ppb isključuju astmu te upućuju na druge bolesti dišnog sustava (primarna cilijarna diskinezija, bronhopulmonalna displazija, bronhiektazije, cistična fibroza).

## *Mjerenje bronhalne hiperreaktivnosti*

U pacijenata koji imaju simptome konzistentne s dijagnozom astme, a imaju urednu plućnu funkciju mjerenje reaktivnosti bronha na direktne stimuluse bronha kao što su inhalacije metakolina i histamina ili indirektni stimuluse kao što su inhalacije manitola (19) ili tjelesni napor može pomoći u postavljanju dijagnoze astme (20).

### **Bronhoprovakacija metakolinom/histaminom (nespecifična bronhoprovakacija)**

Bronhoprovakacijsko testiranje metakolinom ili histaminom korisno je kada su spirometrijske vrijednosti u granicama normale ili granične, posebice u bolesnika s povremenim simptomima ili astmatskim simptomima uzrokovanim naporom. Bronhoprovakacijsko testiranje pomaže u potvrđivanju prisutnosti hiperreaktivnosti dišnih putova, dok negativni nalaz najčešće isključuje dijagnozu astme (21).

Bronhoprovakaciju treba provoditi u odgovarajućoj ustanovi osposobljeno zdravstveno osoblje u skladu sa smjernicama Američkoga torakalnog društva (ATS – American Thoracic Society) objavljenima 1999. godine (21). Metakolin se primjenjuje u rastućim dozama do maksimalne doze od 16 mg/mL. Pad FEV1 za 20% do doze metakolina od 4 mg/mL smatra se pozitivnim testom koji upućuje na hiperreaktivnost bronha. Opstrukcija uz FEV1 < 65-70% oče-

kivane vrijednosti prije početka testa kontraindikacija je za izvođenje testa.

### **Eukapnijska hiperventilacija**

Eukapnijska hiperventilacija uz udisanje hladnog ili suhog zraka alternativna je metoda bronhoprovakacijskom testiranju. Rabi se za procjenu u bolesnika na astmu prouzročenu naporom te pokazuje nalaze usporedive s onima pri testiranju metakolinom.

### **Testiranje u naporu**

Spiroergometrija je standardna metoda za procjenu pacijenata s bronhospazmom prouzročenim naporom. Testiranje uključuje 6-10 minuta submaksimalnog napora pri 85-90% očekivane maksimalne srčane frekvencije i mjerenje spirometrije nakon napora tijekom 15-30 minuta. Definirana granična vrijednost za pozitivnost testa jest pad FEV1 za 15% nakon napora.

### **Bronhoprovakacija alergenom (specifična bronhoprovakacija)**

Bronhoprovakacija alergenom može se provesti u odabranih bolesnika, ali nije općenito potrebna ili preporučena. Ta vrsta testiranja zahtijeva odgovarajuću otopinu alergenskog pripravka za inhalaciju te provođenje u specijaliziranom centru u kojem je moguće adekvatno zbrinuti potencijalne teške i/ili sustavne reakcije. Negativni nalaz testa može za bolesnika značiti nastavak izloženosti alergenu (npr. kućnom ljubimcu); pozitivni nalaz testa znači da je u bolesnika indicirano izbjegavanje navedenog alergena. To je test koji je često potreban pri dijagnostici profesionalne astme.

## *Zaključak*

Funkcionalna je dijagnostika u dijagnostici astme dodatna dijagnostika namijenjena za potporu dijagnoze jer je njezina osjetljivost i/ili specifičnost nedovoljna za samostalno postavljanje dijagnoze astme. Dijagnostiku treba započeti spirometrijskim mjerenjem uz koje bez obzira na spirometrijski nalaz treba učiniti i bronhodilatacijski test (salbutamolom i/ili ipratropijem), a u slučaju negativnog nalaza provesti četverotjedni pokus reverzibilnosti ICS-om. Dijagnostika se može dopuniti mjerenjem markera eozinofilne upale (FeNO) kako bi se pobliže utvrdio fenotip astme te dodatno potvrdila dijagnoza u slučaju izrazito povišenih vrijednosti. Pokus reverzibilnosti ICS-om treba pratiti mjerenjem PEFR-a (ujutro i navečer prije uzimanja inhalacijske terapije) uz dnevnik simptoma. U slučaju negativnih nalaza tako provedene dijagnostike treba provesti bronhoprovakacijski test metakolinom, a ako se simptomi javljaju u naporu, testiranjem u naporu (ili eukapnijskom hiperventilacijom). Specifična bronhoprovakacija rabi se u izuzetnim slučajevima kada drugačije nije moguće

doći do dijagnoze ili pri dijagnostici profesionalne astme. Na razini liječnika obiteljske medicine trebalo bi provoditi barem mjerenje PEFR-a uz test reverzibilnosti, a u liječnika obiteljske medicine koji su prošli odgovarajuću edu-

kaciju trebalo bi provoditi i mjerenje plućne funkcije spirometrijski (uz test reverzibilnosti). Ostalu funkcionalnu dijagnostiku treba provoditi na razini specijalista (supspecijalista pulmologa) jer ona zahtijeva odgovarajući laboratorij te iskusno i educirano osoblje.

## Literatura

1. The Global Asthma Report 2011. Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2011.
2. ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B i sur. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
3. PEARCE N, AÏT-KHALED N, BEASLEY R i sur. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
4. MUNIVRANA H, VORKO-JOVIC A, MUNIVRANA S i sur. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007;13:CR505-9.
5. STIPIĆ-MARKOVIĆ A, PEVEC B, PEVEC MR, ČUSTOVIĆ A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of school children in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003;57:281-5.
6. BANAC S, TOMULIĆ KL, AHEL V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-6.
7. BATEMAN ED, HURD SS, BARNES PJ i sur. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
8. BUSSE WW, CALHOUN WF, SEDGWICK JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:S20-4.
9. HORWITZ RJ, BUSSE WW. Inflammation and asthma. *Clin Chest Med* 1995;16:583-602.
10. WORTH A, PINNOCK H, FLETCHER M i sur. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: United Kingdom. *Prim Care Respir J* 2011;20:23-32.
11. ENRIGHT PL, LEBOWITZ MD, COCKROFT DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S9-18.
12. MILLER MR, HANKINSON J, BRUSASCO V i sur. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
13. QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE i sur. 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* 1993;6(Suppl 16):5-40.
14. PELLEGRINO R, VIEGI G, BRUSASCO V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
15. DEKKER FW, SCHRIER AC, STERK PJ, DIJKMAN JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47:162-6.
16. BOEZEN HM, SCHOUTEN JP, POSTMA DS, RIJCKEN B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994;7:1814-20.
17. BARNES PJ, DWEIK RA, GELB AF i sur. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: A comprehensive review. *Chest* 2010;138:682-92.
18. RODWAY GW, CHOI JY, HOFFMAN LA, SETHI JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chron Respir Dis* 2009;6:19-29.
19. PARKERSON J, LEDFORD D. Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:91-6.
20. COCKCROFT DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
21. CRAPO RO, CASABURI R, COATES AL i sur. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.  
Dječja bolnica Srebrnjak  
10000 Zagreb, Srebrnjak 100  
e-mail: plavec@bolnica-srebrnjak.hr

### Primljeno/Received:

2. 11. 2011.  
November 2, 2011

### Prihvaćeno/Accepted:

21. 11. 2011.  
November 21, 2011