



SISTEM ZA AEROSOL PROVOKACIJU (APS)- JAEGER SISTEM NAJNOVIJE GENERACIJE ZA BRONHOPROVOKATIVNA TESTIRANJA

AEROSOL PROVOCATION SYSTEM (APS) - THE LATEST GENERATION JAEGER'S SYSTEM FOR BRONCHIAL PROVOCATION CHALLENGE

Dragan Koruga

VMC Novi Sad-Petrovaradin

SAŽETAK

Hiperreaktivnost ili povećana osetljivost disajnih puteva podrazumeva veću sklonost ka suženju pod uticajem inhaliranih fizikohemijskih agenasa, alergena, fizičkog napora. Ona je uzrokovana genetskim faktorima i faktorima okoline. Određivanje funkcijskih parametara ventilacije pre i posle udisanja supstanci koje dovode do promene dinamskih odnosa u disajnim putevima nazivamo farmakodinamskim testovima. U zavisnosti od udahnute materije razlikujemo bronhodilatatorne i bronhokonstriktorne testove. Indikacije za nespecifični bronhoprovokativni test su dijagnostičke, epidemiološke i kliničke. Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne. Prema važećoj standardizaciji bronhoprovokativnih testova Evropskog respiratornog udruženja iz 1993. dati su protokoli za sledeće provokacione testove: farmakološki agensi, hipotone i hipertone aerosole, inhalacije sa hladnim i suvim vazduhom, provokacija opterećenjem, test sa inhalacijom alergentest sa profesionalnim agensima, eksperimentalno testiranje. Sistem za aerosol provokaciju (APS ili Aerosol Provocation System) APS je razvila nemačka kompanija Jeger, i zadnja je reč tehnike za izvođenje nespecifičnih i specifičnih bronhoprovokativnih testova. Testiranje se izvodi lakše i preciznije nego ikad ranije. Obezbeđuje visoku tačnost doziranja i efikasnost provokativne supstance. Pogodan je i za provokacije kod dece jer njima to predstavlja igru. APS može raditi samostalno ili može biti u kombinaciji sa svakim instrumentom Master Screen familije, firme Jeger. Ceo sistem Jeger APS-a je nešto potpuno novo na tržištu uređaja, i koriste ga najveće ustanove za plućne bolesti u svetu.

Ključne reči: aerosol provokacioni sistem, bronhoprovokacija, nebulizer, kompresor, softver

SUMMARY

Hyperreactivity, or increased sensitivity of the airways implies an increased susceptibility to constriction under the influence of inhaled physical and/or chemical agents, allergens, or physical efforts. It is caused by either genetic or environmental factors. Determination of functional ventilation parameters before and after inhaling the substances which induce alterations of the dynamic relationships in the airways, is called the pharmaco-dynamic testing. Depending on the inhaled testing substance, the bronchodilation or bronchoconstriction tests are differentiated. Indications for the non-specific bronchial provocation challenge may be diagnostic, epidemiological and clinical. Contraindications may be absolute or relative. According to the current standardization of bronchial provocation tests by the European Respiratory Society of 1993, the protocols for the following provocation tests are provided: pharmacological agents, hypo- and hypertone aerosols, cool and dry air inhalations, provocation by exertion, allergen inhalation test, testing with

occupational agents, experimental testing. The Aerosol Provocation System (APS) has been designed by the German Company Jaeger and it represents the last word of technology for non-specific and specific bronchial provocation tests. The testing is performed more easily and smoothly than ever, providing exceptional dosing accuracy and efficacy of the provocation substance. It is suitable for testing the children, as they feel it as a game. The APS may be performed solely or in combination with any of the Master Screen family instrument by Jaeger. The entire APS system is the top novelty in the world market of medical instruments, used at the most recognized pulmonary centres in the world.

Key words: aerosol provocation system, bronchial provocation, nebulizer, compressor, software

Pneumon, 2006; Vol 43

Dragan Koruga, VMC Novi Sad-Petrovaradin

Adresa autora: Dr Dragan Koruga, Pariske Komune 22, 21000 Novi Sad, Tel. kuća 021/ 338-954
Mob. 064- 20-37-118, e-mail: dkoruga@neobee.net

Hiperreaktivnost ili povećana osetljivost disajnih puteva podrazumeva veću sklonost ka suženju pod uticajem inhaliranih fizikohemijskih agenasa, alergena, fizičkog napora. Ona je uzrokovana genetskim faktorima i faktorima okoline.

Bronhoprovokativni test pokazuje da li je izražena hiperreaktivnost bronhija kod astmatičara. Hiperreaktibilitet traheobronhijalnog stabla ne podrazumeva postavljenje dijagnoze astme. Ona se nalazi u viskom procentu i kod drugih oboljenja bronhija, kao što su hronični bronhitis, akutne virusne infekcije, kod osoba izloženih visokim koncentracijama respiratornih iritansa, kod osoba sa alergijskim rinitisom.

Određivanje funkcijskih parametara ventilacije pre i posle udisanja supstanci koje dovode do promene dinamskih odnosa u disajnim putevima nazivamo farmakodinamskim testovima. U zavisnosti od udahnute materije razlikujemo bronhodilatatorne i bronhokonstriktorne testove.

Bronhodilatatorni test koji dovodi do brze i potpune dezopstrukcije ukazuje na činjenicu da u mehanizmu nastanka opstrukcije dominira bronhospazam, koji je prethodno nastao na bazi hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla. Tako bronhodilatatorni testovi mogu poslužiti za dokazivanje hiperreaktibiliteta.

Bronhokonstriktorni test ili bronhoprovokativni test podrazumeva inhaliranje supstanci koje dovode do suženja disajnih puteva i povećanja disajnog rada. Razlikujemo nespecifične i specifične.

Nespecifični bronhoprovokativni test je dobio naziv na osnovu vrste udahnute materije i razlika u bronhijalnom odgovoru kod zdravih osoba i kod reaktora. Kod jednih i kod drugih promenjene supstance dovode do bronhokonstrikcije, ali su promenjene doze za postizanje istog intenziteta veoma različite. U slučaju ovog testa razlike u bronhijal-

nom odgovoru zdravih i bolesnih su kvantitativne. Astmatičari reaguju na nespecifične agense brže i jače 10 do 100 puta nego zdravi.

Specifični test se izvodi samo određenim materijama, alegenima, koji izazivaju značajnu opstrukciju kod već senzibilisanih osoba. Inhalacija ovih alergena ne dovodi do bronhospazma u zdravih i astmatičara senzibilisanih na druge materije i zato je ovaj test kvalitativan.

Indikacije za nespecifični bronhoprovokativni test su

- dijagnostičke,
- epidemiološke i
- kliničke.

Dijagnostičke indikacija za izvođenje testa su u slučaju da anamnestički, fizikalni i drugi klinički znaci ukazuju na eventualnu prisutnost hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla. Ovo je značajno za prepoznavanje subkliničkih formi astme. Epidemiološke, prilikom istraživanja, uticaj životne i radne sredine na čovekovo zdravlje, test može poslužiti za epidemioška ispitivanja. Kliničke indikacije se koriste kod kontrolisanja efikasnosti preduzete terapije kod prethodnog ustanovljenog hiperreaktibiliteta (1, 2, 3, 4).

Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne (5, 6).

Apsolutne:

1. jaka opstrukcija sa FEV₁ ispod 50% ili 1.2 l;
2. skori infarkti miokarda unazad tri meseca;
3. skori cerebrovaskularni akcident unazad tri meseca;
4. poznata aneurizma arterija;
5. nekontrolisan arterijski pritisak, sistolni preko 200 ili dijastolni preko 100 mmHg;
6. nesposobnost da pacijent razume proceduru i svrhu testiranja.

Relativne:

1. spirometrijom verifikovana opstrukcija;
2. umerena do izražena opstrukcija sa FEV1 ispod 60% ili 1.5 l za muškarce i 1.2 l za žene;
3. skora infekcija gornjih respiratornih puteva;
4. za vreme pogoršanja astme;
5. trudnoća;
6. epilepsija;
7. nesposobnosti da pacijent uradi kvalitetnu spirometriju;
8. kod *miastenije gravis* zbog korišćenja inhibitora holinesteraze.

Metodologija izvođenja nespecifičnih bronhoprovokacionih testova

Za ocenu bronhijalnog odgovora i hiperreaktibiliteta traheobronhijalnog stabla najvažniji podatak je *količina deponovanog bronhokonstriktornog agensa u bronhijalno stablo*. Ta količina zavisi od:

1. fizičkih osobina aerosola (u prvom redu od veličine i broja čestica u jedinici zapremine);
2. načina udisanja (veličina disajnog volumena);
3. geometrijskih osobina disajnih puteva.

Na osnovu svega zaključujemo da je teško kontrolisati nabrojano za vreme inhalacije. Zbog toga je teško određivanje količine provokativnog agensa.

Test se izvodi pomoću aerosol aparata. Tako postoje aparati koji proizvode *monodisperzne* (približno jednake) čestice i *polidisperzne* čestice veličine od 1-15 mikrona. Čestice preko 10 mikrona deponuju se u velikim disajnim putevima zahvaljujući turbulenciji i svojoj težini, a manji od 5-10 mikrona prodiru dalje na periferiju usled gravitacijske sedimentacije, a najmanje od 1 mikrona dospevaju do alveola. Čestice od 3-7 mikrona su optimalne veličine za odlaganje u traheobronhijalno stablo. Na dubinu prodiranja čestice utiče veličina i brzina strujanja vazduha. *Za kvalitativnu i kvantitativnu ocenu aparata koriste se 2 pokazatelja:*

1. dijametar medijalne mase i
2. aerodinamični dijametar (veličina i gustina).

Način disanja za vreme izvođenja testa takođe utiče na količinu provokativne supstance koja se odlaže u disajnim putevima. Aplikacija provokativne supstance može biti kontinuirano i diskontinuirano. *Kontinuirano* je neadekvatno, jer aerosol izlazi iz aparata i za vreme ekspirijuma i odlazi u sobni vazduh. *Diskontinuiranim* davanjem provocirajuće supstance može se odrediti količina inhalirane supstance na dva načina:

1. merenjem inspirijumskog vremena i
2. merenjem inspirijumskog volumena.

Mnogo češće se koristi prva metoda, ali tako dobijeni rezultati su manje tačni, dok je za drugi

metod potrebna dvosmerna valvula i pneumotahograf tako da se ređe koristi. Za obe metode se mora poznavati količina emitirane supstance u jedinici vremena (ml/s).

Za raspodelu inhaliranih čestica unutar bronhijalnog sistema veoma je značajno da li ispitanik diše normalno ili povećanim disajnim volumenom. Najveću depoziciju aerosola u malim disajnim putevima postizemo pri laganom dubokom disanju. Dodatno ga možemo povećati ako ispitanik pri kraju inspirijuma zadrži dah duboko nakratko, jer se na taj način produžava vreme za sedimentaciju i difuziju delića. Prema tome približno se može odrediti količina inhalirane supstance koja je prešla usnik, ali ne i kolika je količina rapoređena u plućima. *Količina inhalirane materije koja dovodi do bronhospazma se može iskazati kao:*

1. apsolutni broj- količina u mg,
2. određivanjem koncentracije u upotrebljenom rastvoru, ali se tada mora odrediti i način i broj udaha ili vreme trajanja inhalacije i
3. u tzv. inhalacionim jedinicama, pri čemu jedna jedinica iznosi količinu jednog udaha aerosola od 0,1% rastvora metaholina.

Nespecifična reaktivnost se može odrediti:

1. merenjem bronhijalnog odgovora na *jednu dozu* provokativne supstance.
2. mnogo preciznija ocena je u slučaju ponavljanih merenja na *rastuće koncentracije* ili doze iste supstance. Analizom dobijenih rezultata moguće je odrediti graničnu koncentraciju, dozu koja izaziva signifikantnu reakciju, odnosno senzitivnost, i stepen reakcije na primenjenu koncentraciju odnosno reaktivnost.

Merenje metodom doza- odgovor moguće je izvesti kumulativno i nekumulativno.

1. kod *nekumulativnog* načina testiranja mora se sačekati da se otpor disajnih puteva potpuno normalizuje pre davanja sledeće doze holinergičnog agoniste.
2. kod *kumulativnog* načina testiranja se efekti svake sledeće doze sumiraju sa prethodnim, čije delovanje još traje. Za ovu vrstu testiranja najpogodniji je karbapol, koji se jako sporo metaboliše pa duže i deluje.

Određivanjem **krivulje doza- odgovor** dobijaju se podaci o *reaktivnosti i senzitivnosti* neke osobe. Za konstrukciju krivulje potrebno je tri različite koncentracije provocirajuće supstance. Određivanjem granične doze bronhokonstriktornog agensa za izazivanje signifikantne reakcije određuje se prag razdražljivosti odnosno *senzitivnosti ili osetljivosti*. Međutim, bolesnici sa istom senzi-

tivnošću mogu imati veoma različit odgovor na inhalaciju veće doze supstance a to je reaktivnost.

Prema važećoj standardizaciji bronhoprovokativnih testova evropskog respiratornog udruženja iz 1993. dati su protokoli za sledeće provokacione supstance (5):

1. farmakološki agensi,
2. hipotone i hipertone aerosole (7),
3. inhalacije sa hladnim i suvim vazduhom,
4. provokaciju opterećenjem,
5. test sa inhalacijom alergena,
6. test sa profesionalnim agensima (3, 8),
7. eksperimentalno testiranje.

1. **Farmakološki agensi** za bronhoprovokativne testove su prvi izbor za merenje osetljivosti disajnih puteva u kliničkoj praksi i ispitivanjima. *Histamin* je jedan od glavnih medijatora upale kod astme, i produkuje opstrukciju disajnih puteva preko kontrakcije glatke muskulature (5, 9, 10, 11). Metilholin i karbahol su sintetički muskarinski agonisti koji su mnogo stabilniji od acetilholina. Ipak, danas se koristi uglavnom *metaholin* (5, 6, 12, 13, 14). Rastvorljivost metilholina dopušta davanje većih doza bez sporednih efekata nego kod provokacija sa histaminom.

- a. **histamin difosfat**, koji se pravi od praška i fosfatnog pufera kao osnovnog rastvarača. Steriliše se na 120°C 20 minuta, i mora se čuvati na tamnom mestu na 4°C. Stabilan je 3 meseca. Pre korišćenja vadi se iz frižidera na sobnu temperaturu 30 minuta.
- b. **metaholin**, stabilan i nije mu potreban pufer kao rastvarač. Metaholin prašak je hidroskopian i mora se čuvati na suvom u frižideru, rukovati veoma pažljivo i odmeriti količinu praška kod pravljenja solucije.

Osetljivost disajnih puteva definisana je kao odgovor na provocirajući agens. Osnovno za verodostojnu procenu osetljivosti disajnih puteva je tačnost merenja kako doze provocirajuće supstance ako i odgovora na nju. Standardizacija provocirajuće doze odnosi se na količinu unete supstance preko usta. *Faktori koji određuju depoziciju aerosola u disajnim putevima su :*

- broj i veličina kapljica unešenog preko usta,
- temperatura i vlažnost vazduha,
- anatomija disajnih puteva i
- oblika disanja.

Doziranje i unos aerosola sve tri metode su preko džet nebulizera (*jet nebulizer*). Postoje tri najčešće metode unosa provokacione supstance:

1. **Metod mirnog disanja** se vrši preko džet nebulizera koji generiše kapljice mase srednjeg aerosol dijametra od 1-4 mikrometra. Aerosol

se unosi preko lične maske i usnika. Unosi se mirnim disanjem sa štipaljkom na nosu, u trajanju od 2 minuta. Nakon inhalacije merenje se vrši posle 30 i 90 sekundi posle svake inhalacije (važi za FEV₁). Test se prekida kada se FEV₁ umanjuje za 20% od inicijalne vrednosti, a rezultat se izražava kao koncentracija supstance koja je uzrokovala pad FEV₁ za 20% (PC20) ili promenu bilo kog drugog praćenog parametra. Nakon prve inhalacije provocirajuće supstance, ako pad FEV₁ nije preko 5% i ako nema kliničkih znaka sledeća doza se može preskočiti. Ako se evidentira bilo kakav simptom i ako je FEV₁ pao preko 5% ne preskakati nijednu dozu provokacione supstance.

2. **Metod dozimetra**, se vrši isto preko džet nebulizera. Dozimetar je sistem električne valvule koji je sposoban za jedno ispuštanje aerosola samo za vreme inspiracije. Bolus aerosola se ubacuje preko usta za vreme inspiratornog kapaciteta, preko 5 sekundi, bez disanja koje se zadržavanja na totalnom plućnom kapacitetu (TLC). Ovo se mora ponoviti pet puta bez zakašnjenja. Doze se daju na 5 minuta, a FEV₁ se obično meri za 30 i 90 sekundi nakon svake inhalacije. Test se zaustavlja kada FEV₁ padne za 20% ili drugi praćeni parametri postanu pozitivni. Test se može skraćivati kao i kod metoda mirnog disanja. Preporuka je da se rezultat izražava kao kumulativna količina provokativne supstance koja uzrokuje pad od 20% FEV₁ ili drugi praćeni parametri postanu pozitivni (PD₂₀).
3. **Jan metod** (*Jan metod*), predstavlja izbacivanje aerosola samo za vreme inspiriranja. Aerosol se stvara u pet DeVilbiss-ovih nebulizera sa različitim dozama, koji se menjaju. Prvi, nebulizacija sa fiziološkim rastvorom se vrši sa manevar-vitalnog kapaciteta (VC manevrom). Na početku manevra inspiratornog kapaciteta istiskuje se aerosol, a na nivou TLC se zadržava disanje 3 sekunde. FEV₁ ili drugi praćeni parametri mere se 60 sekundi posle svake doze, a staje se sa testiranjem kada FEV₁ padne za 20% ili drugi praćeni parametri postanu pozitivni. Rezultat se izražava kao *kumulativna doza* (u mikro molima) koja uzrokuje pad FEV₁ za 20% (PD₂₀) ili drugi praćeni parametri postanu pozitivni.

Izračunavanje odgovora disajnih puteva se kalkuliše kao procenat pada FEV₁ ili drugih praćenih parametara u dva pravca: ili se kalkuliše sa vrednostima dobijenim posle inhalacije rastvarača provokativne supstance ili sa inicijalnim vrednostima pre prve inhalacije.

1. Računanje odgovora sa vrednostima praćenih parametara posle inhalacije rastvarača provokativnih supstanci, tako se FEV₁ meri posle 30 i 90 sekundi i upoređuje se sa manjom vrednosti. Procentualni pad vrednosti FEV₁ ili drugih praćenih vrednosti kao odgovor provokativne agense je:

$$\frac{FEV_1 \text{ posle inhalacije rastvarača}}{FEV_1 \text{ posle provokacije}} \times 100$$

$$FEV_1 \text{ posle inhalacije rastvarača}$$

2. Računanje sa inicijalnim vrednostima FEV₁ ili drugih praćenih vrednosti, tako da se recimo pad FEV₁ kao odgovor na provokativni agens izražava kao formula

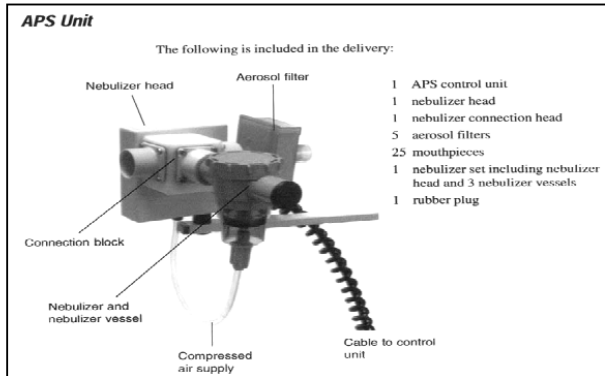
Računanje PC20 i PD20.

$$\text{Inicijalni FEV}_1 - \text{najmanji FEV}_1 \text{ posle provokacije} \times 100$$

$$\frac{\text{Inicijalni FEV}_1}{\text{Inicijalni FEV}_1}$$

PC20 se koristi za metod mirnog disanja, dok se PD20 koristi za metod dozimetra i Jan metod.

Slika 1. pokazuje računanje PC20 u mg/ml za metod mirnog disanja. Metod računanja je potpuno isti za izračunavanje PD20 za metod dozimetra i Jan metod. Dijagram pokazuje procena pada FEV₁ naspram koncentracije ili doze histamina ili metilhli-



Slika 1.

na, na osnovu logaritamske skale. PC20 i PD20 dobijaju se preko linearne interpolacije između zadnje dve tačke, prema formuli gde su:

$$PC20 = \text{antilog} \log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1)(20 - R1)}{(R2 - R1)}$$

- C1- predzadnja koncentracija pri kojoj je FEV₁ pao do 20%,
- C2- zadnja koncentracija koja je dovela do pada FEV₁ preko 20%,
- R1- procentualni pad FEV₁ posle C1,
- R2- procentulani pad FEV₁ posle C2.

Svakom pacijentu kad se zakazuje pregled treba dati listing faktora koji povećavaju (table 1) i smanjuju osetljivost bronha (tabla 2)(5),

Tabela 1. Faktori koji smanjuju osetljivost bronha

Faktori	Minimaln interval od zadnjeg korišćenja
1. Lekovi:	
a. kratakodelujući inhalatomi bronhodilatatori	8h
b. srednje delujući inhalatomi bronhodilatatori kao što je ipratropijum	24h
c. dugodelujući inhalatomi bronhodilatatori kao što je salmeterol	48h
d. oralni bronhodilatatori:	
• tečni teofilin,	12h
• srednje delujući teofilin,	24h
• dugodelujući teofilin,	48h
• standardne beta 2 agonist tablete,	12h
• dugodeljuće beta 2 agonist tablete	24h
e. natrijum kromolin	8h
f. nedokromil	48h
g. hidroksozin, centrizin	3 dana
h. antileukotrijeni	24h
2. Pišana: kafa, čaj, koka kola, čokolada.	Da se ne koristi na dan testiranja.

Tabela 2. Faktori koji povećavaju osetljivost bronha

Faktori	Trajanje efekta
1. izlaganje štetnim agensima okoline	1-3 nedelje
2. profesionalni štetni agensi	1 mesec
3. respiratorne infekcije	3-6 nedelja
4. zagađenost okoline življenja	1 mesec
5. pušenje cigareta	nekliko sati
6. hemijski agensi	od jednog do mesec dana

Priprema za testiranje pacijenta:

- mora se objasniti testiranje
- upitati pacijenta da li će da urinira pre pregleda
- neke bolnice traže pismeni pristanak
- proceniti pacijenta da li ima kontraindikacija i da li koristi lekove.

Sistem za aerosol provokaciju (APS) - Jaeger sistem za bronhoprovokativno testiranje

Sistem za aerosol provokaciju (APS ili Aerosol Provocation System) APS je razvila nemačka kompanija Jeger, i zadnja je reč tehnike za izvođenje nespecifičnih i specifičnih bronhoprovokativnih testova. Testiranje se izvodi lakše i preciznije nego ikad ranije. Obezbeđuje visoku tačnost doziranja i efikasnost provokativne supstance. Pogodan je i za provokacije kod dece jer njima to predstavlja igru (15-18)

APS može raditi samostalno ili može biti u kombinaciji sa svakim instrumentom Master Screen familije, firme Jeger.

APS sadrži (slika 1):

- kompresor,
- nebulizer sa tubusima,
- glavu nebulizera,
- konekciju glave nebulizera,
- filter aerosola.

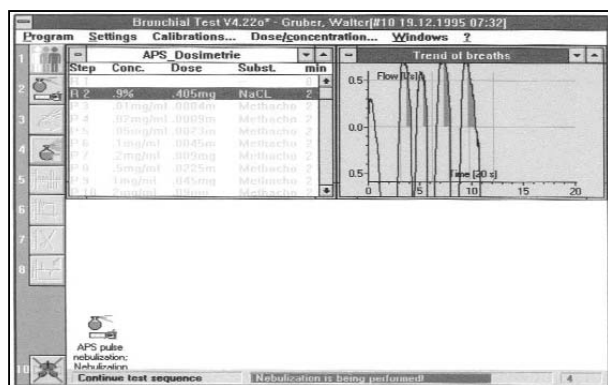
Kompresor ima protok 7l/min, i radi pod pritiskom od 0.9 bara. Sistem podržava snažan džet

nebulizer koji produkuje aerosol. Nebulizer poseduje filter sa visokim stepenom filtracije što eliminiše rizik od unakrsne kontaminacije okolnog vazduha. Nebulizeri koje koristi Jeger mogu biti

1. "Madic Aid Stream" nebulizer. Proizvodi čestice promera 3.2 mikrometra, a snaga mu je 160 mg/min.
2. "De Vilbiss 646" nebulizer. Pravi čestice promera 4.5 mikrometara, i snaga mu je 1400 mg/min.
3. "Pari Boy" - za decu. Proizvodi aerosol sa česticama promera 1.7 mikrometara i ima snagu od 80 mg/min.

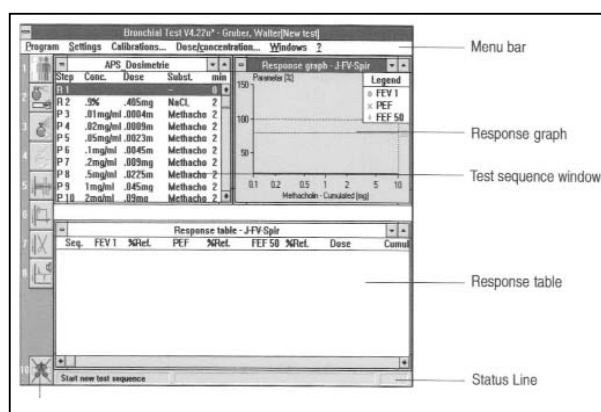
APS ima softver koji ima dva najvažnija dela, program testiranja (*test sequence*) i metod opservacije (*observation modul*).

1. Program testiranja (slika 2) prikazuje broj i tip koraka testiranja, supstancu i koncentraciju provocirajuće supstance, primenjenju dozu, vreme posle izlaganja provokativnom agensu nakon čega se vrši testiranje, vreme do nove nebulizacije, tip nebulizacije i model primene provokativne supstance. Model primene provokativne supstance se aktivira pre svake nebulizacije i sadrži pored nabrojanih elementa: snagu nebulizacije (ml/min), broj udaha, kumulativnu dozu. Ovaj model može da se menja prema potrebi ispitivanja.



Slika 2.

2. Metod opservacije (slika 3) prikazuje opservirajuće parametre (FEV₁, MEF 50, Rtot, Fres), njihove norme za testiranje, grafikon odgovora i tabela odgovora. Tokom testiranja na grafikonu doza-odgovor se prate zadate vrednosti sa njihovim programiranim limitima, a takođe i na tabelarnom prikazu. Kada praćene vrednosti postanu pozitivne test se automatski prekida. A zatim se aktivira program za bronholizu preko programa testiranja. Tokom nebulizacije se prikazuje grafikon koji nas informiše da li je doza provokativne supstance u potpunosti inhalirana, a ako nije ponavlja se akt nebulizacije dok se doza u celosti ne inhalira.



Slika 2.

Disanje za vreme nebulizacije se sprovodi po tipu manevra vitalnog kapaciteta, gde se kod kraja inspirijuma zastane nekoliko sekundi.

Merenja odgovora na provocirajući agens mogu se sprovoditi najčešće sa spirometrijom, telesnom pletizmografijom i impulsnom oscilometrijom.

Pre upotrebe potrebno je izvršiti tri kalibracije: volumen, kompresorsku i kalibraciju nebulizatora.

Softverski deo APS ima standardne zadate protokole, a takođe dozvoljava dizajniranje protokola na osnovu kojih vrši bronhoprovokacija. Tako postoje protokoli za 3 (tabela 3), 5 (tabela 4) ili 7 (tabela 5) koncentracija, gde je fiksirano vreme nebulizacije i broj udaha (obično pet) kao i snaga nebulizacije.

Table 3 Provokacija 3.2% metaholinom u 3 doze

Korak	Konc. (%)	Konc. (mg/ml)	Vreme nebulizacije (sec)	Broj udaha	Medju vreme (min)	Kumulativna doza (mg)
-----	0.9%	0.0072 NaCl	0.60 sec	5	2 min	0.0072 NaCl
1	3.2%	0.05	0.29 sec	2	1min	0.05
2	3.2%	0.15	0.44 sec	4	1min	0.20
3	3.2%	0.45	0.80 sec	8	1min	0.65
-----		beta-2agonista		2 udaha	5min	

Table 4 Provokacija 1.6% metaholinom u 5 doza

Korak	Konc. (%)	Konc. (cg/ml)	Vreme nebulizacije (sec)	Broj udaha	Medju vreme (min)	Kumulativna doza (cg)
-----	0.9%	0.0072 NaCl	0.60 sec	5	2 min	0.0072 NaCl
1	1.6%	15 cg	0.35 sec	1	2 min	15 cg
2	1.6%	30 cg	0.35 sec	2	2 min	45 cg
3	1.6%	60 cg	0.48 sec	3	2 min	106 cg
4	1.6%	122 cg	0.71 sec	4	2 min	228 cg
5	1.6%	243 cg	0.71 sec	8	2 min	471 cg
-----		beta-2agonista		2 udaha	5min	

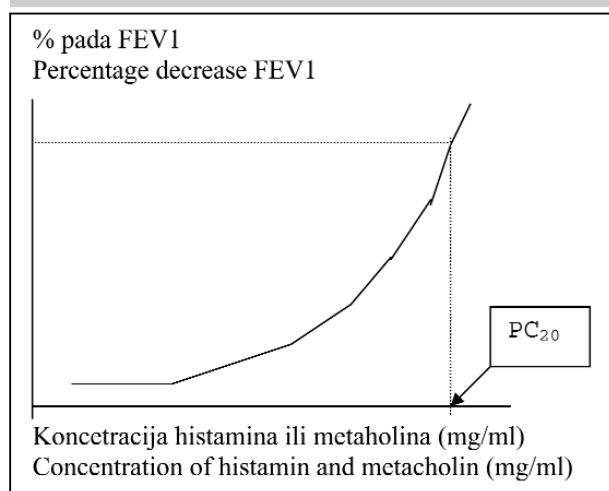
Table 5 Provokacija 1.6% metaholinom u 7 doza

Korak	Konc. (%)	Konc. (cg/ml)	Vreme nebulizacije (sec)	Broj udaha	Medju vreme (min)	Kumulativna doza (cg)
-----	0.9%	0.0072 NaCl	0.60 sec	5	2 min	0.0072 NaCl
1	3.2%	22.5 cg	0.26 sec	1	2 min	22.5 cg
2	3.2%	45 cg	0.26 sec	2	2 min	67.5 cg
3	3.2%	90 cg	0.35 sec	3	2 min	157.5 cg
4	3.2%	180 cg	0.42 sec	5	2 min	337.5 cg
5	3.2%	360 cg	0.53 sec	8	2 min	697.5 cg
6	3.2%	720 cg	0.70 sec	12	2 min	1118.5 cg
7	3.2%	1440 cg	0.70 sec	24	2 min	2858.5 cg
-----		beta-2agonista		2 udaha	5min	

ZAKLJUČAK

Osnovni kvalitet APS uređaja su tačnost inhalirane supstance, brzina izvršenog testa, što je komforno i za ordinarijusa a takođe i pacijenta. Važna osobina je da u svakom momentu možemo pratiti koja se doza, koncentracija supstance koja se daje, kao i stalni prikaz krivulje doza-odgovor. Takođe je važno da postoji mogućnost stalnog praćenja kumulativne doze, a takođe i tabelarno se stalno prate vrednosti zadatih parametara. Ceo sistem Jeger APS-a je nešto potpuno novo na tržištu uređaja, i koriste ga najveće pulmološke ustanove u svetu.

Grafikon 1. Grafikon odnosa procenta pada FEV1 i koncentracije histamina ili metilholina.



SKRAĆENICE

APS -	aerosol provokacioni sistem
FEV1 -	forsirani ekspirijum u provj sekundi
mm Hg -	milimetara žive
l -	litra
ml/s -	mililitra u sekundi
mg -	miligram
C -	stepeni celzijusa
ç-	mikrona
PC20 -	koncentracija provokativno agensa koja spušta FEV1 za 20%
TLC -	totalni plućni kapacitet
PD20 -	doza provokativno agensa koja spušta FEV1 za 20%
VC -	vitalini kapacitet
mg/min-	miligrama u ninutu
MEF50 -	protok u srednjim disajnim putevima za 50% protoka
Rtot -	ukupni endobornihjalni otpor
Fres -	rezonatna frekvenca

LITERATURA

1. Major-Zoričić Z. Hiperreaktibilitet tyraheobronhijalnog stabla i nespecifični bronhoprovokativni testovi, Saopštenja, 1991, Vol 29, num.3-4, 213-21
2. Kulić.V. Andrić J, Andjelić B, Djurić V, Provokativni nepsecifični testovi u dijagnostici bronhialne astme, Saopštenja, 1988, num. 3-4, 137-143
3. Štrangl B. Nespecifični i specifični bronhijalni provokacijski testsovi, Plućne bolesti, 1984, 36, 7-15.
4. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. ATS News, Spring 1980, 11-19.
5. P.J. Sterk, L.M. Fabbri, Ph. H. Quanjer, D.W. Cockcroft, P. M. O'Byrne, S.D. Anderson, E.F. Juniper, J. L. Malo. Airway responsivness, Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults, Eur Respir J, 1993, 6, Suappl, 16, 53-83.
6. Official statement of the of the Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors, Guidelines for methacholine and exaercise challenge testing- 1999, Am J Respir Crit Care Med, 2000, Vol 161.pp 309-29
7. Anderson SD, Smith CM, Rodwell LT, du Toit JI, Riedler J, Robertson CF, The use of non-isotonic aerosol for evaluating bronchi8ale hyperresponsivness, Provocative Challenge Procedures, Edited by Sheldon Spector Marcel Dekker New York, 1995.
8. Petričević I. Ajanović E. Karabegović N. Ajanović M. Provokacijski testovi u dokazivanju profesionalne astme, Saopštenja, 1991, Vol 29, 3-4, 213-221
9. Ninković M. Radojičić M. Standardizacija bronhoprovokacijskog testa sa histaminom, Vojnosanit Pregl, 1988, 45:5, 350-352.
10. Cocroft DW, Berscheid BA, Standardization of Inhalation Provocation Tests, Dose vs contrentration of histamin, Chest, 1982, Nov, 82/5, S 572-577.
11. Magnussen von H, Krenko J, Baltyer U, Jorres R, Vergleich spirometrischer und ganykoperplethysmographischer Groben bei der beurteilung der inhalativen histmin-provokation, Atemw.-Lungenkrkh Jahrgang 11, Nr 7/1985, S 312-14.
12. Greenspon LW, Gracely E, A discriminant analysis applied to methacholine bronchoprovocation testing improves classification of patients as normal, asthma or COPD, Chest, 1992, Nov, 102/5: 1419-25.

13. Scheckel B, Hedenstrom H, Kamp;e M, Lagerstrand L, Stalenheim G, Wollmer P, Hedenstiena G. The bronchial response, but not the pulmonary response to inhaled methacholine is dempendent on the aerosol deposition pattern, *Chest*, 1994, 106:1781-87.
14. Verlato G, Cervetri A, Villani A, Pasquetto M, Ferrari M, Fanfulla F, Zanolin E, Rijcken B, Marco de R, Evaluation of methacholine dose - response curves by linear and exponentiol mathematical models: goodnes-of-fit and validiity of extrapolation, *Eur Respir J*, 1996, 9, 506-11
15. Klenie E, Smith HJ, Neumann L, Fur fie pneumologische praxis: 3-stufen kurzprotokoll fur 3.2% methacholin, 1997, *Med Klin*, 92.
16. Klein g. Et al, Empfehlungen yur durchfuhrung bronchialer provokationstests mit pharmakologischen substanzen, 1997, *Med Klin*. 92.
17. Koebrich R, Sterk P, Sheuch G, Aerosole in der inhalationstherapie III dustri, Munchen- Deisenhofen 1999, S 130-40.
18. Klein G, Bedeutung und standardisierung verschiedener bronchialer provokationstests, *Atemw. - Lungenkrkh Jahrgang*, 1996, 22, Nr. 3, S 151-56.