

KORELACIJA FUNKCIONALNIH PLUĆNIH PARAMETARA U PACIJENATA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM PLUĆNOM BOLESTI

COMPARISON FUNCTIONAL PARAMETERS OF LUNG IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Šefika UMIHANIĆ¹, Sabina NUHBEGOVIĆ³, Selmira BRKIĆ², Farid LJUCA³,
Sead JAMAKOSMANOVIĆ¹

¹Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Univerzitetski klinički centar Tuzla

²Zavod za patološku fiziologiju, ³Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerziteta u
Tuzli, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

APSTRAKT

Uvod: Hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) je oboljenje koje se odlikuje smanjenjem maksimalnog ekspiratornog protoka i usporenim forsiranim pražnjenjem pluća, koji se ne mijenjaju bitno tokom više mjeseci.

Ispitanici i metode: Naša studija je obuhvatila 100 bolesnika, 50 muškaraca i 50 žena, sa dijagnozom HOPB kojima su urađeni: spirometrija, tjelesna pletizmografija i gasna analiza krvi. Ispitivanja su obavljena u Kabinetu za kardiorespiratornu dijagnostiku na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, UKC Tuzla.

Rezultati: Uočena je statistički visoko signifikantna korelacija unutar spirometrijskih parametara: FEV1 i VC, FEV1 i FEF 25, FEV1 i FEF75/25, te FEV1 i FEF75. Također je uočena visoko signifikantna korelacija između FEF25 i FEF75/25, te FEF75 i FEF75/25. U žena su statistički značajno niže vrijednosti FEV1, VC i FEV1/VC u odnosu na muškarce. Naši rezultati pokazuju da nema signifikantne razlike u vrijednostima spirometrijskih, pletizmografskih i parametara gasne analize u muškaraca pušača sa HOPB u odnosu na žene pušače. Uočena je statistički značajna razlika u vrijednostima pCO₂ u muškaraca nepušača u odnosu na žene nepušače.

Zaključak: Na osnovu dobijenih rezultata preporučujemo da spirometriju treba uraditi u svih osoba koje imaju simptome hroničnog kašlja, izraženu dispneju i vizing, a aktivni su ili bivši pušači, životne dobi >45 godina, uzimajući u obzir BMI.

Ključne riječi: HOPB, spirometrija, pletizmografija, gasna analiza krvi, pušenje

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disorder characterized by maximal expiratory flow decrease and slow forced lung exhalation, which are significantly unchanged over several months.

Subjects and Methods: Our study included 100 patients, 50 males and 50 females, diagnosed COPD who have been tested by functional lung tests: spirometry, body plethysmography and blood gas analysis. Patients have been analyzed at Clinic for pulmonary diseases and TBC, University Clinical Center Tuzla. All tests have been done at Department for Cardiorespiratory Diagnostics.

Results: In this study have shown highly significant correlation among following parameters: FEV1 and VC, FEV1 and FEF 25, FEV1 and FEF75/25, FEV1 and FEF75, FEF25 and FEF75/25, FEF75 and FEF75/25.

In males FEV1, VC and FEV1/VC have been significantly decreased comparing to females.

Our results have shown no significant deference among spirometry, plethysmography and blood gas analysis parameters in male smokers with COPD comparing to female smokers.

It has been found significant difference for pCO₂ in male comparing to female nonsmokers.

Conclusion: According to the results we recommend that all individuals having chronic cough, dyspnea and wheezing, and who are smokers or ex-smokers, aged >45 years, considering BMI, should be tested by spirometry.

Key words: COPD, spirometry, pletismografy, blood gas analysis, smoking

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija definiše hroničnu opstruktivnu plućnu bolest (HOPB) kao ograničenje vazdušnih puteva koje nije potpuno reverzibilno, progresivno je i udruženo sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne stimuluse¹. Koncept o malim disajnim putevima uveden je krajem šezdesetih godina, sa pretpostavkom da se početak HOPB karakteriše zahvatanjem malih disajnih puteva (unutrašnjeg prečnika 2 mm). Fiziološka proučavanja su pokazala da u normalnim plućima otpor malih disajnih puteva čini svega 25% od ukupnog otpora. Zato opstrukcijske promjene u ovoj zoni pluća skoro ne mijenjaju ukupni otpor u disajnim putevima i forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), te dugo ostaju latentne. Primarni fiziološki poremećaj je akcelerirajući pad u vrijednostima FEV1. Simptomi se obično razvijaju kada FEV1 padne na otprilike 50% od normalne vrijednosti². Hiperinflacija u miru, koja se pogoršava pri naporu, je dodatni fiziološki poremećaj i obično se viđa u umjerenoj do ozbiljnoj HOPB. Karakteriše se povećanjem vrijednosti funkcionalnog rezidualnog kapaciteta.

Redukcija difuznog kapaciteta za ugljenmonoksid (CO), hipoksemija i alveolarna hipoventilacija su također prisutni³. U patogenezu HOPB može biti uključena i sistemska inflamacija, a u prilog tome govore povećane koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena, leukocita, tumor nekrozis faktora (TNF) i interleukina 6 i 8 u bolesnika sa HOPB^{4,5,6}. Rizični faktori za HOPB podijeljeni su na faktore iz okoline i faktore od strane organizma. Glavni faktori iz okoline su pušenje i profesionalna izloženost štetnim faktorima. U vjerovatne spadaju aerozagađenje, pasivno pušenje, nizak socioekonomski status, alkoholizam, neki profesionalni faktori (prašina i pare⁷), a mogući su infekcije i malo antioksidanasa u hrani^{8,9,10,11}. Među faktorima od strane organizma jedina poznata nenormalnost koja dovodi do HOPB sa nastankom emfizema je nedostatak alfa-1 antitripsina (AAT). U vjerovatne faktore se ubrajaju mala masa pri rođenju, dječije infekcije, atopija, bronhalna hiperreaktivnost, porodična anamneza i životna dob. Mogući faktori su genetska predodređenost, krvna grupa A i nesekretori IgA¹².

HOPB je četvrta bolest po smrtnosti u USA^{13,14}. Za razliku od astme, HOPB je dominantna bolest

starijih ljudi i očekuje se da će ona u budućnosti predstavljati sve veći teret zdravstvene zaštite jer je u porastu^{15,16,17}. Postoji nekoliko vodiča za menadžment ove bolesti međutim, nijedan nije tako potpun kao što je Globalna inicijativa za HOPB. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) je kolaborativni projekt Američkog (US) Nacionalnog instituta za srce pluća i krv, i Svjetske zdravstvene organizacije koja je objavila rezultate svoje radne grupe 2001. godine, sa ciljem da poveća brigu o HOPB i smanji morbiditet i mortalitet vezan uz ovu bolest. Prema GOLD standardu dijagnoza HOPB se može postaviti vrlo jednostavno, ako je FEV1 <80 % a FEV1/FVC <70%². Četiri osnovne komponente menadžmenta HOPB prema GOLD standardima su: procjena i monitoring, redukcija rizičnih faktora, menadžment stabilne HOPB i menadžment egzacerbacija.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je imalo karakter retrospektivno-prospektivne studije, obuhvatilo je 100 pacijenata sa HOPB, kojima su urađeni funkcionalni testovi pluća. Gasna analiza krvi je urađena direktnom mikrometodom na aparatu Radiometer ABL system 625. Ispitivanja su obavljena u Kabinetu za kardiorespiratornu dijagnostiku, Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu, UKC Tuzla.

Statistička obrada podataka

Svi rezultati su izraženi srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom. Korišteni su Studentov-t test, χ^2 test, test linearne korelacije (Pearson), za stepen vjerovatnoće $P < .05$.

REZULTATI

U našoj studiji bilo je uključeno 100 bolesnika, 50 muškaraca i 50 žena, metodom slučajnog izbora. Prosječna životna dob bolesnika je bila 56.72 ± 13.94 godine. Visok procenat od čak 81% su bili nepušači, a 19 % je bilo pušača. Rađena je korelacija parametara po principu svaki sa svakim u okviru jednog funkcionalnog testa, a nakon toga i parametara svaki sa svakim između pojedinih funkcionalnih testova. Rezultati su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Korelacija funkcionalnih parametara u bolesnika sa HOPB**Table 1.** Comparison functional parameters in patients with COPD

Parametri		Koeficijent korelacije
FEV1	VC	0.86
FEV1	FEF25	0.87
FEV1	FEF75	0.71
FEV1	FEF75/25	0.87
VC	RV/TLC	-0.70
FEV1/VC	FEF 75	0.75
FEF75	FEF75/25	0.87
FEF25	FEF75/25	0.85
Rtot	SRtot	0.74

Nije nađena statistički značajna korelacija unutar pletizmografskih parametara kao ni unutar parametara gasne analize. Također nije nađena ni njihova međusobna korelacija.

U tabeli 2 prikazana je statistička značajnost funkcionalnih parametara u odnosu na spol.

Tabela 2. Vrijednosti funkcionalnih parametara bolesnika sa HOPB muškaraca u odnosu na žene**Table 2.** Value functional parameters in male with COPD comparing to female

Parametri	Muškarci	Žene	P
FEV1	54.56 ± 24.76	69.33 ± 21.22	< .0013
VC	62.78 ± 20.74	78.96 ± 20.31	< .0002
FEV1/VC	85.41 ± 19.51	94.53 ± 16.22	< .0127
FEF75	42.97 ± 37.74	54.72 ± 27.20	< .007
FEF75/25	38.57 ± 32.30	49.84 ± 27.02	< .03

Nije postojala statistički signifikantna razlika u vrijednostima pletizmografskih kao ni parametara gasne analize između muškaraca i žena sa HOPB. U bolesnika sa HOPB, nema signifikantne razlike u vrijednostima spirometrijskih i pletizmografskih parametara muškaraca pušača u odnosu na žene pušače. Nema signifikantne razlike u parametrima gasne analize u muškaraca pušača sa HOPB u odnosu na žene pušače.

U tabeli 3 prikazana je statistička značajnost varijable spol u odnosu na vrijednosti gasne analize.

Tabela 3. Parametri gasne analize krvi u nepušača sa HOPB u odnosu na spol**Table 3.** Blood gas analysis parameters in male non-smokers with COPD comparing to female non-smokers

Parametri	Muškarci	Žene	P
pH	7.419 ± 0.025	7.426 ± 0.05	> .05
pCO ₂	45.86 ± 10.51	40.78 ± 7.62	< .01
pO ₂	59.50 ± 15.3	62.10 ± 12.1	> .05

DISKUSIJA

Naša studija je obuhvatila sto pacijenata sa dijagnozom HOPB kojima su urađeni funkcionalni testovi. Funkciju pluća možemo izraziti kroz nekoliko parametara ali u literaturi se najčešće koristi FEV1 na osnovu kojeg se može izvršiti kako dijagnoza HOPB, tako i podjela na stepen bolesti. Opstrukciju možemo posmatrati sa aspekata promjene volumena, protoka i otpora da bi dobili potpuni funkcionalni status.

HOPB je heterogena u svojoj prezentaciji, jer signifikantan broj pacijenata sa ozbiljnom opstrukcijom disajnih puteva (FEV1<50%) uopšte nema simptoma.

U našoj studiji dokazana je statistički visokosignifikantna korelacija unutar spirometrijskih parametara: FEV1 i VC (r=0.86), FEV1 i FEF 25 (r=0.87), FEV1 i FEF75/25 (r=0.87), te FEV1 i FEF 75 (r=0.71). Također je uočena visokosignifikantna korelacija između FEF25 i FEF75/25 (r=0.85) te FEF75 i FEF75/25 (r=0.87) i FEV1/VC i FEF 75 (r=0.75). U naših pacijenata su nađene vrijednosti parametara FEF75, FEF50, FEF 25 i FEF75/25 veoma slične, što potvrđuje nalaz autora da su rezultati testa FEF 50 često identični rezultatima testa FEF 25 ili se neznatno razlikuju. S obzirom da postoji visoka korelacija između FEV1 i FEF75/25, te da je vrijednost FEF 25-75 manje zavisna od napora nego FEV1 i predstavlja osjetljiviji pokazatelj u mnogim bolestima sa opstrukcijom dišnih puteva, možemo naglasiti dijagnostički značaj navedenog parametra. U našoj studiji zabilježili smo negativnu korelaciju između VC i RV/TLC (r=-0.70), dok su unutar pletizmografije visokosignifikantno korelirale vrijednosti Rtot i SRtot (r=0.74).

Nargela i Anddziulis¹⁸ nalaze visoku korelaciju slijedećih parametara:

- parametara spirometrije FEV1/FVC i FEF 25-75;
- spirometrije i tjelesne pletizmografije RV/TLC i Raw i pCO₂

Primjenom tjelesne pletizmografije autori nalaze opstrukciju u 94% pacijenata, spirometrijom u 88% pacijenata, a gasnom analizom u samo 45% pacijenata. Postoji visokosignifikantna pozitivna korelacija između FVC i FEV1, te parametara FVC, FEV1 i FEF 25-75 a FEV1/VC je relativno senzitivni indeks u blagoj HOPB¹⁸. U umjerenoj i teškoj HOPB bolji pokazatelj opstrukcije je FEV1. Autori nalaze da postoji slaba korelacija između

FEV1 i parametara gasne analize krvi. Alternativni pristup u bolesnika sa umjerenom HOPB je mjerenje saturacije hemoglobina kiseonikom (SaHbO_2). Ako je vrijednost manja ili jednako 92%, treba raditi gasnu analizu krvi. Postoji korelacija funkcionalnih parametara i pO_2 i značajna je u procjeni kvaliteta života bolesnika sa HOPB. Nargela i Anddziulis dokazuju da je FEF 25-75 odličan pokazatelj opstrukcije te predlažu da se navedeni parametar uključi u algoritam evaluacije HOPB. Smanjen FEF 25-75 je posljedica povećanog otpora strujanju vazduha u disajnim putevima ili veće kolapsibilnosti pluća. Opstrukcija strujanju zraka u disajnim putevima, naročito u malim disajnim putevima, najčešće smanjuje FEF 50. Testiranje funkcije malih disajnih puteva ima značaja za otkrivanje prvih poremećaja ventilacije pluća, posebno u pušača mlađih od 40 godina u kojih smanjeni FEF25-75, FEF50, i FEF25 ukazuju na razvoj teškog oblika HOPB. Isti autori su našli visoku korelaciju između bodi pletizmografije i ABS, tačnije između slijedećih parametara: FEV1/FVC i FEF 25-75 kao i RV/TLC i Raw i pCO_2 . U našem radu nije uočena korelacija između spirometrijskih parametara i parametara gasne analize, kao ni pletizmografskih parametara i parametara gasne analize. Time smo potvrdili mišljenja autora Siafakas i sur.¹⁹, koji nalaze slabu korelaciju navedenih parametara. Korelacija funkcionalnih parametara i pO_2 je značajna u procjeni kvaliteta života pacijenata sa HOPB. Somfay i sur., navode da spiro-ergometrija pokazuje linearnu korelaciju između FEV1 i VO_2Max i PaCO_2 i PaO_2 ; a studija je provedena na pacijentima sa HOPB dok su radili vježbe²⁰. Kaneta i sur. zaključuju da dispnea i PaO_2 imaju vezu sa FEV1 u odmoru i u toku vježbe²¹. Protivno njima, Ries i sur., izvještavaju da FEV1 nije koristan indeks u ocjeni PaO_2 sa HOPB u toku vježbe²². Neukirch i sur. pokazuju linearnu korelaciju između PaO_2 i PaCO_2 u toku vježbe. Delclaux i sur. proveli su studiju sa starijim pacijentima sa HOPB u Francuskoj. Oni su zabilježili srednje vrijednosti $\text{PaO}_2=72.5\pm10.8$ mmHg, FEV1=53% pred. i $\text{PaCO}_2=40.5\pm6.1$ mmHg. Ti parametri nisu udruženi sa varijablom dob, a zabilježena je negativna linearna korelacija između FEV1 i PaCO_2 ²³. Smatra se da su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i njegov odnos prema vitalnom kapacitetu (FEV1/VC) najpouzdaniji testovi za praćenje toka bolesti. Ova dva parametra su u uznapredovalim slučajevima HOPB redovno smanjeni. Opadanje vrijednosti FEV1 za oko 100 ml godišnje je signifikantno za nepovoljnu evoluciju bolesti i tim

osobama treba apsolutno zabraniti pušenje. Vitalni kapacitet (VC) može biti normalan ili smanjen, ali su povećani rezidualni volumen (RV) i totalni plućni kapacitet (TLC), a njihov odnos (RV/TLC) može biti manji od 30%.

Utica j spola na HOPB

U muškaraca su statistički značajno niže vrijednosti FEV1, VC, FEV1/VC u FEF 75 i FEF75/25 u odnosu na žene ($P<.05$), što ukazuje na veću promjenu funkcionalnih parametara u muškaraca. Razlog tome leži u činjenici da su i muškarci pušači i nepušači pripadali starijoj dobnoj grupi u odnosu na žene.

Rahmi i Zarezadeh²⁴ u istraživanju navode da nije bilo signifikantne razlike između spolova. Srednja vrijednost FEV1 bila je 42.88 ± 15.82 , PaO_2 55.31 ± 13.51 mmHg, PaCO_2 51.64 ± 10.56 mmHg. Nije bilo signifikantne razlike između varijable dob i FEV1 ($r=0.059$), iako je FEV1 imao pozitivnu korelaciju sa PaO_2 ($r=0.418$, $P<.0001$) i negativnu korelaciju sa PaCO_2 ($r=-0.533$, $P<.0001$). U pogledu patološko anatomskih promjena vazdušnih puteva, Martinez i sur. navode da pacijenti sa teškom HOPB, žene u odnosu na muškarce, pokazuju anatomske manje lumene zračnih puteva, disproporcijalno debljini zida tih puteva, i emfizem je manje ekstenzivan i karakterisan je manjim obimom šupljina²⁵. Žene su više osjetljivije za HOPB od muškaraca. Klinička ekspresija HOPB može biti različita među spolovima sa velikim stepenom hiperinfalacije u žena, što može biti benefit za plućnu rehabilitaciju²⁶.

Utica j pušenja

U našoj studiji je bio visok procenat nepušača (81%) bolesnika. Zdravi nepušači počnu gubiti plućnu funkciju poslije 35 godine u omjeru 30 ml godišnje, dok je omjer pogoršanja plućne funkcije u pacijenta sa HOPB 50 do 100 ml godišnje i može imati veliki porast u toku egzacerbacije bolesti²⁷. Pušenje je najvažniji rizični faktor, tako da čak 50% pušača razvija HOPB, a ne 15% kako se obično navodi²⁹. Prestanak pušenja je još uvijek zlatno pravilo terapije³⁰.

Pušenje utiče na pad plućne funkcije što se naročito odnosi na parametre FEV1 i FEF25-75. Naši rezultati su pokazali da nema signifikantne razlike u vrijednostima spirometrijskih, pletizmografskih i parametara gasne analize u muškaraca pušača sa

HOPB u odnosu na žene pušače. Novije studije u USA pokazuju da je u porastu broj žena pušača koje umiru od HOPB. Mnogi autori dokazuju da su žene osjetljivije na efekte duhanskog dima te da razlog morbiditetu nije manji promjer disajnih puteva kako se nekad mislilo³¹. U 2000. godini je u Americi umrlo više žena od HOPB nego muškaraca¹³. Za razliku od pušača u kojih nismo uočili razlike funkcionalnih parametara u odnosu na spol, u nepušača smo dobili sasvim drugačije rezultate. Literaturni podaci pokazuju primjenu različitih klasifikacija, koje koriste FEV1 kao polaznu osnovu²⁹, međutim, uzimajući u obzir simptome, funkcionalne parametre, kao i faktore rizika, dobili bi kompletniju sliku. Literaturni podaci govore o porastu prevalencije HOPB u mnogim zemljama^{14,16,18,32,33}. Još uvijek postoje dileme u jedinstvenoj dijagnozi bolesti, klasifikaciji i menadžmentu^{34,35}.

LITERATURA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM. 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: 1256-1276.
2. Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD:2003 update. *Eur Respir J* 2003; 22: 1-2.
3. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2689-2697.
4. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis *Thorax* 2004; 59: 574-580.
5. Mannino DM. COPD Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity *Chest* 2002; 121S-126S.
6. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-678.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
8. Dizdarević Z. Hronična opstruktivska bolest pluća U: *Pulmologija*. Medicinski fakultet Tuzla-Sarajevo. 2000; 163-173.
9. Brkić S. Učinak pušenja na koncentraciju alfa 1 antitripsina u serumu i na respiratornu funkciju pluća. Magistarski rad. Medicinski fakultet Tuzla. 2000.
10. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Hylkema MN, Willemse BW, Boezen HM, Vonk JM, de Reus DM, Kauffman HF, Ten Hacken NHT. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir Res* 2005; 6(1): 6-22.
11. Gan WQ, Man SFP, Sin DD. The Interactions Between Cigarette Smoking and Reduced Lung Function on Systemic Inflammation *Chest* 2005; 127: 558-564.
12. Ugenskiene R, Sanak M, Sakalauskas R, Szczeklik A. Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina (Knaus)* 2005; 41(1): 17-22.
13. Petty TL. Definition, epidemiology, course and prognosis COPD *Clin Cornerstone* 2003; 5 (1): 1-10.
14. Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD:2003 update. *Eur Respir J* 2003; 22: 1-2.
15. Lopez AD, Murray, CC. The global burden of disease 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4: 1241-1243.
16. Mannino DM, Ford ES, Red SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation : Data from the third national health and nutrition examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-762.
17. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease: implications for future research. *JAMA* 2001; 285: 535-539.
18. Nargela RV, Andziulis A. Bronchial obstruction evaluation according to different methods. *Medicina* 2003; 39: 550-554.
19. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
20. Somfay A, Racsko T, Kraszko P. Spiro-ergometry in chronic obstructive lung diseases. *Orv Hetil* 1993; 134 (43): 2361-2365.
21. Chodosowska E, Zielinski J. Evaluation of the relations between exercise tolerance, dyspnea and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 1992; 60 (9-10): 54-61.
22. Ries AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93 (3): 454-459.
23. Delclaux B, Orsel B, Housset B, Whitelaw WA, Derenne JP. Arterial blood gases in elderly persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1994; 7(5): 856-861.
24. Rahimi Fard, Zarezadeh N. Relationship between FEV1 and PaO2, PaCO2 in Patients with Chronic Bronchitis. *Tanaffos* 2004; 3(0): 41-46.
25. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, Mumford J, Giordano ND, Weinmann G, Kazerooni E, Murray S, Criner GJ, Sin DD, Hogg J, Ries AL, Han M, Fishman AP, Make B, Hoffman EA, Mohsenifar Z, Wise R. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 1; 176(3): 222-223.
26. Laviolette L, Lacasse Y, Doucet M, Lacasse M, Marquis K, Saey D, Leblanc P, Maltais F. Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Can Respir J*. 2007 Mar; 14(2): 93-98.
27. Fassler HE, Wise RA. Lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1031-1035.
28. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97(2): 115- 122.
29. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358- 364.
30. Vestbo J, Lang P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 329-332.
31. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a continuing challenge. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 942-944.
32. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5S-9S.
33. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113: 235S-241S.
34. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117: 1146-1161.
35. Timothy J, Barreiro DO, Irene P. An approach to interpreting spirometry. *Am F Physician* 2004; 69: 1107-1114.

Rad primljen: 11. 3. 2008.

Rad prihvaćen: 18. 5. 2008.