



Simptomi, fizikalni nalaz i bronhijalna hipersenzitivnost kod bolesnika sa bronhijalnom astmom i normalnim spirometrijskim nalazom

Symptoms, physical findings and bronchial hypersensitivity in patients with bronchial asthma and normal spirometry

Slobodan Aćimović, Goran Plavec, Ilija Tomić, Vukoica Karličić,
Svetlana Aćimović, Jelena Vuković, Olivera Lončarević

Vojnomedicinska akademija, Klinika za plućne bolesti, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dijagnoza bronhijalne astme, hroničnog inflamatornog oboljenja disajnih puteva, postavlja se na osnovu anamneze, patološkog auskultatornog nalaza nad plućima, poremećaja plućne funkcije, kožnih testova i osnovnih pokazatelja imunološkog stanja u bronhijalnom stablu. Cilj rada bio je da se kod obolelih od bronhijalne astme sa normalnim spirometrijskim nalazom proceni međusobna povezanost objektivnih parametara bolesti, kao i njihova veza sa simptomima oboljenja. **Metode.** U studiju su bili uključeni bolesnici nepušači (60 mladih muškaraca), sa višegodišnjim simptomima bronhijalne astme kao što su gušenje, sviranje u grudima, otežano disanje, suv ili produktivan kašalj, zamaranje i noćno gušenje. Nije bilo simptoma ni znakova respiratorne infekcije tokom prethodna dva meseca i radiografija pluća i spirometrijski nalaz bili su normalni. Na osnovu rezultata nespecifičnog bronhoprovokacijskog testa formirane su dve grupe bolesnika: grupa I (30 bolesnika) sa pozitivnim histaminskim testom, prosečna vrednost koncentracije udahnutog histamina sa padom FEV1 za 20% u odnosu na početnu vrednost (PC20) bila $2,99 \pm 0,51$ mg/ml i grupa II (30 bolesnika) sa negativnim histaminskim testom (PC20(a) = $14,58 \pm 6,34$ mg/ml). **Rezultati.** Analizom rezultata spirometrije utvrđeno je da je postojala statistički značajna razlika vrednosti FEV1 među grupama: grupa I – FEV1 = 93,2%; grupa II – FEV1 = 101,8%; ($p < 0,05$, Wilcoxon's test), iako su sve vrednosti FEV1 bile u području referentnih. U zastupljenosti najčešćih simptoma nije bilo značajne razlike među grupama ($p > 0,05$, hi-kvadrat test). Patološki auskultatorni nalaz nad plućima postojao je kod 73,4% bolesnika u grupi I, a u grupi II kod 27,5% bolesnika ($p < 0,05$, hi-kvadrat test). Potvrđena je pozitivna korelacija između stepena hipersenzitivnosti i fizičkog nalaza na plućima ($p < 0,05$, Spearman-ov koeficijent korelacije) dok nije bilo korelacije sa vrednostima FEV1. **Zaključak:** Postoji povezanost patološkog auskultatornog nalaza nad plućima, nižih vrednosti FEV1 (u granicama referentnih vrednosti) i stepena nespecifične bronhijalne hipersenzitivnosti kao objektivnih pokazatelja aktivnosti bronhijalne astme. Nema korelacije tih parametara sa ispoljenim simptomima kao subjektivnim pokazateljima aktivnosti bronhijalne astme.

Ključne reči:

astma; dijagnoza; respiratorni znaci i simptomi; respiratorna funkcija, testovi; spirometrija; ekspiratorni volumen, forsirani; hipersenzibilnost, respiratorna.

Abstract

Background/Aim. The diagnosis of bronchial asthma, a chronic inflammatory disease of the respiratory tract, is made on the basis of anamnesis, pathologic auscultatory findings of the lungs, lung function disturbances, skin tests, as well as the basic indices of immunologic condition in bronchial trunk. The aim of the study was to find out correlation of objective indices of the disease and than relation with the symptoms in the patients with bronchial asthma. **Methods.** The study included 60 young male non smokers with long lasting symptoms of bronchial asthma including shortness of breath, wheezing, hard breathing, nonproductive or productive cough, weakness and night hard breathing. There were no symptoms of respiratory infection over the past two months and lung radiography and spirometry were normal. Based on the results of nonspecific bronchoprovocative test two groups of the patients were formed, group I (n = 30) with positive histamine test (average value of the inhaled histamine concentration with FEV1 drop by 20% in regard with the initial value (PC20) = 2.99 ± 0.51 mg/ml of histamine) and group II (n = 30) with negative histamine test (PC20(a) = 14.58 ± 6.34 mg/ml of histamine). **Results.** The obtained spirometry results revealed a statistically significant difference in values of FEV1 between groups: I group – FEV1 = 93.2%; II group – FEV1 = 101.8%; ($p < 0.05$, Wilcoxon test), although all the FEV1 values were normal. Regarding the presence of the most common symptoms there was not statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$, chi-square test). Pathologic auscultatory lung findings were found in 73.4% of the patients in the group I and 27.5% of the patients in the group II. There was statistically significant difference ($p < 0.05$, chi-squared test). A positive correlation between the degree of hypersensitivity and lung physical findings was confirmed ($p < 0.05$ Spearman's rho), but there was no correlation with FEV1 values. **Conclusion.** There is a correlation with lung pathologic physical findings, lower values of FEV1 (in a range of normal values) and the degree of nonspecific bronchial sensitivity as objective indices of activity of bronchial asthma. There is no correlation of these parameters with patient's symptoms as subjective indices of bronchial asthma.

Key words:

asthma; diagnosis; signs and symptoms, respiratory; respiratory function tests; spirometry; forced expiratory volume; respiratory hypersensitivity.

Uvod

Bronhijalna astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva koja se klinički odlikuje napadima otežanog disanja, posebno u fazi ekspirijuma, praćenim zviždanjem u grudima, kašljem i iskašljavanjem žilavog sekreta. Do tegoba dovodi promenljiva bronhoopstrukcija u čijoj osnovi je hiperreaktivnost disajnih puteva¹⁻⁴.

Dokazano je da u razvoju bronhijalne astme najveći značaj imaju hronična inflamacija bronhijalne sluznice u kojoj učestvuju brojne ćelije i medijatori i bronhijalna hiperreaktivnost^{1, 3-14}.

Dijagnoza bronhijalne astme postavlja se na osnovu anamneze, patološkog fizikalnog nalaza nad plućima, poremećaja plućne funkcije uzrokovano ograničenjem protoka vazduha, kožnih testova sa inhalacionim alergenima, i osnovnih pokazatelja imunološkog stanja u bronhijalnom stablu (broj eozinofilnih leukocita u perifernoj krvi, nivo imunoglobulina E u serumu i broj eozinofilnih leukocita u sputumu)^{4, 15-17}.

Mogući patofiziološki poremećaji u bronhijalnoj astmi su: regionalni poremećaji distribucije ventilacije, izražena hiperinflacija pluća, poremećen odnos ventilacije i perfuzije, a u odmakloj fazi alveolarna hipoventilacija sa poremećajem difuzije gasova, što može dovesti do plućne insuficijencije^{1, 2, 18-20}.

Bronhijalna astma odlikuje se promenljivom težinom kliničke slike u čijoj osnovi postoji varijabilna opstrukcija protoku vazduha u disajnim putevima. Varijabilnost je posledica prirode bolesti čiju osnovu takođe čini varijabilna hiperreaktivnost disajnih puteva uzrokovana hroničnom inflamacijom.

Testovi plućne funkcije u fazi ispoljene bolesti najčešće pokazuju poremećaje i služe u dijagnostici, proceni težine astme, proceni težine napada astme, proceni efekta terapije, kao i za praćenje bolesnika. Za verifikaciju ograničenja protoka vazduha u disajnim putevima najviše se koristi merenje plućne ventilacije spirometrijskim testom i određivanje vrednosti vršnog ekspirijumskog protoka – *Peak Expiratory Flow* (PEF)^{3, 4, 21, 22}.

Spirometrija je osnovni test kojim procenjujemo ventilaciju pluća kod bolesnika sa bronhijalnom astmom. Spirometrijom se mere: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV1) i odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta ($FEV1/FVC \times 100$ – *Tiffneau* indeks). Dobijeni rezultati upoređuju se sa referentnim vrednostima.

U fazi aktivnosti bronhijalne astme spirometrijski se obično registruje opstrukcijski poremećaj ventilacije (smanjenje FEV1 i *Tiffneau* indeksa). Međutim, spirometrijski test je često i normalan kod bolesnika sa bronhijalnom astmom^{2-4, 21, 23, 24}.

Ukoliko testovi plućne funkcije ne pokazuju poremećaje koji bi potvrdili dijagnozu, a klinička slika ukazuje na astmu, vrši se bronhoprovokacijsko testiranje. Cilj testiranja je da se utvrdi da li postoji i kog je stepena hipersenzitivnost/hiperreaktivnost bronha^{25, 26}.

Dijagnoza bronhijalne astme, hroničnog inflamatornog oboljenja disajnih puteva, postavlja se na osnovu anamneze, patološkog auskultatornog nalaza nad plućima, poremećaja plućne funkcije, kožnih testova i osnovnih pokazatelja imunološkog stanja u bronhijalnom stablu. Cilj rada bio je da se kod obolelih od bronhijalne astme sa normalnim spirometrijskim nalazom proceni međusobna povezanost objektivnih parametara bolesti, kao i njihova veza sa simptomima oboljenja.

Metode

Studijom je bilo obuhvaćeno 60 bolesnika muškog pola, u dobi od 17 do 29 godina, nepušača, sa višegodišnjim simptomima kao što su gušenje, sviranje u grudima, otežano disanje, suv ili produktivan kašalj, zamaranje i noćno gušenje.

Svim bolesnicima, nakon uzimanja anamneze, fizičkog pregleda, kutanih proba sa inhalacionim alergenima i spirometrijskog testa, urađeno je bronhoprovokacijsko testiranje histaminom. Spirometrijski test rađen je na ekspiografu firme „Godart“ i „Jaegger“.

Po određivanju bazalnih vrednosti parametara plućne ventilacije bronhoprovokacijsko testiranje vršeno je kumulativnom tehnikom, a prag senzitivnosti označavan je sa PC20 što predstavlja koncentraciju udahnutog rastvora histamina nakon koje se beleži pad vrednosti FEV1 za 20%. Vrednost PC20 dobija se algoritamskom transformacijom iz rezultata merenja. Test je negativan kada je $PC20 \geq 8$ mg/ml histamina²⁷⁻²⁹.

Na osnovu rezultata nespecifičnog bronhoprovokacijskog testa formirane su dve grupe bolesnika: I grupa (30 bolesnika) sa pozitivnim histaminskim testom kojim je utvrđeno postojanje umerene hipersenzitivnosti bronhijalnog stabla, u kojoj je prosečna vrednost $PC20 = 2,99 \pm 0,51$ mg/ml histamina i grupa II (30 bolesnika) sa negativnim histaminskim testom ($PC20(a) = 14,58 \pm 6,34$ mg/ml histamina).

Tokom prethodna dva meseca bolesnici nisu imali simptome ni znake respiratorne infekcije, a radiografija pluća i spirometrijski nalaz bili su normalni ($FEV1$ i $FVC > 80\%$ vrednosti predviđenih normom).

Rezultati

Nije postojala statistički značajna razlika u starosti bolesnika i dužini bolesti između grupe sa umerenim stepenom hipersenzitivnosti bronha i grupe sa negativnim nespecifičnim bronhoprovokacijskim testom sa histaminom (tabela 1).

U zastupljenosti najčešćih simptoma nije bilo značajne razlike među grupama ($p > 0,05$) (tabela 2).

Fizikalni nalaz nad plućima kod bolesnika obe grupe prikazan je u tabeli 3.

Analizom rezultata spirometrije utvrđeno je da su vrednosti FEV1 u grupi sa izraženom hipereaktivnošću bronha niže u apsolutnom iznosu, odnosno u procentu norme i da je ta razlika statistički značajna: FEV1 (grupa I) = 93,2%; FEV1 (grupa II) = 101,8%; ($p < 0,05$, *Wilcoxon* test), premda su sve vrednosti FEV1 u području referentnih (tabela 4).

Tabela 1
Demografske osobine bolesnika sa bronhijalnom astmom i pozitivnim (grupa I) i negativnim (grupa II) histaminskim testom

Parametri	grupa I (n = 30)	grupa II (n = 30)
Godine života [n(%)]		
17–20	13 (43,5)	26 (65)
21–25	13 (43,5)	8 (20)
26–29	4 (13)	6 (15)
Prosečna starost (god), $x \pm SD$	21,9 \pm 2,6	20,8 \pm 1,6
Trajanje bolesti (god), $x \pm SD$	11,2 \pm 2,3	8,2 \pm 2,2

Tabela 2
Simptomi astme kod bolesnika sa pozitivnim (grupa I) i negativnim (grupa II) histaminskim testom

Tegobe	grupa I	grupa II
	broj (%)	broj (%)
Gušenje	24 (80)	21 (52,5)
Suv kašalj	6 (20)	15 (37,5)
Sviranje u grudima	6 (20)	9 (22,5)
Produktivan kašalj	6 (20)	2 (5)
Otežano disanje	3 (10)	4 (10)
Zamaranje	3 (10)	2 (5)
Stežanje u grudima	3 (10)	6 (15)
Curenje nosa	3 (10)	6 (15)
Kijavica	3 (10)	13 (32,5)
Noćno gušenje	2 (6,6)	9 (22,5)
Crvenilo očiju	2 (6,6)	2 (5)
Svrab po koži	2 (6,6)	1 (2,5)

Tabela 3
Fizikalni nalaz nad plućima obolelih od astme sa pozitivnim (grupa I) i negativnim (grupa II) histaminskim testom

Fizikalni nalaz	Bolesnici	
	grupa I (n = 30)	grupa II (n = 30)*
	broj (%)	broj (%)
Uredan	8 (26,6)	22 (72,5)
Visokotonski zvižduci	9 (30)	1 (2,5)
Produžen ekspirijum	9 (30)	1 (2,5)
Oslabljeno disanje	5 (10,6)	
Polifoni zvižduci	3 (10)	1 (2,5)
Niskotonski zvižduci	3 (10)	1 (2,5)
Pooštreno disanje	4 (13)	7 (23)

* $p < 0,05$ vs grupa I (hi-kvadrat test)

Tabela 4
Plućna ventilacija obolelih od bronhijalne astme sa pozitivnim (grupa I) i negativnim (grupa II) histaminskim testom

Parametar	grupa I (n = 30)		grupa II (n = 30)	
	$x \pm SD$	% norme	$x \pm SD$	% norme
FVC [†] (L)	5,24 \pm 0,77	95,6	5,36 \pm 0,71	96,8
FEV1 [‡] (L)	4,35 \pm 0,94	93,2	4,67 \pm 0,71	101,8*
Tiffneau indeks (%)	83,65 \pm 5,79	96,1	86,7 \pm 5,73	104,5

* $p < 0,05$ vs grupa I (Wilcoxon test); [†]forsirani vitalni kapacitet; [‡]forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi

Patološki auskultatorni nalaz nad plućima postojao je kod 73,4% bolesnika u grupi I i kod 27,5% bolesnika u grupi II ($p < 0,05$).

Potvrđena je pozitivna korelacija između stepena hipersenzitivnosti i fizičkog nalaza nad plućima ($p < 0,05$, Spearman-ov koeficijent korelacije), ali nije postojala korelacija sa nižim vrednostima FEV1.

Diskusija

Hiperreaktivnost bronha osnovna je odlika bronhijalne astme i predstavlja pojačan odgovor bronha na različite endogene i egzogene stimulse koji se manifestuje sužavanjem lumena ili bronhokonstrikcijom. Hiperreaktivnost je uz inflamaciju i varijabilnost i jedan od osnovnih pojmova u defi-

niciji bronhijalne astme. Uzrok hiperreaktivnosti bronha nije u potpunosti razjašnjen^{4, 14, 26-30}.

Varijabilnost je razlog što se često kod bolesnika sa ispoljenim simptomima spirometrijskim testom ne registruju poremećaji plućne ventilacije.

Ako anamneza odgovara bronhijalnoj astmi, a testovi spirometrije su normalni, u cilju potvrde ili eventualnog isključivanja dijagnoze bronhijalne astme treba izvršiti ispitivanje bronhijalne hiperreaktivnosti^{3, 4, 31, 32}.

Kod svih ispitivanih bolesnika izvršeno je nespecifično bronhoprovokacijsko testiranje histaminom, koje je standardizovano^{33, 34}. Stepem dobijene nespecifične hipersenzitivnosti bio je kriterijum za randomizaciju. Analizom starosti i dužine trajanja tegoba utvrđeno je da se radilo o homogenim grupama bolesnika kojima je isključeno postojanje nekog drugog akutnog ili hroničnog oboljenja ili stanja koje je moglo dovesti do hiperreaktivnosti bronha³⁵⁻³⁷.

Analizom učestalosti najzastupljenijih simptoma koje su bolesnici navodili, kao što su gušenje, kašalj ili sindrom zahvaćenosti gornjih disajnih puteva, zapaženo je da je veća zastupljenost gušenja bila u grupi sa dokazanom hiperreaktivnošću, ali ni za jedan od simptoma nije nađena statistički značajna razlika po grupama. Noćno gušenje, kao važan pokazatelj težine astme, bilo je manje zastupljeno u grupi sa pozitivnim histaminskim testom, što je paradoksalno^{1, 4}.

U prvoj grupi bolesnika patološki nalaz nad plućima bio je zastupljen kod 73,4%, a u drugoj grupi kod 27,5% bolesnika i tu postoji statistički značajna razlika. Može se zaklju-

čiti da postoji povezanost između inicijalno utvrđenog stepena nespecifične hipersenzitivnosti bronha i zastupljenosti patološkog auskultatornog nalaza nad plućima u smislu pozitivne korelacije. Pozitivna korelacija u fizikalnom nalazu i odsustvo korelacije sa prikazom simptoma mogu se objasniti time što je fizikalni nalaz objektivniji parametar od subjektivnog osećaja bolesnika koji rezultira isticanjem pojedinih simptoma bolesti^{38, 39}.

Niže vrednosti FEV1 registrovane su u grupi sa dokazanom umerenom hipersenzitivnošću bronha i razlika prosečnih vrednosti je statistički značajna. Statističkom analizom nije potvrđeno postojanje korelacije nižih vrednosti FEV1 sa stepenom hipersenzitivnosti i kliničkim nalazom. Ipak, rezultati nam daju za pravo da u drugoj prilici činjenice posmatramo obrnutim redosledom, tj. da pretpostavimo da bolesnik sa karakterističnim simptomima oboljenja, patološkim fizikalnim nalazom nad plućima i nešto nižim vrednostima parametara plućne ventilacije ima i značajnu hiperreaktivnost bronha. To može biti značajno za dijagnostiku, terapijski pristup i praćenje bolesnika sa bronhijalnom astmom.

Zaključak

Postoji pozitivna međusobna korelacija patološkog auskultatornog nalaza nad plućima, stepena nespecifične bronhijalne hipersenzitivnosti i nižih vrednosti FEV1 (u granicama referentnih) kao objektivnih parametara bolesti ali nema korelacije tih parametara sa simptomima kod obolelih od bronhijalne astme.

L I T E R A T U R A

- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5(5): 601-41.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. NIH Publication 1995. No 02-3659. Available from: www.smj.org.sa/PDFFiles/Jun03/01Efficacy.pdf
- Workshop Report: Global strategy for Asthma Management and Prevention. Scientific information and recommendations for asthma programs. NIH publication 2002. No 02-3659. Available from: www.ginasthma.com/GuidelineList.asp?l1=2&l2=1&archived
- Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. (Revised 2006). Available from: www.intute.ac.uk/healthandlifesciences/cgi-bin/browse.pl?gateway=omni&id=252552
- Lacoste JY, Chanez P, Paganin F, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Bronchial inflammation in asthma. Evaluation by bronchial biopsies. *Rev Mal Respir* 1991; 8(6): 533-41. (French)
- Jeffery PK. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9(8): 1583-7.
- Corrigan SJ, Kay AB. T-cell/eosinophil interactions in the induction of asthma. *Eur Respir J* 1996; 22(Suppl 19): 72-8.
- James E, Fish JR. Airway hyperresponsiveness in Asthma. Is it unique. *CHEST* 1995; 107: 154-6.
- Kraft M, Đukanović R, Torvik J, Cunningham L, Henson J, Wilson S, et al. Evaluation of Airway Inflammation by Endobronchial and Transbronchial Biopsy in Nocturnal And Nonnocturnal Asthma. *CHEST* 1995; 107(Suppl 3): 162s.
- Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3): S193-200.
- Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 640-7.
- Gonzalez MC, Diaz P, Galleguillos FR, Ancic P, Cromwell O, Kay AB. Allergen-induced recruitment of bronchoalveolar helper (OKT4) and suppressor (OKT8) T-cells in asthma. Relative increases in OKT8 cells in single early responders compared with those in late-phase responders. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3): 600-4.
- Wilson JW, Djukanović R, Howarth PH, Holgate ST. Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(4 Pt 1): 958-60.
- Chapman ID, Foster A, Morley J. The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(3): 168-71.
- Stevanović M. Chronical obstruction of lung disease and bronchial asthma. In: Stevanović M, editor. Chronical obstruction of lung disease and bronchial asthma. Beograd: Jugoslavijapublik; 1994. p. 8-13. (Serbian)
- Bright P, Burge PS. Occupational lung disease 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996; 51(8): 858-63.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715-21.

18. *Stevanović M.* Zone ventilation disorders in chronic obstructive respiratory syndrome. In: *Stevanović M.*, editor. Proceedings of the Symposium on Clinical Physiology of Breathing; 1972; Kruševac: Srpsko lekarsko društvo; 1972. p. 50–60. (Serbian)
19. *Štangel B.* Pathophysiology of breathing in bronchial asthma. Modern approach to bronchial asthma prophylaxis. *Krka in medicine and pharmacy* 1986; (suppl 1): 17–26. (Serbian)
20. *Rebić P.* Significance of the issue of asthma. In: *Bošnjaković-Petrović V.*, editor. Significance questions about asthma. Beograd: Medicina moderna 1998. (Serbian)
21. *Official statement of the European Respiratory Society.* Standardized lung function testing. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 1–100.
22. *Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ.* Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5): 1320–5.
23. *American Thoracic Society.* Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 1107–36.
24. *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.
25. *Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE.* Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37(6): 423–9.
26. *O'Byrne PM, Inman MD.* Airway Hyperresponsiveness. *CHEST* 2003; Suppl 123: 414s–6s.
27. *Cropp GJA, Bernstein IL, Boushey HA.* Guidelines for bronchial inhalation challenge with pharmacologic and antigenic agents. *Am Thorac Soc News*, Spring 1980: 11–9.
28. *Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE.* Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7(3): 235–43.
29. *Lötvall J, Inman M, O'Byrne P.* Measurement of airway hyperresponsiveness: new considerations. *Thorax* 1998; 53(5): 419–24.
30. *Tanurdžić S, Balaban J, Durić V, Dimić Z.* Etiopathogenic mechanisms of increased airway responsiveness. *Plucne Bolesti* 1990; 42(1–2): 5–9. (Croatian)
31. *Kob YY, Kang EK, Kang H, Yoo Y, Park Y, Kim CK.* Bronchial hyperresponsiveness in adolescents with long-term asthma remission: importance of a Family history of bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003; 124(3): 819–25.
32. *Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu ZY, Zheng JP, Li YF.* Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992; 102(4): 1104–9.
33. *Cockcroft DW, Berscheid BA.* Standardization of inhalation provocation tests. Dose vs concentration of histamine. *Chest* 1982; 82(5): 572–5.
34. *Ninković M, Radojčić M.* Standardization of bronchial provocation tests using histamine. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45(5): 350–2. (Serbian)
35. *Boushey HA, Avila PC.* Viral respiratory infections and asthma. *Resp Care*, 1997; 2: 10–1.
36. *Paunvels R, Peleman R, Van der Straeten M.* Airway inflammation and non allergic bronchial responsiveness. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 144: 137–62.
37. *Belousova EG, Haby MM, Xuan W, Peat JK.* Factors that affect normal lung function in white Australian adults. *Chest* 1997; 112(6): 1539–46.
38. *Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ.* Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6(7): 1004–10.
39. *Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM.* Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 490–6.

Rad primljen 21. VIII 2008.