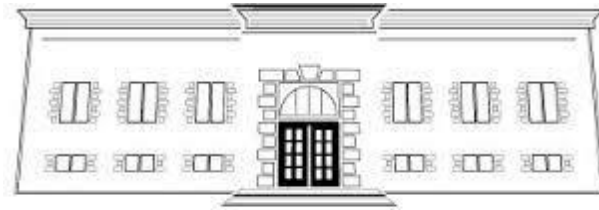




**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**



**UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANE**

**FAKULTETI I MJEKËSISË**

**TEMË DISERTACIONI**

**SINDROMA E FIBROZËS PULMONARE IDIOPATIKE E KOMBINUAR ME  
EMFIZEMË PULMONARE (CPFE); VLERË E DIAGNOSTIKIMIT TË HERSHËM  
TE SAJ DHE E DIFERENCIMIT NGA FIBROZA PULMONARE IDIOPATIKE (IPF)  
PA EMFIZEMË.**

---

**Në kërkim të Gradës Shkencore “DOKTOR”**

**Dizertanti:**

Znj. Jolanda Nikolla

**Udhëheqës Shkencor:**

Prof. Dr. Hasan Hafizi

**Tiranë, Dhjetor 2017**

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DIZERTACION

I

*PARAQITUR NGA*

Znj. Jolanda Nikolla

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

**"DOKTOR"**

SPECIALITETI: PNEUMOLOGJI

**TEMA: Sindroma e Fibrozës Pulmonare Idiopatike e kombinuar me Emfizemë Pulmonare (CPFE). Vlera e diagnostikimit të hershëm të saj dhe e diferencimit nga Fibroza Pulmonare Idiopatike (IPF) pa Emfizemë**

Udhëheqës shkencor: Prof. Dr. Hasan Hafizi

MBROHET MË DATË

PARA JURISË

- |    |                  |
|----|------------------|
| 1. | KRYETAR          |
| 2. | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. | ANËTAR           |
| 5. | ANËTAR           |

## ABSTRAKTI

### Sindroma e Fibrozës Pulmonare të Kombinuar me Emfizemë

**Qëllimi:** Identifikimi i sindromës së fibrozës pulmonare të kombinuar me emfizemë (CPFE) në pacientët me fibrozë pulmonare idiopatike (IPF) dhe analizimi i faktorëve ndikues në secilën patologji.

**Metoda:** Studim transversal, rast-kontrroll i 53 pacientëve (28 CPFE, 25 IPF) dhe 17 subjekteve të kontrollit, me moshë mesatare  $69 \pm 6$  vjec, të rekrutuar në periudhën Qershor 2012 – Dhjetor 2016. Emfizema pulmonare në pacientët me IPF (sindroma CPFE) u vlerësua nëpërmjet HRCT toraksi në 53 pacientë dhe hipertensioni pulmonar u vlerësua nga ekokardiografia Doppler në 53 pacientë. Matja e Dlco u vlerësua vetëm në 20 subjekte pjesëmarrës në studim dhe në 8 subjekte të grupit të kontrollit.

**Rezultatet:** Prevalenca e CPFE në pacientët me IPF ishte 52.8%. Në analizën ROC, Dlco arriti të zbulonte sindromën CPFE në vlerën 55.5% me sensitivitet 85%, specificitet 100 % dhe siguri diagnostike (AUC 0.98). Në analizën multivariate gjinia mashkull ishte variabli më i rëndësishëm ndikues për CPFE ( $p = 0.038$  HR 5.6). Në analizën Cox proporcionale faktorët prognostikë përcaktues të mortalitetit në CPFE ishte kanceri pulmonar (HR 15.297, %CI 0.958-246.8) dhe hipertensioni pulmonar (HR 0.94, % CI 0.158 – 5.665). Mbijetesa në CPFE ishte më e shkurtër krahasuar me grupin e IPF ( $p=0.034$ , HR 1.34, % CI 39.896 – 56.104)

**Përfundime:** Prevalenca e sindromës CPFE ishte e lartë. Gjinia mashkull lunate rol të rëndësishëm në sindromë. Dlco ishte test optimal në diagnozën e CPFE. Mbijetesa e pacientëve me CPFE ishte më e ulët krahasuar me grupin me IPF. Kanceri dhe hipertensioni pulmonar ishin faktorët kryesorë ndikues në mortalitetin e CPFE.

**Fjalë kyçe:** Fibroza pulmonare e kombinuar me emfizemë, kapaciteti difuzues pulmonar

## ABSTRACT

### **The Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis with Emphysema**

**Aims:** The identification of combined pulmonary fibrosis with emphysema syndrome (CPFE) in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients and analysis of influencing factors in each pathology.

**Methods:** A transversal and case-control study of 53 patients (28 CPFE, 25 IPF) and 17 control subjects, mean age  $69\pm 6$  years, recruited from June 2012-December 2016. Pulmonary emphysema in IPF patients (CPFE syndrome) was evaluated by chest HRCT in 53 patients and pulmonary hypertension was evaluated by Doppler echocardiography. Dlco values were measured in only 20 subjects, participants of the study and in 8 subjects of the control group.

**Results:** The prevalence of CPFE syndrome in IPF patients was 52.8%. In ROC analysis, Dlco could detect CPFE syndrome at cut off 55.5% with 85% sensitivity, 100% specificity and accuracy (AUC 0.98). The multivariate analysis showed that male gender was the most important and influencer variable in the syndrome ( $p=0.038$  HR 5.6). The Cox proportional analysis showed that prognostic factors in CPFE mortality were lung cancer (HR 15.297, %CI 0.958-246.8) and pulmonary hypertension (HR 0.94, % CI 0.158 – 5.665). CPFE survival was shorter compared with that of IPF group ( $p=0.034$ , HR 1.34, % CI 39.896 – 56.104)

**Conclusions:** The prevalence of CPFE syndrome was high. Male gender had an important role in this syndrome. CPFE patients had lower survival compared to IPF group. Lung cancer and pulmonary hypertension were the main factors influencing the CPFE mortality

**Key words:** Combined pulmonary fibrosis with emphysema, diffusion lung capacity

## **FALENDERIME**

Duhet ta pranoj që realizimi i këtij punimi dhe perfundimi i tij ishte një sfidë e vërtete dhe me plot të papritura për mua. Në këto kushte nuk mund të rri pa falenderuar të gjithë ata që më mundësuan të jem e gatshme për të punuar dhe për ta çuar atë deri në fund.

Së pari dua të falenderoj Prof. Dr Hasan Hafizi, si pedagogu udhëheqës i temës, por edhe si personi që më ka frymëzuar dhe drejtuar gjatë këtyre viteve, në formimin tim akademik dhe veçanërisht profesional. Ka qene personi i parë që ka besuar tek unë duke më mbështetur vazhdimisht në punën time.

Së dyti dua të falenderoj familjen time pasi janë gjithmonë të rëndësishëm për mua duke më motivuar dhe nxitur të arrij më të mirën. Pa mbështetjen e tyre jam e bindur që nuk do kisha arritur të realizoja asnjë nga synimet e mia.

Së treti dua të falenderoj të gjithë miqtë e mi për ndihmën e vyer dhe vërejtjet e drejta që më kanë dhënë, në lidhje me mënyrën e trajtimit të kësaj teme.

Së fundi këtë punim ua dedikoj dy fëmijëve të mi, Frenkit dhe Emilisë. Jane burimi më i bukur dhe i pashtershëm i lumturisë dhe frymëzimit për mua.

Ju faleminderit.

## PËRMBAJTJA

ABSTRAKTI .....	II
FALENDERIME .....	IV
LISTA E SHKURTIMEVE .....	VII
LISTA E TABELAVE .....	VIII
LISTA E FIGURAVE .....	IX
KREU I.....	2
RISHIKIMI I LITERATURËS.....	2
1.1 Vështrim i përgjithshëm .....	2
1.1.1 Anatomia e pulmonit dhe e rrugëve ajrore.....	2
1.1.2 Histologjia .....	4
1.1.3 Fiziologjia respiratore.....	5
1.2 Sëmundjet difuze pulmonare .....	9
1.3 Njohja me patologjitë CPFE dhe IPF.....	10
1.3.1 Epidemiologjia dhe etiologjitë .....	11
1.3.2 Patogeneza .....	14
1.3.3 Ecuria dhe prognoza.....	15
1.3.4 Shenjat klinike.....	16
1.3.5 Dekursi klinik.....	16
1.3.6 Diagnoza .....	17
1.3.7 Diagnoza diferenciale .....	20
1.3.8 Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet .....	22
1.3.9 Mjekimi i sindromës CPFE dhe IPF-së .....	24
1.4 Sindroma CPFE në sëmundjet e indit lidhor .....	25
KREU II .....	26
METODOLOGJIA E STUDIMIT.....	26
2.1 Qëllimi dhe objektivat e studimit .....	26
2.2 Metodologjia .....	27
2.2.1 Materiali dhe metoda statistikore .....	27
2.2.2 Tipi i studimit .....	28
2.2.3 Popullata e marrë në studim .....	28
KAPITULLI III.....	35

REZULTATET E STUDIMIT .....	35
3.1    Analiza krahasuese.....	35
3.2    Paraqitja e përfundimeve të modeleve.....	58
KAPITULLI 4.....	70
DISKUTIMIE DHE PERFUNDIME.....	70
4.1 Diskutime .....	70
4.2. Përfundime.....	79
4.3    Rekomandime.....	80
BIBLIOGRAFIA.....	81

**LISTA E SHKURTIMEVE:**

AECs – Qelizat epiteliare alveolare  
AIP – Pneumonia Intersticial Akute  
RB – Bronku kryesor i djathtë  
LB – Bronku kryesor i majtë  
TV – Volumi Tidal  
IRV –Volumi Rezervë Inspirator  
ERV –Volumi Rezervë Ekspirator  
IC – Kapaciteti Inspirator  
FRC – Kapaciteti Rezidual Funkcional  
TLC – Kapaciteti Total Pulmonar  
FEV1 - Volumi i ajrit i ekspiruar gjatë sekondës së parë  
FVC – Kapaciteti i sforcuar ekspirator  
CPI – Indeksi i përbërë fiziologjik  
GAP – Indeksi gjini-moshë-fiziologji  
Palv- Presioni alveolar  
Ppl- Presioni pleural  
P/V- Presion/Volum  
Fr- Frekuenca respiratore  
Dlco- Kapaciteti difuzues pulmonar për monoksidin e karbonit  
O2- oksigjeni  
CO2-dioksidi i karbonit  
PaO2-Presioni parcial i oksigjenit  
PaCO2- Presioni parcial i dioksidit të karbonit  
Hb-hemoglobina  
V/Q- Ventilim/Perfuzion  
AJRCCM – American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
ATS – American Thoracic Society  
ERS – European Respiratory Society  
DPLD – Sëmundjet parenkimale difuze pulmonare  
ILD – Sëmundjet Intersticiale Pulmonare  
IIP – Pneumonitë Intersticiale Idiopatike  
IPF – Fibroza Pulmonare Idiopatike  
CPFE – Fibroza Pulmonare e kombinuar me Emfizemë



CTD – Sëmudjet e indit lidhor

CPFE-CTD - Fibroza Pulmonare e kombinuar me Emfizemë në sëmundjet e indit lidhor

IPF-CTD - Fibroza Pulmonare Idiopatike në sëmundjet e indit lidhor

UIP – Pneumonia Intersticiale e zakonshme

NSIP – Pneumonia Intersticiale jo specifike

RB-ILD– Bronchioliti Respirator në sëmundjet intersticiale pulmonare

DIP – Pneumonia Intersticiale Deskuamative

COP – Pneumonia e organizuar kriptogjene

LIP– Pneumonia Intersticiale Lymfoide

PPFE – Fibro Elastoza Pleurale Parenkimale

HRCT – Tomografia e kompjuterizuar me rezolucion të lartë

GER – Refluksi Gastro-Esofageal

## LISTA E TABELAVE

<b>Tabela 1:</b> Kategorizimi i IIP-ve.....	10
<b>Tabela 2.</b> Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet .....	22
<b>Tabela 3.</b> Indexi GAP (Gjinia, Mosha dhe Fiziologjia) .....	34
<b>Tabela 4.</b> Të dhënat demografike dhe klinike të subjekteve në studim.....	36
<b>Tabela 5.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas gjinisë .....	37
<b>Tabela 6.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas grup moshës .....	38
<b>Tabela 7.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas vendbanimit.....	39
<b>Tabela 8.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas profesioneve .....	42
<b>Tabela 9.</b> Shpërndarja e duhanpirjes sipas statusit.....	44
<b>Tabela10.</b> Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve.....	48
<b>Tabela 11.</b> Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve (vazhdim).....	49
<b>Tabela 12</b> Të dhënat imazherike sipas nëngrupeve .....	50
<b>Tabela 13.</b> Llojet e kancerit ne lidhje me duhanpirjen .....	55
<b>Tabela 14</b> Kategorizimi i variablave.....	58
<b>Tabela 15.</b> Kategorizimi i variablave (vazhdim).....	58
<b>Tabela 16.</b> Raport i detajuar mbi sensitivitetin dhe specificitetin e testit Dlco në diagnozën e CPFE.....	60
<b>Tabela 17.</b> Korrelacioni i komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese .....	63
<b>Tabela 18.</b> Korrelacione të Dlco me disa variabla të funksionit pulmonar në CPFE .....	64
<b>Tabela 19.</b> Modeli i regresionit linear multifaktorial.....	65
<b>Tabela 20.</b> Tabela klasifikuese e modelit të regresionit logjistik binar .....	66
<b>Tabela 21.</b> Modeli i regresionit logjistik binar .....	66
<b>Tabela 22.</b> Faktorët prognostikë përcaktues të mortalitetit në subjektet me CPFE.....	69
<b>Tabela 23.</b> Krahasimi i rezultateve tona (prevalenca e CPFE), me të dhënat e studimeve të tjera boterore .....	70
<b>Tabela 24.</b> Krahasimi i mbijetesës së pacientëve me CPFE të studimit tonë me të dhënat e studimeve të tjera botërore.....	76

## LISTA E FIGURAVE

<b>Figura 1:</b> Pema trakeo-bronkiale .....	3
<b>Figura2:</b> Fisurat dhe lobet pulmonare.....	4
<b>Figura 3:</b> Struktura histologjike e bronkiolit terminal.....	4
<b>Figura 4:</b> Kurbat P/V për pulmonet, murin torakal dhe sistemin toraks-pulmon .....	6
<b>Figura 5.</b> Kurba e disociimit të oksihemoglobinës.....	7
<b>Figura 6.</b> Raporti V/Q në tre situata të ndryshme alveolare .....	8
<b>Figura 7.</b> Incidenca e IPF- së sipas studimeve të ndryshme botërore .....	11
<b>Figura 8.</b> Shpërndarja e fibrozave pulmonare sipas ICD -9 2010.....	12
<b>Figura 9.</b> Llojet e emfizemës .....	15
<b>Figura 10.</b> Dekursi natyral në IPF .....	15
<b>Figura 11.</b> HRCT toraksi në dy nivele në pacient me IPF.....	19
<b>Figura 12.</b> HRCT toraksi në pacient me sindromën CPFE .....	19
<b>Figura 13.</b> HRCT toraksi në pacient me NSIP.....	20

<b>Figura 14.</b> HRCT toraksi në pacient me HP (diferencë 1 vit).....	21
<b>Figura 15.</b> Skema e rekrutimit dhe e seleksionimit të subjekteve pjesëmarrës në studim .....	31
<b>Figura 16.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas gjinisë .....	37
<b>Figura 17.</b> Shpërndarja gjinore sipas nëngrupeve .....	38
<b>Figura 18.</b> Shpërndarja sipas grup moshës.....	39
<b>Figura 19.</b> Shpërndarja sipas vendbanimit (nivel prefekturë) .....	40
<b>Figura 20.</b> Harta gjeografike e shpërndarjes sipas prefekturave .....	40
<b>Figura 21.</b> Shpërndarja e subjekteve qytet/fshat .....	41
<b>Figura 22.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas profesioneve.....	43
<b>Figura 23.</b> Shpërndarja e subjekteve sipas duhanpirjes .....	43
<b>Figura 24.</b> Shpërndarja e duhanpirjes sipas gjinisë .....	44
<b>Figura 25.</b> Krahasimi i vlerave mesatare të UPY.....	45
<b>Figura 26.</b> Krahasimi i UPY midis nëngrupeve .....	45
<b>Figura 27.</b> Klasifikimi i subjekteve sipas shkallës së dispnesë .....	46
<b>Figura 28.</b> Shpërndarja e ‘clubbing’ në CPFE idiopatike dhe IPF idiopatike .....	47
<b>Figura 29.</b> Funkzioni pulmonar sipas nëngrupeve .....	48
<b>Figura 30.</b> Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve .....	49
<b>Figura 31.</b> Vlerat mesatare të Dlco .....	49
<b>Figura 32.</b> Shpërndarja e llojeve të emfizemës në subjektet me sindromën CPFE.....	50
<b>Figura 33.</b> Lloji i intesticiopative sipas nëngrupeve.....	51
<b>Figura 34.</b> Shpërndarja e komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese sipas grupeve .....	52
<b>Figura 35.</b> Shpërndarja e sëmundjeve reumatizmale sipas grupeve.....	52
<b>Figura 36.</b> Shpërndarja e kancerit në grupet .....	53
<b>Figura 37.</b> Shpërndarja e llojeve të kancerit në grupet .....	53
<b>Figura 38.</b> Llojet e kancerit sipas gjinisë në grupet.....	54
<b>Figura 39.</b> Kanceri në lidhje me duhanpirjen dhe gjininë.....	55
<b>Figura 40. a)</b> Hipertensioni pulmonar dhe vlerat mesatare të PSAP .....	56
<b>Figura 41.</b> Mbijetesat mesatare në grupet .....	56
<b>Figura 42.</b> Pritshmëria e mortalitetit në grupet.....	57
<b>Figura 43.</b> Kurba ROC / testi Dlco në diagnozën e CPFE .....	61
<b>Figura 44.</b> Kurba ROC / testi FVC në diagnozën e sindromës CPFE .....	62
<b>Figura 45.</b> Testi i korrelacionit Pearson .....	64
<b>Figura 46.</b> Kurba e mbijetesës Kaplan Meier .....	67
<b>Figura 47.</b> Kanceri pulmonar dhe hipertensioni pulmonar në mbijetesën e sindromës CPFE .....	68

## **HYRJE**

### **Parathënie**

*Sëmundjet difuze pulmonare janë një grup i madh dhe i rëndësishëm patologjik që prekin intersticiumin pulmonar. Midis tyre pneumonitë intersticiale idiopatike janë më të shpeshtat. Nëntipi që haset më shpesh është fibroza pulmonare idiopatike (IPF).*

*Bashkëegzistenca e njëkohëshme e emfizemës pulmonare dhe IIP (më e shpeshta IPF) në të njëjtin pacient, përbën një sindromë të veçantë me karakteristika klinike, funksionale, imazherike dhe patologjike të veçanta që vitet e fundit është emërtuar me termin "Sindroma e fibrozës pulmonare të kombinuar me emfizemë, ose ndryshe "sindroma CPFE". Kjo sindromë është përcaktuar si e tillë në vitin 2005 nga grupi i studiuesve GERM"O" P që studionin sëmundjet pulmonare "jetime" në të cilat bën pjesë edhe kjo sindromë.*

*Studime të shumta kanë treguar se pacientët me këtë sindromë krahasuar me grupin e pacientëve me IPF kanë dekurs klinik më të rëndë, kanë nevojë për monitorim më nga afër të tyre dhe mënyra e trajtimit është ende e papërcaktuar qartë, si rrjedhojë edhe mortaliteti i tyre është më i lartë.*

*Megjithatë ka ende debate ndërmjet grupeve të ndryshme të studiuesve europianë (Shoqata Europiane Respiratore) dhe amerikane (Shoqata Amerikane Torakale) për pranimin e kësaj sindrome si një entitet të veçantë nga IPF. Ka ende paqartësi në patogenezën e CPFE dhe vecanerisht në mënyrën e trajtimit të saj por hulumtimet për të kuptuar edhe me mirë mekanizmin fispatologjik të saj vazhdojnë ende.*

*Sipas të dhënave të deri tanishme, në vendin tonë, ende nuk është kryer një studim në lidhje me sëmundjet difuze pulmonare dhe aq më tepër për IPF ose CPFE. Pacientët me këtë sindromë vazhdojnë të grupohen në pacientët me IPF ndërkohë që në Europë edhe më gjerë veçimi dhe mospërfshirja e tyre më në grupet e studimit të pacientëve me IPF ka filluar të realizohet që në vitin 2005. Në Shqipëri fatkeqësisht nuk egziston ende regjistri kombëtar i pacientëve të diagnostikuar me sëmundje difuze pulmonare (vecanerisht për IPF) por kohët e fundit po bëhen përpjekje serioze për t'a realizuar së shpejti këtë projekt të rëndësishëm në ndihmë të kësaj popullate.*

*Studimi ynë ka për synim identifikimin e pacientëve me CPFE, krahasimin e të dhënave demografike, klinike, imazherike dhe të funksionit pulmonar të tyre me të dhënat e pacientëve me IPF por edhe studimin e ndikimit që kanë sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet në mbijetesën dhe mortalitetin e pacientëve në të dy grupet.*

*Njohja e prevalencës së sindromës CPFE në popullatën e pacientëve me IPF në vendin tonë është shumë e rëndësishme sepse orienton organet shëndetësore drejt politikave shëndetësore që duhet të ndërmerren për monitorimin sa më efikas të saj.*

## KREU I

# RISHIKIMI I LITERATURËS

### *1.1 Vështrim i përgjithshëm*

#### 1.1.1 Anatomia e pulmonit dhe e rrugëve ajrore.

Në këtë sesion paraqiten shkurtimisht veçoritë anatomike më kryesore të sistemit respirator në një subjekt normal. Funkzioni kryesor i tij është realizimi adekuat i procesit të shkëmbimit gazor. Rrugët ajrore përbëhen nga rrugët e sipërme dhe të poshtme respiratore. Rrugët e poshtme ajrore përbëjnë objektin e studimit tonë. Në to bëjnë pjesë trakea dhe rrugët ajrore intrapulmonare (bronket e mëdha deri në nivel të bronkioleve respiratore).<sup>1</sup>

Duke qenë se pulmonet zënë pjesën më të madhe të hapësirës së kafazit të krahavorit ato rrethohen nga muri torakal që përbëhet nga brinjët dhe muskujt ndërmjet tyre. Si rezultat i ndarjeve të përsëritura (mesatarisht 23 nivele), bronket përfundojnë në bronkiolet terminale muret e të cilëve nuk përmbajnë kartilago. Bronkiolet respiratore dhe alveolat marrin pjesë në funksionin gaz shkëmbyes dhe për këtë arsye emërtohen rrugët respiratore.<sup>1,3</sup>

Mediastin quhet hapësira ajrore që ndodhet midis dypulmoneve. Në të ndodhen zemra me enët e mëdha të gjakut, timusi, trakea, ezofagu dhe nyjet limfatike. Diafragma është shtresa e hollë muskulare që ndan kafazin e krahavorit nga hapësira e barkut. Peshë mesatare e pulmoneve të meshkujt është 850 gr ndërsa të femrat 750 gr.<sup>2,3</sup>

#### 1.1.1.1 Trakea

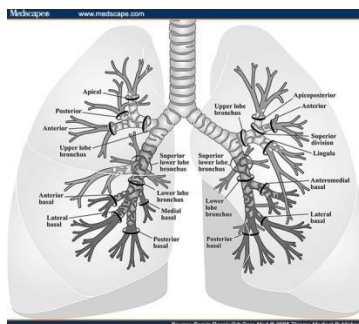
Është segmenti kartilaginoz që lidh rrugët e sipërme ajrore me bronket, me gjatësi tek të rriturit rreth 10-14 cm. Pjesa ekstratorakale e saj përbën 1/3 e gjatësisë dhe shtrihet mbi inçisurën jugulare të sternumit dhe pjesa intratorakale përbën 2/3 e gjatësisë, e cila vazhdon nën inçisurën jugulare të sternumit. Në nivel të vertebrës së V-te torakale, ajo ndahet në dy degëzime: bronku kryesor i majtë dhe bronku kryesor i djathtë, duke formuar një bifurkacion që shpesh emërtohet “karina” kryesore.<sup>4,5</sup>

#### 1.1.1.2 Ndarja bronkiale

Bronku kryesor i djathtë ndjek pak a shumë drejtimin e trakesë dhe duket si vazhdim i saj. Ka gjatësi 2.5 cm dhe lumen me diametër 1.5 cm, është më i gjerë se i majti dhe për këtë arsye merr rreth 55% të volumit të ajrit në çdo frymëmarrje. Ndahet më tej në bronkun e lobit superior të djathtë dhe bronkun intermediar (BI). Bronku i lobit superior ka 3 segmente apikal (RB1), anterior (RB3) dhe atë posterior (RB2). Bronku intermediar ndahet në bronkun e lobit të mesëm të djathtë dhe bronkun e lobit të poshtëm të djathtë. Bronku i lobit të mesëm të djathtë ka dy segmente: lateral (RB4) dhe medial (RB5). Bronku i lobit të poshtëm të djathtë ka 5 segmente: superior (RB6), medial bazal (RB7), anterior bazal (RB8), lateral bazal (RB9) dhe posterior bazal (RB10).<sup>2,4</sup>

Bronku i lobit të sipërm të majtë më tej ndahet në bronkun apikal të majtë dhe lingulën. Bronku apikal ka 3 segmente: apikal (LB1), posterior (LB2) dhe anterior (LB3). Segmentet apikal dhe posterior zakonisht shkrihen në një segment që quhet apiko-posterior (LB1/2). Lingula ka 2 segmente: superior lingular (LB4) dhe inferior lingular (LB5). Bronku i lobit të

poshtëm të majtë ndahet në segmentet: superior (LB6), antero-medial basal (LB7/8), lateral bazal (LB9) dhe postero-bazal (LB10)<sup>6</sup>, figura 1.



**Figura 1:** Pema trakeo-bronkiale; *Burimi: Costanzo L.S, edicioni i 5-të, 2015*

Rrugët ajrore nga hunda deri në ndarjen bronkiale të nivelit 16-17 (quhen rrugët konduktore, nuk marrin pjesë në shkëmbimin gazor) kanë funksion ngrohës, lagështues, filtrojnë dhe pastrojnë ajrin e inspiruar. Ndarja e fundit quhet bronkiol respirator i cili në vazhdimësi ndahet në duktuse alveolare të shumta.<sup>2,6</sup>

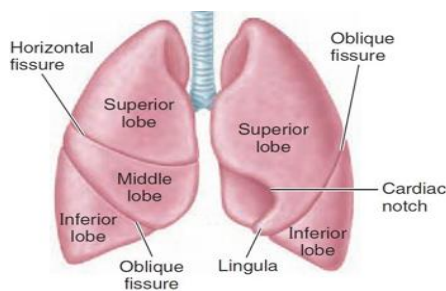
Indi pulmonar që ndodhet distalisht bronkiolit terminal quhet acinus. Alveoli si njësi funksionale e sistemit respirator për herë të parë shfaqet në nivel të bronkiolit respirator. Në hapësirën alveolo-kapilare ndodh shkëmbimi gazor. Një subjekt normal ka afërsisht rreth 300 milion alveola.<sup>5</sup>

### 1.1.1.3 Pleura

Pulmonet dhe kafazi i krahavorit mbështillen nga një membranë e hollë seroze që quhet pleura parietale dhe viscerale. Ndërmjet dy cipave pleurale egziston një hapësirë e vogël që quhet kaviteti pleural i cili përmban një sasi të vogël likidi pleural që prodhohet nga vetë pleura dhe që shërben për lubrifikimin e sipërfaqeve pleurale. Pleura parietale ka mbaresa nervore sensore që janë përgjegjëse për dhimbjen pleurale, ndërkohe që në pleurën viscerale këto mbaresa mungojnë.<sup>1,2</sup>

### 1.1.1.4 Fisurat dhe lobet pulmonare

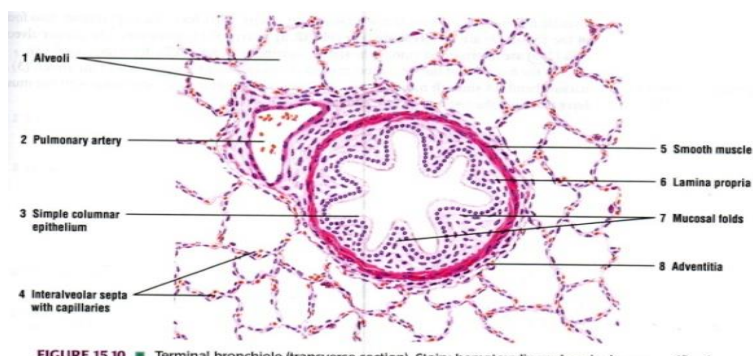
Fisura oblike dhe ajo horizontale ndajnë pulmonet në lobe. Pulmoni i djathtë nëpërmjet tyre ndahet në tre lobe; i sipërm, i mesmi dhe inferiori. Pulmoni i majtë vetëm nëpërmjet fisurës oblike ndahet në dy lobe: lobi i sipërm dhe lobi i poshtëm<sup>2,6</sup>, figura 2.



**Figura2:** Fisurat dhe lobet pulmonare<sup>6</sup>(Arthur C et al, 2006)

### 1.1.2 Histologjia

Muri bronkial përbëhet nga mukoza, lamina propia, muskujt e lëmuar dhe submukoza me kartilagot. Struktura histologjike e gjeneratave të para bronkiale është e njëjtë përveç sasisë së kartilagos hialine. Mukoza bronkiale përbëhet nga epitel kolumnar ciljar i pseudostratifikuar me qeliza goblet dhe qeliza bazale. Ciliet e qelizave epiteliale marrin pjesë në zhvendosjen ritmike të sekrecioneve bronkiale me drejtim nga poshtë lart në drejtim të faringut. Submukoza bronkiale përmban gjendra tubule-acinare që përmbajnë sasi të madhe mucine dhe qeliza seroze sekretuese.<sup>3</sup>



**Figura 3:**Struktura histologjike e bronkiolit terminal<sup>4</sup>(West Jb, 6<sup>th</sup>edition, 2001)

Bronkioli terminal përbëhet nga epitel kuboid me cilie, muskulaturë e lëmuar e holle, e ndërprerë dhe ind lidhor të submukozës. Vishet pjesërisht nga epitel kuboid. Pjesa tjetër e epelit përbëhet nga epitel skuamoz. Muret e alveolave janë të pasura me fibra elastike dhe vishen nga epitel skuamoz respirator. Ka dy lloj qelizash alveolare: pneumocitet e tipit I (qeliza strukturale) dhe pneumocitet e tipit II sekretuese të surfaktantit dhe luajnë rol rigjenerues për pneumocitet. Makrofaget alveolare gjenden normalisht në alveola dhe luajnë rol në pastrimin e hapësirave alveolare nga mbeturinat ose pluhurat që vijnë me ajrin e inspiruar<sup>4</sup>, figura 3.

### 1.1.3 Fiziologjia respiratore<sup>3-6</sup>

Për të siguruar procesin e shkëmbimit gazor, pulmonet bashkëveprojnë me sistemin nervor qëndror, diafragmën, muskulaturën e murit torakal dhe sistemin e qarkullimit të gjakut. Proçesi i marrjes së oksigjenit nga indet dhe eliminimit të dioksidit të karbonit varet nga funksionimi i të gjitha hallkave të këtij zinxhiri.

Respirimi realizohet nëpërmjet tre proçeseve fiziologjike të veçuar nga njëra-tjetra; ventilimit, që është një proçes mekanik, me anë të të cilit realizohet hyrja dhe dalja e ajrit në pulmone; dhe shkëmbimit gazor që realizohet përmes membranës alveolo-kapilare dhe përdorimit të oksigjenit që kryhet nëpërmjet respirimit qelizor.

Ventilimi Alveolar = Ventilimi / min x Fr/ min

Vëllimi i ajrit që nuk merr pjesë në hapësirën gaz shkëmbyese përbën hapësirën e vdekur e cila ndahet në hapësirën e vdekur anatomike (vëllimi i ajrit që gjendet në rrugët ajrore konduktore ~ 150 mL) dhe hapësirën e vdekur fiziologjike (vëllimi i ajrit që nuk merr pjesë në shkëmbimin gazor ku perfshihen alveolat që ventilohehen por që nuk marrin pjesë në gaz shkëmbim si pasojë e anomalive të ndryshme).

Normalisht egzistojnë katër volume pulmonare dhe katër kapacitete. Secili prej kapaciteteve përbëhet në vetvete nga dy ose më shumë volume pulmonare. Për matjen e tyre përdoret spirometria (volumet dinamike) ose aparati i pletizmografit (volumet statike).

- Volumet pulmonare (në qetësi)
  - Volumi Tidal (TV~ 500 ml, vëllimi i ajrit që hyn dhe del në pulmone gjatë një frymëmarje në qetësi )
  - Volumi rezervë inspirator (IRV~ 3000 ml, vëllimi maksimal i ajrit që mund të inspirohet pas një inspirimi normal në qetësi)
  - Volumi rezerve ekspirator (ERV ~1200 mL, vëllimi maksimal i ajrit që mund të ekspirohet pas një ekspirimi normal në qetësi)
  - Volumi residual (RV~1200 mL, vëllimi i ajrit që ngelet në pulmon pas një ekspirimi maksimal)
  
- Kapacitetet pulmonare (në qetësi)
  - Kapaciteti Inspirator, IC = TV + IRV (~3500 mL)
  - Kapaciteti Rezidual Funksional, FRC = ERV+ RV (~ 2400 ml)
  - Kapaciteti Vital, VC = IC + ERV (~4700 mL)
  - Kapaciteti Total Pulmonar, TLC = IC + FRC

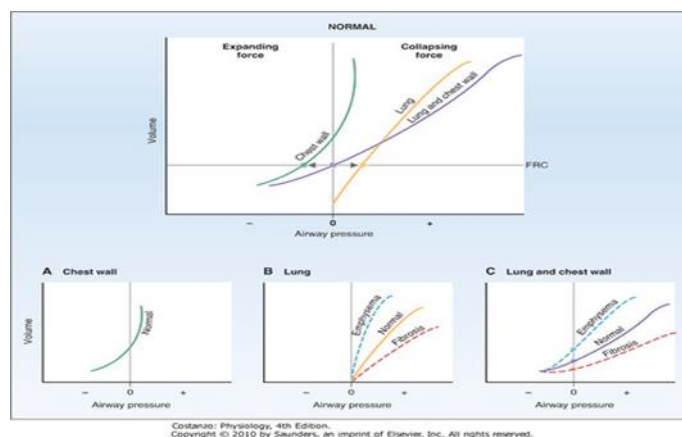
Gjithashtu janë edhe volumet pulmonare të efortit ; FEV1 që tregon vëllimin maksimal të ajrit të ekspiruar në sekondën e parë gjatë një eforti maksimal dhe FVC tregues i vëllimit total maksimal të ajrit që mund të ekspirohet gjatë një eforti maksimal. Në fibrozën pulmonare të dy këto vëllime janë të ulur por më tepër FVC, ndërsa në emfizemën pulmonare mund të jenë të ulur të dy vëllimet por ulja e FEV1 është më e theksuar.



1.1.3.1 Komplianca pulmonare, elasticiteti dhe presionet transpulmonare<sup>1,3,4,5</sup>

Funksioni pulmonar arrihet nëpërmjet vetive fizike që zoterojnë muri torakal dhe pulmonet që janë: komplianca, elasticiteti dhe forcat e tensionit sipërfaqësor. Komplianca tregon aftësinë e pulmonit për të realizuar hapjen ose mbylljen e tij. Ajo ndikohet nga faktorë që prodhojnë rezistencë ndaj zgjerimit të saj. Në gjendje qetësie indi pulmonar zë një volum të caktuar, çdo devijim nga kjo gjendje kërkon forcë shtesë (presion) për ta arritur atë.

Në patologji të ndryshme pulmonare komplianca e indit pulmonar ndryshon, si rrjedhojë ndryshojnë edhe volumet e sistemit mur torakal-pulmon. Në interesin tonë të studimit është emfizema dhe fibroza pulmonare. Specifikisht në emfizemën pulmonare rritet komplianca si pasojë e humbjes së fibrave elastike të indit pulmonar (kurba presion/volum rritet) ndërkohë që në fibrozën pulmonare komplianca ulet si rezultat i ashpërsimit të indit pulmonar (kurba presion/volum ulet). Figura 4 paraqet në mënyrë skematike ndryshimin e drejtimit të kurbës P/V në situatat e mësipërme



**Figura 4:** Kurbat P/V për pulmonet, murin torakal dhe sistemin toraks-pulmon<sup>3</sup> (J.Tu et al,2013)

Elasticiteti tregon aftësinë e indit pulmonar për rikthimin përsëri në pozicionin fillestar pas distendimit të tij. Komplianca pulmonare dhe e murit torakal lidhet në mënyrë inverse me vetitë elastike të tyre ose ndryshe elastancën.

Forcat tërheqëse ndërmjet molekulave në alveola formojnë tensionin sipërfaqësor. Surfaktanti përbën një mix fosfolipidesh që vesh sipërfaqen e brendshme të alveolave dhe luan rol madhor në uljen e tensionit sipërfaqësor. Presioni transpulmonar quhet diferenca e presioneve që ushtrohet përgjatë sipërfaqes pulmonare. Presioni intrapulmonar përbën në vetvete presionin alveolar, ndërsa presioni intrapleural është presioni brenda hapësirës pleurale (presion negativ si rezultat i mungesës së ajrit në hapësirën intrapleurale). Presioni transpulmonar = Presioni intrapulmonar (alveolar) – Presioni intrapleural (pleural)

## 1.1.3.2 Shkëmbimi gazor

Shkëmbimi gazor ndodh në membranën alveolo-kapilare nëpërmjet procesit të difuzionit që është procesi i transferimit të O<sub>2</sub> dhe CO<sub>2</sub> ndërmjet hapësirës alveolare dhe gjakut të kapilarëve pulmonarë, si rezultat i diferencës së presioneve parciale të gazeve. Difuzioni i oksigjenit normalisht është proces i shpejt por jo i menjëhershëm. Në pulmone normalisht qarkullon rreth 5 L/min gjak. Ajri i ambientit në kushte normale përmban 21% oksigjen. Bronket karakterizohen nga fluksi i ulët i qarkullimit të gjakut.<sup>1,4,5,6</sup>

Në praktikën klinike për të matur procesin e difuzionit të indit pulmonar zakonisht përdoret monoksidi i karbonit (Dlco) që ka aftësi të lidhet lehtë dhe me shpejtësi me hemoglobinën. Teknikisht kjo është një metodë më e lehtë për t'u kryer dhe për t'u interpretuar për të cilën nevojitet vetëm një bombël me miks gazesh (monoksid karboni, helium dhe oksigjen). Kapaciteti difuzues pulmonar varet nga koeficienti difuzues, sipërfaqja difuzuese, trashësia e membranës alveolo-kapilare dhe koha që i duhet gazit difuzues për t'u lidhur me proteinat e kapilarëve pulmonare. Nëse një nga këta komponentë është i dëmtuar si rezultat i patologjive të ndryshme pulmonare ose ekstra pulmonare ndodh dëmtimi i kapacitetit difuzues pulmonar<sup>2</sup>.

Në emfizemën pulmonare Dlco është i ulët si rezultat i zvogelimit të sipërfaqes ajrore gaz-shkëmbyese ndërsa në fibrozën pulmonare Dlco ulët si pasojë e trashjes së membranës alveolo-kapilare, po ashtu vlerat e ulëta të Hb (anemitë) ulin vlerat e Dlco. E kundërta ndodh në hemorragjitë alveolare dhe ushtrimet fizike në të cilat Dlco rritet si rezultat i rritjes së perfuzionit të kapilarëve alveolare duke rritur kështu sipërfaqen gaz shkëmbyese<sup>3</sup>

Saturimi i një gazi është raporti i përmbajtjes aktuale maksimale të gazit me sasinë që mund të mbahet. Sasia e lidhur me hemoglobinën është funksion i kurbës së disocimit të oksihb. Për vlerat e PO<sub>2</sub>= 60 mmHg, pothuajse 90% e hemoglobinës është e saturuar, kështu që sasi të vogla shtesë të O<sub>2</sub> transportohen në PO<sub>2</sub> më të mëdha<sup>5</sup>.

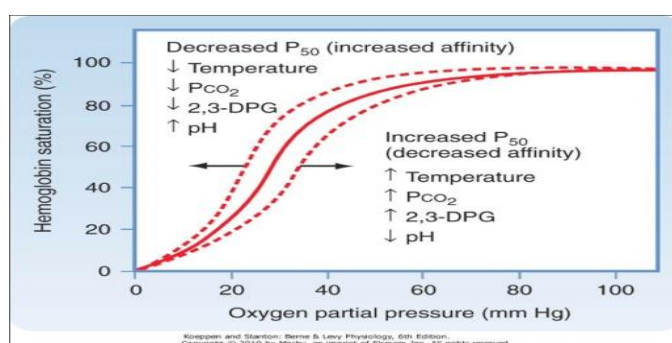


Figura 5. Kurba e disociimit të oksihemoglobinës<sup>4</sup> (West JB, 6<sup>th</sup> ed, 2001)

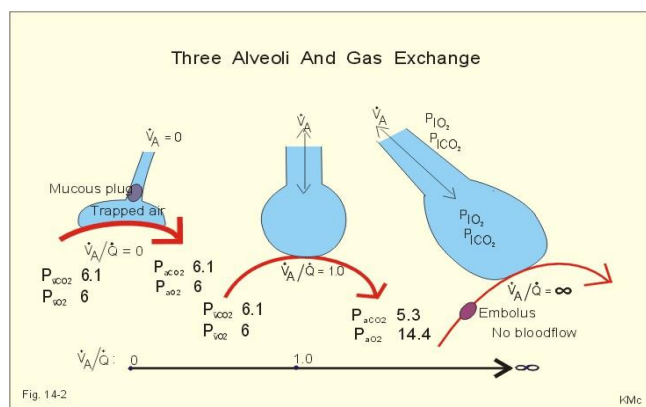
Kurba e disociimit të oksihemoglobinës paraqitet më e detajuar në figurën 5. Ka disa faktorë që luajnë rol në zhvendosjen e kurbës majtas ose djathtas duke e bërë lëshimin e O<sub>2</sub> më të lehtë ose më të vështirë për çdo vlerë PO<sub>2</sub> të dhënë psh: ulja e pH ose rritja e Pco<sub>2</sub> (acidozat), gjendjet febrile, nivelet e rritura të 2,3-DPG zhvendosin kurbën djathtas ndërsa ndryshimet në drejtim të kundërt të pH, Pco<sub>2</sub>, temperaturës ose 2,3-DPG e zhvendosin kurbën majtas<sup>4</sup>.

Në një subjekt normal, në kushte normale, PO<sub>2</sub> alveolar në nivelin e detit është ~100 mmHg. Në gjakun arterial Po<sub>2</sub> është pak më i ulët për arsye të efektit shunt (një pjesë e gjakut të perfuzionuar nuk i nënshtrohet shkëmbimit gazor në nivelin e alveolave). Niveli i ulët i Hb në gjak (anemitë) dhe ulja e fluksit kardiak janë faktorë që çojnë në ulje të përmbajtjes së oksigjenit në gjakun arterial<sup>6</sup>

### 1.1.3.3 Raporti Ventilim/Perfuzion<sup>1-6</sup>

Në subjektet normale raporti V/Q është rreth 0.8-1.2. Normalisht egziston një gradient ventilimi dhe perfuzioni ndërmjet apekseve dhe bazave pulmonare. Bazat e pulmonit janë më tepër të perfuzionuara se të ventiluara (efekti hidrostatik dhe gravitacional) ndërsa apekset pulmonare ventilohen më tepër sesa perfuzionohen si rezultat raporti V/Q është më i lartë në apekse dhe më i ulët në bazat e pulmoneve. Për të patur një gaz-shkëmbim efektiv nevojitet që lidhja ventilim-perfuzion të jetë sa më efikase, por në të vertetë një rrethanë e tillë, në të cilën përputhja ventilim/perfuzion të jetë plotësisht optimale nuk ndodh.

Nëse një sipërfaqe pulmonare sillet si efekt shunt ose si zonë me raportin V/Q shumë të ulët, gjaku në këtë rast ka përmbajtje të ulët O<sub>2</sub> dhe rrjedhimisht saturim të ulët. Raporti V/Q në cdo njësi alveolo-kapilare për hapësirën e vdekur është infinit (Q=0) dhe në efektin shunt V/Q =0,(V=0). Sa më i madh të jetë ky raport aq më shumë njësia alveolo-kapilare sillet si hapësirë e vdekur dhe sa më i vogël raporti, kjo njësia sillet si efekt shunt, figura 6.



**Figura 6.** Raporti V/Q në tre situata të ndryshme alveolare<sup>6</sup> (West Jb, 6<sup>th</sup> edition, 2001)

Çrregullimet në shkëmbimin gazor vlerësohen duke matur tensionet e gazeve të oksigjenit dhe dioksidit të karbonit (PO<sub>2</sub> dhe PCO<sub>2</sub>) në gjakun arterial. Dy anomalitë kryesore të shkëmbimit gazor janë hipoksemia (ulja e PO<sub>2</sub> arterial < 60 mmHg) dhe hiperkapnia (rritja e PCO<sub>2</sub> në gjakun arterial > 45 mmHg).

## 1.2 Sëmundjet difuze pulmonare

Sëmundjet difuze pulmonare (DPLD) janë një grup i madh dhe heterogjen patologjish që prekin intersticiumin e indit pulmonar. Bëjnë pjesë rreth 200 entitete me shkaqe të njohur dhe të panjohur, me ose pa sëmundje shoqëruese, me fillim akut apo kronik, me dekurs të ngadaltë apo të shpejtë të sëmundjes dhe me variabilitet në përgjigjen ndaj mjekimit. Disa prej tyre i përkasin sëmundjeve \*jetime\* pulmonare.

Klasifikimi i DPLD sipas (Shoqata Amerikane Torakale) ATS/ (Shoqata Europiane Respiratore) ERS<sup>8</sup>

- DPLD me shkak të njohur (si psh: medikamentet, sëmundjet e indit lidhor)
- Pneumonitë Intersticiale Idiopatike (IIP , më e shpeshta IPF)
- DPLD granulomatoze ( psh; sarkoidoza)
- Forma të tjera të DPLD ( psh: LAM,HX)

Pneumonitë Intersticiale Idiopatike (IIP) përbejnë vetëm një pjesë të grupit të madh të DPLD-ve<sup>8</sup>. Në praktikën klinike IIP zënë afërsisht 15% të patologjive pulmonare. Ky është edhe grupi ynë i interesit. IIP përshkruhen në literaturën mjekësore prej më shumë se një shekulli. Në vitin 1892 Osleret al<sup>9</sup> përshkruan pulmonet e disa pacientëve me 'pneumoni intersticiale kronike me ndryshime fibrotike' duke i përshkruar me termin "cirrozë pulmonare". Disa dekada më vonë të njëjtët autorë përshkruan sindromën "Hamman-Rich" në katër pacientë me fibrozë pulmonare intersticiale akute me dekurs klinik progresiv<sup>10</sup>. Në vitin 1964 Scadding<sup>11</sup> që i pari që përdori termin "alveolit difuz fibrotik" me të cilin përshkruante fibrozën difuze përtej bronkiolit terminal ku shkëmbimi gazor ishte i dëmtuar. Liebow dhe Carrington<sup>12</sup> në të njëjtën dekadë bënë ndarjen e pneumonive intersticiale idiopatike kronike bazuar në tipin histopatologjik. Në vitin 1998, autorët Katzenstein dhe Myers<sup>13</sup> ripërcaktuan skemën e klasifikimit duke përfshirë dy nga kategoritë e Liebow dhe duke shtuar dy modele të tjera.

Klasifikimi i IIP-ve ka ndryshuar rrënjësisht vitet e fundit. ATS/ERS aprovuan nomenklaturën e standartizuar dhe kriteret diagnostike për IIP duke u ardhur në ndihmë studimeve të mëtejshme për identifikimin e shkaktarëve por edhe përmirësimit të mënyrës së trajtimit të këtyre patologjive. Më vonë ky klasifikim u rivlerësua nga ATS/ERS<sup>7,8,14</sup>

Klasifikimi i IIP-ve nga ATS/ERS i rishikuar: Diagnozatat Multidisiplinare<sup>14</sup>

- IIP madhore
  - Fibroza Pulmonare Idiopatike (IPF)
  - Pneumonia Intersticiale Idiopatike Jospesifike (NSIP)
  - Bronkioliti Respirator nëILD (RB-ILD)
  - Pneumonia Deskumative Intersticiale (DIP)
  - Pneumonia e organizuar kriptogjene (COP)
  - Pneumonia akute Intersticiale (AIP)
- IIP të rralla
  - Pneumonia intersticiale idiopatike limfoide (LIP)
  - Fibroelastoza Pleuroparenkimale idiopatike (PPFE)

- Pneumonitë intersticiale idiopatike të paklasifikuara

Më tej IIP madhore grupohen në; pneumoni intersticiale me fibrozë kronike; pneumoni intersticiale të lidhura me duhanpirjen dhe pneumoni intersticiale akute / subakute (tabela 1). Rolin kyç në diagnozën e DPLD-ve dhe vecanerisht të IIP-ve, e luan skaneri i toraksit me rezolucion të lartë (HRCT) por përveç gjetjeve imazherike, nevojitet gjithashtu një bashkëpunim i ngushtë i pneumologut, radiologut dhe anatomopatologut në vendosjen e diagnozës<sup>7,14</sup>.

ç

**Tabela 1:** Kategorizimi i IIP-ve<sup>8,14</sup>; *Burimi: Am J RespirCrit Care Med 2013*

Kategoria	Diagnozat patologjike	klinike-radiologjike-	Paterni imazherik/patologjik
<b>IP kronike fibrotizuese</b>	Fibroza pulmonare idiopatike Pneumonia Intersticiale Idiopatike Jospecifike		Pneumonia intersticial e zakonshme Pneumonia intersticiale jo specifike
<b>IP të lidhura me duhanin</b>	Bronkioliti Respirator ne Pneumonia Deskuamative Intersticiale	ILD	Bronkioliti Respirator Pneumonia intersticiale deskuamative
<b>IP akute/subakute</b>	Pneumonia e organizuar kriptogene Pneumonia akute Intersticiale		Pneumonia e organizuar Dëmtimi alveolar difuz

### 1.3 Njohja me patologjitë CPFE dhe IPF

Fibroza pulmonare idiopatike (IPF) është forma më e zakonshme e IIP-ve. Paraqet formën specifike kronike, progressive dhe irreversible të pneumonisë intersticiale fibrotike me shkak të panjohur. Shpesh here në të njëjtin pacient, si bashkëshoqeruese e IPF, gjendet edhe emfizema pulmonare që në vetvete përbën një ndryshim anatomopatologjik më tepër se klinik, të arkitekturës indore pulmonare. Emfizema pulmonare përshkruhet si një zgjerim anormal dhe permanent i hapësirave ajrore distalisht bronkiolit terminal që shoqërohet me destruksion të mureve të këtyre hapësirave pa fibrozë të dukshme. IIP (vecanerisht IPF) dhe emfizema janë dy entitete të ndryshme me karakteristika klinike, funksionale, radiologjike dhe patologjike të veçanta<sup>15,16,18</sup>.

Vitet e fundit bashkëegzistenca e njëkohëshme e IPF-së dhe emfizemës pulmonare në të njëjtin pacient është individualizuar me termin "Sindroma e Fibrozës Pulmonare të Kombinuar me Emfizemë", (CPFE) duke e ndarë atë si patologji më vete nga IPF pa emfizemë. Ky konkluzion u arrit pas shumë studimesh, vrojtimesh dhe debatesh, ndërmjet grupeve të ndryshme të shoqatave botërore të sëmundjeve të sistemit respirator<sup>17,18</sup>

CPFE përmendet për herë të parë nga Robbins et al<sup>19</sup> i cili raportoi një formë të IPF-së dhe emfizemës në vitin 1948. Në vitet 1990 Wiggins et al<sup>20</sup>. raportoi 8 pacientë me IPF dhe emfizemë pulmonare shoqëruese që evidentoheshin në tomografinë e kompjuterizuar torakale

(CT). Në vitin 1997 Wells et al<sup>21</sup> përshkruanin ndikimin e emfizemës në funksionin pulmonar në pacientët me "alveolit kriptogen fibrotizues" dhe më vonë në vitin 2003 po këta autorë<sup>22</sup> analizuan më tej mekanizmin fispatologjik me anë të së cilit emfizema alteronte funksionin pulmonar në pacientët me IPF.

CPFE u individualizua si sindromë e veçantë nga *Groupe d' Etude et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires* (GERM"O"P) në vitin 2005. Kjo sindromë që gjendej kryesisht te duhanpirësit ose ish duhanpirësit, perfaqësonte më shumë se një gjendje të thjeshtë bashkëshoqëruese. Të dhënat tregojnë se pacientët me CPFE në krahasim me ata me IPF pa emfizemë, paraqisnin dekurs klinik më të rëndë, nevojitej monitorimi më nga afër i tyre, mënyra e trajtimit ishte ende e papërcaktuar qartë dhe rrjedhimisht mortaliteti në këtë grup ishte më i lartë<sup>16</sup>.

### 1.3.1 Epidemiologjia dhe etiologjitë

CPFE dhe IPF prekin kryesisht adultet e moshës së mesme dhe të moshuarit<sup>17,18</sup>. Moshë mesatare e pacientëve me IPF është 66 vjeç. Incidenca vjetore e IPF është në rritje, 4-6 dhe 16.3 për 100.000 banorë dhe prevalenca 13-20 raste për 100.000 banorë<sup>23</sup>. Në të dy patologjitë predominojnë meshkujt krahasuar me femrat, tendencë kjo që rritet me moshën. Deri më tani bazuar në të dhënat e literaturës, në dijeninë tonë nuk ka të dhëna përfundimtare lidhur me prevalencën dhe incidencën e sindromës CPFE në botë duke qenë se këta pacientë klasifikoheshin më parë si pacientë me IPF, ndonëse punimet lidhur me këtë fushë vazhdojnë. Por nga ana tjetër ka të dhëna të sakta përta i përket prevalencës dhe incidencës së IPF në Europë dhe më gjerë. Vihet re një tendencë në rritje për shtimin e rasteve të dokumentuara me IPF veçanërisht në Europë<sup>18,21,22</sup>, (figura 7, tabela 3).

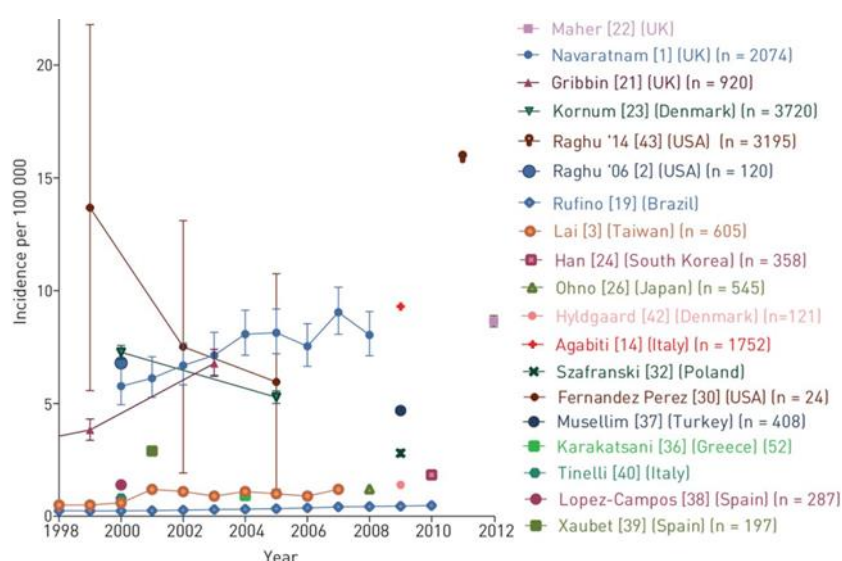
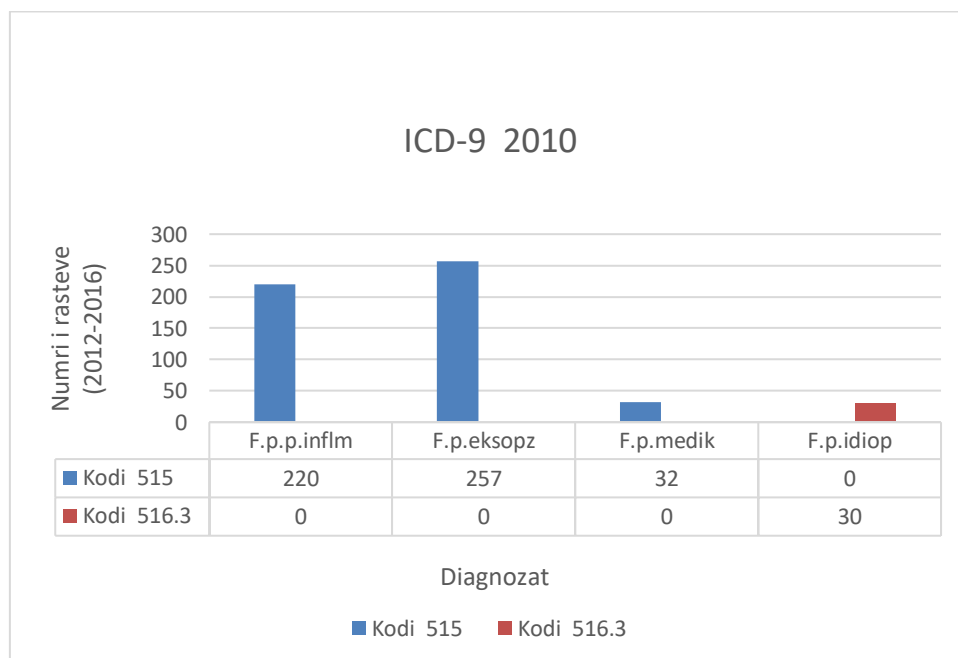


Figura 7. Incidenca e IPF- së sipas studimeve të ndryshme botërore<sup>150</sup>

**Table 3.** Prevalenca dhe incidenca e IPF në Europë<sup>20-23,27-30</sup>, Burimi : *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases 2013*

Shtetet	Prevalenca/100000		Incidenca/100000
	Mosha (vite)	IPF	IPF
<b>Belgjike (Thoomer,2001)</b>	çdo moshë	1.25	0.22
<b>Ceki (Kolek, 1995)</b>	çdo moshë	12.1	0.94
<b>Finland (Hodgson, 2002)</b>	çdo moshë	16-18	-
<b>Greqi (Karakatsani,2009)</b>	çdo mosh	3.38	0.93
<b>Norvegji (Plessen, 2003)</b>	≥16 vjec	23 (17-31)	4 (4-5)
<b>UK (Gribbin, 2006)</b>	≥40	-	5 (6-3)
<b>UK (Navaratnam, 2011)</b>	≥ 40	-	7 (9-5)
<b>Francë</b>		Vazhdojnë	
<b>Itali</b>		Vazhdojnë	

Lidhur me situatën e fibrozave pulmonare në Shqipëri nuk ka të dhëna të sakta afatgjata. Sipas Departamentit të Statistikës së ‘SUSM’ Sh. Ndroqi’ Tiranë, këto të dhëna datojnë prej vitit 2012 deri në vitin 2016. Sipas ICD 9- 2010 nën kodifikimin 515 rezultojnë të regjistruar 509 raste me diagnozë ‘Fibrozë pulmonare me shkak të njohur’ dhe me kod 516.3 nën diagnozën ‘Fibrozë pulmonare idiopatike’ rezultojnë 30 raste. Këto të dhëna janë paraqitur në mënyrë më të detajuar në figurën 8.



**Figura 8.** Shpërndarja e fibrozave pulmonare sipas ICD -9 2010. Burimi: SUSM ‘Sh.Ndroqi’

Emfizema pulmonare prek më tepër meshkujt e moshës së mesme për shkak të efektit kumulativ të duhanpirjes dhe faktorëve të tjerë të ndotjes së mjedisit. Me rritjen e shkallës së duhanpirjes nga femrat dhe ekspozimit ndaj faktorëve ambientalë, incidenca e saj është pothuajse e barabartë në të dy gjinitë<sup>17,24</sup>.

Duhanpirja është faktori etiologjik kryesor shkaktar i IPF dhe sindromës CPFE por ka edhe faktorë të tjerë që akuzohen si shkaktarë të dy patologjive. CPFE që lidhet me duhanpirjen në mungesë të faktorëve të tjerë etiologjikë quhet CPFE idiopatike. Në këtë grup duhanpirja raportohet në 98% të rasteve me CPFE idiopatike dhe 60–70 % të pacientëve me IPF. Individët me histori duhani më shumë se 20 paketa/vite janë të prirur të zhvillojnë IPF gjatë jetës së tyre. Në një studim të kryer në kafshët tymi i duhanit ka shkaktuar si fibrozën ashtu edhe emfizemën pulmonare. Emfizema raportohet të jetë e pranishme në 21-33% të pacientëve me IPF. Në CPFE idiopatike predominojnë meshkujt 98%, me moshë më të avancuar 65-75 vjeç, me histori duhanpirje më të madhe, UPY mesatare 40 p/vite, raporti mashkull:femër është 9:1, më i lartë se ai në IPF<sup>18,25,28</sup>. Njihen raste me sindromën e CPFE në terren të sëmundjeve të indit lidhor (CPFE-CTD) por edhe CPFE në terren të intersticiopative me predispozitë genetike (CPFE-ILD genetike). Në sindromën e CPFE-CTD dhe CPFE-ILD genetike, pacientët janë në moshë më të re dhe kanë prevalence më të ulët të meshkujve ~68%, ndërkohë që në patologjitë e indit lidhor dhe intersticiopativitë pa emfizemë pulmonare shoqëruese, dominon seksi femer<sup>16,18,23</sup>

Ekspozimi ndaj ndotësve të mjedisit të jashtëm njihet gjithashtu si faktor rrisku për IPF, sindromën CPFE dhe emfizemën psh: pluhuri i metaleve, mineralet, pluhuri i drurit ose ekspozimi ndaj elementeve të rrallë të tokës. Por ekspozimi ndaj pluhurit të qymyrit mund të shkaktojë gjithashtu emfizemën ose IPF-në në të njëjtin subjekt. Është vërejtur që fermerët, rritësit e zogjve, parukierët, prerësit e gurëve/lustruesit e këpuceve kanë tendencë të zhvillojnë IPF ose sindromën CPFE. Raste me sindromën CPFE janë raportuar edhe në pacientë me azbestozë, silikozë, sarkoidozë dhe shpesh herë në mungesë të duhanpirjes<sup>18,26-36</sup>

Agjentët mikrobialësi infeksionet virale mund të luajnë rol në etiologjinë e IPF. Studimet janë fokusuar kryesisht në virusin Epstein bar dhe hepatitin C. Diabeti Melitus gjithashtu përshkruhet si një tjetër faktor rrisku për IPF, por mekanizmi me anë të të cilit merr fillësen dëmtimi kronik pulmonar ende nuk njihet<sup>38,39</sup>

Refluksi gastroezofageal (GER) acid ose alkaline është faktor rrisku potencial për IPF. Në këta pacientë, GER haset shpesh dhe mund të jetë me ose pa shenja klinike megjithatë roli i tij në IPF kërkon studime të mëtejshme<sup>37</sup>. Nuk ka të dhëna për rolin e drejtpërdrejtë të GER në sindromën CPFE deri më tani.

Predispozita genetike për IPF, tashmë është e vërtetuar. Aktualisht forma familjare të IPF (dy ose më shumë anetarë të së njëjtës familje primare biologjike) janë të dokumentuara dhe përbëjnë vetëm 5 % në total. Pacientët me këto forma kanë moshë mesatare më të re. Mënyra e transmetimit të fibrozës pulmonare në pjesën më të madhe të rasteve familjare është transmetimi vertikal autosomal-dominant me penetrancë të reduktuar. Akuzohet geni ELMOD2 me funksion biologjik të panjohur i lokalizuar në kromozomin 4q31<sup>40-42</sup>. Edhe për sindromën CPFE ka të dhëna që sugjerojnë egzistencën e një bazë genetike që predisponon një pjesë të individëve duhanpirës të zhvillojnë sindromën tipike të CPFE. Kjo predispozitë sapo ka filluar të studiohet dhe deri tani raportohet vetëm disa raste mutacionesh genetike<sup>42,44</sup>.



CPFE është raportuar gjithashtu në një pacient meILD familjare, mbartës i një mutacioni në genin e proteinës C. CPFE tipike është gjendur edhe në një individ 41 vjeç jo duhanpirës mbartës i mutacionit në genin ABCA3. Këto anomali genetike hasen në një numër të vogël rastesh me IPF ose CPFE<sup>45-47</sup>. Duke marrë parasysh pasigurinë e domethënies klinike të genotipeve të zakonshëm të identifikuar, kryerja rutinë e genotipit në IPF dhe CPFE nuk rekomandohet<sup>48</sup>.

### 1.3.2 Patogjeneza

Dikur mendohej se IPF përbënte në vetvete një proces kronik inflamator, por të dhënat e fundit tregojnë se përgjigjia fibrotike kronike nxitet nga aktivizimi anormal i qelizave epiteliale alveolare, kryesisht në pneumocitet tip II (që prodhojnë, sekretojnë dhe riciklojnë surfaktantin, AECs). Si pasojë e dëmtimit të këtyre qelizave ndodh rrjedhja vaskulare, koagulimi extravaskular, rekrutimi, aktivizimi i fibroblasteve dhe i sistemit imunitar. Disa nga faktorët që nxisin këto dëmtime janë refluksi gastro-ezofageal me/pa përmbajtje acide ose ushqimi, infeksionet, tymi i duhanit, ndotja ambjentale, FiO<sub>2</sub> e lartë, volume tidale të larta (ventilimi mekanik) dhe moshë<sup>49,50-53</sup>

Mekanizmi fispatologjik në sindromën CPFE është ende duke u studiuar prandaj nuk ka informacione të sakta megjithatë është vënë re që ndryshimet histopatologjike rrallë shoqërohen me vecoritë fiziologjike dhe radiologjike të njëILD. Prania e makrofagëve alveolare të lidhur me duhanpirjen është një provë që tregon se fibroza probabilisht është e lidhur me duhanpirjen dhe e mbivendosur në emfizemë.

Këto observime sugjerojnë se rimodelimi i intersticiiumit alveolar zhvillohet në pacientë në të cilët predominon emfizema madje edhe në mungesë të ndryshimeve përILD në imazheri, duke i mëshuar faktit që nga njëra anë emfizema me fibrozë të lehtë të mureve alveolare në pamjet histopatologjike dhe sindroma e CPFE nga ana tjetër mund të jenë vazhdimësi të një patologjie pulmonare të lidhur me duhanin<sup>54-59</sup>. Nga pikëpamja morfologjike bazuar në shkallën e dëmtimit të lobulit pulmonar sekondar emfizema ndahet në disa nentipe (figura 9): emfizema centrilobulare; panlobulare; paraseptale; paracikatriciale dhe emfizema e lokalizuar<sup>16,63-65</sup>. Në grupin tonë të studimit në subjektet me sindromën CPFE, emfizema paraseptale dhe ajo centroacinare ishin më të shpeshtat prezenca e të cilave lidhet drejtpërdrejt me duhanpirjen.

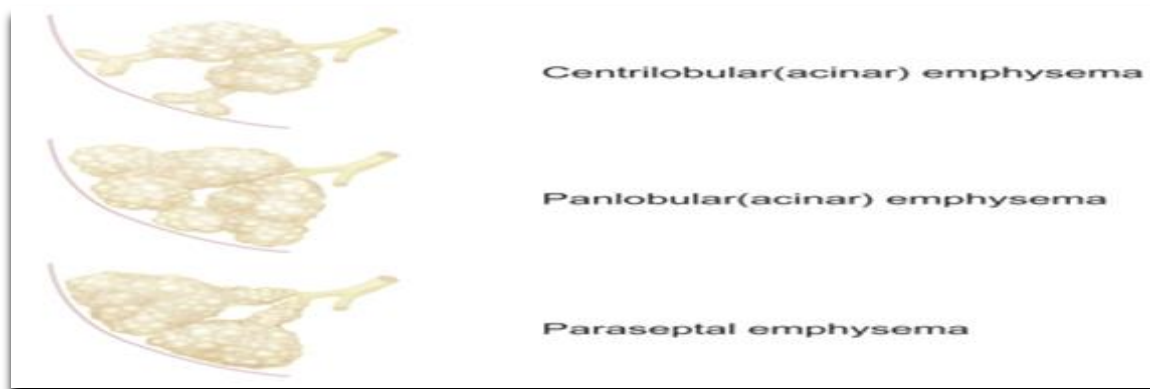


Figura 9. Llojet e emfizemës

### 1.3.3 Ecuria dhe prognoza

Është e vështirë të parashikohet dekursi i IPF dhe veçanërisht i sindromës CPFE. Ai ndryshon nga njëri pacient në tjetrin. Disa pacientë qëndrojnë në gjendje stabil për disa vjet; disa të tjerë kanë ecuri të shpejtë dhe të parikthyeshme por sigurisht ka edhe nga ata të cilët kanë periudha stabiliteti klinik që ndërpriten nga episode përkeqësimi të ngadaltë por progresiv në kohë<sup>16,66</sup> (figura 10). Ky variabilitet, veçanërisht në sindromën CPFE lidhet drejtpërdrejt me shkallën e fibrozës pulmonare. Ecuria e CPFE shpesh karakterizohet me emfizemën që paraprin fillimin e fibrozës pulmonare në shumicën e rasteve dhe ka një përfundim fatal. Është e rëndësishme të theksohet që dekursi klinik i mëparshëm i IPF nuk parashikon trajektoren e ardhshme të saj<sup>67-69</sup>.

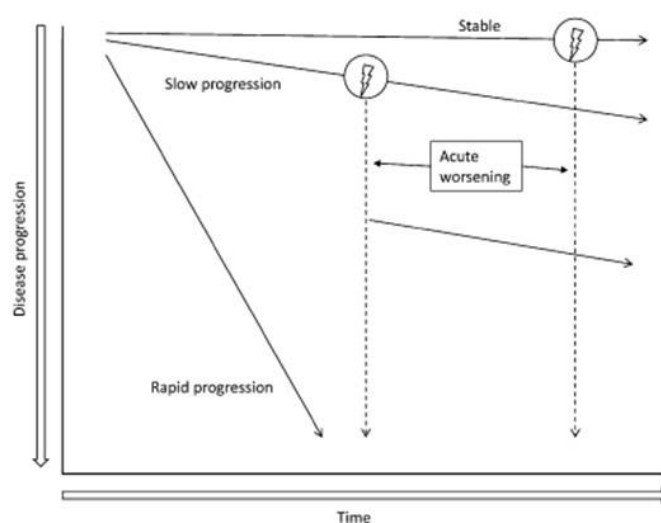


Figura 10. Dekursi natyral në IPF (Raghu et al <sup>15</sup>, Ley et al <sup>66</sup>)

Prognoza në të dy patologjitë është e keqe. Mbijetesa mesatare për IPF llogaritet afërsisht 2.5-4 vjet që nga koha e vendosjes së diagnozës, në sindromën CPFE mbijetesa llogaritet të jetë ndërmjet 2.1-8.5 vjet<sup>16,67,68</sup>. Mbijetesa ulet ndjeshëm (mesatarisht me 12-18 muaj) në prezencën e HTP prekapilar. Në CPFE-CTD mbijetesa një vjecare është pothuajse 100%, 2 vjecare 94% dhe 5-vjecare 73%<sup>70</sup>.

Ndër shkaqet kryesore të vdekjes në pacientët me CPFE përmenden: HTP i rëndë, hypoksemia, infeksionet pulmonare dhe kanceri pulmonar. Krahasimi i mbijetesës në CPFE dhe IPF është i diskutueshëm<sup>67</sup>.

Duke qenë se pacientët me CPFE kanë simptoma me të rënda krahasuar me ata me IPF si rrjedhojë edhe diagnostikimi i tyre është më i hershëm<sup>69</sup>. Indeksi fiziologjik i përbërë (CPI) mund të parashikojë mortalitetin e izoluar në IPF dhe mund të llogarisë rëndesën e sëmundjes por ka ende pasiguri lidhur me përdorimin e tij në sindromën e CPFE<sup>71,72</sup>.

### 1.3.4 Shenjat klinike

Pacientët me sindromën CPFE janë klinikisht në gjendje më të rëndë se ata me IPF. Shenjat dhe simptomat më të shpeshta me të cilat paraqiten pacientët për secilën patologji janë dispnea kronike me/pa kolle. Kolla është simptoma e parë që haset në afërsisht 12% të pacientëve me IPF. Në pacientët me CPFE dispnea është në shkallë më të rëndë krahasuar me grupin tjetër. Në egzaminimin e sistemit respirator, dominojnë ralet krepitante "Velcro rales". "Gishtat e tamburit" (clubbing) janë prezent në 1/3 e pacienteve me CPFE. Simptoma të tjera jo specifike që mund të hasen më rrallë janë: lodhja, anoreksia dhe rënia në peshë<sup>67,70-72</sup>.

### 1.3.5 Dekursi klinik

Ka disa faktorë prognostikë për IPF dhe sindromën CPFE që duhet të kihen parasysh gjatë ndjekjes së dekursit klinik të këtyre pacientëve<sup>66,67,69</sup>. Testet e funksionit pulmonar (PFT) vlerësojnë rëndesën e sëmundjes. Ndryshimet në kohë të kapacitetit vital të sforcuar (FVC %) japin informacion të rëndësishëm prognostik në lidhje me avancimin e sëmundjes. Veçanërisht ulja me 10% e FVC së parashikuar është tregues i dekursit të keq të sëmundjes. Në shumë studime klinike FVC është përdorur si pikë kryesore referimi që përcakton prognozën e IPF<sup>77,91</sup>.

Ndryshimet në vlerat e Dlco hasen që në fazat e hershme të fibrozës pulmonare madje pa u shfaqur ende ndryshimet në vlerat e FVC. Rënia prej 15% e vlerave të Dlco konsiderohet e rëndësishme<sup>70,73,75,91</sup>.

Me anë të testi i ecjes 6 minuta (6MWT), kryhet monitorimi i SPO2, frekuencës respiratore dhe frekuencës kardiake. Distanca bazë e arritur gjatë testit si edhe ndryshimet që ndodhin në kohë në këtë test, japin informacion të rëndësishëm e të pavarur prognostik nga të dhënat që merren me anë të PFT<sup>92-94</sup>.

Indeksi i moshës, gjinisë dhe statusit fiziologjik (GAP) është indeksi që po merr më shumë rëndësi dhe është pranuar kohët e fundit. Është i thjeshtë për t'u llogaritur nëpërmjet të dhënave demografike. Komponenti fiziologjik përbëhet nga vlera e parashikuar e FVC dhe e Dlco<sup>94,95</sup>.

Zhvillimi i HTP shoqërohet me prognozë të keqe. Hamada et al<sup>96</sup> në një studim të tyre kanë treguar se vlerat e mPAP > 17 mmHg shoqërohen me ulje domethënëse të mbijetesës 5 vjeçare në këta pacientë<sup>96</sup>.

Biomarkerat shërbejnë për qëllime të ndryshme në IPF si psh: për identifikimin e pacientëve me risk për IPF, si shqyrtimin për pacientët me veçori subklinike për IPF, si parashikues të ecurisë së sëmundjes dhe identifikimin e pacientëve kandidatë për terapitë e reja për IPF. Disa prej tyre janë, BNP ose pro BNP, KL-6, proteinat A dhe D të surfaktantit. Aktualisht nuk ka të dhëna që këto mund të përdoren edhe në pacientët me sindromën e CPFE<sup>97-101</sup>.

Dekursi klinik është i ndryshueshëm dhe i paparashikueshëm në të dy patologjitë<sup>17,79</sup>, për këtë arsye është e nevojshme që pacientët të ndiqen nga afër mesatarisht në çdo 3-6 muaj me provat funksionale respiratore, testin e ecjes 6 minuta çdo 3 muaj dhe HRCT toraksi çdo vit. Rekomandohet gjithashtu mjekimi specifik i sëmundjeve shoqëruese që mund të kenë pacientët.

Përkeqësimi i dispnesë në pacientët me IPF dhe CPFE mund të jetë akut, subakut ose kronik. Diagnoza diferenciale në këto raste duhet të behet me embolinë pulmonare, pneumoninë, insuficiencën kardiake, rëndimet akute të IPF, infarkti akut i miokardit dhe pneumotoraksi, por kjo situatë mund të jetë gjithashtu tregues i ecurisë së sëmundjes bazë<sup>17,70</sup>.

### 1.3.6 Diagnoza

Nëpërmjet anamnezës së kujdesshme mjeku egzaminues merr informacion të rëndësishëm lidhur me faktorët predispozues të IPF (si psh: duhanpirja, histori familjare për ILD ose IPF), profesioneve që janë të riskuar për IPF (fermerët, parukieret, druvarët, metal punuesit), faktorëve të tjerë predispozues që shkaktojnë intersticiopati të tjera jo IPF (ekspizimi ndaj kafshëve shtëpiake, përdorimi i shpesh të vaskave me ujë të ngrohtë, ekspozimi ndaj mykut), ekspozimi profesional azbesti, silici, qymyr guri, kallaji si edhe prezencën e sëmundjeve shoqëruese të indit lidhor<sup>13</sup> (CTD).

Të gjithë pacientët në të cilët dyshohet për IIP, duhen kryer testet funksionale pulmonare (PFT). Në sindromën e CPFE kapaciteti ushtrimor është i limituar. Vlerat e Dlco dhe të koeficientit transferues (Kco) janë të ulura ndjeshëm dhe bëjnë kontrast me vlerat "pseudonormale" ose lehtësisht të ulëta të volumeve pulmonare në spirometri. Pacientët me IPF zakonisht kanë vlera të ulëta të volumeve pulmonare në spirometri dhe predominon reperti restriktiv<sup>21,70,73</sup>.

Pacientët me CPFE kanë volume pulmonare më të larta (FVC dhe TLC), vlera pothuajse të njëjta të FEV1, VR, Dlco dhe PaO më të ulëta. Vlerat mesatare të IT janë pothuajse normale. Pacientët me CPFE kanë histori duhanpirje më të gjatë, vlerat e FVC dhe DLco, ulen më ngadalë krahasuar me pacientët me IPF pa emfizemë. Për këtë arsye ndryshimet e FVC dhe Dlco janë tregues jo të besueshëm që tregojnë përparimin e sëmundjes. Në një studim që

është bërë u vu re se ulja e FEV1 me  $\geq 10\%$  në 6-12 muaj ishte e dobishme për të vlerësuar përparimin e sëmundjes dhe për të parashikuar një dekurs të keq, megjithatë nevojiten vlerësime të mëtejshme për këto observime. Pra mund të themi se kufizimi ushtrimor me uljen e vlerave të SPO2 dhe/ose ulje e ndjeshme të vlerave të DLco ose Kco që bie ndesh me defektin ventilator lehtësisht të prekur ose spirometri normale duhet të ngrejë dyshimin për prezencën e sindromës CPFE<sup>68,74-78</sup>.

Radiografia e pulmonit në pacientët me IPF në fazat e para të sëmundjes paraqet infiltrate retikulare bibazale. Me përparimin e sëmundjes këto infiltrate shtrihen përhapen me tej në gjithë intersticiumin pulmonar. Në CPFE radiografia pulmonare mund të tregojë mbifryrje të zonave apikale bilaterale (emfizemën) dhe infiltrate difuze parenkimale në lobet inferiore bilaterale (fibrozën). HRCT toraksi përbën egzaminimin thelbësor dhe luan rol kyc në diagnostikimin e hershëm të IPF dhe CPFE<sup>15,18</sup>.

Karakteristikat skanerike që gjenden në IPF<sup>19</sup>

- Infiltrate retikulare sub-pleurale, paraseptale, bibazale
- Honeycombing me /pa bronhektazi traksioni
- Mungesën e veçorive që sugjerojnë forma të tjera të tjerë të ILD (si psh: konsolidime, infiltrate alveolare ose ground glass, air trapping, ciste diskrete larg zonave të honeycombing)

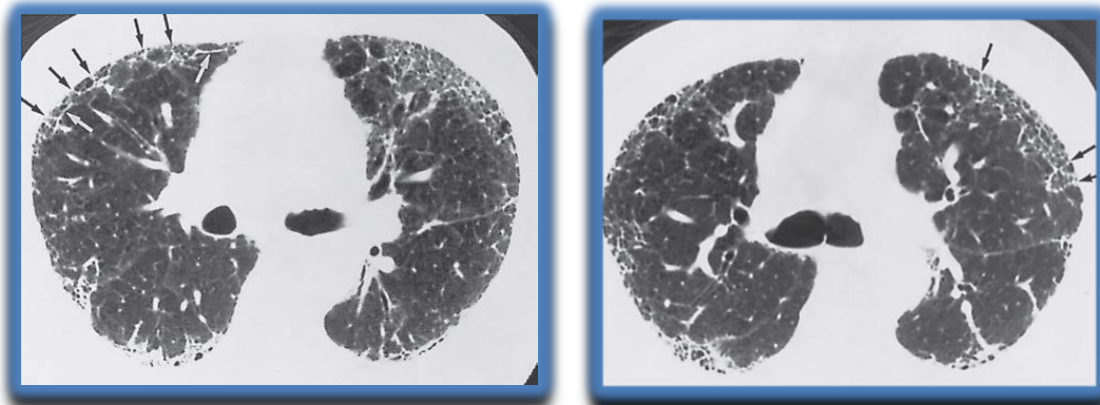
Nëse një pacient i përmbush të gjitha këto veçori në HRCT bazuar gjithashtu në shenjat dhe simptomat klinike, zakonisht kjo është e mjaftueshme për vendosjen e diagnozës së IPF. Mungesa e një ose më tepër nga karakteristikat e mësipërme bën që rasti të kategorizohet si :IPF e mundshme, e papërputhshme me IPF ose jo IPF<sup>79</sup>.

Edhe pse konsensusi zyrtar për kriteret diagnostike të CPFE ende nuk është arritur, kjo sindromë aktualisht diagnostikohet nga prezenca e emfizemës (kryesisht e lobeve të sipërme) dhe fibrozës pulmonare (kryesisht e lobeve të poshtme)<sup>16</sup>. Gjithashtu kjo sindromë mund të paraqitet me fenotipe imazherike të ndryshme<sup>68,69,73,82</sup> ndonëse fenotipi predominues dhe që haset më shpesh është emfizema e spikatur paraseptale me predominim subpleural të bullave/cisteve me mure të trasha dhe fibroza e shprehur intersticiale subpleural bibazale. Megjithatë mund të hasen edhe fenotipe në të cilët ndodh kalimi progresiv nga lezionet emfizematoze në ato fibrotike me mbivendosje të konsiderueshme dhe ndërthurje të dy proçeseve në fushat e mesme pulmonare<sup>17,68,69,73,82</sup>.

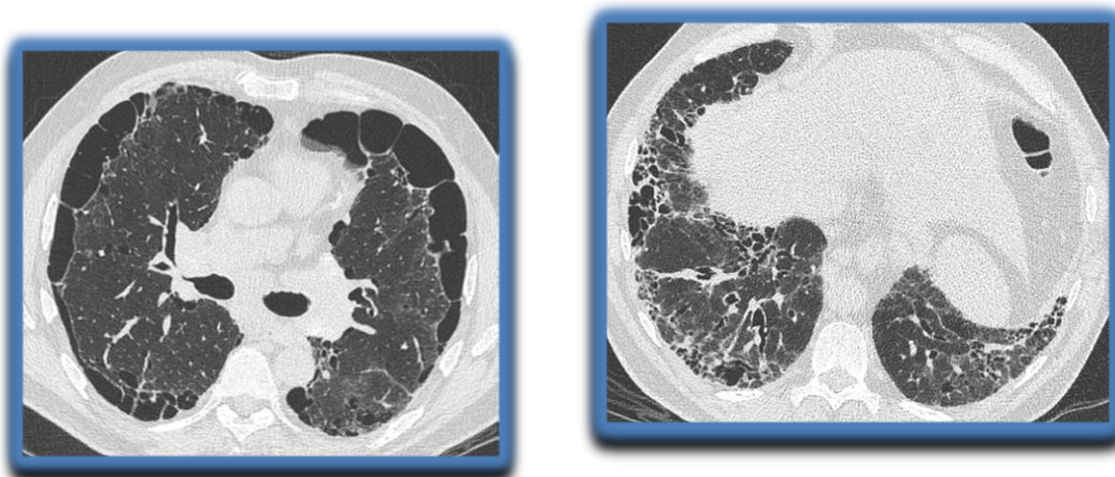
Prania e honeycombing është tregues i ndryshimeve fibrotike pulmonare, një proçes tashmë i parikthyeshëm. Opacitetet "ground glass" mund të gjenden në disa pacientë me paternin e UIP, por në UIP të lidhur me IPF këto zakonisht janë me pak evidente krahasuar me anomalitë retikulare apo honeycombing<sup>80-81</sup>.

Pjesa më e madhe e pacientëve me sindromën CPFE, në HRCT toraksi, paraqesin modelin e pneumonisë intersticiale të zakonshme (UIP). Paterni 'ground glass' predominon më tepër në pacientët me CPFE se sa në ata me IPF, por mund të gjendet gjithashtu edhe në intersticiopati të tjera të lidhura me duhanpirjen si psh: pneumonia intersticiale deskuamative (DIP) ose bronkioloti respirator i shoqëruar me ILD (RB-ILD)<sup>83,84</sup>. Figura 11 (a dhe b) paraqet veçoritë

në HRCT toraksi në një rast me IPF ku vihen re opacitete retikulare me predominim periferik dhe trashje interlobulare septale të çrregullta, tregues të fibrozës pulmonare.



**Figura 11.** HRCT toraksi në dy nivele në pacient me IPF. *Burimi: HRC toraksi edicioni i V-të*



**Figura 12 .** HRCT toraksi në pacient me sindromën CPFE. *Burimi: Orphan lung diseases, 2015*

Ndërsa figura 12 (a dhe b) tregon veçoritë imazherike në një rast me sindromën CPFE. Vihet re emfizemë paraseptale e fushave të mesme me trashje të lehtë të septeve interlobulare dhe ndryshime fibrotike retikulare në fushat e poshtme pulmonare me honeycombing dhe bronhektazi traksioni.

Nëpërmjet skanerit merret informacion edhe për patologji të tjera të mundshme ekstrapulmonare të cilat mund të luajnë rol në IPF ose CPFE<sup>67,82</sup> psh, prania e GERD dhe/ose sklerodermisë, sëmundjet e arterieve koronare (CAD), pllakat pleurale që sugjerojnë për ekspozimin ndaj azbestit, adenopatitë mediastinale që janë veçori e sarkoidozës më shpesh dhe zgjerimet e arterieve pulmonare shenjë e hipertensionit pulmonar dhe tregues i prognozës jo të mire të pacientit<sup>13</sup>.

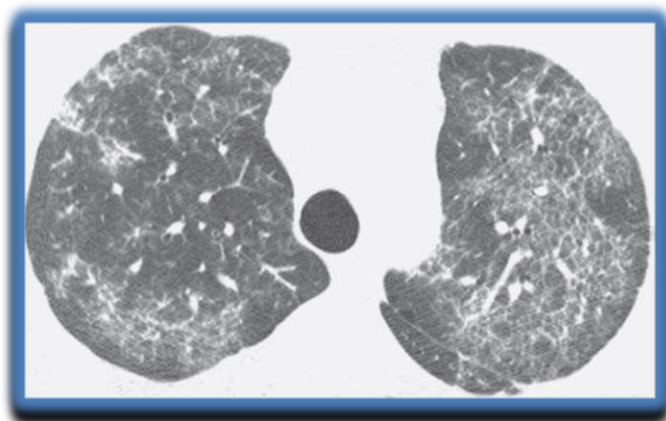
Nëse gjetjet skanerike janë jo tipike (duke u korreluar edhe me të dhenat klinike dhe anamnestike) hapi tjetër për vendosjen e diagnozës është biopsia pulmonare nëpërmjet VATS që konsiderohet standarti i artë në diagnozën histopatologjike të IIP-ve. Nëse pamja imazherike në HRCT dhe të dhënat klinike janë qartësisht sugjeruese për IPF atëherë kjo procedurë nuk rekomandohet të kryhet. Gjithashtu në rast se pacienti ka patologji të njohur të indit lidhor ose anamnezë për një shkaktar tjetër të njohur të IIP, biopsia pulmonare nuk është e indikuar<sup>70-85</sup>.

### 1.3.7 Diagnoza diferenciale

Diagnoza diferenciale si për IPF edhe për sindromën CPFE është e vështirë. Ajo duhet bërë kryesisht me pneumoninë intersticiale jo specifike (NSIP), pneumoninë kronike hypersensitive (HP) dhe intersticiopatitë e tjera që shoqërojnë shpesh sëmundjet e indit lidhor.

NSIP është patologjia e dytë më e shpeshtë e grupit të IIP, që ngatërrohet lehtë me IPF. NSIP idiopatike prek më tepër femrat e reja në kontrast me IPF dhe CPFE. Klinikisht këta pacientë prezantohen me dispne eforti, progresive dhe ndonjëherë ankojnë edhe për kollë kronike jo produktive. Pamjet imazherike nuk paraqesin një model të vecantë përveçse opaciteteve ground-glass difuze, që shoqërohen me ndryshime retikulare të çrregullta të cilat nuk lokalizohen në periferi të indit pulmonar, për këtë arsye nevojitet egzaminimi histopatologjik për vendosjen e diagnozës (figura 13). Diagnoza vendoset vetëm nëpërmjet egzaminimit anatomo-patologjik dhe jo duke u mbështetur vetëm në imazherinë e toraksit (HRCT).

Terapia e zgjedhur janë medikamentet imunosupresore. Forma celulare e NSIP (më e rrallë) i përgjigjet më mirë kësaj terapie ndërkohe që forma fibrotike e saj mund të përgjigjet më mirë ndaj medikamenteve anti-fibrotike gjithë nevojiten më tepër të dhëna nga studime që do të kryhen në të ardhmen<sup>14,18,86</sup>.

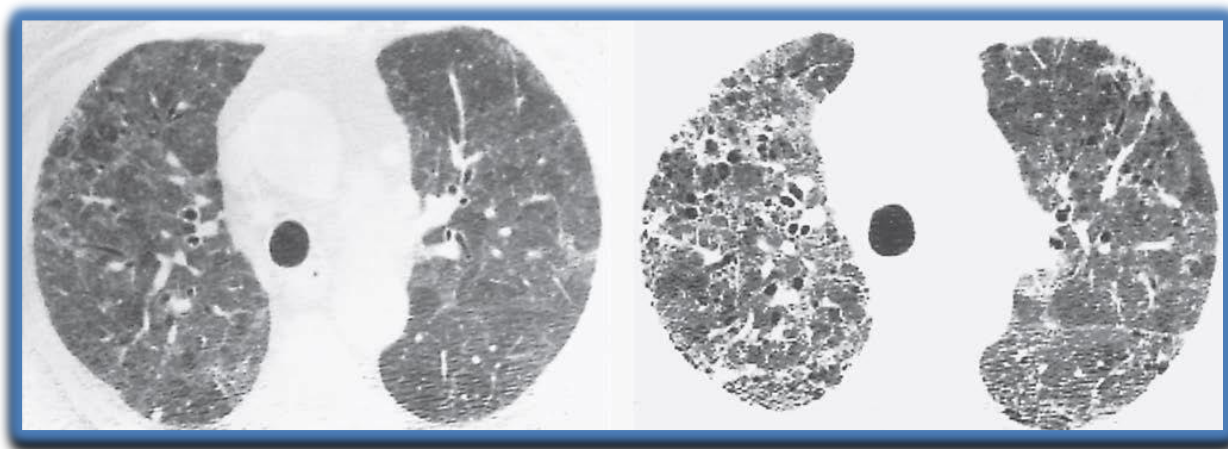


**Figura 13.** HRCT toraksi në pacient me NSIP. Burimi: HRCT toraksi edicioni i V-të

HP është patologjia më e vështirë për t'u diferencuar nga IPF. Klinikisht paraqitet në tre forma: akute, subakute dhe kronike. Si faktorë etiologjikë akuzohen ekspozimi për kohë të gjatë ndaj inhalimit të antigeneve organike me spekter të gjerë, proteinat e gjitarëve dhe shpendëve, kërpudhave, bakteret termofilike dhe ndaj disa komponentëve kimike që ndodhen në mjedisin e jashtëm ose atë shtëpiak (psh: ekspozimi kronik ndaj zogjve dhe

sidomos jashtëqitjeve të tyre shkakton ´pulmonin e amatorëve të zogjve´ ose te fermeret gjejmë ´pulmonin e fermerit´).

Shenjat dhe simptomat klinike janë pothuajse të njëjtat si në IPF por në HP dispnea dhe kolla përkeqësohen në ambjentet e punës ose në shtëpi. Imazheria tregon ndryshime të qarta nga IPF si psh: noduj të vegjël që nuk diferencohen qartë, imazh ground-glass (i lokalizuar ose difuz), infiltrate peribronkiolare ose hapesira air-trapping<sup>87</sup>. Figura 14 tregon HRCT e toraksit në një rast me HP në momentin e diagnostikimit (opaciete ground-glass me ndryshime minimale retikulare dhe fibrotike) dhe pamjen imazherike pas nje viti (fibrozë me opacitete retikulare të parregullta, bronhektazi traksioni dhe honeycombing në disa vende, imazhet ground-glass persistojnë ende kryesisht në pulmonin sinister)



**Figura 14.**HRCT toraksi në pacient me HP (diferencë 1 vit). *Burimi: HRCT toraksi edicioni i V-të*

Hapi i parë në trajtim është identifikimi dhe eliminimi i faktorit etiologjik, më tej terapia medikamentoze në disa raste me imunosupresorë dhe steroidë ± medikamente citotoksike. Aktualisht nuk egzistojnë ende udhëzues të qartë për diagnozën dhe trajtimin e HP kronike<sup>88</sup>.

Sëmundjet e indit lidhor (CTD) shoqërohen shpesh me IIP. Prevalenca e IIP-ve në CTD është më e lartë në skleroderminë, arthritin rheumatoid, polymyosit/ dermatomyosit, lupus erythematosus sistemik dhe sindromën Sjogren. Klinikisht shfaqen me shenja dhe simptoma të IIP dhe gjatë egzaminimeve të mëtejshme rezultojnë pozitive për CTD. Raste të tjerë të diagnostikuuar ndërkohë me CTD, gjatë dekursit të patologjisë bazë zhvillojnë edhe IIP me shenjat dhe simptomat e tyre specifike.

Diagnoza vendoset kryesisht duke u bazuar në anamnezën, shenjat klinike dhe testet laboratorike serologjike pozitive. Rekomandohet që në të gjithë pacientët që dyshohen për IPF të kryhen ANA, RF, anti-CCP. Pacientët me CTD-IIP radiologjikisht nuk kanë veçori specifike mgjth është vënë re që më shpesh haset modeli i UIP, por ka edhe modele të tjera si psh: NSIP,OP. Trajtimi i tyre në pjesën më të madhe të rasteve bëhet me medikamente imunosupresorë<sup>23,89</sup>

Rreth 10% e IIP ngelen të pa klasifikuara. Në këto raste gjendet një kombinim i IIP (IPF, NSIP dhe HP kronike). Mosklasifikimi i tyre ndodh si rezultat i mos bërjes së biopsisë



pulmonare për shkak të sëmundjeve shoqëruese të pacientit dhe rëndesës së sëmundjes aktuale. Ka edhe raste kur gjejtet histopatologjike tregojnë ndryshime jospecifike të paklasifikueshme ndërkohë që raste të tjerë kanë të dhëna klinike, radiologjike dhe patologjike konfliktuale, si rrjedhojë nuk mund të arrihet në një konkluzion lidhur me diagnozën. Ecuria e sëmundjes në këtë grup pacientësh nuk mund të parashikohet<sup>90</sup>.

### 1.3.8 Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet

Komplikacionet dhe sëmundjet më të shpeshta shoqëruese në CPFE dhe IPF paraqiten në tabelen 2 që vijon.

**Tabela 2.** Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet<sup>15-17</sup>

<b>Pulmonare</b>	<b>Ekstra-pulmonare</b>
Emfizema pulmonare	Ankthi
Kanceri pulmonar	Insuficienca kardiake
Hipertensioni pulmonar	Depresioni
Apnea e gjumit	GERD
Tromboza e vë të thella	Hypogonadizmi

Autori

Hipertensioni pulmonar përcaktohet nëse mPAP > 25 mmHg në qetësi. Standarti i artë për diagnostikimin e hershëm të tij është kateterizimi i zemrës së djathtë. Sipas simpoziumit botëror për HTP, pacientët që kanë vlera sPAP>35 mmHg konsiderohen me HTP të rëndë<sup>15,16,96,102</sup>. HTP haset afërsisht në 47% të rasteve me CPFE. Prezenca e tij si në pacientët me CPFE dhe në ata me IPF është tregues i prognozës së keqe të sëmundjes. HTP është faktori kryesor përcaktues i mortalitetit me probabilitet mbijetese 1 vjeçar 60% nga momenti i instalimit. Diagnostikohet mesatarisht 18 muaj pas vendosjes së diagnozës së sindromës. Në grupin e pacientëve me CPFE-CTD, HTP është prezent më tepër në sklerozën multiple<sup>102</sup>.

Dyshimi klinik për HTP duhet të merret parasysh nëse të dhënat e PFT nuk shpjegojnë dispnenë, kur distanca në testin e 6MWT është e reduktuar dhe/ose ka ulje të ndjeshme të saturimeve. Gjithashtu nëse në CT toraksi vihet re zgjerimi i diametrit të arteries pulmonare dhe ekokardiograma sugjeron për HTP ose nëse ka rritje në vlerat e BNP ose NT-pro BNP. Aktualisht nuk egzistojnë medikamente specifike për HTP në IPF dhe HTP në sindromën CPFE<sup>103</sup>.

Kanceri i pulmonit po haset gjithnjë e më shumë në sindromën e CPFE. Ai mund të shfaqet mesatarisht pas 2 vjetësh nga koha e diagnostikimit të sindromës. Tymi i duhanit është një nga shkaktarët kryesor që akuzohet. Në një studim prej 47 pacientësh me CPFE dhe kancer pulmonar, u vu re se të gjithë individët ishin meshkuj duhanpirës me moshë mesatare 68 vjeç<sup>68</sup>.

Pacientët me IPF gjithashtu kanë risk të lartë për të zhvilluar kancer pulmonar krahasuar me popullatën e shëndoshë, kjo jo vetëm për faktin e duhanpirjes por edhe sepse prania e

elementeve të tjerë fibrotikë pulmonarë e rrisin këtë risk. Mesatarisht 10% e pacientëve me IPF gjatë dekursit të sëmundjes zhvillojnë kancer pulmonar, për këtë arsye rekomandohet kontrolli vjetor me CT toraksi<sup>103</sup>. Për të dy patologjitë kanceri ka tendencë të lokalizohet në periferi dhe në lobet e poshtme pulmonare. Tipi histologjik më i shpeshtë është karcinoma me qeliza skuamoze (45% te rasteve) e ndjekur nga adenokarcinoma (37 %). Karcinoma me qeliza skuamoze mund të ketë lidhje me duhanpirjen<sup>76</sup>.

Pacientët me kancer pulmonar në terren të CPFE kanë prognozë dhe ecuri më të keqe krahasuar me pacientët me kancer pulmoni me emfizemë ose ata me kancer dhe fibrozë pulmonare<sup>104-106</sup>. Gjatë trajtimit të kancerit në këta pacientë, mund të ndodh riakutizimi i fibrozës pulmonare veçanërisht pas radioterapisë ose kirurgjisë gjatë të cilit vlerat e funksionit gaz-shkëmbyes bien ndjeshëm dhe si i rrjedhë edhe rrisi i përfundimit fatal të pacientit është më i lartë<sup>16,105</sup>.

ARDS është gjithashtu një komplikacion tjetër i rëndë që mund të ndodh pas kimioterapisë. Mjgth rëndimet akute në CPFE janë të paparashikueshme<sup>76,105</sup>.

OSA ka një prevalencë rreth 88% në pacientet me IPF në të cilët 65% zhvillojnë OSA në shkallë të moderuar - në të rëndë. Mjekimi duhet të jetë korrekt në mënyrë që të parandalohet përkeqesimi i HTP. Aktualisht nuk ka të dhëna që të vërtetojnë lidhjen direkte të rëndësës së IPF me prevalencën e OSA. Nuk ka të dhëna për prezencën e OSA në sindromën CPFE<sup>16,32,82</sup>

Më tepër se 80% e pacientëve me IPF vuajnë nga GERD që mund të jetë okult ose me shenja dhe simptoma prezente. Ende nuk dihet nëse GERD përfshihet në patogenezën apo në riakutizimet e IPF. Mjekimi i duhur i GERD ka treguar se përmireson mbijetesën dhe funksionin pulmonar në pacientët me IPF. Sipas ATS/ERS/JRS/LATA 2015 në udhëzuesin klinik për IPF, trajtimi i GERD është rekomandim i grades A<sup>15,37,107</sup>

Tromboembolitë si ato venave të thella por edhe ato pulmonare hasen shpesh në këta pacientë. Përkeqesimi akut i dispnesë duhet të ngrejë dyshimin për event trombotik<sup>108,109</sup>.

Ankthi dhe depresioni prekin rreth 20 % të pacientëve me IPF. Trajtimi i tyre bëhet me medikamente antidepressive, por mund të ndihmohen edhe me terapi në grup ose qendra rehabilitimi të specializuar në këtë fushë. Frekuenca dhe kontributi i tyre në sëmundshmërinë dhe mortalitetin e CPFE nuk është studiuar ende në veçanti<sup>110</sup>.

Në dekursin natyral të sindromës së CPFE dhe vetë IPF-së, mund të ndodhin episode të rëndimeve akute të fibrozës pulmonare (AE-IPF). Në një grup prej 93 rastesh me CPFE, në 24% prej tyre ndodhën rëndimet akute. Pra pacientët me sindromën mund të jenë veçanërisht të riskuar për të bërë riakutizime të fibrozës pulmonare. AE-IPF prekin 1-20% të pacientëve me IPF<sup>111</sup>. Një studim tjetër për IPF ka treguar se prezenca e emfizemës dhe ulja e Dlco ishin faktorë rrisi për rëndimet akute<sup>16,76,113</sup>.

Pneumotoraksi mund të ndodh më shpesh në pacientët me CPFE si rrjedhë e përdorimit jo të duhur të ventilimit mekanik. CT toraksi vendos diagnozën. Trajtimi i tij është i vështirë për arsye të kompliancës së ulur të indit pulmonar në terren të patologjisë bazë<sup>109</sup>.

Gjate dekursit të tyre, pacientët me CPFE dhe ata me IPF mund të bëjnë komplikacione dhe sëmundje të tjera shoqëruese në të cilat përmenden: sëmundjet kardiovaskulare (si psh: sëmundje ishemike kardiake, HTA, infarkte cerebrale, FA), diabet mellitus<sup>15,16,109</sup>.

### 1.3.9 Mjekimi i sindromës CPFE dhe IPF-së

Vitet e fundit janë bërë hapa të konsiderueshëm në drejtim të mjekimit të IPF por lidhur me trajtimin e veçantë të fibrozës pulmonare ose emfizemës në terren të CPFE nuk egzistojnë ende udhërrëfyes. Nuk dihet nëse mjekimi i secilit prej komponenteve në mënyrë të veçantë nga njëri-tjetri, të luaje rol në dekursin klinik<sup>15</sup>. Trajtimi i fibrozës pulmonare në CPFE zakonisht ndjek atë të IPF-së. Ky mjekim bazohet në medikamentet e fundit të aprovuar nga FDA (pirfenidon dhe nintedanib) kombinuar me oksigjenin suplement, menaxhimit të simptomave dhe sëmundjeve shoqeruese, rehabilitimit dhe transplantit pulmonar<sup>15,18,22</sup>.

Kombinimi i azatioprinës, steroideve dhe N-acetilcisteinës aktualisht konsiderohet i dëmshëm dhe nuk rekomandohet më nga ERS/ATS. Kortikosteroidet orale dhe terapia e përsëritur me immunosupresorë mund të merret në konsideratë në pacientët me pamje skanerik sugjerues për NSIP ose DIP. Terapia me NAC në doza të larta nuk ka treguar efikasitet në pacientët me IPF. Reflaksi gastroezofageal nëse është prezent mund të përshpejtojë ecurinë e fibrozës pulmonare dhe sipas rekomandimeve të ERS/ATS duhet të trajtohet me kujdes. Në pacientët me CPFE-CTD trajtimi kryesor mbetet ai i patologjisë bazë. Ndërprerja e duhanit duhet të inkurajohet rreptësisht dhe cilësohet si guri i themelit në trajtimin e emfizemës<sup>17,76,114,116</sup>.

Mjekimi ndahet në farmakologjik dhe jo farmakologjik<sup>99</sup>

Mjekimi farmakologjik: aktualisht egzistojnë dy medikamente të aprovuar nga FDA kohët e fundit, pirfenidoni dhe nintedanibi, përdorimi i të cilëve ka treguar efikasitet në ngadalësimin e përkeqësimit të funksionit pulmonar dhe në reduktimin e AE-IPF. Është e rëndësishme të theksohet se këto medikamente vetëm mund të ngadalësojnë ritmin e ecurisë së sëmundjes. Vendimi për fillimin e mjekimit bëhet pasi të jenë vlerësuar statusi funksional, sëmundjet shoqeruese, mjekimet e tjera që merr pacienti, efektet anësore të mjekimit, kostoja e mjekimit si edhe konsensusi i pacientit. Në mungesë të efekteve anësore ky mjekim mund të vazhdojë për kohë të gjatë<sup>115,118</sup>.

Mjekimi jo farmakologjik është mjekim suportiv për lehtësimin e simptomave. Oksigjenoterapia e zgjatur (LTOT) u rekomandohet pacientëve me IPF dhe CPFE që desaturojnë në qetësi, gjatë natës ose në efort; rehabilitimi pulmonar arrihet nëpërmjet programeve ushtrimore të mbikqyrura nga personel i trajnuar, redukton simptomat dhe siguron mbështetje psikosociale për pacientin; kujdesi paliativ është shërbim i vlefshëm shtesë që nënvlerësohet ose merret në konsideratë në stadet e fundit të sëmundjes; kujdesi në institucione ofron program kujdesi gjithë përfshirës për pacientët në stadet e fundit të sëmundjes. Mund të aplikohet në kushtet e shtëpisë ose në ambientet spitalore; pacientët me sëmundje të avancuar dhe sidomos ata me HTP duhet të referohen për t'u nënshtruar transplantit pulmonar<sup>120-135</sup>.

### 1.4 Sindroma CPFE në sëmundjet e indit lidhor

Teorikisht sindroma CPFE mund të haset në çdo sëmundje të indit lidhor. Prevalenca e bashkë egzistencës së emfizemës është studiuar formalisht vetëm në disa studime në grupe të vogla pacientësh me sëmundje të indit lidhor dhe IIP shoqëruese<sup>18</sup>.

Duhet theksuar se shfaqja klinike e sindromës përpara sëmundjeve të indit lidhor në një pacient, është shumë e rrallë. Në një studim në grup prej 150 pacientësh me artritis reumatoid, 19% kishin IIP, 15% bula emfizematoze dhe 8% (12 prej 150 në total) kishin IIP dhe emfizemën njëkohësisht. Emfizema u has në 24% prej 63 pacientësh me artritis reumatoid dhe ILD; ajo mbizotëronte në pacientët me patern UIP në HRCT (38%) se sa në ata me ILD të tjera. Pacientët me UIP kishin gjithashtu prevalencë më të lartë histori duhanpirje se sa ata me patern anatomopatologjik tjetër<sup>136,139</sup>

Antonioni et al. jep të dhëna për prezencën e emfizemës në CT toraksi në 48% të pacientëve jo duhanpirës të diagnostikuar me artritis reumatoid dhe IIP dhe në 35% të pacientëve duhanpirës të diagnostikuar me IPF pavaresisht se kanë UPY mesatare 25 p/vit. Këto të dhëna sugjerojnë se subjektet me artritis reumatoid duhanpirës mund të jenë veçanërisht të predispozuar të zhvillojnë emfizemë. Përveç kësaj këta pacientë kishin fibrozë 'të ashpër' dhe stad të përparuar në HRCT krahasuar me ata jo duhanpirës. Prania e emfizemës në pacientë me artritis reumatoid mund të jetë rrjedhojë e procesit autoimun që e merr fillimin nga tymi i duhanit por kjo teori ende nuk është shumë e qartë<sup>140-142</sup>

CPFE mund të haset gjithashtu edhe në pacientë me histori të shkurtër duhanpirje, e cila sugjeron për implikimin e sklerozës sistemike në zhvillimin e emfizemës pulmonare<sup>142-146</sup>. Në një studim prej 225 pacientësh me sklerozë sistemike pamjet skanerike tregojnë se prezenca e emfizemës ishte 8.4%. Tym i duhanit influencon negativisht në raportin FEV1/FVC dhe Dlco në pacientët me sklerozë sistemike. Reduktimi i markuesve inflamatorë në modelet me kafshët mbështet hipotezën se sëmundjet e indit lidhor si pasojë e inflamacionit kronik ose çrregullimit epigenetic, luajnë rol në patogenezën e CPFE.

CPFE raportohet edhe në pacientë me polimiozit, sindromën Sjogren, sëmundjet e indit lidhor mikse, sëmundjet e mbivendosura të indit lidhor në përputhje me profilin e antitropave përkates. Studimet në autopsinë në një grup prej 65 pacientësh me polimiozit/dermatomiozit treguan se ndryshimet emfizematoze ishin prezente në 3 nga 65 raste<sup>147</sup>

Prezenca e sindromës CPFE në lupusin eritematoz është e rrallë, tymi i duhanit rrit gjithashtu rrishtun për të zhvilluar LES. Sindroma CPFE raportohet gjithashtu në pacientë me IP me karakteristika autoimmune. Kështu CPFE është raportuar në 7% të subjekteve me sëmundje pulmonare dhe antikorpe anticiklike të peptidit të citrulinës por jo artritis reumatoid por edhe në pacientë me vaskulit sistematik veçanërisht me polianguit mikroskopik<sup>23,147-149</sup> Megjithatë nevojiten studime të tjera në grupe më të mëdha pacientësh për të qartësuar më tepër rolin që luajnë sëmundjet e indit lidhor në IIP dhe në sindromën CPFE në veçanti<sup>147,148</sup>

## KREU II

### METODOLOGJIA E STUDIMIT

---

---

#### 2.1 Qëllimi dhe objektivat e studimit

##### Qëllimi i studimit

Qëllimi i këtij studimi është identifikimi i sindromës CPFE si patologji e veçantë nga IPF dhe analizimi i faktorëve ndikues në secilën patologji. Për të arritur këtë qëllim është e nevojshme përfitimi i informacionit shkencor lidhur me prevalencën e sindromës CPFE në popullatën e pacientëve me IPF, vlerësimi i veçorive demografike, klinike, fiziologjike, imazherike dhe evidentimi i faktorëve prognostikë që luajnë rol në mbijetesë dhe mortalitetin e pacientëve me këtë sindromë. Në këtë mënyrë bëhet e mundur që kjo sindromë e re të njihet dhe identifikohet sa me herët. Si rezultat i kësaj në studimet që do të kryhen në të ardhmen në vendin tonë lidhur me këtë nozologji, këta pacientë do të veçohen nga grupi i pacientëve me IPF për arsye të veçorive të tyre lidhur kryesisht me dekursin klinik, mbijetesën dhe mortalitetin.

##### Objektivat specifike të studimit:

- Njohja me karakteristikat e pacientëve me sindromën CPFE dhe krahasimi i tyre me grupin e pacientëve me IPF nëpërmjet:
  - Krahasimit të të dhënave demografike
  - Krahasimit të të dhënave klinike
  - Krahasimit të të dhënave të funksionit pulmonar
  - Krahasimi i gjetjeve imazherike në të dy patologjitë
  - Krahasimi i shpërndarjes së komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese të tyre
  - Krahasimi i mbijetesës dhe mortalitetit në CPFE dhe IPF
- Identifikimi i faktorëve që ndikojnë në sindromën CPFE nëpërmjet:
  - Shpërndarjes sipas karakteristikave demografike: moshë, gjinia, profesioni
  - Shpërndarjes sipas faktorëve etiologjikë; duhani, sëmundjet e indit lidhor
  - Shpërndarja sipas të dhënave klinike: kollë, dispne, gishta tamburi (clubbing)
  - Shpërndarja e të dhënave të funksionit pulmonar dhe të dhënave imazherike: FEV1 % e parashikuar, FVC % e parashikuar, FEV1/FVC %, Dlco %
  - Shpërndarja e komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese që hasen në sindromën CPFE dhe IPF: hipertensioni pulmonar, kanceri pulmonar..etj
- Studimi i korrelacionit të faktorëve fiziologjikë nëpërmjet vlerësimit të lidhjes (shoqërimit) të faktorëve fiziologjikë si psh: DLCO, CPI, FVC me sindromën CPFE

- Identifikimi i rëndësisë që ka përdorimi i testit të Dlco në diagnozën e CPFE
- Roli i sëmundjeve shoqëruese (kanceri pulmonar) dhe komplikacioneve të CPFE (HTP) në mbijetesë dhe mortalitet

## Hipotezat e studimit

Studimi u parapri nga disa hipoteza si më poshtë:

- **Hipoteza Nr 1:** Prevalenca e sindromës CPFE është më e lartë se mendohet
- **Hipoteza Nr 2:** Egzistojnë ndryshime të rëndësishme demografike, klinike dhe të funksionit pulmonar midis sindromës CPFE dhe IPF
- **Hipoteza Nr 3:** Testi i Dlco është më i besueshmi në diagnozën e sindromës CPFE
- **Hipoteza Nr4:** HTP është më i rëndë në CPFE se në pacientët me IPF
- **Hipoteza Nr5:** Kanceri pulmonar është më i shpeshtë në grupin me CPFE
- **Hipoteza Nr6:** Sëmundjet shoqëruese janë ndër përcaktuesit kryesorë të mortalitetit në CPFE
- **Hipoteza Nr 7:** Mortaliteti i është më i lartë në pacientët me sindromën CPFE krahasuar me ata me IPF

## 2.2 Metodologjia

### 2.2.1 Materiali dhe metoda statistikore

Pjesa kryesore e punimit, veçanërisht ndërtimi i modelit lidhur me studimin e prezencës së emfizemës pulmonare në grupin e pacientëve me IPF (sindroma CPFE), bazohet në metodën deduktive. Sipas saj, nisemi nga e përgjithshmja për të kaluar në një rast specifik apo të veçantë.

Metodologjia që është përdorur në këtë punim përfshin analizën cilësore dhe sasiore të dy grupeve pacientësh (CPFE vs IPF), duke u fokusuar kryesisht në veçoritë e tyre dhe duke analizuar dallimet në mbijetesën dhe mortalitetin midis dy grupeve. Burimet e përdorura për mbledhjen e të dhënave janë:

- Spitali Universitar "Shefqet Ndroqi" (Departamenti i Statistikës, Departamenti i Imazherisë, Departamenti i Anatomo-Patologjisë, Kabineti i Provave Funktionale Respiratore)
- Dispanceria e Sëmundjeve të Mushkërive, Tiranë (Departamenti i Statistikës)
- Spitali Hygeia, Tiranë (Departamenti i Statistikës, Departamenti i Imazherisë dhe Departamenti i Anatomo-Patologjisë).

Të dhënat marrin në shqyrtim periudhën nga viti 2012 deri në vitin 2016.

Punimi paraqet një analizë të thelluar të pacientëve me sindromën CPFE, për të cilën përdoret analiza vertikale dhe horizontale e treguesve (variableve ose ndryshorëve). Pas identifikimit të këtyre rasteve dhe njohjes me veçoritë demografike, klinike, të funksionit pulmonar dhe imazherike të tyre, duke u bazuar edhe në të dhënat e literaturës, ne identifikuam elementet që e bëjnë CPFE një sindromë të veçantë nga IPF.

Një vemendje të veçantë ju kushtua analizës përshkruese, bazuar në të dhënat specifike të popullatës së marrë në studim. Gjithashtu në këtë punim u krijua një model që perpiqet të vërtetojë se cilat nga hipotezat e ngritura qëndron apo vërtetohet, lidhur me studimin e ndikimit të prezencës së emfizemës pulmonare në pacientet me IPF në vendin tonë. Fillimisht është vlerësuar korrelacioni midis faktorëve të ndryshëm (si për CPFE ashtu dhe për IPF) dhe më pas duke përdorur metodën e regresionit të thjeshtë mbi të dhënat, u vlerësuar regresioni linear dhe i shumëfishtë.

Metoda përshkruese apo narrative ndihmon në paraqitjen e një panorame teorike në lidhje me fushën studimore që është edhe avantazhi i saj. Shoqëruar edhe me instrumente krahasuese ajo bën të mundur që informacioni të strukturohet në atë formë e mënyrë që të japë ato çfarë pritet nga punimi. Këto metoda ndihmojnë dhe janë me vlerë pikërisht për të shtruar aspektin teorik dhe për të bërë një paraqitje të pastër e të saktë të kornizës teorike dhe jo vetëm.

Nga ana tjetër, përdorimi i analizës së shifrave bën të mundur që konstatimet mos të ngelen vetëm në aspektin teorik, por të shtrihen edhe atë real, pra praktik. Modeli ekonometrik i përdorur ka një tjetër rëndësi, vërtetimi i hipotezave me anë të tij nuk lë vend për diskutime të mëtejshme, konkluzionet e nxjerra të jenë sa më afër realitetit, si dhe rekomandimet të shërbejnë në përmirësimin e situatës.

### 2.2.2 Tipi i studimit

Studimi ynë është i tipit kohort, retrospektiv dhe prospektiv. Në bazë të tij qëndrojnë dy komponentë kryesore:

- **Transversal (kros-seksional):** Vlerësimi i prevalencës së sindromës CPFE dhe shpërndarjes së saj në popullatën e pacientëve me IPF
- **Rast-kontrroll:** Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) midis faktorëve (variableve) të ndryshëm dhe sindromës CPFE

### 2.2.3 Popullata e marrë në studim

Duke u bazuar në literaturë<sup>170</sup>, për analizimin e mostrës së nevojshme dhe përcaktimin e madhësisë së saj nga ana statistikore, u përdor formula që vijon:

$$\text{Madhësia e mostrës (popullatës) në studim} = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p (1-p)}{d^2}$$

Zbatimi i formulës për studimin tone ishte sfidues për faktin se në vendin tonë nuk egzistojnë ende të dhëna statistikore të sakta lidhur me prevalencën dhe incidencën e IPF (në mungesë të regjistrit kombëtar për këtë nozologji). Të dhënat statistikore egzistuese (sipas SUSM "Sh. Ndroqi") për fibrozat pulmonare i përkasin periudhës kohore 2012-2016. Nuk ka të dhëna statistikore për periudha më të hershme lidhur me këtë diagnozë në Shqipëri.

Sipas INSTAT-it (Instituti i Statistikave të Republikës së Shqipërisë, 2017) gjithsej në vendin tone janë 3 milion banorë, prej të cilëve 1 milion banorë i përkasin grupmoshës  $\geq 50$  vjec (që është subjekt i studimit tonë). Në mënyrë që studimi ynë të kishte rëndësi nga ana statistikore dhe në mungesë të statistikave historike, përqindja e rasteve me IPF në popullatë u mor apriori 10%. Kjo bazuar edhe në informacionin se në vendet e rajonit (shteti më i afërt për të cilin egziston informacioni zyrtar është Greqia) e cila ka një prevalencë përafërsisht 4 % dhe incidencë 1% të IPF-së në popullatë. Nuk ka ende të dhëna zyrtare për Kroacinë, Maqedoninë apo Serbinë lidhur me këte patologji<sup>170</sup>. Nga sa më sipër përfundimet e arritura në punimin tonë, do të ishin me rëndësi statistikore nëse grupi total i subjekteve pjesëmarrës në studim me diagnozën IPF do të ishte minimalisht i përbërë prej 20 rastesh. Kjo duke marrë për bazë një marzh gabimi prej 5%.

Në Spitalin Universitar 'Sh. Ndroqi', për periudhën kohore Shtator 2012 - Qershor 2016 sipas ICD-9 2010 (International Classification of Disease) me kod 515, diagnozë "Fibrozë pulmonare me shkak të njohur" dhe moshë  $\geq 50$  vjec rezultojnë 509 raste, të cilët ndaheshin në 220 raste me 'Fibrozë pulmonare post inflamatorë', 32 raste me 'Fibrozë pulmonare medikamentoze' dhe 257 raste me 'Fibrozë pulmonare nga ekspozimi profesional'. Nën kodin 516.3 me diagnozë "Fibrozë pulmonare intersticiale idiopatike" ose "Alveoliti fibrotizues idiopatik" rezultojnë 35 raste (ky grup përbënte edhe objektin tonë të studimit). Referuar shërbimit shëndetësor privat (spitali Hygeia), po për këtë periudhë kohore me diagnozën "Fibrozë pulmonare intersticiale idiopatike" rezultojnë 18 raste.

Pra në total grupi ynë i studimit përbehej prej 53 subjektsh, nga të cilët 25 me IPF dhe 28 me sindromën CPFE.

U morën në shqyrtim kartelat e pacientëve, u mblodhën të dhënat demografike, klinike, fiziologjike, laboratorike dhe imazherike të tyre (për rastet retrospektive). Për rastet prospektive të dhënat u mblodhën drejtëpërdrejt nga pacientët gjatë periudhës së hospitalizimit të tyre pasi u njohën paraprakisht me qëllimin dhe objektivat e studimit dhe u mor konsensusi i tyre. Të dhënat e pacientëve dhe të grupit të kontrollit më tej u hodhën në pyetësorët e studimit të përpiluar dhe miratuar më pare, u koduan për ruajtjen e privatësisë së tyre ku secilit emër i përkiste një numër i koduar.

Grupi i kontrollit përbëhej nga 17 subjekte me moshë  $\geq 50$  vjec, të cilët ishin të afërm të pacientëve që mernin pjesë në studim dhe konsideroheshin të shëndoshë. Në të gjithë grupin e kontrollit u krye testi i spirometrisë dhe vetëm në 8 prej tyre u bë e mundur matja e vlerave të Dlco gjatë shoqërimit të familjarëve të tyre të sëmurë (që bënë pjesë në grupin tonë të studimit) në klinikat jashtë vendit.

Të gjitha rastet që bënë pjesë në studim ishin të diagnostikuara nëpërmjet HRCT toraksi që konsiderohet "standarti i artë" në vendosjen e diagnozës së intersticiopative pulmonare, sipas kriterëve të rekomanduara nga ATS/ERS në vitin 2002 dhe 2011. Skanerat e toraksit u rishqyrtuan nga dy imazheristë në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri (që nuk ishin në dijeni për të dhënat klinike të pacientëve) për të vlerësuar praninë e emfizemës pulmonare në këtë



popullatë. Në 4 subjekte të SUSM "Sh.Ndroqi" të grupit të studimit, ku pamjet imazherike ishin jo sugjeruese për IPF, ishte kryer biopsia transparietale (TPNA), figura 15.

Pas analizimit të të dhënave të mbledhura, grupi i studimit prej 53 subjektsh bazuar në prezencën ose jo të emfizemës pulmonare bashkëshoqëruese u nda më tej në dy grupe madhore (figura 15):

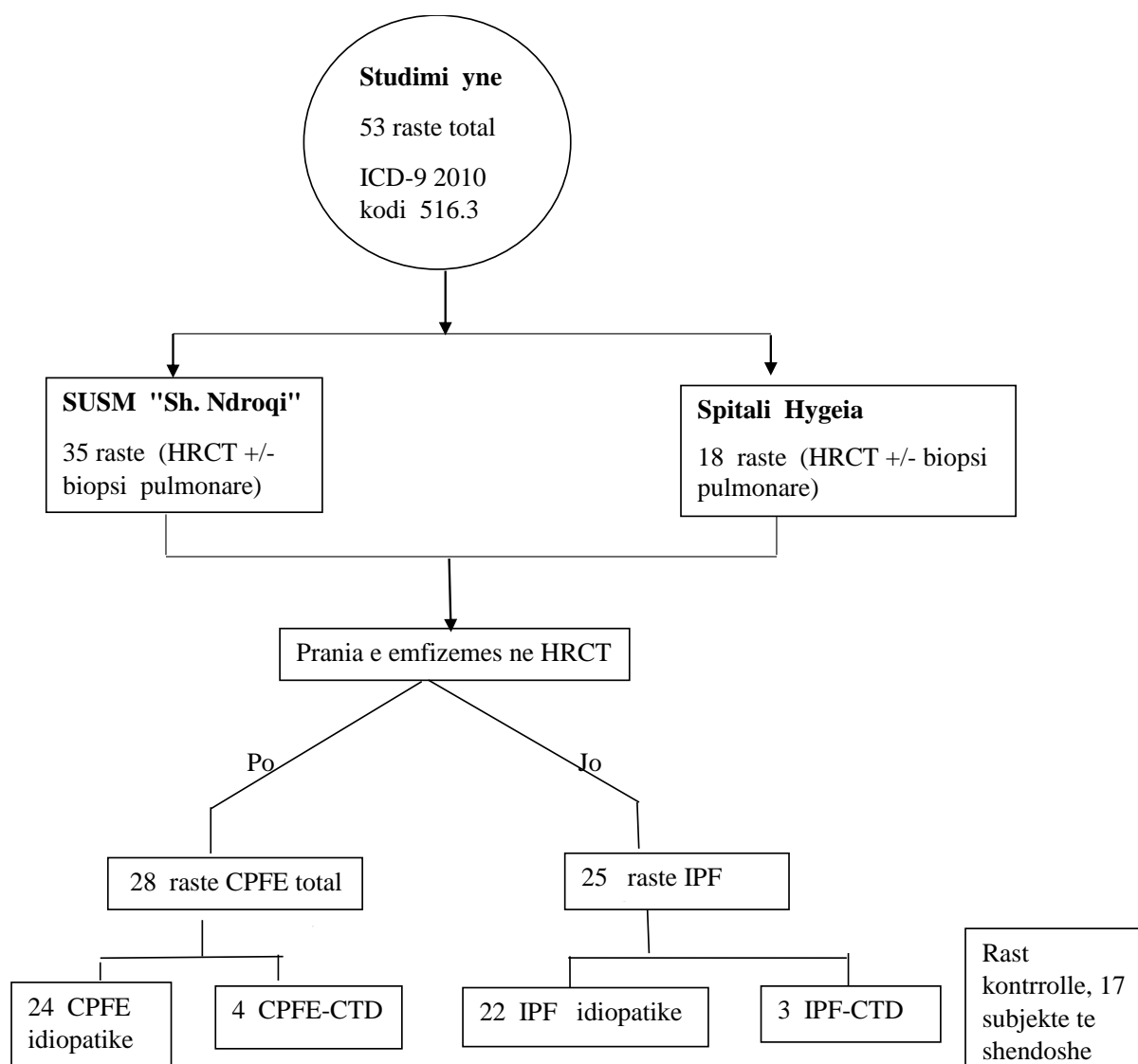
- Grupi me IPF dhe prezencën e emfizemës pulmonare (sindroma CPFE, 28 raste)
- Grupi me IPF pa prezencën e emfizemës pulmonare (IPF, 25 raste)

Gjithashtu bazuar në faktorin etiologjik, të dy grupet e mëdha (grupi me CPFE dhe grupi me IPF) u klasifikuan më tej në dy nën grupe :

- CPFE idiopatike (duhanpirja, 24 raste)
- CPFE – CTD (sëmundjet e indit lidhor, 4 raste)

dhe

- IPF idiopatike (duhanpirja, 22 raste)
- IPF - CTD (sëmundjet e indit lidhor, 3 raste)



**Figura15.** Skema e rekrutimit dhe e seleksionimit të subjekteve pjesëmarrës në studim

### Kriteret e përfshirjes në studim:

- U përfshinë në studim rastet me karakteristikat e mëposhtme:
  - Me moshë  $\geq 50$  vjec
  - Të diagnostikuar nëpërmjet HRCT toraksi me/pa biopsi pulmonare
  - Që kishin të paktën një marrje të gazeve në gjakun arterial
  - Që kishin kryer Spirometri me /pa matjen e vlerave të Dlco
  - Që kishin kryer ekokardiografi
  - Që kishin patologji reumatizmale të konfirmuar
  - Që kishin dëshirë të merrnin pjesë në studim ( rastet prospektive)

**Kriteret e përjashtimit nga studimi:**

- Nuk u përfshinë në studim rastet me karakteristikat e mëposhtëme:
  - Me moshë < 50 vjec
  - Rastet që nuk kishin kryer HRCT toraksi
  - Rastet që nuk kishin kryer Spirometri
  - Rastet që nuk kishin kryer ekokardiografi
  - Rastet me diagnozë 'Fibrozë pulmonare në teren të medikamenteve'
  - Rastet me diagnozë: 'Fibrozë pulmonare në teren të ekspozimit profesional'
  - Rastet me diagnozë: 'Fibrozë pulmonare me faktorë genetik të njohur
  - Rastet me anemi (Hb < 12 mg/dl për femrat dhe Hb < 14 mg/dl për meshkujt)
  - Që nuk kishin dëshirë të merrnin pjesë në studim (rastet prospektive)

Lloji i intersticiopatisë në HRCT u vlerësua duke u bazuar në kriteret e rekomanduara nga ATS/ERS<sup>8</sup>. Rastet që plotësonin kriteret radiologjike të përshkruara nga Cottin<sup>16</sup> et al, u klasifikuan me sindromën CPFE. Këtu u përfshinë rastet me prezencë të emfizemës pulmonare të lokalizuara kryesisht në fushat e sipërme pulmonare bilateralisht dhe prezencë njekohesisht të fibrozës sinjifikante pulmonare në HRCT toraksi. Në pamjen imazherike emfizema përshkruhet si hapësira ajrore që kufizohen qarte me atenuacion të ulët me mure shumë të holla ose pa mure rrethues dhe/ose bula multiple >1 cm ndërsa fibroza pulmonare përshkruhet si opacitete retikulare kryesisht periferike bibazale me/pa bronkektazi të traksionit dhe me/pa honeycombing.

Sipas ATS / ERS<sup>7-8</sup>: Vlerat e Dlco  $\geq 80\%$  e vlerës së parashikuar konsiderohen vlera normale të kapacitetit difuzues pulmonar në një subjekt normal.

- nëse  $60\% < Dlco \leq 80\%$  - dëmtim i gradës së lehtë i kapacitetit difuzues pulmonar
- nëse  $40\% < Dlco \leq 60\%$  - dëmtim i gradës mesatare
- nëse vlerat e Dlco  $\leq 40\%$  - dëmtim i gradës së rëndë.

Duke qenë se në vendin tonë aktualisht mungon kryerja e këtij egzaminimi, në grupin tone të studimit vetëm 20 pacientë (10 CPFE, 10 IPF) kishin pasur mundësi ta kryenin matjen e Dlco gjatë ndjekjes dhe trajtimit të tyre të metejshëm në klinikat e specializuara jashtë vendit (Itali, Turqi). Nëpërmjet aparatit të pletizmografit (MasterScreen<sup>TM</sup> Body box 2010, në SUSM 'Sh.Ndroqi'), u kryen matjet e volumeve dinamike (Spirometria) në të gjithë subjektet pjesëmarrës në studim dhe të grupit të kontrollit.

Çrregullimet disventilatore obstruktive dhe restriktive u diagnostikuan bazuar në kriteret e propozuara nga ATS/ERS<sup>160</sup>:

- Vlerat e  $FVC \geq 80\%$  e vlerës së parashikuar,  $FEV1 \geq 80\%$ ,  $FEV1/FVC \geq 70\%$  konsiderohen vlera normale në subjekte të shëndoshë
- Kritere për evidentimin e sindromës obstruktive bronkiale ishin: raporti  $FEV1/FVC < 0.70$   $FEV1 < 80\%$  ose  $FEV1 \geq 80\%$  e vlerës së parashikuar, në spirometrinë pas aplikimit të bronkodilatatorit.

- Kritere për evidentimin e sindromës restriktive ishin: raporti % FEV1/FVC  $\geq 0.70$  dhe FVC  $< 80\%$ , FEV1  $\leq 80\%$  e vlerës së parashikuar.
- Kritere për diagnozën e insuficiencës respiratore ishin: PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mmHg (në nivelin e detit dhe inpirim në 21% oksigjen) dhe SaO<sub>2</sub>  $\leq 90\%$
- Kritere për diagnozën e HTP ishin: vlerat e mPSAP  $\geq 25$  mm Hg në qetësi të matura nëpërmjet ekokardiografisë<sup>152</sup>
- Indexi i përbërë fiziologjik (CPI) që është propozuar nga Wells et al<sup>72</sup> për pacientët me IPF tregon shkallën e prekjes së indit pulmonar nga fibroza pulmonare. Vlera e tij në pacientët me CPFE kompromentohet nga prezenca e emfizemës pulmonare bashkëegzistuese. Formula për llogaritjen e CPI<sup>153</sup>- Shtirja e fibrozës ne CT = 91.0 - (0.65 x % Dlco së parashikuar) - (0.53 x % FVC së parashikuar) + (0.34 x % FEV1 së parashikuar )
- Indexi GAP është një sistem multidimensional që përdor matjen e të dhënave klinike dhe fiziologjike në pacientët me IPF, për të parashikuar mortalitetin 1,2 dhe 3 vjecar të tyre. Sa më i lartë indexi GAP aq më e rëndë është gjendja e pacientit dhe aq më emergjent është transplantimi pulmonar.
- Subjektet në lidhje me duhanpirjen u klasifikuan: si subjekte që nuk kane pirë kurrë duhan, ish duhanpirës dhe duhanpirës aktual. Si njësi matëse e duhanpirjes u përdorur njësia e standartizuar Unit Pack Year (UPY) që llogaritet me formulën<sup>151</sup>- UPY = Nr e paketave të pira në ditë/20 x Nr e viteve që ka pirë duhan
- Për vlerësimin e gradës së dispnesë në subjektet në studim u përdor shkallëzimi sipas mMRC<sup>172</sup> (modified Medical Research Council) sipas të cilit subjektet u klasifikuan në 5 grupe : grada 0 – pa dispne; grada I - dispne e lehtë në eforte të mëdha; grada II - dispne në eforte mesatare; grada III- dispne në ecje në rrugë të drejte; grada IV - dispne gjatë veshjes ose paaftesi për të dalë nga shtëpia si pasojë e dispense.

**Tabela 3.** Indexi GAP<sup>157</sup> (Gjinia, Moshë dhe Fiziologjia)

Indexi GAP	Parashikuesi	Pikët	
G	<b>Gjinia</b>		
	Femër	0	
	Mashkull	1	
A	<b>Moshë vite</b>		
	≤60	0	
	61–65	1	
	>65	2	
P	<b>Fiziologjia</b>		
	<b>FVC % e parashikuar</b>		
	> 75	0	
	50–75	1	
	< 50	2	
	<b>Dlco % e parashikuar</b>		
	> 55	0	
	36–55	1	
	≤ 35	2	
	Nuk mund ta kryejë	3	
Totali i pikëve	8		
Stadi	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Pikët	0-3	4-5	6-8
Probabiliteti i pritshëm i vdekshmërisë			
<b>1 vjeçare</b>	5.6	16.2	39.2
<b>2 vjeçare</b>	10.9	29.9	62.1
<b>3 vjeçare</b>	16.3	42.1	76.8

## KAPITULLI III

### REZULTATET E STUDIMIT

---

---

#### 3.1 ANALIZA KRAHASUESE

Më poshtë do të paraqitet një analizë përshkruese në lidhje me faktorët demografik, shenjat dhe simptomat klinike, funksionit pulmonar dhe gaz-shkëmbyes, të dhënat imazherike, sëmundjeve shoqëruese, mbijetesës dhe pritshmërisë së mortalitetit që hasen në sindromën CPFE dhe IPF. Në disa nga tabelat e të dhënave do të shikojmë një tregues të papërcaktueshmërisë (Dlco). Në rastin më të madh kjo ka të bëjë me mungesën e të dhënave në momentin e plotësimit të dosjeve të pacientëve.

Prezenca e emfizemës pulmonare bashkëegzistuese në pacientët me IPF deri më tani ka qenë e neglizhuar si në studimet e bëra por dhe në analizat e kryera nga pneumologët. Kjo për faktin e thjeshtë që këta pacientë janë trajtuar dhe grupuar si të sëmurë me IPF, pa analizuar ndryshimet që egzistojne midis kësaj sindrome dhe IPF. Gjatë rishikimit të literaturës treguam që faktorët e mësipërm janë tregues të rëndësishëm të shkallës së ecurisë klinike duke ndikuar në mënyrën e trajtimit të tyre. Prandaj është me interes të bëhet studimi i tyre, duke identifikuar se cili prej tyre ndikon më shumë në diagnostikimin e saktë të sindromës CPFE. Përvec tabelave dhe paraqitjeve grafike për të dhënat tona, ne përdorëm edhe bar diagramet dhe grafikët në formë torte (pie charts, për paraqitjen e të dhënave kategorike)

#### **Karakteristikat demografike të popullates në studim**

Gjithsej në studim morën pjesë 53 subjekte. Moshë mesatare e tyre ishte  $69 \pm 6$ , mosha minimale ishte 53 vjeç (1 rast) dhe mosha maksimale ishte 85 vjeç (1 rast). Të dhënat demografike, klinike dhe laboratorike në mënyrë më të detajuar për subjektet në studim, sipas nëngrupeve, janë paraqitur në tabelën 4 që vijon.

Tabela 4. Të dhënat demografike dhe klinike të subjekteve në studim

	<b>CPFE idiopatike</b> N = 24	<b>IPF idiopatike</b> N = 22	<b>CPFE - CTD</b> N = 4	<b>IPF - CTD</b> N = 3	<b>Vlera e p-së</b>
<b>Variablet</b>	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	
<b>Mosha(vjec)</b>	67.29 (± 6.87)	61.18 (± 7.73)	61.25 (± 6.23)	65.7 (± 0.58)	0.04
<b>Gjinia M/F</b>	70.8% / 29.2%	54.5% / 45.5%	50% / 50%	0% / 100%	0.0195
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	29.24 (± 5.03)	28.94 (± 4.37)	31.25 (± 9.21)	26.2 (± 5.6)	ns
<b>Duhanpirja total</b>	70.8%	50%	50%	66.6%	0.04
M	100%	40.9%	50%	0%	-
F	0%	9.1 %	0%	66.6%	-
<b>Statusi</b>	M/F	M/F	M/F	M/F	-
kurrë duhan	0% / 29.2%	4.54% / 45.4%	0% / 50%	0% / 33.4%	-
ish duhanpirës	33.3% / 0%	18.18% / 4.54%	25% / 0%	0% / 66.6%	-
duhanpirës aktual	37.5% / 0 %	22.7% / 4.54%	25% / 0%	0% / 0%	-
<b>UPY paketa/vite</b>	28.4 ± 13.2	21.25 ± 15	23.7 ± 13.8	15 ± 4.7	0.0156
<b>Vendbanimi qytet/fshat</b>	41.6% / 58.4%	45.4% / 54.6%	50% / 50%	66.7%/ 33.3%	Ns
<b>Kollë</b>	95.8%	90.9%	50%	100%	Ns
<b>Dispne</b>	100%	100%	100%	100%	0.003
I mMRC	4.2%	4.5%	0%	0%	-
II	29.1%	36.4%	50%	0%	-
III	50%	36.4%	25%	100%	-
IV	16.7%	27.7%	25%	0%	-
<b>Koha e simptomave (muaj)</b>	29.08 ± 3	36.6 ± 6	37 ± 2	13.5 ± 3	0.04
<b>Rënie në peshe</b>	29.1%	27.3%	25%	25%	ns
<b>Clubbing</b>	4.2%	13.6%	0%	0%	0.03
superior	0%	4.5%	0%	0%	-
inferior	4.2%	0%	0%	0%	-
bilateral	0%	9%	0%	0%	-

**Gjinia:** U vu re se kishte diferenca gjinore të rëndësishme midis grupeve të mëdha (CPFE totale dhe IPF totale) dhe brenda grupeve gjithashtu. Kështu në grupin e subjekteve me CPFE dominonin ndjeshëm meshkujt (68%) krahasuar me femrat që ishin 32%. Në grupin me IPF kryesonin femrat me 52% kundrejt meshkujve 48%. Predominimi i femrave në grupin tonë të IPF-së zbehu paksa rolin e tymit të duhanit dhe mbështet idenë se një rol të rëndësishëm në patogenezën e IPF kanë edhe faktorët ambientalë (si psh: avujt e gatimit). Duke krahasuar dy grupet e mëdha meshkujt ishin më predominues në grupin e CPFE (68%) se në IPF (48%), (tabela 5, figura 16).

**Tabela 5.** Shpërndarja e subjekteve sipas gjinisë

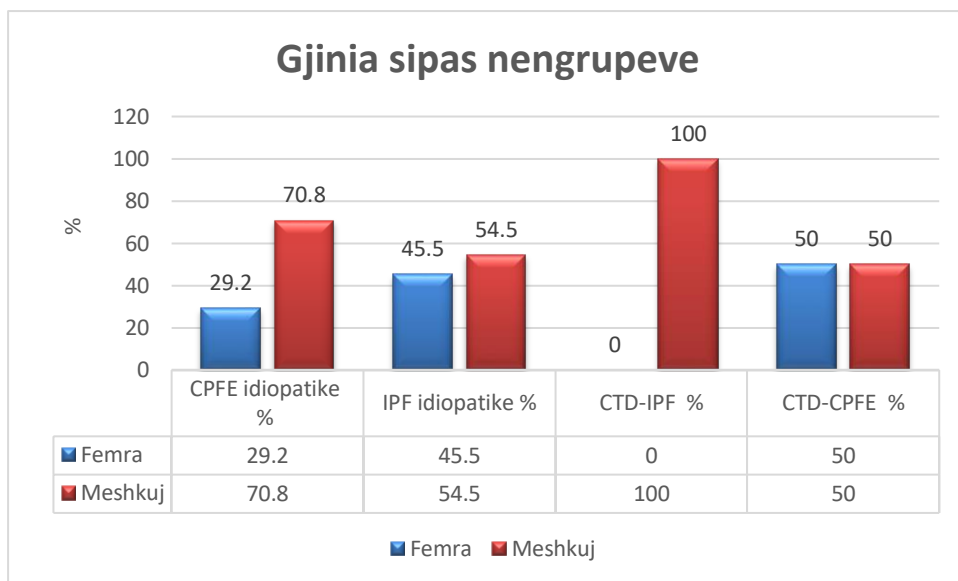
	<b>CPFE (numri)</b>	<b>IPF (numri)</b>	<b>CPFE %</b>	<b>IPF %</b>
<b>Femra</b>	9	13	32%	<b>52%</b>
<b>Meshkuj</b>	19	12	<b>68%</b>	48%
<b>Nr i vrojtimeve</b>	28	25	100%	100%



**Figura16.** Shpërndarja e subjekteve sipas gjinisë

Figura 17, paraqet informacionin lidhur me shpërndarjen e gjinisë sipas nëngrupeve. Vihej re se në CPFE idiopatike dhe IPF idiopatike kryesonin meshkujt (70.8% dhe 54.5% përkatësisht). Në grupin me CTD-CPFE raporti meshkuj/femra ndahej 50%/50% ndërsa në grupin me CTD-IPF të gjithë subjektet ishin femra 100%.



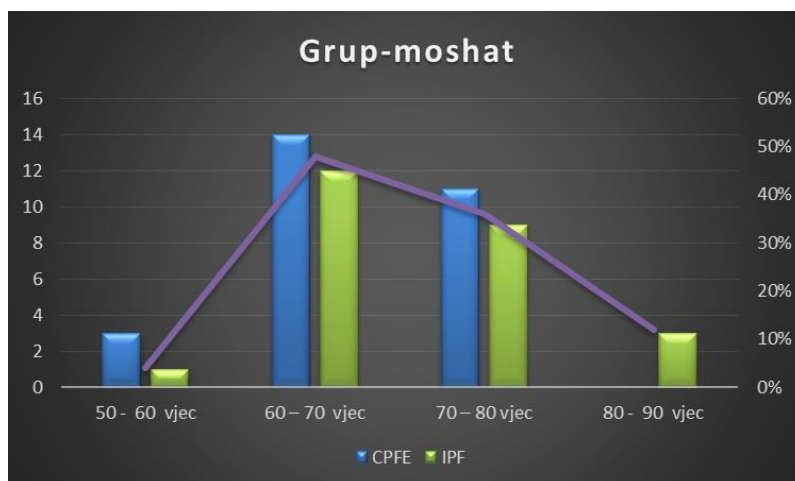


**Figura 17.** Shpërndarja gjinore sipas nëngrupeve

**Mosha** mesatare e pacientëve në të dy grupet e mëdha nuk kishte diferenca të rëndësishme; kështu në grupin e CPFE total mosha mesatare e subjekteve pjesëmarrës në studim ishte  $68 \pm 6$  vjeç dhe në IPF totale  $70 \pm 6$  vjeç. Nëse do të bazohemi në të dhënat e literaturës mosha mesatare e pacientëve me CPFE duhet të ishte më e lartë por kjo mospërputhje me rezultatet ndodh për faktin se pacientët që bënin pjesë në nëngrupin CPFE-CTD kishin moshe më të re se pacientët me CPFE idiopatike duke ulur kështu mesataren moshore të grupit. Por nëse do të analizojmë nëngrupet e CPFE idiopatike ( $67.29 \pm 6.87$ ) dhe IPF idiopatike ( $61.18 \pm 7.73$ ) paralelisht, vihej re se kishte diferencë moshore statistikisht të rëndësishme midis tyre ( $p=0.04$ ), rezultate këto që janë në përputhje me studimet e mëparëshme<sup>18,156</sup>. Lidhur me grup moshat e subjekteve në studim pjesa më e madhe e tyre në të dy grupimet e mëdha i perkisnin grup moshës 61-70 vjeç (CPFE 50%/IPF 48%) (tabela 6 dhe figura 18).

**Tabela 6.** Shpërndarja e subjekteve sipas grup moshës

Variabli	CPFE total		IPF total	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
<b>Grup moshë</b>				
50 - 60 vjeç	3	10.7	1	4
<b>61 – 70 vjeç</b>	<b>14</b>	<b>50</b>	<b>12</b>	<b>48</b>
71 – 80 vjeç	11	39.3	9	36
81 - 90 vjeç	-	-	3	12
<b>Total</b>	28	100	25	100



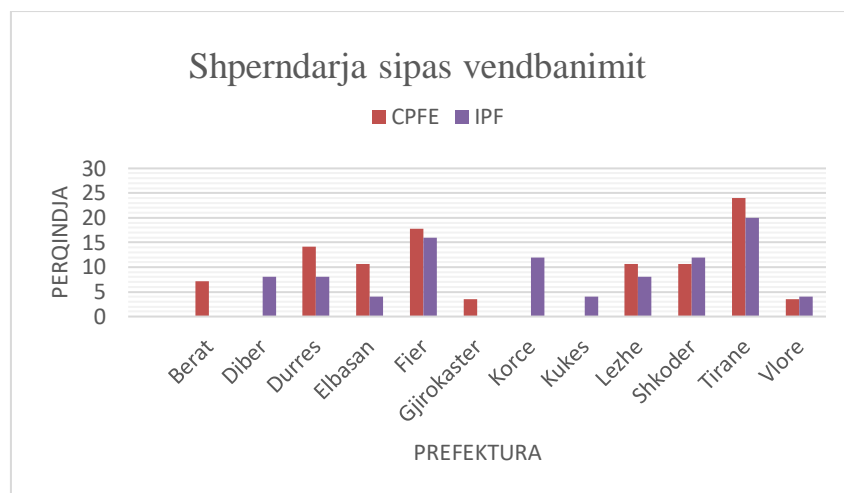
**Figura 18.** Shpërndarja sipas grup moshës

*Indeksi i mases trupore (BMI)* nuk kishte diferenca të rëndësishme të vlerave mesatare të BMI midis grupimeve të mëdha CPFE dhe IPF ( $p=ns$ ) por vihej re që pacientët me CTD-IPF kishin vlera mesatare BMI më të ulëta ( $26.2 \pm 5.6$ ) krahasuar me grupin e CTD-CPFE ( $31.2 \pm 9.21$ ) (tabela 4).

*Vendbanimi 25 vitet e fundit.* Tabela 7 dhe figura 19 paraqesin shpërndarjen e subjekteve në studim sipas vendbanimit të tyre. U vu re që shumica e pacientëve si në CPFE (24%) edhe në IPF (20%) ishin përqendruar me vendbanim në prefekturën më të madhe të vendit, Tiranë.

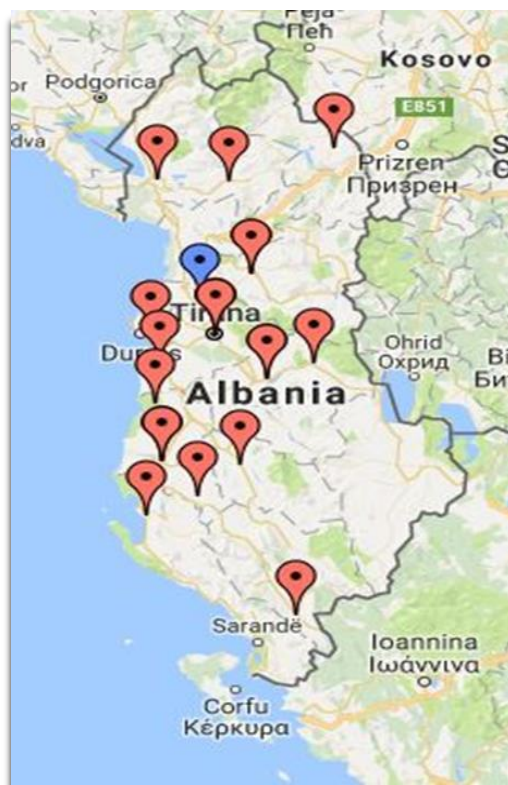
**Tabela 7.** Shpërndarja e subjekteve sipas vendbanimit

Variabli	CPFE total		IPF total	
	Numri	Përqindja	Numri	Përqindja
Vendbanimi				
Berat	2	7	-	-
Dibër	-	-	2	8
Durrës	4	14	2	8
Elbasan	3	10.5	1	5
Fier	5	<b>17.5</b>	4	<b>16</b>
Gjirokastrë	1	3	-	-
Korçë	-	-	3	12
Kukës	-	-	1	5
Lezhë	3	10.5	2	8
Shkodër	3	10.5	3	12
Tiranë	6	<b>24</b>	5	<b>20</b>
Vlorë	1	3	2	5
Totali	28	100%	25	100%



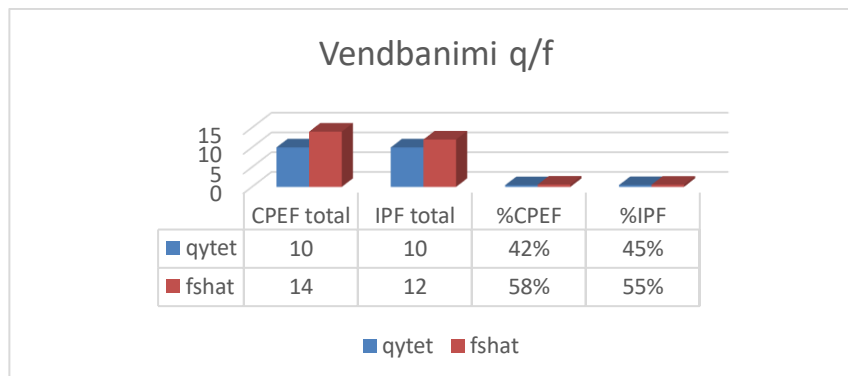
**Figura 19.** Shpërndarja sipas vendbanimit (nivel prefekturë)

Pjesa më e madhe e subjekteve në studim banonin në prefekturën e Tiranës (në sindromën CPFE 24% dhe në IPF 20%) dhe atë të Fierit (në sindromën CPFE 17.5% dhe në IPF 16%) që njihen edhe për nivelin e madh të ndotjes ambientale, (figura 20). Nuk kishte ndryshime të rëndësishme mes grupeve. Ndotja ambientale njihen tashmë si shkaktarë më tepër të IPF por gjithashtu janë raportuar edhe raste me sindromën CPFE <sup>26,27,30,31</sup>.



**Figura 20.** Harta gjeografike e shpërndarjes sipas prefekturave

Subjektet në studim gjithashtu u ndanë sipas vendbanimit qytet/fshat në secilin grup, CPFE total dhe IPF total. Figura 21 paraqet rezultatet e detajuara. U vu re që nuk kishte diferencë sinjifikante statistikore midis dy grupeve kryesore; më tepër se gjysma e subjekteve me sindromën CPFE total (58%) dhe IPF total (55%) jetonin në zonat rurale.



**Figura 21.** Shpërndarja e subjekteve qytet/fshat

**Profesioni-** Në lidhje me profesionin e subjekteve në studim viheshin re diferenca të rëndësishme mes grupeve (tabela 8). Kështu në grupin me sindromën e CPFE pjesa më e madhe e meshkujve ishin me profesion bujk (24%) ndërsa në grupin me IPF 16% e meshkujve ishin me profesion punëtor ndërtimi. Për gjininë femër në të dy grupet predominonin femrat shtëpiake por diferenca qëndronte në përqindjen e tyre, CPFE total 14.2% dhe IPF total 32% (figura 22).

**Tabela 8.** Shpërndarja e subjekteve sipas profesioneve

Variabli	CPFE total (Numri=28)				IPF total (Numri=25)			
	Meshkuj		Femra		Meshkuj		Femra	
Profesionet	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Banakier/e	0	0	1	3.57	0	0	0	0
Biznesmen/e	1	3.57	0	0	0	0	0	0
Bujk/e	6	<b>21.4</b>	2	7.1	3	12	0	0
Ekonomist/e	1	3.5	0	0	0	0	0	0
Guzhinier/e	0	0	0	0	1	4	0	0
Infermier/e	0	0	0	0	0	0	1	4
Mekanik/e	1	3.5	0	0	0	0	0	0
Mësues/e	0	0	0	0	0	0	2	8
Nënpunës/e	3	10.7	0	0	0	0	2	8
Ndërtim	2	7.1	0	0	4	<b>16</b>	0	0
Rrobaqepëse	0	0	1	3.5	0	0	0	0
Saldator	1	3.5	0	0	0	0	0	0
Sportist	1	3.5	0	0	0	0	0	0
Shofer	2	7.1	0	0	2	8	0	0
Shtëpiak/e	0	0	4	<b>14.2</b>	0	0	8	<b>32</b>
Textil	1	3.5	0 <sup>42</sup>	0	0	0	2	8

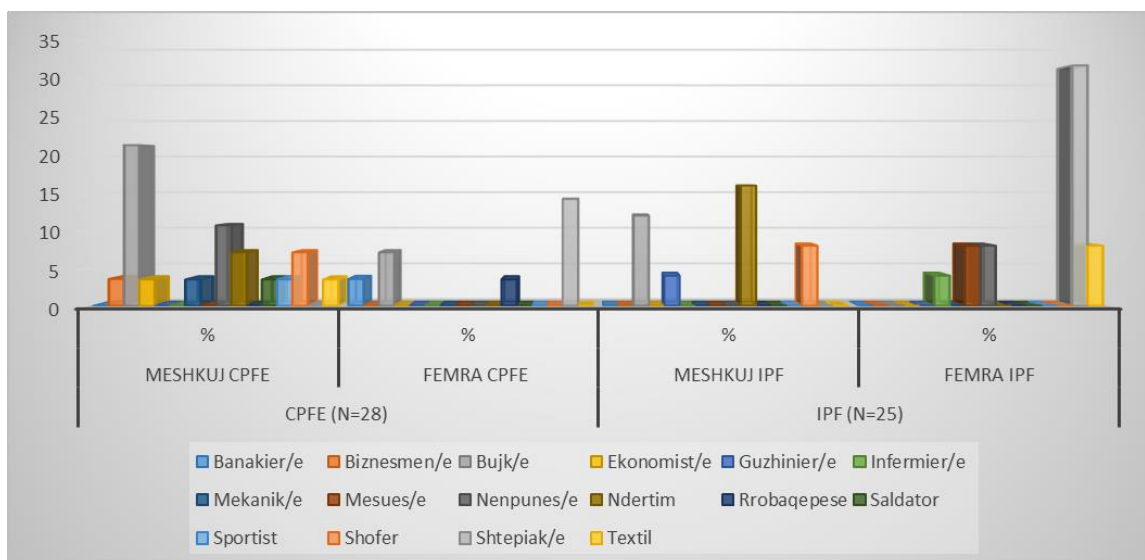


Figura 22. Shpërndarja e subjekteve sipas profesioneve

**Duhanpirja-** Shpërndarja e subjekteve sipas duhanpirjes në grupet e mëdha paraqitet në figuren 23. Subjektet në lidhje me duhanpirjen janë klasifikuar në: subjekte që nuk kane pirë kurrë duhan; në ish duhanpirës dhe duhanpirës aktual të cilët janë paraqitur në tabelën 9. Kishte dallime të rëndësishme si brenda të njëjtit grup ashtu edhe midis grupeve. U vu re se 64% e pacientëve në grupin e CPFE totale ishin duhanpirës ose ish duhanpirës krahasuar me joduhanpirësit e po këtij grupi që përbënin 36%. Në grupin e subjekteve me IPF rastet duhanpirës aktual dhe/ose ish duhanpirës ishin 52% dhe joduhanpirësit 48%. Diferenca midis grupeve lidhur me duhanpirjen ishte statistikisht e rëndësishme ( $p = 0.04$ )

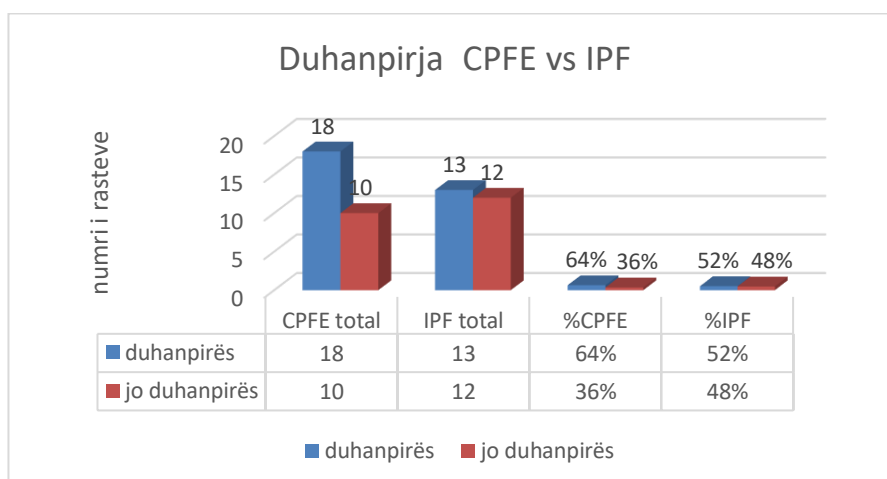


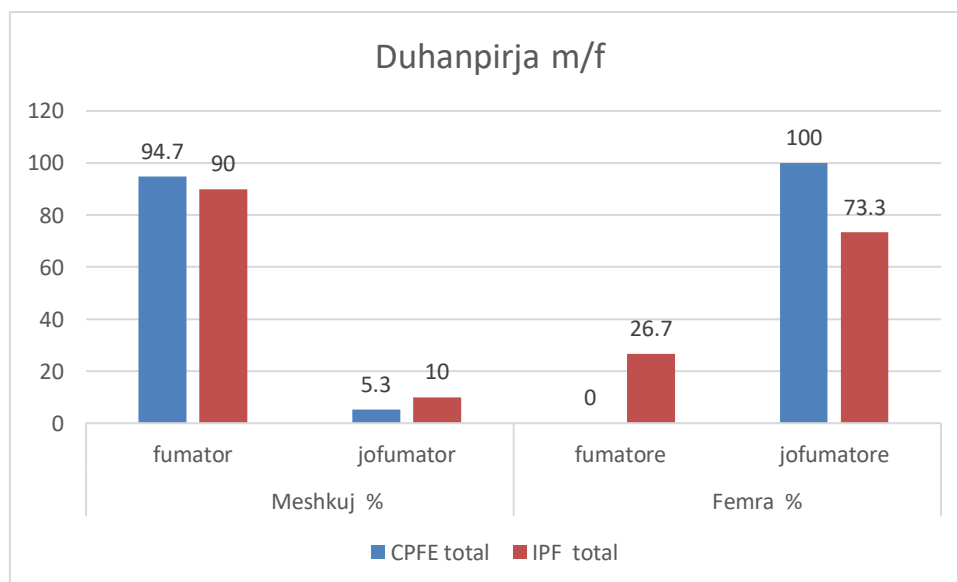
Figura 23. Shpërndarja e subjekteve sipas duhanpirjes

**Statusi i duhanpirjes** - Kishte diferencë të rëndësishme midis grupeve si psh: në grupin e IPF idiopatike 4% e meshkujve nuk kishin pirë kurrë duhan; në CPFE idiopatike të gjithë meshkujt (100%) ishin ish-duhanpirës (33.3%) ose duhanpirës aktual (37.5%) dhe në grupin e CPFE-CTD nuk kishte duhanpirës aktual (0%). Prania e meshkujve joduhani në grupin me IPF është tregues se përveç tymit të duhanit, egzistojnë edhe faktorë të tjerë potencial që marrin pjesë në patogenezën e IPF për të cilët referohet edhe në literaturë<sup>30</sup>, (tabela 9).

**Tabela 9.** Shpërndarja e duhanpirjes sipas statusit

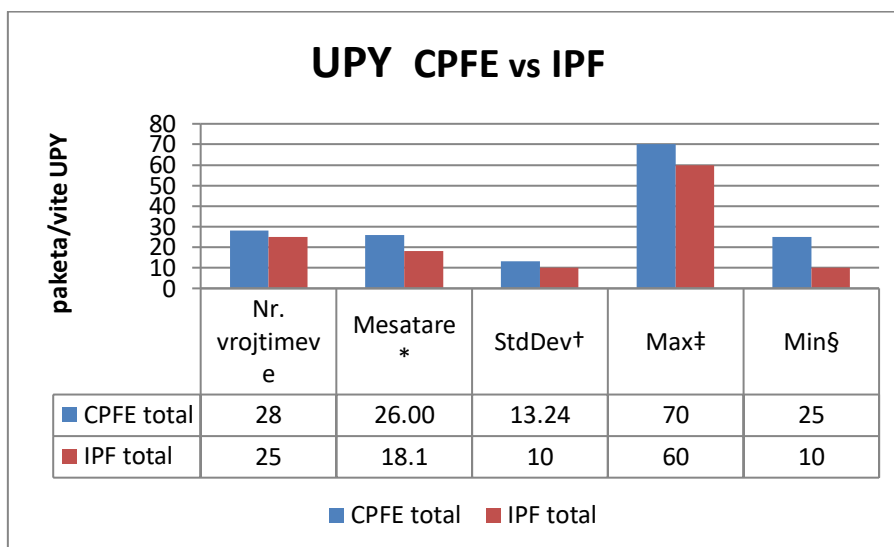
Statusi	Meshkuj		Femra		Meshkuj %		Femra %		Totali Numri
	d/pirës	jo d/pirës	d/pirëse	jo d/pirëse	d/pirës	jo d/pirës	d/pirëse	jo d/pirëse	
<b>CPFE total</b>	18	1	0	9	<b>94.7%</b>	5.3%	0%	100%	28
<b>IPF total</b>	9	1	4	11	<b>90%</b>	10%	<b>26.7%</b>	73.3%	25

**Duhanpirja sipas gjinisë** – Në të gjithë grupin e studimit, 93.1% e meshkujve pjesëmarrës në studim ishin duhanpirës dhe/ose ish-duhanpirës ndërsa në femrat pjesëmarrëse duhanpirëse dhe/ose ish duhanpirëse përbënin 16.7%. Në të dy grupet e mëdha të marra veçmas (CPFE total dhe IPF total) mbizotëronin meshkujt duhanpirës ose ish duhanpirës, në CPFE ishin 94.7% ndërsa në IPF 90%. Femrat duhanpirëse ose ish-duhanpirëse ishin prezente vetëm në grupin me IPF (26.7%) ndërsa në CPFE ato mungonin (0%), (figura 24).



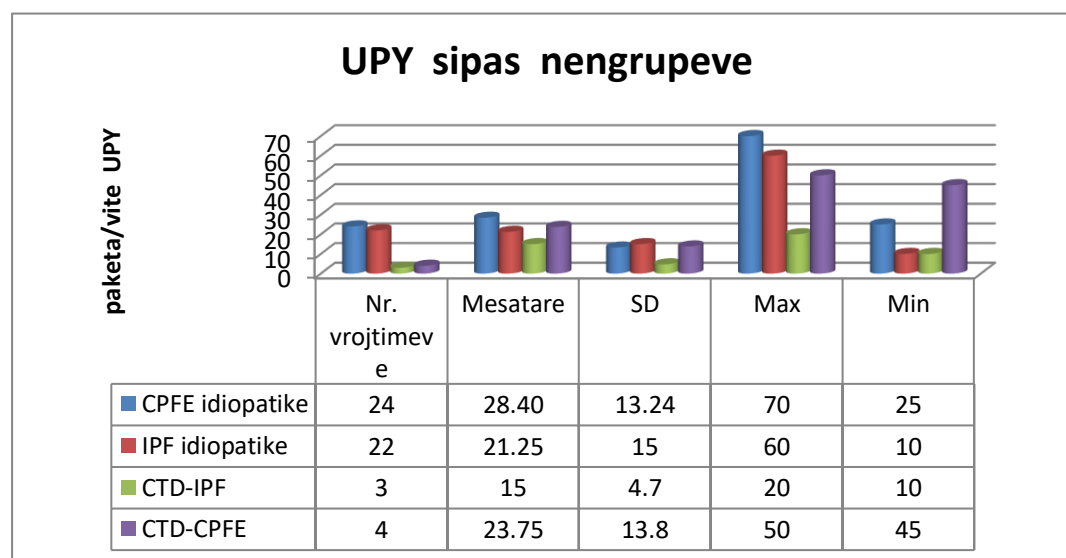
**Figura 24.** Shpërndarja e duhanpirjes sipas gjinisë

**Mesatarja e duhanpirjes (paketa/vite, UPY)**-Kishte diferencë të rëndësishme statistikore në popullatën e marrë në studim. U vërejt që pacientët me CPFE kishin mesatare më të lartë të vlerave të UPY ( $26 \pm 13.2$ ) krahasuar me pacientët e grupit me IPF ( $18.1 \pm 10$ ),  $p=0.01$ . Gjithashtu edhe ndërmjet vlerave maksimale dhe minimale në të dy grupet kishte diferencë e cila ishte në favor të grupit të CPFE total (vlera max 70 UPY dhe min 25 UPY), ndërsa në IPF vlera max 60 UPY dhe min 10 UPY (figura 25).



**Figura 25.** Krahasimi i vlerave mesatare të UPY

Vlerat mesatare të UPY u studiuuan gjithashtu në mënyrë më të detajuar edhe ndërmjet nëngrupeve. Edhe këtu u vu re që vlerat mesatare më të larta të UPY u përkisnin grupeve të CPFE idiopatike dhe CTD-CPFE respektivisht 28.4 UPY dhe 23.75 UPY, krahasuar me grupe të IPF idiopatike (21.25) dhe CTD-IPF (15). Këto rezultate mbështeten edhe nga të dhënat e literaturës dhe mbështesin faktin se duhanpirja është faktori kryesor etiologjik në sindromën CPFE. Pacientët me këtë sindromë kanë vlera mesatare UPY më të larta se pacientët duhanpirës me IPF<sup>18,21</sup>, (figura 26).

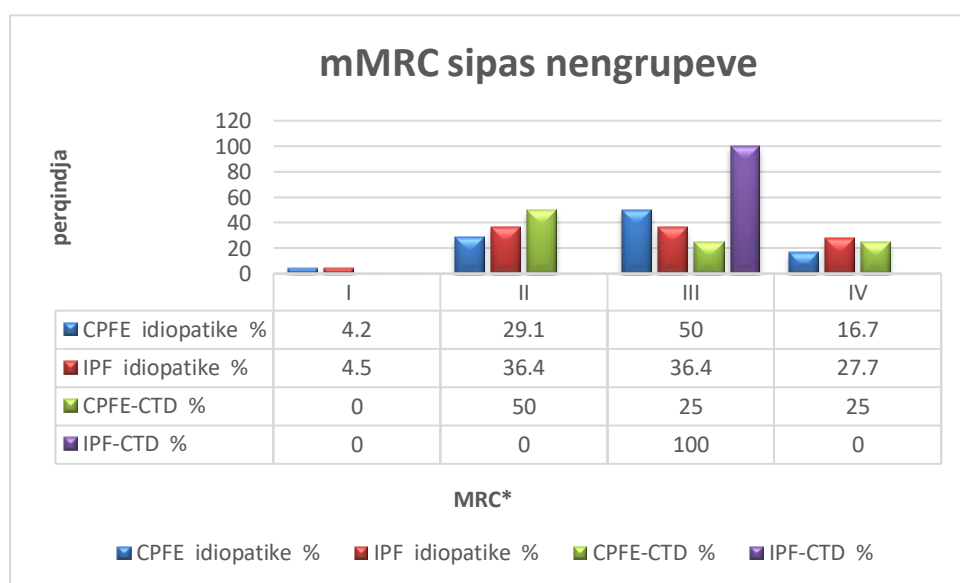


**Figura 26.** Krahasimi i UPY midis nëngrupeve



**Kolla-** ishte prezente në të gjithë grupet e pacienteve por diferencë domethënëse u vu re në grupin me CPFE-CTD në të cilin vetëm 50% e pacientëve kishin këtë simptomë ndërkohë që në grupet e tjera kolla hasej më shpesh, repsektivisht në CPFE idiopatike 95.8%, në IPF idiopatike 90.9% dhe në grupin me CTD-IPF 100%, ( $p = ns$ ) (tabela 4).

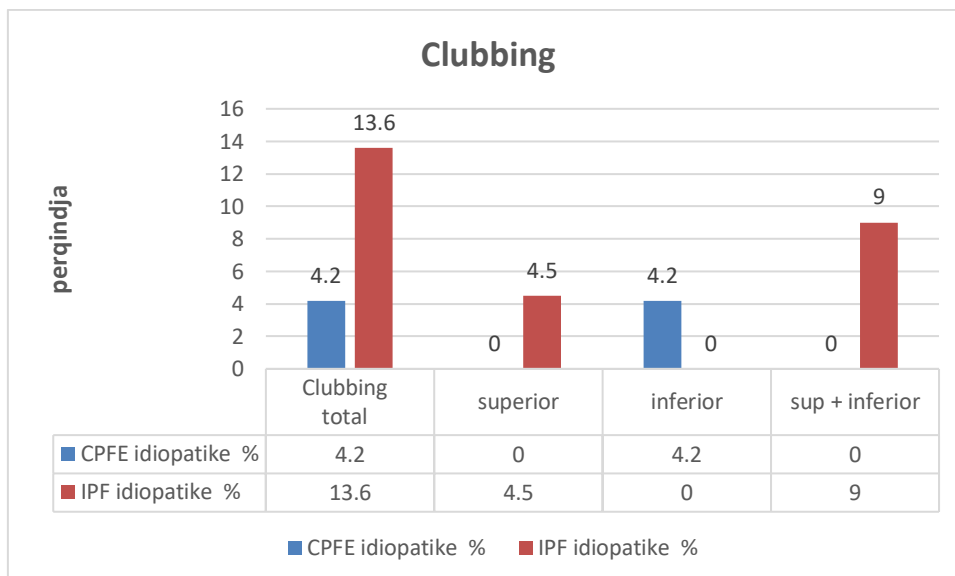
**Dispnea-** ishte prezente në të gjithë pacientët e të gjithë grupeve (100%) por diferenca qëndronte në shpërndarjen e pacientëve sipas grades së saj. Pjesa më e madhe e pacientëve në të gjithë grupet i perkisnin mMRC (Modified Medical Research Council) shkalla e III e dispnesë përkatësisht ; IPF-CTD 100%, CPFE idiopatike 50%, IPF idiopatike 36.4%, dhe CPFE-CTD 25%, duke u evidentuar dukshëm diferenca mes grupeve, ( $p = 0.003$ ) figura 27.



\*Modified Medical Research Council

**Figura 27.** Klasifikimi i subjekteve sipas shkallës së dispnesë

**Gishtat e tamburit (clubbing)** - U vërejtën diferenca të rëndësishme midis nëngrupeve CPFE idiopatike dhe IPF idiopatike. Dy nëngrupet e tjerë IPF-CTD dhe CPFE-CTD kishin 0% subjekte me clubbing prezente në ekstremitete superior ose inferiore. Në grupin me IPF idiopatike clubbing ishte prezent në 13.6% të rasteve ndërkohë që në grupin e pacienteve me CPFE idiopatike clubbing zinte 4.2% të rasteve ( $p=0.04$ ). Rrjedhimisht ky ndryshim reflektohej edhe në shpërndarjen e lokalizimit të gishtave të tamburit (ekstremitetet superior dhe/ose inferior). Në grupin me IPF idiopatike 9% e pacientëve kishin njëkohësisht clubbing superior dhe inferior ndërsa clubbing superior vetëm 4.5% e rasteve. Në grupin me CPFE idiopatike të gjithë pacientët kishin clubbing të lokalizuar në ekstremitetet inferior, 4.2%. Prezenca e 'gishtave të tamburit' në pacientë me dispne dhe kolle kronike është tregues i hipoksemisë kronike. Janë disa patologji pulmonare që shoqërohen objektivisht me këtë shenjë në subjektet, ndër të cilat janë IPF dhe sindroma CPFE të cilat duhet të kihen paraqysish nga mjeku egzaminues. Lokalizimi i clubbing në ekstremitetet superior dhe/ose inferior nuk paraqet rëndësi të vecantë nga ana klinike (figura 28).



**Figura 28.** Shpërndarja e 'clubbing' në CPFE idiopatike dhe IPF idiopatike

**Kohëzgjatja e simptomave (muaj)** - U vu re që grupi i subjekteve me sindromën CPFE kishte vlera mesataresh më të ulëta të kohëzgjatjes së simptomave të pacientëve (29.08 muaj) krahasuar me grupin IPF (36.6 muaj). Pra pacientët me sindromën CPFE kishin më pak kohë që paraqesnin shenjat dhe simptomat klinike në momentin e vendosjes së diagnozës, krahasuar me ata me IPF. Ndryshimet midis grupeve ishin me rëndësi statistikore ( $p = 0.04$ ), (tabela 4).

**Rënia në peshë** - Në grupet, grupi me CPFE idiopatike bënte diferencën duke pasur përqindjen më të lartë të pacientëve (29.1%) ndërsa grupet e tjera kishin vlera pothuajse të përafërta, IPF idiopatike 27.3%, CPFE-CTD dhe IPF-CTD nga 25% respektivisht, ( $p = ns$ ) (tabela 4). Mgjth kjo simptomë nuk luan rol të drejtpërdrejtë në sindromën CPFE prezencja e saj rëndon në mënyrë indirekte më tepër gjendjen klinike të pacientëve.

**Funksioni pulmonar**—Tabela 10 dhe figura 29 në vijim, paraqesin parametrat e funksionit pulmonar në grupin tonë të studimit. Nuk u gjetën diferenca të rëndësishme statistikore për variablat FVC, FEV1 dhe PaO2 midis nëngrupeve ( $p = ns$ , respektivisht). Ndërkohë diferencë të lehtë kishte në vlerat mesatare të raportit FEV1/FVC % ( $p=0.02$ ) dhe SatO2 % ( $p=0.04$ ), ku grupi i pacientëve me CPFE idiopatike kishte vlera lehtësisht më të ulëta të tyre krahasuar me grupin e IPF idiopatike. Në sindromën CPFE reperti karakteristik i funksionit pulmonar (ruajtja e volumeve pulmonare në normë apo afer vlerave normale) i atribuohet efektit të balancuar nga njëra anë të mbifryrjes që ndodh si rezultat i emfizemës pulmonare dhe nga ana tjetër defektit restriktiv që karakterizon fibrozën pulmonare<sup>161</sup>.

Tabela 10. Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve

	<b>CPFE idiopatike N = 24</b>	<b>IPF idiopatike N = 22</b>	<b>CPFE- CTD N = 4</b>	<b>IPF - CTD N = 3</b>
<b>Variablet</b>	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD
FVC % e parashikuar	70 ± 15	67 ± 12	70 ± 13	68 ± 5
FEV1 % e parashikuar	67 ± 17	65.5 ± 17	68 ± 15	72.4 ± 3.78
FEV1/FVC %	95 ± 12.7	97 ± 15	97 ± 14	108 ± 15.3
Sat O2 %	88 ± 9.9	89 ± 6.3	90 ± 1	93 ± 2
PaO2 ne qetesi kPa	66.4 ± 13.3	69 ± 8.9	67.5 ± 7.3	68.6 ± 8

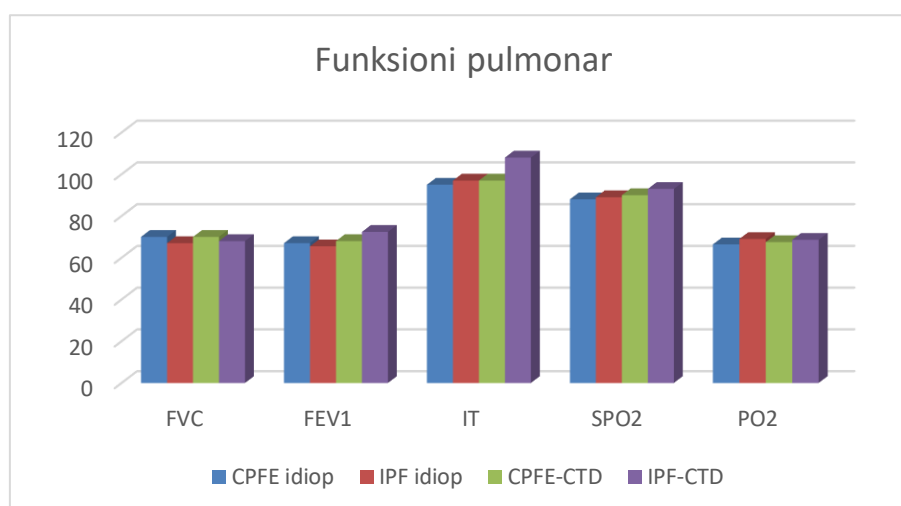
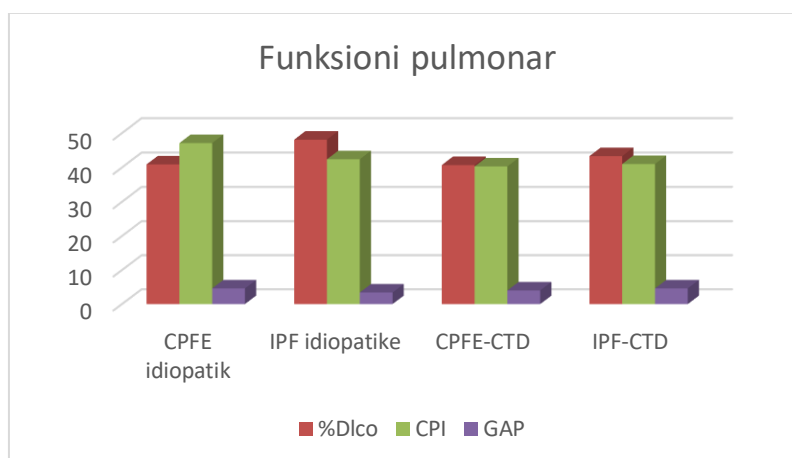


Figura 29. Funksioni pulmonar sipas nëngrupeve

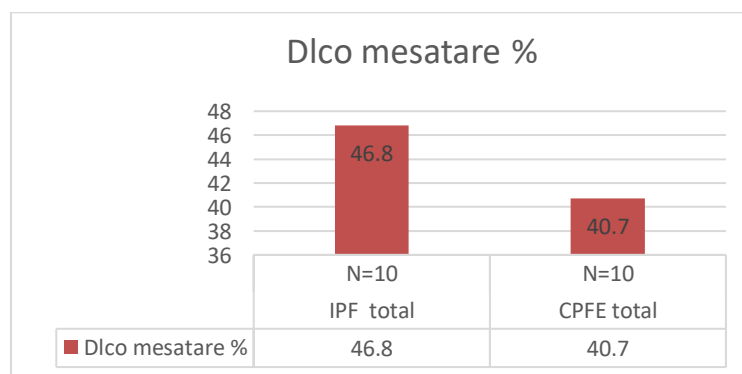
Në studimin e vlerave mesatare të Dlco % vihej re se grupi total i CPFE kishte Dlco mesatare më të ulëta ( $40.7\% \pm 11.4$ ) krahasuar me grupin në total të IPF-së ( $46.8\% \pm 9.3$ ). U vu re gjithashtu se mesatarja e vlerave të indeksit CPI në grupin me CPFE ishte më e lartë (47%) krahasuar me grupin me IPF (42.4%). Kapaciteti difuzues i reduktuar në sindromën CPFE ndodh si rezultat i mbivendosjes së efekteve negative të emfizemës dhe fibrozës pulmonare në shkëmbimin gazor<sup>157</sup>. Ndërkohë që vlerat mesatare të indeksit GAP nuk kishin ndryshime të rëndësishme mes grupeve të mëdha. Sipas klasifikimit të indeksit GAP<sup>157</sup>, pothuajse 2/3 e subjekteve në secilin nëngrup bënë pjesë në stadin e II-të (CPFE idiopatike 83.4%, IPF idiopatike 71.5%, CPFE-CTD 75% dhe IPF-CTD 66.6% e rasteve) ndërkohë që 1/3 e subjekteve bënë pjesë në stadin e I dhe stadin e III-të, (tabela 11 dhe figurat 30 dhe 31).

**Tabela 11.** Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve (vazhdim)

	<b>CPFE idiopatike N' = 6</b>	<b>IPF idiopatike N = 7</b>	<b>CPFE-CTD N = 4</b>	<b>IPF-CTD N = 3</b>
<b>Variablet</b>	Mesatare±SD	Mesatare±SD	Mesatare±SD	Mesatare±SD
Dlco % e parashikuar	40.9 ± 16	48.1 ± 11.1	40.7 ± 6.9	43.3 ± 7.6
CPI	47.1 ± 9.3	42.4 ± 6.6	40.3 ± 6.9	41 ± 15.8
GAP	4.6 ± 1.03	3.4 ± 1.3	4 ± 0.8	4.6 ± 0.5
<b>Stadi</b>				
I	0%	28.5%	25%	0%
II	83.4%	71.5%	75%	66.6%
III	16.6%	0%	0%	33.4%



**Figura 30.** Të dhënat e funksionit pulmonar sipas nëngrupeve



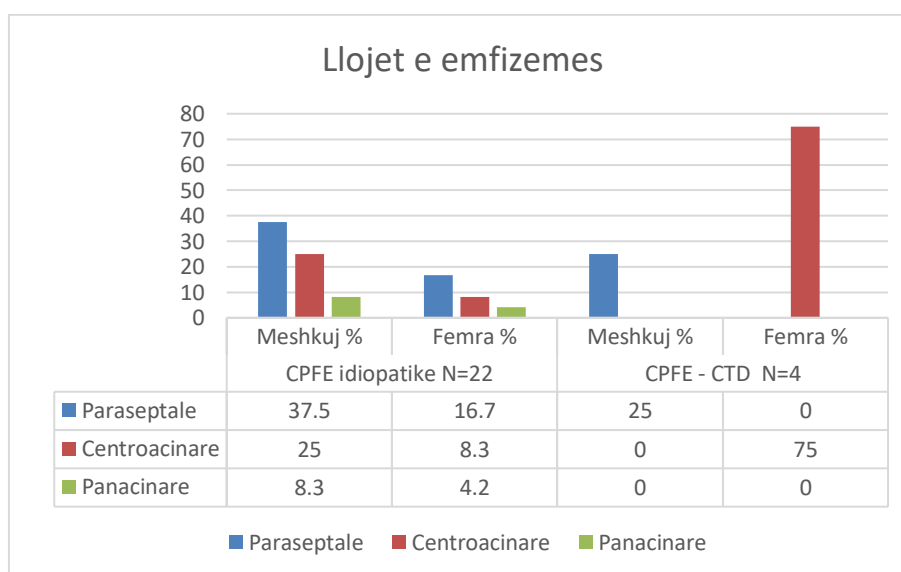
**Figura 31.** Vlerat mesatare të Dlco %

Të dhënat imazherike të përmbledhura për secilin nëngrup paraqiten më të detajuara në tabelën 12. U studiuan llojet e emfizemës për grupin e CPFE idiopatike dhe grupin e subjekteve me CPFE-CTD. Gjithashtu u studjuan llojet e intersticiopative që paraqiteshin në secilin subjekt pjesëmarrës në studim.

**Tabela 12.** Të dhënat imazherike sipas nëngrupeve

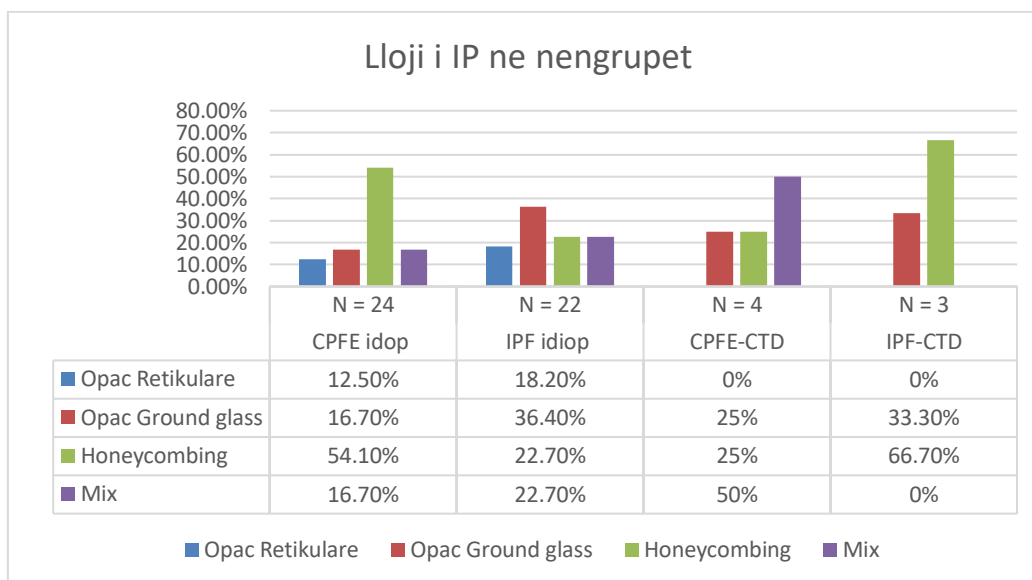
	<b>CPFE idiopatike</b> N = 24	<b>IPF idiopatike</b> N = 22	<b>CPFE-CTD</b> N = 4	<b>IPF-CTD</b> N = 3
<b>Variablet</b>	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD	Mesatare ± SD
<b>Lloji i emfizemës</b>	M/F	-	M/F	-
Paraseptale	<b>37.5%/16.7%</b>	-	25%/0%	-
Centroacinare	<b>25%/8.3%</b>	-	0%/75%	-
Panacinare	8.3/4.2%	-	0%	-
<b>Lloji i IP</b>				
Opac retikulare	12.5%	18.2%	0%	0%
Ground glass	16.7%	36.4%	25%	33.3%
Honeycombing	<b>54.1%</b>	22.7%	25%	66.7%
Mix	16.7%	22.7%	50%	0%

Në analizimin e llojit të emfizemës pulmonare prezente në subjektet, u vu re që emfizema paraseptale dhe ajo centroacinare dominonte më tepër në meshkujt e nëngrupit të CPFE idiopatike, përkatësisht me 37.5% dhe 25%. Këto të dhëna mbeshtesin faktin që duhanpirja luan një rol të padiskutueshëm si në emfizemë ashtu edhe në fibrozën pulmonare, (figura 32).



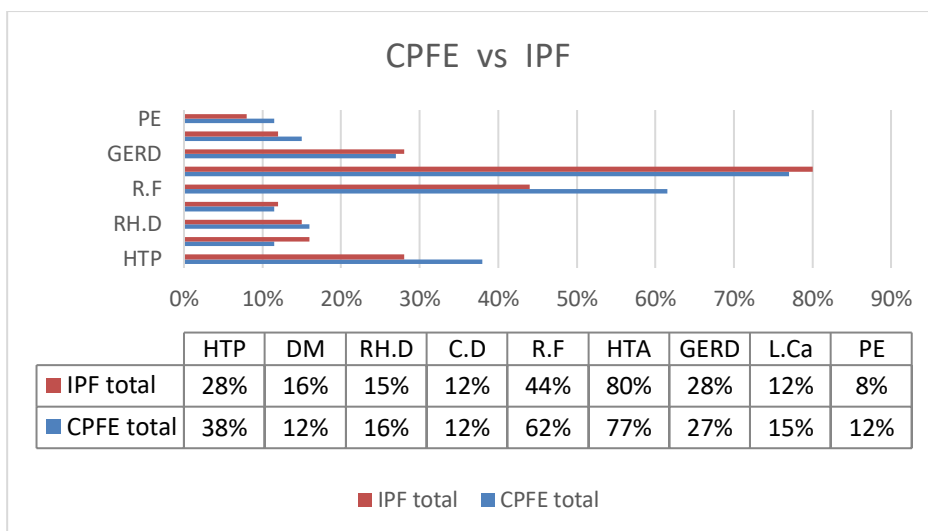
**Figura 32.** Shpërndarja e llojeve të emfizemës në subjektet me sindromën CPFE

Lidhur me llojin e intersticiopatisë prezente, lloji 'honeycombing' predominonte dukshëm me 54.1% në nëngrupin me CPFE idiopatike krahasuar me të gjithë nëngrupet e tjera. Opacitetet 'ground glass' dhe opacitetet 'retikulare' dominonin më tepër në subjektet e nëngrupit IPF idiopatike respektivisht 36.4% dhe 18.2%. Pra në subjektet me IPF vihej re nje larmi llojesh intersticiopatie ndërkohe që grupi i CPFE ishte më homogjen në këtë pikëpamje, (figura 33).



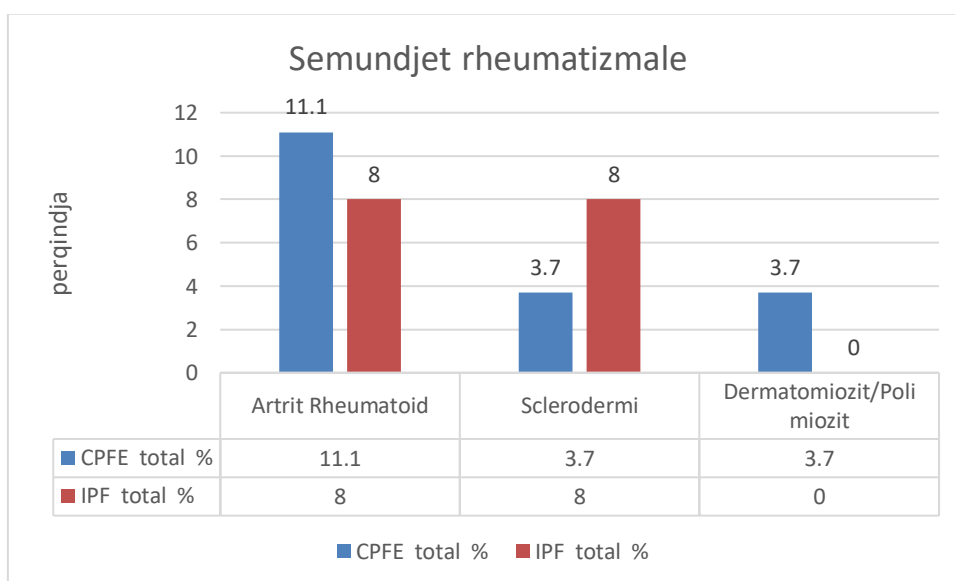
**Figura 33.** Lloji i intersticiopative sipas nëngrupeve

Komplikacionet dhe sëmundjet shoqeruese sic vihet re edhe ne figurën 34, haseshin shpesh ne të dy patologjitë. Vihej re që hipertensioni pulmonar, sëmundjet rheumatizmale dhe kanceri pulmonar dominonin në grupin e pacientëve me CPFE (respektivisht me 38%, 16% dhe 15%). Prezenca e GERD që akuzohet si faktor i rëndësishëm etiologjik për IPF (28%) nuk kishte diferencë të rëndësishme statistikore me grupin e subjekteve me CPFE (27%), ( $p = ns$ ). Në sindromën e CPFE në studimet e kryera deri më tani, nuk ka të dhëna të sakta lidhur me rolin që mund të ketë GERD në këta pacientë.



**Figura 34.** Shpërndarja e komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese sipas grupeve

Sëmundjet reumatizmale përbënin 18.5% në sindromën CPFE dhe 16% në grupin me IPF, pra nuk kishte ndryshime sinjifikante nga ana statistikore ( $p = ns$ ). Duke qenë se prezenca e sindromës në pacientët me sëmundje të indit lidhor kohët e fundit paraqet një interes të veçantë dhe është bërë objekt studimi nga autorë të shumtë, në grupin tonë u studiuan më në detaje se si ndaheshin llojet e sëmundjeve të indit lidhor, (figura 35). U vu re që në të dy grupet e mëdha artriti reumatoid ishte më i shpeshtë (në CPFE total 11.1% dhe në IPF 8%). Sklerodermia ishte patologjia e dytë më e shpeshtë prezente (3.7% në CPFE dhe 8% në IPF). Nderkohë që dermatomioziti/polimioziti ishte prezent vetëm në grupin me CPFE 3.7% ndërsa në grupin me IPF mungonte. Bazuar edhe në të dhënat e studimeve të shumta sindroma CPFE është raportuar më shpesh në pacientët me artrit reumatoid. Pra edhe rezultatet e të dhënave tona përputhen me ato të literatures<sup>18,23</sup>.



**Figura 35.** Shpërndarja e sëmundjeve reumatizmale sipas grupeve

Kanceri ishte prezent me 21.4% në grupin me CPFE total dhe 12% në grupin me IPF total, (figura 36). Vihej re diferencë e rëndësishme statistikore midis dy grupevë të mëdha ( $p=0.02$ ). Vecanërisht kanceri i pulmonit hasej me 10.7% në grupin me CPFE total dhe 4% në grupin me IPF total, ( $p$  e korrelacionit = 0.04). Llojet e tjera te kancerit prezente ishin: kanceri laringeal me 7.2 % në grupin me CPFE total dhe 4% në grupin me IPF total; kanceri renal hasej 4% vetëm në grupin me IPF total kurse në CPFE total mungonte; kanceri surenal ishte prezent me 3.5% në grupin me CPFE dhe mungonte në grupin me IPF total, (figura 37). Nuk ka të dhëna deri më tani që të raportohet nëse ka ose jo lidhje midis patologjisë së kancerit ekstrapulmonar me sindromën CPFE ose IPF. Probabilisht këto mund të jenë gjetje të rastësishme në subjektet tanë. Megjithatë prezenca e kancerit pulmonar në pacientët me sindromën CPFE paraqet një fushë me rëndësi për t'u studjuar më tej.

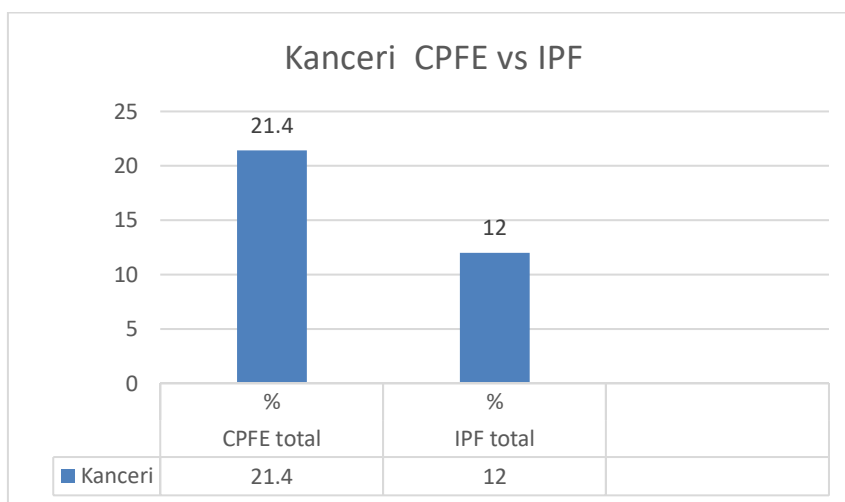


Figura 36. Shpërndarja e kancerit në grupet

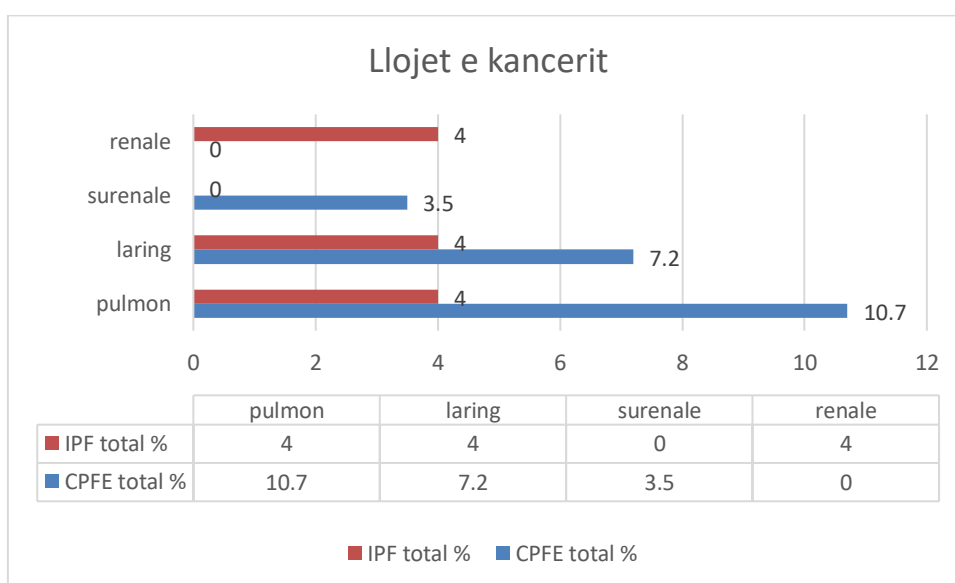
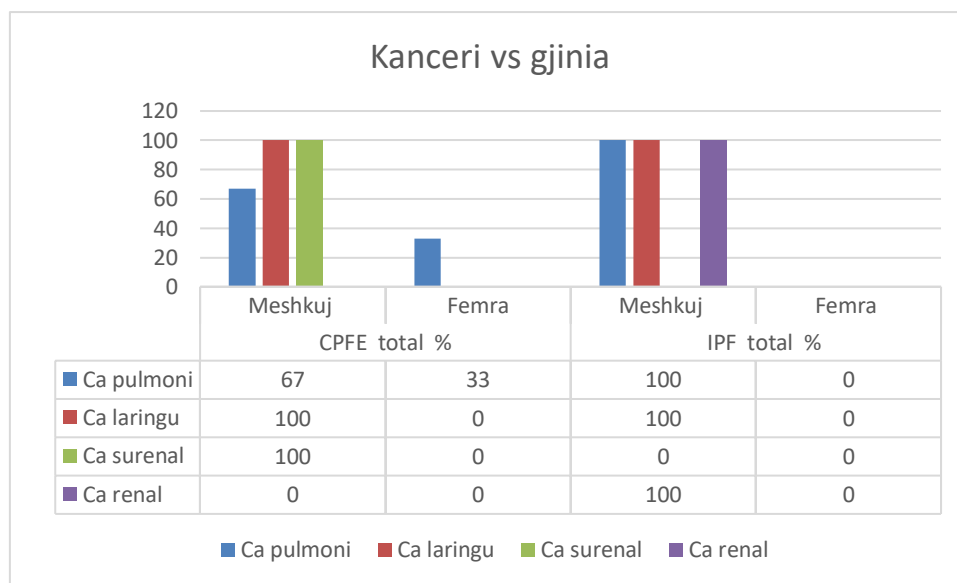


Figura 37. Shpërndarja e llojeve të kancerit në grupet



Në të gjithë llojet e kancerit prezent në të dy grupet e mëdha, subjektet meshkuj ishin më të prekur. Vecanërisht në grupin me IPF total, të gjithë rastet me kancer pulmonar ishin meshkuj (100%), ndërkohe që në grupin me CPFE total vetëm 67% e meshkujve dhe 33% e femrave kishin kancer pulmonar prezent (figura 38). Duke qenë se duhanpirja është më e shprehur te meshkujt krahasuar me seksin femër dhe tymi i duhanit është faktori kryesor i vërtetuar tashmë që luan rol kryesor në patogenezën e kancerit pulmonar, të emfizemës por edhe të fibrozës pulmonare edhe rezultatet tona përputhen me të dhënat e literatures, lidhur me këtë fakt<sup>28,55-58</sup>.



**Figura 38.** Llojet e kancerit sipas gjinisë në grupet

Tabela 13 dhe figura 39 shpjegojnë më me hollësi shpërndarjen e llojeve të kancerit dhe duhanpirjes në lidhje me gjininë e subjekteve. Ishte evidente që meshkujt duhanpirës si në grupin me CPFE total edhe në atë me IPF total ishin më të prekur nga kanceri dhe vecanërisht kanceri pulmonar. Por prezenca e kancerit pulmonar u has edhe në femrat jo duhanpirese të grupit të sindromës CPFE (1 rast). Kjo i mëshon faktit se përvec timit të duhanit, faktorët ambjentale gjithashtu mund të luajnë një rol të rëndësishëm në patogenezën e sindromës CPFE dhe kancerit pulmonar.

Tabela 13. Llojet e kancerit ne lidhje me duhanpirjen

Variabli	CPFE total (N=28)				IPF total (N=25)			
	M/duhan	M/jo duhan	F/duhan	F/jo duhan	M/duhan	M/jo duhan	F/duhan	F/jo duhan
pulmon	2	0	0	1	1	0	0	0
laring	2	0	0	0	1	0	0	0
surenal	1	0	0	0	0	0	0	0
renal	0	0	0	0	1	0	0	0

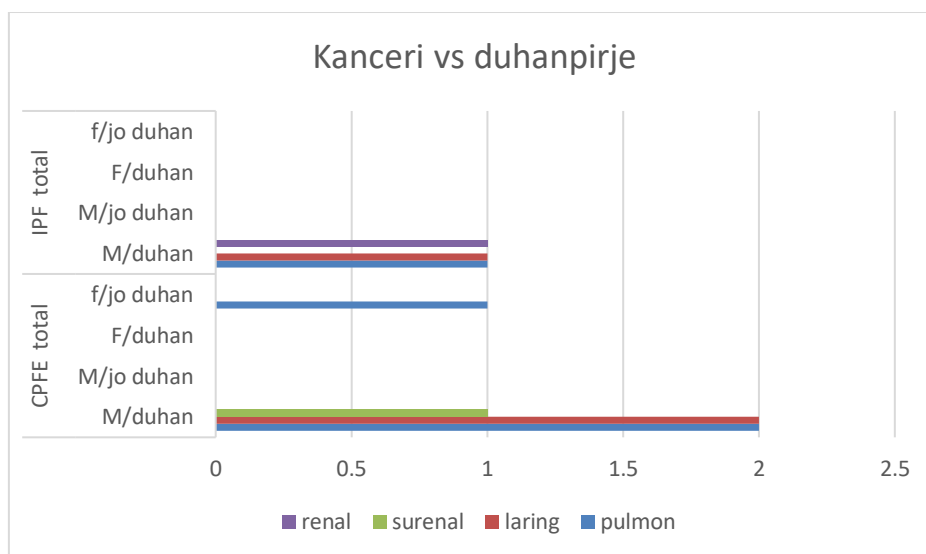


Figura 39. Kanceri në lidhje me duhanpirjen dhe gjininë

Komplikacioni më i hershëm dhe më i shpeshtë në sindromën CPFE është hipertensioni pulmonar<sup>18,156</sup>. Në grupin në total të sindromes CPFE, HTP hasej në 42.8% të rasteve dhe në 32 % të rasteve të grupit IPF, pra kishte ndryshime sinjifikante statistikore mes tyre ( $p = 0.04$ ). Vlerat mesatare të PSAP ishin lehtësisht më të larta në grupin e subjekteve me CPFE ( $42.4 \pm 3.9$ ) krahasuar me grupin me IPF ( $39.6 \pm 4.5$ ) por pa ndryshime të rëndësishme statistikore midis tyre ( $p = ns$ ) (figura 40, A/B).

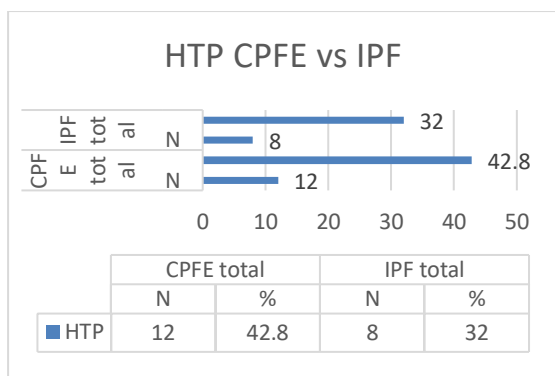
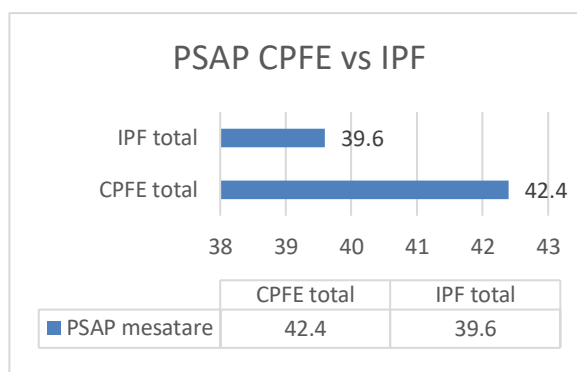


Figura 40. A) HTP në grupet



B) Vlera mesatare e PSAP në grupet

Që nga koha e rekrutimit të pacientëve e deri në përfundim të studimit tonë, 5 subjekte të të dy grupeve bënë exitus lethalis (19% CPFE dhe 20% IPF). Shkaku i vdekjes në të gjithë rastet ishte insuficienca e rëndë respiratore. Në lidhje me mbijetesën mesatare në grupin me CPFE total ajo ishte 26.8 muaj dhe në grupin me IPF total ishte 36.7 muaj. Pra sic shihet kishte ndryshime të rëndësishme statistikore mes grupeve ( $p = 0.034$ ) (figura 41).

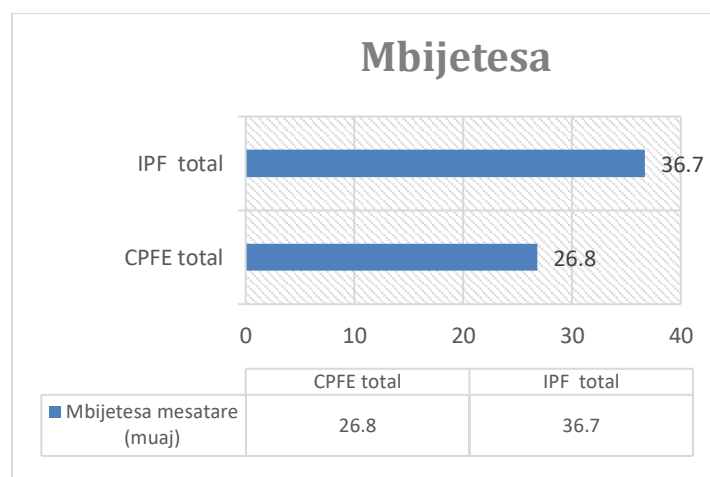
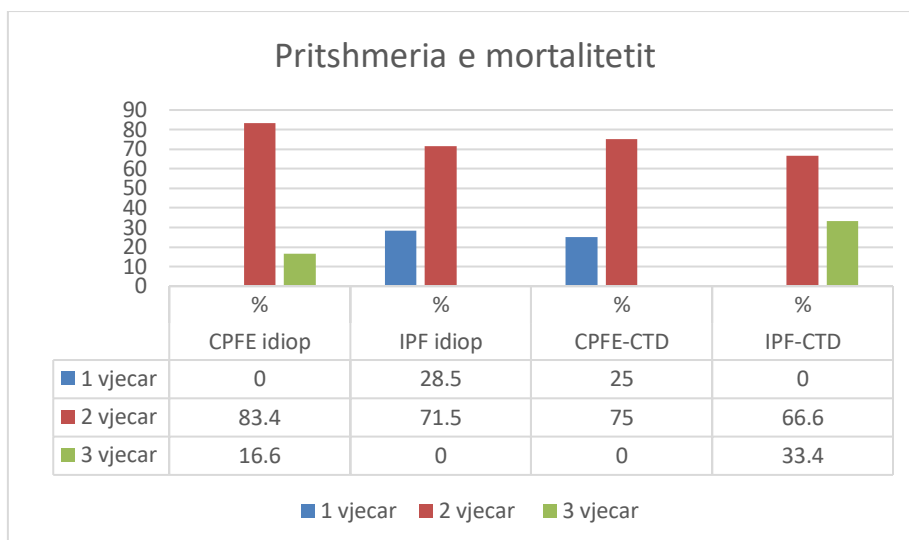


Figura 41. Mbijetesa mesatare në grupet

Lidhur me pritshmerinë 1, 2 dhe 3 vjecare te mortalitetit të subjekteve që u llogarit sipas indexit GAP<sup>157</sup>, u vu re që pjesa më e madhe e subjekteve të të gjithë nën grupeve kishin pritshmerinë më të lartë të mortalitetit brenda 2 vjetëve që nga momenti i diagnostikimit dhe përkatësisht CPFE idiopatike - 83.4%, IPF idiopatike -71.5%, CPFE-CTD - 75% dhe IPF-CTD - 66.6% e rasteve, (figura 43).



**Figura 42.** Pritshmëria e mortalitetit në grupet

### 3.2 PARAQITJA E PËRFUNDIMEVE TË MODELEVE

Në këtë seksion do të prezantojmë përfundimet e modeleve tona, mënyrat e zbatimit të të cilave janë prezantuar në seksionin e metodologjisë. Rezultatet do të organizohen në dy seksione, duke u bazuar edhe në llogjikën e përpunimit të të dhënave dhe objektivave që kërkojmë të arrijmë.

Për përshkrimin, vlerësimin dhe interpretimin e të dhënave të disponueshme të studimit tonë dhe lidhjet (shoqërimet) që egzistojnë midis variablove të ndryshme, u përdoren disa tipe teknikash dhe testesh statistikore.

#### Përkufizimi i ndryshorëve (variableve)

Në studim variablat ndahen në të varur dhe të pavarur. Në bazë të llojit, secili prej ndryshorëve ndahet më tej në variabla numerike, kategorike (cilësore, të cilët më tej ndahen në ordinale, nominal dhe dikotomikë) dhe variabla sasiorë (tabela 14).

**Tabela 14** Kategorizimi i variablave

Lloji	Variabli
Të varur	Grupi në total i subjekteve me sindromën CPFE
	Grupi në total i subjekteve me IPF
Të pavarur	Të dhënat demografike (mosha, gjinia, vendbanimi, profesioni, BMI)
	Të dhënat klinike (duhanpirja, kolla, dispnea, clubbing, rënia në peshë)
	Të dhënat fiziologjike dhe të funksionit pulmonar (FVC, IT, FEV1, SPO2, PO2, Dlco, CPI)
	Komplikacionet dhe sëmundjet shoqëruese (HTP, kanceri pulmonar, GERD, S.rheumatizmale, DM, HTA, I. respiratore, I. kardiake, TEP)

Variablat cilësore të cilët përbëheshin nga dy ose më shumë kategori u koduan me numrin 0-mungesa e variablit dhe me numrin 1- prezenca e variablit me interes psh: prezenca e duhanpirjes, dispense ose kollës, tabela 15.

**Tabela 15.** Kategorizimi i variablave (vazhdim)

Lloji	Variabli
Cilësore	Gjinia, duhanpirja, statusi i duhanpirjes, lloji i fibrozës, clubbing, kolla, dispnea, rënia në peshë, mMRC, kanceri pulmonar, HTP, DM, S.rheumatizmale, HTA, GERD, I. respiratore, I. kardiake, TEP
Sasiorë	Mosha, UPY, BMI, FVC, IT, FEV1, SPO2, PO2, Dlco, PSAP, CPI

Të dhënat e mbledhura u koduan dhe u hodhën në sheet-e duke përdorur programin Microsoft-Excel. Për realizimin e analizës statistikore të dhënat u përpunuan me anë të programit EViews versioni 7 (Econometric Views) dhe Paketës Statistikore për Shkencat Sociale (SPSS – Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA), versioni 20.0. Këto programe përdoren kryesisht për ndërtimin e modeleve ekonometrike dhe testeve statistikore për testimin e cdo hipoteze.

Procedurat statistikore të përdorura për analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen me me detaje si më poshtë:

- Për variablat (ndryshorët) kategorikë (nominale dhe/ose ordinale), u llogaritën dhe u paraqitën në formë tabelash me grafikët përkatës, frekuencat relative dhe absolute FR (numrat absolutë) si dhe frekuenca në përqindjet përkatëse (si psh: gjinia dhe grup mosha e subjekteve në studim).
- Për variablat (ndryshorët) numerikë, që i nënshtroheshin shpërndarjes normale u llogaritën mesataret aritmetike dhe  $(X \text{ mes}) \pm SD$  deviacionet standarte përkatëse (Standart Deviation), minimumin dhe maximumin e vlerave të tyre (si psh për FVC, FEV1, SPO2, PO2, BMI, etj).
- Për testimin dhe krahasimin e variablove numerike të vazhdueshme (me shpërndarje në mënyrë normale në popullatën e studimit) dhe atyre kategorikë midis dy grupeve u përdor testi "t" i Studentit për dy mostra të pavaruara.
- Për variablat numerike si mosha, CPI, Dlco, FVC, PO2 u përdor Pearson Correlation Coeff. për të vlerësuar ekzistencën dhe fortësinë e lidhjes midis tyre nëpërmjet signifikancës  $p < 0.05$  dhe vlerës së koeficientit (Independent sample T test) kur variabli kategorik ishte dikotomik dhe testi Man-Whitney kur variabli kishte më shumë se dy kategori (psh: shkalla e dispnesë).
- Për përcaktimin e madhësisë së vlefshmërisë së testit Dlco kundrejt vlerës së FVC% për vendosjen e diagnozës së sindromës CPFE u llogaritën: sensitiviteti (përqindja e rasteve pozitive të vërtetë), specificiteti (përqindja e rasteve negative të vërtetë), raporti i gjasave (LR pozitive dhe LR negative), intervalet përkatëse të besimit (95% CI) dhe vlerat e sinjifikancës (përfillshmërisë) statistikore.
- Për testimin e rëndësisë së variablove të pavarur në lidhje me variablat e varur u përdor regresioni linear disa faktorial.
- Regresioni logjistik binar (Logistik Binar Regresion) u përdor për të vlerësuar lidhjen midis një variabli të pavarur binar dikotomik (psh: roli i gjinisë në mbijetesën e subjekteve në të dy grupet) dhe variablove të tjera (të varura) qofshin kategorik apo të vazhdueshme (psh: roli i komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese në mortalitet në të dy grupet).
- Për analizimin e variablove (faktorëve) që luajnë rol në rritjen e riskut për mortalitetin e pacientëve të të dy grupeve u përdor analiza Cox proporcionale modeli Hazard Ratio.
- Për të gjitha testet dhe teknikat statistikore të përdorura në këte punim, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e  $p < 0.05$  (përveç rasteve në të cilat specifikohet e kundërta).

**Analizimi i sensitivitetit dhe specificitetit të testit Dlco në diagnozën e CPFE**

Për të vlerësuar aftësinë diagnostikuese të testit Dlco për sindromën CPFE u përdor analiza disperse njëfaktoriale nëpërmjet kurbës ROC (Receiver Operating Characteristic). Bazuar në të dhënat e literaturës në pacientët me sindromën CPFE vlerat e % Dlco janë të dëmtuara në shkallën mesatare - në të rëndë krahasuar me IPF ose intersticiopatitë e tjera<sup>17-19,73,77,161</sup>.

Tabela 16 paraqet të dhënat e detajuara për aftësinë diagnostikuese të testit Dlco për sindromën e CPFE në grupin e studimit tonë. Subjektet janë ndarë në dy grupe; grupi negativ (grupi i kontrollit, që janë subjektet që e konsideronin veten të shëndoshë) dhe grupi pozitiv (subjektet e grupit tonë të studimit që kishin kryer testin e Dlco)

Sensitiviteti, specificiteti dhe raporti i gjasave u llogaritën për nivele të ndryshme të vlerës së parashikuar të Dlco % . Siperfaqja nën kurbën ROC (AUC) ishte 0.98 (shumë pranë vlerës 1) dhe vlera e  $p < 0.0001$  statistikisht shumë e rëndësishme që tregon se matja e Dlco është shumë e rëndësishme në diagnozën e kësaj sindrome.

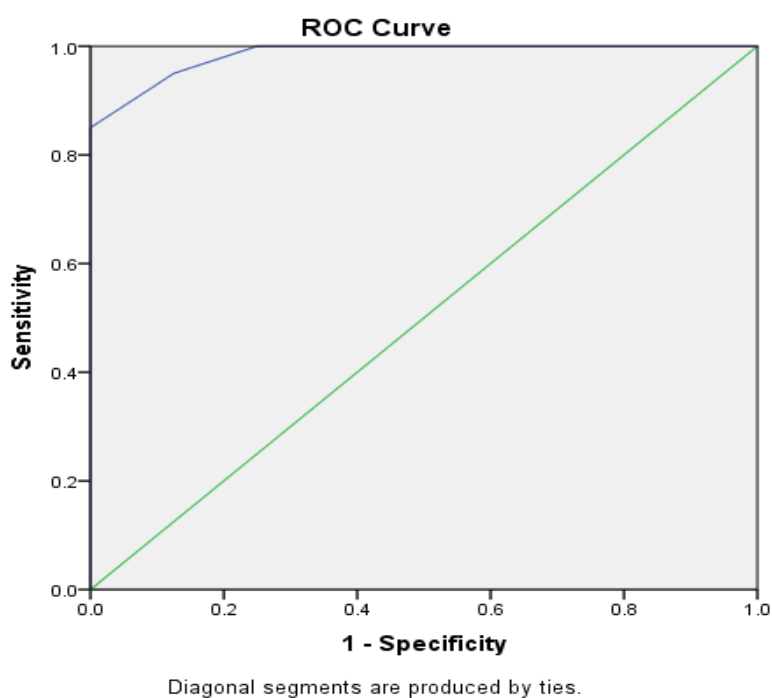
**Tabela 16.** Raport i detajuar mbi sensitivitetin dhe specificitetin e testit Dlco në diagnozën e CPFE

Cutpoint për % Dlco parashikuar	Sensitiviteti	1-Specificiteti	LR* +	LR* -	Specificiteti
≤ 24.00	0.000	0.000	0	0	1
≤ 29.50	.050	0.000	0	0	1
≤ 34.50	.150	0.000	0	0	1
≤ 35.50	.200	0.000	0	0	1
≤ 36.50	.250	0.000	0	0	1
≤ 38.50	.300	0.000	0	0	1
≤ 40.50	.450	0.000	0	0	1
≤ 42.00	.500	0.000	0	0	1
≤ 44.00	.550	0.000	0	0	1
≤ 46.00	.600	0.000	0	0	1
≤ 48.00	.650	0.000	0	0	1
≤ 51.50	.700	0.000	0	0	1
≤ 54.50	.800	0.000	0	0	1
≤ 55.50	<b>.850</b>	<b>0.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
≤ 56.50	.950	.125	7.6	0.131	0.875
≤ 57.50	1.000	.250	4	0.25	0.75
≤ 58.50	1.000	.375	2.66	0.375	0.625
≤ 62.00	1.000	.500	2	0.5	0.5
≤ 70.00	1.000	.625	1.66	0.625	0.375
≤ 75.50	1.000	.750	1.33	0.75	0.25
≤ 81.50	1.000	.875	1.14	0.875	0.125
≤ 88.00	1.000	1.000	1	1	0
Obs 28	<b>ROC Area</b> 0.984	<b>Std. Error</b> 0.018	<b>[ 95% CI ]</b> 0.949 1.000	<b>p</b> .0001	

\*LR – raporti i gjasave (likelihood ratio)

Sipas të dhënave të përpunuara të studimit tonë, (figura 43):

- Ne gjetëm si vlerë cut off të % Dlco  $\leq 55.5\%$ , e cila paraqet sensitivitet 85%, specificitet 100 %, LR+ 0, LR- dhe vlerë  $p < 0.000$ . Asnjë rast nga grupi i kontrollit nuk kishte vlere Dlco nën këtë vlerë.
- 7 subjekte të grupit të kontrollit kishin vlere Dlco në intervalin  $56\% < Dlco < 76\%$  pra ishin keq diagnostikuar si të shëndoshë ndërkohe që mund të kishin patologji të tjera të padiagnostikuara më pare (psh : anemi, patologji kardiake), por jo sindromën CPFE
- 1 subjekt i grupit të kontrollit kishte vlere normale të Dlco  $\geq 80\%$  e vlerës së parashikuar. Pra testi i Dlco për vlere cut off  $\leq 80\%$  klasifikon në mënyrë të saktë subjektet e shëndoshë nga të sëmurët.
- Në nivelin e cut off  $55.5\% < Dlco < 57\%$  ishin vetëm 3 subjekte të grupit të të sëmurëve. Kjo do të thotë se 7 pacientët me IPF janë keq diagnostikuar si të tillë ndërkohë që duheshin rivleresuar për praninë e sindromës CPFE në ta
- Vlerat e Dlco  $> 55.5\%$  kanë sensitivitet 100% por specificitet që fillon dhe bie, të dhëna këto që tregojnë se në këto nivele ky test fillon dhe e humbet aftësinë për të klasifikuar me saktësi pacientët me sindromën CPFE nga ata me IPF.

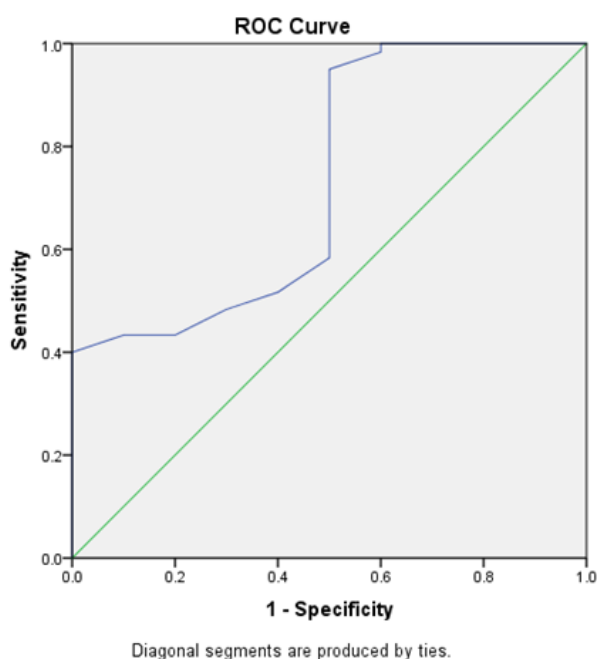


**Figura 43.** Kurba ROC që krahason sensitivitetin dhe specificitetin e testit Dlco në diagnozën e CPFE

Kurba ROC u ndërtua gjithashtu për të vlerësuar aftësinë diagnostike edhe të matjes së vlerës së parashikuar të FVC%, (figura 45). Edhe për këtë test sensitiviteti, specificiteti dhe saktësia janë llogaritur për nivele të ndryshme të tij.. Sic vihet re nga kurba, ROC area ishte 73.3%, me interval besimi 95% CI 0.557 - 0.908 . U vu re se nëse ky test do të përdoret i vetëm nuk paraqet aftësi diferencuese të saktë (specificitet 50%) për të diferencuar saktë pacientët me sindromën CPFE nga subjektet me IPF ose ata të shëndoshë



Sipas të dhënave tona u gjet si vlerë cutt of  $FVC \leq 87.5\%$  me sensitivitet 95%, specificitet të ulët 50%,  $LR+$  1.9 dhe  $LR-$  0.1. Vlerat e  $FVC > 87.5\%$  të vlerës së parashikuar kanë sensitivitet të lartë por specificiteti i tyre ulet ndjeshëm, (figura 44). Edhe pse vlerat normale<sup>160</sup> të FVC konsiderohen  $\geq 80\%$  e vlerës së parashikuar, studimi ynë tregoi se vlera cut off është me e madhe se vlera normale, që do të thotë se subjektet me FVC në intervalin 80-90% duhet të kihet kujdes sepse mund të keq interpretohen si vlera normale ndërkohë që subjektet mund të jenë në të vërtetë të sëmurë (6 subjekte nga grupi ynë i studimit kishin vlera  $85\% < FVC \leq 96\%$ )



**Figura 44.** Kurba ROC që krahason sensitivitetin dhe specificitetin e FVC në diagnozën e sindromës CPFE

### **Analizimi i lidhjeve (korrelacioneve) ndërmjet komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese në subjektet me sindromën CPFE krahasuar me grupin e subjekteve me IPF**

U analizua korrelacioni ndërmjet komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese në grupin e subjekteve me CPFE dhe në atë me IPF, (tabela 16). Sipas të dhënave tona rezultoi se me rëndësi statistikore për të dy grupet ishin kanceri pulmonar ( $p = 0.04$ ), refluksi gastrointestinal ( $p = -0.01$ ) dhe sëmundjet kardiovaskulare ( $p = -0.007$ ), (tabela 17). Roli i refluksit gastroezofageal si shkaktar potencial për IPF është tashmë i dokumentuar nga studime të shumta të kryera nga autorë të ndryshëm, gjithashtu prezenca e patologjive kardiovaskulare në pacientët me CPFE por edhe IPF influencon ndjeshëm negativisht në dekursin klinik të tyre<sup>37,38,103,108,10</sup>. Nuk u gjet lidhje e rëndësishme statistikore midis HTA,

diabetit, insuficiencës respiratore, sëmundjeve reumatizmale apo embolisë pulmonare në subjektet e të dy grupeve. Ndoshta në studime të ardhshme me grupime më të mëdha subjektësh do të reflektohet edhe ndikimi i tyre në këta pacientë.

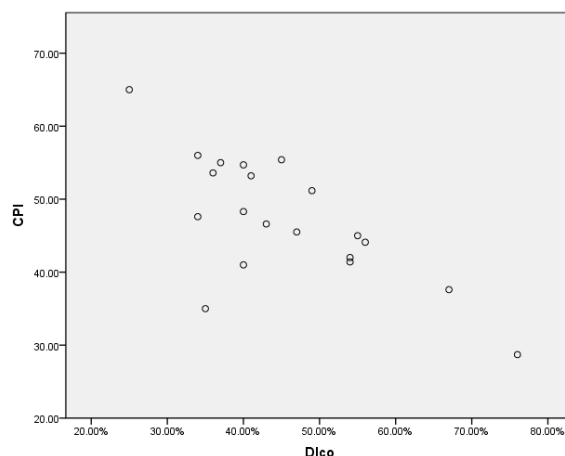
**Tabela 17.** Korrelacioni i komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese

	Kanceri pul	CPFE /IPF	Diabeti	GERD	HTA	S.kardiovaskulare	I.respiratore	S.rheumatizme	TEP
Kanceri pulmonar	1.0000	<b>0.049169</b>	0.50325	0.010014	0.070627	-0.14564	-0.08058	-0.116360	0.251730
Diabeti	0.5032	-0.064814	1.00000	0.137696	0.209165	0.208063	0.147734	-0.116360	0.251730
GERD	0.010	<b>-0.012064</b>	0.1377	1.000000	0.108921	0.048131	-0.12427	-0.016022	0.388218
HTA	0.0706	-0.132762	0.20916	0.108921	1.000000	0.191485	-0.01685	-0.024338	0.012574
S.kardiovaskulare	-0.1456	<b>-0.007161</b>	0.20806	0.048131	0.191485	1.000000	0.344265	-0.106525	0.084270
I. respiratore	-0.0806	0.175655	0.14773	-0.124274	-0.01685	0.344265	1.000000	-0.163308	0.178730
S. rheumatizmale	-0.11636	0.286065	-0.11636	-0.016022	-0.02433	-0.10652	-0.16330	1.000000	0.149080
Embolia pulmonare	0.2517	<b>0.059485</b>	0.25173	0.388218	0.012574	0.084270	0.178730	0.149080	1.000000

**Korrelacione të Dlco dhe parametrave të funksionit pulmonar në grupin e subjekteve me sindromën CPFE**

Tabela 18 dhe figura 45 paraqesin korrelacione të Dlco me disa variable të funksionit pulmonar dhe gaz-shkëmbyes në lidhje me sindromën CPFE. Bazuar në rezultatet e llogaritura u gjet një lidhje e rëndësishme statistikore negative midis Dlco dhe CPI ku  $p = 0.003$  dhe  $r = -0.72$ . Kjo gjë shpjegon faktin se sa më të larta të jenë vlerat e CPI (dmth sa

më e shtrirë të jetë fibroza pulmonare) aq më e dëmtuar është membrana alveolo – kapilare dhe rrjedhimisht aq më të ulëta do të jenë vlerat e Dlco. Por bashkëegzistenca e emfizemës pulmonare në këta pacientë padyshim që rrit me tepër dëmtimin e barrierës gaz shkëmbyese. Ndërsa në korrelacionin e Dlco me variablet e tjera të studiuara FVC, FEV1 dhe PaO2 nuk u gjet lidhje e rëndësishme statistikore ( $p = ns$ , respektivisht)



**Figura 45.** Testi i korrelacionit Pearson vihet re një lidhje negative statistikore të Dlco me indexin CPI ( $p = 0.003$ ,  $r = - 0.72$ )

**Tabela 18.** Korrelacione të Dlco me disa variabla të funksionit pulmonar në CPFE

Variabli	Dlco			
	R	p	95 % CI	
CPI	- 0.72	0.003	-0.26	-0.137
FVC	- 0.161	0.498	-0.428	-0.216
FEV1	-0.05	0.814	-0.216	-0.113
PaO2	0.024	0.921	0.221	0.42

**Faktorët e rrishtut për sindromën CPFE dhe IPF**

Analiza e regresionit linear multifaktorial (53 observime)

Nëpërmjet testit të regresionit linear multifaktorial dhe nëpërmjet llogaritjes së koeficientit Pearson's u studiuan faktorët e rrishtut për sindromën CPFE krahasuar me IPF, gjithashtu lidhjet (shoqerimet) që egzistojnë midis tyre. U përfshinë variablet e pavarur, ndër të cilët disa nga parametrat e të dhënave demografike, klinike dhe të funksionit pulmonar (si psh: mosha, duhanpirja, UPY, dispnea, mMRC, gjinia, kolla, BMI, HTP, PSAP, me variablet e varura (subjektet me CPFE dhe subjektet me IPF), tabela 19. Nga rezultatet u vërejt se egzistonte lidhje statistikore negative e rëndësishme midis variableve "moshë" ( $t = -2$ ,  $p$  e regresionit = 0.04) dhe vlerës së saturimit të gjakut arterial "SPO2" ( $t = -5.7$ ,  $p$  e regresionit = 0.000) me sindromën CPFE. Ndërsa për variablin "dispne" gjetëm lidhje statistikore pozitive të rëndësishme ( $t = 2$ ,  $p$  e regresionit = 0.04) me variablet e varur. Variablet e tjera të studiuara nuk ishin statistikisht të rëndësishme ( $p$  e regresionit = ns)

**Tabela 19.** Modeli i regresionit linear multifaktorial

<b>Dependent Variable: CPFE_IPF</b>				
<b>Method: Least Squares</b>				
<b>Sample: 1 53</b>				
<b>Included observations: 53</b>				
Variabli	Koef Pearson	Std Error	t-Statistic	P
<b>Mosha</b>	-0.017276	0.008394	<b>-2.058129</b>	<b>0.0484</b>
<b>Gjinia</b>	0.138152	0.195009	0.708442	0.4841
<b>Duhanpirja</b>	-0.283971	0.327739	-0.866455	0.3931
<b>UPY</b>	0.015835	0.218326	0.072530	0.9427
<b>Dispnea</b>	2.516395	1.225912	<b>2.052672</b>	<b>0.0489</b>
<b>mMRC</b>	-0.087026	0.108876	-0.799313	0.4304
<b>Kolla</b>	-0.093340	0.266071	-0.350808	0.7282
<b>BMI</b>	-0.002740	0.014912	-0.183782	0.8554
<b>HTP</b>	0.034079	0.374348	0.091035	0.9281
<b>PSAP</b>	0.003488	0.007330	0.475921	0.6376
<b>FVC</b>	0.597497	1.273778	0.469075	0.6424
<b>FEV1</b>	-1.236675	1.168228	-1.058590	0.2982
<b>IT</b>	0.198656	0.770458	0.257841	0.7983
<b>PO2</b>	0.000478	0.007348	0.065054	0.9486
<b>SPO2</b>	-0.008144	0.001420	<b>-5.734673</b>	<b>0.0000</b>
R-squared	0.698338	Mean dependent var	0.519231	
Adjusted R-squared	0.487174	S.D. dependent var	0.504505	
S.E. of regression	0.361285	Akaike info criterion	1.097809	
Sum squared resid	3.915810	Schwarz criterion	1.923336	
Log likelihood	-6.543044	Hannan-Quinn criter.	1.414297	
Durbin-Watson stat	1.362787			

Analiza e regresionit logjistik binar (53 observime)

Ndërsa nëpërmjet testit të regresionit logjistik binar, u studjua rëndësia e disa variableve të pavarur si psh: mosha, gjinia, %FVC, PO2 dhe % SPO2 në mortalitet, për të gjithë subjektet e marrë në studim. Sic vihet re edhe nga tabelat 20 dhe 21 variabli me risk më të lartë ndër ta ishte gjinia e subjektit (p e regresionit =0.03 dhe HR = 5.6). Nga rezultatet mund të themi se gjinia mashkull ishte më e predispozuar dhe me rrishtje të lartë për mortalitet në subjektet me sindromën CPFE. Pra edhe të dhënat tona perputhen me të dhënat e literaturës për rolin e rëndësishëm të gjinisë në mortalitet në të dy patologjitë dhe kryesisht në sindromën CPFE<sup>159,161</sup>.

**Tabela 20.** Tabela klasifikuese e modelit të regresionit logjistik binar

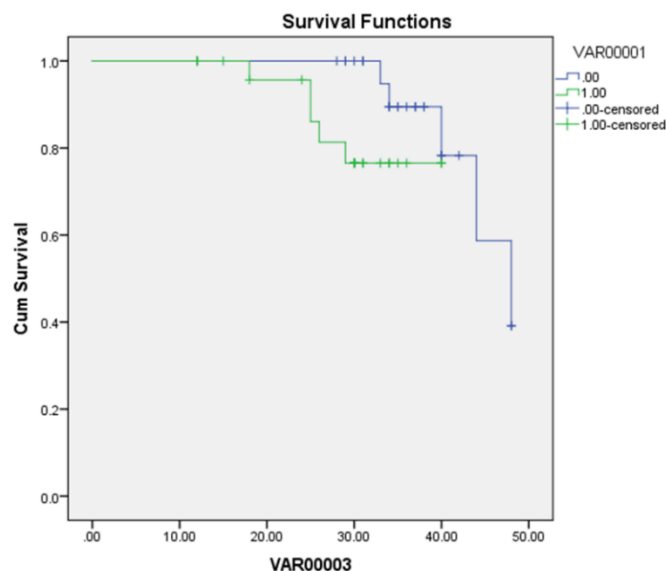
Observime	Predicted		
	EMFIZEME		Përqindja e korrektuar
	0	1	
Step 1 EMFIZEME 0	24	1	96.0
1	5	23	82.1
Overall Percentage			88.7

**Tabela 21.** Modeli i regresionit logjistik binar

Variabli	B	S.E.	Wald	df	Vlera e p	HR
Mosha	-.118	.065	3.260	1	.071	.889
<b>Gjinia (M/F)</b>	<b>1.728</b>	<b>.947</b>	<b>3.332</b>	<b>1</b>	<b>.038</b>	<b>5.630</b>
FVC	-.029	.033	.769	1	.380	.971
SPO2	-.082	.041	4.021	1	.045	.922
PO2	.052	.062	.705	1	.401	1.053
Constant	11.901	6.426	3.430	1	.064	147450.882

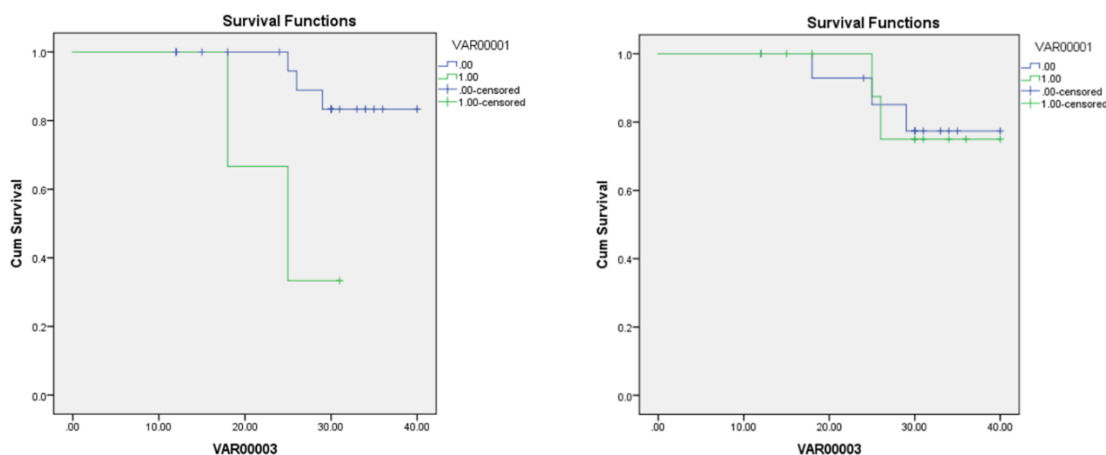
### Faktorët që luajnë rol në mbijetesën e subjekteve me sindromën CPFE

Në analizimin e mbijetesës së subjekteve në të dy grupet e mëdha, që u krye nëpërmjet llogaritjeve me anë të kurbës së mbijetesës Kaplan-Meier, u vu re se kishte ndryshime me rëndësi statistikore në mbijetesë mes grupit të CPFE dhe grupit IPF ( $p=0.034$ ). Mbijetesë në muaj e subjekteve me sindromën e CPFE ishte më e shkurtër se e subjekteve me IPF, (figura 46). Ka të dhëna të ndryshme lidhur me mbijetesën për këto dy grupe pacientësh. Disa autorë që bazohen në rezultatet e studimeve të tyre bien dakort se ka ndryshime të rëndësishme në mbijetesë midis dy patologjive (Sugino et al<sup>165</sup>), ndërkohe që disa të tjerë nuk i mbështesin këto rezultate dhe raportojnë të kundërtën (Shmidt et al<sup>71</sup>). Megjithatë studimet e mëtejshme do të raportojnë të dhëna më të sakta lidhur me mbijetesën e pacientëve në këtë sindromë të re.



**Figura 46.** Kurba e mbijetesës Kaplan Meier në grupin me sindromën CPFE (grafiku me ngjyrë të gjelber, n=28) krahasuar me grupin me IPF (grafiku me ngjyrë blu, n=25), ( $p = 0.034$ )

Në analizimin e rolit të komplikacioneve dhe sëmundjeve shoqëruese në mbijetesën e subjekteve me sindromën CPFE, u morën në shqyrtim roli i kancerit pulmonar dhe hipertensionit pulmonar duke qenë se hasen më shpesh në këtë sindromë. U krahasua mbijetesë midis grupit të subjekteve me sindromën CPFE pa kancer pulmonar shoqërues me grupin e subjekteve me sindromën CPFE me kancer pulmonar shoqërues. U krahasua gjithashtu mbijetesë midis grupit të subjekteve me sindromën CPFE pa HTP shoqërues me grupin e subjekteve me sindromën CPFE me HTP shoqërues, (figura 47, a dhe b).



**Figura 47. A)** Roli i kancerit pulmonar në mbijetesë në grupin me CPFE (grafiku në ngjyrë të gjelbër paraqet subjektet me CPFE dhe kancer pulmonar shoqërues; grafiku me ngjyrë blu paraqet subjektet me CPFE pa kancer pulmonar prezent,  $p=0.007$ ) **B)** roli i HTP në mbijetesë në grupin e subjekteve me CPFE (grafiku në ngjyrë të gjelbër paraqet subjektet me CPFE dhe hipertension pulmonar shoqërues; grafiku me ngjyrë blu paraqet subjektet me CPFE pa hipertension pulmonar present ,  $p=0.9$ )

Sipas rezultateve tona kishte ndryshime statistikore të rëndësishme në mbijetesë brenda grupit të madh të subjekteve me CPFE. Kështu subjektet me sindromën CPFE pa prezencën e kancerit pulmonar kishin mbijetesë më të gjatë krahasuar me subjektet me CPFE me kancerit pulmonar shoqërues, ( $p = 0.007$ , figura 48/ a). Lidhur me rolin që luan prania ose jo e HTP në mbijetesën e subjekteve me sindromën CPFE, nuk u gjetën ndryshime statistikore të rëndësishme ( $p = 0.9$  figura 48/ b) mes grupeve, ndonëse në literaturë theksohet roli i tij negativ në mbijetesën e këtyre pacientëve<sup>156</sup>. Rezultatet tona nuk janë plotësisht në përputhje me të dhënat e literaturës. Ndoshta në studime të ardhshme në grupe më të mëdha popullore roli i rëndësishëm i HTP në mbijetesën e pacientëve me këtë sindromë do qartësohet më tepër.

### Faktorët prognostikë përcaktues të mortalitetit në sindromën CPFE

Ndërsa nëpërmjet analizes Cox proporcional u studiuan faktorët prognostikë që luajnë rol në mortalitetin e pacientëve me sindromën CPFE. Autorë të ndryshëm raportojnë se disa variable si "gjinia", "CPI", "FEV1" "kanceri pulmonar" dhe "hipertensioni pulmonar" janë ndër përcaktuesit kryesorë të mortalitetit në këta pacientë<sup>66,71,76</sup>. Në grupin tonë të CPFE-së dhe IPF-së u analizuan variablat "gjinia", "kanceri pulmonar" dhe "hipertensioni pulmonar" për të vlerësuar rolin e tyre në mortalitet. U vu re se në pacientët me sindromën CPFE krahasuar me grupin tjetër me IPF, variabli "gjinia" dhe "kanceri" ishin faktorë përcaktues shumë të rëndësishëm të mortalitetit (HR 41.8,  $p=0.03$ , HR 15.2 dhe  $p=0.007$  respektivisht) ndërkohë që në grupin me IPF përcaktuesi kryesor i mortalitetit rezultoi të jetë "hipertensioni pulmonar" (HR 1.4,  $p=0.07$ ). Variablet e tjerë nuk kishin rol të rëndësishëm riskues për mortalitetin në grupet, (tabela 22).

**Tabela 22.** Faktorët prognostikë përcaktues të mortalitetit në subjektet me CPFE

	<b>Variabli</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Vlera e p</b>
<b>CPFE</b>	Gjinia M/F	41.8 (0.232-2.964)	<b>0.03</b>
	Hipertensioni pulmonar	0.94 (0.158 – 5.665)	0.95
	Kanceri pulmonar	15.297 (0.958-246.8)	0.007
<b>IPF</b>	Gjinia M/F	0.809 (0.128 – 5.127)	0.822
	Hipertensioni pulmonar	1.4 (0.226 -8.715)	<b>0.07</b>
	Kanceri pulmonar	0.141 (0.023 – 0.866)	0.045
<b>CPFE vs IPF</b>		1.37 (39.896 – 56.104)	0.034

Në studimin e mortalitetit midis dy grupeve të mëdha, grupi i subjekteve me CPFE kishte mortalitet më të lartë krahasuar me grupin me IPF dhe diferenca mes tyre ishte me rëndësi statistikore domethënëse, HR 1.37,  $p = 0.034$ , (tabela 22). Ka mendime dhe raportime të ndryshme lidhur me mortalitetin midis dy patologjive. Ka autorë që raportojnë se nuk ka ndryshime sinjifikante në mortalitet mes tyre<sup>159,169</sup> por ka edhe të tjerë që bazuar në studimet e tyre raportojnë se mortaliteti në sindromën CPFE është më i lartë se në IPF<sup>161,165</sup>.



## KAPITULLI 4

### DISKUTIME DHE PERFUNDIME

#### 4.1 Diskutime

#### Prevalenca e emfizemës pulmonare në pacientët me IPF (sindroma CPFE)

Në studimin tonë prevalenca e sindromës CPFE në grupin e pacientëve me IPF ishte e konsiderueshme, 52.8%. Në studime të tjera origjinale botërore prevalenca e CPFE varion nga 8%-51%<sup>21,161</sup>. Ky variacion ndikohet pjesërisht nga shkalla e ndryshme e prekjës së intersticiumit pulmonar nga fibroza dhe pjesërisht nga kriteret diagnostike të përdorura për diagnostikimin e sindromës te pacientët. Rezultati ynë mund të jetë ndikuar probabilisht edhe nga numri relativisht i vogël i pjesëmarrësve në studim. Por ka studime të tjera të kryera në grupe edhe më të vogla pacientësh (Doherty et al<sup>155</sup>, në 23 raste me IPF) se grupi ynë, në të cilët është studiuar prevalenca e sindromës CPFE<sup>155</sup>. Tabela 23 që vijon, krahason rezultatet tona, me rezultatet e studimeve të ndryshme të publikuara deri më tani lidhur me prevalencën e sindromës CPFE në pacientët me IPF.

**Tabela 23.** Krahasimi i rezultateve tona (prevalenca e CPFE), me të dhënat e studimeve të tjera botërore<sup>21</sup>

Autori/ Viti	Nr i rasteve në total me IPF	Nr i rasteve me CPFE	% e rasteve me CPFE
<b>Studimi ynë</b>	<b>53</b>	<b>28</b>	<b>52.8 %</b>
Akira et al <sup>32</sup> /2003	80	15	18.8 %
Copley et al <sup>154</sup> /2003	212	76	35.8 %
Doherty et al <sup>155</sup> /1997	23	9	39.1 %
Jankowich et al <sup>159</sup> /2010	44	20	45.5 %
Kurashima et al <sup>157</sup> /2010	660	221	33.5 %
Mejia et al <sup>156</sup> /2009	110	31	28.2 %
Schmidt et al <sup>71</sup> / 2011	169	86	<b>51 %</b>
Todd et al <sup>158</sup> /2011	102	28	27.4 %

Për herë të parë prevalenca e emfizemës pulmonare në pacientët me IPF është studiuar nga Doherty et al.<sup>155</sup> në vitin 1997, i cili mori në shqyrtim 23 pacientë me ‘alveolit kriptogen fibrotizues’ (IPF) dhe studjoi të dhënat e spirometrisë, shkëmbimit gazor, si edhe të dhënat imazherike të marra nga HRCT toraksi. Ai raportoi se prezenca e emfizemës pulmonare bashkëegzistuese (sindroma CPFE), në këtë grup pacientësh ishte 39.1% (9 pacientë me CPFE), gjithashtu këta pacientë kishin vlera relativisht normale të volumeve dinamike pulmonare në matjet spirometrike. Në perfundim të këtij studimi autorët sugjeronin se në pacientët me fibrozë pulmonare me volume pulmonare spirometrie relativisht normale, duhet të kihet parasysh prezenca e emfizemës pulmonare bashkëshoqëruese.

Punime të tjera kanë pasuar në vitet në vazhdim për studimin e prevalencës së sindromës CPFE. Jankowich et al.<sup>159</sup> në 2010 ka vlerësuar gjithashtu prezencën ose jo të emfizemës pulmonare në 44 pacientë të diagnostikuar me IPF. Ai raporton se 45.5% (20 pacientë) e pacientëve kishin emfizemën pulmonare bashkëegzistuese dhe si të tillë u klasifikuan me sindromën CPFE.

Në një studim tjetër nga Schmidt et al.<sup>71</sup> në 2011 prevalenca e CPFE e vlerësuar në 169 pacientë me IPF rezultoi të jetë 51% (86 pacientë). Ky studim paraqet prevalencën më të lartë të sindromës CPFE zyrtarisht të dokumentuar dhe të publikuar deri më tani, që sugjeron se kjo syndrome është prevalente në këtë grup pacientësh. Rezultatet e studimit tonë sugjerojnë gjithashtu se në më shumë se gjysmën e subjekteve të grupit tonë të studimit (IPF) prezenca e emfizemës ishte e konsiderueshme.

### **Karakteristikat demografike, klinike dhe të funksionit pulmonar në sindromën CPFE**

Pjesa më e madhe e pacientëve në të dy grupimet e mëdha i përkisnin grup moshës 61-70 vjec (50% CPFE dhe 48% IPF), me moshë mesatare  $68 \pm 6$  vjec në CPFE totale dhe  $70 \pm 6$  vjec në IPF totale (ku p e korrelacionit  $< 0.1$ ), pra nuk kishte ndryshime të rëndësishme statistikore mes tyre. Bazuar në të dhënat e studimeve të mëparshme ku theksohet se pacientët me sindromën CPFE kanë moshë më të madhe krahasuar me ata me IPF, ka një mospërputhje me të dhënat tona. Kjo ndodh për arsyen se pacientët në grupin CPFE-CTD duke pasur moshë mesatare më të ulët se pacientët në grupin e CPFE idiopatike, si rrjedhojë ulin vlerën e mesatares moshore të grupit total të CPFE. Këtë fakt e thekson edhe Todd et al.<sup>158</sup> në studimin e tij në 28 pacientë me sindromën CPFE (102 raste në total me IPF) ku moshja mesatare e subjekteve ishte 57 vjec në kontrast kjo me të dhënat e autorëve të tjerë.

Nga ana tjetër Mejia et al.<sup>156</sup> në 31 raste me CPFE idiopatike raporton si moshë mesatare të pacientëve  $67 \pm 7$  vjec, rezultat ky pothuajse i njëjtë me të dhënat tona. Në modelin e regresionit linear multifactorial variabli moshë ishte me i rëndësishëm në grupin me sindromën CPFE se në grupin me IPF ( $p = 0.04$ ). Ndërsa në studimin e rolit që luan ky variabël në mortalitetin e subjekteve (duke përdorur regresionin logjistik të shumëfishtë) variabli moshë nuk rezultoi faktor prognostik me rëndësi statistikore ( $p = 0.07$ ,  $HR = 0.8$ ).

Predominimi i seksit mashkull me histori duhanpirje të gjatë, në sindromën CPFE, është raportuar tashme në disa studime<sup>16,21,62,67,82</sup>. Kitaguchi et al.<sup>82</sup> në 47 pacientë me sindromën CPFE, raporton se 46 (98%) prej tyre ishin meshkuj. Megjithatë të dhënat e studimeve të mëparshme tregojnë se edhe në pacientët me IPF, gjithashtu predominon seksi mashkull por në CPFE dominimi i meshkujve është me evident<sup>18,19</sup>. Edhe në studimin tonë në grupin total të CPFE meshkujt përbënin (68%,) krahasuar me IPF (52%), ku p e korrelacionit  $< 0.004$ , statistikisht shumë e rëndësishme gjë që tregon se gjinia është faktor rrisht i pavarur në sindromën CPFE. Në grupin tonë të studimit ky variabël përbënte gjithashtu një faktor prognostik të rëndësishëm në mortalitetin e pacientëve me sindromën CPFE ( $HR 41.8$  % CI 0.232-2.964,  $p = 0.03$ ) ndërkohë që në grupin me IPF ky variabël nuk ishte aq i rëndësishëm ( $HR 0.809$ , % CI 0.128–5.127,  $p = 0.822$ ).

Në të gjithë grupin e studimit subjektet duhanpirës dhe/ose ish duhanpirës përbënin 64% në grupin total të CPFE dhe 52% në grupin total të IPF. Në grupin e CPFE meshkujt duhanpirës ose ish duhanpirës zinin 94.7% dhe në grupin e IPF ata ishin 90%, pra kishte ndryshime me

rëndësi statistikore mes dy grupeve (p e korrelacionit 0.04). Rrjedhimisht edhe duhanpirja mesatare (paketa/vite, UPY) ishte më e lartë në grupin e CPFE (26 UPY  $\pm$  13) krahasuar me IPF (18.1 UPY  $\pm$  10) me ndryshime statistikore të rëndësishme (p = 0.01). Duhanpirja konsiderohet faktor risku kryesor si në CPFE edhe në IPF por pacientët me CPFE zakonisht kanë vlera UPY më të larta se ata me IPF.<sup>18,161</sup> Antoniu et al.<sup>140</sup> raporton një lidhje pozitive statistikore shumë të fortë (CI 1.02-1.06, P < 0.0005) ndërmjet pacientëve me sindromën CPFE dhe vlerave mesatare të UPY në një studim të tij ku studiohej prevalenca e emfizemës në pacientët me IPF dhe impakti i duhanpirjes në ta. Ky studim mbështet gjithashtu faktin që duhanpirja është faktor i rëndësishëm si në CPFE ashtu edhe në IPF. Ne gjetëm gjithashtu në grupin tone të studimit lidhje statistikore pozitive të fortë midis duhanpirjes dhe gjinisë (p e korelacionit 0.000) dhe midis UPY dhe % FVC (p e korelacionit 0.014).

Bazuar në të dhënat e deritanishme, përveç tymit të duhanit, si faktorë potenciale të tjerë që mund të shkaktojnë qoftë sindromën CPFE por edhe IPF raportohen të jenë edhe ndotja e ambientit nga pluhurat ose gazet e ciliuar në atmosferë, ekspozimi nga përbërësit agrokimik si edhe avujt apo gazet që cilirohen gjatë gatimit. Në studimin tonë më tepër se gjysma e pacientëve të dy grupeve të mëdha, jetonin në zonat rurale (CPFE 58% dhe IPF 55%), pa ndryshime të rëndësishme statistikore mes tyre (p=ns). Daniil et al.<sup>35</sup> në një studim shumë interesant në 21 pacientë me IPF (ndër të cilët 9 me sindromën CPFE) në një periudhë kohore 2 vjecare, raporton se të gjithë pacientët me CPFE ishin me profesion bujk dhe me ekspozim sinjifikant ndaj përbërësve agrokimike. Në grupin tonë të sindromës CPFE, predominonin meshkujt me profesion bujk (21.4%) dhe femrat shtëpiake (14.2%), ndërkohë që në grupin me IPF, mbizotëronin meshkujt me profesion punëtor ndërtimi (16%) dhe femrat shtëpiake (32%). Spikaste përqindja e lartë e femrave shtëpiake në grupin me IPF, gjë që mbështet rolin e rëndësishëm të ndotësve të avujve të gatimit në patogenezën e IPF. Gjithashtu Rashad et al.<sup>163</sup> në studimin e tyre në një grup të madh pacientësh (568) me IPF theksojnë se 53% e rasteve ishin femra shtëpiake, 12% ishin fermerë dhe 35% e rasteve ishin me profesione të tjera.

Dispnea progresive dhe kolla e thate ishin simptomat më të zakonshme si në grupin me CPFE ashtu edhe në atë me IPF, megjithatë egzistonin disa ndryshime mes tyre. Në grupin tonë kolla nuk ishte me rëndësi statistikore (p e regresionit = ns) por edhe në praktikë kjo simptomë nuk ka shumë rëndësi klinike në këtë grup. Ndërkohë dispnea në CPFE është e gradës më të avancuar dhe është prezente në pothuajse të gjithë pacientët<sup>69</sup>. Në studimin tonë të gjithë pacientët (100%) e kishin dispnenë prezente por ndryshimi mes grupeve qëndronte në gradën e saj. Kështu 50% e pacientëve në grupin me CPFE idiopatike dhe 36.4 % të pacientëve me IPF idiopatike kishin dispne të gradës mMRC III. Edhe të dhënat e literaturës mbështesin faktin se shumica e pacientëve me CPFE kane dispne të kësaj grade.<sup>161</sup> Ky variabël në analizën tonë të regresionit linear multifaktorial rezultoi faktor i rëndësishme dhe i pavarur për sindromën CPFE (p e regresionit = 0.04).

Gishtat e tamburit (clubbing) ishin prezent më tepër në grupin me IPF totale (13.6%) krahasuar me grupin e CPFE në total (4.2%). Kishte diferenca të rëndësishme statistikore mes dy grupeve (p=0.03). Cottin et al.<sup>18</sup> raporton gjithashtu se gishtat e tamburit hasen më tepër në pacientët me IPF se sa në ata me sindromën CPFE por nuk jep të dhëna nëse egziston ndonjë mekanizëm i vecantë fispatologjik që shpjegon këtë ndryshim mes dy patologjive. Prezenca e 'gishtave të tamburit' në një pacient është tregues i hipoksemisë kronike gjë e cila duhet të nxis mjekun egzaminues të kërkojë patologjitë shkaktare të saj (pulmonare dhe/ose ekstrapulmonare)

Kohëzgjatja e simptomave (në muaj) ishte më e shkurtër për grupin e CPFE (26 muaj) krahasuar me grupin IPF (36 muaj). Pra kishte diferencë të rëndësishme statistikore mes grupeve lidhur me kohën e simptomatologjisë. Të dhënat tona janë në përputhje edhe me të dhënat e literaturës ku evidentohet se në pacientë me sindromën CPFE, koha nga fillimi i simptomave e deri në diagnostikim është më e shkurtër duke qenë se këta pacientë janë më të rënduar klinikisht se ata me IPF. Mgjth studime të mëparshme raportojnë vlera edhe më të ulëta të kohëzgjatjes së simptomave në sindromën CPFE si psh Kishaba et al.<sup>76</sup> (12 muaj) gjë e cila shpjegohet me stadet e ndryshme të fibrozës në të cilin kanë qenë pacientët kur janë përfshirë në studim.

Në sindromën CPFE vlerat mesatare të FVC, IT dhe FEV1 janë lehtësisht më të ulëta ose brenda vlerave normale dhe vlerat e Dlco janë të kompromentuara rëndë, në kontrast me pacientët me IPF në të cilët volumet pulmonare janë të kompromentuar ndjeshëm, raportohet nga autorë të shumtë<sup>13,18-22,161</sup>. Në studimin tonë kishte diferenca të lehta në vlerat mesatare të volumeve dinamike pulmonare kryesisht mes grupeve CPFE idiopatike dhe IPF idiopatike. Kështu ne gjetëm vlera mesatare të %FVC dhe %FEV1 më të larta në grupin me CPFE idiopatike ( $70\% \pm 15$  dhe  $67\% \pm 17$  përkatesisht) dhe vlera mesatare të raportit FEV1/FVC % lehtësisht më të ulëta po në këtë grup ( $95\% \pm 12.7$ ) krahasuar me grupin me IPF ( $97\% \pm 15$ ). Këto të dhëna mbeshteten edhe nga autorë të tjerë ndër të cilët Wells et al.<sup>168</sup> ka raportuar se pacientët me CPFE kishin volume pulmonare më të larta rreth 5–10% dhe vlera Dlco më të ulëta ~15% krahasuar me ata me IPF.

Doherty et al.<sup>155</sup> dhe Rogliani et al.<sup>164</sup> në studimet e tyre raportojnë për vlera të funksionit pulmonar lehtësisht më të ulëta në CPFE krahasuar me pacientët me IPF. Kjo mospërputhje shpjegohet me faktin se pacientët mund të jenë në faza të ndryshme të zhvillimit të sindromës CPFE ku predominon here emfizema dhe here fibroza pulmonare.

Në analizimin e lidhjes (korrelacionit) të variableve të ndryshëm të funksionit pulmonar me sindromën CPFE dhe IPF, ne gjetëm lidhje statistikore të rëndësishme pozitive vetëm për variablat FEV1% (p e korrelacionit = 0.005) dhe Sat O2% (p e korrelacionit < 0.001) në grupin me sindromën CPFE. Për variablat e tjerë % FVC dhe % FEV1/FVC nuk u gjet lidhje statistikore e rëndësishme (p e korrelacionit = ns, respektivisht). Këto të dhëna mbeshtesin gjithashtu faktin se prezenca e emfizemës në pacientët me IPF ndikon drejtpërdrejt në funksionin pulmonar dhe në atë gaz-shkëmbyes<sup>18</sup>.

Në grupin tonë të studimit vlerat mesatare të Dlco në CPFE ishin më të ulëta (40.7%) krahasuar me grupin me IPF (46.8%) gjë që tregon se kapaciteti difuzues ishte më i dëmtuar në pacientët me CPFE se në ata me IPF. Në pothuajse të gjithë studimet e publikuara deri më tani në dijeni në tonë, theksohet se në shumicën e pacientëve me sindromën CPFE, vlerat e Dlco zakonisht janë më të ulëta krahasuar me ata me IPF<sup>18,22,161,162,168</sup>. Edhe rezultatet tona perputhen me këto të dhëna. Në analizimin e lidhjeve (korrelacioneve) midis variablave të ndryshëm me grupin e sindromës CPFE, u gjet një lidhje statistikore negative e rëndësishme të Dlco me CPI në grupin tonë të studimit (p = 0.003 dhe r = - 0.72). Pra nga sa më sipër mund të themi se sa më e shtrirë të jetë fibroza pulmonare aq më i dëmtuar është kapaciteti difuzues pulmonar<sup>156</sup>.

### Shkëmbimi gazor në sindromën CPFE

Lidhur me vlerat mesatare të SPO<sub>2</sub> dhe PaO<sub>2</sub> në grupin tonë të studimit, nuk u vunë re ndryshime sinjifikante ndërmjet grupeve. Rezultoi se në grupin me CPFE idiopatike vlerat mesatare të SPO<sub>2</sub> % ishin  $88\% \pm 9.9$  dhe të PaO<sub>2</sub>  $66.4 \pm 13.3$ . Në grupin me IPF idiopatike vlerat mesatare të SPO<sub>2</sub> % ishin  $89\% \pm 6.3$  dhe të PaO<sub>2</sub>  $69 \pm 8.9$ . Rezultatet tona mbështeten edhe nga Meija et al.<sup>156</sup> i cili në studimin e tij në 79 raste me CPFE, raporton se në të dy grupet e studiuarra prej tij (grupi CPFE dhe grupi IPF) vlerat mesatare të SPO<sub>2</sub> dhe PaO<sub>2</sub> ishin pothuajse të njëjta. Në analizimin e lidhjeve (korrelacioneve) midis variablave të shkëmbimit gazor në subjektet me sindromën CPFE, u gjet një lidhje statistikore pozitive shumë e rëndësishme mes tyre (p e korrelac dhe p e regresionit  $< 0.001$ ). Kjo ishte tregues se sa më të ulëta të jenë saturimet në gjakun arterial aq më shumë rritet mundësia që pacientët e diagnostikuar me IPF në të vërtetë të jenë me sindromën e CPFE.

### Testet diagnostike në sindromën CPFE

Sic e përmendim edhe më sipër, rol thelbësor në përcaktimin e diagnozës dhe ecurisë klinike të sindromës CPFE (përvec të dhënave imazherike), luajnë edhe të dhënat e funksionit pulmonar (Spirometria dhe matja e Dlco). Ndonëse në vendin tone për vlerësimin e ecurisë së IPF aktualisht përdoret monitorimi në kohë i vlerave të %FVC, studimet tregojnë se në sindromën CPFE ky variabël është jo i besueshëm<sup>169</sup>.

Nëpërmjet kurbës ROC ne studiuam efikasitetin e përdorimit të vlerave të % FVC dhe të %Dlco në diagnostikimin sa më korrekt të pacientëve me CPFE. U studiua gjithashtu vlera cut off për secilën prej tyre, e cila paraqiste vlerën me sensitivitet dhe specificitet më të lartë që shërbente si kufi ndarës në diferencimin e pacientëve me CPFE nga ata me IPF.

Ne gjetëm vleren cut off për % Dlco  $\leq 55.5\%$  me sensitivitet 95%, specificitet 100%, LR<sup>+</sup> 0 dhe LR<sup>-</sup> 0, 95% CI 0.949- 1.000 dhe p= 0.0001, e cila klasifikon në menyren më të saktë pacientët me sindromën CPFE nga ata me IPF. Megjithatë autorë të ndryshëm sugjerojnë vlera të ndryshme cut off për Dlco. Jankowich et al<sup>159</sup> përshkruan vlerën e Dlco  $\leq 40\%$  si kufi ndarës midis CPFE dhe IPF ndërkohë Sugino et al<sup>165</sup> sugjeron për vlerën e % Dlco  $\leq 57\%$ . Pavaresisht kësaj, të gjithë autorët bien dakort në një pikë që, në pacientët me sindromën CPFE kapaciteti difuzues për monoksidin e karbonit është i dëmtuar në shkallën mesatare-në të rëndë. Sipas rezultateve tona ky test është shumë i rëndësishëm në diagnostikimin e pacientëve me sindromën CPFE

Në analizën ROC për studimin e rolit të %FVC në diferencimin e rasteve me sindromën CPFE nga ata me IPF, si vlere cut off u gjet FVC  $\leq 87.5\%$  me sensitivitet 95%, specificitet 50% , 95% CI 0.557 - 0.908 dhe p  $< 0.019$ . Kjo vlerë cut off kishte specificitet të ulët që linte vend për gabime në diagnostikim. Nga sa më sipër mund të themi se matja e FVC nuk ishte e rëndësishme në diagnozën e CPFE dhe se përdorimi i tij nuk është i besueshëm dhe jo efikas në klasifikimin e pacientëve me këtë sindromë. Gjithashtu deri më tani në dijeninë tonë nuk ka të dhëna studimore që të sugjerojnë përdorimin e vetëm të FVC në diagnostikimin e sindromës.

### Karakteristikat imazherike në CPFE

Në studimin tonë 37.5% e meshkujve të grupit të CPFE idiopatike paraqisnin emfizemën pulmonare paraseptale dhe 25% e tyre emfizemën centroacinare. Në lidhje me llojin e fibrozës pulmonare prezente, 54.1% e rasteve ishin 'honeycombing' po në këtë grup ndërkohë që në grupin me IPF 'honeycombing' ishte prezent në 22.7% të subjekteve, infiltrimi 'retikular' dhe opacitetet 'ground glass' u gjetën më tepër në grupin me IPF (18.2% dhe 36.4%). Rastet në të cilat haseshin pothuajse të gjitha llojet e fibrozave të ndërthurura me njëra-tjetrën predominonin në grupin me CPFE, 66.7%. Brillet et al.<sup>78</sup> raporton se paterni 'ground glass' i intesticiopatisë haset më tepër në subjektet me sindromën CPFE se sa në ata me IPF, por rezultatet tona raportojnë të kundërtën. Kjo mospërputhje mund të vijë si rezultat se ne grupuam edhe rastet me fibrozë mikste gjë e cila mund të ketë ulur përqindjen e subjekteve me llojin 'ground glass'. Përqindja e ulët e 'ground glass' në grupin tonë shpjegohet probablisht edhe nga numri relativisht i vogël i subjekteve pjesëmarrës në studim.

Në studimin e tij Cottinet al<sup>73</sup>, në një grup prej 61 rastesh me CPFE raporton se lezionet emfizematoze të lobeve të sipërme pulmonare ndaheshin në 97% emfizemë centrilobulare, 93% paraseptale dhe 54 % bula emfizematoze dhe po në këtë grup predominonte lloji I intersticiopatisë 'honeycombing' në 95% të rasteve e pasuar nga infiltratet retikulare 87%. Ndërsa Sugino et al.<sup>165</sup> në grupin e tij të studimit në 57 raste me CPFE dhe 64 me IPF thekson se emfizema paraseptale (18 raste) dhe fibroza mikse (13 raste) predominonin në grupin me CPFE krahasuar me grupin me IPF (përkatësisht 9/5 raste).

### Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet në CPFE

Sëmundjet shoqëruese dhe komplikacionet ishin të shpeshta në të dy grupet. Sindroma CPFE në sëmundjet e indit lidhor raportohet për here të parë në vitin 2011 nga Cottin et al<sup>136</sup> dhe po këta autorë<sup>146</sup> në vitin 2012 në një studim tjetër përshkruajnë qartësisht sindromën CPFE në terren të sëmundjeve të indit lidhor. Në studimin tonë ne patëm 4 raste me CPFE-CTD (2 meshkuj duhanpirës, 2 femra jo duhanpirëse). Artriti rheumatoid ishte prezent në 11.1% të subjekteve, sklerodermia dhe dermatomioziti në 3.7% respektivisht. Në ndryshim nga grupi me CPFE idiopatike këto raste kishin moshë mesatare më të re dhe koha e simptomave ishte më e gjatë, gjetje këto që mbështeten edhe nga të dhënat Cottin et al<sup>146</sup>. Ndërsa variabellet e tjerë nuk kishin ndryshime sinjifikante me nëngrupin tjetër të CPFE. Sëmundjet reumatizmale predominonin në grupin e CPFE dhe ndër to artriti rheumatoid ishte më prevalent. Cottin et al.<sup>136</sup> raporton gjithashtu se në sindromën CPFE artriti rheumatoid dhe sklerodermia hasen më shpesh ndërkohë që sklerodermia predominonte në grupin me IPF (8%).

Studime të mëparshme raportojnë gjithashtu një prevalencë të lartë të kancerit pulmonar në pacientët me CPFE (35.8-46.8%)<sup>16,18,167</sup>. Në grupin tonë të studimit kanceri pulmonar ishte prezent 10.7% në CPFE dhe 4% në IPF. Kjo mospërputhje mund të vijë si rezultat i numrit të vogël të subjekteve në studim. Meshkujt duhanpirës ishin grupi predominues si në CPFE dhe në IPF. Kanceri pulmonar ishte i rëndësishëm në të dy patologjitë (CPFE vs IPF) p e korrelacionit = 0.04. Autorë të tjerë raportojnë prevalencë më të lartë të kancerit

pulmonar në subjektet me CPFE me IPF dhe gjithashtu të gjinisë mashkull duhanpirës ose ish duhanpirës për kohë të gjatë.<sup>82,106,166</sup>

Hipertensioni pulmonar ishte më i shpeshtë dhe më i rëndë në pacientët me CPFE (47-90%) se në ata me IPF (31-46%)<sup>156,167</sup>. Në grupin tonë prevalenca e HTP në CPFE ishte 42.8% dhe në IPF 32%. Vlerat mesatare të PSAP ishin më të larta në CPFE (42.4 mmHg) se në IPF (39.6 mmHg). Përqindja e ulët e HTP në grupin tone probablisht ishte si rezultat i numrit të vogël të subjektve në studim megjithatë të dhënat tona mbështeten edhe nga Cottin et al.<sup>73</sup> i cili raporton vlera mesatare PSAP në pacientët me CPFE  $40 \pm 9$  mm Hg. Ne gjetëm një lidhje statistikisht pozitive në grupin me CPFE ndërmjet HTP dhe %FVC ( $p = 0.02$ ) që tregon gjendjen e rëndë klinike dhe të funksionit pulmonar të pacientëve. Bazuar në të dhënat e literaturës HTP pulmonar është komplikacioni më i rëndësishëm si në CPFE edhe në IPF por në pacientët me CPFE hipertensioni pulmonar ndodh më shpejt në dekursin e sëmundjes krahasuar me ata me IPF<sup>165</sup>

### Mbijetesa dhe mortaliteti në sindromën CPFE

Studime të shumta raportojne se mbijetesa në sindromën CPFE varion nga 2.1 deri në 8.5 vjet (tabela 24). Faktorët prognostikë më të rëndësishëm përcaktues të mortalitetit në pacientët me CPFE janë HTP dhe kanceri pulmonar<sup>161</sup>.

**Tabela 24.** Krahasimi i mbijetesës së pacientëve me CPFE të studimit tonë me të dhënat e studimeve të tjera botërore<sup>21</sup>

Autori/ Viti	Nr i rasteve me CPFE	Mbijetesa mesatare (vite)
Studimi ynë	28	2.2
Akagi et al <sup>68</sup> / 2009	26	5
Cottin et al <sup>16</sup> / 2005	61	6.1
Jankovich et al <sup>159</sup> / 2010	20	4
Kurashima et al <sup>157</sup> / 2010	129	8.5
Mejia et al <sup>156</sup> / 2009	31	2.1
Todd et al <sup>158</sup> / 2011	28	5.25
Usui et al <sup>106</sup> / 2011	101	0.9

Në grupin tonë të studimit mbijetesa e pacientëve me CPFE ishte 2.2 vjet dhe e atyre me IPF 3 vjet, ( $p = 0.034$ ) pra kishte diferencë statistikore të rëndësishme midis grupeve. Duke përdorur analizën krahasuese Cox proporcionale modeli hazard, u vu re që pacientët me sindromën CPFE kishin risk më të lartë vdekshmërie krahasuar me grupin me IPF (HR 1.37, % CI 39.896 – 56.104). Rezultatet tona mbështeten edhe nga Mejia et al<sup>156</sup> i cili gjithashtu raporton pothuajse të njëjtat vlera (2.1 vjet në CPFE dhe 2.8 vjet në IPF  $p = 0.01$ ). Ndërsa Ryerson et al<sup>67</sup> dhe Jankowich et al<sup>159</sup> në studimet e tyre raportojnë se nuk kishin gjetur ndryshime të rëndësishme në mortalitetin midis dy grupeve.

Nëpërmjet kurbës së mbijetesës Kaplan Meier dhe analizës Cox proporcionale u studjua roli i kancerit pulmonar në mbijetesën dhe mortalitetin e pacientëve me CPFE. Rezultoi se pacientët me CPFE dhe kancer pulmonar kishin mbijetesë më të ulët ( $p = 0.007$ ) dhe rrisht mortaliteti shumë të lartë (HR 15.297, % CI 0.958-246.8) krahasuar me grupin e CPFE pa kancer pulmonar. Në grupin me IPF me kancer pulmonar rishtu i mortalitetit krahasuar me ata me IPF pa kancer pulmonar ishte i ulët (HR 0.141, % CI 0.023 – 0.866 dhe  $p = 0.04$ ).

U studjua roli i HTP në mbijetesën dhe mortalitetin e grupit me CPFE ku rezultoi se nuk kishte diferencë të rëndësishme në mbijetesë midis pacientëve me CPFE dhe HTP dhe atyre me CPFE pa HTP ( $p=0.9$ ) dhe se rishtu i mortalitetit të grupit CPFE me HTP ishte lehtësisht më i lartë se i pacientëve me CPFE pa HTP (HR 0.94, % CI 0.158 – 5.665) ndonëse Cottin et al<sup>18</sup> raporton si faktor prognostik më të rëndësishëm, HTP. Ka studime të tjera që raportojnë për faktorë prognostikë të tjerë që gjithashtu luajnë rol në mortalitet si psh: CPI, clubbing, FVC dhe FEV1<sup>76</sup>.

Pra mund të themi që në grupin tonë të studimit si kanceri pulmonar ashtu edhe HTP ishin faktorë të rëndësishëm përcaktues të mortalitetit në sindromën CPFE. Duhet theksuar se ka një variabilitet të madh të ecurisë së pacientëve me sindromën CPFE gjë që reflektohet në të dhënat e ndryshme, shpesh konfrontuese, të raportuara lidhur me studimin e mbijetesës dhe mortalitetit të këtyre pacientëve. Studime të tjera në grupe më të mëdha pacientësh nevojiten të kryhen lidhur me këtë entitet të ri.



## Kufizimet e studimit

Diagnoza e IPF-së në rastet tona ishte vendosur në bazë të të dhënave klinike, anamnestike dhe kritereve imazherike të propozuara nga ATS/ERS dhe jo nëpërmjet biopsisë pulmonare. Kjo procedurë kryhet rrallë duke qenë se është invazive dhe kërkon performancë të mirë të pacientit. Ne mendojme se në rastet kur të dhënat imazherike janë plotësisht të qarta dhe plotësojnë kriteret e ATS/ERS për IPF nuk është e indikuar kryerja e biopsisë. Këto kritere janë përdorur edhe në një sërë punimesh të tjera që kanë studiuar grupe pacientësh me IPF.

Gjithashtu një tjetër kufizim i studimit tonë ishte numri i vogël i rasteve e lidhur kjo me faktin se në vendin tonë nuk egziston ende regjistri kombëtar i pacientëve me IPF si rrjedhojë rezultatet tona nuk mund të paraqesin të gjithë popullatën me IPF egzistuese aktualisht në Shqipëri.

Pavarësisht faktit se matja e vlerave të % Dlco luan rol të rëndësishëm në diferencimin e pacientëve me CPFE nga ata me IPF, ne nuk arritëm dot të kishim vlerën e matur të saj në të gjithë subjektet për arsye të mungesës së kryerjes së këtij testi në vendin tonë.

Ne nuk arritëm dot t'i ndiqnim këta pacientë në dinamikë, për të vlerësuar ndryshimet në kohë të parametrave të funksionit pulmonar dhe fiziologjik (vecanërisht FVC, PO2 dhe Dlco) për arsye të ndryshme si psh: refuzimit të familjarëve të pacientëve për shkak të gjendjes së rëndë të tyre dhe largimit jashtë vendit të një pjese të tyre për ndjekje të mëtejshme në klinika më të specializuara të fushës.

Ne gjithashtu nuk u fokusuam në shpeshtinë e riakutizimeve dhe në mënyrën e trajtimit të këtyre pacientëve për arsye se ky nuk ishte objektivi i studimit tonë.

Ne vlerësuar prevalencën e emfizemës pulmonare në popullatën e pacientëve me IPF. Kemi treguar se në pacientët me IPF dhe emfizemë bashkëshoqëruese krahasuar me pacientët me IPF pa emfizemë ka ndryshime mes tyre si në aspektin klinik por edhe përsa i përket mbijetesës dhe mortalitetit. Në dijeninë tonë ky është studimi i parë i këtij lloji në vendin tonë, që jep informacion të vlefshëm lidhur me situatën e fibrozave pulmonare dhe vecanërisht IPF-së për periudhën kohore 2012-2016 në Shqipëri.

#### 4.2. Përfundime

Prevalenca e emfizemës pulmonare në pacientët e diagnostikuar me IPF (sindroma CPFE) ishte më e lartë se mendohet. Identifikimi i pacientëve me CPFE duhet të bëhet duke u kombinuar të dhënat klinike, të funksionit pulmonar, gazometrise në gjakun arterial dhe ato imazherike me njëra - tjetrën.

Tymi i duhanit konsiderohet ndër faktorët kryesorë që luan rol vendimtar në patogenezën e sindromës. Gjinia mashkull, duhanpirës dhe/ose ish duhanpirës dhe moshë e avancuar ishin faktorë predispozues për sindromën e CPFE idiopatikë ku pothuajse të gjithë subjektet ishin duhanpirës ose ish duhanpirës. Në sindromën e CPFE në terren të sëmundjeve të indit lidhur gjinia mashkull ishte më pak predominuese dhe moshë e subjekteve ishte më e re.

Diagnostikimi në kohë të kësaj sindrome mund të neglizhohet për arsye të gjetjeve jo specifike të vlerave të funksionit pulmonar. HRCT toraksi së bashku me provat funksionale respiratore dhe matja e Dlco janë egzaminimet bazë që luajnë rol vendimtar në diagnostikimin sa më të hershëm të saj. Vlerat normale të Spirometrisë në pacientët me IPF (vecanërisht vlerat normale të FVC) nuk përjashtojnë prezencën e emfizemës pulmonare në ta. Dlco ishte testi më i besueshëm në diagnostikimin sa më të saktë të sindromës CPFE dhe gjithashtu në vlerësimin e rëndesës së sindromës. Nga ana tjetër vlen të theksohet se jo çdo pacient me vlera të ulëta të Dlco ka sindromën CPFE por në të tilla raste duhet të kërkohet për shkaqe të tjera ekstrapulmonare.

Ndër komplikacionet dhe sëmundjet shoqëruese më të shpeshta të sindromës ishin hipertensioni dhe kanceri pulmonar me të cilat ishte e lidhur ngushtë mbijetesë dhe mortaliteti i pacientëve. Bazuar në rezultatet tona pacientët me sindromën CPFE kishin mbijetesë më të ulët dhe mortalitet më të lartë krahasuar me pacientët me IPF.

Ne mendojmë se prezenca e emfizemës pulmonare në pacientët me IPF nuk është një rastësi. Sindroma CPFE është patologji pulmonare që ndodh si rezultat i ekspozimit të subjekteve kryesisht ndaj tymit të duhanit por edhe ndaj substancave të tjera inhaluese që çojnë në dëmtim të indit pulmonar dhe rimodelimin anormal të tij drejt ndryshimeve fibrotike dhe emfizematoze të njëkohëshme. Sindroma CPFE kërkon vëmendje të vecantë nga klinikistët dhe pneumologët në vecanti. Nevojiten ende studime të mëtejshme dhe sistematike me qëllim njohjen më të mirë të patogenezës së saj dhe eksplorimin e strategjive terapeutike efektive në praktikën klinike.

### **4.3 REKOMANDIME**

Bazuar në të dhënat e studimit tonë ne rekomandojmë sa vijon :

1. Nëse gjatë vlerësimit rutinë të një pacienti të diagnostikuar me IPF, i cili ka të dhëna Spirometrie (normale ose lehtësisht të ulura) që nuk përputhen me të dhënat klinike të tij (dispne të shkallës mesatare - të rëndë), duhet të kërkohet në drejtim të prezencës së emfizemës pulmonare bashkëegzistuese (sindroma e CPFE) dhe duhet që rasti të referohet për matjen e kapacitetit difuzues pulmonar për monoksidin e karbonit dhe gazometrinë në gjakun arterial.
2. Nga të dhënat e studimit tonë ne mund të sugjerojmë që në popullatën e pacientëve me IPF në të cilët vlerat e Dlco < 55.5%, pneumologu duhet të thellohet më tej në diagnostikimin e emfizemës pulmonare bashkëegzistuese.
3. Të kompletohen sa më shpejt të gjithë kabinetet e provave funksionale respiratore të shërbimit shëndetësor terciar në vendin tonë me testin e Dlco, duke qenë se ky test luan rol të rëndësishëm në diagnozën e sindromës CPFE dhe në dekursin klinik të pacientëve me CPFE dhe IPF.
4. Të përcaktohen sa më shpejtë udhërrëfyesit për mënyrën e diagnostikimit, mjekimit dhe ndjekjen sa më të korrekte të pacientëve me IPF në vendin tonë.
5. Realizimi i regjistrit kombëtar për pacientët me IPF, nëpërmjet bashkëfunksionimit të të gjitha hallkave shëndetësore diagnostike në Shqipëri, është nevojë urgjente.

---

**BIBLIOGRAFIA**

---

1. Costanzo L.S, Respiratory Physiology, 5th edition, chap 1: 2015
2. S. E. Weinberger et al, Principles of Pulmonary Medicine, sixth edition , 2014
3. J Tu, et al, Computational Fluid and Particle Dynamics in the Human Respiratory System, Pages 19-44, 2013
4. West JB: Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2001.
5. West JB: Pulmonary Physiology, The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 8th edition, 2003.
6. Arthur C. Guyton, John E. Hall, TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY, 11th edition 2006.
7. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–64.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
9. William Osler. Practice of medicine. New York: Appleton and Co, 1892:533
10. Hainman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1944; 74:177-212
11. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1964; 2:686
12. Liebow AA, Carrington DB. The interstitial pneumonias. *Frontiers of pulmonary radiology.* New York: Grune & Stratteon; 1969. pp. 102–141.
13. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301–1315.
14. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
15. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
16. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under recognized entity. *Eur Respir J.* 2005; 26:586–93.
17. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest.* 2009; 136:1–2.
18. Cottin V, et al. (eds.), Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease, 327 DOI 10.1007/978-1-4471-2401-6\_22, © Springer-Verlag London 2015
19. Robbins LL. Idiopathic pulmonary fibrosis; roentgenologic findings. *Radiology.* 1948; 51(4):459–467. doi: 10.1148/51.4.459.
20. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med.* 1990; 84:365–9.
21. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. A review. *Chest.* 2012; 141:222–31.
22. British Thoracic Society: The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54 (suppl 1):S1–S28.

23. Vij R, Noth I, Streck ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140:1292–9.
24. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG et al. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. 2007;132:464–70.
25. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–16.
26. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670–675.
27. Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284–289.
28. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–248.
29. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259–265.
30. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293–298.
31. Gustafson T, Dahlman-Hoglund A, Nilsson K, et al. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2207–2212.
32. Akira M, et al. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:163–9.
33. Copley SJ et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology*. 2003;229:731–6.
34. Steele MP, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–1152.
35. Daniil Z, Koutsokera A, Gourgoulanis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. *Eur Respir J*. 2006;27:434.
36. Leigh J, Driscoll TR, et al. Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med*. 1994;51:400–7.
37. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304–11.
38. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007–2011.
39. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57: 338–42.
40. Van Moersel CH, Van Oosterhout MF, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1419–25.
41. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:7552–7.
42. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One*. 2010;5:e10680.
43. Young LR, Noguee LM, Barnett B, Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest*. 2008;134:192–5.
44. Alder JK, Guo N, Kembou F, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:904–12.
45. Cottin V, Reix P, Khouatra C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax*. 2011;66:918–9.
46. Epaud R, Delestrain C, Louha M. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J*. 2014;43:638–41.

47. Cottin V, Cordier JF. SFTPC mutations in patients with familial pulmonary fibrosis: combined with emphysema? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1113; author reply – 4.
48. Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis–familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2011;341:439–43.
49. Borensztajn K, Crestani B, Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers–insights from the bench side. *Respiration.* 2013;86:441–52.
50. Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound- healing responses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:867–78.
51. Günther A, Korfei M, Mahavadi P. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2012;21:152–60.
52. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;114:438–46.
53. Marmai C, Sutherland RE, Kim KK, et al. Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301:L71–8.
54. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2086–92.
55. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol.* 2010;41:316–25.
56. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with emphysema. *Histopathology.* 2011;58:517–24.
57. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J Clin Pathol.* 2013;66:882–7.
58. Kawabata Y, Hoshi E, Murai KU et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology.* 2008;53:707–14.
59. Myers JL, Veal Jr CF, Shin MS. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinic pathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:880–4.
60. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2086–92.
61. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol.* 2006;19:1474–9.
62. Inomata M, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med.* 2014;14:104
63. Tasaka S, Mizoguchi K, Funatsu Y et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2012;17(5):814–20.
64. Tzouveleki A, Zacharis G, Oikonomou A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med.* 2013;13:31.
65. Chiba S, Ohta H, Abe K, et al. The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for the degree of fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Pulm Med.* 2012;2012:492960.

66. Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:431–40.
67. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;144:234–40.
68. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103:1209–15.
69. Lee CH, Kim HJ, Park CM, et al. The impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on mortality. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:1111–6.
70. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011;140:221–9.
71. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J.* 2011;38:176–83.
72. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:962–9.
73. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:153–7.
74. Bodlet A, Maury G, Jamart J, Dahlqvist C. Influence of radiologic emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107:1781–8.
75. Cottin V, Hansell DM, Antoniou KM, et al. The influence of concurrent emphysema on pulmonary function decline in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A1427.
76. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open.* 2012;2:e000988.
77. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, et al. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med.* 2013;107:1986–92.
78. Brillet P, Cottin V, Letoumelin P, et al. Syndrome emphysema des sommets et fibrose pulmonaire des bases combinés (syndrome emphysema fibrose): aspects tomographiques et fonctionnels [Combined apical emphysema and basal fibrosis syndrome (emphysema fibrosis syndrome): CT imaging features and pulmonary function tests]. *J Radiol.* 2009;90:43–51.
79. Steven D Nathan. *Guide to Clinical Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Springer International Publishing Switzerland 2016
80. Hansell DM, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697–722.
81. Raghu G, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:277–84.
82. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010;15:265–71.
83. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008;75:411–7.
84. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology.* 2009;251:271–9.

85. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and costeffectiveness analysis. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:261–7.
86. Glaspole I, Goh NS. Differentiating between IPF and NSIP. *Chron Respir Dis.* 2010;7:187–95.
87. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, diagnosis, and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:543–54.
88. Wuyts W, Sterclova M, Vasakova M. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:490–8.
89. Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:213.
90. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology.* 2016;21:51–6.
91. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:830–6.
92. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1447–78.
93. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six minute- walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:803–9.
94. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1231–7.
95. Oda K, Ishimoto H, Yatera K, et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2014;15:10.
96. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131:650–6.
97. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
98. Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology.* 2015;20:1010–22.
99. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1040–7.
100. Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology.* 2015;20:1010–22.
101. Ando M, Miyazaki E, Ito T, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010;188:247–52.
102. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D109–16.
103. King C, Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:466–73.



104. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev.* 2013;22:265–72.
105. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010;35:496–504.
106. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, et al. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* 2011;16:326–31.
107. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:e3–19.
108. Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case–control study. *Thorax.* 2014;69:207–15.
109. King C, Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:466–73.
110. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2014;108:647–53.
111. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37:356–63.
112. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40:93–100.
113. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, et al. Autoantibodytargeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015;10:e0127771.
114. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2093–101.
115. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–82.
116. Huie TJ, Solomon JJ. Emphysema and pulmonary fibrosis: coincidence or conspiracy? *Respirology.* 2013;18:1163–4.
117. Potts J, Yegorov D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2013;47:361–7.
118. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079–87.
119. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2015;24:58–64.
120. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25:96–103.
121. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest.* 1992;102:542–50.
122. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest.* 2011;139:609–16.
123. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a call for continued investigation. *Respir Med.* 2008;102:1675–80.
124. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:139–48.
125. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2008;13:394–9.

126. Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63:549–54.
127. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009;135:442–7.
128. Ozalevli S, Karaali HK, Ilgin D, Ucan ES. Effect of home-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5:31–7.
129. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2011;28:e52–7.
130. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81:196–205.
131. Kozu R, Jenkins S, Senjyu H. Effect of disability level on response to pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16:1196–202.
132. Brown AW, Kaya H, Nathan SD. Lung transplantation in IIP: a review. *Respirology*. 2015:1–12
133. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1–15.
134. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1:233–42.
135. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:657–63.
136. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:418–27.
137. Hwang J-H, Misumi S, Sahin H, et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:410–5.
138. Song JW, Do K-H, Kim M-Y, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009;136:23–30.
139. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56:622–7.
140. Antoniou KM, Walsh SL, Hansell DM, et al. Smoking-related emphysema is associated with idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid lung. *Respirology*. 2013;18:1191–6.
141. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:508–11.
142. Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:146–59.
143. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232:560–7.

144. Hudson M, Lo E, Lu Y, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:230–8.
145. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Desai SR, et al. Pulmonary fibrosis is associated with emphysema in systemic sclerosis: indirect support for a smoking pathogenesis hypothesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:494S (abstract).
146. Cottin V, Freymond N, Cabane J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in a patient age 28 years with severe systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2011;38:2082–3.
147. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:707–15.
148. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, et al. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:23–9.
149. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106:1040–7.
150. Hutchinson J et al. *European Respiratory Journal* 2015 46: 795-806; DOI: 10.1183/09031936.00185114
151. World Health Organization (2008), WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2008: The MPOWER Package (PDF), Geneva: World Health Organization, ISBN 92-4-159628-7, retrieved June 2015
152. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S–12S.
153. Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med* 2012; 33:51–57.
154. Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology*. 2003; 229 ( 3 ): 731 - 736 .
155. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax*. 1997; 52 ( 11 ): 998 – 1002
156. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009; 136 ( 1 ): 10 - 15 .
157. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010; 15 ( 5 ): 843 - 848 .
158. Todd NW, Jeudy J, Lavania S, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011; 4 ( 1 ): 6 .
159. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010; 188 ( 5 ): 365 - 373 .
160. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov; 26(5):948–68.
161. Huijin Lin, Shanping Jiang. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. A Review. *Journal of Thoracic Disease* 2015;7(4):767-779
162. Kiakouama L, Cottin V, Glerant J et al. Conditions associated with severe carbon monoxide diffusion coefficient reduction. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 1248e1256
163. Rashad M et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in upper Egypt, a single center study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2015) 64, 915–919

164. Rogliani P, Mura M, Mattia P, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med* 2008;102:1753e61.
165. Sugino K et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES* 2015; 32; 129-137
166. Gao L et al. Lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema revisited with the 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *Respir J* 2016; 00:000–000. DOI:10.1111/crj.12575.
167. Ba Aqeel SH et al. The worst of both worlds-combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(10):196. doi:10.21037/atm.2016.05.26.
168. Wells AU et al. CPFE: distinctive and non-distinctive features. In: CostabelU, Crestani B, Wells AU, et al., eds. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ERS Monograph)*. Sheffield, EuropeanRespiratory Society, 2016; pp. 175–185.
169. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: bad and ugly all the same? *Eur Respir J* 2017; 50: 1700846 [https://doi.org/10.1183/13993003.00846-2017].
170. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research?. *Indian Psychol Med* 2013 <http://www.ijpm.info/text.asp?2013/35/2/121/116232>
171. Brett L, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. A review. *Clinical Epidemiology* 2013
172. Nishiyama O et al : A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010, 36: 1067-1072