

# TEMPERATURA IZDAHA KAO MOGUĆI NEINVAZIVNI MARKER OSJETLJIVOSTI NA DUHANSKI DIM

---

Labor, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2016

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:551135>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Marina Labor

TEMPERATURA IZDAHA KAO MOGUĆI NEINVAZIVNI MARKER OSJETLJIVOSTI  
NA DUHANSKI DIM  
Doktorska disertacija

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Marina Labor

TEMPERATURA IZDAHA KAO MOGUĆI NEINVAZIVNI MARKER OSJETLJIVOSTI  
NA DUHANSKI DIM  
Doktorska disertacija

Osijek, 2016.

Disertacija je izrađena na Kliničkom odjelu za plućne bolesti Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Analiza uzoraka učinjena je na Odjelu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Davor Plavec, dr.med.

Rad ima 108 listova.

*“It always seems impossible until it's done.”*

*Nelson Mandela*

*Najveća zahvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest.....	1
1.1.1. Definicija, epidemiologija, značaj.....	1
1.1.2. Patogeneza, patologija i patofiziologija.....	2
1.1.3. Klinička slika kronične opstruktivne plućne bolesti.....	7
1.1.4. Dijagnostika i praćenje bolesti.....	8
1.1.5. Terapijske mogućnosti za oboljele od KOPB-a.....	16
1.2. Bronhalna cirkulacija i temperatura dišnih putova.....	20
1.3. Temperatura izdahnutog zraka kao marker osjetljivosti na duhanski dim.....	20
1.4. Utjecaj pušenja na dišne putove.....	23
2. HIPOTEZA.....	27
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	28
4. ISPITANICI I METODE.....	29
4.1. Ustroj studije.....	29
4.2. Ispitanici.....	30
4.3. Metode.....	31
4.4. Statistička obrada podataka.....	36
5. REZULTATI.....	38
6. RASPRAVA.....	53
7. ZAKLJUČCI.....	71
8. SAŽETAK.....	73
9. SUMMARY.....	75
10. LITERATURA.....	77
11. ŽIVOTOPIS.....	105
12. PRILOZI.....	108

POPIS OZNAKA I KRATICA:

AEI/II – alveolarne epitelne stanice tip I i II

AM – alveolarni makrofag

AP – asimptomatski pušač

CAT – test za ocjenu kronične opstruktivne plućne bolesti (*engl. COPD Assessment Test*)

CC16 – Clara stanični sekretorni protein 16

CCL18 – plućni i aktivacijom-regulirani kemokin 18

CCQ – test za kliničku ocjenu kronične opstruktivne plućne bolesti (*engl. Clinical COPD Questionnaire*)

CD4+ – CD4 T pomagački limfociti

CD8+ – CD T supresorski/citotoksični limfociti

CRQ – upitnik o kroničnim respiratornim bolestima (*engl. The Chronic Respiratory Questionnaire*)

CRP – C reaktivni protein

CVI – moždani udar (*engl. cerebrovascular insult*)

DALY – godine života izgubljene zbog ograničenja (*engl. Disability Adjusted Life Year*)

DC – dendritička stanica

DL<sub>CO</sub> – difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (*engl. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl. deoxyribonucleic acid*)

EBT – temperatura izdahnutog zraka (*engl. exhaled breathe temperature*)

EC – endotelna stanica

ECLIPSE – logitudinalna procjena KOPB-a u identifikaciji predviđenih zamjenskih krajnjih točaka (*engl. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*)

ECRHS II questionnaire – upitnik o dišnim tegobama iz Studije europske zajednice o plućnom zdravlju II (*engl. The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire*)

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina (*engl. ethylenediaminetetraacetic acid*)

FeNO – frakcija izdahnutog dušičnog monoksida (*engl. fractional exhaled nitric oxide*)

FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (*engl. forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second*)

FEV<sub>6</sub> – forsirani ekspiratorni volumen u šestoj sekundi (*engl. forced expiratory volume in 6<sup>th</sup> second*)

FVC – forsirani vitalni kapacitet (*engl. forced vital capacity*)

GOLD – globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (*engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

hs-CRP – visoko osjetljivi C reaktivni protein (*engl. high sensitive*)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – vodikov peroksid

IC – intersticijska stanica (*engl. interstitial cell*)

ICS – inhalacijski kortikosteroid (*engl. inhalation corticosteroid*)

IFN- $\gamma$  – interferon gama

IL-1 – interleukin 1

IL-4 – interleukin 4

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

IL-13 – interleukin 13

INSPIRE – istraživanje novih standarda u profilaksi smanjenja egzacerbacija (*engl. Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations*)

KKS – kompletna krvna slika

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest (*engl. COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)

LABA – dugodjelujući  $\beta_2$  agonist (*engl. long-acting  $\beta_2$  agonist*)

LAMA – dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (*engl. long-acting antimuscarinic antagonist*)

LTB<sub>4</sub> – leukotrijen B<sub>4</sub>

MCP-1 – monocitni kemotaktički protein 1

MIP-1 – upalni protein makrofaga 1

mMRC – modificirana ljestvica dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (*engl. The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*)

NK $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B (*engl. nuclear factor kappa B*)

NO – dušični monoksid

PDE4-inhibitor – inhibitor fosfodiesteraze tip 4 (*engl. phosphodiesterase-4 inhibitor*)

PEF – vršni ekspiracijski protok (*engl. peak expiratory flow*)

PMN – neutrofil (*engl. polymorphonuclear leukocytes*)

QoL – kvaliteta života (*engl. Quality of Life*)

RNA – ribonukleinska kiselina (*engl. ribonucleic acid*)

SABA – kratkodjelujući  $\beta_2$  agonist (*engl. short-acting  $\beta_2$  agonist*)



SAMA – kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora (*engl. long-acting antimuscarinic antagonist*)

SGRQ – upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (*engl. Saint George Respiratory Questionnaire*)

SLPI – inhibitor peptidaze sekrecijskih leukocita (*engl. secretory leukocyte peptidase inhibitor*)

SO<sub>2</sub> – saturacija krvi kisikom

SP-D – surfaktantski protein-D

TGF-β – transformirajući faktor rasta beta (*engl. transforming growth factor beta*)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka (*engl. transient ischemic attack*)

TIMP – tkivni inhibitor metaloproteinaze (*engl. tissue inhibitor of metalloproteinase*)

TNF-α – faktor nekroze tumora alfa (*engl. tumor necrosis factor alpha*)

TORCH – prema revoluciji u zdravlju KOPB-a (*engl. Towards a Revolution in COPD Health*)

UPLIFT – razumijevanje mogućeg dugotrajnog utjecaja na (plućnu) funkciju s tiotropijem (*engl. Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*)

6-MWT – 6-minutni test hoda uz mjerenje saturacije krvi kisikom (*engl. 6-minute walk test*)

## POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Klasifikacija bolesnika s KOPB-om u 4 skupine.....	14
Tablica 1.2. Modificirana ljestvica dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća....	15
Tablica 1.3. Izračun BODE indeksa.....	16
Tablica 1.4. Preporučeno liječenje bolesnika prema stupnju težine bolesti.....	17
Tablica 4.1. BORG-ova ljestvica osjećaja nedostatka zraka.....	34
Tablica 4.2. BORG-ova ljestvica umora.....	34
Tablica 4.3. Test za ocjenu KOPB-a.....	36
Tablica 5.1. Demografske karakteristike ispitanika.....	39
Tablica 5.2. Parametri plućne funkcije mjereni COPD6 uređajem.....	40
Tablica 5.3. Parametri plućne funkcije mjereni spirometrijom uz bronhodilatatorni test te rezultati 6-MWT.....	41
Tablica 5.4. Nalaz biomarkera iz krvi (KKS i hs-CRP) u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	42
Tablica 5.5. Rezultati CAT i SGRQ upitnika u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	43
Tablica 5.6. Temperatura izdaha te promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	44
Tablica 5.7. Usporedba demografskih parametara i postbronhodilatatornih vrijednosti parametara plućne funkcije u ispitanika koji su praćeni 2 godine (početna mjerenja : kontrolna nakon 2 godine).....	46
Tablica 5.8. Gubitak plućne funkcije (FEV <sub>1</sub> ) tijekom 2 godine u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama.....	47
Tablica 5.9. Temperatura izdaha i promjena temperature izdaha u odnosu na progresiju bolesti tijekom 2 godine.....	48
Tablica 5.10. Multivarijatna regresijska analiza za temperaturu izdaha prije (TIZp) popušene cigarete.....	51
Tablica 5.11. Multivarijatna regresijska analiza za temperaturu izdaha nakon (TIZn) popušene cigarete.....	51
Tablica 5.12. Multivarijatna regresijska analiza za promjenu temperature izdaha ( $\Delta$ TIZ) nakon popušene cigarete.....	52

## POPIS SLIKA

Slika 1.1. Aktivacija upalnog mehanizma u KOPB-u.....	3
Slika 1.2. Patogenetski proces nastanka kronične opstruktivne plućne bolesti.....	6
Slika 5.1. Temperatura izdaha prije popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	44
Slika 5.2. Temperatura izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	45
Slika 5.3. Promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade.....	45
Slika 5.4. ROC krivulja za prediktivnost promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete za novo dijagnosticirani KOPB nakon 2 godine praćenja.....	49
Slika 5.5 ROC krivulja za prediktivnost promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete za progresiju bolesti (novo dijagnosticirani KOPB + povećanje stupnja težine KOPB-a) nakon 2 godine praćenja.....	49

## 1. UVOD

### 1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest

#### 1.1.1. Definicija, epidemiologija, značaj

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je vodeći uzrok obolijevanja i smrtnosti diljem svijeta i zajedno s respiratornim infekcijama donjih dišnih putova predstavlja treći vodeći uzrok smrti u svijetu iza ishemične bolesti srca i moždanog udara (1). Najnovije procjene predviđaju da će do 2030. godine KOPB samostalno postati četvrti vodeći uzrok smrti (2). Prevalencija KOPB-a je u stalnom porastu, osobito u nepušača, bivših pušača i žena. Smatra se da 20-40% pušača obolijeva od KOPB-a, pa gotovo 5-11% odraslih starijih od 40 godina ima KOPB (oko 600 milijuna bolesnika u svijetu) (3). Prema dostupnim podacima procjenjuje se da godišnje od KOPB-a u svijetu umre više od 3 milijuna ljudi. Točan broj umrlih nije poznat jer se bolest obično nedovoljno prepoznaje i kasno dijagnosticira, najčešće zbog kasnog razvoja simptoma bolesti, obično u srednjim pedesetima godinama života (4, 5). Povećanje smrtnosti je u najvećoj mjeri povezano s epidemijom pušenja, starenjem svjetskog stanovništva i smanjenjem smrtnosti od drugih najčešćih bolesti.

Prema novoj definiciji, KOPB je bolest koja se može spriječiti i liječiti, a karakterizirana je trajnom, najčešće progresivnom opstrukcijom dišnih putova i povezana je s kroničnom upalom uzrokovanom izloženošću dišnih putova štetnim česticama i plinovima. Egzacerbacije i komorbiditeti pridonose ukupnoj težini bolesti u pojedinog bolesnika (6).

Kronična opstrukcija dišnih putova u KOPB-u nastaje zbog suženja malih dišnih putova (opstruktivni bronhiolitis) i parenhimske destrukcije (emfizem) koja uzrokuje gubitak alveolarnih septa i smanjenje elastičnosti pluća, a što onemogućava dišnim putovima da ostanu otvoreni tijekom izdaha. Sadašnja definicija, za razliku od prijašnjih, ne stavlja naglasak na termine „emfizem“ i „kronični bronhitis“. Emfizem se definira kao proširenje zračnih putova distalno od terminalnih bronhiola s destrukcijom stijenki, što je samo jedna od strukturnih abnormalnosti u KOPB-u, a kronični bronhitis karakterizira kašalj i iskašljavanje kroz posljednja tri mjeseca tijekom dvije uzastopne godine, što je zaseban entitet bolesti koji može biti povezan s razvojem ili pogoršanjem opstrukcije dišnih putova te predstavlja epidemiološku, a ne patofiziološku definiciju. Identifikacija rizičnih čimbenika je važan korak u razvoju strategije za sprječavanje i liječenje bolesti (7, 8).

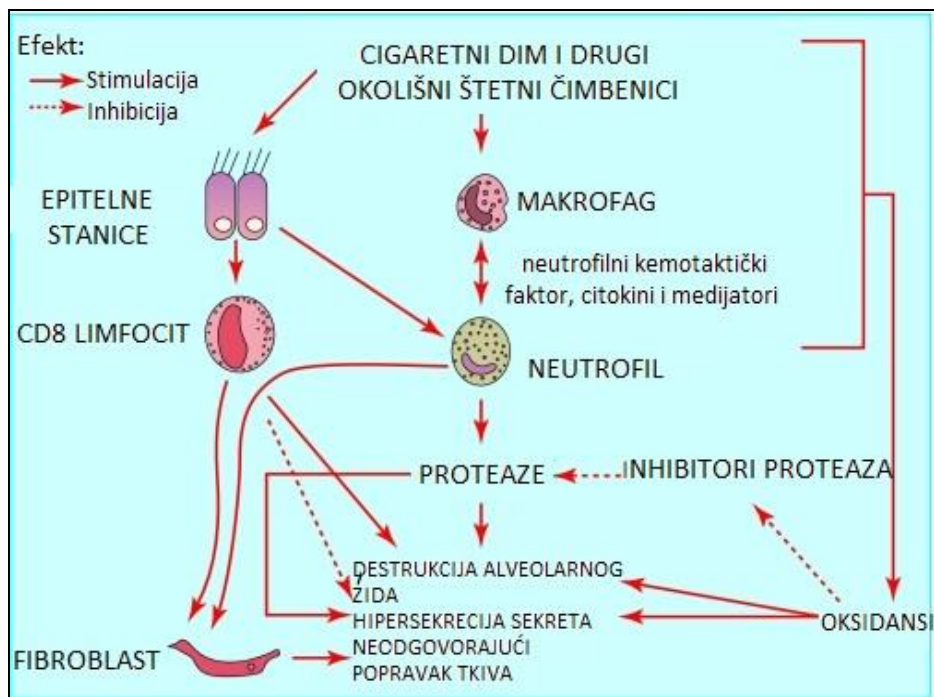
GOLD (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) smjernice posebice ističu golemo socioekonomsko značenje KOPB-a koje se temelji na velikoj i rastućoj učestalosti, progresivnom tijeku, smanjenoj kvaliteti života, smanjenoj radnoj sposobnosti, ranoj invalidnosti i povećanoj smrtnosti. U Europskoj uniji, ukupni izravni

troškovi respiratornih bolesti iznose 6% ukupnih financijskih sredstava predviđenih za zdravstvo, od čega se gotovo 56% (38.6 milijardi eura) potroši samo na KOPB, pri čemu se značajno najviše novca utroši na egzacerbacije (9). Prema predviđanjima, KOPB će biti sedmi uzrok broja godina života izgubljenih zbog invalidnosti (eng. DALY – Disability Adjusted Life Year) do 2030. godine (2, 10-12). Prioritet zbrinjavanja su postupci koji usporavaju progresiju bolesti, smanjuju broj egzacerbacija, sprječavaju razvoj komplikacija te smanjuju smrtnost.

### 1.1.2. Patogeneza, patologija i patofiziologija

Iako je pušenje glavni rizični čimbenik za razvoj KOPB-a, brojne epidemiološke studije su dokazale da pušenje nije jedini rizični čimbenik već da i nepušači mogu razviti KOPB (7, 8, 13, 14). Profesionalna izloženost organskim i anorganskim česticama, kemijskim sredstvima, plinovima i parama, genetski čimbenici, niži socioekonomski status, astma, učestale respiratorne infekcije u djetinjstvu – svi navedeni čimbenici uzrok su KOPB-a u 10 do 20% slučajeva (15, 16). Patološke promjene karakteristične za KOPB utvrđene su u dišnim putovima, plućnom parenhimu i plućnoj vaskulaturi (17). Kronična upala uz povećani broj upalnih stanica rezultira oštećenjem plućnog tkiva. Uz upalu, neravnoteža između proteaza i antiproteaza te oksidativni stres imaju važnu ulogu u patogenezi KOPB-a. Intenzitet upale povećava se s težinom bolesti te perzistira i prestankom pušenja. Nepušači mogu razviti KOPB, ali je nepoznata priroda upalnog odgovora u tih bolesnika (18).

Glavne upalne stanice uključene u upalni proces u KOPB-u su makrofagi (19), neutrofili (20) i T limfociti (osobito CD8+). Nadalje, tijekom upale povećava se broj B limfocita (21) i eozinofila tijekom egzacerbacije (22) uz povećanje broja različitih upalnih medijatora (23): proupalnih citokina, alfa faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), tumorskog čimbenika rasta beta (TGF- $\beta$ ), interleukina 1, 6 i 8 (IL-1, IL-6, IL-8), radikala nastalih oksidativnim stresom (24), inhibitora proteaza i antiproteaza. Upalni mehanizam aktivira se pušenjem ili drugim respiratornim iritansima koji potiču aktivaciju makrofaga. Aktivirani makrofagi u respiratornom traktu otpuštaju neutrofilni kemotaktički faktor, ali i TNF- $\alpha$ , IL-8 i leukotrijen B4 (LTB4) te tako potiču neutrofilnu upalu. Pristigle stanice izlučuju proteaze koje oštećuju tkivo u plućnom parenhimu, a sve to rezultira emfizemom i pojačanim izlučivanjem sekreta. Enzime normalno neutraliziraju inhibitori proteaza, uključujući  $\alpha_1$  antitripsin, inhibitor peptidaze sekrecijskih leukocita (SLPI) i tkivni inhibitor metaloproteinaze (TIMP) (Slika 1.1.).



Slika 1.1. Aktivacija upalnog mehanizma u KOPB-u

TNF- $\alpha$  aktivira transkripcijski faktor, jezgrin faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) koji aktivira IL-8-gen u monocitima, a povećan je u bolesnika koji gube na tjelesnoj masi, što sugerira njegovu ulogu u razvoju kaheksije u teškom KOPB-u. Osim toga TNF- $\alpha$  je prisutan u povećanoj koncentraciji u induciranom iskašljaju u bolesnika s KOPB-om, osobito tijekom egzacerbacije (25, 26). Polimorfizam gena za TNF- $\alpha$  povezan je s kliničkim značajkama bolesti, osobito s napredovanjem bolesti (27, 28), a njegovo povećanje povezano je s povećanjem opstrukcije i hiperkapnije (29). LTB<sub>4</sub> je snažan kemotaktični faktor za neutrofile i utvrđen je u povišenoj koncentraciji u bolesnika s KOPB-om. IL-8 je selektivni kemotaktični faktor za neutrofile i nalazi se u povećanoj koncentraciji u sputumu i bronhoalveolarnom lavatu. Koncentracija IL-8 povišena je u induciranom iskašljaju bolesnika s KOPB, osobito za vrijeme egzacerbacije i korelira s povećanjem broja neutrofila i purulentnim sekretom (koristi se kao marker za evaluaciju težine upale dišnih putova). Bakterijska infekcija dodatno može inducirati neutrofilnu upalu i otpuštanje IL-8 u dišne putove. IL-6 je citokin koji osigurava vezu između urođene i stečene imunosti, a u KOPB-u je povećan, osobito u egzacerbaciji. Za razliku od drugih citokina stabilan je u cirkulaciji te može biti uključen u neke od sustavnih obilježja KOPB, a povezan je s ubrzanim smanjenjem FEV<sub>1</sub> (21, 29).

Nakupljeni neutrofilni luče nekoliko proteaza, uključujući neutrofilnu elastazu, neutrofilni katepsin i neutrofilnu proteazu 3 koje mogu doprinijeti destruktiji parenhima i kroničnoj sekreciji sluzi (30).

Povećan je broj CD8<sup>+</sup> (citotoksičnih) T1 limfocita, ali su povećani i CD4<sup>+</sup> T1. Citotoksični T limfociti (CD8<sup>+</sup>) oslobađaju perforin, granzim-B i TNF- $\alpha$  koji uzrokuju citolizu i apoptozu alveolarnih epitelnih stanica i tako mogu biti odgovorni za održavanje upale i razvoj KOPB-a. Makrofagi i epitelne stanice otpuštaju TGF- $\beta$  aktivirajući fibroblaste i uzrokujući fibrozu malih dišnih putova, tj. kronični opstruktivni bronhiolitis.

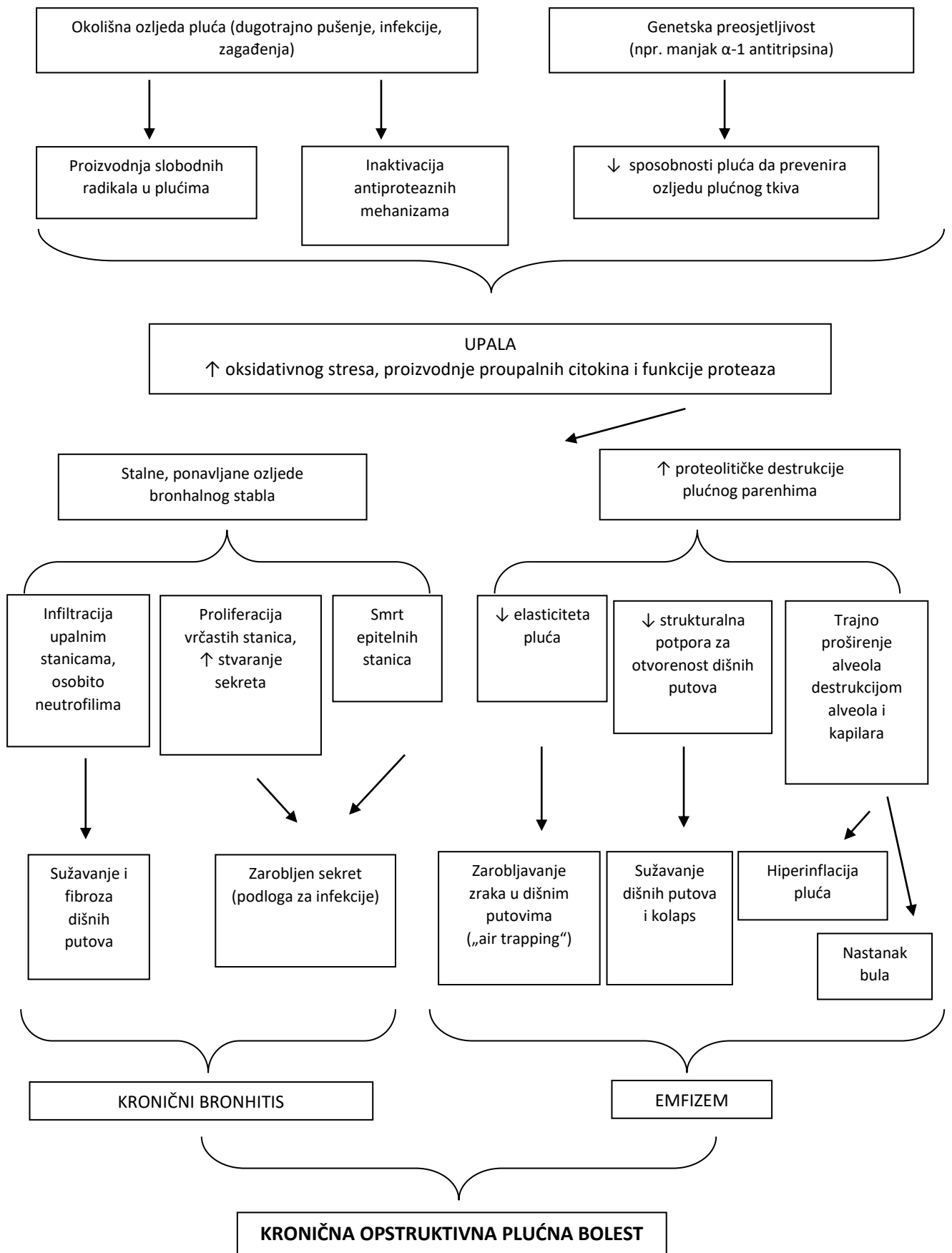
Neravnoteža između proteaza i antiproteaza može rezultirati razvojem plućne destruktije. Može nastati ili zbog genetskog nedostatka antiproteaza ( $\alpha$ 1 antitripsina) ili zbog povećanog stvaranja proteaza kao posljedica upale inducirane izlaganju iritansima (31). Proteaze koje luče neutrofilni (neutrofilna elastaza, neutrofilni katepsin G, neutrofilna proteaza 3), ali i katepsini iz makrofaga te matriks metaloproteinaze sudjeluju u procesu i sposobne su razgraditi sve tri vezivne komponente alveolarnog zida.

Oksidativni stres nastaje ili izravnim djelovanjem reaktivnih tvari iz duhanskog dima ili neizravno u sklopu upalne reakcije u trenutku kada se promjeni ravnoteža između oksidansa i antioksidansa. U dimu cigarete nalazi se preko 7000 supstanci koje sadrže slobodne radikale i druge oksidanse u visokim koncentracijama. Slobodni radikali aktiviraju NK- $\kappa$ B te induciraju ekspresiju gena koji su odgovorni za proizvodnju proupalnih citokina. Velika koncentracija slobodnih kisikovih radikala ima sposobnost oksidacije lipida, proteina i DNA (engl. deoxyribonucleic acid) uzrokujući njihovu disfunkciju. Biljezi oksidativnog stresa, dušikov oksid (NO) i vodikov peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) prisutni su u dišnim putevima oboljelih od KOPB-a, a njihova se koncentracija može odrediti u urinu i izdah u oboljelih (32). NO i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> predstavljaju izravne biljege upale, a oslobađaju ih leukociti i epitelne stanice.

Patološke promjene karakteristične za KOPB zahvaćaju središnje i periferne dišne putove, plućni parenhim i plućnu vaskulaturu. Slabljenje plućne funkcije korelira s upalnim promjenama, kako u perifernim, tako i u središnjim dišnim putovima. U velikim dišnim putovima upalne stanice infiltriraju epitel, nastaje metaplazija vrčastih i skvamoznih stanica, edem mukoze te se povećava količina i viskoznost sluzi u dišnim putovima. Karakteristično, periferni dišni putovi se sužavaju, a procesi opetovanog oštećenja i cijeljenja struktura bronha povećavaju količinu kolagena i dovode do stvaranja ožiljnog tkiva uzrokujući remodeliranje tkiva i fiksno suženje dišnih putova. Te promjene dišnih putova najvažniji su uzrok porasta perifernog otpora u KOPB-u, ali ključnu ulogu ima fibroza koju karakterizira akumulacija fibroblasta i miofibroblasta te nakupljanje izvanstaničnog vezivnog tkiva. Parenhimske

promjene posljedica su neravnoteže endogenih proteaza i antiproteaza, a najčešći tip parenhimalne destrukcije je centrilobularni oblik emfizema koji uključuje dilataciju i destrukciju respiratornih bronhiola, prvo u gornjim režnjevima, a kasnije u cijelim plućima. Panacinarni emfizem, koji se širi kroz cijeli acinus, karakterističan za bolesnike s nedostatkom  $\alpha 1$  antitripsina, uključuje dilataciju i destrukciju alveolarnih duktusa, vrećica i respiratornih bronhiola, a češće zahvaća donje plućne režnjeve. Zahvaćenost plućne vaskulature počinje u ranim fazama razvoja bolesti, a obuhvaća prvo zadebljanje intime, kasnije i medije s infiltracijom upalnim stanicama. S progresijom bolesti, uz hipertrofiju glatke muskulature dolazi do taloženja proteoglikana i kolagena te, nerijetko, potpune okluzije krvne žile. Disfunkcija endotela plućnih arterija najranija je promjena. Ona može biti uzrokovana izravnim djelovanjem cigaretnog dima ili neizravno upalnim medijatorima (33).





Slika 1.2. Patogenetski proces nastanka kronične opstruktivne plućne bolesti

Patofiziološke promjene uključuju pojačanu sekreciju sluzi, disfunkciju cilijarnog aparata, spazam bronha, oslabljeno pražnjenje pluća tijekom izdaha i posljedičnu hiperinflaciju, poremećaj izmjene plinova, plućnu hipertenziju i kronično plućno srce. Ograničavanje protoka zraka u izdahu glavni je znak patofizioloških promjena, a nastaje kao posljedica fiksne opstrukcije, povećanog otpora i smanjene elastičnosti pluća. Prvotno se događa samo prilikom tjelesnog napora, a kasnije i u mirovanju. Ograničenjem protoka zraka, usporeno je pražnjenje pluća, a potrebno vrijeme između udaha ne dopušta potpuni izdah i relaksaciju volumena respiratornog sustava. To vodi dinamičkoj plućnoj hiperinflaciji (33). Povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta može oštetiti funkciju i koordinaciju respiratornih mišića, iako se čini da je kontraktilnost ošita očuvana, ako se uzme u obzir plućni volumen. Te se promjene događaju s napredovanjem bolesti, ali gotovo uvijek prvo tijekom tjelesnog napora. Tada povećana metabolička stimulacija ventilacije zahtijeva veći rad ventilacijske pumpe za održavanje izmjene plinova (15). U uznapredovalom KOPB-u opstrukcija malih dišnih putova, oštećenje plućnog parenhima i poremećaj plućne cirkulacije ometaju izmjenu plinova dovodeći do hipoksemije, a daljnjim napretkom bolesti i hiperkapnije. Reducirana ventilacija zbog gubitka elastičnih svojstava emfizematoznih pluća, zajedno s gubitkom kapilara i generaliziranom nehomogenosti ventilacije zbog mjestimičnih promjena vodi do ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera što rezultira hipoksemijom. Kronična hiperkapnija obično je odraz disfunkcije inspiratornih mišića i alveolarne hipoventilacije (15). Najvažnija kardiovaskularna komplikacija bolesti je nastanak plućne hipertenzije i kroničnog plućnog srca, rezultirajući u konačnici zatajenjem desnog srca. Ona nastaje zbog hipoksične vazokonstrukcije malih arterija pluća, rezultirajući hiperplazijom intime te hipertrofijom i hiperplazijom glatke muskulature (Slika 1.2.).

### 1.1.3. Klinička slika kronične opstruktivne plućne bolesti

Karakteristični simptomi KOPB-a uključuju osjećaj nedostatka zraka, kašalj i stvaranje sekreta. U kliničkom tijeku razlikuju se stabilna faza bolesti i egzacerbacije (akutna pogoršanja). Simptomi variraju i ovise o stupnju težine bolesti. Prvi simptom je obično kronični kašalj (34). U početku može biti povremen, ali s napredovanjem bolesti obično postaje trajan i svakodnevan, intenzivniji u jutarnjim satima. Kašalj je obično produktivan, ali može biti i neproduktivan (35). Uz kašalj i iskašljavanje, javlja se i osjećaj nedostatka zraka, koji se karakteristično pojavljuje prvo samo tijekom napora, kasnije i u mirovanju, ali je trajan i s vremenom se pogoršava (36). Zbog osjećaja nedostatka zraka bolesnici obično traže liječničku pomoć. Piskanje i pritisak u prsima nespecifični su i promjenjivi simptomi, čija

odsutnost ne isključuje dijagnozu KOPB-a. Umor, gubitak teka i tjelesne mase češći su u težih oblika KOPB-a (37). Velika je važnost tih simptoma, jer osim što su značajan prognostički pokazatelj (38), mogu biti simptom neke druge pridružene bolesti (npr. karcinoma pluća ili tuberkuloze). Stabilni tijek bolesti prekidaju akutna pogoršanja, obično uzrokovana infekcijama ili kardiovaskularnim bolestima. Pogoršanje općeg stanja, pogoršanje osjećaja nedostatka zraka, pojačano i otežano iskašljavanje ili mukopurulentan iskašljaj upućuju nas na dijagnozu egzacerbacije.

#### 1.1.4. Dijagnostika i praćenje bolesti

##### Metode probira

Kronična opstruktivna plućna bolest kao neizlječiva bolest vodi u trajno pogoršanje plućne funkcije (6). Progresivna narav KOPB-a uzrokuje u oboljelih značajan invaliditet, a kasnije i smrt stvarajući ozbiljne javnozdravstvene i ekonomske posljedice za zdravstveni sustav (39). KOPB se nedovoljno, a nerijetko i krivo dijagnosticira jer se bolesnici vrlo rano naviknu na simptome bolesti (koji se najčešće interpretiraju kao normalni u pušača) te ih ne prijavljuju liječnicima ili ih prijavljuju u kasnoj fazi bolesti, a liječnici učestalo krivo interpretiraju simptome. Iako je glavni rizični faktor za KOPB pušenje (11), u manje od 1/3 pušača razvit će se simptomatska bolest. Progresivna priroda dovodi do teške invalidnosti i prijevremene smrti te se smatra jednim od 5 glavnih uzročnika godina života izgubljenih zbog invalidnosti (engl. DALY – Disability Adjusted Life Year) (11). Smrtnost od KOPB-a u dobi do 45. godine života je relativno niska, dok značajno raste nakon 65. godine, kada je uz KOPB prisutan i velik broj pridruženih bolesti, dominantno kardiovaskularne etiologije. Veća učestalost bolesti i smrtnih ishoda sve je izraženija u žena zbog sve većeg udjela ženske populacije među pušačima te veće osjetljivosti žena na duhanski dim. Jedina poznata metoda za ranu dijagnozu KOPB-a koja se može koristiti u široj populaciji je spirometrija, no simptomi i gubitak kvalitete života (engl. QoL – Quality of Life) učestalo prethode klinički relevantnim spirometrijskim promjenama. Većina velikih studija o KOPB-u (TORCH, INSPIRE, UPLIFT) pokazala je da intervencije u bolesnika s KOPB-om imaju bolje rezultate ako se primjene u ranim fazama razvoja bolesti (40-42). Otkrivanje bolesti u ranoj fazi omogućava ranu intervenciju, što u širem smislu znači prevenciju progresije bolesti (u smislu smanjenja i usporavanja pada plućne funkcije), smanjenje simptoma, poboljšanje tolerancije fizičkog napora i općeg stanja, sprječavanje i pravodobno liječenje komplikacija (u prvom redu akutnih pogoršanja bolesti) te smanjenje mortaliteta (43). Kako su upitnici o kvaliteti života koji se danas koriste za otkrivanje i praćenje KOPB-a relativno komplicirani za

svakodnevnu uporabu u širokoj populaciji pod rizikom (upitnik o kroničnim respiratornim bolestima – CRQ i upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem – SGRQ) ili nisu razvijeni u svrhu otkrivanja KOPB-a u vrlo ranim fazama bolesti (test za ocjenu kronične opstruktivne plućne bolesti – CAT) (44-47), postoji potreba za novom jednostavnom metodom ili markerima koji će omogućiti otkrivanje bolesnika u vrlo ranoj fazi KOPB-a. Nove metode i markeri za otkrivanje KOPB-a u populaciji s povećanim rizikom moraju biti primjenjivi na globalnoj razini, jeftini te visoke osjetljivosti i specifičnosti za KOPB.

Dijagnoza KOPB-a sada se zasniva na anamnestičkim podacima i nalazu testova plućne funkcije, bez obzira na razinu subjektivnih tegoba. U anamnezi se posebna pozornost mora posvetiti izloženosti čimbenicima rizika, obiteljskoj anamnezi KOPB-a ili drugim kroničnim bolestima dišnog sustava, respiratornim infekcijama u djetinjstvu, podacima o prethodnim bolestima (astma, alergije, sinusitis, nosna polipoza...), o napredovanju bolesti, učestalosti akutnih pogoršanja ili hospitalizacija te o prisutnosti drugih bolesti (kardiovaskularnih, reumatskih...). Potrebno je saznati i podatke o utjecaju tegoba na svakodnevne životne aktivnosti te o eventualnom dosadašnjem liječenju. Fizikalni pregled u ranoj fazi ima ograničenu dijagnostičku vrijednost jer su fizikalni znaci opstrukcije dišnih putova prije pojave značajnog oštećenja plućne funkcije oskudni.

Nedavno su objavljeni rezultati ECLIPSE (engl. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) studije koja je osobito proučavala nove biomarkere i genetske čimbenike koji bi mogli pridonijeti ranijem otkrivanju bolesti (48). Ranijim istraživanjima dokazan je povećan broj neutrofila u sputumu oboljelih od KOPB-a (49). Rezultati ECLIPSE studije sugeriraju da se, unatoč tome što je broj neutrofila relativno stabilan biomarker u KOPB-u te se može koristiti kao dobro ponovljivi marker u multicentričnim studijama, ne može primjeniti kao pokazatelj kliničkih ili patofizioloških promjena u KOPB-u te je stoga njegova primjena u kliničkoj praksi ograničena. Nadalje, povišena razina leukocita slabo je, ali ipak pozitivno povezana sa sistemskom upalom (50), češćim egzacerbacijama (51) te povećanim mortalitetom (52). Osim toga, proučavani su i proteinski biomarkeri: CRP i fibrinogen, serumski IL-8 i biomarkeri koji predominantno nastaju u plućima („pneumoproteini“): surfaktantski protein-D (SP-D), Clara stanični sekretorni protein 16 (CC16) te plućni i aktivacijom-regulirani kemokin 18 (CCL18) (53). Fibrinogen je, longitudinalno gledano, najstabilniji biomarker povezan sa simptomima, kapacitetom vježbanja, stopom egzacerbacija, BODE indeksom i mortalitetom (54). CC16 je slabo povezan s padom plućne funkcije (55), emfizemom (56) i depresijom (57). SP-D je

slabo povezan s učestalošću egzacerbacija osjetljivih na liječenje oralnim i inhalacijskim kortikosteroidima (58), a CCL18 je povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularnih hospitalizacija ili smrtnosti (59). Uočeno je da je smrtnost bolesnika koji imaju trajnu sistemska upalu, definiranu kao povišenje broja leukocita, C reaktivnog proteina (CRP), IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i fibrinogena, šest puta veća nego u bolesnika bez sistemske upale te da je broj egzacerbacija dvostuko veći (50). Osim toga, s obzirom na sistemski učinak KOPB-a i učestalu pojavu debljine i kaheksije, proučavane su razine adiponektina i leptina te je dokazano da su razine CRP-a, IL-6, fibrinogena i adiponektina više u bolesnika s KOPB-om, da je razina CRP-a pozitivno povezana s leptinom i obrnuto s adiponektinom te da su indeks tjelesne mase i spol najjače odrednice za razine oba markera (60). Niske razine vitamina D povezane su s pojavom emfizema, lošijim ishodom šest-minutnog testa hoda (6-MWT) te razinom CC16 (61). S obzirom da ne razvijaju svi pušači KOPB, provedene su i analize gena s ciljem pronalaska genetskih abnormalnosti koje povećavaju osjetljivost nekih pušača za razvoj bolesti. Siedlinski i kolege smatraju da se pušačke navike, kao što su dob započinjenja pušenja, eventualni prestanak pušenja i broj popušanih cigareta na dan, djelomično genetski određene i da se u znatnoj mjeri nasljeđuju. Tako su proveli studiju analize genoma čiji rezultati upućuju da je pronađeno nekoliko lokusa povezanih s godinom početka pušenja, prosječnim brojem cigareta popušanih u danu, trenutnim brojem popušanih cigareta na dan te s prestankom pušenja (62). Osim toga, rezultati su pokazali da lokusi AGPHD1/CHRNA3, IREB2, FAM13A i HHIP imaju izravan utjecaj na razvoj KOPB, iako je povezanost AGPHD1/CHRNA3 lokusa značajno posredovana kumulativnim izlaganjem duhanskom dimu (63). Sveukupno, identificirano je nekoliko genetskih regija koje su povezane s razvojem KOPB-a u pušača, uključujući FAM13A, HHIP, CHRNA3/CHRNA5/IREB2 i regiju na kromosomu 19. Ovi rezultati snažno podupiru genetsku osnovu za početak, održavanje i prestanak pušenja. Istraživan je i kondenzat izdaha kao potencijalni izvor valjanih KOPB biomarkera. Koristeći konvencionalnu metodologiju, nije u mogućnosti pouzdano izmjeriti razinu proteinskih biomarkera u kondenzatu. Ipak, pH kondenzata je dosljedno niža u oboljelih od KOPB-a nego u nepušača (64). Korištenjem masene spektrometrije otkriveno je da su relativne koncentracije adenzina i adenzin monofosfata povišene u bolesnika s KOPB-om (65).

Na kliničku dijagnozu KOPB-a mora se pomisliti u svakog bolesnika, koji osim simptoma kašlja, iskašljavanja i zaduhe, ima anamnestičke podatke o pušenju ili izloženosti drugim rizičnim čimbenicima te udovoljava spirometrijskom kriteriju za potvrdu bolesti –

postbronhodilatatorna vrijednost  $FEV_1/FVC < 0.70$  (66). Upravo posljednji kriterij čini spirometrijsko testiranje neophodnim za potvrdu dijagnoze. Međutim, da bi se spriječilo prekasno i nedovoljno dijagnosticiranje KOPB-a, potrebno je ranije uvesti probirna testiranja bolesnika pod rizikom za razvoj KOPB-a, osobito u nespecijaliziranim ustanovama (npr. ordinacije obiteljske medicine). Da bi se to postiglo, nužno je da se spirometrija obavlja rutinski i uz odgovarajuću kvalitetu i na toj razini zaštite (67-70). Međutim, trenutni dokazi pokazuju da je to daleko od stvarnosti (68-70). Kada nestručno osoblje obavlja spirometrijsko testiranje jedan od najčešćih i najznačajnijih problema je poteškoća u dobivanju odgovarajućeg forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), koji zajedno s forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) definira opstruktivni poremećaj ventilacije (69, 70). Upravo zbog toga, predloženo je da forsirani ekspiratorni volumen u šestoj sekundi ( $FEV_6$ ), lakše odredljiv parametar, može biti prihvatljiva zamjena za FVC u dijagnostici opstrukcije u odraslih (71). Osim pojednostavljenja postupka spirometrije,  $FEV_6$  ima praktičnu prednost jer smanjuje varijabilnost što pomaže u dijagnostici. To je dovelo do razvoja različitih prijenosnih elektroničkih uređaja koji omogućuju brzo očitavanje  $FEV_1$ ,  $FEV_6$  i  $FEV_1/FEV_6$  omjera, što ih čini posebno korisnim u probiru na KOPB u nespecijaliziranim centrima. Jedan od takvih uređaja je i probirni spirometar, vitalograf COPD6, jednostavan prijenosni uređaj koji može biti koristan u otkrivanju i praćenju opstruktivnih promjena dišnih putova (72).

Dijagnoza KOPB se potvrđuje spirometrijom koja se koristi i kao probirna metoda zbog svoje jednostavnosti i sigurnosti. KOPB je jedina bolest, među vodećim uzrocima smrti u svijetu, kojoj neprestano raste prevalencija i smrtnost, a ono što ju razlikuje od ostalih je mogućnost prevencije i ranog otkrivanja. Smatra se da bi probir na KOPB mogao pridonijeti dobrobiti bolesnika kroz povećanje prestanka pušenja i smanjenje obolijevanja i smrtnosti od KOPB-a jer se ranim otkrivanjem bolesti može uspješno liječiti (73). Jedino prestanak pušenja zaustavlja napredovanje bolesti, a smatra se da spirometrijsko testiranje može pušačima pružiti značajnu motivaciju za prestanak (74), iako neki istraživači to ne smatraju točnim (75). Osim toga, iako spirometrija identificira KOPB u bolesnika s minimalno ili nimalo simptoma, neki istraživači (76) smatraju da „pripisivanje“ dijagnoze u asimptomatskih pojedinaca može dovesti do nepotrebnog obilježavanja i da je jedini pravi način sprječavanja nastanka KOPB-a ulaganje više napora u prestanku pušenja. Tako je nedavno objavljeno nekoliko radova (73, 77, 78) u kojima se savjetuje liječnicima prestanak provođenja spirometrije kako metode probira za zdrave pušače koji ne prepoznaju ili ne prijavljuju simptome, a što bi značajno moglo unazaditi napore za rano dijagnosticiranje i liječenje KOPB-a. Međutim, podaci pokazuju da postoji velik udio osoba s poremećenom plućnom funkcijom, a koji ranije nisu

bolovali od neke plućne bolesti (79-81). Osim toga, u bolesnika s klinički dokazanim KOPB-om, u kojih je spirometrijsko testiranje obavezno, samo se u manjem broju slučajeva i izvrši (82, 83). U ranim fazama bolesti, bolesnici često nemaju ili ne prepoznaju simptome, ali izbjegavaju osjećaj nedostatka zraka progresivnim smanjenjem svakodnevnih aktivnosti. Neuspjeh dijagnosticiranja KOPB-a u ovoj fazi uklanja mogućnost rane intervencije i prekidanja začaranog kruga, koji dovodi do jako ograničenog funkcionalnog statusa kojeg je vrlo teško liječiti kad se dijagnoza napokon i potvrdi. Konačno, ukoliko kliničar ne može jednostavno napraviti spirometrijsko testiranje, u iskušenju će dijagnosticirati KOPB pomoću kliničke prosudbe, a koja je obično nedovoljno točna. Naime, ne samo da većina bolesnika s KOPB-om nema postavljenu dijagnozu, nego i veliki broj pojedinaca s dijagnozom zapravo nema KOPB. S obzirom da starenje normalno utječe na smanjenje volumena pluća, korištenje omjera  $FEV_1/FVC < 0.70$  u dijagnostici KOPB-a je ograničeno prema novim GOLD smjernicama. Iako je taj omjer indikativan za opstruktivne poremećaje ventilacije pluća, korištenje fiksnog omjera može dovesti do predijagnosticiranja bolesti u osoba starije životne dobi, osobito onih s blagim oblikom KOPB-a. Jedan od načina kojima bi se potencijalna greška prilikom dijagnosticiranja bolesti mogla izbjeći je korištenje donje granice normalnih vrijednosti za  $FEV_1/FVC$  omjer, koja se temelji na normalnoj distribuciji i klasificira donjih 5% zdrave populacije kao abnormalne. Time bi se izbjegla mogućnost predijagnosticiranja (a samim time i prekomjernog liječenja) osoba starije životne dobi te nedovoljnog dijagnosticiranja KOPB-a u mlađoj populaciji. Zbog toga mnogi stručnjaci preporučuju korištenje donje granice normale za svaku populaciju. Nadalje, ne samo da spirometrija omogućava dijagnozu KOPB-a, nego može upozoriti i na postojanje drugih bolesti dišnog sustava.

### Metode potvrđivanja

Spirometrijsko testiranje trebalo bi učiniti u svih bolesnika koji kašlju i iskašljavaju te su dugogodišnji pušači, s obzirom da je izuzetno važno otkriti i liječiti bolest u ranoj fazi jer to poboljšava kvalitetu života, sprječava pad plućne funkcije i odgađa pojavu komorbiditeta. Prijašnje klasifikacije težine KOPB-a su u obzir uzimale samo težinu bronhoopstrukcije na temelju forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ). Suvremeno shvaćanje prikazuje KOPB kao kompleksnu bolest s multiplim kliničkim manifestacijama te klasificira bolesnike ne samo temeljem težine opstrukcije, već i temeljem drugih nezavisnih prediktora, uključujući pogoršanje zaduhe, učestalost i težinu egzacerbacija, malnutriciju, depresiju i pad kvalitete života koji utječu na težinu bolesti. Nadalje, „zlatni“ standard u dijagnostici i

procjeni težine KOPB-a još uvijek je spirometrijsko testiranje, koje treba ponoviti i nakon uzimanja kratkodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora zbog točne dijagnoze. Dijagnozu potvrđuje postbronhodilatatorna vrijednost  $FEV_1/FVC < 0.70$ . Bronhodilatacijski test reverzibilnosti opstrukcije, osim što pomaže u diferencijalnoj dijagnozi, služi za procjenu prognoze bolesti i usmjerava terapijski pristup. Za KOPB je tipičan opstruktivni obrazac poremećaja plućne funkcije.

Klasifikacija težine bronhoopstrukcije temelji se na postbronhodilatatornom  $FEV_1$  u bolesnika s  $FEV_1/FVC < 0.70$  na temelju spirometrijskog nalaza:

GOLD 1: Blagi	$FEV_1 \geq 80\%$ očekivanog
GOLD 2: Umjereni	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ očekivanog
GOLD 3: Teški	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ očekivanog
GOLD 4: Vrlo teški	$FEV_1 < 30\%$ očekivanog

\*postbronhodilatacijski  $FEV_1$

Međutim, slaba je povezanost između vrijednosti  $FEV_1$ , simptoma i utjecaja bolesti na kvalitetu života. Upravo zbog toga je prema novijim smjernicama ovo nedovoljno za klasifikaciju bolesti. Glavni ciljevi procjene KOPB-a su mjerenje težine bolesti temeljem spirometrijskog nalaza, utjecaj na bolesnikov zdravstveni status i procjena rizika od budućih događaja (egzacerbacija, hospitalizacija, smrti) s ciljem pravilnog izbora terapije. Egzacerbacija (akutno pogoršanje bolesti) se definira kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma izvan okvira dnevnih varijacija koje zahtijeva promjenu terapije (84-86). Najbolji prediktor učestalih egzacerbacija (2 ili više tijekom prethodne godine) je povijest ranije liječenih egzacerbacija (51). S obzirom da egzacerbacije bolesti uzrokuju pad plućne funkcije, pogoršanje zdravstvenog statusa i povećavaju rizik od smrti, procjena rizika egzacerbacije ujedno je i procjena bolesti u cijelosti. Najčešći komorbiditeti u bolesnika s KOPB-om su kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, metabolički sindrom, osteoporoza, depresija i karcinom pluća. Za komorbiditetima treba tragati rutinski jer značajno utječu na smrtnost i učestalost hospitalizacije. Stoga se danas provodi kombinirana procjena KOPB-a: prvo se na temelju CAT uputnika procjenjuje prisutnost simptoma (može se koristiti i modificirana ljestvica dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća – mMRC) i na temelju toga se bolesnik klasificira u lijevu ili desnu kolonu ( $CAT \geq 10$  ili  $mMRC \geq 2$  znače prisutnost puno simptoma). Nakon toga se procjenjuje rizik od egzacerbacija ili na temelju spirometrije (GOLD 3 i 4 imaju visok rizik) ili na temelju broja egzacerbacija ili broja



hospitalizacija zbog egzacerbacija u prethodnoj godini ( $\geq 2$  egzacerbacije ili  $\geq 1$  hospitalizacija zbog egzacerbacije prošle godine) i bolesnici se svrstavaju ili u gornju ili u donju kolonu (Tablica 1.1.). Bolesnici su podjeljeni u 4 grupe.

Tablica 1.1. Klasifikacija bolesnika s KOPB-om u 4 skupine

<p>Grupa C: visok rizik, malo simptoma: simptomi - CAT* &lt; 10 (zaduha - mMRC<sup>†</sup> 0-1) egzacerbacije: GOLD<sup>‡</sup> 3/4 i/ili <math>\geq 2</math> egzacerbacije ili <math>\geq 1</math> hospitalizacija prošle godine zbog egzacerbacije</p>	<p>Grupa D: visok rizik, puno simptoma: simptomi - CAT <math>\geq 10</math> (zaduha - mMRC <math>\geq 2</math>) egzacerbacije: GOLD 3/4 i/ili <math>\geq 2</math> egzacerbacije ili <math>\geq 1</math> hospitalizacija prošle godine zbog egzacerbacije</p>
<p>Grupa A: malen rizik, malo simptoma: simptomi - CAT &lt; 10 (zaduha - mMRC 0-1) egzacerbacije: GOLD 1/2 i/ili 0-1 egzacerbacija prošle godine bez hospitalizacije</p>	<p>Grupa B: malen rizik, puno simptoma: simptomi - CAT <math>\geq 10</math> (zaduha - mMRC <math>\geq 2</math>) egzacerbacije: GOLD 1/2 i/ili 0-1 egzacerbacija prošle godine bez hospitalizacije</p>

\*test za ocjenu KOPB-a; <sup>†</sup>modificirana ljestvica dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća; <sup>‡</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### Metode stupnjevanja težine bolesti

Procjena težine bolesti provodi se temeljem procjene simptoma, težine bronhopneumonije, procjene rizika i komorbiditeta u bolesnika. Za procjenu simptoma ranije se koristila modificirana skala zaduhe (mMRC, Tablica 1.2.) (87, 88), međutim, ona služi samo kao mjera zaduhe, a sada se zna da KOPB ima multiple sistemske simptome (89), stoga su razvijeni novi jednostavni i pouzdani upitnici koji olakšavaju istodobno mjerenje težine tegoba, kvalitete života i procjenu rizika od neželjenih posljedica. Danas se u svakodnevnoj praksi najčešće koriste CAT (COPD Assessment Test) (47) i CCQ (COPD Control Questionnaire) upitnici (90, 91).

Tablica 1.2. Modificirana ljestvica dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća

Stupanj	Opis dispneje
0 <input type="checkbox"/>	Imam problema s nedostatkom daha kod napornog vježbanja.
1 <input type="checkbox"/>	Imam nedostatak zraka kada hodam brzo na ravnom tlu ili pri blagoj uzbrdici.
2 <input type="checkbox"/>	Na ravnom hodam sporije od osoba iste dobi zbog nedostatka zraka ili se zaustavim i uhvatim dah kad hodam određenom brzinom po ravnom.
3 <input type="checkbox"/>	Ostajem bez daha i zaustavljam se nakon šetnje od 100 metara ili nakon nekoliko minuta hodanja na ravnoj površini.
4 <input type="checkbox"/>	Ostajem bez daha u tolikoj mjeri da ne izlazim iz kuće ili ostajem bez daha kod odijevanja ili razodijevanja.

Za procjenu bolesnikova funkcionalnog statusa te procjenu prognoze (90) koriste se testovi opterećenja (test 6-minutnog hoda (6-MWT) uz smanjenje hodne pruge sa ili bez značajnog pada saturacije) (92, 93), progresivnog opterećenja (Shuttle walking test) (94, 95), spiroergometrija (96-98) te testovi za procjenu zaduhe. Apsolutne promjene u 6-MWT su osjetljiviji indikator i daju značajne rezultate u istraživanju i kliničkoj praksi. Šest-minutni test hoda se široko koristi za mjerenje funkcionalnog kapaciteta bolesnika s KOPB-om i za procjenu odgovora na liječenje. Snižen difuzijski kapacitet za CO (DL<sub>CO</sub>) nije specifičan za KOPB, ali ima dijagnostičku vrijednost u razvijenog emfizema i niske vrijednosti loš su prognostički znak. Plinska analiza arterijske krvi korisna je u svih bolesnika s težim oblicima KOPB-a i kod sumnje na zatajenje disanja (FEV<sub>1</sub> ≤ 40%). Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje i određivanje razine α1 antitripsina, osobito u bolesnika koji u ranoj životnoj dobi razviju KOPB, osobito u donjim dijelovima pluća te kod obiteljske sklonosti KOPB-u (99). BODE indeks (kombinira indeks tjelesne mase, stupanj opstrukcije, stupanj zaduhe i kapacitet vježbanja) je jednostavni stupnjevani sustav bolji od FEV<sub>1</sub> u predviđanju rizika od smrti te koristan za procjenu kliničkog odgovora na terapiju. BODE indeks omogućava bolju procjenu nego svaka komponenta zasebno (100) (Tablica 1.3.). Svaka komponenta BODE indeksa se boduje te se prema tome može izračunati približno četverogodišnje preživljenje: 0-2 boda: 80%; 3-4 boda: 67%; 5-6 bodova: 57 %; 7-10 bodova: 18%.

Tablica 1.3. Izračun BODE indeksa

Varijabla	Bodovi			
	0	1	2	3
postbronhodilatatorni FEV <sub>1</sub> %*	≥65	50-64	36-49	≤35
6-minutni test hoda (u metrima)	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC ljestvica zaduhe	0-1	2	3	4
Indeks tjelesne mase	>21	≤21		

\* postotak

Standardna snimka pluća rijetko pomaže u postavljanju dijagnoze, ali može pomoći u utvrđivanju prisutnih komorbiditeta (npr. fibroza pluća, bronhiektazije) i bolesti srca. Radiološke promjene uključuju hiperinflaciju i povećanje volumena retrosternalnog prostora, prozirnost pluća i smanjenje vaskularnog plućnog crteža. Kompjuterizirana tomografija se ne preporučuje rutinski, ali ona visoke rezolucije može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi te pri određivanju distribucije emfizema u plućima u svrhu odluke o kirurškoj terapiji (reduciranje plućnog volumena).

#### 1.1.5. Terapijske mogućnosti za oboljele od KOPB-a

Ciljevi učinkovitog liječenja KOPB-a su prevencija, smanjenje i kontrola simptoma, sprječavanje progresije bolesti, poboljšanje podnošenja napora i općeg zdravstvenog statusa, sprječavanje i liječenje komplikacija, smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija te smanjenje smrtnosti (101-103).

Prema GOLD smjernicama preporučuje se postupno uvođenje farmakološke terapije, ovisno o prisustvu simptoma i riziku od egzacerbacija.

Tablica 1.4. Preporučeno liječenje bolesnika prema stupnju težine bolesti

Bolesnik (GOLD skupina)	Preporučeni prvi izbor	Alternativni izbor	Ostale terapijske mogućnosti
A	SAMA* ili SABA†	LAMA‡ ili LABA§ ili SABA i SAMA	teofilin
B	LAMA ili LABA	LAMA i LABA	SABA i/ili SAMA teofilin
C	ICS   + LABA ili LAMA	LAMA and LABA ili LAMA and PDE4-inh.¶ ili LABA and PDE4-inh.	SABA i/ili SAMA teofilin
D	ICS + LABA i/ili LAMA	ICS + LABA and LAMA ili ICS+LABA and PDE4-inhibitor ili LAMA and LABA ili LAMA and PDE4-inhibitor	karbocistein N-acetilcistein SABA i/ili SAMA teofilin

\*kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora; †kratkodjelujući  $\beta_2$  agonist; ‡dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora; §dugodjelujući  $\beta_2$  agonist; ||inhalacijski kortikosteroid; ¶inhibitor fosfodiesteraze tip 4

Do danas, ni za jedan postojeći lijek za KOPB nije dokazano da sprječava gubitak plućne funkcije u dugogodišnjih bolesnika (101-104). Izuzetno je važno rano smanjenje čimbenika rizika. U bolesnika koji puše preporuča se savjetovati bolesnika o prestanku pušenja jer je to najučinkovitija i najisplativija mjera prevencije koja smanjuje rizik za nastanak i usporava progresiju KOPB-a. Bronhodilatatori su temelj simptomatskog liječenja,

oni povećavaju FEV<sub>1</sub> ili poboljšavaju ostale spirometrijske parametre mijenjajući tonus glatke muskulature i reduciraju plućnu hipertenziju. Koriste se selektivni kratkodjelujući ili dugodjelujući  $\beta$ 2 agonisti, antikolinergici i metilksantini ili njihova kombinacija. Preferira se inhalacijski oblik bronhodilatatora, a odabir vrste ovisi o raspoloživosti lijeka, odgovoru bolesnika i pojavi nuspojava. Beta2 agonisti relaksiraju glatku muskulaturu stimulirajući adrenergičke receptore, a dugodjelujući su pogodniji za korištenje i učinkovitiji u kontroli simptoma nego kratkodjelujući. Antikolinergici blokiraju acetilkolinski učinak na muskarinskim receptorima. Kratkodjelujući antikolinergici blokiraju M2 i M3 receptore, dok dugodjelujući antikolinergik tiotropium selektivno (disocijacijska selektivnost) djeluje na M3 i M1 receptore i uzrokuje bolju i dugotrajniju bronhodilataciju (105). Osim toga, dugotrajno liječenje KOPB-a tiotropijem smanjuje broj egzacerbacija i hospitalizacija, poboljšava plućnu funkciju, smanjuje simptome i poboljšava zdravstveni status (106, 107). I za  $\beta$ 2 agoniste i antikolinergike preferiraju se dugodjelujuće molekule ili oblici lijeka naspram kratkodjelujućih. Metilksantini su neselektivni inhibitori fosfodiesteraze, a teofilin kao najpoznatiji u skupini ksantina, djeluje na funkciju inspiratornih mišića (108) i smanjuje broj egzacerbacija (109), međutim nepoznat je mehanizam djelovanja na spirometrijske vrijednosti. Kombinirana bronhodilatatorna terapija povećava stupanj bronhodilatacije i smanjuje neželjene nuspojave (110). U liječenju bolesnika s težim oblicima KOPB-a (FEV<sub>1</sub><50% ili učestale egzacerbacije) koriste se protuupalni lijekovi, poglavito inhalacijski kortikosteroidi. Oni učinkovito smanjuju upalu, poboljšavaju kvalitetu života i smanjuju razinu zaduhe. Međutim, ne utječu na smrtnost bolesnika niti na gubitak plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>). Zbog boljeg terapijskog učinka i suradljivosti preporučena je primjena inhalacijskih kortikosteroida i bronhodilatatora u istom raspršivaču (111, 112), osobito u bolesnika s visokim rizikom od egzacerbacija. Inhibitor fosfodiesteraze-4, roflumilast, pomaže u redukciji egzacerbacija u bolesnika s FEV<sub>1</sub><50% s kroničnim bronhitisom. Preporučeno je i cijepljenje protiv gripe te pneumokokno cjepivo, osobito u starijih i bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (113-116). U mlađih bolesnika s teškim nasljednim nedostatkom  $\alpha$ 1 antitripsina i dokazanim emfizemom, preporučena je nadomjesna terapija. Primjena antibiotika preporučena je samo u infektivnih egzacerbacija (117, 118). Jedino bolesnici s visokim iskašljajem mogu imati koristi od primjene mukolitika (119), a bolesnici liječeni visokim dozama N-acetil-cisteina imali su manji broj egzacerbacija (120). Imunomodulatori se još uvijek ne preporučuju u liječenju, iako su neka istraživanja pokazala manji broj i težinu egzacerbacija. S obzirom na zaštitnu ulogu kašlja u stabilnom obliku bolesti (121), antitusici se ne preporučuju. Opioidi, a osobito morfij, su uspješni u liječenju zaduhe u bolesnika s

teškim oblikom bolesti. Svim bolesnicima preporuča se uključanje u programe plućne rehabilitacije (122) te pravilna prehrana, tjelovježba i educiranje o samopomoći (123). Dugotrajna primjena kisika ( $\geq 15$ h/dan) ima povoljan učinak na hemodinamske pokazatelje, hematološke nalaze, podnošenje napora, plućnu mehaniku i dokazano produljuje život (124). Kontradiktorni su rezultati o dugotrajnoj upotrebi neinvazivne ventilacije u bolesnika sa stabilnim oblikom bolesti, iako može pridonijeti duljem preživljenju, ali ne i boljoj kvaliteti života (125). Dugotrajna terapija kisikom najčešće je indicirana u trećem stupnju bolesti (teški KOPB). Bolesnicima sa stabilnim oblikom bolesti, kojima su potpuno iskorištene sve terapijske opcije, a parcijalni tlak kisika iznosi  $< 7.3$  kPa (55 mm Hg) (ili saturacija krvi kisikom  $< 88\%$ ) i/ili parcijalni tlak ugljikovog dioksida  $> 6$  kPa u dva navrata s razmakom od najmanje tri tjedna, treba se razmotriti primjena dugotrajnog liječenja kisikom. Nadalje, FEV<sub>1</sub> bi trebao biti  $\leq 1,5$  L, s poboljšanjem manjim od 15% nakon primjene bronhodilatatora. U bolesnika čiji je parcijalni tlak kisika 7.3-7.8 kPa (55-59 mm Hg) (saturacija krvi kisikom ispod 89%), a koji pokazuju znakove hipoksije tkiva (plućna hipertenzija, kronično plućno srce, eritrocitoza, zatajenje desnog srca ili poremećeno stanje svijesti), također se treba razmotriti primjena liječenja kisikom. Može se razmotriti primjena i zbog desaturacije samo tijekom vježbanja ili spavanja. Cilj dugoročnog liječenja kisikom je postizanje parcijalnog tlaka kisika od najmanje 8,0 kPa (60 mm Hg) u mirovanju i/ili postizanje saturacije krvi kisikom od najmanje 90%. U nekih bolesnika, nakon pažljive procjene rizika i potencijalne koristi, može se učiniti kirurško ili bronhoskopsko smanjenje volumena pluća (lokalno bulozno ili emfizematozno promijenjenih dijelova). Transplantacija pluća u bolesnika s teškim oblicima bolesti poboljšava kvalitetu života i funkcionalni status (126, 127).

Važnost egzacerbacija je osobito velika - imaju negativan utjecaj na kvalitetu života (128), uzrokuju ubrzano propadanje plućne funkcije (129), povezane su s većom smrtnosti i uzrokuju značajne socioekonomske troškove (130). Najčešći uzroci egzacerbacija su bakterijske i virusne infekcije gornjih dišnih putova i traheobronhalnog stabla, iako se u 1/3 slučajeva ne utvrdi pravi uzrok. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke prezentacije bolesnika koji se žali na zaduhu pri minimalnom naporu, učestaliji, obilniji i mukopurulentan iskašljaj. Sistemske kortikosteroidi i antibiotici skraćuju vrijeme oporavka, poboljšavaju plućnu funkciju i arterijsku hipoksemiju, smanjuju rizik od relapsa, neuspješnog liječenja te smanjuju duljinu hospitalizacije. Većina egzacerbacija može se liječiti ambulantno, iako treba imati na umu da one mogu ugroziti život bolesnika.

## 1.2. Bronhalna cirkulacija i temperatura dišnih putova

Brojne studije su pokušale rasvijetliti patologiju nastanka KOPB-a, no vaskulaturi dišnih putova kao potencijalnom uzročniku se do sada posvećivalo premalo pažnje, možda i zbog činjenice da je izuzetno teško izmjeriti bronhalni protok krvi. Bronhalna cirkulacija proizlazi iz aorte i tvori gustu peribronhalnu mrežu međusobno povezanih krvnih žila. Ogranci prodiru u mišićni sloj i tvore drugu mrežu u submukozi. Kapilarno bujanje i/ili propuštanje u tom krvožilnom prostoru može izravno promijeniti debljinu zidova dišnih putova. Iako su ranija istraživanja sugerirala plućnu cirkulaciju kao dominantnu u izmjeni temperature u dišnim putovima (131-133), smatra se da submukozna bronhalna cirkulacija kontrolira temperaturu izdahnutog zraka i utječe na sužavanje dišnih putova (134). Tijekom izdaha dolazi do isparavanja te se voda i toplina vraćaju u izdahnuti zrak duž cijelog respiratornog trakta (135). Ranija histološka istraživanja u bolesnika s KOPB-om su pokazala smanjenje vaskularnosti bronha (136, 137), što je novijim istraživanjima i potvrđeno (138, 139), iako bi stalna prisutnost upale dišnih putova normalno uzrokovala vaskularnu proliferaciju, što se u pojedinim fenotipovima KOPB-a i događa (140). Nadalje, vaskularne promjene u bolesnika s KOPB-om povezane su sa smanjenjem vazomotorne reaktivnosti kako u cijelom organizmu (141), tako i u dišnim putovima (139, 142) što može imati značajnu ulogu u patofiziologiji bolesti. S obzirom na stalnu upalu i strukturne promjene dišnih putova, bronhalni protok krvi u bolesnika s KOPB-om je značajno promijenjen i ponajprije ovisi o ravnoteži između proupalnih medijatora (bradikinin (143), prostaglandini (144), neuropeptidi osjetnih živaca (145), čimbenik aktivacije trombocita (146)) i sniženog bronhalnog protoka krvi koji nastaje kao posljedica smanjene bronhalne vaskularnosti, hiperinflacije pluća (147), vazokonstriktivnog učinka endotelina (148) i manjka čimbenika rasta endotela (149). Smatra se da submukozna kapilarna mreža bronha najznačajnije pridonosi temperaturi u dišnim putovima. Promjene u vidu bujanja kapilarne submukozne krvne mreže, hiperplazije medije i proliferacije intime i/ili eksudacija mogu izravno mijenjati debljinu zida dišnih putova te tako utjecati na izmjenu topline. U jednom istraživanju, debljina zida bronha i prisutnost mukusa u dišnim putovima definirani su kao glavni uzročnici slabije izmjene topline u bronhima te je zaključeno da bolesnici s KOPB-om mogu imati normalan protok krvi u bronhima, ali smanjenu izmjenu topline (139).

## 1.3. Temperatura izdahnutog zraka kao marker osjetljivosti na duhanski dim

Duljim trajanjem i progresijom KOPB-a, dišni putovi prolaze značajne histološke promjene – zadebljanje glatkih mišića, povećanje broja i veličine žlijezda u stijenci dišnih

putova, skvamoznu i mukoznu metaplaziju te destrukciju parenhima (150). Ranijim istraživanjima je potvrđeno da submukozna bronhalna cirkulacija kontrolira temperaturu izdahnutog zraka i utječe na sužavanje dišnih putova (134). Smanjena promjena temperature izdaha izravno odražava promjene u bronhalnom protoku krvi i izmjeni topline. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je promjena temperature izdaha smanjena u ispitanika s KOPB-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ispitanika (151). Podatak da se promjena temperature izdaha povećava nakon inhalacije vazodilatatora (npr. salbutamola) potvrđuje činjenicu smanjene vaskularnosti bronha u bolesnika s KOPB-om za razliku od bolesnika s astmom (152, 153). Osobito je važan dokaz o sporijem porastu i kraćem trajanju porasta temperature izdaha nakon inhalacije vazodilatatora u bolesnika s KOPB-om za razliku od zdravih kontrolnih ispitanika (150). Ta činjenica izravno govori u prilog smanjenoj vaskularnosti bronha i slabijoj reaktivnosti bronhalnih krvnih žila.

Drugi do sada ispitani neinvazivni marker upale u KOPB-u je frakcija izdahnutog dušikovog oksida (FeNO). Iako FeNO ne služi kao pouzdan marker upale u KOPB-u, razine izdahnutog dušikovog oksida su povišene u bolesnika s KOPB-om, a osobito u onih koji imaju veću količinu popušanih cigareta tijekom života (veći „pack-year“) (139, 151). Dokazano je da dušični oksid pozitivno utječe na povećanje bronhalnog protoka krvi, prvenstveno kroz regulaciju vazomotornog tonusa, što je potvrđeno povezanošću između viših FeNO vrijednosti i povećanog bronhalnog protoka krvi (139). Unatoč tome, FeNO vrijednosti slabo koreliraju s promjenom temperature izdaha u KOPB-u (139, 151), vjerojatno zbog ranije spomenutog utjecaja na izmjenu topline uslijed promijenjene debljine bronhalnog zida i prisutnosti mukusa.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da prethodno liječenje kortikosteroidima ne utječe na razinu FeNO-a u KOPB-u, što govori u prilog tome da inhalacijski ili oralni kortikosteroidi ne suprimiraju taj vid upale u KOPB-u, čak ni u visokim dozama (154, 155). Iako terapija inhalacijskim kortikosteroidima ima vazokonstriktivno djelovanje te je očekivano da će uzrokovati i smanjeni porast temperature izdaha, u dosadašnjim istraživanjima (139, 151) nije dokazana značajnija razlika u promjeni temperature izdaha, kao niti u bronhalnom protoku krvi, u bolesnika koji su liječeni kortikosteroidima u odnosu na one koji nisu. Istraživanja su pokazala da bronhalni protok krvi pozitivno korelira s vrijednostima difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid, dok ne korelira s opstrukcijom dišnih putova mjerenom vrijednostima FEV<sub>1</sub> (139, 151, 152).

Prema dosadašnjim spoznajama, temperatura izdaha je niža u žena, a smanjuje se i s povećanjem dobi ispitanika te fizičkom aktivnosti. Temperatura izdaha pozitivno je povezana



s indeksom tjelesne mase i prosječnim dnevnim temperaturama okoliša (156). Nadalje, u starijih osoba koje se svakodnevno bave nekim oblikom tjelovježbe dokazana je manja razina upalnih parametara u krvi: C-reaktivni protein, fibrinogen, faktor VIII, leukociti, IL-6, kao posljedica smanjenja sistemske upale čime je moguće objasniti nižu temperaturu izdaha u osoba koje su fizički aktivne (157-160).

Mjerenje temperature izdaha može se provesti metodom mjerenja temperature izdaha na maksimalnom pragu stabilizacije uz spontano disanje (pomoću X-halo uređaja) ili metodom jednokratnog izdaha. Temperatura izdahnutog zraka pomoću X-halo uređaja mjeri temperaturu izdaha s točnošću od 0.03 °C. Bolesnik normalno udiše zrak kroz nos te izdiše kroz usta izravno u uređaj tijekom 1-5 minuta, dok se ne postigne stabilna temperatura izdaha. Bolesnici izdišu u izoliranu komoricu dok se toplinski senzor smješten unutar ne zagrije do razine temperature izdahnutog zraka bolesnika. Na tako izdahnuti zrak vrlo malo utječe frekvencija i način disanja (156). Kod metode jednokratnog izdaha bolesnici u početku normalno dišu, nakon čega izdahnu sav zrak iz pluća, a nakon toga maksimalno udahnu te započnu jedan kontinuirani izdah protiv fiksnog otpornika, održavajući volumen izdaha na razini 6 L/min pri tlaku od 10 cm H<sub>2</sub>O. Temperatura izdahnutog zraka mjeri se pomoću temperaturnih senzora brzog odgovora u intervalima od 8 ms unutar protočnog senzora. Ovim načinom mjerenja temperature izdaha dobiju se podaci o temperaturi okoline, krivulja inicijalnog porasta temperature, krajnji porast temperature te prilagođeni krajnji porast temperature, koji prikazuje razliku između krajnjeg porasta temperature i temperature okoline. Krajnji porast temperature definira se kao minimalno razdoblje od 2 sekunde tijekom posljednjih 20% temperaturnog profila izdaha, kada se temperatura ne mijenja za više od 0.58°C uz stalni protok od 6 L/min. Vrijednost krivulje inicijalnog porasta temperature je izračunata dijeljenjem 63% ukupnog porasta temperature izdaha (od početne do vršne temperature) s vremenom koje je bilo potrebno da se dosegne vršna točka temperature izdaha. Mjerenje temperature izdaha na maksimalnom pragu stabilizacije uz spontano disanje je praktičnije, oprema za mjerenje metodom X-halo je jeftinija i dostupnija jer je prilagođena i za upotrebu od strane bolesnika, a prema dostupnoj literaturi na tako mjerenu temperaturu ne utječu ni okolišni čimbenici pri kojima se mjerenje izvodi (temperatura i vlažnost zraka), volumen pluća bolesnika, kao niti frekvencija i način disanja što omogućuje usporedivost izmjerenog bez korekcije. Takvo mjerenje osigurava razlikovanje bolesnika vezano uz patofiziološku podlogu promjena koje nastaju u bolesti te razlikuje i bolesnike s različitom izloženošću duhanskom dimu.

#### 1.4. Utjecaj pušenja na dišne putove

Kronične bolesti dišnog sustava u pojedinaca najčešće nastaju interakcijom okolišnih čimbenika i genetske predispozicije. Bilo koji čimbenik koji utječe na razvoj pluća tijekom gestacije, fetalnog razdoblja (npr. pušenje majke), ali i djetinjstva (respiratorne infekcije, pasivna izloženost cigaretnom dimu, niža porođajna masa) ima potencijal prouzročiti nastanak kronične bolesti dišnog sustava kasnije tijekom života. Učestale respiratorne infekcije, a osobito one preboljene u djetinjstvu, povezane su s lošijom plućnom funkcijom i većom osjetljivošću na infekcije kasnije tijekom života (161-163). Lošija prehrana, izloženost štetnim česticama i plinovima, i općenito, lošiji uvjeti života i niži socioekonomski status uzrokuju češći nastanak bolesti dišnog sustava. Starenjem se kumuliraju brojna oštećenja nastala tijekom života, dok istovremeno reparacijska sposobnost organizma istovremeno slabi. Među svim navedenim čimbenicima, pušenje, kako aktivno, tako i pasivno, smatra se najčešćim i najvažnijim rizičnim faktorom za razvoj bolesti dišnog sustava.

Svakih 6 sekundi od posljedica pušenja u svijetu umre jedna osoba, a duhanski proizvodi svake godine ubiju više od 6 milijuna ljudi, od čega je više od 5 milijuna smrti izravna posljedica pušenja. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu je 2010.g. bilo više od 20% aktivnih pušača među populacijom starijom od 15 godina. U Republici Hrvatskoj stanje je alarmantnije. Broj aktivnih pušača među populacijom starijom od 15 godina 2010. godine bio je značajno viši – više od 30% ukupne odrasle populacije puši, a pretpostavlja se da će taj broj do 2025. g. rasti s obzirom na trend povećanja prevalencije pušenja, osobito među mlađom populacijom i ženama, i to unatoč preventivnim mjerama poskupljenja cigareta te javnozdravstvenim kampanjama o štetnosti pušenja. Cigaretni dim sadrži više od 7000 štetnih sastojaka, a istraživanjima je potvrđen karcinogeni potencijal za njih gotovo 70. Zna se da pušenje uzrokuje progresivni pad plućne funkcije (164). Nakon 25. godine života u nepušača se FEV<sub>1</sub> normalno smanjuje za 20-40 mL godišnje. U pušača osjetljivih na duhanski dim, FEV<sub>1</sub> se smanjuje 2-5x brže nego u onih koji su genetski manje osjetljivi na duhanski dim, čineći ih podložnijima razvoju bolesti dišnog sustava, a osobito KOPB-a (165). Klinički simptomi (zaduha, umor) razvijaju se kasno, kada plućna funkcija padne ispod granične vrijednosti (FEV<sub>1</sub> ispod 50% predviđene vrijednosti) dok se kašalj i iskašljaj u laika smatraju normalnim simptomima pušenja. Ipak, prestanak pušenja može usporiti propadanje plućne funkcije, ali samo na razinu približnu onoj u nepušača.

Tisuće supstanci koje su ili sastavni dio duhana ili nastaju kao produkti izgaranja pod visokom temperaturom se izravno inhaliraju u dišni sustav. Konačni učinak cigaretnog dima ovisi o okolišnim uvjetima, lokalnoj homeostazi, genetskoj predispoziciji i patološkim

stanjima (166). Udahnute štetne čestice iritiraju dišne putove i pluća. Kada pušač udahne te čestice, dišni sustav ih pokušava očistiti proizvodeći sluz i kašalj. Velik dio pušača kašlje i iskašljava sekret u ranim jutarnjim satima, što se događa iz više razloga. Normalno, cilije dišnog sustava odstranjuju štetne čestice iz pluća. No, pod stalnim utjecajem duhanskog dima cilije bivaju oštećene te se usporava njihov rad i odstranjivanje čestica te neke od čestica zaostaju u plućima i sluz se nakuplja u dišnim putovima. Dok pušač spava (i ne puši), neke cilije se uspiju oporaviti. Nakon buđenja pušač kašlje jer pluća pokušavaju odstraniti iritanse od dana prije. Cilije će u potpunosti prestati raditi nakon što su bile izložene pušenju dugo vremena. Ranojutarnji „pušački kašalj“ može biti rani znak KOPB-a.

Kompleksni upalni procesi i promjene u imunološkom sustavu ključni su u patogenezi bolesti povezanih s pušenjem: KOPB-om, karcinomom pluća, aterosklerozom... Glavni pogođeni sustav je respiratorni trakt. U epitelu bronha metaplastične i displastične promjene prati povišena ekspresija adhezivnih molekula i izlučivanje citokina sposobnih za stimulaciju imunoloških stanica. Kronična izloženost cigaretnom dimu uzrokuje povećanu proizvodnju metaloproteaza od strane makrofaga i proteolitičkih enzima od strane neutrofila koji uzrokuju uništenje alveolarnog zida. Povećanje apoptoze rezultira razaranjem plućnog tkiva i povećanjem stranog materijala u plućnom tkivu koji može igrati ulogu autoantigena te biti meta za citotoksično-supresorske stanice. Mnoge imunološke promjene u pušača nisu u potpunosti reverzibilne nakon prestanka pušenja. Nedavno istraživanje (167) otkrilo je 3 glavna stanična aktivacijska puta u plućima miševa i ljudi izloženih duhanskom dimu - odgovor na ksenobiotik-aril receptorsku aktivaciju, oksidativni stres i lipidno-fosfolipidnu degradaciju. U cigaretnom dimu su dokazano prisutni ksenobiotički spojevi (poliaromatski ugljikovodici), a aktivacija arilskih receptora povezana je s nastankom karcinoma (168). Uloga oksidativnog stresa je najranije proučavana u području izloženosti duhanskom dimu. Danas se zna da duhanski dim sadrži  $10^{15}$  slobodnih kisikovih radikala, reaktivnih aldehida i teških metala (169). Hidroliziranjem fosfolipida oslobađaju se promijenjene masne kiseline koje mogu aktivirati imunološke stanice i promovirati upalu (170).

Pušenje oštećuje brojne organe u tijelu te utječe na cjelokupno zdravlje pojedinca. Duhanski dim je zajednički čimbenik rizika za niz bolesti, uključujući koronarnu bolest srca, zatajenje srca i karcinom pluća. Komorbiditeti kao bolest plućnih arterija i pothranjenost izravno su uzrokovane KOPB-om, dok druge, kao što su sistemske venske tromboembolije, anksioznost, depresija, osteoporoza, pretilost, metabolički sindrom, dijabetes, poremećaj spavanja i anemija, nemaju očitu patofiziološku povezanost s KOPB-om. Zajednička karika

između većine tih izvanplućnih manifestacija je kronična sustavna upala. Sve ove bolesti potenciraju morbiditet KOPB-a, što dovodi do povećanja broja hospitalizacija i zdravstvenih troškova (171). Cigaretni dim je glavni okolišni čimbenik koji pridonosi razvoju KOPB-a, međutim epigenetska regulacija oksidativnih gena uključenih u patogenezu KOPB-a još uvijek je nerazjašnjena. Cigaretinim dimom inducirana hipermetilacija GCLC promotera povezana je sa započinjanjem i napredovanjem KOPB-a (172). Osim toga, pušenje povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara za 2-4 puta i 25 puta povećava rizik od nastanka karcinoma pluća u žena i muškaraca (173). Dokazano je da cigaretni dim promovira karcinogenezu u tijelu te može sudjelovati u nastanku ne samo karcinoma pluća, nego i karcinoma mjehura, cerviksa, debelog crijeva, jednjaka, jetre i bubrega. Žene koje puše teže ostaju trudne, a i povećan je rizik od prijevremenog poroda, ektopične trudnoće, sindroma iznenadne dječje smrti te češće rađaju djecu niske porođajne mase. Jednako tako, pušenje utječe na spermiju muškarca smanjujući njezinu kvalitetu što rezultira smanjenjem plodnosti. Osim toga, pušači imaju povećan rizik od nastanka osteoporoze, katarakte, šećerne bolesti i reumatoidnog artritisa.

Promjene normalne mikroflore dišnog sustava uzrokovane izlaganjem vanjskim čimbenicima kao što je pušenje imaju neosporan utjecaj na zdravlje domaćina, a predstavljaju i čimbenik rizika za kronična respiratorna oboljenja i infekcije dišnog sustava. Razumijevanje prirode i dinamike odnosa domaćin-patogen bitno je za razvoj učinkovitog liječenja. Štoviše, lijekovi usmjereni na liječenje kroničnih bolesti dišnog sustava trebaju uzeti u obzir mikrobiološku komponentu jer primjena ciljane terapije može utjecati pozitivno na uklanjanje patogena i napredovanje kronične bolesti (174).

Dugotrajno pušenje dokazano uzrokuje bronhalnu hiperreaktivnost i to putem pojačane ekscitabilnosti vagalnih živaca i posljedične povećane sinteze tahikinina u tim živcima. Pod utjecajem kronične upale, oslobađaju se upalni medijatori i oksidativni radikali koji djeluju stimulirajuće i nadražujuće na vagalne živce (175).

Prestanak pušenja ima značajnu trenutnu i dugoročnu zdravstvenu korist za pušače svih uzrasta. Prestanak pušenja poboljšava respiratorne simptome i bronhalnu hiperreaktivnost, sprječava ubrzan gubitak plućne funkcije, u svih pušača, sa ili bez KOPB-a. Iako su ranija istraživanja pokazala da pušenje uzrokuje karcinom pluća, dokazano je da pušači koji smanje količinu popušanih cigareta imaju značajno manji rizik od nastanka karcinoma pluća i smrtnost općenito. Povećani rizik od smrti zbog pušenja pada ubrzo nakon prestanka i nastavlja padati najmanje sljedećih 10-15 godina. Bivši pušači žive duže od aktivnih pušača, bez obzira na dob kada su prestali pušiti, iako je utjecaj odvikavanja na

smrtnost najveći ako se prestane pušiti u mlađoj životnoj dobi. Za pušače koji prestanu prije 35. godine, preživljenje je otprilike isto kao i za nepušače. Stopa smanjenja rizika obolijevanja mijenja se prestankom pušenja: za karcinom pluća rizik od obolijevanja pada za 30%-50% kroz 10 godina od prestanka za razliku od aktivnih pušača, iako rizik ostaje povišen čak i nakon 20 godina apstinencije. Odvikavanje je korisno u svakoj dobi, iako je prestanak prije 30. godine života značajno učinkovitiji u prevenciji karcinoma pluća. Rizik od karcinoma jednaka kroz 5 godina od prestanka smanjuje se za gotovo 50%. Rizik od srčanih bolesti opada mnogo brže nakon odvikavanje od pušenja. U roku od godinu dana smrtnost je prepolovljena, a unutar 15 godina apsolutni rizik obolijevanja gotovo isti kao u ljudi koji nikada nisu pušili. Prestanak pušenja također smanjuje rizik od smrti nakon moždanog udara i smrti od upale pluća i gripe (176). Neki istraživači ne podržavaju hipotezu smanjenja rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti i nastanka KOPB-a (177).

U KOPB-u su fibroza i gubitak alveolarnih dodataka vjerojatno nepovratni, što objašnjava zašto se  $FEV_1$  ne normalizira nakon prestanka pušenja u tih bolesnika. Nije točno potvrđeno da prestanak pušenja poboljšava ubrzani gubitak  $FEV_1$  što snažno ukazuje da prestanak pušenja pozitivno utječe na upalne i procese remodeliranja i pregradnje u plućima. Još uvijek se vode rasprave smanjuje li prestanak pušenja procese remodeliranja; ali se zasigurno zna da akutna upala napreduje, a što može biti odraz remodelirajućih procesa, a ne procesa stalnog oštećenja dišnih putova (178).

Aerosoli elektronskih cigareta sadržavaju propilen glikol, glicerol, različite druge štetne kemikalije i obično, nikotin. Propilenglikol i glicerol uzrokuju suhoću usta, iritaciju grla i suhi kašalj. Još uvijek su podaci o kratkoročnim učincima na zdravlje ograničeni, a ne postoje ni odgovarajući podaci o dugoročnim efektima. Korištenje elektronskih cigareta može biti povezano sa smanjenjem plućne funkcije. Elektronske cigarete mogu sadržavati manje štetnih stvari nego konvencionalne cigarete, iako je serumska razina nikotina jednaka kao u tradicionalnih cigareta. Neki dokazi sugeriraju da korištenje elektronskih cigareta može olakšati prestanak pušenja (179).

## 2. HIPOTEZA

Hipoteza disertacije je da se mjerenjem temperature izdaha te njezine promjene nakon popuštene cigarete može predvidjeti budući gubitak plućne funkcije te mogući razvoj KOPB-a.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### Glavni cilj:

1. utvrditi dijagnostičku vrijednost temperature izdaha kao neinvazivnog markera u dijagnostici osoba osjetljivih na duhanski dim.

#### Primarni ciljevi:

1. usporediti temperaturu izdaha u ispitanika pušača s rizikom za razvoj KOPB-a, a koji do sada nemaju postavljenu dijagnozu KOPB-a, kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade;
2. usporediti promjenu temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete u ispitanika pušača s rizikom za razvoj KOPB-a kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama;
3. utvrditi prediktivnost temperature izdaha za razvoj i progresiju bolesti.

#### Sekundarni ciljevi:

1. utvrditi povezanost temperature izdaha te promjene temperature izdaha s demografskim karakteristikama, navikom pušenja, respiratornim simptomima, fizikalnim nalazom, parametrima plućne funkcije, odgovorom na salbutamol, rezultatom 6-minutnog testa hoda, nalazom KKS te hs-CRP-a;
2. utvrditi prevalenciju pridruženih/pratećih bolesti u KOPB populaciji;
3. utvrditi prevalenciju različitih stupnjeva težine KOPB-a u ispitanika koji imaju povećani rizik od razvoja KOPB-a.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Doktorski rad učinjen je u sklopu studije „MARKO“ registrirane na <https://clinicaltrials.gov/> (Early Detection of COPD Patients in GOLD 0 (Smokers) Population (MARKO), broj: NCT01550679). Radi se o multicentričnoj prospektivnoj studiji praćenja kohorte ispitanika s rizikom za razvoj KOPB-a (u dobi od 40 do 65 godina uz pušački staž od najmanje 20 pušačkih godina („pack-years“)). Studija se provodi u 40-tak ordinacija obiteljske medicine te u 7 kliničkih središta na odjelima za plućne bolesti u Republici Hrvatskoj. Radi se o multicentričnoj prospektivnoj studiji praćenja kohorte ispitanika s rizikom za razvoj KOPB-a (u dobi od 40 do 65 godina uz pušački staž od najmanje 20 pušačkih godina (pack-years)). Studija je podijeljena u 2 faze. U prvoj fazi istraživanja kroz ordinacije liječnika obiteljske medicine uključeni su ispitanici s rizikom za razvoj KOPB-a, prema kriterijima za uključenje, u čijim ambulancama je ispitanicima izmjerena plućna funkcija koristeći COPD6. Nakon 2-4 tjedna od uključanja ispitanici su bili upućeni pulmologu gdje se prema dijagnostičkom protokolu provela obrada kako bi se isključila ili potvrdila eventualna dijagnoza (i stadij KOPB-a) prema važećim GOLD smjernicama. Na navedenoj posjeti pulmolog je proveo detaljniju obradu prema protokolu studije: uzeta je anamneza s detaljnim naglaskom na simptome KOPB-a (kronični kašalj, iskašljavanje te osjećaj nedostatka zraka), ispitanici su samostalno ispuniti 3 samoocjenka upitnika - upitnik o dišnim tegobama iz Studije europske zajednice o plućnom zdravlju II (ECRHS II - The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire), upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire) i test za ocjenu KOPB-a (CAT – COPD Assessment Test), utvrdilo se postojanje komorbiditeta te se proveo klinički pregled, laboratorijska obrada (KKS, hs-CRP), testovi plućne funkcije (spirometrija s bronhodilatacijskim testom, plućna funkcija s COPD6, 6-minutni test hoda uz saturaciju krvi kisikom – 6-MWT) i temperatura izdahnutnog zraka prije i nakon popušene cigarete s ciljem procjene osjetljivosti ispitanika na duhanski dim. Temeljem provedene obrade pulmolog je isključio ili potvrdio dijagnozu KOPB-a i ocijenio stupanj težine KOPB-a (prema postojećim GOLD smjernicama). U drugu fazu praćenja tijekom 2 godine uključili su se ispitanici bez postavljene dijagnoze KOPB-a te oni u stupnju GOLD 0 (simptomatski pušači ili bivši pušači s postbronhodilatatornim  $FEV_1/FVC \geq 0.7$ ) i GOLD I (postbronhodilatatorni  $FEV_1/FVC < 0.7$  uz  $FEV_1 \geq 80\%$  očekivanog). Svi ispitanici uključeni u drugu fazu praćenja su kod svog liječnika obiteljske medicine svakih 6 mjeseci



mjerili plućnu funkciju koristeći COPD6 te su ponovno bili procijenjeni od strane pulmologa nakon 2 godine kako bi se pratila progresija bolesti.

#### 4.2. Ispitanici

U studiju su prema kriterijima za uključivanje i neuključivanje u ordinacijama liječnika obiteljske medicine bili odabrani ispitanici koji su bili upućeni na detaljni pregled pulmologa. Za potrebe doktorske disertacije uključilo se 333 ispitanika aktivnih pušača (prema izračunu veličine uzorka) od kojih je dio praćen kroz 2 godine.

Kriteriji za progresiju bolesti:

1. ispitanik koji tijekom faze praćenja razvije KOPB (a bez početno utvrđene dijagnoze KOPB-a);
2. ispitanik koji promijeni stupanj težine KOPB-a (iz GOLD 0 u GOLD I ili iz GOLD I u GOLD II) na kraju faze praćenja;
3. ispitanik s povećanom godišnjom stopom gubitka plućne funkcije bez obzira na prethodni status KOPB-a (gubitak  $FEV_1 \geq 50$  mL/god.).

Kriteriji za uključivanje:

ispitanici u dobi od 40 do 65 godina uz pušački staž od najmanje 20 pušačkih godina („pack-years“), a koji u trenutku uključivanja nemaju postavljenu dijagnozu KOPB-a. Broj pušačkih godina je jednostavna metoda koja liječnicima omogućuje identifikaciju bolesnika pod najvećim rizikom za razvoj plućnih bolesti. Jedna pušačka godina računa se kao umnožak broja kutija cigareta (po kutiji 20 cigareta) popušanih u jednom danu s brojem godina koje ispitanik puši (20 popušanih cigareta po danu tijekom jedne godine su 1 pušačka godina) (180). Ispitanici su bili pregledani te se utvrdila moguća dijagnoza KOPB-a uz kategorizaciju težine bolesti. U drugu fazu praćenja tijekom 2 godine uključili su se ispitanici bez postavljene dijagnoze te oni u stupnju GOLD 0 (simptomatski pušači ili bivši pušači s postbronhodilatatornim  $FEV_1/FVC \geq 0.7$ ) i GOLD I (postbronhodilatatorni  $FEV_1/FVC < 0.7$  uz  $FEV_1 \geq 80\%$  očekivanog).

Kriteriji za neuključivanje:

(a) ako se liječe zbog bilo koje klinički relevantne kronične bolesti (kardiovaskularna, cerebrovaskularna, dijabetes, hepatitis, nefropatija, kronična dijaliza, sustavni poremećaj, karcinom), a koja značajno utječe na kvalitetu života;

- (b) ako su na imunosupresivnoj terapiji;
- (c) ako su imali značajne akutne respiratorne bolesti (pneumonija, TBC, influenza, rinosinusitis) u posljednja 4 tjedna;
- (d) ako su bili hospitalizirani u posljednja 3 mjeseca;
- (e) ako su imali infarkt miokarda, moždani udar ili prolazni ishemijski poremećaj u posljednjih 6 mjeseci;
- (f) ako se liječe zbog astme;
- (g) ako nisu u mogućnosti izvesti dijagnostički protokol.

#### 4.3. Metode

Pri incijalnom posjetu kod pulmologa, a nakon potpisivanja informiranog pristanka te uključivanja od strane LOM-a, provela se detaljna obrada ispitanika: anamneza (uz komorbiditete) i klinički pregled, potom su ispitanici samostalno ispunili 3 samoocjenska upitnika - upitnik o dišnim tegobama iz Studije europske zajednice o plućnom zdravlju II (ECRHS II - The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire), upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire) i test za ocjenu KOPB-a (CAT – COPD Assessment Test), nakon čega je učinjena laboratorijska obrada (KKS, hs-CRP), testovi plućne funkcije (spirometrija s bronhodilatacijskim testom, plućna funkcija s COPD6, 6-minutni test hoda uz saturaciju krvi kisikom – 6-MWT) te se izmjerila temperatura izdahnutnog zraka prije i nakon popušene cigarete. U svakom trenutku tijekom ispunjavanja mogli su postaviti pitanja o eventualnim nejasnoćama.

#### Anamneza i klinički pregled

Na prvom pregledu pulmologa ispitaniku se uzela detaljna osobna anamneza s naglaskom na respiratorne tegobe i glavne simptome KOPB-a: kašalj, kronično iskašljavanje i osjećaj nedostatka zraka. Osjećaj nedostatka zraka stupnjevan je prema mMRC (87, 88) ljestvici koja se široko koristi zbog jednostavnosti i kratkoće – riječ je o 5-bodovnoj ljestvici (0-4) koja stupnjuje jedino težinu dispneje pri čemu je ispitanik označio tvrdnju koja odgovara njegovim simptomima (Tablica 1.2).

Uz to, ispitanici su i drugi simptomi koji mogu ukazivati na KOPB: noćna buđenja, bol u prsima i nedostatak energije. Bolesnici su pitani o pušačkom statusu, s posebnim osvrtom na duljinu trajanja i količinu popušanih cigareta. S obzirom na važnost diferencijalne dijagnoze KOPB-a i astme, bolesnici su pitani za atopijski status te prisutnost piskanja u prsima pomoću

upitnika o dišnim tegobama (ECRHS II upitnik – The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire). On je napravljen u sklopu Studije europske zajednice o plućnom zdravlju II (181) u svrhu utvrđivanja učestalosti i čimbenika rizika za razvoj alergijskih bolesti, atopije i brzog gubitka plućne funkcije (astma i KOPB) u odraslih osoba srednje životne dobi koje žive u Europi. Upitnik se sastoji od pitanja o simptomima i povijesti bolesti, zanimanju, alergenima i drugim čimbenicima rizika u životnom okruženju, zagađenju zraka, lijekovima i korištenju zdravstvenih usluga, uz dodatna pitanja namijenjena ženama s obzirom na menstruacijski ciklus (Prilog 2.). Ispitanici su ga ispunjavali samostalno uz mogućnost pitanja oko nejasnoća. Osim toga, utvrdila se prisutnost pridruženih kroničnih bolesti kao i korištenje kronične terapije.

Učinjen je klinički pregled s auskultacijom pluća uz razlikovanje šuma disanja prema intenzitetu (uredan/oslabljen), ekspirija s obzirom na duljinu trajanja (uredan, produljen) te prisutnosti bronhalnih šumova (da/ne). Osim toga, izmjerila se vrijednosti arterijskog krvnog tlaka te pulsa sjedeći.

#### Mjerenje plućne funkcije korištenjem uređaja Vitalograf COPD6

COPD6 (72) je uređaj koji otkriva bolesnike s rizikom za razvoj KOPB-a u presimptomatskoj fazi te time omogućuje ranu intervenciju i poboljšava klinički ishod. Uređaj omogućuje brzo, jednostavno i točno otkrivanje KOPB-a bez rizika za lažno negativne rezultate, prikazujući vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u 1. i 6. sekundi ( $FEV_1$ ,  $FEV_6$ ), omjer i % očekivane vrijednosti, indeks opstrukcije ( $FEV_1/FEV_6$ ) te starost pluća u godinama. Na temelju izmjerenih parametara, uređaj klasificira bolesnike s obzirom na GOLD smjernice od I-IV stadija KOPB-a isključujući one s normalnim  $FEV_1$  vrijednostima i omogućujući time fokusiranje na one koji imaju najveću vjerojatnost razvoja KOPB-a. Uređaj mjeri omjer  $FEV_1/FEV_6$  kao zamjenu za omjer  $FEV_1/FVC$  (nužan za dijagnosticiranje KOPB-a) uz pretpostavku da je u slučaju manjih opstruktivnih smetnji  $FEV_6$  prihvatljiva zamjena za forsirani vitalni kapacitet (FVC) u dijagnostici opstrukcije u odraslih (71). Forsirani ekspiratorni volumen u 6 sekundi ( $FEV_6$ ) je lakše utvrdljiv parametar, manje varijabilnosti koji omogućuje pojednostavljenje spirometrije i poboljšanje dijagnoze opstrukcije. Zbog dokazane dijagnostičke vrijednosti razvijeni su prenosivi elektronički uređaji koji omogućuju rano otkrivanje osobito u nespecijaliziranim centrima (182-185). U istraživanju se koristio uređaj COPD6 4000 tvrtke Vitalograph Inc, USA.

### Spirometrija s bronhodilatacijskim testom

Spirometrija je standardna neinvazivna metoda mjerenja plućne funkcije. Mjere se plućni volumeni i kapaciteti te protok zraka, a dobiveni se rezultati uspoređuju s referentnim vrijednostima koje ovise o spolu, dobi, visini i težini tijela. Plućna funkcija ispitanika izmjerila se standardnom metodom spirometrije na spirometru MasterScreen – Jäger, Viasys Healthcare, u skladu sa službenom preporukom Europske zajednice za čelik i ugljen Europskog respiratornog društva (186, 187). Mjereni su spirometrijski parametri koji ukazuju na opstruktivne smetnje ventilacije, a to su: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi (FEV<sub>1</sub>), vršni ekspiracijski protok (PEF) – izraženi u L i L/min i kao % očekivane vrijednosti te odnos forsiranog ekspiracijskog volumena i vitalnog kapaciteta (Tiffeneau index) izražen u postotku. Prema GOLD smjericama, bronhodilatacijski test učinjen je udisanjem kratkodjelujućeg inhalacijskog bronhodilatatora (400 µg salbutamola) te se ponovilo mjerenje plućne funkcije nakon 20 minuta. Test se smatrao pozitivnim uz povećanje FEV<sub>1</sub> za  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  mL (188).

### 6-minutni test hoda uz mjerenje saturacije krvi kisikom (6-minute walk test – 6-MWT)

To je praktičan i jednostavan test koji služi za procjenu funkcionalnog kapaciteta vježbanja. Test se prema pravilima izveo u hodniku duljine 30 metara i mjerila se udaljenost koju ispitanik prohoda po ravnoj, tvrdoj podlozi u razdoblju od 6 minuta. Pulsnim oksimetrom mjerila se saturacija krvi kisikom (SaO<sub>2</sub>) i frekvencija pulsa prije i nakon izvođenja testa. Vrijeme izvođenja testa mjerilo se štopericom u sekundama, a udaljenost koju ispitanik prohoda izražena je u metrima. Test je važan zato što ocjenjuje globalni i integrirani odgovor svih sustava koji su uključeni tijekom vježbanja, uključujući respiratorni i kardiovaskularni sustav, sustavnu i perifernu cirkulaciju, neuromuskularne jedinice i metabolizam mišića. Ovaj test ocjenjuje submaksimalnu razinu funkcionalnog kapaciteta, na kojoj se obavlja većina svakodnevnih fizičkih aktivnosti (189-193). Bolesnici su na početku i na kraju testa ocijenili stupanj osjećaja nedostatka zraka (194) i vlastiti doživljaj umora (195) prema BORG-ovim ljestvicama (Tablica 4.1. i Tablica 4.2.).

Tablica 4.1. BORG-ova ljestvica osjećaja nedostatka zraka

BORGOVA LJESTVICA OSJEĆAJA NEDOSTATKA ZRAKA	
0	Bez osjećaja nedostatka zraka
0.5	Jedva uočljiv osjećaj nedostatka zraka
1	Vrlo blag osjećaj nedostatka zraka
2	Blag osjećaj nedostatka zraka
3	Umjeren osjećaj nedostatka zraka
4	Malo teži osjećaj nedostatka zraka
5	
6	Teški osjećaj nedostatka zraka
7	
8	Izrazit osjećaj nedostatka zraka
9	Ekstremno težak osjećaj nedostatka zraka
10	Maksimalni osjećaj nedostatka zraka

Tablica 4.2. BORG-ova ljestvica umora

BORGOVA LJESTVICA UMORA	
1	
2	Uopće nisam umoran
3	
4	Malo sam umoram
5	
6	Umoran sam
7	
8	Zaista sam umoran
9	
10	Strašno sam umoran, ne mogu se pomaknuti

### Temperatura izdahnutog zraka

Kao posljedica upale i remodeliranja/destrukcije dišnih putova nastaju promjene u protoku krvi kroz bronhalni sustav što utječe na temperaturu izdahnutog zraka. Istraživanjima je dokazano da temperatura izdahnutog zraka („exhaled breathe temperature“ – EBT) može poslužiti kao individualna mjera fluktuirajućih promjena u ravnoteži tih procesa. Mjerila se temperatura izdahnutog zraka prije i nakon popušene cigarete pomoću X-halo uređaja, Delmedica Investments, Singapur. To je jednostavan uređaj kod kojeg se zrak udahnut kroz nos izdiše kroz usta izravno u uređaj tijekom jedne do pet minuta dok se ne postigne stabilna temperatura izdaha pri čemu je smanjen utjecaj vanjskih faktora i načina disanja na temperaturu izdahnutog zraka (196-199).

### Biomarkeri krvi

Uzorak periferne krvi (1 epruveta, 5 ml) jednokratno je uzet od ispitanika ujutro natašte te je u kliničkom laboratoriju učinjena kompletna krvna slika i visoko osjetljiv C-reaktivni protein. Analiza uzoraka učinjena je na Odjelu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek na analizatoru Siemens BCS XP.

### Upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire)

Riječ je o standardiziranom upitniku koji je dizajniran s ciljem procjene koliki utjecaj opstruktivna bolest dišnih putova ima na cjelokupno zdravlje bolesnika, kolike su bolesnikove smetnje s disanjem i o tome kako one ometaju njegov svakodnevni život te utječu na kvalitetu života (200-202). Upitnik je podijeljen u 2 dijela (3 komponente) – 1. dio ispituje učestalost i težinu simptoma bolesnika, a 2. dio aktivnosti koje uzrokuju ili je njihovo obavljanje onemogućeno u punom opsegu zbog zaduhe te utjecaj bolesti na socijalni život i psihološke poteškoće zbog same bolesti. Zbroj bodova je od 0 do 100, a viši rezultati su indikator veće onemogućenosti bolesnika (Prilog 1.). Ispitanici su ga ispunjavali samostalno uz mogućnost pitanja oko nejasnoća.

### Test za ocjenu KOPB-a (CAT – COPD Assessment Test)

To je test kojim se procjenjuje cjelokupni utjecaj kronične opstruktivne bolesti na zdravstveno stanje bolesnika. Sastoji se od 8 pitanja, a ispitanik svaku tvrdnju označuje s 0–5 (Tablica 4.3.).

Tablica 4.3. Test za ocjenu KOPB-a

Nikada ne kašljem.	0 1 2 3 4 5	Stalno kašljem.
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima.	0 1 2 3 4 5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta.
Uopće ne osjećam stezanje u prsnom košu.	0 1 2 3 4 5	Osjećam jako stezanje u prsnom košu.
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama, ne nedostaje mi zraka.	0 1 2 3 4 5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama, jako mi nedostaje zraka.
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti.	0 1 2 3 4 5	Vrlo sam ograničen u obavljanju kućanskih aktivnosti.
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest.	0 1 2 3 4 5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti.
Čvrsto spavam.	0 1 2 3 4 5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti.
Imam puno energije.	0 1 2 3 4 5	Uopće nemam energije.

Opis ocjena: 0= nema simptoma, 1= lakog stupnja, 2= umjerenog stupnja, 3= srednje teškog stupnja, 4= teškog stupnja, 5= najtežeg stupnja, max. broj bodova: 40.

Sve vrijednosti iznad 20 bodova ukazuju na značajni utjecaj simptoma kronične opstruktivne plućne bolesti na tjelesno i mentalno funkcioniranje oboljelog (47). Ispitanici su ga ispunjavali samostalno uz mogućnost pitanja oko nejasnoća.

#### 4.4. Statistička obrada podataka

Potrebna veličina uzorka od najmanje 138 ispitanika aktivnih pušača (115 bez progresije bolesti te 23 s progresijom bolesti) koji će biti praćeni kroz 2 godine izračunata je na temelju pilot istraživanja kojim je procijenjena učestalost novo dijagnosticiranog KOPB-a

u tijeku 2 godine od 20% uz prosječnu (SD) promjenu temperature izdaha od 0.03°C (2.07°C) u skupini koja nema progresiju bolesti u odnosu na prosječnu (SD) promjenu od 1.36°C (2.07°C) u skupini s progresijom bolesti uz statističku snagu od 80% te dvostrani  $\alpha=0.05$ . Brojčani podatci su iskazani aritmetičkom sredinom (AS) i standardnom devijacijom (SD), a podatci skupovnih pokazatelja iskazani brojem i udjelom u postocima. Normalnost raspodjele brojčanih podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Razlike u raspodjeli između skupina za skupovne pokazatelje usporedile su se hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, a vrijednosti brojčanih podataka Studentovim t-testom ili analizom varijance. Za višestruke usporedbe koristila se Bonferroni korekcija. Povezanost pojedinih varijabli utvrdila se korištenjem univarijatne i multivarijatne regresijske analize. ROC analizom utvrđena je dijagnostička vrijednost (specifičnost, senzitivnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost) temperature izdaha za predikciju progresije KOPB-a. Statistička obrada podataka provedena je u statističkom programskom paketu Statistica verzija 12 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). Statistički značajnima smatrani su rezultati usporedbi i povezanosti uz razinu značajnosti  $p<0.05$ .



## 5. REZULTATI

U istraživanju je bilo uključeno ukupno 333 ispitanika (190 žena i 143 muškarca) u dobi od 40-78 godina. Žene su bile prosječne dobi (SD) 51.4 (7.2) godine, a muškarci 51.7 (9.2) godina ( $p=0.740$ ) uz prosječni pušački staž od 31.8 (13.6) odnosno 43.4 (19.1) pušačkih godina ( $p<0.001$ ). Demografske karakteristike ispitanika i parametri plućne funkcije prikazani su u Tablicama 5.1., 5.2. i 5.3.

Njih 176 (52.9%) imalo je jednu ili više pridruženih bolesti, a 159 (47.7%) je uzimalo jedan ili više lijekova kao kroničnu terapiju. Od toga njih 44 (13.2%) je imalo neku alergijsku bolest ili manifestaciju, ali ne astmu. Atopiju ili astmu u obitelji imalo je 57 (17.1%) odnosno 58 (17.4%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika njih 205 (61.6%) imalo je respiratorne tegobe, od čega 109 (32.7%) piskanje, 205 (61.6%) kašalj, 156 (46.8%) iskašljavanje, a 25 (7.5%) noćna buđenja. Njih 42 (12.6%) imalo je bol u prsima, a 104 (31.2%) nedostatak energije. U fizikalnom nalazu 125 (37.5%) imalo je oslabljen šum disanja, 38 (11.4%) produžen ekspirij, a 56 (16.8%) bronhitičke šumove.

Od ukupnog broja ispitanika njih 129 (38.7%) se moglo klasificirati kao KOPB stadij GOLD 0 (simptomatski pušači uz  $FEV_1/FVC \geq 0.70$ ), 27 (8.1%) kao KOPB stadij GOLD I ( $FEV_1/FVC < 0.70$  uz  $FEV_1 \geq 80\%$  očekivanog) te 19 (5.7%) kao stadij GOLD II.

Iz Tablice 5.1. vidljivo je da su muškarci imali statistički značajno veći BMI ( $p=0.001$ ) uz prisutnu pretilost ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) u većine svih ispitanika (64.2%), značajno viši sistolički ( $p<0.001$ ) i dijastolički krvni tlak ( $p<0.001$ ) uz ujednačenu srčanu frekvenciju u mirovanju ( $p=0.361$ ).

Iz Tablice 5.2. je vidljivo da su muškarci imali statistički značajno niži  $FEV_6$  kao % očekivane vrijednosti ( $p=0.001$ ), granično niži  $FEV_1/FEV_6$  te  $FEV_1$  kao % očekivane vrijednosti ( $p=0.049$ ,  $p=0.053$ ) uz usporedivu starost pluća ( $p=0.175$ ).

Tablica 5.1. Demografske karakteristike ispitanika (N=333)

<b>Varijabla*</b>	<b>Žene (n=190)</b>	<b>Muškarci (n=143)</b>	<b>Svi (N=333)</b>	<b>Statistika</b>
<b>Dob (god)</b>	51.4±7.2	51.7±9.2	51.6±8.1	t=0.332; p=0.740
<b>TV<sup>†</sup> (cm)</b>	166.3±6.3	179.7±7.5	172.0±9.5	t=17.668; p<0.001
<b>TM<sup>‡</sup> (kg)</b>	72.4±14.2	89.4±13.6	79.7±16.3	t=11.020; p<0.001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.14±4.75	27.69±3.76	26.81±4.42	t=3.203; p=0.001
<b>Broj pušačkih godina („pack-years“)</b>	31.8±13.6	43.4±19.1	36.8±17.1	t=6.457; p<0.001
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>	126±13	131±15	128±14	t=2.824; p=0.005
<b>Dijastolički tlak (mmHg)</b>	79±8	83±9	80±9	t=4.047; p<0.001
<b>Srčana frekvencija (min<sup>-1</sup>)</b>	78±13	79±11	78±12	t=0.915; p=0.361

\* vrijednosti svih varijabli su prikazane kao aritmetička sredina±standardna devijacija;

<sup>†</sup>tjelesna visina; <sup>‡</sup>tjelesna masa

Tablica 5.2. Parametri plućne funkcije mjereni COPD6 uređajem (N=333)

<b>Varijabla*</b>	<b>Žene (n=190)</b>	<b>Muškarci (n=143)</b>	<b>Svi (N=333)</b>	<b>Statistika</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	2.59±0.51	3.47±0.73	2.95±0.75	t=12.496; p<0.001
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	95.87±15.19	92.34±16.60	94.41±15.86	t=1.941; p=0.053
<b>FEV<sub>6</sub> (L)</b>	3.26±0.94	4.31±0.85	3.70±1.72	t=5.522; p<0.001
<b>FEV<sub>6</sub> (%)</b>	98.75±15.03	92.96±14.29	96.37±14.98	t=3.401; p=0.001
<b>FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub></b>	0.83±0.10	0.81±0.10	0.82±0.10	t=1.974; p=0.049
<b>FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> (%)</b>	96.76±13.30	100.29±15.72	98.21±14.42	t=2.132; p=0.034
<b>Starost pluća (god)</b>	58.5±13.2	60.7±15.1	59.4±14.1	t=1.359; p=0.175

\* vrijednosti svih varijabli su prikazane kao aritmetička sredina±standardna devijacija

Iz Tablice 5.3. je vidljivo da su ispitanici imali plućnu funkciju prosječno u granicama normale bez znakova opstruktivnih smetnji ventilacije (FVC >100% očekivane vrijednosti, FEV<sub>1</sub> >100% očekivane vrijednosti, FEV<sub>1</sub>/FVC >70%) te da na primjenu bronhodilatatora nije izmjereno klinički značajno poboljšanje (FVC, 0.15%; FEV<sub>1</sub>, 2.67%). U muškaraca je izmjerena statistički značajno lošija plućna funkcija, iako i dalje u granicama normale. Postbronhodilatatorni FEV<sub>1</sub>, FVC i FEV<sub>1</sub>/FVC bili su statistički značajno niži u muškaraca (p=0.031, p<0.001, p=0.004; susljedno). Izmjereno poboljšanje nakon bronhodilatatora je bilo usporedivo za oba spola (FVC, p=0.733; FEV<sub>1</sub>, p=0.368). Iako je očekivano hodna pruga u 6-MWT bila statistički značajno duža u muškaraca (458 prema 426 m; p=0.001), rezultat 6-MWT kao postotak od referentne vrijednosti je bio statistički značajno manji u muškaraca (64.46 prema 70.67 %; p=0.001).

Tablica 5.3. Parametri plućne funkcije mjereni spirometrijom uz bronhodilatatorni test te rezultati 6-MWT (N=333)

Varijabla*	Žene (n=190)	Muškarci (n=143)	Svi (N=333)	Statistika
FVC <sup>†</sup> (%)	113.42±16.27	105.09±14.07	109.89±15.90	t=4.863; p<0.001
FEV <sub>1</sub> <sup>‡</sup> (%)	102.32±15.89	99.37±14.99	101.07±15.56	t=1.710; p=0.088
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>§</sup> (%)	77.25±7.21	75.58±7.37	76.54±7.31	t=2.057; p=0.040
PB <sup>  </sup> FVC (%)	113.01±14.78	105.00±12.93	109.60±14.55	t=5.064; p<0.001
PB FEV <sub>1</sub> (%)	104.58±15.89	100.81±14.91	102.98±15.57	t=2.164; p=0.031
PB FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78.97±6.18	76.85±7.12	78.06±6.67	t=2.865; p=0.004
Δ <sup>¶</sup> PB FVC (%)	0.04±6.27	0.30±5.65	0.15±6.00	t=0.341; p=0.733
ΔPB FEV <sub>1</sub> (%)	2.92±5.26	2.33±5.42	2.67±5.33	t=0.901; p=0.368
6-MWT <sup>**</sup> (m)	426±76	458±100	440±88	t=3.212; p=0.001
6-MWT (%)	70.67±12.57	64.46±13.63	68.06±13.37	t=4.092; p<0.005

\*vrijednosti svih varijabli su prikazane kao aritmetička sredina±standardna devijacija; <sup>†</sup>forsirani vitalni kapacitet izražen kao % od očekivane vrijednosti; <sup>‡</sup>forsirani ekspiratorni volumen u prvom sekundi izražen kao % od očekivane vrijednosti; <sup>§</sup>vrijednost FEV<sub>1</sub>/FVC kao apsolutna vrijednost omjera izražena u %; <sup>||</sup>postbronhodilatatorna vrijednost; <sup>¶</sup>promjena parametra nakon primjene bronhodilatatora izražena kao % od vrijednosti prije bronhodilatatora; \*\*6-minutni test hoda

U Tablici 5.4. prikazani su nalazi KKS i hs-CRP-a, a u Tablici 5.5. rezultati CAT i SGRQ upitnika u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade. Iz Tablice 5.4. je vidljivo da su vrijednosti svih mjerenih parametara (broj leukocita, eritrocita, hematokrit, koncentracija hemoglobina i razina hs-CRP) najviši u skupini s KOPB-om stupnja težine II prema GOLD smjernicama. Statistički značajna razlika među skupinama je utvrđena za hematokrit (p=0.005; ANOVA) te za koncentraciju hemoglobina (p=0.010; ANOVA), dok za broj leukocita i eritrocita nije utvrđena statistički značajna razlika (p=0.771, p=0.202; ANOVA). Iako prosječne vrijednosti hs-CRP-a vidljivo rastu sa stupnjem težine bolesti (od 2.745 mg/L u asimptomatskih pušača

do 7.980 mg/L u bolesnika s KOPB-a GOLD II stupnja težine) zbog značajne varijabilnosti izmjerenih vrijednosti u svim skupinama razlike nisu dosegle statističku značajnost ( $p=0.075$ ; ANOVA).

Tablica 5.4. Nalaz biomarkera iz krvi (KKS i hs-CRP) u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333)

Varijabla	Svi (N=333)	KLASIFIKACIJA KOPB-a				Statistika <sup>‡</sup>
		AP* (n=158)	GOLD 0 (n=129)	GOLD I (n=27)	GOLD II (n=19)	
<b>Leukociti</b>	8.26±1.97	8.20±1.96	8.35±1.94	8.15±2.39	8.71±1.60	p=0.771
<b>Eritrociti</b>	4.68±0.43	4.63±0.40	4.73±0.46	4.64±0.40	4.82±0.40	p=0.202
<b>Hematokrit</b>	0.426±0.050	0.415±0.033	0.435±0.066	0.425±0.035	0.445±0.033	p=0.005
<b>Hemoglobin</b>	142.6±13.3	139.8±12.7	144.3±13.6	141.9±12.1	149.2±13.1	p=0.010
<b>hs-CRP<sup>†</sup></b>	3.799±5.814	2.745±2.616	4.410±7.770	4.300±4.023	7.980±9.708	p=0.075

\*asimptomatski pušači; <sup>†</sup>C reaktivni protein; <sup>‡</sup>statistička značajnost testirana je analizom varijance (ANOVA)

Iz Tablice 5.5. je vidljivo da se rezultati CAT i SGRQ upitnika statistički značajno razlikuju u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade ( $p<0.001$  za sve) s time da se najlošiji rezultat bilježi u skupini najtežih bolesnika (KOPB GOLD II). Dodatno je vidljivo da CAT upitnik značajno razlikuje samo asimptomatske pušače od ostalih skupina. Također je vidljivo da su rezultati oba upitnika za skupine GOLD 0 (simptomatski pušači) i GOLD I usporedivi za oba testa i sve domene SGRQ testa.

Tablica 5.5. Rezultati CAT i SGRQ upitnika u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333)

Varijabla	Svi (N=333)	KLASIFIKACIJA KOPB-a				Statistika <sup>††</sup>
		AP* (n=158)	GOLD 0 (n=129)	GOLD I (n=27)	GOLD II (n=19)	
CAT <sup>†</sup>	9.9±7.3	7.2±6.1	12.0±7.5	12.6±8.4	12.3±5.8	p<0.001
SGRQ <sup>‡</sup> SS <sup>§</sup>	20.9±19.1	13.2±14.5	27.4±19.8	26.2±21.6	31.5±20.0	p<0.001
SGRQ AS <sup>  </sup>	23.2±19.7	18.5±17.0	26.8±21.5	27.0±21.0	32.3±17.2	p=0.001
SGRQ IS <sup>¶</sup>	8.0±10.8	4.1±7.0	11.4±12.9	11.0±12.5	12.3±8.1	p<0.001
SGRQ TS <sup>**</sup>	14.8±12.6	10.0±9.6	18.7±13.8	18.3±14.3	21.5±9.9	p<0.001

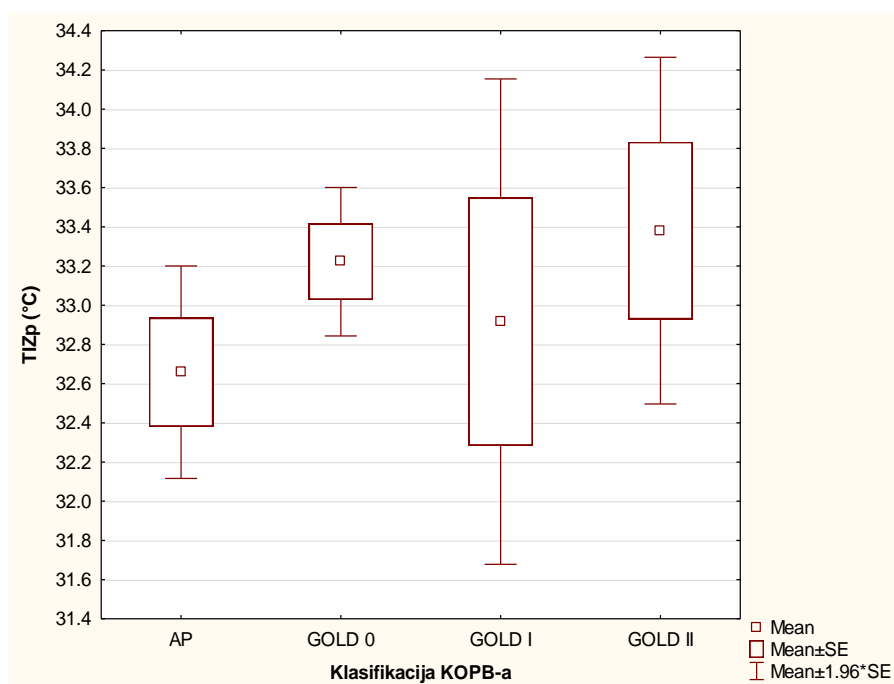
\*asimptomatski pušači; †test za ocjenu KOPB-a; ‡upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem; §skor simptoma; ||skor aktivnosti; ¶skor učinka; \*\*ukupni skor; ††statistička značajnost testirana je analizom varijance (ANOVA)

U Tablici 5.6. te na Slikama 5.1., 5.2. i 5.3. prikazani su rezultati mjerenja temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete te promjena temperature izdaha između ta dva navedena mjerenja u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade. Iz Tablice 5.6. i na Slikama 5.1.-5.3. je vidljivo da iako postoji tendencija povećanja temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete s povećanjem stupnja težine bolesti zbog značajnog preklapanja vrijednosti ne postoji statistički značajna razlika među skupinama za temperaturu izdaha prije (p=0.381; ANOVA), nakon popušene cigarete (p=0.712; ANOVA) te promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete (p=0.782; ANOVA).

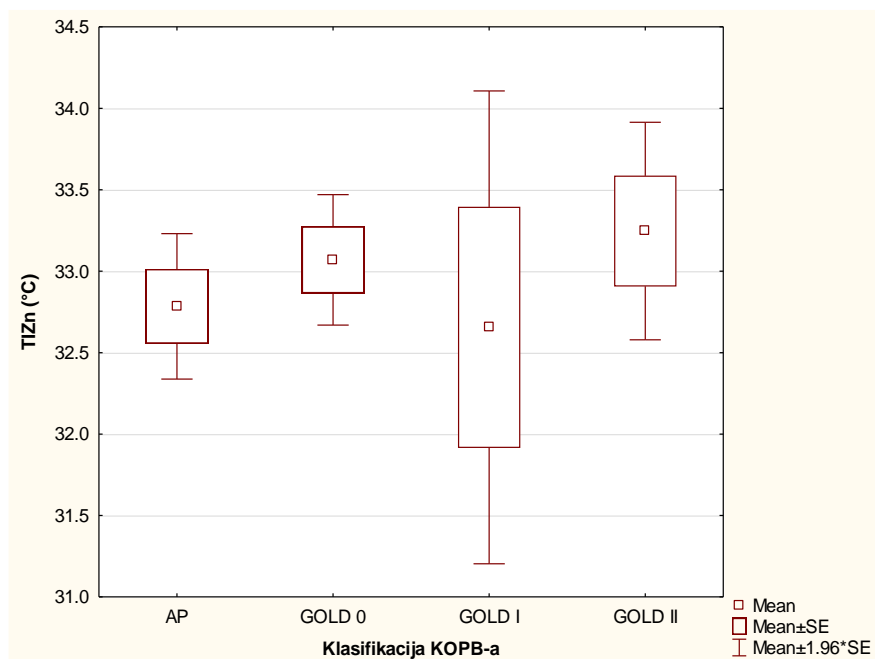
Tablica 5.6. Temperatura izdaha te promjena temperature izdaha nakon popuštene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333)

Varijabla	Svi (N=333)	KLASIFIKACIJA KOPB-a				Statistika <sup>  </sup>
		AP* (n=158)	GOLD 0 (n=129)	GOLD I (n=27)	GOLD II (n=19)	
TIZp <sup>†</sup> (°C)	32.95±2.90	32.66±3.43	33.22±2.19	32.92±3.28	33.38±1.97	p=0.381
TIZn <sup>‡</sup> (°C)	32.93±2.52	32.78±2.68	33.07±2.28	32.66±3.55	33.25±1.45	p=0.712
ΔTIZ <sup>§</sup> (°C)	-0.03±1.47	0.07±1.79	-0.11±1.16	-0.16±1.18	-0.05±1.17	p=0.782

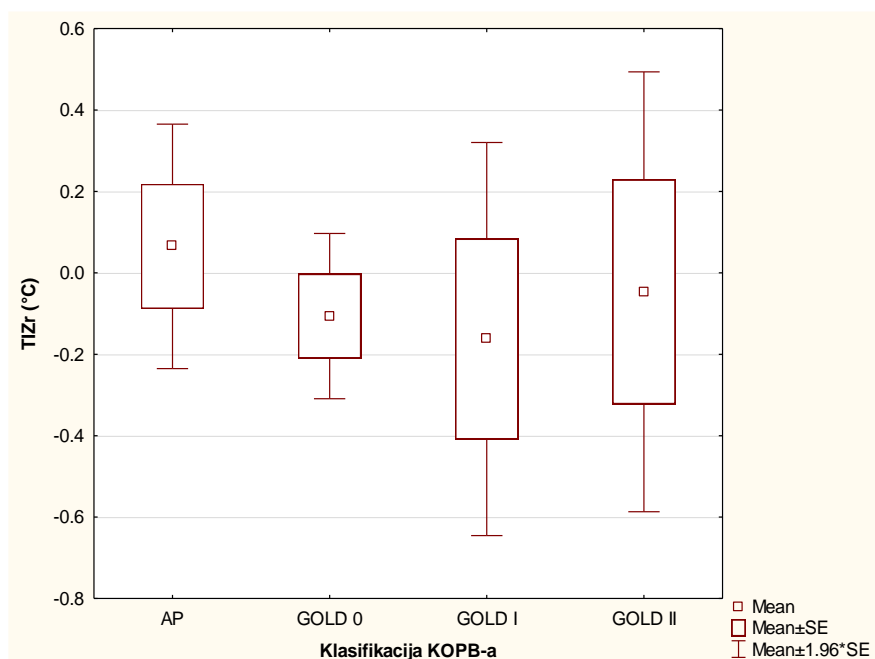
\*asimptomatski pušači; <sup>†</sup>temperatura izdaha prije cigarete; <sup>‡</sup>temperatura izdaha nakon cigarete; <sup>§</sup>promjena temperature nakon popuštene cigarete; <sup>||</sup>statistička značajnost testirana je analizom varijance (ANOVA)



Slika 5.1. Temperatura izdaha prije popuštene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333); AP – asimptomatski pušači, TIZp – temperatura izdaha prije popuštene cigarete, p=0.381 – ANOVA.



Slika 5.2. Temperatura izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333); AP – asimptomatski pušači, TIZn – temperatura izdaha nakon popušene cigarete,  $p=0.712$  – ANOVA.



Slika 5.3. Promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (N=333); AP – asimptomatski pušači, TIZr – promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete,  $p=0.782$  – ANOVA.



U Tablicama 5.7. i 5.8. su prikazani demografski parametri, postbronhodilatatorne vrijednosti parametara plućne funkcije te gubitak plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>) nakon 2 godine u odnosu na početno mjerenje (kod ulaska u studiju) u ispitanika koji su završili dvogodišnje praćenje (n=146). Iz Tablice 5.7. je vidljivo da su ispitanici bili očekivano 2 godine stariji te da su imali statistički značajno niži FVC (p<0.001) i FEV<sub>1</sub> (p<0.001) uz neznatno bolju vrijednost FEV<sub>1</sub>/FVC (p=0.008). Iz Tablice 5.8. je vidljivo da je gubitak plućne funkcije (FEV<sub>1</sub> izražen kao ml/god. te kao % od početne vrijednosti) bio najveći u skupini bolesnika s KOPB GOLD I, ali navedene razlike nisu bile statistički značajne (p=0.180, p=0.240; ANOVA). Prosječni gubitak plućne funkcije (ml/god.) bio je veći u svim skupinama nego očekivani u zdravih nepušača (<50 ml/god.).

Tablica 5.7. Usporedba demografskih parametara i postbronhodilatatornih vrijednosti parametara plućne funkcije u ispitanika koji su praćeni 2 godine (početna mjerenja : kontrolna nakon 2 godine) (n=146)

Varijabla	Početno mjerenje	Kontrolno (nakon 2 god)	Statistika
<b>Dob (god)</b>	53.1±6.5	55.3±6.5	t=71.873; p<0.001
<b>TV* (cm)</b>	172.3±10.0	172.3±10.0	t=0.616; p=0.539
<b>TM† (kg)</b>	79.1±15.4	79.2±16.4	t=0.393; p=0.695
<b>BMI‡ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.51±3.88	26.54±4.25	t=0.147; p=0.883
<b>PB§ FVC¶ (L)</b>	4.18±1.12	3.90±1.04	t=9.443; p<0.001
<b>PB FEV<sub>1</sub>¶ (L)</b>	3.17±0.82	2.99±0.75	t=8.899; p<0.001
<b>PB FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	76.2±6.1	77.3±6.6	t=2.671; p=0.008
<b>PB FEV<sub>1</sub> (%)</b>	101.21±13.80	96.95±14.14	t=5.455; p<0.001

\*tjelesna visina; †tjelesna masa; ‡indeks tjelesne mase; §postbronhodilatatorna vrijednost; ¶forsirani vitalni kapacitet; ¶forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

Tablica 5.8. Gubitak plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>) tijekom 2 godine u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama (N=146)

Varijabla	Svi (N=146)	KLASIFIKACIJA KOPB-a			Statistika <sup>‡</sup>
		AP* (n=93)	GOLD 0 (n=31)	GOLD I (n=22)	
<b>Gubitak FEV<sub>1</sub><sup>†</sup> (ml/god)</b>	78±111	80±106	65±110	126±119	p=0.180
<b>Gubitak FEV<sub>1</sub> (%)</b>	2.23±3.54	2.24±3.22	2.20±3.75	3.70±3.27	p=0.240

\* asimptomatski pušači; † forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; ‡ statistička značajnost testirana je analizom varijance (ANOVA)

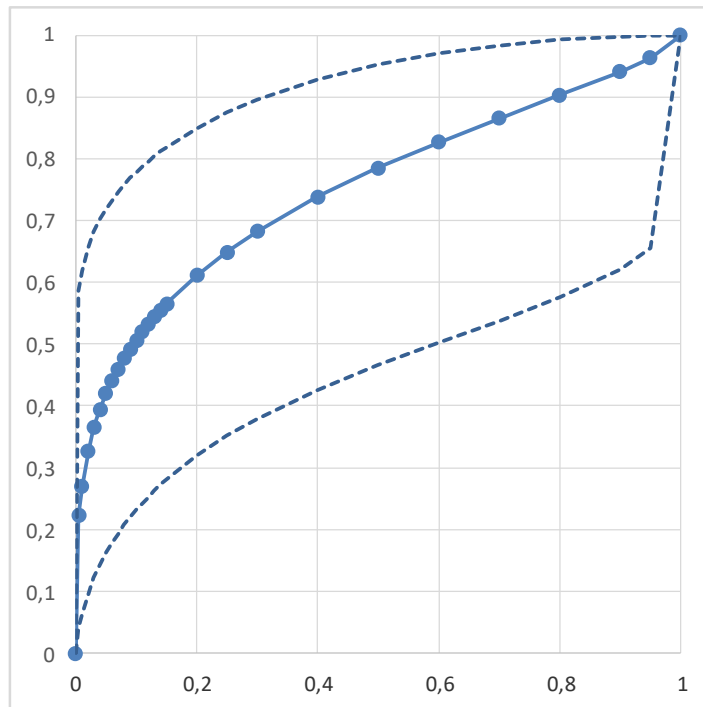
U Tablici 5.9 su prikazani podaci vezani uz predikciju razvoja bolesti te su uspoređene vrijednosti temperature izdaha prije te nakon popušene cigarete te promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u ispitanika s progresijom (novodijagnosticirani KOPB; novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a; gubitak postbronhodilatatorne vrijednosti FEV<sub>1</sub> veći od 50 ml/god.) i onih bez progresije bolesti tijekom praćenja od 2 godine. Iz Tablice je vidljivo da je promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete statistički značajno razlikovala sve tri kategorije progresije bolesti (p<0.001, p<0.001 te p=0.047; susljedno) dok je razlika za temperaturu izdaha prije popušene cigarete bila statistički značajna za novodijagnosticirani KOPB te za novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a (p<0.001 za oboje).

Tablica 5.9. Temperatura izdaha i promjena temperature izdaha u odnosu na progresiju bolesti tijekom 2 godine (N=146)

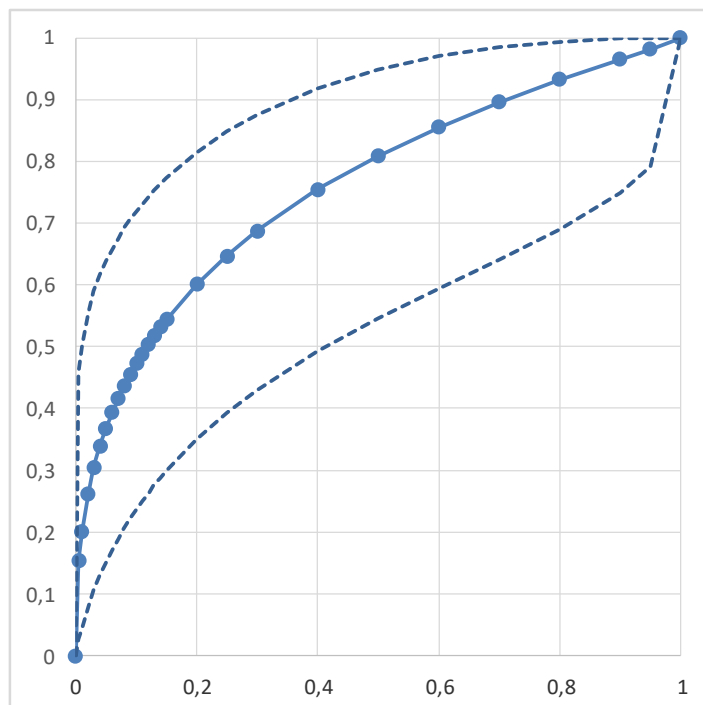
		<b>TIZ<sub>p</sub></b> *	<b>TIZ<sub>n</sub></b> †	<b>ΔTIZ</b> ‡
<b>Novo dijagnosticirani KOPB</b>	NE (n=138)	33.15±2.89	33.02±2.56	-0.17±1.38
	DA (n=8)	28.97±6.95	31.43±4.12	2.46±3.71
<b>Statistika</b>		p<0.001	p=0.104	p<0.001
<b>Progresija bolesti</b>	NE (n=135)	33.19±2.87	33.02±2.56	-0.21±1.35
	DA (n=11)	29.90±6.05	31.87±3.73	2.14±3.27
<b>Statistika</b>		p<0.001	p=0.174	p<0.001
<b>Gubitak FEV<sub>1</sub><sup>§</sup>&gt;50 mL/god</b>	NE (n=84)	33.23±2.83	33.05±2.50	-0.27±1.39
	DA (n=62)	32.56±3.95	32.78±2.98	0.37±2.08
<b>Statistika</b>		p=0.247	p=0.588	p=0.047

\*temperatura izdaha prije cigarete; †temperatura izdaha nakon cigarete; ‡promjena temperature nakon popušene cigarete; §forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

Provedena ROC analiza za promjenu temperature izdaha nakon popušene cigarete utvrdila je da je za razlikovanje novodijagnosticiranog KOPB-a (Slika 5.4.) AUC bio 0.751 (SE, 0.112) te da je uz graničnu vrijednost promjene od 0.2°C imala osjetljivost od 62.5%, specifičnost od 73.7%, PPV od 13.9% i NPV od 96.7%. ROC analiza promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete utvrdila je da je za razlikovanje progresije bolesti (novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a, Slika 5.5.) AUC bio 0.759 (SE, 0.087) te uz istovjetnu graničnu vrijednost promjene od 0.2°C imala osjetljivost od 63.6%, specifičnost od 73.7%, PPV od 18.4% i NPV od 95.6%. ROC analiza za promjenu temperature izdaha nakon popušene cigarete utvrdila je da je za razlikovanje povećanog gubitka plućne funkcije AUC bila samo 0.445.



Slika 5.4. ROC krivulja za prediktivnost promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete za novo dijagnosticirani KOPB nakon 2 godine praćenja; AUC=0.751 (SE, 0.112).



Slika 5.5. ROC krivulja za prediktivnost promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete za progresiju bolesti (novo dijagnosticirani KOPB + povećanje stupnja težine KOPB-a) nakon 2 godine praćenja; AUC=0.759 (SE, 0.087).

Testiranje povezanosti temperature izdaha prije (TIZp) i nakon (TIZn) popuštene cigarete te promjene temperature izdaha nakon popuštene cigarete ( $\Delta$ TIZ) nije utvrdilo statistički značajnu povezanost s kategorijskim varijablama (spol, respiratorni simptomi, fizikalni nalaz;  $p > 0.05$  za sve varijable). Povezanost temperature izdaha prije i nakon popuštene cigarete te promjene temperature izdaha nakon popuštene cigarete s kontinuiranim varijablama (dob, antropometrija, pušačka navika, plućna funkcija, odgovor na bronhodilatator/salbutamol, rezultat 6-MWT, biomarkeri iz krvi) pokazala je izrazito nisku razinu povezanosti ( $r^2 < 0.044$  za sve testirane varijable), a statistički značajnu povezanost samo sa slijedećim varijablama: dob (TIZp,  $r = -0.162$ ,  $p = 0.003$ ; TIZn,  $r = -0.182$ ,  $p = 0.001$ ), PEF (TIZp,  $r = -0.162$ ,  $p = 0.003$ ; TIZn,  $r = -0.180$ ,  $p = 0.002$ ), 6-MWT kao % od očekivane vrijednosti (TIZp,  $r = -0.127$ ,  $p = 0.027$ ; TIZn,  $r = -0.141$ ,  $p = 0.018$ ), broj leukocita (TIZp,  $r = 0.182$ ,  $p = 0.002$ ; TIZn,  $r = 0.201$ ,  $p = 0.001$ ), SGRQ skor simptoma ( $\Delta$ TIZ,  $r = -0.124$ ,  $p = 0.031$ ), SGRQ skor aktivnosti ( $\Delta$ TIZ,  $r = -0.139$ ,  $p = 0.016$ ) te SGRQ ukupni skor ( $\Delta$ TIZ,  $r = -0.146$ ,  $p = 0.012$ ).

Multivarijatnom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna povezanost temperature izdaha prije i nakon popuštene cigarete te promjene temperature izdaha nakon popuštene cigarete s više varijabli, ali je ukupna razina povezanosti za pojedine pokazatelje temperature izdaha (TIZp, TIZn i  $\Delta$ TIZ) bila na razini vrlo blage biološke povezanosti ( $R^2 < 0.12$  za sve tri varijable). U Tablicama 5.10., 5.11. i 5.12. prikazani su rezultati multivarijatne regresijske analize za TIZp, TIZn i  $\Delta$ TIZ. Iz Tablice 5.10. je vidljivo da je temperatura izdaha prije popuštene cigarete statistički značajno bila povezana s brojem leukocita, plućnom funkcijom (PEF, FEV<sub>1</sub> i postbronhodilatacijski FEV<sub>1</sub>) te dobi ispitanika uz R za model od 0.329 ( $p < 0.001$ ). Iz Tablice 5.11. je vidljivo da je temperatura izdaha nakon popuštene cigarete statistički značajno bila povezana s istim varijablama kao i temperatura izdaha prije popuštene cigarete: s brojem leukocita, plućnom funkcijom (PEF, FEV<sub>1</sub> i postbronhodilatacijski FEV<sub>1</sub>) te dobi ispitanika uz R za model od 0.342 ( $p < 0.001$ ). Iz Tablice 5.12. je vidljivo da je promjena temperature izdaha nakon popuštene cigarete statistički značajno bila povezana s ukupnim skorom SGRQ, CAT skorom te granično s hematokritom uz R za model od 0.248 ( $p = 0.004$ ).

Tablica 5.10. Multivarijatna regresijska analiza za temperaturu izdaha prije (TIZp) popušene cigarete (N=333)

	Zavisna varijabla: TIZp*				
	R=0.329, R <sup>2</sup> =0.108, F=5.858, p<0.001				
	<b>Beta</b>	<b>Beta SE</b>	<b>B</b>	<b>B SE</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Intercept</b>			34.028	1.819	0.000
<b>Broj leukocita</b>	0.164	0.0612	0.242	0.090	0.008
<b>PEF<sup>†</sup> (L/min)</b>	0.234	0.0849	0.342	0.124	0.006
<b>Dob (god)</b>	-0.205	0.0673	-0.073	0.024	0.003
<b>PB<sup>‡</sup> FEV<sub>1</sub> (L)</b>	-0.959	0.3549	-3.530	1.307	0.007
<b>FEV<sub>1</sub><sup>§</sup> (L)</b>	0.805	0.3546	3.009	1.325	0.024

\*temperatura izdaha prije cigarete; <sup>†</sup>vršni ekspiratorni protok; <sup>‡</sup>postbronhodilatatorna vrijednost; <sup>§</sup>forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

Tablica 5.11. Multivarijatna regresijska analiza za temperaturu izdaha nakon (TIZn) popušene cigarete (N=333)

	Zavisna varijabla: TIZn*				
	R=0.342, R <sup>2</sup> =0.117, F=6.400, p<0.001				
	<b>Beta</b>	<b>Beta SE</b>	<b>B</b>	<b>B SE</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Intercept</b>			33.782	1.572	0.000
<b>Broj leukocita</b>	0.182	0.061	0.234	0.078	0.003
<b>PEF<sup>†</sup> (L/min)</b>	0.275	0.084	0.349	0.107	0.001
<b>Dob (god)</b>	-0.215	0.067	-0.067	0.021	0.002
<b>PB<sup>‡</sup> FEV<sub>1</sub><sup>§</sup> (L)</b>	-0.748	0.353	-2.391	1.130	0.035
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	0.560	0.353	1.818	1.145	0.114

\*temperatura izdaha nakon cigarete; <sup>†</sup>vršni ekspiratorni protok; <sup>‡</sup>postbronhodilatatorna vrijednost; <sup>§</sup>forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

Tablica 5.12. Multivarijatna regresijska analiza za promjenu temperature izdaha ( $\Delta TIZ$ ) nakon popuštene cigarete (N=333)

	Zavisna varijabla: $\Delta TIZ^*$				
	R=0.248, R <sup>2</sup> =0.062, F=3.972, p=0.004				
	<b>Beta</b>	<b>Beta SE</b>	<b>B</b>	<b>B SE</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Intercept</b>			-1.346	0.801	0.094
<b>SGRQ<sup>†</sup> TS<sup>‡</sup></b>	-0.305	0.085	-0.035	0.010	0.000
<b>CAT<sup>§</sup></b>	0.210	0.084	0.043	0.017	0.014
<b>Hematokrit</b>	0.118	0.064	3.476	1.888	0.067

\*promjena temperature nakon popuštene cigarete; <sup>†</sup>upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem; <sup>‡</sup>ukupni skor; <sup>§</sup>test za ocjenu KOPB-a

## 6. RASPRAVA

Pušenje je najznačajniji pojedinačni uzrok smrti i invalidnosti u razvijenim zemljama. Prevalencija pušenja raste diljem svijeta i pušenje postaje jedna od najvećih prijetnji za sadašnje i buduće svjetsko zdravlje (176). Pušenje oštećuje brojne organe u tijelu te utječe na zdravlje pojedinca u cjelini. Duhanski dim je zajednički čimbenik rizika za niz bolesti, međutim nejasno je zašto samo pojedinci razvijaju bolest pod utjecajem duhanskog dima. Dobro je poznata činjenica da ne razvijaju svi pušači KOPB, sugerirajući da postoji genetska ili epigenetska podloga bolesti čineći pojedince osjetljivijima na duhanski dim i podložnijima razvoju bolesti dišnog sustava (203). Nizozemska skupina autora nedavno je provela istraživanje o osjetljivosti osoba mlađe životne dobi na duhanski dim, a njihovi rezultati pokazuju da već u ranijoj životnoj dobi, između 18. i 45. godine života, osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na KOPB, drugačije reagiraju na duhanski dim. Takvi (epi)genetski predisponirani, na duhanski dim osjetljivi pojedinci, imaju drugačiji proteinski odgovor serpinB3 i uteroglobin proteina, koji imaju važnu ulogu u početnom nastanku KOPB-a (204). Kasni razvoj simptoma bolesti dišnog sustava u KOPB-u, kada već nastupi oštećenje ciljnog organa, prouzročio je potrebu za ranijim otkrivanjem bolesti. Simptomi i gubitak kvalitete života nastaju puno ranije nego klinički relevantne spirometrijske promjene zbog čega postoji potreba za novom jednostavnom metodom koja će omogućiti otkrivanje bolesnika u najranijoj fazi bolesti. Otkrivanje bolesti u toj fazi najkorisnije je za bolesnika jer prevenira napredovanje bolesti i omogućava dulji i kvalitetniji život.

S obzirom na ranije izneseni problem kasnog otkrivanja KOPB-a, glavni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi dijagnostičku vrijednost temperature izdaha kao mogućeg neinvazivnog markera u dijagnostici osoba osjetljivih na duhanski dim, što u širem smislu može značiti otkrivanje KOPB-a u najranijem stadiju bolesti, prije nego nastupi značajno oštećenje pluća (po mogućnosti u fazi funkcionalnih promjena). Temperatura izdaha se nedavno počela proučavati kao neinvazivna mjera upale u dišnim putovima djece i odraslih (154, 205-208). Razlika u temperaturi izdaha koja je uočena u osoba koje se liječe zbog astme u odnosu na zdrave ispitanike shvaćena je kao jasan indikator upale dišnih putova, dok su istodobno aksilarna i temperatura uha bile usporedive među skupinama što potvrđuje da se radi o mogućem markeru lokalne upale (197). U našem istraživanju se koristila metoda mjerenja temperature izdaha na maksimalnom pragu stabilizacije uz spontano disanje pomoću X-halo uređaja. Kod te metode, bolesnik normalno diše tijekom 1-5 minuta, udišući zrak kroz nos i izravno ga izdišući u uređaj, dok se ne postigne stabilna temperatura. Takvim načinom



mjerenja na izdahnuti zrak ne utječu frekvencija ni način disanja (135, 209-211). Tijekom prvih istraživanja u kojima se koristila ova metoda važan problem je bila pouzdanost mjerenja. Istraživanja su pokazala da unos hrane, zagađenje zraka, inhalacijski lijekovi, infekcije te neki komorbiditeti mogu u različitoj mjeri utjecati na vrijednost temperature izdaha (196). Međutim, novijim uređajima je maksimalno smanjen utjecaj vanjskih faktora (temperature okoline, vlažosti i tlaka zraka), za razliku od metode mjerenja temperature izdaha pomoću jednokratnog izdaha na koju utječu i temperatura okoline i volumen pluća (197, 212). Prethodnim istraživanjima dokazano je da X-halo uređaj mjeri temperaturu izdaha s točnošću od 0.03 °C, uz mogućnost pogreške <2% te da je unutarnji koeficijent povezanosti 0.99 (197, 213). Od početka razvijanja metode mjerenja temperature izdaha razvijano je i modificirano nekoliko uređaja za mjerenje, a posljednjih godina uređaji su doživjeli značajne promjene. Sada se prednost daje malim, prijenosnim uređajima koje bolesnik sam može koristiti, čime se smanjilo vrijeme potrebno za mjerenje te se poboljšala ponovljivost testa.

S obzirom na glavni cilj istraživanja, provedena analiza je utvrdila da je promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u inicijalnoj procjeni mogla razlikovati ispitanike koji su *de novo* (novodijagnosticirani KOPB) razvili bolest nakon 2 godine praćenja, uz graničnu vrijednost promjene od 0.2°C, uz osjetljivost od 62.5%, specifičnost od 73.7%, PPV od 13.9% i NPV od 96.7%. Osim toga, promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u inicijalnoj procjeni mogla je razlikovati ispitanike s progresijom bolesti (novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a nakon 2 godine), uz istovjetnu graničnu vrijednost promjene temperature uz osjetljivost od 63.6%, specifičnost od 73.7%, PPV od 18.4% i NPV od 95.6%. Dobiveni rezultati pokazuju da mjerenje temperature izdaha i promjene temperature izdaha može u osrednjoj mjeri razlikovati pojedince koji će razviti KOPB od zdravih pušača te u istoj mjeri razlikovati progresiju bolesti u bolesnika s KOPB-om. Za dijagnozu KOPB-a „zlatni standard“ je još uvijek spirometrijsko testiranje. Schneider i suradnici su proveli istraživanje o osjetljivosti i specifičnosti spirometrije za dijagnozu KOPB-a u ordinacijama liječnika obiteljske medicine (214). Prema njihovim rezultatima, spirometrija je osjetljivija i specifičnija metoda otkrivanja KOPB-a nego temperatura izdaha, međutim naši rezultati pokazuju da je metoda mjerenja temperature izdaha dovoljno osjetljiva i specifična za razlikovanje pojedinaca osjetljivih na duhanski dim. Visoka negativna prediktivna vrijednost daje liječniku sigurnost da pojedinci s rizikom za razvoj KOPB-a i negativnim testom temperature izdaha nemaju osjetljivost na duhanski dim u smislu razvitka i progresije KOPB-a. Analiza promjene temperature izdaha nakon popušene

cigarete utvrdila je da test na individualnoj razini ne raspoznaje temeljem promjene temperature izdaha one s povećanim gubitkom plućne funkcije od ostalih.

Temperatura izdaha prvotno se proučavala zajedno s FeNO testom, i to na području astme, uz pretpostavku da su oba neinvazivna testa odraz upale u dišnim putovima. Dušični oksid pozitivno utječe na povećanje bronhalnog protoka krvi, prvenstveno kroz regulaciju vazomotornog tonusa, što je potvrđeno povezanošću između viših FeNO vrijednosti i povećanog bronhalnog protoka krvi (139). Prvotna istraživanja su pokazala da temperatura izdaha dobro korelira s FeNO vrijednostima i bronhalnim protokom krvi, iako su kasnije istraživanja pokazala da zbog promjena u debljini bronhalnog zida i povećanja količine sekreta to ne mora uvijek biti točno (149, 152, 205, 207, 215). Međutim, dok FeNO test mjeri isključivo eozinofilnu upalu, temperatura izdaha može pružiti vrijedne informacije o brojnim opstruktivnim bolestima dišnog sustava (216). Primjerice, temperatura izdaha može biti izrazito niska u uznapredovalim stadijima kroničnih bolesti dišnog sustava, u kojima FeNO test nema nikakvu vrijednost, što je vrlo važno u primjenjivosti same metode. Dakle, naoko slične neinvazivne metode mogu se međusobno koristiti u razlikovanju upale dišnih putova od propadanja/remodeliranja plućnog tkiva (152, 215). Mjerenje temperature izdaha tijekom dobre kontrole bolesti može poslužiti kao referentna točka u procjeni početka upalne egzacerbacije kratkoročno gledano ili za procjenu napredovanja propadanja tkiva dugoročno gledano (217). Peroni i suradnici su u nedavnom istraživanju pokazali da nakon 6-minutnog vježbanja na pokretnom sagu dolazi do povećanja srednje vršne temperature izdaha za 0.4 °C od osnovne vrijednosti u djece astmatičara. To povećanje temperature izdaha je koreliralo s maksimalnim padom FEV<sub>1</sub>, osobito u onih koji nisu bili liječeni inhalacijskim kortikosteroidima. Taj podatak, zajedno s činjenicom da nije dokazana nikakva povezanost između početne temperature izdaha i pada FEV<sub>1</sub>, podupire hipotezu da je temperatura izdaha dobar kombinirani biomarker koji se može koristiti za monitoriranje upale u dišnom sustavu, kao i za remodeliranje krvnih žila (218). Svensson i suradnici su proučavali povišenje temperature izdaha odmah nakon vježbanja u bolesnika oboljelih od astme te zdravih kontrolnih ispitanika. S obzirom na rezultat da temperatura izdaha ostaje povišena i 60 minuta nakon vježbanja samo u bolesnika čiji je FEV<sub>1</sub> nakon vježbanja pao >10%, zaključili su da produljeno povišenje temperature izdaha može biti povezano s trajnom upalom u bolesnika s bronhokonstrikcijom izazvano vježbanjem (219).

Pifferi i suradnici su pokušali pomoću matematičkog modela tijekom različitih faza mjerenja temperature izdaha odvojiti bolesnike s astmom od zdrave kontrole. Rezultati

pokazuju da srednja vrijednost temperature izdaha u platu ekspirija bolje diskriminira bolesnike nego sama razlika temperature izdaha, a na temelju hipoteze da krajnji izdah najbolje odražava stupanj upale u malim dišnim putovima gdje je ventilacija otežana čak i tijekom perioda dobre kontrole bolesti (220). Tu hipotezu podržavaju i neki drugi istraživači (213).

Ukoliko pretpostavimo da je toplina (lat. calor) jedan od glavnih znakova upalnog procesa, jednako možemo pretpostaviti da temperatura može biti mogući marker upalnih procesa u dišnim putovima. Hipotetski, u astmi upala u dišnim putovima uzrokuje porast temperature izdahnutnog zraka pomoću povećane vaskularnosti i bronhalnog protoka krvi (152, 217). Zbog upalnih promjena u svojoj strukturi i funkciji, bronhalne krvne žile se šire, povećavaju i razmnožavaju opskrbljujući krvlju upalne stanice u kronično upaljenim tkivima (221). Na taj način upala u dišnim putovima može biti odgovorna za povećani bronhalni protok krvi i povećanu temperaturu izdaha u bolesnika s astmom. Mikrovaskularna proliferacija u bronhalnoj sluznici jedna je od ključnih značajki remodeliranja dišnih putova i povezana je sa stupnjem težine bolesti te može biti djelomično osjetljiva na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima (222-224).

Brojne studije su pokušale proučiti mehanizam nastanka KOPB-a, no vaskulaturi dišnih putova kao potencijalnom uzročniku se posvećivalo premalo pažnje, vjerojatno zbog činjenice da je izuzetno teško izmjeriti bronhalni protok krvi. Značajne patohistološke promjene u vidu zadebljanja glatkih mišića, povećanja broja i veličine žlijezda u stijenci dišnih putova, skvamozne i mukozne metaplazije te destrukcije parenhima pogađaju dišne putove oboljelih od KOPB-a što može izravno mijenjati debljinu zida dišnih putova te utjecati na izmjenu topline (150). Ovisno o fenotipskom obliku KOPB-a, novija istraživanja dokazuju smanjenje vaskularnosti bronha zbog sužavanja ili obliteracije intrapulmonalnih bronhalnih arterija sa smanjenjem grananja arterija prema pleuri, iako stalna prisutnost upale dišnih putova uzrokuje vaskularnu proliferaciju, što se u pojedinim fenotipovima, i vjerojatno u početnoj fazi KOPB-a, i događa (136-140). Klinička obilježja tipična za KOPB, kao hipoksija, hiperkapnija i plućna hipertenzija, mogu utjecati na perifernu hemodinamiku. S obzirom na stalnu upalu i strukturne promjene dišnih putova, bronhalni protok krvi u bolesnika s KOPB-om je promijenjen i ovisi o ravnoteži između proupalnih medijatora i sniženog bronhalnog protoka krvi. Brojni izlučeni proupalni medijatori (histamin, bradikinin (143), prostaglandini (144), neuropeptidi osjetnih živaca (145), adenzin (225), čimbenik aktivacije trombocita (146), dušični oksid (226, 227) doprinose vazodilataciji dok smanjena

bronhalna vaskularnost uslijed hiperinflacije pluća (149), vazokonstriktivnog učinka endotelina (148) i manjka čimbenika rasta endotela (149) reducira bronhalni krvotok. Paredi je u svom istraživanju postavio istu hipotezu prema kojoj u bolesnika oboljelih od KOPB-a dolazi do sporijeg porasta temperature izdaha nego u zdravih ispitanika, a zbog izmijenjenog protoka krvi u bronhalnoj cirkulaciji u bolesnika s KOPB-om što značajno utječe na porast temperature izdaha (151). On smatra da su promjene u volumenu krvi u dišnim putovima odraz fluktuacija u intratorakalnoj izmjeni temperature, dok čak i izrazito povećanje protoka krvi u plućnoj cirkulaciji ne utječe na temperaturu struje zraka u dišnim putovima (228). Taj podatak ukazuje da je bronhalni protok krvi, a ne plućna cirkulacija, glavni u izmjeni temperature u dišnim putovima. Nadalje, promjene u bronhalnom protoku krvi mogu mijenjati odgovor dišnih putova i temperaturu potvrđujući da bronhalna cirkulacija kontrolira temperaturu zračne struje i doprinosi sužavanju dišnih putova (229). Osim toga, promjene temperature uzrokuju bronhokonstrikciju koja se može prevenirati reducirajući mukoznu opskrbu krvlju pomoću inhalacijskih vazokonstriktora, što je jasna naznaka da su temperatura dišnih putova i bronhalni protok krvi povezani (229, 230). Toj hipotezi su se suprotstavili McCafferty i Innes koji smatraju da je Paredi u istraživanju napravio nekoliko grešaka (231). Prvenstveno, smatraju da, s obzirom da su ispitanici u istraživanju udisali topao sobni zrak na niskim protocima, u tim uvjetima bronhalna cirkulacija ne doprinosi značajno izmjeni temperature, a nadalje im zamjeraju da u mjerenje nisu uključili vlažnost izdahnutog zraka što ipak daje važnu informaciju o ravnoteži između temperature izdahnutog zraka i isparavanja sluznice. Smanjena promjena temperature izdaha izravno odražava promjene u bronhalnom protoku krvi i izmjeni topline. U jednom istraživanju, debljina zida bronha i prisutnost sekreta u dišnim putovima definirani su kao glavni uzročnici slabije izmjene topline u bronhima te je zaključeno da bolesnici s KOPB-om mogu imati normalan protok krvi u bronhima, ali smanjenu izmjenu topline (129). Dosadašnja istraživanja su pokazala da je promjena temperature izdaha smanjena u ispitanika s KOPB-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ispitanika možda zbog hipersekrecije mukusa ili zbog remodeliranja bronhalnog tkiva i reduciranih krvnih žila (151). To sugerira, a podatak da se promjena temperature izdaha povećava nakon inhalacije vazodilatatora (npr. salbutamola), potvrđuje činjenicu smanjene vaskularnosti bronha u bolesnika s KOPB-om za razliku od bolesnika s astmom (152, 153). Osobito je važan podatak o sporijem porastu i kraćem trajanju porasta temperature izdaha nakon inhalacije vazodilatatora u bolesnika s KOPB-om za razliku od zdravih kontrolnih ispitanika što govori u prilog smanjenoj vaskularnosti bronha i slabijoj reaktivnosti bronhalnih krvnih žila. Prosječna srednja temperatura izdaha u našem istraživanju iznosi

32.95±2.90°C, što je sukladno nekim drugim sličnim istraživanjima (156, 232, 233). Prema rezultatima našeg istraživanja, nakon provedene dijagnostičke obrade i kategorizacije bolesnika prema GOLD smjernicama, temperatura izdaha ima tendenciju povećanja s povećanjem stupnja težine bolesti, i to između kategorija asimptomatskih pušača i ispitanika s GOLD 0 stupnjem težine, te između ispitanika sa stupnjem težine KOPB-a I i II. Čini se da napredovanjem upale u dišnim putovima nastaje porast temperature izdahnutnog zraka zbog povećane vaskularnosti i bronhalnog protoka krvi uslijed početno upalno promijenjenih bronha. Ipak, razlika nije bila statistički značajna, vjerojatno zbog značajnog preklapanja vrijednosti koje mogu biti posljedica značajne fenotipske i endotipske raznolikosti bolesnika s KOPB-om.

Nedavno je skupina istraživača objavila rad u kojem su dokazali da je temperatura izdaha viša u bolesnika oboljelih od karcinoma ne-malih stanica pluća (234), bez obzira na rani pušački status oboljelih. Činjenica je da su većina oboljelih od karcinoma pluća pušači i da duhanski dim značajno utječe na barem jedan od mehanizama uključenih u porast temperature izdaha, a što je najčešće kronična upala dišnih putova. Ipak, činjenica da je temperatura izdaha viša u bolesnika oboljelih od karcinoma ne-malih stanica pluća nego u kontrolnoj skupini navodi nas na mišljenje da pušenje nije jedini čimbenik koji utječe na temperaturu izdaha u tih bolesnika, nego da i karcinogeneza sama, vjerojatno kroz neoangiogenezu utječe na temperaturu izdaha. Osim toga, temperatura izdaha pokazala se višom u uznapredovalim stadijima karcinoma, što također podupire teoriju pojačane neoangiogeneze u proširenoj bolesti. Nasuprot tome, u djece s bronhopulmonalnom displazijom zabilježena je značajno niža temperatura izdaha nego u djece oboljele od astme, s tendencijom pada prema zdravoj kontrolnoj skupini (235). Vjerojatni mehanizam u bronhopulmonalnoj displaziji su anatomske promjene građe pluća uslijed zadebljanja glatkih mišića i stanjenja zidova dišnih putova što remeti izmjenu temperature. Osim toga, temperatura izdaha niža je u žena nego u muškaraca što se može se objasniti različitim hormonskim profilom.

Hipotetski, pretpostavili smo da bi napredovanjem težine KOPB-a i značajnijim remodeliranjem bronha u kasnim fazama bolesti temperatura izdaha i promjena temperature bile snižene. Zbog toga smo pokušali utvrditi prediktivnost temperature izdaha za razvoj i progresiju bolesti. Prema rezultatima našeg istraživanja, nakon 2-godišnjeg praćenja ispitanika, temperatura izdaha prije popuštene cigarete te promjena temperature izdaha nakon popuštene cigarete mjereni pri inicijalnoj procjeni mogu statistički značajno razlikovati

bolesnike s budućom progresijom bolesti u smislu novodijagnosticiranog KOPB-a te promjene stupnja težine KOPB-a. Rezultati se podudaraju s postavljenom hipotezom.

KOPB je prema definiciji bolest koja se može spriječiti i uspješno liječiti, a rana dijagnoza sprječava i odgađa napredovanje bolesti. Duhanski dim, kao kompleksna mješavina više od 7000 različitih kemijskih sastojaka, za većinu kojih je dokazana štetnost, smatra se najvažnijim uzročnikom KOPB-a (236). Dim cigarete sastoji se od 2 faze: čestične faze i faze plina. Duhanski dim u čestičnoj fazi sadrži  $>10^{17}$ /g slobodnih radikala, dok faza plina  $>10^{15}$  slobodnih radikala po udahu (237). Štetni radikali čestične faze su dugotrajniji – životni poluvijek iznosi im od nekoliko sati do nekoliko mjeseci, dok radikali plinske faze traju samo nekoliko sekundi (237-239). Duhanski dim sadrži dokazane karcinogene uključujući benzopirene, policikličke aromatske ugljikovodike i duhan specifične nitrozamine koji aktiviraju nikotinske acetilkolinске receptore uzrokujući proliferaciju stanica. Većina tih spojeva pokazuje svoje genotoksične učinke tvorbom promijenjenih deoksiribonukleinskih spojeva i stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala, uzrokujući mutacije u vitalnim genima kao što su K-Ras i p53 (240). Dim cigarete koji je uvučen kroz cigaretu u usta pušača je „glavni“ dim, dok „sekundarni“ dim nastaje izgaranjem cigarete. Glavni dio sadrži 8% katrana i 92% različitih plinovitih sastojaka. Duhanski dim koji se nalazi u okolišu sastoji se od 85% „sekundarnog“ dima, koji sadrži visoku koncentraciju toksičnih plinova te samo 15% „glavnog“ dima, koji sadrži nikotin, glavnu tvar koja izaziva ovisnost u pušača (241-243). U zdravih pušača, udahnute čestice, patogeni i alergeni se zadržavaju u sluzi dišnih putova i odstranjuju pokretanjem cilija respiratornog epitela. Taj obrambeni mehanizam može biti poremećen prvenstveno prekomjernim stvaranjem sluzi ili nedjelotvornim mukocilijarnim čišćenjem. Okolišni čimbenici, a prvenstveno duhanski dim, igraju značajnu ulogu u oštećenju cilija, a zna se i da u pušača prekomjerno nastaje sekret koji se nedjelotvorno odstranjuje (244-246). Ranija istraživanja su pokazala da je u pušača smanjen broj cilija te da su one kraće i manje pokretljive što izravno smanjuje mukocilijarni klirens (247). Ista hipoteza je nedavno potvrđena i u *in vitro* uvjetima na stanicama bronhalnog epitela (248). I rezultati našeg istraživanja potvrđuju da su kašalj i iskašljavanje, koji nastaju kao posljedica ranije opisanih procesa, prvi simptomi KOPB-a. Ozljeda plućnog tkiva cigaretnim dimom obuhvaća 3 stadija: (1) stadij inicijalnog oštećenja tkiva; (2) stadij napredovanja oštećenja i (3) stadij propagacije staničnog oštećenja (249). Prvotno, okolišni stres kao što je duhanski dim, aktivira okidače koji štetno djeluju na stanice alveolarnog septuma uzrokujući njihov oksidativni stres, apoptozu i upalu. Potom kontinuirana ozljeda pluća uzrokuje destrukciju alveolarne stijenke te nastaje emfizem. Iako je to uništavanje rezultat kronične izloženosti

duhanskom dimu, cigaretni dim može aktivirati i akutni upalni odgovor i epizode oksidativnog stresa. Razumljivo je da će se emfizem razviti akutno, ukoliko priljev upalnih stanica bude dovoljno velik te poremeti ravnotežu proteaza i antiproteaza. U završnoj fazi, već oštećeno tkivo pokreće ponovno vlastito oštećenje aktivacijom signalnih putova koji pojačavaju ponovni priljev proupalnih stanica i ekspresiju kemokina i citokina. Tako se stvara začarani krug oštećenja tkiva (250).

Iako se zna da je KOPB karakteriziran upalom dišnih putova i posljedičnom pregradnjom, još uvijek je nejasno kako te promjene dovode do gubitka funkcije pluća, međutim, pušenje uzrokuje progresivni pad plućne funkcije. Klinički simptomi se razvijaju kasno, kada plućna funkcija padne ispod granične vrijednosti FEV<sub>1</sub> (obično ispod 50% očekivane vrijednosti). Gotovo 50% Amerikanaca u dobi od 40-80 godina s opstruktivnim poremećajem ventilacije su aktivni pušači, bez značajne razlike između spolova (251). U istoj populaciji, značajno veći broj pušača je mlađe životne dobi, do 60 godine života (251). Fiziološki pad plućne funkcije počinje nakon 25. godine života te se u nepušača FEV<sub>1</sub> smanjuje za 20-40 mL godišnje. U pušača osjetljivih na duhanski dim, gubitak plućne funkcije je 2-5x brži nego u onih koji su genetski manje osjetljivi na duhanski dim (164). Dobro je poznato da se FEV<sub>1</sub>/FVC omjer smanjuje s povećanjem dobi i visinom, čak i u zdravih nepušača, u kojih oko 45 godine života omjer dosegne kritičnu granicu od 0.7 (252-254). Istraživanja su pokazala da se koristeći fiksni omjer FEV<sub>1</sub>/FVC može u gotovo 50% slučajeva u osoba starije životne dobi postaviti netočna dijagnoza (predijagnosticiranje) KOPB-a (255, 256). Odrasli dugogodišnji pušači, za koje se sumnja da boluju od KOPB-a, nisu pod povećanim rizikom od razvoja respiratornih simptoma, povećane smrtnosti ili oboljevanja od pridruženih bolesti dok omjer ne padne ispod pete percentile donje granice normalnih vrijednosti, korigiranih za dob bolesnika (257-259). Predijagnosticiranje osoba starije životne dobi nosi i određenu psihološku težinu za pojedinca, koji se teško nose s „etiketom“ bolesne osobe. Jednako tako, u mlađih osoba moguće je previdjeti lažno negativan rezultat te mladu osobu izložiti riziku razvitka komplikacija KOPB-a (260). Prema rezultatima ovog istraživanja, očekivano s obzirom da su ciljna skupina ispitanika bili početno „zdravi pušači“, najveći dio ispitanika (86,2%) se mogao svrstati u kategorije asimptomatskih pušača te stupanj težine KOPB-a GOLD 0. Ipak, nije zanemariv podatak da se ovim probirnim ispitivanjem u skupini početno „zdravih pušača“ otkrio nezanemariv broj ispitanika koji zadovoljavaju sadašnje kriterije za dijagnozu KOPB-a. Prema rezultatima, 8.1% ispitanika zadovoljava dijagnostičke kriterije za KOPB GOLD I stadij te 5.7% ispitanika za KOPB GOLD II stadij. S obzirom na ekonomski i socijalni teret koji KOPB izaziva, očita je

vrijednost ovog probirnog ispitivanja. Osim toga, u ovom istraživanju učinjena je i probirna spirometrija pomoću Vitalograf COPD6 probirnog spirometra koji je vrlo precizan u otkrivanju opstrukcije u dišnim putovima (72). Uređaj klasificira bolesnike prema GOLD smjernicama isključujući one s normalnim FEV<sub>1</sub> vrijednostima i omogućujući time fokusiranje na one koji imaju najveću vjerojatnost razvoja KOPB-a. Prema rezultatima, muškarci su statistički značajno bili osjetljiviji na duhanski dim, možda zbog statistički većeg prosječnog pušačkog staža u odnosu na žene te su imali značajno niži FEV<sub>1</sub> i granično niži FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>. U muškaraca je izmjerena i statistički značajno lošija plućna funkcija (spirometrijski) uz značajno niže postbronhodilatatorne vrijednosti FEV<sub>1</sub>, FVC i FEV<sub>1</sub>/FVC, iako i dalje prosječno u granicama normale. Iako je još uvijek među pušačima veća prevalencija muškaraca i prema našim rezultatima muškarci su pokazivali niže vrijednosti plućne funkcije (iako uz veću razinu izloženosti), neke studije sugeriraju da su ipak žene osjetljivije na duhanski dim (261, 262). Posljednjih nekoliko godina broj žena koje umiru od KOPB-a i njegovih posljedica je premašio broj muškaraca (263).

Šest-minutni test hoda se klasično koristi u kliničkoj praksi za procjenu kapaciteta vježbanja na submaksimalnoj razini i za procjenu učinka liječenja u osoba s različitim kardiovaskularnim i plućnim bolestima, uključujući i KOPB. S obzirom da se zna da KOPB obuhvaća djelovanje više različitih organskih sustava (respiratornog, kardiovaskularnog i mišićnog sustava), vjerojatno je da svi ti sustavi igraju ulogu u patogenezi smanjenog kapaciteta vježbanja u bolesnika s KOPB-om. U ovom istraživanju, hodna pruga u 6-MWT očekivano je bila statistički značajno duža u muškaraca, ali je rezultat 6-MWT kao postotak od norme bio statistički značajno manji u muškaraca, što implicira ili veću osjetljivost muškaraca na duhanski dim ili je posljedica veće izloženosti. Iako je prosječna životna dob za oba spola bila 51 godina života, starost pluća za oba spola je bila usporedivo veća, što pokazuje jasno oštećenje plućne funkcije pod utjecajem duhanskog dima. Ipak, u oba spola prevalencija pušenja pada s težinom KOPB-a (40, 41, 103, 104, 264, 265).

Najkorišteniji biljeg za procjenu težine i progresije bolesti je FEV<sub>1</sub> koji slabo korelira sa simptomima i jasno je da postoji potreba za nalaženjem biomarkera koji može pomoći u ranoj dijagnozi, procjeni rizika i praćenju terapijskih intervencija (53). Ispitanici u istraživanju su imali plućnu funkciju prosječno u granicama normale bez znakova opstruktivnih smetnji ventilacije (FVC >100% očekivane vrijednosti, FEV<sub>1</sub> >100% očekivane vrijednosti, FEV<sub>1</sub>/FVC >70%), što je očekivano s obzirom da su ispitanici bili aktivni pušači srednje životne dobi bez ranije dijagnoze KOPB-a, kada se može očekivati gubitak plućne funkcije samo u genetski predisponiranih pojedinaca. Prijašnja istraživanja pokazuju da



promjena temperature izdaha ne korelira sa stupnjem opstrukcije u bolesnika s KOPB-om, dok slabo negativno korelira u onih s astmom (151, 152). U astmi bujanje krvnih žila dišnih putova i posljedično stanjenje mukoze vodi sužavanju lumena bronha i povećanju otpora dišnih putova što smanjuje ekspiratorne volumene. Smanjena promjena temperature izdaha u ispitanika s KOPB-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ispitanika vjerojatno je posljedica povećane količine sekreta u lumenu dišnih putova ili je posljedica remodeliranja bronhalnog tkiva i reduciranih krvnih žila (151). Podatak da se promjena temperature izdaha povećava nakon inhalacije vazodilatatora potvrđuje nam hipotetski mehanizam smanjene vaskularnosti bronha u bolesnika s KOPB-om za razliku od bolesnika s astmom (152, 153). U naših ispitanika na primjenu bronhodilatatora nije izmjereno klinički značajno poboljšanje plućne funkcije. Gubitak plućne funkcije uzrokuje nastanak klinički prepoznatljivih simptoma KOPB-a: kašalj, iskašljavanje i intoleranciju napora. Pušenje pogoršava respiratorne simptome, ubrzava gubitak funkcije pluća i stopu gubitka funkcije pluća (266-269). Više od 60% ispitanika s rizikom za razvoj KOPB-a u ovom istraživanju ima neki od simptoma KOPB-a, od čega su kašalj i iskašljavanje najčešći. Unatoč tome, nezanemariv dio ispitanika osjeća i piskanje te bol u prsima, intoleranciju napora, pa čak imaju i noćna buđenja, što pokazuje da se bolesnici s KOPB-om u prvotnoj fazi bolesti priviknu na simptome i pokušavaju ih ublažiti izbjegavanjem napora. Nakon 2-godišnjeg praćenja ispitanika, rezultati pokazuju da su ispitanici imali statistički značajno niži FVC i FEV<sub>1</sub>, što je rezultat koji dokazuje da ukoliko bolesnici nastave pušiti KOPB napreduje uzrokujući značajan gubitak plućne funkcije. Prosječni gubitak plućne funkcije u ml/god. bio je veći u svim podskupinama naših ispitanika nego očekivani u zdravih nepušača (<50 ml/god). Gubitak plućne funkcije je bio najveći u skupini bolesnika s KOPB GOLD I, ali navedene razlike među podskupinama nisu bile statistički značajne. Suženje i fibroza malih dišnih putova i uništenje bronhalnih krvnih žila su vjerojatno glavni patogeni procesi i javljaju se ranije nego razvoj emfizema. Jedan potencijalni mehanizam koji pridonosi suženju i fibrozi malih dišnih putova i promjenama u izvanstaničnom matriksu je epitelno-mezehimalna tranzicija. Kada je povezana s angiogenezom, može biti poveznica s nastankom karcinoma, a koji se češće javlja u bolesnika s KOPB-om (251).

Iako je velik dio pušača svjestan štetnosti pušenja i posljedica koje pušenje izaziva, teško se odlučuju na prestanak pušenja. Nikotin je glavni uzrok ovisnosti među korisnicima duhana, a njegova potrošnja je značajno porasla s dolaskom zamjenske nikotinske terapije. Smatra se značajno sigurnijim od duhana i ne svrstava ga se među karcinogene. Međutim postoje različite studije koje pokazuju drugačije. Nikotin ima nekoliko zdravstvenih

opasnosti, a djeluje kroz 3 glavna mehanizma, proizvodeći fiziološke i patološke učinke na različitim organskim sustavima (270-272): ganglijskom transmisijom, katekolaminima na nikotinskim acetilkolinergičkim receptorima na kromafinim stanicama te stimulacijom nikotinskih acetilkolinergičkih receptora u središnjem živčanom sustavu. Nikotinski acetilkolinski receptori su prvi puta opisani u neekscitabilnih stanica samo prije desetak godina. Na endotelnim stanicama oni moduliraju ključne angiogenetske procese, uključujući proliferaciju, migraciju i preživljenje endotelnih stanica. Receptori mogu biti stimulirani pomoću endogenih agonista kao što je acetilkolin ili egzogenim kemikalijama, kao što je nikotin, te aktivirati fiziološki (zarastanje rana) ili patološki proces angiogeneze (npr. tumorska angiogeneza) (273). Za aktivaciju patološkog procesa dovoljna je količina nikotina koja je prisutna u krvi i tkivima umjerenog pušača (274). Kronična izloženost duhanskom dimu i nikotinu remeti kolinergičku angiogenezu, smanjujući aktivnost nikotinskih acetilkolinskih receptora čime se i objašnjava poremećen proces angiogeneze u dugogodišnjih pušača (275). Osim toga, nedavno su objavljeni rezultati istraživanja Gua i suradnika koji su pokazali da dugotrajno izlaganje nikotinu poboljšava sposobnost razgradnje glatkih mišićnih stanica krvnih žila i njihovu invaziju u izvanstanični matriks i to mehanizmima aktivacije nikotinskih acetilkolinskih receptora, pregradnjom citoskeletnog aktina i fenotipskom modulacijom (276). Svojim djelovanjem nikotin uzrokuje povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih poremećaja, kao i smanjen imunološki odgovor. Nadalje, utječe na proliferaciju stanica, pojačava oksidativni stres, apoptozu i mutaciju deoksiribonukleinske kiseline promičući karcinogenezu. Također, utječe na proliferaciju tumora i metastaza te uzrokuje otpornost na kemo- i radioterapiju. Zbog svega navedenog, nikotin i zamjene treba koristiti samo pod nadzorom obučenog osoblja, a njegova prodaja mora biti strogo regulirana (277).

Poznato je da je KOPB upalna bolest (278) i da izaziva brojne sistemske učinke. Hoonhoorst i suradnici su nedavno proučavali osjetljivost mladih osoba u dobi od 18-40 na pojavnost KOPB-a nakon akutne izloženosti duhanskom dimu. Rezultati istraživanja pokazuju da je osjetljivost na KOPB u mladih osoba povezana s pojačanom aktivacijom neutrofila, tj. ranom sistemskom aktivacijom imunskog odgovora. Takav rezultat nije pronađen u osoba starije životne dobi koji dugotrajno puše (279). Nekoliko ranijih istraživanja izvjestilo je o povišenoj razini cirkulirajućih leukocita, CRP-a, IL-6, IL-8, fibrinogena i TNF- $\alpha$  u klinički stabilnom KOPB (280-282). Prema rezultatima ECLIPSE studije razina leukocita, CRP-a, IL-6 i fibrinogena bila je značajno viša u KOPB bolesnika nego u pušača i nepušača s urednom plućnom funkcijom (50). Ti rezultati govore u prilog

hipotezi da se unutar velike heterogene skupine bolesnika s KOPB-om može razlikovati skupina ispitanika s učestalim egzacerbacijama koje nastaju kao posljedica sistemske upale u KOPB-u. U našem istraživanju, vrijednosti broja leukocita, eritrocita, hematokrita, koncentracije hemoglobina i razina hs-CRP-a bile su najviše u skupini bolesnika s KOPB-om GOLD II. Osim toga, prosječne vrijednosti hs-CRP-a vidljivo rastu s povećanjem stupnja težine bolesti (od 2.745 mg/L u asimptomatskih pušača do 7.980 mg/L u bolesnika s KOPB-a GOLD II stupnja težine). Naši rezultati suglasni su s rezultatima ECLIPSE studije – u težim oblicima KOPB-a stupanj sistemske upale postaje značajno veći. Osim toga, zna se da je temperatura izdaha negativno povezana s razinom fizičke aktivnosti, a što je vjerojatno posljedica manje sistemske upale i niže razine cirkulirajućih upalnih molekula – leukocita, CPR-a, fibrinogena, faktora 8, i IL-6 (157-160). Također, razine proteina CC16 u plazmi nakon vježbanja u bolesnika s astmom su pozitivno korelirale s povećanjem temperature izdaha (283). Taj je podatak objašnjen činjenicom da se nakon vježbanja povećava temperatura izdaha zbog izmijenjene epitelne permeabilnosti. To dokazuje povezanost između epitela i povećanog protoka krvi. S obzirom da je broj neutrofila u sputumu značajno povišen u oboljelih od KOPB-a, zanimljiv je podatak da promjena temperature izdaha ne korelira s brojem neutrofila u sputumu (151). Osim toga, ranija istraživanja pokazala su da je temperatura izdaha pozitivno povezana s brojem eozinofila u sputumu i razinom metaloproteinaze-9 kao i sa izravnim mjerenjima bronhalnog protoka krvi (151, 205, 206, 215). To je suprotno podatku da je postotak eozinofila jednak u oboljelih od KOPB-a i zdrave kontrolne skupine (151).

U ovom istraživanju muškarci su imali statistički značajno veći indeks tjelesne mase. Ranijim istraživanjima dokazana je pozitivna povezanost s indeksom tjelesne mase što je također posljedica kronične sustavne upale niskog stupnja prisutne u pretilih osoba, što pokazuje povećana razina proupalnih molekula u pretilih osoba (284). U oboljelih od KOPB-a povećan je i broj makrofaga, što je u masnom tkivu osoba s visokim indeksom tjelesne mase vjerojatno odgovorno za sekreciju proupalnih molekula, kao što je interleukin-6 (IL-6) (151).

Univarijatno testiranje povezanosti temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete te promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete pokazalo je vrlo blagu statistički značajnu povezanost samo s nekim varijablama: dobi, vršnim ekspiratornim protokom, 6-minutnim testom hoda te brojem leukocita. Multivarijatnom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna povezanost temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete s brojem leukocita, plućnom funkcijom (PEF, FEV<sub>1</sub> i postbronhodilatacijski FEV<sub>1</sub>) te dobi ispitanika. Već je ranije dokazana negativna povezanost temperature izdaha s povećanjem dobi, što je

našim istraživanjem i potvrđeno (156). Interesantna je činjenica da se 2 nezavisne varijable (PEF, FEV<sub>1</sub>), koje značajno određuju plućnu funkciju, pojavljuju pozitivno povezane s temperaturom izdaha prije i nakon popušene cigarete. PEF je izravna mjera snage dišne muskulature te njegova povezanost s temperaturom izdaha može ukazivati na rane sustavne promjene u KOPB-u. S druge strane povezanost temperature izdaha s FEV<sub>1</sub> je bila dvojaka. Predbronhodilatatorni FEV<sub>1</sub> pokazao je pozitivnu povezanost što je suprotno od očekivanog obzirom da se FEV<sub>1</sub> s pogoršanjem bolesti smanjuje, a temperatura izdaha se povećava. Kako je FEV<sub>1</sub> jedan od najznačajnijih nezavisnih prediktora obolijevanja i smrtnosti putem još uvijek nepoznatih mehanizama moguće je da navedeno odražava još nepoznate mehanizme uključene u razvoj KOPB-a (285). S druge strane istovremena negativna nezavisna povezanost s postbronhodilatatornom vrijednosti FEV<sub>1</sub> vjerojatno ukazuje na očekivanu povezanost (povećanje temperature uz povećanje stupnja bolesti te gubitak plućne funkcije). Također je očekivano da postoji pozitivna povezanost broja leukocita kao markera upale i temperature izdaha pogotovo u početnim stadijima razvoja KOPB-a (50, 280-282). Multivarijantnim testiranjem povezanosti promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete utvrđena je statistički značajna povezanost s varijablama kvalitete života (ukupni skor SGRQ), s rezultatom CAT upitnika (kontrola bolesti) te granično značajno s hematokritom. Navedeno je u skladu s postavljenom hipotezom studije te postavkama na kojima se temelji, a to je da se u budućih bolesnika s KOPB-om prije poremećaja plućne funkcije javljaju simptomi te smanjenje kvalitete života.

S obzirom na rastuću prevalenciju i progresivan tijek bolesti, mora se misliti na socioekonomsko značenje koje KOPB nosi. Uzrok je smanjenoj kvaliteti života, smanjenoj radnoj sposobnosti, ranoj invalidnosti i povećanoj smrtnosti. Prema rezultatima našeg istraživanja, rezultati CAT i SGRQ upitnika se statistički značajno razlikuju u ispitanika kategoriziranih prema postojećim GOLD smjernicama, s time da se najlošiji rezultati bilježe u skupini najtežih bolesnika (KOPB GOLD II). Ovaj podatak govori nam u kojoj mjeri KOPB ograničava kvalitetu života, čak i u bolesnika koji nisu najteža skupina bolesnika. CAT upitnik značajno je razlikovao samo asimptomatske pušače od ostalih skupina. Ranija istraživanja pokazuju da je viša temperatura izdaha u bolesnika s nekontroliranom astmom mjerenom ACT upitnikom nego u bolesnika s dobro kontroliranom astmom i zdravih ispitanika (286). Utvrđena je statistički značajna povezanost između promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete s parametrima kvalitete života i to pozitivno sa skorom CAT upitnika te negativno sa skorom simptoma te skorom utjecaja na dnevne aktivnosti SGRQ

upitnika. Navedeni rezultat pokazuje potencijal temperature izdaha kao mogućeg markera za predikciju osjetljivosti dišnog sustava na duhanski dim te budući razvoj KOPB-a.

Poznata je uzročno-posljedična veza između pušenja i brojnih bolesti (287), a u ovom istraživanju 52.9% ispitanika ima jednu ili više pridruženih bolesti. Osim za KOPB i karcinom pluća, duhanski dim se smatra uzročnikom niza bolesti dišnog sustava, a u posljednje vrijeme osobito difuzne bolesti pluća. Respiratorni bronhiolitis povezan s intersticijskom bolesti pluća i histiocitozom Langerhansovih stanica se sada smatra pušenjem inducirana difuzna bolest pluća (288-290). Osim toga, neki oblici intersticijske te eozinofilna pneumonija, kao i idiopatska plućna fibroza te intersticijska bolest pluća povezana s reumatoidnim artritisom smatraju se uzrokovane duhanskim dimom, no jasan mehanizam povezanosti još uvijek nije razjašnjen (291). Dokazano je da u dugotrajnih pušača sam nikotin uzrokuje akutnu disfunkciju endotela, iako u manjoj mjeri nego pušenje cigareta s istom količinom nikotina. Smatra se da je to najvjerojatnije uzrokovano oksidativnim stresom (292). Emfizem je jedna od komplikacija KOPB-a koja nastaje kad kronična upala u plućima poremeti normalnu ravnotežu između aktivnosti metaloproteinaza (npr. metaloproteinaze matriksa - MMP) i antimetaloproteinaza (npr. tkivni inhibitor metaloproteinaze – TIMP), što rezultira abnormalno povećanom aktivnosti metaloproteinaza (293, 294). Proučavajući ovu važnu komplikaciju, skupina kineskih autora je nedavno proučavala učinak oralne primjene rosiglitazona na neravnotežu u odnosu metaloproteinaza. Njihovi rezultati ukazuju da oralna primjena rosiglitazona prigušuje metaloproteinaznu aktivnost uzrokovanu duhanskim dimom, a temeljni mehanizam uključuje aktivaciju signalnih putova ovisnih o mitogen-aktiviranoj protein kinazi ili nuklearnom faktoru kapa B (295).

Oko 6% bolesnika s KOPB-om razvija teži oblik plućne hipertenzije (296, 297), dok gotovo 70% bolesnika s KOPB-om ima neki blaži oblik pućne hipertenzije (298). Akutna izloženost duhanskom dimu uzrokuje proliferaciju malih arterija blizu alveolarnih duktusa pod utjecajem nagomilanih čimbenika koji reguliraju kontrakciju (endotelin-1 - ET-1), vazodilataciju (endotelna sintaza dušikovog oksida - eNOS) i staničnu proliferaciju krvnih žila (faktor rasta vaskularnog endotela - VEGF) dovodeći do remodeliranja krvnih žila. Kronična izloženost rezultira proliferacijom glatkih mišićnih stanica krvnih žila mijenjajući tonus i strukturu krvnih žila uslijed pojačane ekspresije TRPC1 i TRPC6 (kanonski prolazni receptori potencijala 1 i 6) te zbog pojačane ekspresije bazičnog fibroblastnog faktora rasta (bFGF) i ciklina D1 u glatkim mišićnim stanicama plućnih arterija, što u kombinaciji vjerojatno uzrokuje plućnu hipertenziju (299-301). Čak i pasivna izloženost duhanu remeti mikrovaskularizaciju, i to nakon minimalne pasivne izloženosti duhanskom dimu od 1 min, te

čak i nakon prestanka izloženosti duhanu (302, 303). To remodeliranje krvnih žila pod utjecajem duhanskog dima može se spriječiti inhibitorima serinske elastaze (304). Jedna od važnih komplikacija KOPB-a je i zatajenje desnog ventrikula, što je povezano s lošijim ishodom liječenja i povećanom smrtnosti (305, 306). Najčešće je posljedica povećanog tlačnog opterećenja srca zbog plućne hipertenzije, čak i u slučajevima blaže povišenog tlaka u plućnoj arteriji (307). Skupina norveških autora je nedavno prezentirala rezultate svog istraživanja u kojem pokazuju da se u mišjem modelu KOPB-a smanjuje disfunkcija desnog ventrikula nakon intervalnog treninga visokog intenziteta koji prvenstveno djeluje smanjujući muskularizaciju krvnih žila pluća (308). Pušenje je povezano s endotelnom disfunkcijom, povećanom ekspresijom čimbenika rasta i infiltracijom plućnih arterija (309-311). Navedeni čimbenici mogu izazvati proliferaciju glatkih mišićnih stanica i povećanje plućnog otpora u krvnim žilama. Ipak, postoje dokazi da kronična hipoksija sama po sebi izaziva disfunkciju endotela, povećanu ekspresiju čimbenika rasta i upalu (312-314). U životinja izloženih duhanskom dimu, hemodinamske promjene pojavljuju se zbog pregradnje malih intraplućnih krvnih žila zbog povećane ekspresije vazoaktivnih tvari (VEGF i ET-1) usko povezanih s vaskularnom proliferacijom i povećanim plućnim arterijskim tlakom. Hipoksično oštećenje mijenja mehanička svojstva velikih plućnih arterija, vjerojatno mijenjajući taloženje izvanstaničnog matriksa u stijenku krvne žile, povećavajući osjetljivost na adrenergičke agoniste i uzrokujući remodeliranje malih krvnih žila. U konačnici, hipoksija predstavlja kritični korak u napredovanju oštećenja plućnih žila i ubrzava te pojačava početni štetni učinak duhanskog dima (315). Nedavno istraživanje dokazuje da bosentan inhibira ekspresiju endotelinskih receptora, nastalih pod utjecajem dima, te može biti terapijska opcija u nekim oblicima plućne hipertenzije (316). Osim toga, nedavno je na miševima dokazano da se inhibitorima fosfodiesteraze 4 i 5 može prevenirati nastanak emfizema i plućne hipertenzije povezanih s cigaretnim dimom (317).

Kliničke i eksperimentalne studije pokazuju da istim mehanizmom oksidativnog stresa, iako nelinearno ovisnim o dozi, aktivna i pasivna izloženost duhanskom dimu promiče vazomotornu i endotelnu disfunkciju putem nikotinske aktivacije Egr-1 (engl. early growth response) (318), putem pojačane ekspresije trombocitnog faktora rasta (319) i putem pojačane aktivacije leukocita (320), koji potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila (318), aterogenezu i trombozu krvnih žila (321) mijenjajući ekspresiju endotelne ciklooksigenaze-2 te izazivajući povećanu ekspresiju adhezivnih molekula (322), transendotelnu migraciju i aktivaciju makrofaga koji „gutaju“ oksidirane lipoproteine i mijenjaju ih u pjenaste stanice s mogućnošću aterogeneze (323). Tim mehanizmima djelovanja pušenje neizravno povećava

kardiovaskularni pobol i smrtnost (324). Akutna izloženost duhanskom dimu uzrokuje vazokonstrikciju arterija većih od 100  $\mu\text{m}$  u promjeru, što znači da je učinak duhanskog dima na krvne žile ovisan o veličini iste (325). Epidemiološke studije pokazuju da je pušenje nezavisni faktor za nastanak povišenog krvnog tlaka, ishemijske srčane bolesti i ateroskleroze (243, 326). Hipotetski, glavni uzrok tome je nikotinsko smanjenje bioraspodivnosti dušičnog oksida, koji regulira vazomotorni tonus i djeluje protektivno protiv ateroskleroze (327). Osim toga, pod utjecajem duhanskog dima ceramidi oštećuju mitohondrijsku funkciju, povećavajući rizik od nastanka kardiomiopatije (328, 329). Skupina poljskih autora nedavno je provela istraživanje o utjecaju izloženosti pušenju na vrijednosti krvnog tlaka, a rezultati su potvrdili pozitivnu povezanost u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Ti rezultati pokazuju da dnevno vrijeme izloženosti duhanskom dimu može biti dobar parametar za procjenu utjecaja duhanskog dima na organizam u cjelini (330).

Iako pušenje povećava rizik za moždani udar ovisno o količini pušenja, patogeni mehanizmi ove povezanosti su još uvijek nejasni (331, 332). Poremećena osjetljivost baroreceptorskog refleksa i posljedično povećan srčani tlak te varijabilnost istog smatraju se mehanizmom nastanka moždanog udara u pušača (333, 334). Međutim, s obzirom da cerebralna cirkulacija posjeduje adaptacijske mehanizme, drugi mogući uzročnik je lokalna poremećenost cerebrovaskularne funkcije (335). Osim toga, izloženost duhanskom dimu uzrokuje fenotipsku izmjenu cerebralnih glatkih mišićnih stanica putem mehanizama ovisnih o miokardinu te tako doprinosi aterogenezi krvnih žila mozga i posljedičnom moždanom udaru (336).

Osim na dišni i kardiovaskularni sustav, pušenje djeluje štetno i na autonomni živčani sustav. Akutna i dugotrajna izloženost duhanskom dimu, u aktivnih ili pasivnih pušača, dovodi do promjena u ravnoteži autonomnog živčanog sustava, rezultirajući prevlašću simpatičkog živčanog sustava. Akutna simpatička aktivacija posljedica je izravne interakcije nikotina s autonomnim živčanim sustavom. Kronična je vjerojatno posredovana putem aferentnih C-vlakana iz pluća vjerojatno kao posljedica oksidativnog stresa. Osim toga, u dugogodišnjih pušača oslabljena je supresija baroreceptorskog refleksa zbog aktivacije simpatičkog živčanog sustava. Ipak, začarani krug može se prekinuti prestankom pušenja (337). I u ovom istraživanju muškarci su imali statistički značajno viši sistolički i dijastolički krvni tlak uz ujednačenu srčanu frekvenciju u mirovanju.

Dugoročni prestanak pušenja i apstinencija smatraju se najboljom intervencijom koju svaki pušač može napraviti da bi smanjio rizik od pojave bolesti, iako se i smanjenje količine popušanih cigareta po danu kao i korištenje zamjenskih nikotinskih preparata smatra

prikladnim poboljšanjem (177, 338-340). Elektronske cigarete smatraju se prikladnom zamjenom pušačima i bivšim pušačima konvencionalnoj cigareti i kao pomoć u prestanku pušenja, s obzirom da ne sadrže nikotin niti sastojke izgaranja (341-343). Međutim, sadrže neke štetne kemikalije, ali u puno manjoj količini nego u konvencionalnoj cigareti i u usporedivoj količini kao u nekim nikotinskim zamjenama (344). Neki istraživači smatraju da su klinička, toksikološka i kemijska ispitivanja o štetnosti elektronskih cigareta preuveličala njihovu stvarnu štetnost, dok su neka istraživanja potvrdila štetnost, čak i para elektronskih cigareta na bronhalne epitelne stanice, i to neovisno o koncentraciji nikotina (345-347). Nedavno je provedeno istraživanje čiji je primarni cilj bio prikazati učinke smanjenja količine popušanih cigareta po danu tijekom 7 dana na različite biomarkere u zdravih odraslih pušača. Rezultati su pokazali su mnogi biomarkeri (npr. nikotin u plazmi, izdahnuti ugljični monoksid, karboksihemoglobin, broj otkucaja srca) pokazali veliko smanjenje razine koje je u velikoj mjeri ovisno o smanjenju broja popušanih cigareta po danu, dok su drugi (npr. tiocijanat iz plazme) pokazali slabije smanjenje ovisno o dozi popušanih cigareta po danu. Izdahnuti ugljični monoksid pokazao se kao manje invazivan, brz i učinkovit marker praćenja izloženosti pojedinca dimu cigarete, za razliku od, primjerice, karboksihemoglobina (348). Vrlo je važna činjenica da se kod odvikavanja od pušenja, koje je ovisnost, ne može očekivati 100%-tno izlječenje. Uz odgovarajuću psihološku potporu i zamjensku farmakološku terapiju samo 25-35% pušača uspješno prestane pušiti. Početni broj je značajno veći - u prva 3 mjeseca postigne se inicijalni odgovor u 50-60% bolesnika, a nakon toga gotovo 50% bolesnika ponovno počne pušiti (349, 350).

I aktivno i pasivno pušenje remeti biološke procese izravnim ili neizravnim mehanizmima. S obzirom na velik broj oksidativnih molekula i protein-reaktivnih spojeva, duhanski dim izravno uzrokuje oksidativno oštećenje staničnih proteina procesima karbonilacije i nitracije, mijenjajući strukturu proteina i stanične signalne putove. Osim izravnih učinaka na proteinima, pušenje izaziva i upalno-imunološki odgovor koji dovodi do endogene proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala, stvarajući začarani krug kontinuiranog oksidativnog stresa koji izravno oštećuje tkiva i može biti jedan od najvažnijih čimbenika ključnih u nastanku i/ili napredovanju mnogih bolesti (351). KOPB je značajan globalni problem i prevalencija bolesti je u stalnom porastu. Ipak, često se nedovoljno ili krivo dijagnosticira zbog krive interpretacije kliničkih simptoma od strane liječnika i ne prepoznavanja simptoma od strane bolesnika. Povećana svijest o KOPB-u i uvođenje ranih probirnih programa u ordinacije primarne medicine može značajno poboljšati upravljanje bolešću (352). Osim markera za deficit  $\alpha 1$  antitripsina, ne postoji mogućnost identifikacije



pojedinaца koji će razviti KOPB nakon odgovarajuće izloženosti duhanskom dimu. S obzirom na primarni cilj ispitivanja, nedvojebno je utvrđena dijagnostička vrijednost temperature izdaha te njezine promjene nakon popuštene cigarete kao mogućeg neinvazivnog prediktivnog čimbenika budućeg gubitka plućne funkcije te mogućeg razvoja KOPB-a u pušača. Potrebno je opsežnijm ispitivanjem provjeriti navedene činjenice te utvrditi mjesto temperature izdaha u ranoj dijagnostici i predviđanju KOPB-a u osoba pod rizikom. Rano otkrivanje bolesti može omogućiti odgovarajuću prevenciju i rano liječenje te time smanjiti javnozdravstveni i socioekonomski utjecaj jedne od najznačajnijih kroničnih bolesti današnjice.

## 7. ZAKLJUČCI

1. za potvrđivanje novodijagnosticiranog KOPB-a promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete uz graničnu vrijednost promjene od  $0.2^{\circ}\text{C}$  imala je osjetljivost od 62.5%, specifičnost od 73.7%, PPV od 13.9% i NPV od 96.7%;
2. za potvrđivanje progresije bolesti (novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a) promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete uz graničnu vrijednost promjene od  $0.2^{\circ}\text{C}$  imala je osjetljivost od 63.6%, specifičnost od 73.7%, PPV od 18.4% i NPV od 95.6%;
3. za potvrđivanje progresije bolesti (godišnji gubitak  $\text{FEV}_1 >50$  ml) promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete nije imala statistički značajnu razlikovnu vrijednost ( $\text{AUC}=0.445$ );
4. nije utvrđena statistički značajna razlika temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete, kao promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete među skupinama pušača s rizikom za razvoj KOPB-a kategoriziranih prema GOLD smjernicama, iako je utvrđena tendencija povećanja temperature izdaha s povećanjem stupnja težine bolesti;
5. u ispitanika s progresijom bolesti promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete statistički značajno je razlikovala sve 3 kategorije progresije bolesti nakon 2 godine praćenja;
6. temperatura izdaha prije popušene cigarete statistički je značajno razlikovala 2 kategorije progresije bolesti (novodijagnosticirani KOPB te novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a;  $p<0.001$  za oboje);
7. ispitanici su nakon 2 godine praćenja imali statistički značajno niži FVC ( $p<0.001$ ) i  $\text{FEV}_1$  ( $p<0.001$ );
8. temperatura izdaha prije i nakon popušene cigarete te promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete nije statistički značajno bila povezana sa spolom, respiratornim simptomima te fizikalnim nalazom na plućima ( $p>0.05$  za sve varijable);
9. utvrđena je izrazito niska razina povezanosti (univarijatna analiza) temperature izdaha prije i nakon popušene cigarete te promjene temperature izdaha nakon popušene cigarete s kontinuiranim varijablama (dob, antropometrija, pušačka navika, plućna funkcija, odgovor na bronhodilatator/salbutamol, rezultat 6-MWT, biomarkeri iz krvi) ( $r^2<0.044$  za sve testirane varijable);
10. temperatura izdaha prije popušene cigarete bila je statistički značajno povezana (multivarijatna analiza) s brojem leukocita, plućnom funkcijom (PEF,  $\text{FEV}_1$  i postbronhodilatacijski  $\text{FEV}_1$ ) te dobi ispitanika uz R za model od 0.329 ( $p<0.001$ );

11. temperatura izdaha nakon popuštene cigarete bila je statistički značajno povezana (multivarijatna analiza) s brojem leukocita, plućnom funkcijom (PEF, FEV<sub>1</sub> i postbronhodilatacijski FEV<sub>1</sub>) te dobi ispitanika uz R za model od 0.342 (p<0.001);
12. promjena temperature izdaha nakon popuštene cigarete bila je statistički značajno povezana (multivarijatna analiza) s ukupnim skorom SGRQ, CAT skorom te granično s hematokritom uz R za model od 0.248 (p=0.004);
13. gubitak plućne funkcije nakon 2 godine je bio najveći u skupini bolesnika s KOPB GOLD I, iako navedena razlika nije bila statistički značajna u odnosu na ostale podskupine;
14. među ispitanom populacijom 52.9 % ispitanika imalo je jednu ili više pridruženih bolesti;
15. od ukupnog broja ispitanika koji imaju povećani rizik od razvoja KOPB-a 38.7% ispitanika imalo je KOPB stadij GOLD 0 (simptomatski pušači uz FEV<sub>1</sub>/FVC ≥0.70), 8.1% KOPB stadij GOLD I (FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70 uz FEV<sub>1</sub> ≥80% očekivanog) te 5.7 % KOPB stadij GOLD II;
16. rezultati CAT i SGRQ upitnika su se statistički značajno razlikovali u ispitanika kategoriziranih prema GOLD smjernicama nakon provedene dijagnostičke obrade (p<0.001 za sve), s time da se najlošiji rezultat bilježio u skupini najtežih bolesnika (KOPB GOLD II);
17. CAT upitnik značajno je razlikovao samo asimptomatske pušače od ostalih skupina (p<0.001).

## 8. SAŽETAK

Ključne riječi: biološki markeri, kronična opstruktivna plućna bolest, osjetljivost, pušenje, temperatura izdaha, upala

Cilj istraživanja: Glavni cilj je bio utvrditi dijagnostičku vrijednost temperature izdaha kao mogućeg neinvazivnog markera u dijagnostici osoba osjetljivih na duhanski dim.

Nacrt studije: Doktorski rad je učinjen u sklopu multicentrične prospektivne studije praćenja kohorte ispitanika s rizikom za razvoj KOPB-a. U prvoj fazi istraživanja kroz ordinacije liječnika obiteljske medicine uključeni su ispitanici s rizikom za razvoj KOPB-a, a koji su nakon 2-4 tjedna prema dijagnostičkom protokolu pregledani od pulmologa kako bi se isključila ili potvrdila dijagnoza i stadij KOPB-a prema GOLD smjernicama. U drugu fazu praćenja tijekom 2 godine uključeni su ispitanici bez postavljene dijagnoze KOPB-a te oni u stupnju GOLD 0 i GOLD I.

Ispitanici i metode: Prema kriterijima, uključeno je 333 ispitanika aktivnih pušača. Ispitanicima je uzeta anamneza i učinjen klinički pregled, potom su samostalno ispunili 3 samoocjenjska upitnika - upitnik Studije europske zajednice o plućnom zdravlju II, upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem i test za ocjenu KOPB-a, nakon čega je učinjena laboratorijska obrada, testovi plućne funkcije (plućna funkcija s COPD6, spirometrija s bronhodilatacijskim testom, 6-minutni test hoda) te se izmjerila temperatura izdahnutog zraka prije i nakon popušene cigarete. Ispitanici koji su završili drugu fazu (n=146) procijenjeni su nakon 2 godine vezano uz dijagnozu i stadij KOPB-a.

Rezultati: Za potvrđivanje novodijagnosticiranog KOPB-a promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete u početnoj procjeni uz graničnu vrijednost promjene od 0.2°C imala je osjetljivost 62.5%, specifičnost 73.7%, PPV 13.9% i NPV 96.7%, a za razlikovanje progresije bolesti osjetljivost 63.6%, specifičnost 73.7%, PPV 18.4% i NPV 95.6%. U ispitanika s progresijom bolesti promjena temperature izdaha nakon popušene cigarete statistički značajno je razlikovala sve kategorije progresije bolesti (novodijagnosticirani KOPB; novodijagnosticirani KOPB+pogoršanje stupnja težine KOPB-a; gubitak postbronhodilatatorne vrijednosti FEV<sub>1</sub> >50 ml/god) nakon 2 godine praćenja, a temperatura izdaha prije popušene cigarete statistički značajno je razlikovala novodijagnosticirani KOPB

te novodijagnosticirani KOPB+progresiju bolesti. Gubitak plućne funkcije nakon 2 godine je bio najveći u skupini bolesnika s KOPB GOLD I.

Zaključak: Temperatura izdahnutog zraka može poslužiti kao jedan od markera ranog otkrivanja KOPB-a u pušača pod rizikom.

## 9. SUMMARY

Breath temperature as a possible non-invasive marker of susceptibility to a cigarette smoke

**Aim:** The main goal of the study was to determine the diagnostic value of exhaled breath temperature as a possible non-invasive marker of susceptibility to a cigarette smoke in smokers.

**Study design:** The study was conducted as a part of a multicenter prospective cohort study in active smokers at risk for developing COPD. In the first phase subjects at risk for developing COPD were recruited through primary care. Recruited subjects were reviewed by a pulmonologist after 2-4 weeks according to the diagnostic protocol to rule out or confirm the diagnosis and the severity of COPD according to GOLD guidelines. In the second phase subjects without a diagnosis of COPD and those in GOLD stage 0 and I were reassessed after 2 years of follow-up.

**Subjects and methods:** According to the inclusion criteria 333 active smokers were included and underwent a diagnostic workup: medical history along with comorbidities, physical examination, after which subjects filled The European Community Respiratory Health Survey II, St. George Respiratory Questionnaire and COPD Assessment Test, followed by laboratory tests, pulmonary function tests (screening spirometry using COPD6, spirometry with bronchodilation test, 6-minute walk test) and measurement of exhaled breath temperature before and after smoking a cigarette. Subjects (n=146) without a diagnosis of COPD and those in GOLD stage 0 and I were reassessed by a pulmonologist for the diagnosis and the severity of COPD after 2 years of follow-up.

**Results:** Change in exhaled breath temperature after smoking a cigarette at initial assessment with a threshold value change of 0.2 °C had a sensitivity of 62.5%, specificity of 73.7%, PPV of 13.9% and NPV of 96.7% for differentiating subjects with a newly diagnosed COPD after 2 years of follow-up, and a sensitivity of 63.6 %, specificity of 73.7%, PPV of 18.4% and NPV of 95.6% for differentiating subjects with a progression of disease. Change in exhaled breath temperature after smoking a cigarette was significantly different in all three categories of disease progression (newly diagnosed COPD; newly diagnosed COPD+severity progression; loss of postbronchodilator FEV<sub>1</sub> >50 ml/yr) after 2 years of follow-up, and exhaled breath temperature before smoking was significantly different for two categories of disease progression (newly diagnosed COPD; newly diagnosed COPD+severity progression).

The loss of lung function after 2 years was the largest in the group of patients with COPD GOLD I stage.

Conclusion: Exhaled breath temperature could be used as one of the early markers of COPD in smokers at risk.

Key words: biological markers, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), disease susceptibility, cigarette smoking, exhaled breath temperature, inflammation

## 10. LITERATURA

1. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en).
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2020 to 2030. *PloS Med* 2006;3:e442.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, i sur. International variation in the prevalence od COPD (the BOLD study): a population-based evidence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
4. Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, i sur. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
5. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, i sur. Diagnostic labeling of COPD in five Latin Americas cities. *Chest* 2007;131:60-7.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
7. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
8. Behrend CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
9. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
10. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, i sur. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
11. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
12. Murray CJ, Lopez AD, ur. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and priojected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
13. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, i sur. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.



14. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, i sur. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
15. Pavičić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vučelić B, ur. *Interna medicina*. 2. izd., Zagreb: Naprijed, 2003; str. 707-14.
16. Gegick S, Coore HA, Bowling MR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Management, and Impact on North Carolina. *N C Med J* 2013;74:411-14.
17. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
18. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, i sur. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:1078-83.
19. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J Copd* 2004;1:59-70.
20. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121Suppl 5:151S-5S.
21. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, i sur. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004;350:2645-53.
22. Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, Koëter GH, van der Toorn M, van der Heide S, i sur. Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable to a subsequent exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:101-9.
23. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56:515-48.
24. Rachman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.
25. Keatings VM, Collins PD, Scrott DM, Barnes P. Differences in Interleukin-8 and Tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-534.
26. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, i sur. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:349-55.
27. Sapey E, Wood AM, Ahmad A, Stockley RA. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  rs361525 Polymorphism Is Associated with Increased Local Production and Downstream Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;2:192-9.

28. Von Haehling S, Hopkinson NS, Polkey MI, Niethammer M, Anker SD, Genth-Zotz S. Elevated TNF alpha production in whole blood in patients with severe COPD: The potential link to disease severity. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:303-8.
29. HE JQ, Foreman MG, Shumansky K, Zhang X, Akhabir L, Sin DD, i sur. Associations of IL 6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax* 2009;64:698-704.
30. Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2003;54:113-31.
31. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988;84:13-27.
32. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. The Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
33. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1385-90.
34. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. U: Cherniack NS, ur. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co, 1991; str. 357-63.
35. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstructive. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
36. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JM, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with a shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.
37. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
38. Schols AM, Slangen J, Volovits L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
39. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S78-S83.
40. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, i sur; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

41. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, i sur; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
43. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
44. Moreira GL, Pitta F, Ramos D, Nascimento CS, Barzon D, Kovelis D, i sur. Portuguese-language version of the Chronic Respiratory Questionnaire: a validity and reproducibility study. *J Bras Pneumol* 2009;35:737-44.
45. Bouchet C, Guillemin F, Hoang Thi TH, Cornette A, Briançon S. Validation of the St George's questionnaire for measuring the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 1996;13:43-6.
46. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 2007;132:456-63.
47. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
48. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W, i sur. Lessons From ECLIPSE: A Review of COPD Biomarkers. *Thorax*. 2014;69:666-672.
49. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, i sur. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-71.
50. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, i sur. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE* 2012;7:e37483.
51. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, i sur. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2010;363:1128-38.

52. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, i sur. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065–72.
53. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011;12:146.
54. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, i sur. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013;68:670–6.
55. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, i sur. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184–92.
56. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, i sur. Change in lung density measured using computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2013;1:129-36.
57. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, i sur. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604–11.
58. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, i sur. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009;34:95–102.
59. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, Paul Man SF, Zhang X, Silverman EK, i sur. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1187–92.
60. Breyer MK, Rutten EP, Locantore NW, Watkins ML, Miller BE, Wouters EF. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2012;42:983–91.
61. Berg I, Hanson C, Sayles H, Romberger D, Nelson A, Meza J, i sur. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. *Respir Med* 2013;107:1578–1588.
62. Siedlinski M, Cho MH, Bakke P, Gulsvik A, Lomas DA, Anderson W, i sur. Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:894–902.
63. Siedlinski M, Tingley D, Lipman PJ, Cho MH, Litonjua AA, Sparrow D, i sur. Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility. *Hum Genet* 2013;132:431–41.

64. MacNee W, Rennard SI, Hunt JF, Edwards LD, Miller BE, Locantore NW, i sur. Evaluation of exhaled breath condensate pH as a biomarker for COPD. *Respir Med* 2011;105:1037–45.
65. Esther CR Jr, Lazaar AL, Bordonali E, Qaqish B, Boucher RC. Elevated airway purines in COPD. *Chest* 2011;140:954–60.
66. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, i sur. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2001;195:168-71.
67. García Benito C, García Río F. Qué podemos hacer ante la escasa implantación de la espirometría en atención primaria? *Aten Primaria*. 2004;33:261-6.
68. Fernández-Villar A, Torres M, Mosteiro M, Represas C, Botana M, Núñez M, i sur. Utilización de la espirometría en los centros de atención primaria de Galicia. *Pneuma*. 2005;2:8-12.
69. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Bellón Cano JM, Molina Paris J. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:431-7.
70. Manresa Presas JM, Rebull Fatsini J, Miravalls Figuerola M, Caballol Angelats R, Minué Magana P, Juan Franquet R. La espirometría en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32:435-6.
71. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest* 2009;135:991-8.
72. Represas C, Rial MB, Fernández VL, González Silva AI, del Campo Pérez V, Fernández Villar A. Assessment of the Portable COPD-6 Device for Detecting Obstructive Airway Diseases. *Arch Bronconeumol* 2010;46:426-32.
73. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez AJ, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: Summary of evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008;148:533-543.
74. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.
75. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;4.
76. White P. Spirometric screening for COPD: wishful thinking, not evidence. *Thorax* 2007;62:742-743.

77. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Sherif K, Wilt TJ, Weinberger S, i sur. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
78. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.
79. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
80. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
81. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, i sur. PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
82. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care* 2006;51:1120-4.
83. Joo MJ, Lee TA, Weiss KB. Geographic variation of spirometry use in newly diagnosed COPD. *Chest* 2008;134:38-45.
84. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
85. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;41:46S-53S.
86. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
87. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
88. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
89. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.

90. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
91. Reda AA, Kotz D, Kocks JW, Wesseling G, van Schayck CP. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med* 2010;103:1675-82.
92. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
93. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, i sur. The 6-min walking distance: long term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
94. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
95. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walter D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airway obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
96. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to the mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
97. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, i sur. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
98. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, i sur. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
99. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75:397-415.
100. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, i sur. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
101. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, i sur. Effects of smoking cessation intervention on 14,5 year mortality: Randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.

102. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, *i sur.* Long term treatment with inhaled budesonide in person with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N England J Med* 1999;340:1948-53.
103. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
104. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
105. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive pulmonary disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
106. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystic T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT® Trial. *Respir Med* 2010;104:1495-504.
107. Marmay AJ, Criner GJ. Tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:211-20.
108. Aubier M. Pharmacotherapy of the Respiratory Muscle. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
109. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, *i sur.* Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
110. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
111. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, *i sur.* Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:57-71.
112. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
113. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.



114. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination against Influenza among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med* 1994;331:778-784.
115. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
116. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, i sur. for the Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-1755.
117. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronhitis: the role of antibiotics. U: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, ur. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994; str. 621-33.
118. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006;38:258-265.
119. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. <http://guidancenice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> 2010.
120. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, i sur.; PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:187-94.
121. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, i sur. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physician. *Chest* 1998;114Suppl 2:133S-181S.
122. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, i sur. The Safety and Efficacy of Infliximab in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-934.
123. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
124. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B; Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.

125. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, i sur.; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
126. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, i sur.; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073-86.
127. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
128. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, i sur. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
129. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
130. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97Suppl C:S51-9.
131. Baile EM, Dahlby RW, Wiggs BR, Pare PD. Role of tracheal and bronchial circulation in respiratory heat exchange. *J Appl Physiol* 1985;58:217-222.
132. Solway J, Leff ID, Dresha I, Muñoz NN, Ingenito EP, Michaels D, i sur. Circulatory heat sources for canine respiratory heat exchange. *J Clin Invest* 1986;78:1015-1019.
133. Serikov VB, Fleming NW. Pulmonary and bronchial circulations: contributions to heat and water exchange in isolated lungs. *J Appl Physiol* 2001;91:1977-1985.
134. McFadden ER Jr, Pichurko BM, Bowman KF, Ingenito E, Burns S, Dowling N, i sur. Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:564-570.
135. Cole P. Recordings of respiratory temperature. *J Laryngol Otol* 1954;68:295-307.
136. Reid A, Heard BE. Preliminary studies of human pulmonary capillaries by India ink injection. *Med Thorac* 1962;19:599-790.
137. Cudkowicz L. The bronchial arteries in pulmonary emphysema. *Thorax* 1953;8:46-58.
138. Hashimoto M, Tanaka H, Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD. *Chest* 2005;127:965-972.
139. Paredi P, Ward S, Cramer D, Dip M, Barnes PJ, Kharitonov SA. Normal Bronchial Blood Flow in COPD Is Unaffected by Inhaled Corticosteroids and Correlates With Exhaled Nitric Oxide. *Chest* 2007;131:1075-1081.

140. Zanini A, Chetta A, Saetta M, Baraldo S, Castagnetti C, Nicolini G, *i sur.* Bronchial vascular remodelling in patients with COPD and its relationship with inhaled steroid treatment. *Thorax* 2009;6:1019-1024.
141. Wiesmann F, Petersen SE, Leeson PM, Francis JM, Robson MD, Wang Q, *i sur.* Global impairment of brachial, carotid, and aortic vascular function in young smokers: direct quantification by high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2056-2064.
142. Wanner A, Campos MA, Mendes E. Airway blood flow reactivity in smokers. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:126-129.
143. Chediak AD, Elsasser S, Csete ME, Gazeroglu H, Wanner A. Effect of histamine on tracheal mucosal perfusion, water content and airway smooth muscle in sheep. *Respir Physiol* 1991;84:231–243.
144. Laitinen LA, Laitinen MA, Widdicombe JG. Dose-related effects of pharmacological mediators on tracheal vascular resistance in dogs. *Br J Pharmacol* 1987;92:703–709.
145. McDonald DM. Neurogenic inflammation in the respiratory tract: actions of sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:65–72.
146. Bjork J, Smedegard G. Acute microvascular effects of PAFacether, as studied by intravital microscopy. *Eur J Pharmacol* 1983;96:87–94.
147. Experimental bronchial artery occlusions in sheep. *Proceeding of the 11th Aspen Emphysema Conference*. Aspen, Colorado, US Department, 1968;187–189.
148. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD, *i sur.* Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30–35.
149. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;114:354–358.
150. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;176-183.
151. Paredi P, Caramori G, Cramer D, Ward D, Ciaccia A, Papi A, *i sur.* Slower rise of exhaled breath temperature in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:439–443.
152. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:181–184.

153. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:181–191.
154. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635–1639.
155. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542–548.
156. Bijmens E, Pieters N, Dewitte H, Cox B, Janssen BG, Saenen N, i sur. Host and environmental predictors of exhaled breath temperature in the elderly. *BMC Public Health* 2013;13:1226.
157. Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:760–767.
158. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1125–1130.
159. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, i sur. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2045–2052.
160. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;153:242–250.
161. Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:161–173.
162. Vieira SE. The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1111-21.
163. Maritz GS, Richard Harding R. Life-long Programming Implications of Exposure to Tobacco Smoking and Nicotine Before and Soon After Birth: Evidence for Altered Lung Development. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:875–898.
164. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
165. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV decline to giving up smoking. *BMC Medicine* 2010;8:84.

166. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol* 2008;59Suppl 6:19-34.
167. Morissette MC, Lamontagne M, Bérubé J-C, Gaschler G, Williams A, Yauk C, i sur. Impact of Cigarette Smoke on the Human and Mouse Lungs: A Gene-Expression Comparison Study. *PLoS ONE* 2014;9:e92498.
168. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology* 2008;213:701–713.
169. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;64:111–126.
170. Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:162–176.
171. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013;130:454-475.
172. Cheng L, Liu J, Li B, Liu S, Li X, Tu H. Cigarette smoke-induced hypermethylation of the GCLC gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2015.
173. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
174. Garmendia J, Morey P, Bengoechea JA. Impact of cigarette smoke exposure on host–bacterial pathogen interactions. *Eur Respir J* 2012;39:467–477.
175. Kou YR, Kwong K, Lu-Yuan Lee LY. Airway Inflammation and Hypersensitivity Induced by Chronic Smoking. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;178:395–405.
176. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
177. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV<sub>1</sub> – a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;67:372-81.
178. Willemsse BMW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004;23:464–476.
179. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control* 2014;23:36-40.
180. Tutt C, Jennings J. Presentation and assessment of COPD. *Practice Nursing* 1999;3:23–26.
181. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European

- Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071-9.
182. Toda R, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Tsuda T, i sur. Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med* 2009;48:513-21.
183. Duong-Quy S, Hua-Huy T, Mai-Huu-Thanh B, Doan-Thi-Quynh N, Le-Quang K, Nguyen-Van H, i sur. Early detection of smoking related chronic obstructive pulmonary disease in Vietnam. *Rev Mal Respir* 2009;26:267-74.
184. Kaufmann M, Hartl S, Geyer K, Breyer MK, Burghuber OC. Measuring FEV(6) for detecting early airway obstruction in the primary care setting. Quality and utility of the new PiKo-6 device. *Respiration* 2009;78:161-7.
185. Ficha técnica del Vitalograph COPD-6. Available from: [http://www.vitalograph.co.uk/pdf\\_library/productleaflets/asthma\\_copd/Vitalograph\\_copd6\\_Range\\_leaflet.pdf](http://www.vitalograph.co.uk/pdf_library/productleaflets/asthma_copd/Vitalograph_copd6_Range_leaflet.pdf)
186. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. *Rev Mal Respir* 1994;11Suppl 3:5-40.
187. European Community for Coal and Steel. Standardization of lung function tests. *Clinic Respir Physiol* 1983;19Suppl 5:22-27.
188. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, i sur. Airway response. Standardized provocation tests in adults: pharmacological, physical and sensitizing stimuli. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. *Rev Mal Respir* 1994;11Suppl 3:53-83.
189. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
190. Cote CG, Celli BR. In patients with COPD, the 6 minute walking distance is a better predictor of health care utilization than FEV1, blood gases, and dyspnea. *Eur Respir J* 1998;383.
191. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–164.
192. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995;108:452–459.

193. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, i sur. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis* 1985;38:517–524.
194. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs* 2000;26:216-22.
195. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med* 1970;2:92–98.
196. Popov TA, Kralimarkova TZ, Dimitrov DV. Measurement of exhaled breath temperature in science and clinical practice. *Breathe* 2012;8:187-192.
197. Popov TA, Dunev S, Kralimarkova TZ, Kraeva S, DuBuske LM. Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement. *Respiratory Medicine* 2007;101:2044–2050.
198. Popov TA. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:451– 456.
199. Popov TA, Kralimarkova TZ, Tzachev CT, Dunev SS, Dimitrov VD, Gill J. Development of an Individual Device for Exhaled Breath Temperature Measurement. *Ieee Sensors Journal* 2010;10:110-113.
200. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85Suppl B:25-31.
201. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
202. Molken MR, Roos B, Van Nord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999;54:995–1003.
203. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935–9.
204. Franciosi L, Postma DS, van den Berge M, Govorukhina N, Horvatovich PL, Fusetti F, i sur. Susceptibility to COPD: differential proteomic profiling after acute smoking. *PLoS One* 2014;9:e102037.
205. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, Costella S, Zanolla L, Peroni DG, i sur. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;20:108-11.

206. Piacentini GL, Bodini A, Peroni DG, Röss M, Costella S, Boner AL. Exhaled air temperature and eosinophil airway inflammation in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:202-4.
207. Piacentini GL, Peroni D, Crestani E, Zardini F, Bodini A, Costella S, i sur. Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease. *Clin Exp Allergy* 2007;37:415-9.
208. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Corradi M, Boner AL. Exhaled breath temperature as a marker of airway remodelling in asthma: a preliminary study. *Allergy* 2008;63:484-485.
209. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled breath temperature in airways disease, *Eur Respir J*, 2003;22:394-395.
210. Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005;10:6:15.
211. Ingenito EP, Solway J, McFadden ER Jr, Pichurko BM, Cravalho EG, Drazen JM. Finite difference analysis of respiratory heat transfer. *J Appl Physiol* 1986;61:2252-9.
212. Logie KM, Kusel MM, Sly PD, Hall GL. Exhaled breath temperature in healthy children is influenced by room temperature and lung volume. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1062-8.
213. Popov TA, Kralimarkova T, Tzachev C, Dimitrov V, Mun KK, Gill J. Exhaled Breath Temperature Measurement Made Easy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008;20:200–201.
214. Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, i sur. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
215. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005;10:6:15.
216. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, i sur. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
217. Kralimarkova TZ, Popov TA. Exhaled breath temperature: broadening the horizons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:250-1.
218. Peroni DG, Chinellato I, Piazza M, Zardini F, Bodini A, Olivieri F, i sur. Exhaled breath temperature and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:240-4.
219. Svensson H, Nilsson D, Bjermer L, Tufvesson E. Exhaled breath temperature increases after exercise in asthmatics and controls. *Respiration* 2012;84:283-90.



220. Pifferi M, Ragazzo V, Previti A, Pioggia G, Ferro M, Macchia P, i sur. Exhaled air temperature in asthmatic children: a mathematical evaluation. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:164-71.
221. McCullagh A, Rosenthal M, Wanner A, Hurtado A, Padley S, Bush A. The bronchial circulation--worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1-13.
222. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56:902-6.
223. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J, Aoike N. Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchial mucosa in patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:722-30.
224. Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, Ward C, Harding R, Walters EH. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma. *Thorax* 2007;62:314-9.
225. Brodmann M, Stelzer I, Friedl I, Lueger A, Pilger E, Stark G. Comparison of the Effect of Prostaglandin E(1), Prostacycline and Adenosine on Peripheral Vascular Resistance. *Int J Angiol* 2001;10:31-33.
226. Cremona G, Wood AM, Hall LW, Bower EA, Higenbottam T. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol* 1994;481:185-95.
227. Degnim AC, Nakayama DK. Nitric oxide and the pulmonary artery smooth muscle cell. *Semin Pediatr Surg* 1996;5:160-4.
228. Gilbert IA, Regnard J, Lenner KA, Nelson JA, McFadden ERJ. Intrathoracic airstream temperatures during acute expansions of thoracic blood volume. *Clin Sci* 1991;81:655-661.
229. Gilbert IA, McFadden ERJ. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699-704.
230. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled breath temperature gradients in asthma and the effect of beta 2 agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A237.
231. McCafferty JB, Innes JA. Exhaled breath temperature in airways disease. *Eur Respir J* 2003;22:393-4.
232. Hamill LM, Ferris KCA, Kapand KM, McConagh LA ShieldsMD. Is exhaled breath temperature the new asthma inflammometer. *Arch Dis Child* 2012;97:A29-A30.
233. Melo RE, Popov TA, Solé D. Exhaled breath temperature, a new biomarker in asthma control: a pilot study. *J Bras Pneumol* 2010;36:693-9.

234. Carpagnano GE, Lacedonia D, Spanevello A, Martinelli D, Saliani V, Ruggieri C, i sur. Exhaled breath temperature in NSCLC: could be a new non-invasive marker? *Med Oncol* 2014;31:952.
235. Carraro S, Piacentini G, Lusiani M, Uyan ZS, Filippone M, Schiavon M, i sur. Exhaled air temperature in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1240-5.
236. Rodgman A, Perfetti TA. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*. CRC Press, Boca Raton, 2009: 1–1784.
237. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12–28.
238. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.
239. Pryor WA, Stone K, Zang LY, Bermudez E. Fractionation of aqueous cigarette tar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. *Chem Res Toxicol* 1998;11:441–8.
240. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* 2014;12:14-23.
241. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1–12.
242. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992;86:699-702.
243. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3:21–8.
244. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of pulmonary medicine*. 6. izdanje, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
245. Irwin RS, Rippe JM. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 6. izdanje, Philadelphia: Lippencott Williams & Wilkins, 2007.
246. Lee SS, Jung IH, Mo JH, Yoo CG, Lee CH, Yi WJ, i sur. Ciliary beat frequency in the airways of humans: influences of lidocaine, age, sex and smoking. *J Rhinol* 2004;11:12–7.
247. Leopold PL, O'Mahony MJ, Lian XJ, Tilley AE, Harvey BG. Smoking is associated with shortened airway cilia. *PLoS ONE* 2009;4:e8157.
248. Aufderheide M, Scheffler S, Ito S, Ishikawa S, Emura M. Ciliotoxicity in human primary bronchiolar epithelial cells after repeated exposure at the air-liquid interface with native

- mainstream smoke of K3R4F cigarettes with and without charcoal filter. *Exp Toxicol Pathol* 2015;15:S0940-2993.
249. Tudor RM, Yoshida T, Fijalkowka I, Biswal S, Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:673–679.
250. Tudor RM, Yoshida T. Stress responses affecting homeostasis of the alveolar capillary unit. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:485-91.
251. Paulose-Ram R, Tilert T, Dillon CF, Brody DJ. Cigarette smoking and lung obstruction among adults aged 40–79: United States, 2007–2012. NCHS data brief, br. 181. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.
252. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl 16:5-40.
253. Falaschetti E, Laiho, Primates P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004;23:456-463.
254. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages. A new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:253–260.
255. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-273.
256. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-206.
257. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, i sur. The ratio of forced expiratory volume in 1-second to forced vital capacity as a basis for establishing chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:446-451.
258. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80 percent of predicted and 5 fixed thresholds misclassifies over 20% of patients. *Chest* 2011;139:52-59.
259. Enright PL. GOLD stage I is not a COPD risk factor. Letter to the Editor. *Thorax* 2007;62:1107.
260. Quanjer PH, Enright PL, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, Crapo RO, i sur. Open letter to the members of the GOLD committee. *Rev Mal Respir* 2010;27:1003-7.
261. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, i sur. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and

- African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
262. Dransfield MT, Davis JJ, Gerald LB, Bailey WC. Racial and gender differences in susceptibility to tobacco smoke among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:1110-6.
263. Dance A. Health impact: Breathless. *Nature* 2012;489:S2-3.
264. Watson L, Vonk JM, Lofdahl CG, Pride NB, Pauwels RA, Laitinen LA, *i sur*. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med* 2006;100:746-753.
265. Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, Calverley P, Pauwels R, Jones P, *i sur*. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir Med* 2004;98:1045-1050.
266. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: The Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410-6.
267. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
268. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, *i sur*. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
269. HHS. The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Printed with corrections, January 2014. Available from: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>.
270. Sohal SS, Ward C, Danial W, Wood-Baker R, Walters EH. Recent advances in understanding inflammation and remodeling in the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:275-88.
271. Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 2001;31:349-52.
272. Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain: Correlating physiology with function. *Trends Neurosci* 1999;22:555-61.
273. Cooke JP, Ghebremariam YT. Endothelial nicotinic acetylcholine receptors and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:247-53.

274. Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci* 2012;91:1058-64.
275. Konishi H, Wu J, Cooke JP. Chronic exposure to nicotine impairs cholinergic angiogenesis. *Vasc Med* 2010;15:47-54.
276. Gu Z, Fonseca V, Hai CM. Nicotinic acetylcholine receptor mediates nicotine-induced actin cytoskeletal remodeling and extracellular matrix degradation by vascular smooth muscle cells. *Vascul Pharmacol* 2013;58:87-97.
277. Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2015;36:24-31.
278. Hoonhorst SJM, Timens W, Koenderman L, Lo Tam Loi AT, Lammers JWJ, Boezen HM. Increased activation of blood neutrophils after cigarette smoking in young individuals susceptible to COPD. *Respiratory Research* 2014;15:121.
279. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:258-266.
280. Gan WO, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
281. Wouters EF, Creutzberg EG, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:1274-1304.
282. Dahl M, Tybjaerg-Hanseva A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasmafibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1008-1011.
283. Tufvesson E, Svensson H, Ankerst J, Bjermer L. Increase of club cell (Clara) protein (CC16) in plasma and urine after exercise challenge in asthmatics and healthy controls, and correlations to exhaled breath temperature and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2013;107:1675-81.
284. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525-31.
285. Hole DJ, Watt GCM, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711–715.
286. García G, Bergna M, Uribe E, Yañez A, Soriano JB. Increased exhaled breath temperature in subjects with uncontrolled asthma. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:969-72.
287. U.S. Department of Health and Human Services, 1990. The Health Benefits of Smoking Cessation. Publikacija br. (CDC) 90-8416.

288. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:178–184.
289. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484–490.
290. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54:1009–1014.
291. Vassallo R. Diffuse Lung Diseases in Cigarette Smokers. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:533–542.
292. Neunteufl T, Heher S, Kostner K, Mitulovic G, Lehr S, Khoschsorur G, i sur. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:251-6.
293. Mocchegiani E, Giacconi R, Costarelli L. Metalloproteases/anti-metalloproteases imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: genetic factors and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17Suppl 1:S11–S19.
294. Churg A, Zhou S, Wright JL. Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J* 2012;39:197–209.
295. Hou G, Yin Y, Han D, Wang Q, Kang J. Rosiglitazone attenuates the metalloprotease/anti-metalloprotease imbalance in emphysema induced by cigarette smoke: involvement of extracellular signal-regulated kinase and NFκB signaling. *International Journal of COPD* 2015;10:715–724
296. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1158–1168.
297. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Duclone A, i sur. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–224.
298. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 137:39S-51S.
299. Wang J, Chen Y, Lin C, Jia J, Tian L, Yang K, i sur. Effects of chronic exposure to cigarette smoke on canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;306:C364–C373.

300. Zhou S, Li M, Zeng D, Sun G, Zhou J, Wang R. Effects of basic fibroblast growth factor and cyclin D1 on cigarette smoke-induced pulmonary vascular remodeling in rats. *Exp Ther Med* 2015;9:33-38.
301. Louzier V, Raffestin B, Leroux A, Branellec D, Caillaud JM, Levame M, i sur. Role of VEGF-B in the lung during development of chronic hypoxic Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermert L, i sur. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:39–45.
302. Pinnamaneni K, Sievers RE, Sharma R, Selchau AM, Gutierrez G, Nordsieck EJ, i sur. Brief exposure to secondhand smoke reversibly impairs endothelial vasodilatory function. *Nicotine Tob Res* 2014;16:584-90.
303. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, Fontaine D, Amyai N, Berkenboom G, i sur. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension* 2008;51:1506-11.
304. Wright JL, Farmer SG, Churg A. A neutrophil elastase inhibitor reduces cigarette smoke-induced remodelling of lung vessels. *Eur Respir J* 2003;22:77–81.
305. Incalzi RA, Fuso L, de Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, i sur. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600–1605.
306. Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689–696.
307. Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, Steine K. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1103–1111.
308. Hassel E, Berre AM, Skjulsvik AJ, Steinshamn S. Effects of exercise training on pulmonary vessel muscularization and right ventricular function in an animal model of COPD. *Respiratory Research* 2014;15:117.
309. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Jover RJ, Gimferrer JM, Rodriguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908–L913.
310. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, i sur. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1250–1256.

311. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605–1611.
312. Le Cras TD, McMurtry IF. Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L575–L582.
313. Nicolls MR, Voelkel NF. Hypoxia and the lung: beyond hypoxic vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:741–743.
314. Stenmark KR, Davie NJ, Reeves JT, Frid MG. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 2005; 98:715–721.
315. Ferrer E, Peinado VI, Castañeda J, Prieto-Lloret J, Olea E, González-Martín MC, i sur. Effects of cigarette smoke and hypoxia on pulmonary circulation in the guinea pig. *Eur Respir J* 2011;38:617-27.
316. Milara J, Gabarda E, Juan G, Ortiz JL, Guijarro R, Martorell M, i sur. Bosentan inhibits cigarette smoke-induced endothelin receptor expression in pulmonary arteries. *Eur Respir J* 2012;39:927-38.
317. Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Bednorz M, Ardeschir Ghofrani H, Schermuly RT, i sur. Cigarette Smoke-Induced Emphysema and Pulmonary Hypertension Can Be Prevented by Phosphodiesterase 4 and 5 Inhibition in Mice. *PLoS One* 2015;10:e0129327.
318. Fukuda N. Cigarette smoking induces vascular proliferative disease through deactivation of Egr-1. *Cardiovasc Res* 2010;88:207-8.
319. Zeng DX, Xu YJ, Liu XS, Wang R, Xiang M. Cigarette smoke extract induced rat pulmonary artery smooth muscle cells proliferation via PKC $\alpha$ -mediated cyclin D1 expression. *J Cell Biochem* 2011;112:2082-8.
320. Rao SP, Sikora L, Hosseinkhani MR, Pinkerton KE, Sriramarao P. Exposure to environmental tobacco smoke induces angiogenesis and leukocyte trafficking in lung microvessels. *Exp Lung Res* 2009;35:119-35.
321. Yoshiyama S, Horinouchi T, Miwa S, Wang HH, Kohama K, Nakamura A. Effect of Cigarette Smoke Components on Vascular Smooth Muscle Cell Migration Toward Platelet-Derived Growth Factor BB. *J Pharmacol Sci* 2011;115:532–535.
322. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, Gianellini S, Mussoni L, Weksler BB, i sur. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2011;90:475-83.



323. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:509-515.
324. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
325. Akishima S, Matsushita S, Sato F, Hyodo K, Imazuru T, Enomoto Y, et al. Cigarette-Smoke-Induced Vasoconstriction of Peripheral Arteries: Evaluation by Synchrotron Radiation Microangiography. *Circ J* 2007;71:418–422.
326. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H388-96.
327. Shimosato T, Geddawy A, Tawa M, Imamura T, Okamura T. Chronic administration of nicotine-free cigarette smoke extract impaired endothelium dependent vascular relaxation in rats via increased vascular oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2012;118:206-214.
328. Tippetts TS, Winden DR, Swensen AC, Nelson MB, Thatcher MO, Saito RR, et al. Cigarette smoke increases cardiomyocyte ceramide accumulation and inhibits mitochondrial respiration. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:165.
329. Santos PP, Oliveira F, Ferreira VC, Polegato BF, Roscani MG, Fernandes AA, et al. The role of lipotoxicity in smoke cardiomyopathy. *PLoS One* 2014;9:e113739.
330. Gać P, Poręba R, Poręba M, Mazur G, Sobieszcząńska M. Effect of environmental exposure to cigarette smoke on blood pressure in 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124:436-442.
331. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 2008;39:2439-2443.
332. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE et al. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003;34:1151-1155.
333. Mancina G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555-H1560.
334. Gerhardt U, Vorneweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol* 1999;19:105-108.

335. Peebles KC, Horsman H, Tzeng YC. The influence of tobacco smoking on the relationship between pressure and flow in the middle cerebral artery in humans. *PLoS One* 2013;8:e72624.
336. Starke RM, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez F, Hasan DM, Rosenwasser RH, i sur. Cigarette smoke modulates vascular smooth muscle phenotype: implications for carotid and cerebrovascular disease. *PLoS One* 2013;8:e71954.
337. Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1740-50.
338. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22:127:37–43.
339. Fagerström KO, Bridgman K. Tobacco harm reduction: the need for new products that can compete with cigarettes. *Addict Behav* 2014;39:507–611.
340. McNeill A, Munafo MR. Reducing harm from tobacco use. *J Psychopharmacol* 2013;27:13–18.
341. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: A prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011;11:786.
342. Polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, i sur. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. *Int Emerg Med* 2014;9:537–546.
343. KU Leuven. E-Cigarettes Significantly Reduce Tobacco Cravings. Available from: <http://www.kuleuven.be/english/news/e-cigarettes-significantly-reduce-tobacco-cravings>.
344. Misra M, Leverette RD, Cooper BT, Bennett MB, Brown SE. Comparative in vitro toxicity profile of electronic and tobacco cigarettes, smokeless tobacco and nicotine replacement therapy products: e-liquids, extracts and collected aerosols. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11325-47.
345. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2014;5:67-86.
346. Polosa, R. and Caponnetto, P. Time for evidence-based e-cigarette regulation. *Lancet Oncol* 2013;14:82–583.
347. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Förster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of E-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure

of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3915-25.

348. Theophilus EH, Coggins CR, Chen P, Schmidt E, Borgerding MF. Magnitudes of biomarker reductions in response to controlled reductions in cigarettes smoked per day: a one-week clinical confinement study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;71:225-34.

349. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence. *Clinical Practice Guideline*. Rockville, U.S.Department of Health and Human Services, 2008.

350. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146.

351. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Portinaro NM, Aldini G, Rossi R, i sur. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 2014;33:183-218.

352. van Schayck CP, Rabe KF, Rudolf M. COPD: The role of of primary care in effective diagnosis, treatment and management. *Prim Care Resp J* 2003;12:16-20.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime	Marina Labor
Adresa	Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek
Telefon	+385 31 511 687
Telefaks	+385 31 512 202
Elektronička pošta, Web adresa	marina.os21@gmail.com, www.kbo.hr
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	6. svibnja 1987.

### RADNO ISKUSTVO

• Datumi (od – do)	2013.-
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek
Naziv radnog mjesta	Specijalizant interne medicine - pulmologije
Funkcija	Asistiranje pri svakodnevnom radu bolničkog odjela
Područje rada	Zdravstvo i zdravstvena zaštita, klinička medicina
• Datumi (od – do)	2012.
Ustanova zaposlenja	Mungos razminiranje d.o.o., Sisak
Naziv radnog mjesta	Liječnik u poslovima humanitarnog razminiranja RH
Funkcija	Pružanje prve pomoći na terenu humanitarnog razminiranja RH
Područje rada	Prevenција, zdravstvo i zdravstvena zaštita
• Datumi (od – do)	2011. – 2012.
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek
Naziv radnog mjesta	Liječnik na stažu
Funkcija	Doktor medicine – stažist, asistiranje pri svakodnevnom radu bolničkih odjela
Područje rada	Zdravstvo i zdravstvena zaštita

## ŠKOLOVANJE

Datum	2011.
Ustanova	Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera, Osijek
Smjer	Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo
Datum	2005. – 2011.
Ustanova	Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera, Osijek
Zvanje	doktor medicine
Datum	2001. – 2005.
Ustanova	Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek
Datum	1993. – 2001.
Ustanova	Osnovna škola Višnjevac, Višnjevac

### OSOBNJE VJEŠTINE I

#### KOMPETENCIJE

Materinji jezik	Hrvatski
-----------------	----------

#### Strani jezici

Jezik	Engleski jezik
Govori	Aktivno
Piše	Aktivno
Čita	Aktivno
Jezik	Njemački jezik
Govori	Aktivno
Piše	Aktivno
Čita	Aktivno

SOCIJALNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE	European Respiratory Society, Hrvatsko pulmološko društvo (HPD), Hrvatsko torakalno društvo (HTD)
--------------------------------------	---

VOZAČKA DOZVOLA	B kategorija
-----------------	--------------

POPIS OBJAVLJENIH	1. Labor S, Labor M, Juric I, Vuksic Z. The Prevalence and
-------------------	--

RADOVA

Pulmonary Consequences of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Asthma. *Coll Antropol* 2012;36:473–481.

2. Labor M, Popovic-Grle S, Labor S, Juric I. Asthma control in obesity-associated asthma phenotype in East Croatia. *Med Glas (Zenica)* 2014;11:49-57.

3. Gaspar T, Labor M, Juric I, Dumancic D, Ilakovac V, Heffer-Lauc M. Comparison of Emotion Recognition in Facial Expression and Music. *Coll Antropol* 2011;35 Suppl 1:163–167.

## 12. PRILOZI

1. Upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire)
2. Upitnik o dišnim tegobama (ECRHS II upitnik – The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire)

1. Upitnik bolnice St. George o problemima s disanjem (SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire)

**UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM (SGRQ)**

Ovaj upitnik oblikovan je kako bismo saznali mnogo više o vašim smetnjama s disanjem i o tome kako one ometaju vaš život. Koristimo ga kako bismo saznali koji Vam oblici bolesti uzrokuju najviše problema, za razliku od onoga što liječnici i medicinske sestre misle da su Vaši problemi.

Molimo Vas pročitajte pažljivo upute i pitajte ako nešto ne razumijete. Nemojte puno razmišljati o Vašem odgovoru.

Prije nego popunite ostatak upitnika :

Molim označite kvadratić koji najbolje opisuje Vaše sadašnje zdravstveno stanje:

Vrlo dobro    Dobro    Osrednje    Loše    Vrlo loše

P.W. Jones, PhD FRCP  
Professor of Respiratory Medicine,  
St. George's Hospital Medical School,  
Jenner Wing,  
Cranmer Terrace,  
London SW 17 0RE, UK



UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM (SGRQ)

1. DIO

Pitanja o tome koliko ste imali problema s disanjem u zadnja 4 tjedna.

Molimo označite (X) jedan kvadratić za svako pitanje:

Većinu dana u tjednu	Nekoliko dana u tjednu	Nekoliko dana u mjesecu	Samo za vrijeme infekcije	Bez smetnji
----------------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------	----------------

1. U zadnja 4 tjedna, kašljao/kašljala sam:

2. U zadnja 4 tjedna, iskašljavao/iskšljavala sam

sluz ( ispljuvak):

3. U zadnja 4 tjedna, imao sam «kratak dah»:

4. U zadnja 4 tjedna, imao/imala sam

«zviždanje» u prsima:

5. U zadnja 4 tjedna, koliko ste puta imali teških

ili vrlo neugodnih problema s disanjem?

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

Više od 3 napada

3 napada

2 napada

1 napad

Bez napada

6. Koliko je dugo trajao najteži problem s disanjem?

( ako niste imali teških problema s disanjem idite na 7. pitanje)

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

Tjedan ili više

3 ili više dana

1 ili 2 dana

Manje od dana

7. U zadnja 4 tjedna , u za Vas uobičajnom tjednu, koliko ste imali  
dobrih dana ( s malo problema s disanjem)?

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

Nije bilo dobrih dana

1 ili 2 dobra dana

3 ili 4 dobra dana

Skoro svaki dan je dobar

Svaki dan je dobar

8. Ako imate «zviždanje » u prsima, je li vam teže ujutro čim ustanete ?

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

Ne

Da

## UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM (SGRQ)

### 2. DIO

#### 1. odlomak

Kako biste opisali Vaše probleme s disanjem?

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

To je najvažniji prblem koji imam

Stvara mi puno problema

Stvara mi nekoliko problema

Ne stvara mi problema

Ako ste ikad bili zaposleni;

Molimo označite ( X ) jedan kvadratić:

Potpuno sam prestao/prestala raditi zbog problema s disanjem

Problemi s disanjem smetaju mom poslu ili su bili uzrok promjene vrsta posla

Problemi s disanjem nisu nikad ometali moj posao

#### 2. odlomak

Pitanja o tome koje aktivnosti obično uzrokuju da ostanete bez daha ovih dana

Molimo označite ( X ) **svaki kvadratić**

koji se odnosi na vas **ovih dana** :

	Netočno	Točno
Mirno sjedenje ili mirno ležanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pranje ili oblačenje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kretanje po kući/stanu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Štenje vani na ravnom tlu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penjanje na jedan kat stepenicama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penjanje uzbrdicom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bavljenje sportom ili fizičkim aktivnostima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM (SGRQ)**

**3. DIO**

**3. odlomak**

Još nekoliko pitanja o Vašem kašlju i ostajanju bez daha ovih dana.

Molimo označite ( X ) **svaki kvadratić**

koji se odnosi na vas **ovih dana** :

	Netočno	Točno
Boli me kad kašljem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kašalj me umara	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osajem bez daha kad govorim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kašalj ili disanje ometa mi san	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brzo se iscrpim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. odlomak**

Pitanja o ostalim mogućim posljedicama Vaših problema s disanjem ovih dana .

Molimo označite ( X ) **svaki kvadratić**

koji se odnosi na vas **ovih dana** :

	Netočno	Točno
Sramim se mog kašlja ili disanja kad sam na javnom mjestu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moji problemi s disanjem smetnja su mojoj obitelji, prijateljima ili susjedima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvata me strah ili panika kada ne mogu doći do daha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osjećam da ne mogu kontrolirati svoje probleme s disanjem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne očekujem nikakvo poboljšanje disanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postao/la sam ovisna o tuđoj pomoći ili invalid zbog mojih problema s disanjem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naprezanje je rizično za mene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sve mi se čini prevelikim naporom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5. odlomak

**Pitanja o vašoj terapiji, a ako ne primete terapiju idite na 6. odlomak .**

Molimo označite ( X ) **svaki kvadratić**

koji se odnosi na vas **ovih dana** :

	Netočno	Točno
Terapija mi puno ne pomaže	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sramim se uzimati terapiju na javnom mjestu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imam neugodne smetnje zbog terapije	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terapija jako smeta mom životu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM (SGRQ)

3. DIO

6. odlomak

Ovo su pitanja o tome kako Vaše disanje možda ometa vaše aktivnosti.

Molimo označite ( X ) svaki kvadratić  
koji se odnosi na vas **zbog vašeg disanja** :

	Netočno	Točno
Treba mi puno vremena za pranje ili oblačenje :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne mogu se okupati ili istuširati, ili mi za to treba puno vremena:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hodam sporije od ostalih ljudi, ili stanem da se odmorim :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Za poslove kao što su kućanski poslovi treba mi puno vremena , ili moram stati da se odmorim:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako se penjem na jedan kat stepenicama, moram ići polako ili stati:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako se žurim ili brzo hodam, moram stati ili usporiti:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disanje mi otežava aktivnosti kao što su hodanje uzbrdo, nošenje stvari uz stepenice, lagani poslovi u vrtu kao čupanje korova, plesanje, bočanje..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disanje mi otežava aktivnosti kao što su nošenje teških tereta, kopanje u vrtu, čišćenje snijega, brzo hodanje ( 8km/sat) ili plivanje:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disanje mi otežava aktivnosti kao što su težak fizički rad, trčanje, vožnja bicikla, brzo plivanje ili naporni sportovi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7. odlomak

Željeli bismo znati kako Vaši problemi s disanjem obično ometaju Vaš svakodnevni život

Molimo označite ( X ) svaki kvadratić  
koji se odnosi na vas **zbog vaših problema s  
disanjem :**

	Netočno	Točno
Ne mogu se baviti sportom ili fizičkim aktivnostima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne mogu izlaziti radi zabave ili rekreacije	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne mogu izlaziti iz kuće radi kupovine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne mogu obavljati kućanske poslove	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne mogu se udaljiti od kreveta ili stolice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### UPITNIK BOLNICE ST. GEORGE O PROBLEMIMA S DISANJEM

Ovdje je popis ostalih aktivnosti koje možda ne možete raditi zbog problema s disanjem .

( Ne morate ih označiti, one su tu samo da vas podsjetu na koje načine može ometati ostajanje bez daha):

Odlazak u šetnje ili šetanje psa

Obavljanje poslova u kući/stanu ili u vrtu

Seksualni odnos

Odlazak u crkvu, kafić, gostionu ili mjesto za zabavu

Izlazak po lošem vremenu ili ulazak u zadimljene prostorije

Posjećivanje obitelji ili prijatelja, ili igranje s djecom

Molim Vas napišite bilo koje ostale važne aktivnosti koje možda više ne možete obavljati zbog vaših problema s disanjem:

---

---

---

---

---

Sada Vas molimo da označite kvadratić ( samo jedan ) za koje mislite da najbolje opisuje kako vas problemi s disanjem ometaju:

- Ne sprečavaju me da radim ono što bih želio/željela
- Sprečavaju me da radim jednu ili dvije stvari koje bih želio/željela
- Sprečavaju me da radim većinu stvari koje bih želio/željela
- Sprečavaju me da radim sve stvari koje bih želio/željela

*Hvala Vam što ste ispunili ovaj upitnik. Prije nego što završite, molimo Vas provjerite da li ste odgovorili na sva pitanja.*



2. Upitnik o dišnim tegobama (ECRHS II upitnik – The European Community Respiratory Health Survey II Questionnaire)

THE EUROPEAN COMMUNITY  
RESPIRATORY HEALTH  
STUDY II



ECRSH II

UPITNIK O DIŠNIM TEGOBAMA

prijevod iz: The European Community Respiratory Health Survey II (Studija europske zajednice o plućnom zdravlju II)

Željeli bismo Vam postaviti nekoliko pitanja, vezanih uz vaše disanje. Gdje god je moguće pokušajte odgovoriti sa «da» ili «ne».

1. Da li Vam se javilo sviranje ili zviždanje u prsima u posljednjih 12 mjeseci?  
Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 2, ukoliko je odgovor «DA»:

1.1. Da li ste imali osjećaj nedostatka zraka za vrijeme brisanja prašine?

DA NE

1.2. Da li Vam se sviranje ili zviždanje javilo, a da niste bili prehladeni? DA NE

2. Da li ste se probudili sa osjećajem stezanja u prsima u posljednjih 12 mjeseci?

DA NE

3. Da li ste imali napadaje otežanog disanja u mirovanju tijekom zadnjih 12 mjeseci?

DA NE

4. Da li ste imali napadaje otežanog disanja nakon fizičke aktivnosti u zadnjih 12 mjeseci?

DA NE

5. Da li ste imali noćna buđenja zbog napadaja otežanog disanja u zadnjih 12 mjeseci?  
Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje broj 6., ukoliko je odgovor «DA»:

5.1. Da li ste imali noćna buđenja zbog napadaja skraćelog daha u zadnja 3 mjeseca?

DA NE

Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 6., ako je odgovor «DA»:

5.1.1. Da li ste imali noćna buđenja zbog skraćenog daha u prosjeku barem jedanput tjedno u posljednja 3 mjeseca?

Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 6., ukoliko je odgovor DA:

5.1.1.1. Koliko ste puta tjedno u prosjeku imali noćna buđenja zbog skraćenog daha u posljednja 3 mjeseca? \_\_\_\_\_

6. Da li ste se budili zbog napadaja kašlja u posljednjih 12 mjeseci?

DA NE

7. Da li imate jutarnji kašalj tijekom zime? DA NE

8. Da li obično kašljete tijekom dana ili noći u zimskim mjesecima?

Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje broj 9, ukoliko je odgovor «DA»:

8.1. Da li imate kašalj tijekom tri mjeseca u godini? DA NE

9. Da li obično imate jutarnji iskašljaj? DA NE

10. Da li tijekom zimskih mjeseci imate produktivan kašalj (iskašljaj)?

Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 11, ukoliko je odgovor DA:

10.1 Da li imate produktivan kašalj tijekom 3 mjeseca u godini? DA NE

11. Da li imate problema sa disanjem?

Ukoliko je odgovor NE idite na odgovor 12 ukoliko je odgovor DA:

11.1 Da li imate navedene tegobe s disanjem

- a) kontinuirano tako da Vaše disanje nikada nije normalno
- b) povremeno, ali se uvijek popravi
- c) samo vrlo rijetko

12. Da li imate problema prilikom hoda, a da nisu povezani sa srčanim ili plućnim bolestima?

Ukoliko da, napišite kojim \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ili idite na pitanje broj 13, ukoliko je odgovor NE.

12.1 Da li imate problema sa disanjem kod bržeg hoda po ravnoj podlozi ili kod lagane uzbrdice?

Ukoliko je odgovor NE, idite na pitanje 13, ako je odgovor DA:

12.1.1.1. Da li imate skraćen dah prilikom hoda sa vršnjacima na ravnoj podlozi?

DA NE

13. Samo za žene, muškarci na pitanje br 14.

Da li ste ikada primjetili da se vaši respiratorni simptomi (kao što je skraćén dah, sviranje u prsima i sl.) javljaju u određenom dijelu menstrualnog ciklusa?

- a) da, tjedan prije menstruacije
- b) da, tijekom menstruacije
- c) da, tjedan iza menstruacije
- d) da, u drugo vrijeme tijekom ciklusa
- e) ne odnosi se na mene (amenoreja npr. menopauza)
- f) ne

14. Da li imate astmu?

ukoliko je odgovor NE idite na pitanje 15, ako je odgovor DA:

14.1. Da li je dijagnoza astme potvrđena od strane liječnika?      DA      NE

14.2. Koliko ste imali godina kada se javio prvi napadaj astme? \_\_\_\_\_

14.3. Koliko ste imali godina kada Vam se javio posljednji napad astme? \_\_\_\_\_

14.4. U kojem mjesecu tijekom godine obično Vam se javljaju napadi astme?

- 14.4.1 siječanj/veljača
- 14.4.2. ožujak/travanj
- 14.4.3. svibanj/lipanj
- 14.4.4. srpanj/kolovoz
- 14.4.5. rujan/listopad
- 14.4.6. studeni/prosinac

14.5. Da li ste imali napadaje astme u posljednjih 12 mjeseci?      DA      NE

Ukoliko je odgovor NE idi na 14.8, ukoliko je odgovor DA:

14.6. Koliko ste napadaja astme imali u posljednjih 12 mjeseci? \_\_\_\_\_

14.7. Koliko ste napadaja astme imali u posljednja 3 mjeseca? \_\_\_\_\_

14.8. Koliko puta ste imali noćna buđenja zbog astme u posljednja 3 mjeseca?

- a) svaku noć ili gotovo svaku noć
- b) više nego 1x tjedno, ali ne svaku noć
- c) barem 2xmjesečno, ali ne više od 1x tjedno
- d) manje od 2x mjesečno
- e) bez buđenja

14.9. Koliko često imate smetnje disanja zbog astme u posljednja 3 mjeseca?

- a) kontinuirano
- b) 1x dnevno
- c) barem 1xdnevno, ali manje od 1x tjedno
- d) manje od 1x tjedno
- e) bez tegoba

14.10. Da li trenutno uzimate lijekove za astmu, uključujući inhalere, aerosole ili tablete?      DA      NE

14.11. Da li imate vlastiti mjerač vršnog protoka (za mjerenje PEF)?

Ukoliko je odgovor NE, idite na pitanje br.14.12 ukoliko je odgovor DA:

14.11.1.Koliko često ste ga koristili u posljednja 3 mjeseca?

- a) nikada
- b) povremeno
- c) gotovo stalno

14.12.Da li imate napisane instrukcije od vašeg liječnika kako postupiti u slučaju napadaja ili pogoršanja astme?        DA        NE

14.13. Samo za žene-muškarci na pitanje br. 15

Da li ste primjetili da Vam se astma pogoršava tijekom menstruacijskog ciklusa?

- a) da, tjedan prije menstruacije
- b) da, tijekom menstruacije
- c) da, tjedan nakon menstruacije
- d) da, drugi dane tijekom ciklusa
- e) ne odnosi se na mene(npr. amenoreja)
- f) ne

14.14.Da li ste bili trudni od kada imate astmu?

Ukoliko je odgovor NE, idite na pitanje 15 ukoliko je odgovor DA

14.14.1 Kakva je bila astma tijekom trudnoće?

- a) poboljšala se
- b) pogoršala se
- c) ostala ista
- d) nije bilo isto tijekom različitih trudnoća
- e) ne znam

15. Da li imate alergijski rinitis ?

Ukoliko je odgovor «NE», idite na pitanje 16, ukoliko je dogovor «DA»:

15.1. Koliko ste imali godina kada su Vam se prvi puta javili simptomi alergijskog rinitisa? \_\_\_\_\_

16.Da li ste imali tegobe sa kihanjem i začepljenim nosom a da niste bili prehladeni?

Ukoliko je dogovor «NE» idite na pitanje 17, ukoliko je odgovor «DA»

16.1. Da li ste imali začepljen nos ili kihanje u posljednjih 12 mjeseci, a da niste bili prehladeni?

Ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 17, ukoliko je odgovor «DA»

16.1.1. Da li su tegobe sa nosom praćene crvenilom i svrbežom očiju?    DA        NE

16.1.2. U kojim mjesecima tijekom godine Vam se obično javljaju tegobe sa nosom?

- siječanj
- veljača
- ožujak
- travanj
- svibanj
- lipanj

srpanj  
kolovoz  
rujan  
listopad  
studeni  
prosinac

17. Od posljednje kontrole, da li ste koristili lijekove za probleme s nosom?  
ukoliko je odgovor «NE» idite na pitanje 18, ukoliko je odgovor «DA»

17.1. Da li ste koristili neki od dolje navedenih nazalnih sprejeva za rješavanje tegoba sa nosom?

- a) Gnadion
- b) Flixonase
- c) Tafen
- d) Nasonex
- e)

Ukoliko je odgovor «ne» idite na 17.2;., ukoliko je odgovor «da»:

17.1.1. Koliko godina uzimate navedene nazalne sprejeve? \_\_\_\_\_

17.1.2 Da li ste koristili neki od navedenih nazalnih sprejeva u posljednjih 12 mjeseci?  
DA NE

17.2. Da li ste uzimali neku od dolje navedenih kapsula ili tableta za rješavanje tegoba sa nosom?

- a) Claritine
- b) Telfast
- c) Rinolan
- d) Letizen
- e) Belodin
- f) Contral

Ukoliko je odgovor «ne» idite na pitanje 18, ukoliko je odgovor «da»:

17.2.1. Koliko godina uzimate nevedene lijekove? \_\_\_\_\_

18. Da li te ikada imali osip ili bilo koju vrstu kožne alergije? DA NE

19. Da li ste ikada imali crvenilo i svrbež kože koje se javljalo i nestajalo u posljednjih 6 mjeseci? DA NE

Ukoliko je odgovor «ne» idi na pitanje 20, ukoliko je odgovor «da»:

19.1.1. Da li se je crvenilo kože javljalo na nekom od navedenih dijelova tijela: u pregibu laktova, iza koljena ili oko vrata ,očiju ili nosa? DA NE

20. Da li ste imali dišnih tegoba nakon uzimanja lijekova? DA NE

Ukoliko je odgovor «ne» idite na pitanje 21, ukoliko je odgovor «da»:

Koji lijek? \_\_\_\_\_

21. Koliko je godina imala vaša majka kada vas je rodila? \_\_\_\_\_

22. U koliko ste navrata mjenjali mjesto stanovanja u prvih 5 godina života?

- a) nijednom
- b) jednom
- c) u više navrata

23. Da li ste bili hospitalizirani zbog bolesti pluća u prve 3 godine života? DA NE

24. Sa koliko godina ste prvi puta krenuli u kolektiv (jaslice, vrtić, škola)? \_\_\_\_\_

25. Koliko je djece spavalo sa Vama u istoj spavaonici u prvih 5 godina života?

\_\_\_\_\_

Sada bismo Vam željeli postaviti nekoliko pitanja vezanih uz poslove koje ste do sada radili. Radi se o poslovima kojim ste se bavili u posljednja 3 mjeseca od našeg zadnjeg kontakta. Ti poslovi mogu biti izvan kuće, poslovi sa punim ili skraćenim radnim vremenom, plaćeni ili neplaćeni, uključujući i poslove u vlastitoj firmi. Molim Vas da spomenete poslove sa skraćenim radnim vremenom samo ukoliko ste radili više od 8 h tjedno.

26. Da li ste

- a) zaposleni
- b) radite u vlastitoj firmi
- c) nezaposleni, tražite posao
- d) nezaposleni zbog zdravstvenog stanja
- e) radite kod kuće
- f) student
- g) u mirovini
- h) ostalo

Ukoliko ste zaposleni idite na pitanje 28

27. Da li ste bili zaposleni u kontinuitetu 3 mjeseca od našeg zadnjeg kontakta?

DA NE

28. Ukoliko ste radili više poslova u isto vrijeme, željeli bi smo ih razdvojiti poimence. Molim Vas počnite sa sadašnjim ili zadnjim poslom.

28.1. Što trenutno radite ili što ste posljednje radili?

\_\_\_\_\_

28.2. Čime se firma, kompanija ili sl. u kojoj radite bavi? \_\_\_\_\_

28.3. U kojem mjesecu i koje godine ste počeli raditi trenutni posao? \_\_\_\_\_

28.4. U kojem mjesecu i koje godine ste prestali raditi navedeni posao? \_\_\_\_\_

29. Da li ste radeći na nekom od navedenih radnih mjesta imali teškoće sa disanjem? \_\_\_\_\_  
Ukoliko jeste, označite na kojem od navedenih poslova.

30. Da li ste morali napustiti neki od poslova zbog respiratornih tegoba?  
Ukoliko jeste, označite koji od navedenih poslova. \_\_\_\_\_

31. Od zadnje kontrole, da li ste kod kuće, na poslu ili dr. bili izloženi isparavanjima, prašini, plinovima ili dimu?

Ukoliko da, napišite kojem \_\_\_\_\_

31.1. Da li su vam se respiratorni simptomi javili odmah po izlaganju?  
Možete li opisati navedene tegobe? \_\_\_\_\_

32. S koliko godina ste završili obrazovanje? \_\_\_\_\_

33. Koliko vam se često prilikom vježbanja dogodi da ostanete bez daha ili se preznojite?

- a) svaki dan
- b) 4-6 x tjedno
- c) 2-3 x tjedno
- d) jednom tjedno
- e) jednom mjesečno
- f) manje od 1x mjesečno
- g) nikada

34. Koliko sati obično tjedno vježbate toliko da ostanete bez daha ili se preznojite?

- a) niti jednom
- b) oko pola sata
- c) oko sat vremena
- d) 2-3 sata
- e) 4-6 sati
- f) 7 i više sati

35. Da li izbjegavate teže vježbe zbog sviranja u prsima, odnosno astme? DA NE

36. Kada je vaš trenutni dom izgrađen? \_\_\_\_\_

37. Da li živite u istom stanu/kući kao i prilikom zadnje posjete?

Ukoliko je odgovor DA idite na odgovor broj 38, ukoliko je odgovor NE:

37.1. Koliko ste se puta selili od zadnje posjete? \_\_\_\_\_

37.2 Koliko godina živite u vašem trenutnom domu? \_\_\_\_\_

37.3. Gdje trenutno živite

- a) u drugoj kući/stanu ali u istom području kao i na početku studije
- b) izvan područja na početku studije ali u istoj zemlji
- c) u drugoj zemlji

37.3.1. Ukoliko živite u drugoj zemlji, navedite u kojoj? \_\_\_\_\_

37.4. Koji od slijedećih opisa najbolje odgovara opisu vašeg doma?

- a) kamp prikolica?
- b) obiteljska kuća
- c) obiteljska kuća u nizu
- d) zgrada za 2 obitelji
- e) zgrada za 3 ili 4 obitelji
- f) zgrada za 5 i više obitelji
- g) brod ili slično
- h) ostalo

38. Da li vaš dom ima nešto od navedenog?

38.1. centralno grijanje

38.2. klimatizacija

39. Koji od navedenih izvora energije koristite za grijanje ili zagrijavanje vode?

39.1. kamin, peći na drva

39.2. plinske peći

39.3. električno grijalo

39.4. parafinsko grijalo

39.5. bojler na plin

39.6. bojler na ulje

39.7. prijenosno grijalo na plin

39.8. ostalo

40. Koju vrstu izvora energije najčešće koristite za kuhanje?

a) drvo, ugljen-kruto gorivo

b) plin

c) električnu energiju

d) parafin

e) mikrovalna pećnica

f) plinske boce

g) ostalo

40.1. Ukoliko koristite plin za kuhanje, to je:

40.1.1 zemni plin

40.1.2. gradski plin



41. Koja vrsta goriva je korištena za kuhanje u domu u kojem ste živjeli u prvih 5 godina života?

- a) kruto gorivo
- b) plin
- c) električna energija
- d) parafin
- e) plinske boce
- f) ne znam
- g) ostalo

42. Koliko ste u prosjeku proveli vremena kuhajući svaki dan tijekom prošla 4 tjedna? \_\_\_\_\_

43. U zadnja 4 tjedna tijekom kuhanja dali ste imali otvoren prozor?

- a) većinu vremena
- b) dio vremena
- c) rijetko
- d) nemam prozor koji se može otvoriti van u kuhinji

44. Da li imate napu (filter u kuhinji)?

Ukoliko je odgovor «NE» ili «NE ZNAM» idite na pitanje 45. ukoliko je odgovor «DA»:

44.1. Tijekom kuhanja da li napu (filter u kuhinji) koristite

- a) cijelo vrijeme
- b) dio vremena
- c) uopće je ne koristim

44.2. Da li napa (filter u kuhinji) odonosi plinove van kuće?      DA              NE

45. Da li soba koju najviše koristite tijekom dana

45.1. ima tepihe po cijelom podu

45.2. sadržava prostirke (mali tepih)

46. Koliko dugo imate najstariji tepih ili prostirku (mali tepih) u prostoriji koju koristite najviše tijekom dana u kući ili stanu ?

- a) manje od godinu dana
- b) 1-5 godina
- c) više od 5 godina

47. Na kojem katu je prostorija koju u kući ili stanu koristite najviše tijekom dana ? (najniži kat je prizemlje) \_\_\_\_\_

48. Ima li vaša spavaća soba

- a) tepih po cijelom podu
- b) prostirke (male tepihe)

49. Koliko dugo imate najstariji tepih ili prostirku u vašoj spavaćoj sobi ?

- a) manje od godinu dana
- b) 1-5 godina

c) više od 5 godina

50. Koliko dugo imate madrac ?

- a) manje od godinu dana
- b) 1-5 godina
- c) više od 5 godina

51. Na kojem je katu vaša spavaća soba ? (najniži kat je prizemlje) \_\_\_\_\_

52. Spavate li s otvorenim prozorom po noći tijekom zime ?

Ako ne pređite na pitanje 53, ako da:

- 52.1 Spavate li s otvorenim prozorom
- a) cijelo vrijeme
  - b) ponekad
  - c) samo povremeno

53. Da li se ikada dogodilo kakvo oštećenje vodom na vašoj zgradi npr. puknuće vodovodnih instalacija, poplava...?

Ako da:

53.1 Da li je bilo oštećenja vodom u zadnjih 12 mjeseci ? DA NE

54. Da li ste unatrag 12 mjeseci u stanu / kući imali vlažne ili mokre tragove na površini zidova, tapeta, tepiha, tavana ili drugih prostora isključujući podrum ?

55. Da li ste ikada imali plijesan na nekoj površini u stanu/kući (osim hrane)?

Ako ne ili ne znate pređite na pitanje 56, ako da:

55.1.1-6 U kojim prostorijama

- 55.1.1 kupaonica
- 55.1.2 spavaća soba
- 55.1.3 dnevna soba
- 55.1.4 kuhinja
- 55.1.5 podrum ili tavan
- 55.1.6 drugo \_\_\_\_\_

55.2 Da li ste imali bilo gdje u kući/stanu plijesan u zadnjih 12 mjeseci ?

\_\_\_\_\_

Ova skala izgleda poput toplomjera i omogućuje vam stupnjevanje vašeg osobnog dojma o izloženosti onečišćenju zraka. Izloženost možete stupnjevati od 0 do 10.

Nula (0) znači BEZ izlaganja, a deset (10) NEIZDRŽLJIVU izloženost.

0 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 10

56. Koliko ste intenzivno iritirani zagađenošću zraka u vašoj okolini ( promet, tvornice, itd ), ako držite otvoren prozor – skala od 0-10?

0 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 10

Oni koji se nisu selili iz kuće od zadnjeg pregleda (provjeri s odgovorom 37) pređite na pitanje 58, ostali pitanje 57.

57. Koliko ste intenzivno bili iritirani zagađenošću zraka iz okoline (promet, tvornice, itd) vašeg bivšeg stana, ako držite otvoren prozor-?---- skala od 0-10

0 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 10

58. Koliko često automobili prolaze kraj vašeg stana/kuće ?

- a) stalno
- b) često
- c) rijetko
- d) nikada

59. Koliko često teretna vozila (kamioni, autobusi) prolaze kraj vašeg stana/kuće ?

- a) stalno
- b) često
- c) rijetko
- d) nikada

60. Da li ste poduzeli neke od mjera da smanjite alergen ili izloženost alergenima u vašem stanu/kući od zadnjeg pregleda?

60.1 promijenili tepih u drvenu ili neku drugu glatku površinu na podu sobe koju najviše koristite tijekom dana ?

60.2 promijenili tepih u drvenu ili neku drugu glatku površinu na podu vaše spavaće sobe ?

60.3 kupili novi tepih u sobi koju najviše koristite tijekom dana ?

60.4 kupili novi tepih u vašoj spavaćoj sobi ?

60.5 koristili sprej protiv prašine i grinja?

60.6 stavili anti alergijski prekrivač na vaš madrac ?

60.7 prodali ili poklonili kućnog ljubimca psa ili mačku ?

61. Imate li mačku ?

Ako ne pređite na pitanje 62, ako da:

61.1 smije li ući u kuću ?

61.2 smije li ući u spavaću sobu ?

62. Imate li psa ?

Ako ne pređite na pitanje 63, ako da:

62.1 smije li ući u kuću ?

62.2 smije li ući u spavaću sobu ?

63. Imate li kakve ptice ?

Ako ne pređite na pitanje 64, ako da:

63.1 držite li neke od njih u kući ?

64. Da li ste imali mačku u kući:

64.1 tijekom vaše prve godine života ?

64.2 između vaše 1. i 4. godine života ?

64.3 između vaše 5. i 15. godine života ?

65. Da li ste imali psa u kući:

65.1 tijekom vaše prve godine života ?

65.2 između vaše 1. i 4. godine života ?

65.3 između vaše 5. i 15. godine života ?

66. Da li ste imali neku pticu u kući:

66.1 tijekom vaše prve godine života ?

66.2 između vaše 1. i 4. godine života ?

66.3 između vaše 5. i 15. godine života ?

67. U kojoj ste sredini živjeli do svoje pete godine života ?

a) farma

b) selo

c) manji grad

d) predgrađe većeg grada

e) u većem gradu

68. Kada ste u blizini životinja (mačke, psi, konji), imate li neke od pojava:

68.1 kašalj ?

68.2 piskanje ?

68.3 težinu u prsima ?

68.4 kratkoću daha ?

68.5 začepljenost nosa ili sekreciju iz nosa uz kihanje ?

68.6 pečenje i suženje očiju ?

69. Kada ste u prašnjavom dijelu kuće ili pored jastuka, da li ikada:

69.1 počnete kašljati?

69.2 počnete svirati?

69.3 dobijete osjećaj težine u prsima?

69.4 osjećate kratkoću daha?

69.5 počinjete kihati li osjećate sekreciju iz nosa?

69.6 osjećate svrbež ili suženje očiju?

70. Kada ste pored drveća, trave ili cvijeća, ili u okruženju polena, da li ikada:

70.1 počnete kašljati?

70.2 počnete svirati?

70.3 dobijete osjećaj težine u prsima?

70.4 osjećate kratkoću daha?

70.5 počinjete kihati li osjećate sekreciju iz nosa?

70.6 osjećate svrbež ili suženje očiju?

Ako da, za bilo koji od odgovora:

70.7 u kojem dijelu godine se to dešava

70.7.1 zima

70.7.2 proljeće

70.7.3 ljeto

70.7.4 jesen

71. Koliko često jedete gotovu pripremljenu hranu, poput one iz limenki ili smrznute hrane?

- a) svaki dan ili većinu dana
- b) najmanje jednom na tjedan
- c) manje od jednom tjedno

72. Jedete li između obroka?

Ako ne, pređite na pitanje 73 ako da:

- 72.1.1 slane grickalice
- 72.1.2 slatko, čokolada ili keksi
- 72.1.3 voće ili povrće

73. Da li ste se ikada razboljeli zbog određene hrane?

Ako ne, prijeđite na pitanje 74, ako da:

73.1 da li uvijek ili gotovo uvijek imate iste tegobe nakon uzimanja te hrane?

Ako ne, prijeđite na pitanje 74, ako da:

73.1.1 Koja hrana je to bila? (nabroji)

---

---

---

73.1.2 Da li su te tegobe uključivale:

- 73.1.2.1 crvenilo ili svrbež kože
- 73.1.2.2 proljev ili povraćanje
- 73.1.2.3 začepljen nos ili curenje iz nosa
- 73.1.2.4 jake glavobolje
- 73.1.2.5 otežano disanje
- 73.1.2.6 drugo \_\_\_\_\_

74. Jeste li ikada pušili stalno kroz godinu dana?

Da, znači najmanje 20 kutija cigareta ili 360 grama duhana u životu ili najmanje jednu cigaretu dnevno ili jednu cigaru tjedno kroz godinu dana

Ako ne, prijeđite na pitanje 75, ako da:

74.1 S koliko godina ste počeli pušiti?

\_\_\_\_\_

74.2 Da li sada pušite isto kao prije mjesec dana?

\_\_\_\_\_

Ako ne prijeđite na pitanje 74.3, ako da:

74.2 Koliko sada pušite u prosjeku?

74.2.1 broj cigareta dnevno

\_\_\_\_\_

74.2.2 broj cigarila dnevno

\_\_\_\_\_

74.2.3 broj cigara tjedno

\_\_\_\_\_

74.2.4 duhana-lula grama/tjedan

\_\_\_\_\_

74.3 Da li ste prestali ili smanjili pušenje? \_\_\_\_\_

Ako ne, prijedite na pitanje 74.4, ako da:

74.3.1 koliko ste imali godina kada ste prestali ili smanjili pušenje? \_\_\_\_\_

74.3.2.1-4 koliko ste u prosjeku pušili do tada? \_\_\_\_\_

74.3.2.1 broj cigareta dnevno \_\_\_\_\_

74.3.2.2 broj cigarilosa dnevno \_\_\_\_\_

74.3.2.3 broj cigara tjedno \_\_\_\_\_

74.3.2.4 duhana u gramima tjedno \_\_\_\_\_

74.4 Da li ste ranije ili sada bili pasivni pušač? \_\_\_\_\_

75. Da li ste redovito (većinu dana ili noći) bili izloženi duhanskom dimu u posljednjih 12 mjeseci?

Ako ne, prijeđi na pitanje 76, ako da:

75.1 ne uključujući sebe koliko ljudi u vašoj kućnoj sredini puši redovito? \_\_\_\_\_

75.2 da li ljudi puše redovito u sobi u kojoj radite? \_\_\_\_\_

75.3 koliko sati dnevno ste izloženi pasivno duhanskom dimu? \_\_\_\_\_

75.4 Koliko sati dnevno ste pasivno izloženi duhanskom dimu:

Kod kuće \_\_\_\_\_

Na poslu \_\_\_\_\_

U kafićima, restoranima, kinima ili slično \_\_\_\_\_

Negdje drugdje \_\_\_\_\_

76. Da li ste u zadnjih godinu dana koristili neke od inhalirajućih lijekova kako bi si olakšali disanje?

Ako ne, prijeđi na pitanje 77, ako da:

Koje od lijekova ste koristili u zadnjih 12 mjeseci?

76.1 kratkodjelujuće beta2 agoniste (npr. Ventolin, Berotec)?

76.1.1. ako da

koji? \_\_\_\_\_

76.1.2 koji tip inhalera koristite (MDI, DPI,...)?

76.1.3 koju dozu upuha uzimate ( u mikrogramima)

76.1.4 u posljednja tri mjesca kako ste ih uzimali:

a) po potrebi

b) u kratkim intervalima

c) kontinuirano

d) uopće ne

Ako je odgovor na 76.1.4 po potrebi:

76.1.5 Koliko ste uzimali upuha mjesečno

Ako je odgovor na 76.1.4 u kratkim intervalima:

76.1.6 broj intervala

76.1.7 broj upuha dnevno

---

76.1.8 prosječan broj dana u mjesecu

---

Ako je odgovor na 76.1.4 kontinuirano  
76.1.9 broj upuha dnevno

---

76.2 dugodjelujući beta 2 agonisti-inhaler (npr. Serevent, Foradil, Axis)?

76.2.1 Ako da, koji?

---

76.2.2 Koji tip inhalera uzimate (MDI, DPI, turbuhaler)?

---

76.2.3 Koja je doza po upuhu (u mikrogramima)

---

76.2.4 U posljednja tri mjesca kako ste ih uzimali:

- a) Po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 76.2.4 po potrebi:

76.2.5 Koliko ste uzimali upuha mjesečno?

---

Ako je odgovor na 76.2.4 u kratkim intervalima:

76.2.6 broj intervala

---

76.2.7 broj upuha

dnevno \_\_\_\_\_

76.2.8 prosječan broj dana u mjesecu

---

Ako je odgovor na 76.2.4 kontinuirano

76.2.9 broj upuha dnevno

---

76.3 nespecifični agonisti adrenergičnih receptora – inhaleri (npr. Alupent)?

76.3.1. ako da, koji? \_\_\_\_\_

76.4 antimuskarinski inhaleri (npr. Atrovent)

76.4.1 ako da, koji? \_\_\_\_\_

76.4.2 koji tip inhalera koristite (npr. MDI, DPI,...)? \_\_\_\_\_

76.4.3 koja je doza jednog upuha (u mikrogramima)? \_\_\_\_\_

76.4.4 U posljednja tri mjeseca kako ste ih uzimali:

- a) Po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 76.4.4 po potrebi:

76.4.5 Koliko ste uzimali upuha mjesečno?

---

Ako je odgovor na 76.4.4 u kratkim intervalima:

76.4.6 broj intervala

---

76.4.7 broj upuha dnevno

---

76.4.8 prosječan broj dana u mjesecu

---

Ako je odgovor na 76.4.4 kontinuirano

76.4.9 broj upuha dnevno

---

76.5 inhalirajuće kortikosteroide (npr. Becotide, Flixotide, Tafen)?

76.5.1 ako da, koji? \_\_\_\_\_

76.5.2 koji tip inhalera koristite (npr. MDI, DPI, turbuhaler,...)? \_\_\_\_\_

76.5.3 koja je doza jednog upuha (u mikrogramima)? \_\_\_\_\_

76.5.4 U posljednja tri mjesca kako ste ih uzimali:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 76.5.4 po potrebi:

76.5.5 Koliko ste uzimali upuha mjesečno

---

Ako je odgovor na 76.5.4 u kratkim intervalima:

76.5.6 broj intervala

---

76.5.7 broj upuha  
dnevno \_\_\_\_\_

76.5.8 prosječan broj dana u mjesecu

---

Ako je odgovor na 76.5.4 kontinuirano

76.5.9 broj upuha dnevno

---



76.6 inhalirajući kromoglikan (npr. Intal, Tilade)?

76.6.1 ako da, koji? \_\_\_\_\_

76.6.2 koja je doza jednog upuha (u mikrogramima)? \_\_\_\_\_

76.6.3 U posljednja tri mjesca kako ste ih uzimali:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 76.6.3 po potrebi:

76.6.4 Koliko ste uzimali upuha mjesečno \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 76.6.3 u kratkim intervalima:

76.6.5 broj intervala \_\_\_\_\_

76.6.6 broj upuha dnevno \_\_\_\_\_

76.6.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 76.6.3 kontinuirano

76.6.8 broj upuha dnevno \_\_\_\_\_

76.7 inhalacijske kombinirane pripravke (npr. Seretide, Symbicort)?

76.7.1 ako da, koji? \_\_\_\_\_

76.7.2 koju vrstu inhalera koristite (npr. MDI, DPI, Turbuhaler)? \_\_\_\_\_

76.7.3 koja je doza jednog upuha (u mikrogramima)? \_\_\_\_\_

77. Jeste li u posljednjih 12 mjeseci koristili ikakve tablete, kapsule ili druge oblike lijekova, isključujući inhalirajuće oblike, kako bi poboljšali disanje?

Ako ne, prijedite na pitanje 78, ako da:

Koji ste od sljedećih pripravaka koristili u posljednjih 12 mjeseci?

77.1 oralne beta 2 agoniste (npr. Lontermin, Ventolin tablete)?

77.1.2 koju dozu tablete \_\_\_\_\_

77.1.3 kako ste ih koristili u posljednja 3 mjeseca:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 77.1.3 po potrebi:

77.1.4 Koliko ste uzimali tableta mjesečno \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.1.3 u kratkim intervalima:

77.1.5 broj intervala \_\_\_\_\_

77.1.6 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.1.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.1.3 kontinuirano

77.1.8 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.2 oralni metilksantini (npr. Aminofilin, Teolin, Teotard)?

77.2.1 ako da, koji?

---

77.2.2 koju dozu tablete? \_\_\_\_\_

77.2.3 kako ste ih koristili u posljednja 3 mjeseca:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 77.2.3 po potrebi:

77.2.4 Koliko ste uzimali tableta mjesečno \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.2.3 u kratkim intervalima:

77.2.5 broj intervala \_\_\_\_\_

77.2.6 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.2.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.2.3 kontinuirano

77.2.8 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.3 oralni steroidi (npr. Medrol, Decortin)?

77.3.1 ako da, koji?

---

77.3.2 koju dozu tablete

---

77.3.3 kako ste ih koristili u posljednjih 12 mjeseci: \_\_\_\_\_

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano

Ako je odgovor na 77.3.3 po potrebi:

77.3.4 Koliko ste uzimali tableta mjesečno \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.3.3 u kratkim intervalima:

77.3.5 broj intervala \_\_\_\_\_

77.3.6 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.3.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.3.3 kontinuirano

77.3.8 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.3.9 Jeste li ih koristili u posljednja 3 mjeseca?

---

77.4 oralni antileukotrijeni (npr. Singulair)?

77.4.1 ako da, koji?

---

77.4.2 koju dozu tablete?

---

77.4.3 kako ste ih koristili u posljednja 3 mjeseca:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 77.4.3 po potrebi:

77.4.4 Koliko ste uzimali tableta mjesečno

Ako je odgovor na 77.4.3 u kratkim intervalima:

77.4.5 broj intervala \_\_\_\_\_

77.4.6 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.4.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.4.3 kontinuirano

77.4.8 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.5 ketotifen (npr. Dihalar)?

77.5.1 ako da, koji?

\_\_\_\_\_

77.5.2 koju dozu tablete

\_\_\_\_\_

77.5.3 kako ste ih koristili u posljednja 3 mjeseca:

- a) po potrebi
- b) u kratkim intervalima
- c) kontinuirano
- d) uopće ne

Ako je odgovor na 77.5.3 po potrebi:

77.5.4 Koliko ste uzimali tableta mjesečno? \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.5.3 u kratkim intervalima:

77.5.5 broj intervala \_\_\_\_\_

77.5.6 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

77.5.7 prosječan broj dana u mjesecu \_\_\_\_\_

Ako je odgovor na 77.5.3 kontinuirano

77.5.8 broj tableta dnevno \_\_\_\_\_

78. Jeste li od zadnjeg pregleda uzimali inhalirajuće steroide?

Ako ne, prijeđite na pitanje 79, ako da:

78.1 S koliko godina ste prvi puta uzimali inhalirajuće steroide?

\_\_\_\_\_

78.2 Jeste li uzimali svake godine inhalirajuće steroide nakon posljednjeg pregleda?

\_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 78.3, ako da:

78.2.1 koliko mjeseci godišnje, u prosjeku, uzimate inhalirajuće kortikosteroide

78.3 koliko ste godina ukupno od posljednjeg pregleda uzimali inhalirajuće kortikosteroide? \_\_\_\_\_

78.4 koliko mjeseci, prosječno godišnje, ste ih uzimali? \_\_\_\_\_

79. Jeste li provodili hiposenzibilizaciju (specifičnu imunoterapiju-SIT ili alergijsku vakcinaciju) nakon posljednjeg pregleda? \_\_\_\_\_

Ako ne ili ne znate pređite na pitanje 80, ako da:

79.1 Jeste li provodili hiposenzibilizaciju (specifičnu imunoterapiju-SIT ili alergijsku vakcinaciju) zadnjih 12 mjeseci?

\_\_\_\_\_

80. Jeste li u zadnjih 12 mjeseci dobivali ikakve injekcije za lakše disanje?

Ako ne pređi na pitanje 81, ako da:

80.1 Koje injekcije?

\_\_\_\_\_

81. Jeste li u zadnjih 12 mjeseci uzimali bilo kakve čepiće za lakše disanje?

Ako ne pređi na pitanje 82, ako da:

81.1 Koje?

\_\_\_\_\_

82.2 Jeste li u zadnjih 12 mjeseci uzimali ikakve lijekove za lakše disanje?

Ako ne pređi na pitanje 83, ako da:

82.1 Koje? \_\_\_\_\_

83. Da li vam je liječnik ikada propisao lijekove, uključujući inhalere, za disanje?

Ako ne pređite na pitanje 84, ako da:

83.1 Od propisanih lijekova redovito ste uzimali:

- a) sve
- b) većinu
- c) samo neke
- d) niti jedan

83.2 Kada vam se pogorša disanje od propisanih lijekova uzimali ste?

- a) sve
- b) većinu
- c) samo neke
- d) niti jedan

83.3 Mislite li da je štetno trajno uzimanje lijekova za lakše disanje?

\_\_\_\_\_

83.4 Mislite li da je potrebno uzimati sve propisane lijekove kako bi se riješili tegoba sa disanjem? \_\_\_\_\_

84. Jeste li od posljednjeg pregleda morali tražiti hitnu intervenciju zbog tegoba sa disanjem? \_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 85, ako da:

84.1 Jeste li tražili pomoć u zadnjih 12 mjeseci?

\_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 85, ako da:

84.1.1 da li je to bilo zbog astme, kratkoće daha ili sviranja u prsima?

---

84.1.2 Koliko puta u posljednjih 12 mjeseci ste tražili pomoć?

---

85. Jeste li od posljednjeg pregleda morali provesti noć u bolnici zbog problema sa disanjem? \_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 86, ako da:

85.1 Da li se to dogodilo u posljednjih 12 mjeseci? \_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 86, ako da:

85.1.1 Da li je to bilo zbog astme, kratkoće daha ili sviranja u prsima? \_\_\_\_\_

85.1.2 Koliko ste noći proveli na svakom od sljedećih odjela u posljednjih mjeseci:

- Opća medicina \_\_\_\_\_
- Pulmologija \_\_\_\_\_
- Rehabilitacija \_\_\_\_\_
- Intenzivna jedinica \_\_\_\_\_
- Drugo \_\_\_\_\_

86. Da li ste od prošlog pregleda trebali liječničku pomoć zbog tegoba sa disanjem?

Ako ne, prijeđite na pitanje 87, ako da:

86.1 Da li je to bilo unutar zadnjih 12 mjeseci? \_\_\_\_\_

Ako ne, prijeđite na pitanje 87, ako da:

86.2. Da li je to bilo zbog astme, kratkoće daha ili sviranja u prsima? \_\_\_\_\_

86.3 Koliko puta u prošlih 12 mjeseci ste tražili pomoć u liječnika opće medicine

- Kod kuće \_\_\_\_\_
- u ordinaciji \_\_\_\_\_
- kod kuće kao hitna intervencija \_\_\_\_\_
- negdje drugdje \_\_\_\_\_

86.4. Jeste li u zadnjih 12 mjeseci bili kod specijaliste ( pulmolog, alergolog, internist) zbog problema sa disanjem? \_\_\_\_\_

Ako ne, prijeđite na pitanje 87, ako da:

86.4.1 Koliko puta? \_\_\_\_\_

87. Da li ste zbog teškoća sa disanjem dobivali redovite termine kontrola? \_\_\_\_\_

Ako ne, prijeđite na pitanje 88, ako da:

87.1 od specijaliste

87.2 od liječnika opće medicine

87.3 od medicinske sestre

88. Koliko ste puta u posljednjih 12 mjeseci posjetili nekog od sljedećih zbog tegoba sa disanjem?

88.1 medicinsku sestru \_\_\_\_\_

88.2 fizioterapeuta \_\_\_\_\_

88.3 djelatnika alternativne medicine \_\_\_\_\_

89. Jeste li u posljednjih 12 mjeseci obavljali laboratorijske pretrage ili kliničke testove zbog tegoba sa disanjem?

Ako ne, prijeđite na pitanje 90, ako da:

89.1 koliko puta ste u posljednjih 12 mjeseci imali sljedeće pretrage:

- testove disanja u laboratoriju za funkciju pluća \_\_\_\_\_

- alergološki kožnitest \_\_\_\_\_

- testove krvi na alergiju \_\_\_\_\_

- rtg pregled \_\_\_\_\_

90. Da li sada radite?

Ako ne, prijeđite na pitanje 90.2, ako da:

90.1 koliko ste dana u posljednjih 12 mjeseci bili odsutni s posla zbog problema s disanjem? \_\_\_\_\_

90.2 da li ste bili prisiljeni odustati od posla u posljednjih 12 mjeseci? \_\_\_\_\_

Ako ne pređite na pitanje 91, ako da:

91.2.1 Kada (datum i godina) \_\_\_\_\_

91. Da li je u posljednjih 12 mjeseci bilo dana kada ste u svojim aktivnostima (čuvanje djece, pospremanje stana, studiranje) bili ograničeni zbog tegoba sa disanjem?

Ako ne završili ste s upitnikom, ako da:

91.1 Koliko dana mjesečno u prosjeku? \_\_\_\_\_

Spol ispitanika

M

Ž

Datum rođenja ispitanika

\_\_\_\_\_

Upitnik je ispunjen:

a) u centru lice u lice

b) kod kuće lice u lice

c) telefonom

d) kod kuće samostalno