

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION

PËR MBROJTJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

Tema

“VLERËSIMI I DISA BIOMARKUESVE TË PËRGJITHSHËM DHE SPECIFIK NË SËMUNDJEN PULMONARE OBSTRUKTIVE KRONIKE DHE LIDHJA E TYRE ME DUHANPIRJEN”

Doktorante:

Dr. Regina Hasa

Udheheqës shkencor:

Prof. Dr. Anyla Bulo

Tiranë, 2018

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

Dr. Regina Hasa

UDHEHEQUR NGA

Prof. Dr. Anyla Bulo

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

SPECIALITETI:

TEMA:

**VLËRESIMI I DISA BIOMARKUESVE TË PËRGJITHSHËM DHE
SPECIFIK NË SËMUNDJEN PULMONARE OBSTRUKTIVE
KRONIKE DHE LIDHJA E TYRE ME DUHANPIRJEN**

MBROHET ME DATË _____ / _____ / 2019 PARA JURISË

1. _____ KRYETAR

2. _____ ANËTAR (OPONENT)

3. _____ ANËTAR (OPONENT)

4. _____ ANËTAR

5. _____ ANËTAR

Pasqyra e lëndës

Shkurtime fjalësh	3
Abstrakt	6
Përmbledhje	7
Pershkrim i literatures	9
I. Hyrje	8
1.2 Perkufizimi	9
1.3 Te dhena epidemiologjike te SPOK	9
1.4 Faktorët e riskut	11
1.4.1 Faktorët përcaktues të rrezikut të zhvillimit të sëmundjes.....	11
1.4.2 Faktorët gjenetike.....	12
1.4.3 Gjinia.....	12
1.4.4 Hiperreagibiliteti bronkial, astma dhe atopia.....	13
1.4.5 Duhanpirja.....	13
1.4.6 Tymi i duhanit ambjental.....	13
1.4.7 Tymesja e marijuanes.....	14
1.4.8 Ndotja e ajrit.....	14
1.4.9 Pluhura dhe kimikate profesionale.....	14
1.5 Patogjeneza	15
1.6 Klasifikimi i SPOK	17
1.7 Ndikimi i Sëmundjeve Shoqëruese në SPOK	17
1.8 Biomarkuesit e inflamacionit dhe infeksionit	18
1.8.1 Copeptina	18
1.8.2 Peptidi Brain natriuretik	18
1.8.3 Peptidi natriuretik atrial (ANP)	18

1.8.4 Pro-adrenomedulina dhe Pro-endotelina (ADM).....	19
1.8.5 Leptina dhe adiponektina	19
1.8.6 Fibronektina	19
1.8.7 Prokalcitonina (PCT).....	19
1.8.8 Proteina C-reaktive (CRP)	19
1.8.9 Interleukina 6	20
1.8.10 Fibrinogjeni	20
1.8.11 Surfaktanti Pulmonar	20
2.MATERIALI DHE METODIKA	
2.1 Qëllimi i studimit.....	22
2.2 Objektivat specifike.....	22
2.3 Rastet e studimit.....	22
2.4 Kampionet dhe testet përkatëse.....	22
2.5 Analiza Statistikore.....	24
2.6 Karakteristikat e grupit të studimit.....	24
3. REZULTATET	30
4. DISKUTIM	61
5. PERMBLEDHJE REZULTATESH	71
6.PERFUNDIME	73
7.REKOMANDIME	74
8.LEGJENDA E TABELAVE DHE FIGURAVE	75
9.LITERATURA	78
10.ANEKSI	86
11. FALENDERIME	116

Shkurtime fjalësh

ATS	American Thoracic Society
α 1-AT	alfa 1 antitripsina
AUC	Area Under Curve
B	regression coefficient
BAL	bronchoalveolar lavage
BM	basement membrane
BMI	body mass index- Indeksi i mases trupore
CI	confidence interval- interval i konfidences
CRP	C-reactive protein
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
D	duhanpires
EIA	enzyme immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forced expiratory volume in one second
FVC	forced vital capacity
GBD	Global Burden of Disease
GOLD	the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
GMCSF	faktor stimulus i colonise granulocyte-makrofageale
ID	ish duhanpires
IL6	Interleukin 6
IL1-beta	Interleukine 1 beta
IR	insuficiencia respiratore
JD	Jo duhanpires
LT	Leukotriene
M	Mesatare
mMRC	modified BritishMedical Research Council
P	significance coefficient
ROC	receiver operating characteristic
R/ r	correlation coefficient
SD	standard deviation- deviacion standart
SAD	Small airway disease- semundje e rrugeve te vogla ajrore
SE	sensitivity
SPOK	Semundja Pulmonare Obstruktive Kronike
SP-A	surfactant protein A
SP-D	surfactant protein D
TNF alfa	factor i nekrozes tumorale
TACE	TGF- α -converting enzyme

Abstrakt

Hyrje: Biomarkuesit e përdorur në SPOK janë të shumtë, por studime të dekadave të fundit janë fokusuar mbi surfaktantin pulmonar, i cili ka rol thelbësor në funksionin normal të mushkërisë.

Qellimi: Vlerësimi i niveleve të SP-A, SP-D dhe biomarkuesve të tjerë në pacientët me SPOK dhe studimi i lidhjes së tyre me inflamacionin dhe konsumin e duhanit.

Materiali: Janë marrë në studim 118 pacientë moshë mesatare 69.2 ± 8.5 të diagnostikuar dhe stadifikuar me SPOK prej të cilëve bazuar në kriteret e klasifikimit GOLD 10 raste paraqiten në stadin II, 24 raste në stadin III dhe 84 raste në stadin IV. Ne pacientet e përfshirë në studim, 5 janë femra me moshë mesatare 69 ± 8 vjeç dhe 113 meshkuj me moshë mesatare 70 ± 8 vjeç. 22 janë joduhanpirës (JD) dhe 96 -duhanpirës (D).

Metodika: Nivelet serike të biomarkuesve SP-A dhe SP-D u vlerësuan për çdo pacient të diagnostikuar me SPOK ditën e pranimit (SPOK në acarim) dhe të daljes (SPOK stabil-remision) nga spitali. Në studim u përfshi edhe një grup kontrolli i përbërë nga individë të shëndetshëm.

Rezultatet: Në pacientët me SPOK në ditën e parë të shtrimit SP-A rezultoi 46.8 ± 35.2 ng/ml, SP-D 175 ± 99 ng/ml, ndërsa në ditën e daljes nga spitali SP-A 38 ± 23.5 ng/ml, SP-D 147 ± 91 ng/ml. Në grupin e kontrollit SP-A rezultoi 22.2 ± 16.3 ng/ml, SP-D 90 ± 36.8 ng/ml. Në fazën e acarimit të sëmundjes vihet vlera në rritje progresive e SP-A dhe SP-D me rritjen e gravitetit të SPOK si më poshtë: stadi B SP-A 33.78 ± 19.7 ng/ml, SP-D 168.3 ± 121 ng/ml; stadi C SP-A 40.7 ± 19.5 ng/ml, SP-D 160 ± 78 ng/ml; stadi D SP-A 50.2 ± 39 ng/ml, SP-D 181 ± 102 ng/ml ($p=0.0001$) ($p=0.0001$). Në gjëndje të stabilizuar, me anë të kurbës ROC, rezultoi që SP-A në serum ka sensitivitet më të rritur dhe saktësi diagnostike më të mirë për SPOK: SP-A= AUC 0.829, 95% CI (0.745 - 0.912), $p < 0.001$; SP-D= AUC 0.734, 95% (0.603 - 0.803), $p = 0.001$. PCR= AUC 0.338 (0.234 - 0.442), $p = 0.007$. IL6= AUC 0.664, 95% CI (0.562 - 0.766), $p = 0.006$. Gjatë acarimit të sëmundjes duhanpirja ka korrelacion domethënës me biomarkuesit në studim përkatësisht me koeficient korrelacioni Spearman : SP-A ($R_s = 0.249$, $p = 0.002$); SP-D ($R_s = 0.264$, $p = 0.001$), IL6 ($R_s = 0.255$, $p = 0.002$) dhe CRP ($R_s = 0.231$, $p = 0.004$). Në remision duhanpirja ka korrelacion pozitiv domethënës vetëm me SP-D ($R_s = 0.282$, $p = 0.002$) dhe SP-A ($R_s = 0.273$, $p = 0.003$). Vlerësimi i SP-A dhe SP-D në të dy fazat e sëmundjes, rezultuan më të rritura në grupin e duhanpirësve krahasuar me grupin e jo-duhanpirësve ($p < 0.05$)

Perfundim: Nivelet e biomarkuesve SP-A dhe SP-D rezultuan më të rritura gjatë SPOK-ut në acarim krahasuar me periudhën e remisionit. Vlerat në SPOK rezultuan më të rritura se në grupin e kontrollit. Në gjëndje stabil (remision) të SPOK niveli serik i SP-A dhe SP-D korrelojnë me stadin e sëmundjes duke reflektuar më mirë gravitetin e SPOK; ato rezultojnë se kanë lidhje pozitive me duhanpirjen. Krahasuar me SP-D, vlerat e SP-A reflektojnë më mirë inflamacionin dhe duhanpirjen.

Fjale kyç: SPOK, Acarim dhe remision i SPOK, SP-A dhe SP-D

PËRMBLEDHJE TEORIKE

Sëmundja Pulmonare Obstruktive Kronike (SPOK) karakterizohet nga inflamacioni kronik i pulmonit, obstruksioni progresiv i rrugëve të ajrit dhe efektet sistemike ekstrapulmonare. (3,13) Mendohet se në inflamacionin kronik të mushkrise, rritja e proteazave dhe oksidanteve kontribuon në degradimin e indit pulmonar dhe në rëndimin e SPOK. (29,30,31)

Biomarkues të shumtë janë përdorur në SPOK ku përfshihen markuesit e ajrit të ekspiruar, të sputumit, të lavazhit bronkoalveolar, biopsia pulmonit dhe ato në serum. Një biomarkues, përkufizohet si i tillë, nëse ai përcaktohet objektivisht dhe vlerësohet si tregues i proceseve normale biologjike, proceseve patologjike ose tregues i përgjigjes farmakologjike të një ndërhyrjeje terapeutike.(8,49) Krahasuar me markues të materialeve të tjera biologjike, biomarkuesit në serum janë më të besueshëm dhe më kosto-efektiv gjithashtu edhe me të lehte për tu realizuar. Shumica e markuesve të matur në këto sëmundje mund të ndikohen dhe nga sëmundje të tjera, gjë që në disa rrethana mund të paraqesin dukuri të palidhura me fenotipin e SPOK-ut. Nga biomarkuesit me të përdorur në SPOK janë interleukinat IL6, IL8, TNF α , PCR etj.(70,72,74,75,76)

Duke qenë se këto markues të inflamacionit nuk janë specifik për SPOK për shkak të mundësisë së sintezës së tyre ekstrapulmonare atëherë lind nevoja për markues specifik për pulmonin(96) që të këto këto çilesi:

1) të prodhohet kryesisht në mushkeri; 2) të paraqesë ndryshime sasiore në lidhje me gjendjen klinike të pacientit ose ekspozimin e lidhur me të; 3) të këtotribute të natyrshme funksionale, që të sygjerojnë për një rol të mundshëm në patogjenezën e sëmundjes(49,117,138).

Studimet të pakta të koheve të fundit janë fokusuar mbi surfaktantet SP-A dhe SP-D të prodhuara në indin pulmonar. Surfaktanti i mushkerisë është një kompleks lipo-proteinik me veti tensio-aktive, i cili formon një shtresë fluide në sipërfaqen ndarese ajër-leng në brendësi të sipërfaqjes alveolare. Ai ka funksion të dyfishtë: (1) parandalon kolapsin alveolar gjatë ciklit të frymëmarrjes dhe (2) gjithashtu mbron mushkeritë nga demtimet dhe infeksionet e shkaktuara nga trupat apo substancat e huaja dhe/ose nga mikroorganizmat patogjene.(79,80) Surfaktanti në organizmin e njeriut prodhohet, sekretohet dhe riciklohet nga pneumocitet Tipi II. Ai përbehet afërsisht 80% nga fosfolipidet, 8% prej lipideve neutrale (kolesterol dhe acide të lira yndyrore) dhe 12% nga proteinat. *Fosfolipidet* ku mbizoteroes është Fosfatidilkolina (PC), sidomos Dipalmitoilfosfatidilkolina (DPPC), është komponenti përgjegjës kryesor i surfaktantit për reduktimin e tensionit sipërfaqësor.(80, 82,88,110)

Lipidet e tjera si fosfatidilgliceroli, fosfatidilinozitoli dhe kolesteroli lehtësojnë adsorbimin e DPPC me ndihmën e proteinave hidrofobike të surfaktantit. *Proteinat* përberese të surfaktantit SP-A, SP-B, SP-C dhe SP-D. SP-B dhe SP-C janë peptide të vogla shumë hidrofobike, që i japin surfaktantit veti tensioaktive dhe aftësi të adsorbimit dhe përhapjes së surfaktantit. SP-A dhe SP-D janë gliko-proteina hidrofile, që bëjnë pjesë në familjen e kolektinave (lidhese kalcium dependente të karbohidrateve).(93) SP-A është proteina kryesore e më abondante e surfaktantit (3-4% e surfaktantit total dhe 50% të proteinave të tij). Ajo ka veti mbrojtëse ndaj alergjeneve dhe infeksioneve virale apo bakteriale, po ashtu luan rol kyç dhe në homeostazën e surfaktantit (rregullimin, sekretimin dhe riciklimin e tij të fundit) dhe gjithashtu përfshihet në mirëmbajtjen e strukturës normale të mushkerisë.(80,83,93)

SP-D, ashtu si dhe SP-A, nuk luan rol kryesor ne uljen e tensionit siperfaqesor ne siperfaqen ndarese ajer-likid te mushkrise,por edhe ajo ka funksion imunomodulator ne pergjigjen ndaj agjenteve te ndryshem te huaj,virale apo bakteriale. Keto i realizon me ane te vetive anti-inflamatore antiperoksidante dhe rolit nxites te imunitetit te lindur me ane te nxitjes se fagocitozes dhe aglutinimit te patogjeneve gjate infeksioneve.(81,85,89)

Crregullimet e sintezes se surfaktantit jane gjetur ne shume semundje te ndryshme te mushkerise, si psh ne ARDS ne femijet premature, proteinoza alveolare, fibroza pulmonare idiopatike, infeksionet pulmonare bakteriale e virale dhe Semundja Pulmonare Obstruktive Kronike (SPOK).(79,82,83)

SPOK eshte nje nga semundjet qe ne bote prek 5-8% te gjithe subjekteve adulte mbi moshen 40 vjec. Kjo semundje eshte pergjegjese direkt per 3milion vdekje ne vit. Mendohet se ne vitin 2020 do te radhitet si shkak i trete i vdekjeve pas semundjeve te zemres dhe iktusit cerebral (stroke).(5,6)Ne Spitalin Universitat te Semundjeve te Mushkerive 'SH. Ndroqi' ne Tirane kjo semundje ze 18-20% te te hospitalizuareve duke prekur afersisht 10% te adulteve mbi 50vjec.

Ne studimet e shumta te kryera per vleresimin e surfaktanteve ne Lavazhin Bronkio-alveolar dhe ndryshimet e sintezes se tyre ne duhanpiresit, eshte konkluduar se ndoshta tymi i duhanit dhe komponentet e ndryshem te tij, kur arrijne ne duktuset alveolar dhe alveolat mund te crregullojne ritmin e sintezes intraqelizore, clirimin dhe ndofta rikapjen e surfaktantit.(41,90,97,98) Kjo mund te ndodhe si pasoje e efekteve te tij ne konvertimin apo transportin enzimatik te komponenteve te surfaktantit brenda pneumociteve tipII. Duke patur parasysh stadifikimin klinik te semundjeve dhe metoden jo specifike te diagnostikimit dhe pavaresisht identifikimit te shume parametrave molekulare biologjike premtues gjate ketyre 20 vjeteve te fundit,vetem pak prej tyre kane vlere specifike per SPOK sidomos ne fazat fillestare te tij(stadi I dhe II).(94,96) Kjo gje ben qe te lind nevoja per nje biomarkues specifik i cili te jape te dhena mbi diagnozen,ecurine dhe prognozen e semundjes, te lidhura keto dhe me paraqitjen klinike.

I. Hyrje

Sëmundja Pulmonare Obstruktive Kronike (SPOK) është sëmundje progresive e mushkerive ,me pasojë e invalidizimin e pacienteve prevalenca e të cilës varet shumë nga testet depistuese dhe veçanërisht nga kriteret e zgjedhura për të treguar praninë e sëmundjes. (1) Diagnoza dhe parashikimi i prognozës realizohet me vlerësimin e provave funksionale pulmonare shoqëruar edhe me indeksin e masës trupore, kapacitetin e efortit dhe sëmundjet bashkëshoqëruese duke shërbyer si parashikues të përfundimeve të këqija. Akutizimet e SPOK janë një tregues i rëndësishëm shtesë si për kualitetin e jetës ashtu dhe përfundimin e pacienteve me SPOK. (2)

SPOK është një shkak kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë mbarëbotërore.(3) dhe është vlerësuar si një sëmundje e kushtueshme dhe e prevenueshme, me ndikim thelbësor në shëndetin e europianeve. (4) SPOK-u është parashikuar të radhitet nga vendi i gjashtë në të

tretin si shkaktar i vdekjeve në botë, dhe nga vendi i IV-të në atë të III-të përse i përket sëmundshmërisë. (5,6) Qysh më 1980 kane filluar një përpjekje kërkimore shumë produktive shumëkombeshe. Qëllimi kryesor ishte ngadalsimi i këtij progresi dhe ruajtja e cilësisë sa më të mirë të jetës të pacientëve. (7)

Biomarkues konsiderohet një karakteristikë e cila mund të matet objektivisht dhe vlerësohet si tregues i proceseve normale biologjike ose patologjike. (8) Shembuj të biomarkuesve janë proteina; lipide; gjenomike, apo modelet proteomike; modele imazherike; sinjale elektrike dhe qelizat e pranishme në një analizë urine. (9) Vlera me e rëndësishme e biomarkuesve është aftësia e tyre për të mundësuar diagnozën e sëmundjes. Llojet e biomarkuesve ndryshojnë në varësi të natyrës fiziko-kimike të substancave që shkaktojnë lezionet dhe organe të prekura. Megjithatë, ndërmjet sëmundjeve të ndryshme, ka disa shprehje të përbashkëta biomarkuesish të sistemeve të organeve të prekura, si psh ato që vlerësojnë inflamacionin, stresin oksidativ dhe kompensimin antioksidativ. (10, 11, 12) Këto biomarkues, ndryshe nga biomarkuesit specifik indor dhe lezional, individualisht nuk mund të zbulojnë detaje të plota në lidhje me mekanizmat e proceseve patogjenetike; megjithatë, duke ditur shkaktarin e lezionit dhe sistemin e organeve të prekura, mund të bëhet diagnoza e sëmundjes. (12)

1.2 Përkufizimi

Sëmundja Pulmonare Obstruktive Kronike (SPOK) është një sëmundje e parandalueshme dhe e trajtueshme që shoqërohet me efekte ekstrapulmonare sinjifikante. Komponenti pulmonar karakterizohet nga kufizim progresiv të fluksit të ajrit jo plotësisht i rikthyeshëm, që shoqërohet me reagim inflamator jo normal të pulmonit ndaj grimcëzave apo gazrave të dëmshëm. (13) SPOK-u është një sindromë klinike në bazë të të cilit qëndron obstruksioni bronkial i përhapur, jo plotësisht i kthyeshëm, klinikisht sinjifikant, i lidhur me kombinimin e pranisë në shkallë të ndryshme të SAD ("Small airways disease"), bronkitit kronik dhe emfizemës, shenjë klinike karakterizuese e të cilit është dispnea. Inflamacioni kronik shkakton ndryshime strukturore dhe ngushtim të rrugëve të vogla ajrore. Destruktimi i parenkimës së mushkërive nga proceset inflamatorë, çon në humbjen e bashkëngjites alveolare në rrugët e vogla ajrore dhe zvogëlimin e forcës elastike të mushkërive; nga ana tjetër, këto ndryshime ulin aftësinë e rrugëve të frymëmarrjes për të qëndruar të hapura gjatë frymënxjerrjes. Kufizimi i fluksit të ajrit percaktohet më së miri nga spirometria, pasi ky është testi më gjerësisht i disponueshëm dhe i riprodhueshëm i funksionit të mushkërive. (13) SPOK është një sindromë me shumë fenotipe. Ato janë percaktuar dobët sepse dhe njohuritë specifike të etiologjisë, patologjisë, menaxhimit dhe rezultateve janë të kufizuara. Bronkiti kronik (i përkufizuar si kollë dhe gëlbasë për të paktën 3 muaj në vit në 2 vite rresht) mund të paraprijnë ose shoqërojë obstruksionin bronkial, por mund të shihet edhe në pacientë pa SPOK. (14)

1.3 Të dhëna epidemiologjike

Prevalenca përgjithësisht është nënvlerësuese pasi shumë raste të SPOK-ut subklinik nuk njihen. Vetëm 21-25% të personave të identifikuar në depistim me SPOK, rezultuan të kishin një diagnozë të mëparshme të SPOK. (15) SPOK është një shkak kryesor me pak i njohur i sëmundshmërisë dhe i vdekshmërisë mbarëbotrore. (3) SPOK-u është një sëmundje e zakonshme, e kushtueshme dhe e prevenueshme, që ka një ndikim thelbësor në shëndetin e

europianeve. (4)Prevalenca rritet dukshëm me moshën. Parashikimet 30 vjeçare për rritjen globale te SPOK-ut janë befasuese. SPOK është parashikuar të lëvizë nga vendi i VI-të në të III-tin të shkaqeve të vdekjeve në botë, ndërsa rritje nga vendi i IV-tërt në atë të III-të në sëmundshmëri. (5, 6)

Studimi “TheGlobal Burden of Disease(GBD)”kohët e fundit krahasoi kontributin e sëmundjeve kryesore për vdekjet dhe aftësinë e kufizuar në mbarë botën për vitet 1990 dhe 2010. Ndër shkaqet kryesore të vdekjes, infeksionet e rrugëve të poshtme respiratore janë renditur në vendin e III-të në vitin 1990 dhe në vëndin e IV-tërt në vitin 2010, ndërsa SPOK u rendit i katërti në 1990 dhe i treti në vitin 2010. Kanceri i mushkërive u rrit nga vendi i 8-të deri në 5-tin si shkak më i zakonshëm i vdekjes, ndërsa tuberkulozi ra nga pozicioni 6-të në 10-tin në këtë renditje.(16)

Parashikimi per vdekjet nga SPOK ne 2020

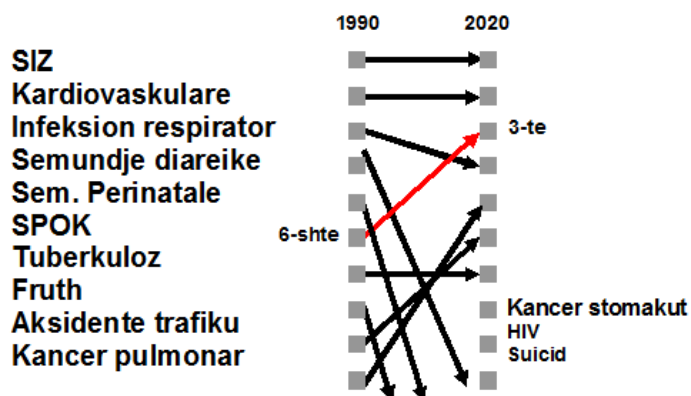


Fig. 1.3.1 Parashikimi i vdekjeve nga SPOK

Tab.1.3.1–10 shkaqet me te zakonshme të vdekjeve në vitin 2008. (17)

Shkaku i vdekjes	Ne bote	Rajoni European
Sëmundje ishemike e zemrës	7.3milion(12.8%)	2.40milion(24.7%)
Sëmundje cerebrovaskulare	6.2milion(10.8%)	1.40milion(14.0%)
Infeksione të poshtme respiratore	3.5milion(6.1%)	0.23milion(2.3%)
SPOK	3.3milion(5.8%)	0.25milion(2.5%)
Sëmundje diareike	2.5milion(4.3%)	0.03milion(0.3%)
HIV/AIDS	1.8milion(3.1%)	0.08milion(0.8%)
Kancer trakea/bronkial/pulmonar	1.4milion(2.4%)	0.38milion(3.9%)
Tuberkulozi	1.3milion(2.4%)	0.08milion(0.8%)
Diabetes mellitus	1.3milion(2.2%)	0.17milion(1.7%)
Aksidente trafiku	1.2milion(2.1%)	0.12milion(1.2%)

Shpërndarja e SPOK-ut pason shumë ngushtësisht shpërndarjen e faktorëve të riskut, prej të cilëve padyshim më i rëndësishëm është fumacioni.

Numri i vdekjeve nga SPOK-u ka qenë në rritje të vazhdueshme gjatë dy dekadave të fundit. Kjo prirje është në të kundërt me sëmundjet kardiovaskulare dhe shumicën e sëmundjeve të zakonshme kronike. Në periudhën 1965–1998, vdekjet nga sëmundjet koronare në meshkuj zbritën 59%, vdekjet nga iktusi dhe sëmundjet e tjera kardiovaskulare zbritën respektivisht 64% dhe 35%. Gjatë së njëjtës periudhë vdekjet nga SPOK-u u rritën 163%. (6, 18, 19)

SPOK-u tradicionalisht është menduar si sëmundje e meshkujve të vjetër duhanpires. Por megjithatë në vitin 2000 në SHBA pati më tepër vdekje nga SPOK-u në femra se në meshkuj. Megjithëse kuotat e vdekjeve në meshkuj janë më të larta se në femra, kjo sepse reflekton strukturën e ndryshme moshore në popullatën për të dy gjinitë, ku gratë jetojnë më gjatë, dhe kanë më shumë risk zhvillimi të SPOK. (20)

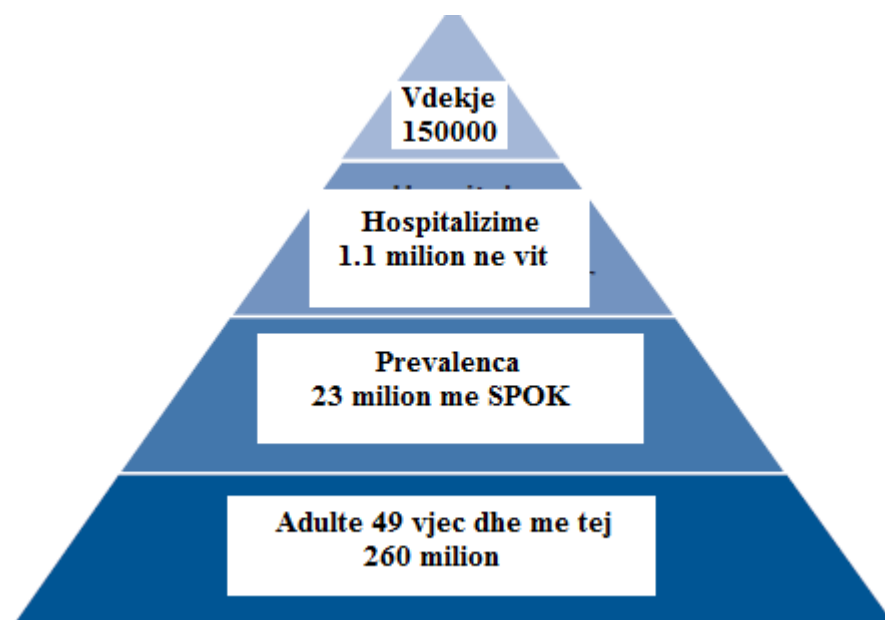


Fig. 1.3.2 SPOK në adulte. Barra e sëmundjeve të ndryshme të frymëmarrjes, viti 2010, në 28 vendet e Bashkimit Evropian. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stages II–IV. Një shtesë prej 17 milionë të rriturve të moshës ≥ 40 vjeç kishte sëmundje pulmonare obstruktive kronike (SPOK) gr I. Burimet: studimi BOLD; Studimi EPISCAN; Observatori European i Kancerit; Studimet e ISAAC; Baza e të Dhënave të Detajuara të Vdekshmërisë (WHO); Baza e të dhënave të MSB-së për Mbijetesë; Raporti i OBSH për Mbikëqyrjen e Evropës; OBSH Anketa Botërore Shëndetësore.(15)

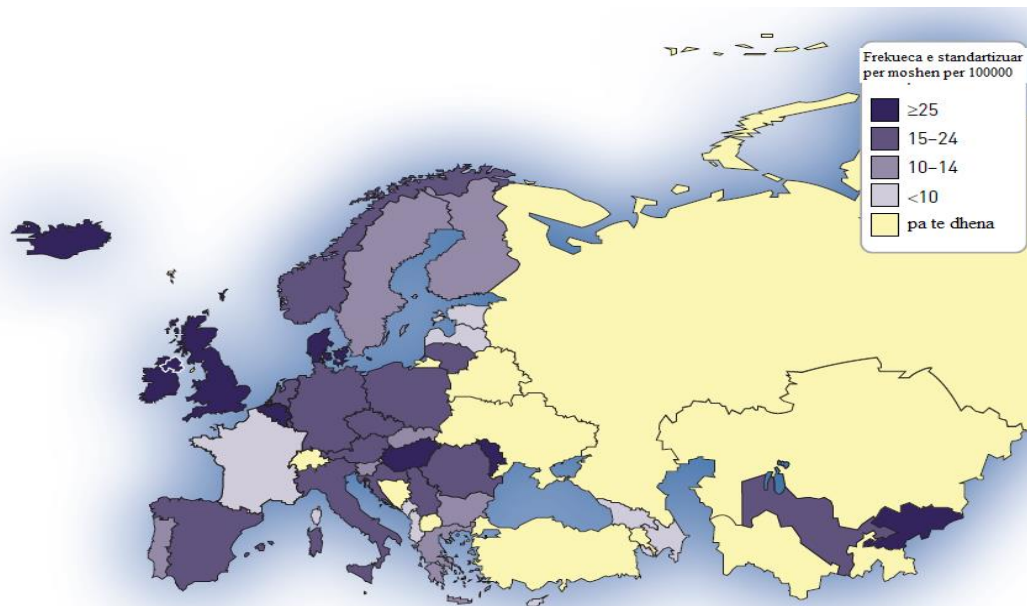


Fig.1.3.3Mortaliteti nga SPOK. Të dhënat janë nga World Health Organization World dhe Europe Mortality Databases, azhurnimi i nëntorit 2011. Të dhënat për disa vende mungojnë sepse të dhënat e vdekshmërisë për astmë dhe COPD nuk raportohen veç e veç.(15)

1.4 Faktoret e riskut

1.4.1 Faktorët përcaktues të rrezikut të zhvillimit të sëmundjes

Për SPOK-un janë identifikuar tre faktorë risku madhorë: 1) fumacioni; 2) ekspozim i theksuar ndaj ndotjeve profesionale dhe ambientit të brendshëm shtëpiak; dhe 3) deficitit i α_1 -antitrypsinës. Fumacioni llogaritet si faktor risku për 80–90% e SPOK-ut në vendet e zhvilluara, pavarësisht se vesi i fumacionit nuk është i mjaftueshëm për të shpjeguar ndryshimet gjeografike të prevalencës së simptomave. (21, 22) Studimet kanë treguar se prevalenca e simptomave rritet me shtimin e nivelit të ndotjes së ajrit pavarësisht konsumit të duhanit, gjë e cila tregon se ndotja e ajrit si jashtë edhe brenda shtëpisë mund të vlerësohet për diferencat gjeografike. Disa studime në vendet në zhvillim kanë treguar një ndërlidhje domethënëse ndërmjet të prevalencës së SPOK-ut në femra dhe përdorimit të lëndëve djegëse biologjike. (22)

Roli i ndotjes atmosferike në etiologjinë e SPOK-ut mbetet i paqartë edhe pse është vënë re rritje e vdekshmërisë prej tij në periudhat me shtim të ndotjes atmosferike.(21) Roli i ekspozimit ndaj ndotjes profesionale, mendohet që të jetë më i vogël krahasuar me atë të fumacionit dhe të ndotjes të ajrit në mjedisin shtëpiak.(23) Së fundi, deficitit i rëndë i α_1 -antitrypsinës, është një tipar recesiv i zakonshëm në individët nga Europa e veriut dhe virtualisht mungon në popullatat e tjera. Prevalenca vlerësohet të jetë shumë më pak se 1% në popullatën e përgjithshme.

Faktorë të tjerë potencial që lidhen me prevalencën e SPOK janë moshë, seksi, raca/etniciteti dhe gjendja social-ekonomike. Rritja e prevalencës me avancimin e moshës mund të reflektojë ekspozimin kumulativ të fumacionit dhe faktorëve të tjerë të riskut, humbjen e elasticitetit të indit pulmonar apo të dyve së bashku.

Tab. 1.4.1 Fakte risku për SPOK

Faktorë individual	Ekspozime
Faktor gjenetik	Fumacioni
Seksi	Gjendja social-ekonomike
Hipereaktiviteti bronkial,IG E dhe astma	Profesioni
	Ndotja ambjentale
	Faktorë perinatal dhe sëmundje femnore
	Infeksione bronkopulmonare te përsëritura
	Dieta

1.4.2 Faktorët gjenetikë

Ka të dhëna domethënëse, që mbështesin komponentin hereditar në zhvillimin e SPOK-ut. Janë vënë re grumbullim të rasteve me SPOK në familje .Disa studime kanë vënë re dukje rritje të incidencës së SPOK-ut në te njejtin fis, krahesuar me grupe të kontrollit. Në binjakët monozygotike është vënë re konkordancë në dëmtimin e funksionit pulmonar, por kjo nuk ka rezultuar në studimet në binjakët dizygotike.(24)

Janë diskutuar çrregullime të shumta gjenetike që kontribuojnë në patogjenezën e SPOK-ut si psh :alpha1-antitrypsina, alpha1-antichymotrypsin,rregulatori transmembranik i fibrozës cistike, proteina lidhëse e vitaminës D, alpha 2-macroglobulina, cytochrome P450 A1, antigjene te grupit të gjakut, human leukocyte antiken lokus dhe deficieti i immunoglobulines).

1.4.3 Gjinia

Ndikimi i gjinise në SPOK është objekt i mendimeve të kundërta, ku tashmë sugjerohet se në komunitete të ndryshme ka lidhje të ndryshme të kësaj sëmundjeje me gjininë . Shpjegimeve të mundshme të dalluara shpjegohen kryesisht me anë të ndryshimeve në morfologjinë pulmonare, nga duhanpirja, nga faktorët hormonal, nga ndryshimi gjinor në reagimin inflamator si dhe nga ekspozimi ndaj faktorëve profesionale.(25)

1.4.4 Hipereaktiviteti bronkial, astma dhe atopia

Tashmë është hedhur hipoteza që astma, emfizema dhe bronkiti kronik janë manifestime të ndryshme të së njejtës sëmundjeje, por që prezantimi varet nga faktorë të tillë truporë si mosha, seksi, atopia apo rëndësia relative e hipereaktiviteti bronkial, të cilët modulojnë reagimin ndaj faktorëve ambjentalë të tillë si psh tymi i duhanit. Dallimi ndërmjet astmës

dhe SPOK në adultë të vjetër mund të jetë i vështirë meqënëse komponenti i obstrukcionit irreversibël dhe reduktimi i kapacitetit difuzues mund të jetë tipar i të dy gjendjeve. (26)

1.4.5 Duhanpirja

Duhanpirja është i vetmi faktor risku mjedisor ndikimi i të cilit në SPOK është i padiskutueshëm. Efektet e tymit të duhanit janë të shumtë, përfshirë çlirimin e elastazës nga qelizat inflamatore pulmonare, stresin oksidativ dhe inaktivizimin e alpha1-antitrypsin. Me rëndësi të veçantë është efekti që tymi i duhanit rrit aktivitetin e elastazës intrapulmonare, inaktivizon frenuesit intrapulmonarë të elastazës dhe vonon riparimin e matriksit jashtëqelizor të dëmtuar pulmonar. Tym i duhanit është gjithashtu burim i pasur i oksidantëve dhe rrit mekanizmat që ulin kapacitetet antioksidativ në pulmon. Nëpërmjet rekrutimit dhe stimulimit të makrofageve alveolare dhe neutrofileve, vendoset brenda pulmonit një proces inflamator akut apo kronik, i cili çon në dëmtime të mëtejshme indore. (27)

Megjithëse zakonisht mendohet se vetëm 15–20% e duhanpiresve zhvillojnë SPOK, të dhëna të kohëve të fundit tregojnë që kjo shifër mund të jetë afër 50%. Për ngadalësuar ecurinë drejt rëndesës së sëmundjes është evidentuar dhe theksohet edhe rëndësia e ndërprerjes së pirjes së duhanit.

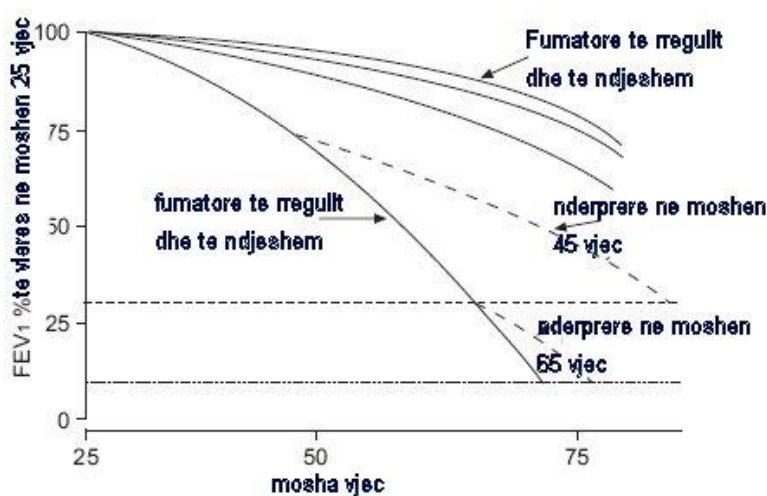


Fig. 1.4.5 Historia natyrale dhe ndryshimet gjatë kohës të FEV1 në jofumatorë, ex-fumatorë dhe fumatore. (28)

Ndjeshmëria individuale ndaj SPOK përcaktohet nga ndërveprimi i “faktorëve të organizmit” (psh gjenetik, hierreaktiviteti bronkial, zhvillimi i mushkërisë, gjinia dhe raca) dhe ekspozimi ndaj faktorëve ambjentale (psh tymi i duhanit, duhanpirja pasive, thithja e tymit marijuanes, ndotja, pluhurat apo kimikatet profesionale, gjendja social-ekonomike, infeksionet respiratorë dhe dieta).

1.4.6 Tym i duhanit ambjental

Fëmijët që jetojnë në shtëpi në të cilën të afërmit përdorin duhanin kanë më tepër infeksione të traktit respirator. Ka gjithashtu të dhëna që edhe adultët të ekspozuar në mënyrë pasive ndaj tymit të duhanit kanë reduktim të funksionit pulmonar, përfshirë dëmtim të kapacitetit të difuzionit, gjë që tregon për prani të emfizemës.

1.4.7 Tymosja e marijuanës

Perdorimi i marijuanës është neglizhuar si shkak etiologjik i SPOK. Pavarësisht kësaj duhet të kihet parasysh që mariuana (përveç dy përbërësve aktivë) është e ngjashme me duhanin. Mariuana thithet pa filtër ,ka një ngarkesë partikulash 4 herë më të madhe se duhani,tymoset më pak se sa duhani dhe, ndërsa duhani vazhdohet për gjatë gjithë jetës, shumica e përdoruesve të marijuanës e ndërpresin përdorimin e saj më tej. Meqë një numër i madh i përdoruesve të marijuanës janë dhe duhanpirës ekziston dhe mundësia e veprimit sinergjik ndërmjet dy substancave.

1.4.8 Ndotja e ajrit

Historikisht gjatë 1950-tës ,periudha në të cilën “Smogu Britanik” shkaktoi një epidemi akute mortaliteti nga bronkiti kronik dhe insuficienca respiratore ,bëri evidente lidhjen ndërmjet sëmundjeve respiratore dhe ndotjes atmosferike. Studime pasuese nga vënde të tjera pohuan efektet negative të ndotjes atmosferike në funksionin pulmonar në fëmijëri dhe në acarimet e SPOK. (1)

1.4.9 Pluhura dhe kimikate profesionale

Agjentët më të përfshirë janë siliciumi, pluhur qymyri, fibra xhami, pluhur sharre apo tretës të ndryshëm. Vetëm 10–20% e rasteve të SPOK mund të lidhen me ekspozimin profesional.

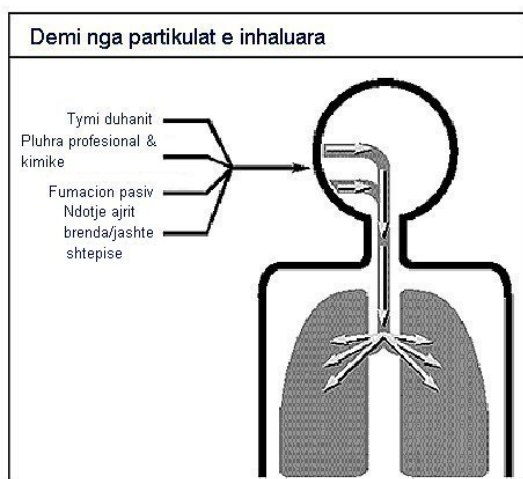


Fig. 1.4.9 Faktoret dëmtues inhalatore

1.5 Patogjeneza

Anatomia dhe fiziologjia e funksionit të rrugëve respiratore është ndërtuar në mënyrë të tillë që trakti i poshtëm respirator të mbetet i paprekur për të kryer lirshëm dhe me efikasitet procesin e shkëmbimit të gazeve.Kjo arrihet me anë të funksionimit barrierave të

ndryshme që gjenden në rrugët respiratore: qimëzat e kavitetit nazal, kolla dhe qelizat e sistemit muko-ciliar, të cilët së bashku përbëjnë vijën e parë mbrojtëse ndaj mikro-organizmave patogjene apo grimcëzave me orgjinë të ndryshme po ose jotoksike. (29)

Inflamacioni kronik progresiv në SPOK shkakton ndryshime strukturale, obstrukcion progresiv dhe jo plotësisht të kthyeshme të rrugëve ajrore/respiratore, me kufizim të kalueshmërisë së ajrit, disfunkcion mukociliar, që çojnë në shkatërrim të parenkimës pulmonare. (30) Humbja graduale e rrugëve të vogla ajrore kontribuon në ecurinë progresive të kesaj sëmundje që radhitet e treta në sëmundjet me vdekshmëri më të lartë në botë. (3, 31) Kufizimi kronik i kalueshmërisë së rrugëve ajrore, që karakterizon SPOK ndodh për shkak të kombinimit të sëmundjeve të rrugëve ajrore (bronkioliti obstruktiv) dhe dëmtimit parenkimatoz (emfizema) (32). Mekanizëm tjetër i njohur në patogenezën e SPOK është dhe rimodelimi i rrugëve ajrore në të cilin përfshihet trashja e muskulaturës së lëmuar si pasoje e hipertrofisë së muskulaturës së lëmuar të rrugëve ajrore. (33) SPOK nuk shoqërohet vetëm me inflamacionin e rrugëve ajrore por edhe me inflamacion sistematik të konsiderueshëm. Pavaresisht se lidhja e saktë e inflamacionit të rrugëve ajrore me atë sistematik ende mbetet për tu ndriçuar. është propozuar që ky inflamacion sistematik të jetë përgjegjës për një sërë sëmundjesh bashkëshoqeruese të SPOK. Kjo dmth se SPOK është një sëmundje që i kalon kufijtë e mushkërisë ku sëmundjet bashkëshoqeruese janë të pranishme në të gjitha stadet e tij, madje edhe në pacientët në stadet e hershme të klasifikuar sipas vlerave të FEV1. Sëmundje shoqeruese të tilla si psh diabeti, kanceri dhe sëmundjet kardio-vaskulare, të cilat janë më të predispozuar në moshën më të vjetër, kanë rëndësi dhe pikëzimet e ndikimit të SPOK. (34) Rimodelimi i mureve të rrugëve ajrore ka në bazë procesin inflamator të shoqëruar me infiltrim të qelizave inflamatore, aktivizim të imunitetit dhe grumbullimin e mukosit eksudativ në lumen. Një faktor shtesë për theksimin e këtij procesi është dhe kolonizimi persistent i traktit respirator nga mikroorganizmat oportuniste të favorizuar nga duhanpirja për një kohë të gjatë, (35) duke përforcuar më tepër ecurinë e SPOK.

Ndryshimi i sistemit mukociliar, që manifestohet me rënie të shpëstësisë së lëvizjeve ciliare, zhveshje të epitelit ciliar, shtimi në numër të qelizave Goblet, hiperplazi të gjëndrave submukozale dhe metaplazi të qelizave skuamoze, është një nga efektet dëmtuese të duhanpirjes. Neutrofilet dhe makrofagët alveolare të nxitur nga duhani, çlirojnë mediatore të cilët shkaktojnë inflamacion dhe efekte dëmtuese në indin pulmonar. (36) Tymi i duhanit dëmton edhe lidhjet epiteliale si pasoje e çrregullimeve genetike të përfshirë në formimin e lidhjeve të ngushta si psh me anë të çrregullimit të okcludines, ZO-1 dhe claudinës, gjë e cila çon në rënien e rezistencës transepiteliale më pasojë rritje të përshkueshmërisë epitheliale. Tymi i duhanit aktivizon dhe epitelin respirator, duke shkaktuar prodhimin e mediatorëve inflamatorë (tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL-8 dhe leukotriene (LT) B₄) (37), të cilët janë përgjegjës për aktivizimin dhe/ose rekrutimin e makrofagëve alveolarë (38) dhe neutrofileve. Reduktimi i niveleve të imunoglobulinave në serum, rritja e numrit total të limfociteve T sidomos CD8+ në parenkimën pulmonare dhe në rruget ajrore central dhe periferike është e lidhur me shkallën e obstrukcionit dhe me emfizemën. Tymi i duhanit, gjithashtu, frenon përgjigjen imune kundër bakterieve gram negative të ndërmjetësuar nga TH1. Kjo gjë mund të kontribuojë në rritjen e prekshmerisë ndaj sëmundjeve bakteriale në pacientet me SPOK. (36)

Ndikimet e efektit të duhanit janë vërejtur dhe indin pulmonar në çrregullimin e surfaktantit pulmonar. Vlerat e surfaktantit proteine D (SP-D) tek duhanpirësit dhe tek ish duhanpirësit rezultoi më e rritur se tek jo duhanpirësit me mesatare në serum të individëve të

shëndoshe jo duhanpirës , mund të flase për çrregullim të prodhimit të SP-D nga duhanpirja.(39)

Janë bërë matje të niveleve plazmatike të SP-A, SP-D, në të rinj dhe në grupmoshat e mesme (të dy të ndarë në joduhanpirës dhe duhanpirës), bashkë me grupet e kontrollit përkatës. Është parë që nivelet e SPA rriten me kalimin e moshës, kursë në moshat e vjetra lidhej me përdorimin e duhanit. Po kështu SPA rezultoi si markues më i mirë dhe më diskriminues për pacientet me SPOK dhe grup-kontrollit. .(40)

Duhanpirja është faktori i riskut kryesor për shkaktimin e SPOK si dhe përcaktues kryesor i gravitetit dhe prognozës jo të mirë në individet me këtë sëmundje. Në fakt ka dhe faktorë të tjerë e që shtojnë riskun për të zhvilluar SPOK si moshë, historia për sëmundje të astmës, defekt gjenetik apo infeksionet e hershme respiratore. Debatohet ende roli i gjinisë, gjendja shoqëror-ekonomike dhe BMI. *Roberto de Marko et. al* arriti në përfundim që 72%-80% e pacientëve me SPOK ishin duhanpirës të përhershëm, 14.6%-17.3% me infeksione të hershme respiratore dhe 16.7%-17.35% me anamnezë familjare për astmë. Duhanpiresit kanë më tepër simptoma respiratore. (41)

Në ecurinë e SPOK akumulimit të mukusit në lumen, infiltrimit të mureve nga qelizat inflamatore të imunitetit të lindur dhe të fituar, ndryshimeve regjenerative dhe rimodelimit që trashin muret e rrugëve ajrore, ju shtohet dhe efekti negativ i duhanpirjes . Përdorimi i duhanit shkakton kolonizimin persistent të traktit të poshtëm respirator me mikrobe oportuniste, të cilët kanë efekt përforsues në inflamacion dhe kontribuojnë më tepër në ecurinë e SPOK. Efektet e duhanit janë përmbledhur shkurtimisht në figurë 1.5.1.

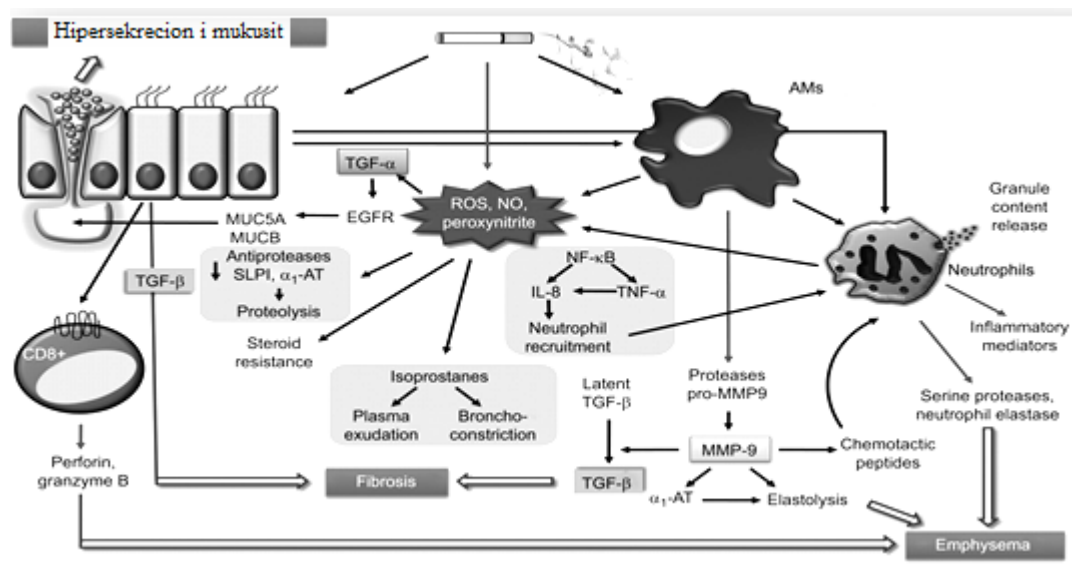


Fig. 1.5.1 Mekanizmat molekular perfshire ne semundjen pulmonare obstruktive kronike (SPOK).

Tre çrregullimet më të mëdha karakteristike për ecurinë e SPOK janë *fibroza, emfizema dhe hipersekretimi i mukusit*. Një karakteristikë e katërt e progresionit të SPOK është dhe kolonizimi i rrugëve të poshtme ajrore nga patogenet oportuniste. Persistenca mikrobiale është e rëndësishme sepse ajo jep një kontribut të madh në përkeqësimin dhe shtimin e tipareve të SPOK. Në figurën 1.5.1 tregohen qelizat kryesore të bujtësit të përfshirë në rrugët respiratore të pacientit: qeliza epiteliale, makrofaget alveolar, neutrofilet dhe imfocitet CD8+. Tymi i duhanit aktivizon dhe/ose rekruton makrofaget alveolare (AM) dhe neutrofilet. Qelizat epiteliale sekretojnë gjithashtu transforming growth factor (TGF)-β TGF-beta, që indukton

fibrozën. Rrugët respiratore të pacientit me SPOK shfaqin stres oksidativ. Tymi i duhanit vetë përmban nivele të larta të specieve oksigjen reaktive (ROS). Makrofaget alveolare ashtu si dhe neutrofilet rrisin çlirimin e mediatoresve si përgjigje ndaj tymit të duhanit. Përqëndrime të larta të specieve oksigjen reaktive kanë pasoja të shumfishta:

- 1) rënie të mbrojtjes antiproteaze dhe antiproteolizë,
- 2) aktivizimi i faktorit berthamor (NF)- κ B dhe i rekrutimit të neutrofileve,
- 3) rezistence ndaj steroideve,
- 4) rritje të prodhimit të isoprostaneve
- 5) hipersekretim i mukusit, SLPI, inhibitori i leukoproteazës sekretore, IL, interleukine, TNF, tumor necrosis factor, epidermal growth factor receptor (EGFR), nitric oxide (NO), mucin (MUC) (Figura 1.5.1)

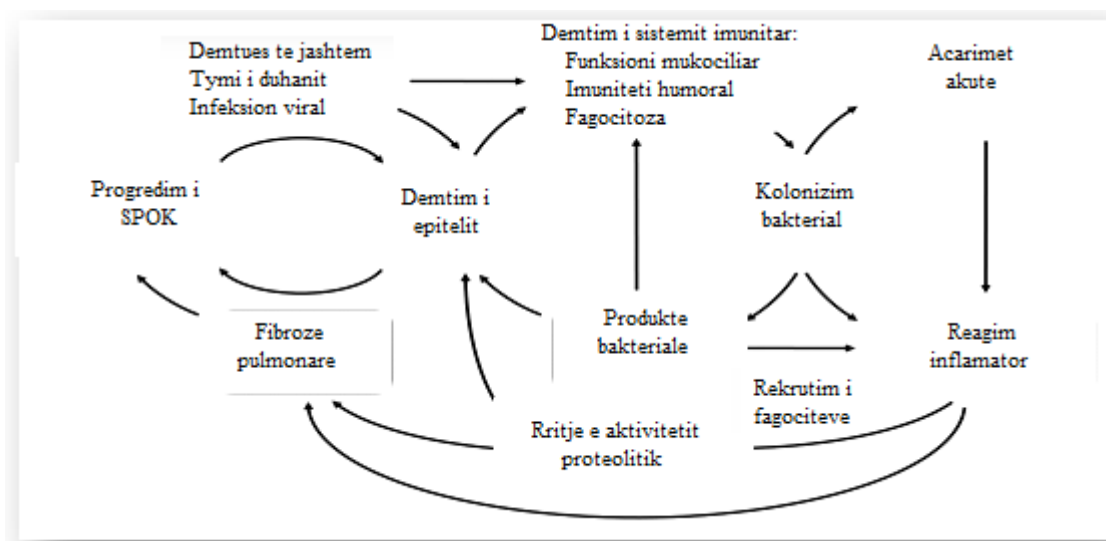


Fig.1.5.2 paraqitje skematike e veprimit të tymit të duhanit .Tymi i duhanit shkakton dëmtim të imunitetit të traktit respirator, duke kontribuar në mënyrë progresive në një nivel më të lartë inflamacioni kronik: dëmtim indor dhe fibrozë, që së bashku me procesin infeksioz progredojnë në mënyrë të pakthyeshme sëmundjen e SPOK.

Efektet e dëmshme të duhanit manifestohen dhe në imunitetin e njeriut duke reduktuar nivelet e imunoglobulinave në serum, dhe nxitja shtimit të numrit total të limfociteve T sidomos CD8+ si në parenkimën pulmonare ashtu edhe në rrugët ajrore centrale dhe periferike. Shtimi i tyre në pacientët me SPOK korrelohet me shkallën e obstrukcionit dhe me emfizemën. Përgjigja imune antibakteriale e ndërmjetësuar nga Th1 ngadalesohet dhe vëhërohet nga tymi i duhanit, gjë që mund të kontribuojë në rritjen e prekmërisë ndaj sëmundjeve bakteriale në pacientet me SPOK. [41]

1.6 Klasifikimi i SPOK

Klasifikimi i gravitetit të obstrukcionit bronkial në SPOK (13):

Në testimin funksional të mushkërive, FEV1 / FVC post bronkodilatator <70% dhe FEV1 <80% është konsideruar zakonisht diagnostike për SPOK. GOLD kategorizon obstrukcionin bronkial në stadi:

- Stadi I – i lehtë: FEV1 / FVC <70% dhe FEV1 \geq 80% e vlerës së parashikuar, me ose pa simptoma

- Stadi II - moderuar: FEV1 / FVC <70% dhe FEV1 50% gjer 80% të vlerës së parashikuar, me ose pa simptoma
- Stadi III - rënde: FEV1 / FVC <70% dhe FEV1 30% gjer 50% të vlerës së parashikuar, me ose pa simptoma
- Stadi IV - shumë e rëndë: FEV1 / FVC <70% dhe FEV1 <30% e vlerës së parashikuar ose FEV1 <50%, me insuficiencë kronike respiratore.

Udhëzimet e GOLD përdorin një qasje të kombinuar të vlerësimit për pacientët me SPOK sipas simptomave dhe rrezikut për acarime. Së pari, vlerësohen simptomat, për të përcaktuar nëse një pacient ndalon gjatë ecjes ose ecën më ngadalë se të tjerët (pikezim ≥ 2 sipas Modified British Medical Research Council [mMRC]). Për të përcaktuar grupin vlerësohet rreziku për acarime të bazuar në obstruksionin bronkial apo acarimet e mëparshme (më i madhi se dy).

- Grupi A: pacientët kanë pak simptoma dhe rrezik të ulët të acarimeve
- Grupi B: pacientët kanë më shumë simptoma dhe rrezik të ulët të acarimeve
- Grupi C: pacientët kanë pak simptoma, por rrezik më të lartë të acarimeve
- Grupi D: pacientët kanë më shumë simptoma dhe rrezik të lartë për acarime.

1.7 Ndikimi i Semundjeve Shoqeruese ne SPOK

Përveç manifestimit tipik pulmonar të SPOK (dmth. bronkit kronik dhe emfizemës), janë përshkruar ndryshime që ndodhin jashtë mushkërive, të cilat konsiderohen efekte sistematike të SPOK.⁽³⁰⁾ Fakti që inflamacioni sistematik, anomalitë ushqyese dhe crregullimi i funksionit të muskujve skeletikë së bashku me ndryshimet pulmonare ndikojnë në rëndesën dhe prognozën e sëmundjes, sugjerojnë natyrën sistematike të sëmundjes. Moshë, sëmundjet shoqeruese, FEV1, humbja e masës muskulare, përdorimi afatgjatë i kortikosteroideve orale, insuficiencia respiratore dhe nevojë e përsëritur për shtrime në spital për rëndime akute, mund të identifikohen si faktorët e rrezikut të lidhur me vdekshmëri më të lartë. ⁽⁴²⁾

Sindroma metabolike dhe Diabetes Mellitus Tip 2 janë të zakonshme në SPOK. Sindromi metabolik prek 21-53% të individëve me SPOK sidomos në stadet më të hershme, me një risk 1.3-1.5 më të rritur se sa në njëريت me funksion normal pulmonar. Në studime në popullatë, SPOK-u shoqërohet në mënyrë të vazhdueshme me një risk 1.4-2.0 herë më të rritur për Diabetes Mellitus. Mekanizmat shkaktar kryesor për prevalencën e tyre në SPOK janë: shtimi i obezitetit, renia e aktivitetit fizik, duhanpirja, kortikosteroidet, inflamacioni i lidhur me sëmundjen si dhe stresi oksidativ së bashku me hipoksine kronike. ⁽⁴³⁾ Duke qenë se në gravitetin dhe në acarimet e SPOK ndikojnë dhe prania e sëmundjeve shoqeruese ku përqindjen më të rritur e zënë problemet kardiake, në studimet për markues të AECOPD janë përfshirë dhe biomarkuesit kardiak. Moshë e vjetër, SPOK dhe insuficiencia kardiake janë shkaktarët kryesorë të dispneës. Insuficiencia kardiake dhe SPOK janë studjuar veç e veç, por kohët e fundit është shtuar interesi për ndërveprimet e tyre me njëra-tjetrën. Duhanpirja përveç riskut për SPOK mund të japë disfunkcion endothelial me pasojë sëmundjen ishemike të zemrës. ^(44, 45) Studimet epidemiologjike sugjerojnë se vetë SPOK rrit riskun për sëmundje ishemike kardiake, pavarësisht moshës, gjinisë dhe duhanpirjes. Ashtu si SPOK edhe insuficiencia kardiake janë sëmundje kronike progresive të cilat çojnë në inflamacion sistematik, aktivizimin e sistemit neurohormonal shoqëruar me modulime metabolike me pasojë humbjen e masës muskulare dhe me kaheksi. Prevalenca e insuficiencës kardiake në pacientët me SPOK me moshë mbi 65 vjeç është 25%, afërsisht 3

here me i larte sesa ne pacientet e grupit te kontrollit ne te njejten moshe.(46) Kohët e fundit, biomarkuesit sistemike te stresit kardiak kanë fituar një interes për klasifikimin e gravitetit dhe prognozes në pacientët me AECOPD, si dhe për të monitoruar dhe vlerësuar evolucionin klinik të sëmundjes. (47,48)

1.8 Biomarkuesit e inflamacionit dhe infeksionit

Një markues biologjik ose biomarkues është një tipar specifik fizik i përdorur për të matur ose të tregojë dëmtimet apo ecurinë/prognozën e një sëmundjeje. Biomarkuesit janë përdorur në mjekësinë moderne për të përcaktuar një diagnoze për të vlerësuar efektivitetin e një trajtimi ose për të ndjekur ecurinë e një sëmundjeje. Në pacientët me SPOK në përgjithësi janë vlerësuar një numër i madh i biomarkuesish. Instituti Kombëtar i Shëndetit përcakton biomarkuesin si një “karakteristike objektive e matëshme dhe e vlerësueshme si një tregues i një procesi normal biologjik, i proceseve patogjenike ose përgjigjeje farmakologjike ndaj një ndërhyrjeje terapeutike”. (49)

1.8.1 Copeptina

Copeptina është prekursor i vazopresines, pasqyron nivelet e vazopresines dhe rritet pas stimuljeve të ndryshme të tilla si hipotensioni, hipoksia, hiperosmolariteti, acidoza dhe infeksioni. (50) Krahasuar me CRP dhe PCT, niveli i copeptines në shtrim u shoqërua me një qëndrim më të gjatë në spital dhe dështim afatgjatë klinik në pacientët të pranuar në spital për acarim të rënda të SPOK. (51) Copeptina pra është sugjeruar si një markues për prognozën afatshkurtër dhe afatgjatë në pacientët me AECOPD, që kërkojnë hospitalizim.

1.8.2 Peptidi Brain natriuretik

Stimuli kryesor për sekretimin e BNP është stresi kardiak reflektuar me tendosjen e miokardit dhe mbingarkesë presioni ose vëllimi. BNP cilirohet kryesisht nga ventrikuli i majtë i zemrës dhe rregullon një rrjet të gjerë të efekteve fiziologjike, duke përfshirë natriurezën, diurezën dhe vazodilatacionin.(52) Në acarim të SPOK, rritja e BNP mund të jetë të paktën pjesërisht për shkak të kontraksionit të arteriolave të vogla pulmonare prej hipoksisë, që çojnë në rritjen e presionit pulmonar arterial dhe si pasojë stres kardiak. Nivelet e më pak se 50 pg / ml kanë një vlerë parashikuese negative prej 96% për diagnozën e insuficiencës kongjestive të zemrës në pacientët me dispne akute të vlerësuar në pacientët në repartin e urgjencës. (53) Një nivel shumë i ulët BNP e ul shumë probabilitetin e shkakut kardiak në pacientët me dispne akute. Citokinat proinflamatore, aktivizimi i sistemit nervor simpatik dhe hipoksia gjithashtu njihen si induktues të sekretimit të BNP. (47) Nivelet e BNP nuk arrijnë të parashikojnë në mënyrë adekuate vdekshmërisë afat-shkurtër dhe afat-gjatë në pacientet me AECOPD. (48) Nivelet e BNP të vërejtura gjatë AECOPD ishin dukshëm më të ulëta se vlerat tipike gjetur në pacientët me insuficiencë kardiake.

1.8.3 Peptidi natriuretik atrial (ANP)

ANP është një vasodilator periferik dhe i arteries pulmonare, i cili cilirohet nga qelizat e miokardit në atriume dhe në disa raste në ventrikuj në përgjigje të zgjerimit volumit dhe të rritjes së stresit të mureve kardiake. Hipoksia akute e rënde e shkaktuar nga sforcimet fizike që nxisin rritjen e niveleve të ANP në individet e shëndoshë. (54) Përqëndrimet e larta të ANP në atriumin e djathtë ka shtuar konsideratën për efektin e saj në qarkullimin pulmonar dhe rolin e saj në SPOK stabil dhe AECOPD. (44) ANP mendohet që korrelohet me ndryshimet në presionin atrial dhe ndryshimet vaskulare pulmonare në acarimin akut të

SPOK dhe për këtë arsye mund të jetë biomarkues prognostik me i mirë se BNP në pacientet me SPOK. (55)

Gjate vleresimit te ProANP si markues prognoze afatgjate në 167 raste acarimi akut, të rëndë të SPOK, vlerat e ProANP rezultuan në mënyrë domethënëse më të larta në pranim në krahasim me vlerat pas rikuperimit dhe gjendjes stabel të sëmundjes ($P = 0.004$). (48)

1.8.4 Pro-adrenomedulina dhe Pro-endotelina (ADM)

ADM ka veprim modulator imunitar, metabolik dhe vaskular. Ajo mund të sillet si një hormon dhe si një citokine dhe në të njëjtën kohë mund të kontrollojë rrjedhën locale të gjakut, migracionin dhe diferencimin e leukociteve, balancën e elektroliteve dhe qarkullimin pulmonar. ADM gjithashtu ka veti antimikrobiale, ne saje te aktivitetit të drejtpërdrejtë baktericid, qe theksohet më tej me modulimin e aktivitetit te komplementit. (56) Nivelet plazmatik të proADM gjatë një acarimi mund të reflektojnë aftësinë e pacientëve me SPOK për të përballuar stresin akut fiziologjik lidhur me të dhe nuk pasqyron gravitetin e sëmundjes baze të mushkërive. ProADM mund të konsiderohet si një markues surrogat për distresin e përgjithshëm kardiopulmonar, por jo një markues i veçantë i obstruksionit bronkial. (57)

1.8.5 Leptina dhe adiponektina

Keto dy hormone proteinike, që luajnë një rol kyç në rregullimin e marrjes së energjisë dhe metabolizmit dhe prodhohen te nxitura nga infeksioni dhe inflamacioni. Matja plazmatike e leptines, adiponektines, vleresimi i raportit (L/A) si dhe i biomarkuesve serike të inflamacionit sistemik (CRP, TNF- α , IL-6) në një grup të përzgjedhur pacientësh të hospitalizuar për COPD AECOPD sugjeroi që si leptina dhe adiponektina janë të lidhur me procesin sistemik inflamator gjatë acarimit te SPOK. (58) Nivelet e leptines plazmatike rriten gjatë acarimit akut, ndoshta per shkak te pranisë së bilancit negativ të energjisë dhe stresi oksidativ sistemik.

1.8.6 Fibronektina

Fibronektina luan një rol të madh në aderimin e qelizave, rritjen, migrimin dhe diferencimin dhe është e rëndësishme për procese të tilla si shërimin plagëve dhe zhvillimin embrional. Një studim, në të cilin CRP dhe fibronektina janë matur në 4787 individë të ndjekur në mënyrë prospektive për më shumë se 7 vjet, tregoi korrelacion midis fibronektinës në raport me CRP dhe të gjithë shkaqeve të vdekshmërisë në SPOK stabel. (59) Nuk ka të dhëna në dispozicion për rolin e fibronektinës në acarimin e SPOK.

1.8.7 Prokalcitonina (PCT)

PCT është një markues shumë specifik për diagnozën e infeksioneve bakteriale klinikisht relevante dhe sepsis. Kështu, nivelet serike te PCT rriten me shpejtësi në prani të infeksionit. (60) Nivelet e PCT korrelojne dukshëm me kohëzgjatjen e qëndrimit në spital në pacientët me AECOPD. (61) Metodika e orientimit nga PCT ka reduktuar dukshem përdorimin e antibiotikeve (përkatësisht 40% vs 72%, $P < 0.0001$) krahasuar me terapinë standarde, pa ndikim negativ në rezultatin klinik dhe përmirësimin në ditën 14 dhe pas 6 muajsh. (62) PCT ben saktësisht te mundur dallimin e pacientëve me potencial infeksioni bacterial qe mund te

përfitojnë nga një trajtim me antibiotik duke reduktuar përdorimin e antibiotikeve me 44%. E rëndësishme është të theksohet, se kjo metodikë nuk ka rezultuar me shpejtim të kohës së arritjes së remisimit apo me zgjatje të periudhës deri në acarimin e ardhshëm (zgjatje e remisimit), apo në rënien më të shpejtë të funksionit të mushkërive. Gjatë studimit të 205 pacientëve me acarim të SPOK Daniels dhe bshp (63) konstatuan një prirje të ndërveprimit negativ ndërmjet të PCT dhe efektit të trajtimit ($P = 0.061$).

1.8.8 Proteina C-reaktive (PCR)

PCR është markues i përgjithshëm i inflamacionit. Sintetizohet në hepatocitet dhe i përket familjes së proteinave të fazës acute. (64, 65). Rritja e papërshtatëshme për kohë të gjatë e kësaj proteine të fazës acute mund të jenë të dëmshme, duke bërë parësore zhvendosjen e metabolizmit të azotit nga indet periferike drejt heparit. (66) Është vënë re korrelacioni i vlerave të CRP me potencialin malinj të neoplazisë dhe të kaheksisë. Kohët e fundit nivelet e larta të PCR serike kanë korreluar me episode kardiovaskulare. (67) Si një nga proteinat e fazës acute PCR, (68, 69) ka veprime si pro-inflamatore dhe anti-inflamatore. Nivelet e saj rriten në prani të infeksioneve si në inflamacion acute ashtu edhe kronik. (70) Studime kanë treguar se inflamacioni sistematik ekziston në SPOK stable (remision). Megjithatë, de Torres dhe bshp. (71) nuk konstatoi korrelacion midis niveleve të PCR dhe mbijetesës tek pacientët me SPOK klinikisht moderuar - të rënde (Std C & D). Nivelet e PCR janë më të lartat në infeksionet bakteriale. (72)

1.8.9 Interleukina 6

Interleukina 6 është një citokinë që kryen funksionet e saj pro dhe anti inflamatore. Ajo luan rol thelbësor në tranzicionin e imunitetit të lindur në atë të fituar. Prodhimi i IL6 shkakton mobilizimin e monocitëve, diferencimin e tyre në makrofagë me anë të nxitjes së faktorit M-CSF si edhe rezolucionin e infiltrimit neutrofile me anë të nxitjes së apoptozës së neutrofileve. Inflamacioni akut fillimisht karakterizohet nga infiltrimi i neutrofileve, të cilët pas 24-48 orësh zëvendësohen me monocitet dhe limfocitet T, në mënyrë që të ndalet dëmtimi i metejshëm indor prej proteazave të sekretuara nga neutrofilet si dhe nga speciet reaktive ndaj oksigjenit (ROS). IL6 ndikon edhe në rekrutimin e limfociteve T nëpërmjet nxitjes së prodhimit të kemokinave të cilat i tërheqin këto të fundit në zonën/indin e inflamuar, si dhe frenon dhe apoptozën e limfociteve T. Diferencimi i limfociteve B dhe T dhe me nxitja e prodhimit të imunoglobulinave prej limfociteve B janë disa nga veprimet e tjera IL6 në inflamacion. Ndërhyrja e saj në zhvillimin dhe diferencimin e limfociteve T në TH1, TH2 dhe TH17 flet dhe për impaktin e saj dhe në patologjitë autoimmune. (73) Bashke faktorin e nekrozës tumorale (TNF- α) si citokinë parësore, IL6 është e dyta që fillon të çlirohet gjatë dëmtimit experimental ex vivo të indit pulmonar të induktuar nga ngacmimi me liposaharidet. (74) Një tjetër studim në një popullatë SPOK ka raportuar se nivelet e IL-6 pasqyrojnë inflamacionin kronik, që karakterizon SPOK dhe korrelojnë në mënyrë të pavarur në reduktimin e FEV1 dhe FVC. (75) Vlerat e ulëta të PaO2 dhe rritja e vlerave të IL6 janë më të shprehura në pacientët me SPOK me hipertension pulmonar sesa në ata pa hipertension pulmonar. Hipoksia çon në një rritje 2-fish të ARN mesazhere të IL-6 në qelizat e muskulatës së lëmuar të arterien pulmonare të njeriut. (76) Supozohet se nivelet plazmatike të IL-6 rriten në pacientët me AECOPD për shkak të stimuljeve të shumta (inflamacion, hipoksi dhe aktivizimit simpatic), por nevojiten ende studime të mëtejshme për të vlerësuar rëndësinë klinike të këtij vëzhgimi.

1.8.10 Fibrinogjeni

Fibrinogjeni është prekursor i fibrinës, që sintetizohet nga të hepari dhe të rritet gjatë inflamacionit indor. Nivelet plazmatikë të faktorit Von Willebrand, fibrinogjenit, mikroalbuminuria 24-orëshe ne pacientet me SPOK stabil , me SPOK ne acarim dhe me grup kontrollin, tregoi se nivelet e faktorit Von Willebrand dhe fibrinogjenit janë më të larta gjate acarimit te SPOK dhe kanë qenë dukshëm më te ulët në pacientet e kontrollit. (77) Per kete arsye keto markues se bashku mund të jenë të dobishëm në përcaktimin e shkallës së rëndesës së acarimit të SPOK. *Groenewegen et al 2008* (78) tregoi se përveç dëmtimit të funksionit të mushkërive, inflamacioni sistemik i manifestuar me nivele të larta fibrinogjenit është një faktor i pavarur rreziku për acarimin e SPOK të moderuar dhe të rëndë (std C&D). Studimet e mëtejshme duhet të shqyrtojnë marrëdhëniet në mes të rritjes se nivelit te fibrinogjenit dhe demtimet e mundshme (ose sëmundshmerine) kardiovaskulare të lidhura me acarimin e SPOK.

1.8.11 Surfaktanti Pulmonar

Në lidhje me konceptin e biomarkuesit specifike për indin pulmonar janë kryer studime për Surfaktantin Pulmonar me komponentet përbërës të tij. I pari që njohu dhe zbuloi rolin kritik të tensionit sipërfaqësor si nje forcë “retraktuese” në mushkëri ishte VanNeergard ne 1929. (79) Shtresa e brendshme alveolare mbeshillet nga epiteli alveolar i përbërë nga dy lloje qelizash: pneumocitet Tip I, që shërbejnë si barrierë mjaft e hollë midis hapësirës alveolare dhe vazës së gjakut meqënëse mbulojnë 95% te sipërfaqes alveolare .(80) Pneumocitet Tip II jane 5% e sipërfaqes alveolare, por si numër janë me të shumtë. Pneumocitet Tip II shërbejnë si burimi qelizor i surfaktantit si dhe kontribuojnë në rigjenerimin e epitelit alveolar, si rrjedhojë është shumë thelbësor në mbrojtjen pulmonare. Surfaktanti ka rol thelbësor në fiziologjinë pulmonare. *Funksionet e tij madhore qëndrojnë kryesisht ne pengimin e kolapsit alveolar ne volume te ulta te mushkerise gjate ekspirimit, ne ruajtjen te hapura te bronkiolave gjate respiracionit normal dhe të sforcuar.* Ndersa roli i tij madhor jo biofizik, imunologjik është mbrojtja e indit pulmonar nga dëmtimet dhe infeksionet të shkaktuara nga grimcëzat dhe mikroorganizmat e inhaluara. (82) Rënia e tensionit sipërfaqësor shërben për të penguar ngjitjen e sipërfaqeve përgjegjëse për shkëmbimin e gazeve me anë të sintezës, sekretimit dhe reabsorbimin e surfaktantit ,transportin e ujit dhe natriumit, metabolizmin e përbërjeve xenobiotike, njohjen e modeleve molekulare të lidhur me agjentet patogene, sekretojnë peptide antimikrobiale dhe citokina e kemokina, ku këto të fundit orkestrojnë përgjigjen inflamatorë si dhe formojnë dhe gjenerojnë nje barrier mjaft te forte me ane te zgjatimeve lidhëse midis tyre (qelizave epiteliale)(81)

Përvec vetive tensioaktive të favorizuara nga përbërja lipidike e proteinike që gjendet në përvijimin e sipërfaqes alveolare, surfaktanti përfshihet në mbrojtjen e mushkërisë (me funksione imunologjike, jo biofizike) nga dëmtimet dhe infeksionet pulmonare të shkaktuar grimcat e inhaluara dhe mikroorganizmat patogen. Si përbërje ai mund të përftohet vetem me anë të procedurës se lavazhit, qe mund ta prishe stukturën biofizike preekzistuese dhe mikroorganizimin biokimik. Këto kufizime duhet te merren gjithmonë parasysh kur interpretohen studime studimet ex vivo të surfaktantit pulmonar. Një rol fizpatologjik për surfaktantin pulmonar u vlerësua së pari në fëmijët me lindjet të parakohëshme me sindromën e distresit respirator dhe sëmundjen e membranave hialine, nje situatë që tashmë mjekohet me anë të zëvendësimit të tij me surfaktant ekzogjen. (83) Anomalite biokimike te surfaktantit te shkalleve te ndryshme jane pershkruar ne semundjet obstructive (astma, SPOK dhe pas transplantit te mushkerise), semundjet infeksioze dhe supurative (fibroza kistike, pneumonia dhe HIV), sindromi i detresit respirator në adulte (ADRS), edemë

pulmonare dhe sëmundje të tjera specifike në fëmijë (sëmundja kronike e mushkerise se prematurity) dhe deficiēt i surfactant protein B, sëmundja interticiale e pulmonit(sarkoidoza, Fibroza Idiopatike Pulmonare dhe pneumonia hipersensitive), proteinoza alveolare pulmonare,pas bypass-it kardiopulmonar si dhe në duhanpirësit. Për disa sëmundje pulmonare po shfaqet në horizont terapia e zëvendësimit me surfaktante. Megjithatë për shumicën e sëmundjeve të mushkërisë është më e nevojshme të mësohet roli fiziopatologjik, i anomalive të surfaktantit ,observuar në këto patologji.(82)

2. Materiali dhe metodika

2.1 Qëllimi i studimit

Te studiohet vlera diagnostike e biomarkuesve protein surfactantin A (SP-A) dhe protein surfaktantin D (SP-D) së bashku me markues të tjerë, në paciente me SPOK për të parë lidhjet e tyre me ndryshimet patologjike që ndodhin në këtë sëmundje, si dhe lidhja me një nga faktorët kryesor të riskut të tij - duhanpirjen.

2.2 Objektivat specifike

- 2.2.1 Vlerësimi në serum i nivelit të biomarkuesve specifik SPA dhe SPD në pacientët me SPOK .
- 2.2.2 Vlerësimi në serum i nivelit tëbiomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit PCR,IL6 në pacientët me SPOK.
- 2.2.3 Vlerësimi i lidhjes midis biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit dhe atyre specifik SP-A dhe SP-D.
- 2.2.4 Vlerësimi i lidhjes së biomarkuesve specifike SP-A dhe SP-D me statet klinike të SPOK.
- 2.2.5 Vlerësimi i lidhjes së nivelit të biomarkuesve specifik SP-A e SP-D dhe të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit PCR, IL6 me statet klinike të SPOK.
- 2.2.6 Vlerësimi i lidhjes së biomarkuesve specifik SPA dhe SPD , biomarkuesve të tjerë të inflamacionit PCR,IL6 me rezultatet provave funksionale të mushkërisë.
- 2.2.7 Vlerësimi i lidhjes së rezultateve të SPA dhe SPD dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit me ato të hemogazanalizës .
- 2.2.8 Vlerësimi i biomarkuesve në lidhje me praninë e insuficiences respiratore
- 2.2.9 Vlerësimi i lidhjes së vlerave të SPA dhe SPD me ato të kolesterolit dhe triglicerideve.
- 2.2.10 Vlerësimi në serum i SP-A dhe SP-D dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit në persona të shëndetshëm jo duhanpires dhe duhanpires .
- 2.2.11 Vlerësimi i lidhjes së biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit me sasinë dhe kohëzgjatjen e duhanpirjes.
- 2.2.12 Vlerësimi i biomarkuesve në lidhje me ditqëndrimin në spital
- 2.2.13 Vlerësimi i biomarkuesve në pacientët me emfizemë
- 2.2.14 Vlerësimi i biomarkuesve në lidhje me sëmundjet shoqeruese në SPOK

2.3 Rastet e studimit

Punimi është një studim prospektiv i kryer në Spitalin Universitar “Shefqet Ndroqi”, Tirane. Janë përfshirë në studim pacientët të hospitalizuar me SPOK në periudhën nëntor 2015-qershor 2016. Në bazë të një protokollit janë mbledhur të dhëna anamnestike, të ekzaminimeve klinike dhe laboratorike për 118 paciente me SPOK.

Diagnoza dhe stadifikimi i SPOK u bazua në kriteret e GOLD. (13) Në testimin funksional të mushkërive, FEV1 / FVC post bronkodilatator <70% dhe FEV1 <80% e vlerës teorike, është konsideruar zakonisht diagnostike për SPOK, kur efekti në ndryshimin e FEV1 post-bronkodilatator është me pak se 12% (84).

Kritere perjashtuese janë astma, alergji dhe sëmundje respiratore përveç SPOK.

2.4 Kampionet dhe testet perkatese

Kampionet e gjakut të çdo individi janë marrë esëll në mëngjes brenda 48 oreve të para të pranimit në spital në periudhën e acarimit të sëmundjes, ndërsa kampionet e dyta në ditën e daljes nga spitali në gjëndje të stabilizuar (remision). Pas centrifugimit 4000rpm/min për 15min, një pjesë e serumeve u ruajtën në -20°C, ndërsa pjesa tjetër së bashku me kampionet e tjera të gjakut u përdoren për të vlerësuar teste biokimike të rutines, markues të inflamacionit si IL6, CRP (tub me kokriza ose me xhel) dhe fibrinogjen (Na citrat) së bashku me hemogazanalizen (gjak total me heparine) dhe hemogramen e plote (K3EDTA). Vlerat e markuesve të shoqëruar me simbolin (1) janë rezultat i matjes së pare në periudhën e acarimit të SPOK, ndërsa markuesit me simbolin (2) janë përfutur prej matjeve në ditën e daljes nga spitali në gjëndje remisioni.

Testimi i PCR u krye me autoanalizatorin Cobas C111 (Roche). Parimi i metodës së matjes është turbidimetria, në të cilin PCR humane aglutinohet me grimcat e lateksi të veshura me antitropa monoclonal antiCRP. Përqendrimi i PCR llogaritet nga vlerësimi e absorbances së precipitatit me gjatesi vale 552nm. Intervali i vlerave normale për adultet <5mg/L, ndërsa maksimumi i matjes së përqendrimit të CRP është 200mg/L. Për vlerat më të larta me komanden *rerun* përdoret funksioni i diluimit, ndërsa kufiri më i ulët i detektimit është 1.0mg/L.

IL6- u vlerësua me autoanalizatorin imunologjik Elecsys 2010-Hitachi-Roche diagnostic. Parimi i metodës së matjes: test imunologjik për përcaktim in vitro të IL6 në serum dhe plazmë me metodën electrochemiluminescence (ECLIA), me parimin sandwich:

- Inkubimi i parë ku serumi vihet të veprojnë me antitropat monoclonal të biotinizuar anti IL6.
- Inkubimi i dytë pas hedhjes së antitropit monoclonal anti IL6, të etiketuar me kompleks ruthenium dhe me mikropjesëzave të veshura me streptavidin, të cilët formojnë një sandwich me antigenin e serumit.
- Përzjerja e reaksionit thithet në dhomën/qelizën e matjes ku largohen substancat e palidhura dhe mikro-pjesëzat kapen me magnet në elektrodë. Ndryshimi i voltazhit indukon emisionin kemiluminishent.
- Rezultate përftohen me anë të kurbës së kalibrimit me dy pika dhe një kurbe master me barkodin e reagentit.
- Intervali i matjeve të aparatit për IL6: 1.5-5000pg/ml.
- Intervali i vlerave normale <7pg/ml.

Surfactant protein A: RD191139200R Human Surfactant Protein A ELISA (BioVendor) është një test imunologjik enzimatik me parimin sandwich për përcaktimin sasior të surfactant protein A humane.

- Sensitiviteti: kufiri i matjes është 0.16 ng/ml.
- Kufiri i testimit: rezultatet >500 (me hollim 10x) duhet të përsëriten me hollim të serumit.

- Specificiteti i atribuohet faktit që antitruapat janë specifike vetëm për surfactant proteinën A
- Intervali i vlerave normale te SPA të marrë nga një grup individesh të shëndetshëm: **13-65ng/ml**.

Surfactant protein D: RD194059101 Human Surfactant Protein D ELISA (BioVendor) me metodë imunoenzimatiske sanduiç për përcaktimin sasior të surfactant proteinës D humane.

- Sensitiviteti: Kufiri i matjes është 0.01ng/ml.
- Kufiri i testimit: rezultatet >100 (me hollim 10x) duhet të përsëriten me hollim të serumit.
- Specificiteti i atribuohet faktit që antitruapat janë specifike vetëm për surfactant proteinën D
- Intervali i vlerave normale nuk përftohet ne informacionin e kitit, porveç faktit që ne një grup prej 10 individesh të shëndetshëm rezultoi një SPD mesatare ne serum **79.7ng/ml**. Me kampionin me EDTA - mesatare **89.6ng/ml**, ne citrat - mesatare **84.3ng/ml** dhe me heparine **-90.2ng/ml**.

Kampionet e serumit për këto teste janë ruajtur në -20°C.

Parimi i metodës ELISA për SPA dhe SPD

Në kitin BioVendor të surfaktantit protein A dhe D humane, standartet, kontrollet e cilësisë dhe kampionet janë inkubuar në puseta (grupëzat analitike) paraprakisht të veshura me antitruapa monoklonale përkatësisht anti-human SPA dhe Anti-human SPD. Pas inkubimit prej dy orësh në 37 °C shtohet në pusetë biotin-labelled polyclonal antihuman SPA /SPD antibody i lidhur me biotinën. Inkubim për 60 minuta. Pas një shpëlarje tjetër hidhet streptavidine –HPR konjugat. Pas inkubimit dhe shpëlarjes së fundit hidhet solucioni substrat (TMB). Më pas reaksioni ndalet me shtimin e Solucionit Stop (solucion acid), i cili jep një ngjyrë të verdhë, absorbanca e të cilës matet. Nivelet e SPA/ SPD ne kampione matet perkundrejt kalibratoreve dhe sol.te kontrolleve dhe vlera e tyre është në përpjestim të drejtë me intensitetin e ngjyrës. Përqëndrimeve llogariten në bazë të pikave të përqëndrimeve të kurbës së standarteve/calibratoreve të përfutuara në kit.

2.5 Analiza Statistikore

Rezultatet janë dhënë si mesatare ± devijacion standart. Analizat statistikore janë kryer me programin statistikor SPSS 16 dhe 21. Për të vlerësuar lidhjet e variablave parametrikë dhe jo parametrikë janë përdorur përkatësisht koeficientët e korelacionit me koeficientët e Pearson dhe Spearman . Koeficienti i korrelacionit shoqëruar me një vlerë $p < 0.05$ u konsiderua domethënëse. U përdoren dhe analiza e variancës ANOVA, Crosstabulation , kurba ROC si dhe testi T. ANOVA dhe testi-T u përdoren për të vlerësuar domethëniet statistikore midis dy grupeve të pavarura në mënyre që të vlerësohet lidhja e duhanpirjes dhe SPOK me SPA, SPD dhe biomarkuesve të tjerë si PCR, IL6, fibrinogjenit dhe markuesve të tjerë. Pas vlerësimit të korrelacioneve më tej u përdor analiza vlerësim me kurbën ROC për të parë ndjeshmërinë e testeve për të dalluar pacientët me SPOK nga grupi kontrollit si dhe për të vlerësuar ndjeshmërinë e biomarkuesve të ndryshëm për shënja apo simptoma klinike të ndryshme në SPOK. $P < 0.05$ u quajt me domethënie statistikore. Regresioni linear i shumfishtë u realizua për të vlerësuar lidhje prediktive midis parametreve që kishin korrelacion domethënës midis tyre.

2.6 Karakteristikat e grupit të studimit

Ne këtë grup studimi janë rekrutuar 118 pacientë të diagnostikuar me SPOK me moshë mesatare 69.2 ± 8.5 , ku 113 janë meshkuj me një moshë mesatare 69 ± 8 vjec dhe 5 femra me moshë mesatare 70 ± 8 vjec.

Per statusin e duhanpirjes rastet u grupuan sipas dy klasifikimeve e para me tre ndarje

Klasifikimi I: Duhanpirja (A): Jo duhanpires (JD) 17 paciente, ish duhanpires (ID) -34 paciente dhe duhanpires (D) -67 raste.

Klasifikimi II: Duhanpirje (B)

Joduhanpirës JD (joduhanpirës aktual + subjektet ishduhanpirës >20 vjet pa pirë duhan) 22 raste dhe duhanpirës D (duhanpirës aktual + subjektet ishduhanpirës <20 vjet pa pirë duhan) 96 raste

Grupi i kontrollit prej 38 rastesh përbëhet nga jo duhanpirës -25, dhe duhanpirës -13. Prej tyre 10 jane femra me moshë mesatare 55 ± 7 vjec, ku 7 janë jo duhanpirëse dhe 3 duhanpirëse . 28 meshkuj me moshë mesatare 64 ± 6 vjec, 18 jo duhanpirës, dhe 10 duhanpirës.

Në tabelën 2.6.1 janë paraqitur rastet e të sëmurëve me SPOK të ndarë sipas grupmoshave, ndërsa fig. 2.6.1 tregon grafikun e ndarjes së grupit të studimit sipas statusit të duhanpirjes

Tab.2.6.1 Pacientët në studim sipas grupmoshës

Grup mosha vite	40-50	50-60	60-70	70-80	80+
Nr .rasteve	2	17	46	47	6
Përqindja	1.68	14.3	38.6	39.6	5

Tab.2.6.2. pacientët në studim të ndarë sipas stadeve të sëmundjes, BMI dhe sasisë së duhanit në paketa/ vite

Te dhenat	Stadi B n=10	Stadi C n=24	Stadi D n=84	Oneway-Anova p
MOSHA v	64 ± 6	70 ± 8	69 ± 9	0.174
BMI	26.7 ± 5.7	25.7 ± 4.4	26 ± 6	0.889
Paketa/vite	31.3 ± 33	53.9 ± 39	53.9 ± 33	0.140

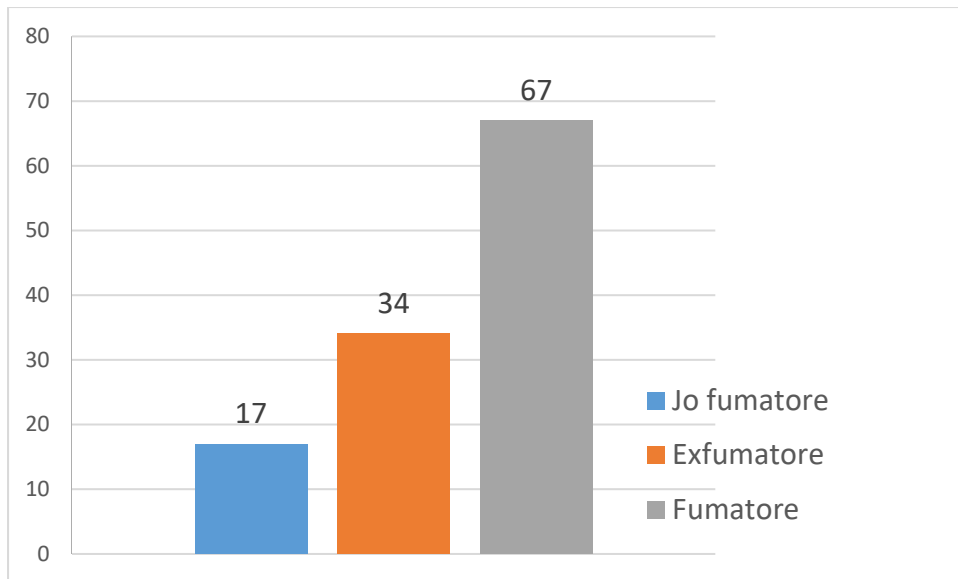


Fig. 2.6.1 Pacientet sipas perdorimit te duhanit

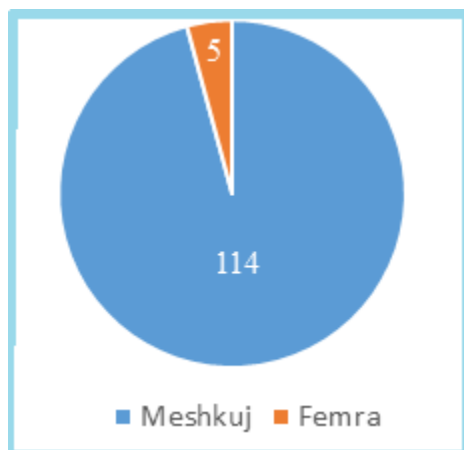


Fig. 2.6.2 Pacientët sipas gjinisë

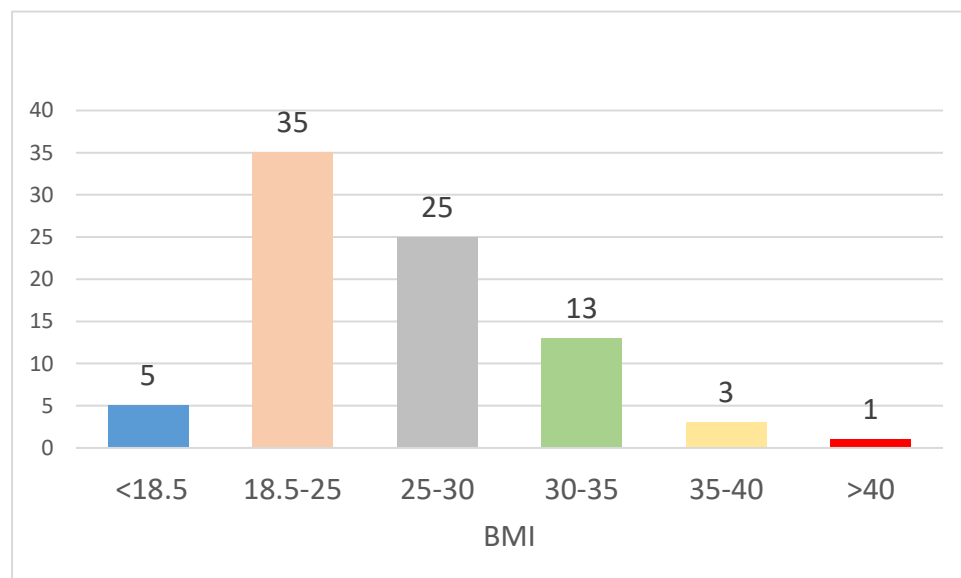


Fig. 2.6.3 Pacientët sipas BMI

Në figurat e mëposhtëme (figurat 2.6.4- 2.6.7 paraqiten momente nga procesi matjes së SP-A dhe SP-D me metodën ELISA

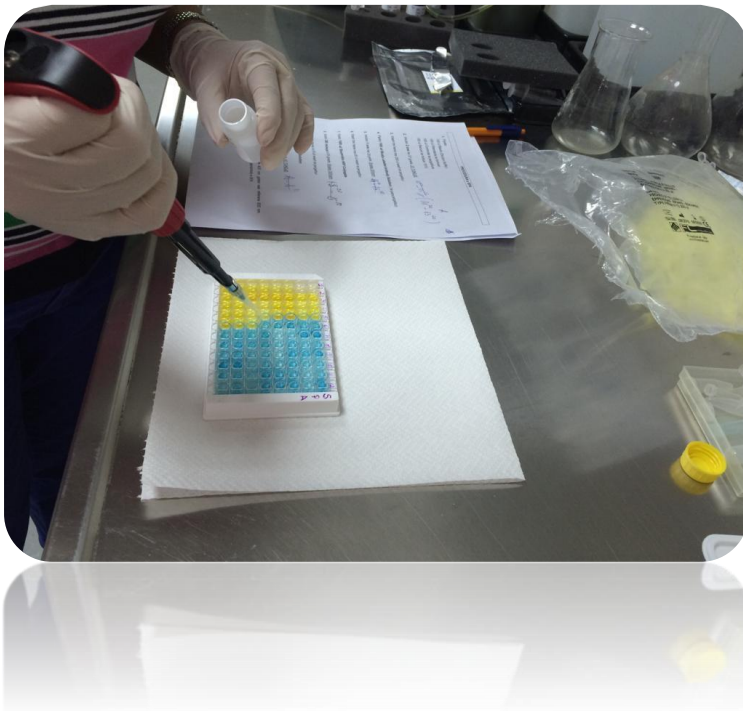


Figura 2.6.4

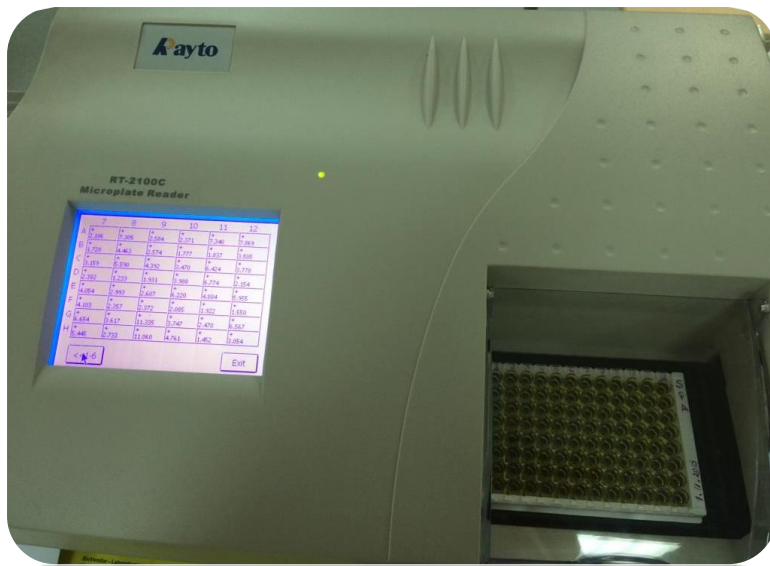


Figura 2.6.5

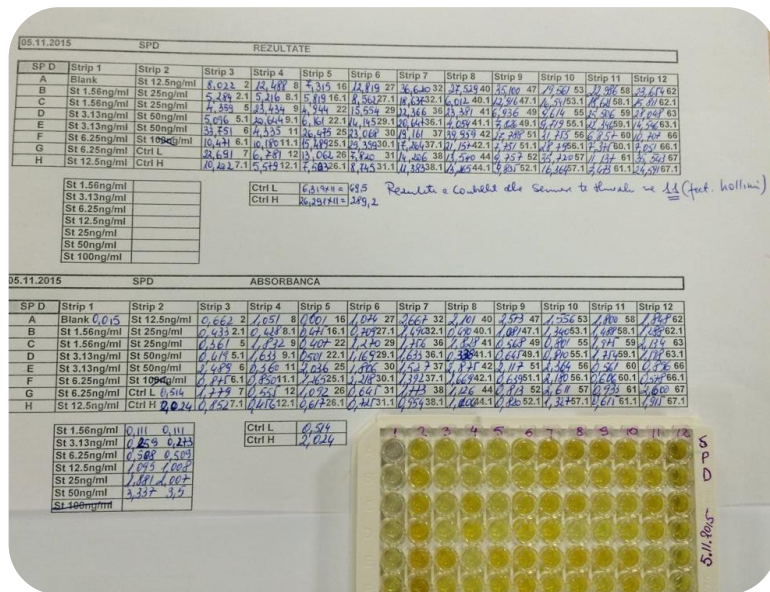


Figura 2.6.6

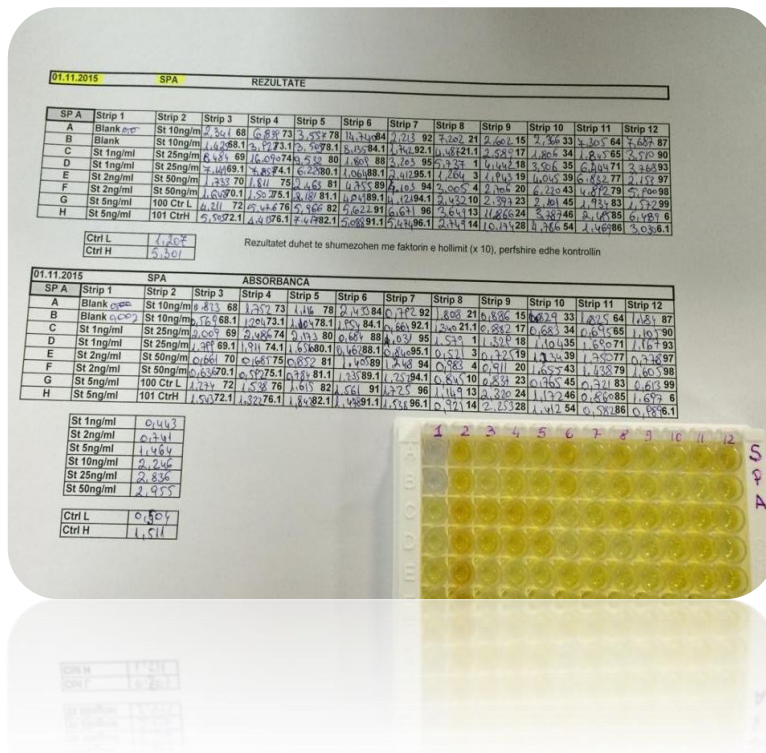


Figura 2.6.7

3.Rezultatet

3.1.Vlerësimi në serum i niveleve të biomarkuesve specifik SP-A dhe SP-D dhe niveleve të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit në pacientët me SPOK.

Në tabelen 3.1 paraqiten nivelet mesatare, minimale dhe maksimale si dhe deviacionet standarte (SD) të markuseve në gjithë grupin e studimit.

Tab. 3.1 Vlerat e markuesve në pacientët me SPOK në pranim

Markuesi	Minimum	Maksimum	Mesatare	SD
CRP ₁ mg/l	1	444	60.73	76.3
IL6 ₁ pg/ml	2	895	30.3	48.8
SP-A ₁ ng/ml	10	267	46.81	35.2
SP-D ₁ ng/ml	41	477	175.6	98.9
Leukocite/mm ³	200	38200	11380.1	5247.8
Neutrofile%	36	98	70.61	12.03
pO ₂ mm/Hg	30	88	54.25	10.7
pCO ₂ mm/Hg	33	76	49.86	11.85
SaO ₂ %	51	97	87.33	8.2
FEV ₁ %	14	96.5	40.175	16.96
FEV ₁ FVC%	25	87	51.42	12.9

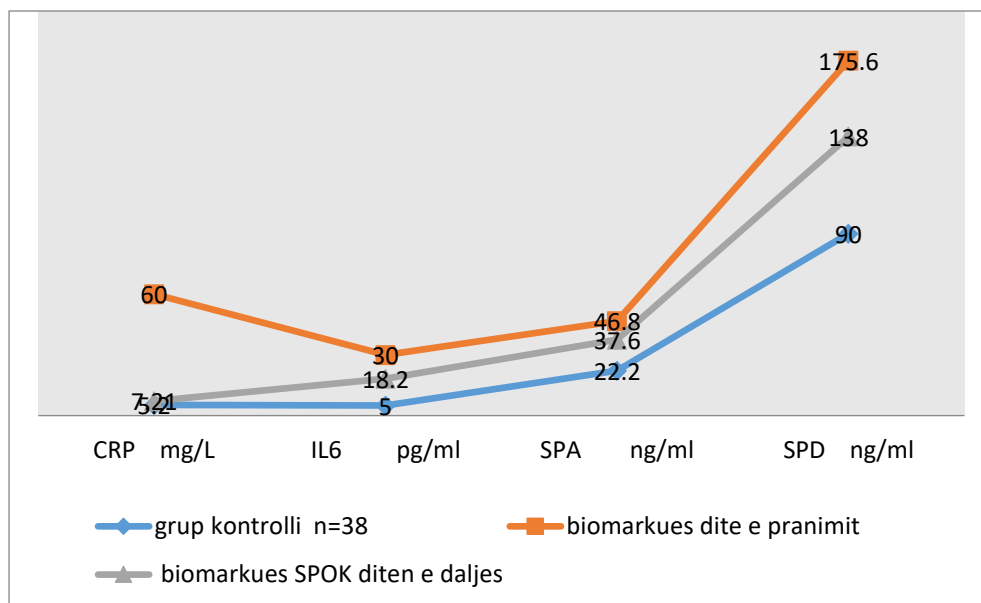


Fig.3.1 mesataret e biomarkuesve në pranim dhe dalje, krahesuar me grupin e kontrollit

Ne fig.3.1.1 paraqiten vlerat mesatare të biomarkuesve kryesorë PCR,IL6, SP-A dhe SP-D si në grupin e kontrollit , në rastet e studimit te matura në ditën e pare [me simbolin (1)-acarim dhe në ditën e daljes nga spitali [me simbolin (2)ne gjendje te përmiresuar-remision]. Rezultoi që vlerat më të ulëta janë ato të grupit të kontrollit. Vlerat e matura në ditën e daljes (ne remision) janë më të ulëta se në ditën e shtrimit (acarim).

3.2 Vlerësimi i lidhjes së biomarkuesve specifik SP-A dhe SP-D, biomarkuesve të tjerë të inflamacionit në mes tyre si dhe me rezultatet e provave funksionale të mushkërise.

Ne tabelen 3.2 paraqiten koeficientet e korrelacionit të gjithë markuesve së bashku si dhe me parametrat vlerësuese të obstrukcionit të rrugëve ajrore(provave respiratore).

Tab. 3.2 Lidhja e biomarkuesve dhe provave funksionale respiratore

Markuesit	Koefic	FEV1	FVC	FEV1/FVC	Leuk	Neut%	Fibgj	CRP1	IL61
SP-A1	Pearson r	-0.037	-0.002	-0.039	.436**	.207*	.414**	.374**	.299**
	P	0.752	0.985	0.741	0.000	0.035	0.000	0.000	0.000
SP-D1	Pearson r	-0.034	-0.087	0.083	-0.062	-0.063	0.15	0.088	0.015
	P	0.773	0.457	0.479	0.515	0.523	0.152	0.279	0.86
PCR1	Pearson r	-.279*	-0.139	-0.201	.392**	.322**	.681**	1	.647**
	P	0.016	0.237	0.086	0.000	0.001	0.000		0.000
IL61	Pearson r	-0.079	-0.071	-0.053	.236*	.205*	.300**	.647**	1
	P	0.512	0.557	0.661	0.014	0.041	0.004	0.000	
Leukoc	Pearson r	-0.207	-0.082	-0.109	1	.388**	.430**	.392**	.236*
	P	0.084	0.497	0.364		0.000	0.000	0.000	0.014

** Korrelacioni domethenes ku $p \leq 0.01$ (2-tailed). (me bold jane lidhjet korelative domethenese), * Korrelacioni domethenes ku $p \leq 0.05$ (2-tailed).

Fibrinogjeni ka korrelacion negativ sinjifikant me të tre parametrat e provave funksionale respiratore të lidhura me obstrukcionin e rrugëve ajrore përkatesisht me FEV1 $r = -0.244$ $p = 0.011$, FVC $r = -0.268$ $p = 0.05$ dhe me FEV1/FVC $r = -0.358$ $p = 0.008$. Gjithashtu ka korrelacion pozitiv domethënës me të gjithë markuesit në tabelë por nuk ka lidhje korelative me SP-D.

Nuk u gjet lidhje korelative e numrit te leukociteve me provat respiratore, ndersa neutrofilet kanë lidhje korelative domethënëse me FEV1 $r = -0.244$ $p = 0.049$ dhe FEV1/FVC $R_p = -0.336$ $p = 0.006$. PCR₁ ka korrelacion me te gjithe markuesit e inflamacionit të studiuar, ndërsa prej parametrave të provave funksionale respiratore ka korrelacion negativ domethënës vetem me FEV1. $R = -0.279$ $p = 0.016$

IL6₁ ka korrelacion domethënës me të gjithë markuesit e inflamacionit, por jo me provat funksionale respiratore. Midis vlerave te SP-A dhe SP-D-së dhe FEV1, FVC dhe FEV1/FVC nuk u gjetën lidhje korelative. SP-A ka korelacion pozitiv domethenes me gjithe markuesit e

inflamacionit ne studim. SP-A₁ rezultoi dhe me lidhje korrelative pozitive domethenese me numrin e leukociteve ,me % e neutrofileve dhe me fibrinogjenin ,ku koeficientet e korrelacionit Pearson janë përkatësisht $R_p=0.436$, $p=0.0001$; $R_p=0.207$, $p=0.035$ dhe $R_p=0.414$, $p=0.0001$. SP-A ka lidhje korrelative pozitive domethënese me PCR dhe IL6 përkatësisht me koeficient korrelacioni Pearson $R_p = 0.374$, $p=0.0001$ dhe $R_p=0.299$, $p=0.0001$. SP-D rezultoi me lidhje korrelative pozitive vetëm me SP-A me koeficient korrelacioni Pearson $R_p= 0.424$, $p=0.0001$. Regresioni linear midis PCR₁ dhe FEV1 tregoi: lidhje korrelative negative $r = -0.279$, $p = 0.008$ si edhe nje lidhje prediktive të dobët negative domethënese të PCR₁ për FEV1 në ditën e pranimit/acarimit, $F= 6.08$, $p = 0.016$, $R = -0.279$, $R^2 = 0.078$.

3.3 Vlerësimi i lidhjes së rezultateve të SP-A dhe SP-D dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit me treguesit e hemogazanalizës

Tabela 3.3 .1 Lidhja korrelative e niveleve të SP-A, SP-D me parametrat e hemogazanalizës

Markuesit	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃	tCO ₂	BE	SaO ₂	A-aDO ₂
PCR ₁	-0.240 0.025*	0.005 0.960	0.063 0.598	0.058 0.598	0.082 0.454	-0.232 0.014*	0.1360. 209
IL6 ₁	-0.174 0.111	-0.080 0.468	-0.025 0.821	0.039 0.725	-0.019 0.864	-0.168 0.080	0.072 0.511
SP-A ₁	-0.178 0.098	0.321 0.002**	0.291 0.006**	0.262 0.014*	0.261 0.015*	-0.274 0.003**	0.4010. 0001**
SP-D ₁	-0.240 0.024*	0.242 0.023*	0.344 0.01**	0.323 0.002**	0.343 0.001**	-0.223 0.018*	0.0400. 712

Korrelacioni domethenes me ** $p \leq 0.01$. $p \leq 0.05$

SP-A ka korrelacion pozitiv domethënës me pCO₂, HCO₃⁻, tCO₂, BE, dhe A-aDO₂, me koeficiente korrelacioni të Pearson përkatësisht $R= 0.321$, $p=0.002$; $R=0.291$, $p=0.006$; $R=0.262$, $p=0.014$; $R=0.261$, $p=0.015$; dhe $R=0.401$, $p=0.0001$. SP-A rezultoi me korrelacion negativ me SaO₂, $R=-0.274$, $p=0.003$.

SP-D korrelohet pozitivisht në mënyre sinjifikante me pCO₂, HCO₃⁻, tCO₂, dhe me BE, ku koeficientët e korrelacionit të Pearson janë përkatësisht; $R=0.242$, $p=0.023$; $R=0.344$, $p=0.01$; $R=0.323$, $p=0.002$; dhe $R=0.343$, $p=0.001$. SP-D korrelohet negativisht me pO₂ ($R=-0.240$, $p=0.024$) dhe me SaO₂ ($R=-0.223$, $p=0.018$)

PCR korreloi negativisht ne menyre sinjifikante me pO₂ ($R=-0.240$, $p=0.025$) dhe SaO₂ ($R=-0.232$, $p=0.014$). IL6, Fibrinogjeni, leukocitet dhe neutrofilet (%) nuk rezultuan të lidhura me asnjë nga parametrat e hemogazanalizës

Lidhja regressive e pCO₂ dhe SP-A₁ (SPA në gjendje acarimi)

Me regresion linear u pa lidhje me aftesi prediktive negative domethënese e SPA₁ për vlerat e pCO₂, $p < 0.05$

Tab.3.3.2. koefic korrelacionit të pCO2 me SPA në acarim

Correlations			
		pCO2	SPA1
Pearson Correlation	pCO2	1.000	.321
	SPA1	.321	1.000
Sig. (1-tailed)	pCO2	.	.001
	SPA1	.001	.
N	pCO2	88	88
	SPA1	88	88

Tab.3.3.3 dhe 3.3.4 Lidhja regressive pozitive e pCO2 me SP-A në acarim

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1282.218	1	1282.218	9.852	.002^b
	Residual	11192.711	86	130.148		
	Total	12474.929	87			

a. Dependent Variable: pCO2, b. Predictors: (Constant), SPA1

Tab. 3.3.4

Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	44.235	2.073		21.341	.000
	SPA1	.101	.032	.321	3.139	.002

a. Dependent Variable: pCO2

Vlerësimi i Lidhjes Regressive e tCO₂ me SP-A₁

Tab 3.3.5 korrelacioni i tCO₂ me SP-A₁

Correlations			
		tCO2	SPA1
Pearson Correlation	tCO2	1.000	.262
	SPA1	.262	1.000
Sig. (1-tailed)	tCO2	.	.007
	SPA1	.007	.
N	tCO2	87	87
	SPA1	87	87

Tab 3.3.6 dhe 3.3.7 regresioni i TCO₂ me SP-A₁

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	234.507	1	234.507	6.242	.014 ^b
Residual	3193.456	85	37.570		
Total	3427.963	86			

a. Dependent Variable: tCO₂; b. Predictors: (Constant), SPA1

Tab.3.3.7

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	27.246	1.123		24.267	.000
	SPA1	.043	.017	.262	2.498	.014

a. Dependent Variable: tCO₂

Me anë të regresionit linear u pa një lidhje prediktive pozitive domethënëse e SPA₁ për vlerat e tCO₂, që do të thote se me rritjen e SPA pritet të kemi rritje të tCO₂ dhe ansjelltazi.

Regresioni i SaO₂ dhe SP-A₁

Tab. 3.3.8 lidhja korrelative e SaO₂ me SP-A₁

Correlations

		SaO ₂	SPA ₁
Pearson Correlation	SaO ₂	1.000	-.274
	SPA1	-.274	1.000
Sig. (1-tailed)	SaO ₂	.	.002
	SPA1	.002	.
N	SaO ₂	112	112
	SPA1	112	112

Tab 3.3.9 dhe 3.3.10 koefic e regresionit te SaO₂ me SPA

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	570.538	1	570.538	8.960	.003 ^b
Residual	7004.039	110	63.673		
Total	7574.577	111			

a. Dependent Variable: SaO₂ b. Predictors: (Constant), SPA1

Tab 3.3.10

Coefficients ^a						
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	90.223	1.266		71.289	.000
	SPA1	-.064	.021	-.274	-2.993	.003

a. Dependent Variable: SaO2

Me anë të regresionit linear u pa që ekziston një lidhje predictive negative e SPA të ditës së parë për vlerat e SaO2. Që do të thotë se kur rriten vlerat e SPA pritet që të bien vlerat e SaO2 (p=0.003)

3.4 Vlerësimi i lidhjes së nivelit të biomarkuesve specifike SP-A e SP-D dhe të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit PCR dhe IL6 me stadet klinike të SPOK.

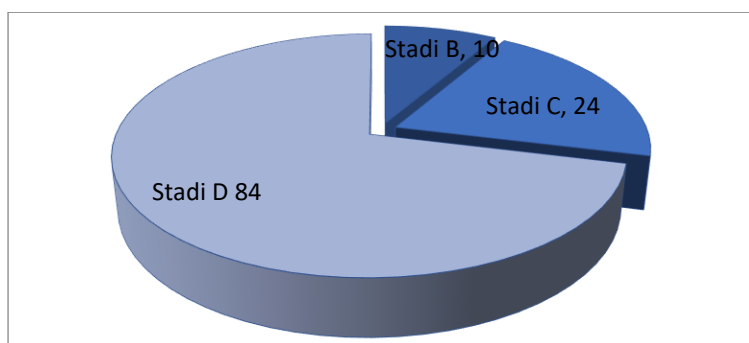


Figura 3.4.1 Shpërndarja e rasteve sipas stadi të SPOK

Nga rastet me SPOK te rekrutuara në studimin tonë rezultuan pacientë në stadin e D n=84; pacientë në stadin C n=24 dhe në stadin B n=10. Ndarja u bë sipas klasifikimit të SPOK me ane te spirometrisë dhe nëpërmjet pikëzimeve të cilat marrin parasysh gjëndjen e pacientit, simptomatikën dhe parametrat e oksigjenimit për të përcaktuar praninë apo jo të insuficiencës respiratore.

Tabela 3.4.1 Të dhënat e markuesve në pacientët me SPOK të ndarë sipas stadeve .

Markuesit	Stadi B	Stadi C M+-SD	Stadi D	Oneway-Anova p
SP-A ₁ (ng/ml)	33.78+-19.7	40.7+-19.5	50.2+-39 **	0.0001
SP-D ₁ (ng/ml)	168.3+-121	160+-78	181+-102**	0.0001
PCR ₁ (mg/l)	10.2+-9	42.6+-45*	69.2+-84**	0.0001
IL6- ₁ (pg/ml)	16.8+-20	15.8+-14.3	35.2+-55**	0.003
Fibrinogjen(mg/dl)	390+/-120	401+/-156	625+/-321 **	0.006
FEV1 (%)	74.5+-11	47.5+-10	30.9+-10**	0.0001

FEV1/FVC (%)	67+-16	56.2+-11	47+-11**	0.0001
PO ₂ (mmHg)	66.5+-22.6	58.6+-10	52.9+-10*	0.026
pCO ₂ (mmHg)	41.7+-3.5	41.3+-4.9	51.5+-12**	0.001
SaO ₂ (%)	91.8+-8	91.7+-4	85.7+-8.5**	0.002
Leukocite (mm ³)	8940+-2400	9077+-3700	12200+-5540 *	0.016
Neutrofile(%)	64+-9	64+-14	73+-10.7 **	0.002

(*) ---tregon p<0.05 ndersa simboli(**) --- tregon p<0.01.

Në tabelën 3.4.1 jepen vlerat e markuesve në mesatare +/- devijacion standart të analizuar me One Way Anova. Siç duket nga vlerat e koeficientit të sinjifikances (p), në stadin D mesataret e biomarkuesëve janë më të rritura në mënyrë sinjifikante krahasuar me stadet më të hershme B dhe C.

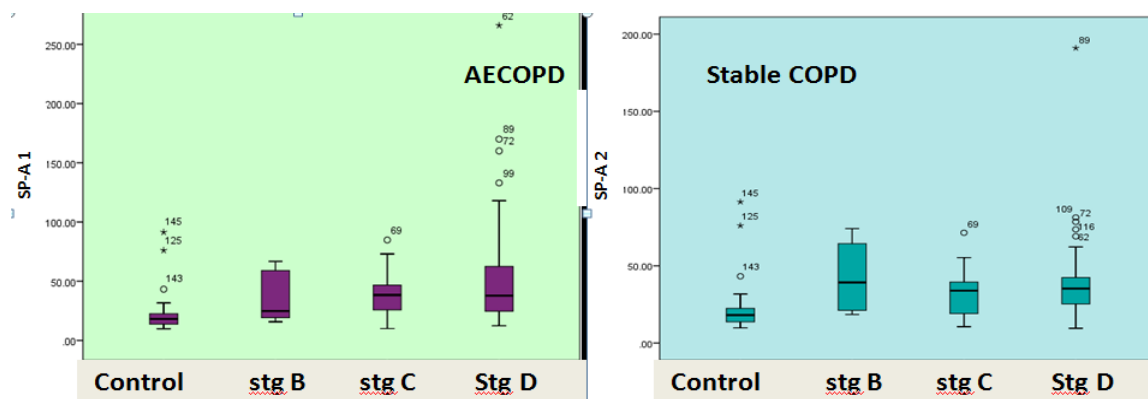


Figura 3.4.2 Vlerat e SPA në grup kontrollin dhe sipas staveve te SPOK në matjet e ditës së parë (acarim/shtrim) dhe në matjet e dyta (remission/dalje) SP-A₁ p=0.0001 SP-A₂ p=0.003

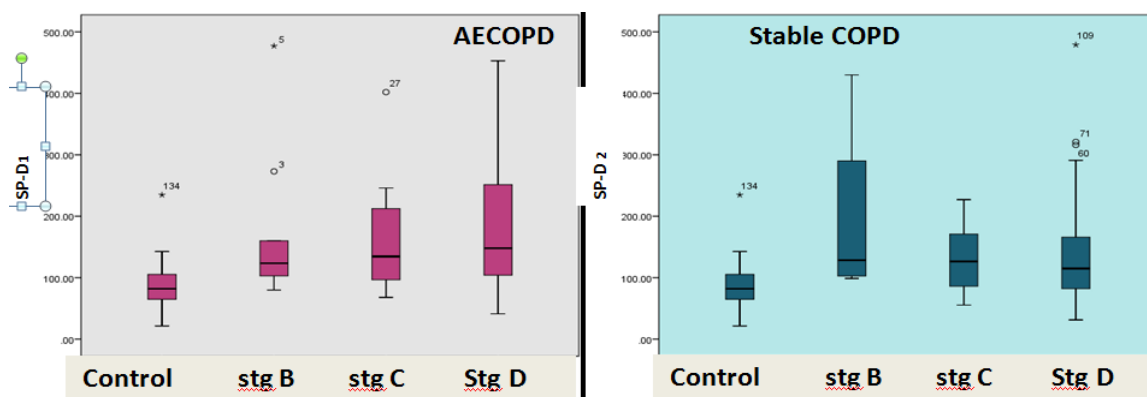


Figura 3.4.3 Vlerat mesatare të SP-D në grupkontrollin dhe në të sëmurët me SPOK në ditën e parë (acarim/shtrim)dhe në dalje(remission/dalje) të ndarë në stade. SP-D₁ p=0.0001 SP-D₂ p= 0.002

	control group	SPOK B	SPOK C	SPOK D	Total
IL6-1	5.86	16.85	15.8	35.3	24
IL6-2	5.86	7.67	39.7	15.75	14

Figura 3.4.4 Mesataret e vlerave të IL6 në grupin e kontrollit dhe në pacientët në ditën e parë dhe në ditën e daljes, të ndare sipas stadeve të SPOK. **IL6₁ p=0.003 ; IL6₂ p=0.038**

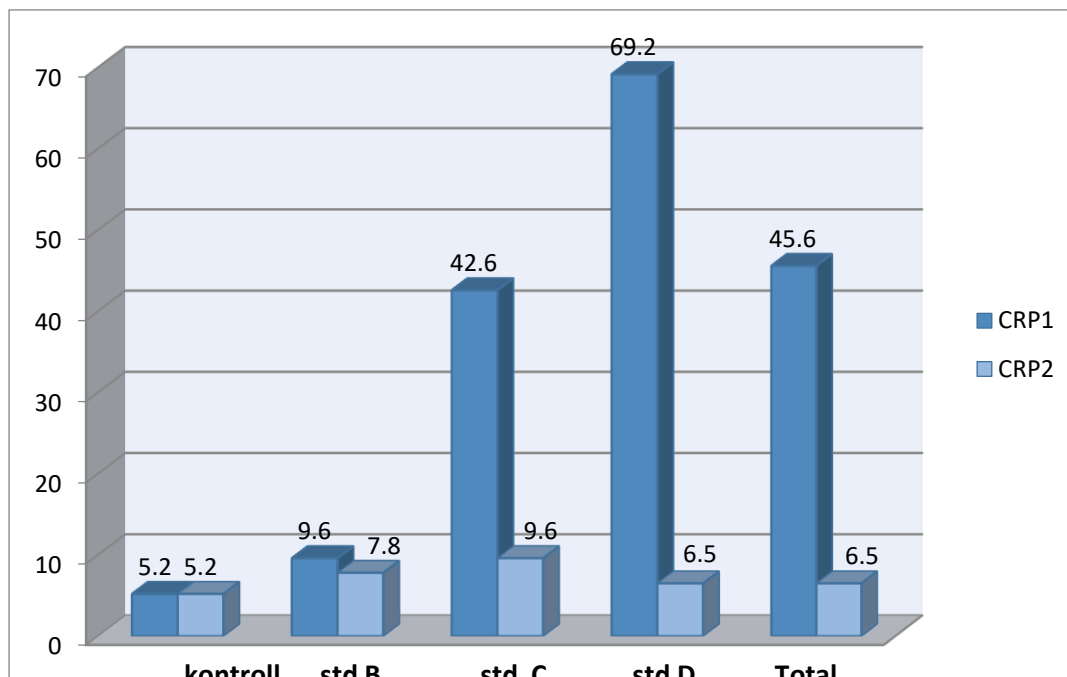


Figura 3.4.5 Vlerat mesatare të PCR në grupin e kontrollit dhe në grupin e rasteve sipas stadeve të SPOK. **PCR₁ p= 0.0001 PCR₂ p=0.353**

Në gjëndje të stabilizuar IL6 ka ndryshime domethënëse të mesatare në stade të ndryshëm të SPOK. Duket se vlerat e IL6 reflektojnë më mirë gravitetin e SPOK në gjëndje të stabilizuar krahasuar me vlerat e PCR e cila reflekton gravitetin e sëmundjes më mirë në gjëndje të acaruar.

Në ditën e shtrimit (në acarim):

SP-A₁ ,SP-D₁ ,PCR₁ dhe IL6₁ kanë lidhje korelative positive domethënëse me stadet e SPOK : me koeficiente korrelacioni sinjifikante përkatësisht: $R_s=0.461, p= 0.0001$; $R_s=0.397, p= 0.0001$; $R_s=0.597, p = 0.0001$ dhe $R_s= 0.524, p =0.000$.

Ne ditën e daljes- remision

SP-A₂ ,SP-D₂,PCR₂ dhe IL6₂ ka lidhje korrelative pozitive me stadet, me koeficient korrelacioni Spearman’s rho respektivisht $R_s =0.442, p=0.0001$; $R_s=0.271, p=0.003$; $R_s =0.260, p=0.005$;dhe $R_s= 0.305 ,p= 0.001$.

Kurba Receiver-Operating Characteristic (ROC) u përdor për vlerësimin e lidhjes së vlerave të biomarkuesve specifik SP-A e SP-D me ato të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit ne SPOK.

Në ditën e shtrimit - në acarim

Me anë të kurbës ROC(fig.3.4.6 dhe tab 3.4.2) u analizua senitiviteti , specificiteti dhe saktësia diagnostike e përqëndrimeve në serum të SP-A, SP-D ,PCR dhe IL-6 për SPOK në ditën e parë të pranimit në spital (me simbolin1). Nga kjo analizë rezultoi :

Tabela.3.4.2

MARKUESI	Area Under Curve	95% CI	P
SP-A ₁	0.844	0.773-0.913	<0.001
SP-D ₁	0.790	0.715-0.866	<0.001
PCR ₁	0.867	0.820-0.924	<0.001
IL6-1	0.849	0.788-0.91	<0.001

Surfaktant protein A në ditën e pare(SP-A₁) ka pothuaj te njejtën ndjeshmëri (SE) dhe saktësi diagnostike me PCR dhe IL6 për sëmundjen e SPOK në acarim . SP-D rezultoi me SE më të ulët se markuesit e tjerë.

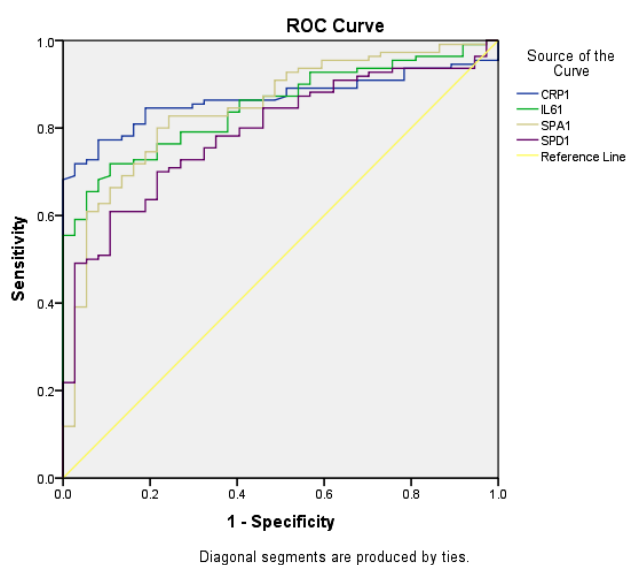


Figura 3.4.6 kurba ROC me biomarkuesit ne ditën e shtrimit

Ne ditën e daljes –remision

Kurba ROC u krye për të vlerësuar sensitivitetin , specificitetin, dhe saktesine diagnostike të përqendimeve në serum të SP-A, SP-D, CRP dhe IL6 (me simbolin 2) për SPOK. Nga grafikët(fig 3.4.7) dhe analiza rezultoi që SP-A në serum ka sensitivitet me të rritur dhe më tepër saktësi diagnostike më të mirë për të veçuar pacientet me SPOK nga grupi i kontrollit(tabela3.4.3):

Tab.3.4.3 sensitiviteti i biomarkuesve SP-A,SP-D ,PCR IL6 per SPOK ne remision

Markuesi	Area Under Curve	95% CI	P
SP-A ₂	0.829	0.745 - 0.912	<0.001
SP-D ₂	0.734	0.603 - 0.803	= 0.001
PCR ₂	0.338	0.234 - 0.442	= 0.007
IL6-2	0.664	0.562 - 0.766	= 0.006

Në ditën e daljes (në remision), PCR dhe IL6 nuk treguan ndjeshmëri domethënëse për të veçuar pacientet e sëmurë me SPOK nga grupi i kontrollit

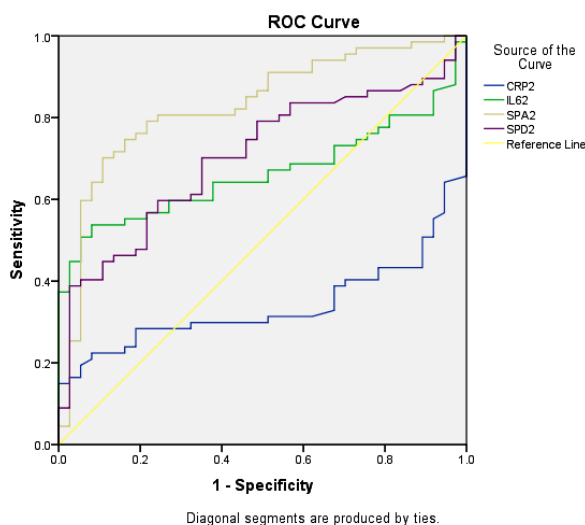


Figura 3.4.7 kurba ROC me biomarkuesit në ditën e daljes

Regresioni linear me biomarkuesit kryesor per stadin e SPOK

Në acarim. U krye analiza e regresionit linear të shumfishtë të biomarkuesve PCR, IL6, SP-A dhe SP-D në ditën e parë u gjet se këto variabla parashikojne stadin në mënyrë domethënëse: $F(4,142)=14.978$ $p < 0.0001$. $R = 0.545$, $R^2 = 0.297$. Variablat PCR_1 ($p=0.004$) dhe $SP-D_1$ ($p=0.0001$)

Në remision. Regresioni linear i shumfishtë të biomarkuesve PCR, IL6, SP-A dhe SP-D në ditën e daljes, rezultoi që këto variabla parashikojne stadin në mënyrë domethënëse $F(4,99)=6.894$, $p < 0.0001$, $R = 0.467$, $R^2 = 0.218$. Variablat $SP-A_2$ ($p=0.001$) dhe $SP-D_2$ ($p=0.011$).

Me anë të regresionit linear të shumfishtë te biomarkuesve SP-A dhe SP-D, u gjet se këto variabla parashikojne stadin në mënyrë domethënëse $F(2,118)=11.3$ $p < 0.0001$, $R = 0.401$, $R^2 = 0.161$. $SP-A_2$ ($p=0.001$) dhe $SP-D_2$ ($p=0.038$).

3.5 Vlerësimi i biomarkuesve të ndryshëm sipas statusit të pranisë ose jo të insuficiencës respiratore.

Insuficiencë respiratore Tip I quhet kur në hemogazanalizë vlera e $pO_2 < 55$ mmHg, kurse insuficiencë respiratore Tip II gjendet vlera e $pCO_2 > 45$ mmHg. Në figurën 3.5.1 jepet shpërndarja e rasteve në studim sipas pranisë dhe llojit të insuficiencës respiratore. Pa insuficiencë respiratore $n=30$ raste, me insuficiencë respiratore Tip1 $n= 37$ raste dhe me insuficiencë Respiratore Tip 2 $n= 51$ raste

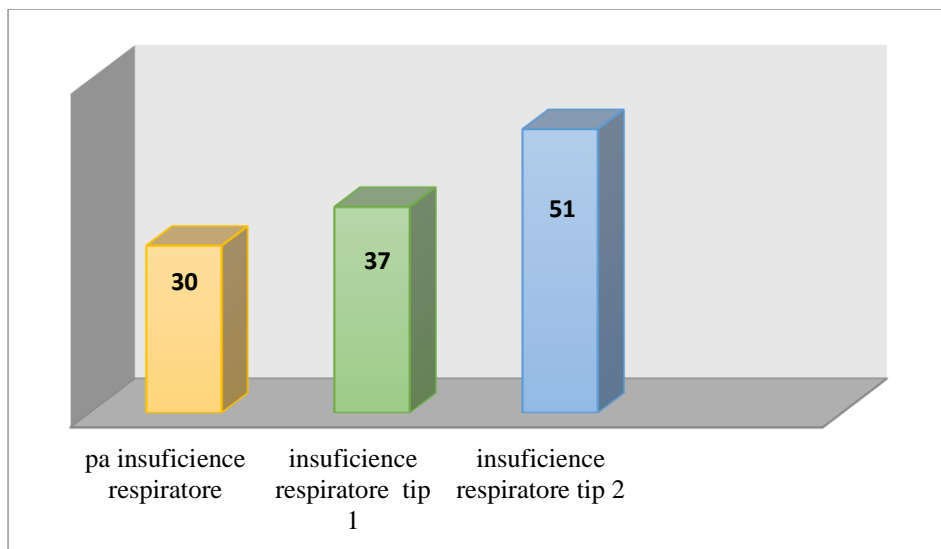


Figura 3.5.1 Pacientet ne lidhje me pranine e insuficiencës respiratore

Analizë me krahasim të mesatareve me Independent –Samples T Test.

Tabela 3.5.1 Mesataret +- SD te biomarkuesve ne grupastet me prani (+) ose jo (-) të insuficiencës respiratore (IR)

	SP-A1 ng/ml	SP-D1 ng/ml	PCR1 ng/ml	IL6-1 pg/ml	Fib(mg/dl)	Leuko/mm3	Neutro%
IR -	26.8+-18	119+-73	9.7+-11.8	8.5+-9	361+-160	9200+-1981	63+-10
IR +	52.2+-37.8	183+-101	73.6+-83	36.4+-54.6	620+310	12000+-5700	73+-12
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

Vlerat e PCR, IL6, SP-A dhe SP-D në ditën e pranimit janë të rritura në mënyrë domethënëse në grupin e pacientëve me insuficiencë respiratore (në total)

Tabela 3.5.2 Krahasimi i mesatareve+-SD te biomarkuesve sipas llojit të insuficiencës respiratore (T-Test.)

Test	Pa insufic respir	Insufic. Respir Tip I	p	Insufic. Respir Tip II	p
SP-A1 ng/ml	26.8+-18	43+-28	0.003	59+-42.6	0.04
SP-D1 ng/ml	119+-73	160+-84	0.02	201+-110	0.05
PCR1 mg/L	9.7+-11.8	70+-78	0.000	76+-87	> 0.05
IL6-1 pg/ml	8.5+-9	40.9+-64.4	0.006	33.4+-47	> 0.05
Fibrinogjen	361+-160	616+-317	0.003	621+-309	> 0.05
Leukocite	9200+-1981	11700+-6044	0.05	12200+-5540	> 0.05
Neurofilet%	63+-9.7	73+-11.4	0.001	73+-12	> 0.05

Vlerat mesatare të biomarkuesve në grupin pa insuficiencë respiratore janë më të ulta në mënyrë sinjifikante krahasuar me vlerat mesatare të dy grupeve me insuficiencë respiratore (IR Tip I dhe IR Tip II). SP-A dhe SP-D ndryshojnë në mënyrë sinjifikante midis IR Tip I dhe Tip II, ku vlerat më të rritura të SP-A dhe SP-D janë në IR Tip II ($p \leq 0.05$).

Tabela 3.5.3. korrelacionet e markuesve me Isuficiencen Respiratore (ne total T1+T2).

Markuesit	Spearmans' rho r	P
SP-A ₁ ng/ml	0.530	0.0001
SP-D ₁ ng/ml	0.378	0.0001
IL6-1 pg/ml	0.515	0.0001
PCR ₁ mg/L	0.581	0.0001
Leukocite /mm ³	0.208	0.029
Neutrofile %	0.302	0.002
Fibrinogjen mg/dl	0.298	0.004

Të gjithë markuesit në tabelën 3.5.3 kanë lidhje korrelative me insuficiencën respiratore. Nga markuesit kryesorë në këtë studim vlerat e SP-D kanë lidhje korrelative positive lehtësisht me te dobët me praninë e insuficiencës respiratore sesa vlerat e SP-A, PCR dhe IL6. Kjo duket qarte dhe në analizen e kurbës ROC të këtyre markuesve me Insufiçence respiratore të paraqitur në tab 3.5.4 dhe 3.5.5. Nga të dhënat rezultoi se insufiçienca respiratore ka lidhje korrelative pozitive domethënëse dhe me hematokritin $R=0.305$ $p=0.003$

Në figurën 3.5.2 dhe tabelën 3.5.4 shihet analiza e kurbës ROC e cila krahason Sensitivitetin dhe saktësinë diagnostike të biomarkuesve për të dalluar pacientët me dhe pa insuficiencë respiratore në total (Tip1 + Tip2).

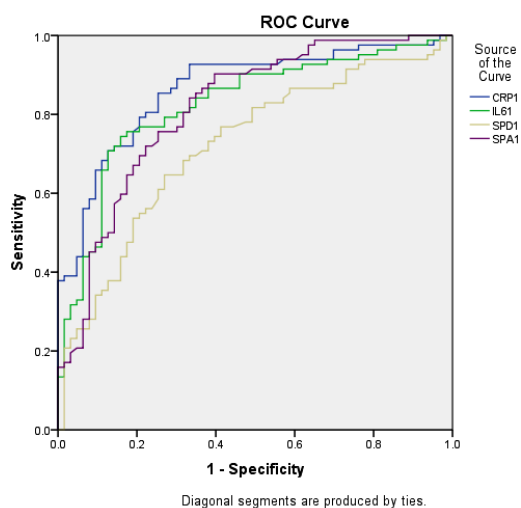


Figura 3.5.2 Biomarkuesit në lidhje me praninë e insuficiencës respiratore

Me analizën e ROC curve SP-A₁ rezultoi me sensitivitet më të rritur sesa SP-D₁ për të dalluar me saktë praninë e insuficiencës respiratore:

Tabela 3.5.4 Insuficiencia respiratore dhe biomarkuesit

Markuesi	Area under curve (AUC)	95% Confidence Interval (95%CI)	P
SP-A ₁	0.817	0.746-0.887	0.0001
SP-D ₁	0.720	0.636-0.803	0.0001
PCR ₁	0.864	0.804-0.924	0.0001
IL6- ₁	0.824	0.755-0.893	0.0001

Në figurën 3.5.3 dhe tabelën 3.5.5 në analizën e kurbës ROC për sensitivitetin e biomarkuesve në lidhje me praninë e insuficiencës respiratore Tip II, duket qartë se SP-A₁ ka SE më të lartë, e ndjekur nga PCR₁, IL6-1 dhe SP-D₁:

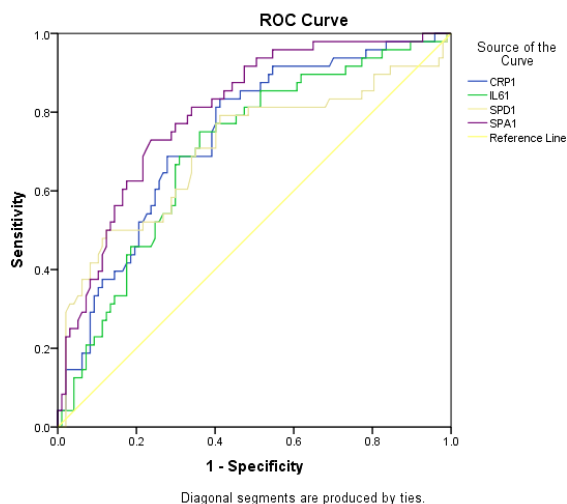


Figura 3.5.3 Biomarkuesit ne lidhje me pranine e insuficiences respiratore tip 2

Tabela 3.5.5 Biomarkuesit dhe Insuficiencia respiratore tip II

Markuesi	Area under curve(AUC)	95% Confidence Interval(95%CI)	P
SP-A ₁	0.804	0.730-0.877	0.0001
SP-D ₁	0.706	0.609-0.804	0.0001
PCR ₁	0.739	0.656-0.823	0.0001
IL6- ₁	0.704	0.615-0.793	0.0001

Regresionit linear te shumfishte te biomarkuesve

Me anë të regresionit linear te shumfishtë për parashikimin e pranisë së insuficiencës respiratore (të pa ndarë në tipe) me anë të biomarkuesve PCR, IL6, SP-A₁ dhe SP-D₁ në ditën e shtrimit, u gjet se këto variabla parashikojnë ndodhinë e insuficiencës respiratore ne mënyrë domethënëse $F(4,140)=14,605$, $p < 0,0001$, $R = 0,543$, $R^2 = 0,294$. Variablat PCR₁ ($p=0.0001$) dhe SP-D₁ ($p=0.001$)

Në rezultatet e analizës së regresionit linear të biomarkuesve PCR₁, IL6₁, SP-A₁ dhe SP-D₁ në ditën e shtrimit, u gjet se këto variabla parashikojnë ndodhinë e insuficiencës respiratore Tip 2 $F(4,140)=17,97$ $p=0,0001$, $R=0,582$, $R^2=0,339$. Variablat **PCR₁ (p=0.0001)**, **SP-A₁ (p=0.013)** dhe **SP-D₁ (p=0.001)** japin në mënyrë statistikore domethënëse aftësinë prediktive për insuficiencën respiratore në ditën e shtrimit (acarim). Me anë të regresionit linear të shumfishtë për parashikimin e Insuficiencës Respiratore të pandarë në tipe, biomarkuesve SP-A₁ dhe SP-D₁ (në ditën e shtrimit), u gjet se këto variabla parashikojnë praninë e insuficiencës respiratore në mënyrë domethënëse $F(4,140)=16,464$ $p=0,0001$, $R=0,425$, $R^2=0,181$. Variablat **SP-A₁ (p=0.012)** dhe **SP-D₁ (p=0.001)**

3.6 Vlerësimi në serum i SP-A dhe SP-D dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit në persona të shëndetshëm jo duhanpirës dhe duhanpirës

Tabela 3.6. Biomarkuesit ne duhanpires dhe joduhanires ne personat e shendetshem

MARKUESIT	JD(M+-SD)	D(M+-SD)	TOTAL(M+-SD)
SP-A	24.2+-20	20.3+-4.3	22.16+-16.3
SP-D	95+40.7	91+-29	90+-36.8
IL6	5.4+-1.7	6.6+-2.64	5.86+-2.1
PCR	5.2+-1.8	6.3+-2.85	5.18+-2.2

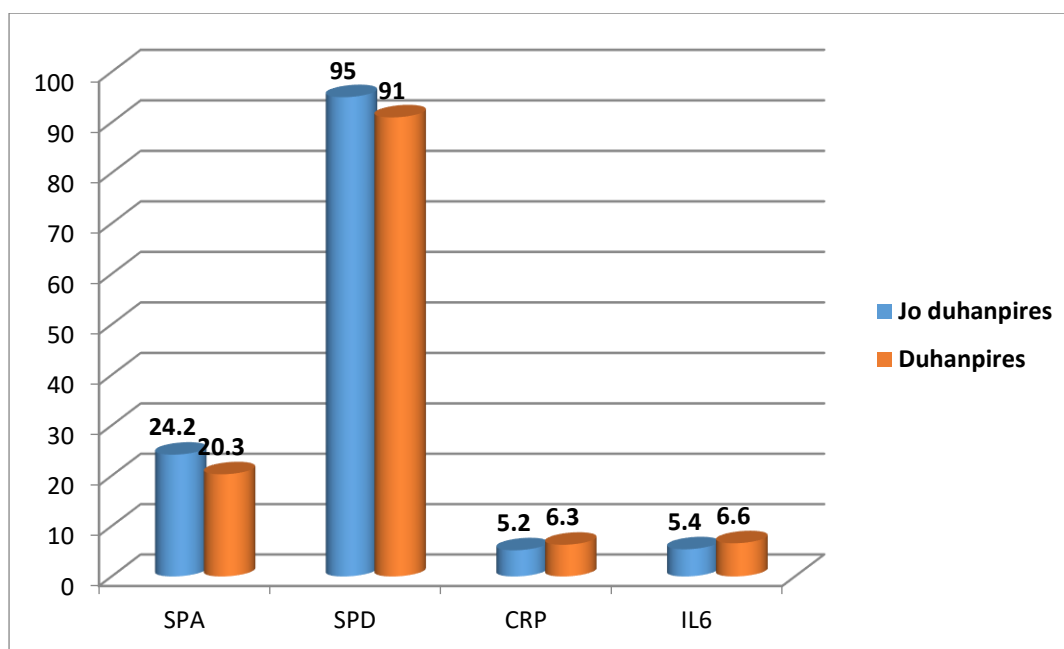


Figura 3.6 SP-A, SP-D dhe biomarkuesit e përgjithshëm të inflamacionit në persona të shëndetshëm jo duhanpirës dhe duhanpirës

Nga tabela 3.6 dhe figura 3.6 shihet që në grupin e kontrollit nuk rezultuan ndryshime domethënëse në vlerat e SP-A dhe SP-D midis rasteve të shëndetshëm duhanpirës dhe jo duhanpirës: SP-A ($p=0.583$), SP-D ($p=0.806$), IL6 ($p=0.191$) dhe CRP ($p=0.196$). Në të gjithë rastet rezultoi $p>0.05$.

3.7 Vleresimi i biomarkuesve SP-A dhe SP-D dhe markuesve te inflamacionit CRP dhe IL6 ne lidhje me duhanpirjen

Sasia e duhanit dhe provat respiratore të të gjithë subjekteve janë treguar në tabelën 3.7.1 Pacientët të ndarë sipas klasifikimit të përdorimit të duhanit rezultojnë: Joduhanpirës (JD=17), Ishduhanpirës (ID=33) dhe Duhanpirës (D=68). Përlllogaritjet në tabelën 3.7.1 jepen në formë të mesatares+devijacioni standart (m+-sd).

Tabela 3.7.1 Përdorimi i duhanit dhe rezultati i të dhënave funksionale

Duhanpirje*(A)	Sasi duhani (paketa vite)	FEV1	FVC	FEV1\FVC
JD	0	58.12+-21,5	67.33+-18.3	65.5+-13.2
ID	63.3+-33.4	34.54+-15.1**	80+-10.7	46.39+-11.9**
D	58.3+-28.9	38.5+-14.7	57.8+-15.7	50.7+-12

Në tabelën 3.7.1 shihen vlera më të ulëta të FEV1 dhe e raportit FEV1/FVC në grupin e ishduhanpirësve dhe të duhanpirësve, krahasuar me joduhanpirësit. FVC më e ulët në grupin e duhanpirësve.

Lidhja e sasisë së duhanpirjes e shprehur me paketa/vjet me FEV1 rezultoi jo domethënëse, ku $r = -0.212$, $p = 0.064$, ndërsa me FEV1/FVC rezultoi lidhje korrelative negative domethënëse me koeficient Pearson $r = -0.251$ $p = 0.027$. Duke bërë analizën e sasise ditore të cigareve me provat respiratore, rezultojnë lidhje korrelative e numrit të cigareve në ditë me FEV1 dhe FEV1/FVC, përkatësisht me koeficient korrelacioni të Pearson $r = -0.332$ $p = 0.003$ dhe $r = -0.396$ $p = 0.0001$.

Tabela 3.7.2 Vlerat mesatare të biomarkuesve në lidhje me përdorimin e duhanit sipas klasifikimit Duhanpirje (A) me tre grupe:

Markuesit	JD (n=17)	ID (n=33)	D (n=68)
SP-A ₁ ng/ml	29.7+-21.6*	42.8+-25.7**	45.5+-39
SP-A ₂ ng/ml	26.6+-19.4	30.9+-13.4	37+-26
SP-D ₁ ng/ml	120.5+-75**	175.7+-102*	163+-97
SP-D ₂ ng/ml	105+-57	121+-71	134+-80.6
PCR ₁ mg/l	23.2+-54.5*	61.7+-77*	48.8+-70.9
PCR ₂ mg/l	5.2+-2.4	8.2+-11.9	6.6+-8.45
IL6- ₁ ng/ml	11.3+-11.9*	25+-35.7*	29.6+-53.5
IL6- ₂ ng/ml	6.4+-3.2**	16.7+-18.7*	17.4+-38.5
Leukocite /mm ³	11000+-5780	11000+-4670	11600+-5410
Neutrofile%	67+-16	73.5+-10.7	69.6+-11.5

Vlerat me simbolin * kanë $p < 0.05$; vlerat me simbolin ** kanë $p < 0.01$

Vlerat mesatare të PCR₁, IL6₁, SP-A₁, SP-D₁ të duhanpirësit janë më të rritura në mënyrë sinjifikante krahasuar me grupin e joduhanpirësve. Ndërsa midis vlerave të këtyre

markuesve në grupin e duhanpiresve dhe te ishduhanpirësve nuk patën ndryshime domethënëse.

Biomarkuesit u vleresuan edhe sipas nje klasifikimi te dyte Duhanpirje (B) me ndarje te rasteve ne 2 grupe si ne tabelen 3.7.3, ku 22 subjekte joduhampirës aktual + subjektet ishduhanpirës >20 vjet pa pirë duhan janë konsideruar JO Duhanpires (JD) dhe 96 subjekte duhanpirës aktual + subjektet ishduhanpirës <20 vjet pa pire duhan jane konsideruar Duhanpires (D).

Sipas ketij klasifikimi nuk ka ndryshime ne vlerat mestare te BMI midis dy grupeve. FEV1 mesatar i grupit te duhanpiresve rezultoi ne menyre domethenese me i ulet se sa ne jo duhanpiresit.

Tabela 3.7.3 Parametrat funksionale ne lidhje me Duhanpirjen (B)

Duhanpirje (B)	BMI	FEV1	FVC	FEV1/FEV1
JD (n=22)	26.86+-5	50+-23.2 **	63.4+-16.9	58+-17.3*
D (n= 96)	25.8+-5.6	37.9+-14.6*	65.6+-64	50+-11.7

vlerat me simbolin* kane p<0.05 Rezultatet/vlerat me simbolin**kane p<0.01

Tabela 3.7.4 Vlerat e biomarkuesve ne lidhje me perdorimin e duhanit sipas ndarjes Duhanpirje(B)

Markuesi	JD M+-SD	D M+-SD	Oneway Anova(p)
SP-A₁	32.2+-22	46+-36.5	0.017
SP-D₁	124+-74	173+-100	0.002
CRP₁	30.5+-56	54.3+-75	0.054
IL6-₁	12.3+-12.6	30+-51	0.025
SP-A₂	33+-14.4	38.6+-25	0.044
SP-D₂	112+-68	144+-82	0.011
CRP₂	7.65+-8	7+-10	0.875
IL6-₂	11.3+-8	19.7+-38.6	0.081
FEV1	50.13+-23.2	37.9+-14.6	0.009
FVC	63.4+-16.9	66+-64	0.891
FEV1/FVC	57.9+-17.3	50+-11.7	0.031
pO₂	53.6+-11.33	54.2+-11	0.882
pCO₂	44.6+-7.6	50.5+-12.4	0.100
SaO₂	88.8+-8.7	86.9+-8	0.340

Ne tabelen 3.7.4 shihet se vlerat e mesatareve te FEV1, IL6₁,SP-A₁ dhe SP-D₁ ne matjen gjate acarimit rezultuan me të rritura në grupin e duhanpirësve sipas klasifikimit (B) p<0.05. Vlerat mesatare te CRP nuk paten ndryshime sinjifikante midis grupeve duhanpires dhe jo duhanpires në matjen e parë . Mesataret e FEV1 dhe te FEV1/FVC rezultuan me të ulta në grupin e duhanpirësve përkatësisht me p=0.009 dhe p=0.031 . SP-A₂ dhe SP-D₂ – ne matjet e dyta, në remision , rezultuan me te rritura në grupin e duhanpirësve (p<0.05), ndërsa CRP dhe IL6 nuk rezultuan me ndryshime sinjifikante midis dy grupeve . U gjet lidhje korrelative negative domethënëse e FEV1 dhe FEV1/FVC me duhanpirjen sipas klasifikimit (B) me koeficient korrelacion të Spearman's përkatësisht R_s= -0.232 p=0.042 dhe R_s= -0.247 p=0.03.

Tabela 3.7.5 Lidhja ndermjet biomarkuesve dhe statuseve te Duhanpirjes me klasifikimin (A) dhe (B)

	SP-A1	SP-A2	SP-D1	SP-D2
Duhanpirja (A)	0.223 0.005	0.273 0.003	0.173 0.031	0.214 0.018
Duhanpirja (B)	0.249 0.002	0.268 0.003	0.264 0.001	0.282 0.002

Ne te dy klasifikimet (figura 3.7.1 dhe tabela 3.7.5) e duhanpirjes vihet re qe biomarkuesit te gjithë kane lidhje korrelative signifikante,dhe koeficientet e korrelacionit jane te te rritura me Duhanpirjen me klasifikimin (B). Nder te gjithë markuesit duket qe vlerat e SP-D te matura ne periudhe remisioni kanë lidhje korrelative me te forta .

Tabela 3.7.6 Biomarkuesit lidhur me grupet e pacienteve te ndare me cut-off <50,50-100,>100 paketavite

Testi	Paketavite	Mesatare	SD	Anova p
SP-A ₁	<50	39.9	24	0.046
	50-100	53.7	45.5	
	>100	61.9	37.9	
SP-A ₂	<50	36.01	15.7	0.732
	50-100	40.2	33.5	
	>100	37.6	23.2	
SP-D ₁	<50	164.8	94	0.034
	50-100	171	90	
	>100	237	118	
SP-D ₂	<50	138.6	84.9	0.735
	50-100	131	81	
	>100	153.7	55	

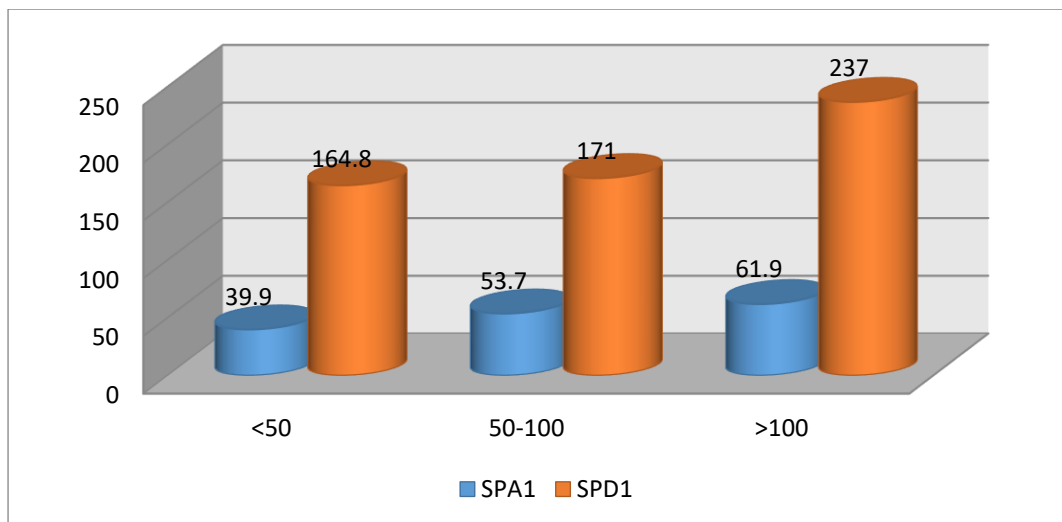


Figura 3.7.1 Vlerat mesatare e markuesve SP-A₁ dhe SP-D₁ (ne ditën e parë) ndarë sipas sasisë paketa/vite .

Rezultuan ndryshime domethënëse p=0.046 dhe p=0.036 përkatësisht.

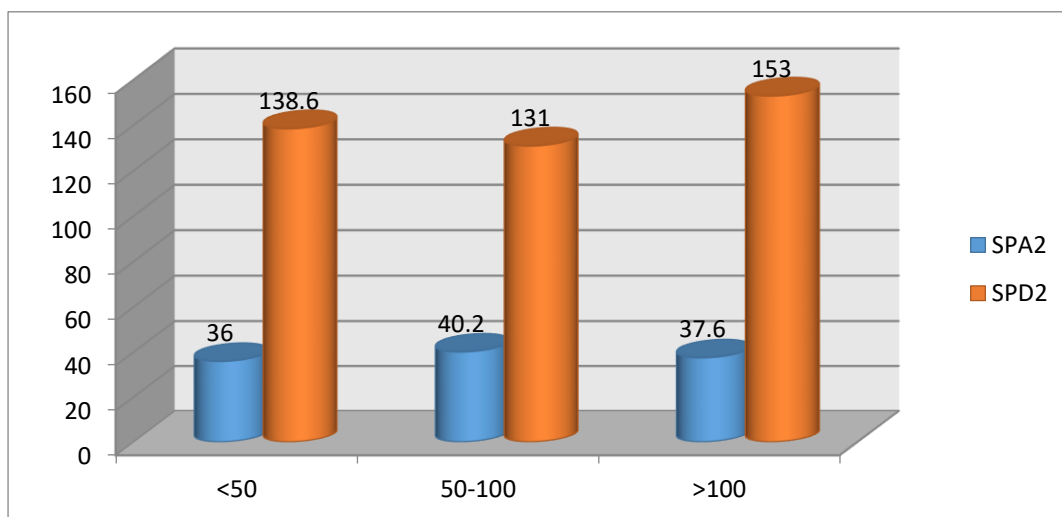


Figura 3.7.2 Vlerat mesatare e markuesve SP-A₂ dhe SP-D₂ (në matjet e dyta ne dalje ndare) sipas sasisë paketa/vite . Nuk rezultuan ndryshime domethënëse p=0.732 dhe p=0.735

Vlerat mesatare të SP-A₁ dhe SP-D₁ ndryshojnë në mënyrë sinjifikante në grupet e ndara sipas sasisë së duhanit në paketa vite.

Në SPOK të acaruar , në varësi të sasisë të duhanit në pacientet që konsumonin <50 paketa/vite, pacientet qe konsumonin 50-100 paketa/vite ne pacientet qe konsumonin >100 paketa/vite ,vlerat e SP-A rezultuan perkatesisht 39.9+/-24ng/ml, 53.7+/-45.5ng/ml dhe 61.9+/- 37.9ng/ml,(p=0.46). Ndërsa vlerat e SP-D në po këto grupe rezultuan përkatësisht 164.8+/- 94ng/ml, 171+/- 90 ng/ml dhe 237 +/-118ng/ml, (p=0.036). Vlerat më të ulta të SP-A dhe SP-D i ka grupi me më pak <50 paketavite ndërsa vlerat më të larta të markuesve rezultuan në grupin që ka konsumar duhan>100 paketa vite.

Vlerat mesatare e biomarkuesve SP-A dhe SP-D në gjëndje SPOK të stabilizuar nuk rezultuan me ndryshime domethënëse midis tre grupeve (p=0.732 dhe p=0.735).

Variabli paketavite ka lidhje korelative pozitive domethënëse vetem me vlerat e SP-A₁ në ditën e parë të shtrimit (në acarim). Me anë të analizës One Way Anova në tabelën e 3.7.7 jepen me vlerë mesatare +-deviacion standart të biomarkuesve në rastet e ndarë në duhanpirës me pak se 30 vjet dhe në ata që kanë pirë duhan më tepër se 30 vjet.

Tabela 3.7.7. biomarkuesit sipas kohezgjatjes së duhanpirjes, vitet e duhanpirjes cut-off 30 vjet

Markuesi	Duhanires	Mesatare	SD	Anova P
SP-A ₁	<30 vjet	37.7	20.6	0.006
	>30 vjet	55.2	42.4	
SP-A ₂	<30 vjet	31.7	13.1	0.036
	>30 vjet	42.4	28.4	
SP-D ₁	<30 vjet	170.5	89.8	0.572
	>30 vjet	180.8	106.3	
SP-D ₂	<30 vjet	141.7	73.7	0.715
	>30 vjet	135.2	86.1	
CRP ₁	<30 vjet	50.7	63.8	0.272
	>30 vjet	66.4	84.9	
CRP ₂	<30 vjet	6.3	8.7	0.478
	>30 vjet	7.9	10.6	
IL6 ₁	<30 vjet	22.5	26.8	0.11
	>30 vjet	37.1	61.2	
IL6 ₂	<30 vjet	9.3	6.9	0.041
	>30 vjet	25.8	46.3	

Vlerat mesatare të SP-A₁, SP-A₂ dhe IL6₂ rezultuan më të rritura në grupin e duhanpiresve që kanë pirë duhan më shumë se 30 vjet. Këto ndryshime ishin domethënëse me $p=0.006$, $p=0.036$ dhe $p=0.041$ përkatësisht. Vlerat e SP-A₁ rezultuan me korrelacion pozitiv domethënës me vitet e duhanpirjes, $r = 0.186$, $p=0.044$

Tabela 3.7.8 Lidhja ndermjet biomarkuesve dhe karakteristikave te duhanpirjes

Markuesit	Paketa/vite		Duhanpirja (B)		Vitet e duhanpirjes		Grup Paketavite 50	
	R _p	p	R _s	p	R _p	p	R _p	p
SP-A ₁	0.217	0.018*	0.249	0.002**	0.186	0.044*	0.244	0.015*
SP-A ₂	0.081	0.465	0.268	0.003**	0.202	0.066	0.052	0.638
SP-D ₁	0.173	0.061	0.264	0.001**	0.099	0.288	0.201	0.029*
SP-D ₂	0.026	0.817	0.282	0.002**	-0.014	0.976	0.031	0.780
CRP ₁	0.023	0.828	0.231	0.004**	0.052	0.582	0.034	0.719
CRP ₂	0.042	0.719	0.066	0.479	-0.005	0.973	0.193	0.093
IL6-1	0.107	0.258	0.255	0.002**	0.120	0.206	0.109	0.250
IL6-2	0.243	0.035*	0.163	0.081	0.157	0.176	0.231	0.045*

Koeficientet e korelacionit te markuesve me disa karakterizues te duhanpirjes.Me koeficient korelacioni Pearson(R_p) dhe Spearman(R_s). Vlerat e koeficienteve me simbolin * jane domethenese me p<0.05,kurse ato me simbolin** me p <0.01

Gjithe biomarkuesit e matur ne ditën e shtrimit (me simbolin 1) rezultuan me lidhje korrelative domethënëse me duhanpirjen ku koeficienti i korrelacionit të SP-A₁ R_s=0.249, p=0.002; i SP-D₁ R =0.264 p=0.001, i CRP₁ R= 0.231,p= 0.004 dhe i IL6-1 R=0.255, p= 0.002

Ndërsa në ditën e daljes (me simbolin 2) vetëm SP-A₂ r=0.273,p= 0.003 , dhe SP-D r= 0.282, p= 0.002 dmth kanë lidhje korrelative domethenese me duhanpirjen . IL6-2 ka korrelacion pozitiv sinjifikant me numrin e Paketa/vite (sasinë duhanit) ku Pearson R= 0.243, p= 0.035

Regresioni linear midis vlerave të PCR dhe numrit paketa/vite per vlerat e SP-A₁ tregoi rezultoi qe PCR dhe nr paketa/vite kane aftesi predictive pozitive sinjifikante per vlerat e SP-A, ku F (2 ;111)=9,8 (p=0.0001), R=0.387,R²=0.150 . Variablat PCR₁(p=0.001)dhe Paketa/vite (p=0.009) .

Vetëm variabla duhanpirje rezultoi me nje lidhje te dobet regresive, por sinjifikante per parashikimin e vlerave te SP-D₁. F (1,154)=9.584 (p=0.002), R=242, R²=0.059. Markuesit e inflamacionit si PCR apo IL6 nuk kishin lidhje regresive domethënëse.

SP-A₁ ka korrelacion me vitet e duhanpirjes (Pearson R=0.233 p=0.012).

Me anë të studimit të lidhjes së duhanpirjes me insuficiencën respiratore, si një nga shenjat e acarimit dhe rëndesës se SPOK, rezultuan këto të dhëna: Duhanpirja sipas klasifikimit (A) dhe atij (B) kane lidhje korrelative sinjifikante pozitive me Tipin e insufiencies respiratore . Përkatësisht me koeficient korrelacioni të Spearman R_s=0.280 ,p=0.0001 dhe R_s=0.379, p=0.0001. Sasia e cigareve në paketa/vite rezultoi me korrelacion pozitiv me insuficiencën respiratore, ku Spearman R_s=0.206 p=0.026. Numri i viteve te duhanpirjes ka korrelacion pozitiv domethënës me praninë e insufiencies respiratore R_s=0.212 p=0.023.

Duhanpirja ka korrelacion negativ me FEV1 dhe FEV1/FVC përkatesisht me $R_s = -0.232$ $p=0.042$ dhe $R_s = -0.243$ $p=0.030$. Duhanpirja(A) dhe duhanpirja(B) kanë korrelacion pozitiv me stadet e SPOK përkatesisht $r=0.427$ dhe 0.473 të dyja me $p=0.0001$, ndërsa sasia e duhanpirjes në paketa/vite nuk korreloi me stadet e SPOK.

3.8 Vlerësimi i biomarkuesve lidhur me ditqëndrimin në spital dhe praninë e emfizemës pulmonare

Biomarkuesit dhe ditqëndrimi ne spital

Me one way Anova u analizuan vlerat mesatare të biomarkuesve në grup rastet studimit me kohëzgjatje qëndrimi në spitale < 8 dite dhe > 8 dite

Tabela.3.8.1 Descriptives . Vlerat e biomarkuesve të ndarë në pacientët sipas nr te ditqëndrimit, cut-off 8 dite

Markuesi	diteqendrimi	Mesatare	SD	Anova P
SPA ₁	<8dite	41.3	29.8	0.047
	>8dite	57.2	32.4	
SPD ₁	<8dite	172.8	87.8	0.227
	>8dite	203.0	109.0	
CRP ₁	<8dite	39.4	67.4	0.016
	>8dite	92.7	104.0	
IL6- ₁	<8dite	15.6	18.4	0.004
	>8dite	51.4	70.2	

Vlerat mesatare të markueseve SP-A₁, PCR₁ dhe IL6-1 (tab.3.8.1) rezultuan në mënyrë domethënëse më të rritura në grupin e pacientëve të cilët qëndruan në spital më tepër se 8 ditë krahasuar me ata që qëndruan më pak se 8 ditë përkatesisht me $p=0.047$, $p=0.016$ dhe $p=0.004$. Vlera mesatare të SP-D doli më e rritur në grupin e pacientëve me ditqëndrimi > 8ditë por pa sinjifikancë ku $p=0.227$.

Vlerat e mesatares se SP-A në pacientët me qëndrim në spital < 8 ditë është 41.3 ± 29.8 ng/ml ($p=0.047$), ndërsa tek grupi i pacientëve me hospitalizim >8 dite është 57.2 ± 32 ($p=0.05$). Vlera mesatare e SP-D në gruprastet me ditqëndrimi < 8ditë është 172.8 ± 87 ng/ml ($p=0.227$) dhe në grupin me ditqëndrim > 8ditë është 203 ± 109 ng/ml ($p=0.243$).

Në grupin e pacientëve me vlerë mesatare të SP-A <30ng/ml ditqëndrimi mesatar i tyre ishte 7 ± 3 ditë ($p=0.005$), ndërsa në grup rastet me vlerë mesatare të SP-A >30ng/ml ditqëndrimi mesatar i tyre është 9.4 ± 3 ditë $p=0.005$.

Biomarkuesit dhe Emfizema

Emfizema rezultoi e pranishme në 29 raste të studimit tone. 10% e rasteve me emfizemë rezultuan prej grupit me SPOK stadi B, 12.5% e rasteve në grupin SPOK stadi C dhe 29.8% e rasteve e grupit SPOK stadi D. (fig.3.8.1)

Ne tabelen 3.8. 2 janë paraqitur koeficientet e korrelacioni të biomarkuesve me tipin emfizematoz të SPOK. Vetëm vlerat e SP-D₂(stabël) rezultuan me korrelacion negativ domethënës.

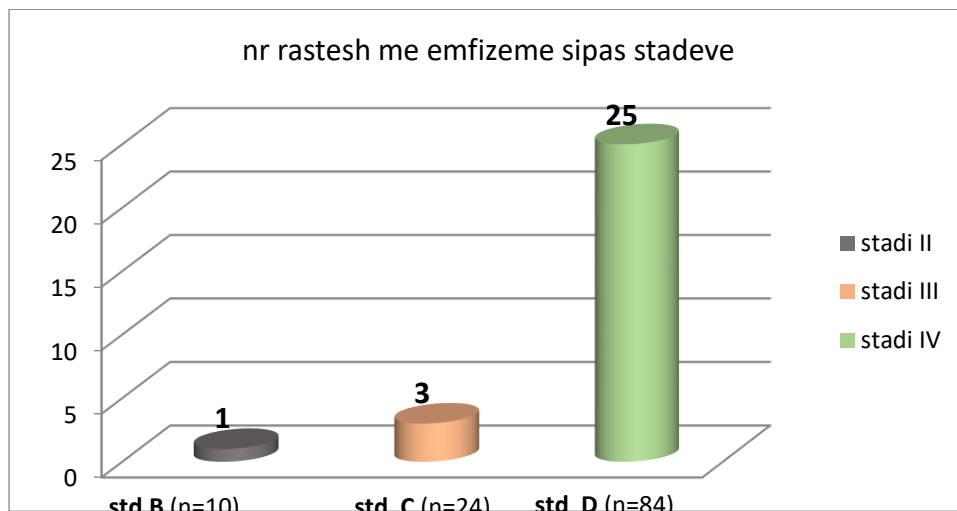


Figura3.8.1 paraqet rastet ne studim me prani te demtimve emfizematoze

Tabela 3.8.2 koeficientet e korrelacioni të biomarkuesve me pranine e demtimit te tipit emfizematoz të SPOK

		CRP ₁	CRP ₂	IL6 ₋₁	IL6 ₋₂	SP-A ₁	SP-A ₂	SP-D ₁	SP-D ₂
Emfizema	R _s	.081	-.205	-.057	.065	-.031	-.132	-.014	-.221*
	p	.391	.082	.548	.577	.744	.237	.885	.046

Vlerat p<0.05 jane domethenese

Sic shihet në tabelën3.8.2 prania dëmtimit emfizematoz rezultoi me korrelacion negativ domethënës me vlerat e SP-D të matura në dalje(në gjendje stabël),

Tabela 3.8.3. Descriptives, PCR në gruprastet me dhe pa dëmtime emfizematoze

Testi	Emfizeme	Mesatare	SD	Anova p
PCR₁	-	60.77	86.641	0.993
	+	60.61	65.193	
PCR₂	-	8.52	11.066	0.078
	+	3.49	3.010	

Tabela 3.8.4. Descriptives, IL6 ne gruprastet me dhe pa dëmtime emfizematoze

Testi		Mesatare	SD	Anova p
IL6-1	joemfizene	42.34	109.643	0.291
	emfizeme	20.49	23.490	
IL6-2	joemfizene	20.46	39.830	0.429
	emfizeme	12.69	8.911	

Tabela 3.8.5. Descriptives, SP-A ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze

Testi		Mesatare	Std. Dev	Anova p
SP-A₁	joemfizeme	47.51	37.043	0.704
	emfizeme	44.60	29.248	
SP-A₂	joemfizeme	39.80	25.539	0.215
	emfizeme	32.01	12.456	

Tabela 3.8.6. Descriptives, SP-D ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze

Testi		Mesatare	Std.Dev	Anova P
SP-D₁	joemfizeme	173	93.56	0.673
	emfizeme	182	116	
SPD₂	joemfizene	155.8	94.35	0.108
	emfizeme	116.8	71.8	

Sic shihet nga tabelat 3.8.3 -3.8.6 duket qe vlerat mesatare të markueseve PCR,IL6 dhe SP-Adhe SP-D të matura në ditën e daljes (ne remision) kanë prirje për të qene më të ulëta në grupin e rasteve me emfizemë pulmonare. Këto gjetje nuk rezultuan domethënëse .

3.9 Vleresimi i lidhjes se vlerave te SP-A dhe SP-D me testet biokimike, kolesterolin total dhe trigliceridet.

Koeficientet korelacionit midis testeve biokimike dhe protein surfaktanteve në matjen e parë dhe të dytë paraqiten në tabelen 3.9.1.

Tabela 3.9.1 Koeficientet korelacionit midis testeve biokimike dhe surfaktanteve

Markuesit		Gluc	Ure	Creat	SGPT	Bilirubin	LDH	Triglicerid	Kolesterol
SP-A ₁	Rp	.072	.208*	.031	.330**	.135	.254*	.432**	-.237*
	p	.494	.045	.801	.001	.204	.014	.000	.022
SP-A ₂	Rp	.220	.093	.015	.224	.227	.026	.086	-.242
	P	.088	.474	.926	.083	.082	.841	.558	.058
SP-D ₁	Rp	-.069	.030	-.074	.144	-.073	.076	.078	-.153
	p	.515	.777	.547	.169	.493	.471	.526	.144
SP-D ₂	Rp	.206	.062	.131	.052	-.043	.093	.064	-.220
	p	.111	.634	.416	.693	.744	.473	.664	.086

Koeficientet e korrelacionit me simbolin* kanë $p < 0.05$; Koeficientet e korrelacionit me simbolin** kane $p < 0.01$

Vlerat e SP-A₁ rezultuan me korrelacion pozitiv domethënës me Ure, SGPT, LDH .

SP-A₁ rezultoi me lidhje korrelative domethenese pozitive me Trigliceridet dhe negative me Kolesterolin Total, $R_{\text{trig}} = 432$ $p = 0.0001$ dhe $R_{\text{kol}} = -237$ $p = 0.022$. Ndërsa me analizën regresive u pa aftesi predictive pozitive e vlerave të këtyre lipideve për vlerat e SP-A gjate acarimit

Regresioni linear i testeve biokimike me SP-A

Me anë te regresionit linear të shumfishtë u vleresua lidhja e kolesterolit total dhe triglicerideve me vlerat e SP-A. U gjet se këto variabla parashikojne vlerat e SP-A në mënyre domethënëse $F(4,140) = 13,373$ $p < 0,0001$. $R = 0,537$, $R^2 = 0,288$. Variabli kolesterol me lidhje negative ($p = 0.003$) dhe trigliceridi me lidhje pozitive ($p = 0.0001$) .

Tabela 3.9.2 lidhja regressive e SPA me kolesterolin total dhe trigliceridet

Model	Unstand.Coefficients		Stand Coefficients	T	P
	B	Std. Error	Beta		
(constants)	76.559	20.607		3.715	.000
1 KOL	-.338	.110	-.323	-3.074	.003
TRIG	.339	.074	.481	4.582	.000

Variabli e varur: SP-A₁

Së bashku Urea ,SGPT

dhe LDH (tabela 3.9.3) nuk rezultuan me lidhje regressive domethënëse. $F(3;85)=4,4$, $p>0.05$, $R=0.366$, $R^2=0.134$. Në fakt vetëm vlerat e SGPT rezultuan me aftësi prediktive të dobët, por sinjifikante ,për vlerat e SP-A₁ në acarim ($p=0.045$),

Tab3.9.3 lidhja regressive e Ure,SGPT dhe LDH me SP-A

Model	Unstnd Coefficients		Stnd.coeficients	T	p.
	B	Std. Error	Beta		
(konstantet)	19.451	15.581		1.248	.215
1 URE	.149	.151	.107	.983	.328
SGPT	.345	.170	.249	2.034	.045
LDH	.038	.038	.114	.992	.324

a. Variabla e varur: SP-A₁

3.10 Vlerësimi i biomarkuesve në lidhje me praninë e sëmundjeve shoqëruese

Sëmundjet shoqëruese më të pranishme në grupin tonë të studimit rezultuan Insuficiencia kardiake, Hipertensioni arterial dhe Diabeti Mellitus . Në figurë 3.10.1 jepet grafiku i shpërndarjes së rasteve të studimit sipas pranisë ose jo të insuficiences kardiake . Rezultuan 40 pacientë me insuficiencë kardiake dhe 78 paciente pa insuficiencë kardiake.

Në tabelën 3.10.1 paraqitet lidhja në mes te biomarkuesve dhe pranisë së insuficiencës kardiake. Me analizen statistikore One way Anova, rezultoi që nuk ka ndryshime midis mesatareve të biomarkuesve të sëmundjeve që nuk kanë insuficiencë kardiake (-) dhe atyre me insuficiencë kardiake(+).

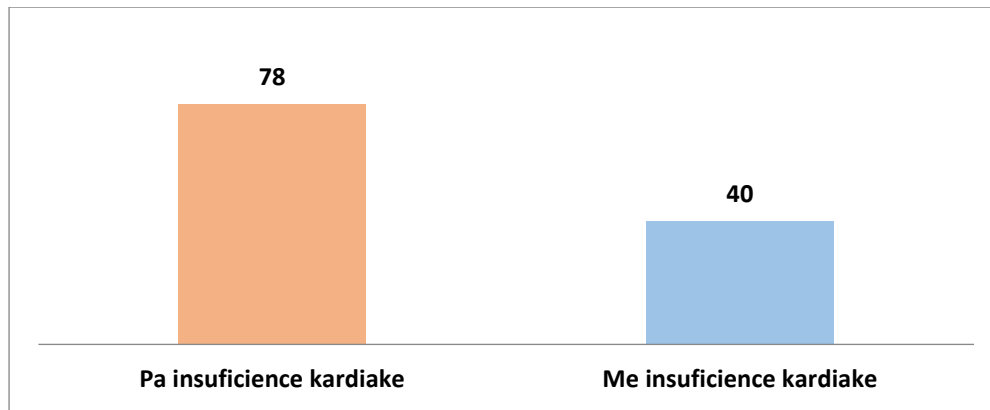


Fig.310.1 ndarja e rasteve sipas pranise se insuf.kardiake

Tabela 3.10.1 Biomarkuesit dhe insuficiencia kardiake

Markuesit	Insuf.kardiake	Mesatare	Dev.std	Anova p
SPA ₁	-	47	37.3	0.972
	+	46.7	33.1	
SPA ₂	-	34	15.7	0.164
	+	41.4	31	
SPD ₁	-	177.5	102	0.570
	+	166.8	88	
SPD ₂	-	135	70	0.570
	+	135.6	83	
PCR ₁	-	65.5	84	0.505
	+	55.3	65	
PCR ₂	-	5.3	8.6	0.080
	+	9.4	11	
IL6 ₁	-	32.6	57	0.725
	+	29	35	
IL6 ₂	-	21	43.6	0.485
	+	15	21.1	

(-)=pa insuficiencë kardiake; (+)= me insuficiencë kardiake

Ndryshimet midis mesatareve të biomarkuesve janë jo domethënëse, të gjitha $p > 0.05$,

Vlerësimi i biomarkuesve sipas pranisë së Hipertensionit Arterial (HTA)

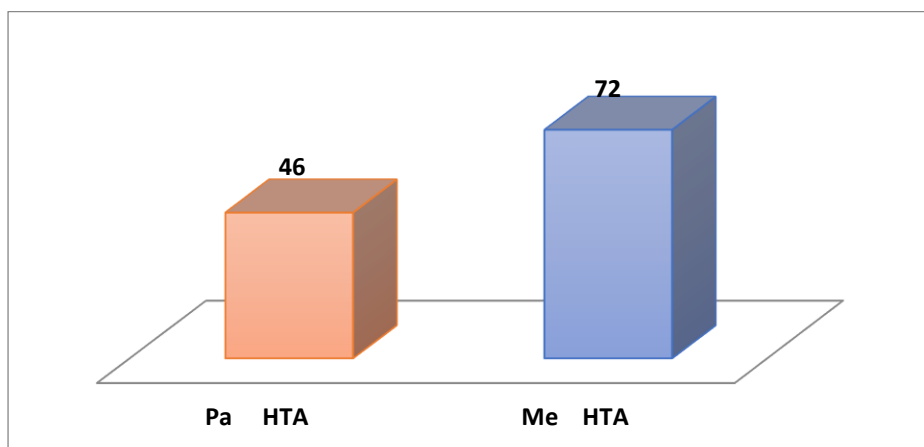


Figura 3.10.2. Gruprastet e ndare sipas pranise se HTA

Rezultatet e analizës me One way Anova për vlerësimin e mesatareve të biomarkuesve në rastet pa HTA dhe me HTA paraqiten në tabelën 3.10.2.

Tabela 3.10.2 Biomarkuesit dhe prania e HTA

Markuesit	Hipertension Arterial	Mesatare	Std. Dev	Anova p
SP-A ₁	0	45.5	30.65	0.721
	1	47.8	37.33	
SP-A ₂	0	40.2	32.16	0.445
	1	36.1	17.14	
SP-D ₁	0	186	106	0.379
	1	170	94	
SP-D ₂	0	155	91	0.160
	1	129	74	
PCR ₁	0	55.4	74	0.660
	1	61.7	78	
PCR ₂	0	5.3	6.4	0.215
	1	8.24	11.2	
IL6- ₁	0	33.4	50	0.574
	1	28	48	
IL6- ₂	0	9.1	6.24	0.114
	1	22.7	42.1	

0= pa HTA , 1=me HTA. Ndryshimet midis dy grupeve rezultuan jo domethenese te gjitha me p>0.05

Vlerat e biomarkuesve te ndare sipas gruprasteve mellitus me diabet mellitus dhe pa diabet

Në figurën 3.10.3 paraqitet grafiku i ndarjes së rasteve ku 93 raste të studimit janë të pa shoqëruar me sëmundje diabetike dhe 25 janë me diabet mellitus

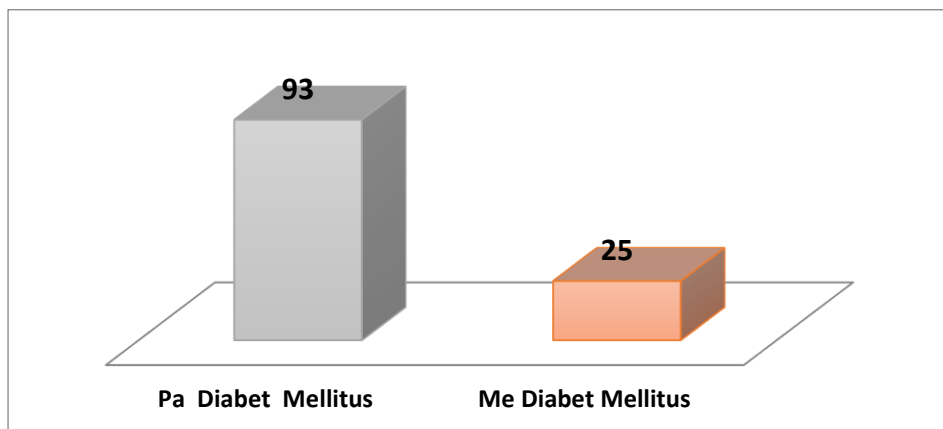


Figura 3.10.3. ndarja e rasteve lidhur me praninë e Diabet Mellitus(D.M)

Rezultatet sipas analizes *One way Anova* të vlerave mesatare të biomarkuesve në rastet pa(-) diabet mellitus dhe me(+) diabet mellitus paraqiten në tabelën 3.10.3.

Tabela 3.10.3 Biomarkuesit dhe prania Diabetes Mellitus (D.M)

Markuesi	D.M	Mesatare	Dev. Std	Min	Max	ANOVA p
CRP ₁	-	48	61.7	1	329	0.001
	+	111	123.3	8	444	
CRP ₂	-	6.8	8.7	1	41	0.363
	+	9.4	13.9	2	53	
IL6-1	-	24.6	38	2	219	0.008
	+	83.35	193	5	895	
IL6-2	-	15	32	1	232	0.104
	+	30.5	43.5	3	176	
SP-A ₁	-	42.6	27.2	10	171	0.014
	+	62	53.5	18	267	
SP-A ₂	-	36.7	24.3	10	192	0.34
	+	42.6	20.3	20	81	
SP-D ₁	-	170	99	47	477	0.288
	+	193.8	98.5	41	403	
SP-D ₂	-	138	84.3	32	518	0.103
	+	177	107	31	480	

Vlerat mesatare të PCR, IL6 dhe SP-A në pacientët me SPOK shoqeruar me Diabet Mellitus, rezultuan më të rritura në mënyrë sinjifikante krahesuar me vlerat e këtyre markuesve në rastet SPOK të pashoqeruar me diabet mellitus.

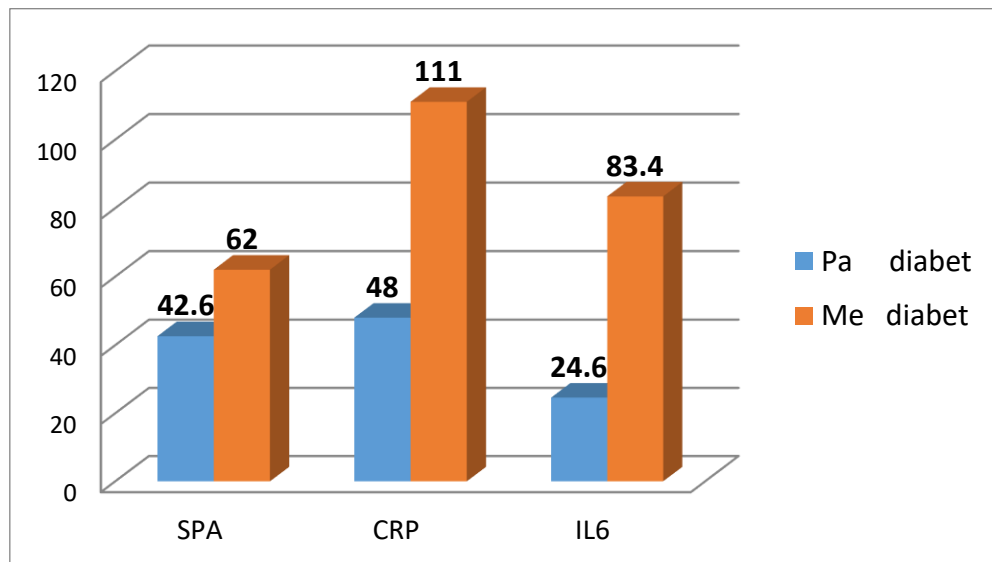


Figura 3.10.4. Vlerat e SP-A, PCR dhe IL6 ne gruprastet sipas pranisë se Diabet Mellitus

4.DISKUTIM

SPOK është një sëmundje/sindrom në të cilin karakteristika kryesore respiratore është kufizimi /ngushtimi progresiv jo plotësisht i rikthyeshem i rrugëve ajrore. Kjo ndodh për shkak të pranisë së inflamacionit kryesisht neutrofilik, kronik sistemik si dhe ndodhisë së acarimeve të cilat në stadi të përparuar të sëmundjes, bëhen më të shpeshta duke e rënduar edhe më tepër funksionin respirator [136,137]

Inflamacioni progresiv mbështetet dhe nga alterimi i mëtejshëm i imunitetit humoral dhe atij qelizor si dhe nga aktivizimi dhe prodhimi i citokinave inflamatore. Të dhënat epidemiologjike së fundmi deshmojnë se se shpejti kjo sëmundje do radhitet e treta në sëmundjet vdekje shkaktoese në botë.(5,6) Mekanizmat fiziopatologjike të përfshira në këtë sëmundje të cilat nxiten nga faktore risku të brendshëm dhe mjedisore , janë tepër komplekse. Ky kompleksitet shpesh bën të vështirë hedhjen drite mbi dualitetin shkak-

pasojë i cili mund të ketë filluar pikë së pari “lojën” e ç’ekuilibrit me pasojë çrregullimin dhe më pas humbjen e funksionit respirator. Përkeqësimi i çrregullimeve respiratore rëndohet dhe më tej edhe nga forcimi i tyre nga çrregullimet e ndryshme metabolike e organore. Çrregullimet kardiake(46) apo diabeti mellitus[43] janë sëmundjet shoqëruese të cilat kanë dukshëm ndikim të rëndësishëm në përkeqësimin e sëmundjes së SPOK(34).

Prania e inflamacionit sistemik, infeksioneve respiratore të shpeshta, çrregullimeve kardiake dhe çrregullimet metabolike etj, kanë bërë që për diagnozën dhe monitorimin e SPOK të ndihet e nevojshme si provat funksionale respiratore(13) ashtu edhe biomarkues të ndryshëm të klasifikuar sipas mekanizmave patologjike në të cilat ato përfshihen: markues inflamator, markues të imunitetit humoral apo qelizor, markues të stresit oksidativ, markues qelizor ,intraqelizor, receptore, markues jashtë-qelizor ,markues gjenetike ,markues kardiak ,hormonal etj. Një biomarkues duhet të përmbushë disa kërkesa para se të mund të konsiderohet për përdorim klinik. Së pari duhet që të jetë lehtësisht i arritshëm, i lehtë për tu matur dhe jo invaziv ,të jetë i lehtë dhe përdorim të gjerë në mjedis klinik. Vendimi për të futur në përdorim apo refuzuar një test biomarkues duhet të bëhet pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë së testit. Kjo përfshin një analizë të saktë të aftësisë diagnostike, performancën, fizibilitetin dhe kosto-efektivitetin e biomarkuesit. [138]. Në morinë e studimeve të lidhura me biomarkuesit specifike për indin pulmonar një vëmendje e veçantë po i kushtohet studimit të surfaktantit pulmonar dhe sidomos fraksioneve proteinike të tij SP-A dhe SP-D. I pari që njohu rolin kritik të tensionit sipërfaqësor si një forcë “retraktuese ” në mushkeri ishte Van.Neergard në 1929[79]. Shtresa e brendshme alveolare mbështillet nga epiteli alveolar i përbërë nga dy lloje qelizash:pneumocitet Tip 1 që mbulojnë 95% të sipërfaqes alveolare. [80] Pneumocitet Tip2 janë 5% e sipërfaqes alveolare por si numer janë me të shumte dhe shërbejnë dhe si qeliza staminale për indin pulmonar. Me anë të prodhimit të surfaktantit ato luajnë rol shumë të rëndësishëm në ruajtjen e tensionit sipërfaqësor duke penguar ngjithjen e sipërfaqeve përgjegjëse për shkëmbimin e gazeve me anë të sintezës, sekretimit dhe reabsorbimit të surfaktantit . Ato bëjnë dhe transportin e ujit dhe natriumit,metabolizmin e perberjeve xenobiotike,rigjenerimin e pulmonit, njohjen e modeleve molekulare sipërfaqësore të agjenteve patogjene, sekretojnë peptide antimikrobiale ,citokina e kemokina të cilat orkestrojnë përgjigjen inflamator . Pneumocitet tip 2 formojnë dhe gjenerojnë një barrierë mjaft të fortë me anë të zgjatimeve lidhëse midis tyre (qelizave epiteliale),[81]

Surfaktanti është substance interesante përzierjeje komplekse lipidesh e glikoproteinash .Funksionet e tij më të rëndësishme qëndrojnë kryesisht në pengimin e kolapsit alveolar në volume të ulta të mushkerisë gjatë ekspirimit, në ruajtjen e hapur të bronkiolave gjatë respiracionit

normal dhe të sforcuar. Roli madhor imunologjik është mbrojtja e indit pulmonar nga dëmtimet dhe infeksionet të shkaktuara nga grimcëzat dhe mikroorganizmat patogene të inhaluara.[82,86]

Në rrugët ajrore përgjithësisht përvec surfaktantit alveolar, morfologjikisht është treguar edhe prania e një shtrese e surfaktantit bronkiolar të përhapur më lart nëpërmjet aparatit mukociliar.[87] Surfaktanti përmireson klirensin bronkial dhe rregullon ekuilibrin e lëngjeve në rrugët ajrore, duke modeluar kështu trashësinë e murit dhe madhësinë e diametrit të rrugeve ajrore. Për më tej surfaktanti është treguar se modifikon dhe funksionin e qelizave inflamatore të rrugeve respiratore. Aktiviteti imunomodulator përfshin dhe frenimin e citokinave dhe aktivizimin e faktorit transkriptues. Njohuritë tona rreth surfaktantit pulmonar në sëmundjet obstruktive janë të kufizuara ende, por ka një evidence bindese që surfaktanti pulmonar luan rol për të mbajtur hapur rrugët ajrore. [88] Studime të shumta janë bërë edhe për të studjuar aftësitë e surfactant proteinve A dhe D (SP-A dhe SP-D) për të njohur, opsonizuar mikroorganizmat mikropartikulat të ndryshme apo qelizat e vdekura, për të studjuar vetitë lidhëse, ato aktivizuese të mekanizmave mbrojtës, dhe vetitë e tyre eliminuese duke mbajtur sterile rrugët e frymëmarrjes[89,90]. SPA dhe SPD janë dy proteina hidrofile që prodhohen nga pneumocitet Tip 2 dhe qelizat Clara ku geni që kodon sintezën e tyre gjendet në kromozomin 10 [82] Ato i përkasin familjes proteinave të familjes së kolektinave të tipit C, të ngjashme me kolagjenin të cilat lidhen direkt me aktivitetin imunitar të lindur në indin pulmonar.[91]. Modelet në kafshë tregojnë që deficitet në proteinat e surfaktanteve çojnë në patologji respiratore sidomos infeksione të mushkerisë. [92] Deficienca e SPD mund të jetë e lidhur me praninë e emfizemes dhe sëmundjes pulmonare obstruktive kronike(SPOK). Ndërsa deficit i SP-C shoqërohet me patologji kronike respiratore, por mungesa e plotë të saj, çon në vdekje të menjëhershme pas lindjes [93] Terapia e zëvendësimit po evidentohet edhe me teper në rastet kur ka deficit të prodhimit, ndërsa alterimet me shtim të sasise si dhe në stukturën biofizike dhe biokimike të tij janë ende objekt i studimeve të shumta për të njohur rolin e tij fiziopatologjik në sëmundjet pulmonare [82]

Ndryshimet karakteristike të SPOK janë ngushtimi progresiv i rrugëve ajrore, emfizema, hipersekrecione të shoqëruar dhe me praninë e sëmundjeve sistematike. Nevoja për një markues të thjeshtë që mund të përdoret për diagnozën e SPOK dhe për të vlerësuar prognozën dhe efektin e ndërhyrjes terapeutike është bërë e padiskutueshme. [94] Pavaresisht vlerësimit të mjaft biomarkuesve në urinë, gjak, sputum, lavazh bronkioalveolar, lekurë dhe në ajrin e kondensuar ekspirator, asnjë prej këtyre nuk është pranuar gjerësisht për të qënë i riprodhueshëm dhe diskriminues midis duhanpirësve që kanë ngushtim të rrugëve ajrore dhe atyre pa ngushtim të rrugëve ajrore. Për më tepër asnjë nuk është provuar si end point i fuqishëm në provat studimore klinike. [95,96,97]

Në një studim të *W.Mazur et al* të bërë në Finlandë tregoi që SP-A rezultoi e rritur në gjakun dhe në sputumin e individëve duhanpirës me simptoma respiratore.[98] Ndërsa *Ilumets H dhe bshp 2011*, në studimin e tyre treguan që mosha dhe duhanpirja ndikonin në surfactant proteinat dhe në shkallën e obstruksionit të rrugëve ajrore [40]

Duhanpirja dhe efektet e saj në mushkëri në njëzë të shëndetshëm por sidomos në pacientët me sëmundje pulmonare obstruktive kronike(SPOK) është bërë objekt i mjaft studimeve. Në studime për SPOK-un është parë se duhani mundet që të shkaktojë prishje të strukturës proteinike, degradim aberrant proteosomal si dhe crregullim të autofagocitozes. Crregullimi i kontrollit të cilesisë të rrugës sintezës së proteinave acarohet me teper efektet e dëmshme dëmtimit proteinik të shkatuar nga faktorë mjedisore. [99] Shpesh here është e vështirë të

dallohen ndryshimet patologjike të mirëfillta të shkaktuar nga duhanpirja prej ndryshimeve të shkaktuar nga ecuria drejt rëndimit e vetë sëmundjes. Nuk përjashtohet mundësia që dëmtimet nga duhanpirja si dhe ato të ecurisë së sëmundjes të mbivendosen dhe fuqizojnë njëra-tjetrën. [87]

Nga një pjesë e kësaj morie studimesh ngrihen një sërë pyetjes me kompleksitet përgjigjesh: a përfaqëson surfaktanti dhe surfactant protein A dhe D në mënyrë specifike dëmtimet në indin pulmonar dhe sidomos ato të shkaktuara nga duhanpirja apo ndryshimet inflamatore me ecuri kronike si psh SPOK? Cila është sjellja e këtyre markuesve relativisht të rinj në situatë inflamacioni akut dhe kronik në sëmundjen e SPOK? Cfarë lidhje ekziston midis duhanpirjes dhe si ndikon kjo e fundit në nivelet e tyre në sputum, lavazh bronkioalveolar dhe në vlerat e tyre në qarkullimin sistematik (serum). Ndryshimet prej duhanpirjes të këtyre biomarkerave janë të përherëshme apo me lënien e duhanit për një kohë të gjatë vlerat e tyre mund të arrijnë në vlerat afërsisht të shëndetshme duke reflektuar kështu rigjenerimin e epiteliumit respirator. Për të hedhur paksa dritë mbi këto çështje ende jo fort të qarta ndërmorë një studim në të cilin u vlerësuan markues të inflamacionit sistematik dhe specifik për indin pulmonar tek subjektet me SPOK duhanpirës dhe jo duhanpirës, si edhe subjekte të shëndetshëm duhanpirës edhe joduhanipirës.

Subjektet me SPOK janë diagnostikuar edhe ndarë në stadi të ndryshme sipas rëndesës së sëmundjes me anë të të klasifikimit GOLD (www.goldcopd.org). Këtu janë përfshirë dhe individë normale me FEV1/FVC >70% (normal) dhe është marrë si grup kontrolli.

4.1 Vlerësimi në serum i niveleve të biomarkuesve specifik SP-A dhe SP-D dhe niveleve të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit në pacientët me SPOK

Markuesit e inflamacionit të rrugëve ajrore janë studjuar në grup kontrollin ashtu edhe në pacientët me SPOK në stadi B (moderuar), C (rëndë) dhe D (shumë të rëndë) në ditën e parë të shtrimit në spital (gjatë acarimit të sëmundjes) edhe në ditën e daljes nga spitali (remission). Vlerat e biomarkuesve SP-A, SP-D, PCR dhe IL6 të matura tek pacientët me SPOK si në periudhën e acarimit ashtu edhe në periudhën e remisimit (fig 3.1) rezultuan më të rritura se sa vlerat e tyre të matura në rastet e grupit të kontrollit. Vlerat e biomarkuesve të rasteve me SPOK të matura në ditën e parë të shtrimit rezultuan më të rritura se nivelet e tyre në ditën e daljes nga spitali. Ky është një tregues i faktit që vlerat e të gjithë këtyre markuesve mund të reflektojnë situatën inflamatorë në sëmundjen e SPOK. Vlerat e rritura të markuesve jo specifik të inflamacionit të tillë si fibrinogjeni, PCR dhe IL6 reflektojnë për shkallën e inflamacionit të rrugëve ajrore në pacientët me SPOK. [117]

Rënia e niveleve të biomarkuesve në matjen e dytë (në remisimit) mund të ndodhë si pasojë e trajtimit me antibiotikë, kortizonikë apo dhe nga trajtimi me oksigjen (në vartësi të hemogazanalizës). Në disa studime nivelet e PCR janë më të larta në acarimet e SPOK [71] sidomos në acarimet si pasojë e infeksioneve bakteriale. [72]. Ashtu sic edhe treguan të dhënat tona, IL6 dhe PCR kanë rezultuar të rritura në pacientet me SPOK edhe në studimin e *Ardestani M E et al* (2015), ku në grupin e pacientëve me SPOK dhe duhanpires ato rezultuan me të rritura krahasuar me pacientet me SPOK jo duhanpirës dhe me individët e shëndetshëm. [100] Sipas *R. Broekhuizen et al* 2006 dhe *Thorleifsson SJ et al* (2009) nivelet e IL-6 dhe PCR janë të rëndësishme dhe pasqyrojnë inflamacionin sistematik në ngushtimin jo të kthyeshem të rrugëve ajrore, që karakterizon SPOK si dhe janë tregues të crregullimit metabolizmit energjetik dhe kapacitetit funksional si pasojë e simptomave respiratore në këtë sëmundje [75, 101]

Vlerat e rritura e PCR si tregues te inflamacionit dhe pranisë së acarimit janë treguar që në 1998 nga *D.Dev et al* të cilët theksuan dhe ndikimin e trajtimit me antibiotikë dhe antiinflamatorë ne vlerat e PCR. [113]

Ndikimi nga terapia anti-inflamatore u treguan nga *Perera W.R et al (2007)* te cilët vlerësuan ndryshimet e markuesve te inflamacionit PCR dhe IL6 në ditën e 7-të,13-të dhe 35-të pas acarimit. Persistenca e vlerave te rritura te tyre parashikuan rekurence të acarimit dhe përkeqësim të mëtejshëm të provave te obstrukcionit te rrugeve ajrore[114]

Ne nje studim te ngjashem me tonin, *Tania A.Shakoor et al (2009)* beri vleresimin e niveleve te SP-D ne paciente me SPOKsi ne acarim dhe ne remision, po ashtu dhe ne rastet e grupkontrollit. Ata gjeten vlera me te rritura te SP-D ne periudhen e acarimit, krahesuar me vlerat e saj ne remision ndersa ne grupin e kontrollit u gjeten vlerat më të ulëta te tyre , rezultate të cilat kanë ngjashmëri me gjetjet tona. [115] Sipas *Hideo Kabayashi et al (2008)* vlerat e SP-A rezultuan më të rritura në SPOK sesa në sëmundjet e tjera pulmonare . dhe nivelet e saj korreluan pozitivisht me sasinë e duhanit ,por negativisht me FEV1[116]

Në një përmbledhje analize studimesh ECLIPSE në të cilin disa studime kishin matur SP-D në serum in e pacientëve me SPOK para dhe pas trajtimit me kortikosteroide, vlerat pas trajtimit rezultuan ne menyre sinjifikante me te uleta se sa ato pas trajtimit [95 ,118]. Surfaktant proteinat A dhe D u matën dhe rezultuan me të rritura në pacientët me SPOK , në studimin e *Kateryna.G. et al* dhe ne studimin e *Helen Ilumets et al(2016)* [40,103] . Ne te dyja keto studime vlerat e SP-A dhe SP-D ne pacientet me SPOK u krahasuan me vlerat e tyre te matura dhe në nje grupkontrolli të shëndetshëm.

4.2 Vlerësimi i lidhjes së biomarkuesve specifik SP-A dhe SP-D, biomarkuesve të tjerë të inflamacionit në mes tyre si dhe me rezultatet e provave funksionale të mushkërisë.

Vlerat e SP-A rezultuan me lidhje korrelative domethënëse me PCR dhe IL6 si dhe me markuesit e thjeshtë të inflamacionit si leukocitet, neutrofilet dhe fibrinogjenin. Duket që vlerat e saj reflektojnë dëmtimin inflamator të indit pulmonar. Vlerat e SP-D rezultuan me lidhje korrelative vetëm me SP-A, dhe nuk korreluan me ato të markuesve të tjerë te inflamacionit. Vërehet që fibrinogjeni ka korrelacion negativ sinjifikant me të tre parametrat e provave funksionale respiratore (FEV1, FVC dhe FEV1/FVC) të cilat vleresojne obstrukcionin e rrugëve ajrore. Fibrinogjeni ka korrelacion pozitiv domethënës me të gjithë markuesit në tabelë përvec SP-D. Tek ne PCR rezultoi me lidhje korelative negative domethense vetem me FEV1 dhe ne fakt kjo gjetje perkon dhe me rezultatet e studimit te *Aksu F et al 2013* te cilet arriten ne perfundimin qe perqendrimet e PCR pervecse ishin me te rritura ne SPOK krahesuar grupkontrollin, por rezultuan dhe me korrelacion domethenes me FEV1, FVC dhe me SaO2.[140] *Arsedani M.E dhe Zaerin O 2015* treguan se nivelet e IL6 kane lidhje korrelative negative sinjifikante me FEV1 dhe FEV1/FVC[100] gje qe ne studimin tone nuk u konstatua , pavaresisht vlerave te rritura te IL6 sidomos në periudhën e acarimit. Megjithate ashtu si ne studimin tone ato treguan qe me ecurine drejt rendimit te SPOK vlerat e PCR dhe IL6 rriten me teper tek pacientet duhanpires.

Po ashtu edhe *Hackett TL et al 2008* raportuan se ne kushte eksperimentale, TNFalfa dhe IL6 reflektojnë të parët dëmtimin pulmonar nga inflamacioni. [74] Gjetjet tona ne lidhje me fibrinogjenin dhe korrelacionin e tij me provat respiratore perputhen dhe me studimin e *Polatli M et al 2008* ku nivelet e faktorit Von Willebrand dhe fibrinogjenit janë më të larta gjate acarimit te SPOK, dhe kanë qenë dukshëm më te ulët në pacientet e kontrollit. [77] Per kete arsye keto markues se bashku mund të jenë të dobishëm në përcaktimin e shkalles se

gravitetit të acarimit të SPOK. Ndersa *Groenewegen et al 2008* tregoi se përveç demtimit të funksionit të mushkërive, inflamacioni sistemik i manifestuar me nivele të larta fibrinogjenit është një faktor i pavarur rreziku për acarimin si të SPOK te moderuar dhe atij të rëndë [78].

Nga vleresimi i gjetjeve në studimin tone, vlerat e SP-A dhe SP-D nuk rezultuan me lidhje korrelative me parametrat kryesore të vleresimit provave funksionale. Ky rezultat përputhet me studimin e *Kateryna.G. et al (2016)* të cilët vleresuan SP-D në serum në pacienteve me SPOK dhe prej të dhenave të tyre rezultoi që vlerat e saj (SP-D) ishin të rritura në të gjithë pacientet me SPOK, por pa patur lidhje domethënëse me stadet e SPOK, me vlerat e FEV1 si dhe me FEV1/FVC, që bënte të mendohet se SP-D nuk e reflekton shkallën e obstruksionit të rrugëve ajrore. [103] Nderkohe që në studimin e *Helen Ilumets et al (2011)* vlerat e SPA dhe SP-D kanë rezultuar me lidhje korrelative me provat funksionale respiratore [40]. *Thorleifsson SJ et al (2009)* treguan se nivelet e IL-6 pasqyrojnë inflamacionin kronik, që karakterizon SPOK dhe se korrelojnë në mënyrë të pavarur në reduktimin e FEV1 dhe FVC. [75]

4.3 Vlerësimi i lidhjes së rezultateve të SP-A dhe SP-D dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit me treguesit e hemogazanalizës

Nivelet e SP-A kanë korrelacion pozitiv domethënës me të gjithë parametrat e hemogazanalizës, përveç se me pO₂ me të cilin ka lidhje negative por jo domethënëse. SP-D rezultoi me lidhje korrelative sinjifikante me të gjithë parametrat e hemogazanalizës, negativ me pO₂ dhe pozitiv me pCO₂. Që do të thote se me rritjen e surfaktanteve pritet të kemi rënie të parametrevë të oksigjenimit dhe rritje të pCO₂. (tabela 3.2) Gjetjet e këtij studimi përkojnë dhe me studimin e *Li Song et al (2015)* të cilët vlerësuan ndryshimet e SPA dhe gazeve në gjak para dhe pas mjekimit me edavaron. [104]. Ndryshimet e presioneve të pjesshme të gazeve në gjak vijnë si pasojë e çrregullimit sasior dhe strukturor të surfaktantit, si pasojë e inflamacionit, shkakton prishjen e integritetit të barrierës së shkëmbimit të gazeve me pasojë rënie të oksigjenit dhe rritjen e dioksidit të karbonit të tretur në gjak. [105,106]

4.4 Vlerësimi i lidhjes së nivelit të biomarkuesve specifike SP-A e SP-D dhe të biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit me stadet klinike të SPOK.

Vlerat e biomarkuesve rezultuan me korrelacion pozitiv me stadet e SPOK (rëndësën e sëmundjes). Mesataret e biomarkuesve (SP-A, SP-D, PCR dhe IL6) në çdo stad rezultuan me ndryshime sinjifikante gjatë periudhës së acarimit. Ku vlerat më të rritura rezultuan në pacientët e stadi D (tab.3.4.1). Kjo do të thotë se këto biomarkues mund të reflektojnë shkallën e acarimit dhe rëndësën e sëmundjes.

Në periudhën e acarimit të katër biomarkuesit PCR, IL6, SP-A dhe SP-D rezultuan me ndjeshmeri (SE) dhe saktësi diagnostike domethënëse si për shkallën e acarimit ashtu edhe të rëndësës së SPOK (Stadin). Në fakt PCR dhe IL6 rezultuan me të ndjeshme sesa surfactantet proteina A dhe D. Gjate acarimit na rezultoi se PCR dhe IL6 japin me mirë informacion për shkallën e inflamacionit sesa SP-A dhe SP-D. Vlerat e SP-D në acarim rezultuan me SE më të ulët nga krahasuar me vlerat e biomarkuesve të tjere. Në remisione vlerat e SP-A rezultuan me SE më të rritur për dallimin e SPOK prej rasteve të kontrollit, rezultat ky i ngjashëm me ato të *Ilumets H et al 2011*. [40]

Vlerat e SP-A dhe SP-D në remisione rezultuan me SE më të rritur krahasuar me PCR dhe IL6. Kjo tregon se në remisione SP-A dhe SP-D mund të reflektojnë me mirë stadin e

(shkallen e rendeses) SPOK. Gjate procesit te demtimit te indit pulmonar ato rriten ne menyre te ndjeshme dhe kur faktori nxites i acarimit/demtimit frenohet me ane te trajtimit, nivelet e tyre ulen [105]. Ne fakt vlerat e biomarkuesve ne periudhen e remisionit u reduktuan,por jo brenda intervalit te vlerave normale te tyre. Kjo ndoshta ndodh per shkak se keto markues mund te reflektojne shkallen e demtimit te indit pulmonar dhe rendesen e semundjes pulmonare obstruktive kronike(SPOK), pa perjashtuar edhe mundesine qe remisioni i acarimit mund te mos jete i plote. Me ane regresionit linear prej markuesve te matur ne acarim vetem PCR dhe SPD rezultuan me aftesi prediktive pozitive sinjifikante per stadin e SPOK. Ne remision ,vetëm SP-A dhe SP-D rezultuan me aftesi prediktive pozitive domethënëse për gravitetin(stadet) e SPOK.

Konstatimi yne me i rendesishem sipas te cilit rritja ne serum e SP-A dhe SP-D te njohur si markues reativisht te rinj specifike te indit pulmonar ,mund te parashikoje ne menyre statistikore domethenese gravitetin e SPOK ne remission mbeshtetet dhe nga *Papaioannou A. et al* (2016) sipas te cileve perqendrimet e rritura reflektojne demtimin alveolar ne mushkerine e prekur nga ndryshime fibrotike .[102] Te dhenat tona mbeshteten dhe nga studimi i *Doaa S.E. Zaky dhe bshp 2014* te cilet konkluduan se ne stade me te avancuara (C-D) te SPOK vlerat e SP-D jane me te rritura krahasuar me stadet me te hershme(stadi A-B) te tij.[107,110] .

4.5 Vleresimi i biomarkuesve te ndryshem sipas statusit te pranise ose jo te insuficiences respiratore.

Insuficienca respiratore eshte nje tregues i acarimit te semundjes se SPOK. Vlerat e biomarkuesve SP-A,SP-D,PCR dhe IL6 jane te rritura ne grupet e pacienteve me insuficiente respiratore krahasuar me pacientet pa insuficience respiratore (tabela 3.5.1). PCR rezultoi me korrelacion me te forte me insuficiencen respiratore. Kjo tregon aftesine e saj per te reflektuar situaten e acarimit me origjine inflamatore ne SPOK . Kjo gjetje është parë dhe ne dy studime të cilat bënë vlerësimin e PCR për gjetjen e shkakut dhe vendosjen e trajtimit ne acarimit të SPOK [51] Vlerat e PCR rezultuan të rritura duke reflektuar shkallen e acarimit.[72]

Vlerat e SP-A dhe të SP-D ndryshonin në mënyre domethënëse midis grupit me insuficiencë respiratore Tip 1 dhe grupin me insuficiencë respiratore Tip2 (tab.3.5.2).

Me analizën e kurbës ROC rezultoi që të katër markuesit PCR, IL6, SP-A dhe SP-D kanë ndjeshmëri(SE) domethënëse për praninë e insuficiencës respiratore. Ndërsa SP-A dhe pastaj SP-D rezultuan me ndjeshmëri më të rritur se PCR dhe IL6 për Insuficiencën Respiratore Tip 2.

Këto gjetje u konfirmuan dhe me analizën e regresionit linear të shumfishtë me anë të së cilës këto markues kanë aftësi prediktive domethënëse për praninë e insuficiencës respiratore, ku SP-A dhe SP-D kane aftësi më prediktive për insuf. respiratore Tip 2 . Këto rezultate mund të konfirmojne faktin që alterimet e surfaktantit shoqërohen më shkëmbim të alteruar të gazeve në membranën alveolo-kapilare, sidomos gjatë periudhës së acarimit të SPOK.[107] [108] ,si dhe qe keto markues reflektojnë shkallën e rëndesës se SPOK gjatë periudhës së acarimit [109] Çrregullimi struktural dhe sasior i surfaktantit përveç dëmtimit të kalueshmërisë dhe hapjes së rrugëve të vogla ajrore ndikon dhe në prishjen e përshkueshmërisë duke prishur ekuilibrin e lëngjeve në rruget ajrore dhe duke modifikuar trashësinë e murit dhe madhesinë e rrugeve ajrore. [88]. *Virginia E et al* kryen një studim të tyre experimental në dy grupe minjsh mbi të cilët u vendosen kushte të ndryshme stresi

respirator. Pasi matën vlerat e proteinave plazmatike, pO₂, PCR dhe surfaktantit në BAL, në minjtë me stres akut ventilator u vërejt edemë, inflamacion ,prodhim të surfaktantit inaktiv si dhe keqoksigjenim. Ndërsa në grupin e dytë të minjve nuk kishte edemë, pO₂ rezultoi normal ndërsa sasi e surfaktantit aktiv u shtua në mënyrë që të mbrojë mushkërinë nga dëmtimet e induktuara nga stresi ventilator. [139] Në dëmtimet akute si në rastin e e acarimeve në SPOK vërehet rritje të sasise se surfaktantit në hapësirat alveolare e bronkiolare që së bashku me inflamacionin e karakterizuar nga edema dhe derdhja e proteinave plazmatike(sekrecionet) pengojnë shkëmbimin normal të gazeve nëpër barrierën e hollë delikate alveolo-kapilare .

4.6 Vlerësimi në serum i SP-A dhe SP-D dhe biomarkuesve të përgjithshëm të inflamacionit në persona të shëndetshëm jo duhanpirës dhe duhanpirës

Në grupin tonë me persona të shëndetshëm nuk rezultuan ndryshime në vlerat e markuesve midis duhanpirësve dhe jo duhanpirësve, pavaresisht se ndonjë studim si psh ai i *Kida K et al* të cilët pasi maten vlera e SP-A në persona të shëndetshëm duhanpirës dhe jo duhanpirës, konkluduan se vlerat më të rritura janë në grupin e duhanpirësve të shëndetshëm [88]

4.7 Vlerësimi i biomarkuesve SP-A dhe SP-D dhe markuesve të inflamacionit në lidhje me duhanpirjen në rastet me SPOK

Tymi i duhanit kontaminon rrugët ajrore [35,41] çrregullon funksionin fagocitar të makrofageve dhe aktivitetin e neutrofileve [38], çrregullon aktivitetin mukociliar, nxit çlirim e mediatoreve si psh IL8, IL6 dhe TNF-a [37] të cilat së bashku me enzimat citotoksike neutrofilike thellojnë më tej dëmtimin pulmonar [41] duke potencuar acarimin/inflamacionin dhe duke shkaktuar ecuri progresive drejt stadeve më të renduara të SPOK. [125]. Qe ne 1994 *Xu X et al* nepermjet studimit të funksionit pulmonar ne duhanpires dhe jo duhanpires arriten ne perfundimin qe duhanpiresit kishin spirometri me te alteruar krahesuar me ishduhanpiresit, ku vlerat e uleta te FEV1 korrelojin me sasine e duhanit, ndersa ne rastet qe kishin hequr dore nga duhanpirja u verejt rritje e FEV1. [25] Ne studimin tone vlerat te me rritura te SPA-dhe SP-D rezultuan ne grupin qe konsumon >100paketavite duhan nderkohe qe u gjet se duhanpiresit kane gjasa qe gjate acarimit te vuajne nga me teper insuficienca respiratore. Sasia e duhanit dhe kohezgjatja e duhanpirjes eshte e lidhur me perkeqesimin e semundjes dhe me pranine e insuficiences respiratore ne acarim. Lidhja korrelative e duhanpirjes me stadet e SPOK tregon se duhanpiresit kane tendence te kene ecuri te semundjes drejt stadeve me te renda. [27,36,87]

SP-A dhe SP-D rezultuan të rritura në serum gjatë periudhës së acarimit dhe meqe SP-A rezultoi me lidhje korrelative pozitive me markuesit e inflamacionit ,kjo mund të shpjegohet me faktin se këto markues specifik mund të derdhen nga indi pulmonar në qarkullimin e gjakut gjatë dëmtimit inflamator [111]. Nga rezultatet tona u gjet se nivelet e SP-A ndikoheshin nga inflamacioni dhe duhanpirja kjo mbështetet si nga prania e lidhjes korrelative të saj me markuesit e inflamacionit ashtu edhe nga lidhja regresive me PCR dhe duhanpirjes. Vlerat e SP-D sipas rezultateve tona u ndikuan vetëm nga duhanpirja dhe ajo në fakt nuk rezultoi me lidhje korrelative me markuesit inflamatorë dhe po ashtu nuk u gjet lidhje regresive e saj me PCR. Në një analizë studimesh ECLIPSE u arrit në perfundimin se rënia e vlerave të SP-D pas trajtimit me anti-inflmatore, nuk lidhet me faktin se anti-inflmatoret frenojnë prodhimin e SP-D, por se qetesimi i inflamacionit rregullon permeabilitetin e barrieres alveolokapilare

dhe pengon rrjedhjen e SP-D ne qarkullim.[95]. Ne remision(pa acarim) të SPOK vlerat e SP-A dhe SP-D tek ne rezultuan më të rritura në duhanpiresit se sa joduhanpiresit pavaresisht klasifikimit të perdorur per te vecuar duhanpirësit nga joduhanpirësit(tabela 3.7.2 dhe 3.7.4)

Ne kete konkluzion arriten *K.Kida et al 1997* me *Helen I. et al 2011* dhe *Tetyana P et al 2014* te cilet treguan qe SPA [40,119] me SP-D [39] rriten dukshem ne duhanpires.

Sipas *Hideo Kabayashi et al* vlerat e SP-A korreluan pozitivisht me sasinë duhanit dhe negativisht me FEV1[116]. Ne studimin tone SP-A nuk korreloi me provat e obstrukcionit FEV1,FEV1/FVC dhe FVC.Kjo do te thote se pas kalimit te periudhes se acarimit , ne gjendje stabel,SP-A dhe SP-D mbeten ende te rritur mbi vlerat normale per shkak te demtimeve ende te parigjeneruara pasoje e duhanpirjes per nje kohe te gjate dhe pranise se inflamacionit subakut/kronik. (tab.3.7.7). Kete e tregojne gjetja e vlerave me te rritura te SP-A dhe te IL6 ne duhanpiresit > 30vjet rresht, krahasuar me vlerat e tyre ne individet qe kane pire duhan < 30 vite.Duket se kohezgjatja e duhanpirjes ndikon tek vlerat e SP-A dhe SP-D gjate periudhes acarimit. Kjo do te thote qe inflamacioni i reflektuar me vlerat e IL6 [100] dhe demtimi nga duhanpirja [27] mund te potenciojne njeri-tjetrin ne demtimin e indit pulmonar gje e cila reflektohet ne vlera te rritura te SPA dhe SP-D(shih tabela 3.7.6 dhe figura 3.7.1). Tek studimi yne nivelet e IL6 rezultuan te rritura , te ndjeshme nga sasia edhe kohezgjatja e duhanpirjes si ne acarim ashtu edhe ne remision. Ne fakt ne nje studim te *Ardestani M E et al* ,pas vleresimit te IL6 dhe PCR ne paciente me SPOK si duhanpires ashtu dhe joduanpires, tregoi qe IL6 kishte sensitivitet me te rritur per te parashikuar zhvillimin e SPOK ne duhanpires.[100]

Nivelet e SP-A ne serum jane me te larta ne duhanpires sesa ne joduhanpires [116,119], mund te flasin per demtimin ne vazhdim shkaktuar nga tymi i duhanit ,gje qe con ne ne rritje te pershkueshmerise vaskulare dhe per kalimin e SPA-dhe SP-D nga kompartimenti pulmonar ne ate te qarkullimit te gjakut.[120]Ne studimin tone ,joduhanpiresit & ishduhanpiresit e shendetshem, te cilet kane me teper se 20 vite pa pire duhan rezultuan me vlera me te uleta te surfaktanteve se sa duhanpiresit aktual dhe subjektet qe kishin me pak se 20 vite qe nuk pinin duhan. Kjo gjetje mbeshtet faktin per mundesine qe lenia e duhanit ka teper shanse qe te lejoje riparimin dhe rigjenerimin [124] e integritetit te demtuar te barrieres alveolo-kapilare[121] duke e ritheksuar rendesine e sensibilizimit e komunitetit per nderprerjen e duhanpirjes [122,123].

4.8 Vleresimi i biomarkuesve ne lidhje me treguesit e prognozës (diteqendrimi ne spital dhe prania e emfizemes pulmonare)

Vlerat mesatare të markuesve SP-A₁, SP-D₁, PCR₁ dhe IL6₋₁(tab.3.8.1) rezultuan në mënyrë domethënëse ne përqëndrime më të rritura në grupin e pacienteve te cilet qendruan ne spital më tepër se 8 ditë krahasuar me ata pacientë që u hospitalizuan në më pak se 8 dite. Kjo do të thotë se këto markues mund të reflektojnë rëndesën e acarimit të sëmundjes që shprehet nëpërmjet nevojës për shërbim spitalor. Këto gjetje mbështeten dhe nga të dhënat e analizuara të markuesve në lidhje me insuficiencën respiratore si një nga manifestimet e acarimit të SPOK

Gjate acarimit vlerat mesatare te markuesve (me simbolin 1) SP-A,SP-D,PCR dhe IL6(tab.3.8.1) rezultuan ne menyre domethenese me te rritura ne grupin e pacienteve te cilet u hospitalizuan me teper se 8 dite krahasuar me ata qe qendruan ne spital me pak se 8 dite. Kjo

do të thote se keto markues mund të reflektojnë rëndesën e acarimit të sëmundjes të shprehur nepermjet nevojës për shërbim spitalor. Dëmtimi emfizematoz ka të bëjë me zmadhim të hapësirave ajrore të mushkerisë psh bronkiolat respiratore, duktuset alveolare dhe alveolat për shkak të demtimit dhe prishjes së strukturs elastike të mureve të tyre. Emfizema centrilobulare është shoqëruar kryesisht me pirjen e duhanit. [126] Nga të dhënat tona doli që demtimi emfizematoz ka prirje të ndodh me teper në stadi të rëndë të SPOK. (fig.3.8.1).

Dëmtimi emfizematoz ka të bëjë me zmadhim të hapësirave ajrore të mushkerisë psh bronkiolat respiratore, duktuset alveolare dhe alveolat për shkak të demtimit dhe prishjes së strukturs elastike të mureve të tyre. Emfizema centrilobulare është shoqëruar kryesisht me pirjen e duhanit. [126] Tipi emfizematoz i SPOK ishte i pranishëm në 29 raste të studimit tonë. 10% e grupit të rasteve me SPOK në stadi II, 12.5% e grup-rasteve me SPOK stadi III dhe 29.8% e rasteve të grupit SPOK stadi IV rezultuan me emfizeme. Këto shifra tregojnë që demtimi emfizematoz ka prirje të ndodh me teper në stadi të rëndë të SPOK. (fig.3.8.1).

Vlerat më të ulëta të markuesve PCR, IL6, SP-A dhe SP-D në grupin me dëmtime emfizematoze pulmonare (tabelat 3.8.3- 3.8.6) mund të shpjegohet me faktin se emfizema ka në bazë dëmtimet kronike shkaktuar nga inflamacioni kronik dhe stresi oksidativ kryesisht prej duhanpirjes. [127]

Pavarësisht se këto rezultate nuk patën ndryshime me sinjifikancë ($p > 0.05$) ndoshta për shkak të numrit të paktë të rasteve, por këto mund të shërbejnë si informacion ndihmës për tu hulumtuar edhe më tej ndryshimet e këtyre në rastet me emfizemë pulmonare si faktor prognostik jo i mirë në ecurinë e sëmundjes pulmonare obstruktive kronike (SPOK).

Vlerat e SP-D në gjëndje remisioni të SPOK rezultuan me lidhje korrelative negative sinjifikante me emfizemën pulmonare. Pra në rastet me SPOK të avancuar, rënia e nivele në serum të SP-D në periudhat jashtë acarimit mund të japë informacion më të hershëm për ecurinë drejt demtimit emfizematoz pra mund të favorizojë një prognozë jo të mirë të ecurisë së sëmundjes. Të dhënat tona në fakt janë të ngjashme me të dhënat në studimin e grupit *Takeo Ishii dhe bshp 2012* për vlerësimin e rolit të SP-D në SPOK dhe dëmtimet emfizematoze në të, në të cilin konkluduan që SP-D ka një rol mbrojtës dhe se rastet me nivele të ulëta ishin të predispozuar për dëmtime emfizematoze gjatë ecurisë progressive të SPOK. Vlerat e mesatareve të markuesve nuk rezultuan domethënëse ndoshta për shkak të numrit të paktë të rasteve me dëmtime emfizematoze, ndërkohë që studimi i ngjashëm kishte 430 raste. [128, 129]

Lars Knudsen et al treguan se pas trajtimit me rfhSP-D të minjve me mungesë të saj vërehet një reduktim i shkallës së emfizemës si dhe një korigjim i hipertrofisë dhe hiperplazisë së qelizës epiteliale tip II. Kjo mbështet faktin që përqëndrimi i ulët ose mungesa e SP-D mund të jenë faktor risku për zhvillim të dëmtimeve emfizematoze. [130]

4.9 Vlerësimi i lidhjes së vlerave të SP-A dhe SP-D me testet biokimike, kolesterolin dhe trigliceridet.

Vlerat e SP-A në acarim (SP-A₁) rezultuan me lidhje korrelative pozitive domethënëse me përqëndrimin e Triglicerideve dhe korrelacion negative domethënëse me përqëndrimet e Kolesterolit Total, $R_{\text{trig}} = 0.432$ $p = 0.0001$ dhe $R_{\text{kol}} = -0.237$ $p = 0.022$. Ndërsa me analizen

regresive u pa aftesi prediktive e vlerave te ketyre lipideve per vlerat e SP-A ne ditën e pare te shtrimit. Kjo do te thote qe alterimi i Triglicerideve dhe Kolesterolit ne serum çon ne ndryshimin e sasise dhe funksionit te surfaktantit. Nivelet e SP-D rezultuan me lidhje positive me trigliceridet dhe negative me kolesterolin,por pa sinjifikance .

Semundja diabetike [131] apo edhe nje dietë qe shkakton obezitet [132] eshte pare te shkaktojne ndryshime ne sasine e shprehjes e SP-A dhe SP-C si pasoje e depozitimit lipidik ne indin pulmonare qe modifikon metabolizmin yndyror te qelizave alveolare Tip 2 si edhe te makrofageve alveolare. Kolesterolit eshte pare te kete efekte frenuese persa i perket prodhimit dhe funksionit te surfaktantit pulmonar nepermjet ndikimit te tij mbi nivelin shprehjes se SP-A.[135] Gjetjet tona per vlerat e SPA lidhur me trigliceridet dhe me kolesterolin mbeshteten nga studimet e mesiperme .

4.10 Vleresimi i biomarkuesve ne lidhje me pranine e semundjeve shoqeruese

Sëmundjet shoqëruese me evidente në grupin tonë të studimit rezultuan sëmundjet kardiovaskulare në të cilët rastet me insuficiencë kardiake kronike rezultuan 33.9% t rasteve, me Hipertension Arterial rezultuan 61% të rasteve . Sëmundje shoqëruese me rëndësi në SPOK është edhe Diabeti Mellitus i cili rezultoi në 21% të rasteve të grupit tonë të studimit.

Duhanpirja përveç riskut për SPOK mund të japë disfunkcion endotelial me pasojë sëmundjen ishemike të zemrës.[44,45].Studimet epidemiologjike sugjerojnë se vete SPOK rrit riskun për sëmundje ishemike kardiake, pavarësisht moshës, gjinisë dhe duhanpirjes. Si SPOK ashtu dhe insuficienca kardiake janë sëmundje kronike progresive të cilat çojnë dhe kanë në thelb inflamacion sistemik, aktivizimin e sistemit neurohormonal dhe modulime metabolike me pasojë humbje të masës muskulare dhe kaheksi. Prevalenca e insufiencies kardiake në pacientet me SPOK me moshë mbi 65 vjec është 25%, afërsisht 3 herë më i lartë sesa në pacientet e grupit te kontrollit në të njejtën moshë.[46].

Në fakt në studimin tonë vlerat e mesatareve të biomarkuesve të matura si në grupin e pacienteve pa insufiencie kardiake ashtu dhe në grupin me insuficiencë kardiake rezultan pa ndryshime domethënëse. Po ashtu dhe në grupet e pacientëve të ndarë sipas pranisë apo jo të hipertensionit arterial nuk u gjetën ndryshime domethënëse midis mesatareve të biomarkuesve të secilit grup. Individet me SPOK kanë faktore risku te shumfishtë që predispozojnë për sindromin metabolik dhe diabet mellitus . Sindromi metabolik prek 21-53% të pacientëve me SPOK të cilët kanë risk për sind.metabolike 1.3-1.5 më të rritur se njerëzit me funksion pulmonar normal. Diabeti prek 3-37% të njerëzve me SPOK të cilët kanë 1.4-2 herë më tepër risk për diabet se popullata normale . Mekanizmat kryesore shkaktare për prevalencë e tyre janë; obeziteti, jeta sedentare,duhanpirja, kortikosteroidet, inflamacioni dhe stresis oksidativ së bashku me hipoksine kronike [43]. Ne studimin tone 21% e rasteve rezultuan me diabet . Gjate vleresimit te biomarkuesve SPA, SPD, PCR dhe IL6 ne ditën e pare(acarim) dhe ne ditën e fundit te shtrimit ne spital(remission) ,vlerat mesatare te SP-A,PCR dhe IL6 tek pacientet me SPOK dhe DM ishin dukshem me te rritura krahesuar me ato te pa shoqeruar me DM. Kjo per shkak se diabetiket karakterizohen nga inflamacioni , stresi oksidativ me i shprehur. Përveç inflamacionit ne diabetiket demtimi pulmonar ndodh edhe prej depozitimit yndyror qe alteron dhe prodhimin dhe strukturen e surfaktantit pulmonar [131] . Foster D.J et al (2010) arriten ne perfundim qe si pasoje e alterimeve te metabolizmit glucidik , lipidik si dhe shkalles se pergjigjes immune, minjte me diabet paten rritje te sasise se shprehjes se surfactant protein A ne indin pulmonar.[131] Ndryshimet e mirenjohura te metabolizmit lipidik sidomos te triglicerideve ne diabet behen

shkas dhe per alterime te vlerave te SP-A edhe sipas studimit te [Inselman LS et al 2004](#) [132] Edhe *José Manuel Fernández-Real et al* kryen nje studim ne te cilin ata analizuan nivelin e SP-A ne paciente me intolerance te glukozes dhe me diabet tip II .Ata arriten ne konkluzionin qe intoleranca ndaj glukozes, rezistenca ndaj insulines si dhe rritja e triglicerideve ishin faktore predispozues per rritjen e vlerave te SP-A. [133] Nga ana tjetere ne lidhje me ndikimin e semundjeve shoqeruese te SPOK ne nivelet e SP-D *Kateryna Get et al 2014* arriten ne konkluzionin qe nivelet e saj nuk ndikohen nga prania e nje apo e me shume semundjeve shoqeruese[134]. Tek studimi yne nuk u verejt ndikim i vlerave te SP-D nga prania e insuficiences kardiake, diabetit apo te HTA.

Ndryshimet e mirënjohura të metabolizmit lipidik sidomos të triglicerideve në diabet bëhen shkas dhe për alterime të vlerave të SP-A edhe sipas studimit të *Inselman LS et al 2004* [132] Edhe *José Manuel Fernández-Real et al* kryen një studim në të cilin ata analizuan nivelin e SP-A në pacientë me intolerancë të glukozës dhe me Diabet tip II . Ata arritën në konkluzionin që intoleranca ndaj glukozës, rezistenca ndaj insulines si dhe rritja e triglicerideve ishin faktorë predispozues për rritjen e vlerave të SP-A [133] . Në fakt në lidhje me ndikimin e sëmundjeve shoqëruese të SPOK në nivelet e SP-D *Kateryna Get et al 2014* arritën në konkluzionin që nivelet e saj nuk ndikohen nga prania e një apo e më shumë sëmundjeve shoqëruese[134]. Dhe tek ne nuk u vërejt ndikim i vlerave të SP-D nga prania e insuficiencës kardiake, diabetit apo te HTA.

5. PERMBLEDHJE TË REZULTATEVE

Në grupin e studimit nivelet më të rritura të markuesve SP-A, SP-D, PCR dhe IL6 rezultuan në periudhën e acarimit të SPOK . Pas trajtimit etiologjik, simptomatik dhe anti-inflamator të acarimit, vlerat e matura të tyre në ditën e daljes ishin më të ulëta. Vlerat e këtyre markuesve në të sëmurët me SPOK në të dyja matjet ishin më të rritura se sa në grupin e kontrollit.

Pavarësisht se vlerat e markuesve janë të rritura në pacientet me SPOK , nivelet e tyre nuk dolën të jenë të lidhura me obstruksionin e rrugëve ajrore. Ndoshta për faktin që stadi përcaktohet nga spirometritë e mëparëshme, klasifikimi i mëparshëm ,pikëzimet e rëndesës duke marrë parasysh gjendjen,simptomatikën klinike si dhe praninë e insuficiencës respiratore.

SP-A dhe SP-D reflektojnë rëndesën e SPOK si në acarim dhe në gjëndje stabël të tij ,ku vlerat e PCR dhe IL6 korrelovan më mirë me stadet e SPOK sesa SP-A dhe SP-D vetëm gjatë periudhës së acarimit. Ndërsa në remision ,SP-A dhe SP-D korrelojnë më mirë me stadet e sëmundjes.

Rëndesën e SPOK në gjëndje stabël e reflektojnë më mirë vlerat e SP-A-së sesa vlerat e SP-D-së. Me rritjen progresive të vlerave të SP-A dhe SP-D me kalimin e kohës, pacienti ka tendencë të kalojë në një stad më të rënduar të SPOK.

Të dy këta markues të rinj së bashku me provat funksionale respiratore mund të japin një tablo më të qartë për shkallën e dëmtimit të indit pulmonar në SPOK.

PCR dhe IL6 u përdoren si teste referuese dhe për shkallën e inflamacionit dhe për të vlerësuar sjelljen e markuesve SP-A dhe SP-D sidomos gjatë acarimit por gjithashtu edhe gjatë gjithë ecurisë së SPOK.

Vlerat e SP-A dhe SP-D ishin më të rritura në rastet me insuficiencë respiratore. PCR dhe IL6 dolën të rritura dhe patën ndjeshmëri më të mirë për praninë e insuficiencës respiratore.

Surfaktantet SP-A dhe SP-D rezultuan me saktësi më të madhe diagnostike për insuficiencën respiratore Tip II. Këtë fakt e mbështetin dhe lidhjet korrelative domethënëse që patën SP-A dhe SP-D me parametrat e hemogazanalizës.

PCR rezultoi me lidhje korrelative vetëm me pO₂ dhe SaO₂. IL6 nuk rezultoi me lidhje korrelative me asnjë prej parametrave të hemogazanalizës.

Nivelet më të larta të SP-A, PCR dhe IL6 në ditën e pranimit në spital reflektuan rëndesën e acarimit të vlerësuar nëpërmjet nevojës për shërbim spitalor më të zgjatur. Rezultoi që në pacientët më me tepër se 8 dite në spital vlerat mesatare të SP-A, të PCR dhe të IL6 ishin më të rritura sesa në grupin me ditëqëndrim < 8 ditë në spital.

Vlerat SP-D nuk rezultuan sinjifikante në lidhje me ditëqëndrimin.

Fakti që SP-A rezultoi me lidhje korrelative domethënëse me të gjithë markuesit e inflamacionit sistematik dhe si ndjeshmëri të rritur për insuficiencën respiratore, e bën atë një markues specifik që mund të reflektojë edhe dëmtimin inflamator pulmonar.

Rreth 70 % e individëve me SPOK rezultuan duhanpirës. Në grupin e duhanpirësve provat funksionale respiratore ishin më të ulëta sesa në joduhanpirësit.

Vlerat e SP-A dhe SP-D kishin korrelacion pozitiv domethënës me duhanpirjen. Nivelet e biomarkuesëve ishin më të rritura në pacientët me SPOK të klasifikuar si duhanpirës sesa tek jo duhanpirësit.

Vlerat e SP-A ndikoheshin më tepër sesa SP-D nga shkalla e inflamacionit dhe sasia e duhanit. Duhanpirësit për një kohë më të gjatë kanë gjasa që gjatë acarimit të vuajnë më tepër nga insuficienca respiratore. Lidhja korrelative e duhanpirjes me stadet e SPOK tregon se duhanpirësit me sasi dhe kohëzgjatje më të madhe të konsumit të duhanit, kanë tendencë të kenë ecuri të sëmundjes drejt stadeve më të rënda.

Në SPOK të acaruar ashtu edhe në SPOK në remisio, vlerat e SP-A janë të rritura dhe ndikohen nga prania e inflamacionit dhe konsumi i duhanit dmth sa më tepër duhan të konsumohet dhe sa më i shprehur inflamacioni aq më tepër të rritura priten të jenë vlerat e SP-A. Vlerat SP-A rezultuan më të rritura në acarim dhe në gjëndje të stabilizuar tek individet me SPOK që janë duhanpirës >30 vite. Nivelet e SP-D ndikohen më tepër nga duhanpirja sesa nga inflamacioni.

Vlerat e SP-A dhe SP-D pakësohen kur koha e lënies së duhanit është >20 vjet. Në gjëndjen e SPOK të stabilizuar vetëm nivelet e SP-A, SP-D dhe të IL6 ndikohen nga duhanpirja. Dëmtimet e shkaktuara nga duhanpirja u reflektuan me mirë nga vlerat e përqëndrimeve të SP-A dhe SP-D sesa nga përqëndrimet e PCR. Vlerat e SP-A janë më të ndikueshme sesa vlerat e SP-D nga sasia dhe kohëzgjatja e duhanpirjes.

Duke u nisur nga te dhënat tona modeste matja e niveleve te SP-D tek të sëmurët në stade të avancuara të SPOK në periudhën e remisionit të saj, mund të ndihmojë për diagnozën më të hershme dhe parandalimin e mëtejshme të dëmtimeve emfizematoze e cila e përkeqson edhe më tej prognozën e kësaj sëmundjeje. Këto të dhëna do të ishin më bindëse për një grup studimi me numër më të madh prej të cilit do mund të rezultonin më tepër raste me emfizemë.

Përsa i përket strukturës, funksionit dhe homeostazës së surfaktantit bashkë me pjesët e tij përbërëse, roli i lipideve është mjaft thelbësor. Në studimin tonë ndikimi i ndryshimeve lipidike në gjak u gjet vetëm tek surfaktant proteinë A. Hipertrigliceridemia mund të ndikojë në rritje të vlerave të përqendrimit të sasisë së SP-A ndërsa kolesteroli total i rritur ka efekt frenues në prodhimin e SP-A me pasojë çrregullimin e funksionit të surfaktantit pulmonar.

Rezultatet tona të përfutuara për sëmundjet shoqëruese flasin për kompleksitetin e dukshëm të lidhjes shkak pasojë të SPOK me patologji të tjera të rëndësishme.

Pavarësisht se insuficienca kardiake kronike dhe HTA nuk kishin ndikim dhe lidhje me vlerat e markuesve inflamatorë dhe specifikë këto patologji shoqëruese të SPOK ndikojnë në rëndesën e tij dhe në precipitimin drejt gjëndjes së acarimit të SPOK nëpërmjet çrregullimeve të mirënjohura hemodinamike kardiovaskulare të lidhura ngushtë me qarkullimin pulmonar.

Në gjetjet tona vlerat e SP-A kanë prirje për të qënë më të rritura në individet me SPOK të shoqëruar me diabet mellitus jo vetëm si reflektim i inflamacionit por edhe si pasojë e çrregullimeve lipidike në sëmundjen e diabetit mellitus, ku vlerat e rritura të triglicerideve priren të japin rritje të vlerave të SP-A.

Monitorimi dhe trajtimi i diabetit është shumë i rëndësishëm sepse çrregullimet metabolike, inflamatorë , lipidike ,stresi oksidativ si dhe sindroma metabolike mund të përkeqësojnë në mënyrë progresive ndryshimet pathfiziologjike që qëndrojnë në thelb të SPOK.

6. PERFUNDIMET

- Nivelet e SP-A, SP-D , CRP dhe IL-6 rezultuan me të rritura gjatë peridhes se acarimit te SPOK krahesuar me nivelet e tyre ne periudhen e remisionit. Pavaresisht se keto biomarkues nuk rezultuan me korrelacion me provat e obstrukcionit te rrugeve ajrore vlerat e tyre te matura ne remision korreluan me mire me rendesen e SPOK
- Nivelet e SP-A dhe SP-D jane me te rritura ne paciente me stad me te rende te SPOK dhe erdorimi i njekohshem i ketyre markuesve se bashku me provat e obstrukcionit te rrugeve ajrore(SPIROMETRY), jep nje tablo me te qarte te rendese se SPOK
- Vlerat e SP-A reflektuan me mire sesa vlerat e SP-D rendesen e SPOK si gjate periudhes se acarimit ashtu edhe gjate periudhes se remisionit te SPOK .SP-A dhe SP-D rezultuan me perqendrimet me te larta ne duhanpiresit sesa ne joduhaniresit duke rezultuar me korrelacione positive domethenese me statusin e duhanpirjes .
- Nivelet e SP-A ndikohen nga inflamacioni dhe duhanirja ndersa nivelet e SP-D ndikohen me teper nga duhanpirja dhe keto nivele kane prirje per te rene nese nderpritet duhanpirja per nje kohe sa me te gjate. IL-6 ndikohet gjithashtu si nga

kohezgjatja e duhanpirjes ashtu dhe sasia e cigareve te konsumuara. Kjo flet per nje lidhje te qarte te duhanpirjes me inflamacionin.

7.REKOMANDIMET

Për Institutin e Sigurimeve Shëndetsore.

Rekomandohet të sigurojë nje buxhet të mjaftueshem për të mbuluar kërkesat dhe nevojat e laboratorit të spitalit SU “Sh. Ndroqi” ,për të realizuar testet laboratorike te SP-A dhe SP-D .

Për drejtuesit dhe menaxhuesit e institucioneve të kujdesit shëndetsor pulmonar dhe sidomos SU “ Sh. Ndroqi.

Të ngrihet një grup pune i përbërë nga financier, prokurues,mjek klinacist,mjek farmacist dhe mjek laborator, për të hartuar kërkesen vjetore të këtyre testeve duke marr parasysht dhe epidemiologjinë e SPOK.

Të realizohet një ngritje e kapacitetit në laborator për të bërë të mundur realizimin e ketyre testeve laboratorike si psh: pajisja me aparatoren që realizon matjen, trajnimin e personelit etj.

Drejtuesve të SU “ Sh. Ndroqi dhe Shoqates së Pneumologeve Shqiptare

Rekomandohet të bëhet trajnim në vazhdimësi për mjekët specialistë në lidhje me studime të surfaktanteve në sëmundje të ndryshme pulmonare por sidomos në SPOK, ku një prej mënyrave është dhe shtjellimi në konferenca shkencore.

Me anë të këtij studimi shpresoj dhe rekomandoj të zgjerohet më tej gama e studimeve tek ne për vlerësimin e SP-A dhe SP-D si në SPOK ashtu edhe në sëmundje të tjera pulmonare si psh: astme, pneumoni, edeme pulmonare dhe ADRS.

Të realizohen tema teorike dhe punime origjinale shkencore në lidhje me trajtimin me surfaktante dhe indikacionet e tyre.

Mjekëve specialistë pneumolog në spitale dhe dispanseri.

Rekomandohet një bashkepunim akoma dhe më i mirë me laboratorin. Bashkepunim ky me përfitim të të tre palëve të interesuara(mjek klinacist,mjek laborator dhe pacient) i cili është mjaft thelbësor jo vetëm për pacientet e renduar gjatë acarimit, por edhe për pacientet e stadit D në remision si dhe pacientet me SPOK të stadeve t4 lehta dhe të moderuar(B dhe C)

Rekomandoet monitorimi me SP-D i pacientëve të stadit të rëndë për bërë të mundur diagnozen me të hershme të dëmtimeve emfizematoze

Të bëhet dhe monitorimi me SP-A dhe SP-D i pacienteve me SPOK shoqëruar me Diabet Mellitus. Rëndësi të veçante ka këtu dhe monitorimi dhe trajtimi i kujdesshëm i glicemisë dhe çregullimeve lipidike të cilët ndikojnë dukshëm në fiziologjinë e surfaktanteve.

Vlerësimi i SP-A dhe SP-D në pacientët me Insuficiencë Respiratore sidomos ajo Tip 2 , për faktin se ndihmon në kuptimin e mekanizmit fiziopatologjik të Insuficiencës Respiratore.

Mjekëve të familjes dhe mjekëve specialiste te rretheve.

Rekomandohet që për adultet në moshën mbi 40 vjeç të cilët referojne se kanë më tepër se 30 vjet që konsumojnë duhan edhe pa patur fenomene respiratore ,të kërkojnë konsultë me mjekun pneumolog.

Rekomandohet që mjeku specialist pneumolog në këto raste përveç kryerjes së provave respiratore funksionale të mushkërise dhe hemogazanalizës, të kërkojë dhe realizimin e testeve të SP-A dhe SP-D . Këto të dhëna në vazhdimesi do jenë mjaft ndihmëse gjatë ecurisë sidomos në rastin e pacientëve që përparojnë në sëmundjen e SPOK.

8. LEGJENDA E TABELAVE DHE E FIGURAVE

Fig. 1.3.1 Parashikimi i vdekjeve nga SPOK. Fq 10

Tab.1.3.1–10 shkaqet me te zakonshme te vdekjeve ne vitin2008. Fq 10

Fig. 1.3.2 SPOK ne adulte. Barra e sëmundjeve të ndryshme të frymëmarrjes, viti 2010, në 28 vendet e Bashkimit Evropian. Fq 11

Fig.1.3.3 Mortaliteti nga SPOK. Të dhënat janë nga World Health Organization World dhe Europe Mortality Databases, azhurnimi i nëntorit 2011. Fq 11

Tab. 1.4.1 Faktore risku për SPOK. Fq 12

Fig. 1.4.5 Historia natyrale dhe ndryshimet gjatë kohës të FEV1 në jofumatorë, ex-fumatorë dhe fumatore. Fq 13

Fig. 1.4.9 Faktoret demtues inhalatore. Fq 14

Fig. 1.5.1 Mekanizmat molekular perfshire ne SPOK . fq 16

Fig.1.5.2 paraqitje skematike e veprimit te tymit te duhanit. Fq 16

Tab.2.6.2. pacientët në studim te ndarë sipas stadeve të sëmundjes, bmi dhe sasisë së duhanit në paketa/ vite. Fq 24

Fig. 2.6.1 Pacientet sipas perdorimit te duhanit. Fq 25

Fig . 2.6.2 Pacientët sipas gjinisë. Fq 25

Fig. 2.6.3 Pacientët sipas BMI. Fq 25

Fig 2.6.4-2.6.7. foto te matjes se SPA dhe SPD me ELISA. Fq 26-27

Tab. 3.1 Vlerat e markuesve në pacientët me SPOK. 28

Fig.3.1 mesataret e biomarkuesve në pranim dhe dalje, krahesuar me grupin e kontrollit. Fq 28

Tab. 3.2 Lidhja e biomarkuesve dhe provave funksionale respiratore. Fq 29

Tabela 3.3 .1 Lidhja korrelative të SP-A, SP-D me parametrat e hemogazanalizës. Fq 39

Tab.3.3.2. koefic korrelacionit të pCO₂ me SPA në acarim. Fq 30

Tab.3.3.3 dhe 3.3.4 Lidhja regresive pozitive e pCO₂ me SP-A në acarim. Fq 30-31

Tab 3.3.5 korrelacioni i tCO₂ me SP-A₁ . fq 31

Tab 3.3.6 - 3.3.7 .Regresioni i TCO₂ me SP-A₁. Fq 31

Tab. 3.3.8 Lidhja korrelative e SaO₂ me SP-A₁. Fq 32

Tab 3.3.9 - 3.3.10. Koefic e regresionit te SaO₂ me SPA. Fq 32

Figura 3.4.1 Shpërndarja e rasteve sipas stadi të SPOK. fq 32

Tabela 3.4.1 Te dhenat e markuesve ne pacientet me SPOK te ndare sipas stadeve . fq 33

Figura 3.4.2 Vlerat e SPA në grup kontrollin dhe sipas stadeve te SPOK në matjet e ditës së parë (acarim) dhe në matjet e dyta (remision) . fq 33

Figura 3.4.3 Vlerat mesatare të SP-D në grupkontrollin dhe në të sëmurët me SPOK në ditën e parë (acarim)dhe në dalje(remision) të ndarë në stade. Fq 33

Figura 3.4.4 Mesataret e vlerave të IL6 në grupin e kontrollit dhe në pacientët në ditën e parë dhe në ditën e daljes, të ndare sipas stadeve të SPOK. fq 34

Figura 3.4.5. Mesataret e PCR në grup-kontrollin dhe në grup-rastet sipas stadeve të SPOK. fq 34

Fig.3.4.6 dhe tab 3.4.2 . Analiza e sensitivitetit , specificitetit dhe saktësisë diagnostike t përqëndrimeve në serum të SP-A, SP-D ,PCR dhe IL-6 për SPOK në ditën e parë të pranimit në spital . fq 35

Tab.3.4.3 sensitiviteti i biomarkuesve SP-A,SP-D ,PCR IL6 per SPOK ne remision . fq 36

Figura 3.4.7 kurba ROC me biomarkuesit në ditën e daljes . Fq 36

Figura 3.5.1 Pacientet ne lidhje me pranine e insuficiences respiratore. fq 36

Tabela 3.5.1 Mesataret +- SD te biomarkueseve ne gruprastet me prani (+) ose jo (-) të insuficiencës respiratore (IR). 37

Tabela 3.5.2 Krahasimi i mesatareve+-SD te biomarkuesve sipas llojit të insuficiencës respiratore (T-Test.) fq 37

Tabela 3.5.3. korrelacionet e markuesve me Isuficiencen respiratore. fq 37

Figura 3.5.2 Biomarkuesit në lidhje me praninë e insuficiencës respiratore. fq 37

Figura 3.5.3 Biomarkuesit ne lidhje me pranine e insuficiences respiratore tip 2 . fq 37

Tabela 3.5.4 Insuficiencia respiratore dhe biomarkuesit. Fq 38

Tabela 3.5.5 Biomarkuesit dhe Insuficiencia respiratore tip II . fq 39

Tabela 3.6. Biomarkuesit ne duhanpires dhe joduhanpires ne personat e shendetshem. Fq 40

Figura 3.6 SP-A, SP-D dhe biomarkuesit e përgjithshëm të inflamacionit në persona të shëndetshëm jo duhanpirës dhe duhanpirës. Fq 40

Tabela 3.7.1 Perdorimi i duhanit dhe rezultati i te dhenave funksionale. Fq 40

Tabela 3.7.2 Vlerat mesatare të biomarkuesve në lidhje me përdorimin e duhanit sipas klasifikimit Duhanpirje (A) me tre grupe. Fq 41

Tabela 3.7.3 Parametrat funksionale ne lidhje me Duhanpirjen (B). fq 41

Tabela 3.7.4 Vlerat e markuesve dhe Duhanpirja (B). fq 41-42

Tabela 3.7.5 Lidhja e markuesve me Duhanpirjen me klasifikimin (A) dhe (B). fq 42

Tabela 3.7.6 Markuesit ne gruprastet te ndare me cut-off <50,50-100,>100 paketavite. Fq 42-43

Figura 3.7.1 Vlerat mesatare e markuesve SP-A₁ dhe SP-D₁ (ne ditën e parë) ndarë sipas sasisë paketa/vite . fq 43

Figura 3.7.2 Vlerat mesatare e markuesve SP-A₂ dhe SP-D₂ (në matjet e dyta ne dalje ndare)sipas sasisë paketa/vite. Fq 43

Tabela 3.7.7. Markuesit sipas kohezgjatjes se duhanpirjes, vitet e duhanpirjes cut-off 30 vjet. Fq 44

Tabela 3.7.8 Lidhja stastistikore e markuesve me karakteristikave te duhanpirjes. Fq 44

Tabela.3.8.1 Descriptives . vlerat e biomarkuesve te ndare ne pacientet sipas nr te diteqendrimit, cut-off =8 dite. Fq 45

Tabela 3.8.2 koeficientet e korrelacioni të biomarkuesve me pranine e demtimit te tipit emfizematoz të SPOK. fq 46

Tabela 3.8.3. Descriptives, PCR ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze. Fq 47

Tabela 3.8.4. Descriptives, IL6 ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze. Fq 47

Tabela 3.8.5. Descriptives, SP-A ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze. Fq 47

Tabela 3.8.6. Descriptives, SP-D ne gruprastet me dhe pa demtime emfizematoze. Fq 47

Tabela 3.9.1 Koeficientet korelacionit midis testeve biokimike dhe surfaktanteve. Fq 48

Tabela 3.9.2 lidhja regressive e SPA me kolesterolin total dhe trigliceridet. Fq 49

Tabela 3.9.3 lidhja regressive e Ure,SGPT dhe LDH me SP-A. fq 49

.Figura 3.10.1 ndarja e rasteve sipas pranise se insuf.kardiake. fq 49

Tabela 3.10.1 Biomarkuesit dhe insuficienca kardiake. Fq 49-50

Figura 3.10.2. Gruprastet e ndare sipas pranise se HTA. Fq 50

Tabela 3.10.2 Biomarkuesit dhe prania e HTA. Fq 50-51

Figura 3.10.3. ndarja e rasteve lidhur me pranine e Diabet Melitus(D.M). fq 51

Tabela 3.10.3 Biomarkuesit dhe prania Diabetes Mellitus (D.M) . fq 51-52

Figura 3.10.4. vlerat e SP-A, PCR dhe IL6 ne gruprastet sipas pranise se Diabet Melitus . fq 52

9 .LITERATURA

1. Bushati J. “Semundja mushkerore obstruktive kronike (SMOK) (Nderlidhje epidemiologjike-klinike-paraklinike). Disertacion UT Tirane, 1991.
2. Mannino D. M, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Smith G. D, Upton M.,Hawthorne V.,Sin D.D., Man S.F.P.,Van Eeden S.,Mapel D.W, Vestbo J. “The natural history of chronic obstructive pulmonary disease”. *Respir J* 2006; 27:627-643.
3. Pauwels RA, Rabe KF. “Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)”. *Lancet* 2004; 364: 613–620.
4. BakkePer Sigvald. “COPD: from Aetiology to Management Epidemiology of COPD: Social Burden and Trends for the Future”. ERS Munich 2006 Congress.
5. Murray CJ, Lopez AD. “Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study”. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
6. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., Vermeire P.A., Buist A.S., Thune M.J., Connelle C., Jemale A., Lee T.A., Miravitlles M., Aldington S., Beasley R. “Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease”. *Eur Respir J* 2006; 27: 188–207.
7. Wedzicha J. A., Martizez F.J. “Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations,2009 by Informa Healthcare USA, Inc. pages 456
8. Group BDW. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
9. Vaidya V.S., Bonventre J. V. BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health. Edited by John Wiley & Sons, 2010.
10. Gomez-Mejiba, S. E., Zhai, Z., and Akram, H., “ Inhalation of Environmental Stressors & Chronic Inflammation: Autoimmunity and Neurodegeneration”. *Mutat. Res.* Mar 31, 2009;674(1-2):62-72.
11. Maes, M. “The Cytokine Hypothesis of Depression: Inflammation, Oxidative& Nitrosative Stress (IO&NS) and Leaky Gut as New Targets for AdjunctiveTreatments in Depression”. *Neuro. Endocrinol. Lett.* Jun 2008;29(3):287-291.
12. Kodavanti U. P. “Lung injury biomarkers”. BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health, Edited by Vishal S. Vaidya Joseph V. Bonventre. 2010 by John Wiley & Sons.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Preventionof Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. <http://www.goldcopd.org>.
14. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated February 2013. [www.goldcopd](http://www.goldcopd.org).
15. European Lung White Book, 2011.
16. European Lung White Book, 2003.
17. World HealthOrganization (WHO) World HealthStatistics2011.
18. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.

19. GOLD Guidelines 2003. www.goldcopd.com. Date last accessed: December 2. 2005
20. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1–16.
21. Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:93–99.
22. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268–1278.
23. Hnizdo E. Health risks among white South African goldminers: dust, smoking, and chronic obstructive pulmonary disease. *S Afr Med J* 1992;81:512–517.
24. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380–1391.
25. Xu X, Weiss ST, Bijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056–1061.
26. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225–252.
27. De Marko R., Accordini S., Marcon A., Cerveri I., Anto J. M., Janson Th., Jarvis D., Kuenzli N., Leynaert B. Risk factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in A European Cohort of Young Adults. *ATS Journal* . vol 183.No7. Apr01, 2011. PubMed:20935112. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1125OC>.
28. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.
29. Ochs M., Weibel E.R. Functional Design of the Human Lung. *Fisherman Pulmonary Diseases and Disorders*; Chapter 2, 24-33.
30. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J*. 2003;21:347–360
31. World Health Organization [WHO], the Top 10 causes of death, Geneva, WHO 2014.
32. Boschetto P, Miniati M, Miotto D, et al. Emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:450–4.
33. Chimaru JY, Krimmer DI, Burgess JK et al: TGF-B enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012,302: L325-L333.
34. Rabe K.F, Wedzicha J.A, Wouters Emiel F.M, COPD and comorbidity, [Introduction], *Eur Resp Monogra*;59:ix-x.
35. Martí-Llitas P, Regueiro V, Morey P, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* clearance by alveolar macrophages is impaired by exposure to cigarette smoke. *Infect Immun* 2009; 77: 4232–4242.
36. Hodge S, Hodge G, Ahern J, et al. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 748–755.
37. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195–207.
38. Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK, et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1039–1047.
39. Pertseva T, Gashynova K. Plasma surfactant protein D (SP-D) and smoking status in healthy persons. *European Respiratory Journal* 2014 44: 1400.

40. Ilumets H., Mazur W., ToljamoT., LouhelainenN., NieminenP., KobayashiH., Ishikawa N., Kinnula V. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction". *European Respiratory Journal* 2011 38: 796.
41. Garmendia J., Morey P. , Bengoechea J.A. Impact of cigarette smoke exposure on host–bacterial pathogen interactions. *European Respiratory Journal* 2012 39: 467- 477; DOI: 10.1183/09031936.00061911.
42. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD *Chest*. 2003;124:459–467.
43. Wells C.E, and Baker E.H. “Metabolik Syndrome and diabetes mellitus in COPD” .*Eur Respir Monograph* ,March 2013; 59:117-129.
44. Fujii T, Otsuka T, Tanaka S, et al. Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with natriuretic peptide *Respiration*.1999;66:212–219.
45. Maclay J.D., MacNeeW. Assessment of cardiovascular commorbidity. *Eur Respir Monograph* ,March 2013; 59:28-49.
46. RuttenF.H. Diagnosis and management of the heart failure in COPD. *Eur Respir Monograph*. March 2013;59:50-63.
47. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, et al. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases *Chest*.. 1996;110:462–468.
48. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD *Chest*. 2008;133:1088–1094.
49. De Gruttola VG,Clax P, Demets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, FriedmanL, Gail MH, Prentice R, Wittes J, Zeger SL. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a national institutes of health workshop. *Control Clin Trials* 2001;22:485-502.
50. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopresine precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *2007;28:219-226*.
51. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al “Copeptin, C-reactive Protein, and Procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD”, *Chest* 2007;131:1058-1067.
52. Mueller C, Breidhardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly*.2007;137:4-12.
53. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what’s next? *Circulation* 2002;105:2328-2331.
54. Lordick F, Hauck RW, Senekowitsch R, et al. Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subject and in hypoxaemic patients. *Eur Respir J*.1995;8:216-221.
55. Christ-Crain M, Breidhardt T, Soltz D, et al. Use of B-type natriuretik peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med*.2008;264:166-176.
56. Da-Quan Meng, Xiao-Juan Li, Xin-Yu Song, Jian-Bao Xin and Wei-Bing Yang. Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Adrenomedullin in COPD Exacerbation. *Respiratory Care* October 2014, 59 (10) 1542-1549.
57. Brusse-Keizer M., Zuur-Telgen M. , van der Palen J., Valk P.V., Kerstjens H., Boersma W., Blasi F., Kostikas K., Milenkovic B., Tamm M., StolzD. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients. *Respiratory Medicine* (2015); 109: 734-742.
58. Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, et al .Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med*.2010; 104: 40-46.

59. Man SF, Xing L, Connett JE, et al. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J.* 2008;32:1451–1457.
60. Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Clinical review 167 Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1512-1525.
61. Soltz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptine, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2007;131:1058-1067.
62. Soltz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
63. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2010;138:1108-1115.
64. Gyrleyik E, Gyrleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1270-4.
65. Mazhar D, Ngan S, et al. C-reactive protein and colorectal Cancer. *Oxford Journals Medicine OJM: An Internal Journal Of Medicine Volume 99, issue 8, 555-559.*
66. Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AMWJ, Buurman W, Wouters EFM. Increased resting energy expenditure and weight loss are regulated to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:2600-5.
67. Libby P, Rader PM, Maser A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
68. Gabay C, Kushner I et al. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 488-54.
69. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-67.
70. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805–1812.
71. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD *Chest.* 2008;133:1336–1343.
72. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Respir Med.* 1998;92:664–667.
73. Schellera J, Chalaris A, Schmidt-Arras A, John S.R. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine Interleukine-6. *Biochim Biophys Acta* 1813(5):878-88.
74. Hackett TL, Holloway R, Holgate ST, et al. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo study. *Respir Res.* 2008;9:47.
75. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, et al. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland *Respir Med.* 2009;103:1548–1553.
76. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, et al. Role for Interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension *Chest.* 2009;136:678–687.
77. Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;26:97–102.
78. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations *Chest.* 2008;133:350–357.

79. Whitsett J.A, Horowitz A.D. "Pulmonary Surfactant System and Alveolar Homeostasis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders"; Fourth Edition, vol 1 and 2; Chap 7: pages 126-135
80. Vlachaki E.M, Koutsopoulos A.V, Tzanakis N, Neofytou E, Siganaki M, Drositis I, Moniakis A, Schiza S, Siafakas N.M, Tzortzaki E.G. Altered Surfactant Protein-A Expression in Type II Pneumocytes in COPD. *Chest*. 2010 Jan; 137(1):37-45. doi: 10.1378/chest.09-1029. Epub 2009 Sep 9 www.chestjournal.org
81. Ochs M, Weibel E.R. Scientific basis of Lung health in health and disease. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition, vol 1 and 2; Chap 2; pg 33-44.
82. Griese M. Pulmonary Surfactant in health and Diseases: state of art. Review. *Eur Respir J* 1999; 13:1455-1476.
83. Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1838(2014)1568-1585.
84. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)". Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr; 163(5):1256-76
85. F. Viera et al "Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant protein A and D. The extrapulmonary role of these C-type collectins; *Annals of Anatomy* 211(2017) 184-201. Elsevier
86. Haczku A. "Protective Role of the lung collectins surfactant protein D in the airway inflammation". *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:861-879
87. Taylor JD. COPD and the response of the lung to tobacco smoke exposure; *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23:376-383
88. Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease; *European Respiratory Journal* 1997 10: 482-491;
89. Wu H, Kuzmenko A, Wan S, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003; 111:1589-602. [CrossRefPubMed](#)
90. Honda Y, Takahashi H, Kuroki Y, Akino T, Abe S. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest*. 1996; 109(4): 1006-1009.
91. Amy M. Pastva, Jo Rae Wright, Kristy L. Williams "Immunomodulatory Roles of Surfactant Proteins A and D"; *Proc Am Thorac Soc* Vol 4 pp252-257, 2007. DOI: 10.1513/pats.200701-018AW.
92. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology*. 2007; 212:381-416. doi: 10.1016/j.imbio.2007.01.003. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
93. Johansson J, Cursted T, Robertson B. "The proteins of the surfactant System". *Eur Resp J*. 1994, 7, 372-391. DOI: 10.1183/09031936.94.07020372
94. Mannino D M. "Biomarkers in COPD: the search continues!". Editorial Lung function and Smoking. *Eur Respir J* 2015; 45:872-874
95. Lomas D.A, Silverman E.K, Edwards L.D, Locantore N.W, Miller B.E, Horstman D. H, Tal-Singer R. "Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD"; *European Respiratory Journal* 2009 34: 95-102; DOI: 10.1183/09031936.00156508
96. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:6-14

97. Honda Y , Takahashi H , Kuroki Y , Akino T , Abe S . Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers . Chest. 1996 ; 109 (4): 1006 – 1009
98. Mazur W et al . Elevation of surfactant protein A in plasma and sputum in cigarette smokers. Eur Respir J 2011;38:277-284 DOI:10.1183/09031936.00110510
99. Meiners S , Greene C.M; Protein quality control in lung disease: it’s all about cloud networking; European Respiratory Journal 2014 44: 846-849; DOI: 10.1183/09031936.00105214
100. Ardestani M E , Zaerin O “Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients”; Tanaffos. 2015; 14(2): 134–140.
101. Broekhuizen R , Wouters E F M, Creutzberg E C , Schols A M W J “Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD”. Thorax 2006;61:17–22. doi: 10.1136/thx.2005.041996
102. Papaioannou A. I , Kostikas K , Manali E. D, Papadaki G , Roussou A , Spathis A, Mazioti A Tomos I , Papanikolaou I , Loukides S, Chainis K , Karakitsos P , Griese M, Papiris S. “Serum Levels of Surfactant Proteins in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) “ PLOS ONE , June 23, 2016 | DOI:10.1371/journal.pone.0157789.
103. Gashynova K. , Pertseva T , Sanina N.; “Plasma surfactant protein-D (SPD) concentration and severity of airflow limitation in COPD patients(pts)”. European Respiratory Journal 2016 48 : PA3660 ; DOI : 10.1183/13993003.congress-2016.PA3660
104. Li Song, Feng Xiong, Xue-Juan Zhang, Wei-Yi Liu, Yang Zhao, and Wei Feng. Effect of edaravone on serum SP-A and arterial blood gas in patients with lobectomy. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(6): 10021–10025.
105. Egido V , Rojas Y , López-Sánchez A , Ferruelo A , Lorente J Á, Esteban A , Casals C. “ Surfactant release into the alveolar space protects the lung from ventilation-induced injury”; European Respiratory Journal 2012 40: P821;
106. Papaioannou A. I. , Kostikas K. , Manali E. D. , Papadaki G , Roussou A. , Spathis A. , Mazioti A. , Tomos I. , Papanikolaou I. , Loukides S , Chainis K. , Karakitsos P. , Griese M. , and Papiris S. “Serum Levels of Surfactant Proteins in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) “ PLOS ONE , June 23, 2016 | DOI: 10.1371/ journal .pone. 0157789
107. Doaa S.E, Naiem Z M , Hoda A. Eid C , Zeinab R, Adawy C , Sabah E, Abd-Elraheem D , Zakia A.Z. Mohamed “Circulating surfactant protein-D as a biomarker of severity in stable chronic obstructive pulmonary diseases .Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2014) 63, 553–559
108. Olmeda B, Villén L , Cruz A , Orellana G, Pérez-Gil J. “Pulmonary surfactant layers accelerate O₂ diffusion through the air-water interface. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes; Volume 1798, Issue 6, June 2010, Pages 1281-1289
109. Çiftçi F, Şen E, Gökçen A, Acar D, Saryal S. “The relation between serum surfactant protein-D level and chronic obstructive pulmonary disease severity”; Biomedical Research 2018; 29 (7): 1290-1297
110. Vlachaki E.M , Koutsopoulos A.V, Tzanakis N , Neofytou E , Siganiaki M, Drositis I , Moniakis A; Schiza S.; Siafakas N. M, Tzortzak E.G “Altered Surfactant Protein-A Expression in Type II Pneumocytes in COPD” CHEST / 137 / 1 / JANUARY, 2010 www.chestjournal.org Journal 2000 15: 532-538;
111. Crouch E, Wright JR. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. Annu Rev Physiol. 2001;63:521–554. Doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.521. [PubMed] [Cross Ref]
112. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(2):646–78. Epub 1999/02/02. doi: [10.1164/ajrcem.159.2.9806064](https://doi.org/10.1164/ajrcem.159.2.9806064) . [PubMed]

- 113.Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan J. R. W, Wathen C. G. “Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease”;*RESPIRATORY MEDICINE* (1998) 92, 664-667
- 114.Perera W.R , Hurst J.R, Wilkinson T.M.A, Sapsford R.J, Müllerova H, Donaldson G.C , Wedzicha J.A. “Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation” *European Respiratory Journal* 2007 29: 527-534; **DOI:** 10.1183/09031936.00092506
- 115.Shakoori T.A, Sin D. D, Ghafoor F, Bashir S, Bokhari S. N.H “Serum Surfactant Protein D during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”; *Disease Markers* Volume 27, Issue 6, Pages 287-294 <http://dx.doi.org/10.3233/DMA-2009-0674>
- 116.Kobayashi H , Kanoh S , Motoyoshi K. “Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking”.*Journal Biomarkers*, vol 13,2008;4:385-392 <https://doi.org/10.1080/13547500801903651>.
- 117.Engström G, Segelstorm N, Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Lindgärde F, Löfdahl CG. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study. *Thorax*. 2009 Mar; 64(3):211-5.
- 118.Akiki Z , Fakih D , Jounblat R , Chamat S , Waked M , Holmskov U , Sorensen G.L , Nadif R , Salameh P. Surfactant protein D, a clinical biomarker for chronic obstructive pulmonary disease with excellent discriminant values; *Exp Ther Med*. 2016 Mar; 11(3): 723–730
- 119.Kida K, Oda H,Yamano Y,Kagawa J “Effect of cigarette smoking on serum concentration of lung Surfactant protein A; *European Respiratory Journal* 1997 10:2124-2126
- 120.Jaw JE, Sin DD. Unifying thoracic biomarkers: surfactant protein-D and beyond. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(2):147–54. Epub 2012/03/30. doi: 10.1586/ers.12.5 . [PubMed]
- 121.Amit R. Agarwal , Fei Yin , and Enrique Cadenas. “Short-Term Cigarette Smoke Exposure Leads to Metabolic Alterations in Lung Alveolar Cells”. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014. Vol 51/2, pg 284-293
- 122.Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. “Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma”.*Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 15;174(2):127-33. Epub 2006 Apr 27
- 123.Dhariwal J ,Tennant R.C, Hansell D.M , Westwick J , Walker C , Ward S. P, Pride N , Barnes P.J , Kon O.M ,Hansel T.T “Smoking Cessation in COPD Causes a Transient Improvement in Spirometry and Decreases Micronodules on High-Resolution CT Imaging”;*Chest*. 2014 May; 145(5): 1006–1015.
- 124.Hogan B.L.M , Barkauskas Ch. E, Chapman H.A , Epstein J. A, Jain R , Hsia C. C.W Niklason L,Calle E, Randell S. H , Rock J , Snitow M , Krummel M , Stripp B. R, Thiennu Vu, White E. S , Whitsett J.A, Morrise E. E. “Repair and Regeneration of the Respiratory System: Complexity, Plasticity, and Mechanisms of Lung Stem Cell Function”; *Cell Stem Cell*, Volume 15, Issue 2, 2014, pp. 123-138
- 125.Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA “Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms”;*Eur Respir J*. 2003 Oct; 22(4):672-88.
- 126.Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG (1991)“Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities”. *Am Rev Respir Dis* **144**: 1385-1390
- 127.Sharafkhaneh A , Hanania N A , Kim V “Pathogenesis of Emphysema; From the Bench to the Bedside; *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1; 5(4): 475–477.
- 128.Ishii T , Hagiwara K , Kamio K , Ikeda Sh, Arai T , Mieno M. N , Kumasaka T Muramatsu M , Sawabe M , Gemma A , and Kida K. “Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study”; *Eur J Hum Genet*. 2012 Feb; 20(2): 230–235.
129. Wert SE, Yoshida M, LeVine AM, Ikegami M, Jones T, Ross GF, Fisher JH, Korfhagen TR, Whitsett JA.” Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice”. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:5972–5977.doi: 10.1073/pnas.100448997.[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

130. Knudsen L, Ochs M, MacKay R, Townsend P, Deb R, Mühlfeld Ch, Richter J, Gilbert F, Hawgood S, Reid K, Clark H. "Truncated recombinant human SP-D attenuates emphysema and type II cell changes in SP-D deficient mice" *Respiratory Research* 2007; 8:70
131. Foster D.J, Ravikumar P, Bellotto D. J, Unger R. H, and Hsia C. C. W; "Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010 Mar; 298(3): L392–L403.
132. Inselman LS, Chander A, Spitzer AR. "Diminished lung compliance and elevated surfactant lipids and proteins in nutritionally obese young rats". *Lung*. 2004;182(2):101-17.
133. Fernández-Real J. M, Chico B, Shiratori M, MD, Nara Y, Takahashi H, Ricart W "Circulating Surfactant Protein A (SP-A), a Marker of Lung Injury, Is Associated With Insulin Resistance" *Diabetes Care* 2008 May; 31(5): 958-963. <https://doi.org/10.2337/dc07-2173>
134. Gashynova K. Plasma surfactant protein D (SP-D) and comorbidity rate in patient with COPD. *European Respiratory Journal* 2014; 44: P3621
135. Hiansen J.Q, Keating E, Aspros A, Yao L-J, Bosma K. J, Yamashita C.M, Lewis J.F., Veldhuizen R.A.W. "Cholesterol-mediated surfactant dysfunction is mitigated by surfactant protein A" *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1848, Issue 3, March 2015, P 813-820
136. Bosken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC (1992) Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* **145**: 911-917
137. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA (2001) Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* **17**: 1112-1119
138. Stokley R.A. "Biomarkers in Chronic obstructive pulmonary disease: confusin or useful?" *Internal Journal of COPD*. 2014;9:163-177.
139. Egido V, Rojas Y, Lopez-Sanchez A, Ferruelo A, Lorente J.A, Esteban A, Casals C. "Surfactant release into the alveolar space protects the lung from the ventilator-induced injury". *European Respiratory Journal* 2012; 40 : P821
140. Aksu F, Çapan N, Aksu K, Ofluoğlu R, Canbakan S, Yavuz B, Akin K O. "C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure" *J Thorac Dis*. 2013 Aug; 5(4): 414–421

10. Aneks

Me regresion linear vlerat e SPA ne ditet e e pranimit ne spital kane korelacion me vitet e duhanpirjes pearson $r = 0.186$ $p=0.026$. vitet e duhanpirjes kane lidhje prediktive pozitive per SPA me $p=0.044$

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6300.982	1	6300.982	5.247	.024 ^b
	Residual	135704.916	113	1200.928		
	Total	142005.897	114			

a. Dependent Variable: SPA1

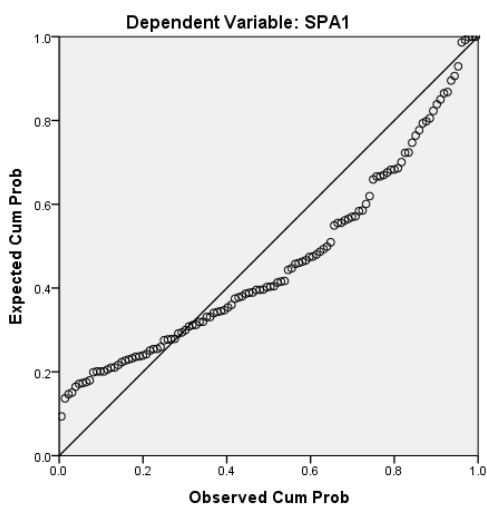
b. Predictors: (Constant), viteduhan

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	31.527	7.327		4.303	.000
	viteduhan	.462	.202	.211	2.291	.024

a. Dependent Variable: SPA1

Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



Vitet e duhanpirjes nuk kane aftesi predictive per vlerat e spd 1 , po keshtu per SPA2 dhe per SPD2 te gjitha $p > 0.05$

b. Null hypothesis: true area = 0.5

SPA ka sensitivitet me te larte se SPD per te dalluar pranine e insuficiences respiratore, dhe sidomos per te diagnostikuar insuf respiratore tipII

ROC curve SPA 1 SE 0.804 AUC CI 0.730-0.877 , madje me e mire sesa CRP SE 0.739 AUC CI 0.656-0.823

ROC curve SPD1 SE 0.706 AUC CI 0.609-0.804

Regresion linear i numrit ne % se Neutrofileve me pranine e insuficiences respiratore

Grafik i lidhjes regresive te insuf resp me % e neutrofileve, $p = 0.002$. Lidhja korelative me koeficient korelacioni Pearson $r = 0.303$ $p = 0.001$

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	1350.863	1	1350.863	10.144	.002 ^b
Residual	13317.092	100	133.171		
Total	14667.955	101			

a. Dependent Variable: NEUTRO b. Predictors: (Constant), insufresp

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	64.080	2.358		27.176	.000			
insufresp	8.376	2.630	.303	3.185	.002	.303	.303	.303

a. Dependent Variable: NEUTRO

Dmth se prania e insuficiences respiratore shoqerohet me shtim ne % te neutrofileve, regression me aftesi predictive positive te insuf. respiratore per neutrofilet

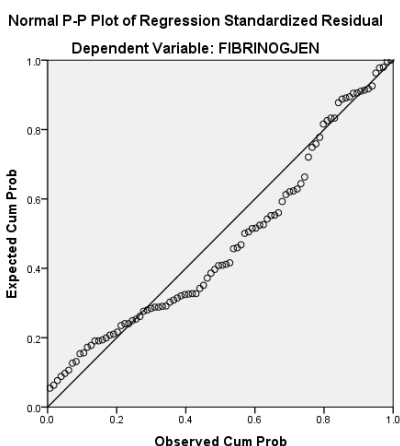
Regresioni Linear Leukocitet me Insuf. Respiratore

Tabela tregon lidhjen regresive positive sinjifikante te insf respiratore per leukocitet $p = 0.036$, nderkohe qe koeficienti i korrelacionit pearson $r = 0.200$ $p = 0.018$

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	9388.006	1058.379		8.870	.000			
	insufresp	2483.061	1170.082	.200	2.122	.036	.200	.200	.200

a. Dependent Variable: WBC



REGRESION LINEAR: Fibrinogjeni Dhe Insuficiencia Respiratore

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	361.333	68.005		5.313	.000			
	insufresp	258.072	75.826	.338	3.403	.001	.338	.338	.338

a. Dependent Variable: FIBRINOGEN

CRP dhe Insuficiencia Respiratore

Lidhja regressive e CRP me Insuf Respiratore te ndare ne tip I dhe TipII, tregon per aftesi predictive te insuf respiratore per vlerat e CRP. Dmth ne insuficiencia respiratore pritet te kete vlera te rritura te CRP, P = 0.044

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	132574.108	1	132574.108	32.398	.000 ^b
Residual	609719.576	149	4092.078		
Total	742293.684	150			

a. Dependent Variable: CRP1

b. Predictors: (Constant), tipilR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	15.183	7.464		2.034	.044
	tipilR	34.056	5.983	.423	5.692	.000

a. Dependent Variable: CRP1

Nderkohe qe dhe vlerat erritura te crp parashikojne ne menyre domethenese pranine e insuficiences respiratore, $P < 0.001$

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	20.415	1	20.415	32.398	.000 ^b
Residual	93.890	149	.630		
Total	114.305	150			

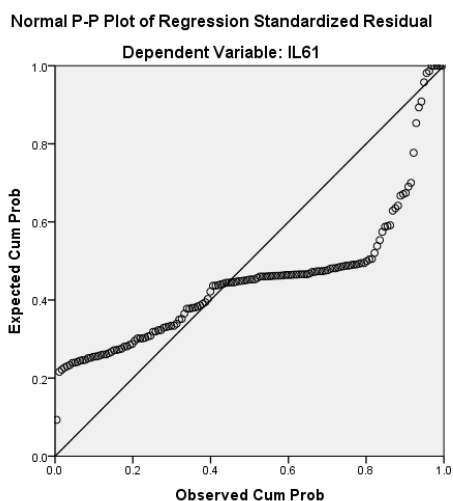
a. Dependent Variable: tipilR b. Predictors: (Constant), CRP1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.655	.077		8.495	.000
	CRP1	.005	.001	.423	5.692	.000

a. Dependent Variable: tipilR

Lidhje prediktive jo domethenese e insufiencies respiratore per IL6 p=0.07

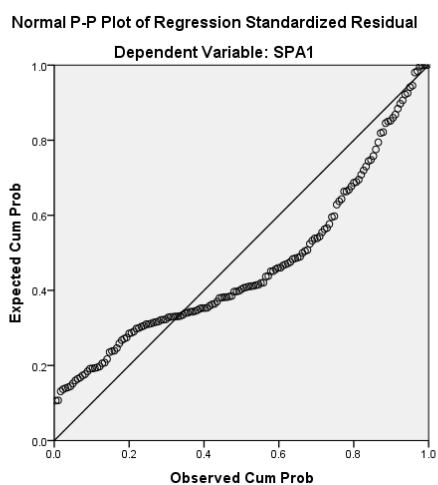


Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations			
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part	
1	(Constant)	9.459	5.179		1.826	.070			
	insufresp	25.631	6.739	.299	3.803	.000	.299	.299	.299

a. Dependent Variable: IL61

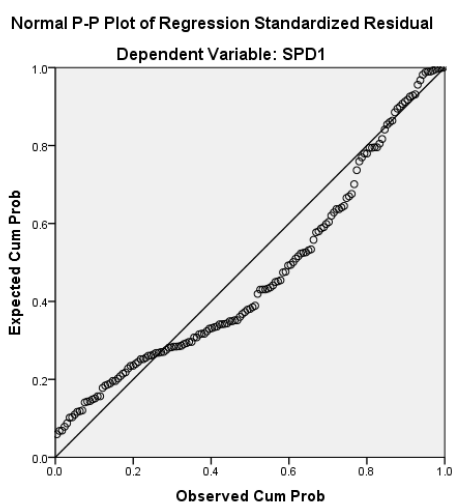
Regresioni linear i Insufiencies Respiratore me vlerat e SPA ne ditën e pare



Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	27.425	3.822		7.176	.000			
insufresp	23.871	4.956	.365	4.817	.000	.365	.365	.365

a. Dependent Variable: SPA1



Coefficients^a

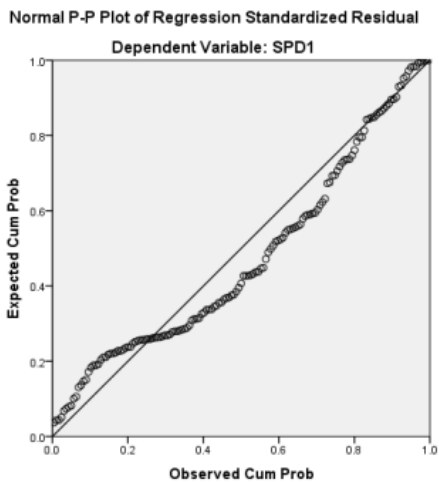
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	118.789	11.126		10.677	.000			
insufresp	63.597	14.427	.338	4.408	.000	.338	.338	.338

a. Dependent Variable: SPD1

Grafik i regresionit linear per te treguar lidhjen prediktive pozitive e tip.insuficiences respiratore per vlerat e spd ne diten e pare

Dmth se nese ne diten e pranimit ne spital pacienti ka insufiience respiratore ka shance qe vlerat e SPDp te jene te rritura,p<0.001

Regresioni biomarkuesve me insuf respiratore te ndare sipas tipeve



ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	189049.836	1	189049.836	23.740	.000 ^b
1 Residual	1202447.900	151	7963.231		
Total	1391497.736	152			

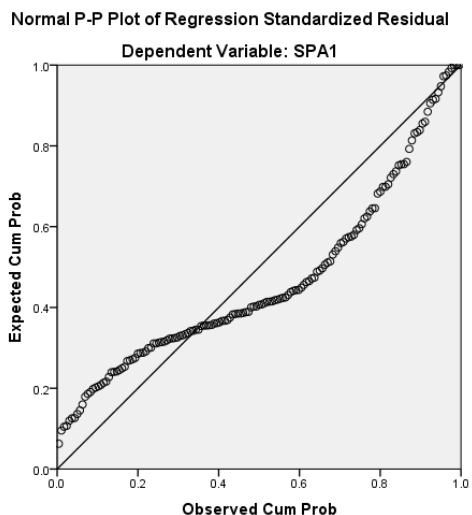
a. Dependent Variable: SPD1

b. Predictors: (Constant), tipiIR

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	119.371	10.387		11.492	.000			
1 tipiIR	40.664	8.346	.369	4.872	.000	.369	.369	.369

a. Dependent Variable: SPD1



ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	29410.633	1	29410.633	32.083	.000 ^b
	Residual	138424.006	151	916.715		
	Total	167834.639	152			

a. Dependent Variable: SPA1 ; b. Predictors: (Constant), tipilR

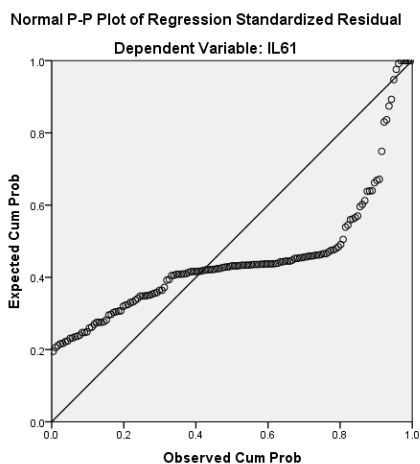
Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	26.949	3.524		7.647	.000			
	tipilR	16.039	2.832	.419	5.664	.000	.419	.419	.419

a. Dependent Variable: SPA1

Tipi i insuf.respiratore ka aftesi pozitive prediktive domethenese per vlerat e SPA ne ditën e pranimit, p 0.000, qe do te thote se prania e insuf respiratore shoqerohet me rritje te vlerave te SPA1

Regresioni linear i insuficiences respiratore me IL6



ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	19212.733	1	19212.733	10.775	.001 ^b
Residual	262119.059	147	1783.123		
Total	281331.793	148			

a. Dependent Variable: IL61 ; b. Predictors: (Constant), tipilR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	12.552	4.967		2.527	.013			
	tipilR	13.011	3.964	.261	3.282	.001	.261	.261	.261

a. Dependent Variable: IL61

Tabelat e perftuara me ane te regresionit tregojne se ne rastet me insuficience respiratore te ndare ne tipI Tip II ,pritet qe vlerat e IL6 te jene te rritura, $p < 0.05$

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	3.437	1	3.437	14.465	.000 ^b
Residual	34.926	147	.238		
Total	38.362	148			

a. Dependent Variable: insufresp b. Predictors: (Constant), IL61

REGRESIONI LINEAR i CRP me insuficience respiratore

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	132574.108	1	132574.108	32.398	.000 ^b
Residual	609719.576	149	4092.078		
Total	742293.684	150			

a. Dependent Variable: CRP1

b. Predictors: (Constant), tipilR

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	15.183	7.464		2.034	.044			
tipilR	34.056	5.983	.423	5.692	.000	.423	.423	.423

a. Dependent Variable: CRP1

Keto tabela tregojne qe ne rastet me insuf respiratore ka probabilitet,pritet qe vlerat e CRP1 te jene te rritura $p < 0.0001$, koefic i korelacionit pearson $r = 0.423$ $p < 0.05$

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.423 ^a	.179	.173	.794

a. Predictors: (Constant), CRP1; b. Dependent Variable: tipilR

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	3.437	1	3.437	14.465	.000 ^b
Residual	34.926	147	.238		
Total	38.362	148			

a. Dependent Variable: insufresp

b. Predictors: (Constant), IL61

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	t	Sig.

	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	.655	.077		8.495	.000
CRP1	.005	.001	.423	5.692	.000

a. Dependent Variable: tipilR

Fibrinogjeni dhe Insufienca respiratore

Lidhja regressive positive e vlerave te fibrinogjenit me pranine e insufiencies respiratore, $p=0.006$, nderkohe ka koeficient corelacioni pearson $r= 0.285$ $p<0.05$

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	685176.243	1	685176.243	7.935	.006 ^b
Residual	7771147.061	90	86346.078		
Total	8456323.304	91			

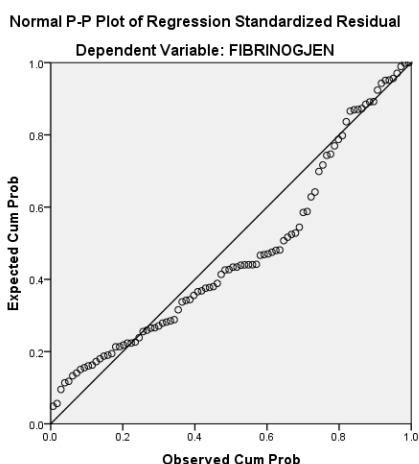
a. Dependent Variable: FIBRINOJEN

b. Predictors: (Constant), tipilR

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	423.249	60.104		7.042	.000			
tipilR	110.753	39.317	.285	2.817	.006	.285	.285	.285

a. Dependent Variable: FIBRINOJEN



Regresioni linear ;Neutrofilet dhe insufienca respiratore

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
-------	----------------	----	-------------	---	------

	Regression	1302.352	1	1302.352	9.744	.002 ^b
1	Residual	13365.603	100	133.656		
	Total	14667.955	101			

a. Dependent Variable: NEUTRO

b. Predictors: (Constant), tipilR

Coefficients^a

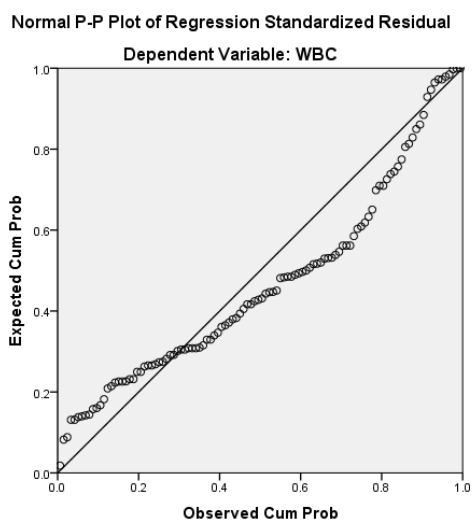
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	65.218	2.083		31.315	.000			
	tipilR	4.467	1.431	.298	3.122	.002	.298	.298	.298

a. Dependent Variable: NEUTRO

REGRESIONI LINEAR Biomarkuesit me stadet e SPOK

Neutrofilet dhe Stadi i SPOK

Neutrofilet kane aftesi predictive positive per stadet SPOK, $p < 0.05$



ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
-------	----------------	----	-------------	---	------

	Regression	1428.968	1	1428.968	10.958	.001 ^b
1	Residual	13301.382	102	130.406		
	Total	14730.350	103			

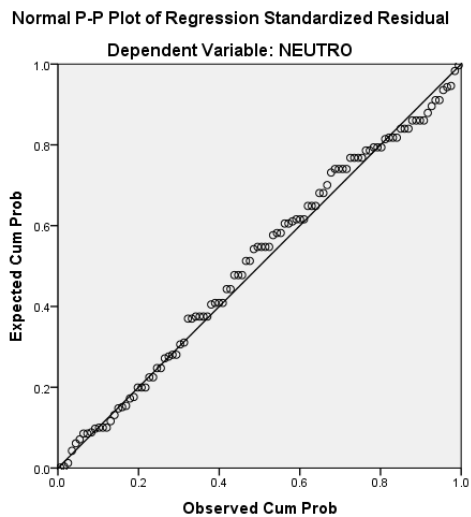
a. Dependent Variable: NEUTRO

b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	49.262	6.531		7.543	.000			
	stadi	5.844	1.766	.311	3.310	.001	.311	.311	.311

a. Dependent Variable: NEUTRO



ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4.058	1	4.058	10.958	.001 ^b
	Residual	37.778	102	.370		
	Total	41.837	103			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), NEUTRO

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients	Standardized Coefficients	t	Sig.
-------	-----------------------------	---------------------------	---	------

	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	2.473	.359		6.892	.000
NEUTRO	.017	.005	.311	3.310	.001

a. Dependent Variable: stadi

Si neutrofilet dhe stadi kane aftesi predictive domthnse per njeri tjetrin ,por neutrofilet jane me predictive per stadi SPOK se sa e anasjellta..

Leukocitet dhe stadi SPOK

Leukocitet kane aftesi predictive er stadin SPOK,P<0.05(Shih poshte)

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	2.781	1	2.781	7.527	.007 ^b
Residual	40.639	110	.369		
Total	43.420	111			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), WBC

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	3.307	.138		23.961	.000
WBC	3.029E-005	.000	.253	2.744	.007

a. Dependent Variable: stadi

Nderkohe qe stadi SPOK nuk ka aftesi predictive domethenes per Leukocitet,p>0.05 shih poshte

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	194121040.255	1	194121040.255	7.527	.007 ^b
Residual	2836810058.85	110	25789182.353		
Total	3030931099.10	111			

a. Dependent Variable: WBC

b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	3647.218	2854.983		1.277	.204
	stadi	2114.429	770.683	.253	2.744	.007

a. Dependent Variable: WBC

Stadet e SPOK nuk jane predictor per nr e leukociteve p=0.204

SP-A₁ dhe Stadi i SPOK

ANOVA^a

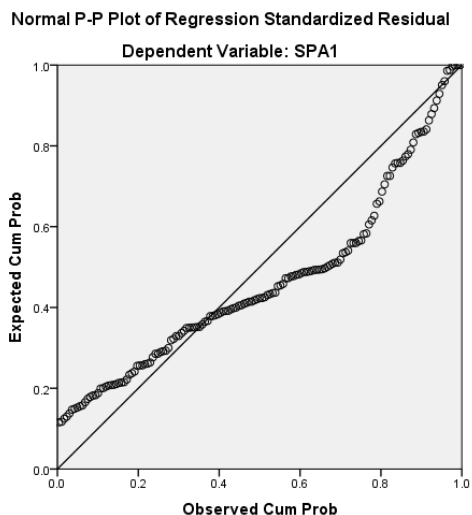
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	20833.462	1	20833.462	21.515	.000 ^b
	Residual	148155.965	153	968.340		
	Total	168989.427	154			

a. Dependent Variable: SPA1 b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	21.619	4.830		4.476	.000			
	stadi	7.008	1.511	.351	4.638	.000	.351	.351	.351

a. Dependent Variable: SPA1



Nderkohe edhe regresioni invers doli domethenes , gje qe mbeshtet lidhjen e mundshme qe kane alterimi i vlerave te spa me stadine e SPOK

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	52.291	1	52.291	21.515	.000 ^b
	Residual	371.864	153	2.430		
	Total	424.155	154			

a. Dependent Variable: stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.018	.199		10.139	.000
	SPA1	.018	.004	.351	4.638	.000

a. Dependent Variable: stadi

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	52.291	1	52.291	21.515	.000 ^b
Residual	371.864	153	2.430		
Total	424.155	154			

a. Dependent Variable: stadi b. Predictors: (Constant), SPA1

Kjo dmth qe ne stade te perparuar te SPOK presim te kete vlera te larta te SPAd, po ashtu do te thote se kur fillojne te rriten vlerat e SPA ka gjasa qe stadi i SPOK te perparroje dmth te rendohet . ketu eshte analizuar SPAd ne diten e pare dmth ne acarim

SP-A2 dhe stadi SPOK

Regresioni linear i stadi per SPAd, nxjerr nje aftesi predictive te stadi te SPOK per vlerat e SPAd ne gjendje stable, $p < 0.05$ qe do te thote qe ne stadet me te perparuara te SPOK priten vlera me te rritura te SPA ne gjendje te stabilizuar.

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	6078.300	1	6078.300	13.243	.000 ^b
Residual	55079.137	120	458.993		
Total	61157.437	121			

a. Dependent Variable: SPA2
 b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	22.627	3.393		6.668	.000
stadi	3.987	1.096	.315	3.639	.000

a. Dependent Variable: SPA2

Nderkohe qe dhe kur behet analiza regressive inverse dhe SPAd ka aftesi predictive positive per stadet e SPOK $p < 0.001$

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	37.995	1	37.995	13.243	.000 ^b
Residual	344.300	120	2.869		
Total	382.295	121			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), SPA2

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.724	.272		6.345	.000
	SPA2	.025	.007	.315	3.639	.000

a. Dependent Variable: stadi

Konkluzion del qe si ne fazene acarimit vlerat e SPA jane predictive per stadet spok nderkohe qe dhe stadet e spok kane aftesi predictive per vlerat e SPA. Pra alterimet e SPA lidhen me perparimin stadeve te SPOK

SP-D₁ me stadin SPOK

Me ane te regresionit linear verehet qe SPD ne diten e pranimit eshte predictor pozitiv per stadin e SPOK, dmth sa me e rritur vlera e SPD aq me ne stad me te perparuar eshte SPOK., $P < 0.0001$

ANOVA^a

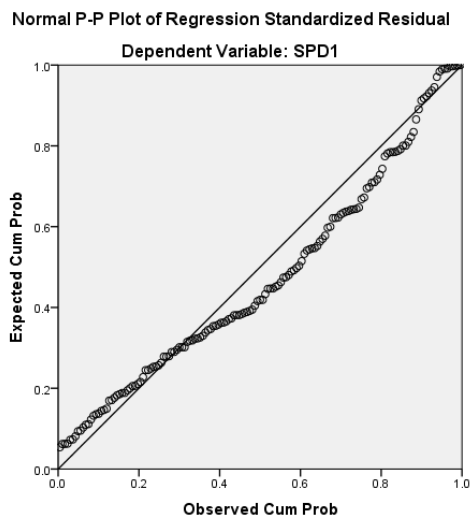
Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	209583.792	1	209583.792	27.061	.000 ^b
Residual	1184956.982	153	7744.817		
Total	1394540.774	154			

a. Dependent Variable: SPD1 b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	93.834	13.660		6.869	.000			
	stadi	22.229	4.273	.388	5.202	.000	.388	.388	.388

a. Dependent Variable: SPD1



ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	63.746	1	63.746	27.061	.000 ^b
	Residual	360.409	153	2.356		
	Total	424.155	154			

a. Dependent Variable: stadi ; b. Predictors: (Constant), SPD1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.690	.236		7.168	.000
	SPD1	.007	.001	.388	5.202	.000

a. Dependent Variable: stadi

Keto tregojne lidhje te dyanshme regressive positive te stadeve dhe SPDp(ne diten e pare/acarim), ku duket aftesia predictive positive domethenese per njera –tjeren me $p < 0.001$

SP-D₂ ne dalje dhe stadi SPOK

Me ane te regresionit linear u pa nje aftesi predictive positive e vlerave te SPD ne gjendje stable me stadin e SPOK, $p < 0.05$. Pra me rritjen e vlerave te SPD ne gjendje stable te SPOK ka shume gjasa qe te pacienti te kaloje ne nje stad me te larte te klasifikimit te SPOK.

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	48893.761	1	48893.761	9.812	.002 ^b
Residual	597995.109	120	4983.293		
Total	646888.870	121			

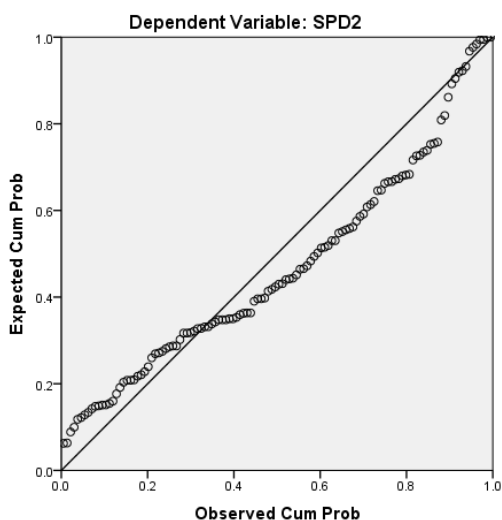
a. Dependent Variable: SPD2 ; b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	94.392	11.181		8.442	.000			
stadi	11.309	3.610	.275	3.132	.002	.275	.275	.275

a. Dependent Variable: SPD2

Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual



ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	28.895	1	28.895	9.812	.002 ^b
Residual	353.400	120	2.945		
Total	382.295	121			

a. Dependent Variable: stadi b. Predictors: (Constant), SPD2

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	1.718	.305		5.629	.000
SPD2	.007	.002	.275	3.132	.002

a. Dependent Variable: stadi

Ne kete analize regressive dhe SPDd ne ditën e daljes,pra ne gjendje stable ka aftesi predictive per stadet e SPOK.

SP-A2 (ne gjendje stabel) dhe Stadi i SPOK

Regresioni linear tregoi se SPA ka aftesi predictive positive domethenese per stadin e SPOK, me $p < 0.0001$ qe do te thote se me rritjen e vlerave te SPA ne gjendje stable te spok ka shume gjasa qe semundja te kaloje ne nje faze me te renduar,stad me te rende se me pare

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	6078.300	1	6078.300	13.243	.000 ^b
Residual	55079.137	120	458.993		
Total	61157.437	121			

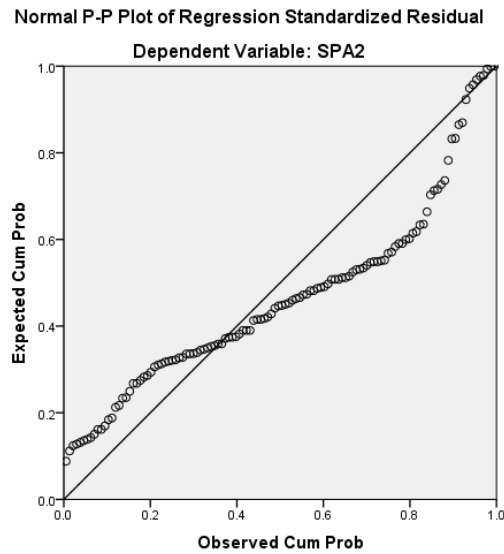
a. Dependent Variable: SPA2

b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1 (Constant)	22.627	3.393		6.668	.000			
Stadi	3.987	1.096	.315	3.639	.000	.315	.315	.315

a. Dependent Variable: SPA2



CRP dhe stadiet SPOK

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.392 ^a	.153	.148	1.554

a. Predictors: (Constant), CRP1; b. Dependent Variable: stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.289	.150		15.252	.000
	CRP1	.009	.002	.392	5.232	.000

a. Dependent Variable: stadi

regresioni linear ketu tregon qe i CRP ka aftesi predictive per stad vlerat e ditene e pare

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	114201.363	1	114201.363	27.374	.000 ^b
	Residual	629945.209	151	4171.823		
	Total	744146.572	152			

a. Dependent Variable: CRP1

b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.307	9.942		.131	.896
	stadi	16.279	3.111	.392	5.232	.000

a. Dependent Variable: CRP1

Ne regression me invers te variablave nga independent ,dependent e anasjelltas del qe CRPp nuk aftesi predictive positive domethese per percaktimin e stadi te SPOK ,P=0.327

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3.206	1	3.206	.968	.327 ^b
	Residual	377.716	114	3.313		
	Total	380.922	115			

a. Dependent Variable: stadi ; b. Predictors: (Constant), CRP2

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.340	.217		10.793	.000
	CRP2	.020	.021	.092	.984	.327

a. Dependent Variable: stadi

Ne matjen e dyte CRP nuk ka lidhje regressive me stadin as si dependent dhe as si predictor/independent , lidhur me stadin **p=0.327**

IL6 dhe stadet SPOK

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	34.542	1	34.542	12.990	.000 ^b
	Residual	396.213	149	2.659		
	Total	430.755	150			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), IL61

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.450	.152		16.139	.000
	IL61	.011	.003	.283	3.604	.000

a. Dependent Variable: stadi

*Lidhje predictive positive e dobet por ,domethenes e IL6p per stadet SPOK P<0.001
Por stadi nuk ka aftesi predictive dmth-se per vlerate IL6 p>0.05(shih poshte*

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	22606.756	1	22606.756	12.990	.000 ^b
	Residual	259312.913	149	1740.355		
	Total	281919.669	150			

a. Dependent Variable: IL61 b. Predictors: (Constant), stadi

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.323	6.427		.673	.502
	stadi	7.244	2.010	.283	3.604	.000

a. Dependent Variable: IL61

LINERA REGRESSION Te gjithë biomarkuesit per stadin duhet te vendoset pas roc curve

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.545 ^a	.297	.277	1.430

a. Predictors: (Constant), SPD1, IL61, SPA1, CRP1

b. Dependent Variable: stadi

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	122.442	4	30.610	14.978	.000 ^b
	Residual	290.211	142	2.044		
	Total	412.653	146			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), SPD1, IL61, SPA1, CRP1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.270	.239		5.319	.000
	CRP1	.007	.002	.279	2.924	.004
	IL61	.002	.004	.065	.695	.488
	SPA1	.006	.004	.111	1.290	.199
	SPD1	.006	.001	.321	4.031	.000

a. Dependent Variable: stadi

Me anet te regresionit linear te shumfishte per parashikimin e stadi me ane te biomarkuesve CRP,IL6,SPA dhe SPD ne ditën e pare u gjet se keto variabla parashikojne stadin ne menyre domehtenese $F(4,142)=14.978$ $p < 0.0001$. $R = 0.545$, $R^2 = 0.297$. Variablat CRP1 dhe SPD1 japin ne menyre statistikore domethenese aftesine predictive per SPOK

Regresioni i shumfishte i i biomarkuesve ne ditën e dyte me stadin.

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.467 ^a	.218	.186	1.665

a. Predictors: (Constant), CRP2, IL62, SPA2, SPD2

b. Dependent Variable: stadi

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	76.476	4	19.119	6.894	.000 ^b
	Residual	274.562	99	2.773		
	Total	351.038	103			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), CRP2, IL62, SPA2, SPD2

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.745	.377		1.978	.051
	IL62	.007	.005	.108	1.186	.238
	SPA2	.026	.008	.318	3.417	.001
	SPD2	.007	.003	.245	2.580	.011
	CRP2	-.009	.022	-.039	-.419	.676

a. Dependent Variable: stadi

Me ane te regresionit linear te shumfishte per parashikimin e stadi me ane te biomarkuesve CRP,IL6,SPA dhe SPD ne ditën e daljes u gjet se keto variabla parashikojne stadin ne menyre domehtenese $F(4,99)=6.894$ $p < 0.0001$. $R = 0.467$, $R^2 = 0.218$. Variablat SPA2 ($p=0.001$)dhe SPD2 ($p=0.011$) japin ne menyre statistikore domethenese aftesine predictive per SPOK ne gjendje te permiresuar

Regresion Linear i Shumfishte Vetem i SP-A₂ dhe SP-D₂ per stadi SPOK

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.401 ^a	.161	.147	1.635

a. Predictors: (Constant), SPD2, SPA2

b. Dependent Variable: stadi

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	60.424	2	30.212	11.304	.000 ^b
	Residual	315.362	118	2.673		
	Total	375.785	120			

a. Dependent Variable: stadi

b. Predictors: (Constant), SPD2, SPA2

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.202	.333		3.613	.000
	SPA2	.025	.007	.311	3.549	.001
	SPD2	.004	.002	.184	2.102	.038

a. Dependent Variable: stadi

Me ane te regresionit linear te shumfishte per parashikimin e stadi me ane te biomarkuesve ,SPA dhe SPD ne ditene daljes u gjet se keto variabla parashikojne stadin ne menyre domehtenese $F(2,118)=11.3$ $p < 0.0001$. $R = 0.401$, $R^2 = 0.161$. Variablat SPA2 ($p=0.001$)dhe SPD2 ($p=0.038$) japin ne menyre statistikore domethenese aftesine predictive per SPOK ne gjendje te stabilizuar

Diteqendrimi dhe CRP

Me ane te regresionit u pa nje lidhje domethenese predictive positive e vlerave te CRP ne ditene pranimit per numrin e diteqendrim, $p < 0.05$

Correlations

		DITQENDRI	CRP1
Pearson Correlation	DITQENDRI	1.000	.338
	CRP1	.338	1.000
Sig. (1-tailed)	DITQENDRI	.	.003
	CRP1	.003	.
N	DITQENDRI	63	63
	CRP1	63	63

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	80.080	1	80.080	7.885	.007 ^b
1 Residual	619.476	61	10.155		
Total	699.556	62			

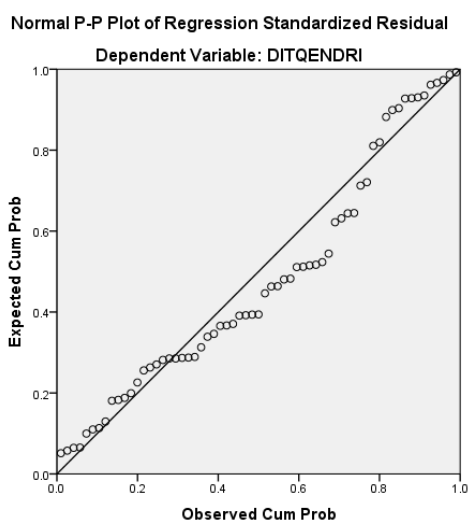
a. Dependent Variable: DITQENDRI

b. Predictors: (Constant), CRP1

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlation	
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial
1	(Constant)	7.760	.491		15.792	.000		
	CRP1	.013	.005	.338	2.808	.007	.338	.338

a. Dependent Variable: DITQENDRI



Diteqendrimi dhe Leukocitet

Regresioni linear mes diteqendrimit dhe leukociteve tregon se numri i leukociteve ka aftesi predictive positive domethenese per nr e diteqendrimit ne spital(diteqendrimi si tregues i gravitetit te acarimit). Sa me i larte nr i leukociteve pritet qe dhe diteqendrimi te jet me i rritur

Correlations

	DITQENDRI	WBC
--	-----------	-----

Pearson Correlation	DITQENDRI	1.000	.260
	WBC	.260	1.000
Sig. (1-tailed)	DITQENDRI	.	.019
	WBC	.019	.
N	DITQENDRI	64	64
	WBC	64	64

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	47.577	1	47.577	4.510	.038 ^b
Residual	654.032	62	10.549		
Total	701.609	63			

a. Dependent Variable: DITQENDRI b. Predictors: (Constant), WBC

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	6.442	1.085		5.939	.000			
	WBC	.000	.000	.260	2.124	.038	.260	.260	.260

a. Dependent Variable: DITQENDRI

Trigliceridi dhe SPA1

Me ane te regresionit linear u pa nje lidhje me aftesi prediktive pozitive te trigliceridit per vlerat SPA1 ,p<0.05. dmth me rritjene vlerave te trgliceridit pritet qe te jene te rritura vlerate SPA1 ne pacientet me spok

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.432 ^a	.186	.174	35.68553

a. Predictors: (Constant), TRIG b. Dependent Variable: SPA1

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
-------	----------------	----	-------------	---	------

1	Regression	19555.511	1	19555.511	15.356	.000 ^b
	Residual	85321.635	67	1273.457		
	Total	104877.146	68			

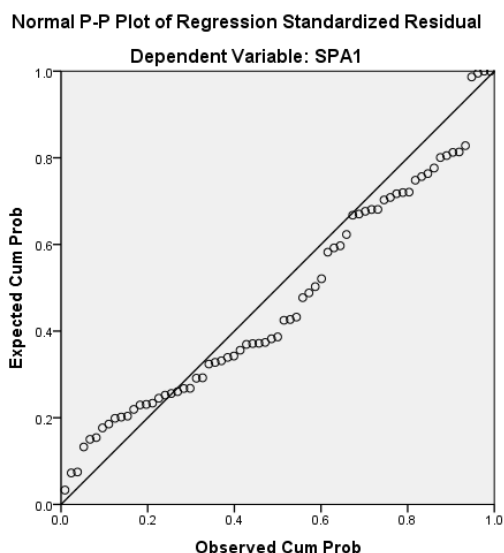
a. Dependent Variable: SPA1

b. Predictors: (Constant), TRIG

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	19.401	9.434		2.056	.044			
	TRIG	.304	.077	.432	3.919	.000	.432	.432	.432

a. Dependent Variable: SPA1



Kolesteroli dhe SPA1

Me regression linear u pa lidhje me aftesi predictive negative te vlerave te kolesterolit per vlerate e SPA1, $p < 0.05$. Dmth me rritjen e vlerave te kolesterolit pritet qe vlera e SPA1 te jete e ulet

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.237 ^a	.056	.046	36.85100

a. Predictors: (Constant), KOL b. Dependent Variable: SPA1

Coefficients ^a									
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Correlations			
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part	
1	(Constant)	92.348	18.430		5.011	.000			
	KOL	-.235	.101	-.237	-2.325	.022	-.237	-.237	-.237

a. Dependent Variable: SPA1

FALENDERIME !!!

Falenderoj sinqerisht nga zemra te gjithe personelin shendetsor te Spitalit Universitar "Shefqet Ndroqi".

Mirenjohje per mjeket tane te cilet pavaresisht ngarkeses ne punen e perditeshme me kane ndihmuar seriozisht ne grumbullimin e rasteve te studimit.

Falenderoj personelin infermieror icili eshte treguar njaft i edukuar, i duruar, i dashur dhe i gatshem per te bere te mundur marrjen e kampioneve te gjakut sipas protokollit te percaktuar.

Falenderoj personelin shendetsor te laboratorit te spitalit tone qe jo vetem ka kontribuar ne kryerjen e testeve dhe grumbullimin dhe plotesimin e karteles tip, por edhe me sherben edhe si perkerahes dhe inkurajues ne perfundimin e ketij studimi dhe te studimeve te tjera dhe deri ne vazhdimesi .Jeni me te mirat!

Falenderoj koleget e laboratorit ne spitalin "Nene Tereza". Jane treguar mjaft miqepritese te dashura dhe te impenjuara per te me ndihmuar ne krijimin e kushteve per kryerjen e testeve te SP-A dhe SP-D .Jam ndjere si bashkepunetore e tyre!

Falenderoj kolegen time Ardi Nuredinin si bashkepunetore dhe mikeshke te aftert nder vite , e cila me perkushtimin,perkrahjen ,seriozitetin dhe zgjuarsine prej nje gruaje te matur .Me ka ndenjurr prane edhe ne momentet me te veshtira. Faleminderit!

Falenderoj Dr. Donika Bardhi per shoqerine e ngrohte dhe te sinqerte . Keshillat e sinqerta dhe te vyera per jeten e perditeshme edhe profesionale si dhe ndihmesa ne fushen e shkences se statisticos dhe epidemiologjise mjekesore jane te pazavendesueshme.!

Falenderoj Sofiela Telo per mbeshtetjen e perhereshme dhe per ndihmesen per grumbullimin e rasteve te cdo studimi si dhe ne analizen statistikore. Eshte nje bashkepunetore e papertuar , mjaft e dashur dhe e embel.

Falenderoj Shoqaten e Pneumologjise me drejtuesit Prof.Silva Bala , prof.Hasan Hafizi dhe prof. Perlat Kapisyzi, te cilet me kane perkrahur dhe inkurajuar ne vazhdimesi si ne ecurine e punes shkencore gjate veprimtarise te punes se perditeshme ashtu edhe ne pjesmarrjen active ne eventet shkencore te organizuar nder vite. Ju jam shume mirenjohese!!!

Falenderoj Prof. Jul. Bushatin per mbeshtetjen profesionale, shkencore dhe miqesore te pranishme gjate gjithe harkut kohor te punes time ne institucionin ku punoj. Gjurmet e ndikimit te tij shpresoj te tejcohen me tej ne cdo kohe prej te gjitheve. Faleminderit shume !!!

Falenderoj profesoreshen dhe udheheqesen time shkencore Prof. Anyla Bullo per perkrahjen dhe besimin qe ka patur perhere tek une.

Gjëj rastin te shpreh dhe kenaqesine qe me ka dhene si mentore jo vetem ne ceshtje shkencore ,por edhe per ceshtje etike,profesionale dhe shoqerore etj.
Jeni teper e vecante!!!

Falenderoj prindrit dhe vella in tim. Jane pjese e jetes se shkuar dhe aktuale ,te cilet me kane mbeshtetur dhe nxitur vazhdimisht me dashuri per jeten, njerezit dhe dijen. Ju dua Shume!

Falenderoj familjen time !

Landin dhe vajzat e mi ja Klean dhe Enin qe me kane dhene energji dhe nxitje, dashuri dhe force,qetesesi dhe durim ne cdo moment te jetes. Rritja dhe pjekuria ime si njeri dhe profesioniste nuk do ishte ky i soteshmii pa Inkurajimin e tyre shumeformesh.
Ju falenderoj dhe ju perqafoj fort ju jeni fryme dhe jete per mua!

Abstract

Introduction : The biomarkers used in COPD are many, but studies of last decades are focused on the pulmonary surfactant, which plays a crucial role in normal lung function. **Aim :** Evaluation of the levels of SP-A, SP-D and other markers in patients with SPOK and their relation to inflammation and smoking. **Material :** We studied 118 patients with COPD . 10 cases were in stage B, 24 cases in stage C and 84 cases in stage D; 113 males and 5 females , mean age 69 ± 8 years and 70 ± 8 years respectively; **Methods:** The SP-A and SP-D levels were measured on admission during acute exacerbation and in the day of discharge from hospital in remission of disease. We included a healthy control group. **Results:** In the healthy control group mean SP-A = 22.2 ± 16.3 ng / ml and mean SP-D = 90 ± 36.8 ng / ml . In our study group ,on admission we found mean SP-A levels 46.8 ± 35.2 ng / ml and SP-D 175 ± 99 ng / ml. In COPD Stage B mean SP-A was 33.78 ± 19.7 ng / ml, Stage C 40.7 ± 19.5 ng / ml and stage D 50.2 ± 39 ng / ml ($p = 0.0001$). Mean SP-D at Stage B was 168.3 ± 121 ng / ml, Stage C 160 ± 78 ng / ml, and Stage D 181 ± 102 ng / ml ($p = 0.0001$). On the last day (remission) mean SP-A 38 ± 23.5 ng/ml and mean SP-D 147 ± 91 ng / ml. In COPD Stage B mean SP-A was 42.7 ± 26.2 ng / ml, Stage C 33 ± 15.6 ng / ml and stage D 38.5 ± 25 ng / ml ($p = 0.003$). Mean SP-D at Stage B was 196 ± 157 ng / ml, Stage C 130 ± 53 ng / ml, and Stage D 137 ± 81 ng / ml ($p = 0.002$). Using ROC curve analysis we found that serum SP-A has higher sensitivity and better diagnostic accuracy for COPD: SP-A AUC 0.829 , 95% CI (0.745 - 0.912); $p < 0.001$. SP-D AUC 0.734 , 95% (0.603-0.803); $p = 0.001$. CRP AUC , 0.338 (0.234-0.442) $p = 0.007$. IL6 AUC 0.664 , 95% CI (0.562-0.766); $p = 0.006$. In exacerbation period smoking status has significant correlations with all biomarkers presented with the Spearman coefficient: SP-A ($R_s = 0.249$, $p = 0.002$); SP-D ($R_s = 0.264$ $p = 0.001$), IL6 ($R_s = 0.255$, $p = 0.002$) and CRP ($R_s = 0.231$, $p = 0.004$). In remission state smoking has significant positive correlation with SP-D ($R_s = 0.282$, $p = 0.002$) and SP-A ($R_s = 0.273$, $p = 0.003$). In both evaluations the mean values of SP-A and SP-D were significantly higher in smokers compared to nonsmokers ($p < 0.05$). **Conclusion:** SP-A and SP-D levels were higher in COPD patients compared to healthy control group. Their level were significantly higher AECOPD than in stable state of COPD and they correlated with the gravity of the disease. SP-A and SP-D levels reflect better the gravity of COPD. SP-A and SP-D levels are better related with smoking state and their levels are more increased in smokers .

Key words: COPD, acute exacerbation of COPD (AECOPD), SP-A and SP-D