

Važnost razumijevanja parametra plućne funkcije kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti

The importance of understanding parameters of lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Tajana Jalušić Glunčić

Sažetak. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) predstavlja značajni medicinski i ekonomski problem u svijetu, a smatra se da će 2020. godine biti treći vodeći uzrok smrti u svijetu. Učestalije egzacerbacije povezane su s bržim padom zdravstvenog statusa i plućne funkcije te povećanim rizikom hospitalizacije. Svaka hospitalizacija kod bolesnika s KOPB-om povećava stopu smrtnosti. Svrha ovog članka je ukazivanje na važnost funkcionalne obrade pluća kod KOPB-a. Testovi plućne funkcije uključuju spirometriju, pletizmografiju, bronhodilatatorni test, difuzijski kapacitet pluća, mjerenje koncentracije dušičnog oksida (FENO), oksimetriju, respiratorne tlakove, bronhoprovokativni test te naposljetku spiroergometriju. Pravilnom interpretacijom cjelokupne plućne funkcije (ne samo spirometrije) dobivamo puno podataka koji nam, osim odgovora o stupnju opstrukcije, daju odgovore i o uzroku dispneje. Forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV₁) uz omjer forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV₁/FVC) svakako su dio pokazatelja stupnja opstrukcije, ali nam ništa ne govore o stupnju zaduhe, niti o kvaliteti života. Kod bolesnika s KOPB-om razvija se respiratorna i periferna mišićna slabost koja dovodi do smanjenja inspiratornog kapaciteta (IC) i povećanja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) = krajnji ekspiratorni plućni volumen (engl. *end expiratory lung volume*; EELV). Bolesnici s KOPB-om imaju hiperinflaciju, koja je definirana kao povećanje EELV-a. Respiratorna mišićna slabost kod bolesnika s KOPB-om u konačnosti dovodi do hiperkapnije, dispneje, noćne desaturacije i intolerancije napora. Smatra se da je porast EELV-a najbolji prediktor dispneje. Kod bolesnika s KOPB-om, u svrhu adekvatnog liječenja (mogućnosti uzimanja inhalacijske terapije) i poboljšanja kvalitete života, treba provoditi plućnu rehabilitaciju kojoj je cilj povećanje IC-a i smanjenje EELV-a.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, parametri plućne funkcije

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a significant medical and economic problem in the world. It is estimated that it will be the third leading cause of death worldwide by 2010. Frequent exacerbations are associated with more rapid decline in health status and lung function and increased risk of hospitalization. Each hospitalization increases the risk of death. The purpose of this article is to point out the importance of lung function tests in COPD. Pulmonary function tests include spirometry, plethysmography, bronchodilatory test, diffusing capacity of the lungs, fraction of exhaled nitric oxide measurements (FENO), oximetry, respiratory pressures, bronchoprovocation and finally spiroergometry. A lot of data can be obtained from the proper interpretation of the overall lung function (not just spirometry), including answers about the degree of obstruction and etiology of dyspnea. Forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and ratio of FEV₁ and forced expiratory vital capacity (FEV₁/FVC) are certainly one of the indicators of the degree of obstruction but provide no information on the degree of dyspnea nor the quality of life. In COPD, patients develop respiratory and peripheral muscle weakness which leads to a decrease in inspiratory capacity (IC) and the increase in functional residual capacity (FRC) = end expiratory lung volume (EELV). Patients with COPD have hyperinflation, which is defined as an increase in EELV. Respiratory muscle weakness in COPD patients leads to hypercapnia, dyspnea, nocturnal desaturation, and effort intolerance. The increase in EELV seems to be the best predictor of dyspnea. To improve the quality of life in COPD patients the adequate treatment (able to take inhalation therapy) requires pulmonary rehabilitation, which tends to increase IC and decrease EELV.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, parameters of lung function

Kabinet za rehabilitaciju disanja,
Klinika za plućne bolesti "Jordanovac",
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 31. 8. 2011.

Prihvaćeno: 18. 12. 2011.

Adresa za dopisivanje:

Tajana Jalušić Glunčić, dr. med.

Kabinet za rehabilitaciju disanja
Klinika za plućne bolesti "Jordanovac",
KBC Zagreb

Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

e-mail: tajana.jalusic-gluncic@inet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedan je od glavnih uzroka mortaliteta i morbiditeta u cijelom svijetu, jednako kao i moždani udar ili srčane bolesti. KOPB je bolest koja se može spriječiti i liječiti, sa značajnim plućnim i izvanplućnim učincima koji pridonose težini bolesti. KOPB je višekomponentna bolest, pri čemu upala ima središnje mjesto u patofiziologiji bolesti. Ograničenje protoka zraka je upalni odgovor pluća na

KOPB predstavlja značajni medicinski i ekonomski problem u svijetu; očekuje se da će 2020. godine biti treći vodeći uzrok smrti u svijetu. Oštećenje plućne funkcije jedan je od faktora rizika za hospitalizaciju kod egzacerbacije KOPB-a. Svaka hospitalizacija povećava stopu smrtnosti. Svrha članka je ukazivanje na važnost funkcionalne obrade pluća kod KOPB-a.

štetne čestice i plinove. Širom svijeta pušenje je najčešći rizični faktor za nastanak KOPB-a. Simptomi i komplikacije mogu uključivati kratkoću daha, lošu toleranciju napora, kronični produktivni ili neproduktivni kašalj, otežano disanje, respiratornu insuficijenciju i plućno srce. U KOPB-u je prisutna trajna sustavna upala koja ne pogađa samo pluća, već djeluje na kardiovaskularni, endokrini, neurološki sustav. Radi se o progresivnoj bolesti, osobito ako bolesnik i dalje ostane izložen štetnim česticama i plinovima¹.

KOPB predstavlja značajni medicinski i ekonomski problem u svijetu, a računa se da će 2020. godine biti treći vodeći uzrok smrti u svijetu². U Americi je 2000. godine bilo hospitalizirano 726.000 ljudi zbog egzacerbacije KOPB-a, a polovina bolesnika bila je starija od 65 godina³. Oštećenje plućne funkcije je identificirano u nekoliko studija kao jedan od faktora rizika za hospitalizaciju kod egzacerbacije KOPB-a⁴⁻⁹.

Akutna egzacerbacija KOPB-a kod bolesnika često rezultira hospitalizacijom, te imamo velik utjecaj ove bolesti na socijalni i ekonomski status, što uključuje i povećan rizik smrtnosti. Oštećenje plućne funkcije (uključuje čak i I. stupanj prema globalnoj inicijativi za kroničnu opstruktivnu bolest – GOLD), prisutna restrikcija u spirometriji, te

respiratorni simptomi uz uredne spirometrijske vrijednosti, povezuju se s povećanim rizikom za hospitalizaciju kod KOPB-a¹⁰.

Testovi plućne funkcije nedovoljno se koriste, a daju nam vrlo važne informacije. Oni su zamišljeni tako da nam prikažu patološke promjene i abnormalnosti u funkcioniranju respiratornog sustava. Odgovaraju nam na pitanja o ozbiljnosti opstrukcije, učinku bronhodilatatorne terapije, postoji li oštećenje pri izmjeni plinova, koliko je naše liječenje uspješno, te koliki je stupanj rizika kod operativnog zahvata, ali nam isto tako odgovaraju i na klinička pitanja – je li uzrok dispneje kardijalni ili plućni poremećaj, ima li bolesnik s perzistirajućim kašljem latentnu astmu, može li debljina pogoršati vrijednosti plućne funkcije, je li dispneja povezana sa slabošću respiratorne muskulature¹¹?

Samo testovi plućne funkcije ne mogu nam riješiti pitanje dijagnoze, ali u kombinaciji s detaljnom anamnezom, kliničkim statusom, rendgenogramom pluća (RTG) i/ili kompjutoriziranom tomografijom (CT) te laboratorijskim pretragama, omogućuju nam puno lakše i točnije postavljanje dijagnoze.

U općoj populaciji relativno se rijetko ordiniraju testovi plućne funkcije kod pušača ili kod umjerenne dispneje. Ne zna se zašto je to tako, možda je važnost plućne funkcije premalo naglašena tijekom studija, ili je problem u interpretaciji testova, ali je činjenica da će se kod simptoma dispneje prije provjeravati tlak, rendgen pluća, elektrokardiogram (EKG), bolesnik će učiniti prije koronarnu angiografiju nego spirometriju¹¹.

MEHANIZAM DISANJA

Anatomska struktura respiratornog sustava povezana je s fiziološkim uvjetima disanja i izmjenom respiratornih plinova. Jako je važna uloga respiratornih mišića u disanju.

Za disanje su odgovorni inspiratorni i ekspiratorni mišići.

Inspiratorni mišići koji su aktivni pri mirnom disanju su dijafragma, te vanjski interkostalni mišići, pri forsiranom inspiriju uključuju se: *mm. scaleni*, *m. sternalis*, *m. pectoralis minor*, *m. serratus anterior*. Glavni inspiratorni mišić je dijafragma, koju innervira *n. phrenicus*. Njezinom

kontrakcijom povećava se kraniokaudalni dijame-
tar prsnog koša.

Pri mirnom disanju pomičnost dijafragme je 1,5 cm, a pri forsiranom od 7 – 10 cm, a 1 cm po-
većava volumen prsne šupljine za 500 – 600 ml.

Pri mirnom disanju ekspirij je pasivan (dekontrak-
cija dijafragme), pri forsiranom disanju uključuju
se *mm. intercostales interni*, *m. transversus tho-*
raxis, *m. rectus abdominis*, *m. internus abdomi-*
nis, *m. externus abdominis*, *m. transversus abdo-*
*minis*¹².

TESTOVI PLUĆNE FUNKCIJE

Indikacije za testove plućne funkcije prikazane su
u tablici 1.

1. Spirometrija je dinamičko mjerenje plućnih vo-
lumena. Nakon maksimalnog udara izdahne se
brzo i jako do kraja, dokle god je to moguće. Po-
moću krivulje protoka volumena mjeri forsirani
vitalni kapacitet (FVC), forsirani vitalni kapacitet u
1. sekundi (FEV₁), omjer forsiranog vitalnog kapa-
cитета u 1. sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta
(FEV₁/FVC), najveći ekspiracijski protok (PEF), for-
sirani ekspiratorni protok pri 50 % FVC-a (FEF₅₀),
forsirani ekspiratorni protok između 25 i 75 %
FVC-a (FEF₂₅₋₇₅), forsirani ekspiracijski protok pri
75 % FVC-a (FEF₇₅)¹¹.

2. Pletizmografija služi za mjerenje statičkih pluć-
nih volumena i otpora u dišnim putovima. Pretra-
ga se izvodi u kabini i po Boylovu zakonu, koji
kaže da je umnožak volumena i tlaka konstantan
uz istu temperaturu; odnosno, kada se zna volu-
men plinova u plućima, odgovarajuća promjena u
alveolarnom tlaku može se izračunati. Mjeri se
povećan otpor dišnih putova prema strujanju zra-
ka, kao i njegova posljedica hiperinflacija. Odredi-
vanje ukupnog otpora dišnih putova (Raw) zasni-
va se na Ohmovom zakonu. Karakter krivulje
protoka i alveolarnog tlaka određen je njegovim
nagibom, odnosno tangensom kuta krivulje pre-
ma apscisi. Intratorakalni volumen plinova (ITGV)
izračunava se na osnovi Boyl-Mariottova zakona:
stalan odnos plućnog volumena i tlaka koji nastaje
u plućima prilikom disajnih pokreta kada se
ventilom kratkotrajno zaustavi protok zraka¹³.
Mjerimo plućne volumene: funkcionalni rezidual-
ni kapacitet (FRC), totalni kapacitet pluća (TLC),
rezidualni volumen (RV), otpor u dišnim putevi-
ma (Raw), provodljivost dišnih puteva (Gaw =
1/Raw)¹³.

3. Difuzijski kapacitet pluća (DLCO) najčešće se
mjeri metodom jednog udara (engl. *single brea-*
th, SB DLCO), bolesnik mora izdahnuti do kraja i
potom maksimalno udahnuti mješavinu plinova s

Tablica 1. Indikacije za testove plućne funkcije^{14,15}

Table 1. Indications for pulmonary function tests^{14,15}

Spirometrija i spirometrija s bronhodilatatorom	<ul style="list-style-type: none"> • evaluacija dispneje • pušači stariji od 45 godina radi otkrivanja KOPB-a • provjera poboljšanja vrijednosti nakon egzacerbacije kod astme i KOPB-a
Difuzijski kapacitet pluća	<ul style="list-style-type: none"> • spirometrije koje nisu uredne zbog diferencijalne dijagnoze patologije plućnog intersticija • suspektna plućna vaskularna bolest • evaluacija dispneje
Pletizmografija	<ul style="list-style-type: none"> • spirometrija koja nije uredna radi diferencijalne dijagnoze
Oksimetrija u naporu ili spavanju	<ul style="list-style-type: none"> • sumnja na dispneju u naporu • evaluacija liječenja bolesnika s kisikom • otkrivanje abnormalnog disanja kod spavanja
Metakolinski test	<ul style="list-style-type: none"> • suspektna astma koja ima urednu spirometriju • metoda praćenja smanjenja hiperreaktivnosti bronha
FENO	<ul style="list-style-type: none"> • suspektna astma koja ima urednu spirometriju • praćenje uspješnosti terapije kod astme
Respiratorni tlakovi (inspiratorni i ekspiratorni)	<ul style="list-style-type: none"> • neuromuskularne bolesti
Spiroergometrija	<ul style="list-style-type: none"> • bolesnici kod kojih povijest bolesti, RTG pluća, ECG, spirometrija i metakolinski test ne objašnjavaju poteškoće • kardiološki i pulmološki bolesnici

niskom koncentracijom ugljičnog monoksida i inertnog plina, obično helija, zadržati dah na 10 sekundi i onda do kraja izdahnuti. Iz toga se procjenjuje prijenos kisika iz alveola na hemoglobin u eritrocitima. Količina kisika koji se prenosi ovisi o alveolokapilarnoj membrani, o debljini membrane, te o tlaku, odnosno o razlici tlaka između alveolarnih plinova i venske krvi¹¹.

4. Bronhodilatatornim testom utvrđuje se je li opstrukcija reverzibilna nakon primjene bronhodilatatora. Porast spirometrijske vrijednosti FEV_1 za 12 % i 200 ml znači da je test pozitivan.

5. Mjerenje koncentracije dušičnog oksida u izdahnutom zraku (engl. *fraction of exhaled nitric oxide measurements*; FENO) test je za dokazivanje upale bronhalne sluznice. Radi se o vrlo jednostavnoj i brznoj pretrazi.

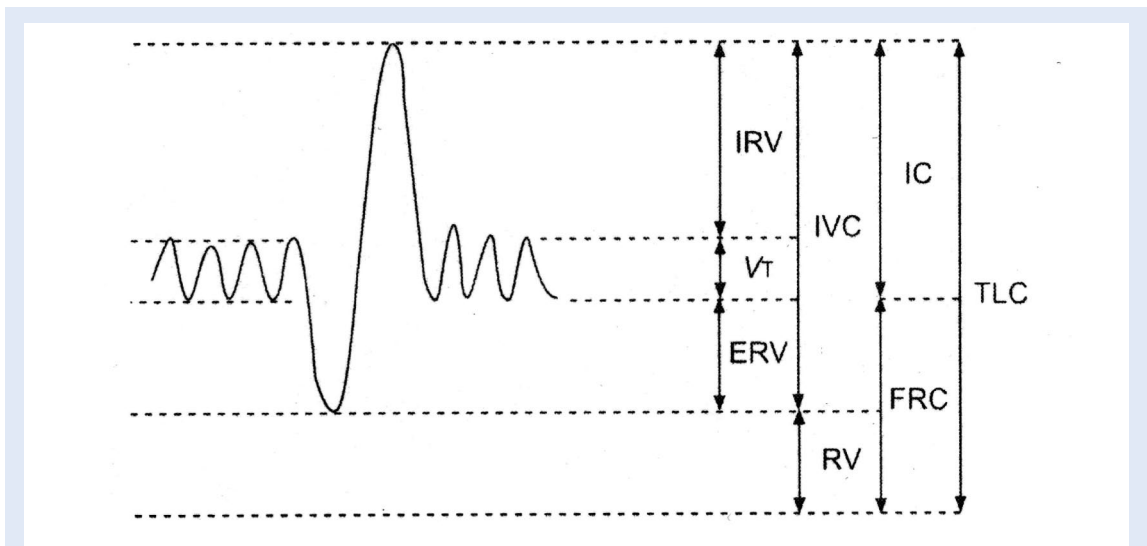
6. Respiratorni plinovi u mirovanju rade se punkcijom arterijske krvi iz koje se dobiju parametri parcijalnog tlaka kisika pO_2 , parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida pCO_2 , saturacija hemoglobina s kisikom, acido bazni status krvi.

7. Spiroergometrija je metoda procjene respiratorne, cirkulatorne i metaboličke funkcije pri fizičkom opterećenju (na biciklu ili pokretnoj traci). Cilj je postići u organizmu takav stres kod kojeg dolaze do izražaja poremećaji koji se ne mogu raspoznati u mirovanju.

KAKO INTERPRETIRATI TESTOVE PLUĆNE FUNKCIJE

Snižena vrijednost FVC-a upućuje na restrikciju. Uzrok restrikcije može biti u plućnom parenhimu, pleuralnoj šupljini, torakalnom zidu ili u mišićima. FEV_1 i omjer FEV_1/FVC svakako su pokazatelji opstrukcije. Vrijednost FEV_1/FVC bolji je indikator opstrukcije nego FEV_1 ¹⁶, zato što taj parametar uključuje restrikciju i pokazuje nam stvarnu opstrukciju¹⁷. Mnoge plućne bolesti mogu rezultirati reduciranim FEV_1 i zbog toga je korisna procjena ograničenja protoka zraka omjer FEV_1/FVC , koji je uredne vrijednosti iznad 0.75 (75 %)¹⁸.

Ekspiratorni rezervni volumen (ERV) je volumen zraka koji se može izdahnuti nakon normalnog izdisaja tijekom mirnog disanja. Volumen zraka kod mirnog disanja je dišni volumen (VT). Inspiratorni rezervni volumen (IRV) je volumen zraka koji se može udahnuti na kraju VT-a. Reziidualni volumen (RV) je zrak koji ostaje u plućima na kraju potpunog izdisaja. Funkcionalni reziidualni kapacitet (FRC) je zbroj ERV + RV. FRC je isto što i krajnji ekspiratorni plućni volumen (engl. *end expiratory lung volume*; EELV). TLC je zbroj inspiratornog kapaciteta (IC) i funkcionalnog reziidualnog kapaciteta (FRC, engl. EELV), a IC je zbroj dišnog volumena (VT) i inspiratornog rezervnog volumena (IRV) (graf 1).



Graf 1. Dišni volumeni i kapaciteti
Graph 1. Respiratory volumes and capacities

IRV (inspiratorni rezervni volumen), VT (dišni volumen), ERV (ekspiratorni rezervni volumen), IVC (inspiratorni vitalni kapacitet), RV (reziidualni volumen), IC (inspiratorni kapacitet), FRC (funkcionalni reziidualni kapacitet) = EELV – krajnji ekspiratorni plućni volumen (engl. *End Expiratory Lung Volume*), TLC (totalni kapacitet pluća)

Vrijednost TLC-a ukazuje nam radi li se kod sniženog omjera FEV_1/FVC i sniženog FVC-a i o opstrukciji, restrikciji ili miješanom defektu, odnosno radi li se kod urednog omjera FEV_1/FVC i sniženog FVC-a o opstrukciji (graf 2). Ako se uz te vrijednosti (spirometriju i pletizmografiju), uključi još i difuzijski kapacitet pluća, tada možemo zaključivati radi li se o emfizemu, astmi, poremećajima torakalnog zida ili neuromuskularnim poremećajima, poremećajima plućne cirkulacije¹⁷.

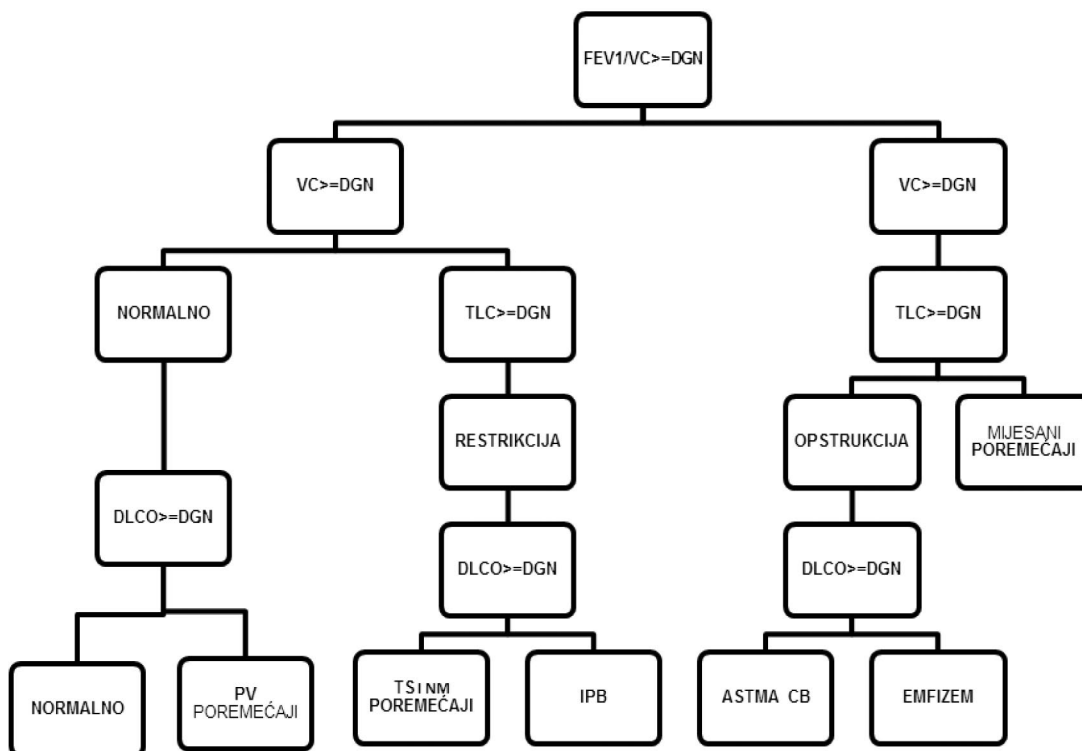
RASPRAVA

Kod većine bolesnika koji boluju od KOPB-a razvija se respiratorna i periferna mišićna slabost¹⁹. Zato bolesnici s KOPB-om moraju udahnuti velik plućni volumen da zadrže raširenost tankih i uskih dišnih puteva²⁰. Glavna abnormalnost respiratorne mišićne funkcije je u prisutnosti jake hiperinflacije. Hiperinflacija spušta svod dijafragme, skraćuje joj niti i prisiljava je na neadekvatan rad²¹.

Hiperinflacija se definira kao povišeni EELV. Smanjenje IC-a uzeto je kao umjetna mjera povišenog EELV-a, ako je TLC konstanta, te je zato porast EELV-a udružen sa smanjenjem IC-a ($EELV + IC = TLC$).

U naporu kod zdravih raste dišni volumen (VT); kad se izdahne cijeli VT prije sljedećeg udaha aktivira se ekspiratorna muskulatura i poveća se ekspiratorni protok koji rezultira povećanjem IC-a i smanjenjem EELV-a. Kod bolesnika s KOPB-om imamo nemogućnost porasta ekspiratornog pro-

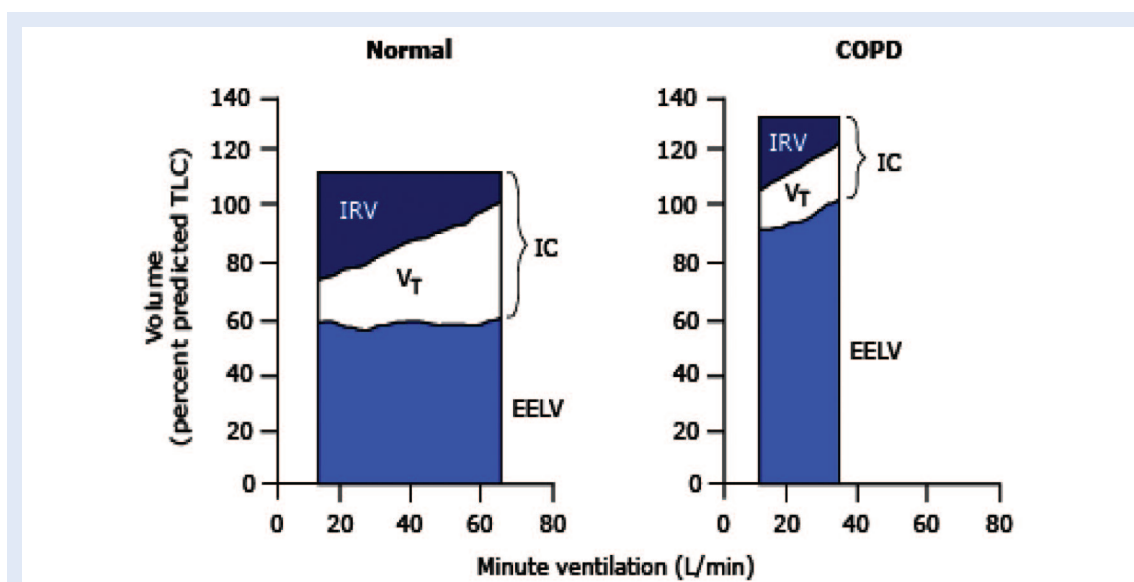
FEV_1 i FEV_1/FVC svakako su važni pokazatelji opstrukcije, ali ne govore o stupnju zaduhe, niti o kvaliteti života. Kod bolesnika s KOPB-om prisutna je jaka hiperinflacija. Hiperinflacija se definira kao povišeni EELV, odnosno smanjeni IC ($EELV + IC = TLC$). Pojava dispneje je vjerojatnija što se više EELV približi TLC-u. Porast EELV-a najbolji je prediktor dispneje.



Graf 2. Kako analizirati plućnu funkciju

Figure 2. How to analyse pulmonary function

(DGN = donja granica normalnih vrijednosti, VC = vitalni kapacitet, FEV_1/VC = forsirani vitalni kapacitet u 1 sek/vitalni kapacitet, TLC = totalni kapacitet pluća, DLCO = difuzijski kapacitet pluća, PV = plućna vaskulatura, TS = torakalna stijenka, NM = neuromuskularni, IPB = intersticijske plućne bolesti, CB = kronični bronhitis)



Graf 3. Promjene u plućnim volumenima tijekom napora kod normalnih pluća i kod KOPB-a
Figure 3. Changes in lung volumes during exercise in normal lungs and COPD.

EELV u normalnim plućima je konstanta, usprkos porastu minutne ventilacije, V_T se povećava, ali IC je konstanta, kod KOPB-a porast EELV-a približava V_T bliže TLC-u i IC se reducira, čak i u mirovanju. Dinamička hiperinflacija dalje povećava EELV i reducira IC, kako minutna ventilacija raste. V_T je u nemogućnosti daljnje ekspanzije i bolesnik ne može postići visoku minutnu ventilaciju, prije nego što disanje postane toliko otežano, da bolesnik mora stati²².

toka i potpunog izdisanja, povećan V_T do sljedećeg udaha i, kao rezultat IC-a, smanjuje se tijekom napora, a EELV raste. Progresivno smanjenje IC-a tijekom napora govori za dinamičku hiperinflaciju²² (graf 3).

Bolesnici s KOPB-om imaju hiperinflaciju. Usprkos adaptaciji dijafragme, i inspiratorna snaga i inspiratorna izdržljivost kompromitirani su. Kao posljedica prisutna je respiratorna mišićna slabost koja se mjeri s maksimalnim inspiratornim i ekspiratornim respiratornim tlakovima (PI max i PE max). Takve funkcionalne promjene u konačnosti kod bolesnika dovode do hiperkapnije, dispneje, noćne desaturacije i intolerancije napora. Izgleda da je najbolji prediktor dispneje porast EELV-a²³.

ZAKLJUČAK

Treba naglasiti da je vrlo važno učiniti cjelokupnu plućnu funkciju, a ne samo spirometriju. FEV_1 je zasigurno važan parametar kod KOPB-a, ali nam ništa ne govori o toleranciji napora, dispneji i kvaliteti života. On nam ne može pomoći da razumijemo zašto neki bolesnici s jednakim stupnjem opstrukcije (podjednaki FEV_1) imaju bolju toleranciju napora i kvalitetniji život. Hiperinflacija

uzrokovana limitiranim ekspiratornim protokom uzrokuje povećanje plućnih volumena koji se kod napora približavaju TLC-u. Neke studije pokazale su da je prag kod kojeg se javlja dispneja onda kada se EELV približi TLC-u za otprilike 500 ml²⁴.

Kod bolesnika s KOPB-om u svrhu adekvatnog liječenja (mogućnosti uzimanja inhalacijske terapije) i poboljšanja kvalitete života treba provoditi plućnu rehabilitaciju.

Naglasak treba staviti na vježbe snage – inspirir, nasuprot maksimalnom otporu (time se prvenstveno dijafragma potiče na maksimalni napor), te vježbe izdržljivosti – disanje nasuprot unaprijed definirane razine otpora. Ono što se očekuje je povećanje IC-a, te smanjenje EELV-a.

Za našeg bolesnika to u konačnosti znači smanjenje hiperkapnije, dispneje, noćne desaturacije i bolju toleranciju napora.

LITERATURA

1. Global initiative for Obstructive Lung Diseases. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. Updated 2010. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed July 28th, 2011.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-04.

3. Mannino DM, Horna DM, Akinbarni LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillanced United States,1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
4. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. The EOLO Study Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000;67:495-501.
5. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, EFRAM investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1002-7.
6. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-41.
7. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
8. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26:414-9.
9. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
10. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KS. Lung Function Impairment COPD hospitalisations and Subsequent Mortality. *Thorax* 2011;66:585-90.
11. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests-A practical guide. 2nded. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2003.
12. Regulacija aktivnosti respiracijskog sustava. Available at: http://mfub.bg.rs/global/pdf/nastavni/ias/medicinskafiziologija/2010_2011/seminari/SEM. Accessed August 30th, 2011.
13. Cotes JE. Lung function-Assessment and application in medicine. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979.
14. Up to date. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed August 30th, 2011.
15. Ruhle KH. Pulmonary or circulatory causes of dyspnea value of spiroergometry. *Pneumonologie* 2006;60:777-83.
16. Gidikova P, Prakova G, Sandeva G. Pulmonary function test in workers exposed to asbestos dust in relation to smoking and body mass index. *Trakia Journal of Science* 2010;5:279-85.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. ATS/ERS Task Force. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J* 2005;26:948-68.
18. Bateman ED, Hurd SS, Barnes BJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
19. Rochester DF, Braun NM, Arora S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1979;119:151-4.
20. Weiner P, Weiner M. Inspiratory muscle training may increase Peak Inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73:151-6.
21. Luce JM, Culver BH. Respiratory muscle function in health and disease. *Chest* 1982;81:82-90.
22. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:176-9.
23. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;163:1395-9.
24. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119:21-31.