

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRËNDSHME

DISERTACION

NË MBROJTJEN E GRADËS “DOKTOR I SHKENCAVE MJEKËSORE”

TEMA

**SËMUNDJET SHOQËRUESE DHE EFEKTET SISTEMIKE NË SËMUNDJEN
PULMONARE OBSTRUKTIVE KRONIKE**

Doktoranti:

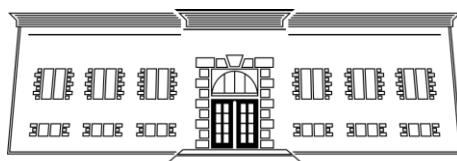
OLVIS PETRE

Udhëheqës Shkencor:

Prof. Dr. HASAN HAFIZI

Tiranë, 2023

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

M.Sc. Olvis PETRE

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: PNEUMOLOGJI

**TEMA: “SËMUNDJET SHOQËRUESE DHE EFEKTET SISTEMIKE NË
SËMUNDJEN PULMONARE OBSTRUKTIVE KRONIKE”**

MBROHET ME DATË/...../2023 PARA JURISË

- Prof. SILVANA BALA, KRYETAR
- Prof. MARGARITA GJATA, OPONENT
- Prof. JUL BUSHATI, OPONENT
- Prof. Asc. ALMA CANI, ANËTAR
- Prof. Asc. EDMOND ZAIMI, ANËTAR

PASQYRA E LËNDËS

Parathënie	7
Abstrakt	8
Shkurtesat	9
Lista e tabelave dhe figurave	11
1. TË DHËNA TË PËRGJITHSHME	16
1.1 Hyrje	16
1.2 Përkufizim	16
1.3 Paraqitja klinike	17
1.3.1 Simptomatologjia	17
1.3.2 Ekzaminimi fizik	17
1.3.3 Faktorët klinikë të riskut	18
1.4 Vlerësimi i pacientit për SPOK	19
1.4.1 Provat funksionale respiratore (PFR)	19
1.4.2 Kapaciteti difuzues	20
1.4.3 Matja e saturimit të oksigjenit dhe gazeve në gjak	20
1.4.4 Imazheria	20
1.5 Diagnoza diferenciale e SPOK	21
1.6 Mekanizmat inflamatorë dhe efektet sistemike në SPOK	21
1.6.1 SPOK një sëmundje inflamatore	22
1.6.2 Inflamacioni sistematik në pacientët me SPOK	22
1.7 Sëmundjet shoqëruese të SPOK	24
1.7.1 Klasifikimi i sëmundjeve shoqëruese të SPOK	24
2 SËMUNDJET KRYESORE SHOQËRUESE TË SPOK	26
2.1 Refluksi gastroezofageal në SPOK	26
2.1.1 Epidemiologjia e GERD	26

2.1.2	Mekanizmat e ndërveprimit midis refluksit gastroezofageal dhe sëmundjes pulmonare obstruktive kronike	26
2.1.3	Diagnoza e GERD-it në SPOK	27
2.2	Sëmundjet kardiovaskulare në SPOK	28
2.2.1	Mekanizmat e riskut të shtuar kardiovaskular në SPOK	28
2.2.2	Sëmundja akute koronare	30
2.2.3	Insuficienca kardiake në sëmundjen pulmonare obstruktive kronike	30
2.2.4	Hipertensioni arterial	31
2.2.5	Aritmia	32
2.3	Bronhektazia	32
2.4	Kequshqyerja dhe obeziteti në SPOK.....	33
2.4.1	Kequshqyerja.....	33
2.4.2	Obeziteti.....	34
2.5	Sindromi metabolik dhe diabeti mellitus tip 2.....	34
2.5.1	Sindromi metabolik.....	35
2.5.2	Diabeti mellitus tip 2.....	35
2.6	Hipertensioni pulmonar në SPOK	36
2.6.1	Fiziopatologjia	37
2.6.2	Disfunksioni endotelial	37
2.7	Koagulopatia në SPOK.....	37
2.8	Kanceri pulmonar.....	38
2.9	Ankthi dhe depresioni.....	39
2.10	Osteoporoza.....	39
2.11	Apnea obstruktive e gjumit dhe sëmundja pulmonare obstruktive kronike.....	40
2.12	Anemia në sëmundjen pulmonare obstruktive kronike.....	40
2.12.1	Anemia dhe infamacioni sistematik.....	41

2.12.2	Impakti i anemisë në SPOK.....	41
2.13	Fibroza pulmonare e kombinuar me emfizemë (CPFE).....	41
2.14	Insuficienca renale kronike dhe sëmundja pulmonare obstruktive kronike.....	42
2.14.1	Faktoret e riskut e mekanizmat fiziopatologjikë.....	44
2.15	Roli i infeksioneve në SPOK dhe sëmundjet e tjera shoqëruese.....	45
2.16	Çrregullimet muskulo-skeletike në SPOK.....	49
3	QËLLIMI I STUDIMIT	51
4	OBJEKTIVAT	51
5	MATERIALI DHE METODOLOGJIA.....	52
5.1	Tipi (lloji) i studimit.....	52
5.2	Periudha e studimit.....	52
5.3	Mbledhja e të dhënave.....	52
6	REZULTATET.....	57
6.1	Shpërndarja e karakteristikave demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës së pjesëmarrësve në studim.....	57
6.2	Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre, gjëndjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave tek pjesëmarrësit në studim.....	62
6.3	Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese dhe llojit të tyre, lidhjes së stadi të SPOK me numrin e njëkohshëm të sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim.....	72
6.4	Lidhja mes stadi të SPOK dhe sëmundjeve kryesore.....	84
6.5	Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK nëpërmjet PaO ₂ dhe PaCO ₂ në total dhe sipas stadeve.....	86
6.5.1	Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK sipas nivelit të PaO ₂	86
6.5.2	Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK sipas nivelit të PaCO ₂	93
6.6	Impakti i inflamacionit sistemik (vlerësuar nëpërmjet PCR, D-dimerit dhe fibrinogjenit) në sëmundjet shoqëruese.....	99

6.7	Impakti i inflamacionit sistemik vlerësuar nëpërmjet PCR, fibrinogjen dhe D-dimer në gravitetin e SPOK-ut.....	103
6.8	Lidhjet midis fenotipit emfizematoz të SPOK-ut dhe sëmundjeve të ndryshme shoqëruese.....	105
6.9	Lidhja e inflamaconit sistemik dhe gravitetit të SPOK-ut me parametrat e gjakut dhe bronhektazinë.....	107
6.10	Lidhja e profesionit me sëmundjet shoqëruese dhe fenotipin e SPOK-ut.....	109
7	DISKUTIM.....	112
7.1	Shpërndarja e karakteristikave demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës së pjesëmarrësve në studim.....	112
7.2	Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre, gjëndjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave tek pjesëmarrësit në studim.....	113
7.3	Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese dhe llojit të tyre, lidhjes së stadi të SPOK me numrin e njëkohshëm të sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim.....	113
7.4	Lidhja midis stadi të SPOK dhe sëmundjeve kryesore.....	114
7.5	Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK nëpërmjet PaO ₂ dhe PaCO ₂ në total dhe sipas stadeve.....	116
7.6	Impakti i inflamacionit sistemik (nëpërmjet PCR, D-dimerit dhe fibrinogjenit) në sëmundjet shoqëruese.....	117
7.7	Impakti i inflamacionit sistemik nëpërmjet PCR, fibrinogjen dhe D-dimer në gravitetin e SPOK.....	118
7.8	Lidhjet e emfizemës me sëmundjet e tjera shoqëruese.....	119
7.9	Lidhja e inflamacionit sistemik dhe gravitetit të SPOK me parametrat e gjakut dhe bronhektazinë.....	120
7.10	Lidhja e sëmundjeve kryesore shoqëruese me profesionet në risk për SPOK.....	121
8	KONKLuzionET.....	123
9	REKOMANDIMET	126
10	REFERENCAT	127
11	ANEKS.....	149

Parathënie

Një ndër sëmundjet më të shpeshta, më të përhapura në të gjithë botën, me morbozitet e mortalitet të lartë, është sëmundja pulmonare obstruktive kronike ose SPOK. Në dekadën e kaluar SPOK zinte vendin e katërt në botë dhe në vitin 2020 e më pas, SPOK ka kaluar në vendin e tretë përsa i përket mortalitetit. Në fakt, SPOK është sëmundja respiratore më e përhapur, me impakt të lartë jo vetëm në morbozitet dhe mortalitet, por edhe në kostot e mëdha financiare, përsa i përket kujdesit shëndetsor. Incidenca e saj është e lidhur direkt me moshën. Nisur nga rritja e jetëgjatësisë në vendet e zhvilluara, por edhe në vendet me zhvillim të shpejtë ekonomik, SPOK do të jetë në të ardhmen sëmundja kronike më sinjifikante në botë.

SPOK për një kohë të gjatë është konsideruar kryesisht si sëmundje specifike e mushkërive dhe mjekimi i saj orientohet drejt medikamenteve që ndikonin në përmirësimin e funksionit pulmonar dhe parametrave të tij. Por, incidenca e SPOK-ut rritej me rritjen e moshës së pacientëve dhe u vu re gjithnjë e më tepër se këta pacientë vuanin edhe nga sëmundje të tjera kronike të tilla si diabeti, sëmundjet kardiovaskulare, çrregullimet neuropsikiatrike etj.

Kështu, SPOK është një faktor risku i pavarur për prognozën e këtyre sëmundjeve, dhe nga ana tjetër këto sëmundje influencojnë në vetë gravitetin dhe prognozën e SPOK-ut.

Mendohet që është inflamacioni kronik sistemik në SPOK, përgjegjës për patogjenezën e disa sëmundjeve të tjera dhe pranisë së efekteve sistemike. Gjithashtu, faktorët gjenetikë dhe ata mjedisorë mund të spjegojnë bashkëshoqërimin e disa sëmundjeve, në të njëjtën kohë, në sisteme dhe organe të ndryshme. Nga studimet e dekadës së fundit, është e qartë se prognoza e SPOK-ut nuk mund të lidhet vetëm me parametrat funksionalë respiratorë. Bashkëshoqërimi i SPOK me sëmundjet e tjera të brendshme tregon se ajo është pjesë e një multimorbiditeti dhe se mjekësia e sëmundjeve respiratore është pjesë integrale e mjekësisë së sëmundjeve të brendshme dhe duhet trajtuar si e tillë. Nuk mund të ketë klinika të sëmundjeve të brendshme pa klinika respiratore në përbërjen e tyre, por edhe mjeku pneumolog duhet të ketë formimin e një mjeku internist.

Abstrakt

Hyrje. Sëmundja pulmonare obstruktive kronike (SPOK) është një sëmundje inflamatore pulmonare që karakterizohet nga inflamacioni i rrugëve ajrore, parenkimës dhe sistemit vaskular, por jo vetëm. Ajo konsiderohet sot si sëmundje inflamatore sistemike dhe shpesh është e shoqëruar me sëmundje të tjera në ecurinë e saj. Sëmundjet shoqëruese mendohet që luajnë një rol në ashpersinë e sëmundjes dhe mortalitetin e saj, dhe anasjelltas, shkalla e obstruksionit bronkial është e lidhur me severitetin e sëmundjeve të tjera shoqëruese. Lidhur me këtë, një rol gjithnjë e më tepër i atribuohet inflamacionit sistematik.

Qëllimi i studimit. Të evindentojë sëmundjet shoqëruese të SPOK-ut dhe të studiojë impaktin e tyre klinik në SPOK dhe anasjelltas, si dhe të evidentojë inflamacionin sistematik të SPOK dhe impaktin e tij në sëmundjet shoqëruese.

Materiali dhe metodologjia. Ky është një studim i tipit rast-seri, i cili konsistoi në rekrutimin e një numri (serie) rastesh klinike, përkatësisht 190 raste, të trajtuar pranë Spitalit Universitar të Sëmundjeve të Mushkërive “Shefqet Ndroqi” në Tiranë, i cili u realizua gjatë periudhës kohore 2017-2019. U realizua sipas skedës individuale, mbledhja e të dhënave demografike, social-ekonomike, antropometrike, për stilin e jetesës, klinike, imazherike, laboratorike, funksionale, sëmundjet e tjera shoqëruese. Këto të fundit u vlerësuan sipas raportimit të subjekteve dhe ekzaminimi klinik e konfirmimit nga mjeku.

Rezultatet. Sëmundjet kardiake (53%), hipertensioni arterial (66%), sëmundje të tjera pulmonare (28%), bronhektazia (28%) dhe hipertensioni pulmonar (20%), sëmundja e diabetit (19.5%) sëmundjet gastrointestinale (11,6 %), GERD dhe hernie hiatale (7,9%), sindromi metabolik dhe sëmundjet renale kronike (12%) ishin sëmundjet shoqëruese më të shpeshta. Pacientët të cilët kanë dy ose tre sëmundje shoqëruese njëkohësisht, përbëjnë përqindjen më të madhe ($p=0.044$). Shpeshtësia e sëmundjeve kardiake vjen duke u rritur në statet e avancuara të kufizimit të fluksit të ajrit në SPOK ($p=0.007$), shpeshtësia e HTA vjen duke u rritur në statet e avancuara të SPOK ($p=0.004$), nuk ka ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së diabetit në statet e avancuara të SPOK ($p=0.073$). Sëmundjet kardiovaskulare kanë ndikim në thellimin e hipoksisë ($P=0.024$). Proteina C reaktive në vlera jo normale është më e rritur në të gjitha statet e sëmundjes SPOK ($p=0.01$). Emfizema e theksuar ishte e pranishme në rreth 40% të subjekteve me sindrom metabolik dhe me 62% të atyre pa sindrom metabolik ($p=0.039$).

Konkluzione. Sëmundjet shoqëruese thellojnë gravitetin e SPOK dhe vetë obstruksioni bronkial është faktor risku për shfaqjen apo rëndimin e disa sëmundjeve shoqëruese. SPOK është një sëmundje inflamatore sistemike heterogjene e cila rrallë gjendet si sëmundje e izoluar, ajo është pjesë e një patologjie komplekse multimorbiditeti dhe duhet trajtuar si e tillë. Spiromeria vërteton obstruksionin bronkial, por i sëmuri me SPOK ka nevojë për një sërë ekzaminimesh laboratorike, imazherike dhe ekografike për ndjekjen e tij afatgjatë.

Fjalët kyçe: SPOK, sëmundje shoqëruese, inflamacion sistematik, inflamacion dhe obstruksion bronkial, faktor risku.

Shkurtesat

AAT = Alfa-1-antitripsina

ADAMTS-13 = A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)

AHI = Apnoe – Hypopnoe Index

ALT = Alaninë-transaminazë

AST = Aspartat-transaminazë

BMI = Body mass index

BNP = Brain Natriuretic Peptide

CK = Creatine Kinase

CK-MB = Creatine Kinase – Myoglobin Binding

CO = Carbone Oxide

CPFE = Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

CT = Computed Tomography

DLCO = Diffusion Lung Carbone Oxide

eNOS = Endothelial Nitric Oxide Synthase

ERV = Expiratory reserve volume

FEV₁ = Forced Expiratory Volume 1st second

FFM = Fat-free mass

FRC = Functional Residual Capacity

FVC = Forced Vital Capacity

GERD = Gastro-Esophageal Reflux Disease

GFR = Glomerular Filtration Rate

GOLD = Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

HDL = High-Density Lipoprotein

HRCT = High Resolution Computed Tomography

HTA = Hipertension Arterial

HTP = Hipertension Pulmonar

IC = Inspiratory Capacity

IgG = Imunoglobulina G

IL-1 β = Interleukina 1 β
IL-6 = Interleukina 6
IL-8 = Interleukina 8
IR = Insuficiencë Respiratore
IRK = Insuficienca Renale Kronike
LDH = Laktat Dehidrogjenaza
MMP = Matrix Metalo-proteinaza
mPAP = mean Pulmonary Artery Pressure
MPP = Mikroorganizma Potencialisht Patogjene
NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NTM = Non-tubercular Mycobacteria
NTMLD = Non-tubercular Mycobacteria Lung Disease
OBSH = Organizata Botërore e Shëndetësisë
PaCO₂ = Presioni arterial i dioksidit të karbonit
PaO₂ = Presioni arterial i oksigjenit
PCR = Proteina C-Reaktive
PFR = Prova Funksionale Respiratore
PM_{2.5} = Particulate matter 2.5
proBNP = precursore Brain Natriuretic Peptide
PSAP = Presioni Sistolik i Arteries Pulmonare
RSV = Respiratory Synytial Virus
SAK = Sindroma Akute Koronare
SD = Standard Deviation
SPOK = Sëmundje Pulmonare Obstruktive Kronike
SRK = Sëmundje Renale Kronike
sTNF-R1 = serum Tumor Necrosis Factor-R1
SUSHN = Spitali Universitar “Shefqet Ndroqi”
TIMP = Tissue Inhibitor MetalloProteinase
TLC = Total Lung Capacity
TNF- α = Tumor Necrosis Factor- α

Lista e tabelave dhe figurave

Tabela 5.3.1. Klasifikimi i severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit në SPOK sipas GOLD

Tabela 6.1.1. Shpërndarja e karakteristikave demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës së pjesëmarrësve në studim

Tabela 6.1.2. Shpërndarja e karakteristikave antropometrike të pjesëmarrësve në studim

Tabela 6.1.3. Shpërndarja e karakteristikave të stilit të jetesës së pjesëmarrësve në studim

Tabela 6.2.1. Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre tek pjesëmarrësit në studim

Tabela 6.2.2. Shpërndarja e gjendjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave tek pjesëmarrësit në studim

Tabela 6.2.3. Shpërndarja e numrit të riakutizimeve, shtrimeve të mëparshme në spital dhe numrit të shtrimeve në vite të pjesëmarrësve në studim sipas grup-moshës, gjinisë dhe stadiit sipas FEV1

Tabela 6.2.4. Ditëqëndrimi mesatar në spital tek pjesëmarrësit sipas stadiit FEV1

Tabela 6.3.1. Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim

Tabela 6.3.2. Shpërndarja e numrit të sëmundjeve bashkëshoqëruese të pacientëve sipas stadiit të SPOK

Tabela 6.4.1. Lidhja mes sëmundjeve kardiake dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.2. Lidhja mes diabetit dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.3. Lidhja mes HTA dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.4. Lidhja mes bronhektazisë dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.5. Lidhja mes sëmundjeve të tjera pulmonare dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.6. Lidhja mes sindromit metabolik dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.4.7. Lidhja mes HTP dhe stadiit të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.5.1.1. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit në studim sipas stadiit të SPOK

Tabela 6.5.1.2. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje kardiake sipas stadiit të SPOK

Tabela 6.5.1.3. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje hematologjike sipas stadiit të SPOK

Tabela 6.5.1.4. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me diabet sipas stadiit të SPOK

Tabela 6.5.1.5. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje renale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.6. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje gastro-intestinale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.7. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje hepatike sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.8. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me GERD/hernie hiatale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.9. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me HTA sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.10. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje endokrine sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.11. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje neurologjike sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.12. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me apne gjumi sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.1.13. Vlerat mesatare të PaO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje të tjera pulmonare sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.1. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit në studim sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.2. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje kardiake sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.3. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje hematologjike sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.4. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me diabet sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.5. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje renale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.6. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje gastro-intestinale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.7. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje hepatike sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.8. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me GERD/hernie hiatale sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.9. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me HTA sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.10. Vlerat mesatare të PaCO_2 tek pjesëmarrësit me sëmundje endokrine sipas stadi të SPOK

Tabela 6.5.2.11. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje neurologjike sipas stadit të SPOK

Tabela 6.5.2.12. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me apne gjumi sipas stadit të SPOK

Tabela 6.5.2.13. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje të tjera pulmonare sipas stadit të SPOK

Tabela 6.6.1. Shpërndarja e PCR sipas sëmundjeve shoqëruese

Tabela 6.6.2. Shpërndarja e D-dimerit sipas sëmundjeve shoqëruese

Tabela 6.6.3. Shpërndarja e fibrinogjenit sipas sëmundjeve shoqëruese

Tabela 6.7.1. Shpërndarja e PCR sipas stadeve të FEV1

Tabela 6.7.2. Shpërndarja e D-dimerit sipas stadeve të FEV1

Tabela 6.7.3. Shpërndarja e fibrinogjenit sipas stadeve të FEV1

Tabela 6.7.4. Lidhja mes PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit me PaO₂ në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.7.5. Lidhja mes PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit me PaCO₂ në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.8.1. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe BMI në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.8.2. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe sindromit metabolik në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.8.3. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe bronhektazisë në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.8.4. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe HTP në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.8.5. Lidhja mes emfizemës tek pjesëmarrësit me PCR sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

Tabela 6.8.6. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me emfizemë sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

Tabela 6.8.7. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me emfizemë sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

Tabela 6.9.1. Numri mesatar i eritrociteve dhe trombociteve tek pjesëmarrësit sipas stadit FEV1

Tabela 6.9.2. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

Tabela 6.9.3. Vlera mesatare e eritrociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

Tabela 6.9.4. Vlera mesatare e trombociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

Tabela 6.9.5. Vlera mesatare e leukociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

Tabela 6.9.6. Vlera mesatare e neutrofileve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

Tabela 6.10.1. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe bronhektazisë në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.10.2. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe sëmundjeve kardiale në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.10.3. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe sindromit metabolik në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.10.4. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe emfizemës në pacientët e përfshirë në studim

Tabela 6.10.5. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe HTP në pacientët e përfshirë në studim

Figura 1.6.2.1. Inflamacioni sistemik në pacientët me SPOK

Figura 2.14.1.1. Faktorët e riskut që përkeqësojnë funksionin e veshkave në SPOK

Figura 2.15.1. Hipoteza e rrethit vicioz të infeksionit dhe inflamacionit në SPOK

Figura 6.1.1. Grup-mosha e pjesëmarrësve në studim

Figura 6.1.2. Gjinia e pjesëmarrësve në studim

Figura 6.1.3. Vendbanimi i pjesëmarrësve në studim

Figura 6.1.4. Profesionet e pjesëmarrësve në studim

Figura 6.1.5. Duhanpirja tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.1.6. Konsumi i alkoolit tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.1. Kolla tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.2. Sputumi tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.3. Dispnea tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.4. Dispnea e efortit tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.5. Dhimbja e gjoksit tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.6. Anoreksia tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.7. Djersitja tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.8. Cianoza tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.9. Lodhja tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.10. Temperatura tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.11. Insuficienca respiratore tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.12. Presioni arterial tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.2.13. Ditëqëndrimi në spital sipas stadeve të SPOK

Figura 6.3.1. Sëmundjet kardiake tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.2. Sëmundjet hematologjike tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.3. Diabeti tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.4. Sëmundjet renale tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.5. Sëmundjet gastro-intestinale tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.6. Sëmundjet hepatike tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.7. GERD/hernia hiatale tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.8. HTA tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.9. Sëmundjet endokrine tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.10. Sëmundjet neurologjike tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.11. Apneja e gjumit tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.12. Sindroma metabolike tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.13. Sëmundjet e tjera pulmonare tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.14. CPFE tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.15. Bronhektazia tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.16. CA pulmoni tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.17. Sëmundje malinje tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.18. Hipertensioni pulmonar tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.3.19. Emfizema tek pjesëmarrësit në studim

Figura 6.5.1.1. Vlerat mesatare të PaO_2 sipas stadi të SPOK

Figura 6.5.2.1. Vlerat mesatare të PaCO_2 sipas stadi të SPOK

1.TË DHËNA TË PËRGJITHSHME

1.1. Hyrje

Sëmundja pulmonare obstruktive kronike (SPOK) është një sëmundje e shpeshtë respiratore, e cila karakterizohet nga kufizimi i fluksit të ajrit. Pjesa më e madhe e të sëmurëve janë të moshës mbi 40 vjet. Megjithëse prevalenca ndryshon nga një vend në tjetrin dhe rritet me moshën, ajo vlerësohet rreth 10% njerëzve mbi 40 vjeç [1,2].

SPOK qëndron në krye të shkaqeve të vdekjeve në mbarë botën, duke zënë vendin e tretë në botë(duke përjashtuar vdekjet nga Covid-19). [3] Duke qënë një sëmundje kronike me prevalencë të lartë, ajo kërkon përdorimin e shumë burimeve monetare, që nga vizitat tek mjeku i familjes, shtrimet e shpeshta në spital nga acarimet akute, si edhe nevoja për mjekime, oksigjenoterapi afatgjatë dhe ventilim joinvaziv. Barra e SPOK-ut në shkallë globale projektohet në rritje në dekadat e ardhshme, për shkak të ekspozimit të vazhdueshëm të individëve ndaj faktorëve të riskut, kryesisht duhanit, por edhe plakjes së popullsisë. [4] Rëndësi të madhe merr vendosja e saktë e diagnozës, pasi trajtimi i saktë përmirëson simptomat, shpeshtësinë dhe gravitetin e tyre [5], sikundër dihet që duhanpirësit dhe ish duhanpirësit janë në risk të shtuar për shumë sëmundje të tjera, të cilat një kanë trajtim të ndryshëm nga SPOK.

1.2. Përkufizim

SPOK është një sëmundje e shpeshtë, e parandalueshme dhe e trajtueshme e cila karakterizohet nga simptoma persistente respiratore dhe kufizim i fluksit të ajrit, si pasojë e çrregullimeve tek rrugët e ajrit dhe/ose alveolat, shkaktuar zakonisht nga ekspozimi domethënës ndaj gazeve ose grimcave të dëmshme. Simptomat më të zakonshme janë dispnea, kolla me sputum ose jo. Këto simptoma janë të nënraportuara nga pacientët. Faktori kryesor i riskut mbetet duhani por edhe ekspozime mjedisore të tjera kontribuojnë në të. Nga ana tjetër faktorët e hostit predispozojnë individin për të zhvilluar SPOK. Ato përfshijnë anomalitë gjenetike, zhvillimin jonormal të mushkërive dhe plakjen e parakohëshme. SPOK, në shumë pacientë, mund të theksohet nga periudhat e keqësimit të simptomave respiratore, të cilat quhen acarime apo ekzacerbime. SPOK shoqërohet me sëmundje të tjera kronike në pjesën më të madhe të të sëmurëve, të cilat rritin sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë [6].

Bronkiti kronik përkufizohet si kollë kronike me sputum për tre muaj në dy vite rresht, ku janë përjashtuar shkaqe të tjera të kollës kronike. Simptomat e bronkitit kronik shfaqen herët tek duhanpirësit, rreth moshës 36 vjeç dhe shoqërohen me një frekuencë të lartë të acarimeve, madje dhe në mungesë të obstruksionit bronkial [7]. Duhanpirësit aktivë, apo edhe ish-duhanpirësit, paraqesin nivele të larta të përqendrimit të mucinave bronkiale krahasuar me joduhaniptësit.

Emfizema është një term patologjik që ka të bëjë me ndryshime strukturale. Këto ndryshime përfshijnë një zgjerim jonormal dhe permanent të hapësirave ajrore distalisht bronkiolit terminal pa një fibrozë të dukshme.[8] Megjithatë studimet kanë treguar që edhe në SPOK ka shtim të kolagenit në pulmone, që në format e lehta. [9,10] Emfizema ekziston edhe pa kufizim të fluksit të ajrit, por ajo është më shpesh e shoqëruar me obstruksion të mesëm dhe të rëndë.[11,12]

Bronkiti kronik dhe emfizema me kufizim të fluksit të ajrit zakonisht zhvillohen së bashku [13]. Individët me bronkit kronik dhe/ose emfizemë nuk konsiderohen SPOK nëse nuk kanë obstruksion. [14] Pacientët me obstruksion bronkial, që shkaktohet nga një patologji me etiologji të njohur si bronhektazia, bronkiolitis obliterans etj, nuk konsiderohen SPOK. [15]

1.3. Paraqitja klinike

1.3.1. Simptomatologjia

Simptomat themelore të SPOK janë kolla kronike, sputumi dhe dispnea dhe si simptoma e hershme më e shpeshtë, dispnea në effort. Simptoma më pak të shpeshta janë *wheezing* dhe shtrëngimi në gjoks. Secila simptomë zhvillohet në mënyrë të pavarur dhe me intensitet variabël. Afërsisht 60 % e pacientëve me SPOK të formës së mesme dhe të rëndë raportojnë variabilitet të simptomave, përgjatë ditës apo nga java në javë. [16]

Pacientët me SPOK mund të kenë rritje në peshë, kryesisht nga kufizimi i aktivitetit fizik, apo të jenë nën peshë kryesisht për shkak të dispnesë gjatë ushqyerjes, mund të kenë kufizim të lëvizjeve përfshi edhe atë seksual, sinkop nga kolla, sikurse edhe ndjenja të depresionit dhe ankthit. Në fakt, rënia në peshë, në përgjithësi, reflekton një sëmundje të avancuar dhe shoqërohet me prognozë më të keqe. Megjithatë, pjesa më e madhe e të sëmurëve që janë me SPOK janë mbi peshë ose obezë. [17]

1.3.2. Ekzaminimi fizik

Shenjat klinike, në ekzaminimin objektiv variojnë me severitetin e SPOK. Në faza të hershme ekzaminimi fizik mund të jetë normal ose mund të tregojë vetëm ekspiracion të zgjatur apo fishkëllima në effort. Ndërsa sëmundja progreson, mund të vihet re hiperinflacion, dobësim i respiracionit, rale bronkiale e krepitante bibazale, dobësim të zhurmave kardiake [18]. Në forma më severe vihet re rritje e diametrit anteroposterior të krahavorit e ulje e diafragmës, me kufizim të lëvizjeve të saj bazuar në perkursionin e toraksit. Në stadi terminale pacienti adopton pozicione që lehtësojnë dispnenë si “tripod position”. Vihet re përdorimi i muskujve respiratore aksesorë, shenja Hoover [19] (retraksioni paradoksal i pjesës së poshtme laterale të brinjëve dhe muskujve interkostalë), cianoza, asteriksi nga hiperkapnia dhe zmadhimi i mëlçisë nga insuficienca kardiake e djathtë, distendimi i venave të qafës sidomos gjatë ekspirimit si rezultat i rritjes së presionit intratorakal.

1.3.3. Faktorët klinikë të riskut

SPOK është një sëmundje që ndodh si pasojë e një bashkëveprimi të ndërlikuar midis faktorëve riskantë, klinikë, gjenetikë apo molekularë. [20] Kjo spjegon arsyen pse jo të gjithë individët që konsumojnë duhan bëjnë SPOK. Identifikimi i faktorëve të riskut dhe kuptimi më i mirë i ndërveprimeve midis tyre mund të çojë në strategji për reduktimin e prevalencës së SPOK.

- Duhani

Duhani është faktori kryesor më i rëndësishëm riskant. Studime të shumta e kanë vërtetuar atë.[21,22,23]

- Hiperreaktiviteti bronkial

Rritja e përgjigjes bronkiale ndaj alergenëve apo trigerave të tjerë të jashtëm është një faktor risku për SPOK sipas studimeve të shumta [24]

- Seksi.

Femrat janë më të ndjeshme për të zhvilluar SPOK dhe sidomos emfizemë se sa meshkujt. [25]

- Atopia.

Atopia mund të rrisë riskun individual për SPOK. Disa studime e kanë treguar këtë [26, 27]

- Defiçiti në antioksidantë.

Të dhëna të kufizuara kanë treguar se mungesa në vitaminat antioksidante si vitamina C apo vitamina D mund të jenë faktor risku për SPOK. [28, 29] Në fakt, teorikisht në mungesë të antioksidantëve, hosti është i paaftë të mbrohet ndaj radikaleve të lira dhe efekteve të tyre shkatërruese që vijnë nga burime të jashtme dhe të brëndshme. [30]

- Displazia bronkopulmonare

Displazia bronkopulmonare, ndryshe sëmundja pulmonare kronike e neonatit, është rrjedhojë e një lindjeje parakohe e cila shkakton varësi ndaj oksigjenit 28 dite postpartum. Tek individët që shpëtojnë, që në moshë të re vihet re emfizema në radiografi dhe ulja e funksionit pulmonar. Këta individë vuajnë nga displazia bronkopulmonare. [31]

- Enzimave antioksidante

Variacionet gjenetike në funksionin dhe rregullimin e enzimave antioksidante mund të ndikojnë në riskun për SPOK. Mund të përfshihen gjenet për glutathione S-transferazën P1 dhe M1, glutamate cisteinë ligazën, dhe superoksid dismutazën.

- Matriks-metaloproteinazat (MMP-të)

MMP-të janë një familje e enzimave lidhur me zinkun të cilat shpërbëjnë proteinat e matriksit ekstraqelizor. Aktiviteti i tyre rregullohet nga inhibitorët indorë të metaloproteinazave (TIMP).

Studimet kanë treguar një shoqërim të SPOK me një aktivitet jonormal të disa MMP apo të nëntipave të TIMP [32, 33]

– Elastazat

Shtimi i elastazave kontribuon në zhvillimin e SPOK. Defiçiti i alfa-1 antitripsinës shkakton emfizemë. Alfa-1antitripsina është një inhibitor i neutrofil-elastazave. Studimet kanë treguar se minjtë me mungesë të makrofag- elastazës nuk zhvillojnë SPOK, megjithë ekspozimin afatgjatë ndaj duhanit. [34]

1.4. Vlerësimi i pacientit për SPOK

Është e nevojshme të bëhet vlerësimi për SPOK, tek adultët që raportojnë për dispne, kollë kronike, prodhim kronik të sputumit ose që kanë patur një rënie graduale të nivelit të aktivitetit, veçanërisht nëse kanë edhe histori për ekspozim ndaj faktorëve të riskut për SPOK. [35] Të gjithë pacientët vlerësohen me spirometri dhe një pjesë edhe me teste laboratorike dhe ekzaminime imazherike. Nuk ka ndonjë test laboratorik të jetë diagnostik për SPOK. Disa teste merren për të përjashtuar shkaqe të tjera të dispnesë dhe për sëmundjet shoqëruese.

Vlerësimi për anemi është një hap i rëndësishëm për të vlerësuar dispnenë. Matja e nivelit plazmatik të BNP (brain natriuretic peptide) apo pro-BNP është e dobishme për të vlerësuar një insuficiencë kardiake të dyshyar. Nivelet e glicemisë, azotemisë, kreatininës, elektrolitet, kalciumit fosforit, hormonit tireostimulues janë të nevojshme, varur kjo nga shkalla e dyshimit klinik për një diagnozë alternative. Tek pacientët me SPOK, në gjëndje të qëndrueshme, me funksion renal normal, niveli i rritur i bikarbonateve tregon në mënyrë indirekte hiperkapni kronike. Në këtë rast bikarbonatet rriten në kuadër të alkalozës metabolike, kompesatore e acidozes respiratore hiperkapnike. Kjo konfirmohet me matjen gazeve në gjak.

Testimi për deficit të alfa-1 antitripsinës (AAT) duhet bërë në gjithë pacientët simptomatikë me obstrukcion persistent të fluksit të ajrit në spirometri. Emfizema tek individët e rinj nën 45 vjet, joduhanpirës, emfizema me ndryshime imazherike me predominim bazal apo një histori familjare për emfizemë, janë tipare që sugjerojnë për një deficit të alfa1-antitripsinës. [36]

1.4.1. Provat funksionale respiratore (PFR)

Spirometria është guri i themelit në vlerësimin diagnostik të pacientit të dyshuar për SPOK. Gjithashtu, PFR përdoren për të përcaktuar severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit, vlerësojnë përgjigjen ndaj mjekimit dhe ndjekin progresin e sëmundjes. [37] Spirometria realizohet para dhe pas administrimit të bronkodilatatorit, për të përcaktuar nëse obstrukcioni është i pranishëm dhe nëse është reversibël në mënyrë të pjesshme, apo të plotë. Kufizimi i fluksit të ajrit, që nuk është reversibël ose është pjesërisht reversibël pas bronkodilatatorit, është tipar i SPOK. Vlerat më të rëndësishme që maten në spirometri janë FEV1 (forced expiratory volume) i njohur si

volumi i ekspiruar në mënyrë të sforcuar në 1 sekondë, si dhe FVC (forced vital capacity) kapaciteti vital i sfocuar. Raporti postbronkodilatator FEV1/FVC përcakton nëse kufizimi i fluksit të ajrit është i pranishëm, ndërsa FEV1 postbronkodilatator në përqindje në raport me vlerat e parashikuara përcakton severitetin e fluksit të ajrit. Udhërrëfyesit e GOLD mbështesin raportin postbronkodilatator FEV1/FVC<70% si prag që tregon obstruksionin. Matja e volumeve nuk nevojitet për gjithë të sëmurët me SPOK të dyshuar, por nevojitet në rast se dyshohet për një sindrom restriktiv shoqërues apo për të vlerësuar më mirë hiperinflacionin dhe burgosjen e ajrit në mushkëri në rastet e një FVC-je postbronkodilatatore të reduktuar.

1.4.2. Kapaciteti difuzues

Matja e kapacitetit difuzues nëpërmjet kapacitetit difuzues të monoksidit të karbonit CO (DLCO) është indeks shumë i mirë për shkallën e shtrirjes së emfizemës tek duhanpirësit që kanë obstruksion por nuk është rutinë në vlerësimin e SPOK. DLCO bie në raport me severitetin e emfizemës, por nuk mund të përdoret për të zbuluar format e lehta, pasi nuk është as sensitive dhe as specifike.[1,6]

1.4.3. Matja e saturimit të oksigjenit dhe gazeve në gjak

Matja e saturimit të oksigjenit nëpërmjet puls-oksimetrit është një test i thjeshtë jo invaziv dhe redukton numrin e pacientëve që kërkojnë hemogazozanalizë, por nuk jep informacion për ventilimin alveolar apo për hiperkapninë. [38] Në këto kushte, realizohet matja e gazeve në gjak në rastet e mëposhtme: FEV1 i ulët (p.sh. 50%), kur saturimi me puls-oksimeter është i ulët (<92%), koshiençë e obnibuluar, në rastet e ekzacerbimit të SPOK, për vlerësimin e hiperkapnisë në rast të fillimit të oksigjenoterapisë pas 30 min e 60 min. Në rastet e formave të lehta dhe të mesme të SPOK, hipoksemia mund të jetë e lehtë ose e moderuar, pa hiperkapni. Ndërsa sëmundja progreson, hipoksia bëhet më severe dhe shfaqet hiperkapnia. Në rastet e ekzacerbimeve, gazet e gjakut keqësohen, po ashtu edhe gjatë efortit apo gjumit.

1.4.4. Imazheria

Imazheria nuk kërkohet për diagnozën e SPOK. Radiografia e toraksit dhe tomografia e kompjuterizuar (CT) realizohen në pacientë kur shkak i dispnesë dhe i prodhimit të shtuar të sputumit është i paqartë si dhe gjatë ekzacerbimeve të SPOK, për të përjashtuar procese të tilla si pneumonia, pneumotoraksi, insuficienca kardiake. Një radiografi normale nuk përjashton diagnozën, por në rastet me SPOK të rëndë apo mesatarisht të rëndë tomografia e kompjuterizuar (CT) identifikon individët me emfizemë pulmonare, që kanë indikacion për reduktim të volumeve.

– Radiografia torakale

Arsyet kryesore të realizimit të radiografisë janë të përjashtojë diagnoza alternative, të vlerësojë për sëmundje shoqëruese si kanceri pulmonar, bronhektazia, sëmundje të pleurës, sëmundje intersiciale pulmonare, insuficiencë kardiake, ose të kërkojë komplikacione të SPOK si pneumonia, pneumotoraksi, që mund të sugjerohen nga ndryshimi i simptomave. Radiografia në SPOK tregon kryesisht shtim të transparencës pulmonare, sheshim të diafragmës, ngushtim i siluetës kardiake, pakësim të vizatimit pulmonar vaskular.

– Tomografia e kompjuterizuar (CT)

CT ka sensitivitet dhe specificitet më të lartë se radiografia standarte për zbulimin e emfizemës, sidomos ajo me rezolucion të lartë. [39]. Nisur nga paraqitja skanerike e emfizemës mund të përcaktohen llojet e emfizemës si emfizema centroacinare e cila prek më tepër lobet e sipërme, emfizema panacinare e cila prek lobet e poshtme, apo ajo paraseptale si prekursor i emfizemës buloze. [40.41]

1.5. Diagnoza diferenciale e SPOK

- Astma obstruktive kronike
- Bronkiti kronik me spirometri normale
- Obstruksioni i rrugve centrale
- Bronhektazia
- Insuficienca kardiake
- Tuberkulozi
- Bronkiolitis konstriktiv
- Panbronkioliti difuz
- Limfangioleiomiomatoza

Në fakt është e rëndësishme të thuhet që këto shpesh janë në fakt sëmundje shoqëruese të SPOK apo zhvillohen në një kohë me të. Pacientët me astma mund të zhvillojnë edhe SPOK dhe pacientët me SPOK mund të kenë në të njëjtën kohë sëmundje shoqëruese bronhektazinë.

1.6. Mekanizmat inflamatorë dhe efektet sistemike në SPOK

SPOK është një sëmundje inflamatore kronike e mushkërive, veçanërisht e rrugëve periferike ajrore dhe parenkimës, që shtohet gjatë ekzacerbimeve. Ajo shoqërohet gjithashtu me një

inflamacion sistemik i cili mund të kontribuojë apo keqësojë disa sëmundje shoqëruese. SPOK është një sëmundje heterogjene me kufizim progresiv të fluksit të ajrit jo plotësisht reversibël, që shoqërohet me shumë sëmundje të tjera multiple, të larmishme dhe efekte apo pasojë sistematike.

1.6.1. SPOK një sëmundje inflamatorë

Obstruksioni progresiv i fluksit të ajrit shkaktohet nga rimodelimi dhe ngushtimi i rrugëve të vogla ajrore dhe destruksioni i parenkimës pulmonare dhe lidhjeve të alveolave me këto rrugët e frymëmarrjes duke shkaktuar emfizemën. Këto ndryshime vijnë si pasojë e inflamacionit kronik në periferi të mushkërive, i cili është progresiv dhe sjell avancimin e sëmundjes.[42]

Në inflamacionin në SPOK ka shtim të numrit të makrofagëve, të limfociteve T dhe B, e neutrofileve në lumenin e rrugëve ajrore. Përgjigjja inflamatorë në SPOK përfshin imunitetin e lindur dhe të fituar, të cilat lidhen me aktivizimin e qelizave denditrike. [43] Vihet re rritje e mediatorëve të shumtë inflamatorë, që derivojnë si nga qelizat inflamatorë, ashtu edhe nga qelizat strukturale të mushkërive dhe bronkeve. Një model i ngjashëm inflamacioni dhe kjo shprehje mediatorësh vihet re edhe tek duhanpirësit pa obstruksion bronkial, por në SPOK ky inflamacion është më i përfocuar dhe shtohet më tepër gjatë acarimeve, apo gjatë infeksioneve virale dhe bakteriale. Tymi i duhanit apo edhe ai i irritantëve të tjerë, të inhaluar në traktin respirator, aktivizojnë sipërfaqen e makrofagëve dhe të qelizave epiteliiale bronkiale, me qëllim çlirimin e mediatorëve të shumtë kemiotaktikë, sidomos kemiokinave, të cilat tërheqin neutrofilet qarkulluese, monocitet dhe limfocitet në mushkëri. [44]. Inflamacioni persiston edhe pas lënies së duhanit, duke sugjeruar për mekanizma të brëndshëm që mbajnë gjallë inflamacionin. [45]. Mbase limfocitet T të memories, kolonizimi bakterial ose mekanizmat autoimunë, mbajnë gjallë inflamacionin në pacientët me SPOK.

1.6.2. Inflamacioni sistemik në pacientët me SPOK

Në pacientët me SPOK sidomos në format e rënda dhe gjatë ekzacerbimeve, evidentohet inflamacioni sistemik. (Fig. 1.6.2.1) Vihet re rritje e citokinave qarkulluese të matshme në gjak, ashtu edhe kemiokinave dhe proteinave të fazës akute të inflamacionit. [46] Duhanpirja vetë shkakton inflamacion sistemik, mund të rrisë numrin e leukociteve në gjakun periferik, por në pacientët me SPOK, shkalla e inflamacionit është më e madhe. Mbetet e paqartë nëse këta markues sistematikë të inflamacionit hidhen në qarkullim nga inflamacioni periferik, ka një çrregullim paralel apo është i lidhur me disa lloj sëmundjesh shoqëruese. Gjithsesi përbërësit e këtij inflamacioni sistemik mund merren për bazë për manifestimet sistematike dhe mund të keqësojnë sëmundjet shoqëruese. Në një studim të gjerë në popullatë [47], inflamacioni sistemik [rritja proteinës C reaktive (PCR), fibrinogjenit dhe leukociteve] u shoqërua me risk dy deri katër herë më të madh për sëmundje kardiovaskulare, diabet, kancer të mushkërive dhe pneumoni por pa depresion të shtuar. Duke përdorur gjashtë markues të inflamacionit si PCR, IL-6, IL-8, fibrinogjeni, TNF-a dhe leukocitet, 70% e pacientëve patën disa përbërës të inflamacionit

sistemik dhe 16% patën inflamacion persistent.[48] Këta të fundit patën mortalitet më të lartë dhe ekzacerbime më të shpeshta. Inflamacioni sistemik lidhet me përshpejtimin e rënies të funksionit pulmonar dhe shtohet akoma më tepër gjatë ekzacerbimeve.[49]

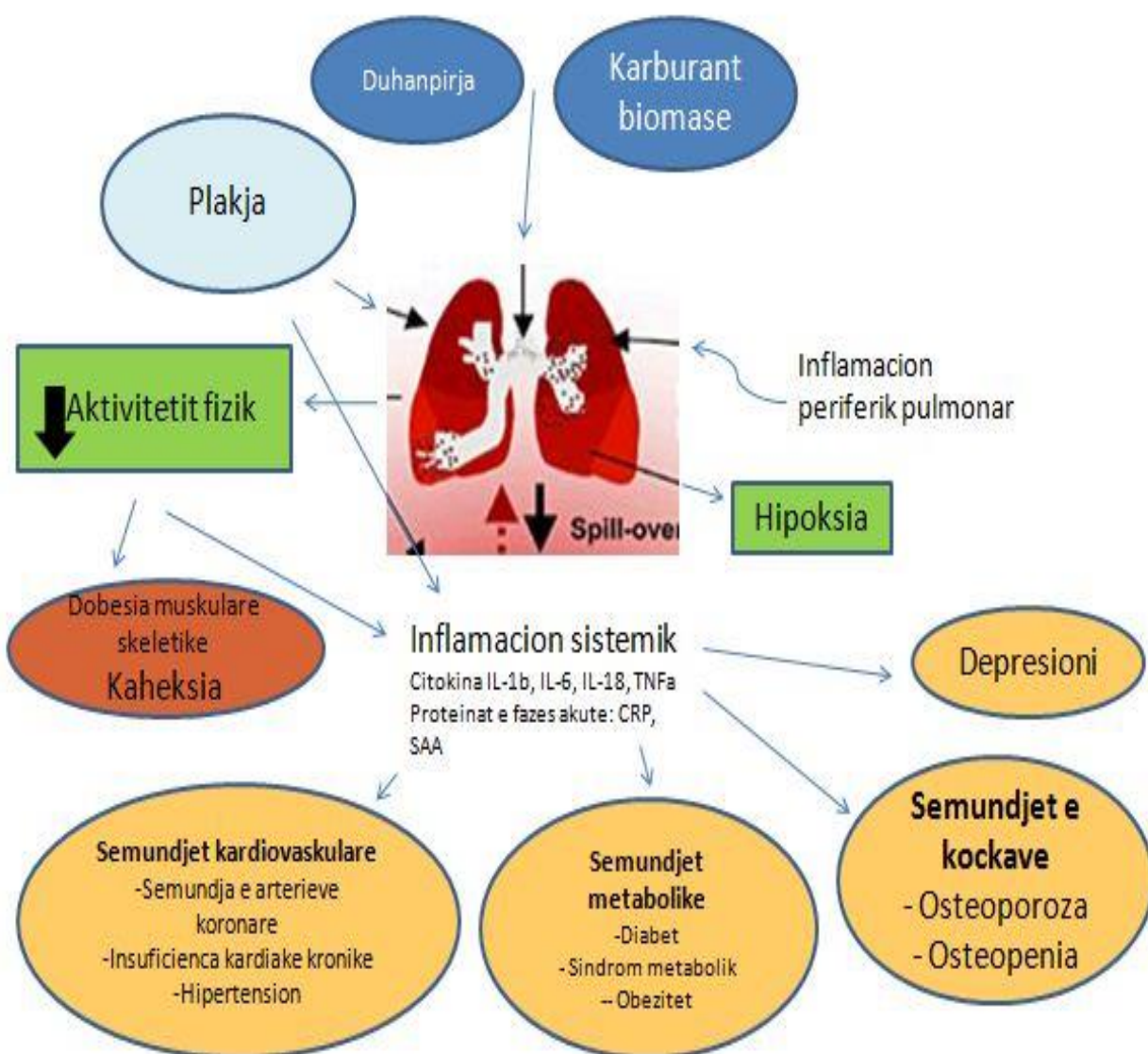


Figura 1.6.2.1. Inflamacioni sistemik në pacientët me SPOK

1.7. Sëmundjet shoqëruese të SPOK

Në SPOK, gjëndjet shoqëruese dhe sëmundjet shoqëruese, mund të përkufizohen si sëmundje të tjera serioze dhe gjëndje mjekësore kronike që prekin personat me SPOK [50]. Janë disa faktorë që shtojnë kompleksitetin e studimit të rezultateve të sëmundjeve shoqëruese në pacientët me SPOK. Këto përfshijnë historinë e pirjes së duhanit, plakjen, marrjen e shumtë të barnave, ndërveprimet ndermjet tyre, pasaktësitë e kodimit të diagnozave dhe mungesën e përkufizimeve specifike të rasteve për disa nga sëmundjet shoqëruese [51]. Sëmundjet shoqëruese luajnë një rol të rëndësishëm në SPOK për disa arsye. Së pari, ato mund të ndajnë mekanizma të ngjashëm fiziopatologjik me SPOK-un. Së dyti, ato kanë një ndikim të rëndësishëm në gjëndjen shëndetësore, përdorimin e kujdesit shëndetësor dhe pranimet në spital për të gjitha shkaqet në pacientët me SPOK. Së treti, vdekshmëria për shkak të sëmundjeve shoqëruese, të tilla si sëmundjet kardiovaskulare ose malinjiteti, mund të ndodhë më herët se shkaqet e frymëmarrjes. Së fundi, të kuptuarit e grupeve të sëmundjeve shoqëruese mund të jetë i dobishëm për fenotipizimin më të mirë të SPOK me implikime të drejpërdrejta diagnostike, terapeutike dhe prognostike.

1.7.1. Klasifikimi i sëmundjeve shoqëruese të SPOK

Historikisht sëmundjet humane janë klasifikuar në bazë të manifestimeve të organit të prekur duke përdorur një përjasje kliniko-pathologjike tradicionale. E njëjta përjasje është përdorur për të grupuar dhe përshkruar në mënyrë konvencionale sëmundjet e ndryshme shoqëruese në SPOK. Ato janë klasifikuar në grupe të ndryshme në bazë të karakteristikave klinike të sistemeve dhe organeve të prekura si:

- 1. Sëmundje respiratore:** astma, pneumonia, tromboembolia pulmonare, hipertensioni pulmonar, fibroza pulmonare idiopatike, apnea obstruktive e gjumit dhe karcinoma pulmonare
- 2. Kardiovaskulare:** Sëmundja ishemike e zemrës, aritmia, insuficienca kardiake kongjестive, aksidentet vaskulocerebrale dhe hipertensioni
- 3. Metabolike:** Sindromi metabolik, diabeti, hipertensioni, dislipidemia, osteoporoza dhe disfunksioni muskuloskeletal
- 4. Malinje:** Karcinoma pulmonare, karcinoma ezofageale, karcinoma e gjirit
- 5. Psikiatrike:** Depresion, ankth e pagjumësi
- 6. Të ndryshme:** Insuficienca renale, refluksi gastro-ezofageal, ulcera peptike dhe disfunksioni erekttil

Më vonë Loscalzo [52] propozoi një metodë të re holistike për klasifikimin e sëmundjeve bazuar në mekanizmat patologjike dhe fiziopatologjikë të përbashkët:

1. Inflamacion/ përgjigje imune: astma, pneumonia, fibroza pulmonare idiopatike, Sëmundja ishemike e zemrës, osteoporoza, disfunksioni muskulo-skeletik dhe sindromi metabolik

2. Apoptozë/nekrozë/degjenerim: Sëmundje kardiovaskulare, sëmundje malinje, syndromi metabolik, osteoporoza, dysfunction muskulo- skeletik dhe refluksi gastro-ezofageal

3. Traumë dhe riparim/ proliferim qelizor dhe neoplazi/fibrozë: Sëmundje malinje, disfunksion muskulo-skeletik.

4. Trombozë/hemorragji: Embolia pulmonare, sëmundja ishemike e zemrës, sëmundje cerebrovaskulare

5. Të panjohur: depresioni, insuficienca renale.

2. SËMUNDJET KRYESORE SHOQËRUESE TË SPOK

2.1. Refluksi gastroezofageal në SPOK

Refluksi gastro-ezofageal përkufizohet si një lëvizje retrograde e përmbajtjes së stomakut përmes sfinkterit të poshtëm ezofageal në ezofag ose edhe më proksimalisht. Sipas konsensusit të Montrealit përkufizimi i sëmundjes së refluksit gastroezofageal, (GERD) është një gjëndje e cila zhvillohet kur refluksi i përmbajtjes së stomakut shkakton simptoma shqetësuese dhe/ose komplikacione[53].

Simptomat e GERD janë heterogjene, por më e zakonshme është djegia retrosternale episodike dhe regurgitimi i përmbajtjes së refluksit në gojë ose faring. Megjithatë, simptomat më pak tipike si dhimbje gjoksi, diskomfort abdominal, ndjenja e mbifryrjes janë gjithashtu të përfshira në përkufizimin e Montrealit.

2.1.1. Epidemiologjia e GERD

GERD është një gjëndje e zakonshme që prek 10-20% të popullsisë perëndimore adulte me simptoma të paktën një herë në javë[54], ndërsa 5% kanë simptoma ditore [55]. GERD mund të jetë episodik, me relapse dhe remisione apo të zgjatë gjithë jetën. Në pacientët me SPOK simptomat janë rreth tre herë më shumë se në popullatën e përgjithshme, 30-60% [56] dhe më të shpeshta se te personat që pijnë duhan. Simptomat më të shprehura janë tek ata me obstruksion më të rëndë.

2.1.2. Mekanizmat e ndërveprimit midis refluksit gastroezofageal dhe sëmundjes pulmonare obstruktive kronike

Simptomat e GERD janë më të shpeshta me rritjen e presionit intraabdominal gjatë kollës dhe tendosjes së muskujve, sidomos tek obezët, [57] dhe potencialisht tek emfizematozët me hiperinflacion e tendosje të diafragmës

Refluksi nuk është gjithnjë likuidien, refluksi gazoz duhet të merret në konsideratë sidomos tek ata me sëmundje respiratore. Refluksi gazoz mund të përmbajë grimca likuidiene në formë aerosoli të cilat aspirohen lehtë gjatë frymëmarrjes normale apo të sforcuar.[58]

Sindromi ekstraefozofageal i GERD-it përfshin kollën kronike nga refluksi, astmën, laringitin dhe erozionin dental.

Manometria tregon se episodet e refluksit zbulohen më tepër në ezofagun e poshtëm se në një të tretën e sipërme të tij apo në farings [59]. Paterni i regurgitimit dhe ndjenja e mbifryrjes duhet të merren në konsideratë në rastet me sëmundje të rrugëve ajrore. Prania e hernies hiatale është e rëndësishme, pasi ajo gjeneron refluksin, pasi hernia vepron si xhep mbi sfinkterin e poshtëm

ezofageal. Nuk dihet nëse prezenca e hernies hiatale është më e shpeshtë në SPOK se në grupet e kontrollit, por është demonstruar tek ata me fibrozë pulmonare idiopatike.[60]

Në 2004, studimi i parë me grup kontrolli me qëllim eksplorimin e monitorimin për 24h e pH në pacientët me SPOK dhe ata të kontrollit, tregoi se pacientët me SPOK kishin 62% refluks distal të acidit, krahasuar me 19 % me kontrollin të së njëjtës moshë. ($p=0,003$).[61] Në 58 % të rasteve simptomat e GERD mungonin duke sugjeruar një prevalencë të lartë të refluksit asimptomatik. Në disa pacientë episodet me refluks acid u shoqëruan me desaturime të oksigjenit sidomos në pozicionin shtrirë në shpinë.

Salbutamoli me doza të larta njihet që redukton tonusin e sfinkterit të poshtëm ezofageal dhe mund të shtojë refluksin [62]. Megjithëse kortizoniket sistemikë janë një risk i shtuar për ulçer peptike, nuk ka të dhëna të sugjerojnë për një shoqërim me refluksin.

Bronkoektazia e rrugëve të poshtme është e shpeshtë në SPOK dhe është e shoqëruar me kolonizim bakterial, inflamacion më të shtuar bronkial dhe ekzacerbime më të zgjatura.[63]

Bronhektazia shoqërohet gjithashtu me refluks gastroezofageal [64], por lidhja e tre situatave SPOK, bronhektazi dhe GERD mbetet e pavërtetuar me të dhëna të mjaftueshme.

2.1.3. Diagnoza e GERD-it në SPOK

Gold standart për vënien e diagnozës është konsideruar kombinimi i monitorimit të pH ezofageal me të dhëna të tjera si simptomat klinike, përgjigjja ndaj mjekimit dhe ekzaminimi endoskopik i sipërm [65]. Në praktikën e përditshme metoda më e zakonshme për konfirmim të diagnozës është diagnoza klinike bazuar në simptomat dhe ndjekja e tyre pas fillimit të terapisë në mënyrë empirike, me nje inhibitor të pompës protonike (PPI). [66] Endoskopia dhe laringoskopia merren në konsideratë për dokumentimin e çrregullimeve mukozale kur simptomat nuk përgjigjen me terapinë ose janë shumë severe dhe nga ky rregull nuk përjashtohen të sëmurët me SPOK. Mikroaspirimi i përmbajtjes së refluksit në traktin e poshtëm respirator mund të konfirmohet nga zbulimi i substancave gastrike dhe duodenale, që nuk janë normale në mushkëri. Gjetja e kampioneve me acide biliare dhe pepsinës në rrugët ajrore mund konsiderohet si biomarkues i refluksit në SPOK. [67]. Diagnoza e GERD-it në SPOK duhet të konfirmohet si tek individët e tjerë pa SPOK dhe duhet kërkuar gjithmonë nisur nga prevalenca e lartë.

Simptomat e GERD të zakonshme në SPOK, janë më të shpeshta gjatë ekzacerbimeve të sëmundjes dhe shoqërohen me frekuencë më të lartë të ekzacerbimeve. [68] Disa mekanizma të mundshëm janë mikroaspirimi i përmbajtjes likuidiene e gazoze në traktin e poshtëm respirator, reflekset vagovagale nga ezofagu tek rrugët ajrore, dhe një çrregullim funksional autonomik i sfinkterit të poshtëm respirator. Trajtimi i GERD mund të çojë në përmirësim të gjëndjes klinike të pacientit në SPOK e sidomos gjatë ekzacerbimeve.

2.2. Sëmundjet kardiovaskulare në SPOK

2.2.1. Mekanizmat e riskut të shtuar kardiovaskular në SPOK

– Inflamacioni sistemik

Formimi i pllakës aterosklerotike mendohet si procesi primar në patogjenezën e sëmundjes kardiovaskulare. Zhveshja e endotelit dhe proliferimi muskujve të lëmuar formojnë një ateromë, bashkë me depozitim të lipideve në të. Studimet treguan se, qelizat inflamatore specifike dhe funksionet e tyre, luajnë rol kyç në ^{formimin} e pllakës aterosklerotike, rupturën e pllakës dhe aterotrombozës, e cila çon në evente kardiake. [69] Rekrutimi i monociteve dhe trombociteve të aktivizuara nga çlirimi i kemiokinave vazhdon me dëmtim endotetial, i cili përfundon me formimin e agregateve monocite – trombocite, që i atashohen sipërfaqes endoteliale të zhveshur. Monocitet migrojnë në hapësirën subintimale dhe diferencohen në makrofagë, të cilat fagocitojnë lipoproteinat kolesterolinike, për të formuar koren e pasur me lipide të pllakës ateromatoze. Limfocitet T dhe makrofagët rekrutojnë qeliza të muskulaturës së lëmuar, për të formuar një kapë fibroze bashkë me matriksin ekstracelular. Trashësia e mbulesës fibrotike përcakton vulnerabilitetin e pllakës ndaj rupturës, e cila mund të çojë në aterotrombozë, çlirim të elementëve të matriksit subendotetial, aktivizimin e trombociteve dhe formimin e trombozës arteriale, duke shkaktuar efekte kardiake. [70]

Inflamacioni sistemik është një manifestim ektrapulmonar. Burimi i inflamacionit ende është i paqartë. Megjithatë markuesit e inflamacionit, veçanërisht proteina C reaktive (PCR), janë të rritur në pacientët me SPOK, në krahasim me kontrollët. [71] Madje, nivelet e rritura të tyre janë të lidhura me severitetin dhe mortalitetin e sëmundjes së SPOK. [72]. Mekanizmat nëpërmjet të cilave inflamacioni sistemik luan rol në pathogjenezën e sëmundjeve kardiovaskulare janë komplekse. Megjithatë, studimet tregojnë rëndësinë e inflamacionit në inicimin, zhvillimin dhe rupturën e pllakës aterosklerotike. [73]. Edhe për pllakat aterosklerotike vulnerable të arterieve karotide, është raportuar se ndodhin më shpesh në pacientët me SPOK se në subjektet e kontrollit, për të njëjtën moshë. [74]

– Disfunksioni vaskular

Disfunksioni vaskular i vazave të vogla, të mesme dhe të mëdha është faktor risku në zhvillimin e ngjarjeve vaskulare. Ngurtësimi i vazave të mëdha, duke prekur edhe aortën është një proces fiziologjik, që ndodh me moshën. Aorta shërben si buferi kryesor ndaj rritjes së presionit gjatë sistolës. [75]. Ngurtësimi i saj rezulton në presione të rritura në valën e pulsit, duke i ekspozuar edhe enët distale ndaj një stresi më të madh. Nga ana tjetër, rritet ngarkesa në ventrikujt gjatë sistolës, duke reduktuar fluksin koronar në diastol. Shpejtësia e valës së pulsit aortal është e rritur në SPOK në krahasim me subjektet e kontrollit dhe shoqërohet me obstruksion bronkial, burgosje të ajrit dhe emfizemë të shprehur, pas shmangies së efektit të faktorëve të rëndësishëm konfondues. [76] Kështu ngurtësimi arterial mund të kontribuojë në shtim të riskut kardiovaskular në SPOK. [77]

– Degradimi i indit lidhor

Edhe matriksi ekstraqelizor kontribuon në komplaincën e mureve arteriale të vazave të mëdha. Degradimi i elastinës, sikundër edhe prania e fibrave të ngurtësuara të kolagenit, është e pranishme në moshat gjithnjë e më të avancuara, si pjesë normale e plakjes duke çuar në ngurtësim të arterieve[78], por jo vetëm në enët e gjakut. Ky fenomen shihet në lëkurë, duke shkaktuar rrudhat e lëkurës dhe në mushkëri duke shkaktuar atë që quhet emfizema senile. Pacientët me SPOK kanë degradim të elastinës pulmonare dhe ekstrapulmonare. Destruksioni i mushkërive, që shihet në emfizemë është si rezultat i degradimit të elastinës. [79].

– Stresi oksidativ

Në pacientët me SPOK është i pranishëm stresi oksidativ pulmonar dhe ekstrapulmonar [80], dhe më vonë shoqërohet me sëmundjen ishemike të zemrës. Faktorët e riskut për sëmundje ishemike të zemrës si hipertensioni, hiperkolesterolemia, diabeti dhe duhanpirja shoqërohen me shtim të prodhimit të radikaleve të lira të oksigjenit, nga endoteliumi vaskular dhe qelizat e muskulaturës së lëmuar. Disa nga faktorët tradicionale të riskut për sëmundje akute koronare (SAK), duke përfshirë këtu hipertensionin arterial, hiperkolesteroleminë, diabetin dhe duhanpirjen, janë të shoqëruara me një prodhim të shtuar të radikaleve të lira të oksigjenit nga endoteli vaskular si dhe nga qelizat e muskulaturës së lëmuar. Këto radikale mund të përfshihen në patogjenezën e aterosklerozës me disa mekanizma. Nuk ka evidenca direkte që stresi oksidativ në SPOK rrit riskun kardiovaskular. Megjithatë, ka evidenca indirekte nga studimet për ndotjen e ajrit nga grimcat që sugjerojnë se grimcat e inhaluara mund të shkaktojnë funksion jo normal të endotelit të vazave nga efekti i radikaleve të lira mbi oksidin nitrik dhe këto mekanizma të ngjashëm janë të pranishëm në SPOK [81].

– Stresi fiziologjik

Këta pacientë me SPOK, gjithashtu janë të ekspozuar ndaj hipoksisë intermitente, gjatë ekzacerbimeve apo sfocimit fizik, dhe ata me forma severe ndaj hipoksisë së qëndrueshme, të vazhdueshme. Nëpërmjet një numri mekanizmash hipoksia ndikon në aterogenezë duke nxitur stresin oksidativ dhe inflamacionin sistematik [82], ndikon mbi molekulat e adezionit qelizor të aderohen mbi qelizat endotetiale. [83] dhe nxitje të prodhimit të PCR, si përgjigje ndaj hipoksisë [84] Hipoksia gjithashtu indukon stres hemodinamik, redukton fluksin renal të gjakut e aktivizon sistemin reninë- angiotenzinë, duke rezultuar në vazokostriksion periferik dhe stres oksidativ. [85] Aktivizimi i sistemit nervor simpatik shoqërohet me risk të shtuar të sëmundjeve kardiovaskulare. [86] Në fakt, SPOK shoqërohet me aktivizim të sistemit nervor simpatik, i cili mund të kontribuojë edhe më tepër në morbozitetin dhe mortalitetin kardivaskular, që vihet re SPOK. Kjo sëmundje shoqërohet, gjithashtu, me një variabilitet të reduktuar të ritmit kardiak, një markues ky i anormalitetit në regulacionin autonom kardiak, gjë që parashikon mortalitet të shtuar tek individët e moshuar. [87]

2.2.2. Sëmundja akute koronare

Duhanpirja është faktori kryesor i riskut për sëmundjen koronare dhe për SPOK-un. Shumë studime kohorte të ndryshme kanë treguar që FEV1 është një faktor risku sinjifikant për sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë, për arsye kardiovaskulare pavarësisht nga pirja e duhanit [88]. Lidhja midis FEV1 dhe mortalitetit, për sëmundje akute koronare (SAK) dhe aksidente cerebrovaskulare, është e pranishme gjatë jetës së tyre edhe tek joduhanpirësit. [89] Një shkak kardiovaskular i vdekjes është i zakonshëm tek pacientët me SPOK dhe në studime të ndryshme varion nga 12-37% të vdekjeve dhe duket e lidhur me rëndesën e kufizimit të fluksit të ajrit, me një përqindje më të lartë të vdekjeve në subjektet me kufizim të mesëm dhe të rëndë fluksit të ajrit. [90] Në fakt, ngjarjet kardiovaskulare janë të shpeshta në të sëmurët me sëmundjen pulmonare obstruktive kronike (SPOK). Ato ishin arsyet kryesore të hospitalizimit në një studim mbi shëndetin pulmonar duke numëruar pothuajse 50% shtrimeve në spital. [91]

Soriano et al. [92] përshkruan prevalencën e sëmundjeve bashkëshoqëruese kardiovaskulare tek pacientët e diagnostikuar për herë të parë me SPOK, nga një kërkim i gjerë në të dhënat e shërbimit parësor në Britaninë e Madhe. Angina pectoris dhe infarkti i miokardit u diagnostikuan në 1% të rasteve brenda vitit të parë të diagnozës së SPOK. Në një tjetër studim kohort, retrospektiv, të gjerë, angina pectoris u raportua në 6,6 % të rasteve dhe infarkti akut i miokardit në 2.3 % të rasteve. [93]

Korrelacioni midis severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit dhe riskut kardiovaskular varion në literaturë. Në studimin ECLIPSE nuk u gjet korrelacion midis midis severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit apo rënies së FEV1 dhe pranisë së sëmundjeve shoqëruese kardiovaskulare [94]. Në një studim, për riskun ateriosklerotik në popullatë, [95] incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare, përgjatë një periudhë 15 vjeçare ndjekjeje, ishte më e lartë në ato subjekte me FEV1 më të ulët, pavarësisht statusit të duhanpirjes apo pranisë së sëmundjeve në fillim të studimit.

2.2.3. Insuficienca kardiake në sëmundjen pulmonare obstruktive kronike

Vështirësia në frymëmarrje është një simptomë e shpeshtë në praktikën klinike, pothuaj 40% e të moshuarve, ankojnë për marrje fryme në gradë të ndryshme. Shkaqet kryesore janë ato kardiake dhe pulmonare dhe rreth 30% e tyre kanë më shumë se një shkak.[96,97] Në moshat e vjetra arsyet kryesore janë sëmundja pulmonare obstruktive kronike dhe insuficienca kardiake. Tymi i duhanit është një faktor i fortë risku i përbashkët, i cili nga njëra anë shkakton destruksion pulmonar dhe SPOK, nga ana tjetër disfunksion endotelial sistemik duke çuar në sëmundje ishemike të zemrës e për rrjedhojë në insuficiencë kardiake. Nga studimet epidemiologjike rezulton se SPOK mund të shtojë riskun për sëmundjen ishemike të zemrës pavarësisht moshës, seksit, duhanpirjes dhe shpesh, shkaku i vdekjes tek pacientët me SPOK është kardiovaskular. [98] Në të dyja rastet kemi të bëjmë me sëmundje inflamatore progresive kronike, që çojnë në inflamacion sistemik, aktivizim të sistemit neurohumoral dhe modulacion metabolik, dhe si rezultat i kësaj, dobësi muskulare dhe kaheksi.

-Përkufizimi

Insuficiencia kardiake përkufizohet si një çrregullim struktural apo funksional që çon në insuficiencën e zemrës për të shpërndarë oksigjen në përputhje me kërkesat e metabolizmit. Ajo është një sindrom me simptomat tipike, si vështirësi në frymëmarrje, lodhje, edema të kyçeve të poshtme dhe shenjat e tilla si rritje e presionit jugular, rale krepitante në bazat e hemitorakseve e zhvendosje të apeksit kardiak, në auskultacion. Në insuficiencën kardiake me reduktim të fraksionit të ejeksionit, çrregullimi kryesor është disfunksioni i ventrikulit të majtë me reduktim të fraksionit të ejeksionit 40 –50%. Tipari kryesor i disfunksionit diastolik në ekokardiografi është vonesa në relaksim të ventrikulit të majtë, ngurtësim ventrikular, me rritje të presionit të mbushjes të ventrikulit të majtë. Insuficiencia kardiake e djathtë e izoluar (cor pulmonar) karakterizohet nga ndryshime strukturale dhe funksionale të ventrikulit të djathtë me një presion sistolik të arteries pulmonare e llogaritur në eko kardiake 50 mmHg. [99]

-Efektet pulmonare të insuficiencës kardiake

Efkti më i rëndësishëm pulmonar i insuficiencës kardiake është rritja e presionit kapilar pulmonar, kongjestioni pulmonar dhe edema interstiale e peribronkiale. Kjo çon në një rënie të kapacitetit të difuzionit dhe nxit rimodelimin e shtratit vaskular pulmonar e hipertrofi të murit arteriolar pulmonar.[100] Pra, ka një komponent shtesë, në rritje të presionit arterial pulmonar. Dekompesimi akut kardiak mund të rezultojë në astmë kardiake, me wheezing e ekspirim të zgjatur në ekzaminim objektiv, shpesh e vështirë për t'a dalluar nga astma bronkiale.

Një reduktim FEV1 dhe FVC, rreth 20% krahasuar me grupin e kontrollit sipas moshës, peshës, dhe gjatësisë shkaktohet nga insuficiencia kardiake. Në këto kushte rritet shkalla e obstruksionit bronkial tek pacientët me SPOK me insuficiencë kardiake, krahasuar në përqindjet e vlerave të parashikuara. [101]

-Mekanizmat fizpatologjike në sëmundjen pulmonare obstruktive kronike dhe insuficiencën kardiake

Përveç efekteve sistemike të duhanit dhe inflamacionit, në të dyja sëmundjet, është i mbiaktivizuar edhe sistemi reninë-angiotenzinë. Ai është aktiv, jo vetëm në qarkullimin sistematik, por edhe në inde e organe, përfshi mushkëritë. [102] Angiotenzina-II shkaktën konstrikcion të fuqishëm të rrugëve ajrore, ajo ka efekte mitogjene në fibroblastet pulmonare dhe mund të shkaktojë apoptozë të qelizave epiteliale pulmonare. [103] Gjithashtu, nivelet e rritura të angiotenzinës –II në pulmone janë të lidhura me një rënie të shkëmbimit të gazeve në membranën alvelokapilare dhe rritje të të dyjave, të inflamacionit pulmonar dhe konstrikcionit vaskular pulmonar. [104]

2.2.4. Hipertensioni arterial

Hipertensioni arterial raportohet në 40–60% të pacientëve me SPOK. [105] Në studime kohorte të bazuara në popullata si mbi shëndetin kardiovaskular dhe riskun për ateroslerozë në popullatë prevalenca e hipertensionit ishte 34% në subjekte normale, por në pacientët me SPOK u gjet

40% në stadin I sipas GOLD, 44% në stadin II të GOLD, 51 % në stadin III dhe IV sipas GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). [105]

Prania e hipertensionit në pacientët me SPOK rrit riskun për shtrime në spital brenda 5 vjetësh si edhe rrit mortalitetin. [105]. Mendohet që përshpejtimi i moshës, degradimi i elastinës dhe rritja e depozitimit të kolagenit të rezultojnë në shtim të ngurtësimit arterial, i cili mund të luajë një rol në rritjen e tensionit arterial dhe në lidhjen midis SPOK-ut dhe hipertensionit. Ngurtësimi arterial është parë i rritur në SPOK dhe është i lidhur me FEV1 dhe emfizemën pulmonare. [106]

2.2.5. Aritmia

Aritmia ka një prevalence 12-14 % në pacientët me SPOK. [107] Pjesa më e madhe e aritmive në SPOK janë fibrilacion atrial. Ai është më i shpeshtë me rritjen e severitetit të obstrukcionit të fluksit të ajrit dhe në acarimet e SPOK-ut dhe ka të ngjarë të jetë si pasojë, apo të reflektojë një sëmundje ishemike të zemrës. [108]

2.3. Bronhektazia

Në individët e shëndetshëm, sistemi imun ruan sterilitetin e rrugëve të ajrit, lidhur kjo edhe me teknikat tradicionale të bazuara në kultura. Megjithatë në pacientët me SPOK, mekanizma të ndryshëm të sistemit imun të lindur si kleranca mukociliare, sekretimi i proteinave antimikrobale dhe fagocitoza e neutrofileve dhe makrofagëve është defekte. [109]. Kështu mikroorganizma patogjenë të mundshëm më të shpeshtë janë H. influenzae, M. catarrhalis dhe S. pneumoniae të cilat kanë aftësinë të persistojnë në rrugët e poshtme ajrore. Kolonizimi bakterial evidentohet në 50% të sputumit dhe mostrave të marra në bronkoskopi tek pacientët në gjëndje të stabilizuar [110] si edhe shoqërohet me inflamacion më të shtuar të rrugëve ajrore dhe frekuencë më të lartë ekzacerbimesh. [111] Kjo keqëson më tej inflamacionin në SPOK, dëmtime të mëtejshme të qelizave epiteliale në rrugët e frymëmarrjes dhe për pasojë keqësim të mëtejshëm të këtij imuniteti defektos duke çuar në cikël vicioz i njohur si hipoteza e ciklit vicioz infeksion – inflamacion. (Fig.2.15.1) Për pasojë ky cikël infeksion - inflamacion mund të rezultojë në dëmtime të pakthyeshme dhe dilatacion permanent të bronkeve, si karakteristikë e bronhektazisë [112].

Incidenca e bronhektazive që kanë klinikë sinjifikante në SPOK nuk dihet, ndërsa simptomat e kollës dhe sputumit i atribuohen shpesh sëmundjes bazë. Nga ana radiologjike diagnoza e bronhektazisë vihet me CT apo HRCT. Në një studim, bronhektazia në imazheri në kujdesin primar, u vu re në 29% të rasteve [113], duke përjashtuar duhanpirjen, nuk kishte diferenca midis pacientëve me ose pa bronhektazi radiologjikisht, ndërsa implikimet klinike ishin të paqarta.

Korrelacioni midis bronhektazisë dhe SPOK u realizua më me detaje në një tjetër studim nga Patel et al [114]. Në 50 % të pacienteve u gjet të kishte bronhektazi sinjifikante, të zbulueshme

me HRCT dhe këta pacientë kishin inflamacion më të shprehur të rrugëve të frymëmarrjes, krahasuar me ata pa bronhektazi sinifikante. Prania e bronhektazisë të lobeve të poshtme ishte e lidhur me përqindjen e pacientëve me kolonizim bakterial dhe me një shërim më të zgjatur të simptomave gjatë ekzacerbimeve, por megjithatë nuk ishte e lidhur me frekuencën e ekzacerbimeve. Në fakt në studimin ECLIPSE [115] (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints) frekuenca e përgjithshme e bronhektazisë ishte 4%. Një nga arsyet mund të ketë qenë severiteti i ulët i sëmundjes me një FEV1 mesatar 48% e parashikimit, dhe afërsisht gjysma e pjesëmarrësve në kohort ka qënë stadi II sipas GOLD (Global Initiative Obstructive Lung Disease) krahasuar me FEV1 mesatar 38% në studimin e Patel et al. megjithatë, incidenca e bronhektazisë rritej me keqësimin e severitetit të sëmundjes. Studimi i Patel et al. [114] sugjeroi se SPOK mund të jetë faktor risku për bronhektazi dhe këta pacientë mund të përfaqësojnë një fenotip më vete.

Një nga sfidat më të mëdha në krahasimin e studimeve klinike që përshkruajnë bronhektazinë në pacientët me SPOK është shkalla e gjërë e gjetjeve skanerike që mund t'i atribuohen bronhektazisë, duke i renditur që nga infiltrimi parabronkial dhe trashja e mureve bronkiale tek bllokimi nga mukusi, zgjerimi bronkeve dhe emfizema. Studimet klinike mund të përdorin sisteme pikëzimi radiologjikisht të ndryshëm, për të përcaktuar shtrirjen e severitetin e bronhektazisë ekzistuese [116]. Domethënia klinike e studimeve rrit ndërgjykimin për mbivendosjen e SPOK dhe bronhektazisë dhe hedh dritë mbi marrëdhëniet midis ndryshimeve strukturale dhe funksionale e cila duhet të merret në konsideratë kur vlerësojmë të sëmurët me SPOK [117] veçanërisht për përdorimin e hershëm të antibiotikëve në trajtimin e ekzacerbimeve.

2.4. Kequshqyerja dhe obeziteti në SPOK

2.4.1. Kequshqyerja

Kequshqyerja përkufizohet si një gjëndje që zhvillohet kur trupi nuk merr sasinë e duhur të vitaminave, mineraleve dhe nutrientëve të tjerë të nevojshëm për të mbajtur të shëndetshëm indet dhe funksionin e organeve [118].

Një rënie në peshën trupore është kryesisht rrjedhojë e një inbalance midis marrjes së ushqyesve dhe shpenzimit të energjive. Në SPOK, mungesa e oreksit është një rrjedhojë e dispnesë, dhe marrja e ushqimit mund të shkaktojë një rënie në saturimin e oksigjenit arterial [119].

Një BMI e ulët është shoqëruar me risk më të lartë vdekshmërie si në pacientët në gjëndje të stabilizuar me SPOK ashtu edhe në pacientët e shtruar në spital për ekzacerbim të sëmundjes [120].

2.4.2. Obeziteti

Obeziteti përkufizohet një BMI ≥ 30 kg/m². Prej një kohe të gjatë dihej që individët obezë kanë më shumë simptoma të tilla si dispne dhe kufizim më të madh të lëvizjeve se individët jo obezë pavarësisht nga prania e kufizimit të fluksit të ajrit. Në një studim i cili përfshiu adultë pa një diagnozë për SPOK por thjesht obezë, obeziteti dhe jo kufizimi i fluksit të ajrit, u shoqërua me kollë produktive, dispne në efort, gjëndje shëndetsore të vetëraportuar më të dobët dhe një rënie e performancës funksionale. [121] Gjithashtu në popullatën me SPOK, pacienët obezë, raportuan një dispne më të rritur dhe cilësi jete më të keqe se pacientët me peshë normale. Numri i medikamenteve të inhaluara ishte më i lartë në mënyrë domethënëse tek obezët krahasuar me ata me peshë normale, megjithëse mund të kishin severitet më të ulët të kufizimit të fluksit të ajrit. [122] Edhe niveli i lodhjes duket se është më i shprehur tek pacientët obezë me SPOK, krahasuar me jo-obezët. [123]

-Funksioni pulmonar

Në subjektet normale, po ashtu edhe ata me SPOK, ka një reduktim të kapacitetit rezidual funksional (FRC), si rezultat i reduktimit të compliancës pulmonare, si efekt i obezitetit. Ky është efekti kryesor i obezitetit mbi funksionin respirator.[124]

Në një studim të bërë në pacientë me forma të mesme dhe të rënda të SPOK, nuk pati diferenca në kapacitetin e difuzionit midis pacientëve me peshë normale dhe atyre obezë. Por ndërsa hiperinflacioni në qetësi ishte i pranishëm në dy grupet e pacientëve, si me peshë normale ashtu edhe ata obezë, FRC dhe volumi rezervë ekspirator (ERV) ishin në mënyrë domethënëse më të ulta në pacientët obezë, krahasuar me ata me peshë normale [125]. Kjo probablisht vjen si pasojë e efektit të obezitetit mbi volumet statike pulmonare në SPOK, duke shkaktuar më pak hiperinflacion. Në mënyrë të ngjashme, kapaciteti total pulmonar (TLC)(në % nga parashikimi) ishte më i vogël, dhe raporti i kapacitetit inspirator IC ndaj TLC ishte në mënyrë domethënëse më i lartë tek obezët, krahasuar me ata me SPOK me peshë normale. Korrelacioni i BMI me volumet statike të matura në pletismografi është i pavarur nga severiteti i SPOK.[126] Megjithatë rritja e BMI është gjetur të shoqërohet me një rritje të raportit FEV1/FVC veçanërisht në pacientët me formë të rëndë dhe shumë të rëndë të sëmundjes.

2.5. Sindromi metabolik dhe diabeti mellitus tip 2

Sindromi metabolik dhe diabeti mellitus tip 2 ndodh tek njerëzit obezë, me rezistencë ndaj insulinës dhe predipozon për sëmundje kardiovaskulare. Ato kanë një shoqërim të fortë me SPOK-un, si përsa i përket faktorëve të përbashkët të riskut, ashtu edhe përsa i përket pasojave. SPOK, sindromi metabolik dhe diabeti mellitus tip II janë patologji inflamatore dhe inflamacioni sistemik potencohet kur këto sëmundje ekzistojnë bashkë. Kjo mund të kontribuojë në reduktim të mbijetesës dhe shtim të frekuencës së ekzacerbimeve dhe zgjatje të ekzacerbimeve në pacientët me SPOK me sindrom metabolik dhe diabet mellitus.

2.5.1. Sindromi metabolik

Sindromi metabolik është një tufëzim kompleks i faktorëve të riskut i shoqëruar me zhvillimin e sëmundjes ateriosklerotike kardiovaskulare dhe diabetet i tipit 2. Këta faktorë risku janë obeziteti central, rritja e nivelit të glukozës në gjak, hipertensioni dhe dislipidemia. Në 2009[127], u arrit një konsensus për unifikimin e përkufizimit të sindromit metabolik si posedim të paktën i tre nga faktorëve të riskut: rritja e rrethit të belit, rritje e triglicerideve , reduktimi i HDL-kolesterolit, rritja e presionit të gjakut, rritja e glicemisë.

Nga ana fiziopatologjike, indet adipoz visceral central që karakterizon sindromin metabolik çliron në qarkullimin sistematik substanca bioaktive si acidet e lira yndyrore dhe adipocitokinat. Acidet e lira yndyrore shkaktojnë rezistencë ndaj insulinës në mëlçi dhe në muskujt e skeletit nëpërmjet depozitimit intracelular të yndyrave dhe alterimit të rrugës së sinjalizimit duke shkatëruar hiperglicemi dhe dislipidemi [128].

Hipersekretimi reaktiv i insulinës stimulon reabsorbimin renal të natriumit dhe aktivitetin e sistemit nervor simpatik duke çuar në hipertension. [129] Adipocitokinat kanë ndikim mbi hormonet që marrin pjesë në rregullimin e glukozës dhe balancës së energjisë si leptinat, adiponektinat, rezistinat, kemiokinat proinflamatore dhe citokinat. Në obezitetin visceral sekretimi i reduktuar i adiponektinave dhe rritja e sekretimit të rezistinave, përkeqëson rezistencën ndaj insulinës, me humbjen e përfitimeve të efekteve anti-inflamatore dhe antiaterogjene të adiponektinave. Citokinat proinflamatore ndërpresin sinjalin e receptorëve të insulinës. Rritja e prodhimit të inhibitorit- 1 të aktivizuesit të plasminogenit, por edhe ndikimi në faktorë të tjerë të koagulimit çon në një gjendje protrombotike[130]. Edhe stresi oksidativ është i rritur nëpërmjet disa mekanizmave biokimikë, ka çlirim të radikaleve të ndryshme të lira të oksigjenit, ulët mbrojtja antioksidante dhe shtohet peroksidimi i lipideve. Në fakt, jo të gjithë personat me obezitet abdominal, vuajnë nga sindromi metabolik dhe jo të gjithë ata me sindrom metabolik janë obezë. Faktorë të tjerë të cilët rrisin riskun për sindrom metabolik, janë ato gjenetikë, mungesa e aktivitetit fizik, mjekime të ndryshme si antiretroviralët dhe antipsikotikët [131], gjeneratat e vjetra të betablockuesve dhe teprimi me kortikosteroidë.

2.5.2. Diabeti mellitus tip 2

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSh) përcakton diabetin si një rritje e nivelit të glukozës në gjak (hiperglicemia) në një nivel që rrit riskun për dëmtime mikrovaskulare. [132]. Prediabeti është rritja e nivelit të glukozës mbi vlerat normale, por nën vlerat e diabetit klinik, siç është diagnoza e tolerancës së dëmtuar të glukozës. Në fakt, diabeti tip II është një gjendje që karakterizohet nga rezistenca ndaj insulinës dhe deficioni relativ i insulinës duke rezultuar në hiperglicemi. Përgjigjja fillestare e pankreasit ndaj rezistencës së insulinës është hipersekretimi i insulinës, me hiperinsulinemi, duke kontribuar në disfunkcion endotelial dhe dëmtime vaskulare.[133] Insuficiencia pankreatike që pason, çon në deficionin relativ të insulinës dhe hiperglicemi.[134] Njerëzit me diabet kanë dëmtime mikrovaskulare dhe makrovaskulare, të cilave iu atribuohen një morbozitet dhe mortalitet i lartë për shkak të nefropatisë, retinopatisë,

neuropatisë, si edhe sëmundjes ishemike të zemrës, sëmundjeve vaskulocerebrale dhe sëmundjeve vaskulare periferike. Diabeti shoqërohet me një ndjeshmëri të lartë ndaj infeksioneve dhe sepsisit[135], pasi hiperglicemia prish përgjigjen e hostit ndaj infeksionit, nëpërmjet dëmtimit të funksionit të neutrofileve dhe imunitetit humoral. Nivelet e larta të glukozës në inde dhe sekrecione favorizojnë rritjen dhe patogjenicitetin e bakterieve infektuese[136]. Hiperglicemia çon drejt inflamacionit dhe rrit përqëndrimet e citokinave proinflamatore.

Personat me sindrom metabolik kanë të ngjarë të bëjnë 1.5-3 herë më shumë sëmundje kardiovaskulare, se ata pa sindrom metabolik [137]. Sindromi metabolik predisponon për sëmundje kardiovaskulare edhe të sëmurët me SPOK, të cilat prekin 20-22% të pacientëve dhe shoqërohen me risk të madh mortaliteti për 5 vjet [138]. Pacientët me SPOK dhe diabet kanë risk më të shtuar mortaliteti, se ata që kanë vetëm njërin nga këto sëmundje. Këta pacientë me SPOK dhe diabet kanë dy herë më shumë të ngjarë të vdesin brenda dy viteve, se ata pa diabet si pasojë e ekzacerbimeve dhe hospitalizimeve. [139] Risku për vdekje rritet me 27% në të sëmurët me SPOK dhe diabet. [140].

Në studimet e popullatave, sindromi metabolik dhe diabeti shoqërohen me rënie të kapacitetit vital, me një patern restriktiv pas korigjimit për duhanpirje dhe faktorëve të tjerë konfondues. [141] Mekanizmat përgjegjës përfshijnë inflamacionin e shtuar, efektet e obezitetit mbi kompliancën pulmonare dhe jo vetëm.[142] Kapaciteti i difuzionit është i reduktuar në njerëzit me diabet dhe akoma më tepër tek ata me komplikacione mikrovaskulare.[143]. Sëmundja mikrovaskulare pulmonare mund të ndikojë në dëmtimet respiratore në pacientët me SPOK dhe diabet mellitus.

2.6. Hipertensioni pulmonar në SPOK

Një nga komplikacionet më të shpeshta në SPOK është hipertensioni pulmonar. Hipertensioni pulmonar (HTP) që shoqëron SPOK, njihet si markues i një prognoze të dobët. Kjo shoqërohet me një risk të shtuar për ekzacerbime dhe përkeqësim të kapacitetit në sforcim fizik, përkeqësim të oksigjenimeve dhe mortalitet. [144] Incidenca e prevalenca e vërtetë e HTP në SPOK nuk njihen. Prevalenca e HTP në SPOK renditet nga 20-63% [145]. Në fakt, është e vështirë të përcaktohet një prevalencë e saktë, se kriteret diagnostike të përdorura në literaturë variojnë me diferencat në kateterizimin e djathtë dhe pragun ekokardiografik. Hipertensioni pulmonar shoqërohet me një FEV1 prebronkodilatator më të ulët dhe hipoksi më të rëndë [146]. Definicioni i HTP lidhur me SPOK ka ndryshuar me kalimin e kohës. HTP përcaktuar si një mPAP (presioni arterial pulmonar mesatar) >25mmHg në qetësi dhe 30 mmHG në efort. Hipertensioni pulmonar nëndahet në 5 grupe sipas etiologjisë. HTP me SPOK klasifikohet në grupin III sipas OBSH. [147] Ekokardiografia është përdorur për skrimimin e HTP, i cili matet nëpërmjet pikut të gradientit të insuficiencës trikuspidale >30 mmHg ose një presion sistolik i arteries pulmonare në 36-51 mmHg. Prania e HTP është sugjeruese për prognozë të keqe të pacientëve me SPOK, sikundër tregojnë disa studime për një korrelacion midis presionit arterial pulmonar të lartë dhe përkeqësimit të mbijetesës. [148] Në një studim longitudinal të pacientëve

me SPOK të cilët iu nënshtruan kateterizimit të zemrës së djathtë, Burrous et al [149] gjetën se rezistencat vaskulare pulmonare ishin në një raport të zhdrejtë me mbijetesën. Ky parametër në fakt ishte lehtësisht më parashikues i vdekjeve me shkak respirator, se sa vetë FEV1.

2.6.1. Fiziopatologjia

Mendohet që disa etiologji janë të përfshira në mekanizmat e zhvillimit të HTP si remodelimi vaskular, disfuksioni endotelial, ndryshimet inflamatore, alterimet e mekanikës pulmonare dhe faktorët gjenetikë të hostit. Nuk është vënë re ndonjë fenotip skanerik i veçantë i SPOK me komplikimin e tij me HTP. Rimodelimi vaskular si pasojë vazokonstriksionit pulmonar në terren të hipoksisë alveolare është besuar si shkak primar për zhvillimin e HTP në SPOK. [150] Paaftësia e oksigjenoterapisë, për të normalizuar presionet pulmonare, mbështet konceptin se hipoksia çon në ndryshime vaskulare të pakthyeshme, përgjegjëse për rritjen e rezistenzave vaskulare pulmonare. [151]

Inflamacioni është komponenti kyç në patogjenezën e SPOK dhe mund kontribuojë edhe në zhvillimin e HTP. Si duhanpirësit dhe pacientët me SPOK kanë një numër të rriur të qelizave inflamatore në adventicien e arteriolave pulmonare kryesisht në limfocitet CD8+. [152] Besohet se këto qeliza inflamatore mund të luajnë rol në rimodelimin vaskular pulmonar. Në fakt severiteti i inflamacionit në rrugët e vogla ajrore ka korrelacion me shkallën e remodelimit vaskular. [153] Kontributin e inflamacionit në patogjenezën e HTP e mbështetin edhe studimet që lidhin nivelet e citokinave inflamatore, proteinës C reaktive, faktorin e nekrozës tumorale (TNFa) dhe interleukinës 6 (IL6) me PsAP (presionit sistolik në arterien pulmonare), në SPOK.

2.6.2. Disfuksioni endotelial

Qelizat endoteliale të vazave pulmonare modulojnë tonusin vaskular në përgjigje të hipoksemisë dhe ndryshimeve në fluksin e gjakut. Kjo realizohet nëpërmjet çlirimit të mediatorëve vazodilatatorë të tillë si oksidi nitrik, prostaciklinat dhe mediatorët vazokonstriktorë si endotelina –1 dhe angiotenzina. Prishja e kësaj balance delikate mund të rezultojë në rimodelim vaskular dhe në fiziologji vaskulare aberrante.[154] Ekspresioni endotelial i NO sintazës (eNOS) është parë të jetë i reduktuar si në HTP primar dhe atë sekondar, duke sugjeruar se “downregulation” i NO mund të jetë shkaktar në zhvillimin e hipertensionit. [155] Ekspresioni i eNOS është parë të jetë i reduktuar në duhanpirësit dhe tek individët me SPOK. [156]

2.7. Koagulopatia në SPOK

Inflamacioni sistemik në SPOK indukon një gjëndje prokoagulimi. Në gjëndje bazale pacientët me SPOK shfaqin në mënyrë anormale nivele të larta të faktorëve indorë dhe faktorit VIIa [157] dhe koagulat e tyre të fibrinës janë rezistente ndaj lizës.[158] Koagulimi është i alteruar,

aktiviteti prokoagulant i faktorëve indorë dhe nivelet qarkulluese të kompleksit trombinë – antitrombinë janë më të larta se në grupet e kontrollit, duke përbërë një gjëndje protrombotike dhe gjëndje proinflatore, që rrit riskun për aksidente cerebrovaskulare.

2.7.1. Tromboembolia venoze dhe SPOK

Në SPOK vihen re të tre faktorët e triadës së Virhovit (disfunksioni endotelial sistemik venoz, koagulopatia, staza venoze nga mungesa e aktivitetit fizik) e cila spjeron predispozitën e tyre për tromboemboli venoze. Gjatë ekzacerbimeve të SPOK, tromboza venoze është gjetur në 3-29% të rasteve [159]. Nuk ka shenja specifike, biologjike dhe radiologjike treguese për tromboemboli venoze, por duhet dyshuar gjatë ekzacerbimeve të SPOK në prani të dhimbjes së gjoksit, sinkopit, apo një rënie në presionin e gazit karbonik në gjak, në një pacient që zakonisht është hiperkapnik. Tromboembolia gjatë ekzacerbimit të SPOK rrit ditëqëndrimin në spital të pacientëve me 4,4 ditë dhe mortalitetin për 1 vit me 30% [160]. Vonesat në diagnozë apo dështimi në vënien e diagnozës së tromboembolisë rrit vdekjet me 25% gjatë hospitalizimit.

2.8. Kanceri pulmonar

Disa studime epidemiologjike kanë treguar një lidhje midis SPOK dhe kancerit pulmonar. Prevalenca e SPOK midis të sëmurëve me kancer pulmonar renditet nga 40-70%, varur kjo studimet e ndryshme [161, 162]. Mekanizmat që predispozojnë pacientët me SPOK të bëjnë kancer pulmonar nuk janë shumë të qarta. Dy janë hipotezat e mundshme:

1) Një faktor risku gjenetik i përbashkët për të dyja sëmundjet i kombinuar me riskun lidhur me duhanpirjen [163]. Analiza e gjenomit të pacientëve me SPOK dhe kancer të mushkërisë tregoi lokuse të përbashkët, në disa kromosome, për të dyja sëmundjet. [164]

2) Roli i inflamacionit kronik. Tranzicioni nga qeliza epiteliale në qeliza mezenkimale ku qelizat epiteliale fitojnë një fenotip të qelizave mezenkimale është i njohur të ketë një rol të rëndësishëm në karcinogenezë. [165]. Vetë inflamacioni bronkial e nxit këtë tranzicion.

Ekzaminimi respirator rekomandohet në kohën e diagnozës së kancerit të mushkërisë, i lokalizuar apo i avancuar lokalisht, duke përfshirë provat e funksionit respirator. [166] Kjo ka rëndësi sepse severiteti i SPOK ka impakt në trajtim. Trajtimi lokal apo regjional i zgjedhur si rezeksioni i mushkërisë, radioterapia etj. varen pjesërisht nga funksioni respirator, por nuk ka rekomandime për kancerin metastatik pulmonar për evidentimin e pranisë së obstrukcionit të rrugëve ajrore. Çështja qëndron nëse trajtimi i SPOK do të përmirësonte cilësinë e jetës, apo edhe mbijetesën e pacientit. SPOK i rëndë, sidomos me insuficiencë respiratore mund të prekë statusin e performancës së të sëmurit me kancer pulmonar. Përmirësimi i performancës dhe ruajtja e saj ka impakt mbi trajtimin me kimioterapi dhe llojin e zgjedhur të saj.

2.9. Ankthi dhe depresioni

Ankthi përkufizohet si një ndjenjë pasigurie e papërcaktuar, e cila karakterizohet nga komponentët psikologjikë të çrregullimit të ankthit. Depresioni përbën një sëmundje apo një sindrom, manifestimi kryesor i të cilit është gjëndja mendore që karakterizohet nga pesimizmi dhe vetëvlerësimi i ulët. Depresioni, ankthi dhe dispnea janë të zakonshme në SPOK dhe janë të lidhura ngushtë, depresioni është më i shpeshtë se në sëmundjet e tjera kronike. Në një studim u tregua se shtrimi i parë në spital për SPOK, ndodhin shpesh në pacientët me ankth apo depresion. Mbase dispnea perceptohej më shpejt dhe më shumë te këta pacientë. [167]

Depresioni prek 20-60% të pacientëve me SPOK, kjo varet nga studimi, stadi i SPOK dhe shkalla e përdorur [168]. Mortaliteti dhe rishtrimi në spital mes të sëmurëve me ankth apo depresion në SPOK rritet gjatë 30 ditëve nga dita e hospitalizimit. [169] Prania e depresionit ka vlerë prognostike dhe mortaliteti që pason një ekzacerbim është më i madh tek të sëmurët me depresion. [170] Depresioni është një sëmundje shoqëruese e zakonshme në moshat e vjetra. Prevalenca e tij varion nga 1-5% në pacientët ambulatorë dhe 40 % tek ata me insuficiencë respiratore. [171]

2.10. Osteoporoza

Osteoporoza karakterizohet nga rënia e rezistencës të skeletit nga përkeqësimi i mikroarkitekturës së indit kockor, duke çuar në reduktim të masës kockore dhe pakësim të përmbajtjes minerale. Pasojat janë fragiliteti i kockave dhe rritja e riskut për frakturë. Osteoporoza përcaktohet nga matja e densitetit mineral të kockës nëpërmjet densitometrisë kockore, e cila duhet të jetë mbi 2.5 nën mesataren, për adultët e rinj ($T \text{ score} \leq -2.5$) Osteopenia korrespondon me një gjëndje preklinike dhe përcaktohet nga një T-score midis -2.5 dhe -1 . [172] Frakturat e lidhura me osteoporozën janë kryesisht të kockave të shpinës, kockave të legenit apo kyceve të dorës. Prevalenca e ndryshimeve kockore rritet me moshën. 5 %-6% e meshkujve dhe 8-18% e femrave të moshës mbi 50 vjet kanë osteoporozë. Por edhe SPOK është sëmundje gjysmës së dytë të jetës, kështu është e pritshme bashkëshoqërimi me osteoporozën

Komplikacionet respiratore të osteoporozës janë më të dallueshme në SPOK, për shkak se ato shtojnë inaktivitetin fizik preekzistues dhe rritin riskun për frakturë vertebrale. Kjo sjell reduktim të kapacitetit total pulmonar (TLC) gjithnjë e më tepër, me shtimin e frakturave vertebrale. Këto frakturë mund të çojnë në kifoze, e cila kufizon lëvizjet respiratore dhe redukton parametrat e funksionit pulmonar (9% për frakturë reduktohet FVC, por reduktohet edhe FEV1). Studimet epidemiologjike tregojnë që prevalenca e osteoporozës në pacientët me SPOK është variabël. Graat -Verbbom *et al.* [173] realizuan një rishikim sistematik të 13 studimeve kros-seksionale të publikuar në 10 vjet, duke përfshirë 776 të sëmurë me SPOK. Metodën analitike dhe përcaktimet e osteoporozës varionin nëpër studime. Sipas përkufizimit të OBSH-së dhe bazuar në densitometri, prevalenca e osteoporozës varionte nga 24% deri në 69%. Pacientët me SPOK dhe osteoporozë patën në mënyrë sinjifikative FEV1 më të ulët dhe vlera të BMI-së më të ulët, se ata pa osteoporozë. Ka një korrelacion invers, negativ, midis osteoporozës dhe vlerave të FEV1.

Studimet fiziopatologjike mbështetin observimet epidemiologjike dhe hedhin dritë mbi marrëdhëniet midis dy patologjive. Faktorët e riskut janë të lidhur mes osteoporozës dhe SPOK siç janë inflamacioni sistematik dhe duhani. [174]. Nivelet e ulta të aktivitetit fizik, të zakonshme tek pacientët me SPOK, kanë një efekt negativ në metabolizmin kockor. Një impakt negativ ka deficit i vitaminës D në homeostazën e kockës. Frekuenca e saj rritet me stadet e SPOK duke arritur deri në 77% për fomat e rënda të SPOK sipas Janssens et al. [175]. Gjithashtu edhe kequshqyerja ka një impakt negativ. Inflamacioni sistematik, lidhur edhe me stadin e SPOK, ka efekte të dëmshme tek kockat. Citokinat proinflamatore, si IL-1 β , IL-6 dhe TNF- α mund të nxisin rezorbimin e kockave. [175]

2.11. Apnea obstruktive e gjumit dhe sëmundja pulmonare obstruktive kronike

Apnea obstruktive e gjumit është më e shpeshtë në pacientët me SPOK, se në popullatën e përgjithshme. Faktoret e riskut për apnenë e gjumit në SPOK janë të njëjta me ato që gjenden në popullatë. Sipas Sanders et al. në popullatën mbi 40vjet, në një studim kohort mbi shëndetin e zemrës dhe gjumit, 22.3% e pacientëve me sëmundje obstruktive të rrugëve ajrore patën një indeks hipopne/apne (AHI) > 10 dhe 14% e tyre AHI >15 [176] me sinjifikancë (p<0.0001)

Apnea obstruktive e gjumit duhet të dyshohet në prani të shenjave tipike klinike nokturne si gërhitje natën, pauzat e frymëmarrjes të vëna re nga partneri, gjumi i keq etj., si edhe shenjat gjatë ditës si mungesa e çlodhjes pas gjumit, përgjumja gjatë ditës. Nga ana funksionale, dëmtimi i shkëmbimit të gazeve ose hipertensioni pulmonar, që nuk shpjegohen me dëmtimet pulmonare, të bëjnë të dyshosh për apne obstruktive të gjumit në SPOK. Diagnoza konfirmohet me polisomnografi. Kombinimi i apnesë obstruktive të gjumit me SPOK ka pasoja të rëndësishme të tilla si dëmtimi i cilësisë së gjumit, rëndimi i hipoksisë dhe rënie më e theksuar e saturimeve të oksigjenit gjatë natës, hiperkapnia më e shpeshtë gjatë ditës dhe prania më e shpeshtë e hipertensionit pulmonar dhe insuficiencës kardiake të djathtë se në pacientët vetëm me SPOK, por pa apne obstruktive të gjumit apo pacientët vetëm me apne obstruktive të gjumit, por pa SPOK [177]. Këta pacientë kanë risk më të madh për shtrim në spital pas një ekzacerbimi, risk më të madh për inflamacion sistematik dhe për stres oksidativ, të cilat në vetvete janë risk i shtuar mbi sëmundjet kardiovaskulare shoqëruese.[178] Për rrjedhojë rritet risku për vdekshmëri më të lartë.

2.12. Anemia në sëmundjen pulmonare obstruktive kronike

Anemia përcaktohet nga përqëndrimi i hemoglobinës në gjak, për meshkujt <13 g/dL dhe 12 g/dL për femrat. [179]. Anemia identifikohet edhe ajo si një sëmundje shoqëruese e SPOK. Është e pritshme që tek duhanpirësit me hipoksemi, në fakt të shohim policitemi, por studimet kanë treguar se anemia është më shpeshtë se policitemia, me një prevalencë që shkon nga 12,3% deri 23% përsa i përket anemisë dhe 6% për policiteminë. [180, 181]

2.12.1. Anemia dhe inflamacioni sistemik

SPOK është sëmundje inflamatore sistematike ku luajnë rol të rëndësishëm IL-1, IL-6 dhe TNF- α . Rritja e tyre ka një efekt të dëmshëm në eritropoezë sipas studimeve. [182] Megjithatë, edhe pse disa autorë kanë treguar shoqërim midis pranisë së anemisë dhe markuesëve të inflamacionit si PCR, në pacientët me SPOK, por nuk ka evidenca që inflamacioni sistemik i lidhur me SPOK të ketë një rol të drejtpërdrejtë në aneminë e observuar. [183]

Ka shumë faktorë konfondues që shoqërojnë SPOK-un, të tillë si moshë e madhe, kequshqyerja dhe sëmundjet kardiovaskulare, të cilat gjithashtu mund të jenë përgjegjëse për aneminë. Kequshqyerja mund të shoqërohet me deficite të hekurit, folateve dhe vitaminës B12, të cilat mund të rezultojnë në anemi. Anemia gjithashtu është një sëmundje shoqëruese e zakonshme e insuficiencës kardiake, me një prevalencë 15% [184]. Kjo ndodh si prej inflamacionit kronik që shoqëron sëmundjet kardiake, ashtu edhe prej aktivizimit të sistemit “reninë-angiotenzinë” që shkakton disa shkallë të hemodiluimit [185].

2.12.2. Impakti i anemisë në SPOK

Disa studime kanë parë pasojat e anemisë te pacientët me SPOK. Krishnan et al. [186] ka treguar se anemia shoqërohet me ulje në cilësinë e jetës në pacientë anemikë me SPOK.

Cote et al [187] studioi 683 pacientë me SPOK, 116 nga të cilët kishin një përqëndrim të hemoglobinës <13 g/dL. Ata treguan disa diferenca sinjifikante në pacientët anemikë pavarësisht moshës, FEV₁, sëmundjeve të tjera shoqëruese dhe BMI-së. Dispnea e tyre ishte më e rëndë dhe kapaciteti në efort i matur me testin 6 minutësh ishte më i ulët. Po ashtu, vdekshmëria në pacientët anemikë me SPOK ishte më e lartë, në mënyrë domethënëse, sikundër edhe në ata me insuficiencë respiratore me natyrë obstruktive kronike. Chambellan et al realizuan një studim kohort me 2524 pacientë me SPOK të varur nga oksigjenoterapia. Ata treguan se anemia ishte një faktor parashikues negativ i pavarur përsa i përket shtrimeve në spital dhe kohëzgjatjes së tyre, si edhe përsa i përket mbijetesës në pacientët që marrin oksigjenoterapi në SPOK. [188]. Anemia ka një impakt negativ në prognozën e pacientëve me SPOK. Ajo interferon edhe në trajtimin e tyre, për shkak se rehabilitimi respirator komprometohet nga reduktimi i kapacitetit në efort. Trajtimi i anemisë duket të jetë një target i mundshëm për përmirësimin e menaxhimit klinik të SPOK.

2.13. Fibroza pulmonare e kombinuar me emfizemë (CPFE)

Duhanpirja është një faktor risku i përbashkët për fibrozën pulmonare dhe SPOK-un. Në një studim kohort me 2016 duhanpirës, lezionet intersticiale të mushkërisë u gjetën në 8% te rasteve, nëpërmjet skanerit me rezolucion të lartë. [189]. Pra, pjesa me sëmundje pulmonare intersticiale në popullatën duhanpirëse nuk mund të neglizhohet dhe mund të shoqërohet me SPOK si

sëmundje e shpeshtë në këtë popullatë. Në të vërtetë, fibroza pulmonare e kombinuar me emfizemën (CPFE) është një sindromë klinike, e cila tani është e përshkruar mirë. Pacientët me këtë entitet të veçantë, kanë prova respiratore specifike: ato karakterizohen nga një spirometri normale dhe volume normale relative në kuadër të një shkëmbimi të dëmtuar të gazeve. Volumet normale shpjegohen me efektin e kundërt të restriksionit, karakteristikë e fibrozës dhe hiperinflacionit që shihet në emfizemë. Spirometria normale shpjegohet me shoqërimin e obstrukcionit bronkial dhe kolapsit në emfizemë dhe efektin e kundërt të retraksionit të rrugëve ajrore nga fibroza peribronkiale. Ndërkohë, reduktimi i sipërfaqes vaskulare në emfizemë dhe trashja e membranës alveolare e shkaktuar nga fibroza, shkaktojnë në mënyrë të kombinuar reduktim të shkëmbimit të gazeve. Dëmtimi i shkëmbimit të gazeve shpjegon pse sindromi i fibrozës pulmonare e kombinuar me emfizemë karakterizohet klinikisht me vështiresi të theksuar në frymëmarrje dhe hipoksemi. Nga ana imazherike në skaner, sindroma e fibrozës pulmonare e kombinuar me emfizemë karakterizohet nga emfizema e lobeve të sipërme dhe fibroza pulmonare e lobeve të poshtme. Emfizema buloze, paraseptale dhe centrolobulare janë çrregullimet më të shpeshta të lobeve të sipërme, ndërsa në lobet e poshtme shenjat më të shpeshta janë opacitetet retikulare intralobulare, “honeycombing” dhe bronhektazitë e traksionit. Fibroza pulmonare idiopatike dhe pneumonia intersticiale jospecifike janë paternet radiologjike kryesore të fibrozës pulmonare. [190]

Pacientët me sindromin CPFE kanë komplikacione dhe mortalitet të ndryshëm nga ata vetëm me emfizemë apo vetëm me fibrozë. Hipertensioni pulmonar është sëmundja më e rëndësishme shoqëruese. Hipertensioni pulmonar duket më i rëndë dhe më i shpeshtë se tek pacientët vetëm me fibrozë pulmonare idiopatike. Në një studim kohort të 40 pacientëve me kateterizim të zemrës së djathtë, Cottin et al [191] gjeti se indeksi kardiak i reduktuar ose rritja e rezistencave vaskulare pulmonare ishin lajmëtarë të një prognoze të keqe. Fibroza pulmonare e kombinuar me emfizemë shoqërohet gjithashtu me kancerin pulmonar. Prevalenca duket më e lartë se në popullatën e përgjithshme apo se në të sëmurët vetëm me SPOK, pa fibrozë. [192] Përsa i përket mortalitetit, këta pacientë kanë mbijetesë më të reduktuar krahasuar në mënyrë domethënëse me pacientët vetëm me SPOK. Mesatarja e mbijetesës së pacientëve në një studim kohort ishte 6 vjet. [193] Nuk ka ndonjë trajtim të veçantë që të përmirësojë mesataren e mbijetesës së pacientëve, përveç transplantit pulmonar.

2.14. Insuficienca renale kronike dhe sëmundja pulmonare obstruktive kronike

Insuficienca renale kronike vlerësohet vitet e fundit si një problem i shëndetit publik. Sëmundja renale kronike mund të ketë një prevalencë globale prej 11%-13% [194]. Korrelacioni midis SPOK dhe SRK nuk është hulumtuar plotësisht.

Shumë studime kanë treguar një dëmtim renal në subjektet me SPOK në popullatat e përzgjedhura. Në studimin e van Manen et al. [195] në subjektet me SPOK të cilët vetëraportuan sëmundjen renale, ajo rezultoi çuditërisht në 0,2 % të rasteve. Por studime të tjera të cilat u bazuan në diagnozë, në nivelin serik të kreatininës treguan një prevalencë rreth 6% të

insuficiencës renale kronike. Megjithatë, edhe në këto raste diagnoza është e nënvlerësuar, nëndiagnostikuar.[196]

Studime të tjera kanë rivlerësuar faktin që duhanpirja prek sistemin vaskular dhe hormonal dhe përfshihet në zhvillimin e trombogenezës, ateriosklerozës dhe okluzionit vaskular, [197] për rrjedhojë, duhanpirja e zgjatur ndikon negativisht në prognozën e sëmundjeve renale. [198]

Shkalla e filtrimit glomerular (GFR) konsiderohet si indeksi më i mirë i matjes së funksionit renal, si në rastin e sëmundjeve, ashtu edhe tek personat e shëndetshëm, për vlerësimin e riskut për sëmundjet renale.[199] Në praktikën klinike, GFR vlerësohet nisur nga niveli i kreatininës serike, duke përdorur një ekuacion.[200]

Studimet e ndryshme kanë studiuar lidhjen e sëmundjeve shoqëruese në SPOK, pasojat e lidhura me to dhe impaktin e tyre në cilësinë e jetës lidhur me shëndetin, si edhe barrën mbi shëndetin, por masa se sa sëmundjet shoqëruese të SPOK lidhen me insuficiencën renale është e panjohur. Shumë faktorë të lidhur me duhanin janë zbuluar të jenë faktorë risku për sëmundjet renale. [200]

Gjithashtu, sëmundja e arterieve koronare e cila ka një prevalencë të lartë në pacientët me SPOK, shoqërohet me sëmundje vaskulare renale. [201] Studimet sugjerojnë se prevalenca e lartë e insuficiencës renale kronike në subjektet me SPOK ka implikime të rënda klinike.

Së pari, insuficiencia renale kronike shoqërohet me rritje të niveleve serike të biomarkuesve inflamatorë dhe molekulave protrombotike. Kështu, insuficiencia renale kronike mundet pjesërisht të ndërmjetësojë lidhjen midis SPOK-ut dhe sëmundjeve kardiovaskulare.

Së dyti, lidhja midis SPOK-ut dhe anemisë mund të shpjegohet me insuficiencën renale kronike shoqëruese. Pra, SPOK pritet të shoqërohet në mënyrë sinjifikante me insuficiencën renale kronike.[201] Fatkeqësisht, shumica e hulumtimeve që kanë ekzaminuar sëmundjet shoqëruese të SPOK janë kryer në popullata që përjashtojnë ato me sëmundje të veshkave.[202] Megjithatë, brënda kontekstit të interesit në rritje progresive në manifestimet e SPOK dhe sëmundjet shoqëruese të lidhura me to, insuficiencia renale kronike nuk duhet të neglizhohet ose nënvlerësohet.

Një studim tregoi se pacientët me paternin obstruktiv të sindromit disventilator ishin në rrezik të shtuar për rënie të funksionit renal. [203] Studimi u bazua në dy studime të veçanta kros-seksionale, një në Australi dhe një në Kinë, ku u pa se njerëzit me FEV1 dhe kapacitet vital të efortit FVC të reduktuar (nën 3.05 L), kishin më shumë gjasa të kishin funksion të reduktuar të veshkave. Një studim tjetër në Malmö, Suedi, arriti në përfundimin se burrat me FEV1 dhe FVC të ulët kishin një rrezik më të lartë për SRK sesa gratë [204]. Nuk u gjet asnjë lidhje midis SPOK (përcaktuar nga të paktën një matje e FEV1/FVC <70) dhe incidencës së SRK. Megjithatë, një studim tjetër gjeti një lidhje të rëndësishme [205]. Gjatë periudhës së ndjekjes prej pesë vitesh, pjesëmarrësit me FEV1/FVC <0.8 kishin një incidencë më të lartë të SRK. .

Për sa i përket impaktit të SPOK në vdekshmërinë e pacientëve me SRK, u konstatua se pacientët me SPOK kishin një risk të shtuar të vdekshmërisë krahasuar me grupin e kontrollit pa SPOK [206]. Megjithatë, në një studim ku u përfshinë 404 subjekte nga çdo kategori e GFR, u gjet se sindromi disventilator restriktiv rezultoi në risk të shtuar mortaliteti, ndërsa në grupin e

sindromit disventilator obstruktiv, rreziku i mortalitetit nuk ishte statistikisht i rëndësishëm [207].

2.14.1. Faktoret e riskut e mekanizmat fiziopatologjikë

Faktorët e riskut për të zhvilluar insuficiencë renale kronike përfshijnë moshën mbi 60 vjeç, hipertensionin arterial, diabetin melitus, çrregullimet kardiovaskulare, si edhe një histori familjare pozitive për sëmundjen. Në SPOK mbivendosen faktorë të tjerë risku që përkeqësojnë funksionin renal.

Nga përkufizimi i SPOK, del qartë se gazet e dëmshëm luajnë një rol jetik në patogjenezën e sëmundjes. Nikotina nuk është një kontribues i fortë në dëmtimin e mushkërive në SPOK, por ajo mund të prekë funksionin e veshkave në një masë më të madhe. Ajo aktivizon sistemin autonom simpatik duke shkaktuar një rritje të presionit të gjakut [208]. Kjo mund të përkeqësojë çdo nefropati ekzistuese. Gjithashtu mund të zvogëlojë aktivitetin e enzimave që mbrojnë qelizat nga stresi oksidativ, si superoksid dismutaza dhe katalaza në veshka. Komponentët që zakonisht gjenden në tymin e duhanit mund të nxisin disfunktion endotelial dhe aterosklerozën nëpërmjet radikaleve të lira të oksigjenit, duke kontribuar më tej në mosfunksionimin e veshkave [209]. Hipoksia gjithashtu mund të rezultojë me dëmtim të veshkave [210]. Disa qeliza të veshkave kanë kërkesa të larta për oksigjen (veçanërisht qelizat që veshin tubulat e përdredhur proksimale), madje edhe hipoksia subklinike mund të rezultojë në apoptozë të këtyre qelizave dhe fibrozë të indeve [210]. Hiperkapnia në pacientët me SPOK mund të shkaktojë vazokonstriksion arteriolar aferent, reduktim të rrjedhjes së gjakut në veshka dhe aktivizim të rrugës adrenergjike [211].

Një faktor tjetër i rëndësishëm që luan një rol domethënës në përkeqësimin e funksionit të veshkave në pacientët me SPOK është moshë [209]. Këto janë sëmundje që kryesisht janë të pranishme tek individët me moshë të avancuar dhe progresi i sëmundjes mund të përshpejtohet në popullatën geriatrike, pasi qelizat e vjetra mund të mos jenë të afta t'i përgjigjen në mënyrë efektive sulmeve ndaj indeve lokale, që vijnë si nga prania e grimcave të tymit të duhanit apo inflamacionit. Mekanizmat e riparimit të indeve dhe rrugët e tjera homeostatike bëhen më pak efektive me kalimin e moshës gjithashtu [209]. Gjëndjet e tjera shoqëruese (të tilla si fibrilacioni atrial dhe insuficienca kardiake kongjestive) që zakonisht prekin pacientët geriatrikë, gjithashtu kontribuojnë në uljen e funksionit të veshkave.

Inflamacioni sistematik dhe gjendja protrombotike e lidhur me të, mund të kontribuojnë gjithashtu në dëmtimin e veshkave, në pacientët me SPOK. Në një studim vëzhgues në 2017, Zeng et al. analizoi 106 pacientë me SPOK dhe 106 pacientë jo-SPOK [212]. Prevalenca e insuficiencës renale kronike të fshehtë (19.28%) ishte më e lartë në pacientët me SPOK, sesa në grupin e kontrollit (7.55%). Një lidhje midis niveleve të larta të PCR dhe D-dimerit u gjet në IRK-në e fshehtë. Ishte interesant fakti që u gjet një përpjestim i zhdrejtë midis SRK dhe niveleve të enzimës ADAMTS-13, duke sugjeruar se kjo enzimë mund të ketë një rol në ruajtjen e funksionit normal të veshkave [212]. Në të njëjtën mënyrë, një studim tjetër i vitit 2011 zbuloi se seksi femër, moshë më e madhe, kaheksia dhe përqendrimet plazmatike të receptorit 1 të faktorit të nekrozës tumorale (sTNF-R1) dhe neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ishin të

lidhura me SRK në pacientët me SPOK [213]. Gjithashtu individët e moshuar kanë një barrë më të lartë medikamentesh në përdorim dhe toksiciteti i tyre mund të kontribuojë ndjeshëm në patogjenezën e SRK [214]. Përveç dëmtimit të veshkave që mund të shkaktojnë medikamentet nefrotoksike, pacientët me SRK janë në një rrezik të shtuar edhe të efekteve anësore të barnave të tretshme në ujë që ekskretohen nëpërmjet urinës.(Fig .2.14.1.1)

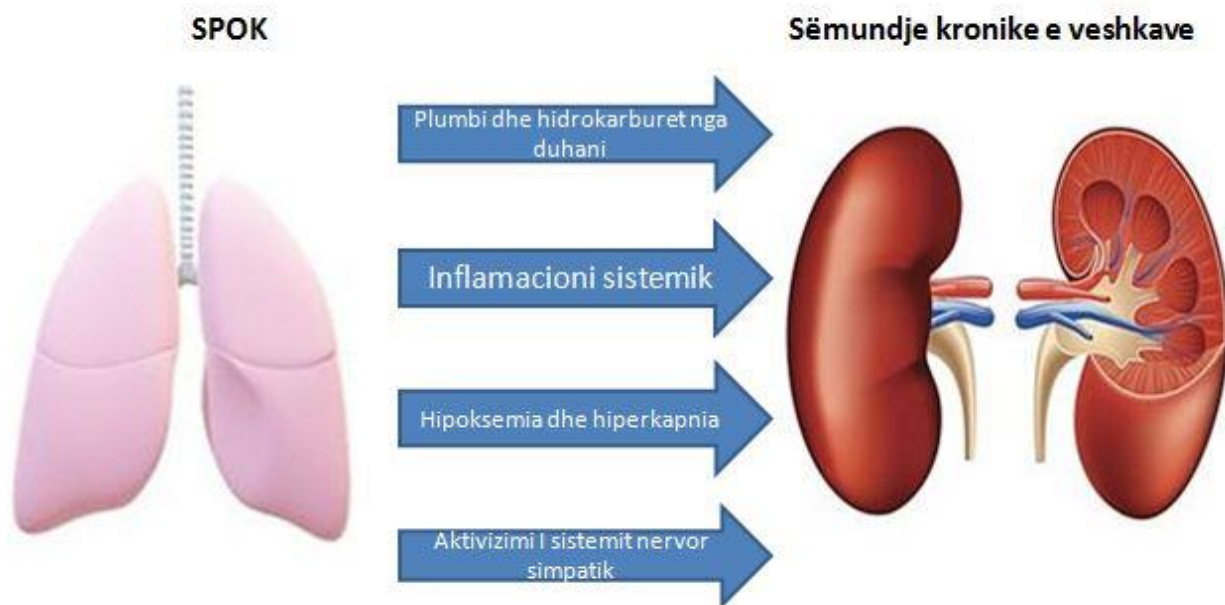


Figura 2.14.1.1. Faktorët e riskut që përkeqësojnë funksionin e veshkave në SPOK

2.15. Roli i infeksioneve në SPOK dhe sëmundjet e tjera shoqëruese

Infeksionet luajnë rol kryesor në ndikimin që kanë sëmundjet shoqëruese tek pacientët me SPOK. Infeksionet mund të përkeqësojnë drejtpërdrejt inflamacionin bazë dhe të çojnë në sëmundje shoqëruese si pneumonia, bronhektazia dhe infeksionet atipike. Megjithatë, infeksionet mund të përforcojnë në mënyrë indirekte efektet e sëmundjeve shoqëruese përmes acarimeve akute, kolonizimit bakterial të rrugëve të poshtme të frymëmarrjes dhe inflamacionit sistematik. Acarimet akute të SPOK-ut janë ngjarje kritike, që karakterizohen nga një përkeqësim i simptomave nga gjendja bazë (e zakonshme). Ato përkeqësojnë rënien e funksionit pulmonar, [215, 216] shkaktojnë rritjen e sëmundshmërisë [217] dhe vdekshmërisë [218], duke u shoqëruar edhe me rritje të inflamacionit sistematik dhe atij të rrugëve ajrore.[219, 220]. Këto ngjarje ka mundësi të ofrojnë mekanizma të rëndësishëm që mbështetin marrëdhënien midis SPOK-ut,

infeksioneve dhe sëmundjeve shoqëruese, veçanërisht atyre kardiovaskulare. Sëmundja ishemike e zemrës shoqërohet me gjendje më të keqe shëndetësore, kapacitet më të ulët ushtrimor dhe me më shumë dispne në pacientët stabël me SPOK, si dhe përkeqësime më të zgjatura. [221]. Pacientët me SPOK janë gjithashtu në rrezik të shtuar për ngjarje kardiovaskulare (pavarësisht nga faktorët e tjerë të njohur të riskut për sëmundje kardiovaskulare [222-224]) me afërsisht 30% vdekje për shkak të sëmundjeve kardiovaskulare [225, 226]. Rritja e niveleve të markuesve inflamatorë sistematikë është e lidhur drejtpërdrejt ose tërthorazi me një rrezik të shtuar të formimit të trombit dhe ngjarjeve kardiovaskulare [227-229]. Fibrinogjeni plazmatik është një faktor risku i pavarur për sëmundjet kardiovaskulare dhe është i rritur në pacientët me simptoma të bronkitit kronik dhe SPOK-ut stabël [230]. Fibrinogjeni i rritur gjithashtu është parë se parashikon vdekshmëri më të lartë midis pacientëve me SPOK të stadit 2, 3 ose 4 [231]. Shkalla e shfaqjes së simptomave tek pacientët me SPOK stabël gjithashtu mund të lidhet me nivelet e fibrinogjenit. Nivelet e fibrinogjenit plazmatik rriten me përkeqësimin e sëmundjes dhe ulen ndjeshëm gjatë përmirësimit [232,233]. Rritja e fibrinogjenit që shihet gjatë përkeqësimit duket se i përgjigjet kortikosteroidëve, meqë trajtimi i acarimeve me kortizonikë sistematikë, intravenozë, çon dukshëm në reduktime më të mëdha të fibrinogjenit sesa në pacientët e trajtuar vetëm me barna josteroide [234]. Nivelet e rritura të fibrinogjenit që shihen në përkeqësimet e SPOK-ut, mund të lidhen me etiologjinë infektive të tyre, nisur nga acarimet e karakterizuara nga sputumi purulent apo kolla e shtuar ku është parë më shumë rritje e fibrinogjenit. Veçanërisht përkeqësimet virale shoqërohen me rritjen e përqendrimeve plazmatike të fibrinogjenit kur krahasohen me përkeqësimet jovirale [235]. Infeksionet virale kronike të virusit respirator sincicial (RSV) duken të lidhura me rritjen e niveleve të fibrinogjenit plazmatik në gjendjet e qëndrueshme, stabël. Nivelet e fibrinogjenit plazmatik të gjëndjeve të qëndrueshme rriten gjithashtu më shpejt me kalimin e kohës në pacientët që bëjnë keqësime të shpeshta, frekvente, krahasuar me ata të cilët keqësohen më rrallë. Gjithashtu fibrinogjeni i rritur plazmatik shoqërohet me një rënie më të shpejtë të funksionit pulmonar. [236] Aktivizimi i rrugëve inflamatore dhe aktivizimi i trombociteve në acarimet e SPOK-ut mund të përshpejtojë një ngjarje akute kardiovaskulare në këta pacientë. Formimi i agregateve trombocite-monocite është një proces i hershëm në aterotrombozë [237] dhe të dhënat kanë treguar se pacientët me SPOK të qëndrueshëm, kanë të rritura agregatat qarkulluese të trombociteve-monociteve krahasuar me kontrollet. Aktivizimi i trombociteve rritet më tej gjatë një përkeqësimi akut në pacientët me SPOK dhe ky mekanizëm mundet pjesërisht të shpjegojë rritjen e rrezikut kardiovaskular në pacientët me SPOK [238]. Interleukina 6 (IL-6) rrit ndjeshmërinë e trombociteve ndaj aktivizimit të trombinës [239] dhe IL-6 sistematike rritet në përkeqësime, veçanërisht në prani të një patogjeni infektiv të identifikueshëm , duke sugjeruar që infeksioni akut luan një rol të madh në rritjen e rrezikut kardiovaskular që shihet në pacientët me SPOK.

Nga evidencat në modelet e kafshëve tregohet që inflamacioni sistematik dhe infeksionet përshpejtojnë aterogenezën [240] dhe më pas mund të sjellin një rrezik të shtuar kardiovaskular. Është parë se si infeksionet e gripit, ashtu edhe ato urinare, japin një rritje të rrezikut kalimtar, por të konsiderueshëm, të infarktut të miokardit dhe goditjes në tru.

Persa i perket infeksioneve bakteriale, përveç rritjes së inflamacionit sistematik lidhur me infeksionin, është sugjeruar edhe një lidhje e mundshme mekanike midis Chlamydia pneumoniae dhe sëmundjes koronare të zemrës. Ch. pneumoniae përbën deri në 10% të të gjitha rasteve të pneumonive dhe gjithashtu mund të theksojë inflamacionin bronkial të shkaktuar nga pirja e

duhanit. Në këtë mënyrë, Ch. pneumoniae supozohet të jetë një faktor kontribues në zhvillimin e ndryshimeve patologjike që shihen në SPOK [241]. Kolonizimi kronik nga Ch. pneumoniae shoqërohet me dëmtim të funksionit pulmonar dhe është më i shpeshtë në pacientët me SPOK sesa në kontrollet e përputhshme me moshën [242]. Pacientët me sëmundje kronike të arterieve koronare dhe pas një infarkti akut të miokardit kanë demonstruar nivele të larta të antittrupave ndaj antigjeneve të Ch. pneumoniae, duke sugjeruar se infeksionet kronike të Ch. pneumoniae mund të luajnë rol në sëmundjen kronike koronare dhe se ngjarjet akute koronare mund të shoqërohen me përkeqësimet akute të infeksionit kronik nga klamidiet [243].

Studimet me antibiotikë kanë sugjeruar gjithashtu se targetimi i Ch. pneumoniae mund të çojë në përmirësime të rezultateve kardiake. Trajtimi me antibiotikun anti-klamidial roksitromicinë në pacientët që paraqiten me sindromin akut koronar, është raportuar se zvogëlon shkallën e vdekjes ishemike kardiake, të infarktit të miokardit dhe ishemiës së rëndë, të përsëritur për të paktën 6 muaj pas trajtimit [244]. Për më tepër, në të mbijetuarit meshkuj me infarkt miokardi, rreziku i ngjarjeve të ardhshme kardiake duket të jetë i lidhur me një rritje të titrave të antittrupave anti-klamidia dhe trajtimi me një kurs të shkurtër të azitromicinës redukton titrat e antittrupave dhe ngjarjet kardiovaskulare [245]. Megjithatë, ndërsa antibiotikët profilaktikë makrolidë, duke përfshirë azitromicinën, kanë treguar se zvogëlojnë frekuencën e përkeqësimit në pacientët me SPOK [246, 247], studimet kanë treguar se bakteret atipike, përfshirë Ch. pneumonia, nuk janë patogjenë kryesorë në SPOK, as në gjendje të qëndrueshme, as në acarime [248, 249]. SEEMUNGAL et al. [250] nuk gjeti asnjë lidhje midis titrave të imunoglobulinës IgG për Ch. pneumoniae dhe funksionit pulmonar, frekuencës së përkeqësimeve, fibrinogjenit plazmatik apo niveleve të IL-6 në serum në gjendjet e qëndrueshme dhe asnjë lidhje midis zbulimit të Ch. pneumoniae dhe markuesve inflamatorë në acarime. Kështu, ndërsa ky organizëm është një shkaktar i njohur i pneumonisë së fituar në komunitet, ka shumë pak gjasa që Ch. pneumoniae të jetë një kontribues i rëndësishëm në rritjen e sëmundjeve kardiovaskulare që shoqërojnë përkeqësimet e SPOK-ut.

Studimet epidemiologjike kanë treguar se SPOK është një nga sëmundjet shoqëruese më të zakonshme të lidhura me pneumoninë e komunitetit. [251, 252] dhe pacientët me SPOK kanë më shumë gjasa të kenë rezultate klinike më të këqija, duke kontribuar në kostot e përgjithshme socio-ekonomike të pneumonisë [253, 254]. Shumë nga simptomat e përshkruara për pneumoni mbivendosen me ato që shihen në përkeqësimet e SPOK-ut. Përkeqësimet janë shpesh ngjarje heterogjene, dhe për këtë arsye të vështira për t'u përcaktuar saktësisht. Pacientët me SPOK me pneumoni prirën të kenë rezultate më të këqija se pacientët jo-SPOK.

Në studimet që përfshijnë pacientë të shtruar në spital me pneumoni, pacientët me SPOK ishin më të moshuar; kishin më shumë gjasa të kishin sëmundje të tjera shoqëruese, të tilla si diabeti ose insuficienca kardiake kronike. Ata kishin të dhëna më të këqija të rezultateve klinike, të tilla si takipnea ose insuficienca respiratore, një indeks më të lartë të severitetit të pneumonisë dhe kishin më shumë gjasa të kërkonin pranim në njësitë e kujdesit intensiv, kur krahasoheshin me pacientët pa SPOK. Për më tepër, shkalla e përgjithshme e vdekshmërisë ishte më e lartë në pacientët me bazë SPOK-un [255-257]. Moshë dhe sëmundjet shoqëruese kronike bazë u zbuluan se ishin faktorë të pavarur risku për pneumoni, siç ishin shtrimet e mëparshme në spital për një përkeqësim akut të SPOK dhe severiteti i sëmundjes bazë. [258, 259] Streptococcus

pneumoniae është shkaktari më i shpeshtë i pneumonisë së komunitetit dhe përbën deri në 40% të rasteve të konfirmuara bakteriologjikisht [260, 261]. Patogjenë të tjerë të zakonshëm përfshijnë *Mycoplasma pneumoniae* dhe *Ch. pneumoniae* deri në 25% të rasteve. Etiologjitë e përziera mund të gjenden deri në 15-20% të rasteve me pneumoni dhe shoqërohen me një vdekshmëri më të lartë. Pacientët me SPOK shpesh kolonizohen në mënyrë kronike me mikroorganizma potencialisht patogjenë (MPP) [262-264]. Në pacientë të tillë, H. influenzae është MPP-ja më e zakonshme e izoluar, [265, 266] me *Moraxella catarrhalis* të zbuluar gjithashtu shpesh. Të dy këta patogjenë mund të jenë më të zakonshëm në pacientët me SPOK që paraqesin pneumoni dhe mund të kontribuojnë potencialisht në rastet e pneumonisë me etiologji të përzier.

Shpesh një patogjen shkaktar për pneumoninë e fituar në komunitet nuk identifikohet, dhe trajtimi empirik bazohet në gjasat e patogjenit shkaktar themelor. Disa studime kanë dështuar të tregojnë ndonjë ndryshim të rëndësishëm në etiologjinë e pneumonisë midis pacientëve me ose pa SPOK si sëmundje bazë [267, 268]. *P. aeruginosa* është një patogjen i pazakontë, megjithatë, agjentët jatrogjenë të imunosupresionit, si terapia me kortikosteroide [269], shtrimi i mëparshëm në spital [270] dhe përkeqësimi i ashpërsisë së sëmundjes së SPOK [271], mund të rrisin incidencën e tij në pacientët me SPOK. Studime të mëdha prospektive [272-274] dhe meta-analiza [275, 276] kanë raportuar një rritje të incidencës së pneumonisë në pacientët e trajtuar me kortikosteroide inhalatorë.

Mykobakteret jotuberkulare (NTM) janë një grup i mykobaktereve oportuniste që gjenden zakonisht në mjedis, veçanërisht në tokë dhe ujë [277]. Ndryshe nga *Mycobacterium tuberculosis*, transmetimi nga njeriu te njeriu nuk është përshkruar. Infeksioni tek njerëzit mendohet se merret përmes ekspozimit mjedisor, por shpesh burimi nuk mund të izolohet [278]. NTM-të janë përgjithësisht patogjenë të shkallës së ulët. Organizma të ndryshëm kanë aftësi të ndryshme për të prodhuar sëmundje dhe mund të shkaktojnë si infeksion asimptomatik, ashtu edhe sëmundje simptomatike (sëmundja e mushkërive NTMLD), në ata individë me një ndjeshmëri të shtuar ndaj NTM [279], me kompleksin *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum* dhe *Mycobacterium kansasii* më së shumti, pra MPP të raportuara shpesh. Siç është sugjeruar nga studimet që hulumtojnë lidhjen midis terapisë me kortizonikë inhalatorë dhe pneumonisë, duhen marrë në konsideratë simptomat e një NTMLD në pacientët me SPOK të trajtuar me kortizonikë inhalatorë dhe hetim të menjëhershëm me të paktën tre mostra të sputumit herët në mëngjes, radiografi të toraksit dhe skaner [280].

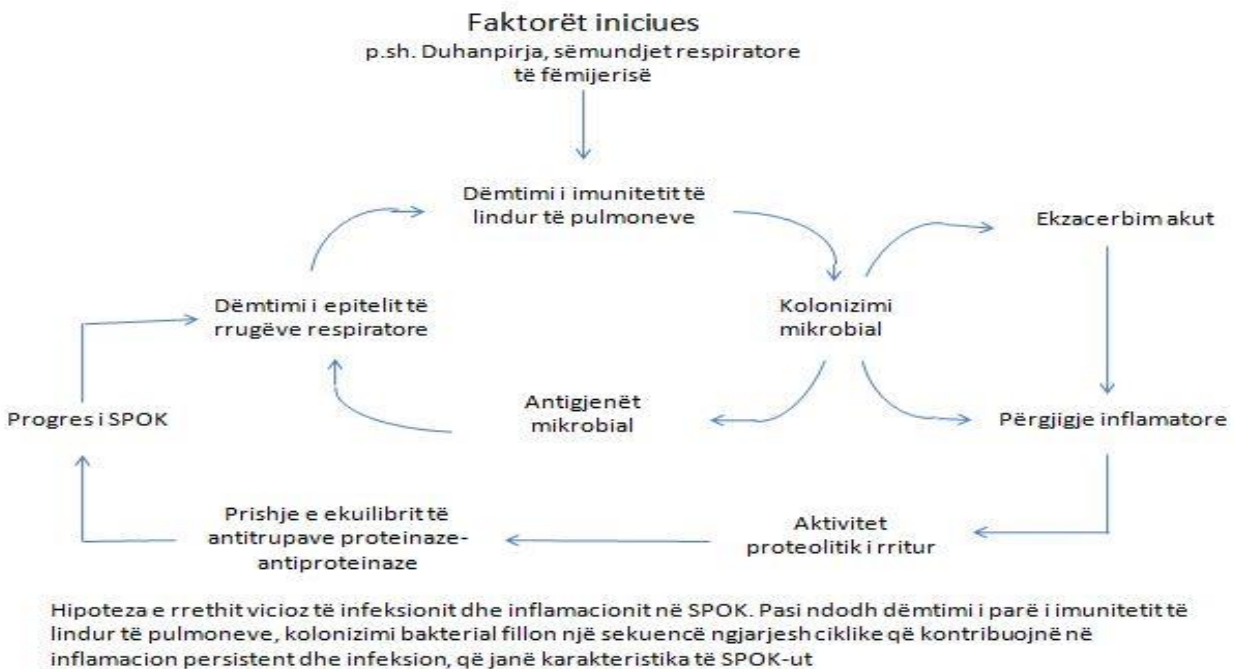


Figura 2.15.1. Hipoteza e rrethit vicioz të infeksionit dhe inflamacionit në SPOK

2.16. Çrregullimet muskulo-skeletike në SPOK

Funksioni i muskujve të skeletit raportohet të jetë jonormal në pacientët me SPOK. Në pacientët e referuar për rehabilitim pulmonar, rreth 70% e tyre paraqesin forcë muskulare jonormale [281]. Anomalitë janë vërejtur në nivelin e funksionit (madhësia e muskujve, forca e muskujve dhe qëndrueshmëria), në nivelin mikroskopik (sipërfaqja e prerjes tërthore të fibrave dhe lloji i fibrës), në atë bioenergjetik, biologjik, metabolik dhe molekular. Klinikisht, këta pacientë paraqesin reduktim të forcës muskulare, reduktim të rezistencës së muskujve, lodhen shpejt, faktorë këto që kontribuojnë në uljen e tolerancës ushtrimore, në ndjesinë e lodhjes së vazhdueshme dhe reduktim të performancës funksionale.

Në bazë të këtyre veçorive klinike qëndrojnë një sërë alterimesh, të cilat përfshijnë alterim të përmasave të tipit të fibrave kuadriceps, të inervimeve, të kontraktueshmërisë, të vaskularizimit, të metabolizmit, të frymëmarrjes, si dhe të ndjeshmërisë ndaj dëmtimit që shkaktohet nga tkurrja.

Përveç pasivitetit fizik, mund të jenë faktorë të tjerë specifikë të SPOK që kontribuojnë në mosfunksionimin e muskujve skeletikë. Këta faktorë janë shfaqja e acarimeve të sëmundjes, hipoksemia, administrimi i përsëritur i terapisë me kortikosteroide, kequshqyerja, si dhe hipogonadizmi në pacientët meshkuj. Nëse inflamacioni sistematik, ashtu dhe stresi oksidativ

sistemik, kontribuojnë në mënyrë të rëndësishme në zhvillimin e mosfunksionimit të muskujve skeletikë, ende nuk është sqaruar plotësisht.

Një studim sugjeroi stresin oksidativ si një faktor që kontribuon në qëndrueshmërinë e dobët të muskujve skeletikë. Në atë studim, administrimi i një antioksidanti rriti qëndrueshmërinë e muskujve. Është interesante se pirja e duhanit mund të ndikojë drejtpërdrejt në funksionin e muskujve të skeletit [282]. Në veçanti, rezistenca e muskujve të skeletit duket se ndikohet nga pirja e duhanit. Ndërprerja e duhanit u shoqërua me një rritje të masës muskulare pa yndyrë (fat – free mass FFM) [283], por ende është e paqartë nëse ka një efekt pozitiv ndërprerja e pirjes së duhanit në forcën muskulare, pas korrigjimit të shtimit të peshës trupore (një pasojë e njohur kjo e ndërprerjes së duhanit dhe një faktor që njihet si i lidhur me rritjen e forcës së muskujve).

Në bazë të menaxhimit të dobësisë muskulare, qëndron vlerësimi funksional i muskujve të skeletit. Në praktikën klinike, kjo bëhet nga vlerësimi i forcës dhe qëndrueshmërisë gjatë manovrës vullnetare maksimale. Në pacientët me SPOK, forca e kuadricepsit shpesh matet duke përdorur një tkurrje izometrike të vullnetshme të muskujve.[284]

Përveç forcës së muskujve të skeletit, mund të vlerësohet edhe qëndrueshmëria apo rezistenca lokale e muskujve. Në të gjitha studimet që hetuan forcën e muskujve dhe qëndrueshmërinë lokale të tyre në SPOK dhe grupet e kontrollit, kjo e fundit ishte më e prekur se e para. Rezistenca lokale e muskujve ndikohet ndoshta nga atrofia e muskujve skeletikë dhe nga dëmtimet e shpërndarjes së oksigjenit në muskujt periferikë [285].

Kur pacientët me SPOK diagnostikohen edhe me dobësi të muskujve skeletikë, me rezistencë të reduktuar ose lodhje muskulare, trajtimi është i domosdoshëm. Trajtimi në radhë të parë i mosfunksionimit të muskujve të skeletit është stërvitja ushtrimore. Mund të përdoren ushtrime specifike për të synuar muskulin periferik, për t'i bërë programet sa më efektive.

Efektet e përmirësimit të funksionit të muskujve skeletikë në popullatën e moshuar janë përmbledhur nga Kolegji Amerikan i Mjekësisë Sportive si : nivele më të larta të forcave muskulare janë të lidhura ndjeshëm me një profil më të mirë të faktorëve të riskut kardiometa-bolik, rrezik më të ulët të vdekshmërisë nga të gjitha shkaqet, më pak ngjarje nga sëmundjet kardiovaskulare, rrezik më të ulët të zhvillimit të kufizimeve funksionale dhe të sëmundjeve jofatale [286].

Kur vërehet dobësi muskulore, stërvitja është ndërhyrja më e studiuar për të përmirësuar dhe normalizuar potencialisht funksionin e muskujve skeletikë. Farmakoterapia pak është studiuar, por sigurisht që ka një të ardhme në kombinimin e ndërhyrjeve specifike farmakologjike dhe jofarmakologjike në pacientë të përzgjedhur mirë dhe me kohën e duhur.

3. QËLLIMI I STUDIMIT

Të evidentojë sëmundjet shoqëruese të SPOK-ut dhe të studiojë impaktin e tyre klinik në SPOK

Të evidentojë inflamacionin sistematik të SPOK dhe impaktin e tij në sëmundjet shoqëruese

4. OBJEKTIVAT

- Të studiojë prevalencën e sëmundjeve shoqëruese
- Të evidentojë sëmundjet shoqëruese sipas stadit SPOK
- Të evidentojë grupet e ndryshme të sëmundjeve shoqëruese
- Të studiojë efektin e sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK
- Të vlerësojë impaktin e inflamacionit sistematik
- Të vlerësojë impaktin e inflamacionit sistematik në sëmundjet shoqëruese
- Të studiojë lidhjen e fenotipit të SPOK-ut me llojin e sëmundjeve shoqëruese

5. MATERIALI DHE METODOLOGJIA

5.1. Tipi (lloji) i studimit:

Ky ishte një studim i tipit rast-seri, i cili konsistoi në rekrutimin e një numri (serie) rastesh klinike, përkatësisht 190 raste, të trajtuar pranë Spitalit Universitar të Sëmundjeve të Mushkërive “Shefqet Ndroqi” në Tiranë.

5.2. Periudha e studimit:

Ky studim u realizua gjatë periudhës kohore 2017-2019.

5.3. Mbledhja e të dhënave

Në këtë studim u realizua vlerësimi i të gjithë parametrave klinikë të pacientëve të hospitalizuar. Për të gjithë pacientët u vlerësuan funksionet bazë jetësore si frekuenca kardiake, frekuenca respiratore, presioni arterial, apo temperatura e trupit.

Për të gjitha rastet, pavarësisht nga graviteti i situatës, është bërë ekzaminimi i hollësishëm klinik përfshi më pas edhe aplikimin e procedurave të tilla si EKG, ekografi, skaner, apo skaner me rezolucion të lartë. Çdo i sëmurë i është nënshtruar provave funksionale respiratore pre dhe postbronkodilatatore (PFR).

Përsa u përket ekzaminimeve laboratorike është bërë bilanci biokimik: urea në gjak, kreatinemia, glicemia, AST, ALT, bilirubinemia, CK, CK-MB, LDH, elektrolitet në gjak, hemograma, hemogazanaliza, PCR, D-dimer dhe fibrinogjeni.

Të gjitha ekzaminimet e hollësishme klinike dhe laboratorike, si dhe të gjitha procedurat e tjera ekzaminuese përshkruhen me hollësi në kartelat përkatëse të pacientëve sipas diagnozës përfundimtare.

Mbledhja e të dhënave për këtë studim konsistoi në elementet e mëposhtme:

- Administrimin e të dhënave nga anamneza dhe kartela e pacientëve të shtruar në SU “Shefqet Ndroqi” Tiranë.
- Ekzaminimi fizik dhe klinik i të gjithë individëve.
- Procedurat ekzaminuese për SPOK dhe testet funksionale dhe laboratorike të cilat konfirmojnë diagnozën dhe stadin e SPOK.

Vlerësimi i stadi të SPOK-ut u bazua tek GOLD-i sipas severitetit të obstruksionit bronkial në SPOK sipas tabelës më poshtë:

Klasifikimi i severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit në SPOK sipas GOLD [6]

Në pacientët me $FEV_1 / FVC < 0.70$

Stadi sipas GOLD	Forma	FEV_1 (% e parashikimit)
GOLD 1	E lehtë	$FEV_1 \geq 80\%$
GOLD 2	E moderuar	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
GOLD 3	E rëndë	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
GOLD 4	Shumë e rëndë	$FEV_1 \leq 30\%$

Tabela 5.3.1. Klasifikimi i severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit në SPOK sipas GOLD-it

Përkufizimi i variableve (ndryshorëve) të përfshirë në studim paraqitet më poshtë:

Karakteristikat demografike dhe social-ekonomike të individëve:

- **Mosha:** u vlerësua sipas raportimit të datës së lindjes të subjekteve dhe datës së ekzaminimit të tyre. Në analizën e të dhënave, mosha u trajtua si variabël numerik, por edhe si variabël kategorik (dikotomik/binar) për komponentin e SPOK (deri 64 vjeç vs. ≥ 65 vjeç).
- **Gjinia:** variabël binar/dikotomik (meshkuj vs. femra).
- **Profesioni:** sipas vetë-raportimit të gjendjes aktuale ose në të kaluarën të punësimit nga secili pjesëmarrës në studim. Variabël nominal: profesione në risk për SPOK dhe profesione jo në risk për SPOK.

Faktorët e stilit/mënyrës së jetesës:

- **Duhanpirja:** përfshiu vlerësimin e gjendjes aktuale të konsumit të duhanit, si dhe në të shkuarën, për individët që morën pjesë në studim. Në analizën e të dhënave, ky variabël u dikotomizua në: duhanpirës (aktual dhe/ose në të shkuarën) vs. jo duhanpirës, si edhe variabël i vazhduar lidhur me numrin e cigareve të konsumuara në ditë dhe kohëzgjatjen në vite të duhanpirjes.
- **Konsumi i alkoolit:** përdorimi i alkoolit u vlerësua nga disa pyetje lidhur me frekuencën (shpeshtësinë) e konsumit, sasinë e konsumuar, tipin/llojin e pijeve alkoolike të

konsumuar, si dhe stilin/mënyrën e konsumit të alkoolit nga ana e pjesëmarrësve në studim. Në analizën e të dhënave, individët u klasifikuan në dy grupe: konsum i alkoolit vs. jo konsum i alkoolit (variabël binar/dikotomik).

Treguesit antropometrikë:

- **Pesha:** u vlerësua sipas matjeve të subjekteve.
- **Gjatësia:** u vlerësua sipas matjeve të subjekteve.

Bazuar në raportimin e peshës dhe të gjatësisë nga ana e individëve të përfshirë në studim, u mundësua edhe llogaritja e treguesit të masës trupore (BMI) që është një indikator i rëndësishëm shëndetësor. Në analizën e të dhënave, BMI u trajtua si variabël trikotomik (BMI nga 18.5-24.9, normal; BMI nga 25-29.9, mbipeshë; BMI nga 30 e më tepër, obez).

Sëmundjet e tjera ekzistuese:

- **Hipertensioni arterial:** u vlerësua sipas raportimit të subjekteve dhe ekzaminimi klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundje të zemrës:** sipas konfirmimit nga mjeku (variabël dikotomik/binar: Po vs. Jo).
- **Diabeti:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet endokrine:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet neurologjike:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet hematologjike:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet renale:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet gastro-intestinale:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundjet hepatike:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **GERD/Hernie hiatale:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Apnea obstruktive e gjumit:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).

- **Sindroma metabolike:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Osteoporoza:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Depresioni:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Katarakti:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundje të tjera pulmonare:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Fibroza pulmonare (CPFE):** sipas egzaminimit imazherik skanerik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Kanceri pulmonar:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Sëmundje malinje:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Hipertensioni pulmonar:** sipas raportimit të subjekteve dhe egzaminimit klinik dhe ekografik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).
- **Emfizema:** sipas egzaminimit imazherik skanerik. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo).

Analiza Statistikore

Të gjitha të dhënat pas kodimit përkatës u hodhën në kompjuter, nga ku u përgatitën për analizën statistikore.

Në të gjithë komponentët e studimit kishte të dhëna të plota, prandaj në analizën statistikore u përfshinë të gjithë subjektet.

Procedurat dhe testet statistikore të përdorura në analizën e të dhënave përshkruhen me hollësi më poshtë:

- Për variablet numerike, u raportuan vlerat e mesatareve aritmetike $\pm$ shmangiet/deviacionet standarde përkatëse (duhet theksuar se të gjitha të dhënat/variablet numerike në këtë studim i nënshtroheshin shpërndarjes normale/Gausiane).
- Për variablet kategorike (nominale dhe/ose ordinale), u raportuan frekuencat (numrat absolutë) dhe përqindjet përkatëse.

- Testi Hi katror u përdor për analizimin e ndryshorëve nominalë dhe për të përcaktuar pavarësinë mes këtyre ndryshorëve.
- Testi ANOVA u përdor për të përcaktuar nëse ka ndryshim statistikisht sinjifikant midis dy ose më shumë grupeve kategorike, duke testuar dallimet e mesatareve duke përdorur variancën.
- Testi T i Studentit u përdor për krahasimin e vlerave mesatare për variablet numerike si p.sh. mosha mes meshkujve dhe femrave të përfshira në studim.
- Testi ekzakt i Fisherit u përdor për krahasimin e proporcioneve (përqindjeve) të kategorive të ndryshme të karakteristikave demografike, klinike dhe faktorëve të stilit/mënyrës së jetesës.
- Regresioni logjistik binar (*binary logistic regression*) u përdor për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes ndryshorëve të përfshirë në studim.
- Deviacioni standard, intervalet e besimit 95% dhe vlerat e sinjifikancës (përfillshmërisë) statistikore u llogaritën nga modelet e regresionit logjistik binar dhe testeve të tjera të listuara më sipër.
- Për të gjitha procedurat dhe testet statistikore të përdorura, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $P \leq 0.05$.

E gjithë analiza statistikore u krye nëpërmjet Paketës Statistikore për Shkencat Sociale, versioni 19.0 (*SPSS – Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA*).

6. REZULTATET

6.1. Shpërndarja e karakteristikave demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës e pjesëmarrësve në studim

Në tabelat më poshtë jepen të dhëna mbi karakteristikat demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës të pjesëmarrësve në studim. Rreth 64% e subjekteve të studimit ishin në moshën 65 vjeç e lart, vetëm 4% e tyre ishin femra dhe pothuajse 71% ishin me vendbanim në zonë urbane. Lidhur me profesionin në risk për SPOK, u evidentua që 68% e tyre kishin ose kishin patur në të shkuarën profesione të tilla si metalurgë, minatorë, furrëtarë të cilat janë faktor rreziku për SPOK. Nga ana tjetër u vu re se më shumë se gjysma e pjesëmarrësve në studim ishin mbipeshë (28.4%) ose obezë (29.5%). Pothuajse 96% e pjesëmarrësve në studim ishin duhanpirës ndërkohë që 71% e tyre ishin konsumatorë të pijeve alkoolike.

Tabela 6.1.1. Shpërndarja e karakteristikave demografike antropometrike dhe të stilit të jetesës të pjesëmarrësve në studim

Ndryshori	Numri	Përqindja
Grup-mosha:		
≤64 vjeç	69	36.3
≥65 vjeç	121	63.7
Gjinia:		
Femra	8	4.2
Meshkuj	182	95.8
Vendbanimi:		
Rural	56	29.1
Urban	134	70.9
Profesioni:		
Profesion në risk për SPOK	129	67.9
Profesion pa risk për SPOK	61	32.1
BMI:		
Normal	80	42.1
Mbipeshë	54	28.4
Obezë	56	29.5
Duhanpirja:		
Po	181	95.7
Jo	9	4.3
Alkooli:		
Po	135	71.3
Jo	55	28.7

Në figurën më poshtë paraqitet grup-mosha e pjesëmarrësve në studim ku evidentohet që rreth 64% janë të moshës mbi 65 vjeç.

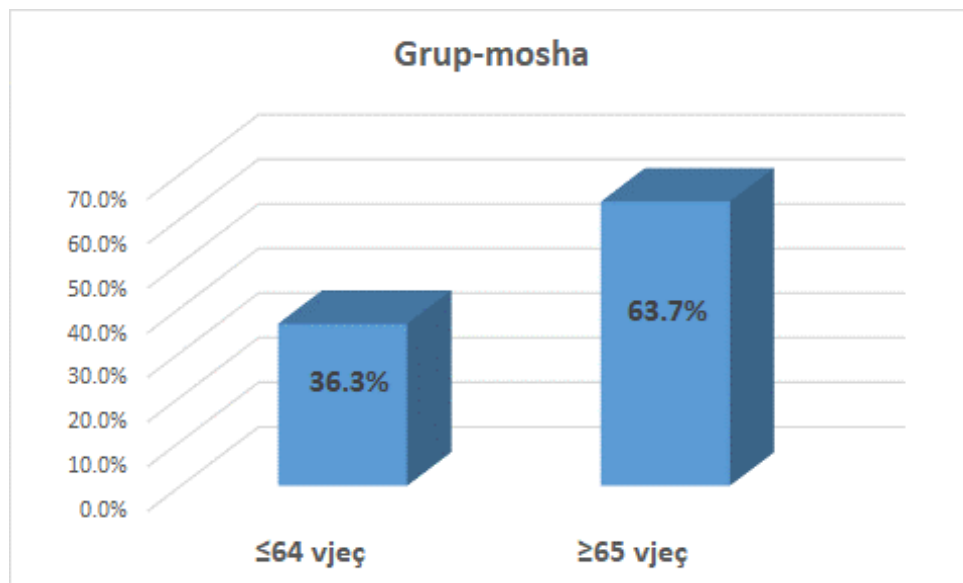


Figura 6.1.1. Grup-mosha e pjesëmarrësve në studim

Në figurën më poshtë paraqitet gjinia e pjesëmarrësve në studim ku evidentohet që vetëm 4% janë femra.

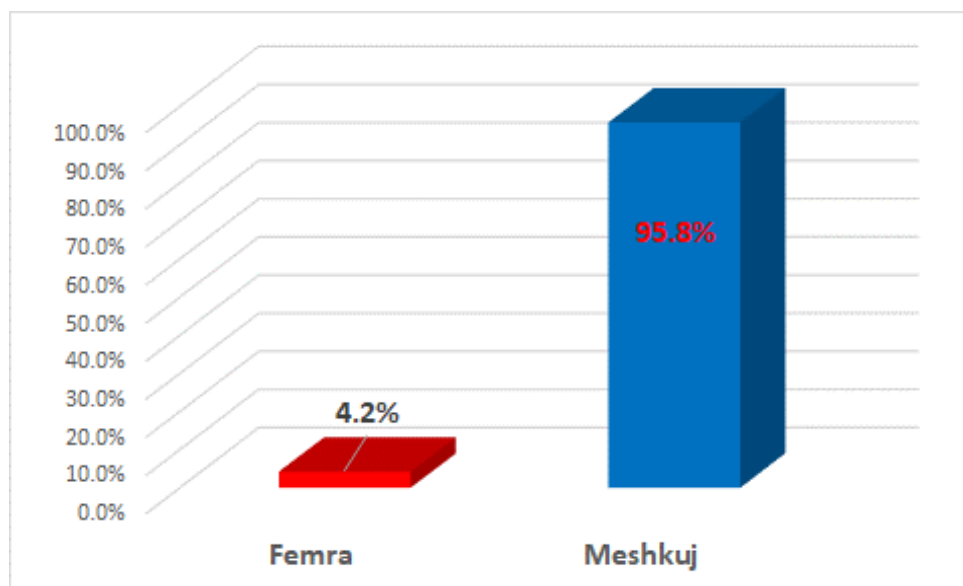


Figura 6.1.2. Gjinia e pjesëmarrësve në studim

Në figurën më poshtë paraqitet vendbanimi i pjesëmarrësve në studim ku evidentohet që vetëm 29% janë me banim në zonat rurale.

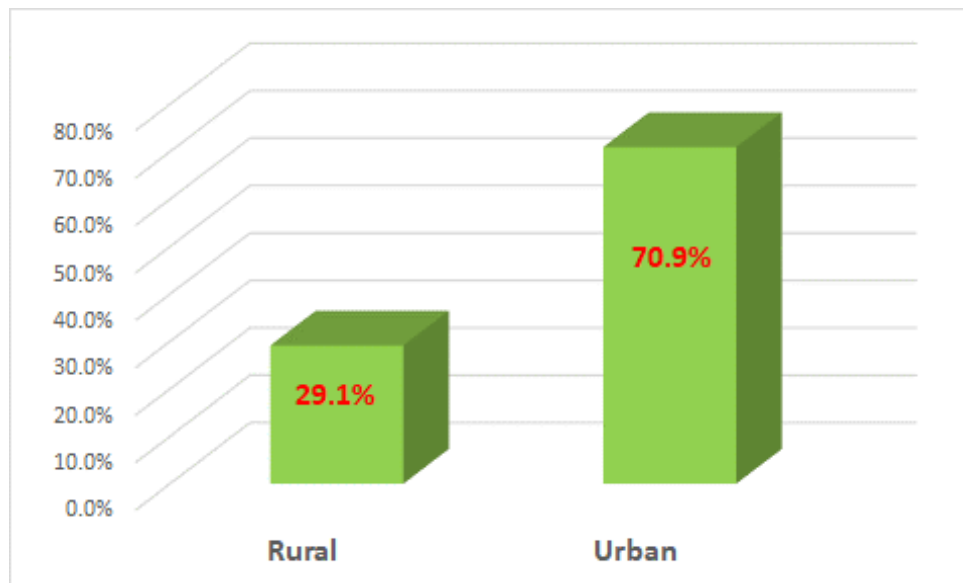


Figura 6.1.3. Vendbanimi i pjesëmarrësve në studim

Gjithashtu në figurën më poshtë paraqitet profesioni i pjesëmarrësve në studim ku evidentohet që vetëm 32% nuk kanë profesion në risk për SPOK.

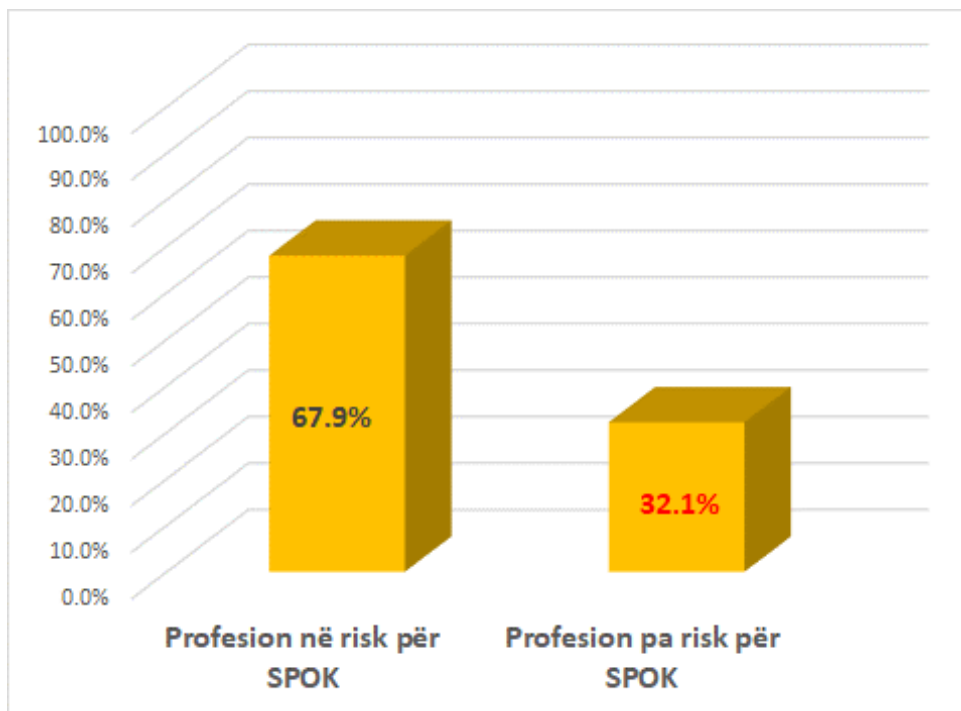


Figura 6.1.4. Profesion i pjesëmarrësve në studim

Në figurën më poshtë paraqitet duhanpirja tek pjesëmarrësit në studim ku evidentohet që vetëm 4% e tyre nuk janë duhanpirës.

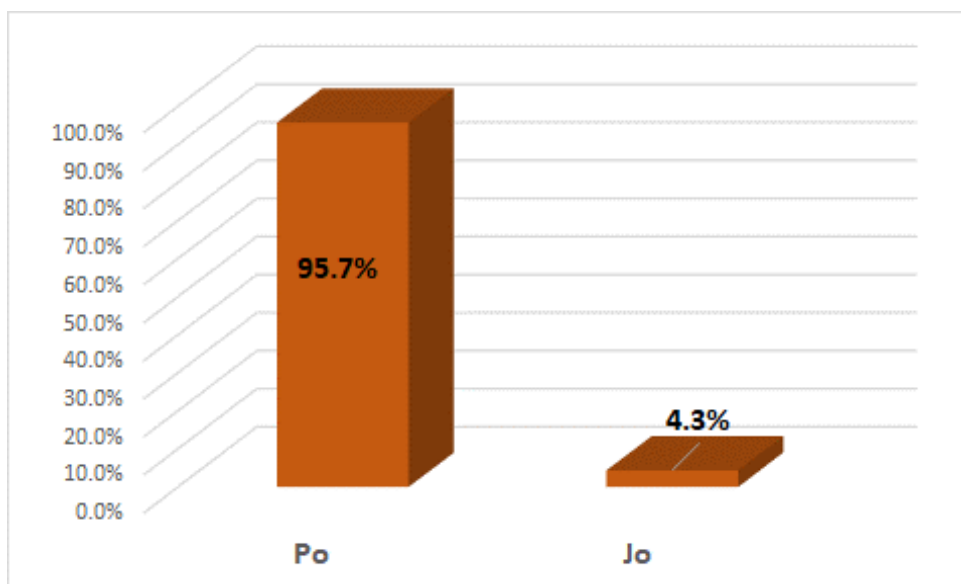


Figura 6.1.5. Duhanpirja tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet konsumi i alkoolit tek pjesëmarrësit në studim ku evidentohet që vetëm 29% e tyre nuk konsumojnë alkool.

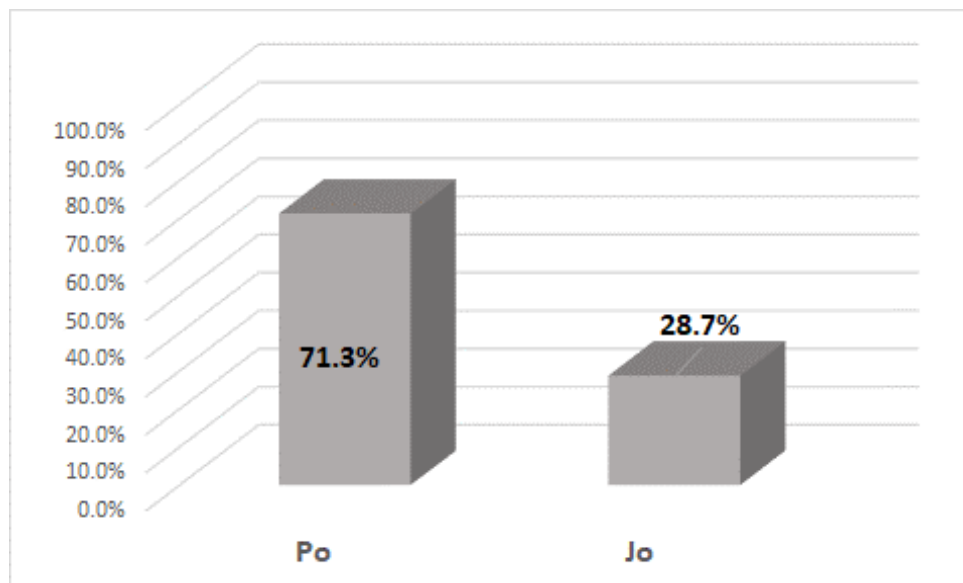


Figura 6.1.6. Konsumi i alkoolit tek pjesëmarrësit në studim

Tabela më poshtë eidenton të dhënat antropometrike të subjekteve që u përfshinë në studim, nga ku evidentohet që pesha mesatare është dukshëm më e lartë në grup-moshën deri 64 vjeç (86.6) krahasuar me ata të moshës 65 vjeç e lart me 72.3. Kjo peshë në mënyrë sinjifikante ishte më e lartë tek meshkujt (77.8) krahasuar me femrat (68.8). Gjithashtu duket që gjatësia mesatare është më e ulët tek femrat argument i cili evidenton edhe një ndryshim në kufinj të sinjifikancës statistikore mes dy gjinive.

Tabela 6.1.2. Shpërndarja e karakteristikave antropometrike të pjesëmarrësve në studim

Ndryshori	Pesha (kg.)	Vlera e P-së	Gjatësia (cm)	Vlera e P-së	BMI	Vlera e P-së
Grup-mosha:						
≤64 vjeç	86.57	P=0.001 [¥]	168.86 (±6.48)	P=0.031	27.72 (±6.69)	P=0.092
≥65 vjeç	(±77.88)* 72.25 (±15.26)		165.08 (±6.96)		26.54 (±5.55)	
Gjinia:						
Femra	68.75 (±16.94)	P=0.021	154.00 (±7.21)	P<0.001	28.85 (±6.07)	P=0.046
Meshkuj	77.83 (±49.68)		167.00 (±6.49)		26.87 (±5.99)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit Anova

Bazuar në numrin mesatar të cigareve të konsumuara në ditë, evidentohet që në mënyrë të rëndësishme është më i lartë në grup-moshën deri 64 vjeç (32.6) dhe shumë më i lartë tek meshkujt krahasuar me femrat (32.2 vs. 20.0 respektivisht). Nga ana tjetër në mënyrë sinifikante numri i viteve të duhanpirjes ishte më i lartë në grup-moshën 65 vjeç e lart dhe tek meshkujt (tabela mëposhtë).

Tabela 6.1.3. Shpërndarja e karakteristikave të stilit të jetesës së pjesëmarrësve në studim

Ndryshori	Numri i cigareve ditë	Vlera e P-së	Numri i viteve të duhanpirjes	Vlera e P-së
Grup-mosha:				
≤64 vjeç	32.52 (±14.57)*	P=0.003¥	32.02 (±13.00)	P=0.044
≥65 vjeç	26.53 (±11.98)		36.25 (±15.64)	
Gjinia:				
Femra	20.00 (±12.89)	P=0.016	31.86 (±16.83)	P=0.035
Meshkuj	32.16 (±13.23)		35.76 (±14.75)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit Anova

6.2. Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre, gjendjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave tek pjesëmarrësit në studim

Lidhur me ankesat që kanë shfaqur pacientët të cilët u përfshinë në studim evidentohet që kolla (94%), dispneja e efortit (92.5%), lodhja (94%) dhe sputumi (84%) janë ankesat më të shpeshta, ndërkohë që çrregullimi i vetëdijes dhe cianoza ishin shenjat më pak të raportuara për pacientët 1.1 vs.10.2% përkatësisht.

Tabela 6.2.1. Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre tek pjesëmarrësit në studim

Ndryshori	Numri	Përqindja
Kollë:		
Po	178	93.7
Jo	12	6.3
Sputum:		
Po	160	84.2
Jo	30	15.8
Dispne:		
Po	172	92.5

Jo	18	7.5
Dispne eforti:		
Po	177	95.7
Jo	13	4.3
Dhimbje gjoksi:		
Po	105	55.3
Jo Obezë	85	44.7
Anoreksi:		
Po	108	56.8
Jo	82	43.2
Djersitje:		
Po	145	76.3
Jo	45	23.7
Cianozë:		
Po	19	10.2
Jo	171	89.8
Lodhje:		
Po	176	93.6
Jo	14	6.4
Temperaturë:		
Po	76	40.2
Jo	114	59.8
Çrregullim të vetëdijes:		
Po	2	1.1
Jo	188	98.9
Përgjumje:		
Po	33	18.2
Jo	157	81.8
Insuficiencë respiratore:		
Po	62	32.6
Jo	128	67.4
Presioni arterial:		
Normotensivë	111	58.4
Hipertensivë	79	41.6

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e kollës midis pjesëmarrësve në studim, ku pothuajse 6.3% e tyre raportojnë që nuk kishin kollë.

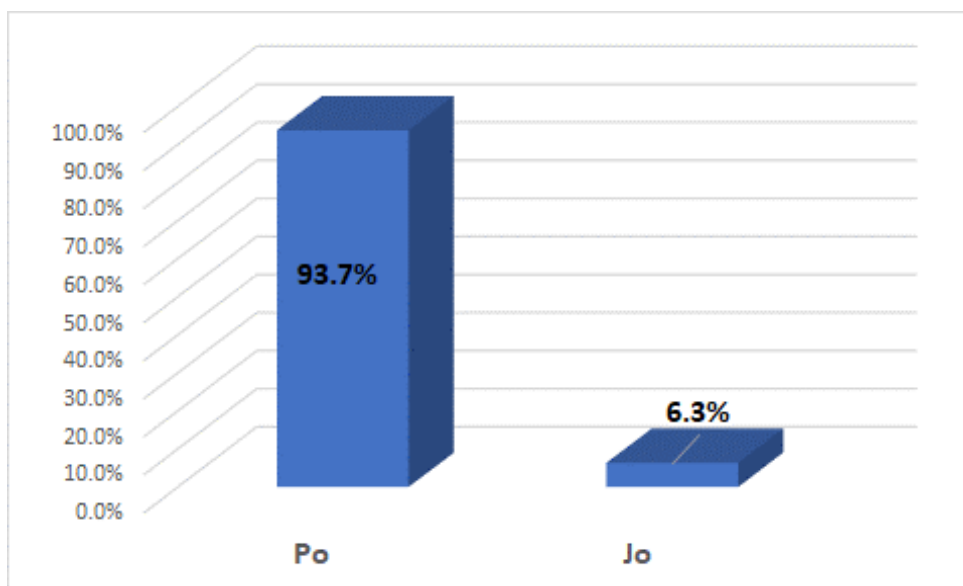


Figura 6.2.1. Kolla tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e sputumit midis pjesëmarrësve në studim, ku pothuajse 16% e tyre raportojnë që nuk kishin sputum.

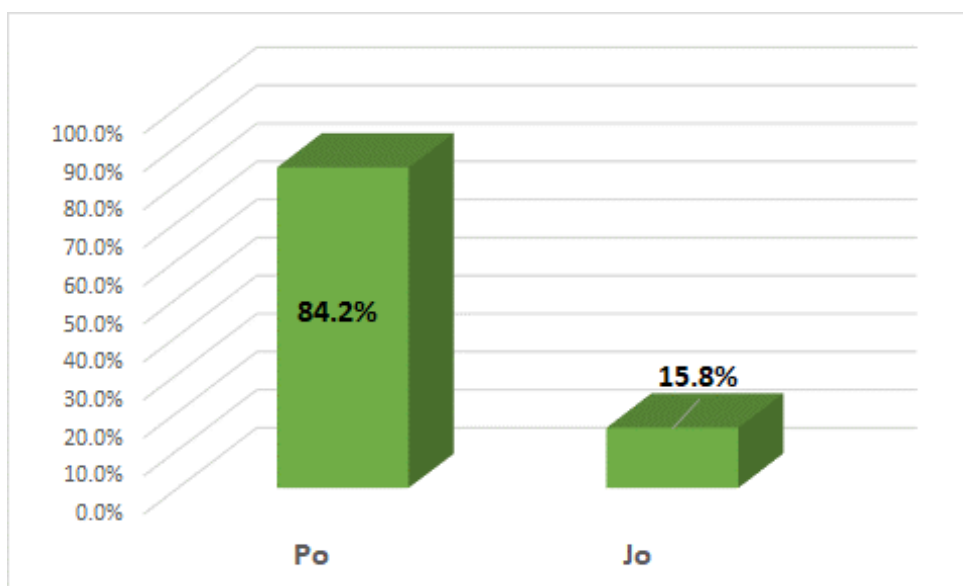


Figura 6.2.2. Sputumi tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e dispnesë midis pjesëmarrësve në studim, ku 95.5% e tyre raportojnë që kishin dispne.

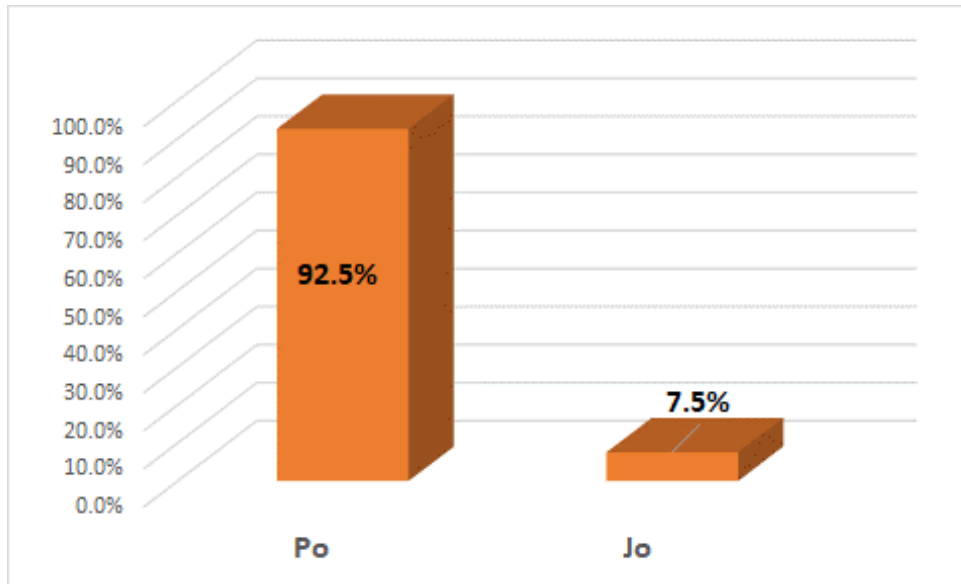


Figura 6.2.3. Dispnea tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e dispnesë së efortit midis pjesëmarrësve në studim, ku 4% e tyre raportojnë që nuk kishin dispne eforti.

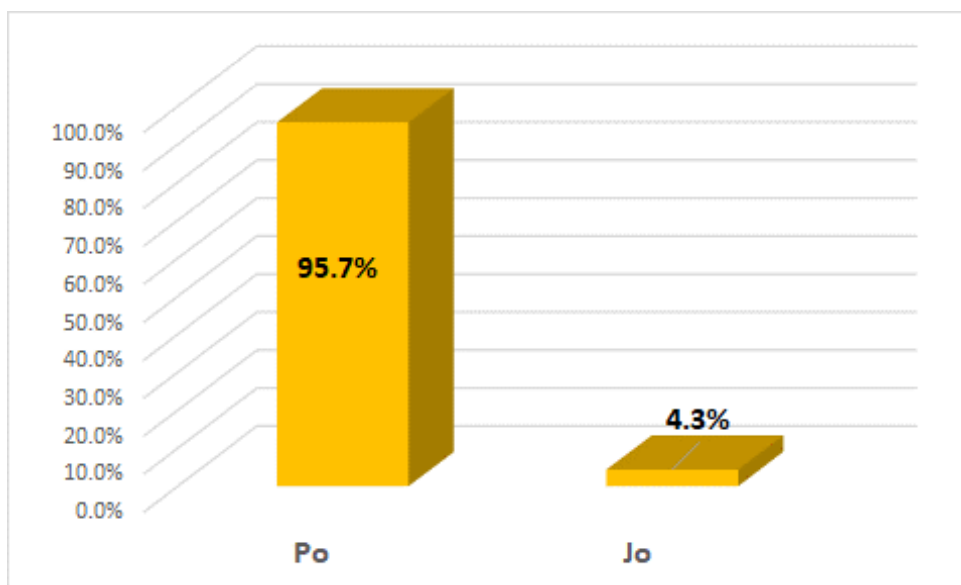


Figura 6.2.4. Dispnea e efortit tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e dhimbjes së gjoksit midis pjesëmarrësve në studim, ku 47% e tyre raportojnë që nuk kishin dhimbje gjoksi.

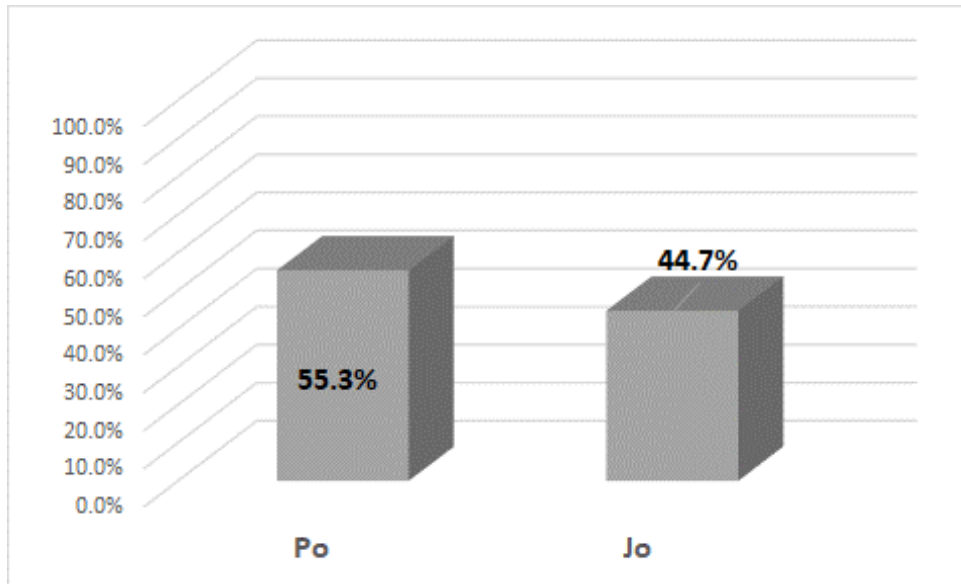


Figura 6.2.5. Dhimbja e gjoksit tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e anoreksisë midis pjesëmarrësve në studim, ku 43% e tyre raportojnë që nuk kishin anoreksi.

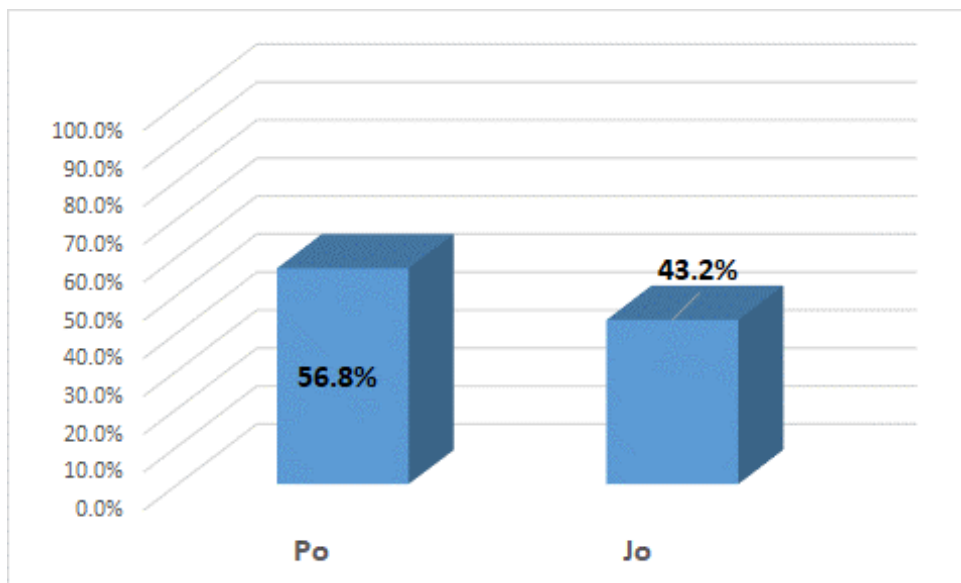


Figura 6.2.6. Anoreksia tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e djersitjes midis pjesëmarrësve në studim, ku 76% e tyre raportojnë që kishin djersitje të shpeshtë.

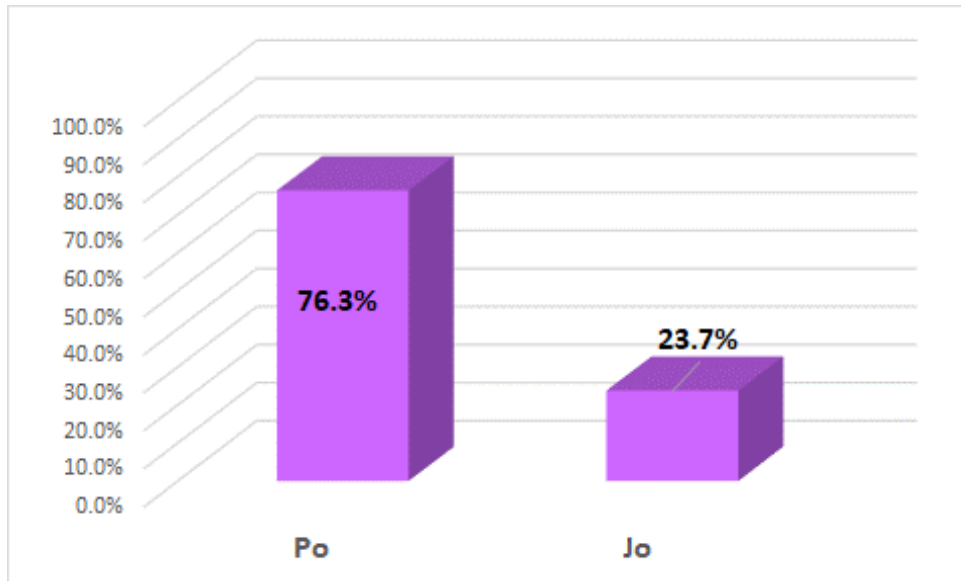


Figura 6.2.7. Djersitja tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e cianozës midis pjesëmarrësve në studim, ku 10% e tyre raportojnë që kishin cianozë.

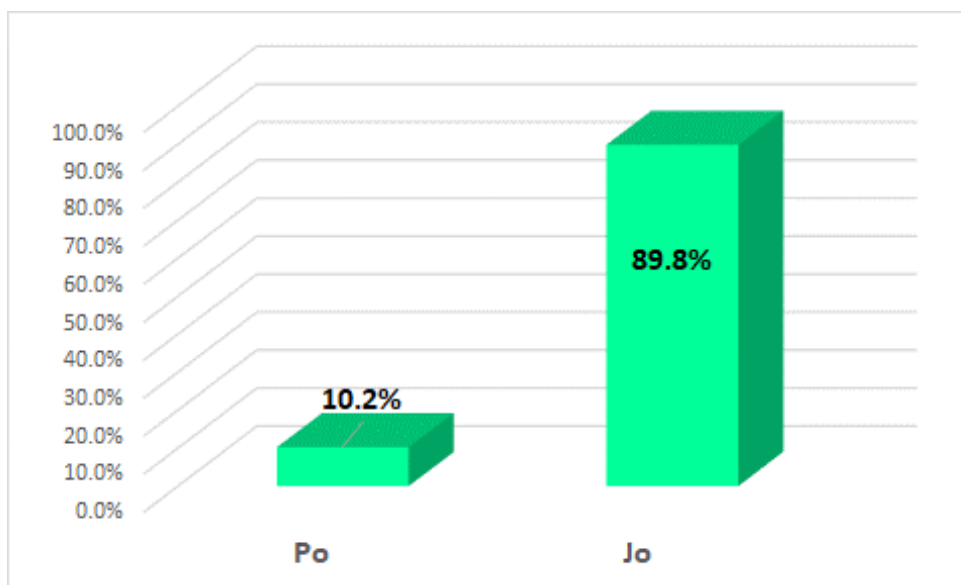


Figura 6.2.8. Cianoza tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e lodhjes midis pjesëmarrësve në studim, ku vetëm 6.4% e tyre raportojnë që nuk kishin lodhje.

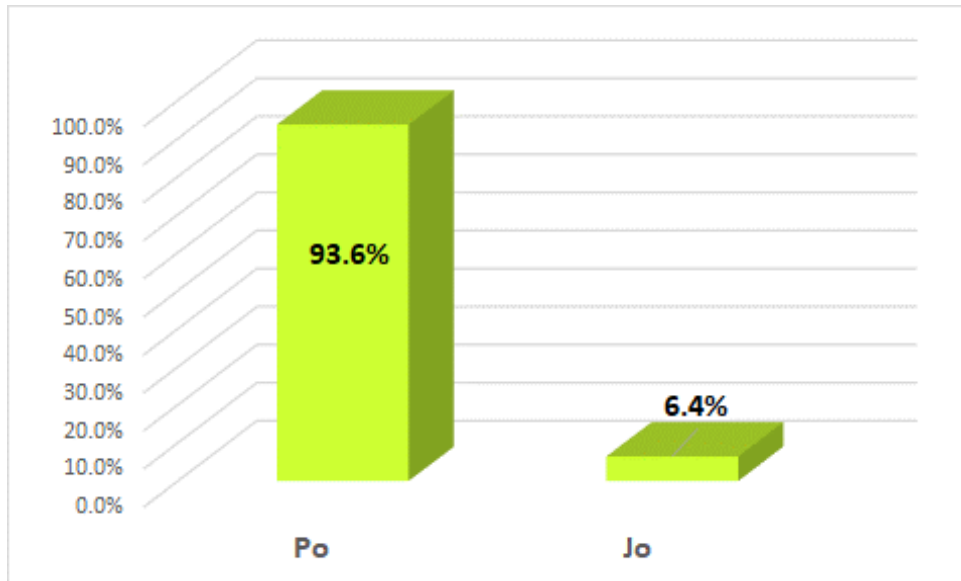


Figura 6.2.9. Lodhja tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e temperaturës midis pjesëmarrësve në studim, ku vetëm 60% e tyre raportojnë që nuk kishin temperaturë.

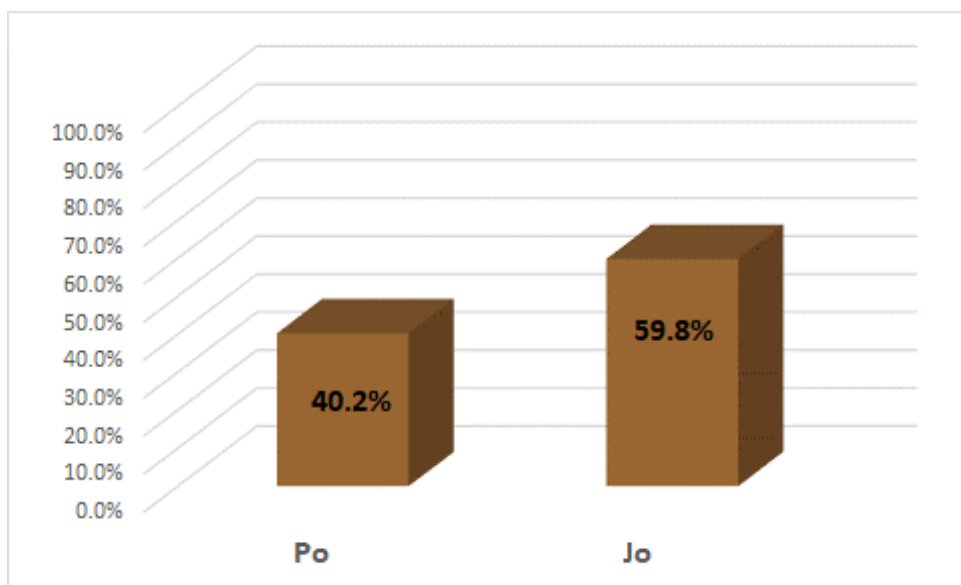


Figura 6.2.10. Temperatura tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e insuficiencës respiratore midis pjesëmarrësve në studim, ku vetëm 67% e tyre raportojnë që nuk kishin IR.

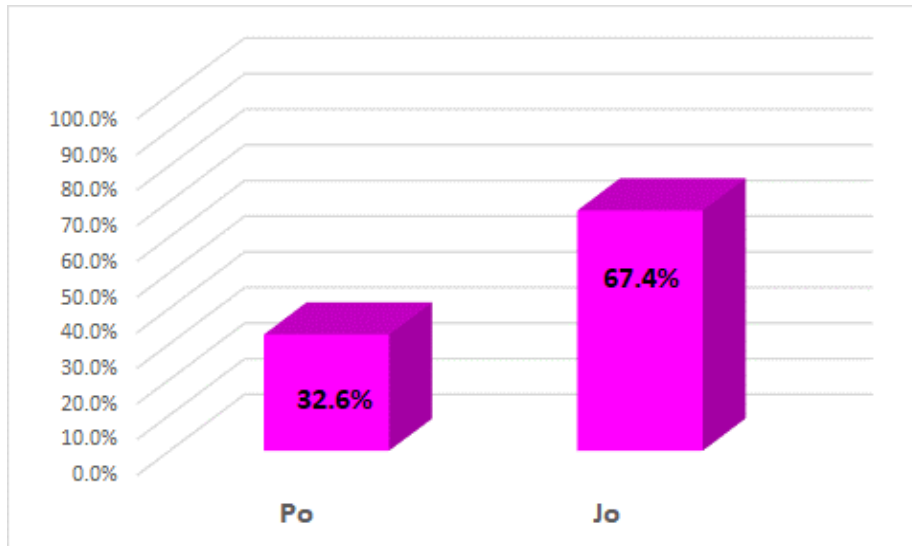


Figura 6.2.11. Insuficiencia respiratore tek pjesëmarrësit në studim

Figura më poshtë paraqet shpërndarjen e presionit arterial midis pjesëmarrësve në studim, ku vetëm 42% e tyre raportojnë që ishin hipertensivë.

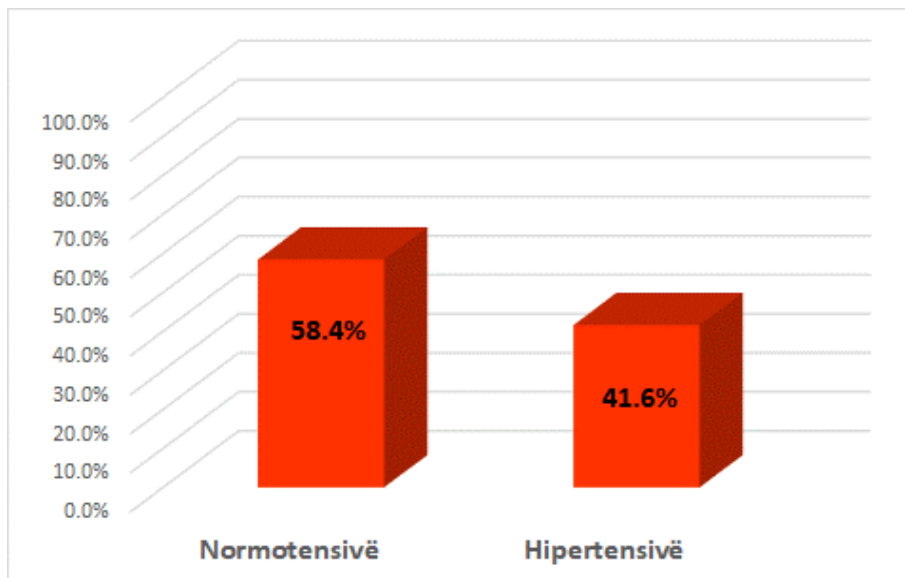


Figura 6.2.12. Presioni arterial tek pjesëmarrësit në studim

Në përgjithësi gjendja e përgjithshme e pacientëve pjesëmarrës në studim ishte mesatare në 64% të rasteve dhe vetëm 17% e tyre u paraqitën në gjendje të rëndë shëndetësore. Nga ana tjetër rreth 29% e pacientëve referuan që koha e fillimit të ankesave ishte më pak se 6 muaj, 12.6% e tyre mbi një vit dhe vetëm 5.5% raportuan që këto ankesa kanë filluar mbi 10 vite mëparë.

Tabela 6.2.2. Shpërndarja e gjendjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave tek pjesëmarrësit në studim

Ndryshori	Numri	Përqindja
Gjendja e përgjithshme:		
E mirë	21	11.1
E mesme	121	63.7
E keqe	15	7.9
E rëndë	33	17.4
Koha fillimit të ankesave:		
<6 muaj	52	28.6
6 muaj-1vit	5	2.7
Mbi 1 vit	23	12.6
Mbi 2 vjet	17	9.3
Mbi 3 vjet	33	16.5
Mbi 5 vjet	40	24.7
Mbi 10 vjet	10	5.5

Në tabelën e mëposhtme evidentohet që numri i riakutizimeve në vit është pothuajse i njëjtë për të dy grup-moshat dhe sipas gjinisë, pa ndonjë diferencë të rëndësishme statistikore, si edhe në rastin e numrit të mëparshëm të shtrimeve dhe numrit mesatar të shtrimeve në vit të pacientëve të përfshirë në studim. Ndërkohë që bazuar në statet sipas FEV1 vihet re që në mënyrë sinjifikante numri i riakutizimeve është më i lartë në stadin 4, krahasuar me statet e tjera, gjithashtu ky trend vihet re edhe për numrin e mëparshëm të shtrimeve si edhe për numrin e shtrimeve në vit.

Tabela 6.2.3. Shpërndarja e numrit të riakutizimeve në vit, shtrimeve të mëparshme në spital dhe numrit të shtrimeve në vite të pjesëmarrësve në studim sipas grup-moshës, gjinisë dhe stadi sipas FEV1

Ndryshori	Numri riakutizimeve në vit	Vlera e P-së	Numri shtrimeve mëparshme	Vlera e P-së	Numri shtrimeve në vit	Vlera e P-së
Grup-mosha:		P=0.577 [¥]		P=0.448		P=0.401

≤64 vjeç	1.47 (±0.74)*		0.97 (±1.06)		1.18 (±0.48)	
≥65 vjeç	1.38 (±0.97)		0.84 (±1.16)		1.10 (±0.63)	
Gjinia:						
Femra	1.17 (±0.75)	P=0.501	0.86 (±1.21)	P=0.611	0.83 (±0.40)	P=0.206
Meshkuj	1.42 (±0.96)		0.89 (±1.12)		1.14 (±0.58)	
STADI FEV1:		P=0.003				
1	0.60 (±0.54)		0.0 (±0.0)	P=0.001	0.67 (±0.51)	P=0.026
2	1.28 (±0.90)		0.67 (±1.07)		1.19 (±0.45)	
3	1.41 (±0.74)		1.05 (±1.11)		1.07 (±0.69)	
4	1.83 (±1.15)		1.26 (±1.25)		1.38 (±0.65)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinjifikancës statistikore sipas testit Anova

Nga ana tjetër ditëqëndrimi mesatar është dukshëm më i lartë në stadin e tretë dhe të katërt FEV1 krahasuar me dy stadet e para (tabela dhe figura më poshtë).

Tabela 6.2.4. Ditëqëndrimi mesatar në spital tek pjesëmarrësit sipas stadi FEV1

Ndryshori	Ditëqëndrimi mesatar	Vlera e P-së
STADI FEV1:		
1	6.80 (±3.64)	P=0.009
2	8.68 (±5.10)	
3	10.26 (±4.67)	
4	10.89 (±5.15)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥ Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit T të studentit

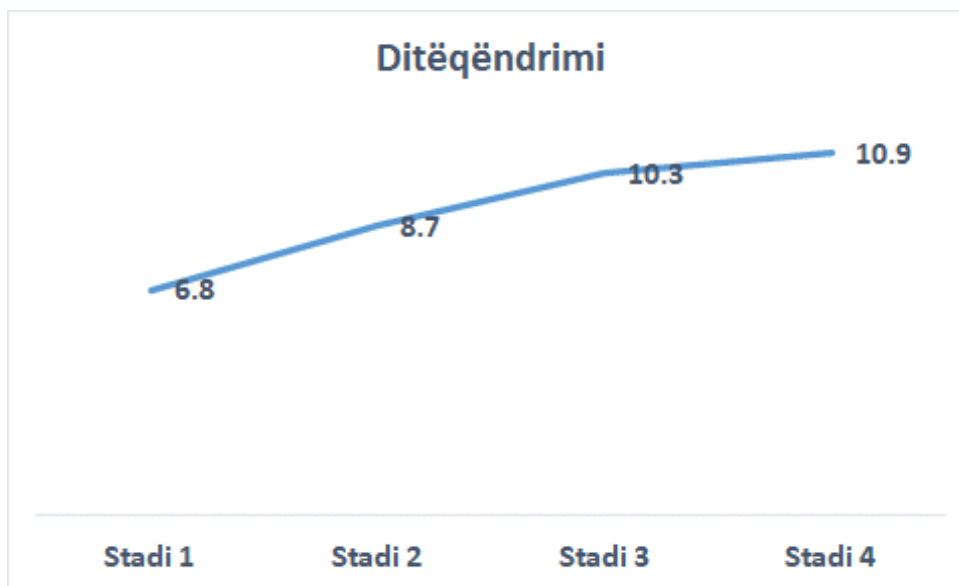


Figura 6.2.13. Ditëqëndrimi në spital sipas stadeve të SPOK

6.3. Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese dhe llojit të tyre, lidhjes së stadi të SPOK me numrin e njëkohshëm të sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim

Në tabelën më poshtë evidentohet që sëmundjet kardiake (53%), hipertensioni arterial (66%), sëmundje të tjera pulmonare (28%), bronhektazia (28%) dhe hipertensioni pulmonar (20%), ishin sëmundjet shoqëruese më të shpeshta tek pacientët në studim. Nga ana tjetër sëmundje të tilla si katarakti dhe depresioni nuk u evidentuan në asnjë rast, kjo edhe si pasojë e mungesës së kapaciteteve diagnostikuese në klinikën tonë.

Tabela 6.3.1. Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim

Ndryshori	Numri	Përqindja
Kardiake:		
Po	101	53.2
Jo	89	46.8
Hematologjike:		
Po	13	6.8
Jo	177	93.2
Diabet:		
Po	37	19.5
Jo	153	80.5
Renale:		
Po	22	11.6
Jo	168	88.4
Gastro-intestinale:		
Po	22	11.6
Jo	168	88.4
Hepatike:		
Po	19	10.0
Jo	171	90.0
GERD/Hernie hiatale:		
Po	15	7.9
Jo	175	92.1
HTA:		
Po	125	65.8
Jo	65	34.2
Endokrine:		
Po	18	9.5
Jo	172	90.5
Neurologjike:		
Po	3	1.6
Jo	187	98.4
Apne gjumi:		

Po	13	6.8
Jo	177	93.2
Sindromë metabolike:		
Po	25	13.2
Jo	165	86.8
Osteoporozë:		
Po	3	1.6
Jo	187	98.4
Depresion:		
Po	0	0.0
Jo	190	100.0
Katarakt:		
Po	0	0.0
Jo	190	100.0
Sëmundje të tjera pulmonare:		
Po	54	28.4
Jo	136	71.6
CPFE:		
Po	38	20.0
Jo	152	80.0
Bronhektazi:		
Po	55	28.9
Jo	135	71.1
Ca. Pulmoni:		
Po	4	2.1
Jo	186	97.9
Sëmundje malinje:		
Po	7	3.7
Jo	183	96.3
Hipertension Pulmonar:		
Po	38	20.0
Jo	152	80.0
Emfizemë:		
Emfizemë e theksuar	112	58.9
Pa/emfizemë e lehtë	78	41.1

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve kardiake të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që 53% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

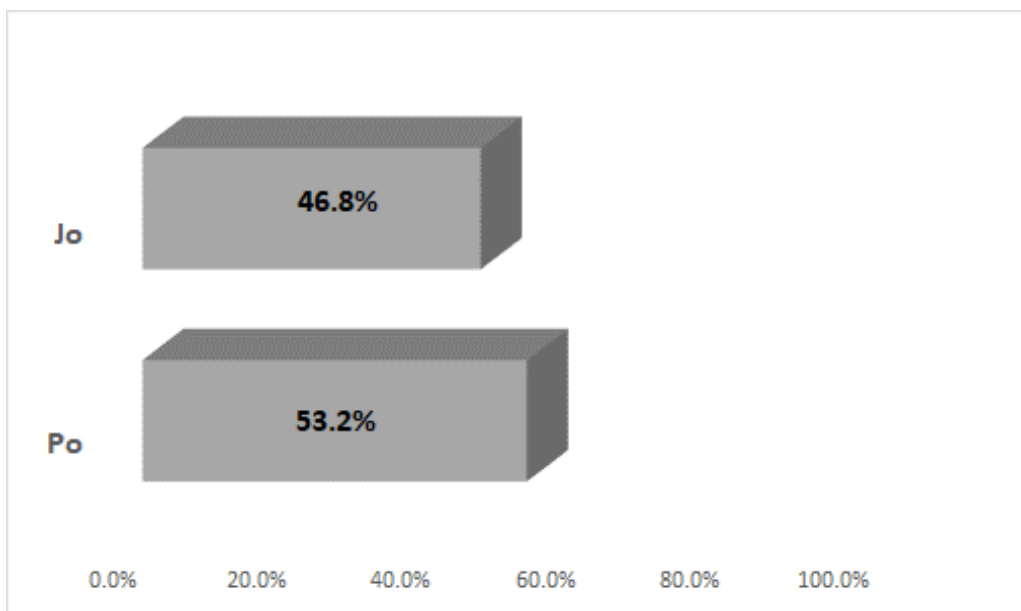


Figura 6.3.1. Sëmundjet kardiale tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve hematologjike të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që vetëm 7% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

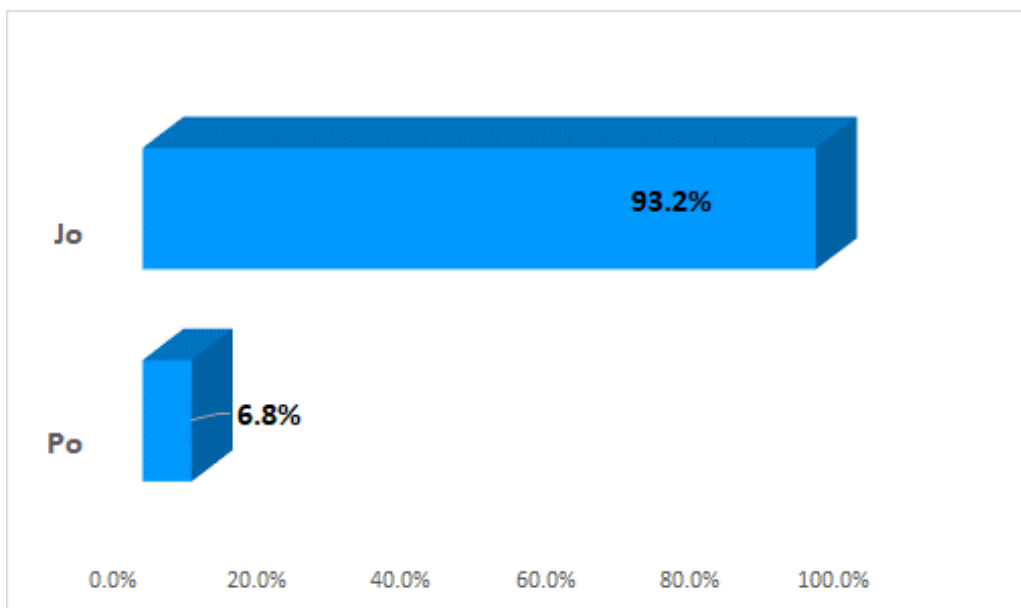


Figura 6.3.2. Sëmundjet hematologjike tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e diabetit tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që vetëm 19.5% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

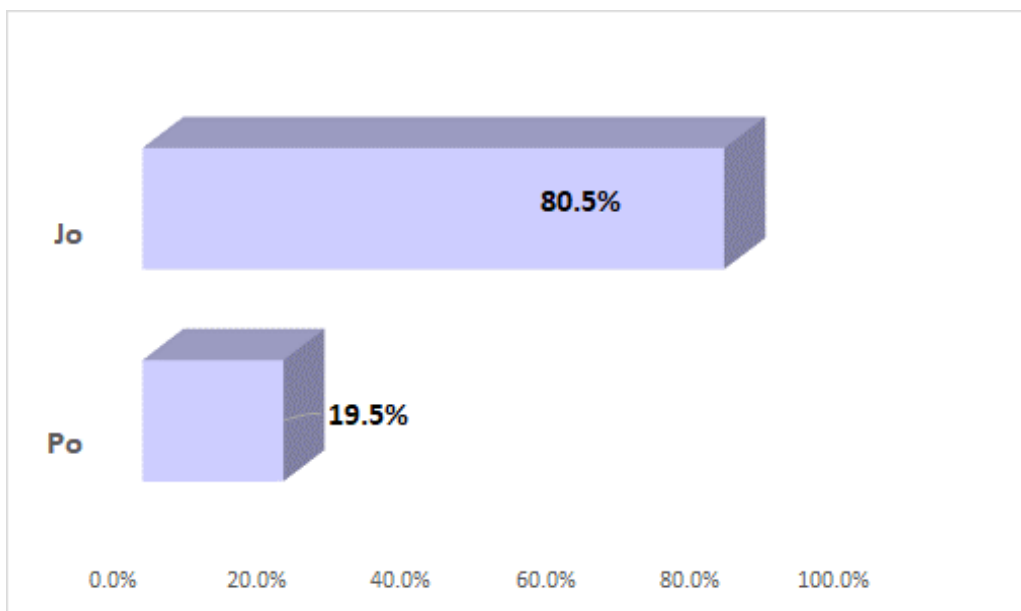


Figura 6.3.3. Diabeti tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve renale të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që rreth 12% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

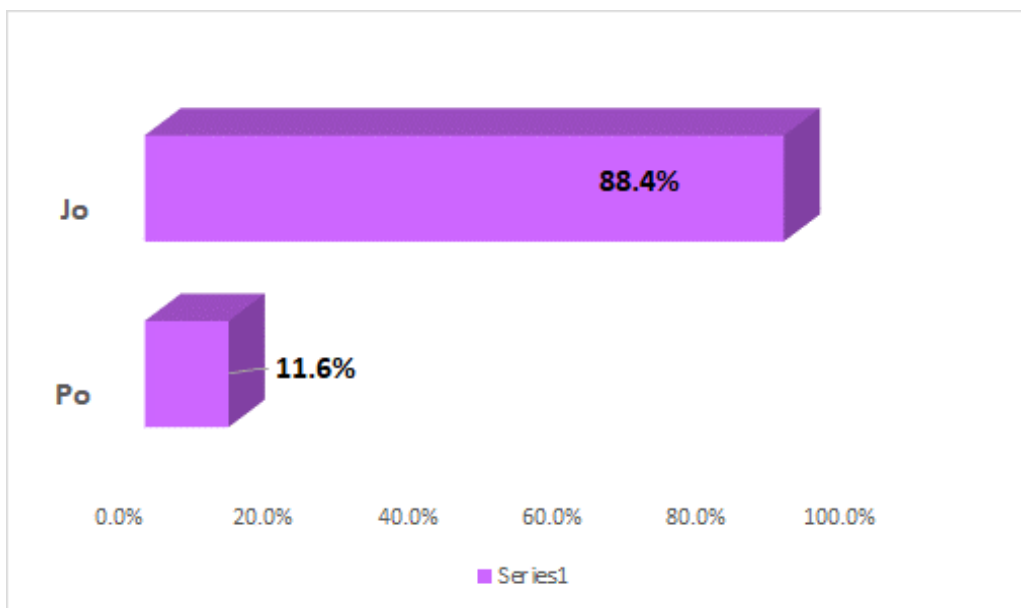


Figura 6.3.4. Sëmundjet renale tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve gastro-intestinale të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që rreth 88% e tyre nuk janë të prekur nga këto sëmundje.

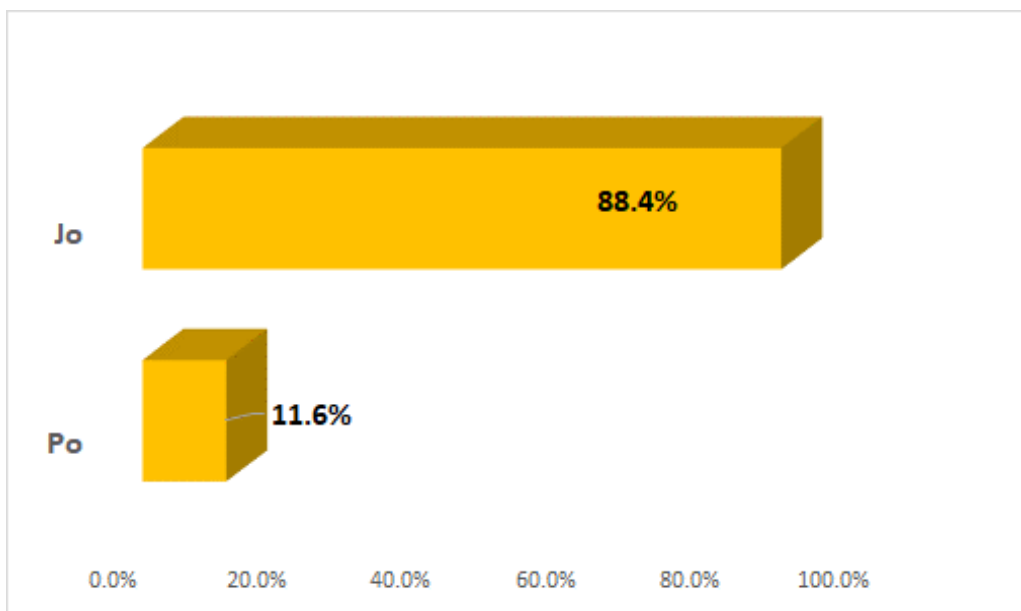


Figura 6.3.5. Sëmundjet gastro-intestinale tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve hepatike të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që rreth 90% e tyre nuk janë të prekur nga këto sëmundje.

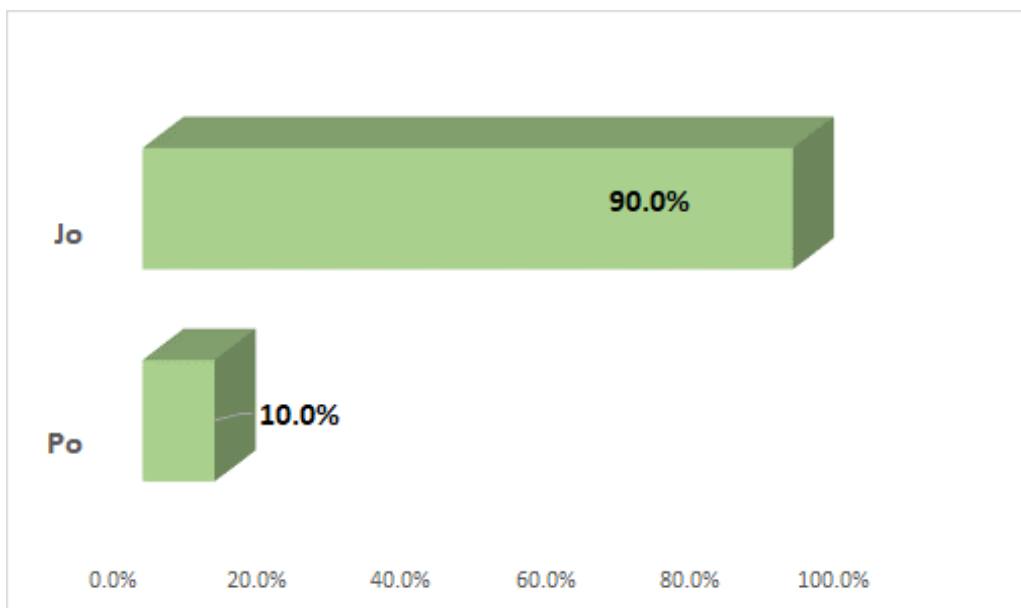


Figura 6.3.6. Sëmundjet hepatike tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e GERD/hernies hiatale të pjesëmarrësve në studim, ku evidentohet që rreth 8% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

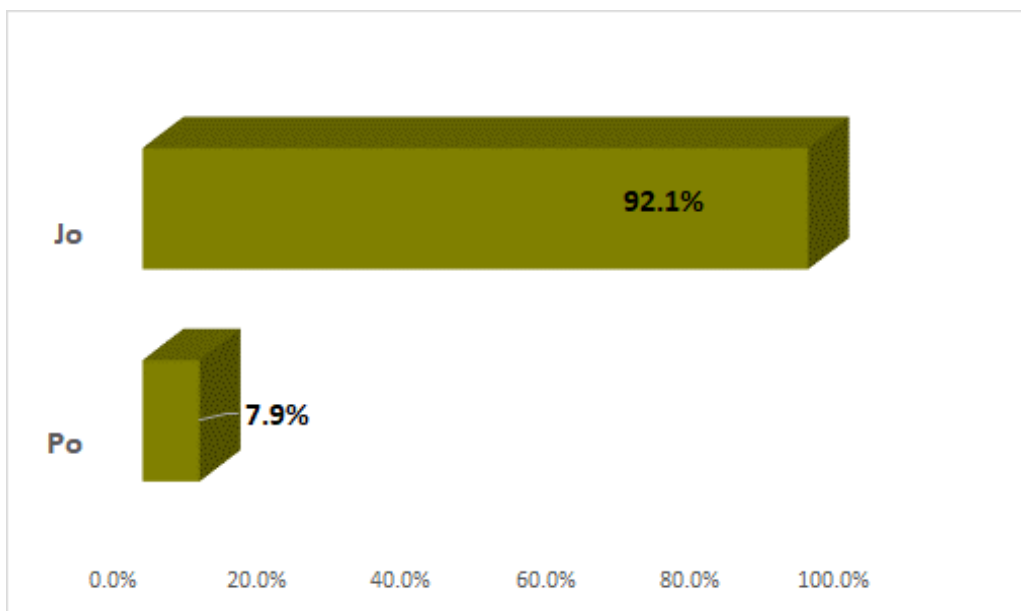


Figura 6.3.7. GERD/hernia hiatale tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e HTA tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 66% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

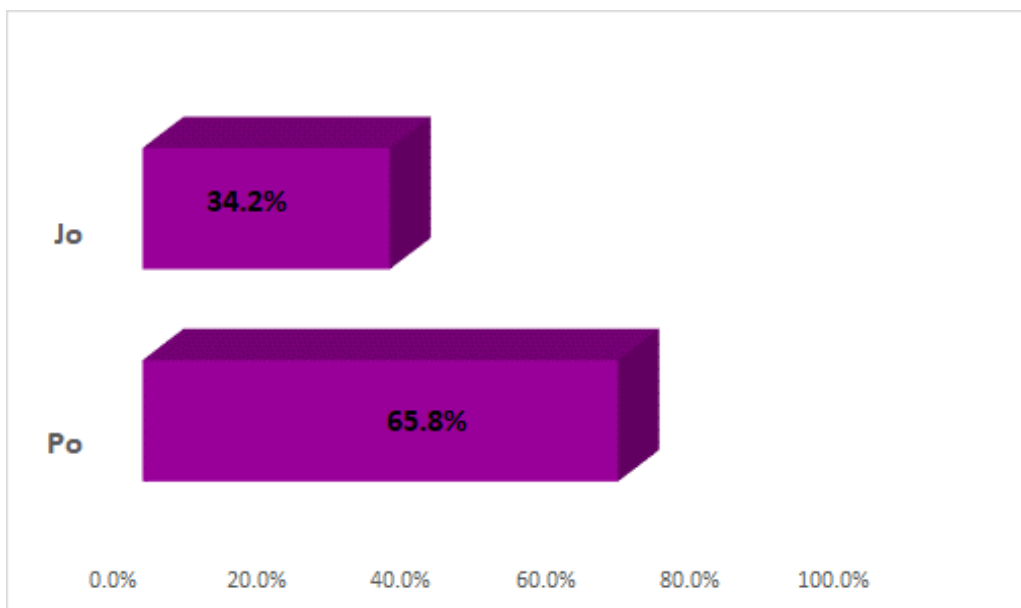


Figura 6.3.8. HTA tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve të tjera endokrine tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 91% e tyre nuk janë të prekur nga kjo grup-sëmundje.

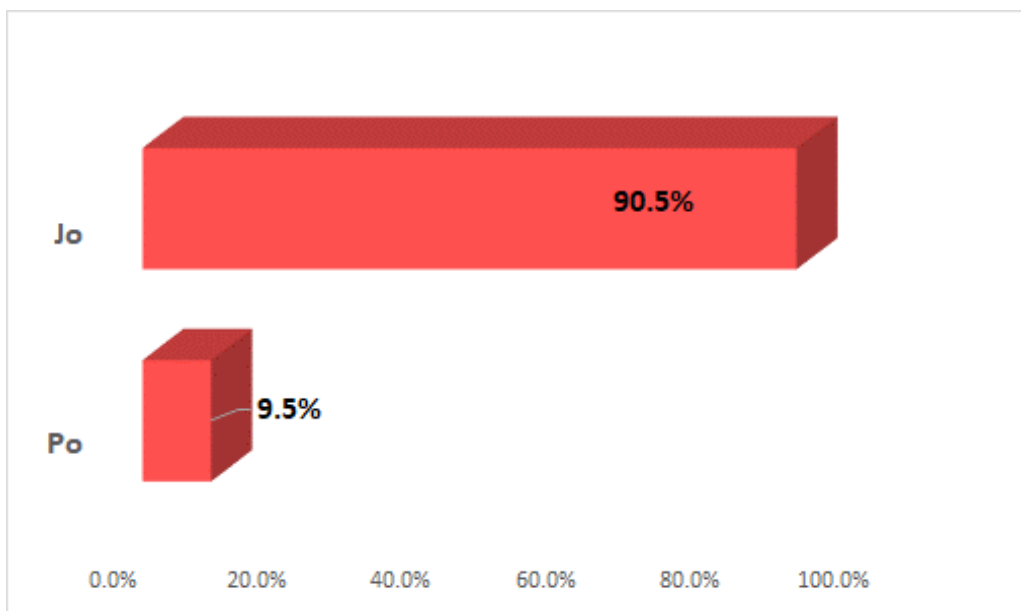


Figura 6.3.9. Sëmundjet endokrine tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve neurologjike tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 1.6% e tyre janë të prekur nga kjo grup-sëmundje.

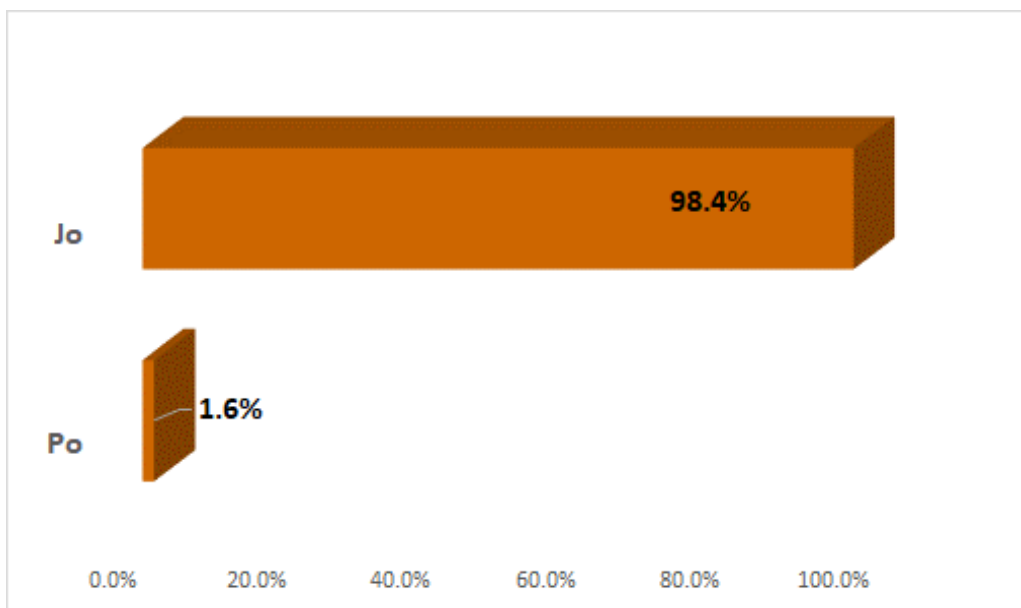


Figura 6.3.10. Sëmundjet neurologjike tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e apnesë së gjumit tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 93% e tyre nuk janë të prekur nga kjo sëmundje.

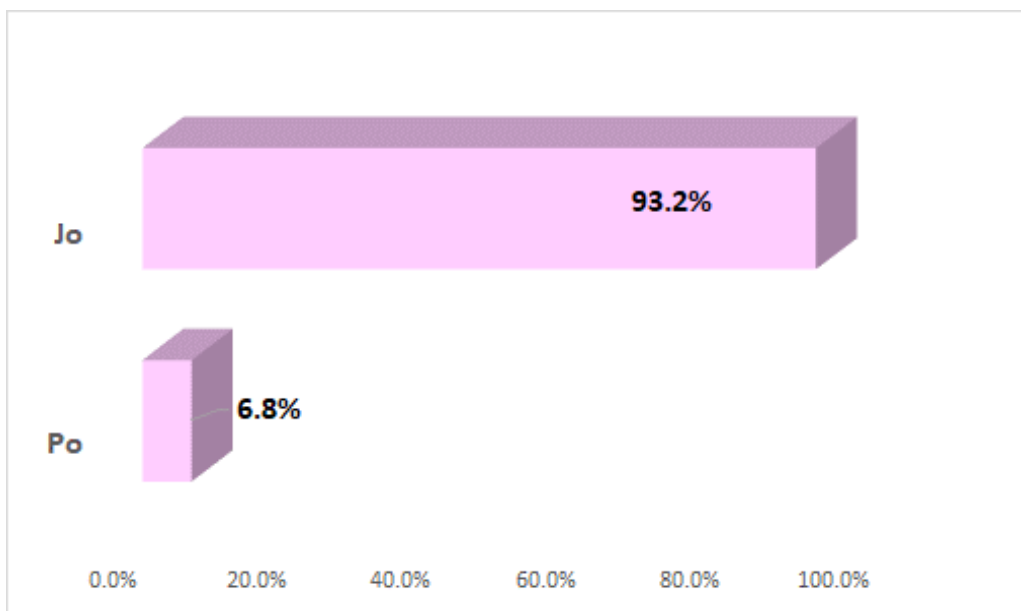


Figura 6.3.11. Apneja e gjumit tek pjesëmarrësit në studim

Në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sindromës metabolike tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 13% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

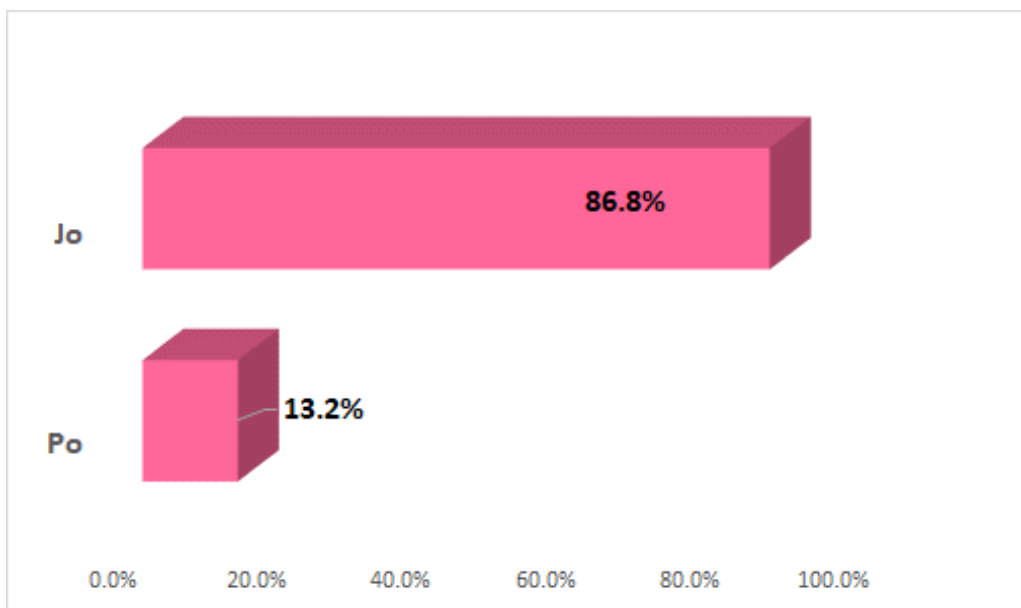


Figura 6.3.12. Sindroma metabolike tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve të tjera pulmonare tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 28% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

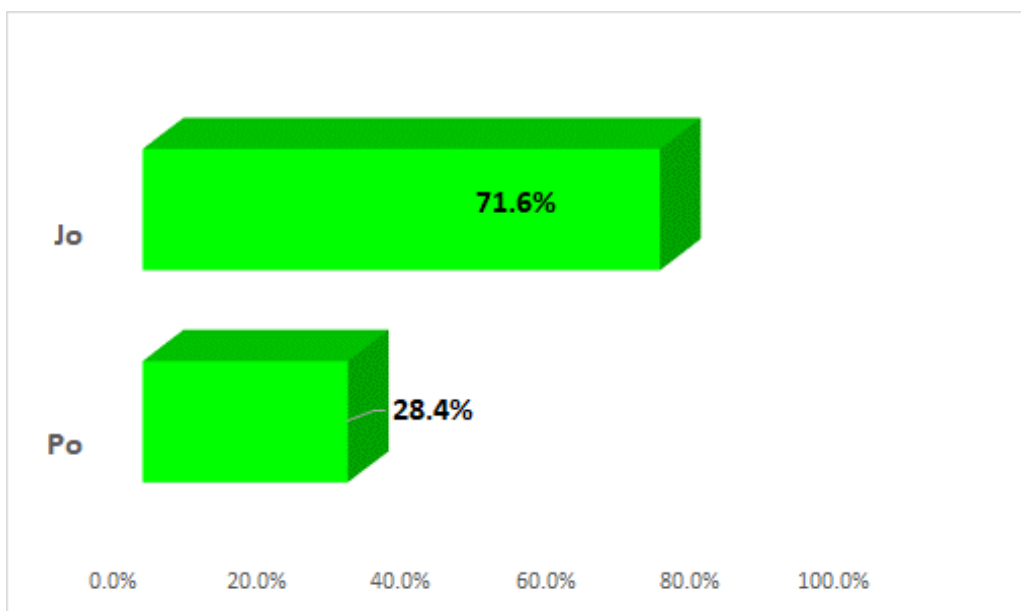


Figura 6.3.13. Sëmundjet e tjera pulmonare tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e fibrozës pulmonare së kombinuar me emfizemë (CPFE) tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 20% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

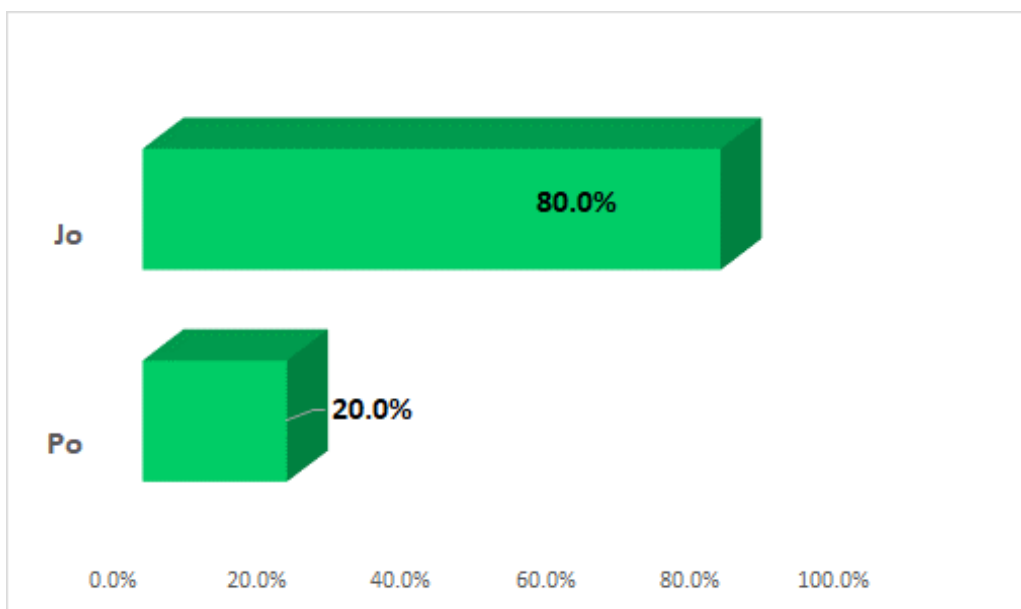


Figura 6.3.14. CPFE tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e bronhektazisë tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 71% e tyre nuk janë të prekur nga kjo sëmundje.

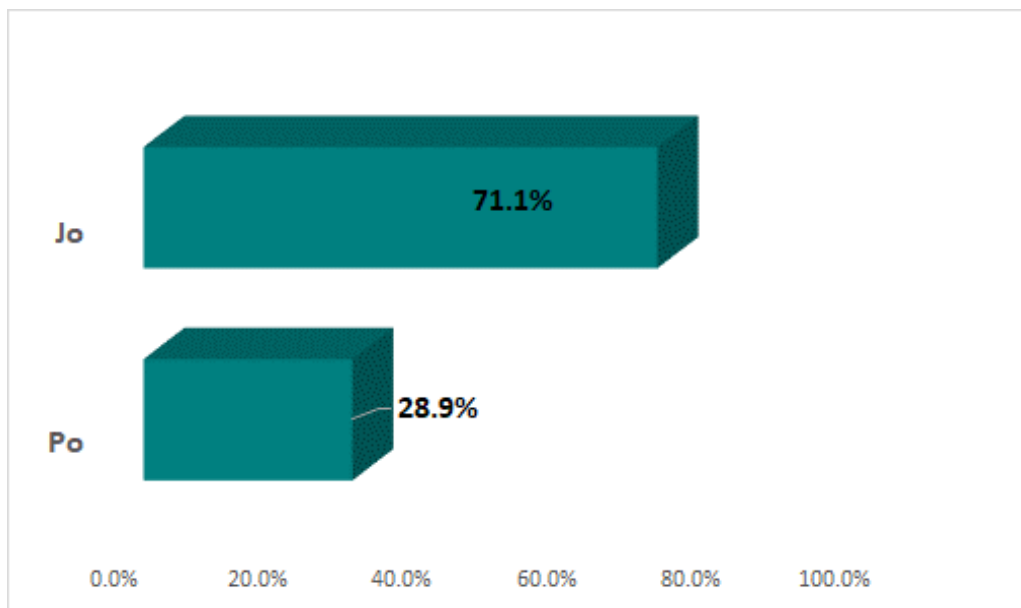


Figura 6.3.15. Bronhektazia tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e Ca pulmoni tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 2.1% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

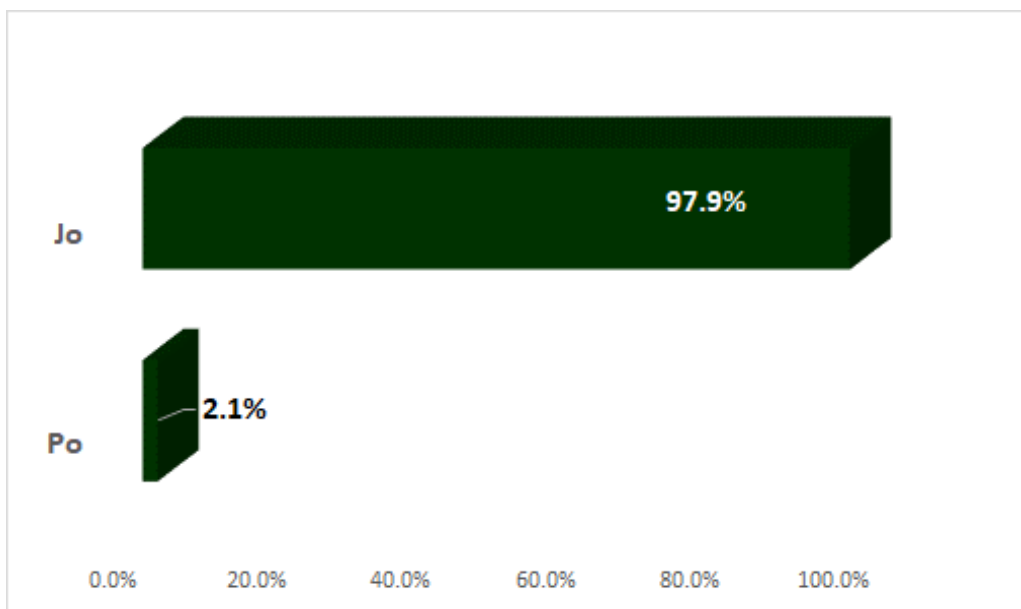


Figura 6.3.16. CA pulmoni tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e sëmundjeve malinje tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 4% e tyre janë të prekur nga këto sëmundje.

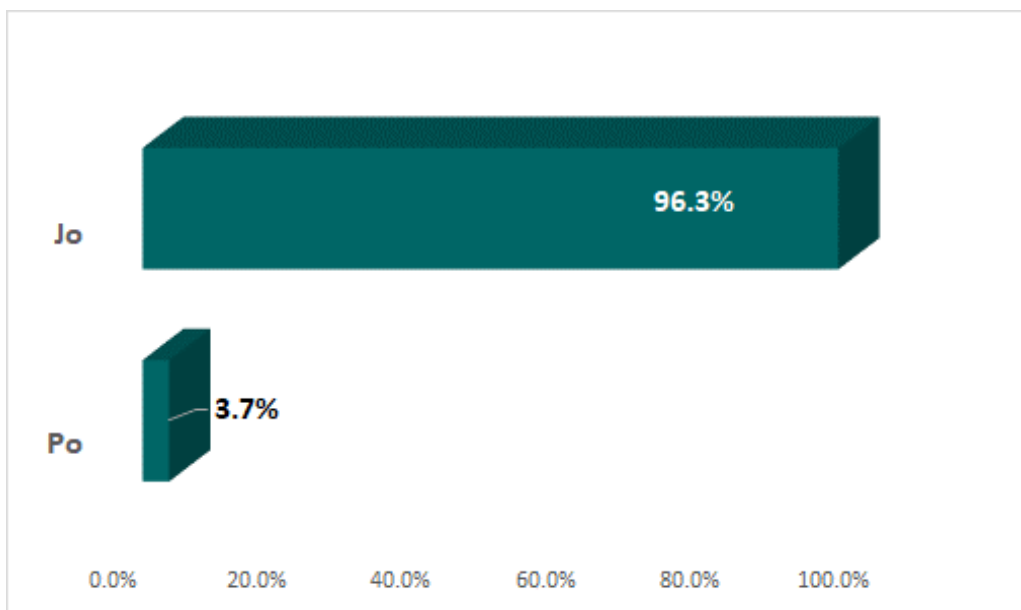


Figura 6.3.17. Sëmundje malinje tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e hipertensionit pulmonar tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 4% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

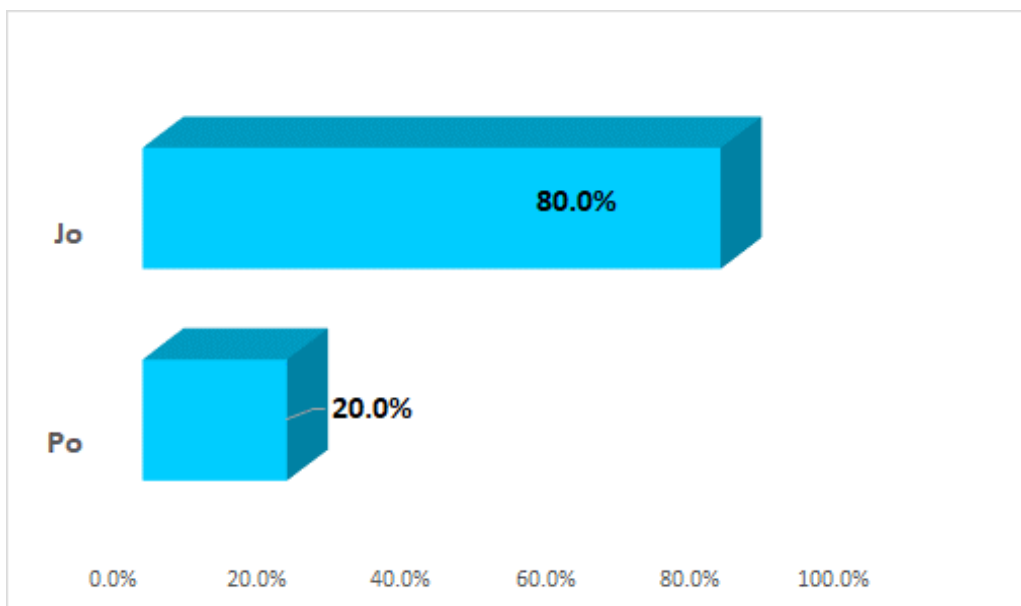


Figura 6.3.18. Hipertensioni pulmonar tek pjesëmarrësit në studim

Në vazhdim në figurën më poshtë paraqitet shpërndarja e emfizemës tek pjesëmarrësit në studim, ku evidentohet që rreth 59% e tyre janë të prekur nga kjo sëmundje.

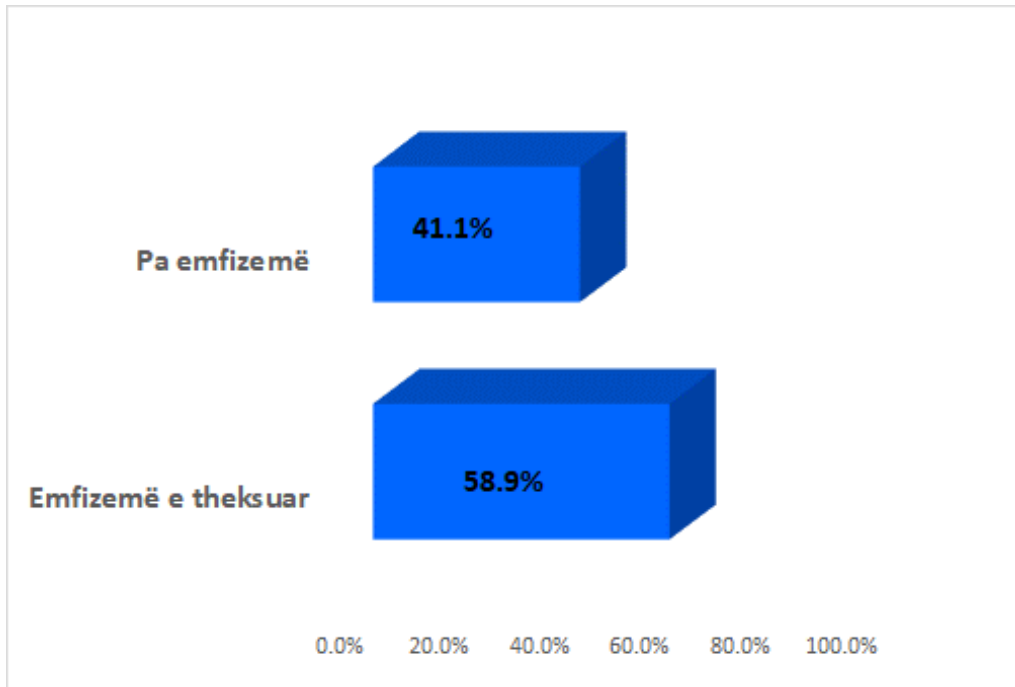


Figura 6.3.19. Emfizema tek pjesëmarrësit në studim

Bazuar në bashkëshoqërimin e disa sëmundjeve njëherësh dhe stadi të SPOK, u evidentua që rreth 36% e pacientëve me dy sëmundje shoqëruese janë në stadin e dytë të SPOK dhe 53% e tyre na stadin e tretë, 40% e tyre kanë nga tre sëmundje shoqëruese në stadin e dytë dhe të tretë të SPOK, ndërsa 31% e pacientëve kanë vetëm një sëmundje shoqëruese në stadin e dytë të SPOK dhe 44.4% e tyre përfshihen në stadin e tretë. Nga ana tjetër vetëm një pacient në stadin e tretë të SPOK ka gjashtë sëmundje shoqëruese dhe një pacient në stadin e dytë të SPOK ka në mënyrë të njëkohshme shtatë sëmundje shoqëruese. Pra duket qartë se pacientët të cilët kanë dy ose tre sëmundje shoqëruese njëkohësisht, përbëjnë përqindjen më të madhe krahasuar me pacientët me më pak apo me më shumë sëmundje bashkëshoqëruese.

Tabela 6.3.2. Shpërndarja e numrit të sëmundjeve bashkëshoqëruese të pacientëve sipas stadi të SPOK

Ndryshori	Stadi 1	Stadi 2	Stadi 3	Stadi 4	Vlera e P*
Numri i sëmundjeve shoqëruese:					
0	0.0 [§]	36.4	36.4	27.3	0.044
1	4.4	31.1	44.4	20.0	
2	1.6	35.9	53.1	9.4	

3	7.0	39.5	39.5	14.0	
4	14.3	33.3	23.8	28.6	
5	25.0	50.0	25.0	0.0	
6	0.0	0.0	100.0	0.0	
7	0.0	100.0	0.0	0.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

6.4. Lidhja mes stadi të SPOK dhe sëmundjeve kryesore

Në tabelën më poshtë paraqitet lidhja midis sëmundjeve kardiale dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet që në mënyrë sinjifikante shpeshtësia e sëmundjeve kardiale vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK, ($p=0.007$).

Tabela 6.4.1. Lidhja mes sëmundjeve kardiale dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	Sëmundjet kardiale		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	40.0 [§]	60.0	$P=0.007^y$
Stadi 2	52.9	47.1	
Stadi 3	50.0	50.0	
Stadi 4	33.3	66.7	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër në tabelën më poshtë jepet në detaje lidhja midis diabetit dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat raportohet që nuk ka ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së diabetit në stadet e avancuara të SPOK ($p=0.073$).

Tabela 6.4.2. Lidhja mes diabetit dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	Diabet		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	80.0 [§]	20.0	$P=0.073^y$
Stadi 2	80.9	19.0	
Stadi 3	80.5	19.5	
Stadi 4	80.0	20.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu në tabelën më poshtë raportohet lidhja midis HTA dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet që në mënyrë shumë sinjifikante shpeshtësia e HTA vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK, ($p=0.004$).

Tabela 6.4.3. Lidhja mes HTA dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	HTA		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	43.3 [§]	56.7	P=0.004 [¥]
Stadi 2	32.4	67.6	
Stadi 3	35.4	64.6	
Stadi 4	10.0	90.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër në tabelën më poshtë jepet në detaje lidhja midis bronhektazisë dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet një rritje e lehtë e shpeshtësisë së bronhektazisë nga stadi 1 në stadin 4, por që nuk paraqet ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së bronhektazisë në stadet e avancuara të SPOK n (p=0.052).

Tabela 6.4.4. Lidhja mes bronhektazisë dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	Bronhektazi		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	80.0 [§]	20.0	P=0.052 [¥]
Stadi 2	72.1	27.9	
Stadi 3	70.7	29.3	
Stadi 4	66.7	33.3	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu në tabelën më poshtë jepet në detaje lidhja midis sëmundjeve të tjera pulmonare dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat nuk evidentohet ndonjë rritje e e shpeshtësisë së sëmundjeve të tjera pulmonare nga stadi 1 në stadin 4, prandaj nuk paraqet ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së sëmundjeve të tjera pulmonare në stadet e avancuara të SPOK, (p=0.072).

Tabela 6.4.5. Lidhja mes sëmundjeve të tjera pulmonare dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	Sëmundje të tjera pulmonare		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	80.0 [§]	20.0	P=0.072 [¥]
Stadi 2	69.1	30.9	
Stadi 3	73.2	26.8	
Stadi 4	70.0	30.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Në tabelën më poshtë raportohet lidhja midis sindromit metabolik dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet që në mënyrë sinjifikante shpeshtësia e sindromit metabolik vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK (stadi 3 dhe stadi 4), ($p=0.032$).

Tabela 6.4.6. Lidhja mes sindromit metabolik dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	Sindroma metabolike		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	86.7 [§]	13.3	$P=0.032^{\forall}$
Stadi 2	89.0	11.0	
Stadi 3	85.3	14.7	
Stadi 4	80.0	20.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër në tabelën më poshtë raportohet lidhja midis HTP dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat duket qartë që në mënyrë sinjifikante shpeshtësia e HTP vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK, ($p=0.024$).

Tabela 6.4.7. Lidhja mes HTP dhe stadi të SPOK në pacientët e përfshirë në studim

Stadi FEV1	HTP		Vlera e P*
	Jo	Po	
Stadi 1	90.0 [§]	10.0	$P=0.024^{\forall}$
Stadi 2	81.7	18.3	
Stadi 3	80.0	20.0	
Stadi 4	76.5	23.5	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

6.5. Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK nëpërmjet PaO₂ dhe PaCO₂ në total dhe sipas stadeve

6.5.1. Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK sipas nivelit të PaO₂

Në tabelën bashkëngjitur paraqitet insuficenca respiratore e bazuar në vlerat mesatare të PaO₂ lidhur me stadin e SPOK-ut. Siç paraqitet në tabelë, vlera mesatare e PaO₂ vjen në rënie të theksuar me rritjen e stadi të SPOK, pra sa më e rëndë gjendja e pacientit aq më i ulët është edhe PaO₂. Të dhënat vizuale reflektohen edhe në grafikun e mëposhtëm.

Tabela 6.5.1.1. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit në studimsipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Vlera mesatare PaO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	74.40 (64.48-83.80)*	P=0.001 [¥]
Stadi 2	59.97 (55.93-63.98)	
Stadi 3	60.12 (56.58-64.08)	
Stadi 4	56.27 (56.58-64.038)	

*Vlerat mesatare dhe intervali i konfidencës (95CI)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

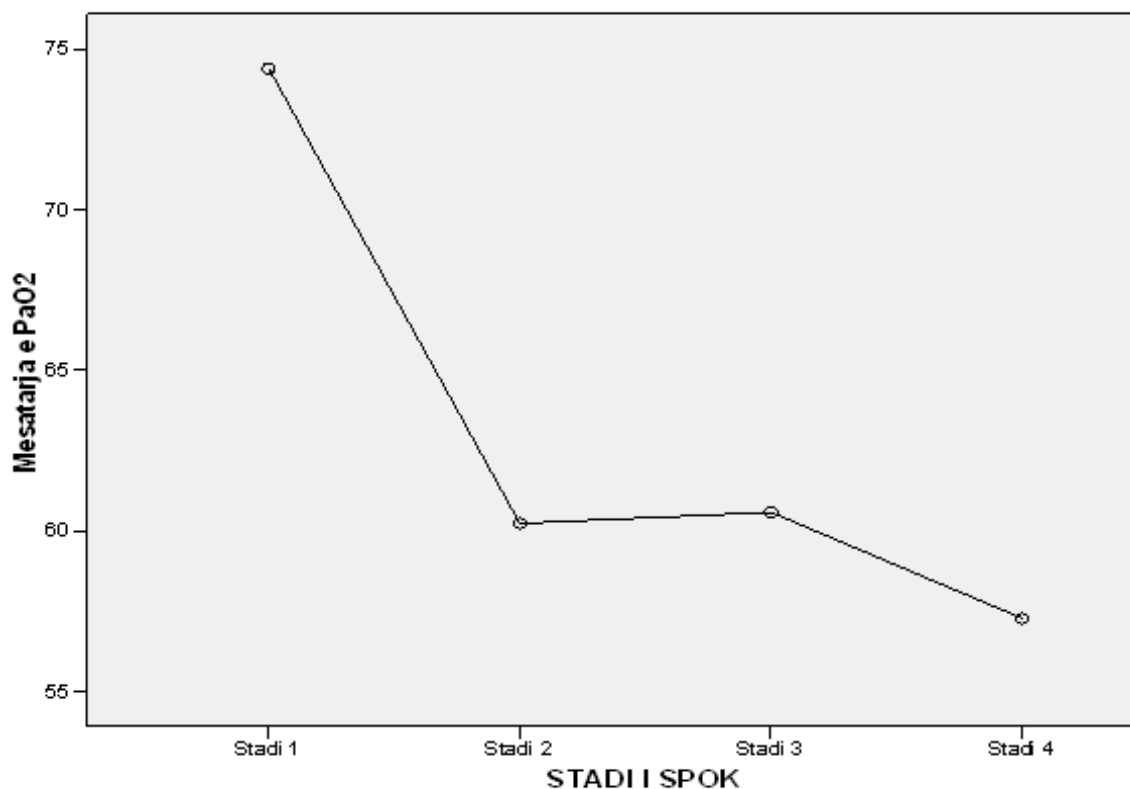


Figura 6.5.1.1.Vlerat mesatare të PaO₂ sipas stadi të SPOK

Në këtë tabelë jepen të dhëna lidhur me nivelin e PaO₂ sipas stadi të SPOK dhe pranisë së sëmundjeve kardiovaskulare tek pacientët e përfshirë në studim. Evidentohet që me rritjen e stadi të sëmundjes bazë (SPOK), ulen në mënyrë sinjifikante edhe vlerat e PaO₂.

Tabela 6.5.1.2. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje kardiale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Kardiake	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	62.00 (±4.23)* 77.50 (±16.64)	P=0.024 [¥]
Stadi 2	Jo Po	60.61 (±14.57) 59.79 (±16.53)	
Stadi 3	Jo Po	58.14 (±14.92) 63.00 (±15.52)	
Stadi 4	Jo Po	60.00 (±14.15) 55.90 (±14.21)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga ana tjetër, tek pacientët të cilët kanë probleme hematologjike, me rritjen e stadi të sëmundjes bazë përballen edhe me uljen e theksuar të PaO₂ (p=0.020).

Tabela 6.5.1.3. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje hematologjike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Hematologjike	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	72.59 (±15.98)* 90.70 (±16.13)	P=0.020 [¥]
Stadi 2	Jo Po	60.35 (±15.92) 58.64 (±6.81)	
Stadi 3	Jo Po	60.44 (±15.86) 62.00 (±8.43)	
Stadi 4	Jo Po	57.27 (±14.08) 53.91 (±13.98)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Ulja e nivelit të PaO₂ është shumë e evidente në rastin e të sëmurëve me diabet në stadi të avancuara të SPOK-ut, ku vihet re diferencë e madhe nga stadi 1 (68.1) me stadi 4 (54.6).

Tabela 6.5.1.4. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me diabet sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Diabet	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	75.97 (±17.22)* 68.10 (±12.86)	P=0.009 [¥]
Stadi 2	Jo Po	61.37 (±16.48) 55.38 (±5.81)	
Stadi 3	Jo Po	59.66 (±16.17) 60.12 (±10.85)	
Stadi 4	Jo	58.69 (±14.88)	

	Po	54.57 (± 15.31)	
--	----	-----------------------	--

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Gjithashtu edhe tek pacientët me SPOK që janë të prekur nga sëmundjet e veshkave evidentohet që niveli i PaO₂ ulet ndjeshëm nga stadi 1 në stadin 4 të SPOK (69.8 vs. 34.7 respektivisht, p=0.002).

Tabela 6.5.1.5. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje renale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje renale	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	68.96 (± 12.83)* 69.78 (± 14.76)	P=0.002¥
Stadi 2	Jo Po	61.15 (± 16.09) 55.41 (± 10.55)	
Stadi 3	Jo Po	62.13 (± 15.17) 60.13 (± 16.85)	
Stadi 4	Jo Po	58.88 (± 10.14) 34.70 (± 43.41)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Ulja e nivelit të PaO₂ në rastin e pacientëve që vuajnë nga sëmundje gastro-intestinale është e ndjeshme me ndryshim të rëndësishëm statistikor nga stadi 1 i sëmundjes (71.1) në stadin 4 të sëmundjes (57.0).

Tabela 6.5.1.6. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje gastro-intestinale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje gastro-intestinale	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	71.48 (± 11.11)* 71.11 (± 13.07)	P=0.032¥
Stadi 2	Jo Po	60.10 (± 15.82) 61.02 (± 12.67)	
Stadi 3	Jo Po	60.71 (± 15.24) 59.46 (± 16.97)	
Stadi 4	Jo Po	59.10 (± 10.14) 57.00 (± 11.45)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Vlerat mesatare të PaO₂ ulen në mënyrë sinifikante në të gjitha stadet sipas FEV₁ tek pjesëmarrësit në studim që kanë bashkëshoqërim edhe me sëmundjen hepatike (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.1.7. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje hepatike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje hepatike	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	72.92 (±16.37)* 70.12 (±18.15)	P=0.029 [¥]
Stadi 2	Jo Po	60.53 (±14.00) 56.37 (±30.28)	
Stadi 3	Jo Po	60.57 (±15.83) 60.35 (±6.14)	
Stadi 4	Jo Po	56.02 (±14.70) 55.45 (±10.90)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Gjithashtu duhet theksuar se edhe në rastin kur pjesëmarrësit në studim vuajnë edhe nga GERD, vlerat mesatare të PaO₂ janë sistematikisht më të ulura pothuajse në të gjitha stadet e FEV₁ (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.1.8. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me GERD/hernie hiatale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	GERD	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	72.96 (±16.37)* 73.10 (±10.15)	P=0.018 [¥]
Stadi 2	Jo Po	60.04 (±15.70) 59.88 (±13.54)	
Stadi 3	Jo Po	60.44 (±15.85) 59.38 (±6.16)	
Stadi 4	Jo Po	59.10 (±10.35) 57.27 (±14.08)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Duhet vënë theksi se vlerat mesatare të PaO₂ (tabela më poshtë), janë shumë më të ulura midis personave që vuajnë nga HTA midis pacientëve të përfshirë në studim, sidomos tek ata me stadin e katërt FEV (p=0.001).

Tabela 6.5.1.9. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me HTA sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	HTA	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	76.11 (±16.11)* 59.00 (±12.42)	P=0.001 [¥]
Stadi 2	Jo Po	63.10 (±12.57) 58.85 (±16.55)	
Stadi 3	Jo Po	62.67 (±16.03) 59.43 (±14.98)	
Stadi 4	Jo Po	58.82 (±11.54) 56.08 (±16.06)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Edhe në rastin e pjesëmarrësve në studim të cilët vuajnë njëkohësisht nga sëmundje endokrine, evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ janë në mënyrë të theksuar më të ulura në të gjitha stadet FEV₁ sipas GOLD-it (tabelë më poshtë).

Tabela 6.5.1.10. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje endokrine sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje endokrine	Vlera mesatare PO ₂ (mmHg)	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	74.40 (±16.13)* 73.30 (±16.11)	P=0.010 [¥]
Stadi 2	Jo Po	60.46 (±16.26) 59.11 (±11.05)	
Stadi 3	Jo Po	60.19 (±15.62) 59.04 (±8.92)	
Stadi 4	Jo Po	57.26 (±14.08) 56.58 (±13.82)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Evidentohet që pjesëmarrësit në studim që vuajnë edhe nga sëmundje neurologjike, në mënyrë sinjifikante kanë më të ulur nivelin mesatar të PaO₂ në të gjitha stadet FEV (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.1.11. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje neurologjike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje neurologjike	Vlera mesatare PO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	74.66 (±16.13)* 72.15 (±16.10)	

Stadi 2	Jo	72.60 (± 15.36)	P=0.022 [¥]
	Po	59.95 (± 13.14)	
Stadi 3	Jo	60.63 (± 15.42)	
	Po	56.00 (± 9.98)	
Stadi 4	Jo	57.60 (± 14.21)	
	Po	47.60 (± 13.77)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Apneja e gjumit (tabela më poshtë) e pranishme në mënyrë të njëkohshme tek pacientët të cilët morën pjesë në studimin tonë, evidenton një nivel mesatar të PaO₂ dukshëm më të ulët krahasuar me pacientët e tjerë të cilën nuk kanë të pranishme edhe këtë sëmundje (p=0.004).

Tabela 6.5.1.12. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me apne gjumi sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Apne gjumi	Vlera mesatare PO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	75.07 (± 16.95)*	P=0.004 [¥]
	Po	68.40 (± 13.16)	
Stadi 2	Jo	69.17 (± 18.71)	
	Po	59.37 (± 14.96)	
Stadi 3	Jo	60.23 (± 15.09)	
	Po	58.53 (± 19.22)	
Stadi 4	Jo	58.36 (± 14.55)	
	Po	47.43 (± 8.57)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Shumë e rëndësishme për studimin tonë ishte edhe bashkëshoqërimi i sëmundjeve të tjera pulmonare tek pacientët me SPOK (tabela më poshtë), sepse niveli mesatar i PaO₂ në nivele mjaft të ulëta krahasuar me ata që nuk vuajnë edhe nga këto sëmundje, evidenton nivelin e lartë të dëmtimit pulmonar në këto të sëmurë me bashkëshoqërim të të paktën këtyre dy sëmundjeve (p=0.001).

Tabela 6.5.1.13. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje të tjera pulmonare sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje të tjera pulmonare	Vlera mesatare PO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	78.06 (± 15.35)*	P=0.001 [¥]
	Po	59.75 (± 12.51)	
Stadi 2	Jo	60.60 (± 17.07)	
	Po	59.38 (± 11.13)	

Stadi 3	Jo	60.67 (± 17.19)	
	Po	59.32 (± 8.77)	
Stadi 4	Jo	58.99 (± 15.75)	
	Po	56.34 (± 9.93)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinjifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

6.5.2. Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK sipas nivelit të PaCO₂

Në tabelën bashkëngjitur evidentohet insuficenca respiratore e bazuar në vlerat mesatare të PaCO₂ lidhur me stadin e SPOK-ut. Siç paraqitet në tabelë, vlera mesatare e PaCO₂ vjen në rritje të theksuar me rritjen e stadi të SPOK, pra sa më e rëndë gjendja e pacientit aq më i lartë është edhe niveli i PaCO₂ (p=0.011). Të dhënat vizuale reflektohen edhe në grafikun e mëposhtëm.

Tabela 6.5.2.1. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit në studim sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	34.56 (29.10-40.01)*	P=0.011¥
Stadi 2	39.48 (37.39-41.57)	
Stadi 3	39.39 (37.44-41.87)	
Stadi 4	43.39 (40.22-46.54)	

*Vlerat mesatare dhe intervali i konfidencës (95CI)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

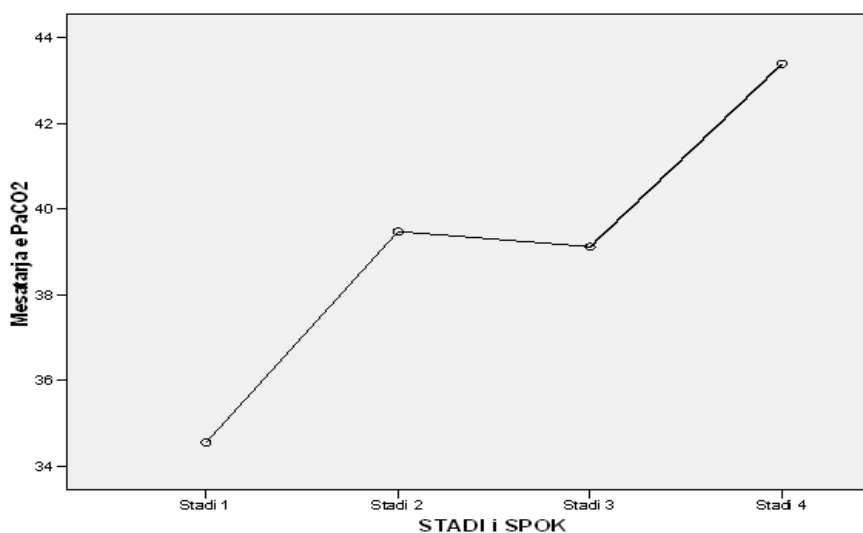


Figura 6.5.2.1. Vlerat mesatare të PaCO₂ sipas stadi të SPOK

Në mënyrë të dukshme vlerat mesatare të PaCO₂ (tabela më poshtë), janë më të larta në të gjitha stadet e sëmundjes tek pacientët që në mënyrë të njëkohshme vuajnë edhe nga sëmundje kardiale (p=0.029).

Tabela 6.5.2.2. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje kardiale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje kardiale	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	36.55 (±2.12)* 37.11 (±3.76)	P=0.029 [¥]
Stadi 2	Jo Po	39.37 (±7.34) 39.61 (±12.78)	
Stadi 3	Jo Po	38.24 (±9.49) 40.02 (±5.61)	
Stadi 4	Jo Po	41.65 (±11.84) 44.27 (±6.92)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

I njëjti trend vihet re edhe në rastin e pjesëmarrësve në studim të cilët kanë të pranishëm njëkohësisht edhe sëmundje hematologjike, ku niveli mesatar i PaCO₂ është dukshëm më i lartë tek personat e prekur në të gjitha stadet e SPOK, krahasuar me ata që nuk kanë probleme hematologjike të pranishme (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.2.3. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje hematologjike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje hematologjike	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	34.51 (±3.76)* 35.00 (±3.11)	P=0.023 [¥]
Stadi 2	Jo Po	39.36 (±9.92) 41.10 (±14.41)	
Stadi 3	Jo Po	39.38 (±8.06) 40.11 (±4.69)	
Stadi 4	Jo Po	41.98 (±8.74) 44.40 (±7.99)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Gjithashtu, diabeti kur është i pranishëm njëkohësisht me SPOK-un, paraqet nivele mjaft më të larta të PaCO₂ tek pacientët e studimit në të gjitha stadet e sëmundjes bazë krahasuar me pacientët pa diabet (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.2.4. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me diabet sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Diabet	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	33.95 (±3.71)* 37.00 (±1.41)	P=0.014 [‡]
Stadi 2	Jo Po	38.71 (±7.73) 39.67 (±10.74)	
Stadi 3	Jo Po	40.12 (±9.05) 41.54 (±8.57)	
Stadi 4	Jo Po	42.34 (±8.40) 47.63 (±9.60)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[‡]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Sëmundja renale në rastet kur shoqëron njëkohësisht SPOK-un paraqet nivel dukshëm më të lartë të PaCO₂ midis pacientëve të studimit, krahasuar me ata të cilët nuk janë diagnostikuar me këtë sëmundje së bashku me SPOK (p=0.020).

Tabela 6.5.2.5. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje renale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje renale	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	35.00 (±3.97)* 36.07 (±2.65)	P=0.020 [‡]
Stadi 2	Jo Po	39.05 (±10.05) 41.72 (±8.46)	
Stadi 3	Jo Po	38.98 (±7.90) 40.98 (±6.79)	
Stadi 4	Jo Po	41.33 (±8.92) 45.20 (±8.20)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[‡]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga ana tjetër bashkëshoqërimi i SPOK me sëmundjet gastrointestinale, evidenton që personat e prekur njëkohësisht nga këto dy sëmundje kanë nivel mesatar të PaCO₂ mjaft më të lartë krahasuar me ata që nuk kanë këtë bashkëshoqërim (tabela mëposhtë, p=0.009).

Tabela 6.5.2.6. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje gastro-intestinale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje gastro-intestinale	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	35.00 (±2.07)* 36.15 (±5.11)	P=0.009 [‡]
Stadi 2	Jo Po	39.59 (±10.52) 40.67 (±7.76)	
Stadi 3	Jo Po	38.90 (±3.46) 39.16 (±8.19)	
Stadi 4	Jo Po	43.24 (±8.85) 48.20 (±8.74)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[‡]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Tabela 6.5.2.7. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje hepatike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	Sëmundje hepatike	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	34.33 (±3.68)* 36.60 (±6.54)	P=0.033 [‡]
Stadi 2	Jo Po	39.20 (±10.20) 43.00 (±10.43)	
Stadi 3	Jo Po	39.03 (±8.03) 40.13 (±5.03)	
Stadi 4	Jo Po	43.30 (±9.48) 45.31 (±5.48)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[‡]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Pjesëmarrësit në studim të cilët në mënyrë të njëkohshme vuanin nga SPOK dhe GERD/hernia hiatale, në mënyrë sinjifikante kishin nivel mesatar më të lartë të PaCO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.2.8. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me GERD/hernie hiatale sipas stadi të SPOK

Stadi FEV ₁	GERD/hernie hiatale	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	34.30 (±3.69)*	

	Po	36.69 (± 6.61)	P=0.018 [¥]
Stadi 2	Jo	39.78 (± 10.53)	
	Po	41.70 (± 6.37)	
Stadi 3	Jo	39.21 (± 8.04)	
	Po	41.13 (± 3.78)	
Stadi 4	Jo	43.24 (± 8.85)	
	Po	48.00 (± 7.48)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga ana tjetër pjesëmarrësit në studim të cilët në mënyrë të njëkohshme vuanin nga SPOK dhe HTA, në mënyrë sinifikante kishin nivel mesatar më të lartë të PaCO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes (tabela më poshtë), krahasuar me ata që nuk vuanin nga HTA.

Tabela 6.5.2.9. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me HTA sipas stadi të SPOK

Stadi FEV1	HTA	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	38.00 (± 10.11)*	P=0.041 [¥]
	Po	39.02 (± 8.74)	
Stadi 2	Jo	39.56 (± 7.79)	
	Po	39.99 (± 11.24)	
Stadi 3	Jo	40.30 (± 6.67)	
	Po	41.55 (± 8.34)	
Stadi 4	Jo	43.20 (± 12.44)	
	Po	45.00 (± 8.74)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Pjesëmarrësit në studim të cilët në mënyrë të njëkohshme vuanin nga SPOK dhe sëmundje endokrine, në mënyrë të rëndësishme kishin nivel më të lartë mesatar të PaCO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.2.10. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje endokrine sipas stadi të SPOK

Stadi FEV1	Sëmundje endokrine	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	34.56 (± 3.54)*	P=0.039 [¥]
	Po	35.65 (± 3.98)	
Stadi 2	Jo	39.41 (± 10.22)	
	Po	39.87 (± 10.46)	
Stadi 3	Jo	36.90 (± 3.32)	

	Po	39.27 (± 8.00)	
Stadi 4	Jo	43.39 (± 8.90)	
	Po	44.55 (± 8.78)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Gjithashtu pjesëmarrësit në studim të cilët kanë bashkëshoqërim të SPOK dhe sëmundjeve neurologjike, në mënyrë të rëndësishme paraqitën nivel më të lartë mesatar të PaCO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes (tabela më poshtë).

Tabela 6.5.2.11. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje neurologjike sipas stadi të SPOK

Stadi FEV1	Sëmundje neurologjike	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	33.56 (± 3.56)*	P=0.011¥
	Po	35.88 (± 3.99)	
Stadi 2	Jo	39.55 (± 10.25)	
	Po	39.98 (± 10.50)	
Stadi 3	Jo	39.00 (± 7.80)	
	Po	39.78 (± 7.89)	
Stadi 4	Jo	43.28 (± 8.88)	
	Po	46.70 (± 8.46)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Tabela 6.5.2.12. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me apne gjumi sipas stadi të SPOK

Stadi FEV1	Apne gjumi	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo	34.29 (± 3.63)*	P=0.001¥
	Po	37.00 (± 3.54)	
Stadi 2	Jo	38.83 (± 10.06)	
	Po	46.24 (± 9.75)	
Stadi 3	Jo	38.99 (± 7.87)	
	Po	42.83 (± 5.04)	
Stadi 4	Jo	42.12 (± 7.82)	
	Po	52.90 (± 9.62)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Duhet theksuar që pjesëmarrësit në studim të cilët në mënyrë të njëkohshme vuanin nga SPOK dhe sëmundje të tjera pulmonare, në mënyrë shumë sinjifikante raportuan nivel më të lartë

mesatar të PaCO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes (tabela më poshtë) sidomos në stadin e katërt (p=0.008).

Tabela 6.5.2.13. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me sëmundje të tjera pulmonare sipas stadi të SPOK

Stadi FEV1	Sëmundje të tjera pulmonare	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Stadi 1	Jo Po	35.90 (±1.91)* 38.22 (±3.96)	P=0.008 [¥]
Stadi 2	Jo Po	39.00 (±11.12) 39.99 (±7.95)	
Stadi 3	Jo Po	38.59 (±8.41) 41.55 (±5.71)	
Stadi 4	Jo Po	41.32 (±15.01) 44.35 (±4.02)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

6.6. Impakti i inflamacionit sistemik (vlerësuar nëpërmjet PCR, D-dimerit dhe fibrinogjenit) në sëmundjet shoqëruese

Në seksionin në vazhdim paraqiten të dhëna të detajuara lidhur me shpërndarjen e PCR-së sipas të gjithë sëmundjeve shoqëruese të evidentuara tek pacientët me SPOK të përfshirë në studim.

Tabela mëposhtë raporton se midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohshme me SPOK, PCR mbi vlerat normale është në mënyrë konsistente e pranishme pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera.

Tabela 6.6.1. Shpërndarja e PCR sipas sëmundjeve shoqëruese

Ndryshori	PCR normal	PCR çrregullim	Vlera e P*
Kardiake:			
Jo	24.7 [§]	74.3	0.012
Po	21.4	78.6	
Hematologjike:			
Jo	22.4	77.6	0.021
Po	18.2	81.8	
Diabet:			
Jo	23.0	77.0	0.019
Po	18.2	81.6	

Renale:			
Jo	22.9	77.1	0.002
Po	15.8	84.2	
Gastro-intestinale:			
Jo	23.4	76.6	0.001
Po	11.1	88.9	
Hepatike:			
Jo	40.0	60.0	0.001
Po	20.4	79.6	
GERD			
Jo	23.9	76.1	<0.001
Po	0.0	100.0	
HTA:			
Jo	25.2	74.8	0.002
Po	15.8	84.2	
Endokrine:			
Jo	27.1	72.9	0.014
Po	21.0	78.8	
Neurologjike:			
Jo	22.5	77.5	0.001
Po	0.0	100.0	
Apne gjumi:			
Jo	25.2	74.8	0.012
Po	18.0	82.0	
Sëmundje të tjera pulmonare:			
Jo	26.4	73.6	0.008
Po	20.3	79.7	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit ekzakt të Fisherit

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu, tabela më poshtë evidenton se midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohshme me SPOK, D-dimer mbi vlerat normale është përgjithësisht i pranishëm pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Përveç sëmundjeve të tilla si ato hematologjike, renale, GERD, neurologjike, apnesë së gjumit dhe sëmundjeve të tjera pulmonare ku nuk u evidentua domethënie statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.

Tabela 6.6.2. Shpërndarja e D-dimerit sipas sëmundjeve shoqëruese

Ndryshori	D-dimer normal	D-dimer çrregullim	Vlera e P*
Kardiake:			
Jo	51.9§	48.1	0.002
Po	30.0	70.0	

Hematologjike:			
Jo	50.8	49.2	0.206
Po	50.0	50.0	
Diabet:			
Jo	46.0	54.0	0.043
Po	26.7	73.3	
Renale:			
Jo	49.1	50.9	0.312
Po	62.5	37.5	
Gastro-intestinale:			
Jo	57.2	47.3	0.051
Po	40.0	60.0	
Hepatike:			
Jo	53.4	46.6	0.087
Po	28.6	71.4	
GERD			
Jo	51.7	48.3	0.114
Po	42.9	57.1	
HTA:			
Jo	63.2	36.8	0.077
Po	45.7	54.3	
Endokrine:			
Jo	46.7	53.3	0.022
Po	100.0	0.0	
Neurologjike:			
Jo	50.0	50.0	0.145
Po	66.7	33.3	
Apne gjumi:			
Jo	49.2	50.8	0.221
Po	66.7	33.3	
Sëmundje të tjera pulmonare:			
Jo	56.8	43.2	0.199
Po	38.1	61.9	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit ekzakt të Fisherit

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër, tabela më poshtë pasqyron të dhënat ku midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohëshme me SPOK, fibrinogjeni mbi vlerat normale është i pranishëm në shumicën e të gjithë pacientëve me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Përfshirë sëmundje të tilla si ato gastro-intestinale, hepatike, dhe endokrine, ku nuk u evidentua sinjifikancë statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.

Tabela 6.6.3. Shpërndarja e fibrinogjenit sipas sëmundjeve shoqëruese

Ndryshori	Fibrinogjen normal	Fibrinogjen çrregullim	Vlera e P*
Kardiake:			
Jo	43.8 [§]	56.3	0.008
Po	28.1	71.9	
Hematologjike:			
Jo	40.2	59.8	0.002
Po	16.7	83.3	
Diabet:			
Jo	41.7	58.3	0.039
Po	26.3	73.7	
Renale:			
Jo	42.4	57.6	0.019
Po	9.1	90.9	
Gastro-intestinale:			
Jo	38.9	61.1	0.355
Po	37.5	62.5	
Hepatike:			
Jo	37.6	62.4	0.231
Po	50.0	50.0	
GERD			
Jo	39.8	60.2	0.045
Po	20.0	80.0	
HTA:			
Jo	34.2	65.8	0.084
Po	41.5	58.5	
Endokrine:			
Jo	39.1	60.9	0.265
Po	36.4	63.6	
Neurologjike:			
Jo	66.7	33.3	0.039
Po	38.0	62.0	
Apne gjumi:			
Jo	70.0	30.0	0.033
Po	35.5	64.5	
Sëmundje të tjera pulmonare:			
Jo	41.9	58.1	0.098
Po	31.0	69.0	

*Vlera e P (sinjifikancës statistikore) sipas testit ekzakt të Fisherit

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

6.7. Impakti i inflamacionit sistemik vlerësuar nëpërmjet PCR, fibrinogjenit dhe D-dimer-it në gravitetin e SPOK-ut

Ky seksion paraqet të dhëna të cilat kanë të bëjnë me impaktin e inflamacionit sistemik vlerësuar nëpërmjet PCR, fibrinogjen dhe D-dimer në gravitetin e SPOK-ut (lidhja mes PCR dhe stadet sipas FEV1) dhe (lidhja mes PCR dhe PaO₂, PaCO₂).

Në mënyrë shumë të rëndësishme PCR në vlera jo normale është më e rritur në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela më poshtë).

Tabela 6.7.1. Shpërndarja e PCR sipas stadeve të FEV1

Stadi FEV1	PCR Normal	PCR Çrregullim	Vlera e P*
Stadi 1	40.0 [§]	60.0	P=0.010 [¥]
Stadi 2	22.6	77.4	
Stadi 3	16.7	83.3	
Stadi 4	20.4	79.6	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu vihet re se në mënyrë shumë sinjifikante D-dimer në vlera jo normale është mjaft më i rritur në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela më poshtë).

Tabela 6.7.2. Shpërndarja e D-dimerit sipas stadeve të FEV1

Stadi FEV1	D-dimer Normal	D-dimer Çrregullim	Vlera e P*
Stadi 1	33.3 [§]	66.7	P=0.022 [¥]
Stadi 2	40.9	59.1	
Stadi 3	42.1	57.9	
Stadi 4	35.0	65.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër, raportohet që në mënyrë shumë të rëndësishme fibrinogjeni në vlera jo normale është shumë më i pranishëm në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela më poshtë).

Tabela 6.7.3. Shpërndarja e fibrinogjenit sipas stadeve të FEV1

Stadi FEV1	Fibrinogjen normal	Fibrinogjen çrregullim	Vlera e P*
Stadi 1	25.0 [§]	75.0	
Stadi 2	45.0	55.0	

Stadi 3	31.1	68.9	P=0.018 [¥]
Stadi 4	30.0	70.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Duhet theksuar që vlerat mesatare të PaO₂ në pacientët e përfshirë në studim sipas vlerave të PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të ulura midis pacientëve të cilët kishin të çrregulluara këto faktorë, përveç rastit të D-dimmer i cili nuk paraqiti lidhje sinjifikante statistikore me vlerën mesatare të PaO₂ (tabela më poshtë, p=0.110).

Tabela 6.7.4. Lidhja mes PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit me PaO₂ në pacientët e përfshirë në studim

Ndryshori	Vlera mesatare PaO ₂	Vlera e P-së
PCR: Normale Çrregulluar	62.17 (±19.09)* 60.29 (±14.28)	P=0.021 [¥]
D-dimer: Normale Çrregulluar	60.09 (±12.77) * 61.35 (±11.76)	P=0.110 [¥]
Fibrinogjeni: Normale Çrregulluar	66.35 (±12.23) * 58.65 (±15.88)	P=0.010 [¥]

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit T të studentit

Gjithashtu evidentohet që vlerat mesatare të PaCO₂ në pacientët e përfshirë në studim sipas vlerave të PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të larta midis pacientëve të cilët kishin çrregullim të këtyre faktorëve, përveç rastit të D-dimmer i cili nuk paraqiti lidhje sinjifikante statistikore me vlerën mesatare të PaCO₂ (tabela më poshtë, p=0.158).

Tabela 6.7.5. Lidhja mes PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit me PaCO₂ në pacientët e përfshirë në studim

Ndryshori	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
PCR: Normale Çrregulluar	39.57 (±7.44)* 41.60 (±9.67)	P=0.036 [¥]
D-dimer: Normale Çrregulluar	40.32 (±14.67) * 36.89 (±8.11)	P=0.158 [¥]
Fibrinogjeni: Normale	38.68 (±8.82) *	P=0.024 [¥]

Çrregulluar	43.04 (± 10.82)	
-------------	-----------------------	--

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit T të studentit

6.8. Lidhjet midis fenotipit emfizematoz të SPOK-ut dhe sëmundjeve të ndryshme shoqëruese

Tabela më poshtë na jep të dhëna mbi lidhjen e njëkohshme mes emfizemës pulmonare dhe treguesit të masës trupore (BMI) tek subjektet e përfshira në studim nga ku evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në rreth 74% të subjekteve me BMI normal krahasuar me ata mbipeshë dhe obezë ($p=0.002$).

Tabela 6.8.1. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe BMI në pacientët e përfshirë në studim

BMI	Pa emfizemë	Emfizemë e theksuar	Vlera e P*
Normal	26.3 [§]	73.8	P=0.002 [¥]
Mbipeshë	50.0	50.0	
Obezë	53.6	46.4	

*Vlera e P (sinifikancës statistikore) sipas testit Hi Katror

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër tabela më poshtë na jep detaje mbi lidhjen e njëkohshme mes emfizemës pulmonare dhe sindromës metabolike tek subjektet e përfshira në studim ku rezulton që emfizema e theksuar ishte e pranishme në rreth 40% të subjekteve me sindromë metabolik krahasuar me 62% të atyre pa sindromë metabolike ($p=0.039$).

Tabela 6.8.2. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe sindromit metabolik në pacientët e përfshirë në studim

Sindromi metabolik	Pa emfizemë	Emfizemë e theksuar	Vlera e P*
Jo	38.2 [§]	61.8	P=0.039 [¥]
Po	60.0	40.0	

*Vlera e P (sinifikancës statistikore) sipas testit Hi Katror

§Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu tabela më poshtë na jep detaje mbi lidhjen e njëkohshme mes emfizemës pulmonare dhe bronhektazisë tek subjektet e përfshira në studim ku evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në 65.5% të subjekteve me bronhektazi krahasuar me 56.3% të atyre pa bronhektazi ($p=0.047$).

Tabela 6.8.3. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe bronhektazisë në pacientët e përfshirë në studim

Bronhektazi	Pa emfizemë	Emfizemë e theksuar	Vlera e P*
Jo	43.7 [§]	56.3	P=0.047 [¥]
Po	34.5	65.5	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Duhet theksuar që tabela më poshtë e cila na jep detaje mbi lidhjen e njëkohshme mes emfizemës pulmonare dhe bronhektazisë tek subjektet e përfshira në studim, në mënyrë shumë sinjifikante evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në 76.3% të subjekteve me HTP krahasuar me 54.6% të atyre pa HTP (p=0.011).

Tabela 6.8.4. Lidhja mes pranisë së emfizemës dhe HTP në pacientët e përfshirë në studim

HTP	Pa emfizemë	Emfizemë e theksuar	Vlera e P*
Jo	45.4 [§]	54.6	P=0.011 [¥]
Po	23.7	76.3	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Bazuar në analizimin e njëkohshëm midis vlerave të PCR, fibrozës pulmonare (CPFE) dhe pranisë së emfizemës pulmonare (tabela më poshtë), raportohet që mes atyre pacientëve me PCR mbi vlerat normale 77.4% e tyre kanë emfizemë të rëndë (p=0.026).

Tabela 6.8.5. Lidhja mes emfizemës tek pjesëmarrësit me PCR sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

PCR	CPFE	Pa emfizemë të theksuar	Emfizemë e theksuar	Vlera e P-së
Normal	Jo	41.2 [§]	58.8	P=0.047*
	Po	0.0	100.0	
Çrregulluar	Jo	43.7	56.3	P=0.026
	Po	22.6	77.4	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit ekzakt të Fisherit

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu (tabela më poshtë) evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ tek pacientët me emfizemë të rëndë dhe fibrozë pulmonare, janë dukshëm më të ulëta krahasuar me pacientët e tjerë (p=0.002).

Tabela 6.8.6. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me emfizemë sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

Emfizema	CPFE	Vlera mesatare PaO ₂	Vlera e P-së
Pa emfizemë të theksuar	Jo Po	66.57 (±16.84)* 60.16 (±18.36)	P=0.002 [¥]
Emfizemë e theksuar	Jo Po	61.27 (±15.35) 56.38 (±10.96)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga ana tjetër (tabela më poshtë) evidentohet që vlerat mesatare të PaCO₂ tek pacientët me emfizemë të rëndë dhe fibrozë pulmonare, janë në mënyrë të rëndësishme më të larta krahasuar me pacientët e tjerë (p=0.014).

Tabela 6.8.7. Vlerat mesatare të PaCO₂ tek pjesëmarrësit me emfizemë sipas pranisë së fibrozës (CPFE)

Emfizema	CPFE	Vlera mesatare PaCO ₂	Vlera e P-së
Pa emfizemë të theksuar	Jo Po	37.86 (±8.84)* 40.88 (±4.53)	P=0.014 [¥]
Emfizemë e theksuar	Jo Po	38.01 (±9.02) 43.12 (±9.08)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

[¥]Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

6.9. Lidhja e inflamacionit sistematik dhe gravitetit të SPOK-ut me parametrat e gjakut dhe bronhektazinë

Lidhur me numrin mesatar të eritrociteve dhe të trombociteve sipas stadi të SPOK (tabela më poshtë), rezulton që nuk ka ndryshim të rëndësishëm midis numrit mesatar të eritrociteve dhe stadi të SPOK (p=0.054) por në rastin e numrit mesatar të trombociteve sipas stadi të sëmundjes bazë, evidentohet një lidhje e rëndësishme statistikore mes tyre (p=0.031).

Tabela 6.9.1. Numri mesatar i eritrociteve dhe trombociteve tek pjesëmarrësit sipas stadi FEV1

Ndryshori	Numri mesatar i eritrociteve (milionë)	Vlera e P-së	Numri mesatar i trombociteve	Vlera e P-së
STADI FEV1:				
1	4.47 (±3.39)	P=0.054	226.80 (±89.69)	P=0.031
2	5.33 (±5.69)		239.96 (±88.50)	

3	5.31 (± 4.54)		256.80 (± 111.52)	
4	6.47 (± 8.29)		236.87 (± 80.66)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥ Vlera e sinifikancës statistikore sipas testit T të studentit

Gjithashtu (tabela më poshtë) evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, janë dukshëm më të ulëta krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001).

Tabela 6.9.2. Vlerat mesatare të PaO₂ tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

PCR	Bronhektazi	Vlera mesatare PaO ₂	Vlera e P-së
Normal	Jo Po	61.07 (± 16.95)* 65.26 (± 24.95)	P<0.001¥
Çrregullim	Jo Po	60.83 (± 14.73) 59.08 (± 13.29)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga ana tjetër (tabela më poshtë) evidentohet që vlera mesatare e eritrociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është dukshëm më e ulët krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001).

Tabela 6.9.3. Vlera mesatare e eritrociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

PCR	Bronhektazi	Vlera mesatare eritrociteve (milione)	Vlera e P-së
Normal	Jo Po	5.51 (± 5.56)* 4.85 (± 2.69)	P<0.001¥
Çrregullim	Jo Po	5.71 (± 6.33) 4.66 (± 2.66)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Gjithashtu (tabela më poshtë) evidentohet që vlera mesatare e trombociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është shumë më e lartë krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001).

Tabela 6.9.4. Vlera mesatare e trombociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

PCR	Bronhektazi	Vlera mesatare trombociteve	Vlera e P-së
Normal	Jo	225.61 (± 66.16)*	

	Po	245.60 (± 88.99)	P<0.001 [¥]
Çrregullim	Jo	249.95 (± 94.81)	
	Po	260.32 (± 115.64)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Nga tabela më poshtë raportohet që vlera mesatare e leukociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është në mënyrë të rëndësishme më e lartë krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001).

Tabela 6.9.5. Vlera mesatare e leukociteve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

PCR	Bronhektazi	Vlera mesatare leukociteve	Vlera e P-së
Normal	Jo	13.29 (± 16.32)*	P<0.001 [¥]
	Po	14.58 (± 27.83)	
Çrregullim	Jo	12.71 (± 9.77)	
	Po	15.74 (± 10.09)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

Në vazhdim, nga tabela më poshtë vihet re që vlera mesatare e neutrofileve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është në mënyrë sinifikante më e lartë krahasuar me pacientët e tjerë (p=0.004).

Tabela 6.9.6. Vlera mesatare e neutrofileve tek pjesëmarrësit me bronhektazi sipas PCR

PCR	Bronhektazi	Vlera mesatare neutrofileve	Vlera e P-së
Normal	Jo	66.91 (± 16.88)*	P=0.004 [¥]
	Po	68.81 (± 11.03)	
Çrregullim	Jo	71.78 (± 10.73)	
	Po	75.16 (± 12.44)	

*Vlerat mesatare dhe devijacioni standard (SD)

¥Vlera e sinifikancës statistikore sipas Modelit Linear të Përgjithshëm

6.10. Lidhja e profesionit me sëmundjet shoqëruese dhe fenotipin e SPOK-ut

Duhet theksuar, që profesionet me risk për SPOK (tabela më poshtë) ku mund të përmendim minatorët, punonjësit e metalurgjikut, të furrave të bukës, etj., në mënyrë shumë sinifikante kanë më të pranishme bronhektazinë krahasuar me profesionet e tjera, që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK (p=0.007).

Tabela 6.10.1. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe bronhektazisë në pacientët e përfshirë në studim

Bronhektazi	Profesione pa risk për SPOK	Profesione në risk për SPOK	Vlera e P*
Jo	31.1 [§]	68.9	P=0.007 [¥]
Po	34.5	65.5	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Gjithashtu profesionet me risk për SPOK (tabela më poshtë) në mënyrë shumë sinjifikante kanë më shumë të pranishme sëmundje kardiale, krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK (p=0.004).

Tabela 6.10.2. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe sëmundjeve kardiale në pacientët e përfshirë në studim

Sëmundje kardiale	Profesione pa risk për SPOK	Profesione në risk për SPOK	Vlera e P*
Jo	32.6 [§]	67.4	P=0.004 [¥]
Po	31.7	68.3	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Nga ana tjetër profesionet me risk për SPOK (tabela më poshtë) në mënyrë mjaft të rëndësishme kanë më shumë të pranishme sindromën metabolike krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK (p=0.015).

Tabela 6.10.3. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe sindromit metabolik në pacientët e përfshirë në studim

Sindroma metabolike	Profesione pa risk për SPOK	Profesione në risk për SPOK	Vlera e P*
Jo	30.3 [§]	69.7	P=0.015 [¥]
Po	44.0	56.0	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

E njëjta situatë paraqitet në profesionet me risk për SPOK (tabela më poshtë) të cilat në mënyrë sinjifikante kanë më shumë të pranishme emfizemën pulmonare krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK (p=0.021).

Tabela 6.10.4. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe emfizemës në pacientët e përfshirë në studim

Emfizema	Profesione pa risk për SPOK	Profesione në risk për SPOK	Vlera e P*
Jo	29.5 [§]	70.5	P=0.021 [¥]
Po	33.9	66.1	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

Së fundmi, profesionet me risk për SPOK (tabela më poshtë) në mënyrë shumë sinjifikante kanë më shumë të pranishme HTP, krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK (p=0.010).

Tabela 6.10.5. Lidhja mes profesioneve në risk për SPOK dhe HTP në pacientët e përfshirë në studim

HTP	Profesione pa risk për SPOK	Profesione në risk për SPOK	Vlera e P*
Jo	32.9 [§]	67.1	P=0.010 [¥]
Po	28.9	71.1	

*Vlera e P (sinjifikansës statistikore) sipas testit Hi Katror

[§]Përqindjet përkatëse sipas rreshtave

7. DISKUTIM

7.1. Shpërndarja e karakteristikave demografike, antropometrike dhe të stilit të jetesës e pjesëmarrësve në studim

SPOK është një sëmundje heterogjene që prek të dyja sekset dhe zhvillimi i saj varet si nga faktorët e brendshëm gjenetikë të hostit, por sidomos nga faktorët e jashtëm mjedisorë, të lidhura me vese apo me mjedisin e punës dhe të jetesës. [2,6]

Gjithashtu SPOK është një sëmundje e moshës mbi 40 vjet, [1] kështu edhe në studimin tonë rreth 64% e subjekteve ishin në moshën 65 vjeç e lart, gjë që tregon se SPOK është një sëmundje e moshës së shkuar, vetëm 4% e tyre ishin femra, më pak se në popullata të tjera, pasi duhanpirja tek femrat e moshës mbi 40 vjet nuk ka qënë e përhapur si tek femrat në vendet e tjera të botës, por edhe ekspozimi i femrave ndaj faktorëve okupacionalë të riskut është më i vogël në vendin tonë, por kjo varet edhe nga numri i rasteve të marrë në studim.

Pothuajse 71% ishin me vendbanim në zonë urbane. Kjo tregon që SPOK përveç duhanpirjes ka faktor të tjerë risku si ndotjen e mjedisit, por edhe ata që merren me profesionet në risk janë më tepër banorë të qyteteve.[289,290]

Përsa i përket profesionit, në studimin tonë, u evidentua që 68% e të sëmurëve kishin, ose kishin patur në të shkuarën, profesione të tilla si metalurgë, minatorë, furrëtarë, gjë që tregon se faktorët e rrezikut për SPOK janë edhe faktorët e ndotjes në terren për shkak të profesionit.

Pothuajse 96% e pjesëmarrësve në studim ishin duhanpirës. Kjo tregon se faktori riskant kryesor është konsumi i duhanit, sikundër dihet që të sëmurët me SPOK mbi 90 % e tyre janë duhanpirës.[21,22] Bazuar në numrin mesatar të cigareve të konsumuara në ditë, evidentohet që në mënyrë të rëndësishme është më i lartë në grup-moshën deri 64 vjeç (32.6) dhe shumë më i lartë tek meshkujt krahasuar me femrat (32.2 vs. 20.0 respektivisht). Nga ana tjetër në mënyrë sinjifikante numri i viteve të duhanpirjes ishte më i lartë në grup-moshën 65 vjeç e lart dhe tek meshkujt. Kjo tregon ekspozimin e gjatë ndaj faktorit kryesor të riskut që është duhani.

Konsumi i alkoolit u vu re në 71 % të rasteve. Kjo mund të shpjegohet me numrin e lartë të duhanpirësve të cilët konsumojnë edhe alkool. Alkooli nuk njihet si faktor risku i drejtpërdrejtë për SPOK, por ndikon në kequshqyerje, [28] mbi sëmundjet si e tjera shoqëruese, dhe si faktor risku për mbiinfeksione të cilat janë një nga shkaktarët kryesorë në ekzacerbimive të SPOK.[235]

7.2. Shpërndarja e ankesave dhe llojit të tyre, gjëndjes së përgjithshme dhe kohës së fillimit të ankesave, tek pjesëmarrësit në studim

Nga ankesat që kanë shfaqur pacientët të cilët u përfshinë në studim evidentohet kolla (94%), dispneja e efortit (92.5%), lodhja (94%) dhe sputumi (84%) si ankesat më të shpeshta, ndërkohë që, çrregullimi i vetëdijes dhe cianoza ishin shenjat më pak të raportuara për pacientët (1.1 % vs.10.2% përkatësisht). Në fakt simptomat më të shpeshta në SPOK janë kolla, dispnea e sputumi dhe lodhja, [6] më pak dhimbja e gjoksit e raportuar si 55% . Nga këta të sëmurë, 32.6% kishin insuficiencë respiratore dhe tek 41.6% e tyre janë hasur vlera jonormale të TA (tensionit arterial)

Në përgjithësi, gjëndja e përgjithshme e pacientëve pjesëmarrës në studim ishte mesatare në 64% të rasteve dhe vetëm 17% e tyre u paraqitën në gjëndje të rëndë shëndetësore. Nga ana tjetër, rreth 29% e pacientëve referuan që koha e fillimit të ankesave ishte më pak se 6 muaj, 12.6% e tyre mbi një vit dhe vetëm 5.5% raportuan që këto ankesa kanë filluar mbi 10 vite më parë.

Përsa i përket numrit të riakutizimeve në vit, ishte pothuajse i njëjtë për të dy grup-moshat dhe sipas gjinisë, pa ndonjë diferencë të rëndësishme statistikore, si edhe në rastin e numrit të mëparshëm të shtrimeve dhe numrit mesatar të shtrimeve në vit të pacientëve të përfshirë në studim.

Ndërkohë, bazuar në stadet SPOK-ut sipas GOLD-it, bazuar në vlerat e FEV1, sipas spirometrisë, vihet re që, në mënyrë sinjifikante, numri i riakutizimeve është më i lartë në stadin e 4-t, krahasuar me stadet e tjera, gjithashtu ky trend vihet re edhe për numrin e mëparshëm të shtrimeve, si edhe për numrin e shtrimeve në vit. Pra, në studimin tonë rezulton se ka një sinjifikancë statistikore midis numrit të riakutizimeve, numrit të shtrimeve në spital dhe numrit të shtrimeve në vit, me severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit, ka një korrelacion invers midis FEV1 dhe numrit të riakutizimeve dhe shtrimeve në spital. Gjithashtu edhe ditëqëndrimi në spital është i varur nga severiteti i kufizimit fluksit të ajrit, thënë ndryshe nga shkalla e obstrukcionit bronkial sipas GOLD bazuar në vlerat e FEV1. [296]

7.3. Shpërndarja e sëmundjeve shoqëruese dhe llojit të tyre, lidhjes së stadi të SPOK me numrin e njëkohshëm të sëmundjeve shoqëruese tek pjesëmarrësit në studim

Siç vërehet në tabelën 6.3.1. evidentohet që sëmundjet kardiale (53%), hipertensioni arterial (66%), sëmundje të tjera pulmonare (28%), bronhektazia, (28%) hipertensioni pulmonar (20%), sëmundja e diabetit, (19.5%) sëmundjet gastrointestinale (11,6 %) dhe kryesisht GERD dhe hernie hiatale, (7,9%) sindromi metabolik dhe sëmundjet renale kronike ishin sëmundjet shoqëruese më të shpeshta tek pacientët tanë në studim. Nga ana tjetër sëmundje të tilla si katarakti dhe depresioni nuk u evidentuan në asnjë rast, kjo edhe si pasojë e mungesës së kapaciteteve diagnostikuese në klinikën tonë.

Studimet e ndryshme kanë rezultuar në konkluzione të ndryshme përse i përket sëmundjeve të veçanta, por në përgjithësi, sëmundjet shoqëruese më të zakonshme që shoqërojnë SPOK-un përfshijnë sëmundjet kardiovaskulare[294], diabetin mellitus tip 2[295], çrregullimet metabolike, osteoporozën, mosfunksionimin e muskujve skeletikë, ankthin dhe depresionin, dëmtimet njohëse, sëmundjet gastrointestinale dhe sëmundje të tjera pulmonare si astma, bronhektazia, fibroza pulmonare dhe kanceri i mushkërive.[59,288]

Bazuar në bashkëshoqërimin e disa sëmundjeve njëherësh dhe stadit të SPOK, bazuar në spiromeri në vlerat e FEV₁ sipas GOLD, u evidentua që rreth 36% e pacientëve me dy sëmundje shoqëruese janë në stadin e dytë të SPOK dhe 53% e tyre në stadin e tretë, 40% e tyre kanë nga tre sëmundje shoqëruese në stadin e dytë dhe të tretë të SPOK, ndërsa 31% e pacientëve kanë vetëm një sëmundje shoqëruese në stadin e dytë të SPOK dhe 44.4% e tyre përfshihen në stadin e tretë. Nga ana tjetër, vetëm një pacient në stadin e tretë të SPOK ka gjashtë sëmundje shoqëruese dhe një pacient në stadin e dytë të SPOK ka në mënyrë të njëkohshme shtatë sëmundje shoqëruese. Pra, nga tabela duket qartë, se pacientët të cilët kanë dy ose tre sëmundje shoqëruese njëkohësisht, përbëjnë përqindjen më të madhe krahasuar me pacientët me më pak apo me më shumë sëmundje bashkëshoqëruese.

Në fakt, studimet e shumta kanë treguar se sëmundjet shoqëruese gjenden në pjesën më të madhe të të sëmurëve me SPOK. Në studimin vëzhgues të Vanfleteren et al. me 213 pacientë me SPOK, pothuajse të gjithë pjesëmarrësit (97.7%) u raportuan se kishin një ose më shumë sëmundje shoqëruese dhe pothuajse 54% e tyre kishin të paktën katër sëmundje shoqëruese [287]. Gjithashtu, pacientët me SPOK paraqiten me kombinime sëmundjesh shoqëruese, të cilat priren të grumbullohen më shpesh së bashku, në formën e grupimeve të veçanta apo “clusters” [287].

7.4. Lidhja midis stadit të SPOK dhe sëmundjeve kryesore

Në tabelën 6.4.1 paraqitet lidhja midis sëmundjeve kardiake dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet që në mënyrë sinjifikante, shpeshtësia e sëmundjeve kardiake vjen duke u rritur në stadet e avancuara të kufizimit të fluksit të ajrit të SPOK-ut ($p=0.007$). Pra FEV₁ ka një korrelacion invers me sëmundjet kardiovaskulare, madje FEV₁ konsiderohet si markues i severitetit të sëmundjeve kardiovaskulare. Studime kohorte të ndryshme kanë treguar që FEV₁ është një faktor risku sinjifikant për sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë, për arsye kardiovaskulare pavarësisht nga pirja e duhanit [88,89].

Në tabelën 6.4.2 jepet në detaje lidhja midis diabetit dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat raportohet që nuk ka ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së diabetit në stadet e avancuara të SPOK, ($p=0.073$). Në fakt, u vu re që, diabeti është i shpeshtë në SPOK në 1/5 e rasteve, por nuk u vu re ndonjë sinjifikancë statistikore lidhur me severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit. Në fakt, shpesh në studimet e popullatave diabeti shoqërohet me rënie të kapacitetit vital, me një patern restriktiv, pas korrigjimit për duhanpirje dhe faktorëve të tjerë konfondues. [141]

Mekanizmat përgjegjës përfshijnë inflamacionin e shtuar, efektet e obezitetit mbi komplaincën pulmonare dhe jo vetëm.[142]

Në tabelën 6.4.3. raportohet lidhja midis HTA dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Në studimin tonë u vu re që sëmundja më e shpeshtë bashkëshoqëruese është HTA me 66 % të rasteve. Në fakt hipertensioni arterial raportohet në 40–60% të pacientëve me SPOK. [105] Nga të dhënat në studimin tonë evidentohet që, në mënyrë shumë sinjifikante shpeshtësia e HTA vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK ($p=0.004$). Pra, vihet re një korrelacion i fortë i HTA me severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit. Në studime kohorte të bazuara në popullata mbi shëndetin kardiovaskular, prevalenca e hipertensionit ishte 34% në subjekte normale, por në pacientët me SPOK u gjet 40% në stadin I sipas GOLD, 44% në stadin II të GOLD, 51 % në stadin III dhe IV sipas GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). [105]

Në tabelën 6.4.4 jepet në detaje lidhja midis bronhektazisë dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat evidentohet një rritje e lehtë e shpeshtësisë së bronhektazisë nga stadi 1 në stadin 4, por që nuk paraqet ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së bronhektazisë në stadet e avancuara të SPOK ($p=0.052$). Në fakt sipas studimeve të bëra me numër të madh pacientësh me SPOK si në rastin e Patel et al [114] kanë treguar sinjifikancë statistikore dhe kanë dalë në përfundimin që bronhektazia rritej me keqësimin e severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit gjatë zhvillimit të sëmundjes. Studimi i Patel et al. sugjeroi se SPOK mund të jetë faktor risku për bronhektazi dhe këta pacientë mund të përfaqësojnë një fenotip më vete.[114]

Gjithashtu në tabelën 6.4.5 jepet në detaje lidhja midis sëmundjeve të tjera pulmonare dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat nuk evidentohet ndonjë rritje e shpeshtësisë së sëmundjeve të tjera pulmonare nga stadi 1 në stadin 4, prandaj nuk paraqet ndryshim të rëndësishëm të shpeshtësisë së sëmundjeve të tjera pulmonare në stadet e avancuara të SPOK-ut. ($p=0.072$). Prania e sëmundjeve të tjera pulmonare nuk pati ndonjë lidhje me shkallën e gravitetit të obstruksionit bronkial.

Në 6.4.6 tregohet lidhja midis sindromit metabolik dhe stadeve të SPOK. Nga të dhënat evidentohet që në mënyrë sinjifikante shpeshtësia e sindromit metabolik vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK (stadi 3 dhe stadi 4) ($p=0.032$), pra me shtimin e severitetit të fluksit të ajrit u vu re që sindromi metabolik ishte më i shpeshtë. Nga ana tjetër, nga studimet është vënë re se korrelacioni i BMI me volumet statike të matura në pletismografi është i pavarur nga severiteti i SPOK [126]. Megjithatë rritja e BMI është gjetur të shoqërohet me një rritje të raportit FEV1/FVC veçanërisht në pacientët me formë të rëndë dhe shumë të rëndë të sëmundjes.[126]

Në tabelën 6.4.7 tregohet lidhja midis hipertensionit pulmonar (HTP) dhe stadeve të sëmundjes bazë (SPOK). Nga të dhënat duket qartë, që në mënyrë sinjifikante, shpeshtësia e HTP vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK ($p=0.024$). Me shtimin e severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit rritet edhe mundësia për hipertension pulmonar dhe hipertensioni pulmonar shoqërohet me një FEV1 më të ulët dhe hipoksi më të rëndë. Edhe nga të dhënat e literaturës [146] hipertensioni pulmonar shoqërohet me një FEV1 prebronkodilatator më të ulët dhe hipoksi më të rëndë.

7.5. Efekti i sëmundjeve shoqëruese në gravitetin e SPOK nëpërmjet PaO₂ dhe PaCO₂, në total dhe sipas stadeve

Sëmundjet shoqëruese mund të çojnë në përparimin e sëmundjes pulmonare obstruktive kronike dhe për këtë arsye luajnë një rol të rëndësishëm në prognozën e saj. [297]

Në fig. 6.5.1.1 paraqitet insuficienca respiratore e bazuar në vlerat mesatare të PaO₂, lidhur me stadin e SPOK-ut. Siç paraqitet edhe nga grafiku, vlera mesatare e PaO₂ vjen në rënie të theksuar me rritjen e stadi të SPOK-ut, pra sa më i rëndë obstrukcioni bronkial, aq më i ulët është edhe PaO₂. Pra, instalimi i insuficiencës respiratore shkon në lidhje paralele me thellimin e obstrukcionit bronkial

Në tabelën 6.5.1.2 evidentohet që me rritjen e stadi të sëmundjes (SPOK), ulen në mënyrë sinjifikante vlerat e PaO₂ në pacientët me sëmundje kardiovaskulare, në krahasim me rastet pa sëmundje vaskulare, për të njëjtin nivel obstrukcioni, pra sëmundjet kardiovaskulare kanë një ndikim të drejtpërdrejtë në rëndimin e hipoksisë dhe insuficiencës respiratore. Në rastin e insuficiencës kardiake, efekti më i rëndësishëm pulmonar është rritja e presionit kapilar pulmonar, kongjestioni pulmonar dhe edema interstiale e peribronkiale. Kjo çon në një rënie të kapacitetit të difuzionit dhe nxit rimodelimin e shtratit vaskular pulmonar e hipertrofi të murit arteriolar pulmonar dhe thellim të hipoksisë dhe insuficiencës respiratore[100].

Në tabelën 6.5.1.3 vihet re se pacientët të cilët kanë probleme hematologjike, me rritjen e stadi të sëmundjes bazë përballen edhe me uljen e theksuar të PaO₂ (p=0.020).

Në tabelën 6.5.1.4 vihet re se ulja e nivelit të PaO₂ është shumë e evidente në rastin e të sëmurëve me diabet, me përparimin e stadi të SPOK-ut, ku vihet re diferencë e madhe nga stadi 1 (68.1mmHg) me stadin 4 (54.6mmHg). Pra, në rastet e të sëmurëve me SPOK dhe diabet u vu re që insuficienca respiratore (hipoksia) thellohej më tepër në krahasim me të sëmurët pa diabet, për të njëjtin nivel obstrukcioni. Kjo mendohet se spjegohet me dëmtimin e kapacitetit të difuzionit i cili është i reduktuar në njerëzit me diabet dhe akoma më tepër tek ata me komplikacione mikrovaskulare.[143]

Në tabelën 6.5.1.5 evidentohet se pacientët me SPOK që janë të prekur nga sëmundjet e veshkave paraqesin nivel të PaO₂ të ulët ndjeshëm, nga stadi 1 në stadin 4 të SPOK, për të njëjtin nivel obstrukcioni. (69.8 vs. 34.7 respektivisht, p=0.002). Kjo tregoi që sëmundjet e veshkave kanë impakt direkt në rëndimin e insuficiencës respiratore hipoksemike.[206] Nga ana tjetër hipoksia [210] dhe hiperkapnia [211] dëmtojnë veshkat me disa mekanizma duke rënduar sëmundjet renale kronike dhe insuficiencën renale.

Ulja e nivelit të PaO₂, në rastin e pacientëve që vuajnë nga sëmundje gastro-intestinale është e ndjeshme, me ndryshim të rëndësishëm statistikor nga stadi 1 i sëmundjes (PaO₂=71.1mmHg) në stadin 4 të sëmundjes (PaO₂=57.0mmHg), po ashtu edhe me sëmundjet hepatike, vlerat mesatare të PaO₂ ulen në mënyrë sinjifikante në të gjitha stadet sipas FEV₁ tek pjesëmarrësit në studim që kanë bashkëshoqërim me to. (tabelat 6.5.1.6 dhe 6.5.1.7)

Gjithashtu edhe në rastin kur pjesëmarrësit në studim vuajnë edhe nga GERD, (tabela 6.5.1.8) vlerat mesatare të PaO₂ janë sistematikisht më të ulura pothuajse në të gjitha stadet e obstruksionit sipas FEV₁. Mekanizma të mundshëm në këtë rast mund të jenë mikroaspirimi i përmbajtjes likuidiene e gazoze në traktin e poshtëm respirator, reflekset vagovagale nga ezofagu tek rrugët ajrore, dhe një çrregullim funksional autonomik i sfinkterit të poshtëm ezofageal. [68]

Në tabelën 6.5.1.9 vihet re se vlerat mesatare të PaO₂, janë shumë më të ulura midis personave që vuajnë nga HTA midis pacientëve të përfshirë në studim, sidomos tek ata me stadin e katërt sipas FEV₁ (p=0.001). Hipoksemia kishte një korrelacion të fortë me HTA për të njëjtin nivel obstruksioni. Mendohet që nivelet e rritura të angiotenzines –II në pulmone janë të lidhura me një rënie të shkëmbimit të gazeve në membranën alveolokapilare dhe rritje të të djave, të inflamacionit pulmonar dhe vazokonstriksionit pulmonar. [104]

Edhe në rastin e pjesëmarrësve në studim të cilët vuajnë njëkohësisht nga sëmundje të tjera endokrine, evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ janë në mënyrë të theksuar më të ulura në të gjitha stadet sipas FEV₁ (tabela 6.5.1.10)

Në tabelën 6.5.1.11 vihet re se pjesëmarrësit në studim të cilët kanë bashkëshoqërim të SPOK-ut me sëmundjet neurologjike, në mënyrë të rëndësishme paraqitën nivel më të ulët mesatar të PaO₂ në të gjitha stadet e sëmundjes.

Apneja obstruktive e gjumit (tabela 6.5.1.12) e pranishme në mënyrë të njëkohshme tek pacientët të cilët morën pjesë në studimin tonë, evidenton një nivel mesatar të PaO₂ dukshëm më të ulët krahasuar me pacientët e tjerë, të cilët nuk kanë të pranishme edhe këtë sëmundje (p=0.004). Apnea kishte korrelacion të fortë me hipoksinë, në krahasim me rastet pa apne obstruktive të gjumit për të njëjtin nivel obstruksioni. Në fakt, kombinimi i apnesë obstruktive të gjumit me SPOK pasohet nga dëmtimi i cilësisë së gjumit, rëndimi i hipoksisë dhe rënie më e theksuar e saturimeve të oksigjenit gjatë natës, hiperkapnia më e shpeshtë gjatë ditës dhe prania më e shpeshtë e hipertensionit pulmonar dhe insuficiencës kardiake të djathtë se në pacientët vetëm me SPOK por pa apne obstruktive të gjumit apo pacientët vetëm me apne obstruktive të gjumit, por pa SPOK. [177]

Të gjitha sëmundjet e marra në studim kishin korrelacion domethenës në thellimin e insuficiencës hiperkapnike dhe rritjen e niveleve të CO₂ në gjak.

7.6. Impakti i inflamacionit sistemik (nëpërmjet PCR, D-dimerit dhe fibrinogjenit) në sëmundjet shoqëruese

Tabela 6.6.1 raporton se midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohshme me SPOK, PCR mbi vlerat normale është në mënyrë konsistente e pranishme pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërimi midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera.

Tabela 6.6.2 evidenton se midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohshme me SPOK, D-dimer mbi vlerat normale është përgjithësisht i pranishëm pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Përveç sëmundjeve të tilla si ato hematologjike, renale, GERD, neurologjike, apnesë së gjumit dhe sëmundjeve të tjera pulmonare ku nuk u evidentua domethënie statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.

Nga ana tjetër, tabela 6.6.3 pasqyron të dhënat ku midis pacientëve me sëmundje shoqëruese në mënyrë të njëkohshme me SPOK, fibrinogjeni mbi vlerat normale është i pranishëm në shumicën e të gjithë pacientëve me sëmundje shoqëruese, dhe në pjesën më të madhe të sëmundjeve shoqëruese krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Por, në sëmundje të tilla si ato gastro-intestinale, hepatike, dhe endokrine, nuk u evidentua sinjifikancë statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.

Ende është e paqartë nëse këta markues sistemikë të inflamacionit hidhen në qarkullim nga inflamacioni periferik, ka një çrregullim paralel apo është i lidhur me disa lloj sëmundjesh shoqëruese. Përbërësit e këtij inflamacioni sistemik mund meren për bazë për manifestimet sistemike dhe mund të keqësojnë sëmundjet shoqëruese. Në një studim të gjerë në popullatë [47], inflamacioni sistemik (rritja e PCR, fibrinogjenit dhe leukociteve) u shoqërua me risk dy deri katër herë më të madh për sëmundje kardiovaskulare, diabet, kancer të mushkërive dhe pneumoni por pa depresion të shtuar.

7.7. Impakti i inflamacionit sistemik nëpërmjet PCR, fibrinogjen dhe D-dimer në gravitetin e SPOK

Në mënyrë shumë të rëndësishme, PCR në vlera jo normale është më e rritur në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela.6.7.1). Pra, pjesa më e madhe e të sëmurëve me SPOK kishte proteine C reaktive të lartë (PCR) dhe kjo ishte e shpërndarë në të gjitha stadet e obstruksionit, gjë që tregon për natyrën inflamatore të SPOK-ut që në fazat e hershme klinike. [71]

Gjithashtu vihet re se në mënyrë shumë sinjifikante D-dimer në vlera jo normale është mjaft më i rritur në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela 6.7.2)

Nga ana tjetër, raportohet që në mënyrë shumë të rëndësishme fibrinogjeni në vlera jo normale është shumë më i pranishëm në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK (tabela 6.7.3) Inflamacioni sistemik lidhet në fakt me përshpejtimin e rënies të funksionit pulmonar dhe shtohet akoma më tepër gjatë ekzacerbimeve.[49,236] Në studimin tonë, nuk u vu re një rritje e PCR dhe fibrinogjenit, as e D-dimerit me rënien e funksionit pulmonar, mbase edhe për shkak të numrit të pacientëve të marrë në studim. Por, kur u ballafaquan vlerat e markuesve inflamatorë me presionet parciale të oksigjenit, u vu re që vlerat mesatare të PaO₂ në pacientët e përfshirë në studim, sipas vlerave të PCR dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të ulura midis pacientëve të cilët kishin të çrregulluara këto faktorë (përkatësisht $p=0,02$ dhe $p=0,01$),[72]

ndërsa në rastin e D-dimmerit ky i fundit nuk paraqiti lidhje sinjifikante statistikore me vlerën mesatare të PaO₂ (tabela 6.7.4) ($p=0,110$). Gjithashtu evidentohet që vlerat mesatare të PaCO₂ në pacientët e përfshirë në studim sipas vlerave të PCR, D-dimer dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të larta midis pacientëve të cilët kishin çrregullim të këtyre faktorëve, përveç rastit të D-dimmer i cili nuk paraqiti lidhje sinjifikante statistikore me vlerën mesatare të PaCO₂ (tabela 6.7.5 ku $p=0,158$)[47,49]

7.8. Lidhjet e emfizemës me sëmundjet e tjera shoqëruese

Tabela 6.8.1 tregon mbi lidhjen e njëkohshme midis emfizemës pulmonare dhe treguesit të masës trupore (BMI) tek subjektet e përfshira në studim nga ku evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në rreth 74% të subjekteve me BMI normal, krahasuar me ata mbipeshë dhe obezë ($p=0.002$). Kjo tregon korrelacionin që ka emfizema me peshën trupore normale. Nga ana tjetër tabela 6.8.2 na jep detaje mbi lidhjen e njëkohshme midis emfizemës pulmonare dhe sindromës metabolike tek subjektet e përfshira në studim, ku rezulton, se emfizema e theksuar ishte e pranishme në rreth 40% të subjekteve me sindromë metabolike, krahasuar me 62% të atyre pa sindromë metabolike ($p=0.039$).

Sipas studimit të Vanfletren et al. [287] pacientët në grupin kahektik kishin një kapacitet më të ulët difuzioni dhe hiperinflacion më statik krahasuar me grupet e tjera, gjë që ishte në përputhje me një emfizemë të theksuar. Kjo sugjeron që mund të ketë një rrugë të përbashkët patofiziologjike për shfaqjen e njëkohshme të këtyre gjendjeve kronike. Ndryshe nga grupi kahektik, u identifikua një grup metabolik. Këta pacientë kishin dëmtim pulmonar më pak të rëndë në krahasim me grupet e tjera, por çrregullime metabolike më të theksuara dhe një inflamacion sistematik më të shprehur. Identifikimi i këtyre dy grupimeve të dallueshme të kujton përshkrimin historik të “pink puffer” (lloji emfizematoz me një pamje kahektike) dhe “blue bloater” (lloji i bronkitit kronik me një çrregullim metabolik). [287]

Tabela 6.8.3 na jep detaje mbi lidhjen e njëkohshme midis emfizemës pulmonare dhe bronhektazisë tek subjektet e përfshira në studim, ku evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në 65.5% të subjekteve me bronhektazi krahasuar me 56.3% të atyre pa bronhektazi ($p=0.047$). [114,116]

Në tabelën 6.8.4 tregohet lidhja e njëkohshme mes emfizemës pulmonare dhe hipertensionit pulmonar tek subjektet e përfshira në studim, ku në mënyrë shumë sinjifikante evidentohet që emfizema e theksuar ishte e pranishme në 76.3% të subjekteve me HTP krahasuar me 54.6% të atyre pa HTP ($p=0.011$). [150,153]

Në analizimin e njëkohshëm midis vlerave të PCR, fibrozës pulmonare të kombinuar me emfizemë (CPFE) dhe pranisë së emfizemës pulmonare (tabela 6.8.5) raportohet që mes atyre pacientëve me PCR mbi vlerat normale 77.4% e tyre kanë emfizemë të rëndë ($p=0.026$).

Gjithashtu (tabela 6.8.6) evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ tek pacientët me emfizemë të rëndë dhe fibrozë pulmonare, janë dukshëm më të ulta krahasuar me pacientët e tjerë ($p=0.002$).

Nga ana tjetër (tabela 6.8.7) evidentohet që vlerat mesatare të PaCO₂ tek pacientët me emfizemë të rëndë dhe fibrozë pulmonare, janë në mënyrë të rëndësishme më të larta krahasuar me pacientët e tjerë (p=0.014).

Dëmtimi i shkëmbimit të gazeve spjeron pse sindromi i fibrozës pulmonare e kombinuar me emfizemë, karakterizohet klinikisht me vështirësi të theksuar në frymëmarrje dhe hipoksemi. Nga ana imazherike në skaner, sindroma e fibrozës pulmonare e kombinuar me emfizemën karakterizohet nga emfizema e lobeve të sipërme dhe fibroza pulmonare e lobeve të poshtme. Emfizema buloze, paraseptale dhe centrolobulare janë çrregullimet më të shpeshta të lobeve të sipërme, ndërsa në lobet e poshtme shenjat më të shpeshta janë opacitetet retikulare intralobulare, “honeycombing” dhe bronhektazitë e traksionit. Fibroza pulmonare idiopatike dhe pneumonia intersticiuale jospesifike janë paternet radiologjike kryesore të fibrozës pulmonare. Pacientët me sindromin CPFE kanë komplikacione dhe mortalitet të ndryshëm nga ata vetëm me emfizemë apo vetëm me fibrozë.[190,191]

7.9. Lidhja e inflamaconit sistemik dhe gravitetit të SPOK me parametrat e gjakut dhe bronhektazinë

Lidhur me numrin mesatar të eritrociteve dhe të trombociteve sipas stadi të SPOK bazuar në FEV₁ (tabela 6.9.1), rezulton që nuk ka ndryshim të rëndësishëm midis numrit mesatar të eritrociteve sipas shkallës së obstruksionit bronkial në SPOK (p=0.054). Studimet kanë treguar se anemia është më shpeshtë se policitemia, me një prevalencë që shkon nga 12,3% deri 23% përse i përket anemisë dhe 6% për policiteminë. [180, 181]

Në rastin e numrit mesatar të trombociteve sipas stadi të sëmundjes bazë evidentohet një lidhje e rëndësishme statistikore mes tyre (p=0.031). Kjo tregon një nga arsyet e predispozites së SPOK për t’u komplikuar me tromboemboli pulmonare dhe risk kardiovaskular të shtuar. Studimet tregojnë se aktivizimi i rrugëve inflamatore dhe aktivizimi i trombociteve sidomos në acarimet e SPOK-ut mund të përshpejtojë një ngjarje akute kardiovaskulare në këta pacientë. Formimi i agregateve trombocite-monocite është një proces i hershëm në aterotrombozë [237] dhe të dhënat kanë treguar se pacientët me SPOK stabil, i kanë të rritura agregatet qarkulluese të trombociteve-monociteve, kur krahasohen me kontrollet. Aktivizimi i trombociteve rritet më tej gjatë një përkeqësimi akut në pacientët me SPOK dhe ky mekanizëm mundet pjesërisht, të shpjegojë rritjen e rrezikut kardiovaskular në pacientët me SPOK [238].

Gjithashtu (tabela 6.9.2) evidentohet që vlerat mesatare të PaO₂ tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, janë dukshëm më të ulëta krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001). Nga ana tjetër (tabela 6.9.3) evidentohet që vlera mesatare e eritrociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është dukshëm më e ulët krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001). Gjithashtu (tabela 6.9.4) evidentohet që vlera mesatare e trombociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është shumë më e lartë, krahasuar me pacientët e tjerë (p<0.001). Nga tabela 6.9.5 raportohet që vlera mesatare e leukociteve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është në mënyrë të rëndësishme më e

lartë krahasuar me pacientët e tjerë ($p < 0.001$). Në vazhdim, nga tabela 6.9.6 vihet re që vlera mesatare e neutrofileve tek pacientët me bronhektazi dhe PCR në vlera mbi normë, është në mënyrë sinjifikante më e lartë krahasuar me pacientët e tjerë ($p = 0.004$).

Këto të dhëna tregojnë se ka një inflamacion lokal dhe sistematik të shtuar tek këta pacientë. Nga studimet rezulton se kolonizimi bakterial evidentohet në 50% të sputumit dhe mostrave të marra në bronkoskopi tek pacientët në gjendje të stabilizuar [110] si edhe shoqërohet me inflamacion më të shtuar të rrugëve ajrore dhe frekuencë më të lartë ekzacerbimesh. [111] Kjo keqëson më tej inflamacionin në SPOK, dëmtime të mëtejshme të qelizave epiteliale në rrugët e frymëmarrjes dhe për pasojë keqësim të mëtejshëm të këtij imuniteti difektoz që vihet re në SPOK [109] duke çuar në cikël vicioz i njohur si hipoteza e ciklit vicioz infeksion – inflamacion [112,114] e cila shoqërohet me rritje të PCR, leukociteve, neurofileve, trombociteve dhe anemisë. Megjithatë, edhe pse disa autorë kanë treguar shoqërim midis pranisë së anemisë dhe markuesëve të inflamacionit si PCR, në pacientët me SPOK, nuk ka evidenca që inflamacioni sistematik i lidhur me SPOK-un të ketë një rol të drejtperdrejtë në aneminë e observuar. [183]

7.10. Lidhja e sëmundjeve kryesore shoqëruese me profesionet në risk për SPOK

Profesionet me risk për SPOK (tabela 6.10.1) siç janë minatorët, punonjësit e metalurgjikut, të furrave të bukës, etj, në mënyrë shumë sinjifikante kanë më të pranishme bronhektazinë krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK ($p = 0.007$).

Gjithashtu profesionet me risk për SPOK (tabela 6.10.2), në mënyrë shumë sinjifikante kanë më shumë të pranishme sëmundjet kardiale, krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK ($p = 0.004$).

Nga ana tjetër profesionet me risk për SPOK (tabela 6.10.3) në mënyrë mjaft të rëndësishme kanë më shumë të pranishme sindromën metabolike krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK ($p = 0.015$).

Në lidhje me fenotipet e SPOK-ut, profesionet me risk për SPOK (tabela 6.10.4), patën në mënyrë sinjifikante më shumë të pranishme emfizemën pulmonare krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK-ut ($p = 0.021$).

Së fundmi, profesionet me risk për SPOK (tabela 6.10.5) në mënyrë shumë sinjifikante kanë më shumë të pranishme HTP, krahasuar me profesionet e tjera që nuk kanë ndonjë rrezik për shfaqjen e SPOK-ut ($p = 0.010$).

Pra, nga të dhënat tona, emfizema e theksuar, bronhektazia, sëmundjet kardiovaskulare, hipertensioni pulmonar, sindromi metabolik ishin më të shpeshtë, më të pranishme në rastet e profesioneve në risk për SPOK. Këto profesione karakterizohen nga përmbajtja e lartë në grimca dhe gazet të dëmshme në ajrin e inspiruar.

Sipas një studimi të gjerë kohort retrospektiv, që përfshiu një grup shumë të madh të sëmurësh me SPOK në Karolinën e Veriut, [291] gjatë viteve 2007-2016, ekspozimi ndaj grimcave $PM_{2.5}$ u shoqërua me shtim të riskut për mortalitet kardiovaskular tek adultët me SPOK

Në një studim tjetër të gjerë, retrospektiv, mbi pranimet në spitalet e Pekinit të të sëmurëve me SPOK dhe sëmundje shoqëruese, [292] ekspozimi ndaj monoksidit të karbonit (CO) për kohë të shkurtër u shoqërua me rritje të shtrimit në spital, si të të sëmurëve me SPOK dhe të atyre me SPOK dhe sëmundje shoqëruese. U gjet një sinjifikancë stastikore midis ekspozimit ndaj CO dhe pranimit në spital të të sëmurëve me SPOK. Gjithashtu, rezultatet treguan se efektet e CO tek SPOK-u me diabet mellitus tip 2, SPOK-u me HTA dhe SPOK-u me diabet dhe HTA, ishin më të mëdha krahasimisht vetëm me SPOK-un, por nuk u vu re sinjifikancë statistikore domethënëse.

Po ashtu, sipas një studimi të gjerë narrativ të Clementi et al. u gjet se ekspozimi ndaj grimcave të dëmshme nxiti inflamacionin pulmonar dhe sistemik. Ky fundit çon në zhvillimin e sindromit metabolik dhe sëmundjeve kardiopulmonare si SPOK dhe sëmundjet kardiovaskulare. Individët që vuajnë nga këto patologji janë më të ndjeshëm ndaj efekteve inflamatore, që sjell ekspozimi ndaj grimcave të dëmshme, i cili mund të agravojë me tej këto gjëndje. Gjithashtu, sindromi metabolik i predisponon këta individë drejt zhvillimit të SPOK-ut dhe sëmundjeve të tjera kardiovaskulare, si shkak i patogjenezës së tyre, ekspozimin ndaj grimcave [293].

8. KONKLUZIONE

- Sëmundjet kardiake, hipertensioni arterial, sëmundjet e tjera pulmonare, bronhektazia, hipertensioni pulmonar, sëmundja e diabetit, sëmundjet gastrointestinale, GERD-i dhe hernia hiatale, sindromi metabolik dhe sëmundjet renale kronike ishin sëmundjet shoqëruese më të shpeshta tek pacientët tanë në studim.
- Sëmundja më e shpeshtë bashkëshoqëruese ishte HTA me 66 % të rasteve dhe vendin e dytë e zinin sëmundjet kardiake, me 53 %, pra sëmundjet kardiovaskulare zinin vendin kryesor si shoqëruese të SPOK-ut.
- Pacientët të cilët kanë dy ose tre sëmundje shoqëruese njëkohësisht, përbëjnë përqindjen më të madhe krahasuar me pacientët me më pak apo me më shumë sëmundje bashkëshoqëruese.
- Shpeshtësia apo frekuenca e sëmundjeve kardiovaskulare rritet në stadet e avancuara të kufizimit të fluksit të ajrit të SPOK-ut, pra me thellimin e obstruksionit bronkial, i cili ndikon negativisht në shfaqjen klinike dhe rëndimin e sëmundjeve kardiovaskulare. Kështu, FEV1 ka një korrelacion invers me sëmundjet kardiovaskulare, madje FEV1 konsiderohet si markues i severitetit të sëmundjeve kardiovaskulare.
- Shpeshtësia e HTA vjen duke u rritur në stadet e avancuara të kufizimit të fluksit të ajrit apo obstruksionit bronkial në SPOK. Vihet re një korrelacion i fortë i HTA me severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit.
- Shpeshtësia e HTP vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK. Me shtimin e severitetit të kufizimit të fluksit të ajrit rritet edhe mundësia për hipertension pulmonar dhe hipertensioni pulmonar shoqërohet me një FEV1 më të ulët.
- Me rritjen e stadi të sëmundjes (SPOK) ulen në mënyrë sinjifikante vlerat e PaO₂ në pacientët me sëmundje kardiovaskulare (sëmundjet kardiake, HTA dhe HTP) në krahasim me rastet pa sëmundje kardiovaskulare, për të njëjtin nivel obstruksioni, pra sëmundjet kardiovaskulare kanë një ndikim të drejtpërdrejtë në rëndimin e hipoksisë dhe insuficiencës respiratore.
- Shpeshtësia e sindromit metabolik vjen duke u rritur në stadet e avancuara të SPOK (stadi 3 dhe stadi 4), pra me shtimin e severitetit të fluksit të ajrit u vu re që sindromi metabolik ishte më i shpeshtë.
- Diabeti është i shpeshtë në SPOK, në rreth 20% të rasteve. Megjithëse nuk u vu re ndonjë sinjifikancë statistikore lidhur me severitetin e kufizimit të fluksit të ajrit, në rastet e të sëmurëve me SPOK dhe diabet, u vu re që insuficienca respiratore (hipoksia) thellohej në krahasim me të sëmuret pa diabet, për të njëjtin nivel obstruksioni.

- Pacientët me SPOK, që janë të prekur nga sëmundjet e veshkave, paraqesin nivel të PaO₂ të ulët ndjeshëm, nga stadi 1 në stadin 4 të SPOK, për të njëjtin nivel obstruksioni. Po ashtu edhe ato me sëmundje hematologjike, neurologjike dhe sëmundje të tjera endokrine.
- Ulja e nivelit të PaO₂, në rastin e pacientëve që vuajnë nga sëmundje gastro-intestinale është e ndjeshme, me ndryshim të rëndësishëm statistikor nga stadi I i sëmundjes në stadin IV të saj, po ashtu, edhe në sëmundjet hepatike, vlerat mesatare të PaO₂ ulen në mënyrë sinjifikante në të gjitha stadet sipas FEV₁
- Gjithashtu, edhe në rastin kur pjesëmarrësit në studim vuajnë edhe nga GERD, vlerat mesatare të PaO₂ janë sistematikisht më të ulura pothuajse në të gjitha stadet e obstruksionit sipas FEV₁.
- Apnea obstruktive e gjumit kishte korrelacion të fortë me hipoksinë, në krahasim me rastet pa apne obstruktive të gjumit për të njëjtin nivel obstruksioni.
- Të gjitha sëmundjet e marra në studim kishin korrelacion domethënës në thellimin e insuficiencës hiperkapnike dhe rritjen e CO₂ në gjak.
- PCR mbi vlerat normale është në mënyrë konsistente e pranishme pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera.
- Pjesa më e madhe e të sëmurëve me SPOK kishte proteine C reaktive të lartë (PCR) dhe kjo ishte e shpërndarë në të gjitha stadet e obstruksionit, gjë që tregon për natyrën inflamatore të SPOK-ut që në fazat e hershme klinike.
- D-dimer mbi vlerat normale është përgjithësisht i pranishëm pothuajse në të gjithë pacientët me sëmundje shoqëruese, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Por, në sëmundje të tilla si ato hematologjike, renale, GERD, neurologjike, apnesë së gjumit dhe sëmundjeve të tjera pulmonare, nuk u evidentua domethënie statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.
- Në mënyrë shumë sinjifikante D-dimer në vlera jo normale është mjaft më i rritur në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK
- Fibrinogjeni mbi vlerat normale është i pranishëm në shumicën e të gjithë pacientëve me sëmundje shoqëruese, dhe në pjesën më të madhe të sëmundjeve shoqëruese krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këto bashkëshoqërime midis sëmundjes bazë dhe sëmundjeve të tjera. Por, në sëmundje të tilla si ato gastro-intestinale, hepatike, dhe endokrine, nuk u evidentua sinjifikancë statistikore mbi këtë bashkëshoqërim mes tyre dhe SPOK.
- Fibrinogjeni në vlera jo normale është i pranishëm në të gjitha stadet e sëmundjes SPOK

- Vlerat mesatare të PaO₂ në pacientët e përfshirë në studim, sipas vlerave të PCR dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të ulura midis pacientëve të cilët kishin të çrregulluara këto faktorë, ndërsa në rastin e D-dimerit ky i fundit nuk paraqiti lidhje sinjifikante statistikore me vlerën mesatare të PaO₂. Gjithashtu evidentohet që vlerat mesatare të PaCO₂ në pacientët e përfshirë në studim sipas vlerave të PCR dhe fibrinogjenit, ishin në mënyrë konsistente më të larta midis pacientëve të cilët kishin çrregullim të këtyre faktorëve, por D-dimer nuk paraqiti sinjifikancë statistikore.
- Emfizema pulmonare kishte një korrelacion të fortë me bronhektazinë, me peshën normale, me mungesën e sindromit metabolik, me hipertensionin pulmonar dhe me CPFE. Emfizema e rëndë kishte korrelacion të fortë me PCR në praninë e fibrozës pulmonare.
- CPFE me emfizemë të rëndë shoqërohej me vlera mesatare më të ulta të PaO₂ dhe më të larta të PaCO₂.
- Shoqërimi i SPOK-ut me bronhektazinë në prani të inflamacionit sistemik rëndon insuficiencën respiratore.
- Shoqërimi i SPOK-ut me bronhektazinë shoqërohet me nivel më të lartë të leukociteve, neutrofileve dhe trombociteve dhe vlera më të ulta të eritrociteve në prani të inflamacionit sistemik.
- Numri mesatar i trombociteve rritej me rritjen e shkallës së obstruksionit bronkial me një lidhje të rëndësishme statistikore.
- Profesionet në risk patën një shoqërim të fortë me emfizemën pulmonare të theksuar, me hipertensionin pulmonar, sëmundjet kardiovaskulare, sindromin metabolik dhe bronhektazinë.
- SPOK-u është një sëmundje inflamatore sistemike, inflamacion i cili luan rol në rëndimin e tij dhe në shfaqjen apo thellimin e insuficiencës respiratore.
- Sëmundjet shoqëruese të SPOK-ut janë të nënvlerësuara në praktikën e përditshme.

9. REKOMANDIMET

1. SPOK-u është një sëmundje inflamatore sistemike heterogjene dhe përqasja ndaj saj duhet të jetë në disa plane.
2. SPOK-u rrallë gjendet si sëmundje e izoluar, ajo është pjesë e një patologjie komplekse multimorbiditeti dhe duhet trajtuar si e tillë.
3. Spiromeria vërteton obstruksin bronkial, por i sëmunduri me SPOK ka nevojë për një sërë ekzaminimesh laboratorike, imazherike dhe ekografike.
4. SPOK-u kërkon një ndjekje afatgjatë multidisciplinare.
5. Në këtë kuadër, lind nevoja që të vlerësohen më mirë në praktikën e përditshme sëmundjet me natyrë psikologjike e psikiatrike, si ankthi dhe depresioni, ashtu dhe ato muskuloskeletike si osteoporoza, si pjesë e multimorbiditetit të SPOK-ut.
6. Klinikat e sëmundjeve të brendshme duhet të kenë klinika respiratore në përbërjen e tyre, por edhe mjeku pneumolog duhet të ketë formimin e një mjeku internist.

10. REFERENCAT

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 Report. www.goldcopd.org www.goldcopd.org
2. Sullivan J, Privosud V, Mannino DM, et al. National and State Estimates of COPD Morbidity and Mortality - United States, 2014-2015. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 5:324.
3. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
5. SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367:1216.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2021 Report. www.goldcopd.org
7. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:662
8. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113:235S.
9. PIERCE JA, HOCOTT JB, EBERT RV. The collagen and elastin content of the lung in emphysema. *Ann Intern Med* 1961; 55:210.
10. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2086.
11. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging/abstract/18"chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.
12. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374:1811.

13. Obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1990; 74:547.
14. Silvers GW, Stanford RE. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:867.
15. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635.
16. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37:264.
17. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med* 2008; 121:789.
18. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188.
19. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2006; 60:514
20. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385:899
21. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:1353
22. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935.
23. US Burden of Disease Collaborators, Mokdad AH, Ballestros K, et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA* 2018; 319:1444.
24. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61:671
25. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J* 2016; 47:104.
26. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:561.

27. Zheng T, Zhu Z, Wang Z, et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106:1081.
28. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139:7.
29. Nowak D, Piasecka G, Antczak A, Pietras T. Effect of ascorbic acid on hydroxyl radical generation by chemical, enzymatic and cellular systems. Importance for antioxidant prevention of pulmonary emphysema. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50:265.
30. Bondonno NP, Parmenter BH, Dalgaard F, et al. Flavonoid intakes inversely associate with COPD in smokers. *Eur Respir J* 2022; 60.
31. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008; 32:321.
32. Churg A, Wright JL. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:153.
33. Vernooy JH, Lindeman JH, Jacobs JA, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126:1802.
34. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277:2002.
35. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179.
36. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818.
37. Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol* 2014; 4:1.
38. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; 95:336.
39. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817.
40. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277:192.

41. Smith BM, Austin JH, Newell JD Jr, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med* 2014; 127:94.e7.
42. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653.
43. Van Pottelberge GR, Bracke KR, Joos GF, et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line. *COPD* 2009; 6: 284–290.
44. Donnelly LE, Barnes PJ. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 546–553.
45. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smoker
46. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
47. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 982–988.
48. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37483.
49. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):867-74. doi: 10.1164/rccm.200604-506OC. Epub 2006 Jun 23. PMID: 16799074.
50. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 850–857
51. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549–555
52. Loscalzo J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc Am Thoracic Soc* 2011; 8: 196–198.
53. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–1920.
54. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–717.
55. Moayyedi P, Axon ATR. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 11–19.

56. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national
57. Blondeau K, Boecxstaens V, Van Oudenhove L, et al. Increasing body weight enhances prevalence and proximal extent of reflux in GERD patients “on” and “off” PPI therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 724–e327.
58. Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: A growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec B New Anat* 2006; 289: 261–270.
59. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 647–662.
60. Noth I, Zangan SM, Soares RV, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 344–351
61. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 841–845
62. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, et al. The effects of an inhaled b2-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest* 2001; 120: 1184–1189.
63. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400–407.
64. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al. Gastro-oesophageal reflux in noncystic fibrosis bronchiectasis. *Pulm Med* 2011; 2011: 395020.
65. Aanen MC, Bredenoord AJ, Samsom M, et al. Reliability of oesophageal pH recording for the detection of gastro oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1442–1447.
66. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360–1366.
67. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9–S3
68. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
69. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis. *JAC* 2009; 54: 2129–2138.

70. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 334–344
71. Pinto-Plata VM, Muřllerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
72. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
73. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–3488.
74. Lahousse L, van den Bouwhuisen Q, Loth DW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; [Epub ahead of print DOI: 10.1164/rccm.201206-1046OC].
75. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605
76. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208–1214.
77. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327
78. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1643–1651.
79. Black PN, Ching PST, Beaumont B, et al. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 998–1004
80. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50–60.
81. Mills NL, Tořmqvist H, Robinson SD, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation* 2005; 112: 3930–3936.
82. Lattimore J-DL, Wilcox I, Nakhla S, et al. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages – a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005; 179: 255–259.
83. Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR, et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res* 1997; 81: 922–931.
84. Hartmann G, Tschořp M, Fischer R, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246–252

85. Skwarski KM, Morrison D, Barratt A, et al. Effects of hypoxia on renal hormonal balance in normal subjects and in patients with COPD. *Respir Med* 1998; 92: 1331–1336.
86. Curtis BM, O’Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45–54
87. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
88. Marcus EB, Curb JD, MacLean CJ, et al. Pulmonary function as a predictor of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 97–104.
89. Hole D, Watt G, Davey-Smith G, 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
90. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100: 115–122
91. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. 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; 272:1497–1505.
92. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–2107.
93. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary
94. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010; 11: 122.
95. Johnston A, Mannino D, Hagan G, et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008; 63: 599–605.
96. Pedersen F, Mehlsen J, Raymond I, et al. Evaluation of dyspnoea in a sample of elderly subjects recruited from general practice. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1481–1491.
97. Mulrow CD, Lucey CR, Farnett LE. Discriminating causes of dyspnea through clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 383–392
98. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245–1257.

99. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
100. Assayag P, Benamer H, Aubry P, et al. Alteration of the alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic left heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 459–464.
101. Gunder G, Rutten FH, Brenner S, et al. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail* 2012; 18: 637–644.
102. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. Neurohormonal activation as a link to systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2005; 128: 3618–3624.
103. Mancini GB, Khalil N. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits pulmonary injury. *Clin Invest Med* 2005; 28:118–126
104. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003; 58: 556–558.
105. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
106. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208–1214
107. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–2107
108. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21: 1012–1016
109. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365.
110. Soler N, Ewig S, Torres A, et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015–1022.
111. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764
112. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF br
113. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635–642. onchiectasis. *Thorax* 2010; 65, Suppl1, i1–i58
114. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400–407.

115. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
116. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783–788.
117. Wedzicha JA, Hurst JR. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 602–605.
118. Beers MH, Berkow R. Malnutrition. In: Whitehouse Station NMRL, ed. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. New York, Merck Research Laboratories, 2004
119. Schols AMWJ, Mostert R, Cobben N, et al. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 1287–1292
120. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123: 1460–1466
121. Zutler M, Singer JP, Omachi TA, et al. Relationship of obesity with respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 194–201
122. Cecere LM, Littman AJ, Slatore CG, et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD* 2011; 8: 275–284.
123. Ramachandran K, McCusker C, Connors M, et al. The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 205–209.
124. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated/paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996; 109: 144–151
125. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 964–971.
126. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, et al. Effects of body mass index on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest* 2011; 140: 461–468
127. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.

128. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 621–632.
129. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777–822
130. Palomo I, Alarco'n M, Moore-Carrasco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2006; 18: 969–974.
131. Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: Suppl. 1, 68–76
132. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006
133. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 647–656
134. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 306–315.
135. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 379–388.
136. Brennan AL, Baines DL, Woollhead A, et al. Development of an in vitro model to investigate the effect of glucose on the interaction between respiratory epithelia and bacterial pathogens. *Thorax* 2006; 61: Suppl. 2, ii101.
137. Sumner AD, Khalil YK, Reed JF 3rd. The relationship of peripheral arterial disease and metabolic syndrome prevalence in asymptomatic US adults 40 years and older: results from the National Health and Nutrition
138. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
139. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
140. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–841.
141. Yeh F, Dixon AE, Marion S, et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2306–2313.

142. Lessard A, Alme´ras N, Turcotte H, et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin Invest Med* 2011; 34: E64–E70.
143. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Intern Med* 1992; 31: 189–193.
144. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–380.
145. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912–918.
146. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322.
147. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.
148. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
149. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912–918.
150. Hicken P, Heath D, Brewer DB, et al. The small pulmonary arteries in emphysema. *J Pathol Bacteriol* 1965; 90: 107–114.
151. Abraham AS, Cole RB, Bishop JM. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. *Circ Res* 1968; 23: 147–157.
152. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605–1611.
153. Barbera JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423–429.
154. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605–609.
155. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808–814.

156. Barbera JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 709–713
157. Vaidyula, Vijender Reddy, et al. "Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease." *Thrombosis research* 124.3 (2009): 259-261.
158. Undas, Anetta, et al. "Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Thrombosis and haemostasis* 102.12 (2009): 1176-1182.
159. Tillie-Leblond, Isabelle, et al. "Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors." *Annals of internal medicine* 144.6 (2006): 390-396.
160. Gunen, Hakan, et al. "Venous thromboemboli and exacerbations of COPD." *European Respiratory Journal* 35.6 (2010): 1243-1248.
161. Loganathan, Raghu S., et al. "Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer." *Chest* 129.5 (2006): 1305-1312.
162. Young, Robert P., et al. "COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history." *European Respiratory Journal* 34.2 (2009): 380-386.
163. Cohen, BerniceH, et al. "A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease." *The Lancet* 310.8037 (1977): 523-526.
164. Young, R. P., et al. "Lung cancer gene associated with COPD: triple whammy or possible confounding effect?." *European Respiratory Journal* 32.5 (2008): 1158-1164.
165. Punturieri, Antonello, et al. "Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research." *Journal of the National Cancer Institute* 101.8 (2009): 554-559.
166. Brunelli, Alessandro, et al. "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)." *European Respiratory Journal* 34.1 (2009): 17-41.
167. Regvat, J., et al. "Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease." *Journal of International Medical Research* 39.3 (2011): 1028-1038.
168. Schneider, Cornelia, et al. "COPD and the risk of depression." *Chest* 137.2 (2010): 341-347.
169. Abrams, Thad E., Mary Vaughan-Sarrazin, and Mark W. Vander Weg. "Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of existing psychiatric comorbidity on subsequent mortality." *Psychosomatics* 52.5 (2011): 441-449.

170. Ng, Tze-Pin, et al. "Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life." *Archives of internal medicine* 167.1 (2007): 60-67.
171. Koenig, Harold G., et al. "Profile of depressive symptoms in younger and older medical inpatients with major depression." *Journal of the American Geriatrics Society* 41.11 (1993): 1169-1176.
172. De Santé, Haute Autorité. "Fiche de synthèse: comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose?"
173. Graat-Verboom, L., et al. "Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review." *European Respiratory Journal* 34.1 (2009): 209-218.
174. Ionescu, A. A., and E. Schoon. "Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease." *European Respiratory Journal* 22.46 suppl (2003): 64s-75s.
175. Janssens, Wim, et al. "Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene." *Thorax* 65.3 (2010): 215-220.
176. Krachman, Samuel L., et al. "Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 8.3 (2011): 182-188.
177. Chaouat, A. R. I., et al. "Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome." *American journal of respiratory and critical care medicine* 151.1 (1995): 82-86.
178. McNicholas, Walter T. "Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 180.8 (2009): 692-700.
179. World Health Organization. "Iron deficiency anemia. assessment, prevention, and control." *A guide for programme managers* (2001): 47-62.
180. Cote, C., et al. "Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD." *European Respiratory Journal* 29.5 (2007): 923-929.
181. Chambellan, Arnaud, Edmond Chailleux, and Thomas Similowski. "Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy." *Chest* 128.3 (2005): 1201-1208.
182. Weiss, Guenter, and Lawrence T. Goodnough. "Anemia of chronic disease." *New England Journal of Medicine* 352.10 (2005): 1011-1023.
183. John, Matthias, et al. "Anemia and inflammation in COPD." *Chest* 127.3 (2005): 825-829.

184. Tanner, Hildegard, et al. "The prevalence of anemia in chronic heart failure." *International journal of cardiology* 86.1 (2002): 115-121.
185. Okonko, Darlington O., and Stefan D. Anker. "Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms." *Journal of cardiac failure* 10.1 (2004): S5-S9.
186. Krishnan, Gokul, et al. "Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease." *BMC Pulmonary Medicine* 6.1 (2006): 1-9.
187. Cote, C., et al. "Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD." *European Respiratory Journal* 29.5 (2007): 923-929.
188. Chambellan, Arnaud, Edmond Chailleux, and Thomas Similowski. "Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy." *Chest* 128.3 (2005): 1201-1208.
189. Washko, George R., et al. "Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities." *New England Journal of Medicine* 364.10 (2011): 897-906.
190. Cottin, Vincent, et al. "Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity." *European Respiratory Journal* 26.4 (2005): 586-593.
191. Cottin et al. Pragmatic prognostic approach of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease *European Respiratory journal* 2010 35: 1206-1208
192. Kitaguchi, Yoshiaki, et al. "Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema." *Respirology* 15.2 (2010): 265-271.
193. Schonhofer, Bernd, et al. "Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease." *Critical care medicine* 26.11 (1998): 1824-1828.
194. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD: Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016, 11:e0158765. 10.1371/journal.pone.0158765
195. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Bottema BJ, van der Zee JS, Ijzermans CJ, Schadé E The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol* 2003;56(12):1177–1184.
196. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12):2794–2800.
197. Salonen JT, Salonen R . Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56–II65.

198. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51(6):1669–1677.
199. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5–18.
200. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004;141(12):929–937.
201. Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1997;15(12):1365–1377.
202. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007;132(1):164–169.
203. Yu D, Chen T, Cai Y, Zhao Z, Simmons D: Association between pulmonary function and renal function: findings from China and Australia. *BMC Nephrol.* 2017, 18:143. 10.1186/s12882-017-0565-y
204. Zaigham S, Christensson A, Wollmer P, Engström G: Low lung function and the risk of incident chronic kidney disease in the Malmö Preventive Project cohort. *BMC Nephrol.* 2020, 21:124. 10.1186/s12882-020-01758-0
205. Kim SK, Bae JC, Baek JH, Hur KY, Lee MK, Kim JH: Is decreased lung function associated with chronic kidney disease? A retrospective cohort study in Korea. *BMJ Open.* 2018, 8:e018928. 10.1136/bmjopen-2017-018928
206. Lai CC, Wu CH, Wang YH, Wang CY, Wu VC, Chen L: The association between COPD and outcomes of patients with advanced chronic kidney disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018, 13:2899-905. 10.2147/COPD.S174215
207. Mukai H, Ming P, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P, Qureshi AR: Lung dysfunction and mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018, 43:522-35. 10.1159/000488699
208. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005, 67:2089-100. 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
209. Chen W, FitzGerald JM, Sin DD, Sadatsafavi M: Excess economic burden of comorbidities in COPD: a 15-year population-based study. *Eur Respir J.* 2017, 50:1700393. 10.1183/13993003.00393-2017
210. Mapel D: Renal and hepatobiliary dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2014, 20:186-93. 10.1097/MCP.0000000000000024

211. Kilburn KH, Dowell AR: Renal function in respiratory failure. Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia. *Arch Intern Med.* 1971, 127:754-62. 10.1001/archinte.1971.00310160232020
212. Zeng M, Chen Q, Liang W, He W, Zheng H, Huang C: Predictive value of ADAMTS-13 on concealed chronic renal failure in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017, 12:3495-501. 10.2147/COPD.S151983
213. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM: The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in Western Norway. *Respir Med.* 2012, 106:361-6. 10.1016/j.rmed.2011.10.004
214. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R: Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005, 165:790-5. 10.1001/archinte.165.7.790
215. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, et al. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–364.
216. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
217. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422.
218. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
219. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210–215.
220. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 71–78.
221. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, et al. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–857.
222. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567–572.
223. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–853.
224. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956–962.

225. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257.
226. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–415.
227. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250–255.
228. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–1482.
229. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 14–18.
230. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, et al. Symptoms of chronic bronchitis, haemostatic factors, and coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1999; 142: 403–407.
231. Mannino DM, Valvi D, Mullerova H, et al. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. Cohort. *COPD* 2012; 9: 359–366. 2
232. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med* 2009; 103: 919–926.
233. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 225–232.
234. Kunter E, Ilvan A, Ozmen N, et al. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiration* 2008; 75: 145–154.
235. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623
236. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004.
237. Davi` G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–2494.
238. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66: 769–774.
239. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D, et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 1994; 72: 302–308
240. Alber DG, Powell KL, Vallance P, et al. Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E deficient mouse. *Circulation* 2000; 102: 779–785
241. von Hertzen LC. Chlamydia pneumoniae and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998; 30: 27–37.

242. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672–676.
 243. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983–986.
 244. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes: the final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121–127.
 245. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–407.
 246. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
 247. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139–1147.
 248. Diederens BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240–244.
 249. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67: 1078–1080.
 250. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, et al. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002; 57: 1087–1088.
 251. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79.
- 76 INFECTION AND COMORBIDITY
252. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397–405.
 253. Falguera M, Marti` n M, Ruiz-González A, et al. Community-acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying diseases. *Am J Med* 2005; 118: 378–383.
 254. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820–837.
 255. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 346–351.
 256. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, et al. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 2139–2144.
 257. Molinos L, Clemente MG, Miranda B, et al. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2009; 58: 417–424.

258. Myles PR, McKeever TM, Pogson Z, et al. The incidence of pneumonia using data from a computerized general practice database. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 709–716.
259. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: populationbased case-control study. *Br J Gen Pract* 2009; 59: e329–e338.
260. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 1543–1556.
261. Cillo'niz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–346.
262. Soler N, Ewig S, Torres A, et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015–1022.
263. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 343–348.
264. Monso' E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338–342.
265. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764.
266. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365.
267. Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia: evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest* 1993; 104: 1400–1407.
268. Torres A, Dorca J, Zalaca'ın R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456–1461.
269. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with communityacquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–1754.
270. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani' V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1072–1078.
271. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD: study group of bacterial infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
272. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
273. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641–647.
- 77 R. SINGH ET AL.
274. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505–512.

275. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407–2416.
276. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219–229.
277. Falkinham JO 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002; 23: 529–551.
278. von Reyn CF, Arbeit RD, Horsburgh CR, et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *J Infect* 2002; 44: 166–170.
279. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1322–1333.
280. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
281. van Wetering CR, van Nooten FE, Mol SJ, et al. Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 443–451
282. Wust RC, Morse CI, de Haan, et al. Skeletal muscle properties and fatigue resistance in relation to smoking history. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 103–110.
283. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007; 8: 25.
284. Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, et al. Measurement of peripheral muscle strength in individual
285. Malaguti C, Napolis LM, Villaca D, et al. Relationship between peripheral muscle structure and function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different nutritional status. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 1795–1803.
286. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1334–1359.
287. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Lowie E. G. W. Vanfleteren ^{1,2}, Martijn A. Spruit ¹, Miriam Groenen ¹, Svetlana Gaffron ³, Vanessa P. M. van Empel ^{1,4}, Piet L. B. Bruijnzeel ⁵, Erica P. A. Rutten ¹, Jos Op 't Roodt ⁶, Emiel F. M. Wouters ^{1,2}, and Frits M. E. Franssen ^{1,2}
<https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC> PubMed: 23392440

288. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G *et al.* Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; **186**: 155– 161
289. Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Mark D. Eisner , Nicholas Anthonisen , David Coultas , Nino Kuenzli , Rogelio Perez-Padilla , Dirkje Postma , Isabelle Romieu , Edwin K. Silverman , John R. Balmes <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST> PubMed: [20802169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802169/)
290. [Ian A Yang](#)¹, [Christine R Jenkins](#)², [Sundeep S Salvi](#) Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):497-511.doi: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427530 DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3)
291. Alexeeff SE, Deosaransingh K, Liao NS. Particulate matter and cardiovascular risk in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*;204. 10.1164/rccm.202007-2901OC 2021 Jul; 204(2): 159–167.
292. Zhiwei Li^{1 2}, Feng Lu³, Mengmeng Liu^{1 2 4}, Moning Guo³, Lixin Tao^{1 2}, Tianqi Wang³, Mengyang Liu^{1 2 5}, Xiuhua Guo^{1 2 4 6}, Xiangtong Liu^{1 2} Short-Term Effects of Carbon Monoxide on Morbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Comorbidities in Beijing PMID: 36992869 PMCID: PMC10042128 DOI: 10.1029/2022GH000734. 2023 Mar 27;7(3):e2022GH000734. doi: 10.1029/2022GH000734. eCollection 2023 Mar.
293. Emily A. Clementi,¹ Angela Talusan,¹ Sandhya Vaidyanathan,¹ Arul Veerappan,¹ Mena Mikhail,¹ Dean Ostrofsky,¹ George Crowley,¹ James S. Kim,¹ Sophia Kwon,¹ and Anna Nolan^{1,2,3,*} Metabolic Syndrome and Air Pollution: A Narrative Review of Their Cardiopulmonary Effects 2019 Mar; 7(1): 6. Published online 2019 Jan 30. doi: 10.3390/toxics7010006 PMCID: PMC6468691 PMID: 30704059
294. Wielscher, M. , Amaral, A. F. S. , van der Plaat, D. , Wain, L. V. , Sebert, S. , Mosen-Ansorena, D. , et al. (2021). Genetic correlation and causal relationships between cardio-metabolic traits and lung function impairment. *Genome Medicine*, 13(1), 104. 10.1186/s13073-021-00914-x
295. Rambaran, K. , Bhagan, B. , Ali, A. , Ali, F. , Toolsie, S. , Lobin, R. , et al. (2019). High prevalence of diabetes mellitus in a Cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Trinidad, West Indies. *Turkish Thoracic Journal*, 20(1), 12–17. 10.5152/turkthoracj.2018.18036
296. Whittaker Brown, S. A. , & Braman, S. (2020). Recent advances in the Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Clinics of North America*, 104(4), 615–630. 10.1016/j.mcna.2020.02.003

297. Vogelmeier, C. F. , Criner, G. J. , Martinez, F. J. , Anzueto, A. , Barnes, P. J. , Bourbeau, J. , et al. (2017). Global strategy for the diagnosis, Management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *European Respiratory Journal*, 49(3), 1700214. 10.1183/13993003.00214-2017

11. ANEKS

SKEDA E STUDIMIT

Nr. Kartele **Emër**.....**Mbiemër**.....**Mosha**..... **Pesha**..... **Gjatesia**.....

BMI..... F ☐ M ☐ Duhan po ☐ jo ☐ Nr cigare..... Nr vite.....

Fshat ☐ Qytet ☐

Profesion në risk për SPOK po ☐ jo ☐

Ankesat

Kolla po ☐ jo ☐ Sputumi po ☐ jo ☐ Dispnea po ☐ jo ☐ Dispnea në efort po ☐ jo ☐

Dhimbje gjoksi po ☐ jo ☐ Anoreksi po ☐ jo ☐ Djersë po ☐ jo ☐ Cianoza po ☐ jo ☐

Alkool po ☐ jo ☐ Lodhje po ☐ jo ☐ Temp po ☐ jo ☐

Çrregullime të vetëdijes po ☐ jo ☐ Përgjumje po ☐ jo ☐

Ankesa të tjera.....

Parametrat jetesorë: SpO₂ FR FC TA

Diagnoza e pranimit

Gjëndja e përgjithshme: 1- e mirë 2- e mesme 3- e rëndë

SPOK STD I ☐ STD II ☐ STD III ☐ STD IV ☐

Koha e fillimit të ankesave: < 6 muaj ☐ , 6 muaj- 1 vit ☐ , mbi 1 vit ☐ , mbi 2 vjet ☐ ,
mbi 3 vjet ☐

mbi 5 vjet ☐ , mbi 10 vjet ☐ Nr. i riakutizimeve / vit:

Nr. i shtrimeve të mëparshme Nr. shtrimesh / vit

Insuficienca respiratore po ☐ jo ☐ Tip I po ☐ jo ☐ Tip II po ☐ jo ☐

PFR:

FEV1..... FVC..... FEV1/FVC..... MEF 50%.....
 MEF75%..... MEF25%..... FEF25-75%..... Vmax50%..... Vmax75%....

Sëmundjet shoqëruese:

Kardiake ☐, Hematologjike ☐, Diabet mellitus ☐, Renale ☐, Gastro-Intestin ☐, Hepatike ☐,
 HTA ☐, Endokrine ☐, Apnea obstruktive e gjumit ☐, Sindroma metabolike ☐ Osteoporoza ☐
 Depresioni ☐, Anemia ☐, Kohëzgjatja e sëmundjes shoqëruese

1-CPFE ☐, 2- Bronhektazitë ☐, 3- Kanceri i mushkërisë ☐ Hipertension pulmonar ☐
 TEP ☐, VTE ☐, GERD/Hernia hiatale ☐

EKG.....

ECHO kardiake

.....

Imazheria dhe/ose CT

.....

Medikamentet:

1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____
 5. _____ 6. _____ 7. _____ 8. _____

Ekzaminimet Laboratorike:

Hemogazanaliza: pH pO₂ pCO₂ HCO₃⁻ tCO₂ BE SaO₂
 A-aDO₂

Gjak Komplet:

Eritrocite Hb HTC MCV MCH MCHC ERS Trombocyte

Retikulocyte

Leukocyte	Segmente	Eosinofile	Bazofile	Shkopinj	Limfocyte
Monocyte	Mielocyte	Metamielocyte			

Biokimike: Glicemi Azotemi Kreatinemi SGPT Bil.Tot LDH
Proteina totale Kolesterol

Trigliceride HDL kolesterol LDL kolesterol Sideremi INR

Testet e inflamacionit: Fibrinogjeni PCR D- dimer

Ditëqëndrimi

Gjëndja në dalje: 1. Përmiresuar 2. Keqësuar 3. Pa ndryshuar 4. Vdekur

Diagnoza në dalje: