



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION

PËR MBROJTJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

BIOMARKUESIT NË VLERËSIMIN E ACARIMEVE TË SPOK

Doktorante:

M. Sc. Juliana Gjerazi

Udhëheqës shkencor:

Prof. Dr. Jul Bushati

Tiranë, 2016

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION
I PARAQITUR NGA
M. Sc. Juliana GJERAZI
UDHËHEQUR NGA
Prof. Dr. Jul BUSHATI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

SPECIALITETI: PNEUMOLOGJI

TEMA:

BIOMARKUESIT NË VLERËSIMIN E ACARIMEVE TË SPOK

MBROHET ME DATË _____/_____/_____ PARA JURISË

1.Prof. Perlat Kapisyzi_____KRYETAR

2.Prof. Silvana Bala_____ANËTAR (OPONENT)

3.Prof. Evda Vevecka_____ANËTAR (OPONENT)

4.Prof. Adriana Babameto_____ANËTAR

5.Prof. Anyla Bullo_____ANËTAR

PARATHËNIE

Acarimet në SPOK janë shkak madhor i sëmundshmërisë dhe mortalitetit, që shoqërohen me dëmtim të cilësisë së jetës, rënie të funksionit pulmonar dhe konsum shumë të madh të burimeve të kujdesit shëndetsor. Njohja e hershme dhe adekuate e acarimit akut, si dhe trajtimi i individualizuar është i rëndësishëm për të minimizuar vdekshmërinë, morbiditetin dhe përkeqësimin e funksionit të mushkërive.

Raportimi i simptomave nga pacientët dhe interpretimi nga mjeku mund të priret drejt vështrimit subjektiv të paqëndrueshëm, duke sugjeruar nevojën e më tepër kriterëve objektive për aktivitetin e sëmundjes. Dallimi i variacionit të simptomave nga dita në ditë nga simptoma si pasojë e shfaqjes së acarimit mbetet sfidë klinike. Prandaj, përdorimi i parametrave laboratorike për të përmirësuar saktësinë diagnostike të AECOPD është një fushë me interes të vazhdueshëm.

Janë kryer dhe kryhen studime në lidhje me vlerën e markuesve biologjikë qarkullues të gjakut për diagnostikimin, vlerësimin e sëmundshmërisë, si dhe ecurisë së sëmundjes në pacientët me acarim të SPOK. Biomarkuesit pulmonarë janë diskutuar gjërësisht në SPOK, megjithatë gjetja e biomarkuesve në gjak, që lidhen me acarimet është me shume vlerë në përparimin klinik.

Biomarkuesi duhet të përmbushë disa kërkesa para se të mund të konsiderohen për përdorim klinik. Një biomarkues është e nevojshme më së shumti që të jetë lehtësisht i disponueshëm, i lehtë për tu matur dhe jo invasiv, që të jetë i lehtë dhe me përdorim të gjërë në mjedis klinik. Vendimi për të futur në përdorim apo refuzuar një test (në rastin tonë një biomarkues) duhet të bëhet pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë së testit. Kjo përfshin një analizë të saktë të aftësisë diagnostike, performancës, fizibilitetit dhe kosto-efektivitetit të biomarkuesit.

Patogjeneza dhe pasojat e SPOK janë komplekse dhe sistemike. Prandaj nuk është për t'u habitur, që një larmi e madhe e biomarkuesve, disa që reflektojnë ndryshimet kryesisht ekstrapulmonare, janë sugjeruar për aspekte dhe çështje të ndryshme në pacientët me AECOPD. Shumica e studimeve, të cilët sugjerojnë një biomarkues për diagnozën e AECOPD apo mbijetesën pas AECOPD, janë studime observuese. Çdo studim observues është i njëanshëm nga zgjedhja e "standardit të artë," dhe, për fat të keq, për një acarim të SPOK një "standard i artë" nuk ekziston në të vërtetë. Kështu, studimet vëzhguese mund të mbivlerësojnë vlerën diagnostike të një markuesi dhe janë përgjithësisht gjenerues të hipotezës. Në anën tjetër, studimet intervenuese, në të cilët terapia është e udhëhequr nga diapazoni cut-off i një biomarkuesi dhe janë vlerësuar parametrat e rezultateve, kanë potencial për të ofruar të dhëna klinike relevante.

Duke u nisur nga sa më sipër, rëndësia klinike e acarimit të SPOK dhe nevojës së vlerësimit objektiv laboratorik, morëm në studim vlerën diagnostikuese të markuesve sistematikë të tillë si CRP, IL6 dhe PARC/CC18, si dhe të strukturës qelizore në sputum dhe gjak. Ky mendojmë të jetë kontribut në mundësinë e vendosjes së kriterëve diagnostike objektive bazuar në parametra të matshëm në diagnozën e acarimeve të SPOK, gjë që është me rëndësi teorike dhe praktike të problemit. Nga ana e praktikës klinike do të ndikojë në kosto/efektivitetin, duke ndikuar në përmirësimin diagnostiko-terapeutik dhe rritjen e cilësisë së jetës së të sëmurit.

PËRMBLEDHJE

Diagnoza e AECOPD mbetet një diagnozë klinike. Raportimi i simptomave nga pacientët dhe interpretimi nga mjeku mund të priret drejt vështrimit subjektiv të paqëndrueshëm, duke sugjeruar nevojën e më tepër kriterëve objektive për aktivitetin e sëmundjes. Prandaj, përdorimi i parametrave laboratorike për të përmirësuar saktësinë diagnostike të AECOPD është një fushë me interes të vazhdueshëm. Dallimi i variacionit të simptomave nga dita në ditë, nga simptoma si pasojë e shfaqjes së acarimit, mbetet sfidë klinike. Prandaj, përdorimi i parametrave laboratorike për të përmirësuar saktësinë diagnostike të AECOPD është një fushë me interes të vazhdueshëm. Deri më tani, nuk ka asnjë biomarkues që të posedojë sensibilitetin dhe specifikitetin e lartë të nevojshëm për diagnozën e AECOPD. Gjatë acarimit të SPOK ka rritje të inflamacionit dhe ka ndryshime në profilin qelizor të sputumit dhe formulës leukocitare në gjak, si dhe rritje të markuesve të inflamacionit. Identifikimi më i mirë i këtyre ndryshimeve do të rrisë njohuritë tona dhe mundësinë e udhëzuesve në lidhje me terapinë.

Studimi ka vlerësuar aftësinë diagnostikuese të markuesve sistemike të tillë si CRP, IL6 dhe PARC/CC18, si dhe të strukturës qelizore në sputum dhe gjak në diagnozën e acarimit akut të SPOK. Punimi është një studim prospektiv. Janë përfshirë në studim 56 pacientë të paraqitur me SPOK stadi III dhe IV në gjëndje acarimi. Në bazë të një protokollit në pacientë me acarim të SPOK stadi III dhe IV janë mbledhur të dhëna anamnestike, të ekzaminimeve klinike dhe laboratorike. Është përcaktuar në kohën e paraqitjes për arsye të acarimit të SPOK dhe pas 21 ditëve CRP, IL 6, PARC/CCL18, përmbajtja qelizore e sputumit dhe gjakut.

Në AECOPD në sputum ka rezultuar rritje e nivelit të qelizave totale në 39(69.6%), makrofagëve -55(98.2%), neutrofileve – 51(91.1%), limfociteve – 37(66.1%), eozinofileve – 19(33.9%) dhe qelizave epiteliiale – 9(16.1%). Ndërsa pas 21 ditësh trajtimi kanë mbetur të rritur qelizat totale në 13(23.2%), makrofagët totalisht normal apo ulur, neutrofilet -13(23.2%), limfocitet -45(80%), eozinofilet -6(10.7%) dhe qeliza epiteliiale -26(46.1%). Në sputumin e pacientëve me acarim të SPOK sipas stratifikimit ka rezultuar sputum eozinofilik në 9(16.1%), neutrofilik -16(28.6%) dhe paucigranulocitik -31(55.4%). Numri i qelizave në sputum dhe struktura e tyre e shprehur në % në AECOPD ka ndryshime sinjifikante me rezultatet pas 21 ditësh ($P<0.0001$).

Leukocitoza mesatare fillestare në gjak ka qenë 11777 ± 5233 , pas 21 ditësh - 8593 ± 2630 ($P<0.0001$). Formula leukocitare (%) në AECOPD dhe pas 21 ditësh rezulton respektivisht: shkopinj- 6.63 ± 3.68 dhe 2.79 ± 2.51 ($P<0.0001$), neutrofile - 72.41 ± 12.38 dhe 60.68 ± 10.12 ($P<0.0001$), eozinofile - 2.1 ± 2.69 dhe 3.81 ± 3.49 ($P=0.0045$), bazofile - 0.21 ± 0.27 dhe 0.22 ± 0.28 ($P=0.8478$), monocite - 8.15 ± 4.53 dhe 7.49 ± 3.15 ($P=0.3727$), limfocite - 17.07 ± 8.80 dhe 27.62 ± 8.19 ($P<0.0001$). Nivel i rritur i leukocitociteve në gjak në AECOPD ka qenë në 35(62.5%), i shkopinjve – 26(46.4%), i neutrofileve – 28(50%), i eozinofileve – 7(12.5%), i bazofileve – 1(1.8%), i monociteve – 21(37.5%) dhe i limfociteve – 1(1.8%). Ndërsa pas 21 ditësh ka vazhduar i rritur niveli i leukociteve në 5(8.9%), i shkopinjve – 1(1.8%), i eozinofileve – 13(23%), i neutrofileve dhe i bazofileve – asnjë, i monociteve – 16(28.6%) dhe i limfociteve – 3(5.4%).

Nivelet fillestarë të markuesve rezultuan më të larta në konsultimin e parë të subjekteve për AECOPD dhe në mënyrë të konsiderueshme vërehet rënie pas 21 ditësh ($P < 0.0001$), përkatësisht: IL60 - $33.46 \text{ pg / ml} \pm 45.9$ (min 3.1 max 232,3), IL621 - $9.1 \text{ pg / ml} \pm 7.5$ (min 1.7 max 43.6); Parc / CCL-18 fillestar - $77 \text{ ng / ml} \pm 34.5$ (min 24.6 max 168,8), Parc / CCL-18 pas ditësh - $21 51.2 \text{ ng / ml} \pm 23,5$ (min 10.7 max 107.2); CRP0 - $43.1 \text{ mg / l} \pm 49.2$ (min 0.2 max 257), CRP21 - $11.2 \text{ mg / l} \pm 12$ (min 0.1 max 48).

Diagnoza e AECOPD mbështetet nga rritja e qelizave inflamatore në sputum si shprehje e inflamacionit bronkial dhe rritjes së inflamacionit sistematik, që demonstrohet në formulën leukocitare të gjakut. CRP, IL6 dhe PARC/CCL18 janë të dobishëm në vlerësimin e AECOPD. Gjithashtu këta tregues vlejné në ndjekjen e stabilizimit.

SHKURTIME FJALËSH

6MWTB – testi i ecjes 6-minutëshe
BAL - lavazh bronkoalveolar
BODE- **B**ody mass index, **a**irflow **O**bstruction, **D**yspnea and **E**xercise capacity
ADM - Adrenomedullin
AECOPD – Acute exacerbation of COPD
Acarim akut i SPOK
AIDS – sindroma e imunodeficiencës së fituar
ANP - Atrial natriuretic peptide
APR- protein e fazës akute
BDI/TDI - Baseline and Transition Dyspnea Index
BMI - Indeksi i masës trupore
BNP - Brain natriuretic peptide
CAT - COPD Assessment Test
cGMP - Cyclic guanosine monophosphate
COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPK - kreatininë-fosfokinazës
CRP - proteina C - reaktive
CRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire
ECOPD – acarim i SPOK
EKG - Elektrokardiograma
ESR – eritrosedimenti i gjakut
FEV1 – Volumi i ekspiracionit të sforcuar në sekondën e parë
FR –frekuenca respiratore
GOLD - Inisiativa globale për Sëmundjen Pulmonare Obstruktive Kronike
HRQL - cilësia e jetës që lidhet me gjëndjen shëndetësore
HRV - human rhinovirus
Human APP - Amyloid Beta A4 Protein ELISA Kit
ICS - kortikoidë inhalator
ICU - Njësia e kujdesit intensiv
IL6 – interleukina 6
LABA – Bronkodilatator β mimetike me veprim të zgjatur
BAL - lavazh bronkoalveolar
LDH - lakto dehidrogjenaza
MIP - Maximal Inspiratory Pressure
MRC - Modified Medical Research Council Scale for dyspnea
MR-proADM - mid-regional pro-adrenomedullin
MR-proANP - mid-regional pro-atrial natriuretic peptide
PaCO₂ - Presioni parcial i gazit karbonik në gjakun arterial
PaO₂ - Presioni parcial i oksigjenit në gjakun arterial
PARC/CC18 - Kemiokina pulmonare dhe e aktivizim-regullimit
PCR - Polymerase Chain Reaction
PCT - Prokalcitonina
PEF – Fluksi ekspirator i pikut
PRO - patient-reported outcome
NLR -raporti neutrofile/limfociteve

RSV – virusi sincicial respirator

RT – PCR - Reverse transcription polymerase chain reaction

SaO₂ - Saturimi i gjakut arterial me oksigjen

SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire

SP-D - Proteina surfactant D

SPOK - Sëmundja pulmonare obstruktive kronike

TLRs - receptorët Toll-like

TNF- α - faktori i nekrozës tumorale - α

TORCH - Toward a Revolution in the treatment of Chronic obstruction

(Drejt revolucionit në trajtimin e obstruksionit kronik)

PËRMBAJTJA

Pasqyra e lëndës

Parathënie

Përmbledhje

Shkurtime fjalësh

1. Hyrja

1.2 Të dhëna të përgjithshme të SPOK

1.3 Acarimi i SPOK

1.3.1 Karakteristika të acarimeve në SPOK

1.3.2 Standardizimi i vlerësimit të acarimit

1.3.2.1 Mënyra sipas të dhënave nga pacientët

1.3.2.2 Testet laboratorike

1.3.2.3 Parametrat për vlerësimin e gravitetit të riakutizimeve

1.3.2.4 Heterogjeniteti dhe fenotipet e acarimit

1.3.3 Shkaqet e acarimit të SPOK

1.3.4 Ndikimi ekonomik i acarimeve

1.3.5 Roli i antibiotikëve në acarimet akute

1.4 Biomarkuesit në acarimet e SPOK-ut

1.4.1 Koncepti i biomarkuesve

1.4.2 Ecuria në kohë e biomarkuesve

1.4.3 CRP

1.4.3.1 Biokimia dhe funksioni

1.4.3.2 Konsideratë laboratorike

1.4.3.3 Rëndësia klinike

1.4.4 Interleukin-6

1.4.4.1 Rëndësia klinike

1.4.5 PARC

1.4.5.1 Rëndësia klinike

1.4.6 Procalcitonin

1.4.7 Fibronektina

1.4.8 Proteina 10 e induktuar nga interferon- γ serik

- 1.4.9 Biomarkuesit e stresit kardiak në acarimet e SPOK
- 1.4.10 Copeptin
- 1.4.11 Peptidi natriuretik: Peptidi trunor natriuretik
- 1.4.12 Peptidi natriuretik atrial
- 1.4.13 Pro-adrenomedulina dhe Pro-endotelina
- 1.4.14 Leptina dhe adiponektina
- 1.4.15 Fibrinogjeni
- 1.4.16 Surfactant proteina D
- 1.4.17 Biomarkues që tregojnë për etiologjinë e AECOPD dhe biomarkues për orientimin e mjekimit
- 1.4.18 Biomarkuesit për vlerësimin e mbijetesës afatshkurtër dhe afatgjatë
- 1.5 Elementet qelizore në sputum dhe gjak në AECOPD
 - 1.5.1 Neutrofilet
 - 1.5.2 Eozinofilet
 - 1.5.3 Limfocitet
 - 1.5.4 Makrofagët
- 1.6 A ka një biomarker për acarimin bakterial të SPOK?
- 1.7 Teknikat e marrjes së mostrave për analizën e biomarkuesve
- 1.8 Sputumi i induktuar
- 1.9 Bronkoskopia dhe biopsia pulmonare
- 1.10 Fushat e kërkimit në të ardhmen
- 2 Materiali dhe metodika
 - 2.1 Qëllimi i studimit
 - 2.2 Objektivat specifike
 - 2.3 Materiale dhe metodat
- 3 Rezultatet
 - 3.1 Të dhëna të përgjithshme
 - 3.2 Të dhëna klinike
 - 3.3 Të dhëna të ekzaminimit të sputumit
 - 3.4 Të dhëna të ekzaminimit të gjakut
 - 3.5 Të dhëna mbi biomarkuesit

3.6 Të dhëna të ndërlidhjes të biomarkuesve dhe elementeve qelizore në sputum dhe gjak

3.7 Të dhëna të ndërlidhjes së biomarkuesit, të stadit të SPOK dhe elementeve qelizore në sputum e gjak.

4 Diskutim

4.1 Mbi të dhëna të përgjithshme

4.2 Mbi të dhëna klinike

4.3 Në lidhje me ekzaminimin e sputumit

4.4 Në lidhje me të dhëna të ekzaminimit të gjakut

4.5 Në lidhje me të dhëna mbi biomarkuesit

4.6 Mbi ndërlidhjen e biomarkuesve dhe elementëve qelizorë në sputum dhe gjak

4.7 Mbi ndërlidhjen e biomarkuesit, të stadit të SPOK dhe elementëve qelizore në sputum e gjak.

5 Përfundime

6 Rekomandime

7 Bibliografia

8 Aneks

Lista e tabelave

- Tab. 2.3.1 Karakteristikat e pacientëve në studim
- Tab. 2.3.2 Karakteristikat e pacientëve në lidhje me përdorimin e duhanit
- Tab. 2.3.3 Pacientët e klasifikuar sipas shkallës MRC të dispnesë
- Tab. 2.3.4 Pacientët sipas pikëzimit të shkallës MRC të dispnesë
- Tab. 3.1.1 Sëmundje shoqëruese të observuara në pacientët
- Tab. 3.1.2 Pacientët sipas sëmundjeve shoqëruese
- Tab. 3.2.1 Të dhëna mbi menaxhimin e pacientëve me SPOK para ngjarjes së acarimit
- Tab. 3.2.2 Të dhëna mbi menaxhimin e pacientëve me acarim të SPOK
- Tab. 3.3.1 Struktura qelizore në sputum në acarim dhe pas 21 ditësh
- Tab. 3.3.2 Niveli fillestar i qelizave në sputum në pacientët me acarim të SPOK
- Tab. 3.3.3 Stratifikimi sipas përmbajtjes qelizore në sputum
- Tab. 3.3.4 Niveli pas 21 ditë trajtimi i qelizave në sputum në pacientët me acarim të SPOK
- Tab. 3.3.5 Krahasimi i strukturës qelizore në sputum në acarim dhe pas 21 ditësh
- Tab. 3.4.1 Numri i leukociteve, i elementeve qelizore dhe % në formulën leukocitare në shfaqjen e acarimit dhe pas 21 ditësh
- Tab. 3.4.2 Krahasimi i formulës leukocitare në acarim dhe pas 21 ditësh
- Tab. 3.4.3 Krahasimi i % së elementeve leukocitare në acarim dhe pas 21 ditësh
- Tab. 3.4.4 Niveli fillestar i leukociteve në gjak në pacientët me acarim të SPOK
- Tab. 3.4.5 Niveli i leukociteve në gjak pas 21 ditë trajtimi në pacientët me acarim të SPOK
- Tab. 3.5.1 Vlera e markuesve fillestare (0) dhe pas 21 ditë (21) trajtimi të pacientëve me SPOK
- Tab. 3.5.2 Vlerësimi i inflamacionit sipas vlerave të CRP
- Tab. 3.5.3 Nivelet e IL6 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -7pg/ml)
- Tab. 3.5.4 Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -30ng/ml)
- Tab. 3.5.5 Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -60ng/ml)
- Tab. 3.6.1 Niveli CRP fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum
- Tab. 3.6.2 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum
- Tab. 3.6.3 Niveli IL6 fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum
- Tab. 3.6.4 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum
- Tab. 3.6.5 Niveli PARC fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 30 ng/ml)
- Tab. 3.6.6 Niveli PARC fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 60 ng/ml)
- Tab. 3.6.7 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 30 ng/ml)
- Tab. 3.6.8 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 60 ng/ml)
- Tab. 3.7.1 Krahasimi i strukturës qelizore në acarim sipas stadi të SPOK
- Tab. 3.7.2 Krahasimi i formulës leukocitare në acarim dhe sipas stadi të SPOK
- Tab. 3.7.3 Krahasimi i % elementeve leukocitarë në acarim sipas stadi të SPOK
- Tab. 3.7.4 Krahasimi i stratifikimit qelizor në sputum në acarim sipas stadi të SPOK
- Tab. 3.7.5 Niveli CRP fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD
- Tab. 3.7.6 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD
- Tab. 3.7.7 Niveli IL6 fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD
- Tab. 3.7.8 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD
- Tab. 3.7.9 Niveli PARC fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD (cut off- 30ng/ml)

Tab. 3.7.10 Niveli PARC fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD (cut off -60 ng/ml)
Tab. 3.7.11 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD
Tab. 3.7.12 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD
Tab. 3.7.13 Niveli CRP fillestar në lidhje me kategorinë SPOK
Tab. 3.7.14 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë SPOK
Tab. 3.7.15 Niveli IL6 fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD
Tab. 3.7.16 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD
Tab. 3.7.17 Niveli PARC fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD
Tab. 3.7.18 Niveli PARC fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD
Tab. 3.7.19 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD
Tab. 3.7.20 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Lista e figurave

Fig. 2.3.1 Pacientët sipas BMI (%)
Fig. 2.3.2 FVC në pacientët e studiuar (%)
Fig. 2.3.4 FEV1 në pacientët e studiuar
Fig. 2.3.5 Pacientët sipas stadi GOLD
Fig. 2.3.6 Stadi i SPOK në të sëmurët me acarim
Fig. 2.3.7 Pacientët sipas nivelit të SaO₂
Fig. 2.3.8 Pacientët sipas CAT
Fig. 2.3.9 Pacientët sipas shkallës MRC të dispnesë (%)
Fig. 2.3.10 Pacientët sipas frekuencës së hospitalizimeve (%)
Fig. 3.1.1 Pacientët sipas grupmohës (%)
Fig. 3.1.2 Pacientët sipas gjinisë
Fig. 3.1.3 Pacientët sipas origjinës
Fig. 3.1.4 Pacientët sipas profesionit (%)
Fig. 3.1.5 Sëmundjet shoqëruese në pacientët me acarim të SPOK (%)
Fig. 3.1.6 Pacientët sipas të dhënave për anamnezë familjare për SPOK (%)
Fig. 3.1.7 Të dhëna familjare për SPOK (%)
Fig. 3.1.8 Pacientët sipas përdorimit të duhanit
Fig. 3.1.9 Pacientët fumatorë sipas përdorimit grupçigare/ditë
Fig. 3.1.10 Pacientët fumatorë sipas kohës së përdorimit të duhanit (vite)
Fig. 3.1.11 Përdorimi i duhanit në paketa/vjet
Fig. 3.1.12 Të dhëna mbi përdorimin e duhanit
Fig. 3.1.12 Koha e ndërprerjes përdorimit të duhanit në ex-fumatorë
Fig. 3.1.13 Mënyra e ngrohjes familjare të pacientit
Fig. 3.1.14 Materialet djegëse të gatimit të pacientëve
Fig. 3.2.1 Simptomat e fillimit të sëmundjes
Fig. 3.2.2 Koha me kollë e pacientëve (vite/%)
Fig. 3.2.3 Koha me sputum e pacientëve (vite/%)
Fig. 3.2.4 Koha me dispne e pacientëve (vite/%)
Fig. 3.2.5 Koha e shfaqjes së simptomave (vite)
Fig. 3.2.6 Lloji i ekspektoratit në pacientët me acarim të SPOK
Fig. 3.2.7 Lloji i manifestimit të dispnesë (%)
Fig. 3.2.8 Manifestime klinike të acarimit (%)
Fig. 3.2.9 Nëntipi i acarimit (%)

Fig 3.2.10 Pacientët sipas numrit të acarimeve në vit (%)

Fig. 3.2.11 Pacientët sipas llojit të acarimit

Fig. 3.2.12 Pacientët sipas kohës së rikuperimit (%)

Fig.3.3.1 Struktura qelizore (%) në sputum në pacientët me acarim të SPOK

Fig. 3.3.2 Nr. i qelizave në sputum në fillim të acarimit dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.3.3 Struktura qelizore (%) e qelizave në sputum fillestarë dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.4.1 Struktura e formulës leukocitare të gjakut (%) fillestar dhe pas trajtimit

Fig. 3.4.2 Leukocitet në gjak fillimisht dhe pas 21 ditësh

Fig.3.4.3 Formula leukocitare fillimisht dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.4.4 Raporti neutrofil/limfocit në gjak fillestar dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.5.1 Vlera e CRP fillestarë (0) dhe pas 21 ditë trajtimi (21) (%)

Fig. 3.5.2 Nivelet e IL6 fillimisht dhe pas 21 ditë trajtimi

Fig. 3.5.3 Nivelet e PARC cut off 30 ng/ml fillimisht dhe pas 21 ditë trajtimi

Fig. 3.5.4 Nivelet e PARC cut off 60 ng/ml fillimisht dhe pas 21 ditë trajtimi

Fig. 3.5.5 Nivelet e markuesve fillestarë dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.6.1 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të CRP në lidhje me stratifikimin qelizor

Fig. 3.6.2 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e CRP0 (%)

Fig. 3.6.3 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet CRP21 (%)

Fig. 3.6.4 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të IL6 në lidhje me stratifikimin qelizor

Fig. 3.6.5 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e IL6 0 (%)

Fig. 3.6.6 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e IL6 21 (%)

Fig. 3.6.7 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të PARC në lidhje me stratifikimin qelizor

Fig. 3.6.8 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e PARC0 30 (%)

Fig. 3.6.9 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e PARC0 60 (%)

Fig. 3.6.10 Struktura qelizore e sputumit dhe niveli i PARC21 30 (%)

Fig. 3.6.11 Struktura qelizore e sputumit dhe nivelet e PARC21 60 (%)

Fig. 3.7.1 Nivelet e CRP0 në lidhje me stadin SPOK

Fig. 3.7.2 Nivelet e CRP21 në lidhje me stadin SPOK

Fig. 3.7.3 Nivelet e IL6 0 në lidhje me stadin e SPOK (%)

Fig. 3.7.4 Nivelet e IL6 21 në lidhje me stadin e SPOK

Fig. 3.7.5 Nivelet e PARC 0 në lidhje me stadin e SPOK

Fig. 3.7.6 Nivelet e PARC 0 në lidhje me stadin e SPOK

Fig. 3.7.7 Nivelet e PARC 21 në lidhje me stadin e SPOK

Fig.3.7.8 Nivelet e PARC 21 në lidhje me stadin e SPOK

Fig. 3.7.9 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të markuesve në lidhje me stadin e SPOK

Fig. 3.7.10 Nivelet e CRP0 në lidhje me kategoritë SPOK (%)

Fig. 3.7.11 Nivelet e CRP21 në lidhje me kategoritë SPOK

Fig. 3.7.12 Nivelet e IL60 në kategoritë SPOK

Fig. 3.7.13 Nivelet e IL6 21 në kategoritë SPOK

Fig. 3.7.14 Nivelet e PARC0 në lidhje me kategoritë SPOK (%)

Fig. 3.7.15 Nivelet e PARC0 60 në lidhje me kategoritë SPOK (%)

Fig. 3.7.16 Nivelet e PARC 21 në lidhje me kategoritë SPOK

Fig. 3.7.17 Nivelet e PARC21 60 në lidhje me kategoritë SPOK (%)

Fig. 3.7.18 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të markuesve në lidhje me kategorinë e SPOK

Fig. 3.7.19 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të CRP në lidhje me nëntipin e acarimit

Fig. 3.7.20 Nivelet fillestarë dhe pas 21 ditësh të IL6 në lidhje me nëntipin e acarimit

Fig. 3.7.21 Nivelet fillestare dhe pas 21 ditësh të PARC në lidhje me nëntipin e acarimit
Fig. 3.7.22 Nivelet fillestare të markuesve në lidhje me llojin e acarimit
Fig. 3.7.23 Nivelet fillestare të markuesve në lidhje me CAT

1 HYRJA

Mat, çfarë është e matshme dhe
bëj të matshëm atë, që nuk është.
Galileo Galilei (1564–1642)

Ai që nuk ka bërë asnjë gabim, nuk ka
provuar asgjë të re.
Albert Einstein

Gjatë ecurisë natyrore të SPOK, shumica e pacientëve zhvillojnë episode akute përkeqësimi të simptomave, që dallojnë nga variacionet e simptomave nga dita-në-ditë dhe mund të kërkojnë ndryshime në terapi. Këto episode janë quajtur acarime. Ndryshimi në simptomat është përdorur për të përcaktuar acarimin klinikisht (1), ndërsa ndryshimi në terapi (zakonisht kortikosteroide apo antibiotikë) është përdorur për të përcaktuar si acarim "në mënyrë operative" në studimet klinike ose të dhënat nga databazë (2, 3).

Acarimet në SPOK janë një shkak madhor i sëmundshmërisë dhe mortalitetit, që shoqërohen me dëmtim të cilësisë së jetës, rënie të funksionit pulmonar dhe konsum shumë të madh të burimeve të kujdesit shëndetësor. Njohja e hershme dhe adekuate e acarimit akut, si dhe një trajtim i individualizuar është i rëndësishëm për të minimizuar vdekshmërinë, morbiditetin dhe përkeqësimin e funksionit të mushkërive. Raportimi i simptomave nga pacientët dhe interpretimi nga mjeku mund të priret drejt vështrimit subjektiv të paqëndrueshëm, duke sugjeruar nevojën e më tepër kritereve objektive për aktivitetin e sëmundjes. Biomarkuesit pulmonarë janë diskutuar gjërësisht në SPOK, megjithatë gjetja e biomarkuesve në gjak, që lidhen me acarimet është përparim klinik me shumë vlerë. (4)

Megjithatë, definicionet disi të "lirshme" të acarimit kanë bërë të vështirë të kuantifikohen dhe të karakterizohen episodet. (5) Në mënyrë të qartë, në lidhje me këtë çështje, do të përfitohej dobishëm nga aplikimi i biomarkuesve të ngjashëm me përdorimin e Troponin-T në infarktin e miokardit, por për shkak të heterogjenitetit të acarimeve një biomarkues i përgjithshëm, që të aplikohet për të gjithë acarimet, nuk ka gjasa të ekzistojë. Ndoshta një kombinim i biomarkuesve më pak specifikë mund të japë disa njohuri dhe të ndihmojë për të orientuar në këtë fushë, ashtu si kombinimi i kreatininë-fosfokinazës (CPK) dhe laktik dehidrogjenazës (LDH) siç aplikohen për infarktin e miokardit, përpara se të aplikohet troponina.

Njohja e fenotipit të sëmundjeve të rrugëve bronkiale është i rëndësishëm për aplikimin e terapive të reja në drejtim të mekanizmave bazë të veçantë biologjike. Biomarkuesit janë tregues të proceseve biologjike ose patogjenetike, që maten objektivisht. Në sëmundjet e rrugëve bronkiale, biomarkuesi në mënyrë ideale duhet të japë informacion parashikues në lidhje me diagnozën, mekanizmave të sëmundjes, fenotipit, reagimit ndaj trajtimit dhe prognozës apo riskut në të ardhmen.(6)

Dallimi i variacionit të simptomave nga dita në ditë nga acarimi mbetet sfidë klinike. Prandaj, përdorimi i parametrave laboratorike për të përmirësuar saktësinë diagnostike të AECOPD është një fushë me interes të vazhdueshëm. Janë bërë studime në lidhje me vlerën e markuesve biologjike qarkullues të gjakut për diagnostikimin, vlerësimin e sëmundshmërisë, si dhe ecurisë së sëmundjes në pacientët me acarimin të SPOK.(4)

1.2 Të dhëna të përgjithshme të SPOK

Sëmundja kronike obstruktive e mushkërive (SPOK) është një nga problemet më të mëdha të shëndetit publik në të gjithë botën. Pavarësisht nga barra në rritje e SPOK në botë, ajo shpesh është sëmundje e lënë pas dore. SPOK është shkak kryesor i vdekshmërisë dhe paaftësisë në të gjithë botën. Mesatarisht rreth 5–15% e të rriturve në vendet e industrializuara kanë SPOK të përcaktuar nga spirometria.

Sëmundja kronike obstruktive e mushkërive është çrregullim kronik i frymëmarrjes që karakterizohet zakonisht nga kufizimi progresiv dhe jo plotësisht i kthyeshem i fluksit të ajrit. Është një nga shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë në të gjithë botën dhe barra e sëmundjes po rritet.

Është e njohur se SPOK është gjendje heterogjene, e karakterizuar nga tipare të ndryshme dhe gjerësisht të pavarura patofiziologjike në mushkëri dhe një numër i madh i manifestimeve ekstra-pulmonare dhe sëmundjeve komorbide që duket se bashkë-ndodhin në modelet specifike.

Megjithëse diagnoza e SPOK ende bazohet në modelin obstruktiv gjatë spirometrisë, Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) pjesërisht e mori parasysh këtë heterogjenitet duke prezantuar një klasifikim të sëmundjes bazuar në simptomat dhe rrezikun e ardhshëm (330) dhe ne qasjen me precizie dhe të shkallëzuar në lidhje me farmakoterapinë në SPOK. Megjithatë, stratifikimi i pacientëve SPOK në kuadrate nuk mundëson mjekësi të saktësisë në shkallë të plotë, në të cilën trajtimet drejtohen për nevojat e pacientëve individualë në bazë të karakteristikave gjenetike, biomarkuese, fenotipike ose psikosociale që dallojnë pacientët e SPOK me prezantime të ngjashme klinike nga njëri tjetri (331). Si hap i ardhshëm, u prezantua koncepti 'tipare të trajtueshme', i përbërë nga identifikimi i attributeve të trajtueshme të rrugëve të frymëmarrjes dhe jo të rrugëve të frymëmarrjes në pacientët me SPOK dhe trajtimin e njëpasnjëshëm të tyre.(332) Natyrisht, lista e tipareve të trajtueshme është e kufizuar nga njohuritë e tanishme dhe do të zgjerohet pasi të bëhen të disponueshme trajtimet më në shënjestër. Në të vërtetë, gjatë dekadës së fundit, opsionet e trajtimit për pacientët me SPOK janë zgjeruar në masë të madhe me futjen e terapive të reja farmakologjike dhe aplikimin e terapive ekzistuese në fenotipet specifike të sëmundjes. Gjithashtu, propozohen kritere të indikimit dhe përjashtimit për përshtatshmërinë për trajtimin e tipareve të ndryshme në SPOK, duke përcaktuar se cilet pacientë kanë më shumë gjasa të kenë përgjigje nga trajtimi. Megjithatë, kriteret diagnostike për mungesën e përgjigjes ose për gjasat e larta të efekteve anësore janë gjithashtu pjesë e mjekësisë precize, por shpesh anashkalohen. Për shembull, pirja aktualisht e duhanit konsiderohet si një parashikues i mos reagimit ndaj azitromicines në drejtim të reduktimit të acarimit (333); eosinofilet e ulët në gjak (<100 qeliza / μ l) është njohur gjithnjë e më shumë si një biomarkues për reagim të dobët ndaj ICS në lidhje me parandalimin e acarimeve (334); shkalla e pamjaftueshme e hiperinflacionit dhe prania e ventilimit kolateral janë parashikuesit e mos përgjigjes ndaj reduktimit bronkoskopikisht të vëllimit të mushkërive në emfizemë të rëndë (335); terapia afatgjatë me oksigjen nuk siguron përfitime në pacientët SPOK pa hipoksemi të rënda në qetesi (336). Pas observimit të gjerë klinik të pacientit individual, zbatimi i këtyre dhe kriterëve të tjera të përzgjedhja do të çojë në menaxhim më të saktë të SPOK, megjithëse duhet të kuptohet se përcaktimi i këtyre kriterëve nuk nënkupton përgjigje pozitive të trajtimit dhe mungesën e efekteve anësore për atë individ. Gjithashtu, nga këndvështrimi i pacientëve, zbatimi strikt i listës së kriterëve diagnostikuese mund të ketë efekt të kundërt me qasjen e personalizuar, kur pacienti refuzohet nga ndërhyrjet potencialisht të dobishme.

Pacientët zakonisht kanë simptoma të bronkitit dhe emfizemës kronike, por triada klasike gjithashtu përfshin astmën ose kombinimin e tyre.

cilësisë së jetës lidhur me shëndetin në pacientët me SPOK dhe gjithashtu me shpejtësinë dhe gravitetin e progresionit të sëmundjes. Acarimet përcaktohen nga një përkeqësim i papritur i simptomave dhe mund të jenë të rrezikshme për jetën. Megjithatë, nëse trajtohen në mënyrë të përshtatshme, pacientët mund të kthehen në gjëndjen e mëparshme fillesatare të acarimit, si në lidhje me simptomat ashtu dhe me treguesit fiziologjikë. (7)

Sëmundjet obstruktive të mushkërive, veçanërisht sëmundja kronike obstruktive e mushkërive (SPOK), janë një nga shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë në vendet e zhvilluara. Është vlerësuar se më shumë se 15 milionë persona në Shtetet e Bashkuara vuajnë nga SPOK dhe më shumë se 12 milionë nga bronkiti kronik. (8) Për më tepër, numri i individëve të prekur është rritur gjatë dekadave të fundit. Shkalla e vdekshmërisë e përshtatur sipas moshës nga SPOK është dyfishuar në vitet 1970-2002 në Shtetet e Bashkuara, ndërsa shifrat nga ictus dhe sëmundje të zemrës janë ulur respektivisht me 63 % dhe 52 %. (9)

Duke pasur parasysh prevalencën e lartë dhe ecurinë kronike dhe progresive të SPOK-ut, është e lehtë për të kuptuar se kjo sëmundje përfaqëson një barrë të lartë shoqërore dhe ekonomike. Acarimet, veçanërisht më të rëndat, që kërkojnë shtrim në spital, janë shkaku kryesor i barrës ekonomike të gjeneruar nga këta pacientë. (10) Një pjesë e konsiderueshme e hospitalizimeve rrjedhin nga dështimi i trajtimit ambulator të acarimit. Studime të ndryshme vazhdimisht kanë venë në dukje një numër dështimesh të trajtimit ambulator në acarimet që variojnë nga 15% në 26%. (11, 12) Recidivat pas trajtimit fillestar për acarimet akute mund të çojnë në zgjatje të paaftësisë, dëmtim në cilësinë e jetës që lidhet me gjëndjen shëndetësore (HRQL) dhe rritjen e kostove (13).

Udhëzimet e kaluara të SPOK kanë qenë pesimiste, duke treguar se procesi i sëmundjes është i pakthyeshëm dhe se terapia ka pak për të ofruar. Megjithatë, një pikëpamje më optimiste ka ardhur duke u pranuar gjerësisht. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) përcakton SPOK si sëmundje e karakterizuar nga kufizimi i fluksit të ajrit që nuk është plotësisht eversibel, zakonisht është progresiv dhe shoqërohet me përgjigje jo normale inflamatore të mushkërive për grimcat ose gazrat e dëmshme të thithura. (337) Medikamentet për os dhe inhalim përdoren për pacientët me SPOK stabil për të reduktuar dispneë, për të përmirësuar tolerancën ushtrimore dhe për të parandaluar komplikimet. Shumica e medikamenteve të përdorura në trajtimin e SPOK drejtohen në mekanizmat potencialisht të kthyeshëm të kufizimit të fluksit të ajrit.

Patofiziologjia

Ndryshimet patologjike në SPOK ndodhin në rrugët e mëdha (qendrore) frymëmarrjes, në bronkiotet e vogla (periferike) dhe në parenkimën e mushkërive. Shumica e rasteve të SPOK janë rezultat i ekspozimit ndaj stimujve të dëmshëm, më së shpeshti tymi i cigareve. Përgjigja inflamatore normale është e shtuar tek personat që janë të prirur për zhvillimin e SPOK. Mekanizmat patogjenike nuk janë të qarta, por ka shumë të ngjarë të jenë të ndryshme. Numri i rritur i leukociteve të aktivizuara polimorfonukleare dhe makrofagëve çlirojnë elastazën në sasi që nuk mund të kundërbalancohet në mënyrë efektive nga antiproteaza, duke rezultuar në destruksion të indit të mushkërive.

Demtuesi kryesor është zbuluar të jete elastaza e leukociteve, me rol sinergjik të proteinaze-3 dhe metaloproteinazat e matricës me origjinë nga makrofaget (MMP), proteinazat cysteine dhe aktivizuesi i plazmogjenit. Përveç kësaj, stresi oksidativ i rritur i shkaktuar nga radikalët e lirë në

tymin e cigareve, oksiduesit e lëshuar nga fagocitet dhe leukocitet polimorfonukleare mund të çojnë në apoptozë ose nekrozë të qelizave të ekspozuara. Mekanizmat e plakjes dhe mekanizmat autoimune të përshpejtuar janë propozuar gjithashtu si rol në patogjenezën e SPOK. (338, 339) Tymi i duhanit shkakton influks të neutrofileve, i cili kërkohet për sekretimin e MMP-ve; kjo sugjeron, që neutrofilet dhe makrofaget janë në mekanizmin për zhvillimin e emfizemës. Studimet kanë treguar gjithashtu se, përveç makrofagëve, limfocitet T, veçanërisht CD8 +, luajnë rol të rëndësishëm në patogjenezën e kufizimit të fluksit të ajrit të induktuar nga pirja e duhanit. Për të mbështetur më tej hipotezën e inflamacionit vlen konstatimi i inflamacionit alveolar në mostrat kirurgjikale nga pacientët pa SPOK kundrejt pacientëve me emfizemë të lehte ose të rëndë. Provat në rritje mbështesin konceptin se crregullimi i apoptozës dhe pastrimi defektuoz i qelizave apoptotike nga makrofagët luajnë rol të rëndësishëm në inflamimin e rrugëve të frymëmarrjes, veçanërisht në emfizemë. (340)

Destruksioni emfizematoz dhe inflamacioni i rrugeve të vogla ajrore shpesh gjenden në kombinim në pacientët individualë. Kur emfizema është e moderuar ose e rëndë, mekanizmi dominant i kufizimit të fluksit të ajrit është rënja e e forcave të tërheqjes elastike, në vend të sëmundjes bronkiale. Në të kundërt, kur emfizema është e lehtë, anomalitë bronkiolare janë përgjegjëse për pjesën më të madhe të deficitit në funksionin e mushkërive. Megjithëse pengimi i fluksit të ajrit në emfizemë është shpesh i pakthyesëm, bronkokonstriksioni për shkak të inflamacionit përbën diçka reversibilitet. Kufizimi i fluksit të ajrit nuk është mekanizmi i vetëm patofiziologjik me të cilin ndodhin simptomat.

Vëllimet e mushkërive, veçanërisht hiperinflacioni dinamik, gjithashtu kanë treguar se luajnë rol vendimtar në zhvillimin e dispnëse të perceptuar gjatë efortit. Në të vërtetë, përmirësimi i kapacitetit ushtrimor që vjen nga disa modalitete të trajtimit, duke përfshirë bronkodilatatorët, terapinë me oksigjen, kirurgjinë e zvogëlimit të vëllimit të mushkërive (LVRS) dhe manovrat në rehabilitimin pulmonar, ka më shumë gjasa për shkak të frenimit të hiperinflacionit dinamik sesa nga përmirësimi i shkallës së obstruksionit bronkial. Përveç kësaj, hiperinflacioni (i përcaktuar si raport i kapacitetit frymëmarrës ndaj kapacitetit total të mushkërive [IC/TLC]) është treguar të parashikojë mbijetesën më të mirë sesa FEV1.(340)

Shkaku kryesor i SPOK është ekspozimi ndaj tymit të duhanit. Në përgjithësi, pirja e duhanit përbën rreth 90% të riskut të COPD.

Pirja e duhanit nxit makrofaget për të çliruar faktorët kimiotaktik neutrofilik dhe elastasen, të cilat çojnë në detruksion të indeve. SPOK klinikisht sinjifikant zhvillohet në 15% të duhanpirësve, ndonëse ky numër besohet të jetë i nënvlerësuar. Moshë e fillimit të pirjes së duhanit, numri i përgjithshëm i paketave dhe statusi aktual i pirjes së duhanit parashikojnë vdekshmërinë e SPOK.

Individet që pijnë duhan kanë rritje të rënies vjetore të FEV1: rënia normale fiziologjike në FEV1 vlerësohet të jetë 20-30 ml/vit, por shkalla e rënies në pacientët me SPOK është përgjithësisht 60 ml/vit ose më e madhe.

Fumacioni pasiv ose tymi i duhanit mjedisor, rrit rrezikun e infeksioneve të frymëmarrjes, shton simptomat e astmës dhe shkakton reduktim të funksionit të mushkërive.

Një studim arriti në përfundimin se devijimi i funksionit të mushkërive dhe ndryshimet strukturore të mushkërive janë të pranishme tek njerëzit që pijnë duhan para se shenjat klinike të obstruksionit bronkial t'i zbulojnë ato. (341) Këto ndryshime mund të zbulohen me bodyplethizmografi dhe matjen e kapacitetit të difuzionit.

SPOK ndodh në individë të cilët kurrë nuk kanë pirë duhan. Edhe pse roli i ndotjes së ajrit në etiologjinë e SPOK është i paqartë, efekti është i vogël kur krahasohet me atë të pirjes së duhanit. Në vendet në zhvillim, përdorimi i lëndëve djegëse të biomasës me gatimin dhe ngrohjen e brendëshme ka të ngjarë të jetë kontribues i madh në prevalencën botërore të SPOK. Ekspozimi afatgjatë ndaj ndotjes së ajrit që lidhet me trafikun mund të jetë një faktor në SPOK në pacientët me diabet dhe astmë. (342)

Hiperreaktiviteti i rrugëve të frymëmarrjes (dmth hipoteza holandeze) përcakton që pacientët të cilët kanë hiperreaktivitet jo-spezifk të rrugëve ajrore dhe që pijnë duhan janë në rrezik të rritur të zhvillimit të SPOK me rënie të përshpejtuar të funksionit të mushkërive. Hiperreaktiviteti jo specifk i rrugëve të frymëmarrjes është i lidhur në mënyrë invers me FEV1 dhe mund të parashikojë një rënie në funksionin e mushkërive.

Të dhënat lidhur me rolin e mundshëm të hiperreagibilitetit të rrugëve të frymëmarrjes si një faktor rreziku për zhvillimin e SPOK në individë që pijnë duhan janë të paqarta. Megjithatë, është e rëndësishme të theksohet se 60% demonstrojnë hiperreagibilitetin bronkial. (343) Për më tepër, hiperreaktiviteti bronkial mund të rezultojë nga inflamacion i rrugëve të frymëmarrjes të vërejtura me zhvillimin e bronkitit kronik të lidhur me pirjen e duhanit. Kjo mund të kontribuojë në rimodelimin e rrugëve ajrore, duke çuar në obstruksion fiks, siç shihet tek personat me SPOK.

Deficiti i Alfa1-antitripsines

Alpha1-antitrypsin (AAT) është glikoprotein në familjen e frenuesve të proteazës, që është sintetizuar në mëlçi dhe është e sekretuar në qarkullimin e gjakut. Qëllimi kryesor i kësaj proteine 394-amino acidesh, një zinxhirëshe, është neutralizimi i elastazës neutrofilike në intersticiumin e mushkërive dhe për të mbrojtur parenkimën e mushkërive nga prishja elastolitike. Mungesa e rëndë e AAT-së predispozon në elastolizën me pasoja klinike të fillimit të hershëm të emfizemës panacinare.

Mungesa e AAT është faktori i vetëm i njohur gjenetik i rrezikut për zhvillimin e SPOK dhe llogaritet për më pak se 1% të të gjitha rasteve në Shtetet e Bashkuara. Mungesa e rëndë e AAT çon në emfizemë të parakohshme në një moshë mesatare prej 53 vjeç për jo fumatore dhe 40 vjeç për duhanpirësit.

Janë identifikuar pothuajse 24 variante të molekulës AAT dhe të gjitha janë trashëguar si alele kodominante. Aleli më i zakonshëm M (PiM) mund të gjendet në 90% të njerëzve dhe fenotipet homozigot (PiMM) prodhojnë nivele serumi brenda intervalit të referencës. Homozigota PiZZ është gjendja më e zakonshme e deficitit dhe përbën 95% të individëve në kategorinë deficitare.

Përdorimi intravenoz i drogës

Emfizema ndodh në rreth 2% të personave që përdorin droga intravenoze (IV). Kjo i atribuohet dëmtimit të enëve të gjakut pulmonar që rezulton nga permbajtësi i patretshëm (p.sh., miell misri, fibra pambuku, celulozë, talk) që përmban metadoni ose metilfenidati.

Cistet buloze që konstatohen në lidhje me përdorimin të kokainës iv ose heroinës ndodhin kryesisht në lobet e sipërme. Në të kundërt, injeksione me metadon dhe metilfenidate lidhen me emfizemën bazilare dhe panacinare.

Sindromet e imunodeficiences

Infeksioni HIV të njeriut është zbuluar të jetë një faktor i pavarur i rrezikut për SPOK edhe pas kontrollimit të variablave konfonduese, të tilla si pirja e duhanit, përdorimi i drogës iv, raca dhe

mosha. Dëmtimi buloz apikal dhe kortikal i mushkërive ndodh në pacientët të cilët kanë sindromë të deficitit autoimune dhe infeksionit *Pneumocystis carinii*. Pneumatocelele reversibile janë vërejtur në 10-20% të pacientëve me këtë infeksion.

Sindroma e vaskulitit

Sëmundja e urtikaries së vaskulitit hipokomplementemik (HVUS) mund të shoqërohet me sëmundje obstruktive të mushkërive. Shfaqje të tjera përfshijnë angioedemë, artritin jo deformans, sinuzit, konjuktivit dhe perikardit.

Çrregullime të indit konjuktiv

Cutis laxa është çrregullim i elastinës që karakterizohet më së shumti nga paraqitja e plakjes së parakohshme. Sëmundja zakonisht është e lindur, me forma të ndryshme të trashëgimisë (dmth., dominues, recesiv). Emfizema e parakohshme është përshkruar në bashkëpunim me cutis laxa që në fillim të periudhës neonatale ose fëmëni. Patogjeneza e këtij çrregullimi përfshin defekt në sintezën e elastinit ose tropoelastinës.

Sindroma Marfan është një sëmundje autosomale dominante e trashëguar e kolagenit të tipit I karakterizuar nga gjatësia jonormale e ekstremiteteve, subluksacione të lens dhe anomali kardiovaskulare. Anomalitë pulmonare, përfshirë emfizemën, janë përshkruar në rreth 10% të pacientëve.

Sindroma Ehlers-Danlos i referohet një grupi të çrregullimeve të trashëguara të indit lidhor me manifestime që përfshijnë hiperekstensibilitet të lëkurës dhe artikulacioneve dhe pseudotumore; ajo gjithashtu është shoqëruar me një prevalencë më të lartë të SPOK.

Sëmundja Salla

Sëmundja Salla është një çrregullim i depozitimit autosomale recesive e përshkruar në Skandinavi; sëmundja karakterizohet nga akumulimi intraliosomal i acidit sialik në inde të ndryshme. Manifestimet më të rëndësishme klinike janë vonesa e rëndë mendore, ataksi, dhe nistagmus. Emfizema e parakohshme është përshkruar dhe me gjasa është dytësore për pasojë të aktivitetit inhibitor të dëmtuar të trypsinës së serumit.

The National Health Interview Survey raporton prevalencën e emfizemës në 18 raste për 1000 persona dhe bronkitit kronik në 34 raste për 1000 persona. (344) Ndërsa shpeshtësia e emfizemës ka qëndruar kryesisht e pandryshuar që nga viti 2000, shpeshtësia e bronkitit kronik ka rënë. Një tjetër studim vlerëson një prevalencë prej 10.1% në Shtetet e Bashkuara. (345) Megjithatë, prevalenca e saktë e SPOK besohet të jetë nënvlerësuar. Kjo është kryesisht për shkak të faktit se ajo është sëmundje e nën diagnostikuar (dhe e nënvlerësuar), sepse shumica e pacientëve nuk paraqiten për kujdes mjekësor derisa sëmundja të jetë në një fazë të vonshme. Në anën tjetër, Hannover, Gjermani, ka prevalencën më të ulët, 8.6% për burrat dhe 3.7% për femrat. Dallimet mund të shpjegohen pjesërisht nga ndryshimet lokale dhe gjinia në prevalencën e pirjes së duhanit. Këto raporte gjerësisht besohet të jenë nënvlerësuar për shkak se SPOK dihet se është nën diagnostikuar dhe nëntrajtuar. Përveç kësaj, prevalenca në gratë besohet të jetë në rritje.

Megjithëse shpeshtesite aktuale te SPOK në meshkuj janë më të larta se në gratë, shpeshtesia në gratë është rritur. SPOK ndodh kryesisht në individë më të vjetër se moshë 40 vjeç.

Sëmundja e rëndë, e hershme, me gjasë paraqet një gjenotip të dallueshëm dhe zakonisht shihet tek femrat dhe ata me histori familjare të nënave të SPOK. (346) Një studim nga Mintz et al vlerësoi prevalencën e SPOK të pidentifikuar. (347) Përdorimi i pyetësorit të funksionit të mushkërive (Lung Function Questionnaire -LFQ) dhe rezultateve të spirometrisë, studimi përcaktoi se rreth 1 në 5 pacientë (21%) të moshës 30 vjeç ose më të rritur me anamneze të pirjes së duhanit për 10 vjet ka gjasa të ketë SPOK.

Ndërkombëtarisht, shkalla e përgjithshme e vdekshmërisë nga SPOK ndryshon dukshëm, nga më shumë se 400 vdekje për 100,000 meshkuj të moshës 65-74 vjeç në Rumani, në më pak se 100 vdekje për 100,000 banorë në Japoni.

FEV1 është përdorur për të parashikuar rezultatin në SPOK deri sa të identifikohen faktorë të tjerë për të luajtur rol në përcaktimin e rezultateve të pacientëve të SPOK. Këto zbulime kanë rezultuar në krijimin e indeksit shumëdimensional BODE (indeksi i masës trupore, obstruksioni [FEV1], dispnea [Medical Research Council dyspnea scale e modifikuar], dhe kapaciteti ushtrimor [6MWD]). (348). Ky indeks u zhvillua për të vlerësuar rrezikun e vdekjes ose shtrimin në spital të një individi.

Prognoza bazohet në një sistem pikësh, me të cilin të katër faktorët përdoren për të përcaktuar rezultatin, si më poshtë:

- Indeksi i masës trupore: më i madh se 21 = 0 pikë; më pak se 21 = 1 pikë
- FEV1 (% teorike postbronkodilatore): më e madhe se 65% = 0 pikë; 50-64% = 1 pikë; 36-49% = 2 pikë; më pak se 35% = 3 pikë
- Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale: MMRC 0 = dispneike në effort të fuqishëm (0 pikë); MMRC 1 = dispneik në ecje në një kodër të lehtë (0 pikë); MMRC 2 = dispneik në ecje në terren të sheshtë, duhet të ndalet herë pas here për shkak të mungesës së frymëmarrjes (1 pikë); MMRC 3 = dispneik pas ecjes 100 metra ose disa minuta (2 pikë); MMRC 4 = nuk mund të largohet nga shtëpia; dispneik duke kryer aktivitetet jetësore të përditshme (3 pikë)
- Distanca në këmbë prej gjashtë minutash: më e madhe se 350 metra = 0 pikë; 250-349 metra = 1 pikë; 150-249 metra = 2 pikë; më pak se 149 metra = 3 pikë

Mbijetesa e përafërt 4-vjeçare e bazuar në sistemin e pikeve të mësipërme është si më poshtë:

- 0-2 pikë = 80%
- 3-4 pika = 67%
- 5-6 pikë = 57%
- 7-10 pikë = 18%

Përdorimi i një sistemi klinik të vlerësimit përforcon faktin se përcaktuesit e prognozës në SPOK mbeten shumëfaktoriale. Waschki et al argumentuan se vlerësimet objektive të aktivitetit fizik, duke përfshirë rezultatet e provës me këmbë në 6 minuta, janë më të mira për të parashikuar vdekshmërinë. (349) Megjithatë, faktorë të tjerë socioekonomikë gjithashtu mund të luajnë rol në prognozën e SPOK; për shembull, një studim retrospektiv i kohortës theksoi rrezik në rritje të vdekshmërisë së lidhur me SPOK në pacientët që banojnë në zona të izoluara rurale. (350)

Shumica e pacientëve me sëmundje kronike obstruktive pulmonare (SPOK) kërkojnë me vonesë kujdes mjekësor të sëmundjes. Pacientët shpesh injorojnë simptomat sepse ato fillojnë gradualisht dhe përparojnë gjatë viteve. Pacientët shpesh modifikojnë stilin e tyre të jetesës për të minimizuar dispnenë dhe injorojnë kollën dhe prodhimin e sputumit. Me pyetje retroaktive, mund të nxirret anamnezë shumëvjeçare.

Pacientët zakonisht paraqesin kombinim të shenjave dhe simptomave të bronkitit kronik, emfizemës dhe sëmundjes reaktive të rrugëve të frymëmarrjes. Këto përfshijnë kollën, përkeqësimin e dispnese, intolerancën progresive ushtrimore, prodhimin e sputumit dhe ndryshimin e gjendjes mendore.

Simptomat përfshijnë si në vijim:

- Kollë produktive ose sëmundje e akute respiratore
- Dispne
- Wheezing

Manifestimet sistemike (zvogëlimi i masës jo dhjamore, dëmtim në funksionimin e muskujve sistematik, osteoporoza, anemia, depresioni, hipertensioni pulmonar, cor pulmonale, dekompenzim i zemrës së majtë

Kolla produktive ose sëmundje akute respiratore është e zakonshme. Kolla zakonisht është më e rëndë në mëngjes dhe prodhon një sasi të vogël të sputumit pa ngjyrë.

Dispnea është simptoma më e rëndësishme, por zakonisht nuk ndodh deri në dekadën e gjashtë të jetës (edhe pse mund të ndodhë shumë më herët). Deri në kohën që FEV1 ka rënë në 50% të teorikut, pacienti zakonisht është pa dispne me efort minimal. FEV1 është variabli më i zakonshëm që përdoret për të klasifikuar gravitetin e SPOK, ndonëse nuk është parashikuesi më i mirë i vdekshmërisë. Wheezing mund të ndodhë në disa pacientë, veçanërisht gjatë ngarkesës fizike dhe acarimit.

Me përparimin e sëmundjes, intervalet në mes të përkeqësimeve akute bëhen më të shkurtra dhe çdo përkeqësim mund të jetë më i rëndë. Shkalla e përkeqësimeve të SPOK duket të pasqyrojë fenotip independent të ndjeshmërisë. (316)

SPOK dihet të jetë sëmundje me manifestime sistemike dhe kuantifikimi i këtyre manifestimeve ka provuar të jetë parashikues më i mirë i vdekshmërisë sesa vetëm funksioni i mushkërive.

Shumë pacientë me SPOK mund të kenë ulur masën jo dhjamore, dëmtim të funksionit të muskujve sistematik, osteoporozën, aneminë, depresionin, hipertensionin pulmonar, cor pulmonale dhe madje dekompenzimin e zemrës së majtë. Depresioni nuk është i pazakontë në subjektet me SPOK. (351)

Disa dallime të rëndësishme klinike dhe anamnestike mund të ndihmojnë në dallimin midis tipave të SPOK. Gjetjet klasike për pacientët me bronkit kronik përfshijnë kollën produktive me progresion gradual në dispne intermitente; infeksione pulmonare të shpeshta dhe periodike; dhe insuficiencë progresive kardiake/respiratore me edemë dhe shtim në peshë. Të gjeturat klasike për pacientët me emfizemë përfshijnë anamnezë të gjatë të dispnesë progresive me fillimin e vonshëm të kollës jo produktive; kaheksia eventuale dhe insuficiencia respiratore.

Ndjeshmëria e ekzaminimit fizik në zbulimin e SPOK të lehtë deri të moderuar është relativisht e dobët; megjithatë, shenjat fizike janë mjaft specifike dhe të ndjeshme për sëmundje të rënda.

Pacientët me sëmundje të rëndë përjetojnë takipne dhe çrregullim respirator në aktivitete të thjeshta. Frekuenca e frymëmarrjes rritet në proporcion me gravitetin e sëmundjes. Përdorimi i muskujve respirator ndihmës dhe terheqja brenda e hapësirave interkostale të poshtme është i dukshëm (i njohur si shenjë Hoover). Në sëmundje të avancuara mund të vërehen cianoza, pulsi venoz jugular i ngritur (JVP) dhe edemë periferike.

Karakteristikat e caktuara lejojnë diferencimin midis sëmundjes që është kryesisht bronkit kronik dhe atë që është kryesisht emfizeme.

Karakteristikat e bronkitit kronik përfshijnë:

- Pacientët mund të jenë obeze
- Kollë dhe sputum i shpeshtë janë tipike
- Përdorimi i muskujve ndihmës të frymëmarrjes është i zakonshëm
- Mund të dëgjohen në auskultacion rrale bronkiale dhe wheezing
- Pacientët mund të kenë shenja të insuficiences të zemrës të djathtë (dmth. Cor pulmonale), siç është edema dhe cianoza

Karakteristikat e emfizemës përfshijnë:

- Pacientët mund të jenë shumë astenik me gjoks si të fuçisë
- Pacientët zakonisht kanë pak ose aspak kollë ose sputum
- Frymëmarrja mund të ndihmohet nga buzët e mbledhuara dhe përdorimi i muskujve të frymëmarrjes ndihmës; pacientët mund të adoptojnë pozicionin tripod
- Toraksi mund të jetë hipersonor dhe mund të dëgjohet wheezing
- Tonet e zemrës janë shumë të largëta
- Pamja e përgjithshme është më shumë si përkeqësimi klasik i SPOK

Stadizimi

Graviteti i obstruksionit bronkial ishte mjete primar i stadizimit të SPOK derisa American Thoracic Society (ATS) ofroi kritere për vendosjen e SPOK bazuar në praninë e obstruksionit ($FEV_1 / FVC < 70\%$) dhe graviteti i matur me përqindjen e FEV_1 të parashikuar.

ATS and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) për vlerësimin e gravitetit të obstruksionit bronkial (bazuar në përqindjen e parashikuar postbronkodilatore FEV_1 kur FEV_1/FVC është $< 70\%$) janë si më poshtë:

- Stadi I (i lehtë) - FEV_1 80% ose më e madhe vlerës së teorikut
- Stadi II (i moderuar) - FEV_1 50-79% e teorikut
- Stadi III (i rëndë) - FEV_1 30-49% e teorikut
- Stadi IV (shumë i rëndë) - FEV_1 më pak se 30% e teorikut

Megjithatë, këto sisteme të stadizimit kanë dobi të kufizuar në parashikimin e vdekshmërisë.

Njohja që SPOK është sëmundje sistematike ka ndihmuar në zhvillimin e kritereve që janë më të mira në parashikimin e vdekshmërisë sesa vlerësimi i vetëm i obstruksionit të rrugëve të frymëmarrjes. Një sistem i përdorur gjerësisht për prognozën e SPOK është indeksi BODE (indeksi i masës trupore, obstruksioni [FEV_1], dispnea [Medical Research Council dyspnea scale e modifikuar], dhe kapaciteti ushtrimor [6MWD]). (348)

Konsideratat metodike

Tipari përcaktues i SPOK është kufizimi i pakthyesëm i obstruksionit bronkial gjatë ekspiracionit të sforcuar. Kjo mund të rezultojë nga humbja e forcave elastike për shkak të destruksionit indor të mushkërive ose nga një rritje e rezistencës së rrugëve ajrore. Diagnoza formale e SPOK bëhet me spirometri; kur raporti FEV1 / FVC është më pak se 70% nga ajo e vlerës së parashikuar. Studime të tjera, duke përfshirë studimet laboratorike dhe imazheri, janë veçanërisht të rëndësishme gjatë përkeqësimeve akute të sëmundjes.

Asnjë biomarkues nuk pranohet në SPOK. Megjithatë, një studim nga Sin et al hulumtoi përdorimin e PARC/CCL-18 si biomarker potencial. (291) Studimi përcaktoi se nivelet e PARC/CCL-18 janë rritur në SPOK dhe përcjellin rezultatet klinike.

Një rishikim i madh retrospektiv nga Mbretëria e Bashkuar zbuloi se në 5 vitet e para të diagnozës së SPOK, mjeket e kujdesit parësor dhe specialistët kishin humbur mundësitë për të diagnostikuar sëmundjen në 85% të pacientëve. Nga pothuajse 39,000 pacientë në studim, 32,900 kishin paraqitur rezultate klinike ose testuese në përputhje me SPOK të hershëm. Mundësitë e humbura përfshinin konsultime që rezultojnë në receta për antibiotikë ose steroid për os dhe radiografi torakale që nuk çuan në diagnozën e SPOK. Gratë kishin më shumë gjasa të ishin nën diagnostikuar sesa burrat. (352)

Analiza arteriale e gazrave të gjakut

Analiza e gjakut arterial (ABG) siguron të dhëna më të mira për shkallen akute dhe gravitetin e përkeqësimit të sëmundjes.

Pacientët me SPOK të lehtë kanë hipoksemi të lehtë deri në të moderuar pa hiperkapni. Ndërsa sëmundja përparon, hipoksiemia përkeqësohet dhe mund të zhvillohet hiperkapnia, me këtë të fundit zakonisht vërehet se FEV1 bie nën 1 L/s ose 30% të vlerës së parashikuar. Mekanika e mushkërive dhe shkëmbimi i gazrave përkeqësohen gjatë përkeqësimeve akute.

Në përgjithësi, kompensimi i veshkave ndodh edhe në retensionin kronik të CO₂; kështu, pH zakonisht është afër normal. Në përgjithësi, konsideroni ndonjë pH nën 7.3 që të jetë shenjë e komprometimit akut të frymëmarrjes.

Radiografia e toraksit

Radiografi frontale dhe laterale e pacientëve me emfizemë zbulojnë shenja të hiperinflacionit, duke përfshirë rrafshimin e diafragmës, hapësirën ajrore të rritur retrosternale dhe imazh të zemrës të gjatë e të ngushtë. Zvoglimi bruski i diametrit vaskularë që shoqërohet me hipertranparençën e mushkërive janë shenja të tjera të emfizemës.

Bronkit kronik është i lidhur me theksim të vizatimit bronkovaskularë dhe kardiomegalinë.

Me komplikimin e hipertensionit pulmonar, hijet vaskulare hilar janë të shquara, me zgjerim të mundshëm të ventrikulës së djathtë dhe opacitet në hapësirën e poshtme ajrore retrosternale.

Radiografi torakale posteroanterior (PA) dhe laterale në pacient me sëmundje të rëndë pulmonare obstruktive kronike (SPOK) vë në dukje hiperinflacion, diafragma e depresuar, hapësira e rritur retrosternale dhe hipovaskularizim i parenkimes të mushkërive. Mushkëria me emfizemë tregon rritje të diametrit anteroposterior (AP), hapësirë ajrore më të madhe retrosternale dhe diafragma e rrafshuar në radiografi kraharori.

CT

HRCT është më i ndjeshëm se sa radiografia standarde e toraksit dhe është shumë specifike për diagnostikimin e emfizemës (bula e përshkruar nuk është gjithmonë e dukshme në radiografi). HRCT mund të sigurojë mjet ndihmës për diagnostikimin e formave të ndryshme të SPOK (p.sh., sëmundja e pjesës inferiore mund të sugjerojë mungesën e AAT) dhe mund të ndihmojë mjekun të përcaktojë nëse pacienti do të përfitonte nga ndërhyrja kirurgjikale. Sëmundje të rënda bulloze shihet në CT në pacient me sëmundje kronike obstruktive pulmonare (SPOK).

Echocardiografia dy-dimensionale

Shumë pacientë me SPOK për kohe të gjatë zhvillojnë hipertension sekondar pulmonar nga hipoksemia kronike dhe rimodelimi vaskular. Kjo mund të çojë në insuficiencë eventuale të zemrës së djathtë (Cor pulmonale). Megjithatë, edhe me SPOK të rënde, shkalla e hipertensionit pulmonar është zakonisht vetëm e lehtë në të moderuar. Gjetjet e hipertensionit të rëndë pulmonar në echocardiogram ose kateterizim kardiak kërkojnë vleresime të mëtejshme. Echocardiografia dy-dimensionale mund të jetë e dobishme si një mjet i shqyrtimit për të vlerësuar presionin sistolik arterial pulmonar dhe funksionin sistolik të ventrikularit të djathtë, edhe pse kateterizimi kardiak është i nevojshëm për të konfirmuar me saktësi diagnozën.

Testet funksionale pulmonare

Testet e funksionale të mushkërive janë thelbësore për diagnozën dhe vlerësimin e gravitetit të sëmundjes dhe ato janë të dobishme për të ndjekur progresin e saj. FEV1 është një test i riprodhueshëm dhe është indeksi më i zakonshëm i obstruksionit bronkial. Përveç të dhënave të spirometrisë që përcaktojnë sëmundjen, matjet e vëllimit të mushkërive shpesh tregojnë rritje në kapacitetin total të mushkërive, kapacitetin funksional rezidual dhe vëllimin rezidual. Kapaciteti vital shpesh zvogëlohet. Hiperinflacioni dinamik gjatë veprimtarisë tani konsiderohet të jetë kontribues më i madh në ndjesinë e dispneë sesa vetëm obstruksioni bronkial (siç matet nga FEV1). Deri në 30% të pacientëve ka një rritje në FEV1 prej 15% ose më shumë pas inhalimit të një bronkodilatori. Megjithatë, mungesa e përgjigjes së bronkodilatatorit nuk justifikon ndërprerjen e terapisë. Kapaciteti i difuzionit i monoksidit të karbonit është zvogëluar në raport me gravitetin e emfizemës. Kurba e presion vëllim, që krahason mushkëritë me emfizemë, mushkëritë me sëmundje restriktive dhe mushkëritë normale. Kurba e debit volum në pacient me emfizemë tregon rënie të dukshme në debitin ekspirator, hiperinflacion dhe grackim të ajrit krahasuar me pacient me sëmundje restriktive të mushkërive, i cili ka reduktim të vëllimeve të mushkërive dhe debit të ruajtur.

Distanca që ecën në 6 minuta (6MWD) është një parashikues i mirë i mortalitetit nga të gjitha shkaqet dhe respiratore në pacientët me SPOK të moderuar. (351) Pacientët me SPOK të cilët desaturohen gjatë 6MWD kanë shkallë më të lartë të vdekshmërisë sesa ato që nuk desaturojnë. Si pasojë, ky test përdoret si pjesë e indeksit BODE (indeksi i masës trupore, FEV1, dispnea [Medical Research Council dyspnea scale të modifikuar] dhe kapaciteti i ushtrimor [6MWD]), (348) i cili u hartua për të ndihmuar në parashikimin vdekshmërisë në pacientët me SPOK. Pulsoksimetria nuk ofron aq shumë informacion sa analiza e gazit arterial të gjakut (ABG). Megjithatë, kur kombinohen me vëzhgimin klinik, ky test mund të jetë mjet i fuqishëm për reagime të menjëhershme mbi statusin e pacientit.

Hipoksemia kronike mund të çojë në policitemi. Hematokriti më i madh se 52% në meshkuj ose 47% në femra është tregues i policitemisë. Pacientët duhet të vlerësohen për hipoksemi në pushim, me ngarkese ose gjatë gjumit. Korrigjimi i hipoksemisë duhet të reduktojë policiteminë sekondare në pacientët të cilët kanë lënë duhanin.

1.3 Acarimi i SPOK

Acarimet e SPOK janë një pjesë e rëndësishme e morbiditetit, mortalitetit dhe evolucionit të kësaj sëmundjeje. Egzistojnë një sërë përkufizimesh të ndryshme të acarimeve dhe acarimet mund të klasifikohen bazuar në gravitetin ose etiologjinë.

Acarimet e SPOK mund të paraqiten sipas një spektri të gjerë, që nga përkeqësimi i simptomave deri në hospitalizim, insuficiencë respiratore dhe vdekje. Gati gjysma e riakutizimeve të lehta nuk i raportohen asnjëherë mjekut nga pacienti. Personat me nivele më të ulëta të funksionit pulmonar, kanë tendencë të kenë më tepër riakutizime dhe nga ana tjetër riakutizimet e shpeshta mund të çojnë në nivele më të ulëta të funksionit pulmonar. Faktorët shkaktarë të acarimeve të SPOK gjithashtu variojnë dhe mund të klasifikohen. Një pjesë e mirë e acarimeve janë të lidhura me infeksionet bakteriale ose virale dhe ndryshimi i nëntipeve të bakterieve është një nga faktorët e disa acarimeve. Megjithatë shumë shpesh, ato nuk kanë një faktor etiologjik të identifikueshëm. Mundësitë për kërkime në acarimet e SPOK përfshijnë studimin sesi sëmundje bashkëekzistuese si psh insuficiencia kongjестive e zemrës, hipertensioni pulmonar ose diabeti mellitus, ndikojnë në zhvillimin dhe prognozën e riakutizimeve. Një fushë tjetër e rëndësishme studimi është edhe fakti nëse simptomat kronike respiratore prezantojnë një formë të « riakutizimeve kronike ».



Fig. 1.3 Progredimi i sëmundjes lidhur me frekuencën e acarimeve (sipas 14)

1.3.1 Karakteristika të acarimeve në SPOK

Acarimi i SPOK karakterizohet nga një përkeqësim i simptomave akute respiratore. Ka rëndësi të madhe për shëndetin dhe ekonomik, me efekte afatgjata për pacientët. Dihet se acarimet janë pjesë e rëndësishme e ecurisë natyrale të sëmundjes. Ka të dhëna se pacientët me një frekuencë më të lartë të acarimeve (më e madhe se tre në vit) kanë një rënie më të shpejtë në funksionin pulmonar. (14) Infeksionet bakteriale dhe virale janë shkaku kryesor i acarimit.

Anthonisen e bshp. (15) përcaktuan acarimin e SPOK bazuar në praninë e tre simptomave specifike: theksim i dispnesë, rritje e volumit të sputumit dhe të purulences. Në këtë studim janë propozuar tre nëntipe (I, II dhe III) në varësi të paraqitjes së të gjitha ose disa nga simptomat:

- tipi I me të tre simptomat;

- tipi II me dy nga tre simptomat;

-tipi III me një nga tre simptomat, shoqëruar me të paktën një nga patologjitë e mëposhtme :
infeksion i tanishëm i rrugëve të sipërme ajrore (ethe), shtim i kollës, wheezing, shtim i frekuencës respiratore ose frekuencës kardiake.

Ky definicion përcakton riakutizimet me etiologji bakteriale, që kërkojnë antibiotikoterapi. Disavantazhi i këtij definicioni qëndron në faktin pasi nuk është gjërësisht i aplikueshëm. Tri simptomat e mësipërme nuk identifikojnë riakutizimet në të gjithë të sëmurët; ky definicion nuk përcakton pacientët, që kërkojnë kortikoterapi orale, pasi bazohet në simptoma subjektive.

Një përkufizim i dytë, i propozuar nga një grup pune në vitin 2000, është "një përkeqësim i zgjatur i gjendjes së pacientit, nga gjendja stabël dhe më tej variacioneve normale nga një ditë në tjetrën, që është me fillim akut dhe ka nevojë për një ndryshim në mjekimin e rregullt të një pacienti me SPOK". (16)

Ky definicion përcakton riakutizimet e lehta dhe të mesme, që kërkojnë rritjen e dozës të bronkodilatatorëve. Ky definicion duket të jetë i mirë në analizat midis popullatave të pacientëve. Disavantazhi i këtij definicioni qëndron në faktin se është vështirë të aplikohet në individë të veçantë, për shkak të variacioneve të shumta të simptomave dhe perceptimit të tyre të ndryshëm nga njeri pacient tek tjetri.

Perkufizimi i tretë është i bazuar në intervenimin mjekësor specifik. Sipas këtij definicioni: riakutizimi i SPOK është një keqësim i simptomave respiratore, që kërkojnë mjekim me kortikosteroidë parenteral/per os, antibiotikë ose të dy bashkë dhe/ose hospitalizim për shkak të simptomave respiratore.

Ky definicion nuk pengon definicionin e mëparshëm të konsensusit. Megjithatë ky definicion ndryshon fokusin nga perceptimi i simptomave nga pacienti, në veprimet e marra prej pacientit dhe mjekut. Ai bazohet në kritere objektive; kështu që riakutizimet evidentohen lehtë dhe regjistrohen. Lejon izolimin e riakutizimeve mjaft të rënda me shkallë të lartë morbiditeti dhe mortaliteti. Është i mirë në studimet, që kanë për qëllim krahasimin e mjekimit, që mund të reduktojë ose parandalojë riakutizimin e SPOK. Disavantazhi kryesor i këtij definicioni është se mjekimi i riakutizimeve të SPOK mund të variojë midis regjioneve ose vendeve të ndryshme në përputhje me ndryshimet në praktikën e referimit dhe të mjekimit.

Paraqesin vështirësi përkufizimet e acarimeve në lidhje me vlerësimin si përsa i përket shpeshëtisë ashtu dhe gravitetit. Kjo sepse acarimet janë heterogjene. Gjithashtu janë në radhë të parë një ngjarje e raportuar nga ana e pacientit. Teste objektive konfirmuese të bazuara në markues ende nuk janë zhvilluar në mënyrë të kënaqshme. Problemi i përkufizimit është vështitësuar nga dallimi në mes të përkufizimit dhe diagnozës. (17) Karakteristikat, që përcaktojnë definicionin e një sëmundjeje janë tiparet e përbashkëta karakterizuese të grup personash jo normalë, në të cilat bazohet përcaktimi i sëmundjes. Përkufizimi i sëmundjes është i rëndësishëm në komunikim. Kriteret diagnostike janë karakteristika të sëmundjes të zgjedhura nga përshkrimi i saj, që kanë rezultuar nga studimet empirike për të dalluar më mirë sëmundjen nga sëmundjet e tjera të cilat ngjajnë me të. Kriteret diagnostike mund ose jo të përfshijnë tipare të karakteristikave përcaktuese dhe shpesh përfshijnë tipare që nuk janë në përkufizimin. (17) Përpjekjet aktuale për të vendosur një definicion konsensual të acarimit akut të SPOK janë zhvilluar kryesisht për një nga tre qëllime: (I) të kuptuarit e etiologjisë dhe mekanizmave të acarimit, (II) përcaktimin e ndikimit të acarimit në ecurinë e SPOK dhe (III) përcaktimin nëse ndërhyrjet ndryshojnë incidencën apo ecurinë klinike të acarimit. Këto studime janë kryer më shpesh në popullatat e parazgjedhura, që kanë një incidencë të lartë të acarimeve. Përcaktimi i acarimit në këtë grup të sëmurësh është një problem i ndryshëm nga ai i diagnozës në një grup më të përgjithshëm. Dallimin në mes të acarimit akut të SPOK dhe episodeve që mund të ngjajnë me të në shkallë të ndryshme dhe në mënyra të ndryshme, është problem madhor klinik.

1.3.2 Standardizimi i vlerësimit të acarimit

Konsensusi për përkufizimet mund të orientojë zhvillimin dhe përzgjedhjen e mjeteve të vlerësimit të acarimit për lloje të ndryshme të studimeve epidemiologjike në popullatë dhe studimeve ekonomike duke llogaritur frekuencën dhe ngarkesën e dëmit të acarimit në një popullatë, si dhe në studimet klinike në lidhje me shpeshësinë, të cilësisë dhe ndikimin e acarimit, si dhe efektin e ndërhyrjeve për të trajtuar apo parandaluar këto episode.

Në mungesë të një metriqe të standardizuar ose biomarkuesve për acarimin, përcaktimi nëse acarimi është ose jo i pranishëm në pacientë individualë është bërë duke u bazuar si në pacientin dhe klinikistin. Vendimi i pacientit është i pari, që në bazë të keqësimit të ankesave drejtohet tek mjeku. Përcaktimi i klinikistit bazohet nga të dhënat e pacientit në lidhje me shenjat e përshkruara më lart dhe çdo të dhënë tjetër të marrë përmes ekzaminimit fizik ose testeve laboratorike, që mund të sugjerojnë shpjegime alternative për ndryshimin në gjendjen shëndetësore të pacientit. Përcaktimi i gravitetit dhe kohëzgjatja (shërimi) e acarimit janë lënë në gjykimin e klinikistit dhe pacientit, që mund të kenë mendime të ndryshme. Në mënyrë të qartë, ka nevojë për një përkufizim të përbashkët dhe mjet të standardizuar për vlerësimin e acarimit të SPOK.

1.3.2.1 Mënyra sipas të dhënave nga pacientët

Për shkak se acarimet janë përcaktuar sipas shenjave dhe simptomave të përjetuara nga pacienti dhe vetë episodi është i njohur fillimisht dhe të trajtohet nga pacienti, në mënyrë të pavarur ose me ndihmën e mjekut, futen në rubrikën e rezultateve të raportuara nga pacienti (patient-reported outcome ose PRO).

1.3.2.2 Testet laboratorike

Ndërsa acarimet janë episode të vetë-raportuar nga pacienti, disponueshmëria e testeve laboratorike për evidentimin e acarimit do të ishte një përparim i madh. Ka disa "teste" për vlerësimin e acarimit akut të SPOK. Këto përfshijnë testet që shërbejnë si karakteristika

përcaktuese, si tregues patognomonike diagnostikues, si dhe për vlerësimin e gravitetit të acarimit. Ndërkohë që aktualisht nuk ka asnjë test në dispozicion, që mund të përdoret për këto qëllime, kohët e fundit ka shumë të dhëna njohurish në lidhje me mekanizmat qelizore dhe molekulare, që janë në bazë të acarimeve dhe të pasojave të tyre fiziologjike.

Është e qartë se acarimet akute të SPOK janë, në shumicën e rasteve, episode inflamatorë. Rritja e inflamacionit mund të matet me rritjen e neutrofileve, citokinave dhe mediatorëve inflamatorë në sputum. (18, 19) Inflamacioni sistematik mbështetet dhe nga të dhëna në gjakun periferik. Është vërejtur se neutrofilet paraqesin shenja të aktivizimit dhe rritje të citokinave. (19) Rritja e citokinave lidhet me karakteristikat klinike të pacientit me acarim. (20). Gjithashtu, purulenca e sputumit, gjë që reflekton inflamacionin lokal, mendohet të jetë e lidhur si me rezultatin klinik, ashtu dhe me reagimin ndaj trajtimit. (15, 20) Të gjithë këto studime tregojnë se përcaktimi i nivelit të inflamacionit ka potencial për të qenë biomarkues i dobishëm për acarimin e SPOK. Për fat të keq, shumë nga këto markues janë rritur edhe në SPOK stabil, me rritje të mëtejshme gjatë episodit akut. Si me simptomat, një episod akut karakterizohet me një rritje nga "niveli bazë i zakonshëm". Që këto tregues të përdoren për të përcaktuar episodet e acarimit, është e nevojshme të përcaktohet niveli i ndryshimit, që është domethënës. Në mënyrë të ngjashme, është e mundshme që këto rritje nivelesh të markuesve nuk janë specifike për acarimin e SPOK, me që rritja e inflamacionit në mushkëri mund të rezultojë nga shkaqe të tjera (p.sh. pneumoni dhe inflamacion sistematik). Kjo vështirëson përdorimin diagnostik të markuesve inflamatorë. Megjithatë, me teknologjinë aktuale vlerësohet inflamacioni me të dhëna sasiore, kështu që mund të përdoren për përcaktimin e nivelit të gravitetit, nëse një pacient ka episod acarimi dhe diagnozë të përcaktuar saktë.

Aplikimi i "testeve" për vlerësimin e acarimeve të SPOK është ndërlikuar edhe nga heterogjeniteti i acarimit. Për shembull, ndërsa shumica acarimeve janë të lidhura me inflamacionin, nuk është e qartë se inflamacioni i rritur është i pranishëm në të gjithë acarimet. Është gjithashtu e panjohur, nëse të tillë acarime "jo-inflamatorë", janë të ngjashëm apo të ndryshëm nga acarimet inflamatorë. Me njohjen më të mirë të etiologjisë dhe heterogjenitetit klinik të acarimit, vlerësimi me biomarkues, matjeve fiziologjike dhe ndryshimeve radiologjike do të jenë më efektive në tipet e ndryshëm të acarimit.

1.3.2.3 Parametrat për vlerësimin e gravitetit të riakutizimeve:

- Anamneza: numri i riakutizimeve brenda vitit, precedentët, sëmundjet shoqëruese.
- Simptomat: shkalla e modifikimit të kollës dhe sputumit (në terma kuantitative - volumi dhe kualitative - ngjyra dhe viskoziteti i sputumit), dispnea në qetësi.
- Shenja klinike: temperatura ($>38,5^{\circ}\text{C}$), gjendja nutricionale (rënia në peshë, hypoalbuminamia), respiracioni i shpejtë dhe superficial (FR $> 25/\text{min}$), aktivizimi i mm. aksesor gjatë respiracionit dhe /ose lëvizjet paradoksale abdominale, cianoza, prezenca ose jo e mukusit purulent, zhurma të shtuara gjatë auskultimit të toraksit,
- EKG: takikardia $> 110/\text{min}$, hipotensioni, aritmia, shenja të dekompenimit të ventrikulit të djathtë, edema deklive.
- Alteracione neurologjike: (sommolenca, axhitim, asterikse, gjendje stupori, koma).
- Funkcioni respirator: niveli i obstrukcionit (FEV1 $< 1\text{ L}$, PEF $< 100\text{L}/\text{min}$, MIP $< 50\text{ cmH}_2\text{O}$), prezenca e insuficiencës respiratore PaO2 $< 60\text{ mmHg}$, PaCO2 $> 45\text{ mmHg}$, pH $< 7,35$.
- Rtg. toraksi: evidentimi ose jo i infiltateve pulmonare.

- Laboratori: leukocitoza >12000, kultura e sputumit, çrregullim elektrolitik (hipokalemia, hiponatremia), rritja e kreatininës.

1.3.2.4 Heterogjeniteti dhe fenotipet e acarimit

Acarimet e SPOK janë heterogjene në disa nivele. Etiologjia mund të lidhet me infeksion viral ose bakterial ose me shkaqe të tjera. Më e rëndësishmja, pacientët individualisht mund të reagojnë në mënyra të ndryshme ndaj acarimit. Është e mundur që të ketë dallime themelore gjenetike, që kontribuojnë në reagimet klinike. Gjithashtu, pacientët mund të reagojnë në mënyrë të ndryshme për shkak të bazës patofiziologjike të acarimit. Individët me heterogjenitet më të madh të obstruksionit në rrugët e ndryshme bronkiale, kanë më shumë gjasa për të zhvilluar hiperinflacion dinamik dhe, për këtë arsye, kanë më shumë të ngjarë të përjetojnë dispne me rritjen e frekuencës së frymëmarrjes. (21) Në mënyrë të ngjashme, individët me bronkoektazi shoqëruese mund të pritet të prodhojnë më shumë sputum dhe të kenë më shumë të ngjarë për kolonizim kronik bakterial, edhe pse kjo mbetet për t'u testuar rigorozisht. (19)

Pacientët me SPOK janë gjithashtu heterogjenë në lidhje me sistemet e tyre të mbështetjes sociale. Ata me mjekë më të aftë mund të kenë kujdes më të mirë në përgjithësi, në veçanti kur kanë përkeqësim të gjëndjes së tyre shëndetësore. Mbështetja më e mirë mjekësore mund të lejojë pacientët për të mbijetuar më gjatë me sëmundje më të rënda. Disa individë, kur ndodh një acarim, mund të kenë nevojë për intensitet më të madh të ndërhyrjes.

Heterogjeniteti mund të ndikojë në vlerësimin e acarimit në disa mënyra. Së pari, pacientët me sëmundje shoqëruese mund të kenë patologji (p.sh. insuficiencë kongjestive e zemrës) që ngatërrojnë diagnozën e acarimit të SPOK. Së dyti, shumë patologji bashkëekzistuese mund të gjithashtu të pengojnë menaxhimin e acarimit. Diabeti, për shembull, mund të përkeqësohet në pacientët në të cilët janë të nevojshëm glukokortikoidet sistemike. Prania e këtyre sëmundjeve shoqëruese mund të ndikojë në mënyrë dramatike në ndikimin e acarimit dhe mund të ndikojë në mënyrën në të cilën zbatohet terapia për acarimin.

Graviteti bazë i SPOK ka ndikim të madh në natyrën e ndërhyrjes së nevojshme klinike për një acarim. Një individ, i cili e ka funksionin pulmonar të dëmtuar rëndë dhe të cilit i nevojitet dhënie oksigjeni nazal suplementar me fluks të lartë në gjendje bazë, mund të ketë nevojë intubimi, pas një pakësimi minimal në funksionin e mushkërive. Në të kundërt, një individ me funksion të mirë të mushkërive mund të jetë në gjendje të tolerojë dëmtim të konsiderueshëm dhe ende të jetë në gjendje për të punuar. Ky heterogjenitet në reagim, bën të vështirë, që niveli i përdorimit të kujdesit shëndetësor të jetë vlerësues i gravitetit të acarimit. Reagimi klinik ndaj acarimit mund të jetë heterogjen. Në mënyrë të veçantë, është e paqartë se deri në çfarë mase individët përjetojnë një prodrome ose qëndrueshmëri të përkohshme ose variacione në simptomat. Në mënyrë të ngjashme, pak dihet nëse acarimet specifike për shkak të etiologjive të veçanta janë të lidhur me grupe të veçantë të simptomave edhe pse infeksionet virale janë të shoqëruar me simptoma "të ftohjes" dhe me simptoma më të rënda. (22) Gjithashtu është e panjohur në çfarë shkalle karakteristikat klinike të acarimit janë të qëndrueshme në një individ të caktuar, ose ndryshimi i tyre me progredimin e sëmundjes. Këto çështje do të mund të trajtohen nëpërmjet treguesve të standardizuar për vlerësimin e acarimeve.

Gjithashtu është problematike kohëzgjatja e acarimit. Ashtu si nuk ka konsensus përkufizimi për fillimin, nuk ka për shërimin dhe kështu është e vështirë për të përcaktuar kohëzgjatjen. Një çështje e rëndësishme, e cila gjithashtu mbetet e pazgjidhur, është dallimi në mes të rezolucionit dhe shërimit. Në këtë kontekst, episodet precipituese, që shkaktojnë acarimin, mund të shkaktojnë një numër ndikimesh. Episodi precipitues fillestar mund të zgjidhet dhe pacienti

mund të rikuperohet nga pasojat me ritme shumë të ndryshme. Aktualisht, asnjë përkufizim apo tregues i standardizuar nuk është zbatuar për këto probleme klinike.

1.3.3 Shkaqet e acarimit të SPOK

Papi e bshp. (23) studiuin relacionin në mes të infeksioneve dhe gravitetit të acarimeve në SPOK, që kishin indikacion hospitalizimi. Ata konstatuan se infeksionet virale dhe / ose bakteriale janë zbuluar në 78% të acarimeve. Mostrat bronkoskopike kanë treguar praninë e baktereve në 50% të acarimeve.

Groenewegen e bshp. (24) kryen një studim prospektiv për të hetuar frekuencën e infeksioneve bakteriale në pacientët e shtruar në spital me një acarim akut të SPOK. Pesëdhjetë për qind e pacientëve kishin rezultate pozitive të kulturës së sputumit. Pacientët me FEV1 të ulët rezultuan me një incidencë më të lartë të infeksioneve bakteriale ($P = 0.026$), por nuk u konstatuan dallime në rezultatet klinike mes pacientëve me dhe pa izolim të bakterieve. Më parë ishte menduar se bakteret nuk shkaktojnë acarim dhe se prania e tyre në sputum ishte për shkak të kolonizimit kronik. Megjithatë, Sethi e bshp. (25) kryen një studim në 81 pacientë me SPOK stabil dhe në acarime. Acarimi është diagnostikuar në 33% të vizitave klinike ku në pacientët është konstatuar një shtam i ri i baktereve, krahasuar me 15.4 % në vizitat e pacientëve, tek të cilët nuk konstatohet një shtam i ri ($P = 0.001$). Autorët arritën në përfundimin se izolimi i shtameve të reja të *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* dhe *S. pneumoniae* ishte i lidhur me një rrezik të rritur domethënës të acarimeve dhe se kjo mbështet rolin e bakterieve në shkaktimin e acarimit të SPOK. Në një studim Sethi e bshp. (26) studiuin nëse inflamacioni sistemik dhe bronkial ishte i ndryshëm në rastin e acarimit me shtame të reja. Ata konstatuan se acarimet me shtame të reja ishin të lidhur me inflamacionin sinjifikant më të fortë se sa ato me shtame pre- ekzistuese dhe episode jo-bakteriale. Gjithashtu, graviteti klinik korrelohet mirë me nivelet e markuesve inflamatorë.

Infeksionet virale të traktit respirator të sipërm janë zbuluar në rreth 50 % të acarimeve të SPOK. Seemungal e bshp. (22) vlerësuan efektet e infeksionit viral në acarimet e SPOK. Pacientët u ekzaminuan gjatë acarimit dhe në gjëndje stabil. Rhinoviruse janë identifikuar duke përdorur kulturën, PCR dhe testet serologjike. Gjashtëdhjetë e katër për qind e acarimeve u shoqëruan me “të ftohtë” që ndodhi deri në 18 ditë para acarimit. Në 40% të acarimeve janë zbuluar viruse, nga të cilët 58 % ishin rhinoviruse. Acarimet si pasojë e infeksioneve virale kanë rezultuar me një kohë më të gjatë të rikuperimit të simptomave (mesatarisht 13 ditë vs 6 ditë) dhe me nivele më të larta të markuesve inflamatorë bronkial në krahasim me acarimet jo-virale. Prevenimi i infeksioneve virale mund të çojë në zvogëlimin e frekuencës dhe gravitetit të acarimeve, kështu kanë rëndësi në lidhje me pasojat shëndetësore dhe ekonomike.

Siç është diskutuar më lartë, acarimi mund të jetë i lidhur me bakterie, viruse apo të dy. Ka të dhëna se bakteriet dhe viruset bashkëveprojnë duke përkeqësuar gravitetin e acarimit .

Gjithashtu shkaktarë në acarimin e SPOK janë dhe bakteret atipike. Për shkak të sensibilitetit të dobët të kulturës për mikrobet atipike, ka vështirësi në diagnostikimin e infeksionit akut bakterial atipik. Studimet bazohen në PCR dhe testet serologjike. *C. pneumoniae* ka qenë shkaktar në 4-16 % të acarimeve. Blasi e bshp. (27) studiuin IgG dhe IgM të *C. pneumoniae* me mikroimunofluorescencë në acarimet ambulatorë të SPOK dhe bëne krahasime me persona kontrolli të shëndoshë. Titri mesatar i IgG ka qenë dukshëm më e lartë në SPOK se në grupin e kontrollit. Të paktën 4 % e acarimeve u shoqëruan me *C. pneumoniae*, të diagnostikuar me IgM

specifike ose një rritje katërfish në titrin IgG. Në mënyrë të ngjashme, Mogulkoc e bshp. (28) identifikuan *C. pneumoniae* si një agjent të vetëm shkaktar në 16 % të acarimeve. Ka debate lidhur nëse infeksioni kronik me *C. pneumoniae* çon në acarime më të shpeshta të SPOK. Blasi e bshp. kryen PCR për të zbuluar DNA e *C. pneumoniae* në sputum nga personat me bronkit kronik. (29) Ata arritën në përfundimin se kolonizimi kronik ishte i lidhur në mënyrë të konsiderueshme me FEV1 më të ulët dhe shpeshtësi më të lartë të acarimeve. Seemungal e bshp. nuk kanë konstatuar asnjë korelacion në mes konstatimit të *C. pneumoniae* në rrugët bronkiale gjatë acarimit dhe shpeshtësisë së acarimeve. (30) Gjithashtu, ndryshe nga acarimet e shkaktuar nga viruset respiratore, nuk u gjet asnjë lidhje në mes të konstatimit të *C. pneumoniae* dhe markuesve inflamatorë (IL - 6, IL - 8 dhe numrit total dhe formulës qelizore në sputumin e induktuar) duke sugjeruar që acarimet e shkaktuara nga *C. pneumoniae* nuk ndryshojnë nga acarimet, që nuk janë të lidhura me *C. pneumoniae*.

Shkaqe jo- infektive përfshijnë ndotjen e ajrit, temperatura të ulëta, embolinë pulmonare dhe insuficiencën kardiake. Njihet, që pluhurat shkaktojnë stres oksidativ, duke çuar në reagim pro - inflamator. Kjo ka rezultuar të rritet nga proteina adenovirale 1A duke sugjeruar një ndërveprim të mundshme midis ndotjes së ajrit dhe infeksionit viral latent në shkaktimin e acarimeve të SPOK. (31)

Infeksioni bakterial në SPOK

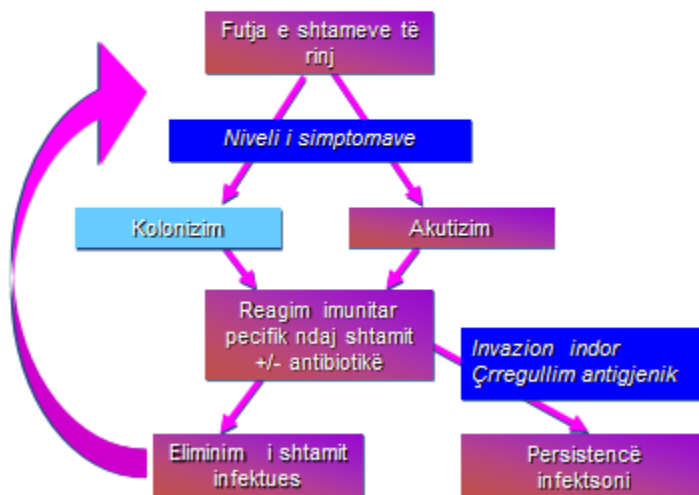


Fig.1.3.1 Infeksioni bakterial në SPOK

Ka të dhëna në rritje se po ashtu siç është shkak madhor i morbiditetit, mortalitetit dhe kostos në SPOK, acarimi është përshpejtues i rënies në funksionin e mushkërive, duke çuar në dëmtim sinjifikant të statusit shëndetësor të pacientëve. Kjo gjë e bën parandalimin e acarimeve edhe më të rëndësishëm. Një tipar kardinal i acarimeve është rritja në shkallën e inflamacionit bronkial

më lart se ai bazal. Bakteriet, viruset apo një kombinim i të dyve janë shkaktare deri në 78 % të acarimeve. (23)

Ndikimi i riakutizimeve në SPOK

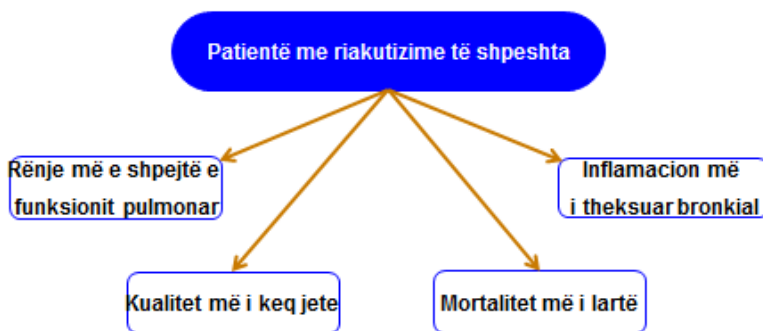


Fig. 1.3.2 Ndikimi i riakutizimeve në SPOK

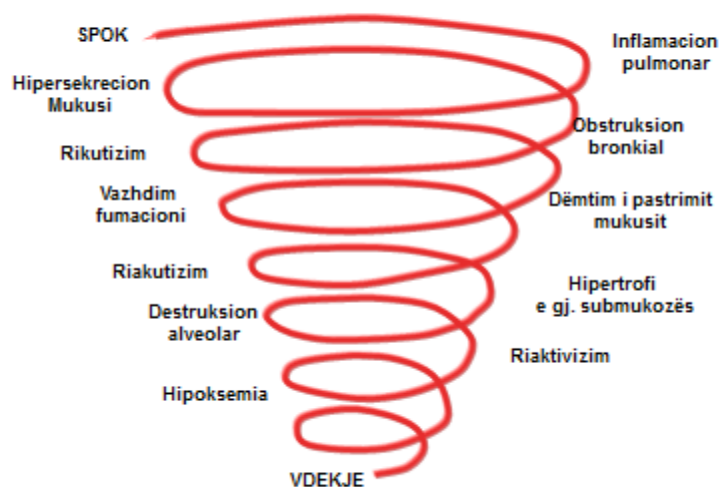
1.3.4 Ndikimi ekonomik i acarimeve

Acarimet janë një ngjarje e shpeshtë në historinë natyrore të SPOK-ut. Pacientët që përfshihen në provat klinike kanë një frekuencë prej 0,8-2,5 acarimesh në vit. (32) Vdekshmëria e pacientëve të shtruar në spital me acarim të SPOK-ut është rreth 10 % - 14 % dhe vdekshmëria e të shtruarve në njësi të kujdesit intensiv (ICU) për acarimin mund të jetë gjer 24 %. (32)

Nga një studim i kryer në Shtetet e Bashkuara në bazë të statistikave kombëtare llogaritet që ngarkesa e përgjithshme e acarimit të SPOK ishte \$ 1592 milion (për 1995). (33)

Kostoja mesatare e acarimit të pacientit ambulator ishte \$ 159, dhe çuditërisht, kostot e medikamenteve përfaqësojnë vetëm 11.2 % të shpenzimeve në pacientë të hospitalizuar dhe 15% në pacientët ambulatorë. (33) Kostoja mesatare e shtrimit në spital për SPOK në një grup të pacientëve në gjëndje të rëndë në ShBA është vlerësuar të jetë \$ 7100. (34) Disa studime kanë përcaktuar se shpenzimet e shtrimit në spital përfaqësojnë midis 40% dhe 65% të kostove totale direkte të krijuara nga pacientët me SPOK (35) dhe kjo përqindje mund të jetë deri në 63% në pacientët në gjëndje të rëndë. (36) Meqënëse acarimet akute janë shkaku kryesor i shtrimit në spital të pacientëve me SPOK, mund të konkludohet se barra ekonomike e acarimeve akute është në vlera të konsiderueshme. Megjithatë, vetëm një pjesë e vogël e acarimeve kërkojnë shtrim në spital. Një studim i fundit vëzhgimor i kryer në një grup të pacientëve me SPOK të ndjekur nga mjekët e kujdesit parësor konstatuan se 22 % janë hospitalizuar gjatë një viti. (37) Në një tjetër studim prospektiv të kryer në kujdesin parësor, në 16.5 % e të gjitha acarimeve nevojtej shtrimi në spital. (38).

Spirali zbritës në SPOK



From the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GINA) 2008. Available from: <http://www.ginainitiative.org>

Fig. 1.3. 3 Ecuria natyrale e SPOK

1.3.5 Roli i antibiotikëve në acarimet akute

Që në vitin 1950 sipas "hipotezës britanike", infeksionet e përsëritura të rrugëve bronkiale dhe prodhimi i shtuar i sekrecioneve mukoze konsideroheshin si shkaqet kryesore të sëmundjes pulmonare obstruktive kronike (SPOK). (39) Nuk është arritur të përcaktohet korrelacion ndërmjet shpeshtësisë së acarimit akut të SPOK me rritjen e sekretimit të mukosit dhe obstruksionit bronkial, por izolimi i baktereve në mukus në pacientët me SPOK ka rezultuar domethënës si në SPOK stabil dhe në AECOPD. Infeksioni ishte menduar që luan vetëm një rol të kufizuar në patogjenezën e SPOK. Në kohët e fundit studimet molekulare dhe imunologjike, si dhe të dhënat citologjike kanë treguar se infeksioni është faktor madhor në acarimet e SPOK dhe luan një rol të rëndësishëm në patogjenezën e sëmundjes. (39) Studimi më i rëndësishëm në këtë fushë është realizuar nga Anthonisen dhe bshp. Sputumi purulent është një kriter i rëndësishëm për përdorimin e antibiotikëve, por vetë pacientët mund të mos jenë objektive në vlerësimin e sasisë së prodhuar të sputumit dhe ngjyrës. Markuesit inflamatorë, të tillë si proteina C - reaktive (CRP) dhe procalcitonina, mund të rriten në një acarim akut tek pacientët me SPOK dhe mund të përdoren për të vlerësuar nevojën për antibiotikë. (40)

1.4 Biomarkuesit në acarimet e SPOK-ut

1.4.1 Koncepti i biomarkuesve

Një Biomarkues është përcaktuar si një karakteristikë që mund të matet objektivisht dhe vlerësohet si tregues i proceseve normale biologjike ose patologjike. (41) Shembuj të biomarkuesve janë proteina; lipide; gjenomike, metabolomike apo modelet proteomike; modelet imazherike; sinjale elektrike dhe qelizat e pranishme në një analizë urine. (42) Biomarkuesit tregojnë për ndryshimet sasiore dhe cilësore, sipas molekulave që pasqyrojnë, ndryshimin në

funksionimin normal të qelizave dhe sistemit të organeve në reagim ndaj stimujve të ndryshme. Përcaktimi i biomarkuesve është thelbësor në identifikimin dhe të kuptuarit e tipit të lezioneve, sëmundjen dhe objektivat terapeutike. Më e rëndësishmja është se analiza e biomarkuesve mundëson diagnozën e sëmundjes. Në varësi të natyrës fiziko-kimike të substancave që shkaktojnë lezionet dhe organe të prekura, ndryshojnë llojet e biomarkuesve. Megjithatë, në të gjitha llojet e lezioneve, ka disa shprehje të përbashkëta në biomarkuesit ndërmjet sëmundjeve të ndryshme dhe sistemeve të organeve të prekura, për shembull, ato që matin inflamacionin, stresin oksidativ dhe kompensimin antioksidativ. (43, 44, 45)

Këto biomarkues, ndryshe nga biomarkuesit specifikë indorë dhe lezionalë, 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. (45)

Në praktikën mjekësore ka nevojë për biomarkues për të parashikuar efikasitetin klinik dhe toksicitetin e medikamenteve në studimet preklinike, të diagnostikohet sëmundja në fazë të herët, të parashikohet rezultati në lidhje me ecurinë e sëmundjes së pacientit dhe të identifikohet pacienti që reagon ndaj trajtimit dhe nëse trajtimi është duke funksionuar. Përveç kësaj, biomarkuesit lejojnë stratifikimin më të mirë të pacientëve për studimet klinike dhe potencialisht të çojnë në përcaktimin e objektivave të reja terapeutike. Një biomarkues parashikues i mirë do të ketë një efekt të rëndësishëm në vlerësimin e terapive të mundshme për shkak se ai do të mundësojë identifikimin e nëngrupeve të pacientëve, të cilët do të kenë një incidence të lartë të dëmtimeve dhe kështu të zvogëlojë numrin e pacientëve të nevojshëm për të studiuar strategjitë e mundëshme terapeutike. Një biomarkues i ri, klinikisht i dobishëm do të përmirësojë sensibilitetin dhe specifikitetin për zbulimin dhe karakterizimin e sëmundjeve. Gjithashtu, është e mundshme që disa nga këto biomarkues do të jenë të dobishëm për të monitoruar gravitetin dhe progredimin e sëmundjes.(42)

Megjithatë, disa metoda të mundshme të marrjes së mostrave nuk ishin të zbatueshme për përdorim klinik; për shembull, variabiliteti i lartë i matjeve ndikon në dobini klinike të disa metodave jo invazive, të tilla si përcaktimin e biomarkueve në ajër të ekspiruar. Për më tepër, analiza e mostrës indore kërkon procedura invazive potencialisht të rrezikshme, edhe pse shpeshësia e komplikacioneve lidhur me marrjen e mostrave me bronkoskopi në SPOK nuk duket të jetë e rritur. (46)

Biomarkuesi duhet të përmbushë disa kërkesa para se të mund të konsiderohet për përdorim klinik. Një biomarkues është e nevojshme që të jetë lehtësisht i disponueshem, i lehtë për tu matur dhe jo invaziv, që të ketë një përdorim të lehtë dhe të gjërë në mjedis klinik. Vendimi për të futur në përdorim apo refuzuar një test (në rastin tonë një biomarkues) duhet të bëhet pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë së testit. Kjo përfshin një analizë të saktë të aftësisë diagnostike, performancës, fizibilitetit dhe kosto-efektivitetit të biomarkuesit. Patogjeneza dhe pasojat e SPOK janë komplekse dhe sistemike. Prandaj nuk është për t'u habitur, që një larmi e madhe e biomarkuesve, disa që reflektojnë ndryshimet kryesisht ekstrapulmonare, janë sugjeruar për aspekte dhe çështje të ndryshme në pacientët me AECOPD. Shumica e studimeve të cilët sugjerojnë një biomarkues për diagnozën e AECOPD apo mbijetesën pas AECOPD ishin studime observuese. Çdo studim observues është i njëanshëm nga zgjedhja e "standardit të arte," dhe, për fat të keq, për një acarim të SPOK një "standard i artë" nuk ekziston në të vërtetë.

Kështu, studime vëzhguese mund të mbivlerësojnë vlerën diagnostike të një markuesi dhe janë përgjithësisht gjenerues të hipotezës. Në anën tjetër, studimet intervenuese, në të cilët terapia është e udhëhequr nga diapazoni cut-off i një biomarkuesi dhe janë vlerësuar parametrat e rezultateve, kanë potencial për të ofruar të dhënat klinikisht relevante. Deri tani, shumica e të dhënave vëzhgimore dhe intervenuese në biomarkuesit në acarim të SPOK janë nga studimet e një qëndre të vetme. Për shkak të heterogjenitetit të njohur të popullatave të SPOK, është me rëndësi për të vërtetuar gjetjet aktuale në studime multicentrike të mëdha.

Biomarkuesit e dobishëm në acarimet e SPOK mund pasqyrojnë inflamacionin dhe infeksionin (proteina C-reaktive, procalcitonina, interleukina-6, proteina e induktueshme interferon- γ serike), stresin kardial (kopeptina, BNP, peptid natriuretik atrial, pro-adrenomedullin, pro-endotelinës) dhe mekanizma të tjerë patofiziologjike (leptin dhe adiponectin, fibrinogjeni, proteina surfactant D). Deri më tani, asnjë biomarkues që posedojmë nuk ka ndjeshmërinë e lartë të kërkuar dhe specifike për diagnozën definitive të AECOPD. Të dhënat mbështesin përdorimin e procalcitoninës për udhëzimin e përdorimit të antibiotikëve në pacientët me AECOPD. Rishtrimet në spital dhe vdekjet brenda 6 muajve ishin veçanërisht të zakonshme në pacientët me nivele të lartë të kopeptinës në acarim. BNP identifikon pacientët që kërkojnë kujdes intensiv. Peptidet pro-natriuretik atrial dhe nivelet e pro-adrenomedullin në acarim janë të lidhur me një mbijetesë të dobët afatgjatë pas acarimit. Duke pasur parasysh vlerën parashikuese të biomarkueve në serum për vlerësimin e gravitetit të sëmundjes dhe rezultatin, ata potencialisht luajnë një rol të madh në individualizimin e terapisë në SPOK. (4)

Është evidente, që përveç manifestimit tipik pulmonar të SPOK (dmth. bronkit kronik dhe emfizemës), janë përshkruar disa efekte që ndodhin jashtë mushkërive, të ashtuquajturat efektet sistemike të SPOK.(47) Inflamacioni sistematik, anomalitë nutritive dhe çrregullimi i funksionit të muskujve skeletikë ndikojnë në ecurinë e sëmundjes dhe prognozën, në mënyrë të ngjashme me ndryshimet pulmonare, duke sugjeruar natyrën sistemike të sëmundjes. Disa parametra klinike dhe laboratorike kanë rezultuar të parashikojnë mbijetesën afat-shkurtër dhe afat-gjatë në SPOK. Moshë, sëmundjet shoqëruese, FEV1, humbje e masës jo yndyrore, përdorimi afatgjatë i kortikosteroideve orale, insuficienca respiratore dhe nevoja e përsëritur për shtrime në spital për rëndime akute, mund të identifikohen si faktorët e rrezikut të lidhur me vdekshmëri më të lartë. (48)

1.4.2 Ecuria në kohë e biomarkuesve

Edhe pse Biomarkues është term relativisht i ri që daton në fund të viteve 1960 (49), vlerësimet biologjike dhe matjet në vlerësimin e sëmundjeve të njeriut janë praktikuar që në lashtësi, janë evidente në shkrimet e egjiptianëve të lashtë. Nuk është çudi,biomarkuesit klinikisht të dobishëm kanë evoluar me kalimin e kohës, duke pasqyruar progresin shkencor dhe teknologjik të bërë gjatë shekujve (shih fig. 1.4.2).(50)

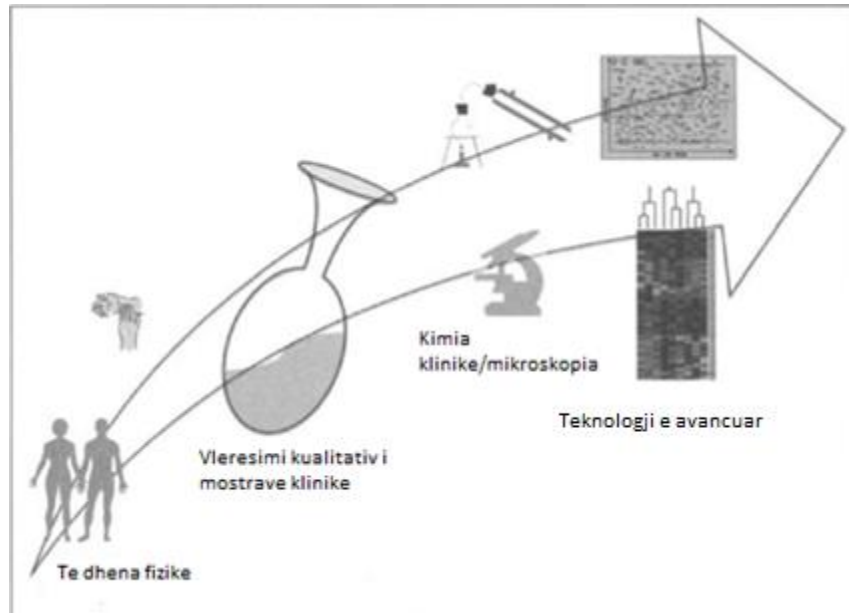


Fig. 1.4.2 Ecuria në kohë e biomarkuesve(sipas 50)

Dobitë diagnostike dhe prognostike të biomarkuesve të tille fizikë mund të gjurmohen që në dorëshkrimet më të hershme të njohura mjekësore, të papiruseve mjekësore të Egjiptit të lashtë (shekulli i XVII). Papirusi i Edwin Smith, besohet të jetë shkruar rreth 1500 B.C. dhe bazuar në punën e mëhershme të Imhotep (shekulli XXVII B.C.), detajon 48 rastet e traumave, si dhe konsiderata terapeutike dhe prognostike. Përkthimi i Breastedi të këtij dokumenti zbulon "një kirurg të lashtë egjiptian...si një njeri me aftësinë për të vëzhguar, për të nxjerrë konkluzione nga vëzhgimet e tij...dhe të mbajë një qëndrim shkencor të arsytimeve.(51) Ekzaminimi i mostrave biologjike gjithashtu mund të gjendet që në kohë të lashta, në lidhje me inspektimin cilësor të urinës dhe feçeve të referuara në Librin Asirian të Prognozës (650 B.C.). (52) Nuk është e habitshme, që rëndësia prognostike dhe diagnostike e konstatimeve gjatë kësaj kohe ishte e bazuar në një kombinim të vëzhgimit dhe misticizmit shpirtëror.

Dobia e mostrave biologjike në diagnozën dhe prognozën e sëmundjeve është avancuar më tej nga grekët e lashtë. Hipokrati (350 BC) ka qenë mbështetur në qasje sistematike për pacientin, që përfshinte procedura fizike të ekzaminimit, si dhe inspektim të kujdesshëm të lëngjeve trupore. (50, 53)

Hipokrati përdorte pesë shqisat e tij për të studiuar sekrecionet edhe ekskrecionet e pacientit, për të përcaktuar prognozën e sëmundjes dhe ndihmën në trajtim. Vëmëndje e veçantë vihej në vlerësimin e urinës, dhe Hipokrati është vlerësuar në lidhje me marrjen në konsideratë të karakteristikave specifike të urinës, duke përfshirë sedimentin dhe shkumën sipërfaqësore në sëmundjet kronike. (50,53)

Përpjekjet për zbulimin e biomarkuesve dhe vlefshmërinë e tyre janë intensifikuar që nga fillimi i shekullit XXI. Teknikat e avancuara gjenomike, proteomike dhe metabolomike tani lejojnë analizën krahasuese të mostrave nga individë të shëndetshëm dhe të sëmurë, duke lehtësuar identifikimin e biomarkuesve. Përveç kësaj, parashikohet se biomarkuesit e selektuar dhe/ose panele të biomarkuesve do të revolucionarizojnë zhvillimin e medikamenteve, shqyrtimin e shëndetit mjedisor dhe situatën mjekësore, duke lehtësuar orientimin drejt kujdesit të

personalizuar ndaj pacientit. Studimet aktuale dhe në të ardhmen e biomarkuesve kanë gjasa për të mundësuar vlerësimin individual të sensibilitet ndaj sëmundjes, reagimin ndaj terapisë, si dhe të progredimit/regredimit të sëmundjes. (50)

1.4.3 CRP (Proteina C reaktive)

Substancë prezente në serumet e individëve të sëmurë në mënyrë akute, që është në gjendje të lidhë C-polisakaridet në murin qelizor të *Streptococcus pneumoniae*, u përshkrua në fillim në 1930. Në 1941-shin, u tregua që ajo ishte një protein dhe ju vu emri CRP. Është një nga proteinat e reagimit akut, që rritet në sëmundjet inflamatore dhe gjithashtu ajo që shfaq rritjet me dramatike në përqëndrim. Konsiston në 5 nën-njësi identike dhe sintetizohet kryesisht nga mëlçia.

1.4.3.1 Biokimia dhe Funkzioni.

Në prezencën e Ca^{2+} , CPR lidh jo vetëm polisakaridet prezente në shumë bakterie, kerpudha dhe parasite protozoare, por dhe (I) phosphorylcholine ; (II) phosphatidylcholines siç është lecitina dhe (III) polianionet, si acidet nukleike. Në mungesën e Ca^{2+} , CRP lidh polikationet, si p.sh histonet. Pasi bëhet pjesë e kompleksit, CRP është e aftë të fillojë (I) opsonizimin, (II) fagocitozën, (III) ndarjen e organizmave invazuese, si bakteret dhe viruset. E bën këtë në një mënyrë të ngjashme me atë të vëzhguar në komplekset antikorp-antigjen. CRP gjithashtu është e aftë të njohë substanca autogjene potencialisht toksike të lëshuara nga indet e dëmtuara, t'i lidhë, dhe më pas t'i detoksifikojë ato, ose të pastrojë gjakun prej tyre. CRP në vetvete katabolizohet pas opsonizimit.

1.4.3.2 Konsideratë laboratorike.

Për shkak se CRP është normalisht prezente në plazëm në përqëndrime të ulëta, metodat imunokimike me ndjeshmëri të madhe janë të domosdoshme për kuantifikimin e saj. Tani për tani, testet përfshijnë, (I) imunoturbimetri e përmirësuar me grimca ose nefelometri, (II) imunofluoreshencë dhe (III) imunokemilumineshencë. CRP migron në acetat celulozë ose me elektroforezë me xhel agarosë në hapsirën midis γ të ngadalshme dhe β të mesme, në varësi të përmbajtjes së joneve të kalciumit të bufferit.

1.4.3.3 Rëndësia klinike.

CRP është njohur për një kohë të gjatë si një nga APP-të (amyloid precursor protein) më të ndjeshme, përqëndrimi në plazëm zakonisht rritet shume pas (I) infarkt të miokardit, (II) stresit, (III) traumës, (IV) infeksionit, (V) inflamacionit, (VI) kirurgjisë, ose (VII) proliferimit neoplazik. Rritja fillon brenda 6 deri në 12 orëve që nga fillimi i çfarëdo çrregullimi të mësipërm dhe përqëndrimi mund të arrijë deri në 2000 herë të vlerave normale. Përcaktimi i CRP është klinikisht i dobishëm për (1) zbulimin e sëmundjeve organike, (2) vlerësimin të aktivitetit të sëmundjeve inflamatore, (3) gjetjen e infeksioneve interkorrente në lupus erythmatosus sistemik (SLE), në leukemi ose pas kirurgjisë; dhe (4) menaxhimin e septicemisë neonatale dhe

meningitit, kur marrja e mostrave për hetimet bakteriologjike mund të jetë e vështirë. Përqëndrimet qarkulluese të CPR mund të përbëjnë një faktor risku të pavarur, megjithëse të dobët, për sëmundjet kardiovaskulare. Përqëndrimet e ngritura shoqëruar me sëmundjet kardiovaskulare me shumë gjasa janë për shkak, dhe jo shkaktarë, të inflamacionit vaskular.

Gjaku i kordonit umbilikal normalisht ka përqëndrim të ulët të CRP (1-35 µg/l), por me infeksionin intrauterine, përqëndrimet mund të arrijnë deri në 26,000 µg/l. Përqëndrimet në moshë të vogël normalisht rriten për disa ditë pas lindjes natyrale, ulen në përqëndrime shumë të ulëta, dhe më pas gradualisht ngrihen në një periudhe kohe prej disa javësh, në përqëndrime adulte.

CRP është një nga biomarkuesit më efektivë për të diferencuar acarimet nga variacioni i simptomave ditë pas dite. CRP është prediktor për acarimet akute të SPOK dhe duket të jetë një përcaktues madhor për hospitalizimin dhe riskun e mortalitetit për pacientët me insuficiencë respiratore.

CRP është një markues i inflamacionit dhe ka veprime si pro-inflamatore dhe anti-inflamatore. Nivelet e saj rriten në prani të infeksioneve dhe në gjëndjet akute dhe kronike inflamatorë. (54) Studime kanë treguar se inflamacioni sistemik ekziston në SPOK stabël. Megjithatë, de Torres dhe bshp (55) nuk konstatoi korrelacion në mes të niveleve të CRP dhe mbijetesës në pacientët me SPOK klinikisht të moderuar- të rëndë. Nivelet e CRP janë më të larta në infeksionet bakteriale. (56) Megjithatë, nivelet e CRP gjatë AECOPD mund të jetë në diapazon normal. Variabiliteti i madh në nivelet e CRP cirkulatore në AECOPD mund të reflektojë heterogjenitetin e acarimit të përfshirë në studimet klinike. Është e mundshme, që acarimet e lehta, të shkaktojnë vetëm një rritje të lehtë në nivelet e CRP, ndërsa acarimet e rënda, që kërkojnë hospitalizim janë të lidhura me rritjen e dukshme në qarkullim të nivelit të këtij biomarkuesi. Kështu, pavarësisht nga sensibiliteti dhe specificiti i moderuar për diagnozën e AECOPD, nivelet e CRP mund të ndihmojnë për të marrë vendime të sakta për trajtimin me antibiotikë të pacientëve me acarim të SPOK. Është i nevojshëm një studim i randomizuar duke përcaktuar përdorimin e niveleve cut-off të CRP për të dhënë ose jo trajtim me antibiotikë, për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e një metodike të bazuar në CRP në rëndim të SPOK.

1.4.4 Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) është një citokinë pleiotropike me një numër të madh funksionesh. Si fillim u emërtua interferon-β2, faktor për rritjen e plasmacitomës dhe faktor për stimulimin e hepatocitit. Më vonë u përshkrua si faktor stimulus 2 i qelizave humane B (BSF2). Në 1988 u propozua që të quhej IL-6 pasi studime të mëtejshme demonstruan, që proteina tregonte aktivitet jo vetëm në qelizat B por dhe në qelizat T, qelizat staminale hematopoietike, hepatocitet dhe qelizat e trurit. IL-6 prodhohet nga një gjen i vetëm, që kodon një produkt prej 212 aminoacideve, i cili pritet në N-terminus për të prodhuar një peptid 184 aminoacidesh me një peshë molekulare midis 22-27 kDa². Në 1989 u raportua se komplekset imunoreaktive në rangun 60-70 kDa u gjetën në lëngjet e trupit njerëzor, në pacientët me infeksione akute bakteriale.

1.4.4.1 Rëndësia klinike

Prodhimi i IL-6 induktohet me shpejtësi gjatë reaksioneve akute inflamatore të lidhura me dëmtimet, traumat, stresin, infeksionet, vdekjen e trurit, neoplazinë dhe situata të tjera. Përqëndrimet e IL-6 në pacientet e traumatizuar mund të parashikojnë komplikacione nga stresi shtesë kirurgjik ose të tregojnë dëmtime ose komplikacione. Matjet sekuenciale të IL-6 në serum dhe plazmën e pacientëve të pranuar në ICU (njësia e kujdesit intensiv) treguan që ishin të dobishëm për të vlerësuar rëndimin e SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), sepsisit dhe shokut septik dhe të parashikonin rezultatet e këtyre pacientëve. IL-6 është gjithashtu e dobishme si markues i hershëm alarmi për zbulimin e sepsisit neonatal. IL-6 gjithashtu luan një rol në inflamacionin kronik, p.sh artritin rheumatoid (RA).

Kohët e fundit, shumë vëmendje i është dhënë kontributit të inflamacionit sistemik, i reflektuar nga nivele të ngritura në plazëm të proteinës interleukin-6 (IL-6) dhe proteinës C-reaktive (CRP) nga reduktimi i forcës muskulare, rënia e kapacitetit ushtrimor, distancë më e shkurtër ecjeje 6-minutëshe (6MWT) dhe status i dobët shëndeti. IL-6 është një nga mediatorët më domethënës të etheve dhe reagimit së fazës akute të mëlçisë. Proteina IL-6, përveç rolit qendror në fillimin dhe modulimin e reagimeve inflamatore të fazës akute, të plagëve dhe infeksioneve, shtohet në plazëm gjatë stresit të pa lidhur me inflamacion. Në veçanti, studimet me përpara in vivo dhe me së fundmi in vitro sugjerojnë, që stresi oksidativ në muskujt respiratorë me kontraktime të mëdha krijon shprehje të IL-6, interleukin-1 β dhe faktorin α të nekrozës tumorale dhe kjo ndërhyrje citokine është shkak për pjesën më të madhe të boshtit hipotalamik-pituitar-adrenal, që stimulon aktivitetin në plazëm. Në acarim, nivelet në serum të IL-6 lidhen me markuesit e inflamacionit të rrugëve ajrore dhe janë më të larta në prezencën e patogjenezës bakteriale dhe elementëve të riparimit indor. Kështu, analiza e markuesve sistemikë inflamatorë mund të reflektojë një ngarkesë inflamatore në rrugët ajrore.

Interleukina-6 (IL-6) vepron si një citokine pro-inflamatorë dhe gjithashtu anti-inflamatorë dhe është një prej mediatorëve më të rëndësishëm të reagimit të fazës akute. Një model ex vivo i inflamacionit akut të induktuar nga lipopolisakaridet në mostër parenkimale të SPOK, tregon se faktori i nekrozës tumorale - α (TNF- α) është citokina fillestare dhe prediktive e çliruar, pasuar nga IL-6. (58) Një tjetër studim në një popullatë SPOK ka raportuar se nivelet e IL-6 pasqyrojnë inflamacionin kronik, që karakterizon SPOK dhe korrelon në mënyrë të pavarur në reduktimin e FEV1 dhe FVC. (58) Pacientët me hipertension pulmonar si pasojë e SPOK kishin PaO₂ më të ulët dhe vlera më të larta të IL-6 plazmatike, se ata pa hipertension pulmonar. Hipoksia çon në një rritje 2-fish të mesazhit RNA të IL-6 në qelizat e muskulaturës së lëmuar në arterien pulmonare te njeriut. (59) Supozohet se nivelet plazmatike të IL-6 rriten në pacientët me AECOPD për shkak të stimujve të shumtë (inflamacion, hipoksi dhe aktivizimit simpatik), por janë të nevojshme studime të mëtejshme për të vlerësuar rëndësinë klinike të këtij vëzhgimi. (60, 61)

1.4.5 PARC

PARC/CCL-18 (Pulmonary and activation-regulated chemokine/CC-chemokine ligand-18) Parc / CCL- 18 është një proteinë e sekretuar kryesisht nga mushkëritë. Ajo çlirohet kryesisht nga monocitet/makrofaget dhe qelizat dendritike. (140) Njihen nivele të rritura në fibrozën idiopatike pulmonare (141) , në sindromën koronare akute (142), në leukemia akute limfoblastike në fëmijëri. (143) Në rastin e SPOK, studimet kanë treguar se nivelet PARC janë

rritur në rastin e FEV1 të reduktuar dhe të rezultateve të larta të indeksit BODE. (144) Në një studim ka rezultuar i lidhur edhe me acarimet akute. (145)

1.4.5.1 Rëndësia klinike

PARC (Kemiokina pulmonare dhe e aktivizim-regullimit) është një proteinë, që sekretohet kryesisht nga mushkëritë. Është një proteinë 7-kD e cila shprehet tërësisht nga monocit/makrofag dhe qeliza dentritike dhe sekretohet kryesisht nga mushkëritë (66). Edhe pse roli ekzakt biologjik i PARC/CCL-18 nuk njihet ai është raportuar të jetë irritur në sindromin koronar akut. (67) Nivelet e PARC-it njihen se janë të ngritura në fibrozën pulmonare idiopatike (68) dhe çuditërisht në fibrozën pulmonare idiopatike nivelet në serum të PARC/CCL-18 mund të reflektojnë aktivitetin fibriotik dhe korrelojnë me mbijetesën (69). Në lidhje me SPOK-un, një studim ka raportuar se nivelet e PARC-it rriten në lidhje me FEV1 të reduktuar dhe në vlerë më të lartë të indeksit BODE. (70) Në një tjetër studim, PARC u zbulua të ketë lidhje me acarimet akute të SPOK. (71)

1.4.6 Procalcitonina

Procalcitonina (PCT) është markues shumë specifik për diagnozën e infeksioneve bakteriale klinikisht relevante dhe sepsis. Kështu, nivelet serike të PCT rriten me shpejtësi në prani të infeksionit. (62) Nivelet e PCT korrelojnë dukshëm me kohëzgjatjen e qëndrimit në spital në pacientët me AECOPD. (63) PCT në mënyrë adekuate bën të mundur dallimin e pacientëve me potencial infeksioni bakterial, gjë ku pacienti përfiton nga një mjekim me antibiotikë dhe reduktohet dhënia e antibiotikëve të panevojshëm.

1.4.7 Fibronektina

Fibronektina luan një rol të madh në aderimin e qelizave, rritjen, migrimin e diferencimin dhe është e rëndësishme për procese të tilla si shërimin e 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 stabil. (64) Nuk ka të dhëna në dispozicion për rolin e fibronektinës në AECOPD.

1.4.8 Proteina 10 e induktuar nga interferon- γ serike

Rinovirus human (HRV) është virusi më i shpeshtë i lidhur me acarimin e SPOK. Proteina 10 e induktuar nga interferon- γ serike (IP-10), një kemokine e sekretuar nga qelizat epiteliale bronkiale, monocitet, limfocitet dhe neutrofilet në përgjigje të interferon- γ dhe TNF- α , ka rezultuar të rritet në infeksionin HRV. Prandaj, IP-10 serike mund të përdoret si markues i acarimit nga HRV. IP-10 u rrit në mënyrë të konsiderueshme nga niveli bazë në acarimet si pasoje e HRV. Nga ana tjetër, nuk ka pasur ndryshim në IP-10 midis nivelit bazë dhe acarimit me HRV-negative. Në acarim, IP-10 korrelohet me ngarkesën virale në sputum. Megjithatë, ngarkesa nazofaringeale e HRV nuk korrelohet me IP-10 serike. Është e paqarte nëse IP-10 rritet në acarim në praninë e viruseve tjera respiratore in vivo. (65)

1.4.9 Biomarkuesit e stresit kardiak në acarimet e SPOK

Kohët e fundit, biomarkuesit sistematikë të stresit kardiak kanë fituar një interes për klasifikimin e gravitetit dhe prognozës në pacientët me AECOPD, si dhe për të monitoruar dhe vlerësuar evolucionin klinik të sëmundjes. (63, 66)

1.4.10 Copeptin

Kopeptina, një prej prekursorëve të vazopresinës, pasqyron nivelet e vazopresinës dhe rritet pas stimujve të ndryshëm të tillë si hipotensioni, hipoksia, hiperosmolariteti, acidoza dhe infeksioni. (67) Për shkak të gjysmë-jetës së shkurtër dhe paqëndrueshmërisë së vazopresinës, ka fituar një interes matja e prekursorëve të kopeptinës. Ka rezultuar se, në kontrast me CRP dhe PCT, niveli i kopeptinës në shtrim u shoqërua me një qëndrim më të gjatë në spital dhe dështim afatgjatë klinik në pacientë të pranuar në spital për acarim te rënda të SPOK. (63) Sipas analizës multifaktoriale, vetëm kopeptina rezultoi parashikuese e dështimit afatgjatë klinik, duke përfshirë vdekjen dhe rishfaqjen e acarimit, që kërkonte hospitalizim, i pavarur nga mosha, komorbiditetet, hipoksemia dhe dëmtimi funksional i mushkërive. Dështimi afatgjatë klinik është vërejtur në 11% të rasteve me kopeptin <40 pmol / L dhe pa anamneze shtrimi në spital, në krahasim me 73% të pacientëve me kopeptin ≥ 40 pmol / L dhe anamnezë të shtrimit në spital ($P < 0,0001$). Kopeptina pra është sugjeruar si një markues prognoze për prognoza afatshkurta dhe afatgjata në pacientët me AECOPD, që kërkojnë hospitalizim. (63)

1.4.11 Peptidi natriuretik: Peptidi trunor natriuretik

Brain natriuretic Peptide (BNP) është çliruar kryesisht nga ventrikuli i majtë i zemrës dhe rregullon një rrjet të gjerë të efekteve fiziologjike, duke përfshirë natriurezën dhe vazodilatacion. (68) Stimuli kryesor për sekretimin e BNP është stresi kardiak reflektuar me tendosjen e miokardit dhe mbingarkesë presioni ose vëllimi. (68) Në acarim te SPOK, rritja e BNP mund të jetë të paktën pjesërisht për shkak të kontraksionit të arteriolave të vogla pulmonare si pasojë e hipoksisë, duke rezultuar në rritjen e presionit pulmonar arterial dhe si pasojë me stres kardiak. Nivelet e më pak se 50 pg/ml kanë një vlerë negative parashikuese prej 96% për diagnozën e insuficiencës kongjестive të zemrës në pacientët me dispne akute të vlerësuar në pacientët në repartin e urgjencës. (69) Si pasojë, një nivel shumë i ulët BNP ul shume probabilitetin e shkakut kardiak në pacientët me dispne akute. Citokinat proinflamatore, aktivizimi i sistemit nervor simpatik dhe hipoksia gjithashtu janë identifikuar si nxitës shtesë që indukojnë sekretimin e BNP. (70) Sipas një studimi në lidhje me nivelet BNP në 208 pacientë të njëpasnjëshëm të paraqitur në repartin e emergjencës me AECOPD, rezultoi se nivelet e BNP në mënyrë të pavarur parashikojnë nevojën për kujdes intensiv. Megjithatë, nivelet e BNP nuk arritën të parashikojnë në mënyrë adekuate vdekshmërinë afat-shkurtër dhe afat-gjatë në pacientët me AECOPD. (71) Kjo dukje kontradiktore ndoshta është shkaktuar nga grupi i pacientëve me stres të theksuar kardiak me sëmundje bazë të pulmonare. Për shkak të komorbiditetit të tyre të theksuar dhe nevojën e tyre për monitorimin dhe trajtimin, e cila zakonisht përfshin ventilim jo-in vaziv intensiv, këta pacientë kanë më shumë gjasa, që do të mbikqyren në njësinë e kujdesit intensiv (ICU). Nivelet e BNP të vërejtura gjatë AECOPD ishin dukshëm më të ulëta se vlerat tipike gjetur në pacientët me insuficiencë kardiakë.

1.4.12 Peptidi natriuretik atrial

Peptidi natriuretik atrial (ANP) është një vasodilator periferik dhe i arteries pulmonare, hormon natriuretik dhe diuretik, që çlirohet nga qelizat e miokardit në atriume dhe në disa raste në ventrikuj në përgjigje të zgjerimit volumit dhe të rritjes së stresit të paretit kardiak. Hipoksia akute e rëndë e shkaktuar nga sfocot hipoksike nxisin rritjen e niveleve të ANP në individët e shëndoshë. (72) ANP bllokon reagimin presor pulmonar ndaj hipoksisë akute nëpërmjet stimulimit të akumulimit cGMP në vazat pulmonare dhe zvogëlon rezistencën vasculare

pulmonare dhe ul hipertensionin pulmonar të induktuar nga hipoksia. (73) Përqëndrimet e larta të ANP në atriumin e djathtë kanë bërë të merret në konsideratë efekti i saj në qarkullimin pulmonar dhe roli në SPOK stabil dhe AECOPD. (74) ANP mendohet të korrelojë 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 pacientët me SPOK. (66) Është analizuar ProANP si markues i prognozës afatgjatë në 167 raste acarimi akut të rëndë të SPOK. (71) Vlerat e ProANP rezultuan në mënyrë sinjifikante më të larta në praninë në krahasim me rikuperimin dhe gjëndjen stabil të sëmundjes ($P = 0.004$). Nivelet e ProANP ishin dukshëm më të larta në ata që nuk mbijetonin në krahasim me të mbijetuarit. Përveç kësaj, proANP dhe PaCO₂ janë parashikues të mortalitetit afatgjatë. Rezultatet e studimit (71) mbështesin vlerën prognostike afatgjatë të nivelit plazmatik të MR-proANP në shtrimet spitalore në pacientët me acarim të SPOK. Studimet janë të nevojshme për të vlerësuar nëse një metodikë e orientuar nga MR-proANP (Midregional pro-atrial natriuretic peptide) është në gjendje për të ndikuar në mbijetesën e pacientëve me SPOK. (71)

1.4.13 Pro-adrenomedulina dhe Pro-endotelina

Adrenomedullin (ADM) ka veprim modulimin imunitar, metabolik dhe vaskular. Është vazodilator i fuqishëm dhe prodhimi i saj i përhapur në indet ndihmon për të mbajtur furnizimin me gjak të organeve. Ajo mund të sillet si një hormon dhe si një citokine dhe në të njëjtën kohë mund të kontrollojë rrjedhën e gjakut rajonal, migracionin dhe diferencimin e leukociteve, balancën e elektroliteve dhe qarkullimin pulmonar. ADM gjithashtu posedon veti antimikrobiale, duke pasur një aktivitet të drejtpërdrejtë baktericid, që theksohet më tej me modulimin e aktivitetit të komplementit. MR-pro ADM (Mid-Regional pro-Adrenomedullin), por jo pro-endotelina-1, rezultoi me rritjen e mortalitetit në spital dhe në mënyrë të pavarur në parashikimin e mbijetesës 2-vjeçare. Efekti parashikues i niveleve të proADM për mbijetesë ka rezultuar persistent për deri në 2 vjet dhe ka qenë i pavarur nga moshja, rezultati i komorbiditetit, hipoksemia, dëmtimi i funksionit të mushkërive dhe hipertensionit pulmonar arterial. Kjo tregon se nivelet plazmatike të proADM gjatë acarimit mund të reflektojnë aftësinë ose paaftësinë e pacientëve me SPOK për të përballuar stresin akut fiziologjik lidhur me acarimin e jo thjesht duke pasqyruar gravitetin e sëmundjes bazë të mushkërive. Në analogji me pacientët me sëmundje të arterieve koronare, të cilët mund të zhvillojnë ndryshime ishemike vetëm gjatë testimit ushtrimor kardiopulmonar, është joshëse për të spekuluar se ata pacientë me rezervë të reduktuar fiziologjike, janë të prirur për t'iu përgjigjur me rritjen e nivelit proADM plazmatik në rastet e stresit sistemik. Për këtë arsye, niveli i proADM mund të konsiderohet si një markues surrogat për distresin e përgjithshëm kardiopulmonar dhe jo një markues i veçantë i obstruksionit bronkial. (65)

1.4.14 Leptina dhe adiponektina

Leptina dhe adiponektina janë të dy hormone proteinike, që luajnë një rol kyç në rregullimin e marrjes së energjisë (leptina është frenues i oreksit) dhe metabolizmit, duke përfshirë rregullimin e glukozës dhe katabolizmin e acideve yndyror. Prodhimi i Leptinës rritet në mënyrë akute gjatë infeksionit dhe inflamacionit. Bruno e bshp (75) tregoi rritje të shprehjes së leptinës në mukozën bronkiale të pacientëve me SPOK, shoqëruar me inflamacion bronkial dhe obstruksion bronkial. Matja plazmatike e leptinës, adiponektinës, raporti i tyre (L/A) dhe biomarkuesve serike të inflamacionit sistemik (CRP, TNF- α , IL-6) në një grup të përzgjedhur të 63 pacientëve të hospitalizuar për AECOPD sugjeroi, që si leptina dhe adiponektina, janë të lidhur me procesin

sistemik inflamator gjatë acarimit të SPOK. (76) Përqëndrimet plazmatike të leptinës rriten gjatë acarimit akut, ndoshta duke treguar se është i pranishëm bilanci negativ i energjisë dhe stresi oksidativ sistemik.

1.4.15 Fibrinogjeni

Fibrinogeni, prekursor i fibrinës, që është i përfshirë në koagulimin e gjakut, sintetizohet në hepar dhe rritet me inflamacionin indor. Një krahasim i niveleve plazmatikë të faktorit Von Willebrand, fibrinogjenit, mikroalbuminuria 24-orëshe e atyre me SPOK stabël dhe rëndim të SPOK me ato të kontrolleve, tregoi se nivelet e faktorit Von Willebrand dhe fibrinogjenit janë më të larta në acarim se në SPOK stabël. Nivelet kanë qenë dukshëm më të ulët në pacientët e kontrollit. (77) Nivelet plazmatikë të faktorit Von Willebrand, fibrinogjenit dhe mikroalbuminuria mund të jenë të dobishëm në përcaktimin e shkallës së gravitetit të acarimit të SPOK. Rritja e këtyre markuesve mund të përfaqësojë një mekanizëm të mundshëm patofiziologjik të prekjes së enëve të gjakut të pacientëve me SPOK dhe evidencon në mënyrë indirekte mosfunksionim endotelial si një manifestim i pasojave sistemike për shkak të SPOK. Groenewegen e bshp (78) tregoi se përveç dëmtimit të funksionit të mushkërive, inflamacioni sistemik i manifestuar me nivele të larta të fibrinogjenit është një faktor i pavarur rreziku për acarimin si të SPOK të moderuar dhe të rëndë. Studimet e mëtejshme duhet të shqyrtojnë marrëdhëniet në mes të rritjes së nivelit të fibrinogjenit dhe të morbiditetit të mundshëm kardiovaskulare të lidhur me acarimin.

1.4.16 Surfactant proteina D

Proteina surfactant D (SP-D) është proteinë pulmonare që rregullon imunitetin e lindur të mushkërive dhe shprehja e saj në serum çrregullohet në SPOK. Në studim nga Shakoori e bshp. (79) nivelet serike të PS-D janë të rritur dukshëm në pacientët që kanë përjetuar një AECOPD (227 ± 120 ng / ml) në krahasim me pacientët me sëmundje stabël (151 ± 83 ng / ml) ose subjektet e kontrollit (128 ± 65 ng / mL, $P = 0.003$). PS-D serike dhe reagimi i saj në administrimin e medikamentit anti-inflamator – prednisolonit, janë vlerësuar në grupin e studimit edhe si biomarkues. (80) SP-D serike ka qenë dukshëm më e lartë në fumatorët aktualë dhe ish fumatorët me SPOK, se në ata pa obstruksion bronkial. Individët me SPOK të cilët kishin një përqëndrim serik të SP-D që ishte më i madh se percentili 95 i jo fumatorëve (175.4 ng / ml), rezultuan me rrezik më të rritur të acarimit gjatë 12 muajve në vijim. Përqëndrimi mesatar serik i PS-D ishte i ngjashëm në mes të individëve të cilët kishin pasur një ose më shumë acarime gjatë 12 muajve të observimit dhe atyre që nuk kishin pasur asnjë acarim. Nivelet e SP-D bien pas trajtimit me kortikosteroide orale. Diferenca e niveleve të SP-D në serum në mes të individëve me SPOK dhe duhanpirës dhe individë kontrolli jo fumatorë nuk është e mjaftueshme për tu përdorur si test diagnostikimi i SPOK në gjendje stabël ose acarimi. Megjithatë, përqëndrimi serik i SP-D mund të jetë i dobishëm në identifikimin e individëve të cilët kanë risk të rritur për acarim të SPOK.

1.4.17 Biomarkues që tregojnë për etiologjinë e AECOPD dhe biomarkues për orientimin e mjekimit

PCT është markues i infeksionit bakterial dhe bën të mundur orientimin e përdorimit të antibiotikëve në pacientet me infeksion të traktit të poshtëm respirator. (81, 82, 83)

PCT dallon në mënyrë adekuate pacientët që përfitojnë nga trajtimi me antibiotikë në acarim dhe redukton dhënien e antibiotikëve. Vlerat e rekomanduara cut-off janë: <0.1 mg / L është

konsideruar për të treguar mungesën e infeksionit bakterial, ndërmjet të 0.1 dhe 0.25 mg / L tregon infektion të mundshëm bakterial dhe përdorimi i antibiotikëve është dekurajuar ose inkurajuar bazuar në stabilitetin e gjendjes klinike të pacientit dhe > 0.25 konsiderohet që sugjeron praninë e infeksionit bakterial dhe trajtimi me antibiotikë është i inkurajuar. Është me interes për të hetuar në një studim të randomizuar nëse pacientët me vlera të ulëta PCT mund të përfitojnë nga mjekimi me antibiotikë. (84)

1.4.18 Biomarkuesit për vlerësimin e mbijetesës afatshkurtër dhe afatgjatë

Deri tani, parametri më i përdorur për të vlerësuar mbijetesën afatgjatë dhe prognozën në SPOK është indeksi BODE (duke përfshirë indeksin e masës trupore, FEV1, pikëzimi i dispnesë dhe distanca 6-minuta në këmbë). Megjithatë, rezultati i këtij kompozimi duhet të vlerësohet në gjëndjen e stabël të sëmundjes. Disa parametra klinike dhe laboratorike kanë vlerë për të parashikuar sëmundshmërinë, vdekshmërinë dhe mbijetesën afatgjatë në acarimin e SPOK. CRP nuk korrelohet as me mortalitetin në spital dhe as gjatë 6-muajsh në acarimin e SPOK. (63) Nivelet e PCT të korrelojnë në mënyrë të pavarur me rritjen e riskut për mortalitetin në ICU dhe me kohëzgjatjen e hospitalizimit. (63) BNP rezulton në parashikimin e nevojës së shtrimit në ICU në pacientët me AECOPD, i cili paraqitet në urgjencë, por nuk është në gjëndje të parashikojnë mbijetesën. Në anën tjetër, proANP dhe PaCO₂ ishin parashikues të pavarur të vdekshmërisë 2-vjeçare pas acarimit. (71) Dështimi klinik afatgjatë ishte veçanërisht i zakonshëm në pacientët e hospitalizuar me acarim të rëndë me vlera të kopeptinës më të mëdha ose të barabarta me 40 pmol / L dhe anamnezë shtrimi në spital në vitin e mëparshëm. (63) Nivelet plazmatike të proADM të larta u shoqëruan me rritjen e mortalitetit pas acarimit akut të SPOK pavarësisht nga mosha, rezultati i komorbiditeteve, hipoksemia, dëmtim i funksionit të mushkërive dhe hipertension në arterien pulmonare. (85)

1.5 Elementet qelizore në sputum dhe gjak në AECOPD

1.5.1 Neutrofilet

Neutrofilet janë të paktë, por numri i tyre rritet në mënyrë të konsiderueshme në gjëndrat bronkiale, në indet e submukozës dhe subepiteliale në biopsite bronkiale në SPOK stabël, në krahasim me persona të shëndoshë (duhanpirës ose jo-duhanpirës) dhe numri i neutrofileve korrelohet në mënyrë pozitive me gravitetin e obstruksionit bronkial. (86, 87, 88) Ky i fundit mund të shkaktohet nga kolonizimi i baktereve, të cilët mund të jenë të pranishëm në sputum në rastin e obstruksionit të rëndë bronkial (89).

Në acarimin e SPOK, neutrofilet rriten si në submukoze dhe indet subepiteliale, në krahasim me sëmundjen në gjëndje stabël (90). Prania e mikro-organizmave potenciale patogjene në sputum në acarim shoqërohet me numër të lartë neutrofilesh (19), po ashtu si në sëmundjen në gjëndje stabël. Acarimi është i lidhur me rritjen e numrit të neutrofileve dhe kjo rritje korrelohet me shkallën e rënies së FEV gjatë acarimit. (23)

Në kohën e zgjidhjes së acarimit, ka rënie në numrin e neutrofileve, gjë që është e lidhur me çrrënjosjen e baktereve nga sputumi (92). Një mekanizëm për neutrofilinë është bashkëveprimi i baktereve me receptorët Toll-like (TLRs) me nxitjen e çlirimit të citokinave pro-inflamatore, si në infeksione virale (93). Edhe pse neutrofilet paraqesin lidhje me praninë e baktereve si në SPOK stabël dhe me acarim, rritja e neutrofileve nuk është e kufizuar vetëm në acarimet bakteriale: neutrofilet janë rritur edhe gjatë acarimit të lidhur me infeksionet virale dhe në ato pa patogjenë të demonstrueshëm. (23)

Kemoatraktantët më të fuqishëm të neutrofileve janë leukotriene B4, interleukin-8 (IL-8), neutrofilik atraktanti-78 me prejardhje epiteliale dhe faktori-alfa i nekrozës tumorale (18, 94). Pacientët me acarime të shpeshta kanë nivele më të larta IL-8 në sputum në fazën stabilë në krahasim me pacientët me acarime të rralla, duke ilustruar rolin e rëndësishëm të neutrofileve kemoatraktantë në patfiziologjinë e acarimeve të SPOK. Rekrutimi i neutrofileve është lehtësuar nga rritja e shprehjes së substancave të aderimit në sipërfaqen e neutrofileve në gjak, të cilat janë të induktuara nga stresi dhe shtimi gjatë acarimit të SPOK. (95) Leukotrienet janë gjithashtu kemoatraktantë shumë të fuqishëm të qelizave inflamatore gjatë acarimit të SPOK. Jo vetëm leukotrienet B4, por edhe leukotriene E4 është i rritur gjatë acarimit dhe korrelohet me PaO₂ dhe obstrukcionin bronkial në dekursin e acarimit. (19, 94)

Një nga funksionet kryesore të neutrofileve është roli i tyre anti-bakterial. Për të vrarë bakteriet, neutrofilet degranulohen, çlirojnë mieloperoksidazë, një oxidant acid shumë reaktiv, i cili rritet gjatë acarimit të SPOK, si në sputum dhe në serum. (18)

Acarimet e SPOK të shkaktuara nga infeksionet bakteriale kanë rritje të neutrofileve në sputum, shpesh shkaktajnë reagim sistematik inflamator: markues inflamatorë të tillë si sasia e neutrofileve në gjak, CRP, fibrinogjeni dhe IL-6 në serum janë të rritur gjatë acarimit. (40, 96). Janë propozuar disa mekanizma për origjinën e rritjes së inflamacionit sistematik. Këto përfshijnë: 1) përhapjen e mediatoresve inflamatorë nga strukturat pulmonare; 2) reaksion inflamator në hipoksinë indore; 3) reaksion induktuar nga produktet pro-inflamatorë lipopolisakaride bakteriale. (97)

Inflamacioni sistematik mund të jetë i rëndësishëm në vazhdimin e acarimit, pasi pacientët me acarime të shpeshta të SPOK kanë një reduktim të vogël të markuesve sistematikë inflamatorë në rikuperimin e acarimit dhe mos rikuperimi i një acarimi është i lidhur me persistencën e rritjes së inflamacionit sistematik. (98) Për më tepër, inflamacioni sistematik gjatë acarimit të SPOK mund të indukojë sëmundje shoqëruese kardiovaskulare, duke shkaktuar haemostasis dhe trombozë.

Megjithatë, ende nuk është provuar një lidhje në mes të inflamacionit të rritur të shkaktuar nga infeksionet gjatë acarimit dhe rrezikut për sëmundje kardiovaskulare të zemrës. (99) Neutrofilet rriten kryesisht në acarimet më të rënda të shkaktuara nga infeksionet bakteriale, por kjo rritje nuk është e kufizuar vetëm në acarimin e lidhur me bakteret.

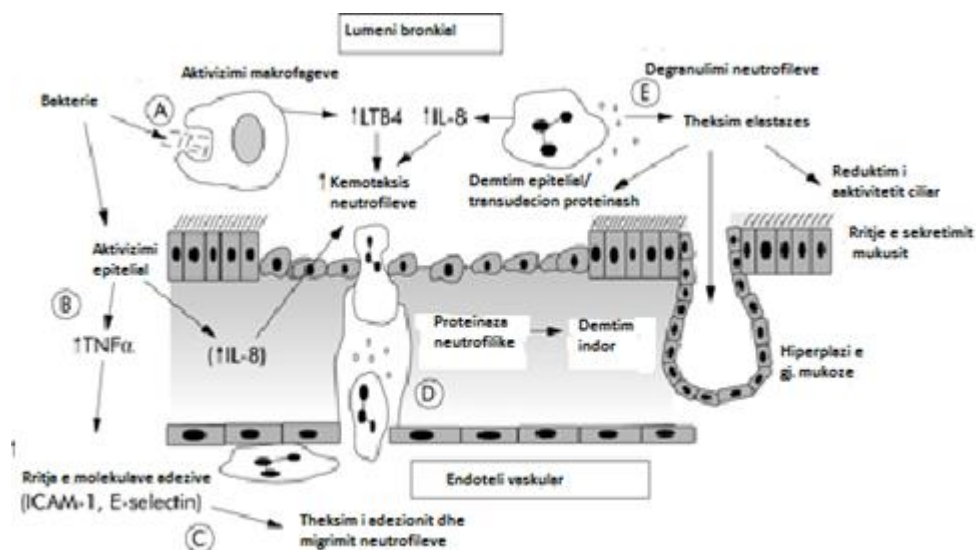


Fig. 1.5.1 Inflamacion neutrofilik gjatë acarimit të SPOK. (A) Fagocitoza/aktivizimi makrofagëve (çlirimi i LTB4 dhe TNF α). (B) aktivizimi epitelial (si reagim ndaj TNF α dhe produkteve bakteriale, çlirimit të TNF α dhe IL-8). (C) Aktivizimi i endotelit (për shkak të TNF α , rritja e molekulave aderimit). (D) migrimi neutrofileve (pason lidhjen me molekulat e aderimit dhe gradientin kemotaktik IL-8/LTB4, çlirimin e elastazës dhe dëmtimin e indeve). (E) çlirimi i elastazës neutrofilike në bronke (dëmtimi epitelial dhe rrjedhje e proteinave, rritje e sekrecioneve të mukusit, reduktim i pastrimit mukociliar, çlirim i IL-8 dhe LTB4 duke shkaktuar përforsim të sinjalit kemotaktik). LTB4 = leukotriene B4; IL-8 = interleukin 8; TNF α = faktor nekrozë tumorale α ; ICAM-1 = molekulë aderimi ndërqelizor 1. (sipas 139)

1.5.2 Eozinofilet

Inflamacioni eozinofilik përgjithësisht nuk është i lidhur me SPOK. Në gjendjen stabël ka pak dëshmi për rol të eozinofileve, përveç në një fenotip të caktuar të SPOK, që tregon emfizemë pak të shprehur dhe trashje të pareteve bronkiale në CT dhe një reagim të mirë ndaj kortikosteroideve. (49-53 100, 101, 102) Ky fenotip i SPOK ka shumë karakteristika të astmës dhe do të ishte me interes për të krahasuar histologjinë indore bronkiale nga pacientët me këtë fenotip të veçantë të SPOK dhe atë të pacientëve me astmë. Gjatë acarimit të SPOK është e njohur se mund të ekzistojë një tabllë inflamatorë "si e astmës" në rrugët bronkiale me numër të rritur të eozinofileve. (103) Të paktën 5 studime kanë konstatuar këtë tabllë në acarimin e SPOK të lehtë gjer të moderuar në biopsitë e paretit bronkial dhe në BAL të sputumit të induktuar, edhe pse disa nga këto studime gjithashtu kanë përfshirë pacientë me bronkit kronik pa obstrukcion bronkial. (23, 86, 104, 90) Rritja e eozinofileve gjatë acarimit të SPOK, të paktën pjesërisht, është e lidhur me infeksione virale. (105) Eozinofilet janë qelizat bronkiale më të ndjeshme ndaj steroideve dhe se shumë nga ajo që është arritur me kortikosteroidet gjatë acarimit mund të jetë e lidhur me efektet e steroideve në eozinofilet. (106, 107) Në SPOK stabël, ka rezultuar se numri i lartë i eozinofileve lidhet me reagimin si ndaj kortikosteroidëve oral dhe inhalator. (101, 102) Përveç kësaj, është evidentuar se si prednisoloni dhe kombinimi i budesonidit inhalator plus formoterol frenon eozinofilin në sputum gjatë acarimit SPOK. (108)

Nuk është provuar direkt nëse rënia e eozinofileve e induktuar nga steroidet ka dobi klinike. Megjithatë, rënia e interleukin-5 alfa receptor solubile në fazën e rezolucionit të acarimit të shkaktuar nga viruset ka korreluar me rritjen e FEV1, duke sugjeruar se mund të ekzistojë një marrëdhënie e tillë. (109)

Jo vetëm eozinofilet, por edhe produktet e tyre të tilla si proteina eozinofilike kationike, janë rritur në sputum dhe në serum gjatë acarimit të SPOK. (90) Proteina kationike eozinofilike, ndër efektet e tjera, shkakton dëmtimin e indeve dhe rimodelimin e indeve në studimet in vitro. (110) Kjo mund të shpjegojë të paktën një pjesë të lidhjes në mes të frekuencës së acarimit dhe rënies së tepërt në funksionin e mushkërive. (14)

1.5.3 Limfocitet

Në sëmundje në gjendje stabël, limfocitet mendohet se luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillimin dhe progredimin e SPOK. Veçanërisht janë studiuar në mënyrë intensive limfocitet CD8+. Qelizat CD8+ janë të rritura në submukozën bronkiale dhe në gjakun periferik të pacientëve me SPOK stabël dhe numri i qelizave CD8+ korrelon në mënyrë pozitive me gravitetin e obstrukcionit bronkial. (111, 112, 113) Shumica qelizave CD8+ mendohet se përfaqësojnë qelizat e kujtesës citotoksike, të cilat janë prodhuar pas infeksionit të parë bronkial

dhe lehtësojnë një përgjigje të shpejtë dhe më efektive të sistemit imunitar, kur ndodh infeksioni pasues. Në të vërtetë, studimet in vivo tregojnë se pastrimi bronkial viral më efektiv është i lidhur me numër më të lartë të qelizave CD8+. Numri i qelizave CD8+ në rrugët bronkiale mbetet i lartë gjatë disa muajve pas infeksioneve virale dhe stabilizohet pas 6 muajsh. (124, 115, 116) Numri i lartë i CD8+ në pacientët me SPOK stabël mund të shkaktohet nga episodi i një infeksioni bronkial në disa muaj më parë, ose si alternativë është vazhdimi i një infeksioni të nivelit të ulët dhe numri i qelizave CD8+ reflekton nevojën për të mbrojtur indin e mushkërive. (117)

Qelizat CD4+, qelizat T ndihmëse të cilat prodhojnë citokina pro-inflamatore, kanë rezultuar gjithashtu të rritura në gjakun periferik të pacientëve me SPOK, sidomos qelizat që prodhojnë gama interferon. (118) Disa studime kanë treguar se edhe qelizat B janë rritur në paretin bronkiolar dhe bronkial në fazën stabël të SPOK. (119, 120) Qelizat B luajnë rol në përgjigjen humorale imunitare, duke prodhuar antitrupa ndaj antigjeneve. Roli patologjik i qelizave B të rritura në SPOK është ende i paqartë. Është spekuluar se infeksionet virale bronkiale mund të jenë shkak i rritjes së qelizave B (121), por gjithashtu është menduar për një përgjigje autoimune, ndoshta në reagim ndaj përbërësve të tymit të cigareve ose produkteve matricës ekstracelulare. (122, 123)

Gjatë acarimit limfocitet si në sputum të induktuar dhe biopsinë indore rriten edhe më tej. (104, 124, 125, 126) Kjo pjesërisht mund të shpjegohet me rolin e limfociteve në pastrimin e viruseve. Pavarësisht të dhënave të përfshirjes së limfociteve në acarimin e SPOK, pak të dhëna janë publikuar për subpopullatat e limfociteve të cilat janë të përfshira në acarimin e SPOK. Në një studim të vogël, rezulton se gjatë acarimit të SPOK ndodh reagim imun i ndërmjetësuar nga CD8 tipi 2. (127) Nuk është e qartë nëse ndryshimet në limfocitet gjatë acarimit janë një përshtatje normale, e pamjaftueshme ose reagim i papërshtatshëm apo i tepëruar. Nëse përgjigja është e pamjaftueshme, nivelet e larta të limfociteve specifike mund të jenë më mbrojtëse. Vaksinimi mund të jetë një ndërhyrje për të rritur nivelet e limfociteve specifike. Për të shqyrtuar nëse vaksinimi mund të jetë një ndërhyrje efektive për të parandaluar acarimin e SPOK, janë të nevojshme më shumë njohuri për rolin e limfociteve dhe subpopullatave të tyre. Infeksionet bronkiale janë një shkak i zakonshëm i acarimit të SPOK dhe me që limfocitet janë qeliza rregullatore të reagimit imun ndaj infeksioneve, ata shumë mirë mund të jenë lojtarë kyç në inflamacionin e rritur si në SPOK stabël dhe në fillimin e acarimit të SPOK, por mekanizmat e sakta, me të cilin gjenerohet fluksi i qelizave, gjendja e tyre e aktivizimit dhe efektet e tyre duhet ende për tu sqaruar.

1.5.4 Makrofagët

Duhanpirësit me SPOK stabël kanë të rritur numrin e makrofagëve në indet bronkiale në krahasim me pacientët me bronkit kronik pa obstrukcion bronkial apo grupin e kontrollit të shëndoshë. (112) Është konstatuar rritje e makrofagëve nga pirja e duhanit dhe, që nga ndërprerja e pirjes së duhanit në persona asimptomatike, rezulton në një rënie në makrofagët në sputum dhe pirja aktuale e duhanit është e lidhur pozitivisht me numrin e makrofagëve në submukozën dhe indet bronkial. (128)

Gjatë acarimit të SPOK, studime të mëdha observuese nuk kanë treguar rritje sinjifikante të makrofagëve në sputum ose indet bronkiale, as si përqindje e totalit të qelizave dhe as si një rritje absolute e qelizave. (23, 125, 129) Një studim ka treguar rënie sinjifikante të makrofagëve si përqindje në sputum. (127) Megjithatë, nuk është konkluduar se makrofagët nuk janë të përfshirë

gjatë acarimit. Me që makrofagët reagojnë ndaj tymit të duhanit, një reduktim i numrit të cigareve të pira gjatë acarimit ndoshta do të mund të maskojë një rritje të makrofagëve në krahasim me fazën stabil të sëmundjes.

Nga sa është diskutuar më sipër, nga të dhënat e literaturës gjatë acarimit të SPOK, ka rritje të inflamacionit bronkial, me fluks patofiziologjik të eozinofileve, neutrofileve dhe limfociteve. Nuk ka të dhëna për rritjen e makrofagëve gjatë acarimit të SPOK. Megjithëse janë sugjeruar korrelacione midis rritjes së eozinofileve dhe limfociteve dhe etiologjisë virale të acarimit dhe midis rritjes së neutrofileve dhe etiologjisë bakteriale, këto rritje në të dy llojet e qelizave inflamatore nuk janë të kufizuara në etiologjine përkatëse dhe mekanizmat themelore mbeten të pa qarta. Të dhënat për rritjen e limfociteve gjatë acarimit të SPOK janë më konsistente dhe ata mund të luajnë një rol kyç në mbrojtjen nga infeksionet e përsëritura, të cilat shkaktojnë reagim inflamator. Ka pak të dhëna mbi nëntipet e limfociteve të përfshirë në acarimin e SPOK, gjë që është thelbësore për të analizuar reagimin imunitar normal nga patofiziologjik, të cilët mund të rriten ose në mënyrë të tepruar ose të pamjaftueshme.

Të vetmit medikamente të suksesshme në modifikimin e inflamacionit gjatë acarimit deri më tani janë kortikosteroidet, por efektet e tyre të dobishme janë modeste dhe steroidet kanë efekte anësore të rëndësishme. Të dhënat e reja sugjerojnë se përdorimi i steroideve inhalatore (në kombinim me bronkodilatorët me veprim afatgjatë) mund të jetë një alternativë ndaj steroideve sistemike në trajtimin e acarimit me potencial më të paktë për efektet anësore sistemike.

1.6 A ka një biomarkues për acarimin bakterial të SPOK?

Fakti se jo të gjithë grupet e pacientëve përfitojnë nga terapia me antibiotikë bëri të nevojshëm studime në zbulimin e një biomarkuesi, që do të specifikojë cilat acarime kanë nevojë për mjekim me antibiotikë. Një rol të tillë ka përcaktimi i procalcitoninës së serumit në acarimin e SPOK. Procalcitonina është një proteinë e vogël, normalisht e pazbulueshme dhe nivelet në serum të së cilës rriten shpejt në praninë e infeksionit bakterial. Christ-Crain e bshp. (82) ka kryer një studim, që tregon se orientimi me anë të procalcitoninës zvogëlon dukshëm dhënien e antibiotikëve dhe kohëzgjatjen e trajtimit me antibiotikë në pacientët me pneumoni të fituar në komunitet. Kjo motivoi të njëjtin grup për të kryer një studim perspektiv në pacientët me acarim të SPOK të trajtuar sipas protokolleve të pranuar ndërkombëtarisht ose sipas niveleve të procalcitoninës. (131) Një pyetje e rëndësishme, e ngritur nga Martinez dhe Curtis(132) është nëse pacientët me nivele të ulëta të procalcitoninës në serum arrijnë ndonjë përfitim nga antimikrobikët? Kjo nuk është zgjidhur nga ky studim. Gjithashtu, pasi ky ishte një studim i një qëndre të vetme, nuk dihet nëse rezultate të ngjashme mund të arrihen nga studime multicentrike. Një tjetër studim i kohëve të fundit nga Nseir e bshp. (133) ka lidhje me përdorimin e procalcitoninës në acarimin SPOK, veçanërisht në rastet me izolimin bakterial në acarimet e rënda akute të SPOK, që kanë indikacion intubim dhe ventilim mekanik. Pozitiviteti i shtamit sipas ngjyrimit gram i asprateve endotrakeale dhe niveli i procalcitoninës më i madh se 0.5 ng / ml ishin të lidhura në mënyrë të pavarur me izolimin bakterial, me një vlerë negative parashikuese prej më shumë se 95 %.

1.7 Teknikat e marrjes së mostrave për analizën e biomarkuesve

Mostrat e indit të mushkërive të njerëzimit mund të variojnë nga ato jo invazive si analiza e ajrit të ekspiruar, sputumi, gjaku dhe urina gjer në teknikat më shumë invazive bronkoskopike si BAL dhe biopsia. Mostrat e likuidit dhe biopsitë me lokalizim specifik nga indet e mushkërive janë

marrë duke përdorur metoda më të përparuara bronkoskopike të asistuar nga ECHO endobronkiale. Këto metoda të marrjes së mostrave janë zgjedhur në bazë të shkallës së komplikimeve dhe shëndetit të pacientit.

1.8 Sputumi i induktuar

Sputumi i induktuar është një teknikë jo invazive e mostrave që është përdorur për të identifikuar markuesit që lidhen me lezionet e rrugëve bronkiale. (134, 135) Përdorimi i sputumit në identifikimin e biomarkuesve të lezioneve të rrugëve bronkiale ka përmirësuar njohuritë mbi sëmundjet obstruktive bronkiale të tilla si astma dhe SPOK. Ka disa dallime në konsistencën e identifikimit të biomarkuesve të sputumit spontan dhe atij të induktuar. Sputumi i induktuar siguron qëndrueshmëri të shkëlqyer në identifikimin e biomarkuesve të lidhur me leziona dhe sëmundjet bronkiale. (136) Përcaktimi i qelizave inflamatore në sputumin e induktuar është shumë i sigurtë dhe i riprodhueshëm edhe jep informacion në lidhje me gravitetin e inflamacionit. Sputumi i induktuar gjithashtu mund të zbulojë infeksionin mikobakterial në pacientët me tuberkuloz (136) apo AIDS (138).

1.9 Bronkoskopia dhe biopsia pulmonare

Qelizat epiteliale bronkiale janë të parat që hasin patogjenët apo substancat toksike inhalatore. Përdoret një kateter endotrakeal për të marrë mostra të qelizave të rrugëve të sipërme bronkiale pa bronkoskopinë invazive. Megjithatë, diagnoza më të sofistikuar të kancerit kryhen nga teknologjitë e bazuara në bronkoskopinë.

1.10 Fushat e kërkimit në të ardhmen

Prodhimi i një biomarkuesi shumë të ndryshëm dhe të veçantë për diagnostikimin e acarimit të SPOK nuk është ende realitet. Edhe pse janë arritur zhvillime të mëdha nga rezultatet e studimeve deskriptive dhe observuese të randomizuara, potenciali i biomarkuesve duhet të eksplorohet më tej në studime multicenterike të mëdha. Një vlerësim i kombinuar, duke përfshirë parametrat klinike dhe të biomarkuesve mund të rrisë saktësisë në vlerësimin e prognozës. Për shkak të heterogjenitetit të sëmundjes dhe acarimit, është jo reale të pritët një biomarkues i vetëm për të identifikuar praninë e të gjitha llojeve të acarimit, pavarësisht nga etiologjia të tij, për shëmbull, bakteriale, virale ose një kombinim i të dyjave. Gjithashtu nuk ka gjasa, që i njëjti biomarkues do të ketë aftësinë për të siguruar informacion për reagimin ndaj trajtimit dhe në prognozë. Në mënyrë ideale, një kombinim i markuesve të ndryshëm, që japin të dhëna për infeksionin, inflamacionin sistemik, si dhe ngarkesën akute dhe kronike kardiovaskulare, mund të jenë në gjendje për të vlerësuar individualisht në mënyrë korrekte dhe për të orientuar trajtimin e acarimit të SPOK. Përpjekjet duhet të drejtohen në kërkimin e mekanizmave, që lidhin në patofiziologjinë e acarimit këto biomarkues, që ndodhen në gjakun qarkullues. Në këtë kontekst, kinetika e biomarkuesve në gjak mund të shtohet si një markues surrogat për mbijetesën. Duke pasur parasysh vlerën parashikuese të biomarkuesve serikë për vlerësimin e gravitetit të sëmundjes dhe rezultatin, ata potencialisht luajnë një rol të madh në individualizimin e terapiës në SPOK, për shëmbull, rehabilitimin pulmonar, terapi afat-gjatë me oksigjen, antagonistë të PDE-4 dhe terapinë profilaktike me antibiotikë. (4)

2. MATERIALI DHE METODIKA

2.1 Qëllimi i studimit

Vlera e biomarkuesve në acarimet e SPOK dhe ballafaqimet kliniko – laboratorike.

2.2 Objektivat specifike:

2.2.1 Hulumtim mbi të dhëna të përgjithshme në acarimin e SPOK.

2.2.2 Hulumtim mbi të dhëna klinike në acarimin e SPOK.

2.2.3 Vlerësimi i ekzaminimit të sputumit në acarimin e SPOK.

2.2.4 Vlerësimi i ekzaminimit të formulës leukocitare në acarimin e SPOK

2.2.5 Vlerësimi i biomarkuesve sistemikë të gjakut në acarimin e SPOK.

2.2.6 Vlerësimi i ndërlidhjes së biomarkuesve dhe elementeve qelizore në sputum dhe gjak në acarimin e SPOK.

2.2.7 Vlerësim mbi ndërlidhjen e biomarkuesve, të stadi të SPOK dhe elementeve qelizore në sputum e gjak në acarimin e SPOK.

2.3 MATERIALE DHE METODAT.

Punimi është një studim prospektiv i kryer në “Spitalin Rajonal Fier”. Janë përfshirë në studim pacientët e paraqitur me SPOK stadi III dhe IV në gjendje acarimi. Në bazë të një protokolli (aneks I) në pacientë me acarim të SPOK stadi III dhe IV janë mbledhur të dhëna anamnestike, të ekzaminimeve klinike dhe laboratorike. Është përcaktuar në kohën e paraqitjes për arsye të acarimit të SPOK dhe pas 21 ditëve CRP, IL 6, PARC/CCL18, përmbajtja qelizore e sputumit dhe gjakut.

Vlera klinike e përcaktimit sasior të CRP është demonstruar në lidhje me patologji të ndryshme. Në përgjigje të një stimuli inflamator, rritja e CRP mund të zbulohet brenda 6 deri në 10 orë, dhe kjo mund të rritet gjer më shumë si 4000-fish në kulmin e reagimit të fazës akute. Për përcaktimin e CRP është përdorur metoda e përpunimit latex immune turbidimetric. Matjet e PCR u realizuan nëpërmjet instrumentit Cobas c 111, duke përdorur analizën fotometrike dhe një njësi opsionale për elektrodën jon selective (ISE). Në vlerësimin e niveleve të CRP janë përdorur cut off: Normal: 5-10; inflamacion i lehtë: 10-40; inflamacion aktiv, infeksion bakterial: 40-200; bakterial i rëndë > 200mg/l.

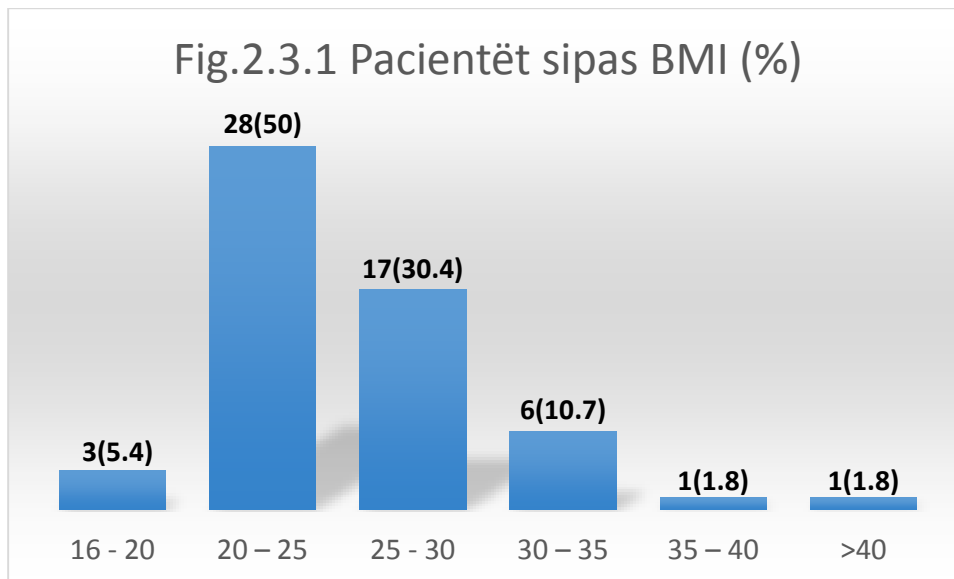
Karakteristikat e pacientëve në studim janë paraqitur në tabelën 2.3.1:

Tab. 2.3.1 Karakteristikat e pacientëve në studim

Karakteristika të pacientëve në studim	Mesatare± Std. Deviation	Minimum	Maximum
Mosha	69.3±7.06	52.00	82.00
Mosha fillimit të duhanit	18.3±9.8	.00	60.00
Sasia e duhanit	28.3±14.3	.00	80.00
Koha pirjes duhanit	38.6±14.8	.00	60.00
Paketa vjet	59.3±39.2	.00	224.00
Sasia alkol	97.3±194.8	.00	1000.00
Koha me kollë	9.4±5.8	2.00	30.00
Koha sputum	7.96±5.52	1.00	30.00
Koha dispne	7.2±5.26	1.00	35.00
Koha e rikuperimit	7.05±1.86	5.00	12.00
Pesha	68.94±12.32	42.00	99.00
Gjatësia	166.26±7.09	140.00	180.00
BMI	25.47±5.09	16.50	48.40
FVC	56.89±11.84	30.00	91.10
FEV1	36.87±8.57	20.00	50.00
Indeksi Tiffno	51.44±9.18	25.40	67.10
SaO2	90.34±3.78	84.00	97.00
CATscore	26.54± 6.8	9.00	35.00
MRC dispne	3.52± .87	2.00	5.00

Tab. 2.3.2 Karakteristikat e pacientëve në lidhje me përdorimin e duhanit

Karakteristika të pacientëve fumatorë të marrë në studim	Mesatarja± Std. Deviation	Minimum	Maximum
Mosha e fillimit të duhanit	19.30±8.99	7.00	60.00
Sasia e duhanit	29.92±12.98	3.00	80.00
Koha pirjes së duhanit	40.74±11.81	10.00	60.00
Ex fumator	1.96±1.84	.00	5.00
Paketa vjet	62.69±37.57	1.50	224.00



2.3.2 Fig. FVC në pacientët e studiuar (%)

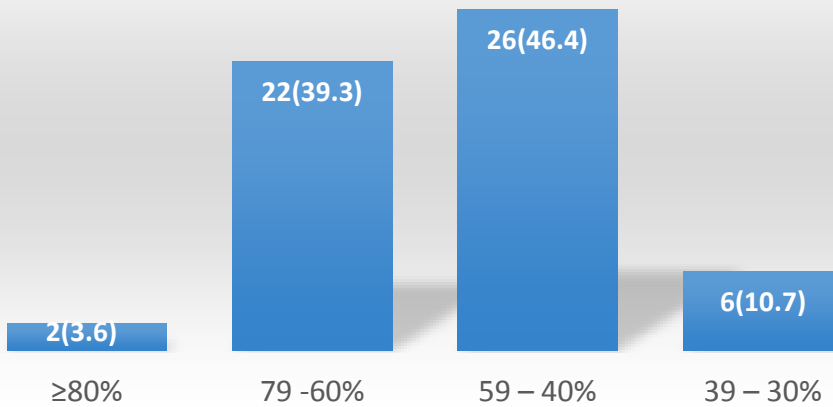


Fig. 2.3.4 Fig. FEV1 në pacientët e studiuar

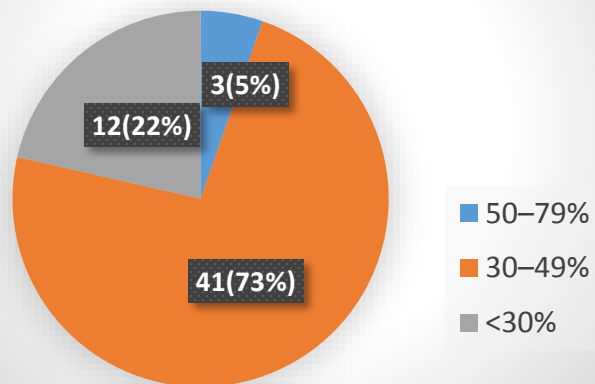


Fig. 2.3.5 Pacientët sipas stadiit GOLD

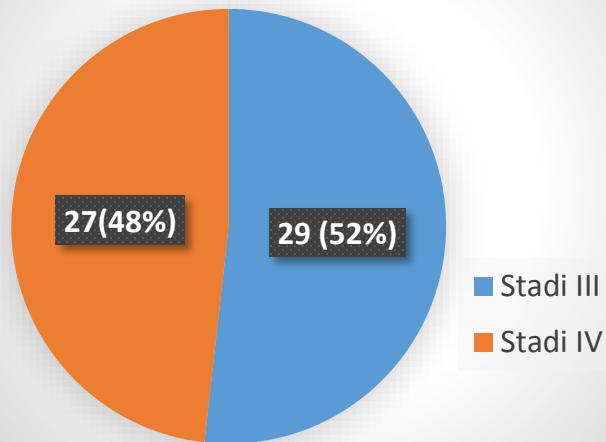


Fig. 2.3.6 Stadi i SPOK në të sëmurët me acarim

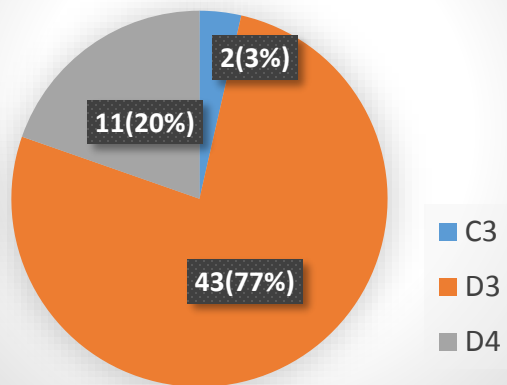


Fig. 2.3.7 Pacientët sipas nivelit të SaO2

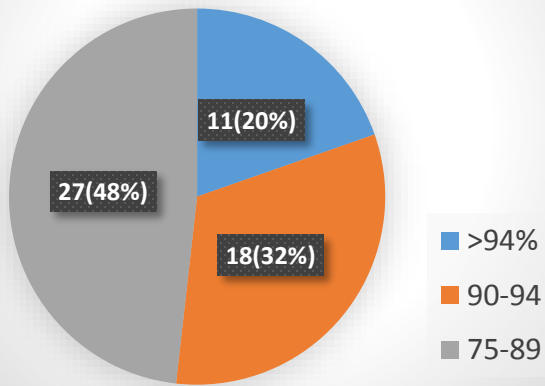
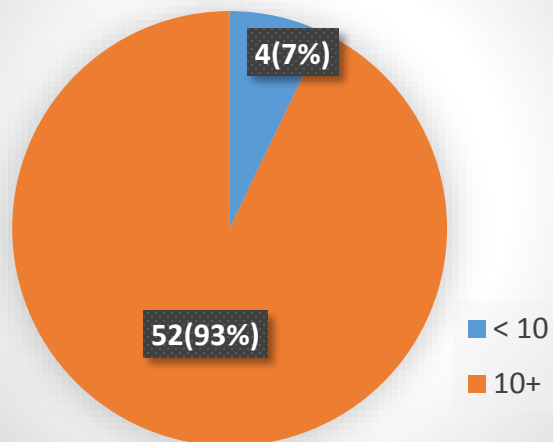


Fig. 2.3.8 Pacientët sipas CAT

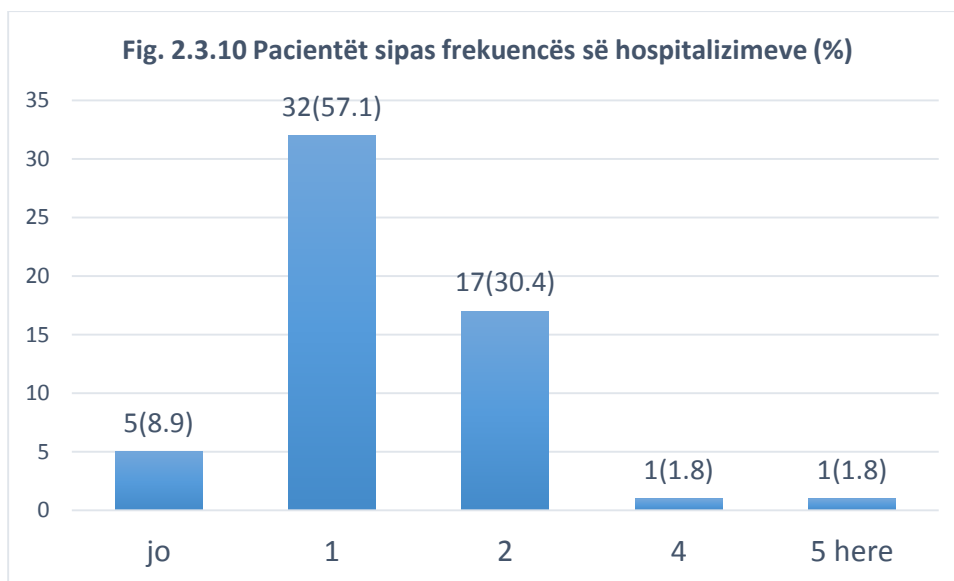
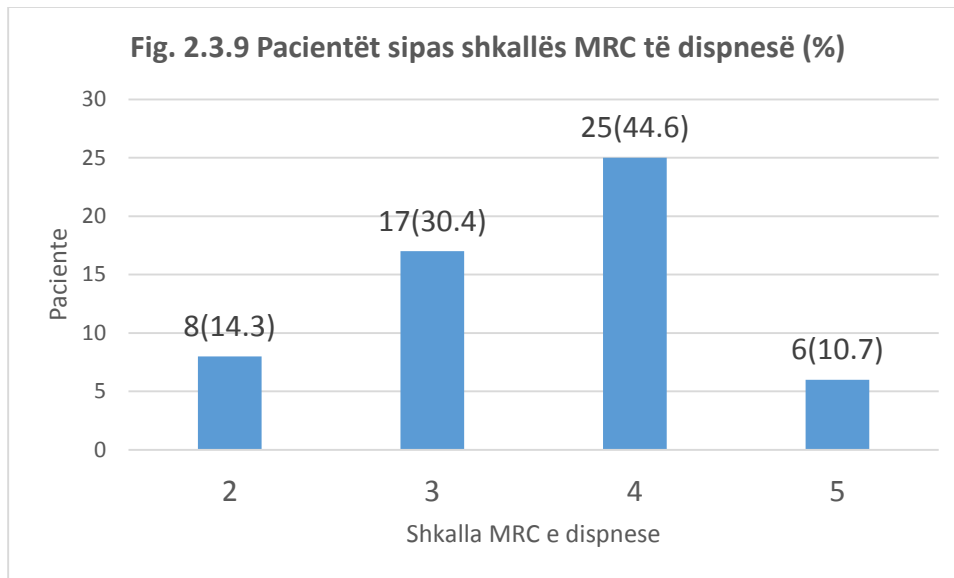


Tab. 2.3.3 Pacientët të klasifikuar sipas shkallës MRC të dispnesë

Shkalla MRC e dispnesë			
Shkalla	Shkalla e dispnesë në lidhje me aktivitetin	Nr. Rasteve	%
1	Pa dispne përveç se në eforte të theksuara	0	0
2	Dispne kur nxiton apo ngjitje në lartësi të vogla	8	14.3
3	Ecën më ngadalë se të tjerët në nivel të sheshte për shkak të dispnesë, ose duhet të pushojë kur ecën me ritmin e tij	17	30.4
4	Ndalesa pas ecjes rreth 100 metra ose pas pak minutash në nivel të sheshtë	25	44.6
5	Ka tepër dispne po të dale nga shtëpia ose dispne gjatë veshjes dhe zhveshjes	6	10.7
Total		56	100.0

Tab. 2.3.4 Pacientët sipas pikëzimit të shkallës MRC të dispnesë

MRC	Nr. rasteve	%
0-1	0	0
2+	56	100.0
Total	56	100.0



IL-6 është një citokinë multi-funksionale e prodhuar nga një gamë e qelizave dhe luan një rol qëndror në mekanizmat mbrojtës të individit. Është i përfshirë në induksionin e diferencimit të qelizave B, në induksionin e shprehjes së IL-2 dhe të receptorëve të IL-2 dhe proliferimin dhe diferencimin e qelizave T. Përcaktimi i Interleukin-6 (IL-6) në serum është kryer me imunitestin me ekelektrokemilumineshencë “ECLIA”, të përdorur në Elecsys dhe analizues imunitesti Cobas. Për vlerësimin e nivelit të markuesit IL6 është përdorur cut off 7 pg/ml.

Përcaktimi i PARC/CCL18 është kryer sipas protokollit të Kitit ELISA i CCL18 (humane), që është një test imunosorbent enzyme – linked in vitro për matjen e saktë të PARC-it human në serum, plazëm dhe supernatante kulturë qelizore. Testimi është kryer duke përdorur teknikën

imunologjike kuantitative sandwich. Ky test përdor një antikorp specifik për PARC-in. Standardet dhe monstat pipetohen në pocet dhe PARC prezent në një mostër lidhet në pocet nga antikorpët. Epruvetat lahen dhe shtohet antikorpi i biotiniluar anti-human PARC. Pasi antikorpi i palidhur i biotiniluar shplahet, streptavidina HRP-e konjuguar titrohet në pocet. Pocet lahen përsëri, dhe një solucion TMB shtohet në to, dhe ngjyra ndryshon në përpjesëtim me sasinë e PARC-it të lidhur. Solucioni STOP ndryshon ngjyrën nga blu në të verdhë, dhe intensiteti i ngjyrës matet në 450 nm. Janë përdorur për vlerësimin e biomarkuesit vlerat e cut off 30 dhe 60 ng/ml.

Ekzaminimi hematologjik u realizua me Sysmex XS-100i Automated Hematology Analyzer, me anë të citometrisë fluoeshente.

Ekzaminimi i sputumit është kryer me materialin e ekspektoruar herët në mëngjes pas frymëmarrjes së thellë pasuar nga kollitje e fortë. Sputumi është strishuar menjëherë në lamë, fiksohet me etanol 95%, thahet dhe më pas ngjyroset me ngjyrimin sipas Papanikolaut. Më pas është ekzaminuar strishua në mikroskop optik. Në varësi të qelizave, që shihen është gjykuar nëse sputumi është marrë apo jo i kënaqshëm. Nëse ka makrofagë në sasi të mjaftueshme kuptohet që kemi të bëjmë me sputum, jo me salivë. Nëse elementet qelizore që dominojnë janë qeliza skuamoze, kandida apo dhe qeliza epiteliale me cilie, kemi të bëjmë me elemente të aparatit oral apo sinonazal. Në varësi të dominancës të secilëve nga elementet qelizore të pranishëm në shishe bazuar dhe në tabelën normale të përqindjeve të përqendrimit të tyre bëhet ndarja e përqindjeve të secilit element qelizor të pranishëm në shishe. Sipas përqindjes së përmbajtjes të elementeve qelizor në sputum, struktura qelizore në sputum është klasifikuar si neutrofilike, eozinofilike dhe pacigranulocitike (sipas skedës së protokollit në aneks).

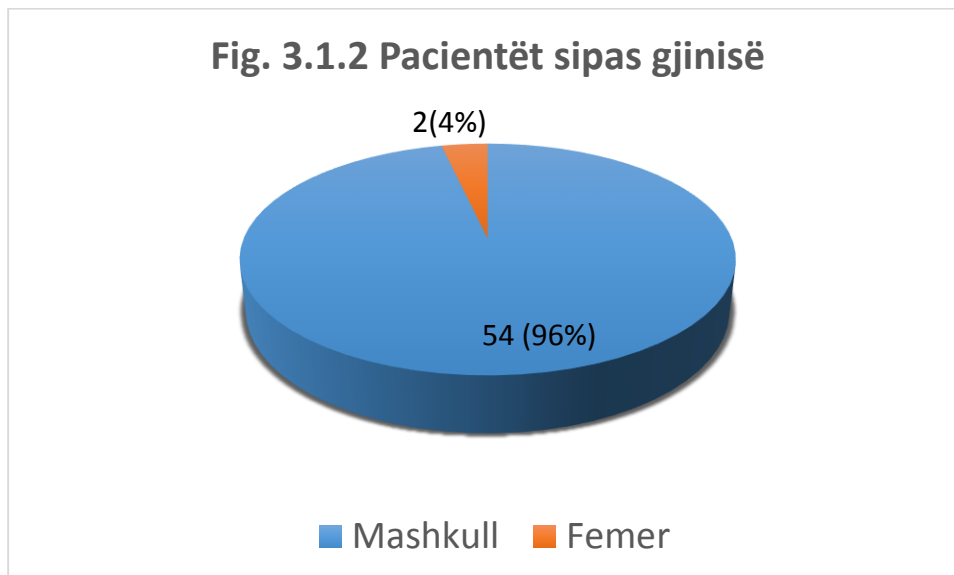
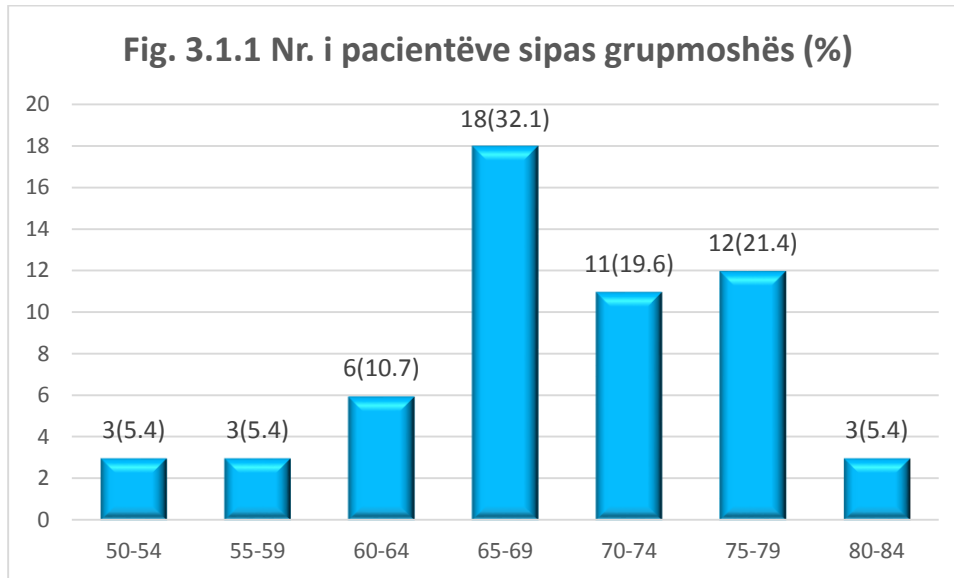
Përpunimi statistikor

Të gjitha të dhënat e mbledhura u hodhën në programin Microsoft-Excel, nga ku u eksportuan në SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 dhe Medstat, me të cilët janë kryer analizat statistikore të të dhënave. Për të gjitha variablat (ndryshorët) kategorikë (nominale, përfshi shkallën binare/dikotomike dhe ordinale), u llogaritën numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse. Për të gjitha variablat numerike, ku të dhënat i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mesataret aritmetike \pm deviacionet standarde përkatëse. Paraqitja e të dhënave u krye me anë të tabelave të thjeshta dhe të përbëra, si dhe nëpërmjet grafikëve. U konsideruan sinjifikante Vlerat e $p \leq 0.05$.

3. REZULTATET

3.1 Të dhëna të përgjithshme

Siç vërehet në Fig. 3.1.1 në grupin e studiuar prej 56 të sëmurësh me acarim të SPOK, shumica (41 raste – 73.1%) janë në grupmoshën nga 65 gjer 79 vjeç, më shpesh (29 raste - 32.1%) të moshës 65-69 vjeç.



Predominojnë në studim pacientë të seksit mashkull (54 – 96%) dhe më shpesh të origjinës fshatare (32 – 57%), ndërsa sipas profesionit 30 (53.6%) janë punëtorë.

Fig. 3.1.3 Pacientët sipas origjinës

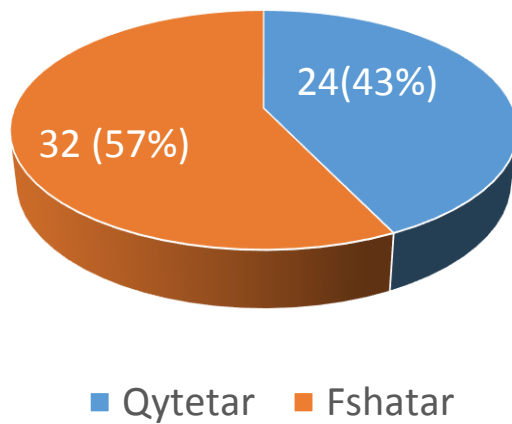
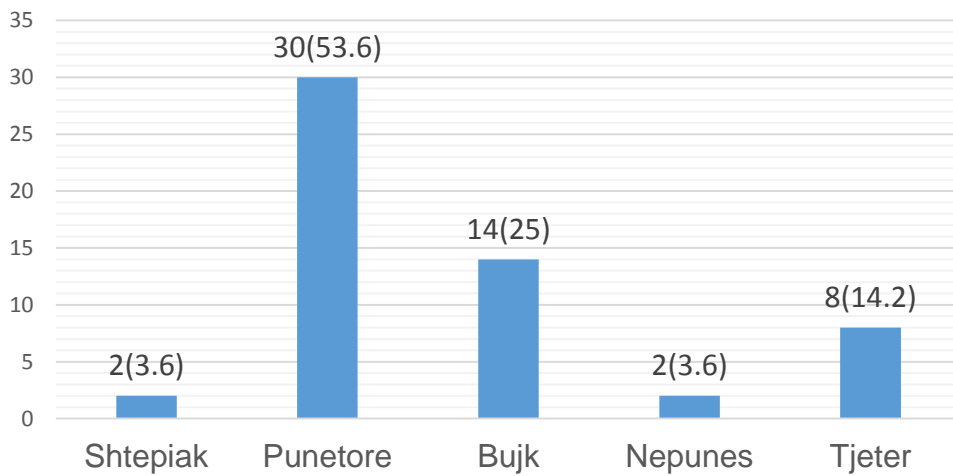


Fig. 3.1.4 Pacientët sipas profesionit (%)



Në 56 të sëmurët e marrë në studim janë regjistruar 73 sëmundje shoqëruese, duke predominuar ato kardiovaskulare (41 raste – 56.2%). Vetëm 5(8.9%) të sëmurë nuk kishin të dhëna për sëmundje shoqëruese; 8(14.4%) të sëmurë me dy sëmundje shoqëruese dhe 7(12.6%) me tri sëmundje shoqëruese.

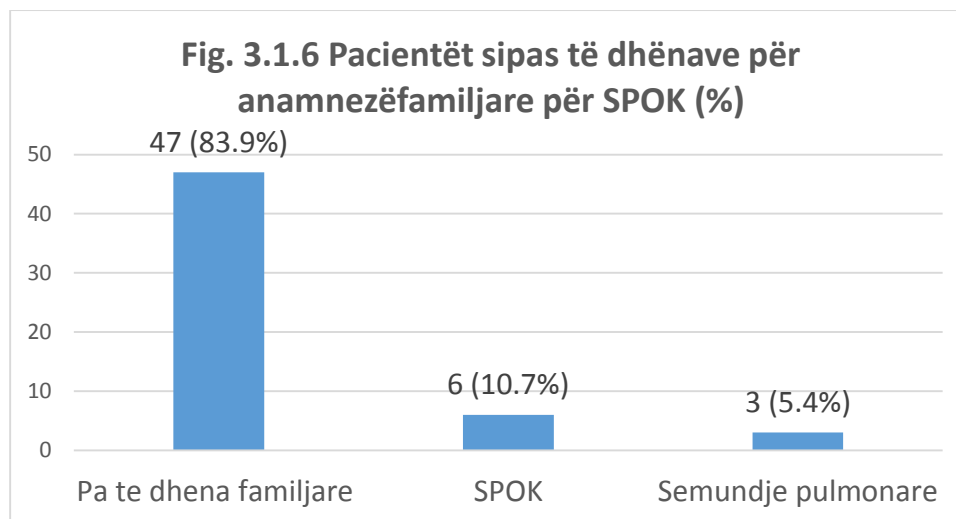
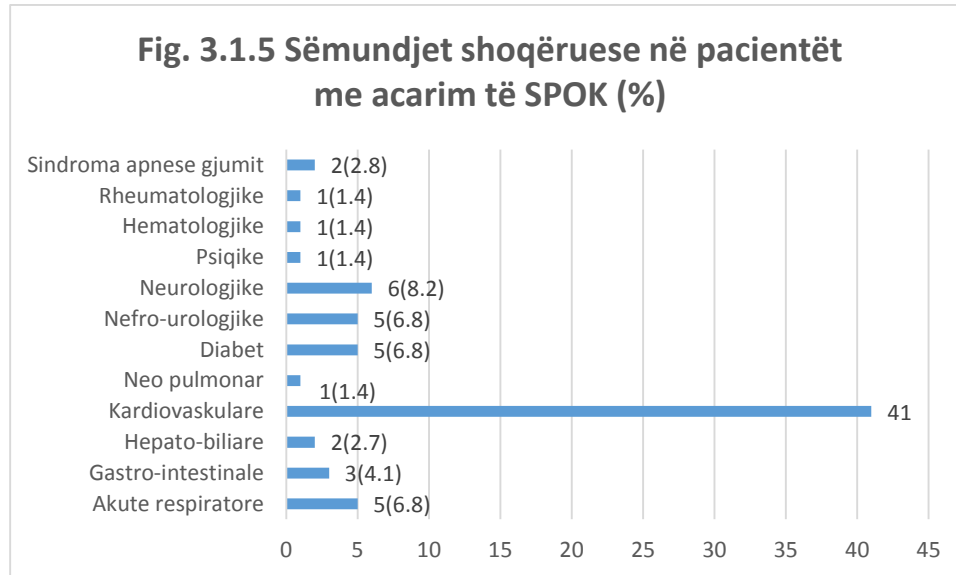
Tab. 3.1.1 Sëmundje shoqëruese të observuara në pacientët

Sëmundjet	Nr rasteve	%
Akute respiratore	5	6.8
Gastro-intestinale	3	4.1
Hepato-biliare	2	2.7
Kardiovaskulare	41	56.2
Neo pulmonar	1	1.4
Diabet	5	6.8
Nefro-urologjike	5	6.8
Neurologjike	6	8.2
Psiqike	1	1.4
Hematologjike	1	1.4
Rheumatologjike	1	1.4
Sindroma apnesë gjumit	2	2.8
Total	73	100

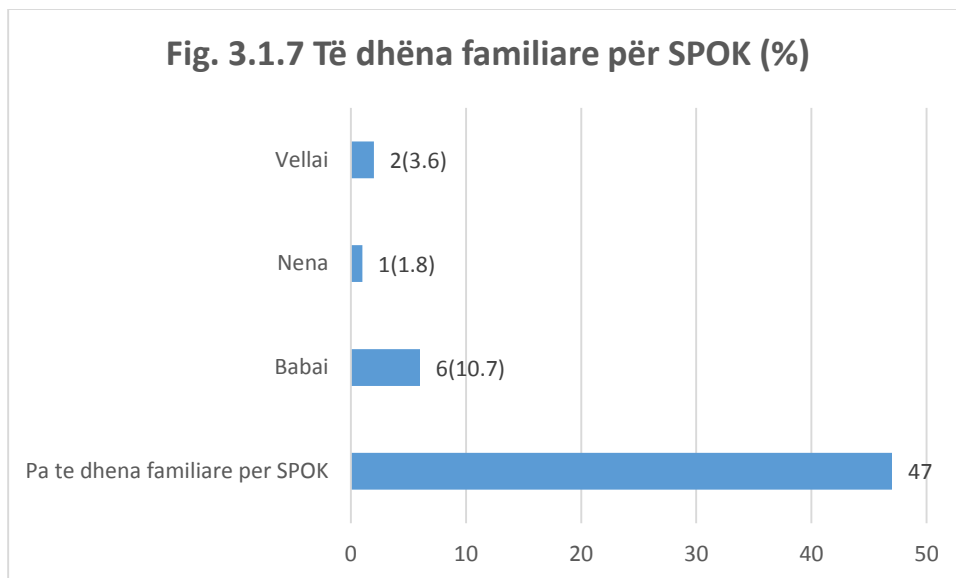
Tab. 3.1.2 Pacientët sipas sëmundjeve shoqëruese

Sëmundje shoqëruese	Nr. rasteve	%
Pa sëmundje	5	8.9
Gastro-intestinale	1	1.8
Hepato-biliare	1	1.8
Kardiovaskulare	29	51.8
Kardiovaskulare, Akute respiratore	1	1.8
Kardiovaskulare, Hepato-biliare	1	1.8
Kardiovaskulare, Diabet	1	1.8
Kardiovaskulare, Nefro-urologjike	2	3.6
Neo pulmonar	1	1.8
Diabet, Akute respiratore	1	1.8
Nefro-urologjike	3	5.3
Nefro-urologjike, Akute respiratore	1	1.8
Psiqike	1	1.8
Hematologjike, Rheumatologjike	1	1.8
Gastro-intestinale, Kardiovaskulare, Nefro-urologjike	1	1.8
Kardiovaskulare, Diabet, Sindroma apnesë gjumit	1	1.8
Akute respiratore, Kardiovaskulare, Hematologjike	1	1.8
Kardiovaskulare, Neurologjike, Sindroma apnesë gjumit	1	1.8
Gastro-intestinale, kardiovaskulare, Neurologjike	1	1.8
Akute respiratore, Kardiovaskulare, Diabet	1	1.8
Kardiovaskulare, Diabet, Nefro-urologjike	1	1.8

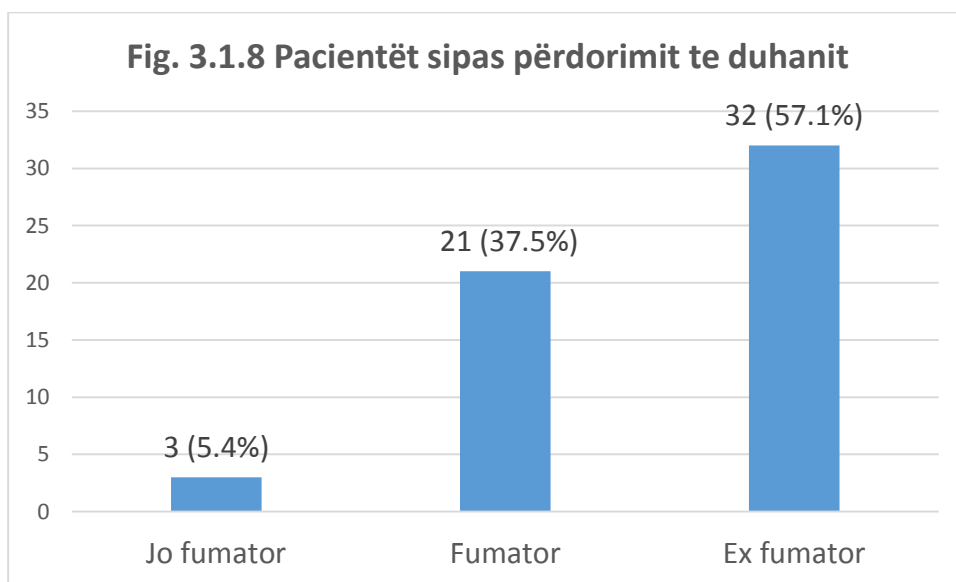
Total	56	100
-------	----	-----



Në lidhje me të dhënat për anamnezën familjare kanë rezultuar 6(10.7%) pacientë me të dhëna të SPOK në familje dhe 3(5.4%) për sëmundje pulmonare, ku në 6(10.7%) raste ka qenë babai, në 2(3.6%) vëllai dhe në 1(1.8%) nëna.



Shumica predominuese e pacientëve kanë qenë përdorues të duhanit: 21(37.5%) fumator aktiv dhe 32(57.1%) ex-fumatore, vetëm 3(5.4%) nuk kanë qenë fumatorë.



Nga pacientët që kanë përdorur duhanin 36(68%) kanë tymosur mesatarisht 16-30 cigare/ditën; 20 (37.7%) prej 31-40 vjet dhe 21 (39.6%) prej 41 vitesh e më tepër; 11(20.8%) pacientë kanë konsumuar 61-80 paketa/vjet dhe 21(20.8%) – mbi 80 paketa/vjet.

Fig. 3.1.9 Pacientët fumatorë sipas përdorimit grupcigare/ditë

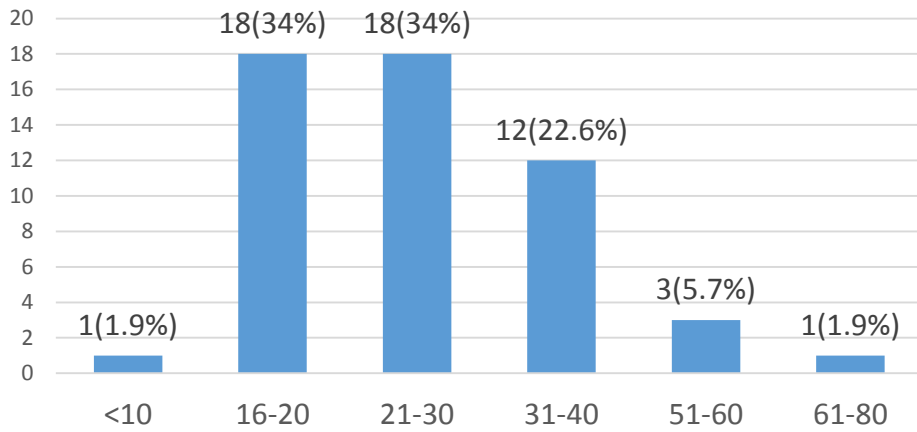
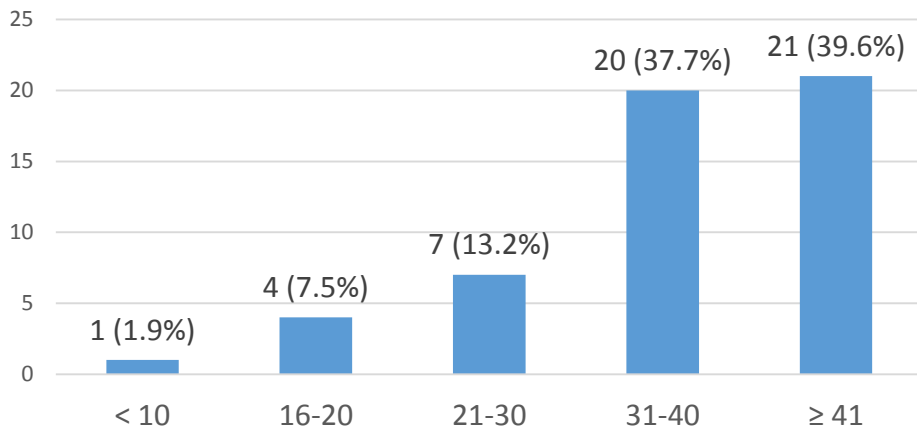
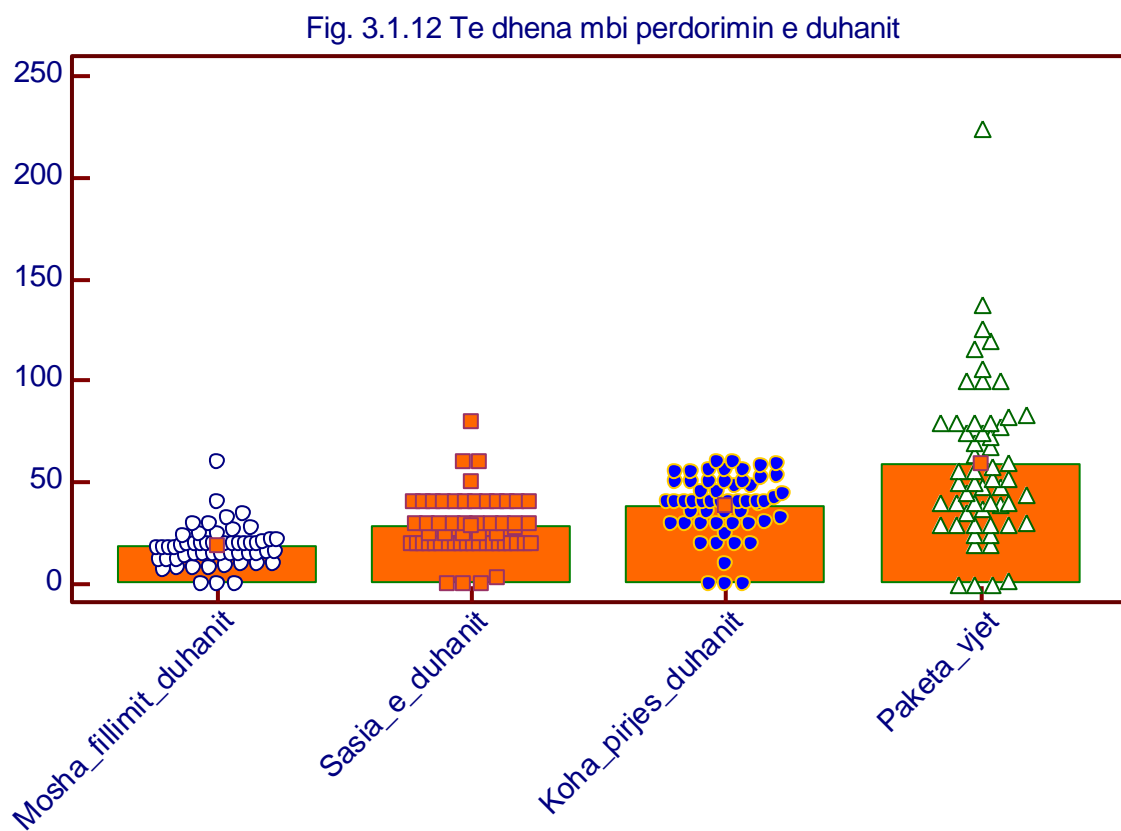
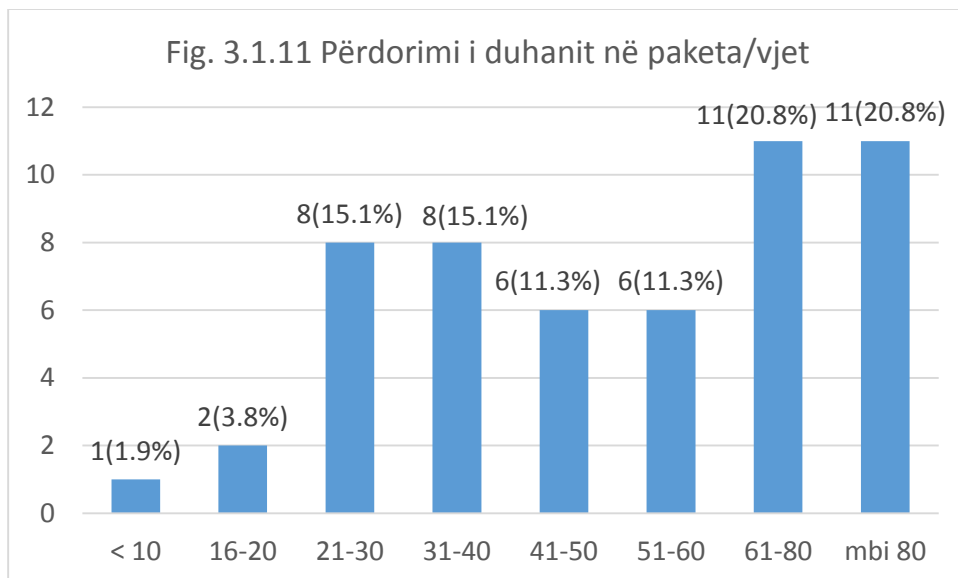
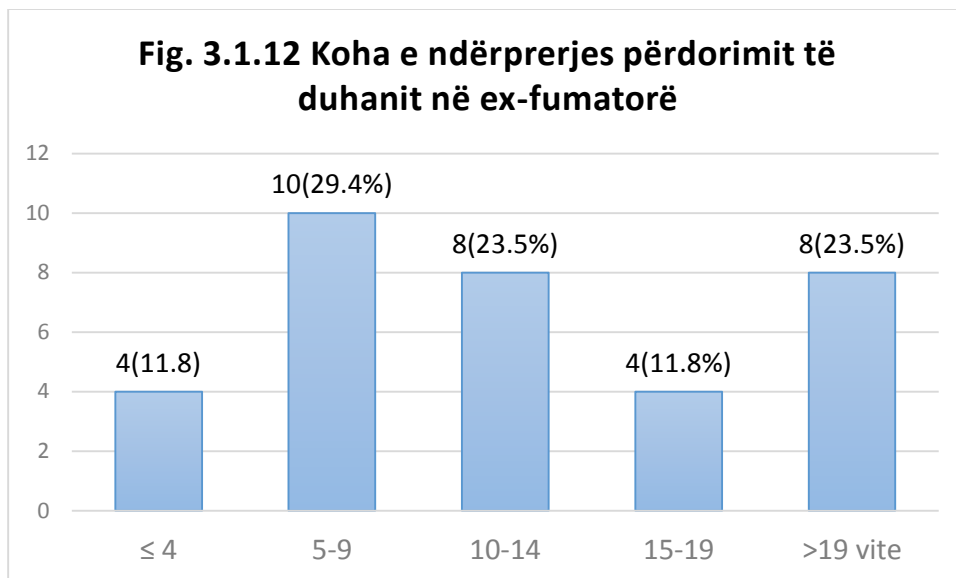


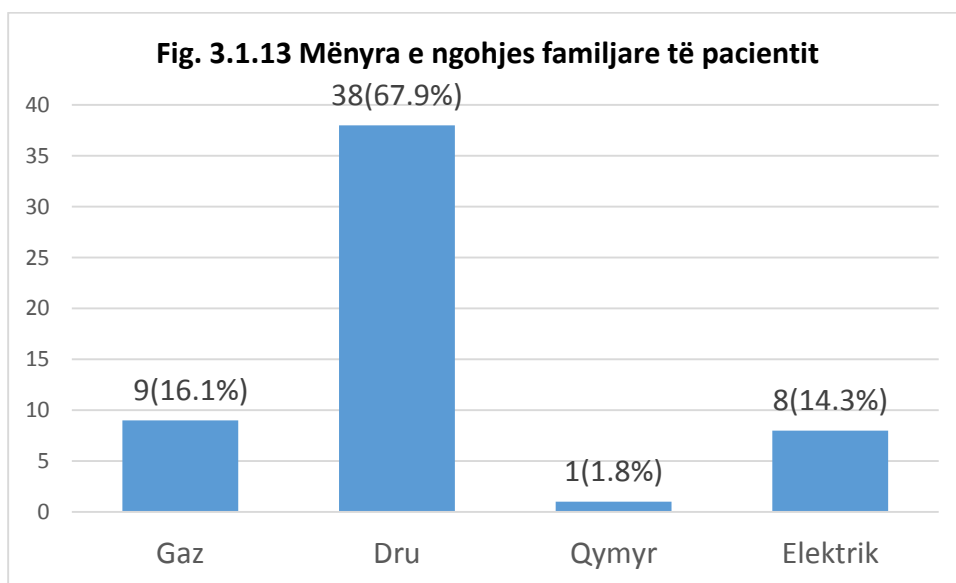
Fig. 3.1.10 Pacientët fumatorë sipas kohës së përdorimit të duhanit (vite)





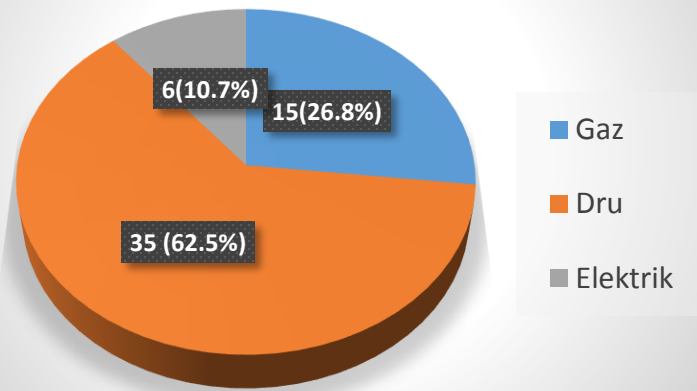


Nga pacientët ex-fumatorë shumica (10 - 29.4%) e kanë ndërprerë përdorimin e duhanit prej 5-9 vitesh, 4(11.8%) prej më pak se 4 vite, 8(23.5%) prej 10-14 vitesh, 4(11.8%) prej 15-19 vitesh dhe 8(23.5%) prej më shumë se 19 vite.

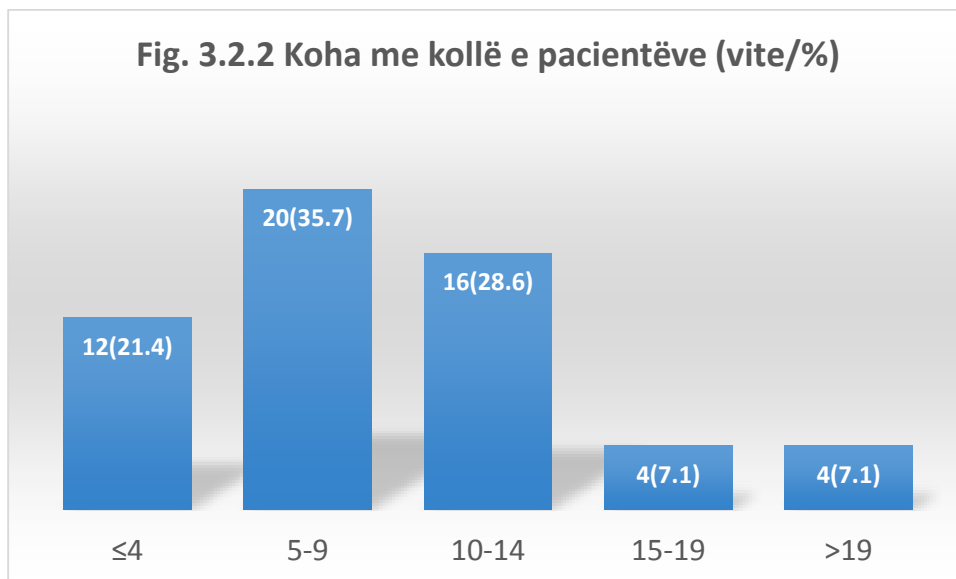
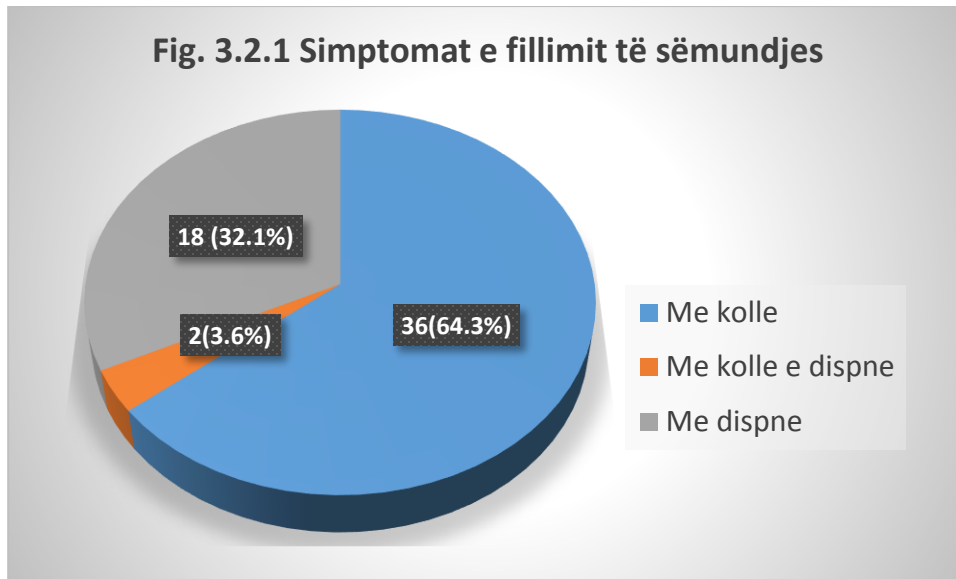


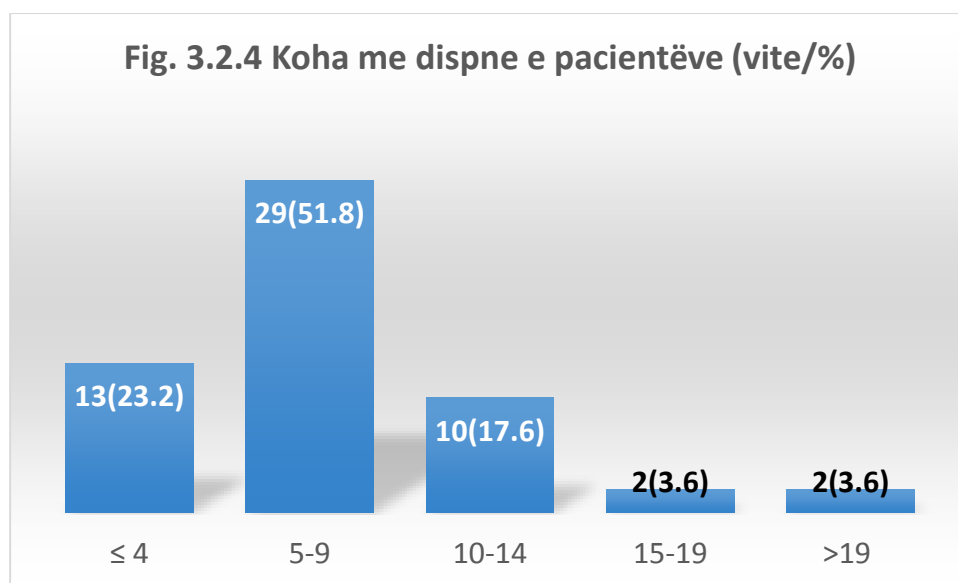
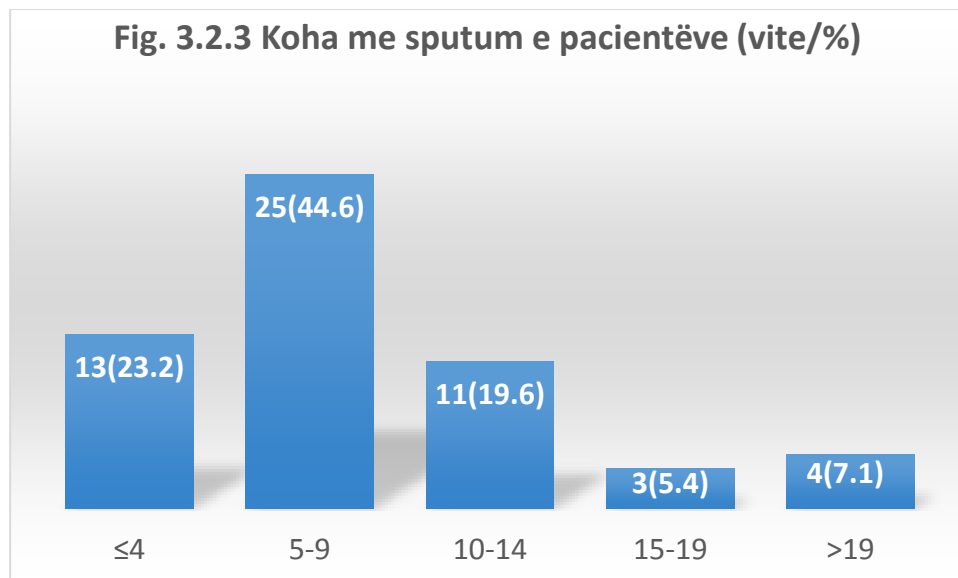
Në rastet në studim, si për ngrohje dhe për gatim materiali djegës më i shpeshtë ka qenë druri, respektivisht 38(67.9%) raste dhe 35(62.5%); gazi është përdorur 9(16.1%) raste për ngrohje dhe 15(26.8%) raste për gatim.

Fig. 3.1.14 Materialet djegëse të gatimit të pacientëve



3.2 Të dhëna klinike





Sipas referimeve të pacientëve rezulton se shfaqja e kollës ka qenë në ≤ 4 vite në 12 (21.4%) raste, 5-9 vite – 20(35.7%), 10-14 vite – 16(28.6%), 15-19 vite – 4(7.1%) dhe > 19 vite -4(7.1%). Shfaqja e sputumit ka rezultuar me ≤ 4 vite në 13 (23.2%) raste, 5-9 vite – 25(44.6%), 10-14 vite – 11(19.6%), 15-19 vite – 3(5.4%) dhe > 19 vite -4(7.1%). Simptomi i dispnesë ka qenë prezent prej ≤ 4 vite në 13 (23.2%) raste, 5-9 vite – 29(51.8%), 10-14 vite – 10(17.6%), 15-19 vite – 2(3.6%) dhe > 19 vite – 2 (3.6%).

Fig. 3.2.5 Koha e shfaqjes simptomave (vite)

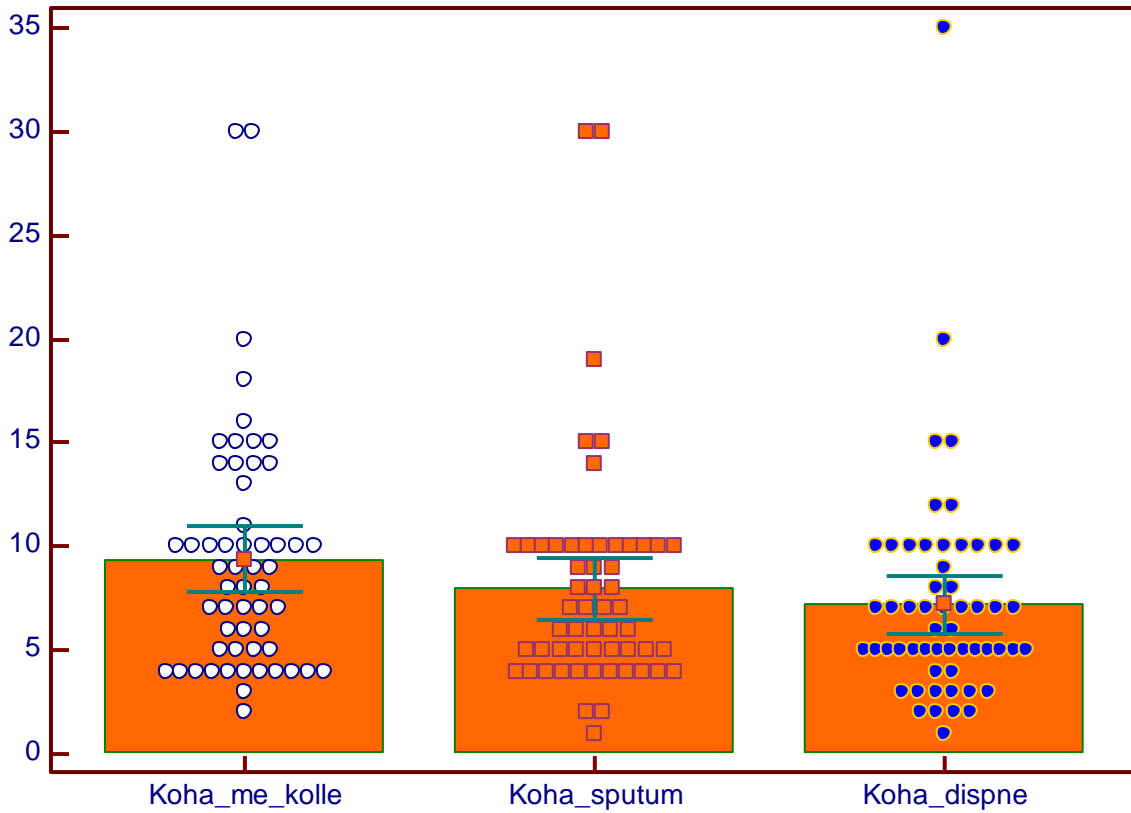
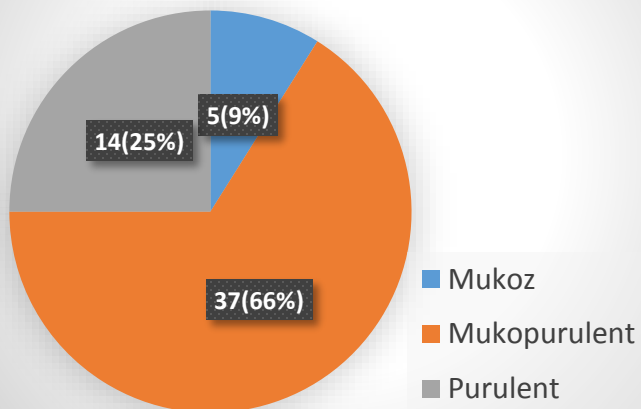
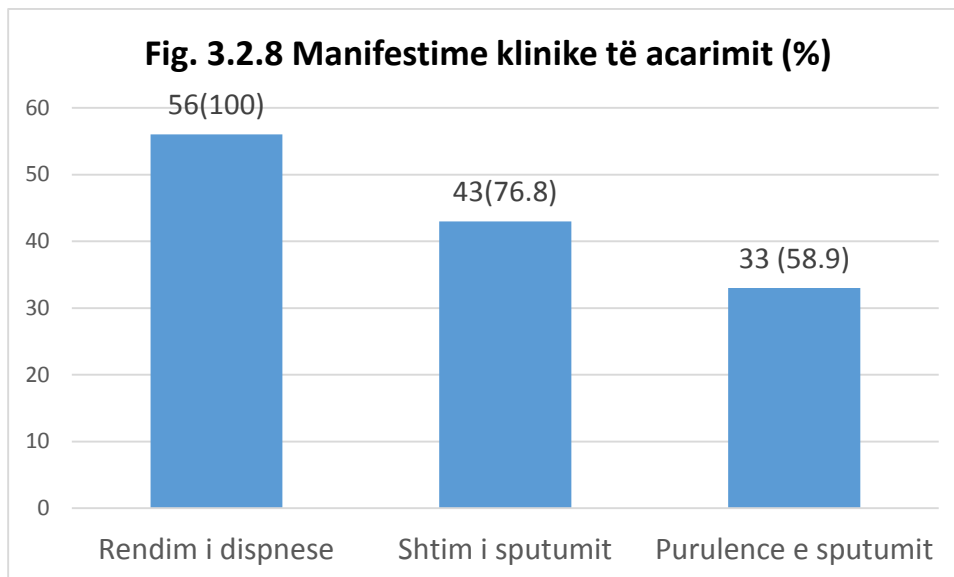
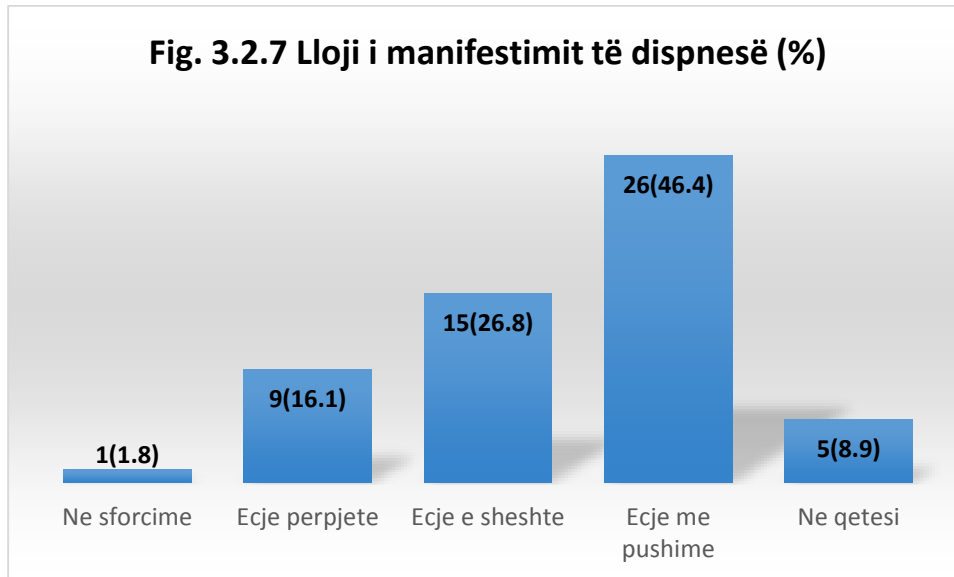


Fig. 3.2.6 Lloji i ekspektoratit në pacientët me acarim të SPOK

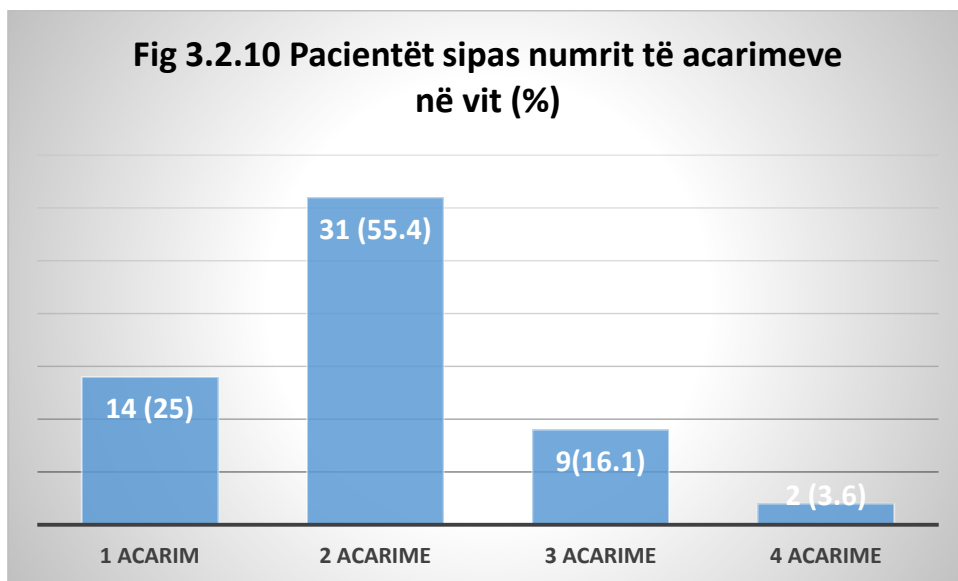
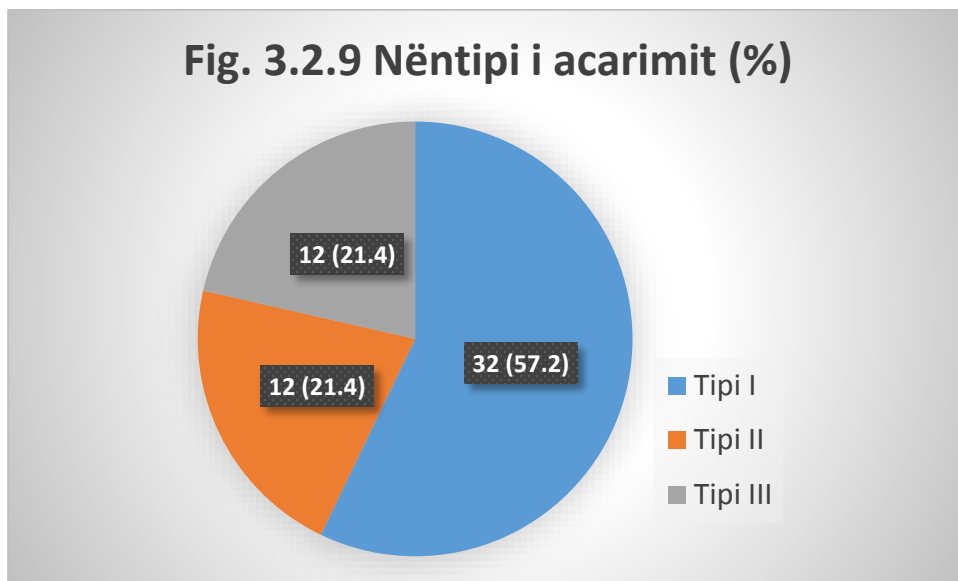


Karakteri i sputumit në 5(9%) pacientë ka qenë mukoz, në 37(66%) – mukopurulent dhe në 14(25%) purulent. Dispnea në 1(1.8%) pacient ka rezultuar në sforcime, në 9(16.1%) në ecje në të përpyetë, në 15(26.8%) në ecje të sheshtë, në 26(46.6%) për shkak të dispnesë kanë bërë pushime gjatë ecjes dhe në 5(8.9%) kanë patur dispne dhe në gjendje qetësie.



Në shfaqjen e acarimit të SPOK të gjithë pacientët kanë manifestuar rëndim të dispnesë, në 43(76.8%) kanë patur shtim të sasisë së sputumit dhe në 33(58.9%) pacientët sputumi ka qenë purulent. Sipas tipit të acarimit 32(57.2) raste të acarimeve kanë qenë të tipit I, me praninë e 3 simptomave të mësipërme njëkohësisht; 12(21.4%) -të tipit II, me praninë e vetëm 2 nga simptomat e mësipërme; 12(21.4%) -të tipit III, me praninë e njëjës nga simptomat e mësipërme

e shoqëruar me të paktën një nga patologjitë e mëposhtme: 1-infeksion i tanishëm i rrugëve të sipërme ajrore, 2-shtim i kollës, 3-wheezing, 4-shtim i frekuencës respiratore ose frekuencës kardiake.



Nga anamneza rezultojnë se nga pacientët në studim 14(25%) kanë kaluar një acarim në vit, 31(55.4%) – 2 acarime në vit, 9(16.1%) – 3 acarime në vit dhe 2(3.6%) – 4 acarime në vit. Acarimi i SPOK ka qenë inicial në 55(98%) e pacientëve dhe në 1(2%) recidivans.

Fig. 3.2.11 Pacientët sipas llojit të acarimit

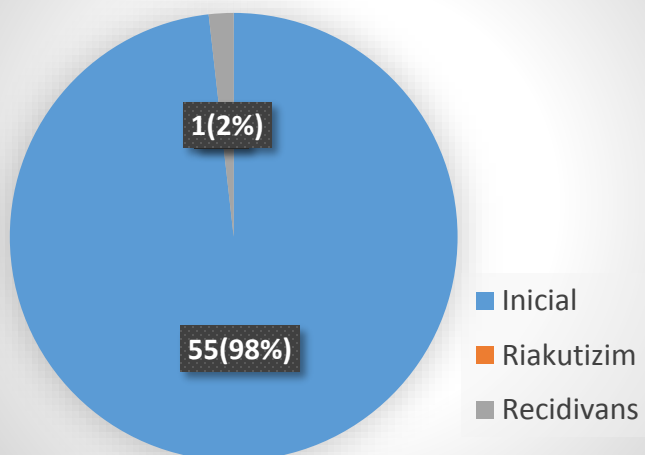
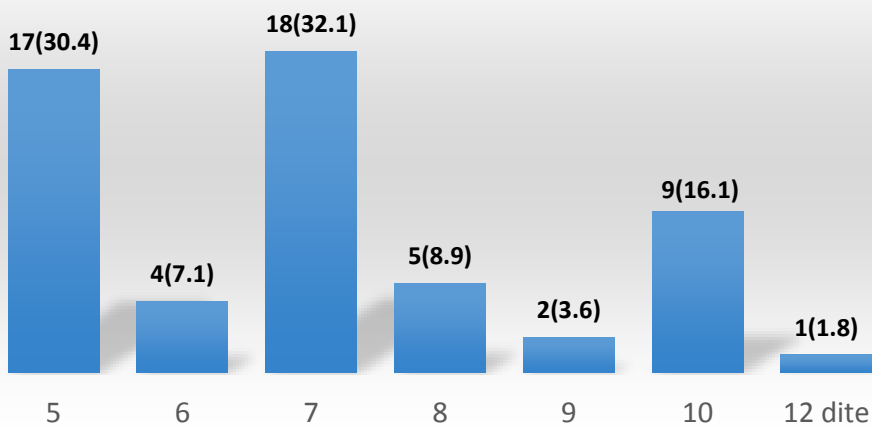


Fig. 3.2.12 Pacientët sipas kohës së rikuperimit (%)



Subjektivisht pacientët kanë referuar se e kanë ndjerë vehten të rikthyer në gjendjen e mëparshme pas 5 ditësh në 17(30.4%) e rasteve, pas 6 ditësh në 4(7.1%), pas 7 ditësh në 18(32.1%), pas 8 ditësh në 5(8.9%), pas 9 ditësh në 2(3.6%), pas 10 ditësh në 9(16.1%) dhe pas 12 ditësh në 1(1.8%) rast.

Tab. 3.2.1 Të dhëna mbi menaxhimin e pacientëve me SPOK para ngjarjes së acarimit

Trajtimi i pacientëve me SPOK para acarimit	Raste (%)
---	-----------

Pacientët në ndjekje mjekësore: po/jo	53/3 (94.6/5.4)
Mjekim i rregullt/ jo i rregullt: po/jo	48/8 (85.7/14.3)
Mjekim me antibiotikë: po/jo	55/1 (98.2/1.8)
Kortikoid oral për kohë të shkurtër: po/jo	54/2 (96.4/3.6)
Kortikoid inhalator: jo/po i shkurtër/po i zgjatur	8/12/36 (14.3/21.4/64.3)
Beta mimetikë: jo/SABA dhe LABA	1/55 (1.8/98.2)
Eufilinë: po/jo	9/47 (16.1/83.9)
Parasimpatikolitikë: po/jo	9/47 (16.1/83.9)
Vaksinim po/jo	6/50 (10.7/89.3)

Të dhënat mbi menaxhimin e pacientëve në gjëndje stabil dhe gjatë acarimit të SPOK janë paraqitur respektivisht në tabelat 3.2.1 dhe 3.2.2.

Tab. 3.2.2 Të dhëna mbi menaxhimin e pacientëve me acarim të SPOK

Trajtimi i pacientëve me SPOK gjatë acarimit	Raste (%)
Tajtim ambulator/në spital	26/30 (46.4/53.6)
Mjekim me antibiotikë: po/jo	56/0 (100/0)
Kortikoid sistemik	56 (100)
Kortikoid inhalator: po/jo	42/14 (75/25)
Beta mimetikë: SABA dhe LABA	56 (100)
Eufilinë: po/jo	3/53 (5.4/94.6)
Parasimpatikolitikë: po/jo	9/47 (16.1/83.9)
Oksigjeniterapi: jo/po/ventilacion jo invaziv	50/6/4 (89.3/10.7/7.1)

3.3 Te dhëna të ekzaminimit të sputumit

Tablloja e numrit të qelizave në sputum dhe llojshmëria e tyre në acarim dhe pas 21 ditësh paraqitet në Tab. 3.3.1.

Tab. 3.3.1 Struktura qelizore në sputum në acarim dhe pas 21 ditësh

Struktura qelizore në sputum	Mesatare± Std. Deviation	Min.	Max.
Nr qelizave në sputum në acarim	14.4±4.51	5.00	23.00
% eozinofile në acarim	.83±1.32	.01	5.00
% neutrofileve në acarim	51.63±10.22	30.00	67.00
% makrofagë në acarim	33.13±7.12	20.00	50.00
% limfocite në acarim	6.71±2.76	2.00	15.00
% epiteliale në acarim	7.45±3.73	.00	15.00
Nr qelizave sputum pas 21 ditë trajtimi	8.71±3.52	2.00	17.00
% eozinofile pas 21 ditë trajtimi	.28±.59	.02	4.00
% neutrofileve pas 21 ditë trajtimi	31.52±7.44	9.00	45.00
% makrofagëpas 21 ditë trajtimi	43.03±7.98	20.00	56.00
% limfocite pas 21 ditë trajtimi	9.70±4.50	2.00	20.00
% epiteliale pas 21 ditë trajtimi	10.34±3.91	3.00	18.00

Tab. 3.3.2 Niveli fillestar i qelizave në sputum në pacientët me acarim të SPOK

	Nivel normal (%)	Nivel i rritur (%)
Qeliza totale	17 (30.4)	39 (69.6)
Eozinofile	37 (66.1)	19 (33.9)
Neutrofile	5 (8.9)	51 (91.1)
Makrofagë	1 (1.8)	55 (98.2)
Limfocite	19 (33.9)	37 (66.1)

Q. epiteliale	47 (83.9)	9 (16.1)
---------------	-----------	----------

Në AECOPD ka rezultuar rritje e nivelit të qelizave totale në 39(69.6%), makrofagëve - 55(98.2%), neutrofileve – 51(91.1%), limfociteve – 37(66.1%), eozinofileve – 19(33.9%) dhe qelizave epiteliale – 9(16.1%). Ndërsa pas 21 ditësh trajtimi kanë mbetur të rritura qelizat totale në 13(23.2%), makrofagët totalisht normal apo ulur, neutrofile 13(23.2%), limfocite -45(80%), eozinofile -6(10.7%) dhe qeliza epiteliale -26(46.1%).

Në sputumin e pacientëve me acarim të SPOK sipas stratifikimit kanë rezultuar sputum eozinofilik në 9(16.1%), neutrofilik -16(28.6%) dhe paucigranulocitik -31(55.4%).

Tab. 3.3.3 Stratifikimi sipas përmbajtjes qelizore në sputum

Stratifikimi sipas qelizave sputum	Nr. rasteve	%
Eozinofilik	9	16.1
Neutrofilik	16	28.6
Paucigranulocitik	31	55.4
Total	56	100.0

Tab. 3.3.4 Niveli pas 21 ditësh trajtimi i qelizave në sputum në pacientët me acarim të SPOK

	Nivel normal (%)	Nivel i rritur (%)	Nivel i ulur (%)
Qeliza totale	43 (76.8)	13 (23.2)	-
Eozinofile	49 (87.5)	6 (10.7)	1 (1.8)
Neutrofile	41 (73.2)	13 (23.2)	2 (3.6)
Makrofagë	16 (28.6)	-	40 (71.4)
Limfocite	11 (19.6)	45 (80.4)	
Q. epiteliale	30 (53.6)	26 (46.4)	

Ndërsa pas 21 ditësh të fillimit të acarimit kanë mbetur të rritura qelizat totale në 13(23.2%), makrofagët totalisht normal apo ulur, neutrofile -13(23.2%), limfocite -45(80%), eozinofile -6(10.7%) dhe qeliza epiteliale -26(46.1%).

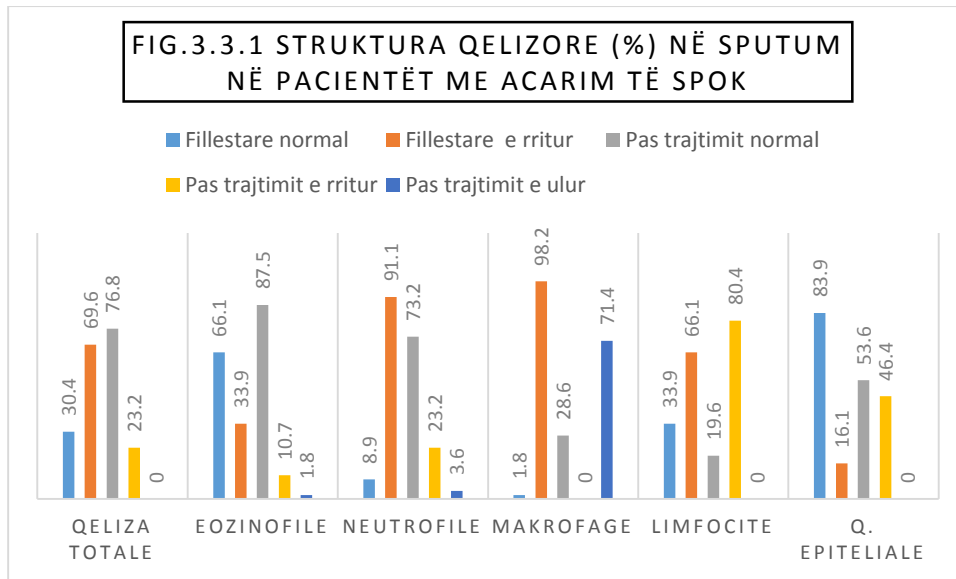


Fig. Numri i qelizave ne sputum ne shfaqje te acarimit dhe pas 21 dite trajtimi

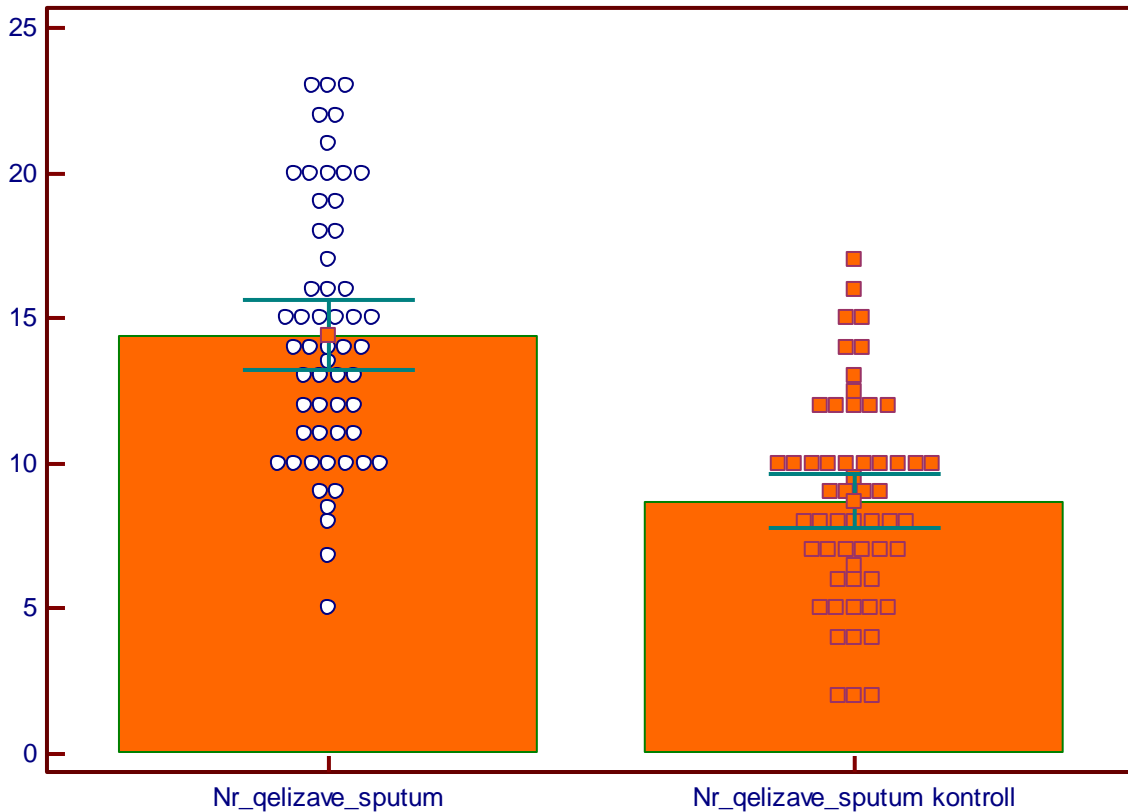


Fig. 3.3.2 Nr. i qelizave në sputum në fillim të acarimit dhe pas 21 ditësh

Fig % qelizore e sputumit fillestar dhe pas 21 dite trajtim

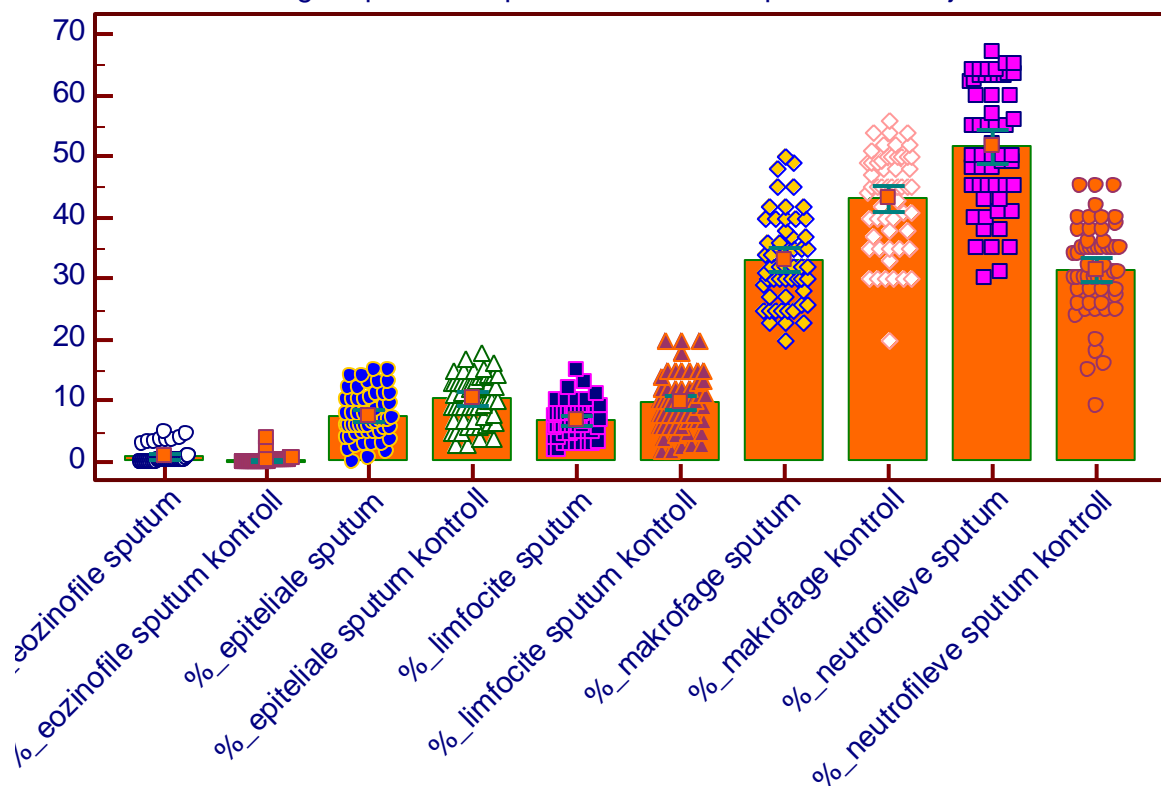


Fig. 3.3.3 Struktura qelizore (%) e qelizave në sputum fillestare dhe pas 21 ditësh

Tab. 3.3.5 Krahasimi i strukturës qelizore në sputum në acarim dhe pas 21 ditësh

Struktura qelizore në sputum	Mesatare± Std. Deviation në acarim	Mesatare± Std. Deviation pas 21 ditësh	Comparison of means (t-test)
Nr qelizave sputum	14.4±4.51	8.71±3.52	P<0.0001
% eozinofile	.83±1.32	.28±.59	P<0.0001
% neutrofileve	51.63±10.22	31.52±7.44	P<0.0001
% makrofagë	33.13±7.12	43.03±7.98	P<0.0001
% limfocite	6.71±2.76	9.70±4.50	P<0.0001
% epiteliale	7.45±3.73	10.34±3.91	P<0.0001

Numri i qelizave në sputum dhe struktura e tyre e shprehur në % në AECOPD ka ndryshime sinjifikante me rezultatet pas 21 ditësh ($P < 0.0001$).

3.4 Të dhëna të ekzaminimit të gjakut

Numri i leukociteve, i elementeve qelizorë dhe % në formulën leukocitare në shfaqjen e acarimit dhe pas 21 ditësh paraqitet në tab. 3.4.1.

Tab. 3.4.1 Numri i leukociteve, i elementeve qelizore dhe % në formulën leukocitare në shfaqjen e acarimit dhe pas 21 ditësh

Formula leukocitare e gjakut ($\times 10^3$)	Mesatare \pm Std. Deviation	Min.	Max.
Nr leukociteve në acarim	11.777 \pm 5.233	5.1	38.1
Shkopinj në acarim	1.1 \pm .94	.00	3.00
% shkopinj në acarim	6.63 \pm 3.68	.00	12.00
Neutrofile në acarim	1.07 \pm .97	.00	2.00
% Neutrofile në acarim	72.41 \pm 12.38	43.10	97.90
Eozinofile në acarim	.25 \pm .67	.00	2.00
% Eozinofile në acarim	2.1 \pm 2.69	.00	14.00
Bazofile në acarim	3.57 \pm .27	.00	2.00
% Bazofile në acarim	.21 \pm .27	.00	1.10
Monocite në acarim	.77 \pm .97	.00	2.00
% Monociteve në acarim	8.15 \pm 4.53	1.00	32.40
Limfocite në acarim	.79 \pm .46	.00	2.00
% Limfocite në acarim	17.07 \pm 8.80	1.00	41.40
Nr leukociteve pas 21 ditë trajtimi	8593 \pm 2630	1000.00	19000.00
Shkopinj pas 21 ditë trajtimi	.36 \pm .52	.00	2.00
% shkopinj pas 21 ditë trajtimi	2.79 \pm 2.51	.00	10.00
Neutrofile pas 21 ditë trajtimi	.21 \pm .41	.00	1.00
% Neutrofile 21 ditë trajtimi	60.68 \pm 10.12	36.40	78.00
Eozinofile pas 21 ditë trajtimi	.46 \pm .85	.00	2.00
% Eozinofile pas 21 ditë trajtimi	3.81 \pm 3.49	.50	24.30
Bazofile pas 21 ditë trajtimi	.00	.00	.00
% Bazofile 21 ditë trajtimi	.22 \pm .28	.00	1.00

Monocyte pas 21 ditë trajtimi	.59± .91	.00	2.00
% Monocyteve pas 21 ditë trajtimi	7.49± 3.15	2.00	20.20
Limfocite pas 21 ditë trajtimi	.52± .60	.00	2.00
% Limfocite pas 21 ditë trajtimi	27.62±8.19	11.00	52.30

Tab. 3.4.2 Krahasimi i formulës leukocitare në acarim dhe pas 21 ditësh

Formula leukocitare e gjakut (x10 ³)	Means± Std. Deviation Në acarim	Means± Std. Deviation Pas 21 ditësh	Comparision of means (t-test)
Nr leukocyteve	11.777±5.233	8.593±2.630	P<0.0001
Shkopinj	1.1± .94	.36±.52	P= 0.2970
Neutrofile	1.07±.97	.21±.41	P<0.0001
Eozinofile	.25±.67	.46± .85	P=0.1494
Bazofile	3.57±.27	.00	-
Monocyte	.77±.97	.59± .91	P=0.3134
Limfocite	.79±.46	.52± .60	P=0.0087

Leukocitoza mesatare në gjak fillestare ka qenë 11777±5233, pas 21 ditësh 8593±2630 (P<0.0001). Formula leukocitare (%) AECOPD dhe pas 21 ditësh rezultojnë respektivisht: shkopinj- 6.63±3.68 dhe 2.79±2.51 (P<0.0001), neutrofile - 72.41±12.38 dhe 60.68±10.12 (P<0.0001), eozinofile - 2.1±2.69 dhe 3.81±3.49 (P=0.0045), bazofile - .21±.27 dhe .22±.28 (P=0.8478), monocyte - 8.15±4.53 dhe 7.49± 3.15 (P=0.3727), limfocite - 17.07±8.80 dhe 27.62±8.19 (P<0.0001).

Tab. 3.4.3 Krahasimi i % së elementeve leukocitar në acarim dhe pas 21 ditësh

Formula leukocitare e gjakut	Means± Std. Deviation Në acarim	Means± Std. Deviation Pas 21 ditësh	Comparision of means (t-test)
% Shkopinj	6.63±3.68	2.79±2.51	P<0.0001
% Neutrofile	72.41±12.38	60.68±10.12	P<0.0001

% Eozinofile	2.1±2.69	3.81±3.49	P=0.0045
% Bazofile	.21±.27	.22±.28	P=0.8478
% Monociteve	8.15±4.53	7.49± 3.15	P=0.3727
% Limfocite	17.07±8.80	27.62±8.19	P<0.0001

Tab. 3.4.4 Rastet sipas nivelit fillestar të leukociteve në gjak në pacientët me acarim të SPOK

	Nivel normal (%)	Nivel i rritur (%)	Nivel i ulur (%)
Leukocite	21 (37.5)	35 (62.5)	89.
Shkopinj	21 (37.5)	26 (46.4)	9 (16.1)
Neutrofile	24 (42.9)	28 (50)	4 (7.1)
Eozinofile	49 (87.5)	7 (12.5)	-
Bazofile	55 (98.2)	1 (1.8)	-
Monocite	34 (60.7)	21 (37.5)	1 (1.8)
Limfocite	13 (23.2)	1 (1.8)	42 (75)

Nivel i leukociteve në gjak në AECOPD ka qenë i rritur në 35(62.5%), shkopinj – 26(46.4%), neutrofile – 28(50%), eozinofile – 7(12.5), bazofile – 1(1.8%), monocite – 21(37.5%) dhe limfocite – 1(1.8%). Ndërsa pas 21 ditësh ka vazhduar i rritur niveli i leukociteve në 5(8.9%), shkopinj – 1(1.8%), eozinofile – 13(23%), neutrofile dhe bazofile – asnjë, monocite – 16(28.6%) dhe limfocite – 3(5.4%).

Tab. 3.4.5 Rastet sipas nivelit të leukociteve në gjak pas 21 ditë trajtimi në pacientët me acarim të SPOK

	Nivel normal (%)	Nivel i rritur (%)	Nivel i ulur (%)
Leukocite	50 (89.3)	5 (8.9)	1 (1.8)
Shkopinj	37 (66.1)	1 (1.8)	18 (32.1)

Neutrofile	44 (78.6)	-	12 (21.4)
Eozinofile	43 (76.8)	13 (23.2)	-
Bazofile	56 (100)	-	-
Monocite	39 (69.6)	16 (28.6)	1 (1.8)
Limfocite	30 (53.5)	3 (5.4)	23 (41.1)

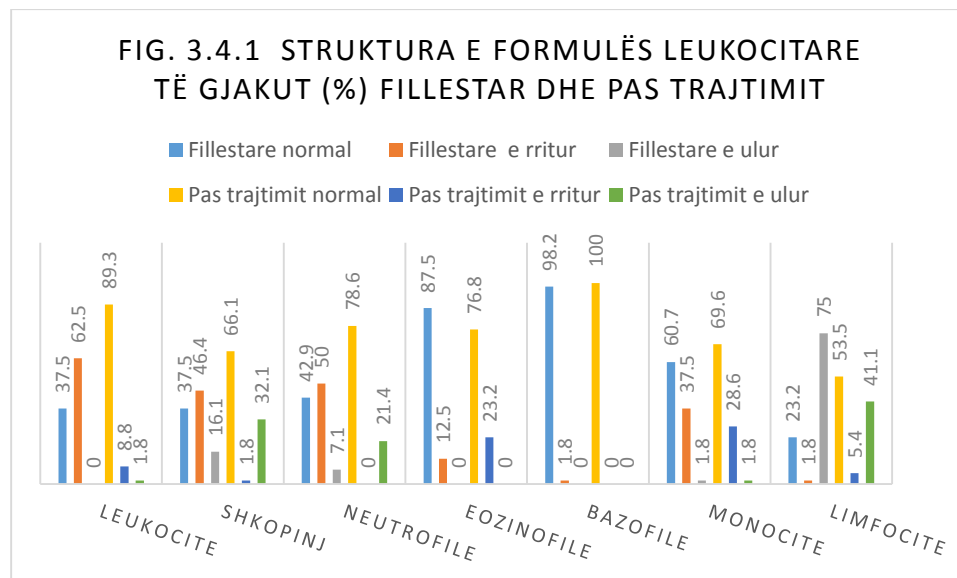


Fig. Leukocitet ne gjak ne shfaqje te acarimit dhe ne kontrollin pas 21 ditesh trajtimi

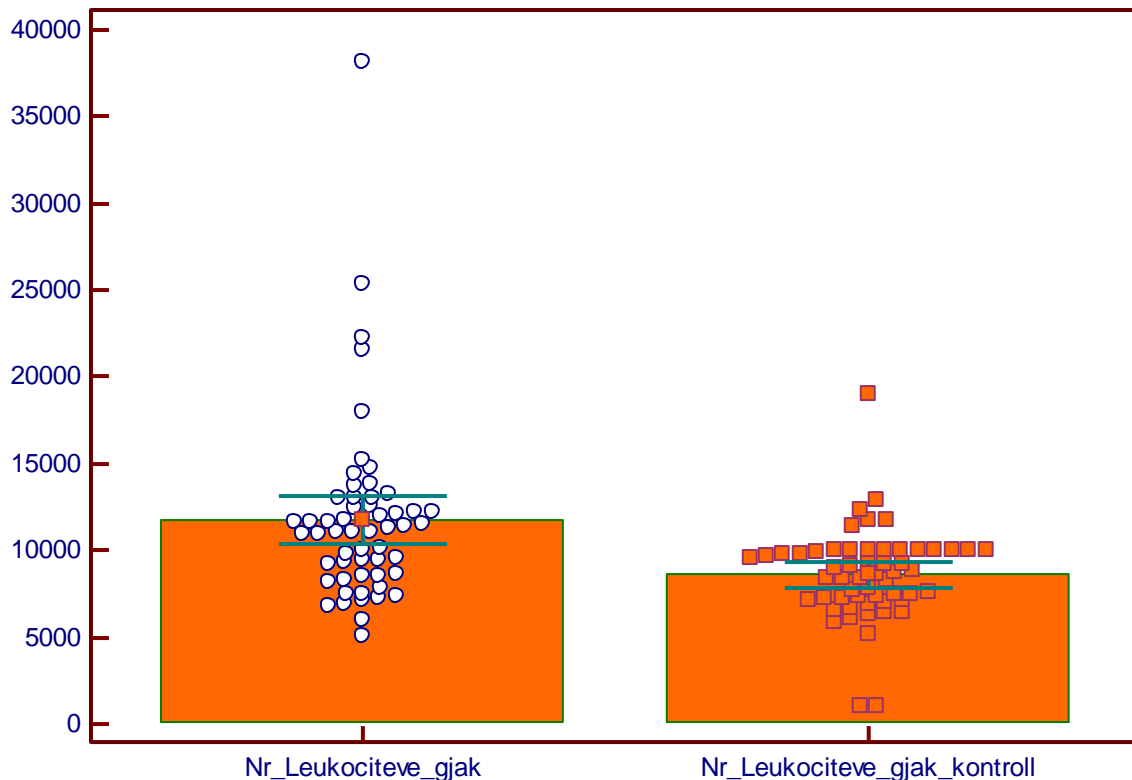


Fig. 3.4.2 Leukocitet në gjak fillimisht dhe pas 21 ditësh

Rezultate të analizës korrelative të elementëve të gjakut në analizën fillestare dhe pas 21 ditësh janë:

Leukocitet në gjak korrelojnë pozitivisht me CRP0** [Sig. (2-tailed) .000], IL60** [Sig. (2-tailed) .000], IL6 21** [Sig. (2-tailed) .000], leukocitet në gjak pas 21 ditësh** [Sig. (2-tailed) .000], neutrofilet pas 21 ditësh* [Sig. (2-tailed) .029], neutrofilet fillestare ** [Sig. (2-tailed) .002], NLR pas 21 ditësh*[Sig. (2-tailed) .038], PARC0 **[Sig. (2-tailed) .00] dhe korrelacion negativ me limfocite pas 21ditësh* [Sig. (2-tailed) .014] dhe limfocitet fillestare** [Sig. (2-tailed) .001].

Leukocitet pas 21ditësh korrelojnë pozitivisht me CRP0** [Sig. (2-tailed) .002], IL60** [Sig. (2-tailed) .000], IL6 21*[Sig. (2-tailed) .012], leukocitet fillestare**[Sig. (2-tailed) .000].

Neutrofilet fillestare kanë korrelacion pozitiv me CRP0** [Sig. (2-tailed) .001], leukocitet**[Sig. (2-tailed) .002], NLR0** [Sig. (2-tailed) .003], NLR21** [Sig. (2-tailed) .000] dhe korelacion negativ me limfocitet pas 21 ditësh**[Sig. (2-tailed) .000] dhe limfocitet fillestare**[Sig. (2-tailed) .000].

Neutrofilet në gjak pas 21 ditësh kanë korreluar me CRP21**[Sig. (2-tailed) .004], leukocitet*[Sig. (2-tailed) .029], neutrofilet**[Sig. (2-tailed) .000], NLR0** [Sig. (2-tailed) .003], NLR21** [Sig. (2-tailed) .000] dhe korrelacion negativ me limfocitet pas 21ditësh**[Sig. (2-tailed) .000] dhe limfocitet**[Sig. (2-tailed) .000].

Limfocitet fillestare në gjak kanë korreluar me CRP0**[Sig. (2-tailed) .001], limfocite pas 21ditësh**[Sig. (2-tailed) .000] dhe korrelacion negativ me neutrofilet pas 21ditësh**[Sig. (2-tailed) .000], neutrofilet fillestare**[Sig. (2-tailed) .000], NLR0**[Sig. (2-tailed) .000], NLR21**[Sig. (2-tailed) .000] dhe leukocitet** [Sig. (2-tailed) .001].

Limfocitet në gjak pas 21ditësh kanë korreluar me CRP21**[Sig. (2-tailed) .003], limfocitet fillestar** [Sig. (2-tailed) .000] dhe korrelacion negativ me leukocitet*[Sig. (2-tailed) .014], neutrofilet**[Sig. (2-tailed) .000], neutrofilet21**[Sig. (2-tailed) .000], NLR0*[Sig. (2-tailed) .019], NLR21**[Sig. (2-tailed) .000].

Fig. Struktura e formules leukocitare ne shfaqje te acarimit dhe ne kontroll pas 21 dite mjekim

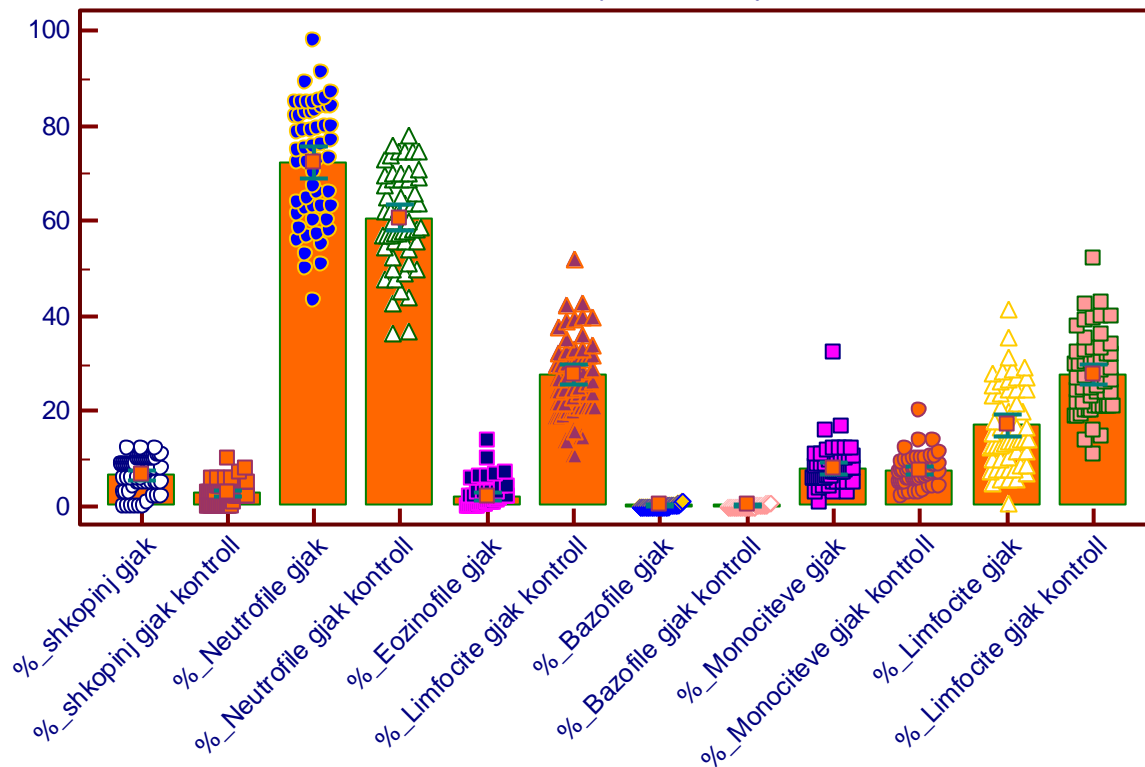
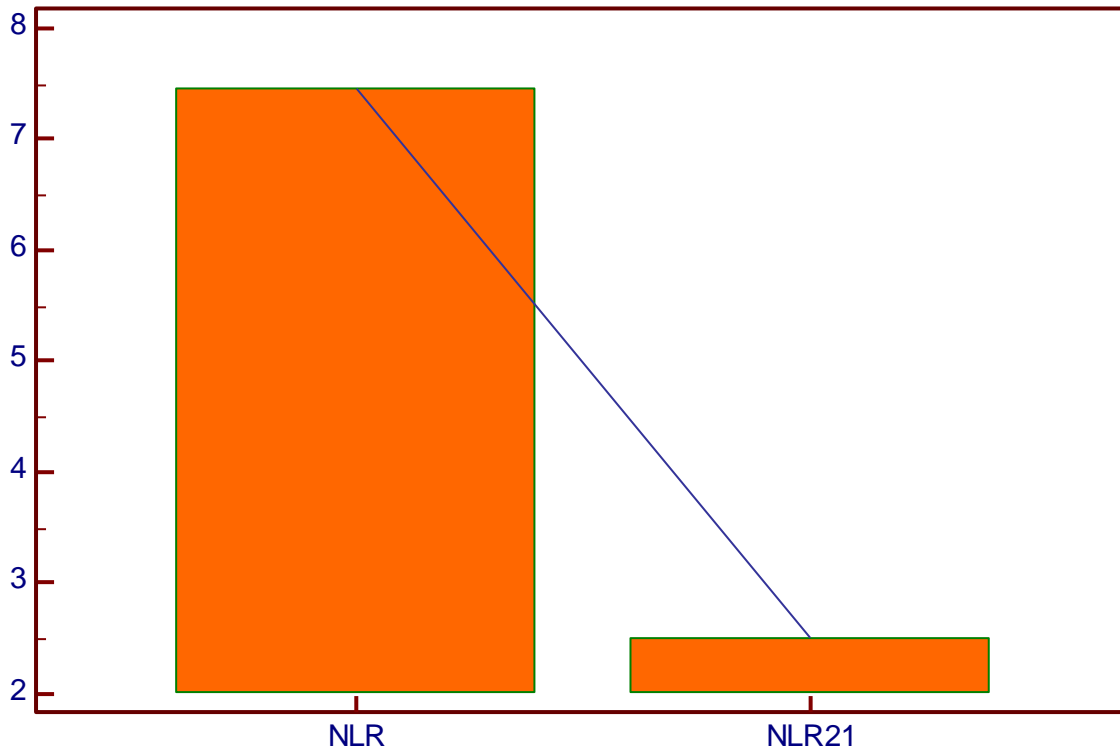


Fig.3.4.3 Formula leukocitare fillimisht dhe pas 21 ditësh

NLR fillestar dhe pas 21 ditësh kanë rezultuar respektivisht 7.464 ± 12.922 (nga 1.04 gjer 97.9) dhe 2.509 ± 1.18 (nga 0.71 gjer 7.09) ($p=0.004$).

Në analizën korrelative rezulton se NLR fillestar kishte korelacion pozitiv me CRP0* [Sig. (2-tailed) .016], neutrofile pas 21ditësh** [Sig. (2-tailed) .003], neutrofile fillestare** [Sig. (2-tailed) .000], NLR pas 21 ditësh*[Sig. (2-tailed) .011] dhe korelacion negativ me limfocitet pas 21 ditësh* [Sig. (2-tailed) .019], limfocitet fillestare** [Sig. (2-tailed) .000].

NLR pas 21ditësh rezultoi me korelacion pozitiv me CRP pas 21ditësh** [Sig. (2-tailed) .000], leukocitet fillestare* [Sig. (2-tailed) .038], neutrofilet pas 21 ditësh** [Sig. (2-tailed) .000], neutrofilet fillestare** [Sig. (2-tailed) .000], NLR fillestare** [Sig. (2-tailed) .011] dhe korelacion negativ me numrin e limfociteve pas 21 ditësh** [Sig. (2-tailed) .000] dhe korelacion negativ me limfocitet fillestare** [Sig. (2-tailed) .000].



Raporti neutrofil/ limfocit fillestar dhe pas 21 ditësh

Fig. 3.4.4 Raporti neutrofil/limfocit në gjak fillestar dhe pas 21 ditësh

3.5 Të dhëna mbi biomarkuesit

Tab. 3.5.1 Vlera e markuesve fillestare (0) dhe pas 21 ditë (21) trajtimi të pacientëve me SPOK

Markuesi	Vlera mesatare± Std. Deviation	Min.	Max.
CRP 0	43.07 ± 49.23 mg/l	.15	257.00
CRP 21	11.21±12.02 mg/l	.07	48.00
IL6 0	33.46± 45.88 pg/ml	3.09	232.30
IL6 21	9.10± 7.45 pg/ml	1.69	43.60
PARC 0	76.97± 34.51 ng/ml	24.60	168.80
PARC 21	51.21± 23.49 ng/ml	10.70	107.20

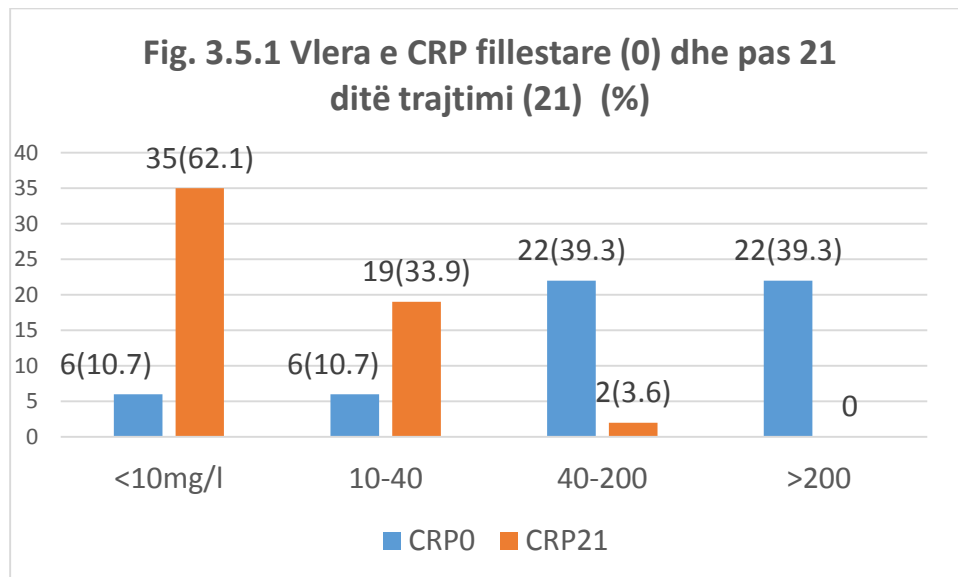
Nivelet fillestare të markuesve rezultuan më të larta në konsultim të parë të subjekteve për AECOPD dhe në mënyrë të konsiderueshme vërehet rënie pas 21 ditësh ($P < 0.0001$), përkatësisht: IL60 33.46pg / ml ± 45.9 (min 3.1 max 232,3), IL621 9.1pg / ml ± 7.5 (min 1.7 max 43.6); Parc / CCL-180 77ng / ml ± 34.5 (min 24.6 max 168,8), Parc / CCL-1821 51.2ng / ml ± 23,5 (min 10.7 max 107.2); CRP0 43.1mg / l ± 49.2 (min 0.2 max 257), CRP21 11.2mg / l ± 12 (min 0.1 max 48).

Tab. 3.5.2 Vlerësimi i inflamacionit sipas vlerave të CRP

Vlerësimi i CRP	Vlera (mg/l)	CRP0 (%)	CRP 21 (%)
Normal	5-10	6 (10.7)	35 (62.5)
Inflamacion i lehtë	10-40	6(10.7)	19 (33.9)
Inflamacion aktiv	40-200	22(39.3)	2 (3.6)
Inflamacion i rëndë	> 200	22(39.3)	-

Në vlerësimin e nivelit të CRP fillestare dhe pas 21 ditësh në lidhje me klasifikimin sipas rëndesës së inflamacionit rezulton se respektivisht kemi diapazon normal në 6 (10.7%) dhe 35 (62.5%), inflamacion i lehtë në 6 (10.7%) dhe 19 (33.9%), inflamacion aktiv në 22 (39.3%) dhe

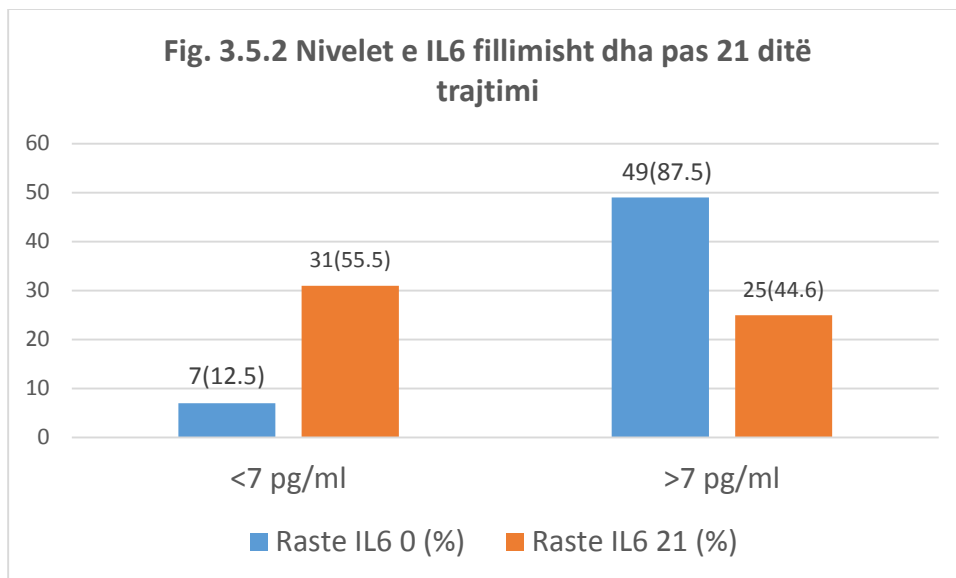
2 (3.6%) si dhe inflamacion të rëndë vetëm në paraqitjen fillestare të sëmurit me acarim – 22 (39.3) të rasteve.



Nivelet e IL6 në acarim dhe pas 21 ditësh, me vlerën mbi cut off -7pg/ml, rezultuan respektivisht 49 (87.5%) dhe 25 (44.6%) të rasteve.

Tab. 3.5.3 Nivelet e IL6 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -7pg/ml)

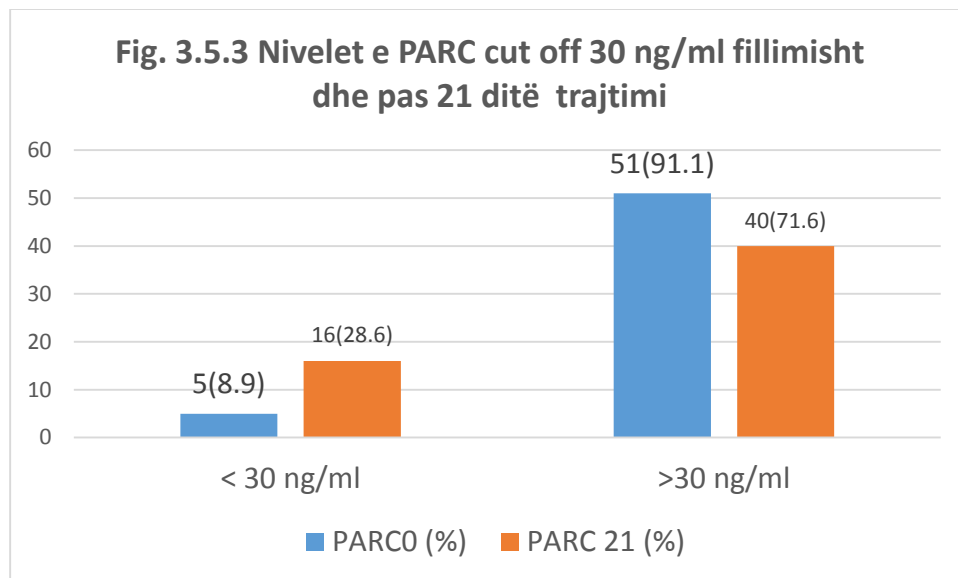
Niveli i IL6	Raste IL6 0 (%)	Raste IL6 21 (%)
<7pg/ml	7(12.5)	31(55.4)
>7 pg/ml	49(87.5)	25(44.6)



Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh, në vlerë mbi cut off -30ng/ml, rezultuan respektivisht në 51(91.1%) dhe 40 (71.4%) raste, ndërsa mbi cut off - 60 ng/ml respektivisht 37 (66.1%) dhe 21 (37.5%) raste.

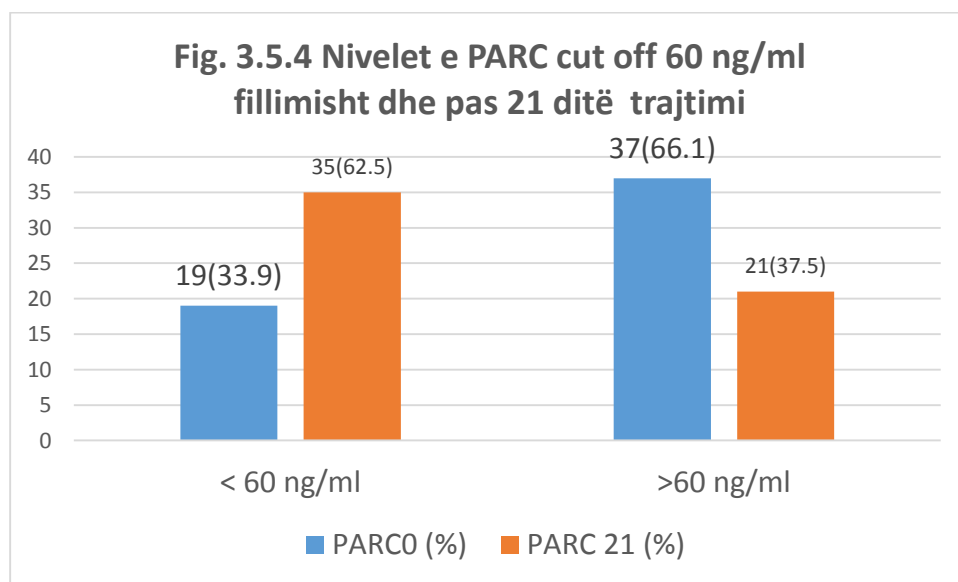
Tab. 3.5.4 Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -30ng/ml)

Niveli i PARC/CC18	Raste PARC0 (%)	Raste PRRC 21 (%)
< 30 ng/ml	5(8.9)	16(28.6)
>30 ng/ml	51(91.1)	40(71.4)

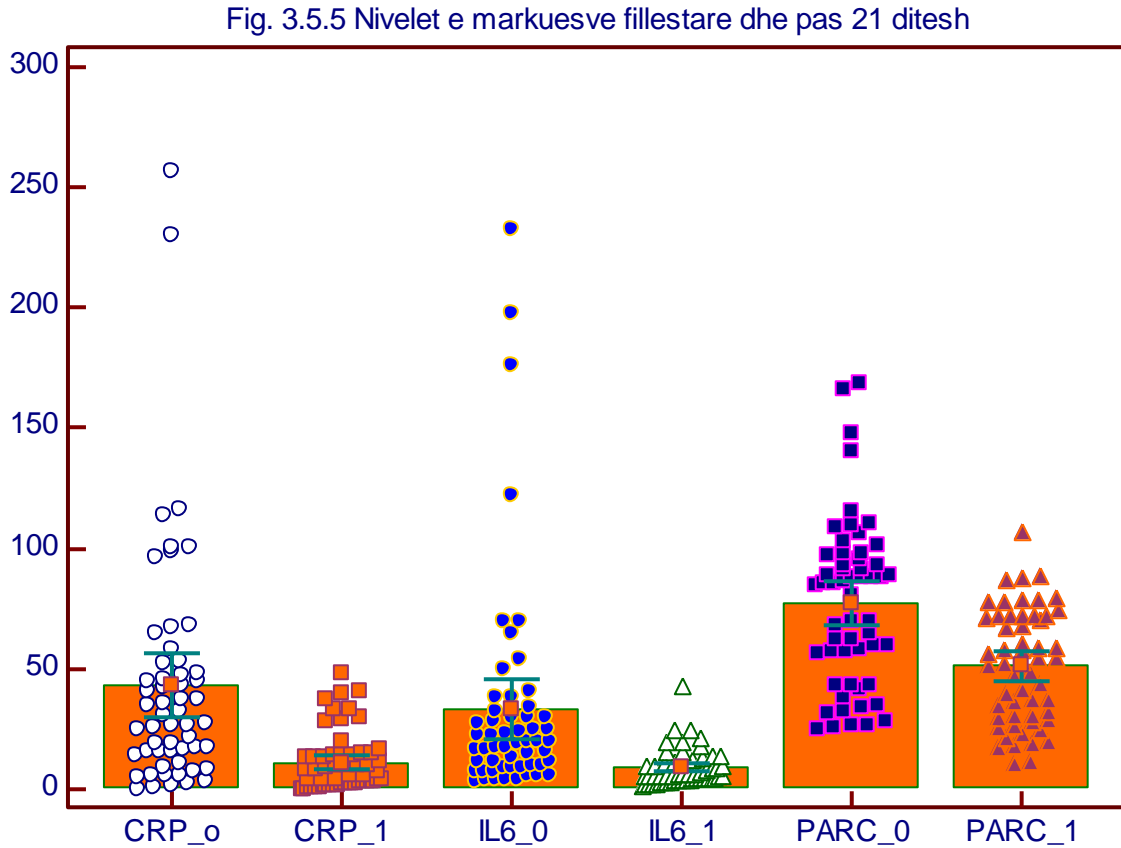


Tab. 3.5.5 Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh (cut off -60ng/ml)

Niveli i PARC/CC18	Raste PARCO (%)	Raste PRRC 21 (%)
< 60 ng/ml	19(33.9)	35(62.5)
>60 ng/ml	37(66.1)	21(37.5)



Dhe në fig. 3.5.5 pasqyrohet qartë diferenca e niveleve të markuesve fillestare të acarimit dhe pas 21 ditësh.



3.6 Të dhëna të ndërlidhjes së biomarkuesve dhe elementeve qelizore në sputum dhe gjak

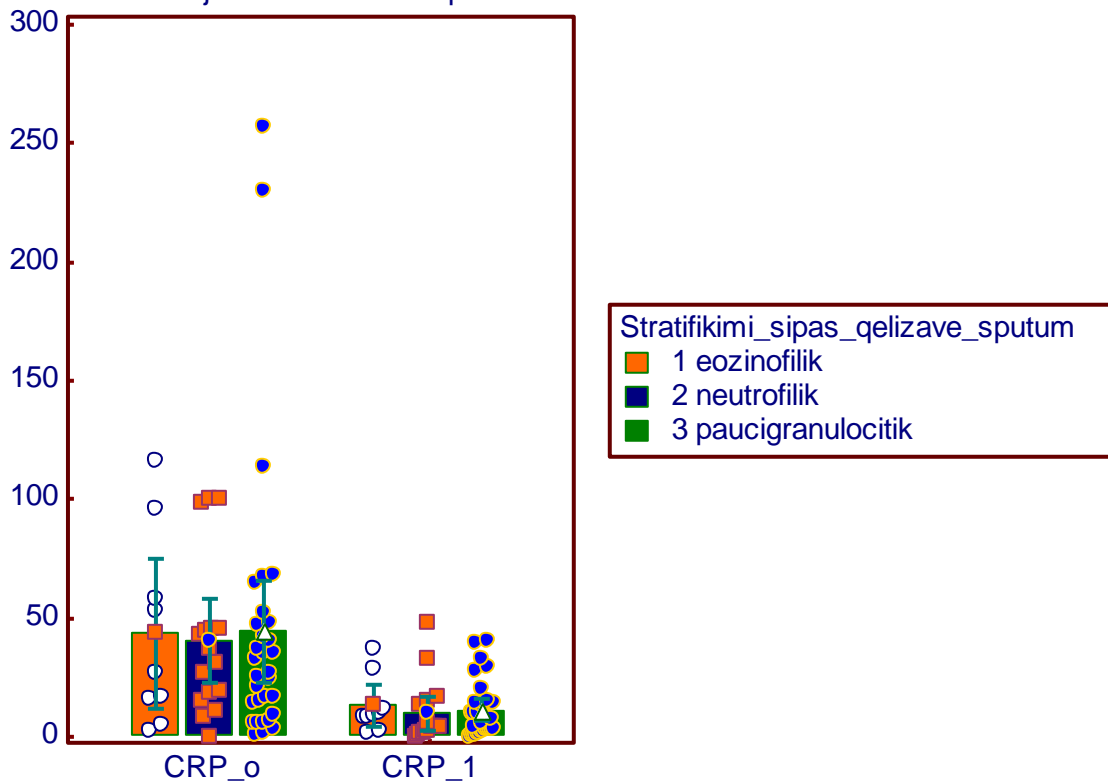
Sipas stratifikimit të qelizave në sputum rezulton se në acarim me rritjen e niveleve të CRP ka rritje të grupit neutrofilik dhe paugranulocitik.

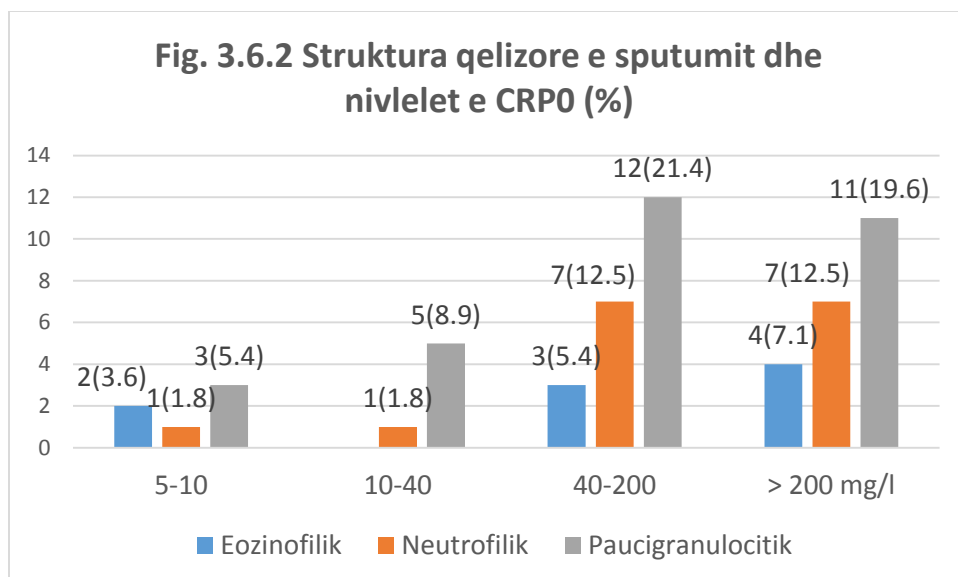
Tab. 3.6.1 Niveli CRP fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum

Stratifikimi sipas qelizave sputum	CRP 0 mg/l (%)				Total
	5-10	10-40	40-200	>200	
Eozinofilik	2(3.6)		3(5.4)	4(7.1)	9(16.1)

Neutrofilik	1(1.8)	1(1.8)	7(12.5)	7(12.5)	16(28.6)
Paucigranulocitik	3(5.4)	5(8.9)	12(21.4)	11(19.6)	31(55.4)
Total	6(10.7)	6(10.7)	22(39.3)	22(39.3)	56(100)

Fig. 3.6.1 Nivelet fillestare dhe pas 21 ditesh te CRP ne lidhje me stratifikimin qelizor





Në ekzaminimin e sputumit pas 21 ditësh vihet re se, në lidhje me nivelet e CRP, ka rënie të grupit neutrofilik dhe paucigranulocitik.

Tab. 3.6.2 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum

Stratifikimi sipas qelizave sputum		CRP21 mg/l (%)			Total
		5-10	10-40	40-200	
	Eozinofilik	6(10.7)	3(5.4)		9(16.1)
	Neutrofilik	11(19.6)	4(7.1)	1(1.8)	16(28.6)
	Paucigranulocitik	18(32.1)	12(21.4)	1(1.8)	31(55.4)
Total		35(62.5)	19(33.9)	2(3.6)	56(100)

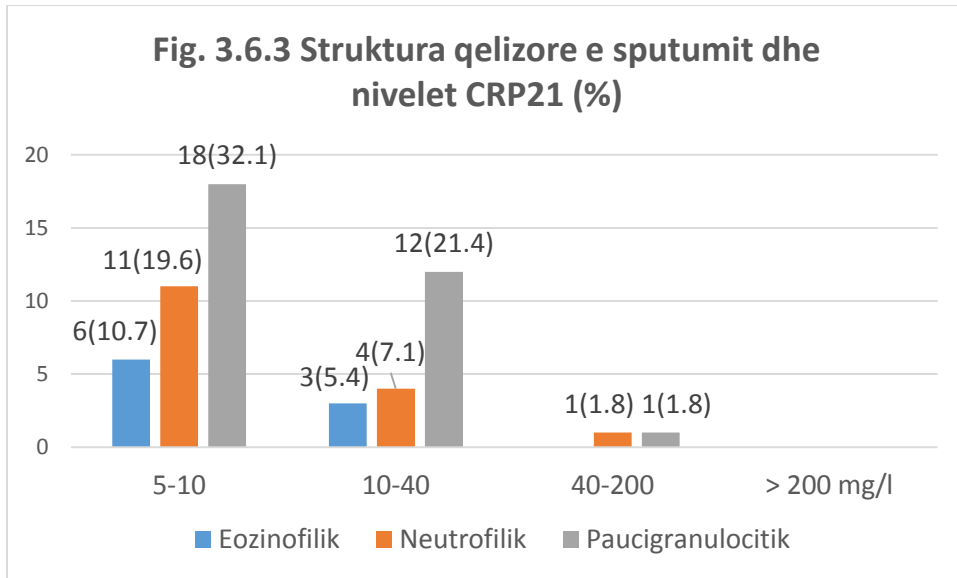
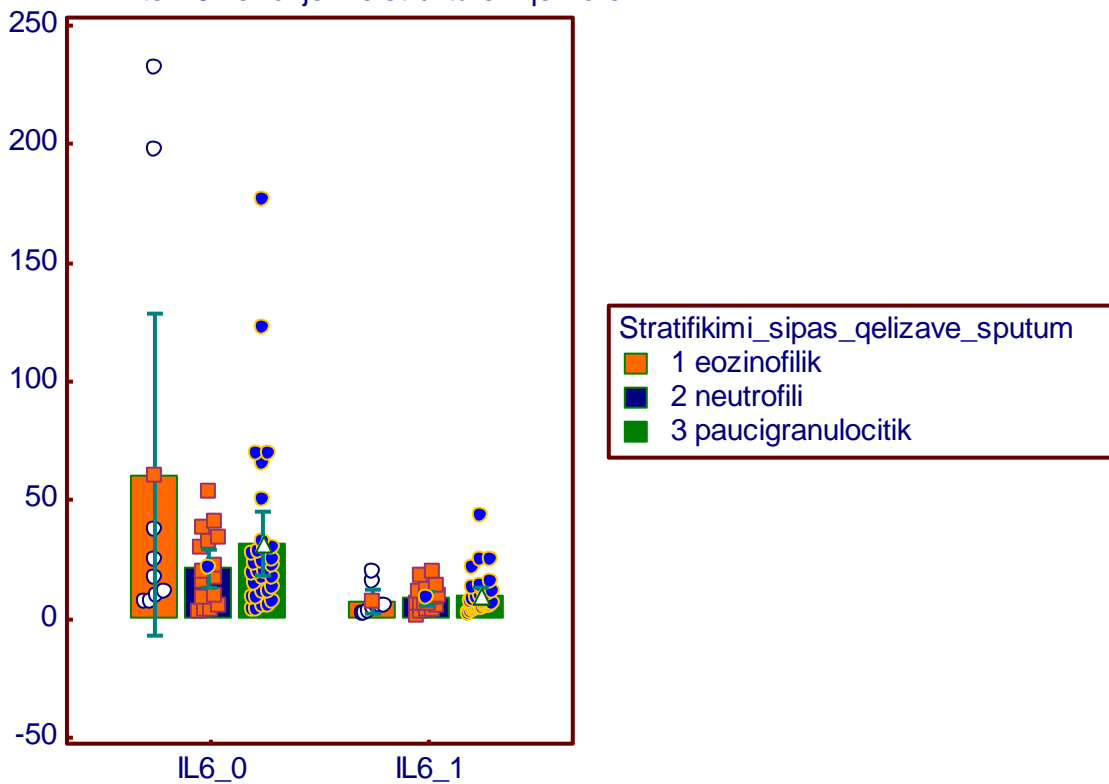


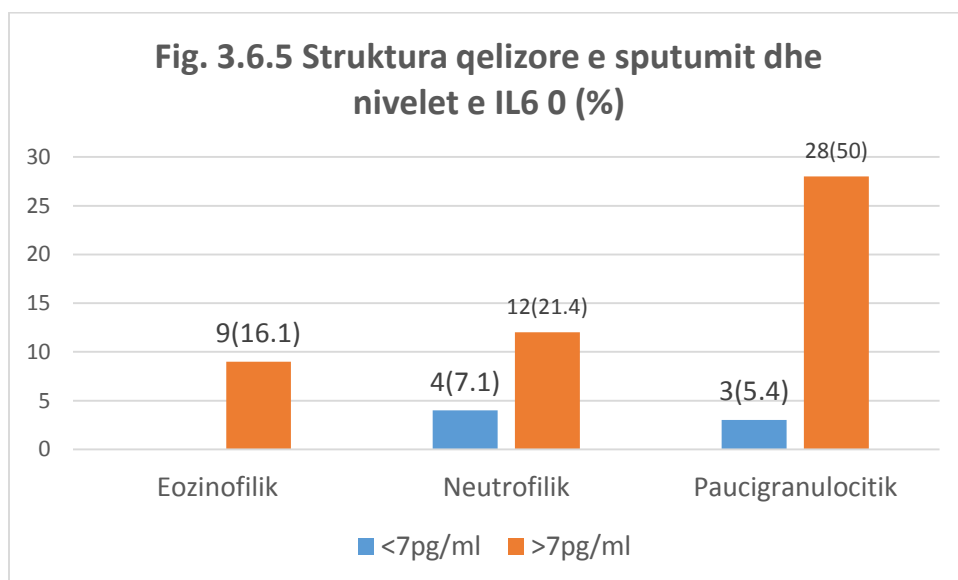
Fig. 3.6.4 Nivelet fillestare dhe pas 21 ditesh te IL6 ne lidhje me strukturen qelizore



Tab. 3.6.3 Niveli IL6 fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum

Stratifikimi sipas qelizave në sputum		IL6 0 pg/ml (%)		Total
		<7	>7	
	Eozinofilik		9(16.1)	9(16.1)
	Neutrofilik	4(7.1)	12(21.4)	16(28.6)
	Paucigranulocitik	3(5.4)	28(50)	31(55.4)
Total		7(12.5)	49(87.5)	56(100)

Në matjet e nivelit në gjak të IL6, të klasifikuar në vlerë < 7 dhe si nivel të rritur vlerat > 7pg/ml, rezulton se në sputum ka grupim më të madh neutrofilik dhe paucigranulocitik në pacientët me IL6 >7pg/ml.

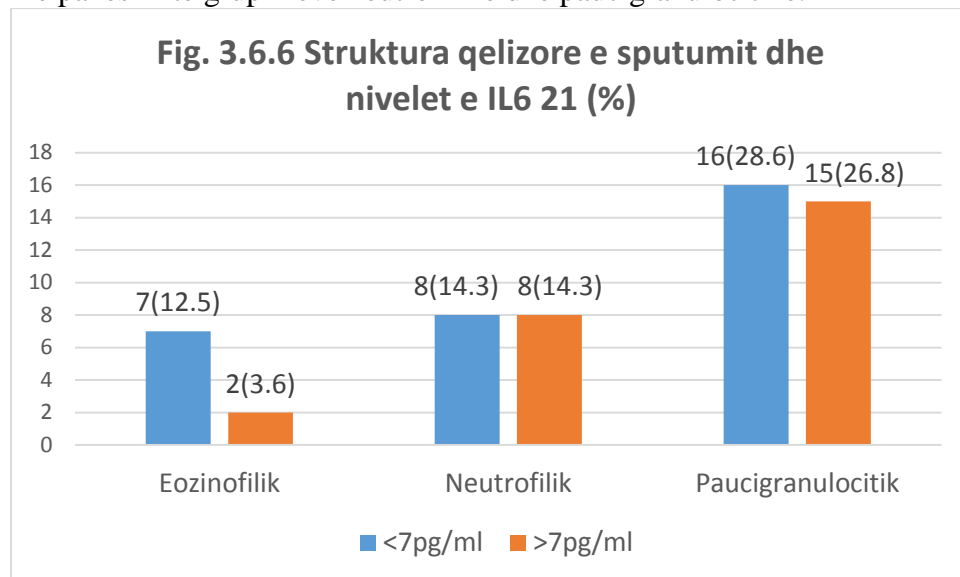


Tab. 3.6.4 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum

Stratifikimi sipas qelizave sputum		IL6 21 pg/ml (%)		Total
		<7	>7	
	Eozinofilik	7(12.5)	2(3.6)	9(16.1)
	Neutrofilik	8(14.3)	8(14.3)	16(28.6)
	Paucigranulocitik	16(28.6)	15(26.8)	31(55.4)

Total	31(55.4)	25(44.6)	56(100)
-------	----------	----------	---------

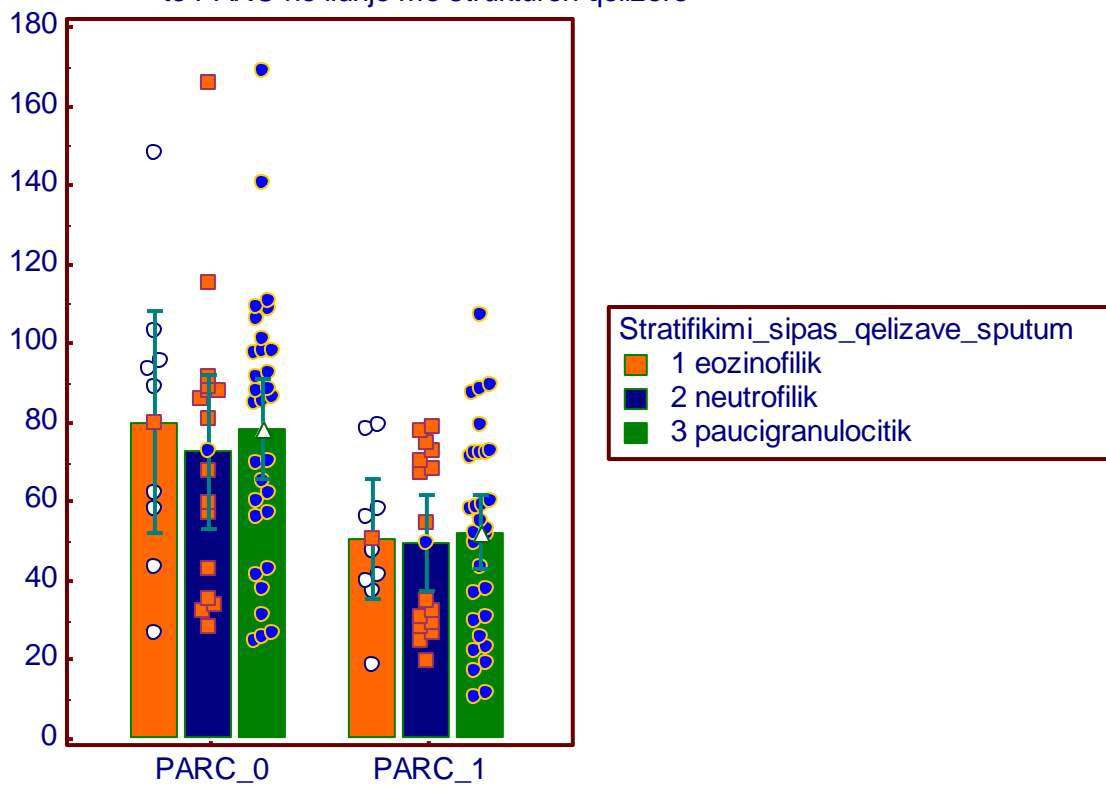
Pas 21 ditësh rezultojn se rënia e niveleve të IL6 shoqërohet me ndryshim të strukturës qelizore, me pakësim të grupimeve neutrofile dhe paucigranulocitike.



Rezultate sinjifikante të analizës korrelative të biomarkuesve të gjakut dhe elementeve leukocitare janë:

- CRP0 korrelojnë pozitivisht me leukocitet** [Sig. (2-tailed) .000], leukocite pas 21 ditësh** [Sig. (2-tailed) .002], neutrofilet** [Sig. (2-tailed) .001], NLR0* [Sig. (2-tailed) .016] dhe negativisht me limfocitet** [Sig. (2-tailed) .001].
- CRP21 ka korrelacion negativ me limfocitet 21**[Sig. (2-tailed) .003] dhe pozitiv me neutrofilet 21**[Sig. (2-tailed) .004], NLR21**[Sig. (2-tailed) .000].
- IL60 ka korrelacion pozitiv me leukocitet**[Sig. (2-tailed) .000], leukocite pas 21 ditësh**[Sig. (2-tailed) .000].
- IL6 21 ka korrelacion pozitiv me leukocitet pas 21 ditësh*[Sig. (2-tailed) .012], leukocitet**[Sig. (2-tailed) .000].
- PARC0 ka korrelacion pozitiv me leukocitet**[Sig. (2-tailed) .001].

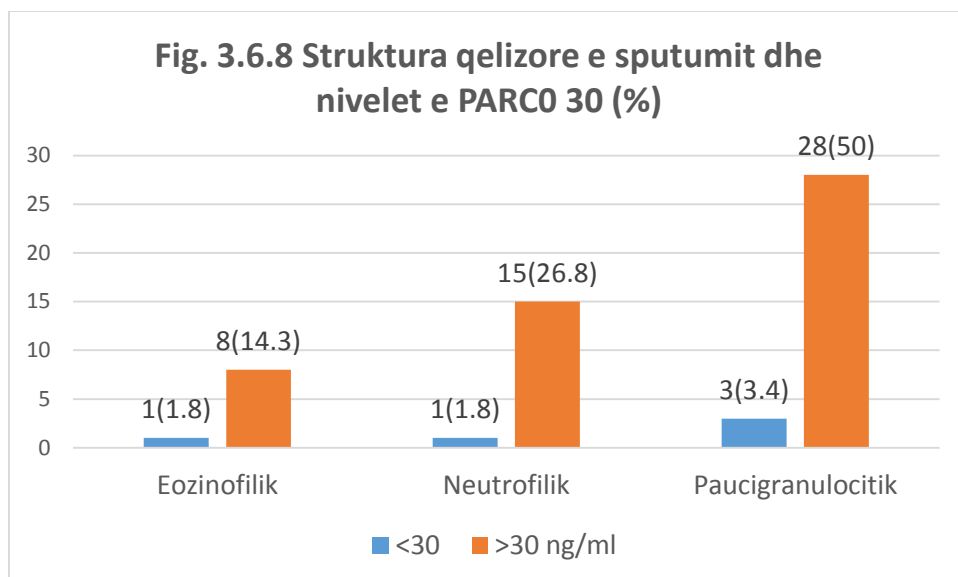
Fig. 3.6.7 Nivelet fillestare dhe pas 21 ditesh te PARC ne lidhje me strukturen qelizore



Në përcaktimin e PARC, si në cut off 30 ng/ml dhe 60 ng/ml vihet re korrelacion ndërmjet rritjes së niveleve të markuesit me grupin paucigranulocitik.

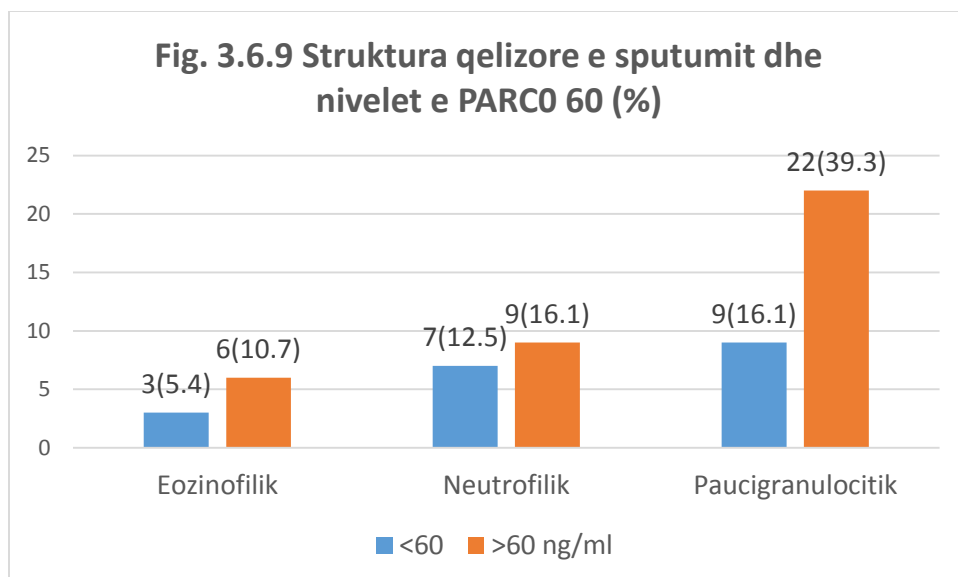
Tab. 3.6.5 Niveli PARC fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 30 ng/ml)

Stratifikimi sipas qelizave sputum		PARC0 30 ng/ml (%)		Total
		<30	>30	
	Eozinofilik	1(1.8)	8(14.3)	9(16.1)
	Neutrofilik	1(1.8)	15(26.8)	16(28.6)
	Paucigranulocitik	3(5.4)	28(50)	31(55.4)
Total		5(8.9)	51(91.1)	56(100)



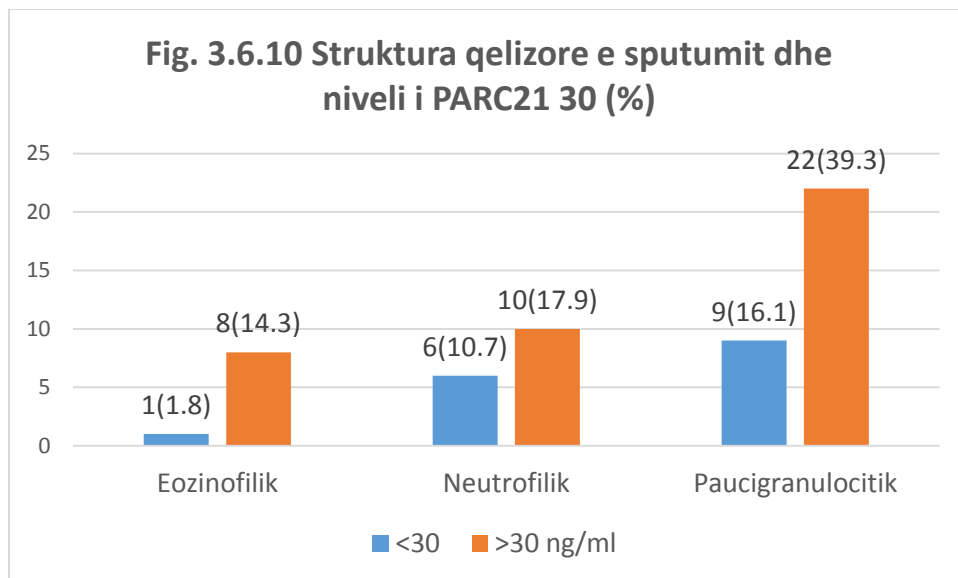
Tab. 3.6.6 Niveli PARC fillestar në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 60 ng/ml)

Stratifikimi sipas qelizave sputum	PARCO 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
Eozinofilik	3(5.4)	6(10.7)	9(16.1)
Neutrofilik	7(12.5)	9(16.1)	16(28.6)
Paucigranulocitik	9(16.1)	22(39.3)	31(55.4)
Total	19(33.9)	37(66.1)	56(100)



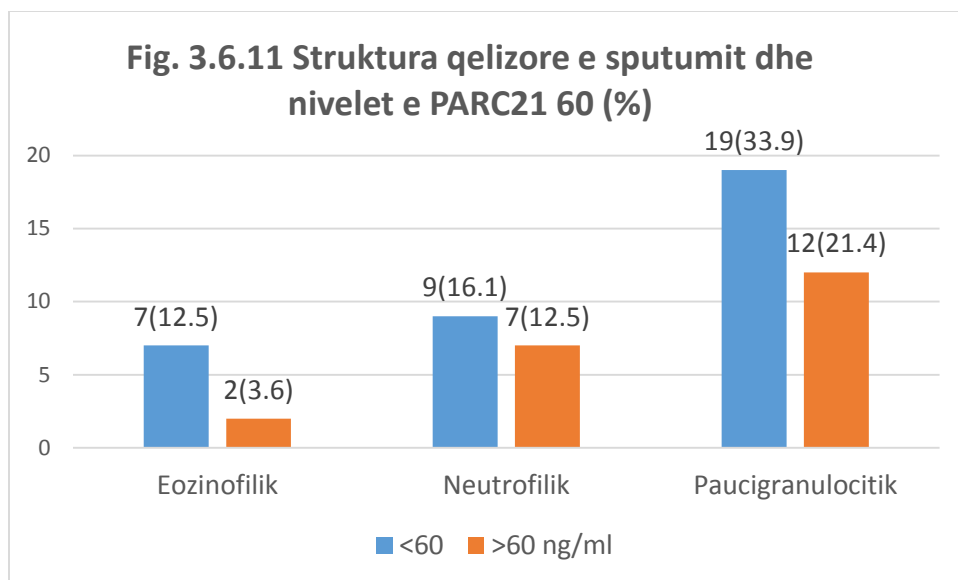
Tab. 3.6.7 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 30 ng/ml)

Stratifikimi sipas qelizave sputum	PARC21 30 ng/ml (%)		Total
	<30	>30	
Eozinofilik	1(1.8)	8(14.3)	9(16.1)
Neutrofilik	6(10.7)	10(17.9)	16(28.6)
Paucigranulocitik	9(16.1)	22(39.3)	31(55.4)
Total	16(28.6)	40(71.6)	56(100)



Tab. 3.6.8 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stratifikimin qelizor në sputum (cut off – 60 ng/ml)

Stratifikimi sipas qelizave sputum	PARC21 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
Eozinofilik	7(12.5)	2(3.6)	9(16.1)
Neutrofilik	9(16.1)	7(12.5)	16(28.6)
Paucigranulocitik	19(33.9)	12(21.4)	31(55.4)
Total	35(62.5)	21(37.5)	56(100)



Në analizën e korrelacioneve të pjesëshme rezulton se me nivelin e CRP fillestar ka korrelacione sinjifikante (<0.05) me neutrofilet në sputum, makrofagët në sputum, leukocitet në gjak. IL6 ka korrelacion sinjifikant me makrofagët në sputum.

3.7 Të dhëna të ndërlidhjes së biomarkuesit, të stadi të SPOK dhe elementeve qelizore në sputum e gjak.

Siç shihet në Tab. 3.7.1 ka ndryshime sinjifikante të strukturës qelizore (të shprehur në %) në sputum në lidhje me stadin e acarimit akut të SPOK, si përsa i përket numrit të qelizave dhe neutrofileve.

Tab. 3.7.1 Krahasimi i strukturës qelizore në acarim sipas stadi të SPOK

Struktura qelizore në sputum	Mesatare± Std. Deviation në acarim St. IV	Mesatare± Std. Deviation në acarim st. III	Comparison of means (t-test)
Nr qelizave sputum	16.77±4.18	12.2±3.63	P=0.0001
% eozinofile	0.62±1.23	1.02±1.4	P=0.26
% neutrofile	54.77±10.10	48.7±9.59	P=0.024
% makrofagë	31.62±1.17	34.51±6.9	P=0.66
% limfocite	6.28±2.52	7.1±2.95	P=0.27
% epiteliiale	7.31±3.95	7.57±3.23	P=0.79

Tab. 3.7.2 Krahasimi i formulës leukocitare në acarim dhe sipas stadi të SPOK

Formula leukocitare e gjakut (x10 ³)	Means± Std. Deviation në acarim st. IV	Means± Std. Deviation në acarim st.III	Comparision of means (t-test)
Nr leukociteve	13.862±6.594	9.855±2.340	P=0.0033
Shkopinj	1.11±0.97	1.1±0.93	P= 0.2970
Neutrofile	1.18±0.96	0.96±0.98	P=0.96
Eozinofile	0.22±0.64	0.27±0.7	P=0.1494
Bazofile	7.4±0.38	0	-
Monocite	0.7±0.95	0.82±1.0	P=0.64
Limfocite	0.85±0.36	0.72±0.52	P=0.28

Nga rezultatet e analizës së gjakut komplet në pacientët me acarim të SPOK të stadi III dhe IV, vihen re ndryshime sinjifikante të numrit të leukociteve, ndërsa në strukturën qelizore (të shprehur në %) ka ndryshime sinjifikante ndërmjet të dy stadeve në limfocitet. Në krahasimin midis dy grupeve të gravitetit të sëmundjes me grupimet sipas strukturës qelizore rezultojnë ndryshime sinjifikante.

Tab. 3.7.3 Krahasimi i % elementeve leukocitare në acarim sipas stadi të SPOK

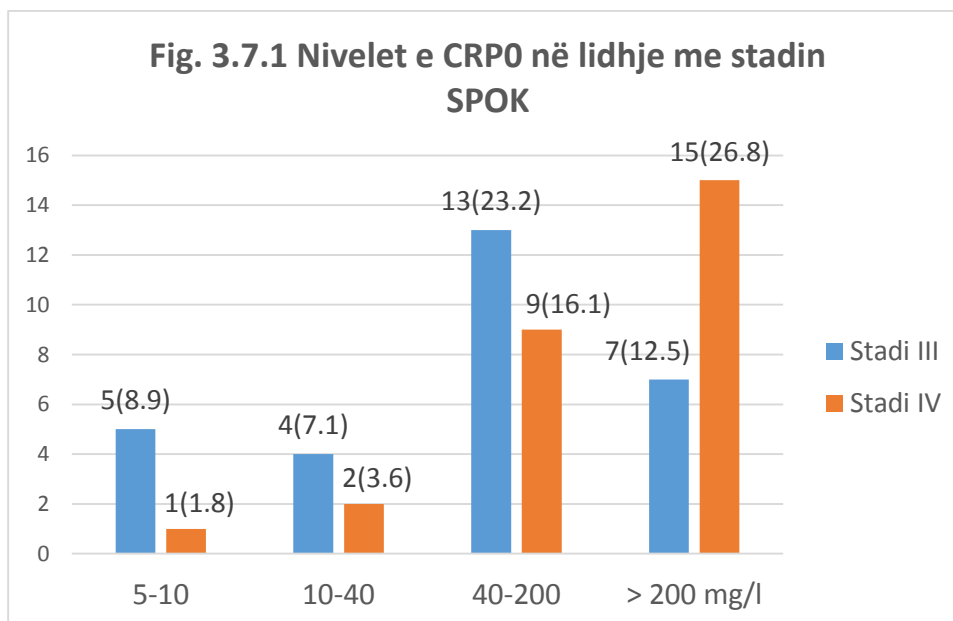
Formula leukocitare e gjakut	Means± Std. Deviation në acarim st. IV	Means± Std. Deviation në acarim st.III	Comparision of means (t-test)
% Shkopinj	6.40±3.72	6.82±3.68	P=0.62
% Neutrofile	74.47±12.37	70.48±12.28	P=0.23
% Eozinofile	2.24±3.30	1.98±2.0	P=0.72
% Bazofile	0.14±0.26	0.27±0.26	P=0.06
% Monociteve	8.45±5.79	7.8±3.01	P=0.59
% Limfocite	14.56±7.72	19.40±9.22	P=0.03

Tab. 3.7.4 Krahasimi i stratifikimit qelizor në sputum në acarim sipas stadi të SPOK

Stratifikimi sipas qelizave sputum	Stadi IV(%)	Stadi III (%)	Comparision of means (t-test)
Eozinofilik	3(11.1)	6(20.7)	P =0.53
Neutrofilik	12(44.4)	4(13.8)	P = 0.02
Paucigranulocitik	12(44.4)	19(65.5)	P =0.19

Tab. 3.7.5 Niveli CRP fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD

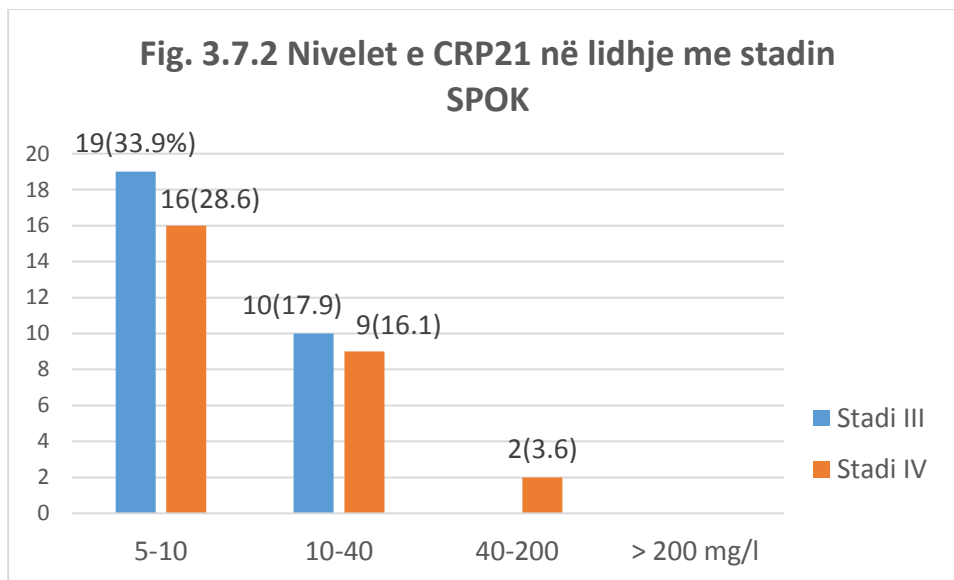
Stadi	CRP ₀ mg/l(%)				Total
	5-10	10-40	40-200	> 200	
III	5(8.9)	4(7.1)	13(23.2)	7(12.5)	29(51.8)
IV	1(1.8)	2(3.6)	9(16.1)	15(26.8)	27(48.2)
Total	6(10.7)	6(10.7)	22(39.3)	22(39.3)	56(100)



Në se krahasohet intensiteti inflamacionit (sipas grupimit të vlerave të CRP) fillestar dhe pas 21 ditësh në stadin e III dhe të IV të SPOK të acaruar, rezulton se inflamacioni ka qenë më i shprehur në stadin e IV në të dy periudhat.

Tab. 3.7.6 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD

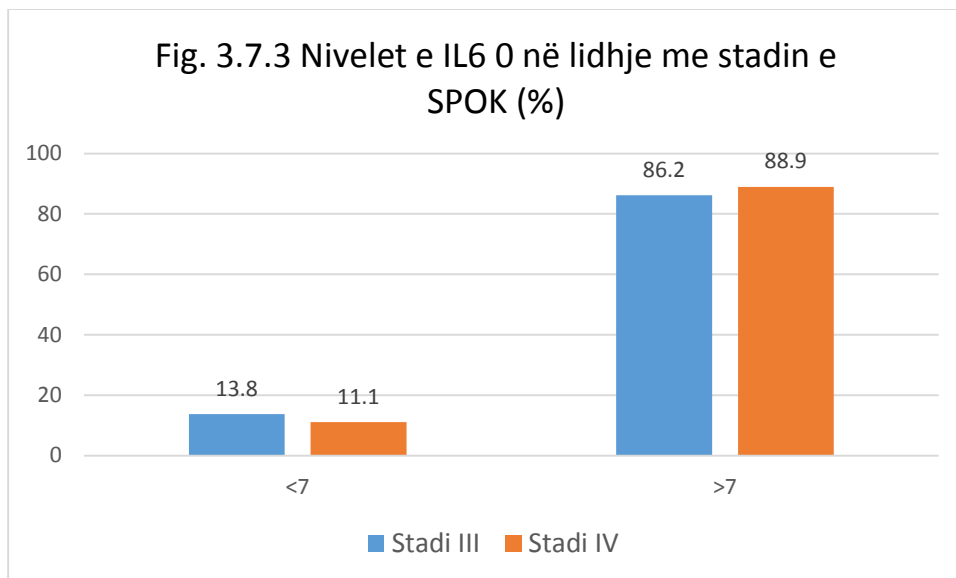
Stadi	CRP21 mg/l (%)			Total
	5-10	10-40	40-200	
III	19(33.9)	10(17.9)		29(51.8)
IV	16(28.6)	9(16.1)	2(3.6)	27(48.2)
Total	35(62.5)	19(33.9)	2(3.6)	56(100)



Në krahasimin e vlerave të IL6 fillestare dhe pas 21 ditësh në stadin e III dhe të IV të SPOK të acaruar, rezulton se nivele më të larta kanë qenë në stadin e IV në të dy periudhat, por diferenca është më e shprehur në matjen pas 21 ditësh.

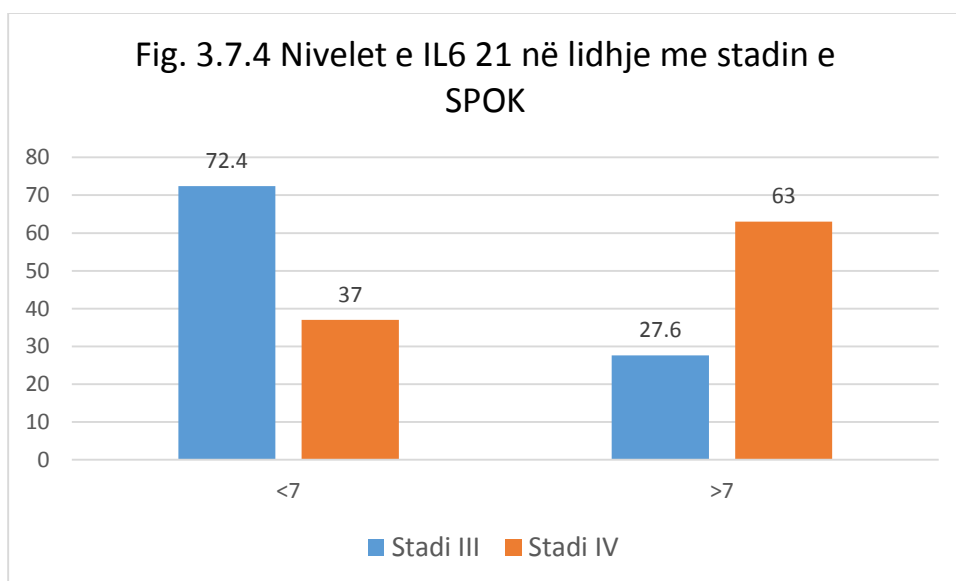
Tab. 3.7.7 Niveli IL6 fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD

Stadi	IL6 0 pg/ml (%)		Total
	<7	>7	
III	4(13.8)	25(86.2)	29(100)
IV	3(11.1)	24(88.9)	27(100)



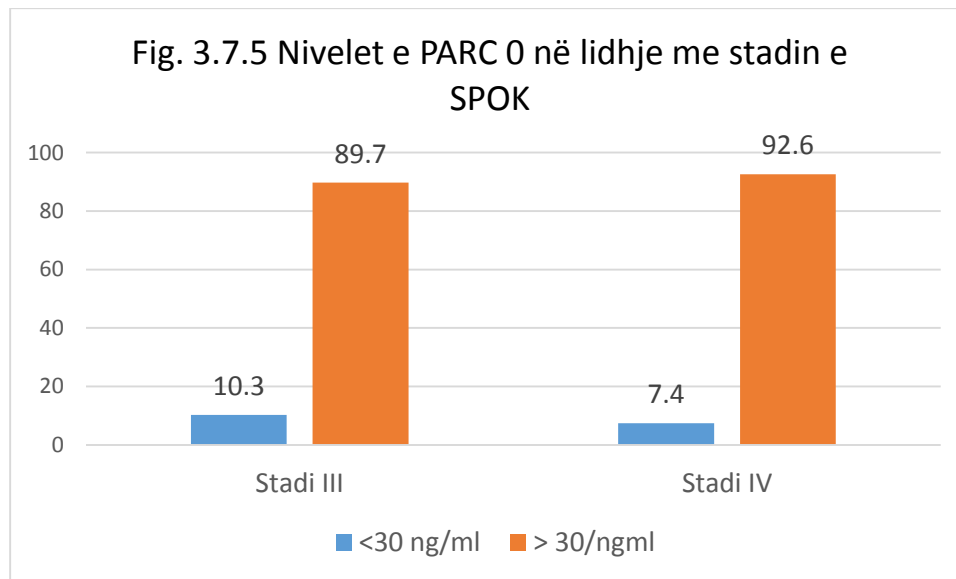
Tab. 3.7.8 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD

Stadi	IL6 21 pg/ml (%)		Total
	<7	>7	
III	21(72.4)	8(27.6)	29(100)
IV	10(37)	17(63)	27(100)



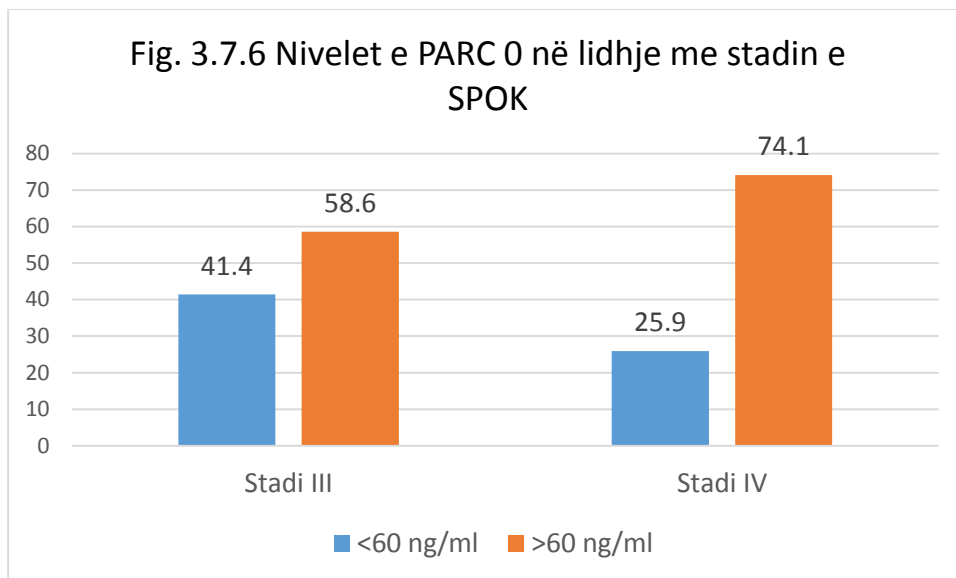
Tab. 3.7.9 Niveli PARC fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD (cut off- 30ng/ml)

Stadi	PARC0 30 ng/ml (%)		Total
	<30	>30	
III	3(10.3)	26(89.7)	29(100)
IV	2(7.4)	25(92.6)	27(100)



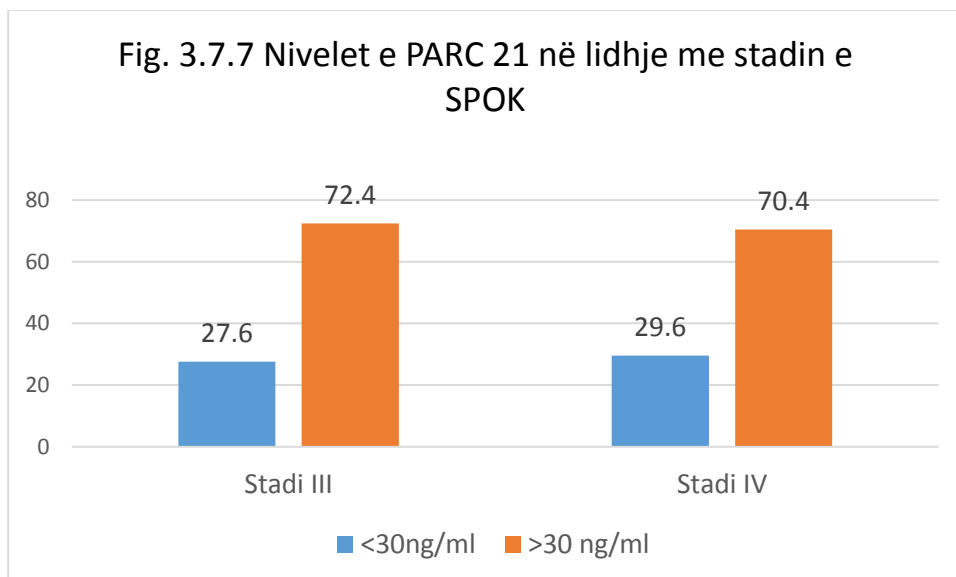
Tab. 3.7.10 Niveli PARC fillestar në lidhje me stadin sipas GOLD (cut off -60 ng/ml)

Stadi	PARC0 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
III	12(41.4)	17(58.6)	29(51.8)
IV	7(25.9)	20(74.1)	27(100)



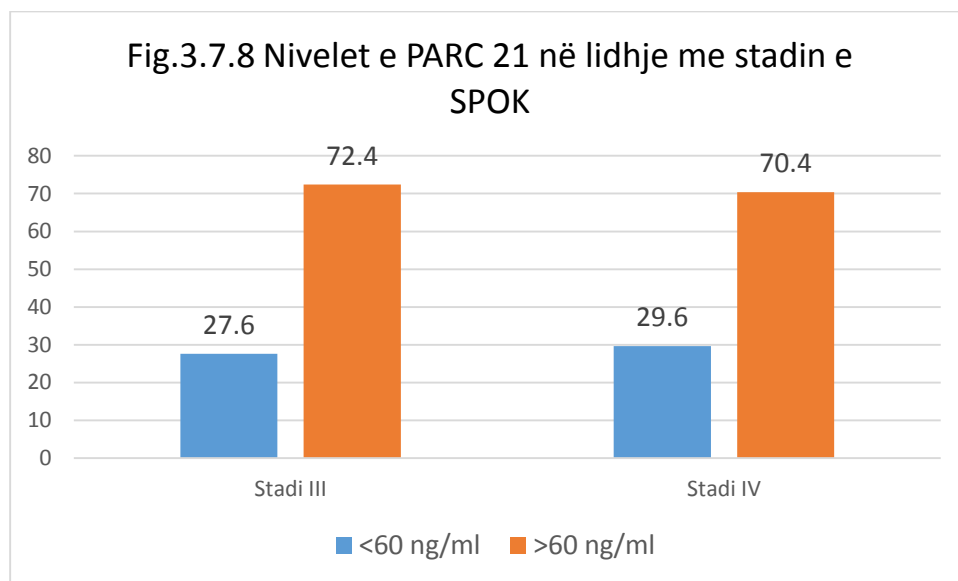
Tab. 3.7.11 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD

Stadi	PARC21 30 ng/ml (%)		Total
	<30	>30	
III	8(27.6)	21(72.4)	29(100)
IV	8(29.6)	19(70.4)	27(48.2)



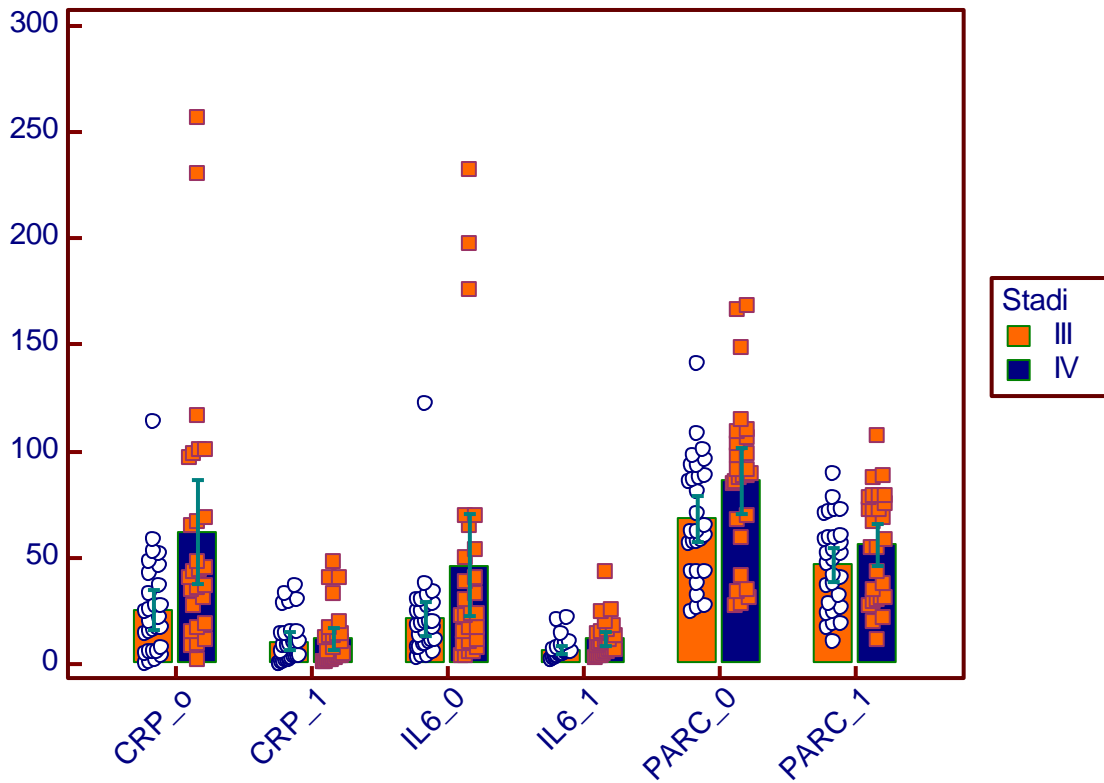
Tab. 3.7.12 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me stadin sipas GOLD

Stadi	PARC21 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
III	21(72.4)	8(27.6)	29(51.8)
IV	14(51.8)	13(48.2)	27(48.2)



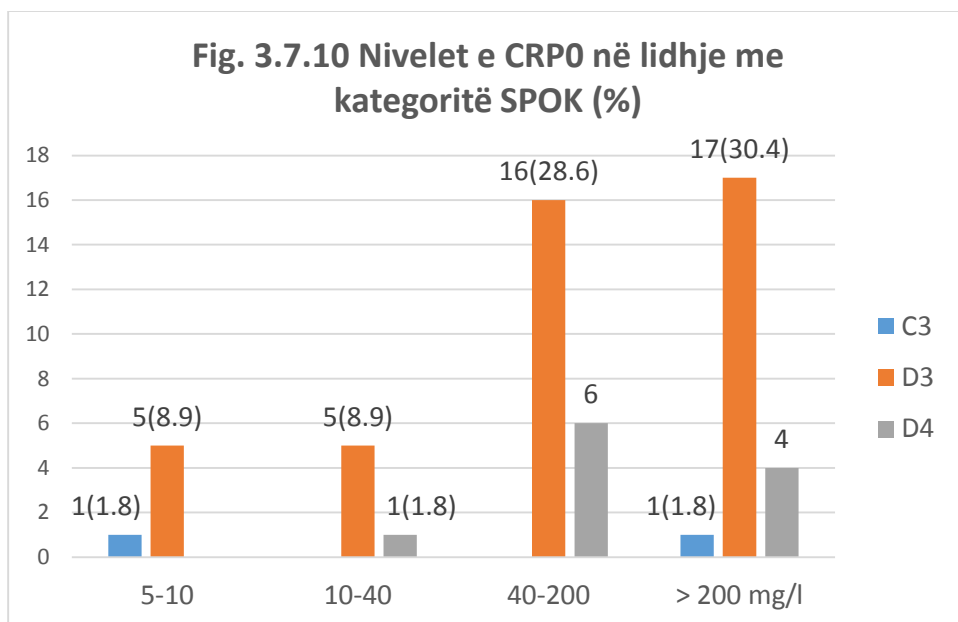
Sipas stadeve të SPOK vlerat e PARC fillestare janë më të rritura në stadin e IV, më evidente për cut off 60.

Fig.3.7.9 Nivelet e markuesve fillestare e pas 21 ditesh ne lidhje me stadin e SPOK



Tab. 3.7.13 Niveli CRP fillestar në lidhje me kategorinë SPOK

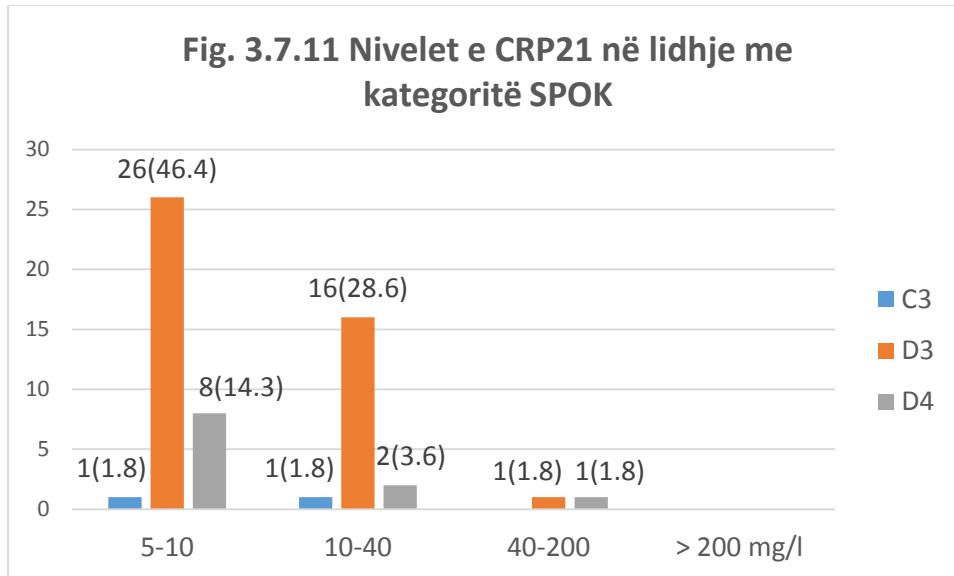
Kategoria	CRP 0 mg/l(%)				Total
	5-10	10-40	40-200	> 200	
C3	1(1.8)			1(1.8)	2(3.6)
D3	5(8.9)	5(8.9)	16(28.6)	17(30.4)	43(76.8)
D4		1(1.8)	6(10.7)	4(7.1)	11(19.6)
Total	6(10.7)	6(10.7)	22(39.3)	22(39.3)	56(100)



Në lidhje me vlerat e CRP fillestar në kufij normal nuk ka asnjë rast në kategorinë D4 dhe vlera më të larta të nivelit nga 40 gjer mbi 200 mg/l janë në lidhje me kategoritë D3 dhe D4. Në rezultatet e ekzaminimeve pas 21 ditësh vihet re se rastet grumbullohen në nivelet e CRP nën 40 mg/l.

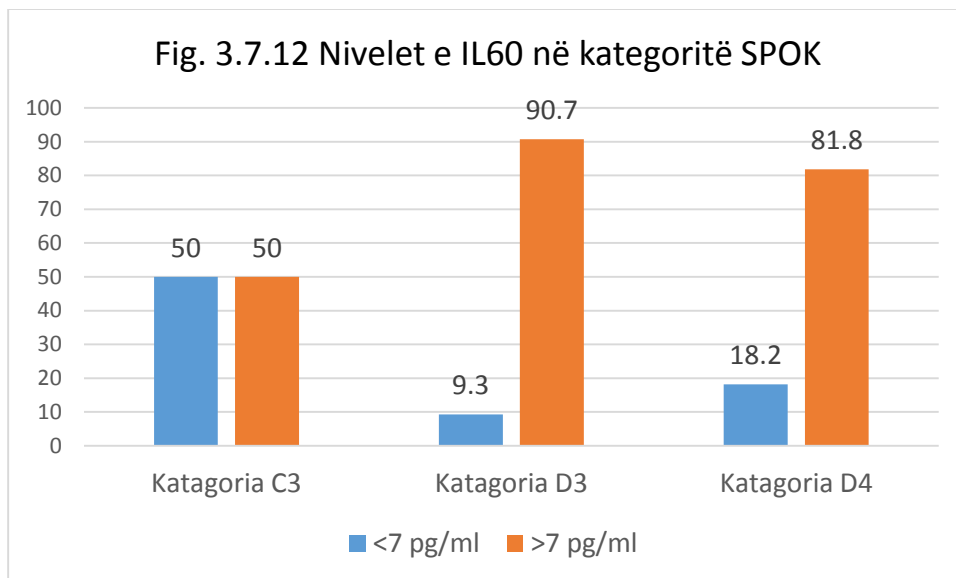
Tab. 3.7.14 Niveli CRP pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë SPOK

Kategoria	CRP21 mg/l (%)			Total
	5-10	10-40	40-200	
C3	1(1.8)	1(1.8)		2(3.6)
D3	26(46.4)	16(28.6)	1(1.8)	43(76.8)
D4	8(14.3)	2(3.6)	1(1.8)	11(19.6)
Total	35(62.5)	19(33.90)	2(3.6)	56(100)



Tab. 3.7.15 Niveli IL6 fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD

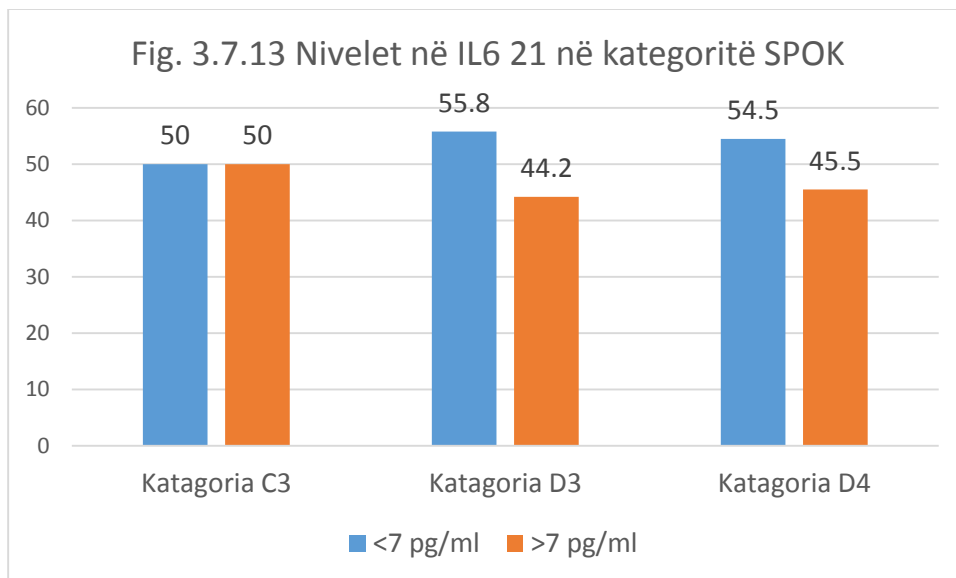
Kategoria	IL6 0 pg/ml (%)		Total
	<7	>7	
C3	1(1.8)	1(1.8)	2(3.6)
D3	4(7.1)	39(69.6)	43(76.8)
D4	2(3.6)	9(16.1)	11(19.6)
Total	7(12.5)	49(87.5)	56(100)



Në ekzaminimin fillestar të IL6 në acarim vërehet se rastet me nivel >7 pg/ml grupohen në kategoritë D3 dhe D4, ndërsa në ekzaminimin pas 21 ditësh vihet re rënie e frekuencës së niveleve > 7pg/ml.

Tab. 3.7.16 Niveli IL6 pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Kategoria	IL6 21 pg/ml (%)		Total
	<7	>7	
C3	1(1.8)	1(1.8)	2(3.6)
D3	24(42.9)	19(33.9)	43(76.8)
D4	6(10.7)	5(8.9)	11(19.6)
Total	31(55.4)	25(44.6)	56(100)

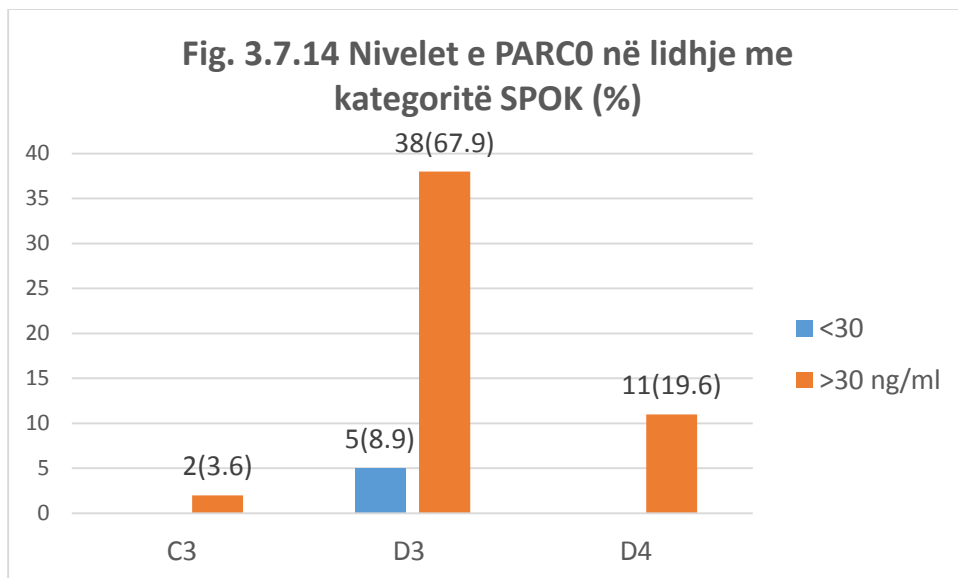


Sipas rezultateve të ekzaminimeve të PARC në matjen fillestare të acarimit në vlera >30ng/ml janë 91.1% e rasteve, ndërsa në vlera > 60 ng/ml janë 66.1 % e rasteve. Në ekzaminimin pas 21 ditësh të PARC rezulton se vlera >30ng/ml janë në 71.4% të rasteve, ndërsa në vlera > 60 ng/ml janë 37.5 % e rasteve.

Numri më i madh i rasteve si në vlerën >30 ng/ml, po ashtu dhe për vlerat > 60 ng/ml, janë në kategoritë D3 dhe D4. Në matjet e PARC pas 21 ditësh, sidomos në vlerën e cut off 60ng/ml, vihet re kalim i vlerave ndën këtë shifër.

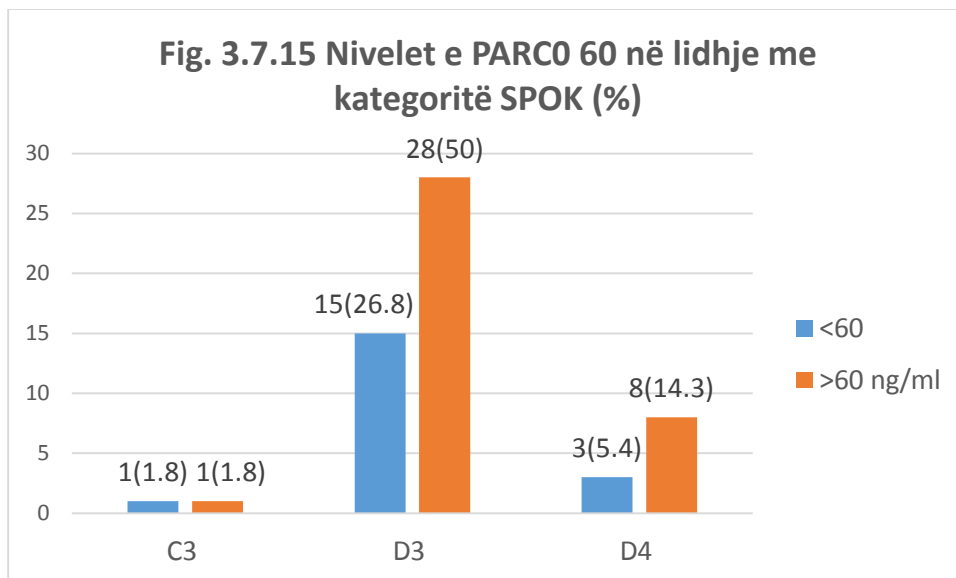
Tab. 3.7.17 Niveli PARC fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Kategoria	PARC0 30 ng/ml (%)		Total
	<30	>30	
C3		2(3.6)	2(3.6)
D3	5(8.9)	38(67.9)	43(76.8)
D4		11(19.6)	11(19.6)
Total	5(8.9)	51(91.1)	56(100)



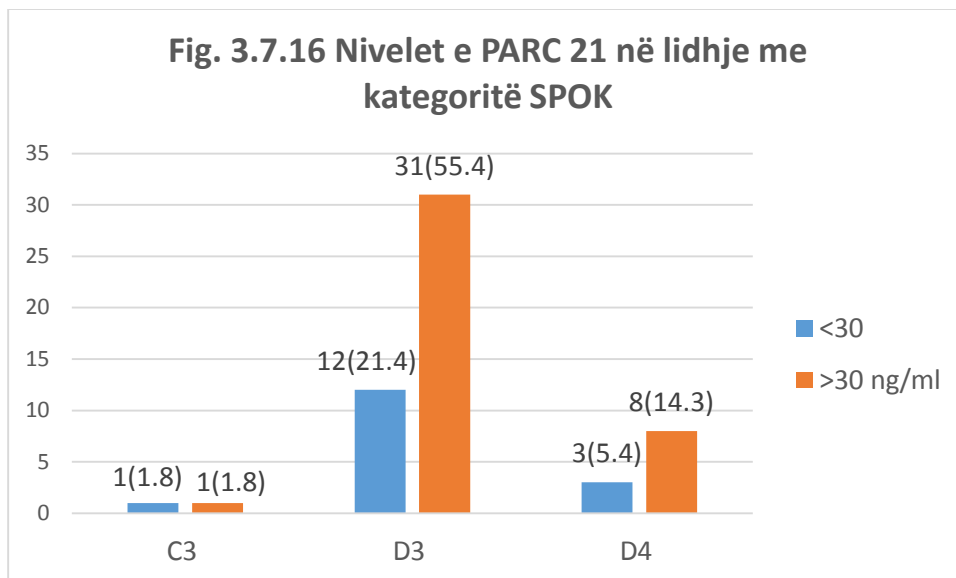
Tab. 3.7.18 Niveli PARC fillestar në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Kategoria	PARCO 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
C3	1(1.8)	1(1.8)	2(3.6)
D3	15(26.8)	28(50)	43(76.8)
D4	3(5.4)	8(14.3)	11(19.6)
Total	19(33.9)	37(66.1)	56(100)



Tab. 3.7.19 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Kategoria	PARC21 30 ng/ml (%)		Total
	<30	>30	
C3	1(1.8)	1(1.8)	2(3.6)
D3	12(21.4)	31(55.4)	43(76.8)
D4	3(5.4)	8(14.3)	11(19.6)
Total	16(28.6)	40(71.4)	56(100)



Tab. 3.7.20 Niveli PARC pas 21 ditë trajtimi në lidhje me kategoritë sipas GOLD

Kategoria	PARC21 60 ng/ml (%)		Total
	<60	>60	
C3	2(3.6)		2(3.6)
D3	29(51.8)	14(25)	43(76.8)
D4	4(7.1)	7(12.5)	11(19.6)
Total	35(62.5)	21(37.5)	56(100)

Fig. 3.7.17 Nivelet e PARC21 60 në lidhje me kategoritëSPOK (%)

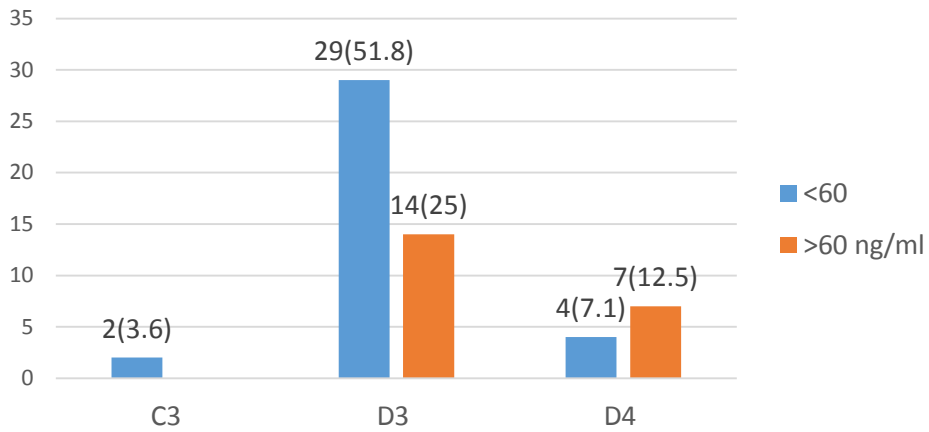


Fig. 3.7.18 Nivelet e markuesve fillestare dhe pas 21 ditësh në lidhje me kategorinë e SPOK

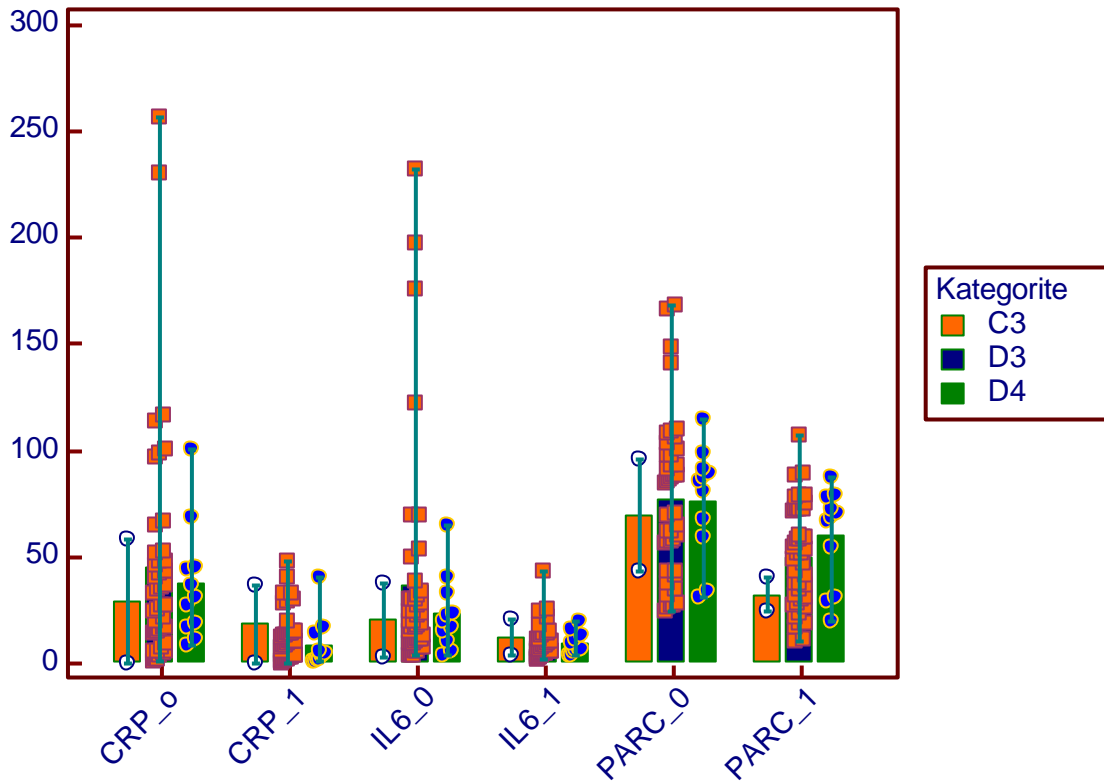


Fig. 3.7.19 Nivelet e CRP fillestar dhe pas 21 ditesh dhe nentipi i acarimit

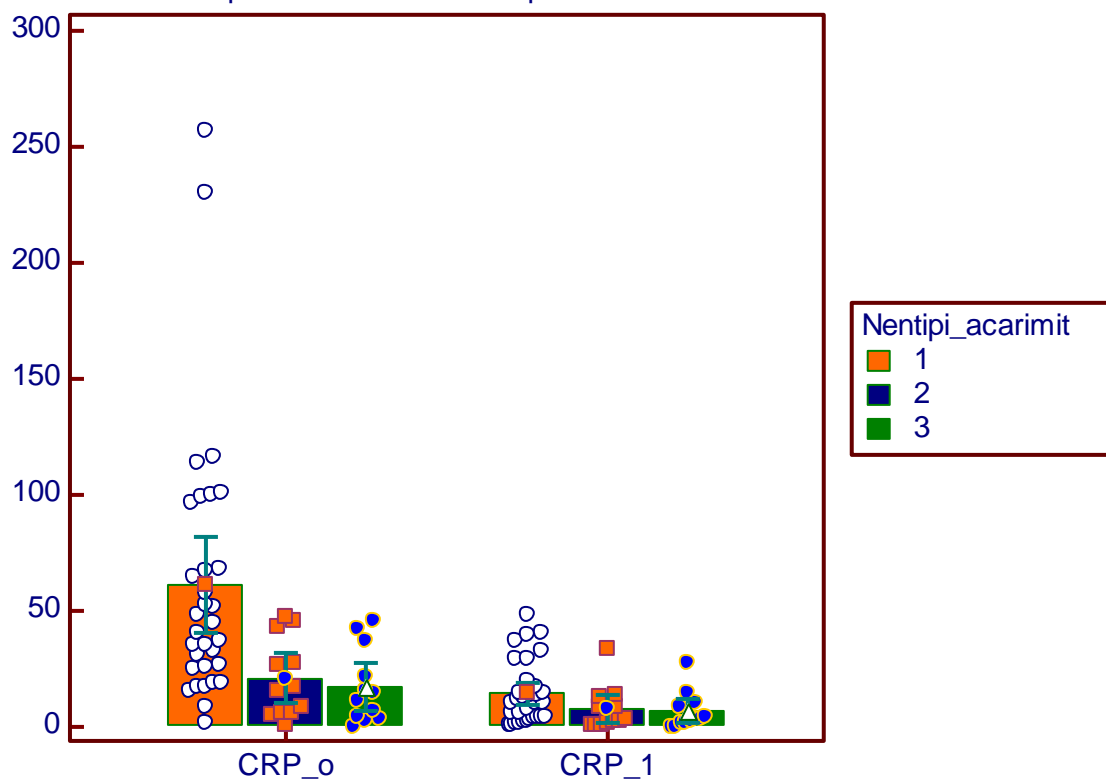


Fig. 3.7.20 Nivelet e IL6 fillestar dhe pas 21 ditesh ne lidhje me nentipin e acarimit

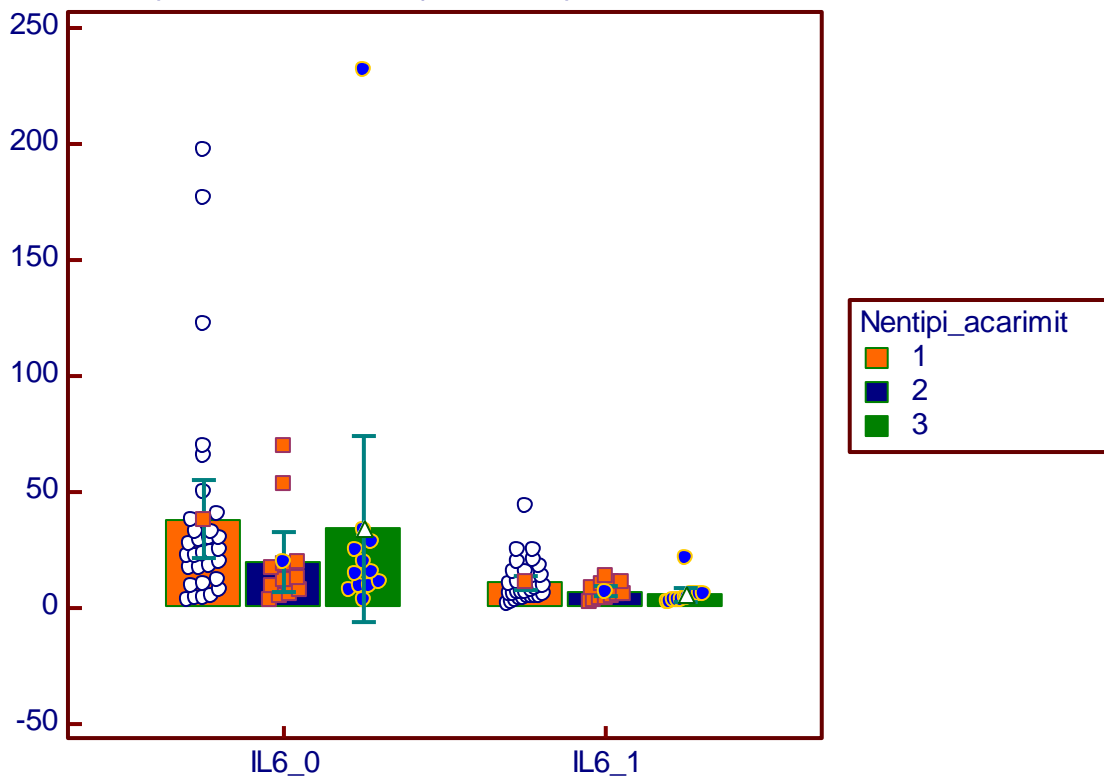


Fig. 3.7.21 Nivelet fillestare dhe pas 21 ditesh te PARC ne lidhje me nentipin e acarimit

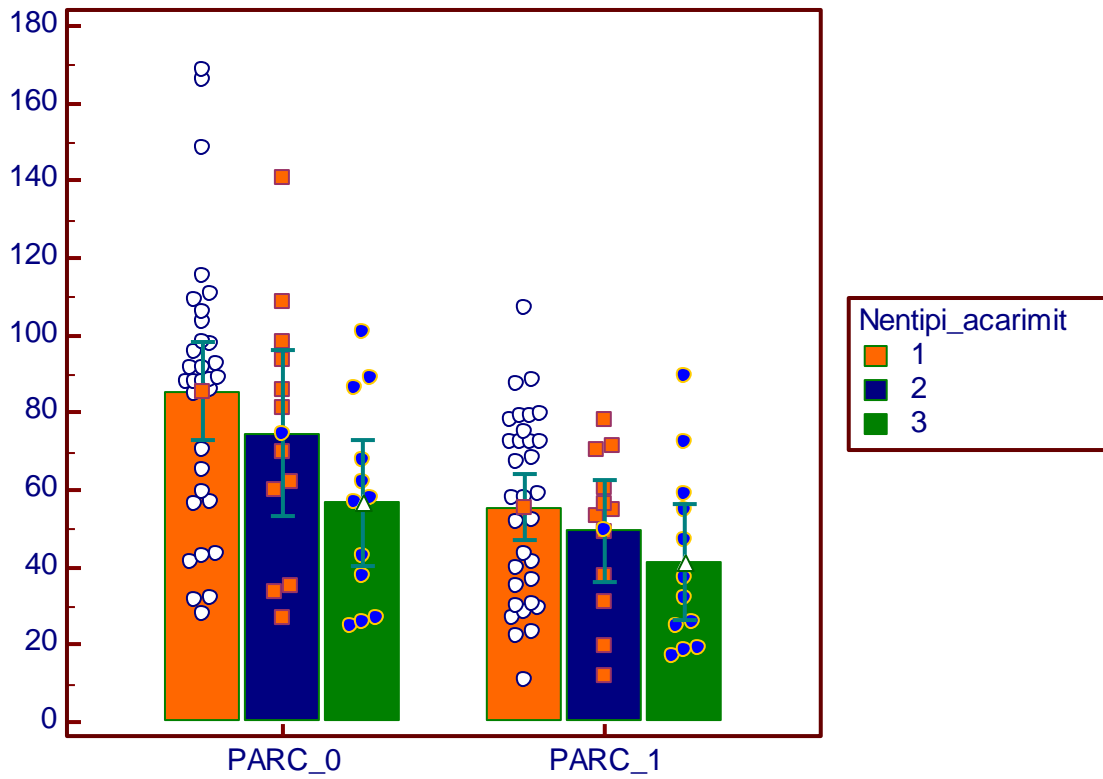


Fig. 3.7.22 Nivelet fillestare te markuesve ne lidhje me llojin e acarimit

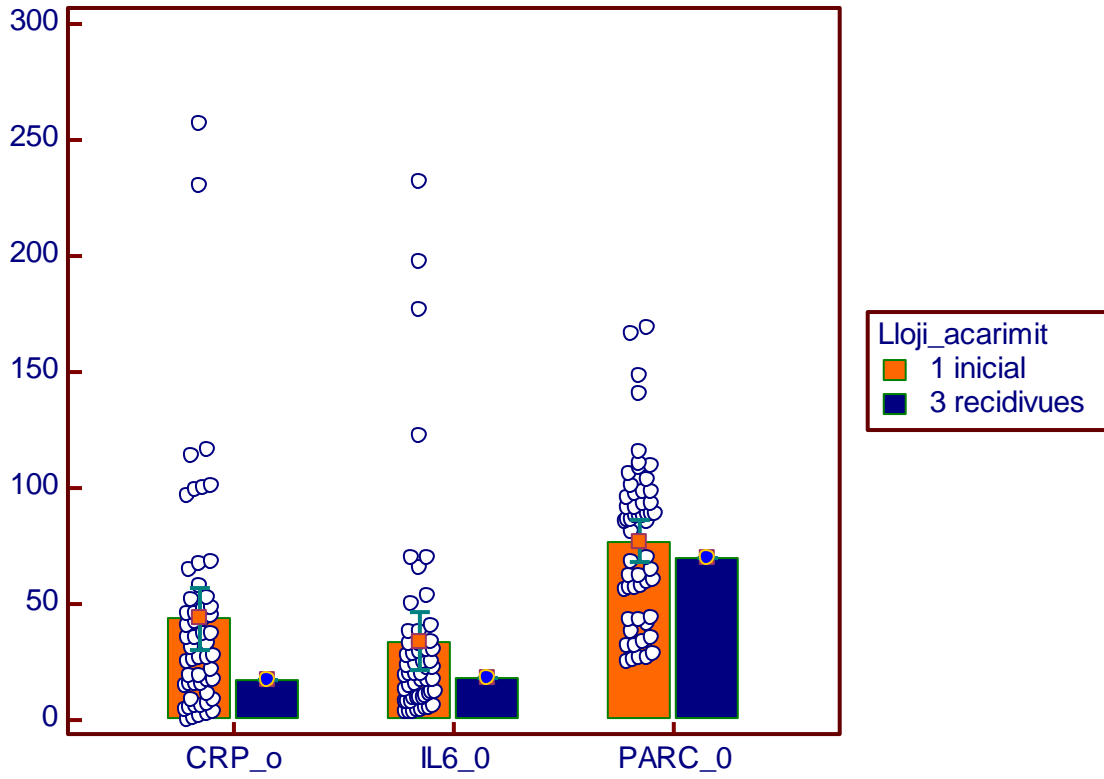


Fig. 3.7.23 Nivelet fillestare te markuesve ne lidhje me CAT

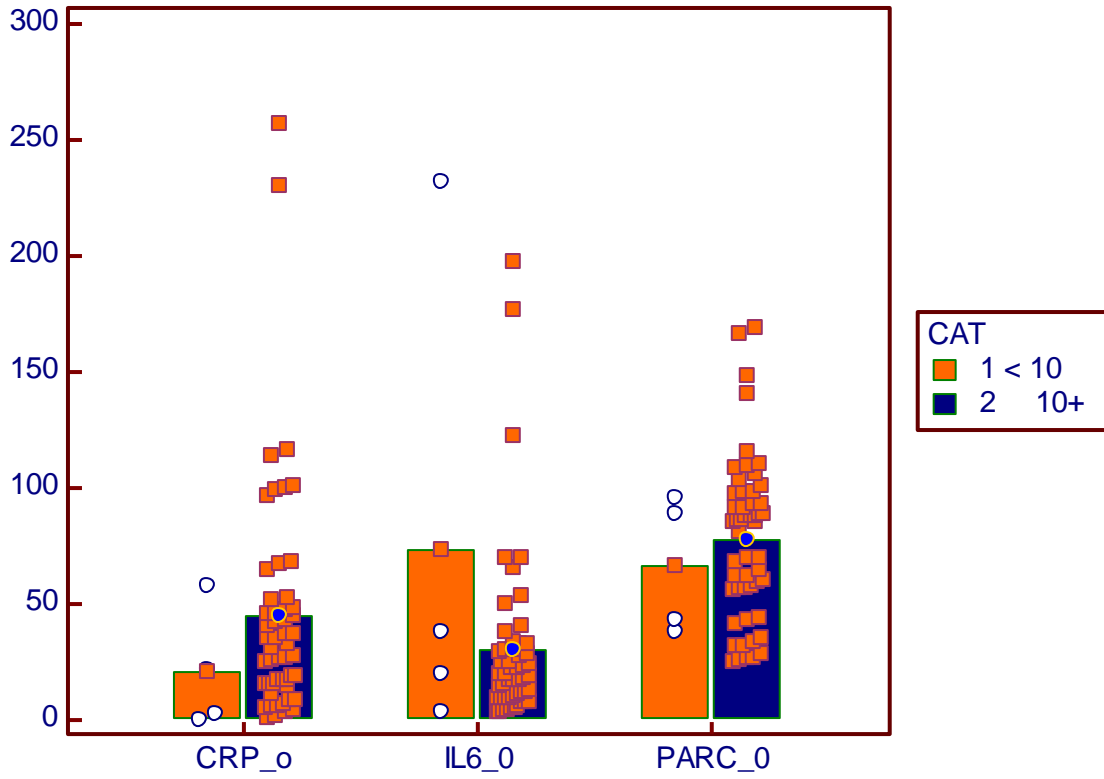
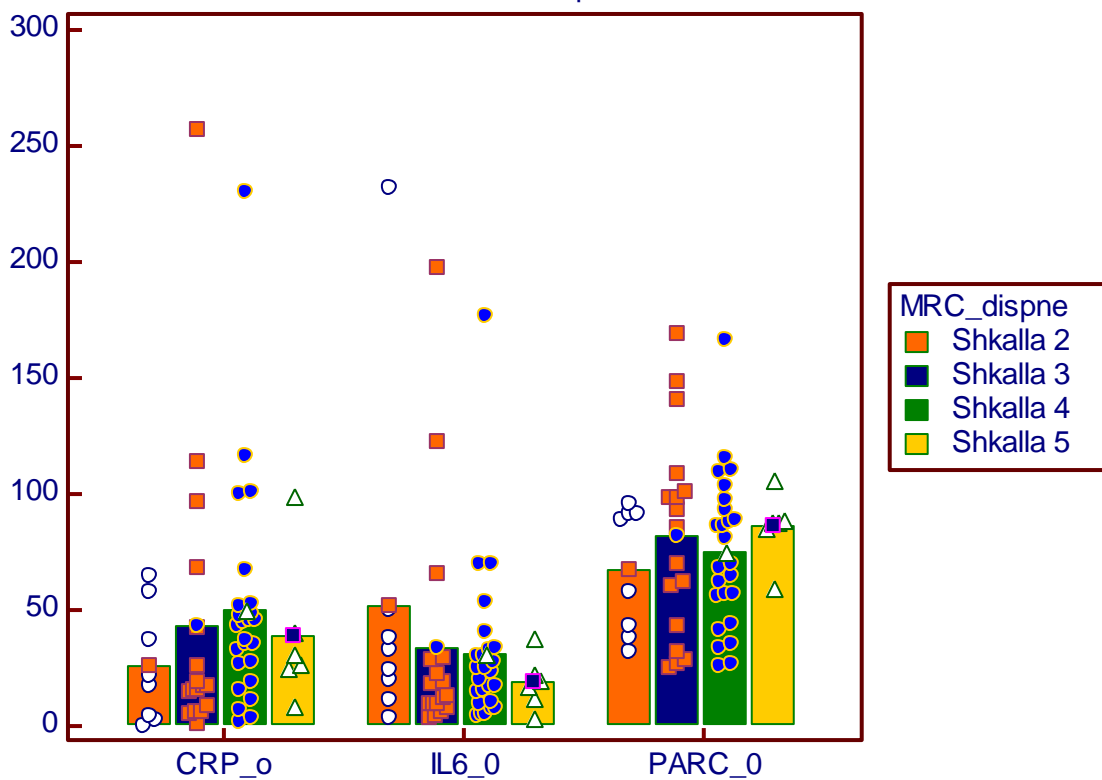


Fig. 3.7.24 Nivelet fillestare te markueve dhe shkalla MRC e dispnese



Të gjithë pacientët ishin MRC 2+.

Sipas të dhënave të analizës së korrelacioneve të pjesëshme rezulton se CRP fillestar korrelohet në mënyrë sinjifikante me stadin SPOK (0.005), purulencën në sputum (0.001), sasinë e duhanit të përdorur (0.054), nëntipin e acarimit (0.002) dhe kohën e rikuperimit (0.001). IL6 fillestare ka korrelacion sinjifikant me stadin e SPOK (0.038). PARC rezulton në korrelacion sinjifikant me me moshën (0.009), purulencën (0.036), stadin e SPOK (0.054), Kohën e përdorimit të duhanit (0.045), llojin e sputumit (0.039), nëntipin e acarimit (0.012) dhe kohën e rikuperimit (0.043).

4. DISKUTIM

4.1 Hulumtim mbi të dhëna të përgjithshme në acarimin e SPOK.

Në grupin e studiuar prej 56 të sëmurësh me acarim të SPOK, shumica (41 raste – 73.1%) janë në grupmoshën nga 65 gjer 79 vjeç, më shpesh (29 raste - 32.1%) të moshës 65-69 vjeç. Predominojnë në studim pacientë të seksit mashkull (54 – 96%) dhe më shpesh të origjinës fshatare (32 – 57%), ndërsa sipas profesionit 30 (53.6%) janë punëtore. Kjo është në përputhje me shumë studime për predominimin e meshkujve, gjë e cila lidhet dhe me duhanpirjen. Gjithashtu në studime për të identifikuar faktorët e rrezikut për acarimet dhe hospitalizimet e SPOK, moshë e madhe është identifikuar në faktorët e rrezikut. (146, 147)

Në lidhje me ndikimin e seksit në SPOK ka mendime të kundërta, ku të dhënat aktuale sugjerojnë risk të ndryshëm për SPOK në lidhje me seksin në komunitete të ndryshme. Ndërmjet shpjegimeve të mundshme të observuar ndërmjet gjinisë radhiten diferencat në morfologjinë pulmonare, fumacioni, faktorë hormonal, diferenca ndërmjet gjinisë në reagimin inflamator dhe ndërhyrësve të faktorëve profesionale. (148) Në vendin tonë (149) në të dhënat e depistimeve ka predominim të seksit mashkull, ku shpeshësia në meshkuj ka rezultuar dyfishin se në femrat.

Në 56 të sëmurët e marrë në studim janë rregjistruar 73 sëmundje shoqëruese, duke predominuar ato kardiovaskulare (41 raste – 56.2%). Vetëm 5(8.9%) të sëmurë nuk kishin të dhëna për sëmundje shoqëruese; 8(14.4%) të sëmurë me dy sëmundje shoqëruese dhe 7(12.6%) me tri sëmundje shoqëruese. Si rezultat i plakjes së popullsisë dhe faktit që disa sëmundje kronike kanë faktorë risku të përbashkët, sëmundjet bashkëshoqëruese janë të zakonshme në pacientët me SPOK. (150) Si pasojë, menaxhimi i pacientëve me sëmundje shoqëruese komplekse, gjë që më parë ishte fushë e geriatrisë, është bërë problem për shumicën e mjekëve që merren me trajtimin e sëmundjeve të mushkërive. Sëmundja shoqëruese duhet të dallohet nga sëmundja bazë, në këtë rast, acarimi i SPOK. Në mënyrë pragmatike përcaktojmë si sëmundje shoqëruese, çdo sëmundje që mund të ushtrojë një ndikim shtesë ose sinergjik mbi morbiditetin ose vdekshmërinë që rrjedhin nga acarimi i SPOK.

SPOK shpesh është i shoqëruar me një ose më shumë komorbiditete dhe / ose efekte sistemike. Pra, në shumë pacientë, SPOK mund të konsiderohet vetëm komponent pulmonar i multimorbiditetit, që karakterizohet nga sëmundje shoqëruese kronike (p.sh. hipertensionit, ateroskleroza, insuficienca kronike e zemrës, të kancerit të mushkërive, osteoporozë dhe depresioni) dhe efekte sistemike (psh humbje peshe, dobësi muskulare) që nuk janë të shpjegueshme plotësisht nga plakja dhe faktorë të tjerë të përbashkët të riskut (p.sh. pirja e duhanit, dieta, inaktiviteti dhe stili i jetesës) (151, 152, 153). Komorbiditetet kronike janë kontribues të theksuar të gravitetit klinik të pacientëve me SPOK, pasi ata shpesh ndikojnë në tregues të rëndësishëm të pacientit.

Po ashtu, si në studimin tonë, sëmundjet e zemrës janë një komorbiditet veçanërisht i zakonshëm, duke kontribuar në përkeqësimin e gjendjes së shëndetit dhe funksionale (154), rritjen e rrezikut të një acarimi më të gjatë (154), dispne më të theksuar (154) dhe zvoglim të mbijetesës. (155) SPOK, gjithashtu, është i shoqëruar edhe me një incidencë të rritur të kancerit të mushkërive (156, 157) dhe prevalencë të diabetit, në disa studime edhe pas kontrollit të pirjes së duhanit. Në studimin “Toward a Revolution in the treatment of Chronic obstruction (TORCH)” (Drejt një revolucioni në trajtimin e obstruksionit kronik) ku janë rregjistruar pacientët me obstruksion të moderuar gjer të rëndë rezulttoi se 26% e vdekjeve ishin për shkak të

shkaqeve kardiovaskulare, 21% ishin për shkak të kancerit, dhe vetëm 35% ishin të lidhura drejtpërdrejt me SPOK. (158) Në pacientët me obstruksion të lehtë, kanceri dhe sëmundjet kardiovaskulare llogariten respektivisht për 50% dhe 20% të vdekjeve. Dëshmi më të fundit mbështesin qënien së bashku të disa komorbiditeteve të caktuara me SPOK (159), duke sugjeruar mekanizma të mundshme të përbashkëta patobiologjike për këto sëmundje. Ka gjithashtu dëshmi në rritje se acarimi akut i simptomave respiratore në pacientët me SPOK mund të shkaktohet nga mekanizmat ekstrapulmonare dhe acarimi i sëmundjeve shoqëruese kronike, të tilla si hipertension arterial sistemik, dekompsimi akut i zemrës, fibrilacioni atrial dhe embolia pulmonare. (160) Nga ana tjetër, acarimi i SPOK duket të ndikojë në rrezikun e eventeve kardiovaskulare. (161) Edhe pse acarimi akut i simptomave respiratore shfaqet më shpesh në pacientët me SPOK, ata gjithashtu ndodhin me frekuencë të konsiderueshme në duhanpirësit pa SPOK, duke sugjeruar se nuk janë specifike për SPOK. (162) Pacientët me SPOK kanë një prevalencë të ngjashme të apnesë së gjumit si në popullatën e përgjithshme. Kur ekziston kjo sindromë mbivendosje, pacientët janë trajtuar me CPAP, sepse kjo ka treguar për ulje të vdekshmërisë. (163)

Në një rishikim literature nga Holguin e bshp , sëmundjet shoqëruese janë raportuar shpesh në pacientë të hospitalizuar me diagnozë primare ose sekondare të SPOK: 17% me hipertension, sëmundje të zemrës 25%, diabeti 11%, pneumoni 12%; prevalencë më e lartë se në grupin e kontrollit. (164) Në një studim me mbi 45.000 pacientë me SPOK, shkaku kryesor i shtrimit në spital ishte dekompsimi kardiak, pasuar nga infarkti i miokardit dhe iktusi cerebral. (165) Curkendall e bshp konstatuan se prevalenca e të gjitha sëmundjeve kardiovaskulare është më e lartë në pacientët me SPOK krahasuar me subjektet e kontrollit dhe se rrisi i shtrimit në spital dhe mortaliteti për shkak të shkaqeve kardiovaskulare ishte i rritur në pacientët me SPOK (166). Në një studim të 270 pacientëve të hospitalizuar me SPOK, Antonelli Incalzi e bshp konstatuan me hipertension në 28%, diabetin në 14% dhe sëmundjen ishemiike të zemrës në 10%. (167) Kinnunen e bshp konstatuan se sëmundjet shoqëruese kanë patur ndikim në kohëzgjatjen e hospitalizimit të pacientëve me SPOK, me ditëqëndrim mesatar prej 7.7 ditësh në ata pa sëmundje shoqëruese në krahasim me 10.5 ditë në qoftë se një sëmundje shoqëruese ishte e pranishme. (168).

British Thoracic Society/Royal College of Physicians National COPD Audit (2003) konstatoi se mortaliteti 90 - ditor për acarimet e SPOK të shtruar në spital ishte 15 % dhe se 70% e pacientëve kishin të paktën një sëmundje shoqëruese. (169) Strategjitë e ardhshme në menaxhimin e sëmundjeve shoqëruese të acarimit të SPOK mund të kenë potencial për të përmirësuar mortalitetin dhe morbiditetin.

Klinicistët duhet të jenë vigjilentë ndaj sëmundjeve shoqëruese dhe të ketë një organizim të kujdesit të urgjencës në këtë drejtim. Gjithshtu duhet të ketë organizim të tillë për sëmundjet kronike, për të siguruar bashkëpunim të ngushtë, sidomos ndërmjet specialistit pneumolog dhe kardiolog.

Disa studime në vlerësimin e shkakut të vdekjes në pacientët me SPOK sugjerojnë që pacientët kanë më shumë gjasa të vdesin nga sëmundjet shoqëruese se nga SPOK, ndërsa në punime të tjera rezulton se SPOK është shkaku më i mundshëm i vdekjes. Përzgjedhja e pacientëve dhe graviteti i sëmundjes ndoshta është shkaku për këto mendime të ndryshme.(170)

Në lidhje me të dhënat për anamnezën familjare kanë rezultuar 6 (10.7%) pacientë me të dhëna të SPOK në familje dhe 3(5.4%) për sëmundje pulmonare, ku në 6(10.7%) raste ka qenë babai, në 2(3.6%) vëllai dhe në 1(1.8%) nëna, ku në seksin mashkull faktor bashkëveprues ka qenë dhe përdorimi i duhanit.

Janë kryer studime për të përcaktuar nëse paraardhësit familjarë kanë të dhëna anamnestike për SPOK si dhe për të përcaktuar nëse predispozicioni trashëgimor lidhur me zakonin e duhanit rrit gjasat për zhvillimin e SPOK në krahasim me faktorët e rrezikut të përmendura veç e veç. Konkludohet se paraardhës të njohur për SPOK janë faktor rreziku domethënës për zhvillimin e tij. Paraardhës të njohur për SPOK fumatorë rrisin gjasat për të zhvilluar SPOK në krahasim me faktorin e rrezikut veç e veç. (171)

Ka të dhëna domethënëse që mbështesin komponentin hereditar në zhvillimin e SPOK-ut. Janë vënë re grumbullim të rasteve me SPOK në familje dhe disa studime kane evidentuar rritje të incidencës së SPOK në fafisni krahasuar me grupe të kontrollit. Konkordancë në dëmtimin e funksionit pulmonar është vënë re në binjakët monozygotikë, por nuk ka rezultuar në studimet në binjakët dizygotikë. (172)

Është diskutuar për çrregullime të shumta gjenetike, që kontribuojnë në patogjenezën e SPOK (psh alpha1-antitrypsina, alpha1-antichymotrypsin, regulatori transmembranik i fibrozës cistike, proteina lidhëse e vitaminës D, alpha 2-macroglobulina, cytochrome P450 A1, antigenë të grupit të gjakut, human leukocyte antigen lokus dhe deficitin e imunoglobulinës). Rëndësia e tyre qëndron jo vetëm në kuptimin më të mirë të mekanizmit të zhvillimit të SPOK, por gjithashtu në identifikimin e objektivave të rinj mjekues dhe të profilaksisë primare dhe sekondare të SPOK.

Studime më të shumta janë bërë për genin e alpha 1- antitrypsinës, një antiproteazë, e cila frenon gjithashtu elastazën leukocitare. Janë identifikuar mbi 70 variante, prej të cilëve më të zakonshme janë M, S dhe Z me frekuencë alelesh respektivisht 93, 0.05 dhe 0.02; gjithashtu ka mutacione që prekin funksionin e alpha 1-antitrypsinës. Graviteti i deficitit përcaktohet nga gjenotipi i trashëguar, ku gjenotipi ZZ ka deficitin më të rëndë, me nivele të alpha 1-antitrypsinës rreth 15% të normës. (172) Homozygota e variantit Z ka rënie të shpejtuar të funksionit pulmonar në moshë të re me ndërveprim sinergjik me fumacionin. Megjithatë kontributi i përgjithshëm i këtij gjenotipi në globalitetin e SPOK është i vogël. (172)

Nga të dhënat në vendin tonë (149) rezulton se 6.7 deri 23.1 % e rasteve mund të futen në grupin e personave deficitare heterozigot të alfa1 antitripsinës, por nuk ka rezultuar asnjë i sëmurë me të dhëna për deficit homozigot, pra me vlerë të alfa1 antitripsinës nën 50 mg %. Gjithashtu tregohet se vlerat e alfa1 antitripsinës rriten në të sëmurët kur shenjat inflamatore janë më të shprehura.

Fumacioni është i vetmi faktor risku ambiental kontributi i të cilit në SPOK është i padiskutueshëm. Megjithëse lidhja ndërmjet fumacionit dhe SPOK është e mirëpërcaktuar, mbesin disa çështje të paqarta në ndërlidhjen, përfshirë dhe bazën me një variacion të gjërë në lidhje me ndjeshmërinë ndaj tymit të duhanit brenda dhe ndërmjet popullatave.

Efektet e tymit të duhanit në mushkëri janë të shumta, përfshirë çlirimin e elastazës nga qelizat inflamtoare në mushkëri, stresin oksidativ dhe inaktivizimin e alpha1-antitrypsin. I një rëndësie të veçantë është efekti që tymi i duhanit rrit aktivitetin e elastazës intrapulmonare, inaktivizon frenuesit intrapulmonarë të elastazës dhe vonon riparimin e matricës ekstracelulare pulmonare të dëmtuar. Tym i duhanit është gjithashtu burim i pasur i oksidanteve dhe rrit mekanizmat, që

ulin kapacitetet antioksidativ në pulmon. (174) Nëpërmjet rekrutimit dhe stimulimit të makrofagëve alveolare dhe neutrofileve, vendoset brenda pulmonit një proces inflamator akut apo kronik i cili çon në dëmtime të mëtejshme indore. (175)

Megjithëse zakonisht mendohet se vetëm 15–20% e fumatorëve zhvillojnë SPOK, të dhëna të tjera tregojnë që kjo shifër mund të jetë afër 50%. (176) Sipas një studimi sugjerohet që risku që i atribuohet popullatës me SPOK me fumacionin është rreth 50% dhe jo 90% siç mendohet. Ky observim sugjeron që SPOK ndodh më zakonisht në fumatorë, por është përgjegjës për një proporcion më të vogël të rasteve me SPOK nga sa mendohej më parë. Është e demonstruar mirë rëndësia e ndërprerjes së fumacionit për të reduktuar progredimin e sëmundjes. (176)

Shumica predominuese e pacientëve kanë qenë përdorues të duhanit: 21(37.5%) fumator aktiv dhe 32(57.1%) ex-fumatorë, vetëm 3(5.4%) nuk kanë qenë fumatorë. Nga pacientët që kanë përdorur duhanin 36(68%) kanë tymosur mesatarisht 16-30 cigare /ditën; 20 (37.7%) prej 31-40 vitesh dhe 21 (39.6%) prej 41 vitesh e më tepër; 11(20.8%) pacientë kanë konsumuar 61-80 paketa/vite dhe 21(20.8%) – mbi 80 paketa/vite. Nga pacientet ex-fumatorë shumica (10 - 29.4%) e kanë ndërprerë përdorimin e duhanit prej 5-9 vitesh, 4(11.8%) prej më pak se 4 vitesh, 8(23.5%) prej 10-14 vitesh, 4(11.8%) prej 15-19 vitesh dhe 8(23.5%) prej më shumë se 19 vite. Ndërhyrjet që ulin riskun e hospitalizimit për pacientët me SPOK përfshijnë dhe ndërprerjen e duhanit. (177)

Për SPOK janë identifikuar tre faktorë risku madhorë:1) fumacioni; 2) ekspozim i theksuar ndaj ndotjeve profesionale dhe ambientit të brendshëm shtëpiak; dhe 3) deficieti i α_1 -antitrypsinës. (178) Ndërsa fumacioni është llogaritur si risk 80–90% të SPOK-ut në vendet e zhvilluara, vetëm vesi i fumacionit nuk është i mjaftueshëm për të shpjeguar diferencat gjeografike të prevalencës së simptomave. (179)

Studimet kanë treguar se prevalenca e simptomave rritet me rritjen e nivelit të ndotjes së ajrit pavarësisht konsumit të duhanit, duke treguar se ndotja e ajrit jashtë dhe brenda shtëpisë mund të vlerësohet për diferencat gjeografike. Disa studime në vendet në zhvillim kanë treguar një ndërlidhje sinjifikative ndërmjet prevalencës së SPOK-ut në femra dhe përdorimit të lëndëve djegëse biologjike. (180, 181)

Ndjeshmëria individuale ndaj SPOK përcaktohet nga ndërveprimi i “faktorëve të organizmit” (psh gjenetik, hiperreagibiliteti bronkial, zhvillimi i mushkërisë, seksi dhe raca) dhe ekspozimi ndaj faktorëve ambjentale (psh tymi i duhanit, fumacioni pasiv, thithja e tymit marijuanës, ndotja, pluhurat apo kimikatet profesionale, gjendja socio-ekonomike, infeksionet respiratore dhe dieta).

4.2 Hulumtim mbi të dhëna klinike në acarimin e SPOK.

Sipas referimeve të pacientëve rezulton se shfaqja e kollës ka qenë në ≤ 4 vjet në 12 (21.4%) raste, 5-9 vjet – 20(35.7%), 10-14 vjet – 16(28.6%), 15-19 vjet – 4(7.1%) dhe > 19 vjet -4(7.1%). Shfaqja e sputumit ka rezultuar me ≤ 4 vjet në 13 (23.2%) raste, 5-9 vjet – 25(44.6%), 10-14 vjet – 11(19.6%), 15-19 vjet – 3(5.4%) dhe > 19 vjet -4(7.1%). Simptomi i dispnesë ka qenë prezent prej ≤ 4 vjet në 13 (23.2%) raste, 5-9 vjet – 29(51.8%), 10-14 vjet – 10(17.6%), 15-19 vjet – 2(3.6%) dhe > 19 vjet – 2 (3.6%).

Hipersekrecioni i mukusit është i moderuar në patogjenezën e astmës, ndërsa është faktori mbizotërues në patogjenezën e bronkitit. Simptomat kryesore të SPOK janë dispnea e efortit, kolla dhe sputumi. (182) Simptoma të tjera të pranishme, edhe pse nuk mendohet të jenë aq të rëndësishme, përfshijnë wheezing dhe diskomfort torakal. Edemat në këmbë flasin për disfunkcion të zëmrës së djathtë dhe është një tregues i gravitetit. (182)

Përcaktimi i acarimit të SPOK historikisht ka qenë i varur nga lloji i studimit që është ndërmarrë dhe të paktën 18 përkufizime janë përdorur në studime të ndryshme. Kështu në studimet e herëshme etiologjike të viteve 1960 shumë studiues nuk e kanë përdorur atë që sot quhet përkufizim i saktë, duke u mbështetur në diagnozën e mjekut mbi kritere jo të sakta. (183, 184) Fletcher, për shembull, referohet në një term të papërcaktuar, të quajtur "chest cold" (ftohje pulmonare). (185)

Shumë studiues në vitet 1970 dhe 1980 e konsideronin kollën dhe sputumin si karakteristikat më të rëndësishme të acarimit të SPOK edhe pse shumë nga këto studime u përpoqën për të përcaktuar kontributin e viruseve në acarimin e SPOK. Një nga studimet e para për të përdorur kritere të qarta me simptomat ishte ajo e McHardy e bshp. që mendonin se simptomat më të rëndësishme ishin kolla, sputumi dhe wheezing. (186) Megjithatë nga Anthonisen e më pas ka qenë konsideruar si simptomë themelore e acarimit dispnea. Studimi londinez i SPOK ka konsideruar si simptoma më të rëndësishme të acarimit theksimin e dispnesë, rritjen e volumit të sputumit dhe theksimin e purulencës së sputumit. (187)

Acarimet e SPOK janë evidentuar duke u bazuar në ndryshimet në simptomat për të paktën që prej 30 vjetësh. Rezultatet e disa studimeve kanë zbuluar informata të dobishme duke përdorur këtë metodikë. Kjo ka çuar në zbulimin e disa fenotipeve të ndryshme të acarimit të SPOK: acarimin të karakterizuar kryesisht nga dispnea pa ndryshime të sputumit, acarime që nuk rikuperohen dhe acarime rekurente. Studimet e mëtejshme kanë evidencuar rritje të niveleve të markuesve inflamatorë në rrugët bronkiale të pacientëve, të cilët kanë ngadalsi në shërimin nga acarimet e sëmundjes. Për ata pacientë që nuk shërohen, nuk ka faktorë të qartë parashikues dhe nuk ka as studime epidemiologjike të barrës shëndetësor të atyre të pa rikuperueshëm. Megjithatë mund të këshillohet që pacientët me acarim të SPOK duhet të shihen në mënyrë rutinore në rreth pesë javë pas acarimit për të përcaktuar statusin e rikuperimit. Edhe pse nuk ka konsensus se si duhet të menaxhohet dështimi i acarimit, rezultatet e studimeve të randomizuara, të kontrolluara të trajtimit dhe recidivës së acarimit dhe studimi i Perera e bshp. rekomandojnë trajtimin e mëtejshëm me steroid sistemikë. (98)

Shenjat klinike të acarimit të SPOK janë shumë të ndryshme dhe është e vështirë të parashikohet fillimi i afërt i një acarimi. Ndryshimet në funksionin pulmonar menjëherë para acarimit janë të vogla dhe jo shumë të dobishme në parashikimin e përkeqësimit të simptomave të SPOK. Në fakt, rënia e PEFR ose e FEV1 janë gjithashtu pak të ndryshme në zbulimin e fillimit të acarimit,

madje edhe kur këto parametra maten çdo ditë. Ky ndryshim mund të jetë për shkak të ndryshueshmërisë individuale, e cila është më e madhe se sa ndryshimi që ndodh gjatë acarimit. (188) Nga ana tjetër, duhet theksuar se rënia e theksuar e PEFR është e lidhur si me shkallën e dispnesë gjatë acarimit ashtu dhe me kohëzgjatjen e qëndrimit në spital. (189, 190)

Karakteri i sputumit në 5(9%) pacientë ka qenë mukoz, në 37(66%) – mukopurulent dhe në 14(25%) purulent. Dispnea në 1(1.8%) pacient ka rezultuar në sforcime, në 9(16.1%) në ecje në të përpyetë, në 15(26.8%) në ecje të sheshtë, në 26(46.6%) për shkak të dispnesë kanë bërë pushime gjatë ecjes dhe në 5(8.9%) kanë patur dispne dhe në gjendje qetësie.

Në shfaqjen e acarimit të SPOK të gjithë pacientët kanë manifestuar rëndim të dispnesë, në 43(76.8%) kanë patur shtim të sasisë së sputumit dhe në 33(58.9%) pacientë sputumi ka qenë purulent. Sipas tipit të acarimit 32(57.2) e acarimeve kanë qenë të tipit I, me praninë e 3 simptomave të mësipërme njëkohësisht; 12(21.4%) -të tipit II, me praninë e vetëm 2 nga simptomat e mësipërme; 12(21.4%) -të tipit III, me praninë e njerës nga simptomat e mësipërme e shoqëruar me të paktën një nga patologjitë e mëposhtme: 1-infeksion aktual i rrugëve të sipërme ajrore, 2-shtim i kollës, 3-wheezing, 4-shtim i frekuencës respiratore ose frekuencës kardiake.

Acarimet e SPOK janë të lidhur me përkeqësim akut të treguesve të funksionit të mushkërive, përfshirë fluksin ekspirator. (191) Megjithatë, përdorimi i testeve funksionale pulmonare ose spirometria në diagnostikimin, menaxhimin dhe parashikimin e acarimit të SPOK është ende i pasigurt. Ndryshe nga astma, ku treguesit e fluksit mund të përdoren për të drejtuar menaxhimin e pacientit, ndryshimet në variablat spirometrike të matura me pacientët e shtruar me acarim të SPOK janë në përgjithësi të vogla dhe jo domosdoshmërisht korrelojnë me përmirësimin e simptomave (192); kështu, interes i konsiderueshëm është shfaqur në përdorimin e variablave të tjera spirometrike (të tilla si kapacitet inspirator) në kuadrin e acarimit të SPOK. (191) Edhe pse është duke u bërë gjithnjë e më në dispozicion spirometria tek shtrati i të sëmurit, vlerësimi më i detajuar i funksionit të mushkërive (si matjet e vëllimeve statike të mushkërive ose e mekanikës respiratore) kërkojnë përdorimin e pajisjeve stabil dhe një nivel bashkëpunimi të pacientit, që shpesh nuk është i mundur gjatë periudhave të përkeqësimit akut klinik.

Mesatare e shkallës MRC të dispnesë ka qenë 3.52 ± 0.87 (2-5), në të gjithë pacientët është 2+. Mahler (193) ka diskutuar rëndësinë e vlerësimit të dispnesë si tregues në studimet e SPOK. Dispnea është një manifestim i zakonshëm dhe shqetësues në pacientët me SPOK dhe lehtësimi i saj është një qëllim i rëndësishëm i terapisë. Metodikat aktuale për të vlerësuar dispnenë janë ose për të përcaktuar nivelin e dispnesë (diskriminuese) ose për të vlerësuar dispnenë gjatë kohës (vlerësuese). (194) Metodika vlerësuese ka dobi më të madhe klinike dhe mund të aplikohet me qëllim që të vlerësohen rezultatet e trajtimit. Teste më të thjeshta dhe të shpejta janë testet kategorizuese si shkallëzimi i dispnesë sipas Borg dhe shkallëzimi i dispnesë sipas Medical Research Council (MRC). Shkallëzimi i MRC përbëhet nga 5 pohime në lidhje me ndjenjën e dispnesë dhe pyetet pacienti për të zgjedhur pohimin që afrohet më shumë. Ky klasifikim ka rezultuar një parashikues më i mirë i vdekshmërisë gjatë periudhës të mëvonshme sesa FEV1. Megjithatë, klasifikimi MCR ka mungesë në sensibilitet dhe specificitet. Në përgjithësi, preferohet përdorimi i metodikave multidimensionale, sepse janë më informative në përceptimin e dispnesë nga pacienti. Një metodike që përdoret gjerësisht është Baseline and Transition Dyspnea Index (BDI/TDI) Indeksi i dispnesë bazë dhe tranzitore, që vlerëson dispnenë në lidhje

me dëmtimin funksional, ngarkesën e punës dhe veprimtarisë. BDI përdor një klasifikim prej 0-12 dhe TDI në -9 për +9. TDI, kur matet në mënyrë të përsëritur, mund të ofrojë informacion mbi ndryshimet në dispne. Ndryshimi 1 - njësi në rezultatin TDI konsiderohet të jetë klinikisht i rëndësishëm. (195) Kjo metodikë ka rezultuar efektive për një shumëllojshmëri të modaliteteve terapeutike të tilla si trajnimi ushtrimor, përdorimi i LABA dhe përdorim i kombinimit ICS/LABA. Një tjetër metodikë multidimensionale që është përdorur është dispnea sipas CRQ. Një ndryshim 0,5 - njësi në rezultatin e dispnesë CRQ është konsideruar të jetë klinikisht i rëndësishëm. Kohët e fundit, janë aplikuar versionet që plotësohen nga vetë pacienti, gjë që ka eliminuar paragjykimet e intervistuesit dhe ka ulur kohën e nevojshme për aplikimin e tyre. (196)

CAT score mesatare rezultoi 26.54 ± 6.8 (9-35). CAT (The COPD assessment test – testi i vlerësimit të SPOK) është një instrument i projektuar për të marrë informacion në një masë të thjeshtë dhe të besueshme të gjendjes shëndetësore në SPOK dhe ndihmon pacientët dhe mjekët në përcaktimin sasiar të ndikimit të SPOK në shëndetin e pacientit. (197) Në studimin tonë në 7.1% të pacientëve ishte <10 dhe në shumicën 92.9% në 10+. Këto rezultate të CAT tregojnë se shkalla e dëmtimit të shëndetit në pacientët e studiuar me acarim të SPOK është e shkallës së lartë (mesatarisht 26.54) dhe vetëm 7.1% kanë rezultuar me gjendje shëndetësore të dëmtuar në shkallë të ulët.

Nga anamneza rezulton se nga pacientët në studim 14(25%) kanë kaluar një acarim në vit, 31(55.4%) – 2 acarime në vit, 9(16.1%) – 3 acarime në vit dhe 2(3.6%) – 4 acarime në vit. Acarimi i SPOK ka qenë inicial në 55(98%) të pacientëve dhe në 1(2%) recidivans.

Parashikuesi më i fuqishëm nëse pacienti me SPOK do të përjetojë acarimin e ardhshëm është acarimi i mëparshëm i SPOK. (198)

Sëmundja kronike obstruktive pulmonare (SPOK), është e lidhur me acarime të herë pas hershme, karakterizuar nga përkeqësimi akut i simptomave të dispnesë kronike, kollës dhe sputumit. Hospitalizimet për shkak të acarimeve akute janë një pjesë e rëndësishme e kujdesit të pacientëve me SPOK. Acarimet janë të lidhur me dëmtim të mëtejshëm të gjendjes shëndetësore (199), rritjen e vdekshmërisë (34) dhe kosto të larta. (200) Ri-hospitalizimet janë të zakonshme dhe ndodhin deri në 60% të pacientëve brenda 1 viti të acarimit fundit. Frekuenca e acarimit ndikon në gjendjen shëndetësore të pacientit dhe të cilësisë së jetës. Donaldson dhe bshp theksuan se frekuenca e acarimit luan rol në historinë natyrale të sëmundjes. Në të vërtetë, ata treguan për herë të parë, që shpeshtësia e acarimit akut është një faktor i rëndësishëm, që kontribuon në rënien afatgjatë të funksionit të mushkërive në SPOK. (14) Për më tepër, pacientët që përjetojnë acarime të shpeshta në një vit, ka të ngjarë që të kenë një frekuencë më të lartë acarimesh në vitet pasuese (201) dhe ata që vuajnë SPOK të rëndë kanë më shumë gjasa për të zhvilluar acarime të rënda që karakterizohen me insuficiencë akute respiratore. (202)

PCR ka mundur një vlerësim më të detajuar për rolin e viruseve, sidomos rinoviruseve. (203) Është gjithashtu e rëndësishme të kujtohet se SPOK është sëmundje heterogjene dhe acarimet janë episode heterogjene. Prandaj arsyet e rezultateve jo të njëjta në zbulimin e virusit në studime, jo vetëm përfshijnë ndryshime të teknikave të përdorura, por gjithashtu dallimet gjeografike mund të llogariten për disa nga variacionet, duke marrë parasysh se

epidemitë virale janë disa herë lokale dhe jo kombëtare ose globale. (204) Me anë të PCR , është përcaktuar se deri në 40% e acarimeve të SPOK kanë rezultuar të jenë të lidhur me infeksion viral. (203) Në një studim duke përdorur PCR, rinovirus u zbulua në 39 nga 66 (59 %) të acarimeve virale, coronavirus në 7 nga 66 (10.6 %), influenza A në 6 nga 66 (9 %) dhe B në 3 nga 66 (4.5%) dhe parainfluenca- dhe adenovirus secili zbuluar në një rast acarimi (1.5 %). RSV, edhe pse zbuluar në 19 nga 66 (28.8 %) raste acarimi, rezultoi edhe në një numër të konsiderueshëm të pacientëve në gjendje stabil, ndryshe nga viruse të tjera të zbuluar në acarim. (203). PCR ka mundësuar që të zbulohen edhe disa viruse në një acarim të vetëm. Në një studim të 81 raste acarimi, janë identifikuar 88 infeksione virale. (205) Edhe pse metoda serologjike identifikoi 57% të tyre, testet RT - PCR identifikuan një shtesë prej 38 virusesh, me më të zakonshme infeksionet nga rinovirusi dhe që më shpesh identifikohen vetëm me RT-PCR.

Subjektivisht pacientët kanë referuar se e kanë ndjerë vehten të rikthyer në gjendjen e mëparshme pas 5 ditësh në 17(30.4%) e rasteve, pas 6 ditësh në 4(7.1%), pas 7 ditësh në 18(32.1%), pas 8 ditësh në 5(8.9%), pas 9 ditësh në 2(3.6%), pas 10 ditësh në 9(16.1%) dhe pas 12 ditësh në 1(1.8%) rast. Nga këto të dhëna rezultojnë se që pas një jave mjekimi, shumica e pacientëve (62.5%) janë përmirësuar subjektivisht.

Sipas Spencer e bshp, rikuperimi nga një acarim si pasojë e infeksionit mund të ndahet në dy faza: faza e përmirësimit të shpejtë gjatë 4 javëve të para dhe faza e ngadalshme e përmirësimit, që zgjat disa muaj. (206)

Studimi i Koutsokera e bshp. (207) observoi pacientët për 40 ditë, gjatë së cilës pritej që shumica e tyre do të reagojnë ndaj trajtimit dhe do të ishte në gjendje për të raportuar rikuperimin simptomatik, me kusht që nuk do të kishte ndodhur një AECOPD rekurente. Në një studim u vu re se 60% (12 nga 20) e pacientëve raportuan rikuperim në ditën e 60-te, (19) ndërsa Seemungal e bshp konstatoi se 14% e pacientëve nuk arritën rikuperim simptomatikë në ditën e 35-të. (190) Në një studim 30 nga 35 pacientë (85%) u rikuperuan gjër nga dita 40. (207)

Sipas trajtimit ambulator/në spital, respektivisht ka rezultuar në 26/30 (46.4%/53.6%) pacientë. Acarimi i SPOK mund të ketë një gamë të gjerë të prezantimeve, që nga theksimi i simptomave gjër në hospitalizim, insuficiencë respiratore dhe vdekje. (208) Prandaj, përkufizimi i acarimit, si për qëllime klinike dhe në studime kërkimore, ka qenë i diskutueshëm. (209) Me që identifikimi i acarimeve mund të jetë i vështirë dhe i kushtueshëm, shumë studime epidemiologjike kanë përdorur shtrimet në spital për shkak të acarimeve të SPOK si një vlerësues të acarimit. Megjithatë, duhet të kihet parasysh se "një shtrim në spital për shkak të acarimit të SPOK" nuk është rigorozisht i barabartë me "një acarim të SPOK". Së pari, vetëm acarimet e rënda të SPOK kanë nevojë për hospitalizim. Në fakt, është raportuar se pacientët kërkojnë kujdes mjekësor vetëm në gjysmën e rasteve të acarimit tyre. (190) Së dyti, hospitalizimet mund të jenë me shkak nga faktorë, që nuk lidhen me gravitetin e acarimit, kryesisht ato që lidhen me aksesin në kujdesin spitalor. Së treti, ka disa disa kufizime kur shtrimet në spital janë marrë nga bazat e të dhënave administrative, të tilla si nevoja e vlerësimit të diagnozave dhe nevoja e marrjes në konsideratë të rishtrimeve duke i llogaritur si një shtrim, kur kanë ndodhur në një periudhë të shkurtër kohe (p.sh. më pak se 14 ditë). (2) Së fundi, ka të ngjarë, që skema të reja për të menaxhuar acarimin, të tilla si krijimi i kushteve spitalore në shtëpi, bëjnë të nevojshëm një ndryshim në identifikimin e acarimeve të SPOK nga bazat e të dhënave të kujdesit shëndetësor.

Pavarësisht nga kufizimet e përmendura, shumë studime intervenuese dhe observuese kanë përdorur shtrimet në spital për të hetuar përcaktuesit e acarimeve të SPOK. Një nga avantazhet e

kësaj metodike është se, edhe pse vlefshmëria duhet gjithmonë të testohet, informacionet nga bazat e të dhënave nuk është subjekt i kriterëve të pacientëve (si në një ditar të simptomave) dhe zakonisht përfshin një diagnozë mjekësore. Kështu, ka më pak gjasa për të dhënë klasifikim të gabuar. Për më tepër, pranimi në spital është një ngjarje e rëndësishme në ecurinë e SPOK, si për pacientin dhe për shërbimin mjekësor. Së fundi, kjo është një metodë praktike, e qartë dhe e lirë për të identifikuar acarimin. (209)

Të gjithë pacientët janë trajtuar me antibiotikë, kortizonikë sistemikë, beta mimetikë SABA dhe LABA. Kortikoidet inhalatorë kanë marrë 42(75%) pacientë, parasimpatikolitikë – 9(16.1%). Oksigjenoterapia është aplikuar në 6(10.7%) pacientë, prej të cilëve 4 (7.1%) pacientë janë trajtuar me ventilim jo invaziv.

4.3 Vlerësimi i ekzaminimit të sputumit në acarimin e SPOK.

Në AECOPD ka rezultuar rritje e nivelit të qelizave totale në 39(69.6%) raste, makrofagëve - 55(98.2%), neutrofileve – 51(91.1%), limfociteve – 37(66.1%), eozinofileve – 19(33.9%) dhe qelizave epiteliale – 9(16.1%). Ndërsa pas 21 ditësh trajtimi kanë mbetur të rritura qelizat totale në 13(23.2%) raste, makrofagët totalisht normal apo ulur, neutrofile -13(23.2%), limfocite - 45(80%), eozinofile -6(10.7%) dhe qeliza epiteliale -26(46.1%). Në sputumin e pacientëve me acarim të SPOK sipas stratifikimit kanë rezultuar sputum eozinofilik në 9(16.1%), neutrofilik - 16(28.6%) dhe paucigranulocitik -31(55.4%).

Studimet në SPOK të inflamacionit bronkial kanë dhënë rezultate kontradiktore. Një studim me biopsi bronkiale rezultoi me rritje 30- fish të eozinofileve dhe me rritje të vogla të neutrofileve dhe limfociteve T (126), ndërsa në një tjetër studim me lavazh bronkoalveolar (BAL) në likuid rezultoi neutrofil dhe eozinofil, por një rritje më e theksuar në neutrofilet. (210) Studimet jo invazive të sputumit kryhen më lehtë, por përsëri rezultatet janë kontradiktore - pa ndryshime në numrin e qelizave (192) ose rritje të limfociteve, neutrofileve dhe eozinofileve. (90) Sipas autorëve, neutrofilia rezulton të jetë e lidhur me gravitetin e acarimeve pavarësisht nga etiologjia, ndërsa eozinofilia si tregues i acarimeve virale. (23) Tablloja mikse pasqyron heterogjenicitetin e acarimeve dhe pjesërisht shpjegon variabilitetin e ndryshëm të reagimit ndaj steroidëve inhalator në acarimin e SPOK. (211)

Ndryshimet karakteristike inflamatore, me nivele të larta të makrofagëve dhe limfociteve, janë evidencuar në rrugët e frymëmarrjes të duhanpirësve. Këto janë më të theksuara në pacientët me SPOK dhe përfaqëson reagim normal të ekzagjeruar ndaj toksinave të inhaluara. Modeli qelizor inflamator ndryshon në gjendjen stabël dhe të acaruar si të astmës dhe SPOK. Inflamacioni eozinofilik është i lidhur në mënyrë klasike me astmën (212, 213) dhe është lloji mbizotërues qelizor në të gjitha format e astmës. Megjithatë, inflamacioni me bazë neutrofilik është identifikuar në rrugët bronkiale në format më të rënda astmatike (214) dhe kjo mbizotëron gjatë acarimit. Sugjerohet se ky grup më i rëndë me mbizotërim të neutrofileve reagon më pak ndaj terapisë tradicionale me kortikosteroid inhalator se sa ata me inflamacion eozinofilik. Neutrofilet dhe makrofagët predominojnë në SPOK dhe nivelet e tyre rriten me nivelin e gravitetit të sëmundjes dhe akoma më tepër gjatë acarimit. Kjo është në kontrast me astmën, ku makrofagët nuk mendohet të luajnë rol. Kjo gjë rezulton dhe në të dhënat e studimit (215), ku inflamacioni limfocitar është njohur si i rëndësishëm në SPOK me rritje të niveleve të CD 8+ te limfociteve T; nivelet e rritura janë të lidhura me gravitet më të rëndë të sëmundjes dhe me predominim të

qelizave Th-1 (216), gjë kjo që ndryshon nga astma ku predominojnë qelizat Th-2. Natyra kronike dhe progresive e këtij dëmtimi qelizor është gjetur të shkaktohet nga genet inflamatore dhe këta janë të kontrolluar nga faktorët e transkriptimit, të tilla si faktori nuklear - kB (NF - kB), i cili ka rezultuar të jetë i aktivizuar në SPOK.

Një studim ka ekzaminuar rëndësinë relative të infeksioneve virale dhe bakteriale në acarimin e SPOK dhe marrëdhëniet e tyre me inflamacion bronkial. (23) Në ndryshim me prezencën e neutrofileve, eozinofilet në sputum janë të rritura në mënyrë sinjifikative vetëm në acarimet e nëngrupeve të shkaktuara nga infeksione virale. Në këtë studim, eozinofilet në sputum në acarim mund të parashikojnë rezultat pozitiv viral në sputum, me sensibilitet 0.82 dhe specificitet 0.77 për një numër eozinofilesh prej $1.68 \times 10^6/g$ ose më të lartë (niveli cut - off më i mirë). Në mënyrë të ngjashme, numri i eozinofileve në sputum që rritet nga gjendja stabil në atë të acarimit prej $0.3 \times 10^6/g$ ose më shumë parashikoi acarim të SPOK të shkaktuar nga viruse me sensibilitet 0.87 dhe specificitet 0.81. Nivelet e proteinës kationike eozinoflike në sputum në mostrat e marra nga pacientët me acarimin e lidhur me infeksion viral, me ose pa bashkë-infeksion bakterial, kanë qenë në mënyrë të dukshme më të larta në krahasim me acarimet pa prezencë virusesh.

Këto të dhëna tregojnë se eozinofilia në sputum dhe mungesa e neutrofilisë në sputum mund të jetë një tregues i infeksionit viral gjatë acarimit të SPOK. (23) Studimet e mëparshme kanë treguar për eozinofili të theksuar bronkiale në acarimet me një rritje 30 - fish në numrin e eozinofileve në grupin e pacientëve me acarim në krahasim me pacientët stabil. (126, 217) Të marra së bashku, këto të dhëna tregojnë se ekzaminime jo invazive mund të përdoren në praktikën klinike për të siguruar informacion klinik në lidhje me etiologjinë. Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të konfirmuar dhe për të zgjeruar këtë studim të rëndësishëm. Inflamacioni eozinofilik përgjithësisht nuk është i lidhur me SPOK. Në gjëndjen stabil ka pak dëshmi për rol të eozinofileve, përveç në një fenotip të caktuar të SPOK, që tregon emfizemë pak të shprehur dhe trashje të paretëve bronkiale në CT dhe një reagim të mirë ndaj kortikosteroideve (100, 101, 102, 218, 219). Ky fenotip i SPOK ka shumë karakteristika të astmës dhe do të ishte me interes për të krahasuar histologjinë indore bronkiale nga pacientët me këtë fenotip të veçantë të SPOK dhe atë të pacientëve me astmë. Gjatë acarimit të SPOK është e njohur se mund të ekzistojë një tabllë inflamator "si e astmës" në rrugët bronkiale me numër të rritur të eozinofileve (103). Të paktën 5 studime kanë konstatuar këtë tabllë në acarimin e SPOK të lehtë gjer të moderuar në biopsitë e paretit bronkial dhe në BAL dhe sputumin e induktuar, edhe pse disa nga këto studime gjithashtu kanë përfshirë pacientë me bronkit kronik pa obstruksion bronkial (23, 86, 90, 104, 124). Rritja e eozinofileve gjatë acarimit të SPOK, të paktën pjesërisht, është e lidhur me infeksione virale (105,109). Patogjenet identifikohen nga ana e receptorëve Toll-like në qelizat epiteliale, të cilat nxisin çlirimin e disa citokineve pro-inflamatore. (93, 220) Eozinofilet janë qelizat bronkiale më të ndjeshme ndaj steroideve dhe se shumë nga ajo që është arritur me kortikosteroidet gjatë acarimit mund të jetë e lidhur me efektet e steroideve në eozinofilet. (106, 107) Në SPOK stabil, ka rezultuar se numri i lartë i eozinofileve lidhet me reagimin si ndaj kortikosteroideve oral dhe inhalator. (101, 102, 221) Përveç kësaj, është evidentuar se si prednisoloni dhe kombinimi i budesonidit inhalator plus formoterol frenon eozinofiline në sputum gjatë acarimit SPOK. (108)

Në studimin tonë rezultoi se në 33.9% të rasteve kanë patur rritje të eozinofileve dhe sipas statifikimit të sputumit ka rezultuar tipi eozinofilik në 16.1% të pacientëve. Një mekanizëm i mundshëm, që mund të shpjegojë shumë nga tiparet e AECOPD, është rekrutimi i eozinofileve. Studimet biotike kanë treguar se gjatë acarimeve ka 30 fishin e sasisë së eozinofileve në mukozën bronkiale (126) dhe nivelet serike të proteinave kationike eozinofilike janë më të larta në pacientët me acarimin sesa në ato me SPOK stabël. (222) Edhe pse kjo sugjeron një "profil astmatik", eozinofilet e vërejtura nuk janë degranuluar (siç ndodh në astmë) dhe nuk shoqërohen me rritjen e sasisë së IL-5. (223) Një studim tregon se kemokina që lidhet me fluksin e eozinofileve është RANTES, që sekretohet si nga qelizat epiteliale dhe limfocitet subepiteliale. (217) Mekanizmi mund të jetë indirekt dhe ka të bëjë me rritjen e qelizave TNF- α pozitive (126) dhe koncentrimin e sputumit gjatë acarimit (18, 224). TNF- α rrit shprehjen e RANTES, duke siguruar një mekanizëm potencial për rekrutimin e eozinofileve. (217) Rezultatet sugjerojnë se të paktën një nëngrup i pacientëve përjetojnë acarim eozinofilik të bronkitit. Mbetet për t'u përcaktuar rëndësia relative e eozinofilisë, por disa produkte të eozinofileve mund të shkaktojnë dëme inflamatorë në rrugët bronkiale (peroxidase eozinofilike, proteina kationike eozinofilike, metaloproteinaza, faktori aktivizues i trombociteve dhe cisteinil leukotrienet) (225) dhe, së bashku me histaminën, gjithashtu mund të shkaktojnë bronkospazëm. Prania e eozinofileve në sekrecionet bronkiale mund të kontribuojë në purulencën e sputumit, që është një tipar i disa acarimeve.

Në SPOK stabël eozinofilia bronkiale ka rezultuar si markues për reagimin ndaj steroideve. (101, 226) Kështu, eozinofilia e lidhur me disa acarime mund të shpjegojë efektet afatgjata të steroideve inhalator në reduktimin të acarimeve në SPOK (227) dhe efektin e dobishëm të steroideve i konstatuar në disa acarime. (107, 228)

Tablloja kryesore në sekrecionet bronkiale gjatë acarimit është rritja e neutrofileve (210), gjë që ka rezultuar dhe në studimin tonë ku profili qelizor i sputumit, së bashku neutrofilik (28.6%) dhe paucigranulocitik (55.4%), rezultoi në 84% të rasteve, që është i lidhur edhe me shfaqjen ose ndryshimin e purulencës së sputumit. (229) Degranulimi i neutrofileve shkakton çlirim të elastazës dhe proteinazave të tjera, të cilat mund të shkaktojnë dëme epiteliale, të zvogëlojnë frekuencën e lëvizjeve ciliare (230), stimulim të sekretimit të mukusit nga qelizat në formë globi (231) dhe rrit permeabilitetin e mukozës bronkiale duke shkaktuar edemë të rrugëve bronkiale dhe eksudacion proteinik në rruget bronkiale. (19) Këto ndryshime, veçanërisht në rrugët e vogla respiratore, ndikojnë negativisht në fluksin e ajrit, që çon në rritjen e dispnesë, si dhe në sekrecionet e mukusit dhe purulencën karakteristike të disa acarimeve. Cytokina, më e lidhur me ndryshimet inflamatorë neutrofilike në rëndim, është LTB₄ (19), e cila rritet, ndërsa IL-8 (tjetër citokinë e lidhur rregullisht me bronkitin kronik) nuk ndryshon (19), me përjashtim të episodeve shumë të rënda. (232)

Rritja e TNF- α në sputum gjatë acarimeve (18, 224) mund të rrisë molekulat e aderimit endoteliale, që lehtësojnë migrimin e qelizave si dhe aktivizimin e neutrofileve. (233) Gjithashtu, faktori stimulues i kolonive granulocite / makrofagë (GM-CSF) është i rritur në BAL gjatë acarimeve. (210) Kjo citokinë stimulon diferencimin e granulociteve dhe makrofagëve dhe mund t'i aktivizojë ato direkt (210), duke siguruar një tjetër mekanizëm ku neutrofilet –po ashtu si dhe eozinofilet dhe makrofagët- mund të kontribuojnë në ndryshimet inflamatorë brenda rrugëve bronkiale. Sipas studimeve tregohet se inflamacioni neutrofilik bronkial gjatë acarimit ka

zakonisht rezolucion brenda 5 ditëve pas trajtimit, dhe kjo shkon paralel me rikuperimin klinik. (91)

Në studimin tonë, pas 21 ditësh të fillimit të acarimit kanë mbetur të rritura qelizat totale në 13(23.2%) raste, makrofagët totalisht normal apo ulur, neutrofile -13(23.2%), limfocite - 45(80%), eozinofile -6(10.7%) dhe qeliza epiteliale -26(46.1%). Numri i qelizave në sputum dhe struktura e tyre e shprehur në % në AECOPD ka ndryshime sinjifikante me rezultatet pas 21 ditësh ($P < 0.0001$).

Siç rezulton dhe nga të dhënat tona, në kohën e zgjidhjes së acarimit, ka rënie në numrin e neutrofileve, gjë që është e lidhur me çrrënjosjen e bakteve nga sputumi. (92) Një mekanizëm për neutrofilinë është bashkëveprimi i bakteve me receptorët Toll-like (TLR) me nxitjen e çlirimit të citokinave pro-inflamatore, si në infeksione virale (93, 234). Edhe pse neutrofilet paraqesin lidhje me praninë e bakteve si në SPOK stabil dhe me acarim, rritja e neutrofileve nuk është e kufizuar vetëm në acarimet bakteriale: neutrofilet janë rritur edhe gjatë acarimit të lidhur me infeksionet virale dhe në ata pa patogjenë të demonstrueshëm. (23)

Gjatë acarimit limfocitet si në sputum të induktuar dhe biopsinë indore rriten edhe më tej (90, 104, 124, 126). Kjo pjesërisht mund të shpjegohet me rolin e limfociteve në pastrimin e viruseve. Pavarësisht të dhënave të përfshirjes së limfociteve në acarimin e SPOK, pak të dhëna janë publikuar për subpopullatat e limfociteve të cilat janë të përfshira në acarimin e SPOK. Në një studim të vogël, rezulton se gjatë acarimit të SPOK ndodh reagim imun i ndërmjetësuar nga CD8 tipi 2. (127) Nuk është e qartë nëse ndryshimet në limfocitet gjatë acarimit janë një përshtatje normale, e pamjaftueshme ose reagim i papërshtatshëm apo i tepruar. Nëse përgjigja është e pamjaftueshme, nivelet e larta të limfociteve specifike mund të jenë më mbrojtëse. Vaksinimi mund të jetë një ndërhyrje për të rritur nivelet e limfociteve specifike. Për të shqyrtuar nëse vaksinimi mund të jetë një ndërhyrje efektive për të parandaluar acarimin e SPOK, është e nevojshme më shumë njohuri për rolin e limfociteve dhe subpopullatave të tyre. Duke qenë se infeksionet bronkiale janë një shkak i zakonshëm i acarimit të SPOK dhe me që limfocitet janë qeliza rregullatore të reagimit imun ndaj infeksioneve, ato shumë mirë mund të jenë lojtarë kyç në inflamacionin e rritur si në SPOK stabil dhe në fillimin e acarimit të SPOK, por mekanizmi i saktë me të cilin gjenerohet fluksi i qelizave, gjendja e tyre e aktivizimit dhe efektet e tyre duhet ende për tu sqaruar.

Duhanpirësit me SPOK stabil kanë të rritur numrin e makrofagëve në indet bronkiale në krahasim me pacientët me bronkit kronik pa obstrukcion bronkial apo grupin e kontrollit të shëndoshë. (112) Rritja e makrofagëve e shkaktuar nga pirja e duhanit, që nga ndërprerja e pirjes së duhanit të personave asimptomatike, rezulton në një rënie në makrofagët në sputum dhe pirja aktuale e duhanit është e lidhur pozitivisht me numrin e makrofagëve në submukozën dhe indet bronkiale. (128, 235)

Gjatë acarimit të SPOK, studime të mëdha observuese nuk kanë treguar rritje sinjifikante të makrofagëve në sputum ose indet bronkiale, as si përqindje e totalit të qelizave dhe as si një rritje absolute e qelizave (23, 90, 126, 192). Në studimin tonë rezulton ndryshe – rritje e makrofageve në acarim. Një studim ka treguar rënie sinjifikante të makrofagëve si përqindje në sputum. (127) Megjithatë, është ndoshta shumë herët për të konkluduar se makrofagët nuk

janë të përfshirë gjatë acarimit. Me që makrofagët reagojnë ndaj tymit të duhanit, një reduktim i numrit të cigareve të pira gjatë acarimit ndoshta do të mund të maskojë një rritje të makrofagëve në krahasim me fazën stabil të sëmundjes.

Stresi oksidativ është gjithashtu i rritur në mushkëri gjatë acarimin të SPOK, probabilitet për shkak të ngarkesës së madhe të qelizave inflamatore të aktivizuara. (188) Neutrofilet e rekrutuara marrin pjesë në stresin oksidativ përmes aktivizimit të transkriptimit të faktorëve oksidant sensitive, që shkaktojnë rritjen e shprehjes së gjeneve proinflamatore. Ndaj stresit oksidativ kundërvepron duke mbrojtur sistemi antioksidant. Ndryshimi i balancit oksidant - antioksidant mund të rezultojë në një rritje të stresit oksidativ, gjë që shkakton dëmtim qelizor. Në këtë drejtim, glutacioni është antioksidant i rëndësishëm në mushkëri dhe është i pranishëm në përqëndrime të larta në shtresën e epitelit. (236) Gjatë acarimeve të rënda të SPOK, ka shterim (paksim të nivelit) të glutacionit, gjë që është tregues i rritjes së stresit oksidativ. (237) Disa markues të tjerë indirekt të stresit oksidativ janë ekzaminuar në kondensatin ekspirator: si peroksidi i hidrogjenit dhe përqëndrimet e 8-isoprostane janë të rritur dukshëm gjatë acarimit (94, 238), duke sugjeruar përfshirjen e stresit oksidativ në episodet akute.

4.4 Vlerësimi i ekzaminimit të formulës leukocitare në acarimin e SPOK

Leukocitoza fillestare mesatare në gjak ka qenë 11777 ± 5233 , pas 21 ditësh 8593 ± 2630 ($P < 0.0001$). Formula leukocitare (%) AECOPD dhe pas 21 ditësh rezultojnë respektivisht: shkopinj - 6.63 ± 3.68 dhe 2.79 ± 2.51 ($P < 0.0001$), neutrofile - 72.41 ± 12.38 dhe 60.68 ± 10.12 ($P < 0.0001$), eozinofile - 2.1 ± 2.69 dhe 3.81 ± 3.49 ($P = 0.0045$), bazofile - $.21 \pm .27$ dhe $.22 \pm .28$ ($P = 0.8478$), monocitet - 8.15 ± 4.53 dhe 7.49 ± 3.15 ($P = 0.3727$), limfocite - 17.07 ± 8.80 dhe 27.62 ± 8.19 ($P < 0.0001$).

Niveli i rritur i leukociteve në gjak në AECOPD ka qenë i rritur në 35 (62.5%), shkopinj - 26 (46.4%), neutrofile - 28 (50%), eozinofile - 7 (12.5%), bazofile - 1 (1.8%), monocite - 21 (37.5%) dhe limfocite - 1 (1.8%). Ndërsa pas 21 ditësh ka vazhduar i rritur niveli i leukociteve në 5 (8.9%) raste, shkopinj - 1 (1.8%), eozinofile - 13 (23%), neutrofile dhe bazofile - asnjë, monocite - 16 (28.6%) dhe limfocite - 3 (5.4%).

Me përmirësimin e acarimit ka rënie sinjifikante të numrit të leukociteve, kryesisht si pasojë e rënjes së neutrofileve. (207) Numuri i neutrofileve në gjak rritet në inflamacionin sistemik. Numëri i rritur i neutrofileve është i lidhur me progredimin e SPOK. (239)

Të dhënat tona përkojnë me të dhënat nga studimet ku niveli i leukociteve ka rezultuar me rritje shumë sinjifikante statistikisht në pacientët me acarim të SPOK ($12,212 \pm 6,175 \times 10^9 / L$) në krahasim me pacientët në remisjon ($7,877 \pm 2,118 \times 10^9 / L$) ($P < 0.001$). Gjithashtu; niveli i leukociteve kishte rritje shumë sinjifikative në pacientët me acarim të SPOK ($12,212 \pm 6,175 \times 10^9 / L$) në krahasim me grupin e kontrollit ($7,943 \pm 2,295 \times 10^9 / L$) ($P < 0.001$). (240) Sipas autorëve të tjerë, në përgjithësi, numëri i leukociteve nuk ofron informacion të dobishëm të menaxhimit. Një numër i lartë i leukociteve nuk tregon domosdoshmërisht infeksion; numri i leukociteve mund të rritet me stresin fiziologjik, përdorimin e steroideve ose beta-agonistëve. (242)

Një tregues, që përdoret në vlerësimin e inflamacionit në SPOK, është dhe raporti i elementëve të formulës së gjakut – neutrofile/limfocite (NLR). Vlerat e NLR e pacientëve si me SPOK të acaruar dhe stabël janë gjetur në mënyrë të konsiderueshme më të larta se ato të kontrollit (respektivisht, $p < 0.001$, $p < 0.05$). (242) Numri i leukociteve dhe elementet e formulës leukocitare janë markues të njohur të inflamacionit (198, 243). Me që reagimi fiziologjik i leukociteve në gjak ndaj faktorëve stresant është me rritje në numërin e neutrofileve dhe rënie në numërin e limfociteve, raporti i këtyre dy elementeve me njëri-tjetrin është përdorur në praktikën e kujdesit intensiv. (244) Në studime të ndryshme raporti neutrofile/limfocite (NLR) është vlerësuar për rolin e mundshëm në periudhat me inflamacion të sëmundjeve kronike. (245, 246, 247) Ka rezultuar se NLR i rritur është një shenjë e prognozës së keqe në pacientët të cilët kanë përfshirje kardiovaskulare dhe përcaktues i pavarur i mortalitetit të pacientëve me sindromën akute koronare. (248, 249) Përveç kësaj, rritja NLR në pacientët me SPOK është identifikuar si një markues, që mund të përdoret për të përcaktuar inflamacionin, për të zbuluar acarimin akut në fazat e hershme dhe gjithashtu ka qenë konfirmuar se mund të jetë një markues i pavarur për mortalitetin nga të gjitha shkaqet. (250, 251, 252)

Dhe në studimin tonë rezultatet përkojnë me ata të literaturës. NLR fillestar dhe pas 21 ditësh kanë rezultuar respektivisht 7.464 ± 12.922 (nga 1.04 gjer 97.9) dhe 2.509 ± 1.18 (nga 0.71 gjer 7.09) ($p = 0.004$). Në analizën korrelative rezulton se NLR fillestar kishte korrelacion pozitiv me CRP*, neutrofile pas 21ditësh**, neutrofile fillestare**, NLR pas 21 ditësh* dhe korrelacion negativ me limfocitet pas 21 ditësh*, limfocitet fillestare**. NLR pas 21ditësh rezultoi me korrelacion pozitiv me CRP pas 21ditësh**, leukocitet fillestare*, neutrofilet pas 21 ditësh**, neutrofilet fillestare**, NLR fillestare** dhe korrelacion negativ me numrin e limfociteve pas 21 ditësh** dhe korrelacion negativ me limfocitet fillestare**.

Ën dhe bshp. kanë kryer një studim për të vlerësuar rolin e NLR në identifikimin e inflamacionit kronik dhe diagnozën e acarimit akut në SPOK dhe të krahasojnë atë me markuesit e tjerë tradicionalë. (242) Ka rezultuar se ka pasur korrelacion pozitiv në shkallë të mirë ndërmjet NLR dhe niveleve të CRP dhe në shkallë të dobët korrelacion pozitiv me nivelet e ESR (respektivisht, $r = 0,641$, $p < 0.001$; $r = 0,276$, $p = 0,005$). Për më tepër, u zbulua se NLR ka një shkallë të dobët të korrelacionit negativ ndërmjet NLR dhe niveleve të FVC dhe shkallë të dobët - të mesme të korrelacionit negativ me nivelet e FEV1 (përkatësisht, $r = -0,20$, $p = 0,043$; $r = -0,288$, $p = 0,003$). (242) Nivelet e NLR ishin më të larta në acarimin akut apo pacientë në gjendje stabël me SPOK në krahasim me grupin e kontrollit të shëndoshë. Përveç kësaj, u vu re korrelacion pozitiv midis niveleve NLR dhe nivelet e CRP dhe ESR dhe se NLR kishte specificitet dhe sensibilitet sinjifikant në drejtim të vlerësimit të acarimit. (242)

Në përgjithësi, siç vihet re dhe në studimin tonë, nivelet e NLR kanë rezultuar më të larta në pacientët me SPOK stabël dhe në pacientët në periudhën e acarimit, në krahasim me grupin e kontrollit të shëndoshë dhe korrelojnë me treguesit tradicionalë të inflamacionit. NLR mund të jetë një markues i inflamacionit i dobishëm dhe praktik për të vlerësuar acarimet akute në

pacientët me SPOK dhe për të zbuluar inflamacionin potencial në periudhën stabilë. (242) Sipas In e bshp., në të gjithë pacientët me SPOK, vlerat NLR korrelojnë pozitivisht me CRP serike ($r = 0,641$, $p < 0,001$) dhe ESR ($r = 0,276$, $p = 0,005$) dhe korrelacion negativ me FVC ($r = -0,20$, $p = 0,043$) dhe FEV1 ($r = -0,288$, $p = 0,003$). NLR me cut off prej 3.34, ka sensibilitet për zbulimin e acarimit të COPD 78.7% dhe specificitet 73.2% (AUC 0,863, $p < 0,001$). (242)

Rezultatet tona sugjerojnë, në përputhje me literaturën, se NLR mund të konsiderohet si një tregues i besueshëm dhe i thjeshtë në përcaktimin e rritjes së inflamacionit në pacientët me SPOK. Për më tepër, NLR mund të jetë i dobishëm për zbulimin e hershëm të acarimit akut të mundshëm në pacientët me SPOK. (242)

Në studimet e mëparshme është konstatuar se markuesit e ndryshëm inflamatorë si C-reaktive proteina (CRP), fibrinogjeni dhe leukocitet pësojnë rritje në pacientët SPOK në gjendje stabilë dhe se kjo rritje është e lidhur me prognozë negative të sëmundjes. (253, 254, 255, 256)

Rezultate të analizës korrelative të elementëve të gjakut në analizën fillestare dhe pas 21 ditësh janë:

Leukocitet në gjak korrelojnë pozitivisht me CRP0**, IL60**, IL6 pas 21 ditësh**, leukocitet në gjak pas 21 ditësh**, neutrofilet pas 21 ditësh*, neutrofilet fillestare **, NLR pas 21 ditësh*, PARC0 ** dhe ka korrelacion negativ me limfocitet pas 21ditësh* dhe limfocitet fillestare**.

Leukocitet pas 21ditësh korrelojnë pozitivisht me CRP0**, IL60**, IL6 21*, leukocitet fillestare**.

Neutrofilet fillestare kanë korrelacion pozitiv me CRP0**, leukocitet**, NLR0** , NLR21** dhe korrelacion negativ me limfocitet pas 21 ditësh** dhe limfocitet fillestare**.

Neutrofilet në gjak pas 21 ditësh kanë korreluar me CRP21**, leukocitet*, neutrofilet**, NLR0**, NLR21** dhe korelacion negativ me limfocitet 21** dhe limfocitet**.

Limfocite fillestare në gjak kanë korreluar me CRP0**, limfocite pas 21ditësh** dhe korrelacion negativ me neutrofilet pas 21ditësh**, neutrofilet fillestare**, NLR0**, NLR21** dhe leukocitet**.

Limfocitet në gjak pas 21ditësh kanë korreluar me CRP21**, limfocitet fillestar** dhe korrelacion negativ me leukocitet*, neutrofilet**, neutrofilet21**, NLR0*, NLR21**.

4.5 Vlerësimi i biomarkuesve sistemikë të gjakut në acarimin e SPOK.

Përcaktimi i nivelit të biomarkuesve të studiuar në fazën e acarimit dhe pas 21 ditësh trajtimi ka rezultuar në një diferencë sinjifikante, gjë që tregon vlerën e tyre në vlerësimin e acarimit të SPOK. Nivelet fillestare të markuesve rezultuan më të larta në konsultim të parë të subjekteve për AECOPD dhe në mënyrë të konsiderueshme vërehet rënie pas 21 ditësh ($P < 0.0001$), përkatësisht: IL60 $-33.46\text{pg} / \text{ml} \pm 45.9$ (min 3.1 max 232,3), IL621 $-9.1\text{pg} / \text{ml} \pm 7.5$ (min 1.7 max 43.6); Parc / CCL-180 $-77\text{ng} / \text{ml} \pm 34.5$ (min 24.6 max 168,8), Parc / CCL-1821 $-51.2\text{ng} / \text{ml} \pm 23,5$ (min 10.7 max 107.2); CRP0 $-43.1\text{mg} / \text{l} \pm 49.2$ (min 0.2 max 257), CRP21 $-11.2\text{mg} / \text{l} \pm 12$ (min 0.1 max 48).

Sipas literaturës, një test i shpejtë, specifik për të identifikuar infeksionet bakteriale të rrugëve të poshtëme respiratore siguron një përmirësim të madh në planin e menaxhimit. Proteina C - reaktive nuk ka rezultuar e kënaqshme për sa i përket sensibilitetit dhe specificitetit. (257) Prokalcitonina, e cila nuk rritet as në inflamacionin autoimun dhe as nga infeksioni i vetëm viral, ka dhënë rezultate më inkurajuese. (81, 132) Në një studim, që është orientuar nga prokalcitonina, rezultoi në reduktim të antibiotikëve në pacientët e shtruar me acarime akute të SPOK, pa rezultate negative në ecurinë e sëmundjes. (131) Janë të nevojshme më shumë studime, sidomos në qendrat në të cilat nuk janë të mësuar me përdorimin e kësaj metodike, sepse gjykimi i mjekut luan një rol të madh në studim, kur pacientët kanë vlera të ndërmjetme. Për më tepër, është e nevojshme në pacientët me vlera të ulëta një studim i kontrolluar me placebo për të përcaktuar nëse ka ndonjë përfitim nga terapia me antibiotikë në këtë grup. Zhvillimi i një kiti të shpejtë diagnostikues do të bënte të mundur që testi të përdoret në komunitet. (258)

Më i njohuri nga markuesit është CRP. Nivele të larta CRP sistemike janë gjetur të lidhura me rritjen e gravitetit të sëmundjes, përkeqësimin e gjendjes shëndetësore, shtrimin në spital dhe vdekshmërinë në SPOK. (254, 259, 260)

CRP ishte biomarkuesi i parë që u studiuua në SPOK. Shumica e studimeve kanë treguar se nivelet e CRP janë të rritura në këta pacientë. (55) Liu e bshp. përcaktuan se një përqëndrim serik i CRP $> 3 \text{ mg} / \text{l}$ ishte një variabël i prognozës jo të mirë të SPOK krahasuar me një përqëndrim CRP të $\leq 3 \text{ mg} / \text{l}$. (261) Testet e CRP janë të lira dhe të përshtatshme dhe vlerësohet se është e rëndësishme për klinikistët për të përdorur vlerat e CRP në pacientët COPD qëndrueshme. (262)

Nivelet e CRP kanë rezultuar më të larta në pacientët me SPOK në gjendje acarimi në krahasim me SPOK stabël. Është i njohur, se shkak i shpeshtë i acarimit në pacientët me SPOK është infeksioni. Në pacientët në gjendje acarimi, vlerat e CRP mund të jenë të ngritura ndjeshëm në varësi të infeksioneve. Megjithatë, nivelet e larta CRP edhe në pacientët me SPOK stabël sugjerojnë inflamacion sistemik në këta pacientë. (263)

Në vlerësimin e nivelit të CRP fillestare dhe pas 21 ditësh në lidhje me klasifikimin sipas gravitetit (shif klasifikimit në protokollin në aneks) të inflamacionit rezulton se respektivisht kemi diapazon normal në 6 (10.7%) dhe 35 (62.5%) raste, inflamacion i lehtë në 6 (10.7%) dhe 19 (33.9%), inflamacion aktiv në 22 (39.3%) dhe 2 (3.6%) si dhe inflamacion të rëndë vetëm në paraqitjen fillestare të të sëmurit me acarim – 22 (39.3) raste.

CRP është anëtar i një familjeje të lashtë të molekulave të quajtura pentraxins, të cilat janë të konservuara shumë si në jo vertebrorë dhe vertebrorët për > 400 milionë vjet. U zbulua në njerëz në vitin 1930 si një komponent serik, që lidh polysaccharide C të *Streptococcus pneumoniae*. Strukturalisht, PCR zakonisht përbëhet prej pesë nën njësisish identike (pentraxin), secili në masë ~ 23 kDa, të cilat janë të lidhura në mënyrë jo kovalente duke formuar një unazë pentagonale në formë disku. Geni i CRP është në kromozomin e njeriut në 1q21-23. Polimorfizmi në promotorin e CRP është i lidhur me nivelet serike. (264) C-reaktive proteina (CRP) është markues i përgjithshëm i inflamacionit. Sintetizohet në hepatocitet dhe i përket familjes së proteinave të fazës akute, përqëndrimi i të cilave ndryshon në reagimin ndaj infeksionit, dëmtimeve dhe neoplazisë. Këto ndryshime patologjike theksojnë reagimin e citokinave si interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) dhe faktor i nekrozës tumorale (TNF). (265, 266) Rritja e papërshtatëshme për kohë të gjatë e kësaj proteine të fazës akute mund të jetë e dëmshme, duke bërë prioritar spostimin e metabolizmit të azotit nga indet periferike drejt heparit. (267) Po ashtu ka korrelacion me potencialin malinj të neoplazisë dhe të kaheksisë dhe nivelet e larta të CRP serike kanë korreluar me episodet kardiovaskulare. (268)

CRP është një nga proteinat e fazës akute, të cilat janë komponente të reagimit imunologjik të lindur, që rriten pas infeksioneve, traumave, djegieve, infarktimit indor, proceseve inflamatorë dhe tumoreve. (269, 270) Nivelet e proteinave të fazës akute rriten me shpejtësi dhe shpesh në mënyrë dramatike, gjatë infeksionit dhe pas plagëve. Në këto raste, nivelet e CRP mund të rriten edhe më shumë se 1000-fish në infeksion serioz, kur ka derdhje të mediatoresve inflamatorë në gjak, sidomos interleukin (IL) -6 dhe IL-1b, që shkaktojnë prodhimin e CRP në hepar. Gjithashtu duhet të theksohet se prodhimi jo hepatic i CRP nga monocitet dhe limfocitet është demonstruar dhe është i mundur (271), se një sasi CRP është prodhuar lokalisht në mushkërinë e inflamuar, kjo një çështje, që mund të zgjidhet shpejt me imunohistokimi.

Në biologji, kur një substancë si CRP është si e lashtë ashtu dhe e ruajtur shumë gjatë në speciet, ajo pothuajse gjithnjë ka si drejtim për funksionin (-net) që janë thelbësore për të ruajtur jetën se sa të shkaktojnë sëmundje. CRP pa mëdyshje ka role të dobishme; ajo funksionon si një opsin për të aglutinuar bakteret dhe për të nxitur fagocitozën dhe është baktericide direkte. CRP ekzogjene mbron minjtë, të cilët nga natyra janë të mangët në CRP, nga infeksionet e ndryshme vdekjeprurëse. CRP është një pastrues i shkëlqyer i kromatinës nga qelizat e dëmtuara, të tilla si ato që ka me bollëk në prirjen për apoptozë në mushkëri në SPOK, që në rast të kundërt do të shkaktonte dëme të rënda në indet fqinjë. Në studime të tjera, CRP ka rezultuar të nxisë receptorët anti-inflamatorë IL-1, të ulë derdhjen e L-selektines, që paraprin lëvizjen e neutrofileve nga gjaku në inde dhe të frenojë shpërthimin oksidativ të leukociteve.

CRP mund të veprojë gjithashtu si një agjent i fuqishëm pro-inflamator. CRP aktivizon kaskadën klasike të komplementit, e cila mund të jetë tepër pro-inflamatorë, duke u lidhur direkt tek fragmenti i komplementit C1q. CRP gjithashtu aktivizon NF-KB në qelizat endoteliale dhe qelizat mononukleare duke induktuar proteazat dhe citokinat pro-inflamatorë, të tilla si IL-1p, IL-6, IL-8, dhe IL-18. (272). Interesante, sidomos në kontekstin e teorisë së apoptozës së enëve të gjakut për emfizemën, CRP frenon potencialin riparues të qelizave endoteliale burimore. (273)

Një studim tregoi se testimi i nivelit të CRP në infeksionet e rrugëve të poshtme respiratore në kujdesin parësor ka reduktuar në mënyrë të konsiderueshme përsëritjen e recetave me antimikrobiale, pa kompromentuar shërimin e pacientit. (274) Megjithatë, pacientët kishin

sëmundje të gravitetit të lehtë dhe një moshë mesatare prej 50 vjeç dhe vetëm 7% kishin diagnozë të SPOK. Në individët me sëmundje më të rënde, Stockley e bshp. (275), raportuan përqëndrime më të larta sinjifikante të CRP në pacientët me purulencë krahasuar me acarimin mukoid. Pacientët me kulturat pozitive në sputum në këtë studimin kanë pasur përqëndrime të CRP edhe më të larta. Në analizën multivariante, CRP nuk është parashikuese e pranisë së patogjenit në sputum. Nga literatura, testimi për CRP ishte jo sinjifikant sensibil dhe as mjaftueshmërisht specifike për të përjashtuar një infiltrat në radiografine torakale dhe etiologjinë bakteriale të infeksionit të poshtëm të traktit respirator. (257) Në fushën e biomarkuesve, matja e nivelit të procalcitoninës duket premtuese, si një mjet për të identifikuar pacientët me acarim të SPOK, të cilët kërkojnë trajtim antimikrobiale. (131)

Në CRP 5 mg / l sensibiliteti ishte 74.4% dhe specificiteti ishte vetëm 57.5% për konfirmimin e acarimit në acarimet e lehta të SPOK. (40) Kjo saktësi diagnostike duket e papranueshme e ulët për një markues "të mirë". Daniels dhe bshp. (84) kanë analizuar të dhënat CRP nga 243 acarime në 205 pacientë nga një studim i kontrolluar me placebo. Nivelet e CRP qenë më të lartë në prani të një bakteriologjie pozitive të sputumit krahasuar me atë pa bakterie (33.0 mg / L vs 17.0 mg / L, P = 0.004). Në pacientët me nivele të CRP të ≤ 5 mg / L, 6-50 mg / L dhe > 50 mg / l, normat klinike të suksesit kanë qenë përkatësisht 90%, 76%, dhe 64% (P = 0.005) dhe normat klinike të kurimit rezultuan përkatësisht 71%, 59%, dhe 52%. Zona nën kurbën ROC e CRP për të parashikuar praninë e baktereve ishte 0.609. Rezultoi rritje graduale e efektit të trajtimit nga antibiotikët (6%, 10%, dhe 18%) për pacientët me vlerat e CRP ≤ 5 , 6-50 dhe > 50 mg / l. Pacientët me një CRP ≤ 5 mg / l kanë patur rezultate të favorshme pavarësisht terapisë me antibiotikë, ndërsa pacientët me një CRP > 50 mg / l patën një prirje për të përfitur nga antibiotikët. Megjithatë, ky efekt nuk ishte statistikisht sinjifikant. Weis dhe Almdal (276) tregoi se 30% e 166 pacientëve me rëndim të SPOK prezantoi vlera normale të CRP, ndërsa CRP mesatare ishte 45 mg / l në 51 pacientët, që raportuan rritje purulente të sputumit dhe 97 mg / l në 51 pacientët me një infiltrat shoqëruar. Në mënyrë të ngjashme, dhe sipas Stolz e bshp. tregohet se sensibiliteti i CRP në një cut-off prej 50 mg / l ishte 93.8% për të zbuluar infeksionin bakterial, që kërkon trajtim me antibiotikë, në pacientët me infeksion në traktin e poshtëm respirator. (277)

Një meta-analizë është kryer për të vlerësuar saktësinë e përcaktimit të niveleve të procalcitoninës (PCT) dhe proteinës C-reaktive (CRP) për diagnostikimin e infeksionit bakterial. Analiza përfshinte studime të publikuara, që vlerësojnë këto markues për diagnozën e infeksioneve bakteriale në pacientët e hospitalizuar. Niveli PCT ishte më i ndjeshëm (88% [95% intervali i besueshmërisë {CI}, 80% -93%] vs 75% [95% CI, 62% -84%]) dhe më specifike (81% [95% CI, 67% -90%] vs 67% [95% CI, 56% -77%]) sesa niveli i CRP për të diferencuar shkaqet bakteriale nga ato jo infektive të inflamacionit. Vlera Q për markuesin PCT ka qenë më e lartë (0,82 vs 0.73). Sensibiliteti për diferencuar infeksionet bakteriale nga ato virale ishte më i lartë për markuesin PCT (92% [95% CI, 86% -95%] vs 86% [95% CI, 65% -95%]); specificiteti rezultoi i krahasueshëm (73% [95% CI, 42% -91%] vs 70% [95% CI, 19% -96%]). Vlera Q ishte më e lartë për PCT (0.89 vs 0.83). PCT gjithashtu kishte një probabilitet më të lartë pozitiv dhe probabilitet më të ulët negativ se sa CRP në të dy grupet. Në bazë të kësaj analize, saktësia diagnostike e PCT ishte më e lartë se ajo e CRP në pacientët e hospitalizuar për infeksione të dyshuara bakteriale.(278)

Sipas Anderson (279) rezulton korrelacion negativ në mes niveleve serike të proteinës C-reaktive dhe indekseve klinike të SPOK dhe astmës. Në një bashkëpunim spanjollo-SHBA, De Torres e bshp. (280) raportojnë se CRP është e rritur në pacientët me SPOK klinikisht stabël, të cilët nuk e kishin përjetuar acarimin brenda 2 muajve, veçanërisht duhanpirës aktual. Përcaktuan stadin sipas GOLD, funksionin e mushkërive dhe indekset trupore dhe rezultoi se nivele të larta CRP janë të lidhura negativisht me funksionin e mushkërive (FEV1), FEV1 % e teorikut, FVC, FVC% e teorikut, kapacitet inspirator/kapacitet total të mushkërive, sidomos me PaO2 të reduktuar dhe performancën e dobët në distancë në ecje 6-minutash. Megjithatë, terapia aktuale me glukokortikosteroide, treguesit truporë ose komorbiditeti kardiovaskular nuk ndikuan në nivelet e CRP. Në një studim, Takemura e bshp. (281) raportuan se CRP e rritur është e lidhur negativisht me funksionin e mushkërive dhe e lidhur pozitivisht me eozinofilinë në sputum tek astmatikët.

CRP e rritur ka qenë menduar që të jetë një parashikues i episodeve negative në sëmundjet kardiovaskulare dhe është përdorur gjithnjë e më shumë si një markues zëvendësues i inflamacionit sistemik në gjendje të ndryshme. Korrelacioni i CRP së rritur me tregues jo të mirë të funksionit të mushkërive ishte vërejtur vite më parë në studime të popullsisë. (282) Në mënyrë të ngjashme, Dentener e bshp. (283) dhe Broekhuizen e bshp. (260) në Holandë (që në mes të viteve 1990) dhe të tjerë kanë studiuar CRP në SPOK, reduktimin e tij nga glukokortikosteroidet dhe mundësinë që kjo ulje mund të zvogëlojë episodet kardiovaskulare, të cilat janë të shpeshta te pacientët me SPOK. (284) Të dhënat e literaturës kanë sugjeruar se CRP mund të jetë një markues i dobishëm sistemik i inflamacionit të mushkërive.

Lidhja e CRP me infeksionin nuk mund të injorohet, sepse CRP rritet gjatë acarimit akut të SPOK. Me që acarimet janë të lidhura me përshpejtimin e rënies në funksionin e mushkërive dhe përkeqësim të sëmundjeve shoqëruese të SPOK, duke përfshirë deperimentin organik, është shumë e rëndësishme për të kuptuar marrëdhëniet në mes të CRP dhe progredimit të sëmundjes në studimet longitudinale.

Në ndryshim nga studime të tjera, de Torres e bshp (280) nuk konstatoi korrelacion sinjifikant me sëmundjet kardiovaskulare; kjo ndoshta për shkak të numrit të vogël të rasteve në studim. Duhet të theksohet se nivelet e CRP ishin më të ulëta në astmë se SPOK. (280) Është e mundëshme që CRP mund të sillt ndryshe në astmë dhe SPOK. Disa studime tregojnë që steroidet inhalatore mund të zvogëlojnë proteinën C-reaktive sistemike në SPOK (sipas Takemura e bshp. (281) efekti i steroideve në CRP në astmë është shumë i ndjeshëm) dhe që si pasojë me rënie të vdekshmërisë. (284, 285) Megjithatë, de Torres e bshp. (280) nuk konstatuan efekt të qartë.

Si viruset dhe bakteret mendohet që shkaktojnë acarimin e SPOK; megjithatë, rëndësia relative e secilit mbetet e pasigurt. Nivelet e proteinës C-reaktive rriten gjatë acarimit, por lidhja me etiologjinë nuk është përcaktuar. Janë studiuar 264 pacientë me acarimin të SPOK: 26% pozitiv vetëm për viruse respiratore, 13% kishin vetëm bakterie, 12% rezultuan mikst viral/bakteriale dhe ne 49% nuk u zbulua asnjë patogjen. Në analizën multivariate niveli CRP dhe temperatura korrelovan fuqishëm me frekuencën e rezultatit viral (përkatësisht $p < 0,001$ dhe $p = 0,004$) dhe mikst virale/bakteriale (respektivisht $p = 0,02$ dhe $p = 0,03$). Rezultati bakterial nuk korreloi me nivelin e CRP dhe temperaturën e trupit. Ky studim mbështet rolin e viruseve si agjentë të rëndësishëm etiologjike në shkakun e acarimit të SPOK. (286)

Acarimet e sëmundjes kronike obstruktive pulmonare janë të lidhur me rritjen e inflamacionit bronkial dhe sistematik, dhe në punimin e Perera e bshp. (98) janë studiuar raportet në mes të rikuperimit të acarimit, rekurrencës së acarimit dhe inflamacionit. Në studimin janë analizuar gjatë një periudhe 50 ditore ndryshimet inflamatore në acarimin e SPOK lidhur me mungesën e rikuperimit klinik dhe recidivën. Janë matur interleukin (IL) -6 serike, proteina C-reaktive dhe IL-6 dhe IL-8 në sputum në 73 pacientë me SPOK, kur ishin në gjendje stabël dhe në acarim në ditën e 7, 14 dhe 35 pas acarimit. Në 23% të pacientëve, simptomat nuk kthyen në nivelin bazë në ditën e 35-të. Këta pacientë kishin persistencë të niveleve më të larta të CRP serike gjatë periudhës së rimëkëmbjes. Një total prej 22% të pacientëve të cilët kishin përsëritje të acarimit brenda 50 ditëve kishin nivele shumë të larta të CRP serike në ditën e 14, krahasuar me ata pa përsëritje: 8.8 mg L(-1) kundrejt 3.4 mg L (-1). Në pacientët me acarime të shpeshta kishte një reduktim të vogël në inflamacionin sistematik gjatë periudhës së fillimit të acarimit dhe pas 35 ditësh, në krahasim me ata pa acarime të shpeshta. Mos rikuperimi i simptomave në pacientet me acarim të SPOK është i lidhur me persistencën në nivel të lartë të inflamacionit sistematik. Ecuria në kohë e inflamacionit sistematik që pason acarimin është e ndryshme ndërmjet pacientëve me acarime të shpeshta dhe të rralla. Përqendrimi i lartë serik i proteinës C-reaktive në ditën e 14 pas fillimit të acarimit mund të përdoret si një parashikues i përsëritjes së acarimit brenda 50 ditëve. (98)

Në studim, nivelet e IL6 në acarim dhe pas 21 ditësh, me vlerën mbi cut off -7 pg/ml, rezultuan respektivisht 49 (87.5%) dhe 25 (44.6%) të rasteve, nivele që flasin për vlerën e aplikimit për zbulimin e acarimit, por dhe që pas 21 ditësh ka persistencë të inflamacionit në pacientët me SPOK. Interleukin(IL) -6 dhe BAFF (faktor aktivizimit të qelizave B) / APRIL (substancë që indukon proliferimin) respektivisht kanë rritje të stimulit në epitelin dhe indet e mushkërive me SPOK; efekti nxitës i IgA në epitelin bronkial të SPOK frenohet nga IL-6 dhe, në një masë më të ulët, duke bllokuar TACI. Është raportuar se përqendrimi i IL-6 është i rritur në gjakun periferik të pacientëve me SPOK dhe përfaqëson një markues të besueshëm të inflamacionit sistematik diskriminues në mes të pacientëve me SPOK dhe duhanpirësve pa SPOK. (287, 288) Të dhënat tregojnë se IL-6 ndërmjetëson efektin fillimtar të epitelit bronkial në SPOK në qelizat B për sintezën e IgA. Megjithatë, mbetet për t'u përcaktuar nëse IL-6 është përfshirë gjithashtu në diferencimin/maturimin e qelizave B në mushkërinë me SPOK dhe nëse rregullimi i qelizave B në pacientët me SPOK mund të ndryshojë nga ai i qelizave normale B të gjakut. (287, 288)

Citokinat janë mediatorë të inflamacionit kronik dhe implikohen në SPOK. Një ndër to është interleukina-6, që mund të ndihmojë në vlerësimin e disa veçorive të sëmundjes. Interleukina -6 prodhohet nga qeliza imune, përfshirë monocite dhe limfocite zakonisht në përgjigje të TNF dhe stresit oksidativ dhe ka funksione proinflamatore të fuqishme, që nxisin vazhdimësinë e proceseve inflamatore. Efektet madhore të interleukinës-6 janë si pasojë e prezencës së saj në qarkullim. Duke qenë se sipas disa studimeve shihet me vlerë treguese si biomarkues i acarimeve në pacientet me SPOK, konsiderohet me vlerë përcaktimi i CRP dhe IL-6. (4)

Nivelet e PARC/CCL18 në acarim dhe pas 21 ditësh, në vlerë mbi cut off -30 ng/ml, rezultuan respektivisht në 51(91.1%) dhe 40 (71.4%), ndërsa mbi cut off - 60 ng/ml respektivisht 37 (66.1%) dhe 21 (37.5%) raste.

Pak studime kanë vlerësuar Parc / CCL-18 si një biomarkues për SPOK. Dilektasli dhe bshp. studiuan nivelet serike të CCL-18 në pacientët me SPOK, ku u konstatuan të rritura. Gjithashtu synuan të studiojnë nëse niveli serik i CCL-18 mund të diferencojë fenotipin e SPOK me acarime të shpeshta nga ai me acarime jo të shpeshta. (289) Pacientët me SPOK u grupuan me acarime të shpeshta (*FE-SPOK, n=33) dhe acarime jo më të shpeshta (**IE-SPOK, n=27) bazuar në frekuencën e acarimeve ($\geq 2/\text{vit}$ vs. $< 2/\text{vit}$). Nivelet e CCL-18 ishin të rritura në pacientët me SPOK në krahasim me grupin e kontrollit. ($p=0.0001$). Vlera e CCL18 nuk ndryshonte në mënyrë domethënëse midis grupeve të IE-SPOK dhe FE-SPOK, megjithëse ka pasur një trend në rritje midis këtyre grupeve ($p=0.09$). Numri i acarimeve të SPOK ishte shoqëruar me nivelet e rritura të CCL18 në serum ($r=0.30, p=0.026$). Nivelet në serum të CCL18 kanë korreluar në mënyrë inverse me FEV1/FVC post bronkodilatator, FEV1 % të teorikut post bronkodilatator dhe FVC % të teorikut post bronkodilatator (respektivisht $r=-0.36, p=0.002; r=-0.42, p=0.001$ dhe $r=-0.47, p<0.0001$). Nivele të rritura në serum të CCL-18 korrelojnë me mMRC dhe vlera të larta CAT (respektivisht $r=0.46, p<0.0001; r=0.40, p<0.0001$). Kapaciteti i ulur ushtrimor i matur nga 6MWD korreloonte në mënyrë inverse me nivelet në serum të CCL-18 ($r=-0.29, p=0.02$). Arritën në konkluzionin se nivelet në serum të PARC/CCL-18 janë të rritura në pacientët me SPOK. Kanë vënë re trend në rritje të niveleve të CCL-18 midis IE-SPOK dhe FE-SPOK, por ndryshimi nuk ishte domethënës. Megjithatë, është gjetur një lidhje e moderuar midis frekuencës së acarimeve të SPOK dhe niveleve në serum të CCL-18. (289)

Ne një studim prospektiv, ku është vlerësuar një panel i biomarkuesve serike (IL-6, IL-8, IL-16, TNF alfa, MCP-1, PARC, VEGF, MMP-9) në 255 pacientë me SPOK dhe 92 kontrolle të shëndoshë për një periudhë 3 vjeçare në dy qendra, konkludojnë se kombinimi i PARC dhe VEGF rezultoi me aftësi më të mirë diskriminuese midis SPOK dhe grupit të kontrollit (ROC =0,742, $p<0,001$). Në pacientët me SPOK, IL-6 rezultoi me korrelacionin më të fortë me shumicën e rezultateve klinike. (290) Një studim i vogël ka treguar një lidhje midis PARC / CCL-18 dhe FEV1, Body Mass Index, obstruksionin, shkallën e dispnesë dhe indeksit të kapacitetit ushtrimor (BODE) dhe frekuencës së acarimit (144); një studim tjetër ka treguar se PARC/ CCL18 është i rritur gjatë acarimit të SPOK. (40)

Janë kryer kërkime, nga të cilët “Studimi Shëndetit të Mushkërive (LHS)”, më i madhi deri më sot i PARC/CCL-18 në SPOK, që ka përfshirë popullata të ndryshme SPOK: 4,800 subjekte me SPOK të lehtë apo të moderuar; 1800 subjekte SPOK nga studimi ECLIPSE, që përfaqësojnë të gjithë stadet GOLD, 312 fumatorë dhe 226 kontrolle jo-fumatorë dhe 89 subjekte SPOK në trajtim me prednisolone. (291) Rezultatet ishin disi kontradiktore. Në LHS, nivelet e lartë PARC/ CCL-18 ishin të lidhura me FEV1 bazal të ulët dhe rritjen e vdekshmërisë kardiovaskulare. Në subjektet e ECLIPSE, nivelet e PARC/CCL-18 ishin më të larta në individët me SPOK se sa në grupin e kontrollit, por nuk rezultoi korelacion me FEV1.

4.6 Vlerësimi i ndërlidhjes së biomarkuesve dhe elementeve qelizore në sputum dhe gjak në acarimin e SPOK

Sipas stratifikimit të qelizave në sputum rezulton se në acarim me rritjen e niveleve të CRP ka rritje të grupit neutrofilik dhe paucigranulocitik. Në ekzaminimin e sputumit pas 21 ditësh vihet re se, në lidhje me rënien e niveleve të CRP, ka rënje të grupit neutrofilik dhe paucigranulocitik. Në matjet e nivelit në gjak të IL6, të klasifikuar në vlerë < 7 dhe si nivel të rritur vlerat > 7 pg/ml, rezulton se në sputum ka grupim më të madh neutrofilik dhe paucigranulocitik në pacientët me IL6 > 7 pg/ml. Pas 21 ditësh rezulton se rënja e niveleve të IL6 shoqërohet me ndryshim të strukturës qelizore, me pakësim të grupimeve neutrofilike dhe paucigranulocitike. Në përcaktimin e PARC, si në cut off 30 ng/ml dhe 60 ng/ml vihet re korrelacion ndërmjet rritjes së niveleve të markuesit me grupin paucigranulocitik.

Parametra, të tilla si niveli CRP serike, vlera e ESR, numri i leukociteve dhe predominimi i neutrofileve në formulën leukocitare janë përdorur mjaft shpesh për të ndjekur infeksionin në praktikën klinike. Nivelet e markuesve të ndryshëm të inflamacionit si CRP, fibrinogjeni dhe numri i leukociteve janë të rritur në pacientët me SPOK në periudhën e acarimit. (283)

Liang dhe bshp. studiuuan korelacionin midis ndryshimeve të niveleve të CRP dhe rezolucionin e markuesve inflamatorë bronkialë dhe të gjendjes shëndetësore klinike gjatë periudhës së rimëkëmbjes pas një acarimi akut të SPOK. U studiuva marrëdhënia ndërmjet ndryshimeve në markuesit inflamatorë bronkialë, rezultati CAT dhe CRP gjatë periudhës së rimëkëmbjes. Nivelet serike të CRP në pranimin e pacientëve në spital me ecuri negative kanë qenë më të larta se ato pa ecuri negative (7.6 [4.8, 16.7] vs. 6.6 [4.7, 9.3], $p = 0,061$). Në krahasim me pacientët pa komplikacione kardiovaskulare, pacientët me komplikacione kardiovaskulare kishin nivele serike më të larta të CRP në pranim (11.6 [6.7, 16.7] vs. 6.6 [4.4, 10.0], $p = 0,001$). Neutrofilet në sputum janë të lidhura pozitivisht me CRP në pranim ($r = 0,474$, $p < 0,001$). Rënia e nivelit të CRP korreloi pozitivisht me rënien e neutrofileve në sputum në ditën e 4 dhe 7 (respektivisht $r = 0,455$, $p < 0,001$; $r = 0,504$, $p < 0,001$). Ka rezultuar korrelacion sinjifikant midis rënies së CRP dhe CAT. Kështu autorët arrijnë në përfundimin se CRP mund të jetë e dobishme në monitorimin e rezolucionit të inflamacionit bronkial dhe përmirësimin e gjendjes shëndetësore gjatë trajtimit të acarimit të SPOK. (292)

Pacientët me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive pësojnë acarime intermitente. Frekuenca e acarimeve ndryshon ndërmjet pacientëve por “pacientet me acarime të shpeshta” duket të jenë një fenotip independent i sëmundjes. Me që acarimet e shpeshta janë të lidhur me rënien e funksionit të mushkërive me të shpejtë, një biomarkues i vlefshëm është i nevojshëm për të identifikuar pacientët e ndjeshëm, duke përcaktuar trajtimin rigoroz mjekësor dhe për të ndihmuar në rekrutimin selektiv në studimet klinike. Sipas George e bshp. Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine (PARC/CCL18) është një biomarkues i besueshëm i bazuar në studimet e mëparshme të sëmundjeve të tjera respiratore, duke e bërë atë të denjë për studime në SPOK. PARC është matur duke përdorur ELISA në mostrat e serumit nga 115 pacientë, duke përfshirë 44 serume çifte të marra në gjendje bazë dhe acarim (para trajtimit). PARC është vlerësuar me lidhje me frekuencën e acarimeve dhe markuesit e tjerë inflamatorë. Përqëndrimi i lartë PARC korreloi me acarimet më të shpeshta ($r=0,22$, $p=0,035$). PARC nuk korreloi me moshën, seksin, BMI, gravitetin e sëmundjes (FEV1), apo fumacionin në paketa/ vite (të gjithë $p > 0,05$). Në mënyrë domethënëse, përqëndrime më të ulta të PARC u gjetën në duhanpirësit aktual në krahasim me ish-duhanpirësit, 112 ng / ml vs 130 ng / ml, përkatësisht ($p=0,036$). (293)

PARC nuk ka ndryshuar nga gjendja bazë në acarim (131 ng / ml vs 125 ng / ml, $p=0.256$). PARC korreloi me CRP në gjendje bazë ($r=0.28$, $p=0.013$) dhe numërimin e eozinofileve të gjakut ($r=0.39$, $p=0.001$), pa korrelacion domethënës në acarim dhe nuk rezultoi korrelim me neutrofilet ose numrin total të leukociteve. (293) Këta autorë arritën në përfundimin se ka korrelacion në mes të përqëndrimit serik të PARC dhe frekuencës së acarimeve në pacientët me SPOK. Korrelacionet ndërmjet PARC, eozinofileve dhe CRP tregojnë se ky biomarkues mund të identifikojë një nëngrup të pacientëve me një profil të veçantë inflamator, duke sugjeruar opsionet specifike të trajtimit. (293)

Në studimin tonë rezultate sinjifikante të analizës korrelative të biomarkuesve të gjakut dhe elementeve leukocitare janë:

- CRP0 korrelohet pozitivisht me leukocitet**, leukocite 21**, neutrofilet**, NLR0* dhe negativisht me limfocitet**.
- CRP21 ka korrelacion negativ me limfocitet 21** dhe pozitiv me neutrofilet 21**, NLR21**.
- IL60 ka korrelacion pozitiv me leukocitet**, leukocite21**.
- IL6 21 ka korrelacion pozitiv me leukocitet pas 21 ditësh*, leukocitet**.
- PARC0 ka korrelacion pozitiv me leukocitet**.

Gjithashtu në analizën e korrelacioneve të pjesëshme rezultoi se me nivelin e CRP fillestar ka korrelacione sinjifikante (<0.05) me neutrofilet në sputum, makrofagët në sputum, leukocitet në gjak. IL6 ka korrelacion sinjifikant me makrofagët në sputum.

Në studimin e Thomson et al. pas ekzaminimit të fibrinogjenit, CRP, WBC dhe FEV1, pacientët janë ndjekur për 5 vjet, kohë gjatë së cilës kanë ndodhur 3.083 acarime (rreth 0.5 për pacient në vit). Vlerat e larta të cut off ishin 3 mg/L për CRP, leukocitozën 9000/mL dhe 14 mikromole/L për fibrinogjenin. (198) Individët me rritje të tre biomarkuesve në matjen e parë kishin katër herë më shumë gjasa të përjetojnë 2 ose më shumë acarime të SPOK brenda një viti se sa individët me profile të ngjashme të rrezikut (mosha, FEV1, anamneza e kalur për acarim, etj), por që kishin biomarkues normalë. Individët me 1 ose 2 biomarkues të rritur kishin rrezik të lartë, por më të vogël për acarimin të SPOK. (198)

Nivelet e CRP, fibrinogjenit dhe të leukociteve në individët me SPOK janë gjetur të jenë në mënyrë shumë sinjifikante statistikiqisht më të larta në pacientët me SPOK stabil krahasuar me grup kontrolli të shëndetshëm dhe u rritën më tej gjatë acarimit. Ky model ka mbështetur rolin e inflamacionit si një tregues i gravitetit të sëmundjes dhe një rol të mundshëm mbrojtës për markuesit e rritur të riparimit indor. Rezultatet, se nivelet e larta në të njëjtën kohë të CRP, fibrinogjenit dhe leukociteve janë të lidhur me një rritje të rrezikut të acarimeve të shpeshta në individët me SPOK stabil janë në përputhje me studime të tjera të mëparshme, duke treguar praninë e inflamacionit sistematik në pacientët me SPOK stabil. (294)

Gjatë pesë viteve, fuqia parashikuese e këtyre biomarkuesve ra, por individët me 3 nga 3 biomarkuesit pozitivë kishin ende 3 herë më shumë gjasa që të kenë acarim të SPOK se sa ato me biomarkues normalë. (198) Vlëra parashikuese e biomarkuesve të rritur për acarimin e SPOK ishte e pavarur nga pjesa tjetër e profilit të rrezikut (anamneza për acarim të mëparshëm dhe graviteti i SPOK). Individët me anamnezë SPOK të rëndë dhe acarime të shpeshta, por pa rritje të biomarkuesve, patën një shans 62% për të pasur një acarim tjetër të SPOK në 5 vjet, ndërkohë

që pothuajse të gjithë (98%) e atyre me 3 biomarkues të rritur patën një acarim të SPOK brenda 5 viteve. (198)

Kemoatraktantët më të fuqishëm të neutrofileve janë leukotriene B₄, interleukin-8 (IL-8), neutrofilik atraktanti-78 me prejardhje epiteliiale dhe faktori-alfa i nekrozës tumorale. (18, 94) Pacientët me acarime të shpeshta kanë nivele më të larta IL-8 në sputum në fazën stabilë në krahasim me pacientët me acarime të rralla, duke ilustruar rolin e rëndësishëm të neutrofileve kemoatraktante në patfiziologjinë e acarimeve të SPOK. Rekrutimi i neutrofileve është lehtësuar nga rritja e shprehjes së substancave të aderimit në sipërfaqen të neutrofileve në gjak, të cilat janë të induktuara nga stresi dhe shtimi gjatë acarimit të SPOK. (95) Leukotrienet janë gjithashtu kemoatraktante shumë të fuqishëm të qelizave inflamatore gjatë acarimit të SPOK. Jo vetëm leukotrienet B₄, por edhe leukotriene E₄ është i rritur gjatë acarimit dhe korrelojnë me PaO₂ dhe obstrukcionin bronkial në dekursin e acarimit. (19, 94)

Një nga funksionet kryesore të neutrofileve është roli i tyre anti-bakterial. Për të vrarë bakteret, neutrofilet degranulohen, çlirojnë mieloperoksidazë, një oxidant acid shumë reaktiv, i cili rritet gjatë acarimit të SPOK, si në sputum dhe në serum (18).

Acarimet e SPOK të shkaktuara nga infeksionet bakteriale kanë rritje të neutrofileve në sputum, shpesh shkaktojnë reagim sistematik inflamator: markues inflamatorë të tillë si sasia e neutrofileve në gjak, CRP, fibrinogjeni dhe IL-6 në serum janë të rritur gjatë acarimit. (96) Janë propozuar disa mekanizma për origjinën e rritjes së inflamacionit sistematik. Këto përfshijnë: 1) përhapjen e mediatorëve inflamatorë nga strukturat pulmonare; 2) reaksion inflamator në hipoksinë indore; 3) reaksion i induktuar nga produktet pro-inflamatorë lipopolisakaride bakteriale. (97)

Inflamacion sistematik mund të jetë i rëndësishëm në vazhdimin e acarimit, pasi pacientët me acarime të shpeshta të SPOK kanë një reduktim të vogël të markuesve sistematikë inflamatorë në rikuperimin e acarimit dhe mos rikuperimi i një acarimi është i lidhur me persistencën e rritjes së inflamacionit sistematik. Për më tepër, inflamacioni sistematik gjatë acarimit të SPOK mund të induktojë sëmundje shoqëruese kardiovaskulare, duke shkaktuar haemostasis dhe trombozë. Megjithatë, ende nuk është provuar një lidhje në mes të inflamacionit të rritur të shkaktuar nga infeksionet gjatë acarimit dhe rrezikut për sëmundje kardiovaskulare të zemrës. (99).

4.7 Vlerësim mbi ndërlidhjen e biomarkuesve, të stadiit të SPOK dhe elementeve qelizore në sputum e gjak në acarimin e SPOK

Sipas studimit tonë ka ndryshime sinjifikante të strukturës qelizore (të shprehur në %) në sputum në lidhje me stadin e acarimit akut të SPOK, si përsa i përket numrit të qelizave dhe neutrofileve.

Në sputum gjatë një acarimi rriten neutrofilet, limfocitet dhe eozinofilet. Për më tepër, gjatë acarimit rritet inflamacioni sistematik, gjë që vlerësohet nga rritja totale e leukociteve të gjakut të dhe neutrofileve dhe CRP dhe IL-6 në serum. Këto biomarkues janë rritur veçanërisht në rast të acarimit bakterial. Niveli në sputum i TNF- α gjatë acarimit është parashikues i mirë i infeksionit bakterial bronkial. (295) Rritja e neutrofileve në sputum u shoqërua me rritje të nivelit të LTB₄ dhe IL8, atraktante të neutrofileve dhe produktit MPO të degranulimit të neutrofileve. (295)

Gjithashtu konstatuam rritje të limfociteve në sputum gjatë acarimit (23, 90, 124). Limfocitet luajnë rol të rëndësishëm në patogjenezën e SPOK. Ato janë të lidhura me zhvillimin dhe progredimin e tij. Është konstatuar se duhanpirësit të cilët zhvillojnë SPOK kanë rritje të qelizave T CD8 + në bronket e mëdha në krahasim me duhanpirësit asimptomatik. (111) Gjithashtu ka një rritje në qelizat CD4 + në pacientët me SPOK, veçanërisht me progredimin e sëmundjes. (118) Kjo rritje e limfociteve ka qenë sugjeruar që të jetë shkaktuar nga stimulimi kronik imun nga patogjenet infektivë. (296) Jo vetëm qelizat T, por edhe qelizat B janë të rritura në SPOK stabil (119, 120). Infeksionet virale bronkiale kontribuojnë në këtë drejtim (121), por është sugjeruar gjithashtu origjina autoimune.

Është dokumentuar rritje e eozinofileve gjatë acarimit (90, 124, 126). Pranë rritjes së eozinofileve, ka rritje në sputum edhe rritje të ECP (proteina kationike eozinofilike). ECP është e lidhur me dëmtimin e indor dhe rimodelim indor në studimet in vitro. (110) Kjo mund të kontribuojë në korrelacionin e vërejtur në mes të frekuencës së acarimit dhe rënies në funksionin e mushkërive. (14) Megjithatë, jo të gjitha studimet e mëparshme kanë gjetur rritje të eozinofileve gjatë acarimit të SPOK. (192) Ky ndryshim për rritjen e eozinofileve mund të shpjegohet thjesht me një efekt terapeutik frenues në eozinofilet në sputum të steroideve të përdorura në këto studime. (297)

Gjithashtu të dhënat tona përkojnë me studime të tjera, ku rezultojnë rritje sistematike e inflamacionit të demonstruar nga rritja në gjak e numrit të leukociteve, neutrofileve, IL-6 dhe CRP gjatë acarimit. (22, 96, 295)

Inflamacioni neutrofilik i pranishëm në sëmundjen në gjendje stabil nuk reagon në mënyrë konsistente ndaj kortikosteroideve inhalator (298), nuk rezultojnë ndonjë terapi për të parandaluar progredimin e sëmundjes dhe për të përmirësuar vdekshmërinë. (158)

Sëmundja është heterogjene dhe reagimi ndaj trajtimeve të përgjithshme në kohortet gjenerike të pacientëve me SPOK është i kufizuar. (227) Mundet që pacientët duhet të stratifikohen në fenotipe të përcaktuara për të fituar dobitë maksimale nga terapitë e reja.

Inflamacioni pulmonar është menduar të jetë themelor për zhvillimin dhe progredimin e SPOK, me të dhëna mbështetëse in vivo dhe in vitro për rolin e neutrofileve në patofiziologjinë e tij. (299)

Inflamacioni neutrofilik korrelohet me gravitetin e sëmundjes (300, 301) dhe është i rritur në fenotipin e sëmundjes që lidhet me rezultate më të këqija, të tilla si bronkiti kronik dhe pacientët me acarime të shpeshta. (302) Mediatorët inflamatorë janë përdorur në studime të kufizuara, p.sh. antikorpet kundër interleukin (IL) -8 (303) dhe antagonistët e molekulave të vogla të Leukotriene B4 (LTB4). (304) Megjithatë, interpretimi i tyre është penguar si pasoje e grupeve të vogla të pacientëve, të definuara dobët dhe të indikatorëve të pa përshtatshëm klinikë.

Studimet e mëparshme kanë përshkruar varibilitetin e mediatorëve inflamatorë në sputumin spontan në pacientët stabil me SPOK të zakonshëm dhe bronkit kronik dhe hulumtuan efektet e marrjes së mostrave të shumta për reduktimin e variabilitetit. (305) Në gjendjen stabil ka variabilitet sinjifikant nga dita në ditë në përqendrimit të mediatorëve inflamatorë, si intra individual ashtu dhe ndërmjet pacienteve. Kjo ndryshueshmëri intra-individuale mund të reduktohet duke përdorur mesataren e përditshme vijuese. (305) Sputumi spontan është veçanërisht i përshtatshëm për mbledhjen e mostrave seriale, pasi reflektohet inflamacioni bronkial, nuk ka pasoja inflamatorë dhe është i pranueshëm për shumicën e pacientëve (në kontrast me sputumin e indukuar dhe lavazhin bronkoalveolar). (306)

Nuk është provuar direkt nëse rënia e eozinofileve e induktuar nga steroidet ka dobi klinike. Megjithatë, rënia e interleukin-5 alfa receptor solubile në fazën e rezolucionit të acarimit të shkaktuar nga viruset ka korreluar me rritjen e FEV1, duke sugjeruar se mund të ekzistojë një marrëdhënie e tillë. (109) Jo vetëm eozinofilet, por edhe produktet e tyre të tilla si proteina eozinofilike kationike, janë rritur në sputum dhe në serum gjatë acarimit të SPOK. (90, 222) Proteina kationike eozinofilike ndër efektet e tjera shkakton dëmtimin e indeve dhe rimodelimin e indeve në studimet in vitro. (110) Kjo mund të shpjegojë të paktën një pjesë të lidhjes në mes të frekuencës së acarimit dhe rënies së tepërt në funksionin e mushkërive. (14)

Në 100 pacientë me diagnozë të acarimit të SPOK u është përcaktuar gjaku komplet, CRP dhe eritrosedimenti brenda 2 orëve të pranimit në spital. Tre muaj pas acarimit, janë bërë të njëjtat ekzaminime në pacientët në gjendje stabil të SPOK. Në grupin e kontrollit u përfshinë 80 subjekte të shëndetshëm. (251) Raporti neutrofile/limfocite (NLR) dhe markuesit e tjerë inflamatorë, të tillë si leukocitet, CRP dhe ESR kanë rezultuar të rritur në mënyrë të konsiderueshme në SPOK të acaruar në krahasim me SPOK stabil dhe grupit të kontrollit. Kishte korrelacion sinjifikant të NLR me CRP ($r = 0.415$, $P < 0.001$), WBC ($r = 0.304$, $P = 0.002$) dhe ESR ($r = 0.275$, $P = 0.035$). Për cut off të NLR prej 3.29, sensibiliteti për zbulimin e acarimit të SPOK ishte 80.8% dhe specificiteti 77.7% (AUC 0,894, $P = 0.001$). Disa pacientë të paraqitur me acarim akut të SPOK dhe CRP, leukocite ose ESR në nivel më të ulët se vlera optimale e cut-off, kanë patur vlera të larta NLR. (251) Dhe në studimin tonë rezultoi rritje të këtyre treguesve në analizat fillestare të acarimit dhe rënie në periudhën e rikuperimit pas 21 ditësh.

NLR i lartë mund të përdoret si markues i ngjashëm me CRP, leukocitet dhe ESR, në përcaktimin e rritjes së inflamacionit në acarim të SPOK. NLR mund të jetë i dobishëm për zbulimin e hershëm të acarimit akut potencial në pacientët me SPOK, të cilët kanë nivele normale të markuesve tradicionale. (251)

Nga rezultatet e analizës së gjakut komplet në pacientët me acarim të SPOK të stadi III dhe IV, vihen re ndryshime sinjifikante të numrit të leukociteve, ndërsa në strukturën qelizore (të shprehur në %) ka ndryshime sinjifikante ndërmjet të dy stadeve në limfocitet. Në krahasimin midis dy grupeve të gravitetit të sëmundjes me grupimet sipas strukturës qelizore rezultojnë ndryshime sinjifikante. Në se krahasohet intensiteti inflamacionit (sipas grupimit të vlerave të CRP) fillestar dhe pas 21 ditësh në stadin III dhe IV të SPOK të acaruar, rezultoi se inflamacioni ka qenë më i shprehur në stadin IV në të dy periudhat.

Page (307) përshkroi një studim në lidhje me biomarkuesit më të rëndësishëm për SPOK, sidomos ata të lidhur me dëmtimin e funksionit të mushkërive dhe gravitetin e sëmundjes. Ky studim ka rishikuar 54 variabla klinike të përshkruara në 652 studime klinike, që përfshinin 146.255 subjekte me SPOK dhe të botuar ndërmjet viteve 1978 dhe 2003. Në këtë meta-analizë, disa variabla të tilla si niveli i oksigjenit dhe FEV1 kanë rezultuar me korrelacion të fortë me gravitetin e SPOK. Rezultoi një korrelacion më pak domethënës me biomarkues të tjerë, të tilla si proteina C-reaktive (CRP) dhe tumor necrosis factor (TNF)-alpha {faktor i nekrozës tumorale alfa (TNF)-alfa}. (307)

Studimi i de Torres e bshp. (55) është i rëndësishëm për disa arsye. Së pari, sugjeron se megjithëse nivelet e CRP të raportuar në studime të gjëra korrelojnë ngushtësisht me

morbiditetin dhe mortalitetin, nuk duket të jetë biomarkues i mirë në SPOK për shkak të mungesës së specificitetit në lidhje me rezultatet përfundimtare të SPOK. Kjo nuk është surprizë duke ditur se CRP sintetizohet kryesisht nga hepatocitet (dhe jo nga pulmoni) dhe si i tillë është biomarkues i përgjithshëm (dhe jo specifik për pulmonin) i inflamacionit sistemik. (54) Për më tepër, nivelet plazmatike të CRP ndikohen nga faktorë jo pulmonarë të personit, përfshirë moshën, seksin, medikamente, sëmundje shoqëruese, gjë që kufizon aplikimin klinik në pacientët me SPOK. Së dyti, në pacientët me sëmundje të stadit të moderuar në të rëndë, parametrat fiziologjik të tillë si FEV₁ dhe raporti kapacitet inspirator/kapacitet total pulmonar qëndrojnë akoma metodat më të fuqishme në stratifikimin e riskut në pacientët me SPOK. (308)

Në krahasimin e vlerave të IL6 fillestare dhe pas 21 ditësh në stadin III dhe IV të SPOK të acaruar, rezulton se nivele më të larta kanë qenë në stadin IV në të dy periudhat, por diferenca është më e shprehur në matjen pas 21 ditësh. Sipas stadeve të SPOK vlerat e PARC fillestare janë më të rritura në stadin IV, më evidente për cut off 60. Në lidhje me vlerat e CRP fillestar në kufij normal nuk ka asnjë rast në kategorinë D4 dhe vlera më të larta të nivelit nga 40 gjer mbi 200 mg/l janë në lidhje me kategoritë D3 dhe D4. Në rezultatet e ekzaminimeve pas 21 ditësh vihet re se rastet grumbullohen në nivelet e CRP nën 40 mg/l.

Në studimin e Thomsen e bshp. individët me SPOK më pak të rënde (GOLD 1-2 ose GOLD A-B) përbënin më shumë se 90% të kohortit dhe përjetuan shumë pak acarime. Vetëm rreth 1 në 7 individë me SPOK të lehtë / të moderuar dhe 3 biomarkuesit të rritur kanë patur një acarim në 5 vjet, krahasuar me rreth një në 10 të atyre me 0 nga 3 biomarkues të rritur. (198)

Grupet me "rrezik të lartë" për acarim të sëmundjes kronike obstruktive të mushkërive (SPOK) sipas propozimit të Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (dmth grupet C dhe D) (309) përfshijnë: pacientët me FEV₁ < 50% të teorikut dhe <2 acarime në vit (nëngrupe C1 dhe D1); pacientët me ≥ 2 acarime në vit dhe FEV₁ ≥ 50 të % teorikut (nëngrupet C2 dhe D2); dhe pacientët me FEV₁ < 50% teorikut së bashku me ≥ 2 acarime në vit (nëngrupet C3 dhe D3). (310, 311, 312, 313) Autorët hipotezojnë se këto nëngrupe me rrezik të lartë ndryshojnë në karakteristikat e tjera klinike, funksionale dhe biologjike dhe janë të lidhur me rezultate të ndryshme afatgjata. Ata kanë hulumtuar këtë hipotezë në ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints). (309, 312)

Duke pasur parasysh se në vitin 2013, GOLD përfshiu një kriter të ri për riskun e lartë (> 1 shtrim në spital për shkak të SPOK në vitin e kaluar), është studiuar se si ky kriter i ri ka ndikuar në rezultatet e diskutuara më lart. Ka shkaktuar që 53 pacientë (2,5%) të ndryshojnë nga grup me rrezik të ulët në të lartë. (309)

Frekuenca e acarimeve të moderuara në të rënda gjatë follow-up ishte më e lartë në ata pacientë me anamnezë të acarimit të mëparshëm (nëngrupe C2/C3 dhe D2/D3). Koha për hospitalizimin e parë ka qenë në mënyrë të konsiderueshme më e gjatë në nëngrupet C3 dhe D3, por të ngjashme mes nëngrupeve C1/C2 dhe D1/D2. Mortaliteti total gjatë observimit ishte i ndryshëm në nëngrupin C (më i lartë në C3 (14%), i ndërmjetshëm në C1(9%) dhe mungon (0%) në C2), por të ngjashëm në nëngrupe D (D1 14%, D2 11% dhe D3 14%). Së fundi, shkalla e rënies FEV₁ dhe incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare apo kancerit gjatë periudhës së observimit nuk kishin

ndryshime në nëngrupet C dhe D. Në të dy grupet GOLD C dhe D, mosha, FEV1% e teorikut, 6MWD dhe BMI, graviteti i obstrukcionit, dispnea, indeksi i kapacitetit ushtrimor (BODE) janë të lidhur në mënyrë të konsiderueshme me vdekshmërinë. Faktorë të ngjashëm, plus anamneza për acarime të mëparshme, ishin të lidhura në mënyrë të konsiderueshme me hospitalizimet në të dy grupet. (314)

Këto rezultate përbëjnë një nga të dhënat më të detajuara të informacionit mbi karakteristikat dhe korrelacionet në lidhje me rezultatet klinike përkatëse të nëngrupeve GOLD C dhe D në dispozicion deri më sot. (310) Përveç dallimeve të pritshme në FEV1 dhe frekuencën e acarimeve në këto nëngrupe të ndryshme, vihet re se shumica e variablave ishin të ngjashme në të gjithë grupet. Megjithatë, një përjashtim i dukshëm ishte se nëngrupet C2 dhe D2 kishin një prevalencë më të lartë të femrave, gjithashtu e vënë në dukje nga studimet e mëparshme (311), dhe një gravitet më të ulët të emfizemës.

Rezultatet konfirmuan observimet e mëparshme se vetëm FEV1 < 50% e teorikut (nëngrupe C1, D1) ishte arsyeja më e shpeshtë (~ 75% e pacientëve) për ti klasifikuar ata si Grupi C ose D. (310, 311, 312) Kjo mund të ketë pasoja terapeutike, që disa pacientë të nëngrupit C1 dhe D1 mund të përfitojnë, kryesisht, nga terapia bronkodilatatore, ndërsa nëngrupet C2/C3 dhe D2/D3 ka të ngjarë të përfitojnë më shumë nga shtimi i terapisë anti-inflamatore për të zvogëluar riskun e acarimit në të ardhmen. (315)

Mund të pritet që acarimet janë më të shpeshta në këto nëngrupe të përcaktuara si me risk të lartë të acarimit, ekskluzivisht (nëngrupe C2 dhe D2) ose pjesërisht (nëngrupe C3 dhe D3), me anamnezën e tyre të mëparshme të acarimeve të shpeshta, por parashikuesi më i fuqishëm i acarimit të ardhshëm është frekuenca e mëparshme e acarimit. (316) Në fakt, Lange et al. (311) raportuan të dhëna të ngjashme. Po ashtu, që koha e hospitalizimit ka qenë dukshëm më e shkurtër në nëngrupet C3 dhe D3, por e ngjashme në nëngrupet C1 / C2 dhe D1 / C2, ka gjasa të reflektojë bashkëpunimin e qënies së dy faktorëve të njohur të riskut të hospitalizimit (p.sh. obstrukcioni bronkial i rëndë dhe acarimet e shpeshta). (317) Në të kundërt, është me interes që shkaku total i vdekshmërisë ishte më i lartë në C3, i ndërmjetshëm në C1 dhe nul në C2, ndërsa ishte i ngjashëm në D1, D2 dhe D3. Dallimet në mes të nëngrupeve C dhe D ndoshta reflektojnë një sëmundje më të rëndë në këtë të fundit. Nga ana tjetër, vdekshmëria zero gjatë observimit në nëngrupin e pacientëve C2 është ndoshta klinikisht relevante, edhe pse kjo mund të jetë për shkak të madhësisë së vogël të mostrës së këtij nëngrupi. Gjithashtu me interes ishte vëzhgimi që shkalla e acarimit gjatë ndjekjes nuk ishte e ndryshme në nëngrupe C1 kundrejt D1, C2 kundrejt D2 ose C3 kundrejt D3. Së fundi, në tërësinë e grupeve C dhe D, rënia e FEV1 dhe incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare apo kancerit gjatë periudhës së ndjekjes ishte i ngjashëm në të gjithë nëngrupet. (314) Meritojnë koment disa kufizime të mundshme të këtij studimi. Së pari, pacientët në studimin ECLIPSE u trajtuan sipas mjekut të tyre lokal, kështu që këto vëzhgime nuk janë përfaqësues të popullsisë native të SPOK. Gjithashtu, ka pasur dallime të trajtimit ndërmjet grupeve dhe këto mund të kenë ndikuar në treguesit e rezultateve. Së fundi, shumica e pacientëve në studim ECLIPSE janë rekrutuar nga qendrat referuese, kështu që rezultatet mund të mos pasqyrojnë SPOK në popullatën e përgjithshme. (314) Në përmbledhje, këto rezultate japin informacion të gjërë për të përvijuar më mirë heterogjenitetin, nëngrupet, të cilat mund të

jenë relevante për hartimin e hulumtimit të ri, që synon optimizimin e trajtimit në këta pacientë me risk të lartë të SPOK. (314)

Ndryshimet inflamatore që ndodhin në mushkëri gjatë acarimit mund të shoqërohen me episode shoqëruese sistemike. Biomarkuesit plazmatike të inflamacionit, edhe pse jo të dobishëm në parashikimin / përcaktimin e gravitetit klinik të rëndimit, kanë rezultuar të rritur gjatë këtyre episodeve. (40) Në veçanti, C - reaktive proteina (CRP) serike, në rastin e keqësimit të simptomave, është markues potencial për konfirmimin e acarimit të SPOK dhe rrjedhimisht i dobishëm në zgjedhjen e menaxhimit terapeutik. Gjithashtu, pacientët me acarime të shpeshta, që kanë rritje më të shpejtë të fibrinogjenit plazmatik (318) dhe të rritje të nivelit të CRP dhe fibrinogjenit plazmatik, janë të njohur që janë të lidhur me rrezik të lartë për sëmundshmërinë kardiovaskulare. Këto të dhëna mbështesin teorinë e propozuar kohët e fundit se inflamacioni sistematik i pranishëm në pacientët me SPOK është i lidhur me efekte kardiovaskulare dhe sistemike. (319) Rritja e këtij inflamacioni sistematik gjatë acarimit mund të përkeqësojë këto sëmundje ekstrapulmonare, duke shkaktuar manifestime të rëndësishme klinike kronike dhe akute.

Në studimin tonë në ekzaminimin fillestar të IL6 në acarim vërehet se rastet me nivel >7 pg/ml grupohen në kategoritë D3 dhe D4, ndërsa në ekzaminimin pas 21 ditësh vihet re rënie e frekuencës së niveleve >7 pg/ml. Sipas rezultateve të ekzaminimeve të PARC në matjen fillestare të acarimit në vlera >30 ng/ml janë 91.1% e rasteve, ndërsa në vlera >60 ng/ml janë 66.1 % e rasteve. Në ekzaminimin pas 21 ditësh të PARC rezulton se vlerat >30 ng/ml janë në 71.4% të rasteve, ndërsa në vlera >60 ng/ml janë 37.5 % e rasteve. Numri më i madh i rasteve si në vlerën >30 ng/ml, po ashtu dhe për vlerat >60 ng/ml, janë në kategoritë D3 dhe D4. Në matjet e PARC pas 21 ditësh, sidomos në vlerën e cut off 60ng/ml, vihet re kalim i vlerave ndën këtë shifër.

Bircan dhe bshp. analizuan në mënyrë retrospektive të dhënat mjekësore të pacientëve me AECOPD. Ata janë kategorizuar në bazë të natyrës së sputumit si mukoide ose purulente dhe për tabllonë radiografike të toraksit si me pneumoni ose pa pneumoni. Janë përfshirë gjithashtu në studim pacientë me SPOK stabël dhe një grup asimptomatik fumatorësh. Mesatarja e niveleve CRP dhe numrit të leukociteve rezultoi për SPOK me pneumoni: 108.1 ± 61.8 mg / l dhe $13.7 \pm 6.8 \times 10^9$ / l; SPOK acaruar: 36.8 ± 43.9 mg / l dhe $11.4 \pm 4.8 \times 10^9$ / l; SPOK stabël: 3.9 ± 1.4 mg / l dhe $7.9 \pm 1.9 \times 10^9$ / l; grupi i kontrollit: 2.1 ± 0.9 mg / l dhe $7.7 \pm 1.1 \times 10^9$ / l. Niveli i CRP mesatar i SPOK të acaruar ishte statistikisht i ndryshëm nga ai i SPOK me pneumoni dhe SPOK stabël (respektivisht, $p = 0,0001$, $p = 0,002$). Sensibiliteti dhe specificiteti i CRP për të përcaktuar acarimin akut ishin respektivisht 72.5 dhe 100%. Në pacientët me acarim të SPOK, 25 kishin sputum purulent dhe nivel mesatar të CRP 46.4 ± 48.6 mg / l, që është dukshëm më i lartë se niveli i CRP (28.0 ± 44.5 mg / l) në 18 pacientë me sputum mukoid ($p = 0.015$). Në nëngrupin me sputum mukoid, pacientët me leukocitozë kishin nivele shumë më të larta të CRP se sa pacientët pa leukocitozë ($p = 0.034$). Vlera e CRP serike e lartë mund të tregojë rëndim infektiv në pacientët SPOK dhe ajo lidhet me purulencë të sputumit dhe rritje të numrit të leukociteve në gjak. (320)

Dahl dhe bshp. kryen një studim kohort me një mesatare observimi prej 8 vitesh të 1,302 personave me obstrukcion bronkial. Janë matur CRP serike bazale dhe janë regjistruar si rezultate shtrimet në spital për shkak të SPOK dhe vdekjet. Gjatë ndjekjes, 185 (14%) persona u

shtruan në spital për shkak të SPOK dhe 83 (6%), vdiqën me shkak SPOK. Ka rezultuar se në individë me CRP bazale > 3 mg / L kundrejt $< ose = 3$ mg / L, rastet e shtrimit dhe vdekjes nga SPOK kanë qenë më të rritura ($p < 0.001$). Pas përshtatjes për gjininë, moshën, FEV (1) % të teorikut, konsumit të duhanit dhe sëmundjeve ishemike të zemrës, rreziku për hospitalizim dhe vdekje për shkak të COPD janë rritur në 1.4 (interval besueshmërie prej 95%, 1.0-2.0) dhe 2.2 (1.2 -3.9) në individët me CRP bazale > 3 mg / l kundrejt $< ose = 3$ mg / L. Rrishti 10-vjeçar për hospitalizim dhe vdekje në individët SPOK me CRP mbi 3 mg / l ishin respektivisht 54 dhe 57%. CRP është një parashikues i fortë dhe i pavarur i prognozes në individët SPOK. (254)

Janë studiuar tridhjetë pacientë të shtruar me acarim të SPOK të tipit I të Antonisen. Nivelet e CRP dhe IL-6 reduktohen në ditën e 3-të ($p < 0.05$). Fibrinogjeni dhe numri i leukociteve në gjak reduktohen vetëm ditën e 40-të. Gjatë shërimit të acarimit të SPOK inflamacioni sistemik nuk korrelohet me ndryshimet klinike dhe funksionale. (321)

Sipas një punimi, pas terapisë 7 ditëshe, pikëzimi CAT dhe SGRQ, shkalla e mMRC, si dhe përqëndrimet e CRP dhe të fibrinogjenit të gjithë pësuan rënie sinjifikante ($P < 0.001$). Ndërkohë, FEV1% të teorikut pati përmirësim sinjifikant ($P < 0.001$). Rezultatet CAT korrelohen në mënyrë sinjifikante me përqëndrimet e CRP dhe fibrinogjenit, rezultatet SGRQ, FEV1% teorikut dhe shkallën e mMRC ($P < 0.05$). Ndryshimi në rezultatit CAT korreloi pozitivisht me ndryshimin e CRP ($r = 0,286$, $P < 0,05$), rezultatit SGRQ ($r = 0,725$, $P < 0.001$) dhe shkallën e mMRC ($r = 0,593$, $P < 0.001$), por jo me fibrinogjenin ($r = 0,137$, $P > 0.05$) ose FEV1% teorikut ($r = -0,101$, $P > 0.05$). Nuk pati korrelacion në mes të ndryshimeve të rezultatit SGRQ dhe CRP dhe fibrinogjenit ($P > 0.05$). (322) Autorët arritën në përfundimin se CAT është i lidhur me ndryshimet e inflamacionit sistemik që pason acarimin e SPOK. Për më tepër, CAT ndikohet nga trajtimi, në mënyrë të ngjashme si SGRQ, shkalla e mMRC dhe funksioni i mushkërive. Prandaj, CAT është një instrument potencialisht i dobishëm për të vlerësuar efikasitetin e trajtimeve të acarimit të SPOK. (322)

Sipas një punimi, përqëndrimet e CRP dhe fibrinogjenit nuk janë ndikuar nga frekuenca e acarimit, komorbiditetet apo fumacioni ($P > 0.05$). Ndryshimi mesatar në rezultatit CAT (-10.36 ± 5.03 njësi) pas acarimit korreloi në mënyrë sinjifikante me ndryshim në CRP ($r = 0.286$, $P < 0.05$), por jo të fibrinogjenit ($r = 0,137$, $P > 0.05$). Korrelacione pozitive janë gjetur në mes të shkallës së mMRC dhe nivelet e CRP (acarim: $r = 0.256$, $P < 0,05$, pas 7 ditë mjekim: $r = 0,289$, $P = 0.01$) dhe fibrinogjenit (acarim: $r = 0.296$, $p < 0,01$, pas 7 ditë mjekim: $r = 0,246$, $P < 0.05$). Ndryshimi mesatar i CRP (1.04 ± 0.79 mg / L) korrelohet pozitivisht me atë të fibrinogjenit (0.12 ± 0.38 g / L, $r = 0.485$, $P < 0.001$). (322)

Shumica e pacientëve kishin përqëndrime më të larta të CRP dhe fibrinogjenit në acarim, ndoshta shkaktuar nga infeksionet bakteriale dhe/ose virale. (323, 324) Me rikuperimin simptomatik, si CRP dhe fibrinogjeni kanë reduktim sinjifikant, që korrespondon me rënjen e inflamacionit sistemik, duke reflektuar një trajtim efektiv. Rezultatet tregojnë për korrelacion të moderuar, por sinjifikant ($r = 0,262$ gjer 0,409) në mes të niveleve të CRP dhe fibrinogjenit dhe rezultateve të CAT, SGRQ dhe mMRC, gjë që është llogjike me që si simptomat klinike dhe gjendja e dobët shëndetësore në pacientët SPOK janë shkaktuar nga një shumicë faktorësh, duke përfshirë inflamacion sistemik. (309)

Në studimin tonë rezultojnë korrelacione sinjifikante të niveleve të CRP0 me IL6 fillestar, IL6 pas 21 ditësh, leukocitet fillestare, leukocitet pas 21 ditësh, neutrofilet fillestare, PARC fillestar, NLR fillestar dhe negativisht me limfocitet fillestare. CRP pas 21 ditësh ka korrelacion negativ me limfocitet pas 21 ditësh dhe pozitiv me neutrofilet pas 21 ditësh, NLR pas 21 ditësh, PARC pas 21 ditësh. IL6 ka korrelacion pozitiv me CRP fillestar, IL6 pas 21 ditësh, leukocitet fillestare, leukocitet pas 21 ditësh, PARC fillestar. IL6 pas 21 ditësh ka korrelacion pozitiv me CRP fillestar, IL6 fillestar, leukocitet pas 21 ditësh, leukocitet fillestar. PARC fillestar ka korrelacion pozitiv me CRP fillestar, IL6 fillestar, leukocitet fillestare, PARC pas 21 ditësh. PARC pas 21 ditësh ka korrelacion pozitiv me CRP pas 21 ditësh dhe PARC fillestar.

Sipas të dhënave të analizës korrelacioneve të pjeshme me parametrat klinike rezultojnë se CRP fillestar korrelohet në mënyrë sinjifikante me stadin SPOK, purulencën në sputum, sasinë e duhanit të përdorur, nëntipin e acarimit dhe kohën e rikuperimit. IL6 fillestare ka korrelacion sinjifikant me stadin e SPOK. PARC rezultojnë në korrelacion sinjifikant me moshën, purulencën, stadin e SPOK, kohën e përdorimit të duhanit, llojin e sputumit, nëntipin e acarimit dhe kohën e rikuperimit.

Agusti e bshp. sugjeroi një fenotip të ri të SPOK, që karakterizohet nga inflamacion sistemik persistent, bazuar në pesë biomarkues klasike inflamatorë në gjak, dmth CRP, IL-6, IL-8, fibrinogjeni dhe TNF- α . (325). Ata identifikuan një rrezik të rritur të mortalitetit të përgjithshëm të lidhur me këtë fenotip, duke theksuar rolin e biomarkuesve të SPOK në praktikën klinike. Grupet me "rrezik të lartë" për acarim të sëmundjes kronike obstruktive të mushkërive (SPOK) sipas propozimit të Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (dmth grupet C dhe D) (309) përfshijnë: pacientët me FEV1 < 50% të teorikut dhe < 2 acarime në vit (nëngrupe C1 dhe D1); pacientët me ≥ 2 acarime në vit dhe FEV1 ≥ 50 të % teorikut (nëngrupet C2 dhe D2); dhe pacientët me FEV1 < 50% teorikut së bashku me ≥ 2 acarime në vit (nëngrupet C3 dhe D3). (310, 311, 312, 313)

Hipotezohet se këto nëngrupe me rrezik të lartë ndryshojnë në karakteristikat e tjera klinike, funksionale dhe biologjike dhe janë të lidhur me rezultate të ndryshme afatgjata. Frekuenca e acarimeve të moderuara në të rënda gjatë follow-up ishte më e lartë në ata pacientë me anamnezë të acarimit të mëparshëm (nëngrupe C2/C3 dhe D2/D3). Koha në hospitalizimin e parë ka qenë në mënyrë të konsiderueshme më e gjatë në nëngrupet C3 dhe D3, por e ngjashme mes nëngrupeve C1/C2 dhe D1/D2. Mortaliteti total gjatë periudhës së ndjekjes ishte i ndryshëm në nëngrupin C (më i lartë në C3 (14%), i ndërmjetshëm në C1 (9%) dhe mungon (0%) në C2, por i ngjajshëm në nëngrupe D (D1 14%, D2 11% dhe D3 14%). Së fundi, shkalla e rënies FEV1 dhe incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare apo kancerit gjatë periudhës së observimit nuk ishin të ndryshme në nëngrupet C dhe D. Në të dy grupet GOLD C dhe D, moshë, FEV1% e teorikut, 6MWD dhe BMI, graviteti i obstruksionit, dispnea, indeksi i kapacitetit ushtrimor (BODE) janë të lidhur në mënyrë të konsiderueshme me vdekshmërinë. Faktorë të ngjashëm, plus anamneza për acarime të mëparshme, ishin të lidhura në mënyrë të konsiderueshme me hospitalizimet në të dy grupet. Këto rezultate përbëjnë një nga të dhënat më të detajuara të informacionit mbi karakteristikat dhe korelacionet në lidhje me rezultatet klinike përkatëse të nëngrupeve GOLD C dhe D në dispozicion deri më sot. (310, 311) Përveç dallimeve të pritshme në FEV1 dhe

frekuencën e acarimeve në këto nëngrupe të ndryshme, vihet re se shumica e variablave ishin të ngjashme në të gjithë grupet. Megjithatë, një përjashtim i dukshëm ishte se nëngrupet C2 dhe D2 kishin një prevalencë më të lartë të femrave (gjithashtu e vënë në dukje nga studimet e mëparshme (311, 316) dhe një gravitet më të ulët të emfizemës. Vetëm FEV1 < 50% e teorikut (nëngrupe C1, D1) ishte arsyeja më e shpeshtë ($\approx 75\%$ e pacientëve) për ti klasifikuar ata si Grupi C ose D. (310, 311, 312) Kjo mund të ketë pasoja terapeutike, që disa pacientë të nëngrupit C1 dhe D1 mund të përfitojnë, kryesisht, nga terapia bronkodilatatore, ndërsa nëngrupet C2/C3 dhe D2/D3 ka të ngjarë të përfitojnë më shumë nga shtimi i terapisë anti-inflamatore për të zvogëluar riskun e acarimit në të ardhmen. (315)

Mund të pritet që acarimet të jenë më të shpeshta në këto nëngrupe të përcaktuara si me risk të lartë të acarimit, ekskluzivisht (nëngrupe C2 dhe D2) ose pjesërisht (nëngrupe C3 dhe D3), me anamnezën e tyre të mëparshme të acarimeve të shpeshta, por parashikuesi më i fuqishëm i acarimit të ardhshëm është frekuenca e mëparshme e acarimit (316) Në fakt, Lange et al. (311) raportuan të dhëna të ngjashme. Po ashtu, që koha e hospitalizimit ka qenë dukshëm më e shkurtër në nëngrupet C3 dhe D3, por e ngjashme në nëngrupet C1 / C2 dhe D1 / C2, ka gjasa të reflektojë bashkëpunimin e qënjes së dy faktorëve të njohur të riskut të hospitalizimit (p.sh. obstruksioni bronkial i rëndë dhe acarimet e shpeshta). (317) Në të kundërt, është me interes që shkaku total i vdekshmërisë ishte më i lartë në C3, e ndërmjetshëm në C1 dhe zero në C2, ndërsa ishte i ngjashëm në D1, D2 dhe D3. Dallimet në mes të nëngrupeve C dhe D ndoshta reflektojnë një sëmundje më të rëndë në këtë të fundit. Nga ana tjetër, vdekshmëria zero gjatë observimit në nëngrupin e pacientëve C2 është ndoshta klinikisht relevante, edhe pse kjo mund të jetë për shkak të madhësisë së vogël të mostrës të këtij nëngrupi. Gjithashtu me interes ishte vëzhgimi që shkalla e acarimit gjatë ndjekjes nuk ishte e ndryshme në nëngrupe C1 kundrejt D1, C2 kundrejt D2 ose C3 kundrejt D3, në variante me normën e shtrimit dhe vdekshmërisë (me përjashtim të nëngrupit C3 kundrejt nëngrupit D3). Rënia e FEV1 dhe incidenca e ngjarjeve kardiovaskulare apo kancerit gjatë periudhës së observimit ishte i ngjashëm në të gjithë nëngrupet.

Man et al. (326) ngrejnë hipotezën, që raporti fibronektin/ proteines C-reaktive (CRP) është një parameter më i përshtatshëm se çdo biomarkues i veçantë në vlerësimin e prognozës së SPOK. Kjo mund të ndodhë ose nëpërmjet nivelit më të lartë të fibronektinës (riparim më i theksuar) ose CRP më e ulët (inflamacion më i pakët).

Kërkimi i biomarkueve të SPOK është një garë dhe janë përcaktuar disa nga rregullat për vlerësimin dhe përdorimin e rezultateve aktuale dhe të ardhshme dhe markuesve. Studimi i Man et al. (326) inkurajon në zgjidhjen e kontradiksioneve përse i përket në se inflamacioni dhe riparimi janë miq apo armiq. (327)

Ekzaminimi i ndryshimeve në inflamacionin gjatë acarimit mund të konsiderohet studim akademik, që ofron njohuri në mekanizmat themelore të sëmundjes, por me përdorim të pakët në praktikën klinike. Megjithatë, në qoftë se ndryshimet në inflamacionin informojnë mbi parametrat klinike, të tilla si etiologjia e acarimit ose graviteti, atëherë kur një fenomen i tillë matet dhe të vlerësohet objektivist, plotëson përkufizimin e "biomarkuesit" (328) dhe konsiderohet me rëndësi praktike. Shkaku i inflamacionit sistematik në acarime të SPOK mbetet i paqartë, por ka shumë të ngjarë që përfaqëson "shpërthimin" në rrugët bronkiale dhe ka një korrelacion direkt midis markuesve inflamatorë bronkial dhe të kompartimenteve sistematike. (96)

Sipas Hurst (329) një numër i madh studimesh kanë raportuar për ndryshime në markuesit inflamatorë bronkial dhe sistematikë gjatë acarimit. Ka të dhëna të ndryshme në rezultate të studimeve të ndryshme. Kjo ka gjasa që pasqyron realitetin se SPOK që është një sëmundje heterogjene dhe që acarimet janë episode heterogjene, duke filluar nga një rritje të simptomave gjër në episode të rrezikshme për jetën të insuficiencës respiratore. Megjithatë, shumë studime janë të dizajnuar dobët dhe kjo pa dyshim kontribuon në rezultatet kontradiktore të vëzhguara. Rekomandohet që studimi ideal mund të përfshijë disa nga karakteristikat e mëposhtme :

- Diagnozë të konfirmuar të SPOK.
- Të ekzaminohen mostra në gjendje të sigurtë stabël të SPOK:
 - mostrat në gjendje stabël, para acarimit nga të njëjtët pacientë,
 - mbledhje dhe përpunimi i standardizuar i mostrave,
 - përjashtim i rasteve me acarim të konfirmuar.
- Mostrat e acarimit duhen marrë para se të fillohet mjekimi shtesë:
 - protokoll trajtimi i standardizuar,
 - mostrat të merren në periudha kohe të shumta gjatë rikuperimit të acarimit.
- Përpunim adekuat statistikor dhe teknika për të shmangur gabime të tipit I dhe tipit II.

Gjithashtu, në një vlerësim të studimeve Hurst (329) arrin në disa përfundime të rëndësishme. Së pari, acarimi i SPOK është i lidhur me modulimin e një shumëllojshmërie të markuesve inflamatorë, të cilët në përgjithësi kthehen drejt përqendrimeve stabël me trajtimin dhe shërimin. Megjithatë, rezultatet e studimeve janë diskordante dhe shumë studime janë të vogla, me fuqi të ulët statistikore. Prandaj, studimet e ardhme duhet të mundësojnë në mënyrë adekuate për të shqyrtuar ndryshimet në markuesit në acarim në krahasim me gjëndjen bazë. Përsa i përket markuesve bronkiale, është interesante të theksohet se rezultatet më shumë sinjifikante dhe të shpeshta janë të riprodhuara me mostrat e testuara nga ajri i ekshaluar. Kjo mund të reflektojë kompleksitetin dhe variabilitetin e sputumit si substrat (dhe metodave të ndryshme për marrjen dhe përpunimin e mostrave), edhe pse riprodhueshmëria e mostrave të ekshaluara mbetet një shqetësim dhe markuesit e analizuar janë shpesh të pranishëm në përqendrime në kufijtë më të ulët të zbulimit. Rezultatet e markuesve sistematikë janë më të qëndrueshme dhe tani ka prova të sigurta të fuqishme se acarimet e SPOK janë të lidhura me një reagim akut inflamator. (329)

5. PËRFUNDIME

5.1 Mbi të dhëna të përgjithshme në acarimin e SPOK

- Në acarimin e SPOK predominojnë pacientë të moshës së vjetër dhe gjinisë mashkull, gjë që përputhet dhe me frekuencën e SPOK në këta grupe.
- Shumica e pacientëve me acarim të SPOK (91.1%) kanë sëmundje shoqëruese, me predominim të atyre kardiovaskulare (56.2%).
- Shumica predominuese e pacientëve rezultojnë përdorues të duhanit.

5.2 Mbi të dhëna klinike në acarimin e SPOK

- Në acarimin e SPOK ka predominuar (91%) sputumi mukopurulent dhe purulent dhe shprehje e theksuar e dispnesë.
- Të gjithë pacientët në acarim të SPOK kanë paraqitur theksim të dispnesë.
- Pacientët kanë qenë në shumicën e rasteve në tipi I të acarimit sipas Antonisen.
- Shkalla e MRC të dispnesë ka qenë në të gjithë pacientët 2+.
- CAT score në shumicën e pacientëve (92.9%) rezultoi 10+, gjë që tregon se shkalla e dëmtimit të shendetit në pacientët e studiuar është e shkallës së lartë (CAT score mesatarisht 26.54).
- Shumica e pacientëve kanë kaluar 2 ngjarje acarimesh në vit.
- Shumica e pacientëve (62.5%) janë përmirësuar subjektivisht pas një javë mjekimi.
- Shumica e pacientëve (53.6%) të studiuar janë trajtuar në spital.

5.3 Në lidhje me ekzaminimin e sputumit në acarimin e SPOK

- Në acarimin e SPOK ka rritje sinjifikante të elementëve qelizore, me predominim të makrofagëve dhe neutrofileve, krahasuar me përmbajtjen e tyre pas 21 ditësh.
- Në sputumin e pacientëve me acarim të SPOK sipas stratifikimit ka rezultuar sputum me predominim të tipit neutrofilik dhe paucigranulocitik.
- Në disa raste në acarim të SPOK (16.1%) sputumi, sipas stratifikimit qelizor, rezultoi eozinofilik.
- Tabloja mikse e elementeve qelizore në sputum pasqyron heterogjenicitetin e acarimeve.
- Pas 21 ditësh të trajtimit në profilin qelizor predominojnë limfocitet, ndërsa makrofagët janë totalisht të normalizuara.

5.4 Në lidhje me ekzaminimin e formulës leukocitare në acarimin e SPOK

-Leukocitoza në gjak përkon me acarimin e SPOK dhe ka rënie të numrit me rikthimin në gjëndje stabël.

-Leukocitet në gjak korrelojnë pozitivisht me CRP fillestar, IL6 fillestare, PARC fillestar, IL6 pas 21 ditësh, leukocitet në gjak pas 21 ditësh, neutrofilet fillestare dhe pas 21 ditësh, NLR pas 21 ditësh dhe korrelacion negativ me limfocite fillestare dhe pas 21 ditësh.

-Leukocitet pas 21ditësh korrelojnë pozitivisht me CRP fillestar, IL6 fillestar, IL6 pas 21 ditësh, leukocitet fillestare.

-Neutrofilet fillestare kanë korrelacion pozitiv me CRP fillestare, leukocitet fillestar, NLR fillestar dhe pas 21 ditësh dhe korelacion negativ me limfocitet fillestare dhe pas 21 ditësh.

-Neutrofilet në gjak pas 21 ditësh kanë korreluar me CRP pas 21 ditësh, leukocitet fillestare, neutrofilet fillestare, NLR fillestar dhe pas 21 ditësh dhe korrelacion negativ me limfocitet fillestar dhe pas 21 ditësh.

-Limfocite fillestare në gjak kanë korreluar me CRP fillestar, limfocite pas 21ditësh dhe korrelacion negativ me neutrofilet fillestare dhe pas 21ditësh , NLR fillestar dhe pas 21ditësh, leukocitet fillestare.

-Raporti neutrofile/limfocite rezulton tregues sinjifikant për të përcaktuar inflamacionin, për të zbuluar acarimin akut të SPOK, për të vlerësuar rikuperimin.

-NLR fillestar rezultoi me korrelacion pozitiv me NLR pas 21 ditësh, CRP fillestar, neutrofilet fillestare dhe pas 21ditësh dhe korrelacion negativ me limfocitet fillestare dhe pas 21 ditësh.

-NLR pas 21 ditësh rezultoi me korrelacion pozitiv me NLR fillestare, CRP pas 21ditësh, leukocitet fillestare, neutrofilet fillestare dhe pas 21 ditësh dhe korelacion negative me limfocitet fillestarepas 21 ditësh.

5.5 Në lidhje me biomarkuesit sistemikë të gjakut në acarimin e SPOK

- CRP, IL6 dhe PARC/CCL18 kanë rezultuar markues, që mund të vlerësojnë acarimin e SPOK dhe kthimin e tij në gjëndje stabël.

5.6 Mbi ndërlidhjen e biomarkuesve dhe elementeve qelizore në sputum dhe gjak në acarimin e SPOK

-Në acarim të SPOK rritja e niveleve të CRP ndodh me rritjen e profilit neutrofilik dhe paugranulocitik në sputum.

-Në nivelet në gjak të IL6, të klasifikuar si nivel të rritur vlerat $> 7\text{pg/ml}$, rezultojnë të shoqërohet me profil të rritur neutrofilik dhe paucigranulocitik në sputum.

-Në PARC, si në cut off 30 ng/ml dhe 60 ng/ml vihet re korelacion ndërmjet rritjes së niveleve të markuesit me grupin paucigranulocitik.

-CRP fillestar ka korrelacion sinjifikant pozitiv me leukocitet në gjak, neutrofilet në gjak, NLR dhe negativisht me limfocitet në gjak.

-IL6 ka korelacion pozitiv me leukocitet në gjak.

-PARC ka korelacion pozitiv me leukocitet në gjak.

5.7 Mbi ndërlidhjen e biomarkuesve, të stadit të SPOK dhe elementeve qelizore në sputum e gjak në acarimin e SPOK.

-Sipas studimit rezultojnë ndryshime sinjifikante të strukturës qelizore (të shprehur në %) në sputum në lidhje me stadin e acarimit akut të SPOK, si përta i përket numrit të qelizave dhe neutrofileve.

-Rezultojnë ndryshime sinjifikante ndërmjet stadit III dhe IV përta i përket shkallës së inflamacionit bazuar në strukturën qelizore në sputum, numrit dhe elementeve qelizor të gjakut, dhe nivelit të CRP, IL6 dhe PARC/CCL18 në gjak.

- Dhe në periudhën e gjëndjes së stabilizuar të SPOK, rezultojnë se inflamacioni është më i shprehur në stadin e IV se të III-të.

- Në lidhje me vlerat e CRP fillestar, nuk ka asnjë rast në kufij normal në kategorinë D4 dhe vlera më të larta të nivelit janë në lidhje me kategoritë D3 dhe D4.

- Në ekzaminimin të IL6 në acarim vërehet se rastet me nivel $>7\text{ pg/ml}$ grupohen në kategoritë D3 dhe D4.

-Në PARC/CCL18 numri më i madh i rasteve, si në vlerën $>30\text{ ng/ml}$, po ashtu dhe për vlerat $>60\text{ ng/ml}$, janë në kategoritë D3 dhe D4.

-CRP korrelohet në mënyrë sinjifikante me të dhënat klinike me stadin SPOK, purulencën në sputum, sasinë e duhanit të përdorur, nëntipin e acarimit dhe kohën e rikuperimit.

-IL6 ka korrrelacion sinjifikant me të dhënat klinike me stadin e SPOK.

-PARC rezultojnë në korrelacion sinjifikant në të dhënat klinike me moshën, purulencën, stadin e SPOK, kohën e përdorimit të duhanit, llojin e sputumit, nëntipin e acarimit dhe kohën e rikuperimit.

6. REKOMANDIME

-Vëmendje e veçantë duhet të kushtohet në pacientët me të dhëna anamnestike të acarimit të SPOK të mëparshëm, sepse është parashikues i fuqishëm nëse pacienti me SPOK do të përjetojë acarime në të ardhmen.

-Klinicistët duhet të jenë vigjilent ndaj sëmundjeve shoqëruese dhe të ketë një organizim të kujdesit të urgjencës në këtë drejtim.

-Gjithshtu duhet të ketë organizim të tillë për sëmundjet kronike, për të siguruar bashkëpunim të ngushtë, sidomos ndërmjet specialistit pneumolog dhe kardiolog.

-Këshillohet që pacientët me acarim të SPOK duhet të ndiqen në mënyrë rutinore pas acarimit për të përcaktuar statusin e rikuperimit.

-Rekomandohet përdorimi i shkallës së MRC të dispnesë, me që është test i thjeshtë dhe i vlefshëm në vlerësimin e acarimit të SPOK.

-Rekomandohet përdorimi CAT, me që ofron informacion në një mënyrë të thjeshtë dhe të besueshme të gjendjes shëndetësore në SPOK dhe ndihmon pacientët dhe mjekët në përcaktimin sasiar të ndikimit të SPOK në shëndetin e pacientit.

-Studimet e ardhme duhet të mundësojnë në mënyrë adekuate për të shqyrtuar ndryshimet në markuesit në acarim në krahasim me gjendjen bazë.

-Për të forcuar aftësinë diagnostikuese të acarimit të SPOK rekomandohet përdorimi i një paneli markuesish.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
2. Burge S, Wedzicha J. COPD exacerbations: definition and classifications. *Eur Respir J* 2003;41:43S–53S.
3. Effing T, Kerstjens H, van der Valk P, Zielhuis G, van der Palen J. (Cost)-effectiveness of self-treatment of exacerbations on the severity of exacerbations in patients with COPD: the COPE II study. *Thorax* 2009;64:956–962.
4. Stolz D., Bernasconi M., Tamm M. Role of Biomarkers in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Pulmonary Medicine*: May 2011 - Volume 18 - Issue 3 - p 101–108.
5. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224–1238.
6. Baines, K. J., Pavord, I. D., Gibson, P. G. The role of biomarkers in the management of airways disease. *IUATLD*, Volume 18, Number 11, 1 November 2014, pp. 1264-1268.
7. Wedzicha J. A., Martizez F.J. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations*, 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
8. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
9. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294:1255-1259.
10. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, e bshp. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-1455.
11. Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1345-1352.
12. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933.
13. Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005; 23:345-363.
14. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847–52.
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987, 106(2):196-204.

16. Ram FS, Rodriguez-Rozin R, Granados-Navvarate A, e bshp. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Conhrane Database Syst Rey* 2006;2:CD004403.
17. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):678-683.
18. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, e bshp. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2):349-355.
19. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1112—1119.
20. White AJ, O'Brien C, Hill SL, e bshp. Exacerbations of COPD diagnosed in primary care: changes in spirometry and relationship to symptoms. *COPD* 2005; 2(4):419—425.
21. Niewoehner D. Structure-function relationships: the pathophysiology of airflow obstruction. In: Stockley R, Rennard SRK, Celli B, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Malden, MA: Blackwell, 2007:3—19.
22. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, e bshp. Respiratory viruses, symptoms, and inflam-matory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9):1618—1623.
23. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, e bshp. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114—21.
24. Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med* 2003;97:770—7.
25. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465—71.
26. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:491—7.
27. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, e bshp. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19—22.
28. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349—53.
29. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57:672—6.
30. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57:1087—8.

31. Gilmour PS, Rahman I, Hayashi S, Hogg JC, Donaldson K, MacNee W. Adenoviral E1A primes alveolar epithelial cells to PM(10)-induced transcription of interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:598–606.
32. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax* 2006; 61:164-168.
33. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999; 21:576-591.
34. Connors AF Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967.
35. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest* 2003; 123:784-791
36. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247-255.
37. Miravittles M, Mayordomo C, Artes M, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93:173-179.
38. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933.
39. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 1): 286S-91S.
40. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:867-874.
41. Group BDW. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
42. Vaidya V.S., Bonventre J. V. BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health. Edited by John Wiley & Sons, 2010.
43. Gomez-Mejiba, S. E., Zhai, Z., and Akram, H., et al. Inhalation of Environmental Stressors & Chronic Inflammation: Autoimmunity and Neurodegeneration. *Mutat. Res.* Mar 31, 2009;674(1-2):62-72.
44. Maes, M. The Cytokine Hypothesis of Depression: Inflammation, Oxidative & Nitrosative Stress (IO&NS) and Leaky Gut as New Targets for Adjunctive Treatments in Depression. *Neuro. Endocrinol. Lett.* Jun 2008;29(3):287-291.
45. Kodavanti U. P. Lung injury biomarkers. In BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health, Edited by Vishal S. Vaidya Joseph V. Bonventre. 2010 by John Wiley & Sons.
46. Stolz D, Pollak V, Chhajed PN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of bronchodilators for bronchoscopy in patients with COPD. *Chest.* 2007;131:765–772.

47. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, e bshp. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J.* 2003;21:347–360.
48. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD *Chest.* 2003;124:459–467.
49. De Caprio, A. Introduction to Toxicologic Biomarkers. In De Caprio AP, Ed., *Toxicologic Biomarkers.* New York, NY: Taylor and Francis Group; 2006:1-15.
50. Ferguson M.A., Vaidya V.S. Biomarkers: an evolutionary perspective. Në *BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health*, Edited by Vishal S. Vaidya Joseph V. Bonventre. 2010 by John Wiley & Sons.
51. Breasted, J. *The Edwin Smith Surgical Papyrus.* Chicago, IL: The University of Chicago Press; 1930. Cituar ne *BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health*, Edited by Vishal S. Vaidya Joseph V. Bonventre. 2010 by John Wiley & Sons.
52. Keele, K. D. *The Evolution of Clinical Methods in Medicine.* London. Pitman Medical Publishing Co., Ltd;1963.
53. Berger, D. A Brief History of Medical Diagnosis and the Birth of the Clinical Laboratory. Part 1—Ancient Times Through the 19th Century. *MLO Med. Lab Obs.* July 1999;31 (7): 28-40.
54. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update *J Clin Invest.* 2003;111:1805–1812.
55. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, e bshp. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD *Chest.* 2008;133:1336–1343.
56. Dev D, Wallace E, Sankaran R, e bshp. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Respir Med.* 1998;92:664–667.
57. Hackett TL, Holloway R, Holgate ST, e bshp. 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.
58. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, e bshp. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland *Respir Med.* 2009;103:1548–1553.
59. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, e bshp. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension *Chest.* 2009;136:678–687.
60. Liang R., Zhang W., Song Y-M. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models. Published online on: March 15, 2013, <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1377>
61. Moermans C., Heinen V., Nguyen M. et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease,” *Cytokine*, 2011, vol. 56, no. 2, 298–304
62. Becker KL, Nysten ES, White JC, e bshp. 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.

63. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG e bshp. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD *Chest*. 2007;131:1058–1067.
64. Man SF, Xing L, Connett JE, e bshp. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J*. 2008;32:1451–1457.
65. BIOMARKERS In Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health, Edited by Vishal S. Vaidya Joseph V. Bonventre. 2010 by John Wiley & Sons.
66. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, e bshp. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia *J Intern Med*. 2008; 264:166–176 . Epub 2008 Feb 20.
67. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, e bshp. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock *Shock*. 2007;28:219–226.
68. Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine *Swiss Med Wkly*. 2007;137:4–12.
69. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation*. 2002;105:2328–2331.
70. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, e bshp. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases *Chest*. 1996;110:462–468.
71. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M e bshp. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD *Chest*. 2008;133:1088–1094.
72. Lordick F, Hauck RW, Senekowitsch R, e bshp. Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subjects and in hypoxaemic patients *Eur Respir J*. 1995;8:216–221.
73. Chen YF, Feng JA, Li P, e bshp. Atrial natriuretic peptide-dependent modulation of hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling *Life Sci*. 2006;79:1357–1365.
74. 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.
75. Bruno A., Chanez P., Chiappara G. e bshp. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J*. 2005;26:398–405.
76. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. e bashp. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers *Respir Med*. 2010;104:40–46.
77. Polatli M., Cakir A., Cildag O. e bshp. 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. Shakoori TA, Sin DD, Ghafoor F, et al. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Dis Markers*. 2009;27:287–294.
80. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD *Eur Respir J*. 2009;34:95–102.
81. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial *Lancet*. 2004;363:600–607.
82. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84–93.
83. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study *Eur Respir J*. 2009;34:1364–1375.
84. 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.
85. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD *Chest*. 2008;134:263–272.
86. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5):1633-1639.
87. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15(1):109-115.
88. Di Stefano A, Capelli A, Lusuadi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1277-1285.
89. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):991-998.
90. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25(4):640-646.
91. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1112-1119.
92. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58(8):680-685.
93. Ritter M, Mennerich D, Weith A, Seither P. Characterization of Toll-like receptors in primary lung epithelial cells: strong impact of the TLR3 ligand poly(I:C) on the regulation of Toll-like receptors, adaptor proteins and inflammatory response. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2(1): 16.

94. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58(4):294-298.
95. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agusti AG. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1664-1668.
96. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1):71-78.
97. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1):26-33.
98. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3):527-34.
99. Rothenbacher D, Brenner H, Hoffmeister A, Mertens T, Persson K, Koenig W. Relationship between infectious burden, systemic inflammatory response, and risk of stable coronary artery disease: role of confounding and reference group. *Atherosclerosis* 2003; 170(2):339-345.
100. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006; 100(10):1742-1752.
101. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115(3):697-702.
102. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Biring S, Green R, Siva R e bshp. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(3):193-198.
103. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(4):269-280.
104. Bathoorn D, Liesker JJW, Postma DS, Koeter GH, Kerstjens HAM. Change in inflammation during COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2005; 26 Suppl. 49: 15s.
105. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M e bshp. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5):1773-1777.
106. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW e bshp. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1941-1947.
107. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177):456-460.
108. Bathoorn D, Liesker JJW, Postma DS, Bondesson E, Koeter GH, van Oosterhout AJM, Kerstjens HAM. Anti-inflammatory effect of combined budesonide/formoterol treatment in COPD exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3:A605.

109. Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, Franssen L, Borg I, Wiethege A e bshp. Soluble interleukin-5 receptor alpha is increased in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135(1):54-61.
110. Zagai U, Skold CM, Trulsson A, Venge P, Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodelling. *Clin Exp Immunol* 2004; 135(3):427-433.
111. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD e bshp. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(1):30-35.
112. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3):852-857.
113. de Jong JW, Belt-Gritter B, Koeter GH, Postma DS. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* 1997; 91(2):67-76.
114. Liang S, Mozdzanowska K, Palladino G, Gerhard W. Heterosubtypic immunity to influenza type A virus in mice. Effector mechanisms and their longevity. *J Immunol* 1994; 152(4):1653-1661.
115. Hou S, Doherty PC, Zijlstra M, Jaenisch R, Katz JM. Delayed clearance of Sendai virus in mice lacking class I MHC-restricted CD8+ T cells. *J Immunol* 1992; 149(4):1319-1325.
116. Hogan RJ, Usherwood EJ, Zhong W, Roberts AA, Dutton RW, Harmsen AG e bshp. Activated antigen-specific CD8+ T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections. *J Immunol* 2001; 166(3):1813-1822.
117. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(1):177-184.
118. Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:458-462.
119. Gosman MM, Willemse BW, Jansen DF, Lapperre TS, van Schadewijk A, Hiemstra PS e bshp. Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(1):60-64.
120. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L e bshp. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-2653.
121. Coro ES, Chang WL, Baumgarth N. Type I IFN receptor signals directly stimulate local B cells early following influenza virus infection. *J Immunol* 2006; 176(7):4343-4351.
122. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17(5):946-953.
123. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58(10):832-834.
124. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res* 2005; 6:151.

125. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25(4):640-646.
126. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A e bshp. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1):1646-1652.
127. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Kyriakou D, Siafakas NM. Changes in sputum T-lymphocyte subpopulations at the onset of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99(5):572-579.
128. Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005; 26(5):835-845.
129. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A e bshp. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1):1646-1652, 86 Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55(2):114-120.
130. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R e bshp. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
131. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R e bshp. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
132. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007;131:1–2.
133. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C, e bshp. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2008;76:253–60.
134. Comandini, A., Rogliani, P., Nunziata, A., Cazzola, M., Curradi, G., and Saltini, C. Biomarkers of Lung Damage Associated with Tobacco Smoke in Induced Sputum. *Respir. Med.* Jul 14, 2009.
135. Fireman, E. Induced Sputum and Occupational Diseases Other Than Asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* Apr 2009;9(2):93-9.
136. Economidou, F, Samara, K. D., Antoniou, K. M., Siafakas N. M. Induced Sputum in Interstitial Lung Diseases: Novel Insights in the Diagnosis, Evaluation and Research. *Respiration.* 2009;77(3):351-358.
137. Talat, N., Shahid, F, Dawood, G., and Hussain, R. Dynamic Changes in Biomarker Profiles Associated with Clinical and Subclinical Tuberculosis in a High Transmission Setting: A Four-Year Follow-up Study. *Scand. J. Immunol.* Jun 2009;69(6):537-546.
138. Zar, H. J., Dechaboon, A., Hanslo, D., Apolles, P., Magnus, K. G., Hussey G. *Pneumocystis Carinii* Pneumonia in South African Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* Jul 2000;19 (7):603-607.
139. White A J, Gompertz S, Stockley R A. Chronic obstructive pulmonary disease: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.

140. Günther C, Bello-Fernandez C, Kopp T e bshp. CCL18 is expressed in atopic dermatitis and mediates skin homing of human memory T cells. *J. Immunol.* 2005, 174(3), 1723–1728.
141. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB e bshp. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007, 56(5), 1685–1693.
142. Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ e bshp. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms. *Circulation* 2007, 116(17), 1931–1941.
143. Struyf S, Schutyser E, Gouwy M e shp. PARC/CCL18 is a plasma CC chemokine with increased levels in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 2065–2075.
144. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K e bshp. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007, 62(7), 595–601.
145. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR e bshp. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006, 174(8), 867–874.
146. Miravitlles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000;67:495–501.
147. Chatila W. M., Thomashow B.M., Minai O.A., Criner G.J., Make B.J. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* May 1, 2008; 5(4): 549–555.
148. 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.
149. Bushati J. Semundja mushkerore obstruktive kronike (SMOK) (Nderlidhje epidemiologjike-klinike-paraklinike). Disertacion UT Tirane, 1991.
150. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H. e bshp. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4):2099-2107.
151. Drazen JM, Fabbri LM. Ageing and multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 557.
152. Faner R, Cruz T, López-Giraldo A. e bshp. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *Eur Respir J* 2014; 44: 775–788.
153. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44:1055–1068.
154. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ. E bshp. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–857.
155. Mannino DM, Thorn D, Swensen A. e bshp. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
156. de Torres JP, Marín JM, Casanova C. e bshp. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease — incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 913–919.

157. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR. e bshp. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the Pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1200–1205.
158. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. e bshp. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
159. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M. e bshp. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–735.
160. Roca M, Verduri A, Corbetta L. e bshp. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 510–521.
161. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ. E bshp. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–1097.
162. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P. e bshp. Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study. *Thorax* 2014; 69: 709–717.
163. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ. E bshp. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325–331.
164. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–2011.
165. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068–2075.
166. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63–70.
167. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794–2800.
168. Kinnunen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Keistinen T. Impact of comorbidities on the duration of COPD patients' hospital episodes. *Respir Med* 2003;97:143–146.
169. Anstey K, Lowe D, Roberts M, et al. Report of the 2003 National COPD Audit. Royal College of Physicians and the British Thoracic Society; September 2004.
170. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A., Criner G.J., Make B.J. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. May 1, 2008; 5(4): 549–555.
171. Battle A. Z. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Evaluation of Familiar Antecedents as a Risk Factor and Its Relationship With Smoking Habit. *Chest*. 2003;124(4_MeetingAbstracts):229S. doi:10.1378/chest.124.4_Meeting Abstracts. 229S-a.
172. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380–1391.

173. Senior RM, Cuhn C. The pathogenesis of emphysema. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd Edn. Vol. 2. New York, McGraw-Hill, 1988; 1209–1218.
174. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50–60.
175. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26–33.
176. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med* 2003; 97: 115–122.
177. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967–972.
178. 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.
179. 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.
180. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991;100:385–388
181. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S. e bshp. Wood smoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109: Suppl. 3 55S–56S.
182. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Summary of GOLD recommendations, with citations from the scientific literature. Revised 2006.*
183. Stark JE, Heath RB, Curwen MP. Infection with influenza and parainfluenza viruses in chronic bronchitis. *Thorax* 1965; 20:124-127.
184. Stott EJ, Grist NR, Eadie MB. Rhinovirus infections in chronic bronchitis: isolation of eight possible new rhinovirus serotypes. *J Med Microbiol* 1968; 1:109-117.
185. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-1648.
186. McHardy VU, Inglis JM, Calder MA. e bshp. A study of infective and other factors in exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1980; 74:228-238.
187. Seemungal T.A.R. Symptom Changes at COPD Exacerbation. Në Wedzicha J. A., Martizez F.J. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations*.2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
188. Papi A, Luppi F, Franco F. e bshp. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:245-251.
189. Garcia-Aymerich J, Monsoo E, Marrades RM. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007.

190. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A. e bsh. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-1613.
191. O'Donnell DE, Parker CM. COPD Exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61:354-361.
192. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-120.
193. Mahler DA. Dyspnea assessment and pharmacological manipulation in COPD. Program and abstracts of the American Thoracic Society 100th International Conference; May 21-26, 2004; Orlando, Florida.
194. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments; a critical evaluation. *COPD*. 2004;1:41-57.
195. Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational trial. *Eur Respir J*. 2003;21:267-272.
196. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:398-404.
197. Jones PW, Harding G, Berry P e bshp Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, 34, 618- 654.
198. Thomsen M. e bshp. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2013; 309(22):2353-2361.
199. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effects of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–1422.
200. Anderson F, Borg S, Jansson SA. e bshp. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med* 2002;96:700–708.
201. Ball P, Harris JM, Lawson D. e bshp. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM*1995; 88:61-68.
202. Stevenson NJ, Walker PP, Costell RW e bshp. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1510-1516.
203. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A e bshp. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1618-1623.
204. Anderson LRJM, Hendry LT, Pierik C e bshp. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:687-692.
205. Borg I, Rohde G, Ltiseke S e bshp. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 21(6):944-951.
206. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*, 58 (2003), 589–593.
207. Koutsokera A., Theodoros S., Kiropoulos Th. S., Nikoulis D. J., DaniilZ. D., TsolakiV., Tanou K., Andriana I. Papaioannou A. I, Germenis A., Gourgoulianis K. I, Kostikas K. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respiratory Medicine*, Volume 103, Issue 6, June 2009, Pages 919–926.

208. Celli BR, Macnee W, and committee members of the ATS/ERS Task force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
209. Pauwels R, Calverley P, Buist AS e bshp. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med* 2004; 98(2):99-107.
210. Balbi B, Bason C, Balleari E. e bshp. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *EurRespir J* 1997; 10:846-850.
211. Footitt J., Sykes A, Mallia P., Johnston S.L. Comparison of Asthma and COPD Exacerbations. Në Wedzicha J. A., Martizez F.J. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations*. 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
212. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW. e bshp. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-157.
213. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY. e bshp. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-1039.
214. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL. e bshp. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-1008.
215. Lams BE, Lee TH, Sousa AR. e bshp. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *EurRespir J* 2000; 15:512-516.
216. Grumelli S, Green L, Bag R. e bshp. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med* 2004; 1:e8. (Epub 2004, Oct 19.).
217. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S. e bshp. Exacerbations of Bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1):109-116.
218. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L e bshp. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1511-1517.
219. Brightling CE, Monterio W, Green RH, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir Med* 2001; 95(12):999-1002.
220. Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, Laza-Stanca V, Johnston SL. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. *J Virol* 2005; 79(19):12273-12279.
221. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ e bshp. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9240):1480-1485.
222. Fiorini G, Crespi S, Rinaldi M. e bshp. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:274-8.
223. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P. e bshp. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 26:766-74.

224. Sethi S, Muscarella BS, Evans N. e bshp. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118:1557–65.
225. Gompertz S, Stockley RA. Inflammation: role of the neutrophil and the eosinophil. *Semin Respir Infect* 2000;15:14–23.
226. Chanez P, Vignola AM, O'shaughnessy TC. e bshp. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529–34.
227. Burge PS, Calverley PM, Jones PW. e bshp. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
228. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P. e bshp. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407–12.
229. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56:366–72.
230. Smallman LA, Hill SL, Stockley RA. Reduction of ciliary beat frequency in vitro by sputum from patients with bronchiectasis: a serine proteinase effect. *Thorax* 1984;39:663–7.
231. Nadel JA. Role of neutrophil elastase in hypersecretion during COPD exacerbations, and proposed therapies. *Chest* 2000;117:386–9S.
232. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, et al. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000;15:274–80.
233. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530–4.
234. Wetzler LM. The role of Toll-like receptor 2 in microbial disease and immunity. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 2:S55-S60.
235. Willemsse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Postma DS, Timens W. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Respir Res* 2005; 6:38.
236. Cantin AM, North SL, Hubbard RC e bshp. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987; 63:152-157.
237. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J e bshp. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60:293-300.
238. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P e bshp. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99:84-90.
239. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of "overspill" of inflammatory mediators from the lungs? *Review Evidence Thorax* 2010;65:930-6.
240. Fattouh M., Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. Volume 63, Issue 4, October 2014, Pages 799–804.
241. Mills PJ, Karnik RS, Dillon E. L-selectin expression affects T-cell circulation following isoproterenol infusion in humans. *Brain Behav Immun* 1997 Dec;11(4):333-342.

242. İnE., Kuluöztürk M., Öner Ö., Deveci F. The Importance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J* 2016; 17: 41-46.
243. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:138-50.
244. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
245. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S e bshp. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: Neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013;36:1357-62.
246. Nunez J, Nunez E, Bodí V e bshp. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2008;101:747-52.
247. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F e bshp. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* 2013;17:391-6.
248. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V e bshp. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-6.
249. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D e bshp. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
250. Günay E, Sarınc Ulaşlı S, Akar O e bshp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374-80.
251. Taylan M, Demir M, Kaya H e bshp. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J* 2015 Jun 19. doi: 10.1111/crj.12336.
252. Sorensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH e bshp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality - a cohort study. *J Inflamm* 2015;12:20.
253. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J e bshp. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1008-11.
254. Dahl M, Vestbo J, Lange P e bshp. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:250-5.
255. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI e bshp. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
256. Thomsen M, Dahl M, Lange P e bshp. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:982-8.
257. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ e bshp. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331:26-31.

258. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and c-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral centre. *Paediatrics* 2003; 112:1054-1060.
259. Franciosi LG, Page CP, Celli BR e bshp. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:189-99.
260. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
261. Liu S.F., Wang C.C., Chin C.H., Chen Y.C., Lin M.C. High value of combined serum C-reactive protein and BODE score for mortality prediction in patients with stable COPD. *Arch. Bronconeumol.*, 47 (2011), 427–432.
262. Deng Z.C., Zhao P., Cao C., Sun S.F., Zhao F., Lu C.Y., Ma H.Y. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Ther. Med.*, 7 (2014), 443–446
263. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of "overspill" of inflammatory mediators from the lungs? *Review Evidence Thorax* 2010;65:930-6.
264. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK e bshp. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 64-77.
265. Gurleyik E, Gurleyik 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.
266. Castell JV, Gomes-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1991;12:1179-86.
267. Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:2600-5.
268. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
269. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
270. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-67.
271. Broekhuizen R, Vernooij JH, Schols AM, Dentener MA, Wouters EF. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med* 2005; 99: 70-74.
272. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
273. Suh W, Kim KL, Choi JH e bshp. C-reactive protein impairs angiogenic functions and decreases the secretion of arteriogenic chemo-cytokines in human endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 65-71.
274. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM e bshp. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009; 338.
275. Stockley RA, O'Brien C, Pye A e bshp. . Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.

276. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med.* 2006;17:88–91.
277. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM e bshp. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection *Swiss Med Wkly.* 2006;136:434–440.
278. Simon, L.,Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P., Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis (Review). *Clinical Infectious Diseases.* Volume 39, Issue 2, 15 July 2004, 206-217.
279. Anderson G.P. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27: 874-876.
280. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C e bshp. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
281. Takemura A, Matsumoto H, Niimi A e bshp. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908-912.
282. Man SFP, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 78-82.
283. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM e bshp. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56: 721-726.
284. Sin DD, Wu L, Anderson JA e bshp. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-997.
285. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760-765.
286. Clark T. W., Medina M.-J., Batham S., Curran M. D., Parmar S., Nicholson K. G. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 76–86.
287. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI e bshp. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype.*PLoS One*2012; 7: e37483.
288. Ferrari R, Tanni SE, Caram LM e bshp. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013; 14: 24.
289. Dilektasli A. G., Cetinoglu E. D., Uzaslan E., Budak F., Coskun F., Ursavas A., Ege E. Feasibility of Serum PARC/CCL-18 Levels in Discriminating the Frequent Exacerbator COPD Phenotype: A Case-Control Study. *Chest.* 2014;146 (4 Meeting Abstracts) :61A. doi:10.1378/chest.1992264.
290. Pinto-Plata V., Casanova C., De Torres J. P., Müllerova H., Corado H., Varo N., Cordoba E., de Paz H., Zeineldine S., Celli B. Stability of serum biomarkers and their associations with clinical outcomes in COPD patients and controls: a longitudinal study. Abstract ERS Congress 2009 E432.
291. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, Man SF, Zhang X, Silverman EK, Connett JE, Anthonisen NA, Wise RA, Tashkin D, Celli BR, Edwards LD, Locantore N, Macnee W, Tal-Singer R, Lomas DA: Serum PARC/CCL-18 concentrations and health

- outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183: 1187-1192.
292. Liang Y, Chang C, Zhu H, Shen N, He B, Yao W. Correlation between decrease of CRP and resolution of airway inflammatory response, improvement of health status, and clinical outcomes during severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal and Emergency Medicine*, September 2015, Volume 10, Issue 6, 685–691.
293. George C. G., Quint J. K., Sapsford R. J., Donaldson G. C., Wedzicha J. A., Hurst J. R. Serum PRRC (CCL18) and exacerbation frequency in COPD. P116
doi:10.1136/thx.2010.150987.17
294. He Z., Chen Y., Chen P., Wu G., Cai S.. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD. *Respirology*, 15 (2010), 478–484.
295. Stone H, Mc Nab G, Wood A M, Stockley R A, Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2012; 40: 561–569.
296. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC e bshp. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):469-473.
297. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J e bshp. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(7):736-743’
298. Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest* 2008; 134: 1278–1286.
299. Sapey E, Stockley RA. The neutrophil and its special role in chronic obstructive pulmonary disease. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, et al., eds. *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. 2nd Edn. London, Elsevier Publishing, 2008; 173–192.
300. Donaldson GC, Seemungal TA, Patal IS e bshp. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004,
301. Parr DG, White AJ, Bayley DL e bshp. Inflammation in sputum relates to progression of disease in COPD: a prospective study. *Respir Res* 2006; 7: 136.
302. Gompertz S, Bayley D, Hill SL e bshp. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36–41.
303. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M e bshp. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004; 126: 926–934.
304. Gompertz S, Stockley RA. A randomised controlled trial of a leukotriene synthesis inhibitor in patients with COPD. *Chest* 2002; 112: 289–294.
305. Sapey E, Bayley D, Ahmad A e bshp. Inter-relationships between inflammatory markers in stable COPD patients with bronchitis: the intra and inter patient variability. *Thorax* 2008; 63: 493–499.
306. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA e bsh. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 6–14.
307. Page CP. Biomarkers for COPD. Program and abstracts of the American Thoracic Society 100th International Conference; May 21-26, 2004; Orlando, Florida.

308. Sin, DD, Man, J, Sharpe, H e bshp. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292,367-376.
309. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG e bshp. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.
310. Han MK, Mullerova H, Curran-Everett D e bshp. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 43–50.
311. Lange P, Marott JL, Vestbo J e bshp. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 975–981.
312. Agusti A, Edwards L, Celli B e bshp. Characteristics, stability and outcomes of the GOLD 2011 COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42: 636–646.
313. Yusen RD. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: controversies and questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 4–5.
314. Agusti A., Rennard S., Edwards L.D, Mac Nee W, Wouters E., Miller B., Tal-SingerR., Mullerova H., Celli B. On behalf of the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators Clinical and prognostic heterogeneity of C and D GOLD groups.ERS 2015 Agora Research Letters.
315. Agusti A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 869–871.
316. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A e bshp. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
317. Prieto-Centurion V, Markos MA, Ramey NI e bshp. Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 417–424.
318. Gan WQ, Man SPF, Senthilselvan A e bshp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
319. Agusti AG. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:367-370.
320. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract.* 2008;17 (3):202-8. doi: 10.1159/000117793. Epub 2008 Apr 10.
321. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, Daniil ZD, Tsolaki V, Tanou K, Papaioannou AI, Germenis A, Gourgoulisanis KI, Kostikas K. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med.* 2009 Jun;103(6):919-26. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.006. Epub 2009 Jan 4.
322. TuY-H., Zhang Y.,Fei G-H. Utility of the CAT in the therapy assessment of COPD exacerbations in China. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;42. DOI: 10.1186/1471-2466-14-42.

323. Murphy TF: The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2006, 19: 225-230. 10.1097/01.qco.0000224815.89363.15.
324. Wedzicha JA: Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004, 1: 115-120. 10.1513/pats.2306030.
325. Agusti, L.D. Edwards, S.I. Rennard Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype *PLoS ONE*, 7 (5) (2012), p. e37483.
326. Man SFP, Xing L, Connett JE e bshp. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J* 2008;32:1451–1457.
327. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway inflammation in COPD: friend or foe? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:425–426.
328. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG e bshp. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.
329. HURST J.R. Airway and Systemic Inflammatory Markers at Exacerbation. Në Wedzicha J. A., Martizez F.J. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.* 2009 by Informa Healthcare USA, Inc.
330. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, Lopez Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017: 195(5): 557-582.
331. Konig IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J* 2017: 50(4).
332. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, Humbert M, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, Beasley R, Pavord ID. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016: 47(2): 410-419.
333. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, Criner GJ, Casaburi R, Connett J, Lazarus SC, Albert R, Woodruff P, Martinez FJ. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014: 189(12): 1503-1508.
334. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FM, Rabe KF, Papi A. Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe? *Eur Respir J* 2018.
335. Slebos DJ, Klooster K, ten Hacken NH. Bronchoscopic lung volume reduction. In: Herth FJ, Shah PL, Gompelmann D, eds. *Interventional pulmonology (ERS Monograph).* European Respiratory Society, Sheffield, 2017; 276-293.
336. Smid DE, Spruit MA, Houben-Wilke S, Muris JW, Rohde GG, Wouters EF, Franssen FM. Burden of COPD in patients treated in different care settings in the Netherlands. *Respir Med* 2016: 118: 76-83.
337. [Guideline] Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD: 2016. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

338. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 15 2008. 177(2):156-63.
339. Houben JM, Mercken EM, Ketelslegers HB, Bast A, Wouters EF, Hageman GJ. Telomere shortening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2009 Feb. 103(2):230-6.
340. Morissette MC, Vachon-Beaudoin G, Parent J, Chakir J, Milot J. Increased p53 level, Bax/Bcl-x(L) ratio, and TRAIL receptor expression in human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1. 178(3):240-7.
341. Nagelmann A, Tonnov A, Laks T, Sepper R, Prikk K. Lung Dysfunction of Chronic Smokers with No Signs of COPD. *COPD.* 2011 Apr 22.
342. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzler M, Loft S, Sorensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15. 183(4):455-61.
343. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Feb. 145 (2 Pt 1):301-10.
344. Adams PF, Barnes PM, Vickerie JL. Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 2007. *Vital Health Stat 10.* 2008 Nov. 1-104.
345. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007 Sep 1. 370(9589):741-50.
346. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-Onset COPD is Associated with Female Gender, Maternal Factors, and African American Race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 11.
347. Mintz ML, Yawn BP, Mannino DM, et al. Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clin Proc.* 2011 May. 86(5):375-81.
348. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4. 350(10):1005-12.
349. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011 Aug. 140(2):331-42.
350. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Fan VS, Kaboli PJ. Geographic isolation and the risk for chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Jul 19. 155(2):80-6.
351. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest.* 2008 Oct. 134(4):746-52.
352. Osterweil N. COPD: Clinicians Miss Myriad Chances to Spot It Early. *Medscape Medical News.* Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/820597>.

8. ANEKSI

Skedë studimi: Vlera e biomarkerave në acarimet e SPOK

Emri Mbiemri _____ Nr. _____

1 - Moshë _____ Vjeç

2 - Grupmosha 1-nën 35, 2-35-39; 3-40-44; 4-45-49; 5-50-54; 6 – 55-59; 7-60-64;

8- 65-69; 9-70-74; 10-75-79; 11-80-84; 12 > 84

3 - Mashkull 1 Femer 2 4 - Qytetar 1 Fshatar 2

5 - Profesionit: 1-Shtëpiak; 2-punëtorë; 3- bujk; 4-nëpunës, 5- tjetër_____

6- Sëmundjet shoqëruese: (0) pa sëmundje (1) akute respiratore; (2) alergji;

(3) tbc; (4) gastro-intestinale; (5) hepato-biliare; (6) kardiovaskulare; (7) Neo pulm;

(8) Diabet; (9) Nefro-urologjike; (10) Neurologjike (11) psiqike; (12) hematologjike;

(13) kirurgji torakale; (14) rheumatologjike; (15) Sindroma apnesë gjumit;

(16) tjetër_____

7- Anamneza familjare: (1)-SPOK; (2)-Astma; (3)-Atopia;(4)- Sëmundje pulmonare

8- Anamneza familjare (1)- babai; (2)-nëna; (3)- vëllai; (4)- motra; (5)- gjyshi; (6)- gjyshja;

(7)- të tjerë_____

9 - Përdorimi i duhanit: jo (0), po (1), ex duhanxhi (2)

- 10 - Mosha e fillimit të duhanit _____ vjeç, jo (0)
- 11 - Sasia e duhanit _____ cigare/ditë, jo (0)
- 12- Grupcigare ditë: (1) nën 10; (2)11- 15; (3)16-20; (4)21-30; (5)31-40; (6) 41-50; (7)51-60; (8)61-80; (9)mbi 80
- 13 - Koha e pirjes duhanit _____ vjet, jo (0)
- 14 - Grup koha fumacion: (1) nën 10; (2)11- 15; (3)16-20; (4)21-30; (5)31-40; (6) ≥ 41
- 15- Ex duhanxhi: (1) gjer 4; (2) 5-9; (3)10-14; (4)15-19; (5) mbi 19 vjet
- 16 - Sasia në paketa/vjet _____ jo (0)
- 17-Paketa vit: (1) nën 10; (2)11- 15; (3)16-20; (4)21-30; (5)31-40; (6) 41-50; (7)51-60; (8)61-80; (9)mbi 80
- 18 - Alkoli: jo (0), po (2)
- 19 - Sasia e alkolit _____ ml/dit, jo (0)
- 20- Ngrohja në shtëpi: (1)-Gaz; (2)-Dru; (3)- Qymyr; (4)-elektrik
- 21-Gatimi: (1) -Gaz; (2)-Dru; (3)-Qymyr; (4)-Elektrik
- 22-Puna me: (1)-Gaz; (2)-Dru; (3)Qymyr; (4)- elektrik; (5) Pluhura
- 23 - Sëmundja filluar: me kollë (1), me dispne (2), tjetër _____
- 24- Koha e fillimit të ankesave: (1)1-4; (2) 5-9; (3) 10—14; (4)15-19; (5) ≥ 20 vjet
- 25 - Koha që ka kollë _____ vjet, pa kollë (0)
- 26- (1)gjer 4; (2)5-9 vjet—2; (3)10—14vjet—3; (4)15-19vjet—4; (5) mbi 19 vjet
- 27 - Koha me sputum _____ vjet, pa sputum (0)
- 28 - (1)gjer 4; (2)5-9 vjet—2; (3)10—14vjet—3; (4)15-19vjet—4; (5) mbi 19 vjet
- 29 - Koha me dispne _____ vjet, pa dispne (0)
- 30 - (1)gjer 4; (2)5-9 vjet—2; (3)10—14vjet—3; (4)15-19vjet—4; (5) mbi 19 vjet
- 31 - Gëlbaza mukozë (1), mukopurulente (2), purulente (3)
- 32 - Dispnea: (1) në sforcime, (2) ecje përpjetë; (3) ecje e sheshtë; (4) ecje me pushime; (5) ne qetësi; (6) në formë krizash
- 33- Mjekuar: jo (0) po (1)
- 34 - Mjekim: i rregullt (1), jo i rregullt (2)
- 35 - Mjekim: me antibiotikë (1), pa antibiotike (0)
- 36 – Kortikoid oral: jo (0), po i shkurtër (1), po i zgjatur (2)
- 37 – Kortikoid inhal: jo (0), po i shkurtër (1), po i zgjatur (2)
- 38 - Beta mimetikë: jo (0), SABA (2) LABA (3)
- 39 - Eufilinë: jo (0), po (1)
- 40 - Parasimpatikolitikë: jo (0), po (1)
- 41-Trajtim në acarim: 1- ambulator 2-spital
- 42 - Mjekim: me antibiotikë (1), pa antibiotikë (0)
- 43 – Kortikoid sistemik: jo (0), po (1)
- 44 – Kortikoid inhal: jo (0), po (1),
- 45 - Beta mimetikë: jo (0), SABA (2) LABA (3)
- 46 - Eufilinë: jo (0), po (1)
- 47 - Parasimpatikolitikë: jo (0), po (1)
- 48 - Oksigjeniterapi: jo (0), po (1), ventilacion jo invaziv (2), ventilacion mekanik (3)
- 49 - Vaksinim dhe autovaksinë : jo (0), po (1)
- 50 - Riakutizimi i SPOK
- 1) rëndimi i dispnesë,
- 2) shtimi i sasisë së sputumit dhe

3) ndryshimi i ngjyrës së sputumit (sputumi purulent).

51- Tipi i riakutizimit

(1)nëntipi i I-rë: prania e 3 simptomave të mësipërme njëkohësisht;

(2)nëntipi i II-të : prania e vetëm 2 nga simptomat e mësipërme

(3)nëntipi i III-të : prania e njëjës nga simptomat e mësipërme e shoqëruar me të paktën një nga patologjitë e mëposhtme : 1-infeksion i tanishëm i rrugëve të sipërme ajrore, 2-shtim i kollës, 3-wheezing, 4-shtim i frekuencës respiratore ose frekuencës kardiake.

51- Numri i riakutizimeve brenda vitit_____.

52- Lloji i acarimit

1- Acarim inicial

2- riakutizim, brenda 5 ditëve të mëparshmit

3- recidivans – brenda 8 javëve të mëparshmit

53-Koha e rikuperimit_____ditë

54- Pesha_____Kg

55- Gjatësia_____m

56- BMI_____

(1)< 16 nënpeshë e theksuar; (2) 16 – 20 nënpeshë;

(3) 20 – 25 normal; (4) 25 - 30 mbipeshe; (5) 30 – 35 obez 1; (6) 35 – 40 obez 2; (7) mbi 40 obez 3

57- Spirograma

FVC_____ (1) $\geq 80\%$; (2) 79 -60%;(3) 59 – 40%;(4) 39 – 30%;(5) <30%

FEV1_____ (1) $\geq 80\%$; (2) 50%–79%; (3) 30%–49% ;(4)<30%

FEV1/FVC_____ FEV₁ / FVC<70%

58- Stadi i SPOK: (1) C3; (2) D3

(3) C4; (4) D4

59- Sputum

Qeliza totale_____ (1) ulur; (0) normal 5.8 ± 5.6 ; (2) rritur

Eozinofile_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 0.08 ± 0.3 ; (2) rritur

Neutrofile_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 23.1 ± 14.8 ; (2) rritur

Makrofagë_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 66 ± 16.5 (2) rritur

Limfocite_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 3 ± 2.6 (2) rritur

Qel epiteliale bronk_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 5 ± 6 (2) rritur

60- Gjak ($\times 10^3$)

Leukocite_____ (1) ulur; (0) normal 4-10; (2) rritur

Shkopinj_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 3-8; (2) rritur

Neutrofile_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 54-75; (2) rritur

Eozinofile_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 0-4; (2) rritur

Bazofile_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 0-1; (2) rritur

Monocite_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 2-8 ; (2) rritur

Limfocite_____ %_____ (1) ulur; (0) normal 25-40; (2) rritur

61- Astrupograma

SaO₂_____ (0)>94% (1)90-94 (2)75-89 (3)<75

62- Testi CAT

Example: I am very happy (0) ~~1~~ (2) (3) (4) (5) I am very sad

		SCORE					
I never cough	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I cough all the time					
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	My chest is completely full of phlegm (mucus)					
My chest does not feel tight at all	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	My chest feels very tight					
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless					
I am not limited doing any activities at home	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I am very limited doing activities at home					
I am confident leaving my home despite my lung condition	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition					
I sleep soundly	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I don't sleep soundly because of my lung condition					
I have lots of energy	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I have no energy at all					
		TOTAL SCORE					

COPD Assessment Test and CAT logo is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies. © 2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

63 - CAT: (1) < 10 , (2) 10+

64 - Shkalla MRC e dispnesë

Shkalla	Shkalla e dispnesë në lidhje me aktivitetin
1	Pa dispne përveç se në eforte të theksuara
2	Dispne kur nxiton apo ngjitje në lartësi të vogla
3	Ecën më ngadale se të tjerët në nivel të sheshtë për shkak të dispnesë, ose duhet të pushojë kur ecën me ritmin e tij
4	Ndalesa pas ecjes rreth 100 metra ose pas pak minutash në nivel të sheshtë

5	Ka tepër dispne po të dalë nga shtëpia ose dispne gjatë veshjes dhe shveshje
---	--

65 - MCR: (1) 0-1, (2)2+

66 - Hospitalizime: (0) pa, (1) një, (2) dy ose më shumë hospitalizime

67 – CRP fillestar_____

68 - Grup CRP (0) Normal:5-10; (1) Inflamacion i lehtë, viral: 10-40; inflamacion aktiv, infeksion bakterial: 40-200; bakterial i rëndë > 200mg/l

69- CRP i dytë_____

70 - IL-6 fillestar_____

71- IL -6 i dytë_____

(IL6< 7 pg/ml)

72- Ccl 18/.PARC fillestar_____

73- Ccl 18/.PARC i dytë_____

(cut-off 30 dhe 60 ng/ml)

74-Ndërlikime

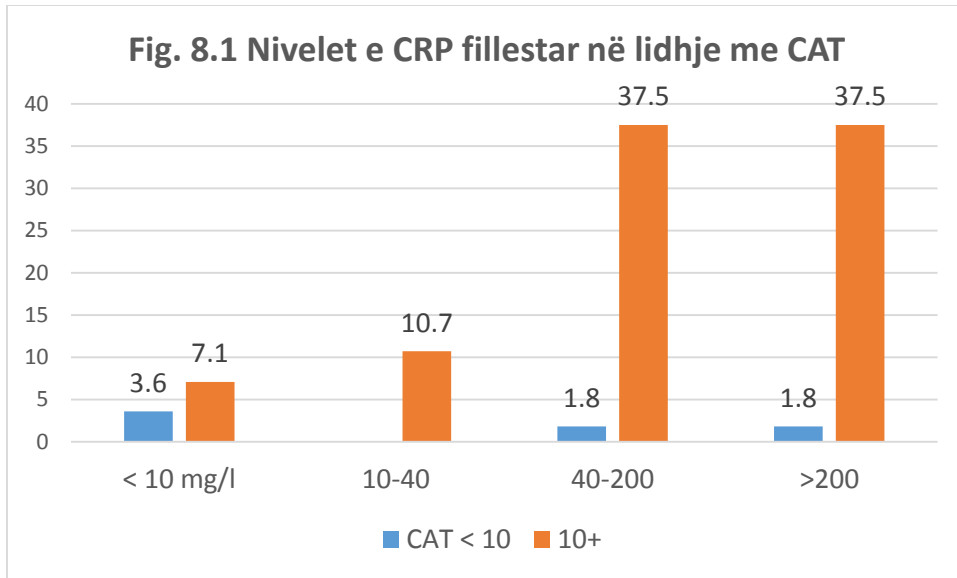
75- Shkaku direkt i vdekjes:

Tab. 8.1 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me CAT

CRP 0 (mg/l)		CAT		Total
		<10	10+	
< 10	Raste	2	4	6
	% total	3.6%	7.1%	10.7%
10-40	Raste		6	6
	% total		10.7%	10.7%
40-200	Raste	1	21	22
	% total	1.8%	37.5%	39.3%
>200	Raste	1	21	22
	% total	1.8%	37.5%	39.3%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

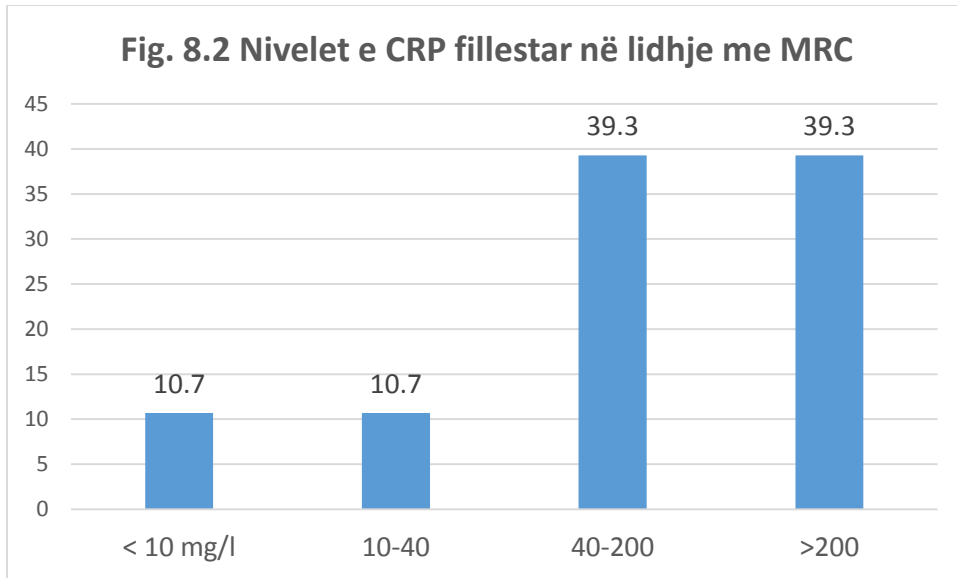
Pearson Chi-Square 7.1, Asymp. Sig. (2-sided) 0.68

Pearson's R 0.24, Approx. Sig. 0.079



Tab. 8.2 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me MRC

CRP 0 (mg/l)		MRC 2+
< 10	Raste	6
	% total	10.7%
10-40	Raste	6
	% total	10.7%
40-200	Raste	22
	% total	39.3%
>200	Raste	22
	% total	39.3%
Total	Raste	56
	% total	100.0%



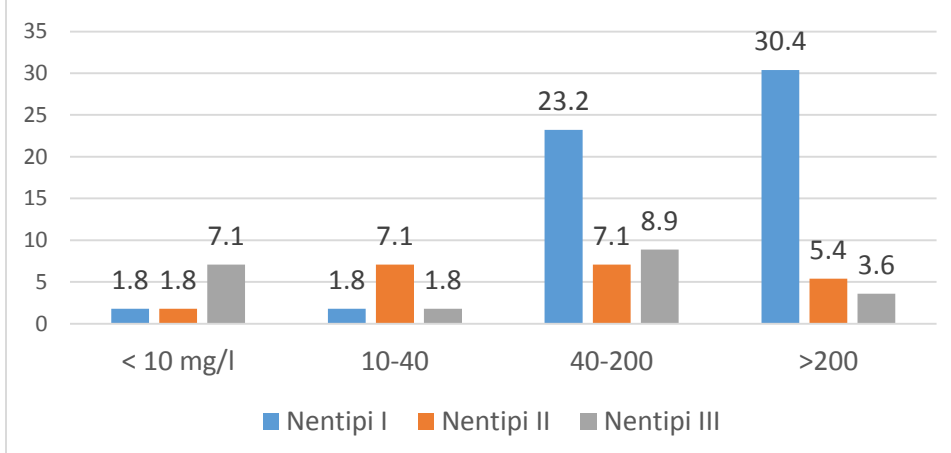
Tab. 8.3 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me nëntipin e acarimit

CRP 0 (mg/l)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 10	Raste	1	1	4	6
	% total	1.8%	1.8%	7.1%	10.7%
10-40	Raste	1	4	1	6
	% total	1.8%	7.1%	1.8%	10.7%
40-200	Raste	13	4	5	22
	% total	23.2%	7.1%	8.9%	39.3%
>200	Raste	17	3	2	22
	% total	30.4%	5.4%	3.6%	39.3%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 18.91, Asymp. Sig. (2-sided) 0.004

Pearson's R – 0.448, Approx. Sig. 0.001

Fig. 8.3 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me nëntipin e acarimit

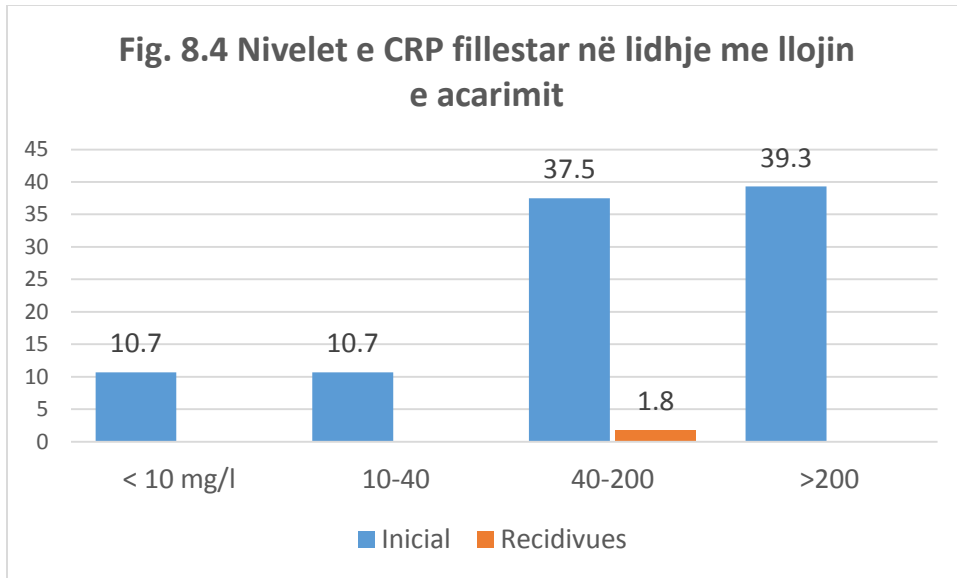


Tab. 8.4 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me llojin e acarimit

CRP 0 (mg/l)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivans	
< 10	Raste	6		6
	% total	10.7%		10.7%
10-40	Raste	6		6
	% total	10.7%		10.7%
40-200	Raste	21	1	22
	% total	37.5%	1.8%	39.3%
>200	Raste	22		22
	% total	39.3%		39.3%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 1.574, Asymp. Sig. (2-sided) 0.665

Pearson's R -0.010, Approx. Sig. 0.942



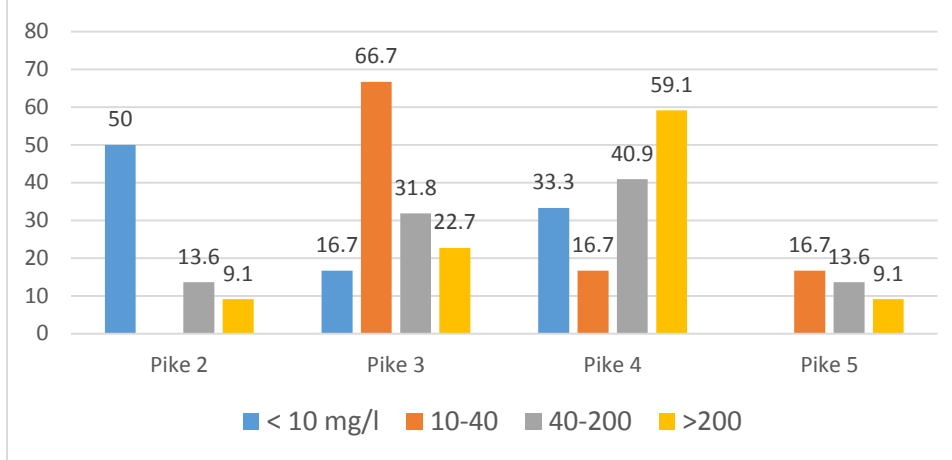
Tab. 8.5 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me pikëzimin MRC

CRP 0 (mg/l)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 10	Raste	3	1	2		6
	% total	5.4%	1.8%	3.6%		10.7%
10-40	Raste		4	1	1	6
	% total		7.1%	1.8%	1.8%	10.7%
40-200	Raste	3	7	9	3	22
	% total	5.4%	12.5%	16.1%	5.4%	39.3%
>200	Raste	2	5	13	2	22
	% total	3.6%	8.9%	23.2%	3.6%	39.3%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

Pearson Chi-Square 13.442 Asymp. Sig. (2-sided) 0.144

Pearson's R 0.134, Approx. Sig. 0.057

Fig. 8.5 Nivelet e CRP fillestar në lidhje me pikëzimin MRC (% ne grup CRP)

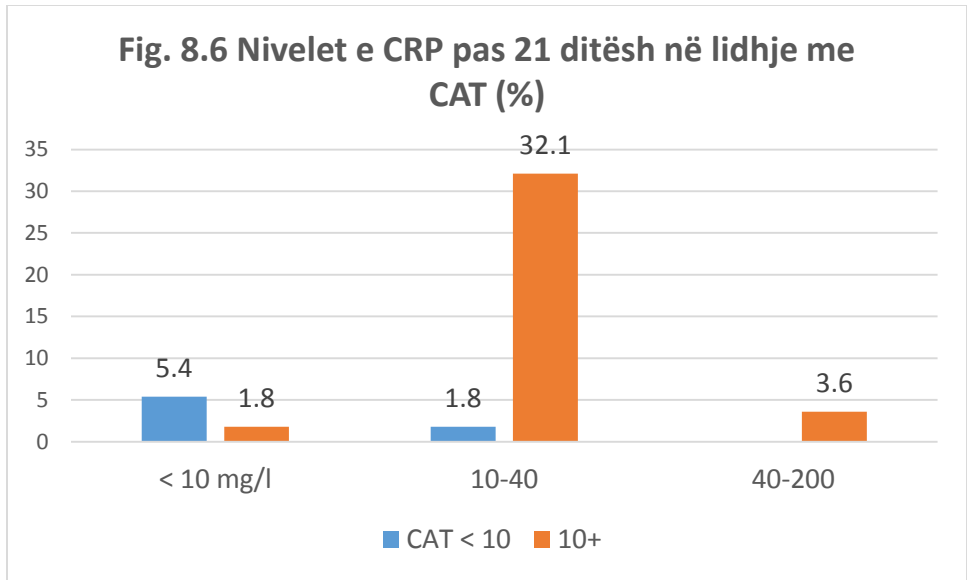


Tab. 8.6 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me CAT

CRP21 (mg/l)		CAT		Total
		< 10	10+	
< 10	Raste	3	32	35
	% total	5.4%	57.1%	62.5%
10-40	Raste	1	18	19
	% total	1.8%	32.1%	33.9%
40-200	Raste		2	2
	% total		3.6%	3.6%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.363, Asymp. Sig. (2-sided) 0.834

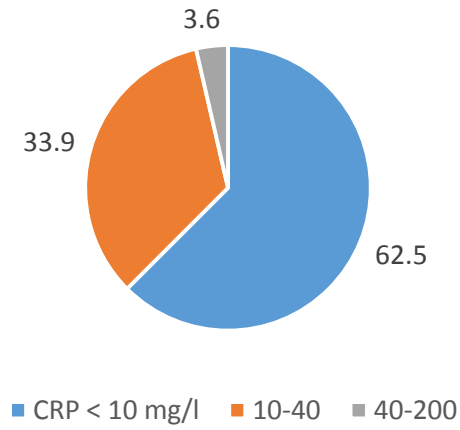
Pearson's R 0.080, Approx. Sig. 0.560



Tab. 8.7 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me MRC

CRP21 (mg/l)		MRC 2+
< 10	Raste	35
	% total	62.5%
10-40	Raste	19
	% total	33.9%
40-200	Raste	2
	% total	3.6%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.7 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me MRC (%)



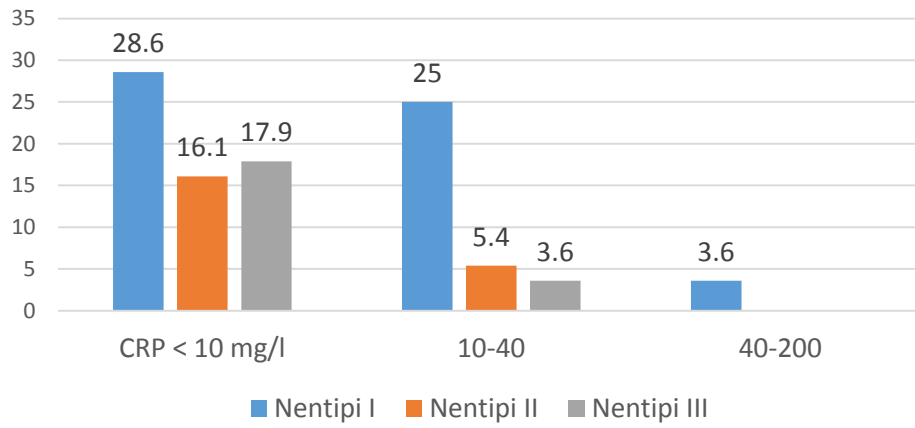
Tab. 8.8 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me nëntipin e acarimit

CRP21 (mg/l)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 10	Raste	16	9	10	35
	% total	28.6%	16.1%	17.9%	62.5%
10-40	Raste	14	3	2	19
	% total	25.0%	5.4%	3.6%	33.9%
40-200	Raste	2			2
	% total	3.6%			3.6%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 5.679, Asymp. Sig. (2-sided) 0.224

Pearson's R -0.306, Approx. Sig. 0.022

Fig. 8.8 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me nëntipin e acarimit (%)

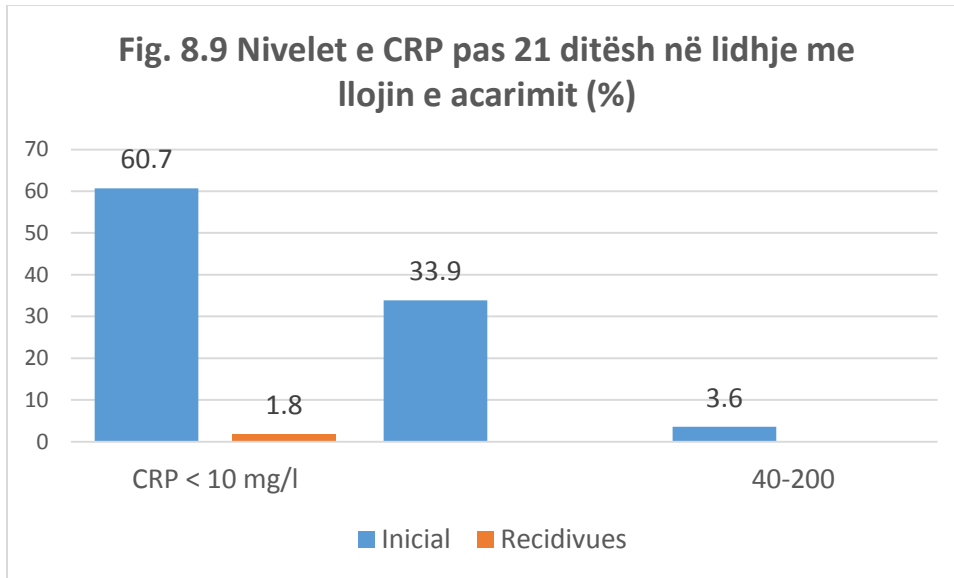


Tab. 8.9 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me llojin e acarimit

CRP21 (mg/l)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivans	
< 10	Raste	34	1	35
	% total	60.7%	1.8%	62.5%
10-40	Raste	19		19
	% total	33.9%		33.9%
40-200	Raste	2		2
	% total	3.6%		3.6%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.611, Asymp. Sig. (2-sided) 0.737

Pearson's R 0.099, Approx. Sig. 0.468

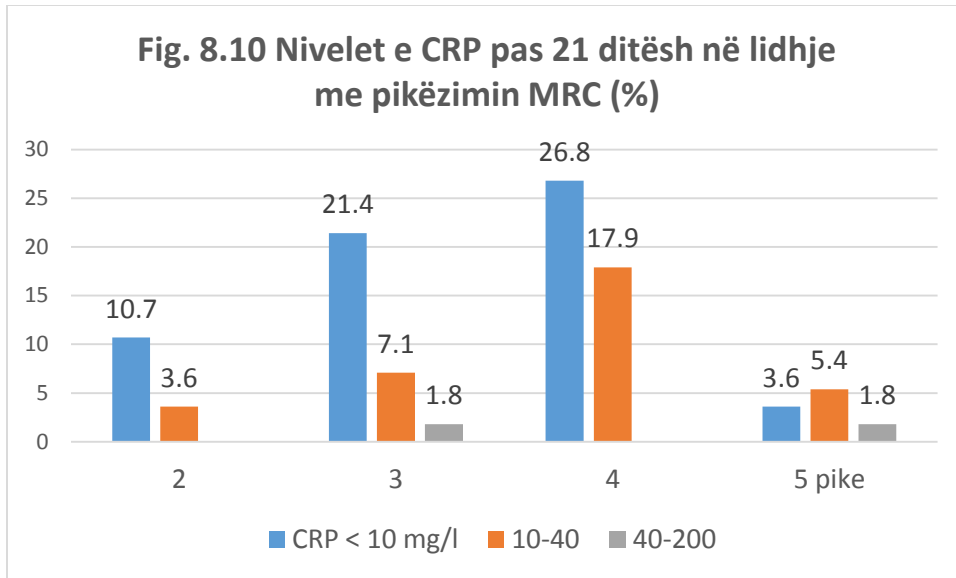


Tab. 8.10 Nivelet e CRP pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC

CRP21 (mg/l)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 10	Raste	6	12	15	2	35
	% total	10.7%	21.4%	26.8%	3.6%	62.5%
10-40	Raste	2	4	10	3	19
	% total	3.6%	7.1%	17.9%	5.4%	33.9%
40-200	Raste		1		1	2
	% total		1.8%		1.8%	3.6%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

Pearson Chi-Square 6.992, Asymp. Sig. (2-sided) 0.322

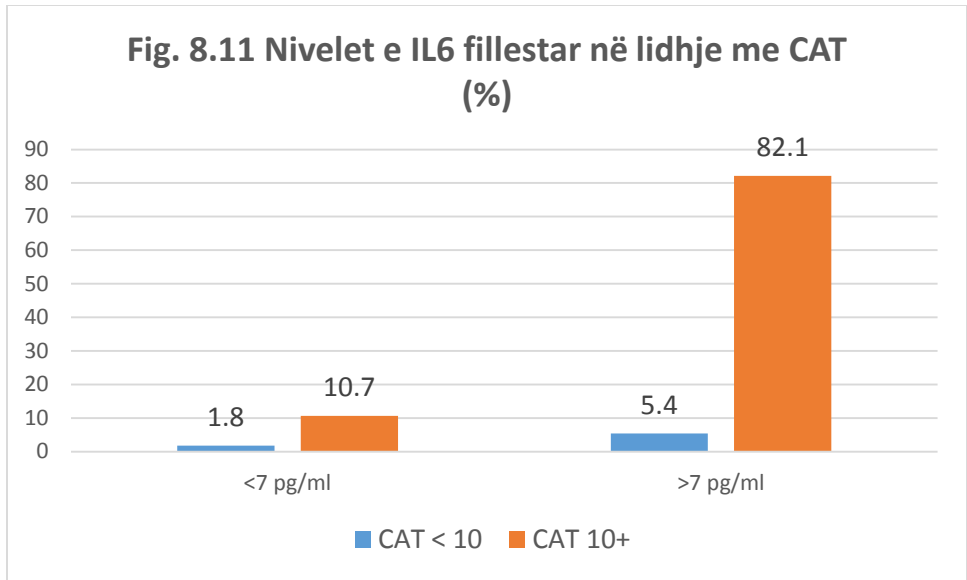
Pearson's R 0.224, Approx. Sig. 0.097



Tab. 8.11 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me CAT

IL6 (pg/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
< 7	Raste	1	6	7
	% total	1.8%	10.7%	12.5%
>7	Raste	3	46	49
	% total	5.4%	82.1%	87.5%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

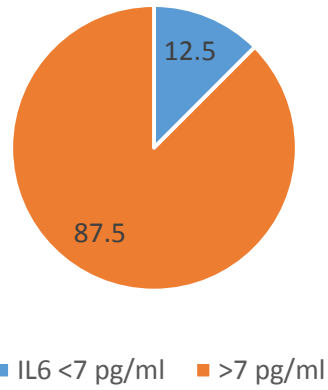
Pearson Chi-Square 0.615, Asymp. Sig. (2-sided) 0.433
 Pearson's R 0.105, Approx. Sig. 0.442



Tab. 8.12 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me MRC

IL6 (pg/ml)		MRC 2+
< 7	Raste	7
	% total	12.5%
>7	Raste	49
	% total	87.5%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

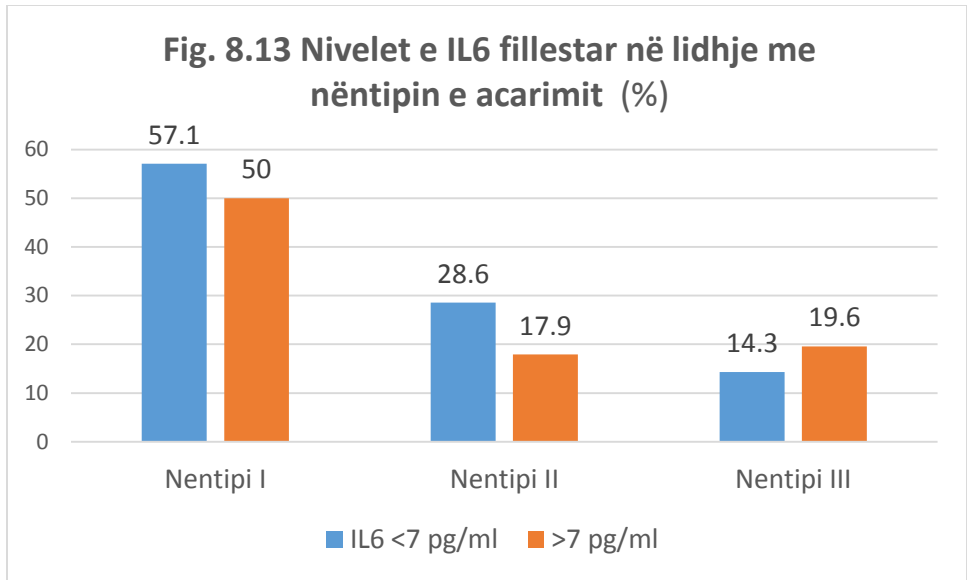
Fig. 8.12 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me MRC 2+ (%)



Tab. 8.13 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me nëntipin e acarimit

IL6 (pg/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 7	Raste	4	2	1	7
	% ne grupIL6	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%
>7	Raste	28	10	11	49
	% total	50.0%	17.9%	19.6%	87.5%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.381, Asymp. Sig. (2-sided) 0.827
 Pearson's R 0.033, Approx. Sig. 0.808

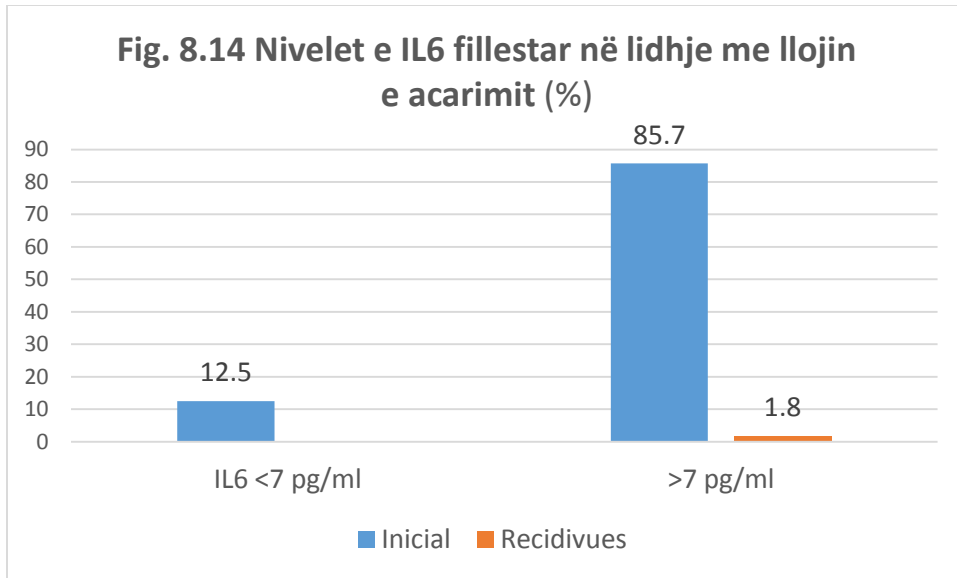


Tab. 8.14 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me llojin e acarimit

IL6 (pg/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
< 7	Raste	7		7
	% total	12.5%		12.5%
>7	Raste	48	1	49
	% total	85.7%	1.8%	87.5%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.145, Asymp. Sig. (2-sided) 0.703

Pearson's R 0.051, Approx. Sig. 0.709



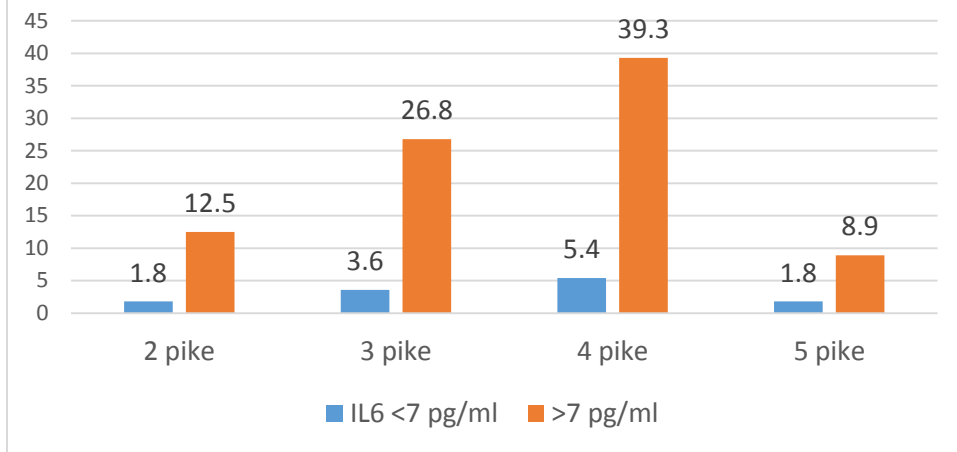
Tab. 8.15 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me pikëzimin MRC

IL6 (pg/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 7	Raste	1	2	3	1	7
	% total	1.8%	3.6%	5.4%	1.8%	12.5%
>7	Raste	7	15	22	5	49
	% total	12.5%	26.8%	39.3%	8.9%	87.5%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.109, Asymp. Sig. (2-sided) 0.991

Pearson's R -0.023, Approx. Sig. 0.864

Fig. 8.15 Nivelet e IL6 fillestar në lidhje me pikëzimin MRC (%)

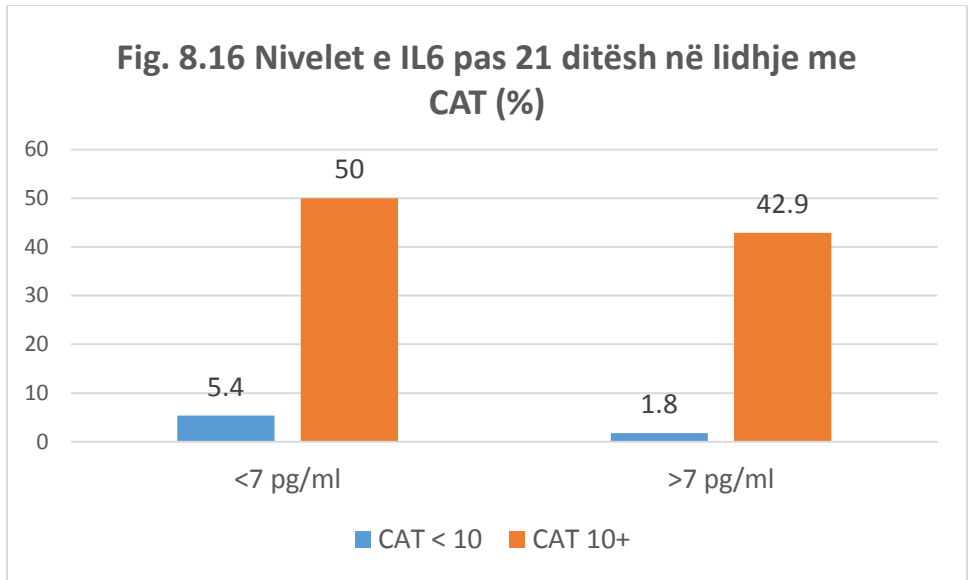


Tab. 8.16 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje me CAT

IL6 21 (pg/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
< 7	Raste	3	28	31
	% total	5.4%	50.0%	55.4%
>7	Raste	1	24	25
	% total	1.8%	42.9%	44.6%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.673, Asymp. Sig. (2-sided) 0.412

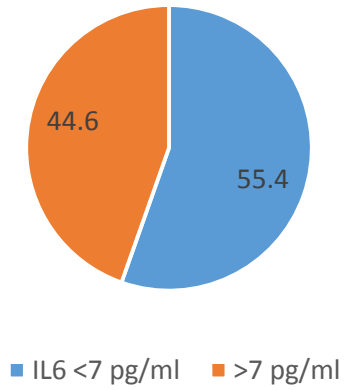
Pearson's R 0.110, Approx. Sig. 0.421



Tab. 9.17 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje me MRC

IL6 21 (pg/ml)		MRC 2+
< 7	Raste	31
	% total	55.4%
>7	Raste	25
	% total	44.6%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.17 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje me MRC 2+ (%)

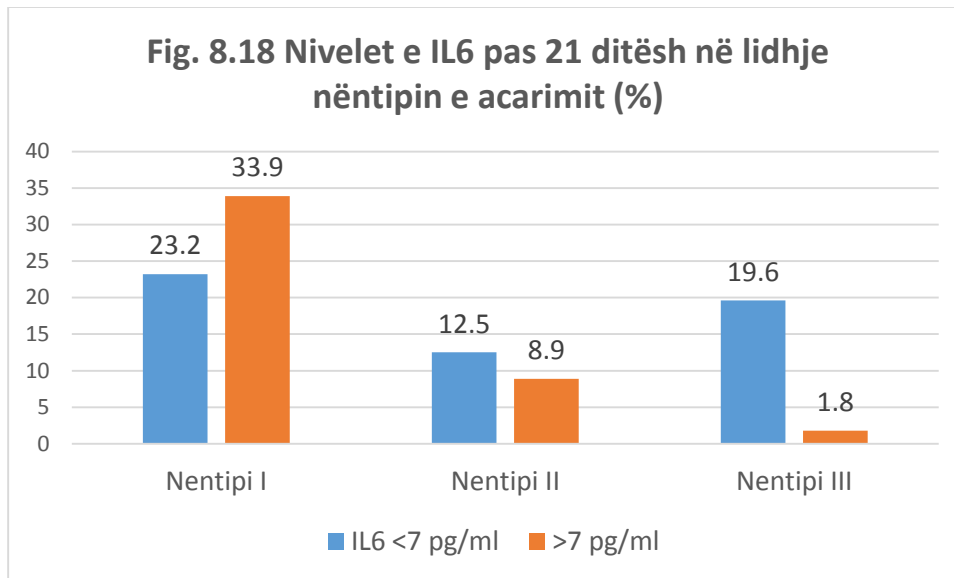


Tab. 8.18 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje nëntipin e acarimit

IL6 21 (pg/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 7	Raste	13	7	11	31
	% total	23.2%	12.5%	19.6%	55.4%
>7	Raste	19	5	1	25
	% total	33.9%	8.9%	1.8%	44.6%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 9.255, Asymp. Sig. (2-sided) 0.010

Pearson's R -0.402, Approx. Sig. 0.002

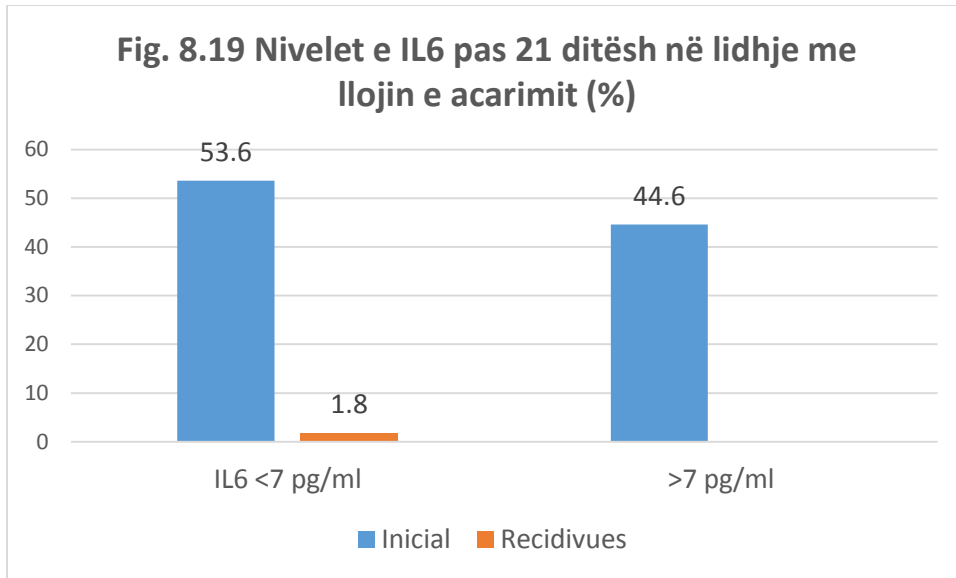


Tab. 8.19 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje llojin e acarimit

IL6 21 (pg/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
< 7	Raste	30	1	31
	% total	53.6%	1.8%	55.4%
>7	Raste	25		25
	% total	44.6%		44.6%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.821, Asymp. Sig. (2-sided) 0.365

Pearson's R -0.121, Approx. Sig 0.374

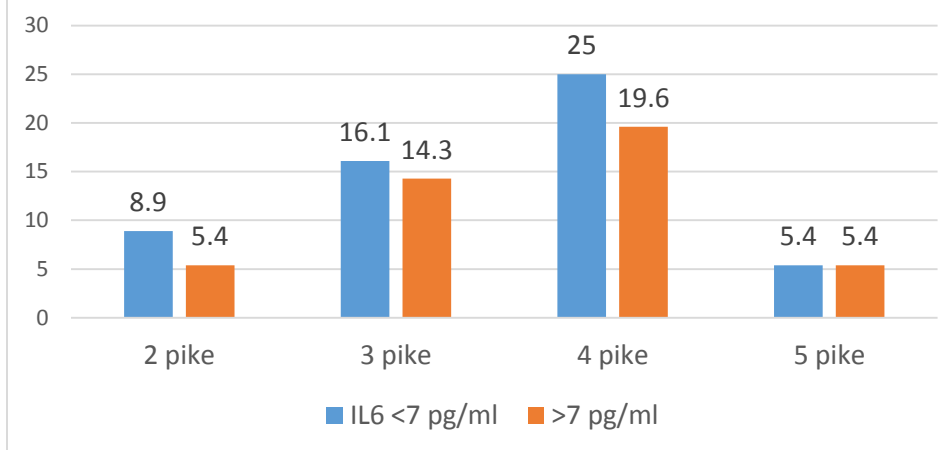


Tab. 8.20 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC

IL6 21 (pg/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 7	Raste	5	9	14	3	31
	% total	8.9%	16.1%	25.0%	5.4%	55.4%
>7	Raste	3	8	11	3	25
	% total	5.4%	14.3%	19.6%	5.4%	44.6%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.279, Asymp. Sig. (2-sided) 0.964
 Pearson's R 0.044, Approx. Sig. 0.749

Fig. 8.20 Nivelet e IL6 pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC (%)

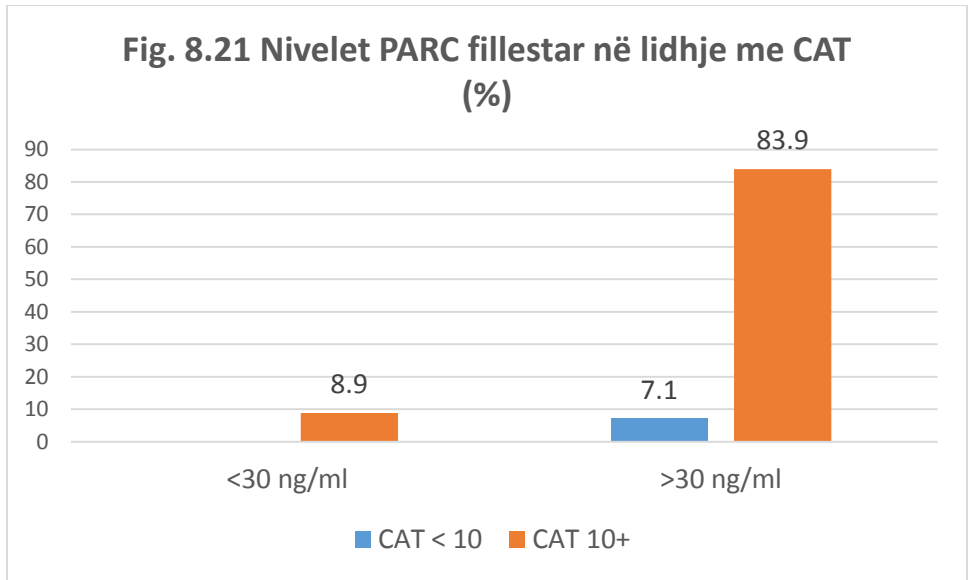


Tab. 8.21 Nivelet PARC fillestar në lidhje me CAT

PARC0 (ng/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
< 30	Raste		5	5
	% total		8.9%	8.9%
>30	Raste	4	47	51
	% total	7.1%	83.9%	91.1%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.422, Asymp. Sig. (2-sided) 0.512

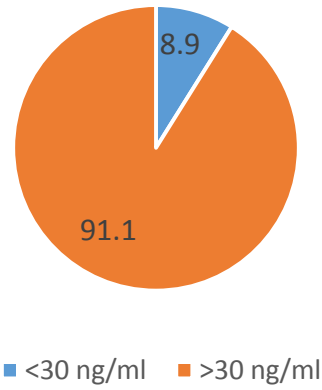
Pearson's R -0.087, Approx. Sig. 0.525



Tab. 8.22 Nivelet PARC fillestar në lidhje me MRC

PARC0 (ng/ml)		MRC 2+
< 30	Raste	5
	% total	8.9
>30	Raste	51
	% total	91.1%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.22 Nivelet PARC fillestar në lidhje me MRC 2+ (%)

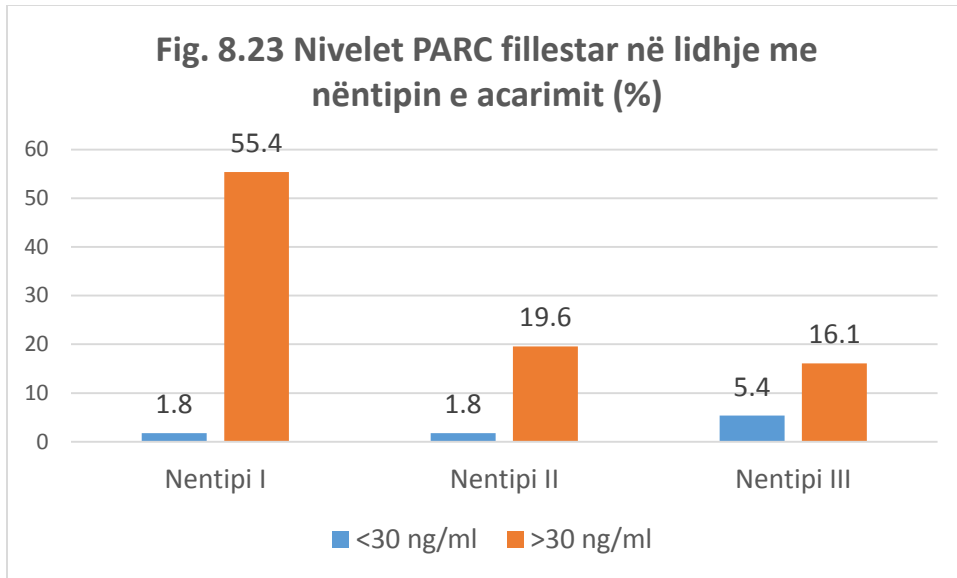


Tab. 8.23 Nivelet PARC fillestar në lidhje me nëntipin e acarimit

PARC0 (ng/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 30	Raste	1	1	3	5
	% total	1.8%	1.8%	5.4%	8.9%
>30	Raste	31	11	9	51
	% total	55.4%	19.6%	16.1%	91.1%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 5.142, Asymp. Sig. (2-sided) 0.076

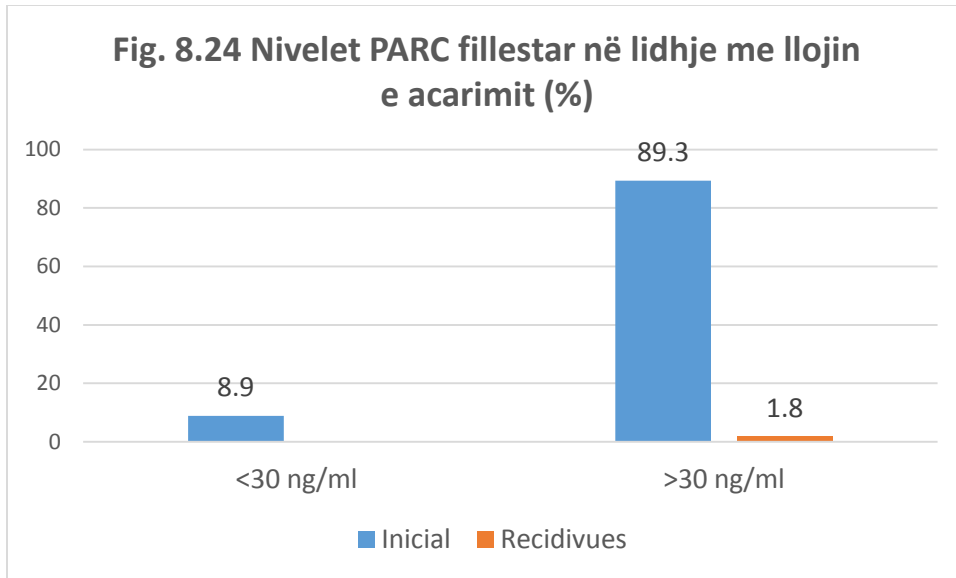
Pearson's R -0.292, Approx. Sig. 0.029



Tab. 8.24 Nivelet PARC fillestar në lidhje me llojin e acarimit

PARC0 (ng/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
< 30	Raste	5		5
	% total	8.9%		8.9%
>30	Raste	50	1	51
	% total	89.3%	1.8%	91.1%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

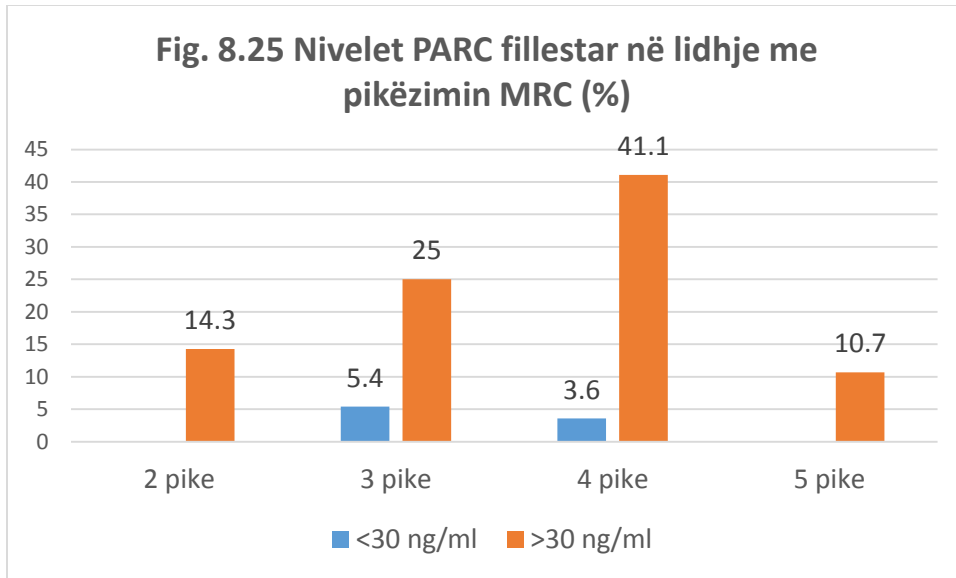
Pearson Chi-Square 0.1, Asymp. Sig. (2-sided) 0.752
 Pearson's R 0.042, Approx. Sig. 0.757



Tab. 8.25 Nivelet PARC fillestar në lidhje me pikëzimin MRC

PARC0 (ng/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 30	Raste		3	2		5
	% total		5.4%	3.6%		8.9%
>30	Raste	8	14	23	6	51
	% total	14.3%	25.0%	41.1%	10.7%	91.1%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

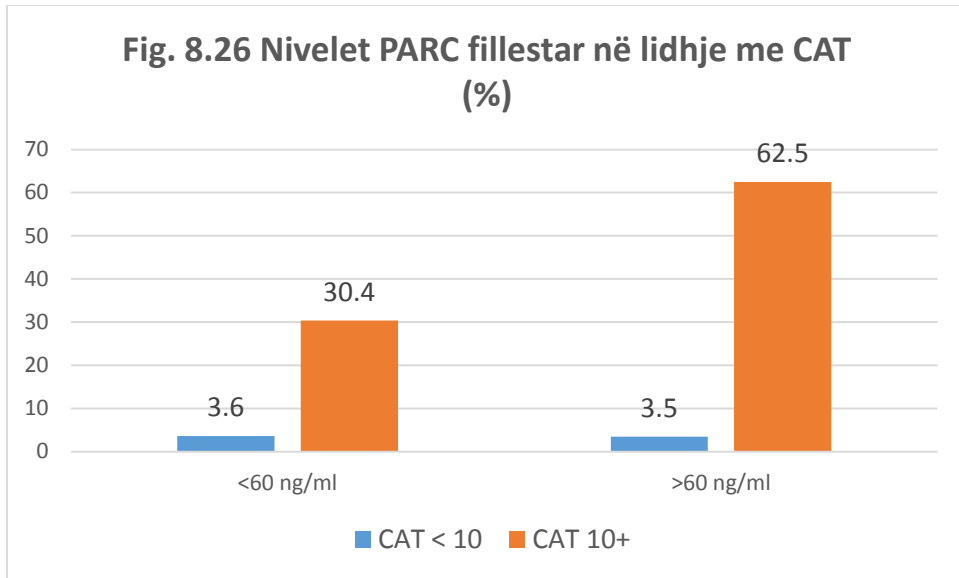
Pearson Chi-Square 2.988, Asymp. Sig. (2-sided) 0.393
 Pearson's R 0.043, Approx. Sig. 0.755



Tab. 8.26 Nivelet PARC fillestar në lidhje me CAT

PARC0 (ng/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
<60	Raste	2	17	19
	% total	3.6%	30.4%	33.9%
>60	Raste	2	35	37
	% total	3.6%	62.5%	66.1%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

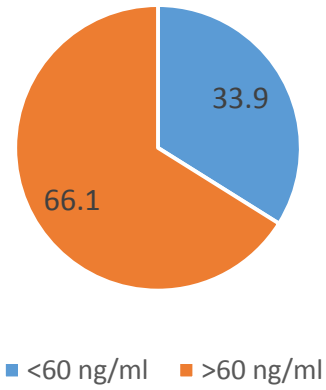
Pearson Chi-Square 0.496, Asymp. Sig. (2-sided) 0.481
 Pearson's R 0.094, Approx. Sig. 0.490



Tab. 8.27 Nivelet PARC fillestar në lidhje me MRC

PARC0 (ng/ml)		MRC 2+
<60	Raste	19
	% total	33.9%
>60	Raste	37
	% total	66.1%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.27 Nivelet PARC fillestar në lidhje me MRC 2+ (%)

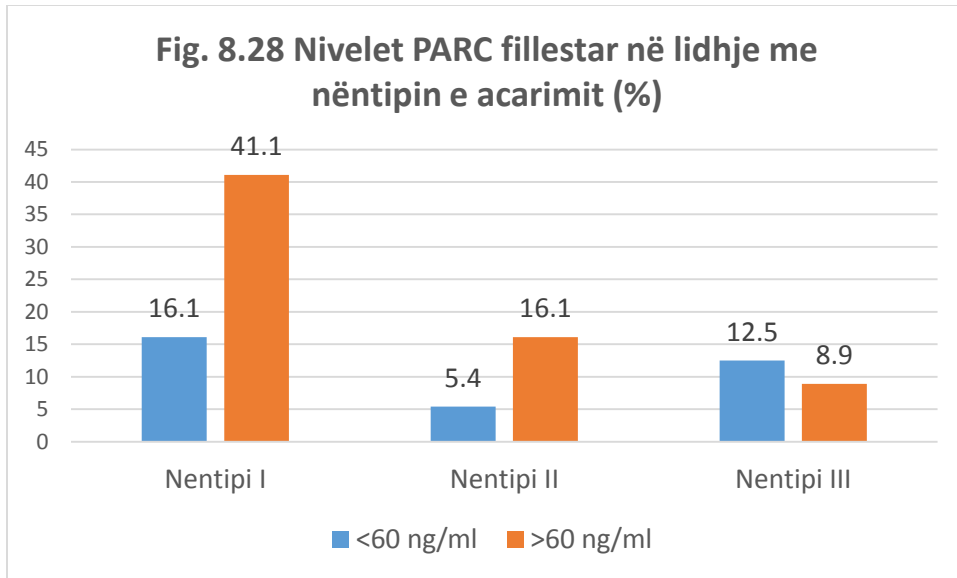


Tab. 8.28 Nivelet PARC fillestar në lidhje me nëntipin e acarimit

PARC0 (ng/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
<60	Raste	9	3	7	19
	% total	16.1%	5.4%	12.5%	33.9%
>60	Raste	23	9	5	37
	% total	41.1%	16.1%	8.9%	66.1%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 4.096, Asymp. Sig. (2-sided) 0.129

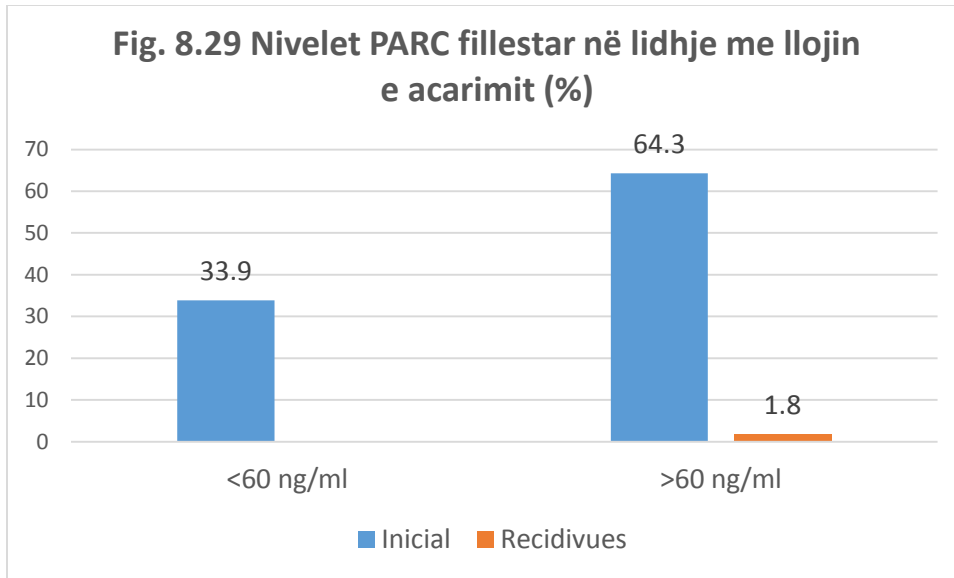
Pearson's R -0.222, Approx. Sig. 0.099



Tab. 8.29 Nivelet PARC fillestar në lidhje me llojin e acarimit

PARC0 (ng/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
<60	Raste	19		19
	% total	33.9%		33.9%
>60	Raste	36	1	37
	% total	64.3%	1.8%	66.1%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

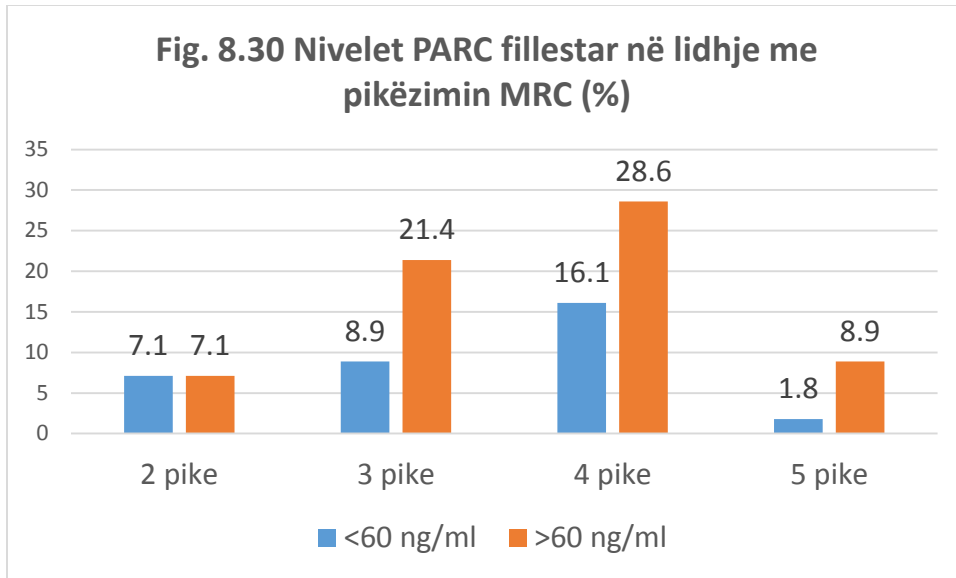
Pearson Chi-Square 0.523, Asymp. Sig. (2-sided) 0470
 Pearson's R 0.097, Approx. Sig. 0.479



Tab. 8.30 Nivelet PARC fillestar në lidhje me pikëzimin MRC

PARC0 (ng/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
<60	Raste	4	5	9	1	19
	% total	7.1%	8.9%	16.1%	1.8%	33.9%
>60	Raste	4	12	16	5	37
	% total	7.1%	21.4%	28.6%	8.9%	66.1%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

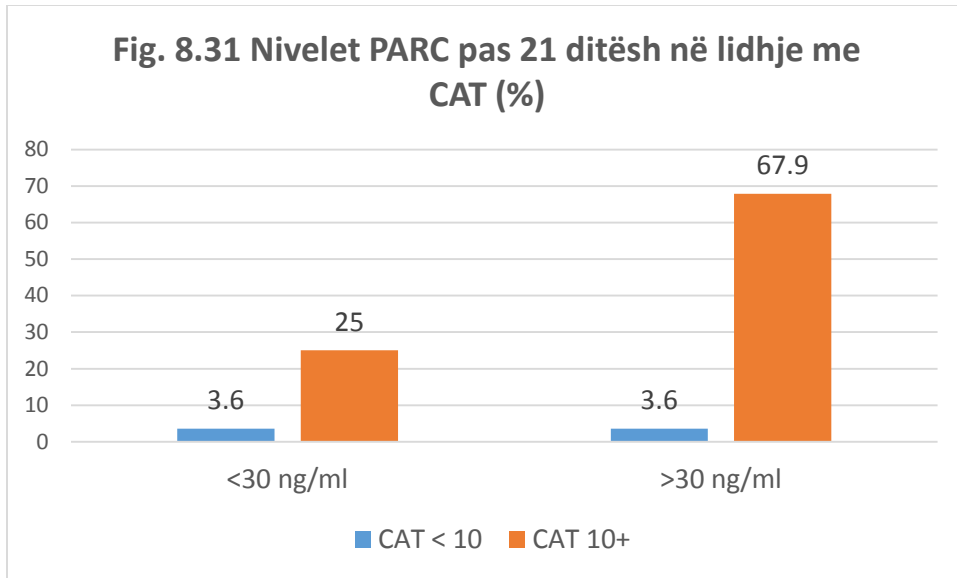
Pearson Chi-Square 1.922, Asymp. Sig. (2-sided) 0.589
 Pearson's R 0.124, Approx. Sig. 0.364



Tab. 8.31 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me CAT

PARC21 (ng/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
< 30	Raste	2	14	16
	% total	3.6%	25.0%	28.6%
>30	Raste	2	38	40
	% total	3.6%	67.9%	71.4%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

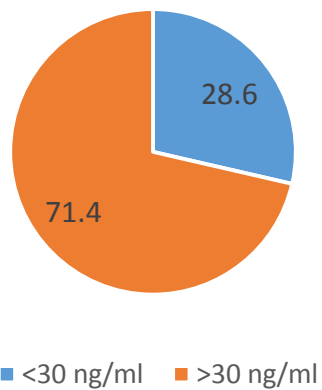
Pearson Chi-Square 0.969, Asymp. Sig. (2-sided) 0.325
 Pearson's R 0.132, Approx. Sig. 0.334



Tab. 8.32 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me MRC 2+

PARC21 (ng/ml)		MRC 2+
< 30	Raste	16
	% total	28.6%
>30	Raste	40
	% total	71.4%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.32 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me MRC 2+ (%)

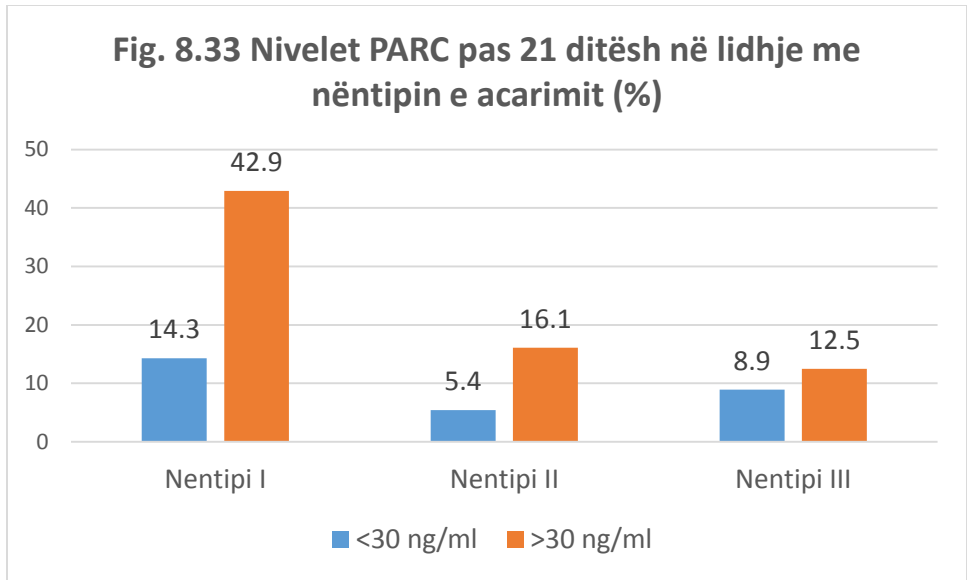


Tab. 8.33 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me nëntipin e acarimit

PARC21 (ng/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
< 30	Raste	8	3	5	16
	% total	14.3%	5.4%	8.9%	28.6%
>30	Raste	24	9	7	40
	% total	42.9%	16.1%	12.5%	71.4%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 1.283, Asymp. Sig. (2-sided) 0.526

Pearson's R -0.132, Approx. Sig. 0.331

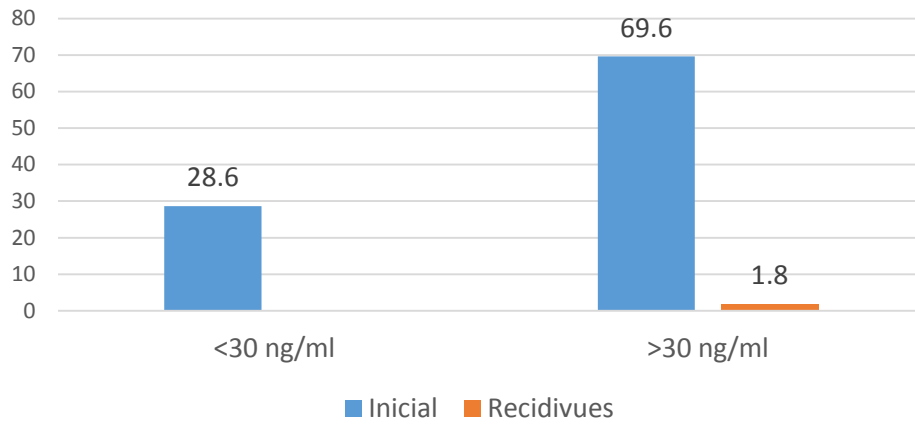


Tab. 8.34 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me llojin e acarimit

PARC21 (ng/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
< 30	Raste	16		16
	% total	28.6%		28.6%
>30	Raste	39	1	40
	% total	69.6%	1.8%	71.4%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.407, Asymp. Sig. (2-sided) 0.523
 Pearson's R 0.085, Approx. Sig. 0.532

Fig. 8.34 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me llojin e acarimit (%)

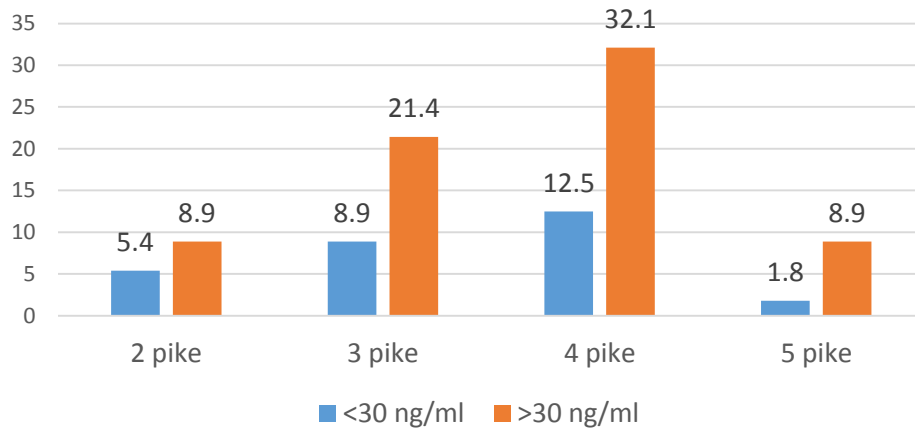


Tab. 8.35 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC

PARC21 (ng/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
< 30	Raste	3	5	7	1	16
	% total	5.4%	8.9%	12.5%	1.8%	28.6%
>30	Raste	5	12	18	5	40
	% total	8.9%	21.4%	32.1%	8.9%	71.4%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.739, Asymp. Sig. (2-sided) 0.864
 Pearson's R 0.104, Approx. Sig. 0.444

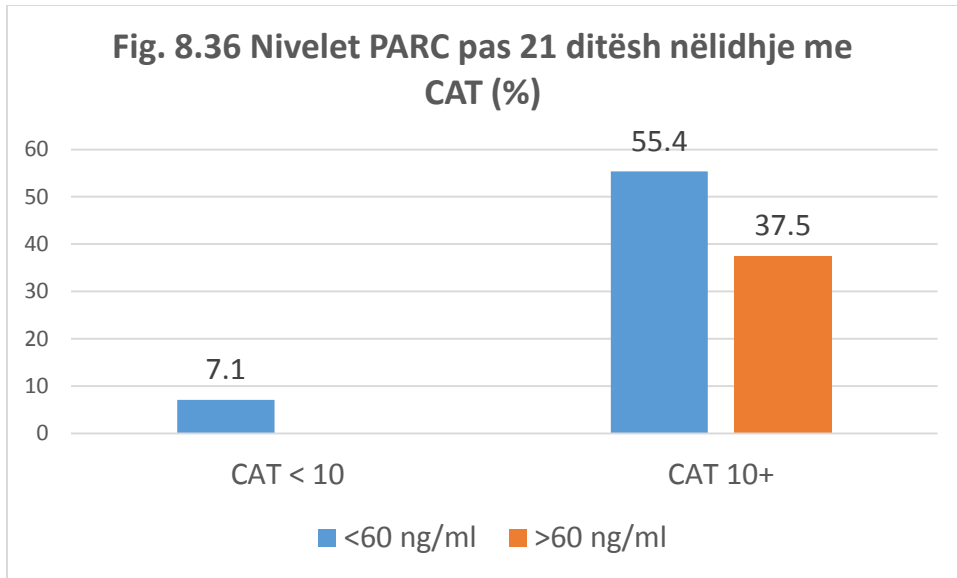
Fig. 8.35 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC (%)



Tab. 8.36 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me CAT

PARC21 (ng/ml)		CAT		Total
		< 10	10+	
<60	Raste	4	31	35
	% total	7.1%	55.4%	62.5%
>60	Raste		21	21
	% total		37.5%	37.5%
Total	Raste	4	52	56
	% total	7.1%	92.9%	100.0%

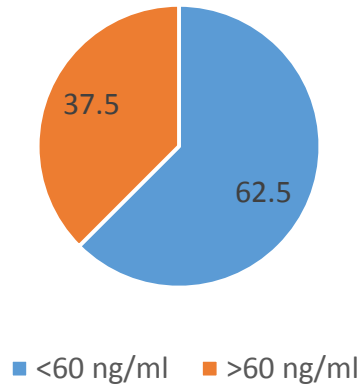
Pearson Chi-Square 2.585, Asymp. Sig. (2-sided) 0.108
 Pearson's R 0.215, Approx. Sig. 0.112



Tab. 8.37 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me MRC

PARC21 (ng/ml)		MRC
		2.00
<60	Raste	35
	% total	62.5%
>60	Raste	21
	% total	37.5%
Total	Raste	56
	% total	100.0%

Fig. 8.37 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me MRC 2+ (%)

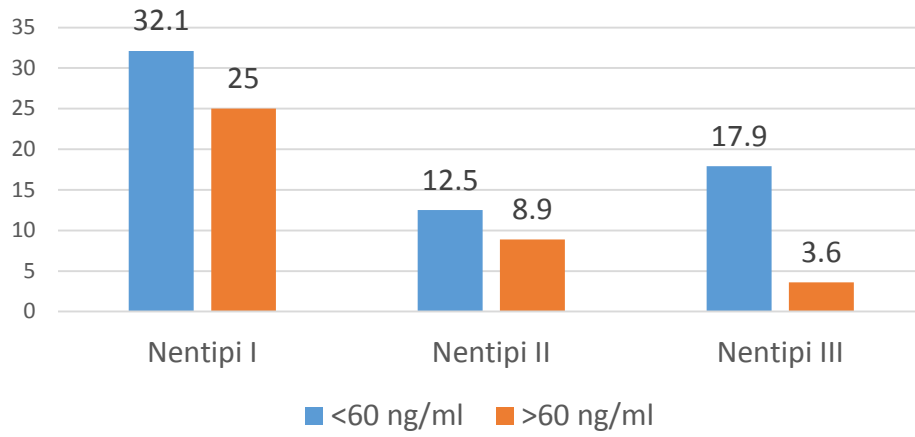


Tab. 8.38 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me nëntipin e acarimit

PARC21 (ng/ml)		Nëntipi acarimit			Total
		I	II	III	
<60	Raste	18	7	10	35
	% total	32.1%	12.5%	17.9%	62.5%
>60	Raste	14	5	2	21
	% total	25.0%	8.9%	3.6%	37.5%
Total	Raste	32	12	12	56
	% total	57.1%	21.4%	21.4%	100.0%

Pearson Chi-Square 2.844, Asymp. Sig. (2-sided) 0.241
 Pearson's R -0.205, Approx. Sig. 0.130

Fig. 8.38 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me nëntipin e acarimit (%)



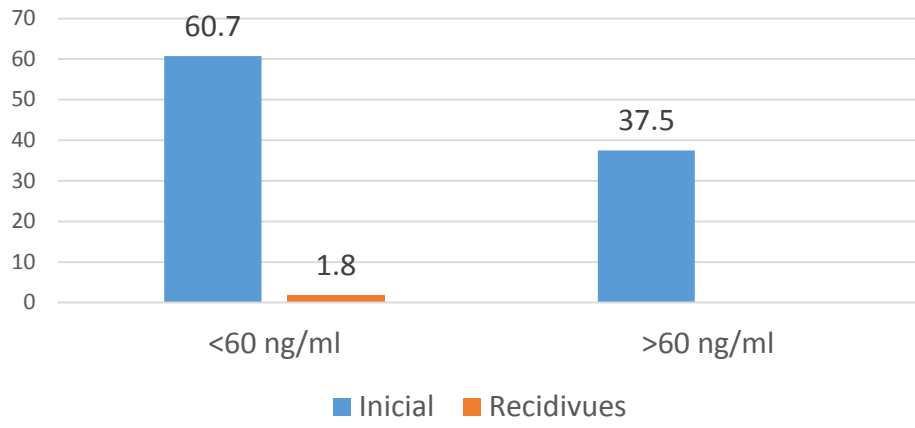
Tab. 8.39 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me llojin e acarimit

PARC21 (ng/ml)		Lloji acarimit		Total
		Inicial	Recidivues	
<60	Raste	34	1	35
	% total	60.7%	1.8%	62.5%
>60	Raste	21		21
	% total	37.5%		37.5%
Total	Raste	55	1	56
	% total	98.2%	1.8%	100.0%

Pearson Chi-Square 0.611, Asymp. Sig. (2-sided) 0.434

Pearson's R -0.104, Approx. Sig. 0.444

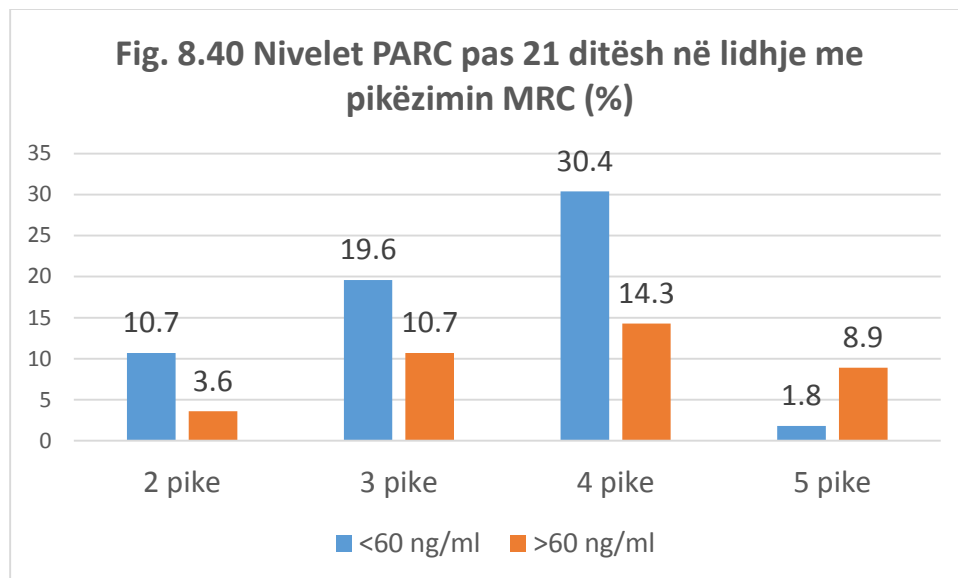
Fig. 8.39 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me llojin e acarimit (%)



Tab. 8.40 Nivelet PARC pas 21 ditësh në lidhje me pikëzimin MRC

PARC21 (ng/ml)		MRC dispne				Total
		2	3	4	5	
<60	Raste	6	11	17	1	35
	% total	10.7%	19.6%	30.4%	1.8%	62.5%
>60	Raste	2	6	8	5	21
	% total	3.6%	10.7%	14.3%	8.9%	37.5%
Total	Raste	8	17	25	6	56
	% total	14.3%	30.4%	44.6%	10.7%	100.0%

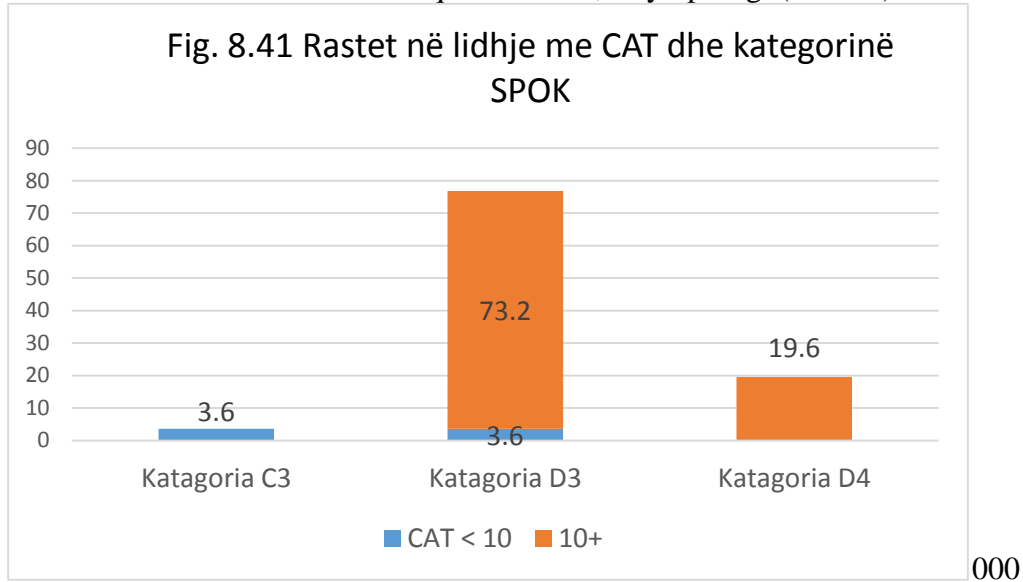
Pearson Chi-Square 6.269, Asymp. Sig. (2-sided) 0.099
 Pearson's R 0.218, Approx. Sig. 0.106



Tab. 8.41 Rastet në lidhje me CAT dhe kategorinë SPOK

CAT		Kategoria			Total
		C3	D3	D4	
< 10	Raste	2	2		4
	% of Total	3.6%	3.6%		7.1%
10+	Raste		41	11	52
	% of Total		73.2%	19.6%	92.9%
Total	Raste	2	43	11	56
	% of Total	3.6%	76.8%	19.6%	100.0%

Pearson Chi-Square 27.249, Asymp. Sig. (2-sided) 0.



Tab. 8.42 Korrelacione të markuesve me stadin e SPOK

Variable Y	Stadi_GOLD
Variable X	CRP_o
Sample size	56
Correlation coefficient r	0.3707
Significance level	P=0.0049
95% Confidence interval for r	0.1194 to 0.5773

Variable Y	Stadi_GOLD
Variable X	IL6_0
Sample size	56
Correlation coefficient r	0.2777
Significance level	P=0.0382
95% Confidence interval for r	0.01601 to 0.5039

Variable Y	Stadi_GOLD
Variable X	PARC_0
Sample size	56
Correlation coefficient r	0.2586
Significance level	P=0.0543
95% Confidence interval for r	-0.004610 to 0.4883

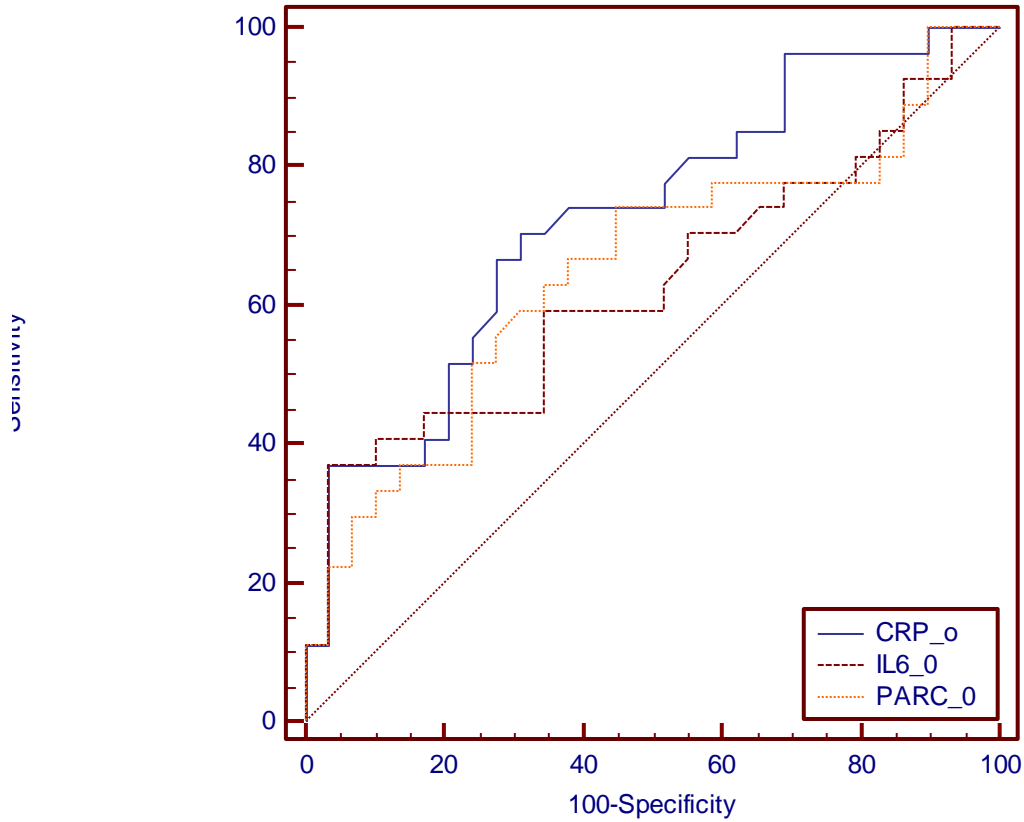


Fig. 8.42 ROC curve

Variable 1	CRP_o
Variable 2	IL6_0
Variable 3	PARC_0
Classification variable	grup_stadi grup stadi
Sample size	56
Positive group ^a	27 (48.21%)
Negative group ^b	29 (51.79%)

^a grup_stadi = 1

^b grup_stadi = 0

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
CRP_o	0.726	0.0681	0.593 to 0.860
IL6_0	0.628	0.0774	0.477 to 0.780
PARC_0	0.649	0.0760	0.500 to 0.798

^a DeLong et al., 1988

^b AUC ± 1.96 SE

Pairwise comparison of ROC curves

CRP_o ~ IL6_o	
Difference between areas	0.0977
Standard Error ^a	0.0694
95% Confidence Interval	-0.0383 to 0.234
z statistic	1.408
Significance level	P = 0.1592
CRP_o ~ PARC_o	
Difference between areas	0.0766
Standard Error ^a	0.0807
95% Confidence Interval	-0.0816 to 0.235
z statistic	0.949
Significance level	P = 0.3425
IL6_o ~ PARC_o	
Difference between areas	0.0211
Standard Error ^a	0.0807
95% Confidence Interval	-0.137 to 0.179
z statistic	0.261
Significance level	P = 0.7940

^a DeLong et al., 1988

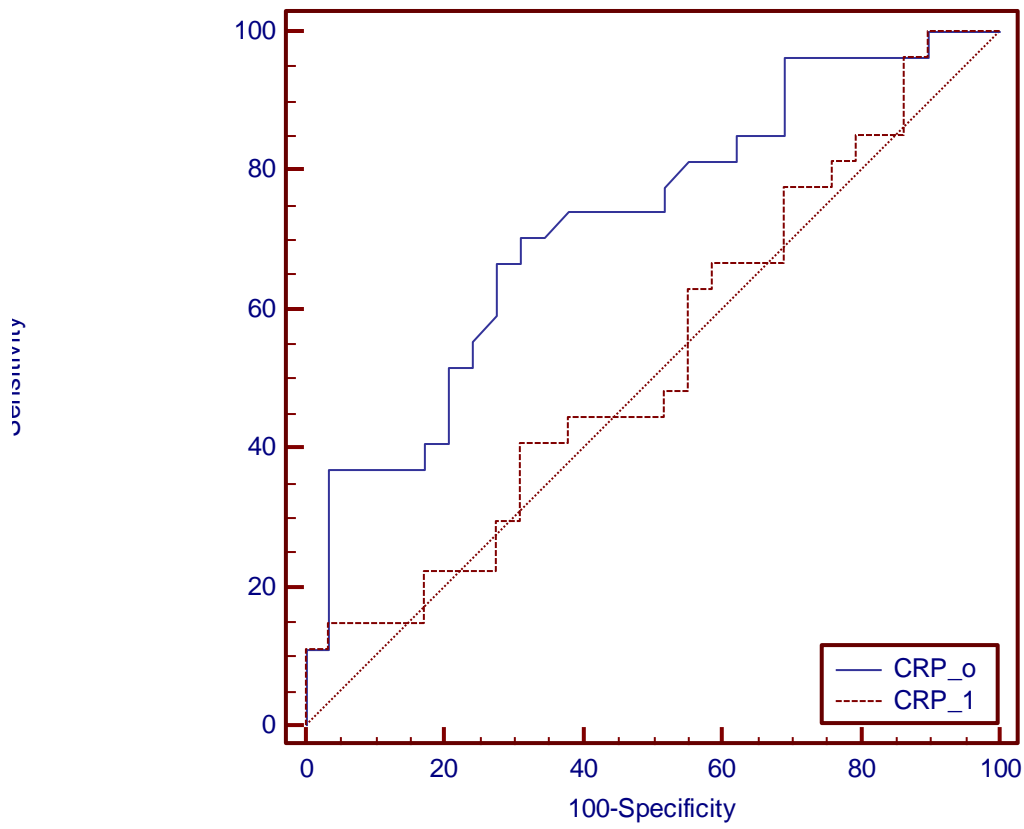


Fig. 8.43 ROC curve CRP fillestar dhe pas 21 ditësh

Positive group ^a	27(48.21%)
Negative group ^b	29(51.79%)

^aGrup_stadi_S = 1

^bGrup_stadi_S = 0

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
CRP_o	0.726	0.0681	0.593 to 0.860
CRP_1	0.531	0.0788	0.377 to 0.686

^a DeLong et al., 1988

^b AUC ± 1.96 SE

Pairwise comparison of ROC curves

CRP_o ~ CRP_1	
Difference between areas	0.195
Standard Error ^a	0.0625
95% Confidence Interval	0.0722 to 0.317
z statistic	3.114
Significance level	P = 0.0018

^a DeLong et al., 1988

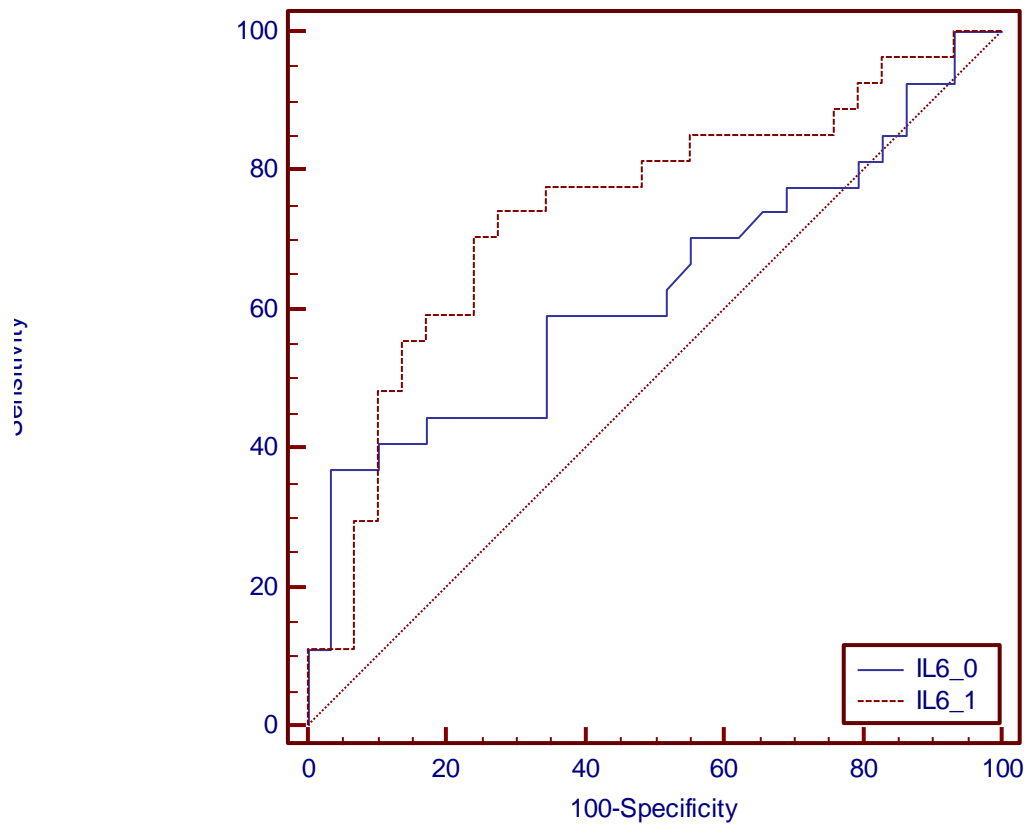


Fig. 8.44 ROC curve IL6 fillestar dhe pas 21 ditësh

Variable 1	IL6_0
Variable 2	IL6_1
Classification variable	Grup_stadi_S Grup_stadi S
Sample size	56
Positive group ^a	27(48.21%)
Negative group ^b	29(51.79%)

^aGrup_stadi_S = 1

^bGrup_stadi_S = 0

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
IL6_0	0.628	0.0774	0.477 to 0.780
IL6_1	0.741	0.0691	0.605 to 0.876

^a DeLong et al., 1988

^b AUC \pm 1.96 SE

Pairwise comparison of ROC curves

IL6_0 ~ IL6_1	
Difference between areas	0.112
Standard Error ^a	0.0846
95% Confidence Interval	-0.0533 to 0.278
z statistic	1.329
Significance level	P = 0.1838

^a DeLong et al., 1988

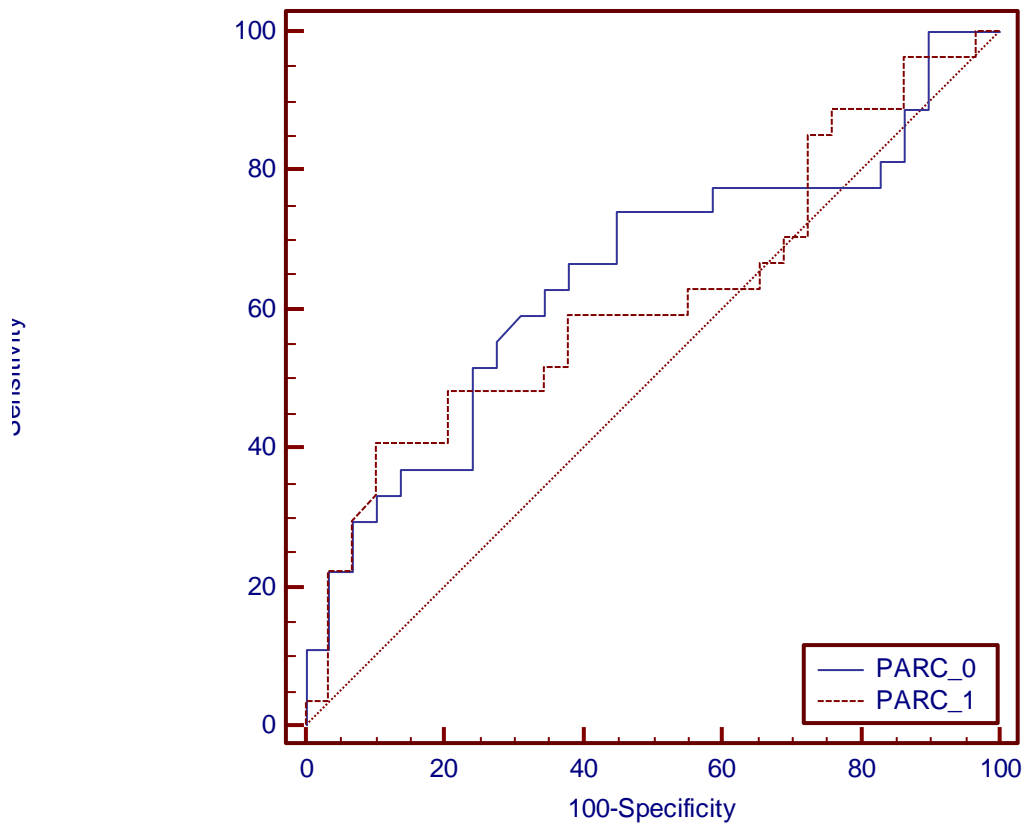


Fig. 8.45 ROC curve PARC fillestar dhe pas 21 ditësh

Variable 1	PARC_0
Variable 2	PARC_1
Classification variable	Grup_stadi_S Grup_stadi S
Sample size	56
Positive group ^a	27(48.21%)
Negative group ^b	29(51.79%)

^aGrup_stadi_S = 1

^bGrup_stadi_S = 0

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
PARC_0	0.649	0.0760	0.500 to 0.798
PARC_1	0.616	0.0777	0.464 to 0.769

^a DeLong et al., 1988

^b AUC \pm 1.96 SE

Pairwise comparison of ROC curves

PARC_0 ~ PARC_1	
Difference between areas	0.0332
Standard Error ^a	0.0649
95% Confidence Interval	-0.0940 to 0.160
z statistic	0.511
Significance level	P = 0.6090

^a DeLong et al., 1988

Tab 8.43 Rezultate të analizës korrelative të biomarkuesve

		CRP0	CRP21	IL60	IL621	leukocite21	leukocite	Limfocite21	Limfocite gjak	Neutrofile21	Neutrofile	NLR0	NLR21	PARC0	PARC21
Pearson Correlation	CRP0	1.000	.244	.391(**)	.509(**)	.397(**)	.694(**)	-.216	-.437(**)	.261	.446(**)	.322(*)	.246	.545(**)	.078
	CRP21	.244	1.000	.122	.143	.069	.102	-.396(**)	-.233	.376(**)	.188	.003	.497(**)	.147	.323(*)
	IL60	.391(**)	.122	1.000	.437(**)	.481(**)	.619(**)	-.187	-.114	.101	.136	.000	.118	.344(**)	.109
	IL621	.509(**)	.143	.437(**)	1.000	.332(*)	.618(**)	-.134	-.198	.113	.172	.015	.075	.209	-.101
	leukocite21	.397(**)	.069	.481(**)	.332(*)	1.000	.618(**)	-.150	-.149	.127	.152	.080	.136	.100	-.049
	leukocite	.694(**)	.102	.619(**)	.618(**)	.618(**)	1.000	-.326(*)	-.440(**)	.292(*)	.401(**)	.140	.278(*)	.437(**)	.028
	Limfocite21	-.216	-.396(**)	-.187	-.134	-.150	-.326(*)	1.000	.681(**)	-.871(**)	-.579(**)	-.313(*)	-.907(**)	-.166	-.057
	Limfocite	-.437(**)	-.233	-.114	-.198	-.149	-.440(**)	.681(**)	1.000	-.744(**)	-.925(**)	-.492(**)	-.681(**)	-.194	-.032
	Neutrofile21	.261	.376(**)	.101	.113	.127	.292(*)	-.871(**)	-.744(**)	1.000	.716(**)	.394(**)	.862(**)	.252	.144
	Neutrofile	.446(**)	.188	.136	.172	.152	.401(**)	-.579(**)	-.925(**)	.716(**)	1.000	.516(**)	.608(**)	.232	.072
	NLR0	.322(*)	.003	.000	.015	.080	.140	-.313(*)	-.492(**)	.394(**)	.516(**)	1.000	.338(*)	.120	.098
	NLR21	.246	.497(**)	.118	.075	.136	.278(*)	-.907(**)	-.681(**)	.862(**)	.608(**)	.338(*)	1.000	.171	.013
	PARC0	.545(**)	.147	.344(**)	.209	.100	.437(**)	-.166	-.194	.252	.232	.120	.171	1.000	.546(**)
	PARC21	.078	.323(*)	.109	-.101	-.049	.028	-.057	-.032	.144	.072	.098	.013	.546(**)	1.000
Sig. (2-tailed)	CRP0	.	.070	.003	.000	.002	.000	.109	.001	.052	.001	.016	.067	.000	.566
	CRP21	.070	.	.371	.294	.614	.455	.003	.084	.004	.166	.984	.000	.281	.015
	IL60	.003	.371	.	.001	.000	.000	.168	.402	.460	.319	.998	.385	.009	.425
	IL621	.000	.294	.001	.	.012	.000	.326	.143	.406	.205	.914	.584	.122	.457
	leukocite21	.002	.614	.000	.012	.	.000	.269	.273	.350	.262	.559	.317	.465	.720
	leukocite	.000	.455	.000	.000	.000	.	.014	.001	.029	.002	.304	.038	.001	.836
	Limfocite21	.109	.003	.168	.326	.269	.014	.	.000	.000	.000	.019	.000	.223	.677
	Limfocite gjak	.001	.084	.402	.143	.273	.001	.000	.	.000	.000	.000	.000	.153	.814
	Neutrofile21	.052	.004	.460	.406	.350	.029	.000	.000	.	.000	.003	.000	.061	.291
	Neutrofile	.001	.166	.319	.205	.262	.002	.000	.000	.000	.	.000	.000	.085	.598
	NLR0	.016	.984	.998	.914	.559	.304	.019	.000	.003	.000	.	.011	.379	.474
	NLR21	.067	.000	.385	.584	.317	.038	.000	.000	.000	.000	.011	.	.207	.925
	PARC0	.000	.281	.009	.122	.465	.001	.223	.153	.061	.085	.379	.207	.	.000
	PARC21	.566	.015	.425	.457	.720	.836	.677	.814	.291	.598	.474	.925	.000	.