



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

Republika e Shqipërisë
Universiteti Mjekësisë, Tiranë
Fakulteti i Mjekësisë
Departamenti i Pediatriisë

DIZERTACION

i paraqitur nga

Sonila Borici (Shala)

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR I SHKENCAVE”

**Tema: Roli i provave funksionale respiratore në diagnozën e
astmes tek fëmijët**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. Luljeta Serbo (Kota)**

Tiranë 2019

ABSTRAKT

Qellimi i studimit: Te vleresoje rolin e provave funksionale respiratore ne identifikimin e fenotipeve funksionale tek femijet me astme.

Materiali dhe Metoda: Ne studim jane perfshire 93 femije me diagnoze klinike astma bronkiale. U vleresua funksioni pulmonar ne kushte asimptomatike. U realizua spirometria dhe pletizmografia tek te gjithë femijet. Ne 73 femije u realizua BDR. Pas tre muajsh, ne 27 femije u vleresua pergjigja ndaj terapise nepermjet spirometrise dhe pletizmografise.

Rezultatet: Nga matjet bazale të FEV1 u evidentua obstrukcion ne 10.8% e pacientëve ndersa sRaw detekton obstrukcion në 66.7% të pacientëve. BDR pozitiv u konfirmua ne 50% te pacientëve. Reversibiliteti pas profilaksisë identifikohet në 46.4% të pacientëve. RV rezultoi parametri me i ndjeshëm për detektimin e air-trapping. Air-trapping u konstatua ne 79.3% të pacientëve.

Konkluzion: Spirometria nuk rezulton ekzaminim i ndjeshëm për vlerësimin e obstrukcionit bronkial. Matja pletizmografike e sRaw ndihmon ne detektimin e hershëm të obstrukcionit. BDR-ne paciente klinikisht stabel dhe me spirometri normale sherben për detektimin e hershem te labilitetit bronkial. Në fëmijët me astmë fenotipi funksional më i shpeshtë është air-trapping, si i tillë ai është testi objektiv më i dobishëm për konfirmimin e diagnozës së astmës.

Key words: astma, provat funksionale respiratore, obstrukcion, reversibilitet, air-trapping

ABSTRACT

Aim of the study: To evaluate the role of pulmonary function tests in identifying functional phenotypes in asthmatic children.

Material and Methods: In the study are included 93 children with clinical diagnosis of bronchial asthma. Their pulmonary function was evaluated at asymptomatic conditions. All the children underwent the assessment of spirometry, plethysmography. 73 children underwent assessment of BDR. Response to therapy was evaluated in 27 children after three months, by means of spirometry and plethysmography.

Results: From the basal measurements of FEV1, 10.8% of patients had obstruction, meanwhile from the measurement of sRaw, obstruction was found in 66.7% of the patients. Positive BDR was confirmed in 50% of the patients. Post prophylaxis reversibility was found in 46.4% of the patients. The most sensitive parameter to detect air-trapping resulted RV, air-trapping was confirmed in 79.3% of the patients.

Conclusion: Spirometry is not a sensitive test to detect bronchial obstruction. Plethysmographic measurement of sRaw helps to detect earlier obstruction. BDR- in clinically stable patients with normal spirometry serves to detect earlier bronchial lability. Air-trapping is the most frequent functional phenotype in asthmatic children, it is the most useful objective test to confirm asthma diagnosis.

Key words: asthma, pulmonary function test, obstruction, reversibility, air-trapping

MIRËNJOHJE

Kjo punë studimore nuk do të mund të realizohej pa mbështetjen tuaj, prandaj dëshiroj t'ju shpreh mirënjohjen time:

1. Udhëheqëses sime Prof. Luljeta Sërbo, falenderime që nga përzgjedhja e temës si një sfidë e bukur - e vështirë, deri në realizimin përfundimtar të saj!
2. Dr. Anxhela Gurakuqi, për ndihmën e pakursyer në realizimin e ekzaminimeve funksionale dhe konsultat e vazhdueshme mbi çdo problem teknik!
3. Dr. Ilir Akshija, për **përkushtimin** në përpunimin statistikor, pa të cilin kjo temë nuk do kishte këtë vlerë që ka sot!
4. Suksesin tim ja dedikoj familjes sime, veçanërisht **Astritit**, të cilët pavarësisht orëve të gjata të munguara, më mbështetën me durim dhe me buzëqeshje dhe më nxitën në vazhdimin e punës me entuziazëm të ri!

Ndjehem e bekuar që ju kam pranë dhe bashkë ia dolëm!

Faleminderit nga zemra, mbi të gjitha: Falenderimet i takojnë Zotit të Gjithësisë!

TABELA E PËRMBAJTJES

I.	Hyrje.	
I.I	Qëllimi i tezës.	12
I.II	Fiziologjia respiratore.	12
I.III	Provat funksionale respiratore	18.
I.III.I	Spirometria.	18
I.III.II	Rezistenca specifike e rrugëve ajrore	21
I.III.III	Pletizmografia	21
I.IV	Astma bronkiale: Përkufizimi dhe kriteret e diagnozës së astmës.	23
I.V	Roli i spirometrise bazale në detektimin e obstruksionit. Parametrat spirometrike në detektimin e obstruksionit.	26
	a) FEV1 dhe FVC në detektimin e obstruksionit, lidhja e tyre me gravitetin e astmës.	26
	b) FEF25-75 në detektimin e obstruksionit, lidhja e tij me gravitetin e astmës.	26
	c) FEV1/FVC në detektimin e obstruksionit, lidhja e tij me gravitetin e astmës.	27
I.VI	Roli i pletizmografisë në detektimin e obstruksionit dhe distensionit.	28
	a) sRaw në detektimin e obstruksionit, lidhja e saj me debitet ekspiratore.	28
	b) Rrugët e vogla të ajrit. Konsiderata anatomike dhe diagnostike.	29
	c) Korelacioni ndërmjet RV dhe FEV1.	29
	d) Korelacioni ndërmjet RV/TLC dhe FEF25-75.	30
I.VII	Roli i reversibilitetit në detektimin e labilitetit bronkial.	31
	a) Vlerësimi i reversibilitetit imediat nëpërmjet parametrave spirometrike (FEV1, FVC, FEF25-75, PEF).	31
	b) Vlerësimi i reversibilitetit imediat nëpërmjet sRaw	32
	c) Reversibiliteti i vonuar (Variabiliteti).	33
	Kapitulli 1: Studimi	35
	1.1 Pyetjet kërkimore, qëllimet dhe objektivat.	35
	1.1.1 Qëllimi.	35
	1.1.2 Objektivat.	35
	1.1.3 Hipoteza.	35
	1.2 Subjektet, pajisjet dhe metoda.	37
	1.2.1 Kriteret e përfshirjes në studim.	37
	1.2.2 Kriteret e përjashtimit nga studimi.	37
	1.2.3 Pajisjet.	37
	1.3 Protokollin e ndjekjes së pacientit.	37
	1.3.1 Vlerësimi i pacientit.	38
	1.3.2 Vlerësimi laboratorik.	38
	1.3.3 Matja pletizmografike e sRaw.	38

1.3.4	Matja pletizmografike e volumeve pulmonare.	38
1.3.5	Matja spirometrike e debiteve expiratore.	39
1.3.6	Matja e përgjigjes ndaj bronkodilatatorit.	39
1.3.7	Rivlerësim pas 3 muaj mjekimi profilaktik.	39
1.4	Analiza statistikore.	41
Kapitulli 2: Rezultatet		42
2.1	Rezultatet e spirometrisë.	
2.2	Rezultatet e pletizmografisë.	
2.3	Rezultatet e Reversibilitetit imediat dhe të vonuar.	
Kapitulli 3: Diskutim		80
1.1	Diskutim dhe krahasim i rezultateve të spirometrisë me literature.	82
1.2	Diskutim dhe krahasim i rezultateve të pletizmografisë me literatur	84
1.3	Diskutim dh krahasim i rezultateve të reversibilitetit me literature.	86
1.4	Konkluzione.	91
Referenca		94
Lista e tabelave		7
Lista e figurave		8
Lista e shkurtimeve		10

LISTA E TABELAVE

Tab1.1: Të dhëna klinike që sugjerojnë diagnoza alternative.	36
Tab.1.2 : Kriteret për klasifikimin e gravitetit të astmës.	37
Tab.1.3. Klasifikimi i volumeve pulmonare dhe sRaw sipas cut-off.	38
Tab.1.4. Klasifikimi i debiteve ekspiratore sipas cut-off	38
Tab.2.1: Karakteristikat demografike, antropometrike dhe klinike të pacienteve.	42
Tab.2.2: Të dhënat spirometrike bazale për pacientët në studim.	47
Tab.2.3: Funkzioni pulmonar sipas gravitetit të astmës.	47
Tab.2.4: Lidhja e parametrave spirometrike sipas gravitetit me seksin.	48
Tab.2.5: Efekti i moshës në funksionin pulmonar.	48
Tab.2.6: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEV1 % pred.	50
Tab.2.7: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FVC % pred.	50
Tab.2.8 Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEV1/FVC % pred.	52
Tab.2.9: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEF 25-75 % pred.	52
Tab.2.10: Të dhënat pletizmografike bazale tek pacientët në studim.	56
Tab.2.11: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore sipas testit Spearman.	57
Tab.2.12: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe FEV1 < 80% sipas testit Spearman.	58
Tab.2.13: Paraqitja e pacientëve në % sipas fenotipeve funksionale.	59
Tab.2.14 Korelacioni ndërmjet RV/TLC dhe FVC sipas testit Spearman	60
Tab.2.15: Të dhënat spirometrike dhe sRaw pas BD për pacientët në studim.	63
Tab.2.16: Karakteristikat e pacientëve me reversibilitet dhe pa reversibilitet ndaj BD.	66
Tab.2.17: Parashikuesit e përgjigjes ndaj BD*: rezultatet e regresionit logjistik multivariabël.	67
Tab.2.18: Vlera të ndyshme të sRaw (cut off) për detektimin e reversibilitetit të FEV1 sipas percentileve të gjatësisë.	69
Tab.2.19: Të dhënat spirometrike pas mjekimit profilaktik.	70
Tab.2.20: Të dhënat pletizmografike pas mjekimit profilaktik.	70
Tab.2.21: Reversibiliteti pas profilaksisë sipas FEV1 dhe sRaw.	72
Tab.2.22: Frekuenca e fenotipeve funksionale në pacientët e klasifikuar normale dhe me obstrukcion sipas FEV1.	78
Tab.2.23: Parashikimi i air-trapping nëpërmjet variablave spirometrike.	78
Tab.2.24: Parashikimi i air-trapping nëpërmjet variablave spirometrike, të axhustuar për gjininë, moshën, peshën, gjatësinë.	

LISTA E FIGURAVE

Fig.1. a) Anatomia e sistemit respirator.	XIII
Fig.1. b) Muskulatura që realizon frymëshkëmbimin.	XIII
Fig. 2: Spirograma që identifikon volumet pulmonare.	XIV
Fig. 3: Cikli i frymëshkëmbimit.	XV
Fig. 4: Diferencat në fazë ndërmjet volumit, debitit dhe akselerimit.	XVI
Fig. 5: Sipërfaqja tërthore e rrugëve ajrore dhe rezistenca përkatëse	XVII
Fig. 6: Raporti ndërmjet rezistencës ajrore dhe gjeneratave të rrugëve ajrore	XVII
Fig. 7: Llojet e ndryshme të debiteve që gjenerohen.	XVIII
Fig. 8: Kurba Volum-Kohe.	XIX
Fig. 9: Kurba Debit-Volum gjatë ekspirimit maksimal dhe inspirimit maksimal.	XIX
Fig.10: Kurba MEFV	XX
Fig. 11. Matja pletizmografike e FRC	XXIII
Fig. 12. Sistemi respirator	XXX
Fig.13: Protokoli i ndjekjes së pacientit.	40
Fig.14. Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshave.	42
Fig.15. Frekuenca e alergeneve inhalatore pozitive sipas Provave kutane (SPT).	44
Fig.16: Frekuenca e alergeneve inhalatore pozitive sipas IgE specifike.	44
Fig.17: Frekuenca në % e faktorëve të riskut.	45
Fig.18: Frekuenca e pacientëve sipas kategorizimit 0, 1, 2, 3, 4, 5 faktorë risku.	45
Fig.19: Frekuenca e pacientëve të ekspozuar ndaj faktorëve ambjental të riskut.	46
Fig.20: Shpërndarja e pacientëve sipas gravitetit të astmës.	46
Fig.21: Vlerat mesatare të FEV1 dhe FVC % pred. për çdo grupmoshë dhe seks në 93 pacientë.	49
Fig.22: Vlerat mesatare të FEV1/FVC për çdo grupmoshë dhe seks.	50
Fig. 23: FEV1 % pred. sipas gravitetit të astmës.	51
Fig.24: FVC % pred. dhe graviteti i astmës.	51
Fig.25: FEV1/FVC % pred. dhe graviteti i astmës.	52
Fig.26: FEF 25-75 % pred. sipas gravitetit të astmës.	53
Fig.27: Sensitiviteti i parametrave spirometrike në identifikimin e obstruksionit.	54
Fig.28: Shpërndarja e vlerave të FEV1 dhe FEF25-75 sipas shkallës së obstruksionit.	54
Fig.29: Lidhja ndërmjet rrugëve të vogla (FEF25-75) dhe rrugëve të mëdha të ajrit (FEV1). Evidentohen katër fenotipe funksionale.	55
Fig.30: Frekuenca e parametrave spirometrike të alteruar tek të gjithë pacientët.	55
Fig.31: Rezultatet e sRaw dhe krahasimi me parametrat spirometrike (FEV1& FEF25-75).	56
Fig.32: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe debitit ekspirator FEV 1.	57
Fig.33: Parametrat pletizmografike në identifikimin e air-trapping & distensionit dhe krahasimi ndërmjet tyre.	58
Fig.34: Lidhja ndërmjet indeksit të air-trapping (RV) dhe obstruksionit (FEV 1). Evidentohen tre fenotipe funksionale.	59

Fig.35: Lidhja ndërmjet RV dhe FEF 25-75.	59
Fig.36: Korelacioni RV/TLC me FVC.	60
Fig.37: Kurba ROC për detektimin e mbiajrimin bazal.	61
Fig.38: RV/TLC (air trapping) dhe graviteti i astmës.	61
Fig.39: Shpërndarja e vlerave RV (air trapping) me moshën.	62
Fig.40: Fenotipet funksionale te pacientëve me air-trapping.	62
Fig.41: Lidhja ndërmjet TLC dhe RV/TLC.	63
Fig.42: BDR për të gjithë pacientët.	64
Fig.43: Histograma e shpërndarjes së përgjigjes ndaj bronkodilatatorit sipas Δ FEV 1.	64
Fig.44: BDR sipas Δ FEV1 për secilin nga pacientët.	65
Fig.45: Korelacioni ndërmjet FEV 1 bazal dhe Δ FEV 1 pas BD.	65
Fig.46: BDR ne grupin pa profilaksi sipas parametrave spirometrike FEV 1, FVC, FEF 25-75, PEF.	67
Fig.47: BDR në grupin me profilaksi sipas parametrave spirometrike FEV 1, FVC, FEF 25-75, PEF.	68
Fig.48: Kurba treguese e sensitivitetit dhe specificitetit të sRaw (cut off) për diferencimin e fëmijëve me dhe pa reversibilitet te FEV 1.	68
Fig.49: sRaw-cut off sipas percentileve të gjatësisë për parashikimin e reversibilitetit të FEV1.	69
Fig.50: Reversibiliteti pas profilaksisë për parametrat FEV 1, sRaw, RV, për secilin nga pacientët.	71
Fig.51: Reversibiliteti i përgjigjes pas profilaksisë për FEV 1 dhe sRaw. Kater kuadrantet tregojnë kategoritë e përgjigjes, sipas përcaktimit qe përgjigje pozitive konsiderohet nëse Δ FEV 1 > 6%, Δ sRaw < -22.6%.	72
Fig.52: Përgjigja pozitive ndaj profilaksisë në dy grupet e pacientëve.	73
Fig.53: Vlerat e FEV 1 bazal, FEV 1 pas BD, FEV 1 pas profilaksisë.	73
Fig.54: Vlerat e sRaw bazal, sRaw pas BD, sRaw pas profilaksisë.	74
Fig.55: Vlerat e RV bazal, RV pas profilaksisë.	74
Fig. 56: Paraqitje krahasuese e parametrave FEV 1, sRaw dhe Rv në kushte bazale, pas BD dhe pas profilaksisë.	75
Fig.57: Ndhimja e provave të funksionit pulmonar në evidentimin e fenotipeve funksionale.	75
Fig.58: Frekuenca e secilit nga fenotipet funksionale sipas parametrave FEV1, Δ FEV1 pas BD, Δ FEV1 pas profilaksisë, sRaw, RV.	76
Fig. 59: Frekuenca e fenotipeve në veçanti dhe si shumë e njeri-tjetrit.	76
Fig.60: Fenotipet funksionale në pacientët me spirometri normale (FEV1>80%) dhe në pacientët me obstrukcion.	77
Fig.61: Paraqitja sipas Multidimensional scaling e raportit mes mbiajrimin dhe parametrave spirometrike.	79

LISTA E SHKURTIMEVE

ATS: American Thoracic Society
BD: Bronkodilatator
BDR: Përgjigja ndaj Bronkodilatatorit
eNO: Oksidi Nitrik i ekspiruar
ERS: European Respiratory Society
ERV: Volumi i Rezervës Ekspiratore
FEF: Debitet ekspiratore maksimale
FEV1: Debiti expirator maksimal i sekondës së parë
FRC: Kapaciteti Rezidual Funkcional
FVC: Kapaciteti Vital maksimal
FEV1/FVC: Indeksi Tiffeneau
FEF75: Debiti expirator maksimal në 75% të FVC
FEF50: Debiti expirator maksimal në 50% të FVC
FEF25: Debiti expirator maksimal në 25% të FVC
FEF25-75: Debiti expirator maksimal ndërmjet 25% dhe 75% të FVC
IC: Kapaciteti Inspirator
ICS: Kortikosteroide inhalatore
LABA: Beta agonist me veprim të zgjatur
MDI: Metered Dose Inhaler
PFR: Provat Funktionale Respiratore
Palv: Presioni Alveolar
Patm: Presioni Atmosferik
Pmouth: Presioni në gojë
Ppl: Presioni Pleural
PEF: Debiti Ekspirator i majës
R: Rezistenca
Raw: Rezistenca e rrugëve ajrore
RV: Volumi Rezidual
sRaw: Rezistenca specifike e rrugëve ajrore
TGV: Volumi Total i Gazit Torakal
TLC: Kapaciteti Total Pulmonar
SABA: Beta agonist me veprim të shkurtër
GINA: Global Initiative for Asthma
NAEPPEP: National Asthma Education and Prevention Program
BTS/SIGN: British Guideline on the Management of Asthma
EPR: Epert Panel Report
ICON: International Consensus on Pediatric Asthma

“Asthma is like love, we all know what it is,
but who would trust anybody else’s definition?”

Gross

I HYRJJE

I.I Qëllimi i tezës

Provat funksionale respiratore ofrojnë njohuri të vlefshme në drejtim të fiziologjisë respiratore, si dhe i japin mjekut një ndihmesë të vyer për gjykimin klinik tek fëmijët me astmë. Provat funksionale respiratore bëjnë matjen e fiziologjisë respiratore dhe rezultati i tyre konsiderohet mbështetës ose mohues i probabilitetit pre-test që pacienti ka astmë. Këto teste përshkruajnë ose informojnë për fenotipe funksionale themelore të cilat janë baza e manifestimeve klinike. Nëpërmjet identifikimit të alterimeve të funksionit fiziologjik, këto teste përdoren për tu përgjigjur pyetjeve specifike si:

- a) a ka pacienti obstrukcion (fenotipi obstrukcion)?,
- b) a ka përmirësim pas BD dhe pas mjekimit profilaktik (fenotipi reversibilitet)?,
- c) a ka mbiajrim (fenotipi mbiajrim dhe air-trapping)?;
- d) a ka restriksion (fenotipi restriksion dhe pseudorestriksion)?

Qëllimi i kësaj teze është të vleresoje rolin e provave funksionale respiratore në identifikimin e fenotipeve funksionale tek fëmijët me astmë.

Identifikimi i këtyre fenotipeve ndihmon në sqarimin e mekanizmave potenciale që udhëheqin manifestimet klinike, objektivizimin e diagnozës, si dhe ndihmon në vendimarrjen terapeutike. Në këtë kapitull të hyrjes do të bëjmë një rishikim të literaturës mbi fiziologjinë respiratore, do të paraqesim testet që kemi përzgjedhur për matjen e funksionit pulmonar, koncepte teorike mbi përkufizimin dhe diagnozën e Astmës Bronkiale, koncepte teorike mbi atë ç'ka deri në ditët e sotme njihet mbi rolin e Spirometrisë, Pletizmografisë, dhe Reversibilitetit si ndihmëse në diagnozën e astmës.

I.II Fiziologjia respiratore

Funksioni kryesor i mushkërisë është transporti i oksigjenit nga atmosfera në mushkëri dhe eliminimi i dioksidit të karbonit nga qarkullimi i gjakut në atmosferë. Struktura e mushkërisë është e ndërtuar në mënyrë perfekte për kryerjen e këtij funksioni; gjatë inspirimit ajri hyn në mushkri si pasojë e ndryshimeve të presioneve brenda mushkërisë (i realizuar nga “pompa respiratore” e cila përbëhet nga diafragma, muskujt interkostal dhe aksesori të kafazit torakal). Ekspirimi është një proces pasiv, vlerësimi i tij na informon mbi cilësitë mekanike të mushkërisë. Në këtë kapitull do përshkruajmë anatominë funksionale të mushkërisë, mekanikën respiratore, dhe debitet ekspiratore.

I.II.I Anatomia funksionale

Sistemi respirator përbëhet nga rrugët e sipërme të frymëmarrjes (kaviteti nazal, faringsi dhe laringsi), rrugët e poshtme të frymëmarrjes (trakea, bronket primare dhe pema bronkiale) dhe bronkiolet terminale e alveolat (Fig1). Çdo alveole është e lidhur ngushtë me një sistem kapilar. Hapja e mushkërisë (psh gjatë inspirimit) ndikon tek të gjithë komponentet e saj, por kryesisht rrit sipërfaqen e alveolave duke lehtësuar kështu shkëmbimin e gazit në membranën alveolo-kapilare.

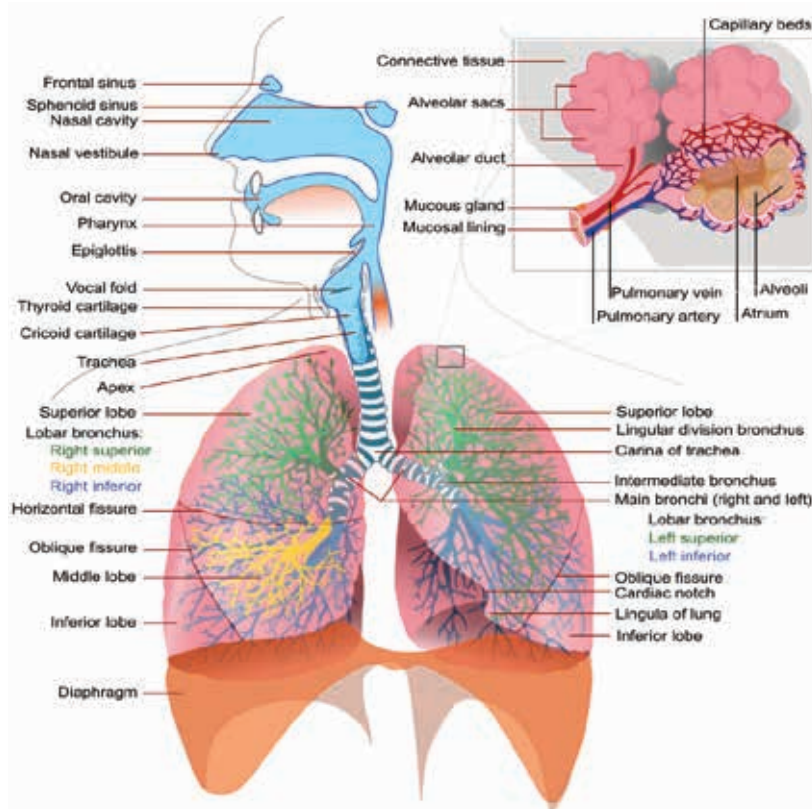


Fig.1. a) Anatomia e sistemit respirator.

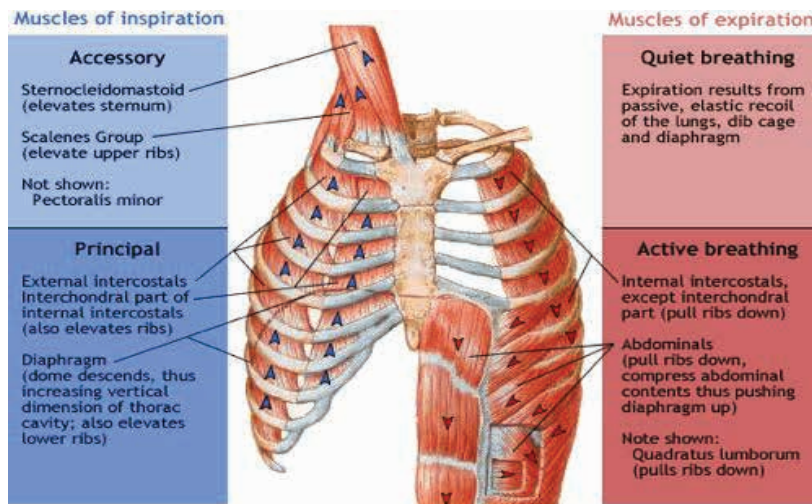


Fig.1. b) Muskulatura që realizon frymëshkëmbimin.

Muskujt kryesorë që realizojnë frymëshkëmbimin shihen në fig.1.b. Frymëmarrja udhëhiqet nga diafragma, e cila inervohet nga nervi frenik. Gjatë kontraktimit, diafragma zbrit poshtë duke tërhequr dhe kafazin torakal me vehte. Në të njëjtën kohë muskujt interkostal ekstern kontrahohen dhe kafazi torakal zgjerohet, pra toraksi zgjatet dhe zgjerohet. Meqenese mushkria lidhet me kafazin torakal nepërmjet membranave pleurale, edhe ato zgjerohen. Rezultat i këtij procesi është rritja e volumit dhe rënia e presionit brenda mushkrisë, ky gradient presioni shkakton lëvizjen e ajrit në rrugët e frymëmarrjes.

Forca e nevojshme për të mbajtur pulmonin e hapur mundësohet nga muri i krahavorit dhe diafragma. Sistemi mushkri-krahavor vepron si kundërshtar i njeri-tjetrit, ndërveprimi i tyre është **përcaktues i volumit pulmonar**.

I.II.II Volumet pulmonare dhe përcaktuesit e tyre

Sasia e ajrit në mushkri shprehet nëpërmjet volumeve në rast se përbëhet vetëm nga një komponent, dhe nëpërmjet kapaciteteve kur përbëhet nga dy ose më shumë komponente. Ndarja e volumeve është paraqitur në spiogramen më poshtë (Fig. 2).

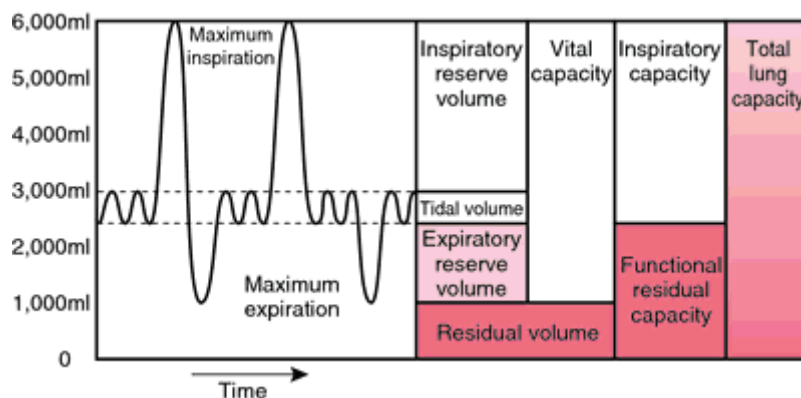


Fig. 2: Spiograma që identifikon volumet pulmonare.

Legjenda : IRV =Volumi i Rezerves Inspiratore; VT = Volumi Tidal; ERV = Volumi I Rezerves Ekspiratore; IVC = Kapaciteti Vital Inspirator; RV = Volumi Rezidual; IC = Kapaciteti Inspirator; FRC = Kapaciteti FunkSIONAL Rezidual; TLC = Kapaciteti Total Pulmonar

Volumet dhe kapacitetet mund të maten gjatë fazave të ndryshme të ciklit respirator. Spirometria është mjete që shërben për matjen e volumeve të mobilizueshme të pulmonit. Janë katër volume pulmonare, shuma e të cilave përbën Kapacitetin Total Pulmonar (TLC):

- Volumi Tidal (VT) është volumi i ajrit të inspiruar apo ekspiruar gjatë një frymëshkëmbimi të qetë.
- Volumi i reserves Inspiratore (IRV) është volume i ajrit që mund të inspirohet përtej frymëshkëmbimit tidal.
- Volumi i Rezervës Ekspiratore (ERV) është volumi i ajrit që mund të ekspirohet përtej frymëshkëmbimit tidal.
- Volume Rezidual (RV) është volumi i ajrit që mbetet pas ekspirimit maksimal

Kapacitetet pulmonare janë (fig.):

- Kapaciteti Inspirator (IC) përbëhet nga Volumi Tidal plus Volumin e Rezervës Inspiratore.
- Kapaciteti FunkSIONAL Rezidual (FRC) përbëhet nga Volumi i Rezervës Ekspiratore plus Volumin Rezidual, ose ndryshe quhet volumi i ajrit që ngelet pas një ekspirimi normal.
- Kapaciteti Vital (CV) përbëhet nga Volumi i Rezervës Inspiratore plus Volumin Tidal plus Volumin e Rezervës Ekspiratore.
- Kapaciteti Total Pulmonar (TLC) përbëhet nga Kapaciteti Vital plus Volumin

Rezidual.

Vihet re që nga përkufizimi që Volumi Rezidual është sasia e ajrit që nuk mund të ekspirohet nga pulmoni, si e tillë nuk mund të matet nga spirometria.

Po ashtu, RV, FRC dhe TLC nuk mund të maten nga spirometria, këto volume maten nga pletizmografia.

I.II.III Mekanika respiratore

Puna mekanike e nevojshme për ventilimin e pulmonit shprehet gjatë gjithë ciklit të frymëshkëmbimit inspirim-ekspirim. Në mënyrë që të hapet pulmoni dhe të tejkalohet impedanca e pulmonit, kafazit të krahavorit dhe abdomenit, kërkohet punë. Që të realizohet lëvizja e ajrit duhet që presioni i muskulaturës respiratore të tejkalojë forcat që kundërshtojnë lëvizjen e debiteve ajrore. Mekanika e sistemit respirator udhëhiqet nga këto forca: Impedanca, Rezistenca, Intertansa, Elastansa

I.II.IV Ndryshimet e presioneve gjatë ciklit të frymëshkëmbimit

Debitet ajrore realizohen si pasojë e ndryshimeve të presionit gjatë gjithë ciklit të frymëshkëmbimit, siç ilustron në fig.3.

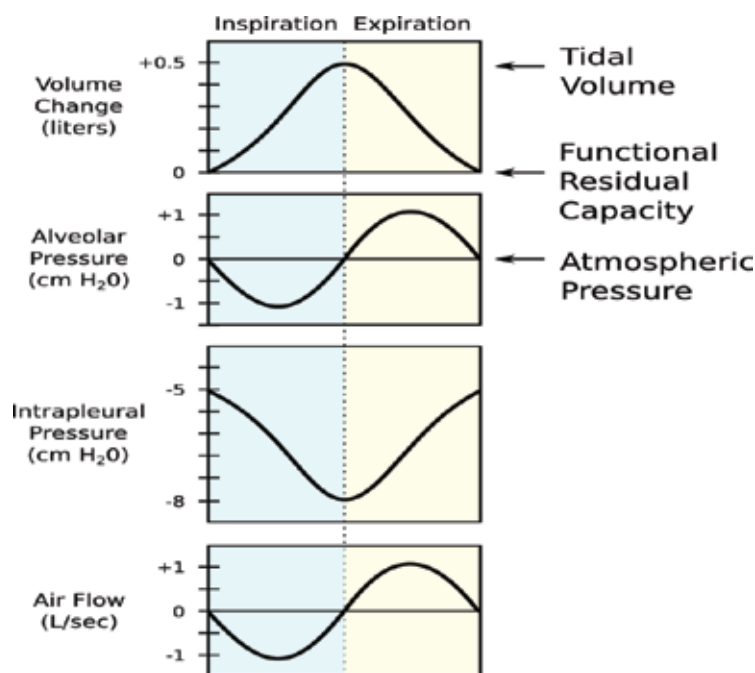


Fig. 3: Cikli i frymëshkëmbimit.

Grafikët me sipër tregojnë marrëdhënien ndërmjet volumit pulmonar inspirator, presionit alveolar, presionit intrapleurale, dhe debitet gjatë një cikli të vetëm të frymëshkëmbimit. Vihet re që inspirimi arrihet duke gjeneruar presione intrapleurale negative në rritje. Ppl mbetet negativ gjatë gjithë ciklit të frymëshkëmbimit, ndërsa $P_{alv} = P_{atm}$ kur debiti është zero (në fund të expirimit dhe në fund të inspirimit), P_{alv} është negativ gjatë inspirimit dhe pozitiv gjatë expirimit.

Ndryshimi i vazhdueshëm i presionit gjatë gjithë ciklit të frymëshkëmbimit ka lidhje intrinseke me cilesitë mekanike të pulmonit. Njohja e këtyre ndryshimeve na lejon në të masim funksionin respirator.

I.II.V Ndryshimet në faze ndërmjet akselerimit, debitit dhe volumit

Principet e mekanikës respiratore e konsiderojnë linear sistemin pulmon-toraks dhe përshkruhen në raport me debitin, volumin dhe akselerimin në kushte fiziologjike të mirë përcaktuara. Ndryshimet e debiteve janë rezultat direkt i ndryshimeve të presioneve brenda sistemit dhe nuk janë sinkrone me kohën. Gjate inspirimit, rënia e P_{alv} paraprin debitin, dhe volumi është maksimal në momentin kur debiti është zero. Kështu ka një diferencë faze mes debitit dhe presionit, ku presioni udhëheq debitin. Kjo diferencë faze përcaktohet nga cilësitë elastike dhe inerteve të pulmonit (fig.4)

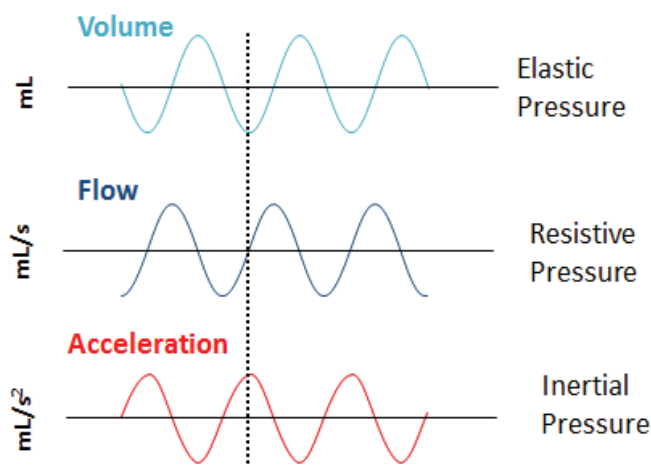


Fig. 4: Diferencat në fazë ndërmjet volumit, debitit dhe akselerimit.

Legjenda: 1) forcat elastike tejkalohe për të realizuar hapjen e pulmonit dhe rritjen e volumit pulmonar. 2) ndryshimi i volumit pulmonar krijon një gradient presioni i cili mundëson fluksin, por forcat resistive duhet të tejkalohe që fluksi të lejohet. 3) në të njëjtën kohë tejkalohe dhe forcat e inercisë (forcat që veprojnë kundër akselerimit të masës së ajrit).

Fig. 4 ilustron: inspirimi inicohet nga kontraktimi i diafragmës dhe muskujve interkostal, të cilët përbëjnë forcën kryesore që mposhtë forcat elastike brenda pulmonit. Në këtë mënyrë rritet volumi pulmonar i cili krijon një gradient presioni ndërmjet hyrjes së rrugëve ajrore (i barabarte me P_{atm} (0kPa)) dhe alveolave (P_{alv} , i cili është presion negativ në krahasim me P_{atm}). Ky gradient presioni lejon lëvizjen e fluksit ajror pasi ai ka tejkaluar forcat rezistive që kundërshtojnë lëvizjen e ajrit: psh rezistencën e rrugëve ajrore, viskozitetin e indeve, dhe inercinë e ajrit dhe indeve. Kështu shihet që debiti udhëheq volumin me $\frac{1}{4}$ e ciklit ose 90° dhe është pas akselerimit me të njëjtën vlerë. Volumi dhe akselerimi janë në faza të kundërta me njëri tjetrin (ose në fazë 180°).

I.II.VI Rezistenca e rrugëve të ajrit

Struktura unike e mushkrisë lehtëson shkëmbimin e gazit. Sistemi me ndarje progresive të bronkeve dhe bronkiolave shfaq rezistencë ndaj debitit, kjo është esenciale për kohën dhe sipërfaqen e nevojshme për shkëmbimin e gazit, si dhe për ngrohjen dhe lagështimin e ajrit në mushkri. Matja e rezistencës ndaj debitit llogaritet sipas ligjit të Ohm-it: $R=P(\text{Presion})/V$ (Fluks). Rezistenca ndaj debitit të ajrit brenda dhe jashtë pulmonit përcaktohet nga ligji i Poiseuille: $R=\alpha 8nl/\pi r^4$, ku n është viskoziteti i gazit, l është gjatësia e tubit, r diametri i tubit. Sipas Poiseuille rezistenca në një tub rrethor të drejtë është në përpjestim të drejtë me gjatësinë e tubit dhe në përpjestim të zhdrejte me diametrin në fuqi të katërt. Kjo do të thotë nëse gjatësia e tubit përgjysmohet,

përgjysmohet dhe rezistenca, por nëse diametri përgjysmohet, rezistenca rritet 16 here. Meqenëse rrugët e ajrit ngushtohen progresivisht, rezistenca vetjake e rrugëve të ajrit rritet, megjithatë numri i rrugëve të ajrit rritet në mënyrë eksponenciale, kështu që sipërfaqja tërthore e pulmonit rritet drejt periferisë ku rezistenca në total zvogëlohet (fig.5).

		Generation	Diameter, cm	Length, cm	Number	Total cross-sectional area, cm ²	
conducting zone	trachea	0	1.80	12.0	1	2.54	
	bronchi	1	1.22	4.8	2	2.33	
		2	0.83	1.9	4	2.13	
	bronchioles	3	0.56	0.8	8	2.00	
		4	0.45	1.3	16	2.48	
		5	0.35	1.07	32	3.11	
terminal bronchioles		16	0.06	0.17	6×10^4	180.0	
transitional and respiratory zones	respiratory bronchioles	17	↓	↓	↓	↓	
		18	↓	↓	↓	↓	
		19	0.05	0.10	5×10^5	10^3	
	alveolar ducts	T ₃	↓	↓	↓	↓	
		T ₂	↓	↓	↓	↓	
		T ₁	↓	↓	↓	↓	
	alveolar sacs	T	23	0.04	0.05	8×10^6	10^4

Fig. 5: Sipërfaqja tërthore e rrugëve ajrore dhe rezistenca përkatëse

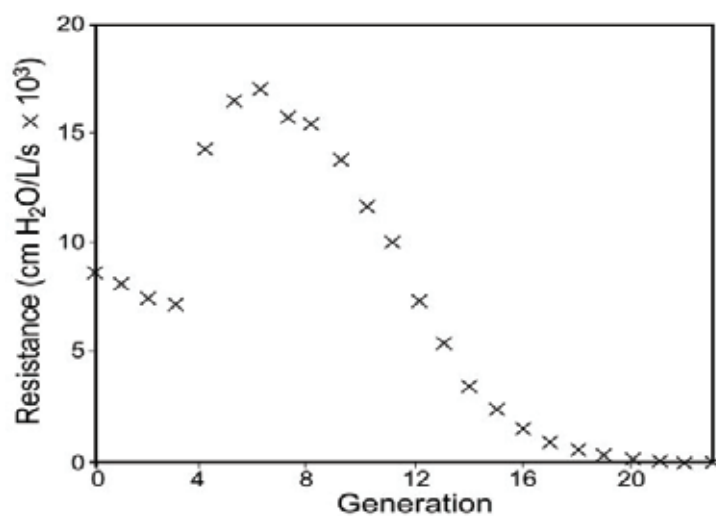


Fig. 6: Raporti ndërmjet rezistences ajrore dhe gjeneratave të rrugëve ajrore

Në fig. e mësipërme shihet që nga trakea deri në gjeneratën e 4-t rezistenca fillimisht pëson rënie, më pas rritet në gjeneratat 5-8, në gjeneratat e mëtejshme shihet që ajo bie progresivisht.

Rezistenca ndahet në tre kategori:

Raw –rezistenca e rrugëve ajrore: lidhet me ndryshimet e presionit alveolar (Palv) ndaj debitit; Rlung- rezistenca pulmonare: përbëhet nga rezistenca e indit pulmonar dhe rezistenca e rrugëve ajrore; Rrs –rezistenca respiratore totale: përbëhet nga rezistenca e rrugëve ajrore, rezistenca pulmonare dhe rezistenca e kafazit të kraharorit.

I.II.VII Impakti i debitit mbi rezistencën e rrugëve ajrore

Principi i rezistencës ajrore mbështetet në ligjin e Poiseuille, i cili bazohet në “tuba cirkulare të drejtë”. Në pulmon ka një seri tubash që degëzohen, në të cilët diferenca e presioneve varet nga ritmi dhe lloji i debitit (fig.7).

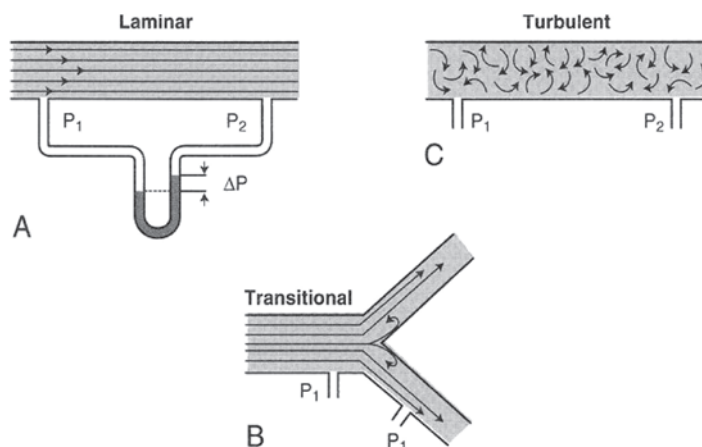


Fig. 7: Llojet e ndryshme të debiteve që gjenerohen.

Legjenda: A) debit laminar B) debit tranzicional: paqëndrueshmëri e fluksit, veçanërisht tek degëzimet. C) debit turbulent: deorganizim total i fluksit .

Rezistenca mund të përshkruhet si rritje lineare e presionit me rritjen e debitit për sa kohë që tipi i fluksit është laminar (Flukse të ulta). Në flukse (të larta) turbulente ka një disorganizim total dhe rezistenca mund të përshkruhet nga ligji i Rohrer: $\Delta P = k_1 V' + k_2 V''$. Nga kjo kuptohet që lloji i frymëmarrjes ka ndikim të rëndësishëm tek matja e Raw.

I.III Provat Funktionale Respiratore

I.III.I Parimet e Spirometrisë

Spirometria është ekzaminimi funksional respirator më i zakonshëm, i mirë-përcaktuar në guideline-t e fëmijëve (Beydon et al.2007). Spirometria është një test i cili kërkon inspirim dhe ekspirim maksimal, prandaj është e domosdoshme bashkëpunimi i pacientit.

a) specifikimi i aparaturës së spirometrisë

Specifikimet e posaçme për spirometrat janë sqaruar në guideline-t e standartizuara të ATS/ERS të vitit 2005 (Miller et al.2005).

b) aplikimi dhe interpretimi i të dhënave të spirometrisë

Spirometria është një test shumë i rëndësishëm për funksionin respirator. Faktorë të ndryshëm të cilët influencojnë në cilësitë mekanike të pulmonit shfaqen në ekzaminimin spirometrik me kurbat karakteristike volum-kohë dhe debit-volum.

Të dhënat mbi FEV1 dhe FVC i përftojmë nëpërmjet kurbës volum-kohë (fig.8). ATS/ERS rekomandon që të pasi të studiohen kurbat e përfutuara, të raportohet vlera më e lartë e FVC dhe FEV1, edhe pse ato mund të mos derivojnë nga e njëjta kurbë (Quanjer et al.1993; Hathirat et al.1970; Scalfaro et al.2001; Schibler et al.2001; ATS 1995).

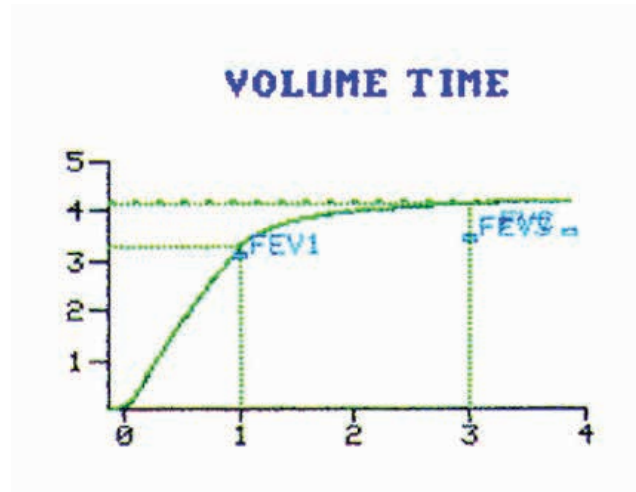


Fig. 8: Kurba Volum-Kohe.

Ekspirimi i qetë është një proces pasiv dhe i dedikohet kryesisht vetive elastike të pulmonit. Ekspirimi i sforcuar është një proces aktiv në të cilin marrin pjesë muskujt ekspiratorë (m. oblik, transversus abdominis, intercostalis intern dhe laticimus dorsi). Gjatë ekspirimit të sforcuar shpërndarja e presioneve brenda pemës bronkiale varet nga volumi pulmonar, cilësitë e gazit, debiti dhe kalibri i rrugëve të ajrit. Kështu mekanika e rrugëve të ajrit dhe e debiteve janë të lidhura ngushtësisht. Matja e debiteve ekspiratorë maksimale mendohet se reflekton cilësitë mekanike të pulmonit dhe të rrugëve të ajrit. Analiza e kurbës debit-volum jep të dhëna të rëndësishme për fiziologjinë pulmonare. Kurba MEFV (debit-volum në ekspirim maksimal) ka tipare karakteristike të cilat reflektojnë cilësitë e pulmonit. Gjatë inspirimit debiti është maksimal në ½ e volumit. Ai varet nga presioni pleural dhe eforti. Gjatë ekspirimit maksimal, nga pozicioni i inspirimit maximal, debiti kap majen në fillim të manovrës (varet kryesisht nga muskujt ekspirator), dhe pastaj shfaq një rënie graduale në raport me zvoglimin e volumit pulmonar (varet kryesisht nga cilësitë elastike, dhe jo nga muskujt ekspirator) (fig.9). Kurba inspiratore debit-volum ka formë të ndryshme nga kurba ekspiratore debit-volum.

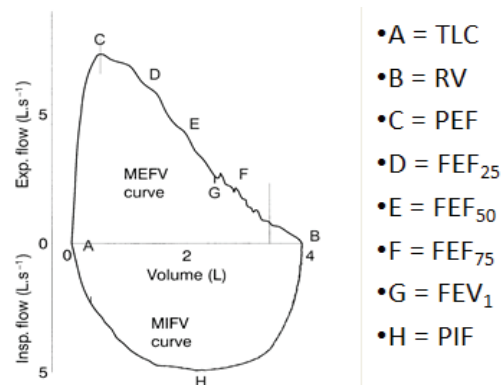


Fig. 9: Kurba Debit-Volum gjatë ekspirimit maksimal dhe inspirimit maksimal.

Kurbat MEFV janë të ripërsëritshme, pasi përtej një niveli kritik të efortit, debiti ekspirator është i pavarur nga Ppl. Kjo pavarësi nga eforti, së bashku me varësinë e observuar të debiteve nga volumet pulmonare, sugjeron që ekziston një mekanizem pulmonar i cili kufizon debitet ekspiratorë.

Përcaktuesit e debiteve ekspiratore gjatë ekspirimit maksimal janë komplekse. Pas një fazë të shkurtër efort-dependente (afërsisht 1/4 e FVC) e cila përfshin PEF-in, debitet ekspiratore varen nga mekanika e rrugëve të ajrit (nga komprimimi dinamik rrugët e ajrit sillen si segmente që kufizojnë debitin), si të tilla janë të pavarura nga eforti. Kjo është arsyeja pse PEF ka variabilitet më të madh se debitet e tjera ekspiratore si dhe përdorimi i tij është i kufizuar në vlerësimin e rrugëve të mëdha të ajrit (Quanjer et al.1993). Ndryshe nga PEF-i, MEF50 dhe MEF25 janë përfaqësuese të funksionit të rrugëve të vogla intratorakale. Këto parametra, ndryshe nga FEV1 (i cili nuk detekton obstrukcionin e rrugëve të vogla), nuk kanë ripërsëritshmëri të mirë (Hutchison et al.1981). Debitet afër RV mund të jenë efort-dependent, pasi kontraktimi i muskulaturës ekspiratore mund të mos jetë e aftë të sigurojë presione intratorakale të mjaftueshme për të ruajtur debitet në volume pulmonare të ulta.

Përveç të dhënave numerike të funksionit pulmonar rekomandohet analiza vizive e kurbës MEFV. Me rritjen e obstrukcionit periferik kurba MEFV bëhet gjithmonë e më konkave, me një rënie të lehtë të PEF dhe rënie të theksuar të MEF25 (fig.10).

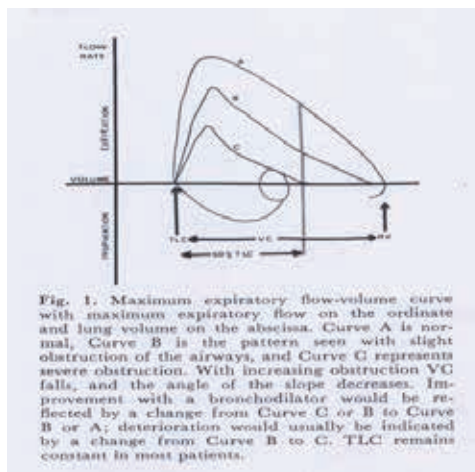


Fig.10: Kurba MEFV

c) kontrolli i cilësisë së ekzaminimit spirometrik

Aplikimi i spirometrisë mbështetet mbi një sërë evidencash (Miller et al.2005; Enright et al.1991; Hankinson et al. 1999; Miller et al. 2003). Rekomandimet mbi cilësinë e ekzaminimit spirometrik tek fëmijët (Beydon et al.2007), mbështeten mbi parametrat spirometrike (Mortimer et al.2003). ATS/ERS rekomandojnë: për fëmijët mbi 10 vjeç, një kohë ekspirimi prej 6 sek. dhe pa ndryshim të volumit (psh <25ml) gjatë sekondës së fundit të manovrës ekspiratore, për fëmijët më të vegjël rekomandojnë një kohë expirimi mbi 3 sek. (Miller et al.2005). Pavarësisht faktit që spirometria është ekzaminimi funksional më i përdorur tek fëmijët, ka akoma pyetje që presin përgjigje përsa i përket kontrollit të cilësisë. Global Lungs Initiative (www.lungfunction.org) është duke përditësuar këto guideline.

d) Ripërsëritshmëria e spirometrisë.

Guideline-t internacionale mbi ripërsëritshmërinë e spirometrisë kanë përcaktuar që ndërmjet dy kurbave më të mira, të zgjedhen ato që kanë diferencën e FVC dhe FEV1 < 0.15L (Miller et al.2005). Një studim me 4000 fëmijë të moshës 9-18 vjeç tregoi që shumica e tyre e përmbushte këtë kriter (Enright et al.2000). Po ashtu, studimi i EPICure vertetoi që shumica e fëmijëve i përmbushin këto kritere (Kirkby et al. 2008).

e) Të dhënat e references në spirometri.

Ka shumë autorë që kanë kontribuar në ndërtimin e të dhënave të referencës në matjet spirometrike (Stanojevic et al. 2007, supplement; Stanojevic et al.2007), të dhënat më gjithëpërfshirëse për momentin mendohet se përfaqësohen nepërmjet All-age equations (Stanojevic et al.2008). Përditësimi i këtyre të dhënave është në proces. (www.lungfunction.org).

I.III.II Rezistenca specifike e rrugëve të ajrit (sRaw)

Provat funksionale respiratore të cilat mund të aplikohen gjatë frymëshkëmbimit tidal janë veçanërisht të rëndësishme për fëmijët te cilët nuk bashkëpunojnë (mungesë të vëmendjes dhe të të kuptuarit) (Beydon et al.2007).

Matja pletizmografike e Rezistencës Specifike të Rrugëve të ajrit (sRaw) do të thotë matje e rezistencës së fluksit të ajrit në një volum pulmonar të caktuar, ajo mund të përdoret për identifikimin e obstruksionit në pacientë të cilët nuk bashkëpunojnë në realizimin e manovrës ekspiratore maksimale (Pellegrino et al.2005). Është një matje që realizohet gjatë frymëshkëmbimit tidal tek fëmijët e vegjël (Dab et al.1976; Bisgaard et al.2005).

a) Specifikimi i pajisjes për matjen e sRaw.

sRaw mund të matet vetëm brenda pletizmografit korporal i cili është një “bodybox” i madh. Kjo pajisje nuk është portabël, është më i shtrenjtë se pajisjet e tjera të funksionit pulmonar, si e tillë gjen përdorim të kufizuar vetëm në laboratorët e specializuar të funksionit respirator.

Për më tepër, ka një mungesë konsensusi përsa i përket pajisjes, kushteve të matjes, strategjisë analitike dhe të dhënave të referencës. Prodhuesit kanë ndërtuar programe të ndryshme, dhe raporti ndërmjet presionit pletizmografik dhe debitit mund të analizohet në mënyra të ndryshme, gjë që çon në rezultate të ndryshme të sRaw. Aktualisht nuk ka guideline të standartizuara mbi kontrollin e cilësisë së matjes të sRaw.

b) Aplikimi dhe interpretimi i sRaw, Ripërsëritshmëria e sRaw.

Në fëmijët e shëndetshëm (3-7 vjec) është raportuar diferencë në matjen e sRaw intra dhe inter personale respektivisht nga 0.08-0.1kPa.s dhe 0.19-0.20kPa.s (Bisgaard et al.2005). Kjo është e barabartë me një koeficient variacioni intra-personal prej 8-11%. Ripërsëritshmëria është e pavarur nga mosha (Klug et al. 1998).

c) sRaw tek individët e shëndetshëm.

Dab dhe Alexandër e përshkruan për herë të parë këtë teknike në 1976 (Dab et al.1976) dhe në të njëjtën kohë ato treguan se fëmijët nga mosha 3-16 vjec nuk kishin ndryshim të sRaw pavarësisht përmasave të trupit (Dab et al.1978). **Në një studim të Manzke et al,2001 rezultoi që sRaw mbetet konstante gjatë gjithë fëmijërisë dhe adoleshencës, por gjetën një diferencë statistikisht të rëndësishme ndërmjet djemve dhe vajzave, prandaj rekomanduan vlera të referencës të ndryshme për dy sekset (Manzke et al.2001). Së fundmi, Bisgaard et al. zbuloi që sRaw është e pavarur nga gjatësia dhe seksi (Bisgaard et al.2005). Këto studime sugjerojnë që sRaw mbetet konstante gjatë gjithë fëmijërisë, por mund të ketë diferencë të vogël mes sekseve.**

d) Të dhënat e referencës për sRaw.

sRaw është produkt i FRC dhe Raw. Meqë Raw ka një korelacion të zhdrejtë me volumin pulmonar (Dab et al.1976), sRaw përfaqëson një tregues të qëndrueshëm për diferencimin e sëmundjes nga normaliteti.

Bisgaard et al,sugjeron vlerën mesatare 1.3kPa.s për të dy sekset dhe gjithë moshat (Bisgaard et al.2005), ndërsa Carefusion software ka një vlerë të parazgjedhur të quajtur “Jaeger-kids” për fëmijët 4-18 vjeç. Këto të dhëna janë mbledhur nga ekzaminimet e

bëra në kushte BTPS. Jaeger-kids përdor si vlerë të parashikuar për sRtot 0.51kPa.s për vajzat dhe 0.53kPa.s për djemtë. Në këtë prizëm lind nevoja urgjente për standartizimin e të dhënave të referencës për sRaw.

e) Volumet pulmonare pletizmografike.

Matja e volumeve pulmonare përbën standartin e artë të identifikimit të defekteve disventilatore restriktive (Pellegrino et al.2005) si dhe duke identifikuar defektet obstruktive ato mund të ndihmojnë në identifikimin e fiz-patologjisë shoqëruese të tyre. Zvoglimi i RV, FRC, TLC dhe RV/TLC shihet shpesh në patologjitë restriktive, ndërsa rritja e RV, FRC, TLC dhe/ose rritja e RV/TLC tregon fenomenin air-trapping ose mbiajrimin karakteristik për defektet disventilatore obstruktive.

f) Parimi i matjes së volumeve pulmonare

Matjet pletizmografike bazohen në ligjin e Boyle i cili thekson: në kushte izotermale, kur një masë konstante e gazit komprimohet ose dekomprimohet, ndryshimet e volumit dhe presionit janë në përpjestim të zhdrejtë, të tilla që produkti i volumit dhe presionit në një moment të dhënë është konstant.

g) Specifikimet e pajisjes për matjen e volumeve pulmonare.

Ekzistojnë guideline të cilat specifikojnë pajisjet që masin volumet pulmonare (Stocks et al.2001). Pletizmografi korporal që realizon matjen e volumeve pulmonare është i njëjtë me pletizmografinë që përdoret për matjen e sRaw.

h) Aplikimi dhe interpretimi i volumeve pulmonare pletizmografike. Kontrolli i cilësisë së matjes së Volumeve Pulmonare.

Nga pikëpamja teknike realizimi i matjes së volumeve pulmonare përbën një sfidë më të madhe se me provat e tjera funksionale. Rekomandimet për përdorimin dhe aplikimin e tyre përshkruhen në guideline-t internacionale (Wanger et al.2005). Rekomandohet të bëhen tre deri pesë matje të FRC (të përftohen se paku tre vlera të FRC që ndryshojnë me më pak se 5% me vlerën më të lartë). FRC konsiderohet teknikisht e pranueshme nëse në grafikun presion-volum shihen një seri linjash të drejta të mbivendosura të cilat ndahen vetëm nga një small thermal drift (Wanger et al.2005) (fig.11). Aktualisht nuk ekzistojnë guideline specifike për fëmijët, këto guideline janë të mbështetura mbi studimet tek adultet por deri tani nuk ka të dhëna që sugjerojnë mos aplikimin e tyre tek fëmijët.

i) Ripërsëritshmëria e matjes së volumeve pulmonare.

Guideline-t rekomandojnë që ripërsëritshmëria brenda-testit duhet të jetë brenda 5% (Wanger et al.2005), po ashtu ato sugjerojnë që ripërsëritshmëria ndërmjet testeve tek subjektet e shëndetshëm nuk duhet të ndryshojë më shumë se 10% për FRC dhe TLC dhe 20% për RV.

Volumet pulmonare pletizmografike janë përdorur me sukses për vlerësimin e BDR tek fëmijët me astmë (Mattocks et al.2008), gjithsesi kjo është një matje teknikisht specifike dhe kërkon kohë për t'u realizuar, prandaj ka përdorim të rrallë për vlerësimin e BDR.

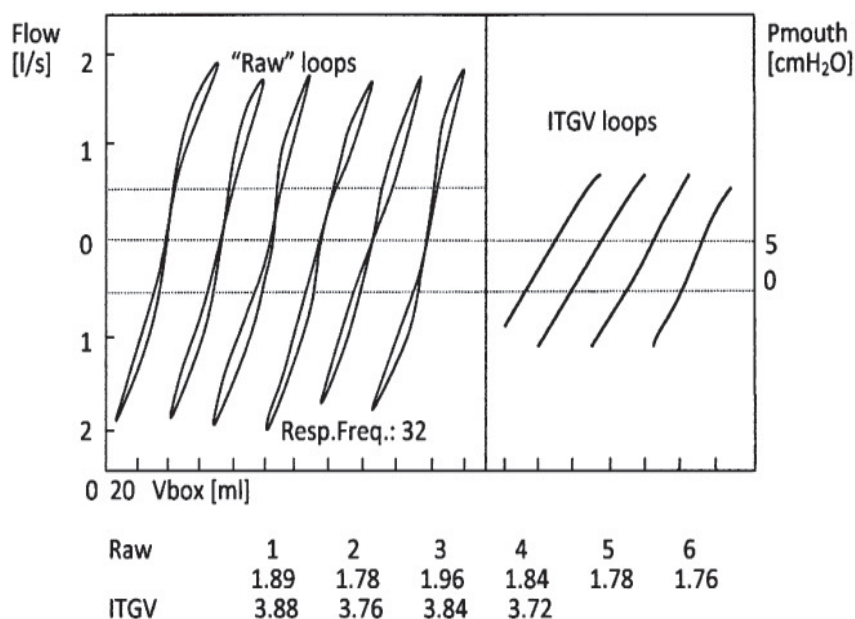


Fig. 11. Matja pletizmografike e FRC

L.IV Astma bronkiale, përkufizimi, kriteret diagnostike

a) Përkufizimi i astmës.

Përkufizimi astmës sipas Gina 2015: Asthma është një sëmundje inflamatore kronike. Ajo karakterizohet nga prezenca në anamneze e simptomave respiratore si wheezing, dispne, shtrëngim gjoksi, kollë të cilat variojnë në kohë dhe në intensitet, të shoqëruara me obstrukcion ekspirator variabël. Ky përkufizim është arritur me konsensusin e panelit të eksperteve, ato janë bazuar në tipare të cilat janë karakteristike për astmën dhe e dallojnë atë nga sëmundjet e tjera respiratore.

b) Përshkrimi i astmës.

Në udhërrëfyesin e përditësuar të GINA 2015, astma përshkruhet si një sëmundje respiratore kronike që prek 1-18% të popullatës së vendeve të ndryshme. Ajo karakterizohet nga simptoma variabile si wheezing, dispne, shtrëngim gjoksi dhe/ose kollë, si dhe obstrukcion ekspirator variabël. Si simptomat ashtu e dhe obstrukcioni variojnë në kohë dhe intensitet. Ky variabilitet nxitet nga faktorë si aktiviteti fizik, ekspozimi ndaj alergeneve, ndryshimet atmosferike, apo infeksionet virale respiratore. Simptomat dhe obstrukcioni mund të kenë reversibilitet spontan ose reversibilitet pas mjekimit, nganjëherë ato mund të mungojnë për javë e muaj të tërë. Nga ana tjetër, pacientët mund të bëjnë exacerbime (kriza) periodike të sëmundjes të cilat mund të kërcënojnë jetën. Astma shoqërohet zakonisht me hipereaktivitet bronkial ndaj stimujve direkt apo indirekt si dhe me inflamacion kronik (Gina 2015).

Në mbare botën ekzistojnë udhërrëfyes të ndryshëm për diagnozën dhe menaxhimin e astmës. Në përkufizimin e astmës theksohet roli i inflamacionit kronik dhe konsekuencat funksionale të hipereaktivitetit bronkial, por përkufizimi i astmës mbetet deskriptiv pasi patogjeneza e saj nuk është plotësisht e qartë.

c) Diagnoza fillestare e astmës

Mbështetet në identifikimin e simptomave respiratore (Levy ML et al, 2009) si wheezing, dispne, kollë, dhe obstrukcion ekspirator variabël. Në momentin fillestar të vlerësimit të pacientit rekomandohet që të objektvizohen të dhënat klinike në favor të diagnozës së astmës, pasi tiparet esenciale të astmës mund të përmirësohen spontanisht ose pas trajtimit, dhe si rrjedhojë konfirmimi i diagnozës së astmës bëhet më i vështirë pas fillimit të terapisë profilaktike.

Sipas British guideline for asthma 2014, diagnoza e astmës është klinike, nuk ka një përkufizim të standartizuar për tipin, gravitetin apo frekuencën e simptomave, si dhe as të gjetjeve në ekzaminime. Mungesa e “standartit të artë” në përkufizimin e astmës e bën të vështirë dhënien e rekomandimeve të qarta, të bazuara në evidenca mbi mënyren si vendoset diagnoza e astmës (BTS, 2014).

Karakteristikat e simptomatologjise së astmes (Levy et al, 2009):

- Më shumë se një nga simtomat si wheezing, dispne apo kollë.
- Simtomat keqësohen gjatë natës ose në mëngjes.
- Simtomat variojnë në kohë dhe intensitet.
- Simtomat nxiten nga infeksionet virale, ekspozimi ndaj allergeneve, ndryshimet atmosferike, e qeshura, e qara, eforti fizik, etj.

Konfirmimi i variabilitetit të obstrukcionit:

1. Konfirmimi i obstrukcionit ($FEV_1 < 80\%$, $FEV_1/FVC < 90\%$) dhe variabilitetit (një ose më shumë nga testet e mëposhtme).
2. Konfirmimi i reversibilitetit pozitiv ndaj BD (rritja e $FEV_1 > 12\%$ pred.) (Reddel et al, 1999).
3. Përmirësim sinjifikativ i funksionit pulmonar pas trajtimit me ICS, jashtë infeksioneve respiratore.
4. Konfirmimi i hipereaktivitetit bronkial pozitiv.
5. Konfirmim i variabilitetit të funksionit respirator ndërmjet kontrolleve periodike (ndryshim i $FEV_1 > 12\%$ ose $PEF > 15\%$ ndërmjet kontrolleve periodike).

Anamneza personale dhe historia familjare

Fillimi i simptomave respiratore në fëmijëri, prezenca e rinitit alergjik dhe/ose ekzemës, historia familjare pozitive për astmë e alergji rrisin probabilitetin që, pacienti me simptomatologjinë si me siper, ka astmë. Por këto tipare nuk janë specifike për astmen dhe nuk gjenden tek të gjithë fenotipet e astmës.

Ekzaminimi fizik.

Tek pacientet me astmë është shpesh normal. Anomalia më e shpeshtë auskultatore është wheezing ekspirator, por ky mund të mungojë ose të dëgjohet vetëm në ekspirim maksimal. Si dhe nuk është specifik për astmen pasi mund të jete prezent dhe në patologji të tjera si infeksione respiratore, trakeomalacia, trup i huaj etj.

Provat funksionale respiratore.

Astma karakterizohet nga obstrukcioni variabël. Në të njëjtin pacient me astmë, funksioni pulmonar mund të rezultojë normal dhe me obstrukcion të rëndë. Sa më pak e kontrolluar është astma aq më i madh është variabiliteti i funksionit pulmonar (Reddel et al, 1999).

Ekzaminimi i funksionit pulmonar duhet të realizohet nga ekspertë të fushës dhe pajisjet të kalibrohen rregullisht (Levy et al, 2009; Miller et al, 2005). Debiti ekspirator maksimal i sekondës së parë (FEV_1) është parametër më i besueshëm se PEF.

Ulja e vlerave të FEV1 dhe FEV1/FVC është tregues i obstruksionit. Në popullatat femënore të studiuara (Quanjer et al, 2012), raporti FEV1/FVC normalisht është >0.9. Vlerat më të vogla se kjo tregojnë prezencën e obstruksionit.

Në praktikën klinike, pas konfirmimit të një defekti obstruktiv, kërkohet variabiliteti kryesisht i FEV1 dhe PEF. Variabilitet do të thotë përmirësim dhe/ose keqësim i simptomave dhe funksionit respirator. Variabiliteti mund të identifikohet gjatë dekursit të një dite, nga dita në ditë, nga vizita në vizite, nga stina në stinë ose nga testi i reversibilitetit. Termi reversibilitet zakonisht i referohet përmirësimit të shpejtë të FEV1 (ose PEF) të matur brenda disa minutave pas inhalimit të bronkodilatatorëve me veprim të shpejtë si psh 200-400 mcg salbutamol (Pellegrino et al,2005) ose përmirësim disa javë pas introduktimit të mjekimit profilaktik si psh ICS (Pellegrino et al,2005).

Zbulimi i variabilitetit tek një pacient me simptoma respiratore tipike të astmës, përbën një komponent esencial në diagnozën e astmës.

Është e rëndësishme që variabiliteti të dokumentohet përpara fillimit të terapisë profilaktike. Kjo për arsye se variabiliteti minimizohet pas fillimit të mjekimit profilaktik si dhe me kalimin e kohës, në disa paciente, obstruksioni mund bëhet i pakthyeshem.

Ekzaminime të tjera.

Testet e provokimit bronkial.

Në disa pacientë, gjatë vlerësimit fillestar mund të mos evidentohet obstruksioni. Në këto raste marrin vlerë testet e provokimit bronkial për vlerësimin e hipereaktivitetit bronkial. Këtu përfshihen testi me metakoline, histaminë, eforti fizik (Parsons et al,2013), manitol etj. Këto teste janë mesatarisht të **ndjeshme për diagnozën e astmës** por kanë specificitet të kufizuar (Crapo et al.2000; Joos et al. 2003), psh hipereaktiviteti me metakolinë është përshkruar edhe në pacientët me rinit alergjik (Ramsdale et al.1985), fibroze kistike (van Haren et al.1995), etj. Kjo do të thotë se një përgjigje negative e testit, tek pacientët pa profilaksi, ndihmon në përjashtimin e astmes, por nëse përgjigja është pozitive jo gjithmonë konfirmon diagnozën e astmës.

Testet e alergjisë.

Prezenca e atopisë rrit probabilitetin që pacienti me simptoma respiratore ka astmë alergjike, por nuk është specifike vetëm për astmën si dhe nuk gjendet tek të gjithë fenotipet e astmës. Statusi atopik identifikohet nepërmjet provave kutane ose nepërmjet matjes së Imunoglobulines E specifike në serum. SPT është i shpejtë dhe ka sensitivitet të lartë. Matja e IgE sspecifike rekomandohet për pacientet që nuk bashkëpunojnë, në rastet e sëmundjeve të lëkurës, si dhe në rast se ka anamnezë për anafilaksi (Ahlstedt et al. 2006). Nëse SPT ose IgE specifike janë pozitive nuk do të thotë se alergjeni i konstatuar është shkaktari i simptomave, duhet koreluar gjithmonë me anamnezën e pacientit.

Oksidi nitrik në ajrin e ekspiruar.

FeNO është e rritur në astmën eozinoflike, rinitin alergjik, atopinë. Duket që ka një korelacion pozitiv mes prezencës së FeNO të rritur dhe përgjigjes ndaj kortikosteroideve inhalator (Dweik et al. 2011). Akoma nuk është standartizuar përdorimi i tij në diagnozën e astmës.

I.V Roli i spirometrisë bazale në identifikimin e obstruksionit.

A janë parametrat spirometrike të ndjeshëm në identifikimin e obstruksionit?

a) A është FEV1 parametër i ndjeshëm në identifikimin e obstruksionit dhe a korelon ai me gravitetin e astmës?

Në guideline-t e ndryshme të astmës (GINA 2015, BTS/SIGN 2014, NAEPPEP 2007, ICON 2012) Spirometria është metoda e rekomanduar për vlerësimin e obstruksionit. Parametri spirometrik FEV1 është konsideruar standarti i artë i matjes së funksionit pulmonar në astmë pasi është një parametër lehtësisht i matshëm, me pajisje të thjeshta dhe ka ripërsëritshmëri të mirë. Siç theksohet dhe në shumicën e guidelineeve, FEV1 duke qenë parametri i vetëm objektiv in-office, ka shërbyer për përcaktimin e gravitetit të sëmundjes gjatë vlerësimit fillestar të astmës. Gjatë një periudhe disa vjeçare guidelineet e asthmës rekomandonin klasifikimin e gravitetit të astmës mbështetur në vlerat e FEV1si dhe prezencën e simptomave ditën dhe natën. Mbështetur në vlerën e FEV1(% pred.) graviteti klasifikohet në katër shkallë: mbi 80 % pred. asthme intermitente dhe persistente të lehtë, nga 60-80 % pred. astmë persistente e moderuar dhe nën 60 % pred. astmë persistente e rëndë (NAEPPEP, 2002; NHLBI/WHO, 2002; Spahn *et al.*, 2004; BTS/SIGN, 2003; Gina, 2008).

Tek fëmijët me astmë ky klasifikim nuk është i mbështetur në evidenca, por është bazuar në Opinionet e Grupit të Eksperteve. Pavarësisht këtij fakti ky klasifikim ka patur një përdorim të gjerë klinik. Po ashtu, US Food and Drug Administration përdor FEV1 për të gjykuar mbi efikasitetin e medikamenteve profilaktike të astmës: në studimet që vlerësojnë përgjigjen ndaj terapisë në astmë përfshihen subjekte që kanë FEV1 60-80 % pred., duke e konsideruar këtë të fundit si kriterin thelbësor të futjes në studim. Megjithëse FEV1 është tregues objektiv i obstruksionit, ai mund të mos jetë treguesi më i mirë në fëmijët me astmë. Në një studim tek një grup me 3452 fëmijë me astmë, Fuhlbrigge *et al.* treguan se mbi 90% e rasteve kishin FEV1 > 80 % pred. (Fuhlbrigge *et al.*, 2001).

Bacharier dhe bashkëpunëtorët e tij krahasuan klasifikimin e gravitetit të asthmës sipas frekuencës së simptomave dhe FEV1, nga ky studim rezultoi që në grupin e fëmijëve me astmë persistente të lehtë vlera mesatare e FEV1 ishte 95.1% pred., 90.2 % pred. në grupin me astmë persistente të moderuar, dhe 83.8 % pred. në grupin me astmë persistente të rëndë (Bacharier *et al.*,2002).

Të dhëna nga një studim tjetër tek fëmijët e moshës 5-12 vjeç, që vuanin nga astma e shkallëve persistente e lehtë-persistente e moderuar për një periudhe mesatare prej 5 vitesh, vlera mesatare e FEV1 rezultoi 93% (Bacharier *et al.*,2004). Ky rezultat tregon që fëmijët me astmë mund të kenë nivele më të larta të funksionit pulmonar në raport me rekomandimet e guidelineeve.

Siç u tha më lart, meqenëse fëmijët me astmë mund të kenë FEV1 normal pavarësisht gravitetit të sëmundjes lindi nevoja e ripërkufizimit të gravitetit të astmës si dhe ripozicionimit të rolit të FEV1 në guidelineet aktuale (Spahn *et al.*2004; British guideline,2008; Gina 2009).

Mbështetur në sa u tha më sipër, është vendosur me konsensus që graviteti i astmës të klasifikohet mbështetur në bazë të simptomave dhe intensitetit të mjekimit të nevojshëm për të mbajtur astmën nën kontroll (Tailor *et al.*,2008; Cockcroft *et al.*,1996; GINA 2009).

b) A është FVC e ndjeshme në astmë dhe a korelon me gravitetin?

Gibbons *et al.* prezantuan konceptin sipas të cilit FEV 1 ndikohet edhe nga ngushtimi i rrugëve të ajrit edhe nga mbyllja e rrugëve të ajrit; komponenti i mbylljes së rrugëve

të ajrit mund të vlerësohet nëpërmjet ndryshimit të FVC, ndërsa raporti FEV1/FVC vlerëson komponentin e ngushtimit të rrugëve të ajrit (Gibbons et al,1996). Ata argumentuan që mbyllja e rrugëve të ajrit përbën tipin më të rrezikshëm të obstruksionit dhe vlerësimi i ndryshimeve të FVC mund të shpalosë një informacion të rëndësishëm për fizpatologjinë e astmës, e cila nuk është evidente nga ndryshimet e FEV 1 (Sorkness et al., 2008).

c) A është indexi Tiffeneau i ndjeshëm në identifikimin e obstruksionit dhe a korelon ai me gravitetin?

Indexi Tiffeneau (FEV1/FVC) është inkluduar nga Guidelinet e NAEPP 2007, GINA 2014, krahas FEV1 si parametër i vlerësimit të obstruksionit, gravitetit dhe kontrollit të astmës (EPR3, 2007; GINA, 2014).

Indexi Tiffeneau përkon edhe me përkufizimin e obstruksionit të rrugëve ajrore nga ATS/ERS (Pellegrino et al,2005). Nga pikëpamja logjike çdo ndryshim i FEV1 % pred. që nuk shoqërohet me ndryshim të FVC % pred.(air-trapping ose alterim i TLC) duhet të reflektohet me ndryshim të FEV1/FVC % pred.. Ky raport përfaqëson fraksionin e volumit maksimal të ekspiruar gjatë sekondës së parë, si i tillë është i ndjeshëm në patologjite që kufizojnë debitet ekspiratore dhe është tregues i këtij obstruksioni. Si pasojë e korelacionit të gjetur nëpërmjet ekzaminimit me HRCT të FEV1/FVC dhe rrugëve me kalibër të madh, mendohet se ky parametër është i ndjeshëm ndaj ndryshimeve të kalibrit të rrugëve qendrore (Brown et al, 2006).

Dy studime kyçe të konsideruara edhe nga guideline-t internacionale treguan se anomalitë kryesore funksionale në fëmijët me astmë janë zvoglimi i FEV1/FVC dhe FEF25-75, ndërsa FEV1 ruan vlerat normale pavarësisht gravitetit të astmës (Bacharier et al, 2004; Paull et al, 2005).

Edhe studimi i (van Dalen et al, 2008) tregoi se shpërndarja sipas gravitetit të astmës ndryshonte ndjeshëm në qoftë se anamnezës së simptomave i shtohet edhe Tiffeneau, ndërkohë që nuk ndodhte e njëjta gjë me FEV1 dhe FEF25-75. Ndryshimi i FEV1/FVC përfaqëson rritjen joizotropike të rrugëve të ajrit dhe parenkimës pulmonare, e cila me kalimin e viteve manifestohet me zvoglimin e FEV1 dhe rritjen e FVC (Strunk et al, 2006).

d) A është FEF 25-75 parameter i ndjeshëm në identifikimin e obstruksionit dhe a korelon ai me gravitetin?

Astma e moshës fëmijore përbën shpesh një sfidë diagnostike për mjekun. Evidentimi i obstruksionit bronkial shpesh mungon gjatë ekzaminimit fizik dhe anamneza e marrë nga prindi/pacienti mund të jetë e pasaktë (Yoos et al,2003; EPR3,2007). NAEPP Expert Review Panel-3 ofron udhërrëfyes për diagnozën dhe menaxhimin e astmës, aty theksohet që spirometria përbën mjetin objektiv themelor për diagnostikimin e astmës tek fëmijët (EPR3, 2007). Për më tepër, përdorimi i spirometrisë rekomandohet edhe për monitorimin e kontrollit të astmës pas fillimit të terapisë.

Disavantazh të përdorimit të spirometrisë përbën fakti që FEV1, megjithëse është parametër i besueshëm i obstruksionit, ai edhe në fëmijët me astmë persistente shpeshherë është normal (Bacharier et al,2004; Fuhlbrigge et al,2001; Paull et al,2005).

Debiti ekspirator maksimal në gjysmën e FVC e shprehur shpesh si FEF25-75 % pred. është një parametër gjerësisht i përdorur në praktikën klinike. Rrugët bronkiale të vogla dhe terminale kontribuojnë në rritjen e rezistencës bronkiale në astmë. Ky fakt mund të shpjegojë pse FEV1, i cili mendohet se përfaqëson rrugët me kalibër të madh të ajrit,

nuk ka korelacion të mirë me simptomat në astmë, ndërkohë që disa studime të fundit kanë gjetur një korelacion më të mirë të FEF25-75 % pred. me simptomat në astmë (Verini et al, 2001; Straub et al, 2004; Bahceciler et al, 2001; Brand et al, 2000; Wagner et al, 1996).

Megjithëse një parametër i përdorshëm, FEF25-75 % pred. nuk përdoret si tregues i gravitetit të astmës si pasojë e variabilitetit intrapersonal më të madh se FEV1 % pred. dhe FVC % pred. (Cochrane et al, 1977; Nickerson et al, 1980; ATS standardisation of spirometry, 1987).

Megjithëse nuk ka rekomandime nga ERS/ATS përse i përket dobisë së FEF25-75 % pred., ky parametër mund të ketë rëndësi klinike për diagnostikimin dhe menaxhimin e astmës tek fëmijët. FEF25-75 % pred. reflekton kalibrin e rrugëve të vogla të ajrit dhe është i reduktuar në fëmijët me astmë të cilët kanë anamnezë për wheezing (Weis et al, 1992).

I.VI Roli i pletizmografisë në identifikimin e obstruksionit dhe mbiajrimin (distensionit).

a) Çfarë përfaqëson sRaw? A është sRaw detektore e ndjeshme e obstruksionit? Korelacioni ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore: FEV1, FEF50, FEF25-75

Rezistenca e rrugëve të ajrit (Raw) është një parametër i mekanikës respiratore që vlerëson kushtet e rrjedhjes së ajrit në rrugët ajrore. Tek subjektet e shëndetshëm kontributi i rrugëve ajrore superiore dhe inferiore proximale është i madh, kjo e bën atë një parameter më të ndjeshëm se FEV1 për detektimin e obstruksionit të rrugëve extratorakale ose të rrugëve me kalibër të madh.

Matja e Raw ndryshe nga spirometria, nuk influencohet nga të dhënat antropometrike, nuk është effort-dependent, dhe nuk kërkon kooperim të pacientit. Ajo ka vlerë sidomos tek pacientët e moshës parashkollore dhe tek fëmijët që nuk kanë bashkëpunim të mirë. Studimet më të shumta lidhur me rezistencën janë tek fëmijët. Tek fëmijët sRaw ka korelacion të mirë me zvoglimin e FEF50, parameter ky i konsideruar më i ndjeshëm se FEV1, gjë e cila konfirmon jo vetëm interesin për këtë parametër në moshat pediatrike (vlerësimin e ndryshimeve të hershme në astmë) por edhe aftësinë e pletizmografisë për të vlerësuar sektorin e bronkeve me kalibër të mesëm (gjenerata e 4-12) (Mahut et al, 2009).

Ndjekja longitudinale e rezistencave tek fëmijët mund të tregojë një rritje progresive të tyre, pra një përkeqësim funksional sinjifikativ (Mahut et al, 2010). Rritja sinjifikative e sRaw në moshën 3 vjeç tek fëmijët me wheezing është prediktive për persistencën e simptomave (Lowe et al, 2005).

Obstruksioni bronkial është rezultati përfundimtar i shumë faktorëve që favorizojnë sëmundjen obstruktive. Njeri nga këto faktorë është rritja e Rezistencës së rrugëve ajrore (sRaw ose Rezistenca specifike). Vete sRaw rritet si pasojë e inflamacionit, rritja e sasisë së mukosit të sekretuar dhe bronkospazma

Matja e Rezistencës nuk përshkruhet nga rekomandimet ndërkombëtare të provave funksionale në fëmijë (Beydon et al, 2007). Kjo mungesë e interesit për sRaw mund të shpjegohet me opinionin se Rezistenca varet më së shumti nga rrugët me diametër të madh: hunda, goja, rrugët e sipërme përbëjnë 50% të sRaw, trakea dhe bronket përbëjnë 30% të sRaw, dhe kontributi i rrugëve të vogla të ajrit (psh. me të vogla se 2 mm), përfaqëson vetëm 20% të rezistencës totale (Macklem PT, 1998). Pavarësisht kësaj, sRaw është e përdorur gjerësisht nga mjekët pediater pneumolog në botë dhe

vendime të rëndësishme merren bazuar në rezultatet e saj (Mahut et al,2009). Në trake dhe bronke kryesore predominojnë debitet turbulente. Një obstrukcion në këto nivele mund të ekzagjerojë turbulencën, si pasojë sRaw mund të jetë më e ndjeshme së FEV1 ndaj rritjes së rezistencës së rrugëve qëndrore.

Baza fiziologjike e debiteve ekspiratore dhe rezistencës së rrugëve ajrore është e ndryshme, kështu që ato jo domosdoshmërisht japin të njëjtin informacion. Përveç kësaj, shumë pak dihet për korelacionin që ekziston ndërmjet këtyre dy metodave të matjes së funksionit respirator. Disa studime mbështesin faktin që fëmijët e moshës 5 vjec, me wheezing persistent paraqesin vlera të rritura të sRaw (Delacourt et al,2007). Këto të dhëna sugjerojnë që sRaw është një markues i ndjeshëm i ndryshimeve të funksionit pulmonar.

b) Rrugët e vogla të ajrit: konsiderata anatomike dhe diagnostike - parametrat pletizmografike.

Pulmonet janë një strukturë e degëzuar e ndarë në segmente: nga trakea (gjenerata 1) në alveola (gjenerata 23) (fig.). Rrugët e vogla të ajrit kanë diametër të brendshëm < 2mm (përfshihen gjeneratat nga 8-23), ndërsa rrugët e mëdha të ajrit kanë diametër të brendshëm >2mm (gjenerata 1-7). Pulmonet ndahen gjithashtu në zona konduktore (gjenerata 1-16) ku transportohet ajri, zonë tranzicioni në nivel të bronkiolës terminale, si dhe zonën acinare respiratore (gjenerata 17-23) ku bëhet shkëmbimi i gazit (Weibel ER, 1963).

Anatomopatologët prej kohësh kanë identifikuar se astma nuk është sëmundje që prek vetëm rrugët e mëdha të ajrit por prek edhe rrugët e vogla të ajrit (Huber et al, 1922; Hamid et al,2012), dhe tashmë dihet se rrugët e vogla të ajrit janë vendi kryesor i obstrukcionit fiziologjik në astmë (Yanai et al,1992).

Disfunksioni i rrugëve të vogla të ajrit është evident tashmë tek pacientët me astmë të rëndë (in't Veen et al,2000; Perez et al, 2013) por po shtohen të dhënat mbi përfshirjen e këtyre rrugëve edhe në format më të lehta të sëmundjes (Anderson et al,2012; Scichilone et al,2013).

Nga pikëpamja funksionale astma karakterizohet nga obstrukcioni bronkial variabël, reversibiliteti i këtij obstrukcioni si dhe hipereaktiviteti bronkial jo specifik. Mbiajrimi lidhet drejtpërdrejt me këto karakteristika funksionale të astmës. Megjithatë spirometria dhe PEF mbeten mjetet më të përdorshme për vlerësimin dhe ndjekjen e astmës, si dhe të vetmet të cituara nga rekomandimet internacionale (GINA, NAEPP). Kohët e fundit po përsosën teknikat funksionale për identifikimin e prekjes së rrugëve të vogla të ajrit. Nga pikëpamja e funksionit, inflamacioni i rrugëve të vogla çon në heterogjenitet të ventilimit periferik, mbyllje të parakohshme të rrugëve të ajrit dhe air-trapping. Që në vitet 1980 pletizmografia moderne e informatizuar lejon matjen e volumeve pulmonare.

- Mbiajrimi (Distensioni) pulmonar: mekanizmat në astmë.

Mbiajrimi shkaktohet nga rritja jo normale e volumeve pulmonare, zakonisht në kurriz të volumeve të mobilizueshme si Kapaciteti Inspirator dhe Kapaciteti Vital. Janë propozuar shumë parametra për mbiajrimin: rritja e FRC, RV/TLC, RV mbi $\geq 120\%$ e vlerës teorike.

Mekanizmat kryesore të mbiajrimin janë dy (Ferguson et al,2006). Mekanizmi i parë i dedikohet uljes së elasticitetit pulmonar, quhet ndryshe mbiajrimi statik. Ky parametër është shumë e vështirë të matet në rutinë. Mekanizmi i dytë ka të bëjë me kufizimin e debiteve ekspiratore, quhet ndryshe mbiajrimi dinamik. Kjo i korespondon moskthimit në gjendjen fillestare (FRC i vërtetë) në fund të ekspirimit. Një nga rrethanat madhore

që favorizojnë këtë mbiajrim është mbajtja e një aktiviteti post inspirator të muskujve inspirator duke frenuar kështu expirimin. Është i vërtetë fakti që kufizimi i debiteve në nivel distal është shkaktar i rëndësishëm i mbiajrimin në astmë (Pellegrino et al,1997).

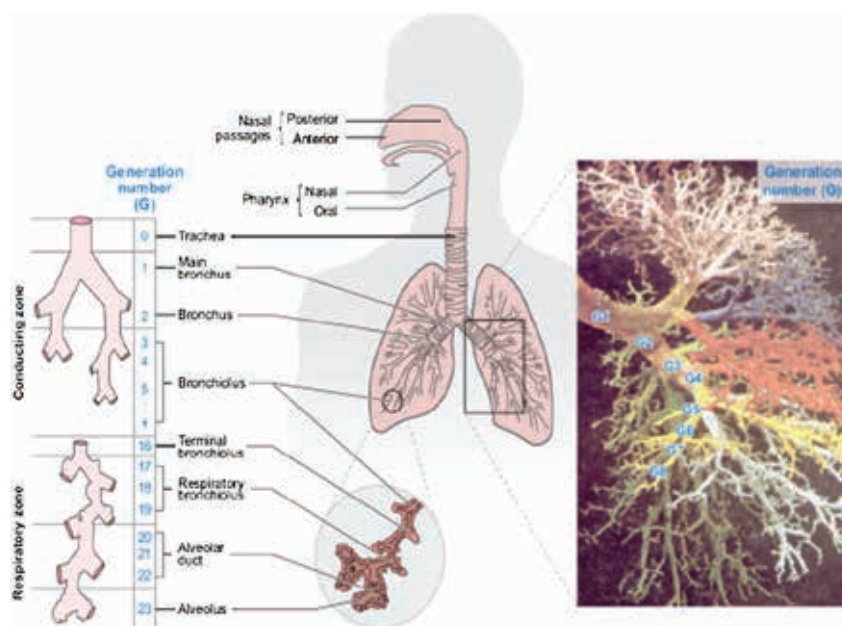


Fig. 12. Sistemi respirator

d) Korelacioni i RV (air-trapping) më FEV 1 (obstruksionin) dhe FVC (kapacitetin vital)

Në astmë përfshihen rrugët proksimale dhe distale, por aftësia e debiteve expiratore për të vlerësuar përfshirjet respektive mbetet e debatueshme. Klinikistët konsiderojnë që rrugët proximale kontribuojnë në matjet gjatë fazës së hershme të expirimit (FEV 1) ndërsa rrugët distale besohet që kontribuojnë në fund të expirimit. Në përputhje me këtë, FEF 25-75 vazhdon të përdoret si indeks i periferisë (Marseglia et al,2007; Cohen et al,2008). Përveç debiteve expiratore, në asthmë përshkruhen edhe anomali të volumeve pulmonare si mbiajrimi (dinamik ose statik) (Kraemer et al,1983), defekt restriktiv (rënie të TLC-matur me pletizmografi) (Miller et al,2007) dhe defekt pseudorestriktiv (ose sindrom i obstruksionit të rrugëve të vogla psh. rënie e FEV 1 me FEV1/FVC dhe TLC normal)(Stanescu D,1999; Stanescu D,2006; Stanescu et al,2004). Gjithë këto anomali duhet të na shtojnë në të masim volumet pulmonare, të cilat megjithatë, akoma nuk janë të rekomanduara në guideline-t e astmës. Pavarësisht kësaj, pyetja është: a meriton të bëhet një kërkim sistematik i anomalive të volumeve pulmonare në qoftë se Spirometria mund të parashikojë ekzistencën e tyre nëpërmjet detektimit të obstruksionit.

e) Korelacioni ndërmjet RV/TLC (airtrapping) dhe FEF 25-75 % pred.

Kontributi i rrugëve të vogla të ajrit në fizipatologjinë e astmës sugjeron mos neglizhimin e saj në monitorimin e astmës (Tulic et al, 2001). Astma është një sëmundje inflamatore kronike e rrugëve të ajrit përfshirë këtu edhe ato me periferiket. Anomali të rrugëve të vogla mund të identifikohen në shkallë të ndryshme të gravitetit të astmës: nga format e lehta tek ato të rënda të sëmundjes (Scichilone et al, 2013).

Meqenëse rritja e RV dhe RV/TLC përfaqëson mbiajrimin dhe air trapping, këto parametra janë propozuar si detektorë të hershëm të prekjes së rrugëve periferike

(Halbert et al,2006; Timmins et al,2012). Ky alterim është vënë re edhe në pacientët asimptomatike me astmë (Halbert et al,2006; Timmins et al,2012). Po ashtu, ka studime për raportin mes RV dhe gravitetit të astmës. Matja e RV është një test që realizohet lehtë, ka ripërsëritshmëri të mirë dhe variabilitet të ulët intrapersonal. FEF 25-75 është një nga testet më të përdorura për të vlerësuar obstrukcionin periferik (Pellegrino et al,2005). Përdorimi i tij në praktikën klinike është i limituar si pasojë e variabilitetit fiziologjik dhe mospërputhjes së matjeve (Sorkness et al,2008). Përdorimi i tij si parashikues i obstrukcionit periferik është në pikëpyetje pas të dhënave nga Severe Asthma Research Program of the National Heart, Lung and Blood Institute, i cili tregoi një mungesë korelacioni ndërmjet FEF 25-75 dhe indekseve të tjera të air-trapping (Sorkness et al,2008).

I.VII Roli i reversibilitetit në identifikimin e labilitetit bronkial

a) Reversibiliteti imediat: Parametrat spirometrike (FEV1, FVC, FEF25-75, PEF) dhe reversibiliteti.

Astma karakterizohet nga inflamacioni i rrugëve respiratore, hipereaktiviteti bronkial ndaj stimujve të ndryshëm dhe obstrukcionin bronkial i cili është së paku pjesërisht reversibel ndaj bronkodilatatorëve inhalatore (Masoli et al, 2004).

Meqenëse prezantimi klinik i astmës përfaqëson disa procese fizpatologjike, qasjet e fundit theksojnë rëndësinë e karakterizimit të fenotipeve të astmës (Wenzel et al,2006; Covar et al,2004; Kumar et al,2006; Tantisira et al,2006; Sharma et al,2008; Hadar et al,2008).

Nga këndvështrimi funksional respirator Përgjigja ndaj Bronkodilatatorit (BDR), si një përgjigje fiziologjike, përfaqëson labilitetin bronkial, i cili është një tipar shumë i rëndësishëm i astmës (EPR3, 2007). Si i tillë, rekomandohet nga guidelinat ndërkombëtare si ndihmës në konfirmimin e diagnozës së astmës (Gina, 2015; BTS/Sign, 2014; EPR3, 2007).

Përgjigja ndaj inhalimit të beta2 agonistëve adrenergjike është e ndryshme në pacientët me astmë (Abramson et al, 2003), kjo përbën një fenotip të rëndësishëm të astmës. Në praktikën klinike përgjigja pozitive ndaj bronkodilatatorit nënkupton prezencën e labilitetit bronkial, e dhënë kjo shumë e rëndësishme për objektivizimin e astmës në kushte bazale si dhe nëntrajtimin e sëmundjes në rastet që janë nën efektin e mjekimit profilaktik.

Teknika e propozuar nga Pellegrino et al, 2005 realizohet duke instruktuar pacientët të realizojnë frymëshkëmbim tidal të mjaftueshëm për “lëvizjen” e valvules së volumatikut. Gjatë ekspirimit normal, shtypet MDI dhe fëmija bën rreth 10 frymëmarrje tidale. Fëmijët më të rritur, instruktohen që të ekspirojnë deri në “zbrazje” (RV) pastaj të marrin frymë thellë dhe ta mbajnë frymën për 10 sekonda, gjatë frymëmarrjes së thellë mjeku aktivizon MDI. Pas kësaj, 30 sek. pushim dhe përsëritje të së njëjtës procedurë për tre herë të tjera.

BDR zakonisht vlerësohet nëpërmjet ndryshimit të FEV 1, ky parameter konsiderohet më i përshtatshmi për shkak të ripërsëritshmërisë së mirë të tij (Quanjer et al, 1993). Në rastet kur BDR interpretohet nëpërmjet ndryshimit të debitëve të rrugëve të mesme e të vogla si FEF 25-75, duhet të merret në konsideratë fakti që volumi pulmonar mund të ndryshojë gjatë ekzaminimit. Një shift i tillë i volumit e bën fiziologjikisht të diskutueshëm krahasimin ndërmjet matjeve pre dhe post për FEF 25-75.

BDR tek fëmijët rekomandohet të shprehet në % of predicted, njëlloj si tek adultet

(Waalkens et al, 1993). BDR konsiderohet sinjifikativ nëse ndryshimi i FEV1 është $\geq 12\%$ pred. dhe ≥ 200 ml nga FEV1 bazal (Pellegrino et al, 2005). Ky kriter, i konfirmuar nga një studim i madh internacional (Tan et al, 2012) i dedikohet kryesisht popullatës së adulteve (Lorber et al, 1978).

Në ditët e sotme nuk ka një konsensus të qartë mbi çfarë konsiderohet reversibilitet në pacientët me astmë (Pellegrino et al, 2005). Për më tepër, ka shumë pak të dhëna mbi BDR tek fëmijët. Vlefshmëria e kufirit 12% (cut off) është e diskutueshme për popullatën pediatrike (Galant et al, 2007; Sharma et al, 2008; Tse et al, 2013). BDR tenton të rritet me rënien e FEV 1 bazal (Weir et al, 1991). Për shkak se shumica e fëmijëve me astmë kanë FEV 1 bazal normal, rritje e FEV 1 pas administrimit të bronkodilatatorit është e kufizuar. Dundas et al. sugjeroi se rritja e FEV1 $\geq 9\%$ është optimal për identifikimin e wheezing-ut në fëmijë (Dundas et al, 2005). Po ashtu, Sharma et al. në një studim të CAMP (Children's Asthma Management Program) ku morën pjesë mbi 1000 fëmijë me astmë, raporton vlerë mediane të BDR = 9.2% (Sharma et al, 2008). Në të njëjtën linjë, Galant et al. rekomandojnë përdorimin e e BDR 9% tek fëmijët, për shkak të specificitetit dhe sensitivitetit më të mirë (Galant et al, 2007). Megjithëse përmirësimi i FEV 1 pas BD $< 8\%$ konsiderohet brenda variabilitetit natyral të matjes (Guyatt et al, 1988; Brand et al, 1992), përmirësimi mbi cut off 8% mundet të konsiderohet një përgjigje klinikisht domethënëse (Pellegrino et al, 2005).

Mbështetur në konceptin që astma ka një bazë inflamatore të fortë, përpjekjet e fundit kanë qënë në drejtim të identifikimit të fenotipit inflamator. Studimet kanë vënë në dukje një fakt shumë të rëndësishëm: BDR korelon me markuesit e inflamacionit eozinofilik si NO (Covar et al, 2003; Puckett et al, 2010; Strunk et al, 2003), me eozinofilet në sekrecionet bronkiale (Faul et al, 2002) dhe në sputum (Covar et al 2004), me atopine (Sharma et al, 2008) dhe hiperreaktivitetin bronkial (Tantisira et al, 2008).

Tantisira et al. tregoi se përgjigja pozitive ndaj bronkodilatatorit është tregues i funksionit më të mirë pulmonar në fëmijët me astmë (Tantisira et al, 2006). Kjo gjë flet për mungesën e rimodelimit të rëndësishëm bronkial. BDR është një parashikues i mirë i përgjigjes ndaj kortikosteroidëve inhalator (Tantisira et al, 2006, Szeffler et al, 2002), dhe prognozës afatgjatë (Sharma et al, 2008; Tantisira et al, 2006). Në këto kushte BDR merr vlerë jo vetëm në diagnostikimin fillestar të pacientëve me astmë por edhe në monitorimin afatgjatë të tyre (Goleva et al, 2007; Jones RS, 1966; Stanley et al, 2011).

b) Përdorimi i sRaw për vlerësimin e përgjigjes ndaj bronkodilatatorit.

Përgjigja ndaj bronkodilatatorit BDR është një ekzaminim rutinë gjatë matjes së funksionit pulmonar. Fëmijët e vegjël mund të kenë të vështirë realizimin e manovrës ekspiratore të sforcuar. Ndërsa matja pletizmografike e rezistences (sRaw=Raw x volumin e gazit torakal) është lehtësisht e matshme. sRaw përdoret me shumë sukses për vlerësimin e reversibilitetit tek fëmijët e vegjël (Bisgaard et al, 2005; Zapletal et al, 1987). Tek fëmijët më të rritur spirometria është teknika e preferuar, por variabiliteti është më i madh se tek adultet, veçanërisht tek fëmijët nën 10 vjeç (Stanojevic et al, 2009), prandaj matja e sRaw në fëmijët e moshës shkollore mund të jetë e dobishme. Rekomandimet internacionale specifikojnë vlerat e cut off për reversibilitetin e spirometrisë tek fëmijët (Miller et al, 2005), ndërsa marrëdhënia ndërmjet sRaw dhe FEV1 në fëmijët e moshës shkollore është pak e njohur (Mahut et al, 2009). Kjo është veçanërisht e vërtetë për marrëdhënien ndërmjet ndryshimeve të sRaw dhe FEV1 pas bronkodilatacionit, pasi të dy parametrat konsiderohen parametra tregues të obstruksionit të rrugëve të ajrit. Rënia e FEV1 pas BD lidhet edhe me obstruksionin dhe/ose mbylljen e rrugëve ajrore (rezulton në zvoglim të FVC) (Sorkness et al, 2008), ndërsa sRaw lidhet kryesisht me

kalibrin e rrugëve të ajrit. Ne studiuam sensitivitetin dhe specificitetin e vlerës së cut off te sRaw e cila parashikon reversibilitetin e FEV1.

c) **Reversibiliteti i vonuar (Variabiliteti)**

Asthma është një sëmundje inflamatore kronike e rrugëve të ajrit, muri i rrugëve të ajrit infiltrohet nga qeliza inflamatore të ndryshme si limfocitet T tipi T helper 2 (Th), eozinofilet, makrofaget/monocite dhe mastocite. Ky inflamacion kronik shoqërohet me hiper-reaktivitet bronkial i cili çon në episode rekurente të wheezing-ut, vështirësi në frymëmarrje, kollë, të cilat shoqërohen me obstrukcion difuz por variabël, që është shpesh reversible ose spontanisht ose pas trajtimit (NHLBI, 2002). Deri në fund të viteve 1980, trajtimin kryesor të astmës e përbënin BD oral dhe inhalatore. Përdorimi i tyre synonte lehtësimin e simptomave dhe në ato vite terapia parandaluese nuk kishte vëmendje të veçantë. Përdorimi i CSI kishte rol sekondar, rekomandohej të përdorej vetëm kur simptomat ishin të padominueshme dhe përdorimi i CS ishte i paevitueshëm (Cockcroft DW, 2009). Njohuritë mbi astmën, e cila pavarësisht gravitetit, karakterizohet nga inflamacioni difuz i rrugëve të ajrit (Laitinen et al, 1993) ka bërë të domosdoshme përdorimin e CSI si terapi profilaktike dhe CS sistemike për trajtimin e krizave të astmës.

- Efektet e CSI tek inflamacioni në astmë.

Disa studime anatomopatologjike tek pacientët me astmë kanë konfirmuar që CSI reduktojnë numrin dhe aktivizimin e qelizave inflamatore në rrugët e ajrit (Laitinen et al, 1992; Djukanovic et al, 1992; Jeffery et al, 1992). Rezultate të ngjashme janë raportuar edhe nga lavazhi bronkoalveolar (BAL) tek pacientët me astmë pas përdorimit të ICS, reduktim edhe i numrit të eozinofileve dhe koncentrimin të proteinës kationike eozinofile, kjo e fundit markuese e degranulimit eozinofilik (Duddridge et al, 1993), dhe aktivizim i limfociteve T CD4+ (Wilson et al, 1994). Tre muaj pas përdorimit të CSI vihet re rigjenerim i epitelit të dëmtuar dhe raportit qeliza me cilie/qeliza goblet (Laitinen et al, 1992). Po ashtu ka të dhëna për ulje të trashësisë së membranës bazale pas trajtimit me CSI (Jeffery et al, 1992). Efekti antiinflamator i CSI është konfirmuar edhe në studime jo invasive të sputumit të induktuar dhe oksidit nitric të expiruar (NO). Në një studim të fundit, 6 muaj pas trajtimit me BUD tek fëmijët me astmë persistente të lehtë u vu re një pakësim i ndjeshëm i simptomave respiratore dhe eozinofileve në sputum, po ashtu edhe përmirësim i funksionit respirator, ndërkohë që nuk u vu re përmirësim tek fëmijët që përdoren cromoglikat natriumi, gje e cila konfirmon rolin fundamental të CSI në astmë (Ryttila et al, 2004).

- Efektet e CSI tek hiper-reaktiviteti bronkial.

Hipereaktiviteti bronkial potencohet nga acarimi i procesit inflamator (Riccardolo et al, 2001), kjo gjë sugjeron se vete inflamacioni modulon hipereaktivitetin bronkial. Trajtimi afatgjatë me CSI, nëpërmjet frenimit të inflamacionit bronkial, redukton HRB direkt dhe indirekt. Kështu, CSI mund të reduktojë procesin inflamator i cili influencon HRB, por nuk mund të ndikojë në anomalinë e predispozitës biokimike për kontraktimin e muskulaturës së lëmuar, një tipar madhor kjo në HRB. Më e rëndësishme është fakti që CSI redukton jo vetëm sensitivitetin e bronkeve ndaj spazmogjeneve por ato kryesisht kufizojnë përgjigjen maksimale obstruktive ndaj stimujve (Bel et al, 1991).

- Efikasiteti klinik i CSI në astmë.

CSI janë preparate shumë efektive për të kontrolluar simptomat tek astmatikët e të gjitha grupmoshave dhe me gravitet të ndryshëm të sëmundjes. Efekti klinik i CSI vlerësohet më së miri nga prova terapeutike dozë-përgjigjë (Riccardolo et al, 2007).

Një kufizim në interpretimin e reversibilitetit të vonuar është mungesa e konsensusit mbi çfarë konsiderohet përgjigje ndaj trajtimit (variabilitet). Heterogjeniteti dhe variabiliteti i astmës e bëjnë të vështirë arritjen e konsensusit mbi këtë çështje. A duhet që përgjigja ndaj terapisë të vlerësohet duke u mbështetur vetëm mbi parametrat objektiv të funksionit pulmonar, vetëm mbi raportimin e simptomave subjektive, apo duhen përfshirë të dyja? A është përgjigja ndaj terapisë klinikisht po aq edhe statistikisht sinjifikante, dhe a ka ndikuar mënyra e përzgjedhjes së pacientëve (primary outcome) si dhe numri i pacientëve në studim në influencimin e rezultateve? Këto çështje mbeten të hapura për tu zgjidhur nga specialistët dhe kërkuesit shkencor (Stempel et al, 2005). Pa dyshim që përgjigja ndaj terapisë duhet të bazohet në disa indikatore: por siç përshkruhet edhe nga Zhang et al. shumë nga këto indikatore nuk korelojnë me njeri-tjetrin (Zhang et al, 2002).

KAPITULLI 1 : STUDIMI

1.1 Pyetjet kërkimore, qëllimi, objektivat

1.1.1 Pyetjet kërkimore

1. A na ndihmon spirometria në detektimin e fenotipit funksional obstruksionit?
2. A është testi i reversibilitetit i ndjeshëm në evidentimin e disfunkcionit bronkial (fenotipit reversibilitetit)?
3. A ndihmon pletizmografia në identifikimin e ndryshimeve të hershme në astmë (fenotipit obstruksion dhe fenotipit mbiajrim)?

1.1.2 Qëllimi

- Qëllimi i kësaj teze është të vlerësojë rolin e provave funksionale respiratore në identifikimin e fenotipeve funksionale tek fëmijët me astmë.

1.1.3 Objektivat:

1. Të vlerësohet roli i spirometrisë bazale në fëmijët me astmë.
 - Parametrat spirometrike FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ në detektimin e obstruksionit.
 - Korelacioni i parametrave spirometrike FVC, FEV₁, FEV₁/FVC me gravitetin.
 - Korelacioni i parametrave spirometrike FVC, FEV₁, FEV₁/FVC me moshën.
 - Korelacioni i parametrave spirometrike FVC, FEV₁, FEV₁/FVC me seksin.
 - Fenotipet fiziologjike spirometrike.
2. Të vlerësohet roli i pletizmografisë në detektimin e obstruksionit dhe distensionit.
 - sRaw në detektimin e obstruksionit
 - Korelacioni sRaw me debitet expiratore FEV₁, FEF₅₀, FEF₂₅₋₇₅
 - Parametrat pletizmografike FRC, RV, RV/TLC, FRC/TLC, TLC në detektimin e distensionit (air-trapping dhe mbiajrimin)
 - Korelacioni RV, RV/TLC (air-trapping) me debitet expiratore FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅
 - Korelacioni RV, RV/TLC (air-trapping) me gravitetin
 - Korelacioni RV, RV/TLC (air-trapping) me moshën
3. Të vlerësohet roli i reversibilitetit imediat (pas BD) dhe reversibilitetit të vonuar (pas profilaksisë) në astmë
 - Parametrat spirometrike FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF në detektimin e reversibilitetit pas BD
 - Korelacioni i FEV₁ bazal me reversibilitetin e FEV₁ pas BD
 - Korelacioni i reversibilitetit me moshën, seksin, gravitetin, atopinë
 - Roli i FEV₁ në vlerësimin e shanseve për të patur reversibilitet tek

- pacientët me astmë
 - Roli i sRaw për vlerësimin e përgjigjes ndaj BD
 - Parametrat FEV 1, sRaw dhe RV në detektimin e reversibilitetit të vonuar
4. Të identifikohet fenotipi funksional me i ndjeshëm në astmë

1.1.4 Hipoteza:

1. Nëse shumica e fëmijëve me astmë kanë spirometri normale, matja e Reversibilitetit, sRaw dhe Volumeve pulmonare kontribuon me të dhëna komplementare mbi funksionin pulmonar.
2. Nëse air-trapping është fenotipi funksional më i shpeshtë, parametrat spirometrike nuk mund të parashikojnë prezencën e tij.

1.2 Struktura e tezës, subjektet, pajisjet dhe metoda

1.1.1 Kriteret e përfshirjes në studim

- Pacientë të diagnostikuar me astmë sipas kriterëve të mëposhtme (BTS)
Prezenca e më shumë se një nga simptomat përbri: kollë, wheezing, vështirësi në frymëmarrje, shtrëngim gjoksi; veçanërisht nqs këto janë:
 - Të shpeshta dhe të përsëritura
 - Keqësohen natën dhe në mëngjes herët
 - Keqësohen pas ekspozimit në ajër të ftohtë, lagështirë, pas të qarave apo sforcimit fizik
 - Nuk shoqërohen gjithmonë me infeksione virale
 - Nuk paraqesin të dhëna klinike që sugjerojnë diagnoza alternative (tab.1.1)
- Janë klinikisht stabël në 4 javët e fundit, pa shenja të infeksioneve virale.
- Janë asimptomatike gjatë vizitës: klinikisht të qetë dhe pa ndryshime auskultatore.
- Mosha 5-18 vjec, fëmijë që bashkëpunojnë në realizimin e spirometrisë
- U sqaruan pacientët për mos përdorimin e SABA 6 orët e fundit si dhe LABA 12 orët e fundit para ekzaminimit

Tab1.1: Të dhëna klinike që sugjerojnë diagnoza alternative.

Prematurancë
Probleme pulmonare që në periudhën perinatale
Anamnezë infeksionesh të përsëritura
Kollë e njomë persistente
Pathologji neuromuskulare
Patologji kardiake
Stridor inspirator
Probleme të zërit
Të vjella abondante

1.1.2 Kriteret e përjashtimit nga studimi

- Pacientë të cilët kanë patur krizë të astmës gjatë muajit të fundit. Krizë (ekzacerbim) konsiderohet një ose më shumë nga fenomenet e mëposhtme:
 - shtrim në spital
 - prednizon parenteral për astmë
 - vizitë jashtë planifikimi në urgjencë ose tek specialisti
- Përjashtohen rastet që kanë përdorur SABA 6 orët e fundit, LABA 12 orët e fundit.

1.2 Pajisjet

Pajisjet e përdorura në këtë studim plotësojnë kriteret e përcaktuara nga ERS/ATS (Wanger et al,2005; Miller et al,2005). U përdoren pajisjet si më poshtë:

- sRaw dhe Volumet pulmonare: u përdor pletizmograf whole-body me volum constant: Masterscreen Body 4.3; Erich Jaeger GmbH, Würzburg, Germany
- Spirometria: u përdor spirometër me bazë pneumotakografi Erich Jaeger GmbH. V.O. Ekzaminimi i funksionit pulmonar u realizua pranë laboratorit të provave funksionale "Aerolife". Provat funksionale respiratore janë realizuar nga i njëjti mjek me eksperiencë.

1.3 Materiali dhe Metoda: protokoli i vlerësimit të pacientit

Në studim janë marrë 93 pacientë, të moshës 5-18 vjec, të paraqitur pranë Shërbimit të Pneumoalergologjise Pediatrike QSUT, gjatë periudhës 2010-2015. Të gjithë rastet e përfshira në studim janë me diagnozë klinike: Astmë bronkiale (93 pacientë).

Për të gjithë pacientët u bë bilanci alergologjik nëpërmjet IgEtotale dhe/ose IgEspecifike dhe/ose SPT. U përjashtua prezenca e diagnozave alternative mbështetur në të dhënat anamnesticke dhe/ose ekzaminime specifike sipas rastit të dyshuar.

Pacientët u klasifikuan sipas gravitetit të astmës:

1. Pacientët e diagnostikuar për herë të parë me diagnozë klinike astmë nga specialisti në QSUT (pa mjekim mbajtës) u klasifikuan sipas gravitetit të astmës duke u bazuar tek Gina, 2008 dhe NIHNLBI, 2002 (tab.1.2).

Tab.1.2 : Kriteret për klasifikimin e gravitetit të astmës.

Graviteti	Simptoma ditën	Simptoma natën	Simptoma në effort
Intermitente	≤ 2 ditë/javë	≤ 2 netë/muaj	≤2 herë/muaj
Persistente e lehtë	3-6 ditë/javë	3-4 netë/muaj	3-4 herë/muaj
Persistente e moderuar	Çdo ditë	5-9 netë/muaj	5-9 herë/muaj
Persistente e rënde	Vazhdimisht	≥10 netë/muaj	≥10 herë/muaj

2. Pacientët të dyshuar më parë për astmë nga mjeku i familjes (me mjekim mbajtës gjatë vizitës së parë), dhe të konfirmuar me diagnozë klinike astmë nga specialisti në QSUT, u klasifikuan sipas gravitetit të astmës duke u bazuar në medikamentet e përdorura për kontrollin e astmës sipas Gina, 2015. Për CSI doza ditore në microgram u klasifikua si e ulët, mesatare dhe e lartë (mbështetur tek Gina, 2015). Pacientët pa profilaksi por vetëm me Salbutamol sipas nevojës u klasifikuan si

astmë intermitente. Pacientët që merrnin CSI dozë e ulët ose antileukotriene u klasifikuan si astmë persistente e lehtë. Pacientët që merrnin CSI dozë e ulët/LABA, CSI dozë e ulët/antileukotriene, ose CSI dozë e mesme/e lartë u klasifikuan si persistente e moderuar.

- Tek të gjithë pacientët u realizuan matjet me Spirometri dhe Pletizmografi.

➤ Matja pletizmografike e sRaw dhe volumeve pulmonare

Matja pletizmografike e Rezistencës specifike (sRaw) dhe Volumeve pulmonare u realizua sipas një protokollit të bazuar në rekomandimet e ATS/ERS 2005. Vlerat e referencës u bazuan tek sistemi i të dhënave të referencës sipas Zapletal (Zapletal et al, 1977). Parametrat u shprehën në % e vlerës së parashikuar (%predicted) (tab.1.3).

Tab.1.3. Klasifikimi i volumeve pulmonare dhe sRaw sipas cut-off.

	normal	obstruksion	restriksion
sRaw	< 145 % pred.	≥ 145%pred.	
FRC	≤ 120	>120	
TLC	80-125	>125	< 80
RV	≤ 140	>140	
RV/TLC	≤ 120	>120	
FRC/TLC	≤ 120	>120	

➤ Matja spirometrike e debiteve ekspiratore

U realizuan tre matje teknikisht të pranueshme. Kriteret e përfundimit të testit u konsideruan ato të përcaktuara nga ATS/ERS taskforce (Miller et al, 2005). Vlerat e referencës u bazuan në të dhënat e botuara nga Zapletal (Zapletal et al, 1977). Parametrat u shprehën në % e vlerës së parashikuar (% predicted) (tab.1.4)

Tab.1.4. Klasifikimi i debiteve ekspiratore sipas cut-off

	normal	obstruksion
FVC	≥ 80% pred.	< 80%pred.
FEV1	≥ 80	< 80
FEV1/FVC	≥ 90	< 90
FEF25-75	≥ 70	< 70
FEF75	≥ 70	< 70
FEF50	≥ 70	< 70
FEF25	≥ 70	< 70

- Në 74 prej tyre u krye testi i Reversibilitetit pas Bronkodilatatorit (19 pacientë nuk bashkëpunuan për realizimin e BDR). Për vlerësimin e Reversibilitetit pas Bronkodilatatorit pacientët u klasifikuan në dy grupe: me dhe pa profilaksi.

➤ Reversibiliteti pas bronkodilatatorit

Për vlerësimin e reversibilitetit u bë matja spirometrike dhe e Rezistencës para dhe pas 15 min pas bronkodilatatorit. Pas matjes së funksionit pulmonar bazal u administrua bronkodilatatori me veprim shkurtër (Salbutamol) sipas protokollit të ERS (Pellegrino et al, 2005). Doza totale 400 μ gr (4x100 μ gr spray) i tipit MDI (metered dose inhaler), me ndihmën e volumatikut.

Reversibiliteti u llogarit sipas formulës më poshtë:

$$\text{BDR} = \frac{\text{post FEV1} - \text{pre FEV1}}{\text{pre FEV1}} \times 100\%$$

U konsiderua reversibilitet pozitiv nëse $\Delta\text{FEV1} > 9\%$ (Dundas et al, 2005; Galant et al, 2007, Sharma et al, 2008). Konsideruam reversibilitet pozitiv tek fëmijët BDR $> 9\%$, mbështetur tek studimet më të fundit të rëndësishme për popullatën pediatrike (Galant et al, 2007; Sharma et al, 2008).

Si dhe u konsiderua reversibilitet pozitiv nëse: $\Delta\text{FVC} > 9\%$; $\Delta\text{PEF} > 15\%$, $\Delta\text{FEF}_{25-75} > 30\%$.

- Në 29 pacientë me astmë persistente u përsërit Spirometria dhe Pletizmografia pas një mjekimi profilaktik 3 mujor.

Vlerësues i përgjigjes ndaj terapise u konsiderua përmirësimi i parametrave të funksionit pulmonar si FEV1 (Szeffler et al, 2005) dhe s Raw. Duke iu referuar The CAMP, 2000, për vlerësimin e variabilitetit ne zgjodhëm si cut off për ΔFEV1 pas profilaksise: medianen e FEV1 pas BD te pacientëve në studim. Me të njëjtën metodë përcaktuam dhe cut off e $\Delta s\text{Raw}$.

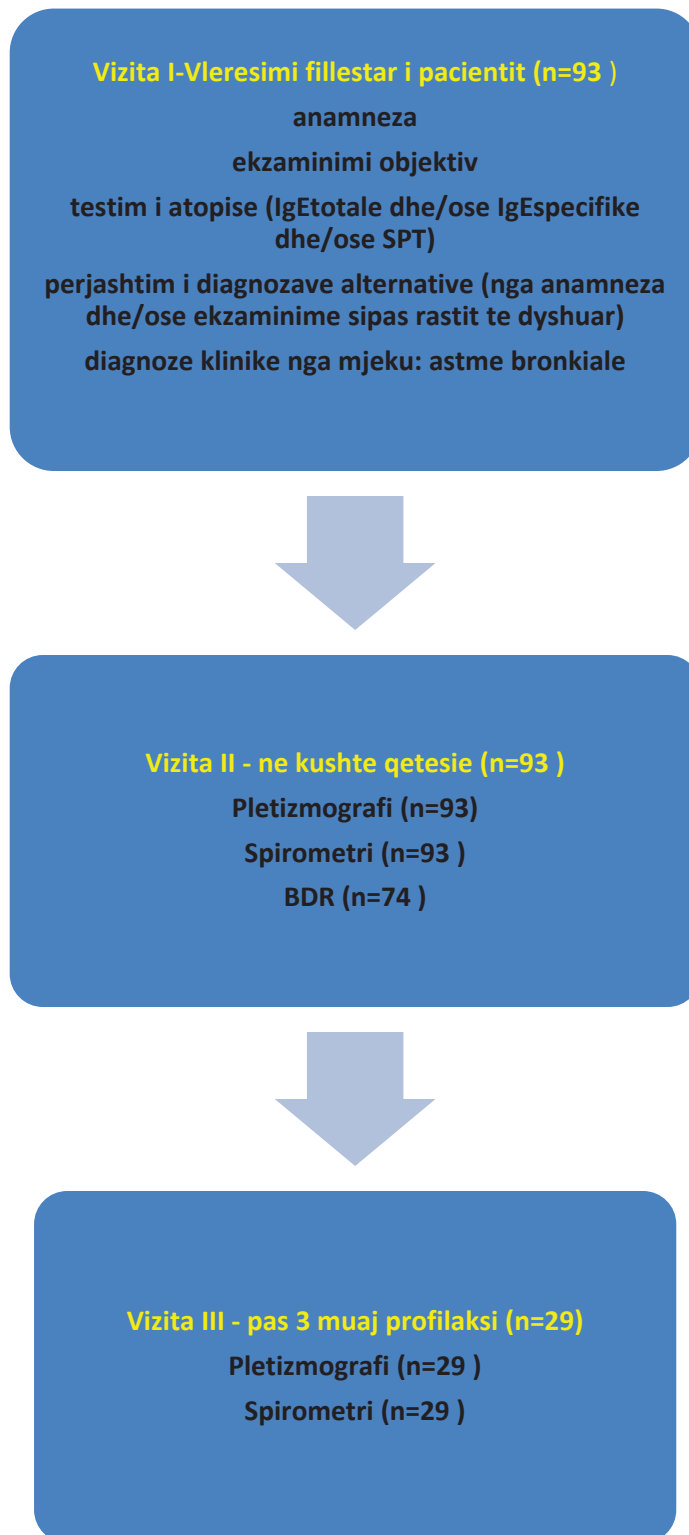


Fig.13: Protokoli i ndjekjes së pacientit.

1.4 Analiza statistikore

Studimi është i tipit prospektiv, observativ, longitudinal.

Variablat e studjuar janë të dhënat e përgjithshme të pacientëve, gjetjet e faktorëve të riskut, parametrat spirometrikë dhe pletizmografikë, përgjigja ndaj BD si dhe përgjigja ndaj mjekimit.

Paraqitja e të dhënave të përgjithshme është treguar në formë frekuencash dhe përqindjesh dhe kur ishte e mundur në mesatare dhe deviacion standard. Shpërndarja e rezultateve në tabela frekuencash dhe paraqitje grafike ka qenë hapi i parë në mbështetjen e hipotezës së studimit. Lidhjet korrelative ndërmjet parametrave të matur me njëri tjetrin dhe karakteristikat individuale, të kombinuara në kohë kanë shfrytëzuar sipas rastit teknikat e regresionit sipas Pearson dhe Spearman. Vlerësimi i sinjifikancës së ndryshimeve të vlerave të obstrukcionit ndërmjet matjeve është vlerësuar nga ana statistikore nëpërmjet testeve të χ^2 dhe Testit Egzakt të Fisherit. Në vazhdim parametrat spirometrikë dhe pletizmografikë janë vlerësuar në raport me gravitetin e astmës dhe është përdorur testi i Kruskal-Wallis.

Vlerësimi i sensitivitetit dhe specificitetit të ‘cut-off’ për ‘air trapping’ sipas matjeve të FEV1, FVC, FEF-50 dhe sRaw është bazuar në teknikën e kurbave të ROC (receiver-operator characteristic curves). Nëpërmjet teknikës së Regresionit Logjistik janë treguar OR për të vlerësuar ndikimin e moshës, gjinisë, gjatësisë, FEV1 dhe IgE në gjasat e të sëmurëve me astëm për të pasur reversibilitet të FEV1 pas përdorimit të BD. Gjithashtu e njëjta teknikë është përdorur për të treguar nëse variablat FEV1, Δ FEV1 pas BD dhe Δ FEV1 pas profilaksise, parashikojnë në mënyrë sinjifikante nëse ka apo jo air-trapping (RV).

Metoda vizive e “Multidimensional Scaling” është përdorur për të treguar strukturën e të dhënave në mënyrë grafike nëpërmjet pikave në format dy-dimensional. Kjo është një teknikë statistikore multivariate ku baza e të dhënave reduktohet në grupe të thjeshta për vizualizim. Rastet janë transformuar në pika të caktuara hapësinore. Largësia ndërmjet pikave tregon ndryshimet, ndërsa afërsia tregon ngjashmëritë. Vlera e përfundimeve të paraqitura sipas kësaj teknike është bazuar në vlerën e stress testit <0.1 si tregues shumë i mirë i korrespondences ndërmjet të dhënave të paraqitura.

Vlerat e $p < 0.05$ të ndeshura gjatë studimit janë konsideruar sinjifikante nga ana statistikore. Për përpunimin dhe paraqitjen e rezultateve janë përdorur programet IBM SPSS 20 dhe Excel 2013.

Analiza dhe përpunimi i të dhënave është realizuar pranë Shërbimit të Statistikës, QSUT.

KAPITULLI 2: REZULTATET

Në studim u përfshinë 93 pacientë. Moshë mesatare e pacientëve në studim ishte 8.6 ± 3.1 vjeç (range 5-17 vjeç). 62 meshkuj (66.7%) dhe 31 femra (33.3%).

Në grafikun e mëposhtëm është paraqitur shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshave (fig.14), predominojnë fëmijët e grupmoshës 6 vjeç.

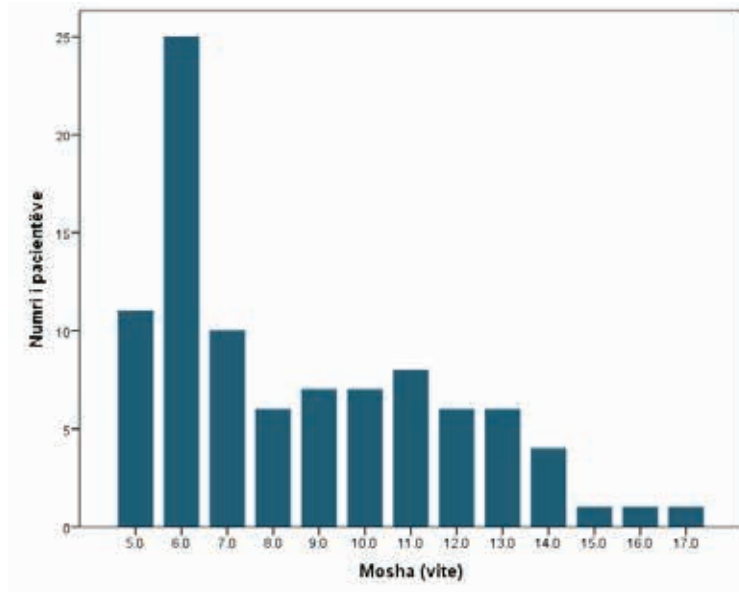


Fig.14. Shpërndarja e pacientëve sipas grupmoshave.

Pesha mesatare ishte 33.6 ± 14.3 kg, gjatësi mesatare 135.3 ± 18.8 cm. Moshë mesatare e fillimit të prezantimit të simptomave 3.4 ± 2.5 vite.

Karakteristikat demografike, antropometrike dhe klinike të pacientëve janë paraqitur në tab.2.1.

Tab.2.1: Karakteristikat demografike, antropometrike dhe klinike të pacienteve.

Gjithë pacientët	
Nr. Pacientëve	93
Seksi M/F	62/31
Moshë (vite),range	$8.6 \pm 3.1(5-17)$
Gjatësia (cm)	135.5 ± 18.8
Pesha (kg)	33.6 ± 14.3
Moshë e shfaqjes së simptomave të para (vite)	3.4 ± 2.5
Dermatit atopik	37/93
Rinit alergjik	67/93
Anamneze familjare për astmë	41/93
Ekspozim ndaj duhanit	22/93

Ekspozim ndaj lagështirës	28/93
Ekspozim ndaj kafshëve	29/93
Skin prick test	
Nuk u realizua, nr (%)	30 (32.3)
Negative, nr(%)	12 (12.9)
Një prick pozitiv, nr(%)	50 ()
Më shumë se një , nr (%)	41/50 (45.1%)
IgE specifike inhalatore	
Nuk u realizua, nr (%)	30 (32.3%)
Negative, nr (%)	10 (15.9%)
Një IgE sp. pozitive, nr (%)	53 (84.1%)
Më shumë se një, nr (%)	47 (74.6%)
Astmë intermitente	14/93 (15.1%)
Astmë persistente e lehtë	54 (58.1%)
Astmë persistente e moderuar	25 (26.9%)
Astmë persistente e rëndë	0 (0.0)
Sëmundje shoqëruese	43/93
Rinit alergjik	32/93 (34.4%)
Rinokonjuktivit alergjik	4/93 (4.3%)
Rinosinusit alergjik	3/93 (3.2%)
Trajtimi	
SABA sipas nevojës	13 (14%)
ICS, nr (mesatare ± DS, µg/dite)	80/93 (312.3±130.1)
Antileukotriene, nr (%)	12 (12.9%)
LABA, nr (%)	18 (19.4%)
Antihistaminike, nr (%)	15 (16.1%)
Kortikosteroid nazal, nr (%)	30 (32.6%)

U realizua bilanci alergjik nëpërmjet Provave kutane/ IgE specifike.

Provat kutane të alergjisë (SPT) u realizuan tek 67.7% e pacientëve; SPT rezultuan pozitiv në 54.8% të pacientëve, negative në 12.9% të pacientëve.

Dpt rezultoi pozitiv ne 47.3% të rasteve, DF pozitiv ne 46.2%; Graminacae pozitiv në 15.1%, lepidoglyfus pozitiv në 7.5% të pacientëve; glycofagus pozitiv në 4.3%; macja pozitiv në 6.5% të pacientëve; qeni në 3.2% të rasteve; parietaria pozitiv në 3.2% të pacientëve; ambrosia pozitiv në 1.1% të pacientëve; alternaria pozitiv në 2.2% te pacientëve; aspergilus pozitiv në 1.1%, mix polenet e pemëve pozitiv 1.1%; penicillium 1.1% të pacientëve (fig.15).

IgE specifike inhalatore u realizuan tek 67.7% e pacientëve; IgE specifike rezultuan pozitiv në 57% të pacientëve, negative në 10.8% të pacientëve.

Dpt rezultoi pozitiv në 39.8% të rasteve, DF pozitiv në 38.7%; Graminacae pozitiv në 11.8%; qeni në 8.6% të rasteve; lepidoglyfus pozitiv në 4.3% të pacientëve; macja pozitiv në 4.3% të pacientëve; lepidoglyfus 4.3% të pacientëve; parietaria pozitiv në 3.2% të pacientëve; etj (fig.16).

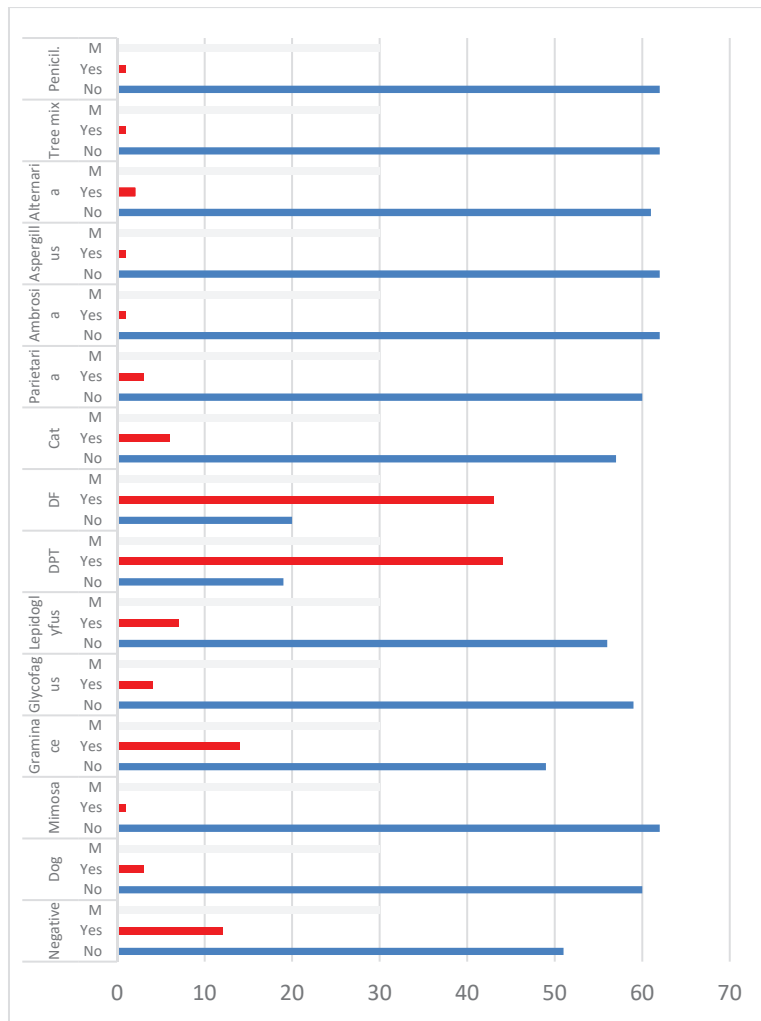


Fig.15. Frekuenca e alergeneve inhalatore pozitive sipas Provave kutane (SPT).

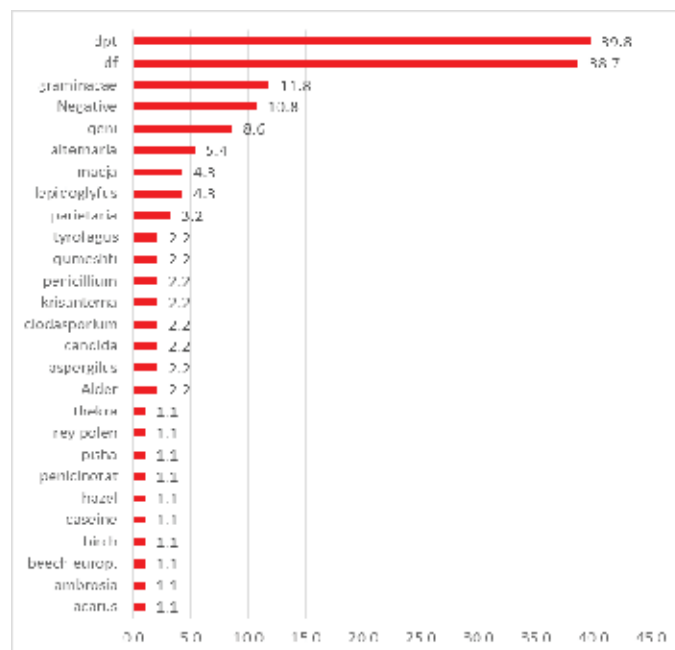


Fig.16: Frekuenca e alergeneve inhalatore pozitive sipas IgE specifike.

Tek të gjithë pacientët u studiuar faktorët e riskut për zhvillimin e astmës gjatë fëmijërisë. Prezenca e këtyre faktorëve rrit probabilitetin që një fëmijë me simptoma respiratore ka astmë. Rezultoi: Dermatiti atopik është prezent në 39.8% e pacientëve, rinit në 72% të pacientëve, anamneze familjare për astmë 44.1% e pacientëve, 23.7% e pacientëve qëndrojnë në ambjent ku pihet duhan, 30.1% e pacientëve kanë lageshtirë në ambjentet e shtëpise, 31.2% kanë kontakt me kafshë shtëpiake, në 64.8% të pacientëve referohet mosha e fillimit të simptomave mbi 2 vjeç, atopia është prezente në 78.5% të pacientëve (të paktën një Prick test/IgE specifike pozitiv) (fig.17).

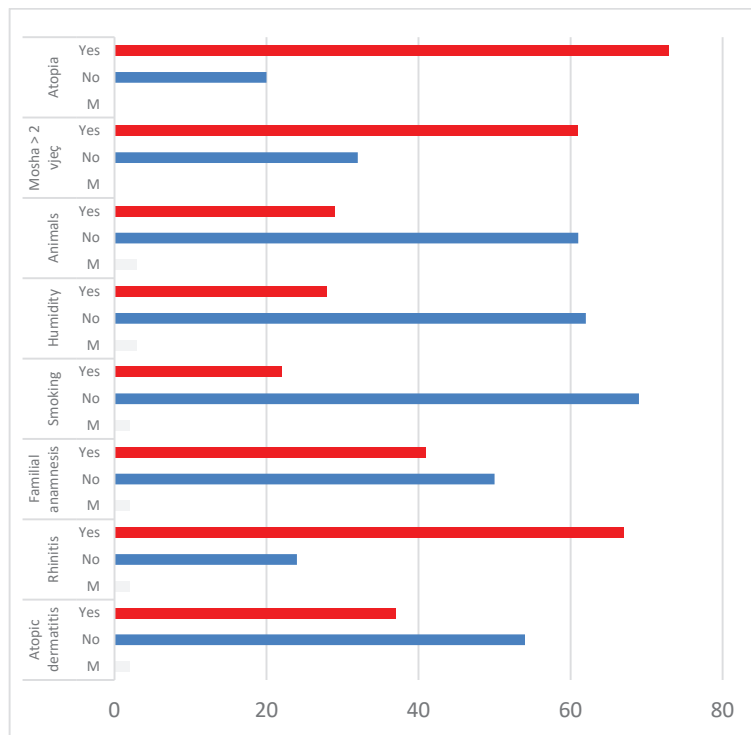


Fig.17: Frekuenca në % e faktorëve të riskut.

Në grafikun e mëposhtëm është paraqitur frekuenca e pacientëve të cilët kanë 0, 1, 2, 3, 4, 5 faktorë risku (fig.18). Faktor risku u konsideruan: 1. Mosha e fillimit të simptomave > 2 vjeç, 2. Dermatit atopik pozitiv, 3. Rinit pozitiv, 4. Anamnezë familjare pozitive, 5. Atopia pozitiv (te paktën një Prick test/IgE specifike pozitiv). Nuk rezultoi asnjë pacient pa asnjë faktor risku (0 faktor risku).

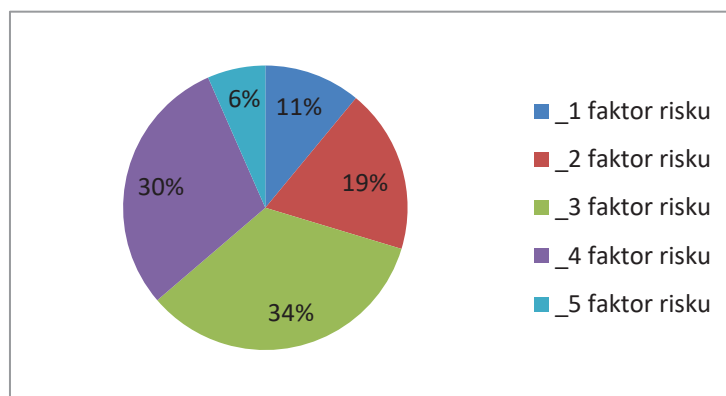


Fig.18: Frekuenca e pacientëve sipas kategorizimit 0, 1, 2, 3, 4, 5 faktorë risku.

Në grafikun e mëposhtëm janë paraqitur pacientët (në %) të ekspozuar ndaj faktorëve ambjental të riskut. Faktorë ambjental risku janë konsideruar: 1. Ekspozim ndaj duhanit, 2. Ekspozim ndaj lageshtisë, 3. Kontakt me kafshët. 46% e pacientëve nuk paraqiten asnjë faktor ambjental risku (fig.19).

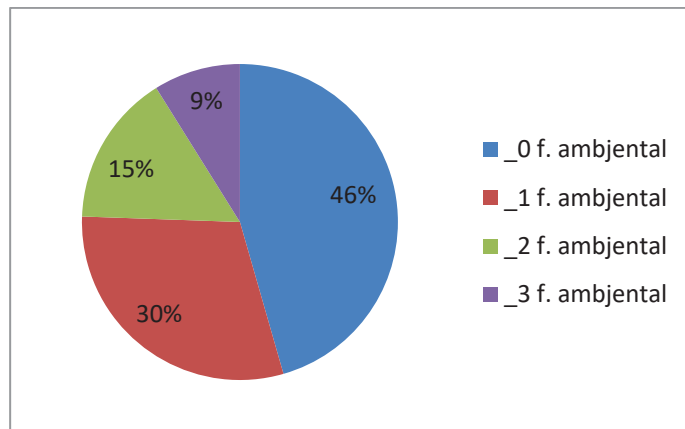


Fig.19: Frekuenca e pacientëve të ekspozuar ndaj faktorëve ambjental të riskut.

Rezultatet e Spirometrisë

U klasifikuan pacientët sipas gravitetit të astmës, rezultuan 15.1 % e pacientëve me astmë intermitente, 58.1% astmë persistente e lehtë, 25.9 % persistente e moderuar, 0% persistente e rëndë (fig.20).

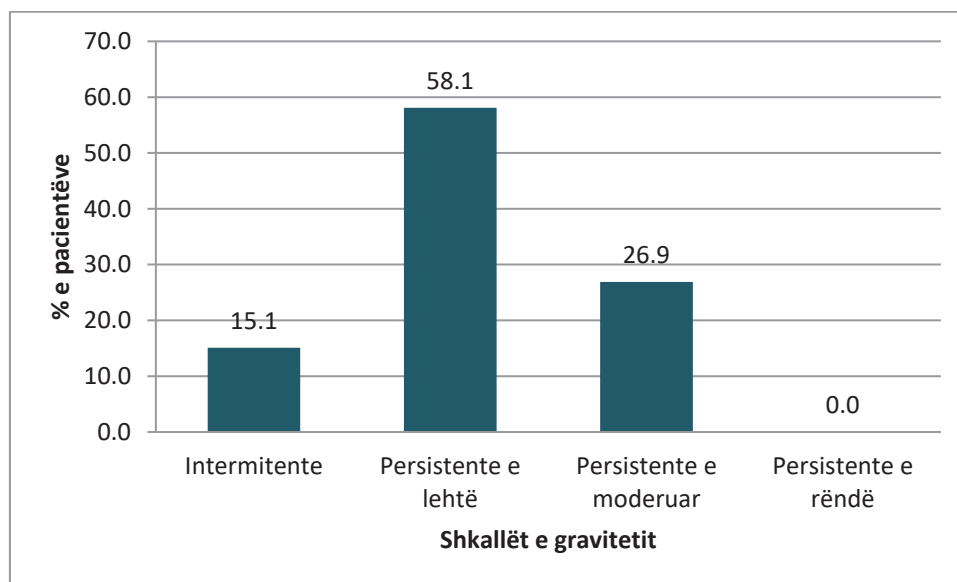


Fig.20: Shpërndarja e pacientëve sipas gravitetit të astmës.

Tabela 2.2 përshkruan parametrat spirometrike bazale për të gjithë pacientët. Për secilin parametër të dhënat janë paraqitur në vlerë mesatare dhe deviacion standart.

Vlera mesatare ± deviacion standart për FVC rezultoi 92.2 ± 14.9 %pred., FEV1 rezultoi 98.9 ± 17.2 %pred., FEV1/FVC rezultoi 103.9 ± 9.7 %pred., FEF25-75 rezultoi 88.8 ± 26.9 %pred., PEF rezultoi 84.7 ± 18.3 %pred., FEF75 rezultoi 87.9 ± 20.3 %pred., FEF50 rezultoi 88.3 ± 26.5 %pred., FEF25 rezultoi 89.3 ± 35.8 %pred., FVCin rezultoi 83 ± 19.8 %pred.

Tab.2.2: Të dhënat spirometrike bazale për pacientët në studim.

Parametrat (%pred.)	Mesatare ±DS
(nr 93)	
FVC	92.2 ± 14.9
FEV1	98.9 ± 17.2
FEV1/FVC	103.9 ± 9.7
FEF75	87.9 ± 20.3
FEE50	88.3 ± 26.5
FEF25	89.3 ± 35.8
FEF25-75	88.8 ± 26.9
Peak Expiratory Flow	84.7 ± 18.3
FVCin	83 ± 19.8

Tabela 2.3 tregon vlerat mesatare të funksionit pulmonar për secilin nga shkallët e gravitetit të astmës. Vlera mesatare e FEV1 % pred. tejkalon dukshëm 80% edhe tek pacientët me astmë persistente të moderuar (mesatare 96.7%; mediana 99%; range 58-145). Po ashtu, edhe parametrat e tjere spirometrike FVC, FEV1/FVC, FE25-75 kanë vlera mesatare mbi 80%, pavarësisht gravitetit. Deviacioni standart i FEV1 dhe FVC është më i madh për grupin Persistente e moderuar.

Tab.2.3: Funkzioni pulmonar sipas gravitetit të astmës.

	FVC%pred.	FEV1%pred.	FEV1/FVC%pred.	FEF25-75%pred.
Intermitente e lehtë	96.6±13	104.5±13.4	106.1±5.3	93.4±22.8
Persistente e lehtë	92.7±13.5	98.6±17	103±11.3	87.2±28.7
Persistente e moderuar	88.7±18.1	96.7±19.4	104.5±7.7	89.2±24.4

Ne studiuam marrëdhënien ndërmjet parametrave spirometrike sipas gravitetit me seksin. Tek të dy sekset nuk u vu re diferencë sinjifikative për secilin nga parametrat FVC % pred., FEV1 % pred., FEV1/FVC % pred., FEF25-75 % pred. (tab.2.4). Të dy sekset pavarësisht rritjes së gravitetit të astmës nuk paraqiten nivele më të ulta të funksionit pulmonar. Për secilën nga shkallët e gravitetit nuk u vu re diferencë sinjifikative tek secili nga parametrat e funksionit pulmonar ndërmjet dy sekseve.

Tab.2.4: Lidhja e parametrave spirometrike sipas gravitetit me seksin.

	FVC%pred.		FEV1%pred.		FEV1/FVC%pred.		FEF25-75%pred.				
Pvalue †	Meshkuj	Femra	Pvalue †	Meshkuj	Femra	Pvalue †	Meshkuj	Femra	Pvalue †	Meshkuj	Femra
Interm. (20.8) 0.7	96.6 (10.6)	97.0 (23.4)	0.5	103.5 (11.2)	108.3 (22.8)	0.3	105.5 (5.5)	108.3 (4.7)	0.3	95.1 (24.0)	87.3
lehte											
Persist. 0.2 lehte	93.8 (14.1)	90.9(12.7)	0.4	98.4(18.4)	98.8(14.8)	0.9	101.4(11.7)	105.7(10.2)	0.1	84.1(30)	92.7(24.8)
Persist. 0.5 moderuar	91.5 (18.6)	82.6(16.3)	0.4	99.5(18.9)	90.8(20.2)	0.3	103.2(7.8)	107.4(7.0)	0.2	88.0(25.8)	91.6(22.5)
P value*	0.3	0.2		0.6	0.3		0.7	0.9		0.3	0.9

Të dhëna të shprehura si mesatare (DS)

* krahasim i shkallëve të gravitetit; testi Kruskal-Wallis.

† krahasim Meshkuj dhe Femra sipas secilës shkallë graviteti; testi Kruskal-Wallis.

Ne studiuam efektin e moshës në lidhjen ndërmjet parametrave spirometrike tek fëmijët më të vegjël se 10 vjeç dhe ato mbi 10 vjeç (tab.2.5). Tek të dy këto grupe nuk u vu re diferencë sinjifikative për secilin nga parametrat FVC % pred., FEV1 % pred., FEV1/FVC % pred., FEF25-75 % pred. sipas gravitetit.

Për grupin Persistente e lehtë u vu re diferencë sinjifikative vetëm për parametrat FEV1/FVC % pred. (p= 0.075) dhe FEF25-75 % pred. (p= 0.04).

Tab.2.5: Efekti i moshës në funksionin pulmonar.

	FVC % Pred.			FEV1 % Pred.			FEV1/FVC % Pred.			FEF 25-75 % Pred.		
	≤ 10 vjeç	> 10 vjeç	p Value†	≤ 10 vjeç	> 10 vjeç	p Value†	≤ 10 vjeç	> 10 vjeç	p Value	≤ 10 vjeç	> 10 vjeç	p Value
Intermitente	95.7 (14.2)	99.0 (11.2)	.524	104.1 (14.0)	105.5 (14.0)	.944	106.4 (6.0)	105.3 (3.6)	.831	90.2 (26.2)	101.5 (8.7)	.157
Persistente e lehtë	90.8 (13.5)	97.7 (12.7)	.109	96.4 (16.7)	104.2 (17.0)	.161	101.6 (11.1)	106.7 (11.2)	.075	79.5 (22.1)	107.4 (34.4)	.004
Persistente e moderuar	86.3 (14.8)	93.8 (24.0)	.307	96.6 (16.8)	96.8 (25.3)	.816	105.7 (8.0)	102.0 (6.7)	.280	88.1 (25.4)	91.4 (23.5)	.705
p Value*	.207	.589		.408	.557		.423	.199		.445	.325	

Të dhëna të shprehura në mesatare (DS)

* krahasim i shkallëve të gravitetit; testi Kruskal-Wallis.

† krahasim i grupmoshave nën 10 vjeç dhe mbi 10 vjeç sipas secilës shkallë graviteti; testi Kruskal-Wallis.

Në grafikët e mëposhtëm janë paraqitur vlerat mesatare të FEV1 dhe FVC % pred. për çdo grupmoshë dhe seks nga mosha 5-18vjeç. Vlera më e ulët e FEV1 tek meshkujt rezulton në moshën 8 vjeç (FEV1 % pred. 86.25%), vlera më e lartë e FEV1 tek meshkujt rezulton në moshën 16 vjeç (FEV1 % pred. 145%). Për femrat vlera më e ulët e FEV1 rezulton në moshën 7 vjeç (FEV1 % pred.81%), vlera më e lartë në moshën 14 vjeç (FEV1 % pred. 122%).

Ndryshime të ngjashme u vune re për FVC % pred. (fig.21).

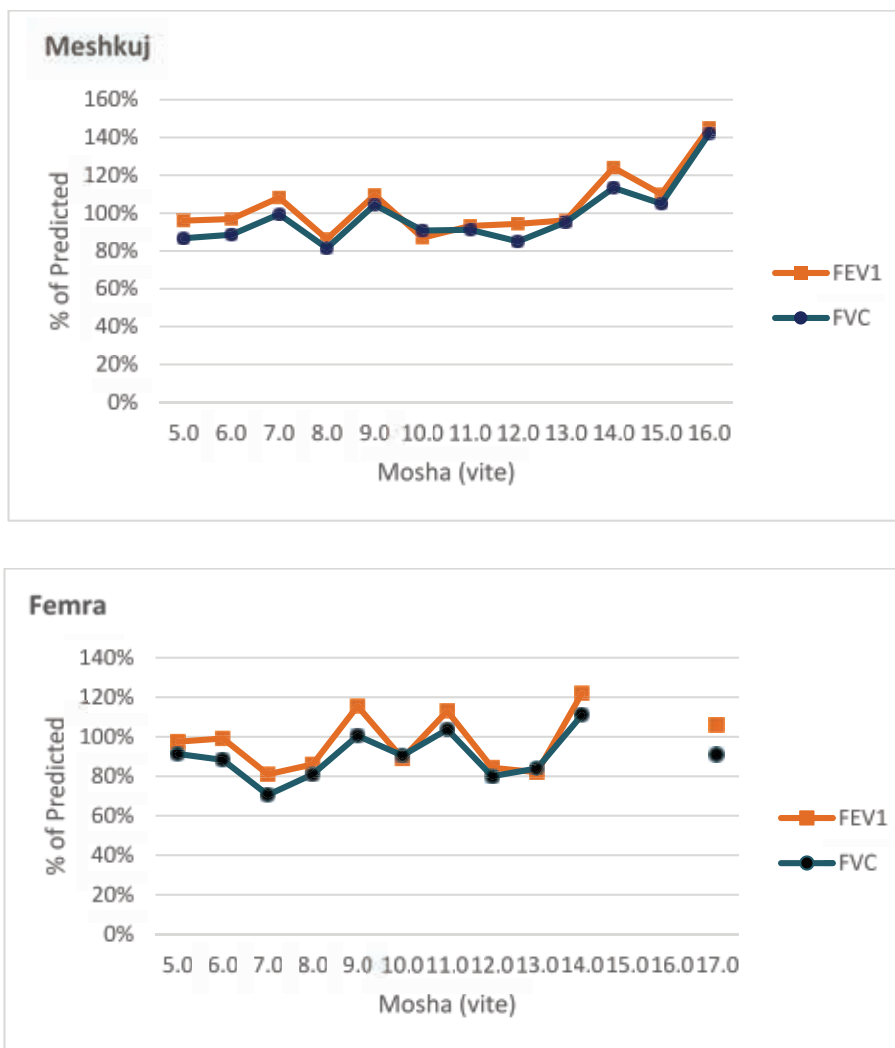


Fig.21: Vlerat mesatare të FEV1 dhe FVC % pred. për çdo grupmoshë dhe seks në 93 pacientë.

Në grafikun e mëposhtëm (fig. 22) janë paraqitur vlerat mesatare të FEV1/FVC për çdo grupmoshë dhe seks. Nuk u vu re rënie e vlerave të Indeksit Tiffeneau pas moshës 9 vjeç.

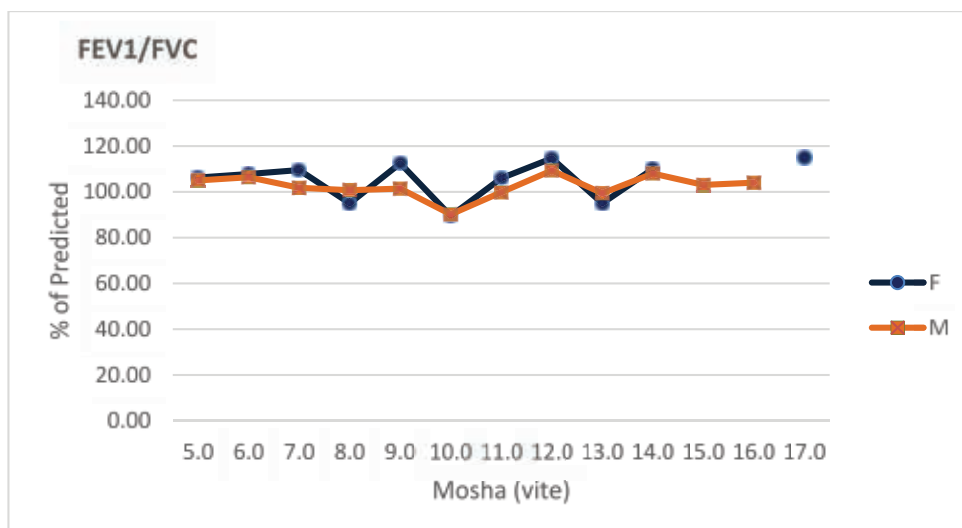


Fig.22: Vlerat mesatare të FEV1/FVC për çdo grupmoshë dhe seks.

Në matjet bazale të FEV1, vetëm 10.8% e pacientëve (10 pacientë), shfaqen obstruksion (tab.2.6).

Tab.2.6: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEV1 % pred.

FEV1 % Pred.	Frekuenca	Përqindje
FEV1 % pred. > 80%	83	89.2
FEV1 % pred. < 80%	10	10.8
Total	93	100.0

Fig. 23 tregon shpërndarjen e FEV1 % pred. sipas gravitetit të astmës. Tek secila nga shkallët e gravitetit, pjesa më e madhe e pacientëve kanë FEV1 % pred. mbi 80%. Vetëm 13% e pacientëve me astmë persistente të lehtë kanë FEV1 % pred. < 80%, si dhe 12% e pacientëve me astmë persistente të moderuar kanë FEV1 % pred. < 80%. Kur u studjua lidhja korelative e FEV1 me gravitetin e astmës rezultoi një lidhje korelative e lehtë negative, $\rho = -0.13$, por statistikisht jo sinjifikante, $p = 0.204$.

Në matjet bazale të FVC, vetëm 18.3% e pacientëve (17 pacientë), paraqesin FVC % pred. < 80% (tab.2.7).

Tab.2.7: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FVC % pred.

FVC	Frekuenca	Perqindje
FVC % pred. < 80%	17	18.3
FVC % pred. > 80%	76	81.7
Total	93	100.0

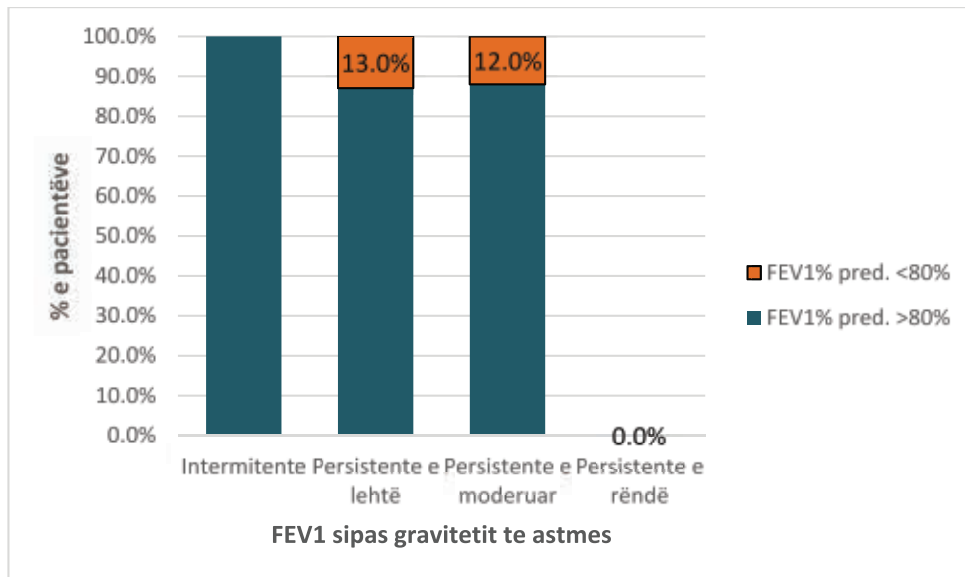


Fig. 23: FEV1 % pred. sipas gravitetit të astmës.

Fig.24 tregon shpërndarjen e FVC % pred. sipas gravitetit të astmës. Tek secila nga shkallët e gravitetit, pjesa më e madhe e pacientëve kanë FVC % pred. mbi 80%. 7.1% e pacientëve me astmë intermitente kanë FVC % pred. < 80%; 20.4% e pacientëve me astmë persistente të lehtë kanë FVC % pred. < 80% , si dhe 20.0% e pacientëve me astmë persistente të moderuar kanë FVC % pred. < 80%. Kur u studjua lidhja korelative e FVC me gravitetin e astmës rezultoi një lidhje korelative e lehtë negative, $\rho = -0.21$, statistikisht sinjifikante: $p = 0.045$.

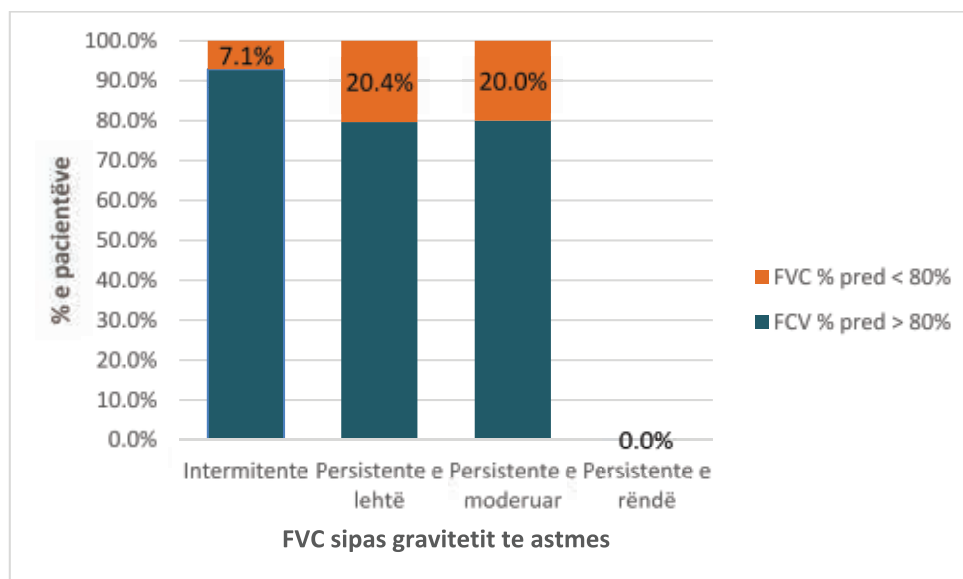


Fig.24: FVC % pred. dhe graviteti i astmës.

Në matjet bazale të FEV1/FVC, vetëm 10.8% e pacientëve (10 pacientë) shfaqen obstruksion (tab.2.8).

Tab.2.8 Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEV1/FVC % pred.

FEV1/FVC	Frekuenca	Përqindje
FEV1/FVC % pred. >80%	83	89.2
FEV1/FVC % pred. <80%	10	10.8
Total	93	100.0

Fig.25 tregon shpërndarjen e FEV1/FVC % pred. sipas gravitetit të astmës. Tek secila nga shkallët e gravitetit, pjesa më e madhe e pacientëve kanë FEV1/FVC % pred. mbi 80%. Vetëm 16.7% e pacientëve me astmë persistente të lehtë kanë FEV1/FVC % pred. < 80% , si dhe 4% e pacientëve me astmë persistente të moderuar kanë FEV1/FVC % pred. < 80%. Kur u studjua lidhja korelative e FEV1/FVC me gravitetin e astmës rezultoi se nuk ka lidhje korrelative, $\rho = -0.04$, por statistikisht jo sinjifikante, $p = 0.734$.

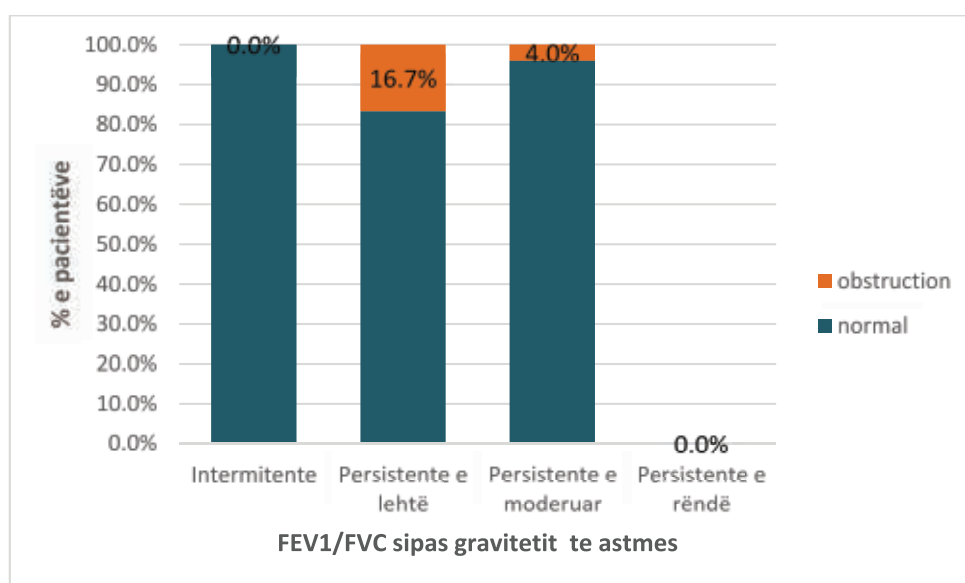


Fig.25: FEV1/FVC % pred. dhe graviteti i astmës.

Në matjet bazale të FEF25-75, 25.8% e pacientëve (24 paciente) shfaqen obstruksion (tab.2.9).

Tab.2.9: Frekuenca e pacientëve sipas vlerave të FEF 25-75 % pred.

FEF 25-75 % pred.	Frekuenca(nr)	Përqindje
FEF25-75 % pred. >70%	69	74.2
FEF25-75 % pred. <70%	24	25.8
Total	93	100.0

Fig.26 tregon shpërndarjen e FEF 25-75 % pred. sipas gravitetit të astmës. Tek secila nga shkallët e gravitetit, pjesa më e madhe e pacientëve kanë FEF 25-75 % pred. mbi 70%. 21.4% e pacientëve me astmë intermitente kanë FEF 25-75 % pred. <80%; 31.5% e pacientëve me astmë persistente të lehtë kanë FEF 25-75 % pred. < 80% , si dhe 16% e pacientëve me astmë persistente të moderuar kanë FEF25-75 % pred. < 80%. Kur u studjua lidhja korelative e FEF 25-75 % pred. me gravitetin e astmës rezultoi një lidhje korelative e lehtë negative, $\rho = -0.08$, por statistikisht jo sinjifikante, $p = 0.748$.

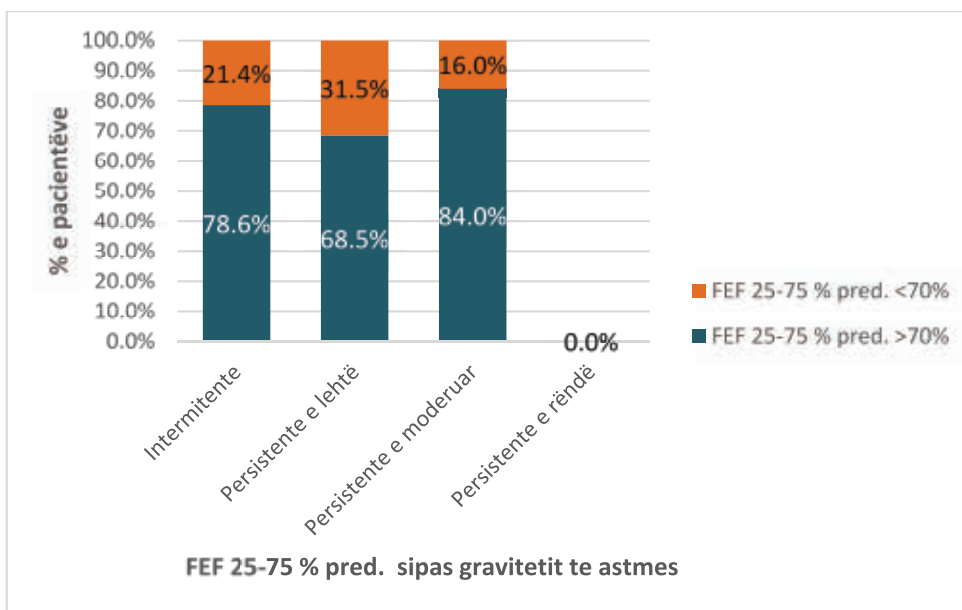


Fig.26: FEF 25-75 % pred. sipas gravitetit të astmës.

Në fig.27 kemi paraqitur grafikisht shpërndarjen në përqindje të pacientëve me obstruksion dhe pa obstruksion sipas parametrave spirometrike. Parametri më i ndjeshëm në detektimin e obstruksionit rezulton FEF 25-75 % pred. i cili detekton obstruksion në 25.8% të pacientëve, më pas FVC % pred. në 18.3% të pacientëve, FEV1 % pred. dhe FEV1/FVC % pred. zbulojnë në vetëm 10.8% të pacientëve obstruksionin.

Është vlerësuar nëse diferencat ndërmjet tyre janë të rastësishme apo jo. Janë realizuar testet e Chi square dhe Fisher's exact test dhe kemi përfundimet si në vazhdim: FEV1/FVC me FEV1 ($p \leq 0.05$), FEV1/FVC me FEF25-75 ($p \leq 0.001$) dhe FEF25-75 me FEV1 ($p \leq 0.001$).

Në grafikun 28 (fig.28) paraqitet shpërndarja e vlerave të FEV1 dhe FEF 25-75 sipas shkallës së obstruksionit. Shumica e fëmijëve (87.1%) kanë FEV1 % pred. > 80%, 10.8% e fëmijëve kanë FEV1 % pred. në intervalin 60-80%, dhe 2.2% e fëmijëve kanë FEV1 % pred. < 60%. Edhe me FEF 25-75 % pred. shihet që 59.1% e fëmijëve kanë FEF 25-75 % pred. > 80%, 31.2% e fëmijëve kanë FEF 25-75 % pred. në intervalin 60-80%, dhe 9.7% e fëmijëve kanë FEF 25-75 % pred. < 60%. Shihet që FEF 25-75 % pred. detekton më shumë raste me obstruksion së FEV1 % pred.

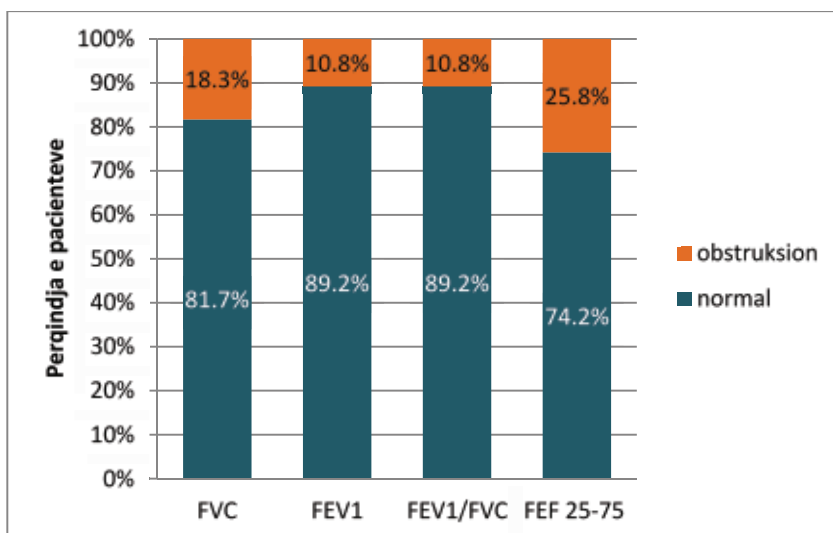


Fig.27: Sensitiviteti i parametrev spirometrike në identifikimin e obstruksionit.

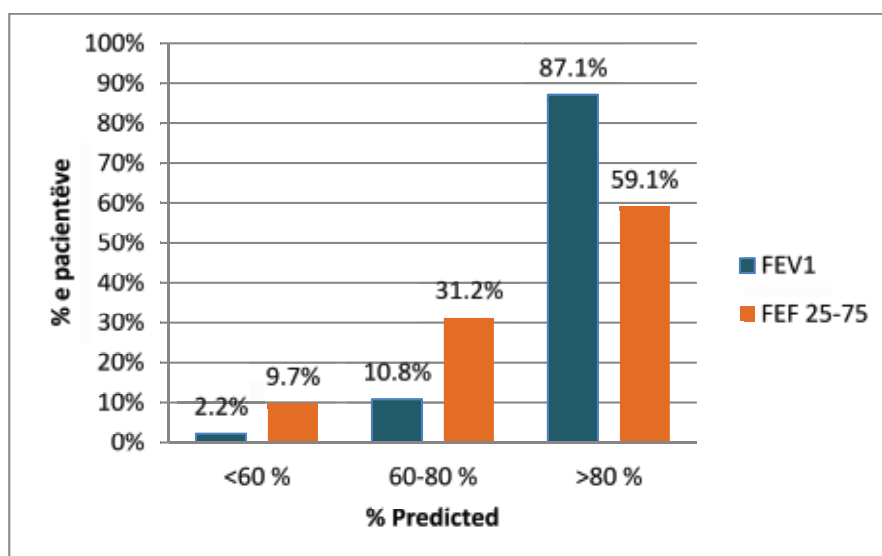


Fig.28: Shpërndarja e vlerave të FEV1 dhe FEF25-75 sipas shkallës së obstruksionit.

Në grafikun e mëposhtëm (fig.29) janë paraqitur fenotipet fiziologjike të spirometrisë: FEV1 % pred. (tregues i rrugëve të mëdha të ajrit) –FEF 25-75 % pred. (tregues i rrugëve të vogla të ajrit). U vunë re 4 fenotipe: 73.1% e pacientëve (68 pacientë) nuk kanë obstruksion si në rrugët e mëdha ashtu dhe të vogla të ajrit; 9.6% e pacientëve (9 pacientë) kanë obstruksion të rrugëve të mëdha dhe të vogla të ajrit; 16.1% e pacientëve (15 pacientë) kanë vetëm obstruksion të rrugëve të vogla, 1% e pacientëve (1 pacient) ka vetëm obstruksion të rrugëve të mëdha. FEV1 dhe FEF25-75 kanë lidhje sinjifikative, $p < 0.001$; Cramer's $V = 0.51$.

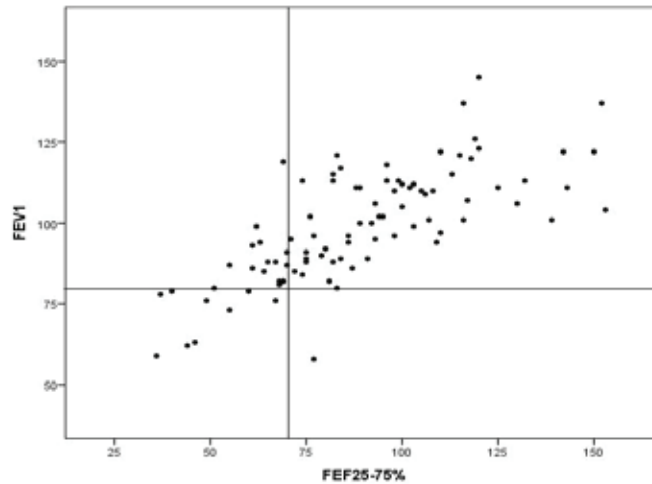


Fig.29: Lidhja ndërmjet rrugëve të vogla (FEF25-75) dhe rrugëve të mëdha të ajrit (FEV1). Evidentohen katër fenotipe funksionale.

Ne studiuam nëse obstruksioni i rrugëve të vogla parashikon obstruksionin e rrugëve të mëdha. 65.4% e pacientëve me obstruksion të rrugëve të vogla të ajrit (FEF25-75% pred. <70%) nuk kanë obstruksion të rrugëve të mëdha (FEV1 % pred. >80%). 34.6% e pacientëve me obstruksion të rrugëve të vogla (FEF25-75% pred. <70%) kanë edhe obstruksion të rrugëve të mëdha (FEV1 % pred. <80%). Statistikisht $p = 0.957$ ($p > 0.05$), prezenca e obstruksionit të rrugëve të vogla nuk parashikon obstruksionin e rrugëve të mëdha.

Kur u përdoren FEV1, FEV1/FVC, FEF 50 dhe FEF 25-75 për vlerësimin e obstruksionit (fig.30), 64.5% e pacientëve (60 pacientë) nuk paraqesin obstruksion në asnjërin nga parametrat; 17.2% e pacientëve (16 pacientë) paraqesin obstruksion në njërin nga parametrat, 8.6% e pacientëve (8 pacientë) paraqesin obstruksion në dy nga parametrat, 7.6% e pacientëve (7 pacientë) paraqesin obstruksion në tre nga parametrat, 2.2% e pacientëve (2 pacientë) paraqesin obstruksion për të katër parametrat.

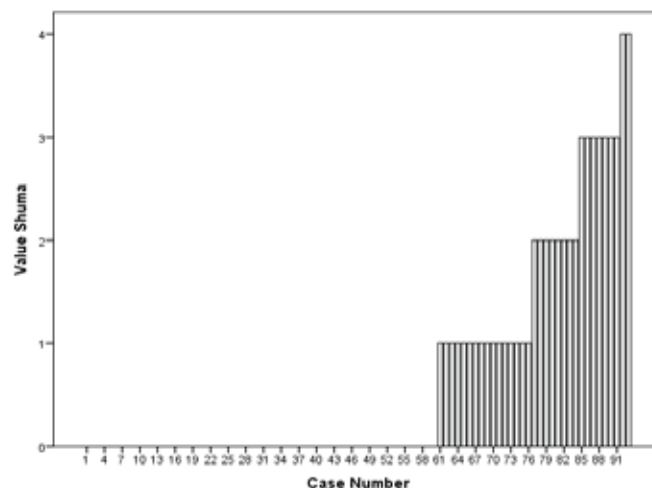


Fig.30: Frekuenca e parametrave spirometrike të alteruar tek të gjithë pacientët.

Rezultatet e Pletizmografise

Tab.2.10 përshkruan parametrat pletizmografike bazale për të gjithë pacientët. Për secilin parametër të dhënat janë paraqitur në vlerë mesatare dhe deviacion standart.

Vlera mesatare ± deviacion standart për sRaw %pred. rezultoi 176.3 ± 76.0 ; FRC %pred. rezultoi 148.8 ± 64.8 ; IC %pred. rezultoi 83.2 ± 22.3 ; TLC %pred. rezultoi 114.7 ± 30.2 ; VC %pred. rezultoi 84.1 ± 16.5 ; RV %pred. rezultoi 206.7 ± 117.7 ; RV/TLC %pred. rezultoi 168.9 ± 54.3 ; FRC/TLC %pred. rezultoi 131.5 ± 27.9 .

Tab.2.10: Të dhënat pletizmografike bazale tek pacientët në studim.

Parametrat (%pred.)	Mesatare ±DS (nr 93)
sRaw	176.3 ± 76.0
FRC	148.8 ± 64.8
IC	83.2 ± 22.3
TLC	114.7 ± 30.2
VC	84.1 ± 16.5
RV	206.7 ± 117.7
RV/TLC	168.9 ± 54.3
FRC/TLC	131.5 ± 27.9

Më poshtë (fig.31) është paraqitur grafikisht shpërndarja në përqindje e pacientëve të obstruktuar dhe normale sipas Rezistences pletizmografike (sRaw) dhe parametrave spirometrike (FEV1 & FEF 25-75). Parametri me i ndjeshëm në detektimin e obstruksionit rezultoi sRaw e cila detekton obstruksionin në 66.7% të pacientëve. FEV1 % pred. dhe FEF 25-75 % pred. zbulojnë obstruksionin respektivisht vetëm 11% dhe 26% të pacientëve.

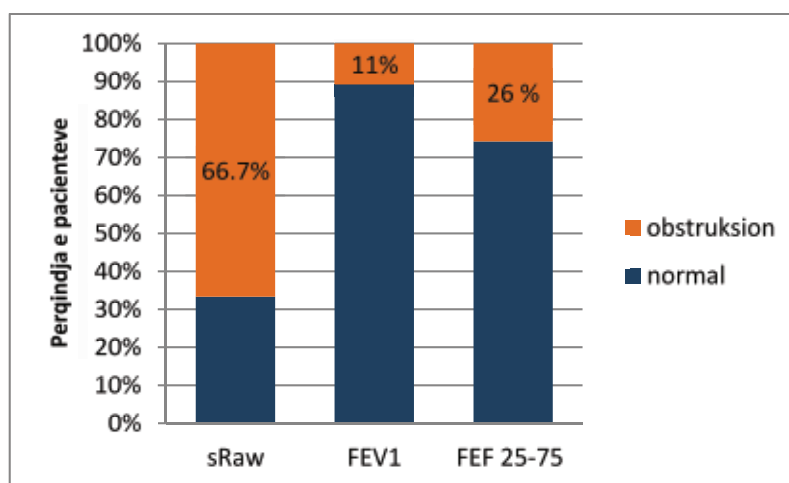


Fig.31: Rezultatet e sRaw dhe krahasimi me parametrat spirometrike (FEV1 & FEF25-75).

Në tabelën dhe grafikët e mëposhtëm (tab.2.11; fig.32) është paraqitur korelacioni ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore. Ne gjetëm korelacion i zhdrejte sinjifikativ ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore. FEV1 me sRaw ka korelacion negativ të forte $r = -0.515$. Pas axhustimit për moshën dhe gjatësinë korelacioni persiston, $r = -0.510$.

Tab.2.11: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore sipas testit Spearman.

Variablat	Korrelacioni me sRaw (95% confidence interval)	Korrelacioni parcial me sRaw (95% confidence interval)*
FEV1%pred.	-0.515 (-0.694 to -0 .337)	-0.510 (-0.683 to -0 .337)
FEF 50%pred.	-0.418 (-0.607 to -0 .228)	-0.401 (-0.584 to -0 .219)
FEF 25-75%pred.	-0.424 (-0.613 to -0 .126)	-0.409 (-0.591 to -0 .227)

*Koeficienti i korelacionit sipas Spearman correlation coefficient, të dhënat të axhustuara për moshën dhe gjatësinë. Koeficientet e korelacionit janë llogaritur për debitet ekspiratore të shprehura në % predicted (kolona majtas), po ashtu edhe sipas vlerave të axhustuara për moshën dhe gjatësinë (kolona djathtas), kjo e fundit tregon se ne përftuam rezultate shumë të ngjashme me ato të llogaritura në % pred.

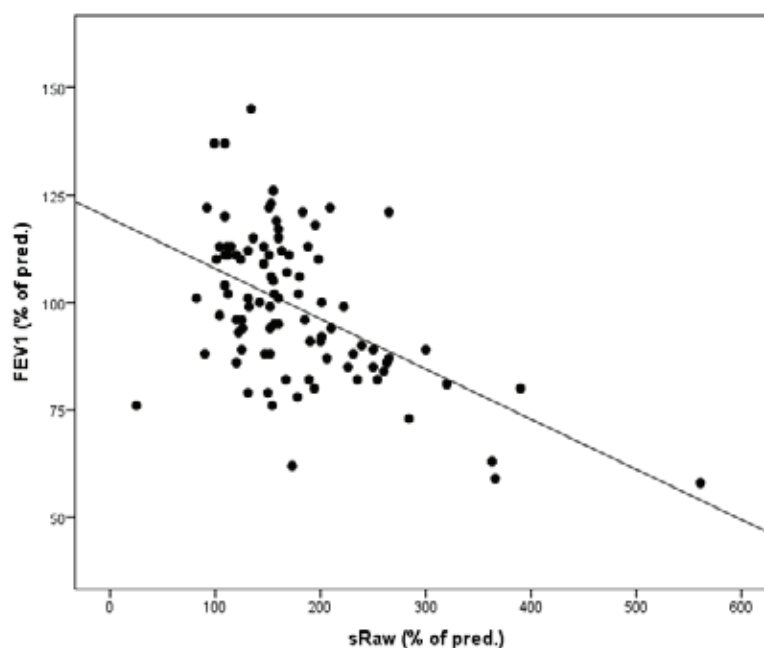


Fig.32: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe debitit ekspirator FEV 1.

Pas ndarjes së pacientëve sipas kategorizimit të FEV1 në obstruksion (< 80% pred.) dhe normal (> 80 % pred.) shohim që në nëngrupin me obstruksion, FEV1 me sRaw kanë korelacion negativ të fortë $r = -0.780$, një vlerë më e madhe se në rastin kur pacientët ishin një grup i vetëm (tab.2.12).

Tab.2.12: Korelacioni ndërmjet sRaw dhe FEV1 < 80% sipas testit Spearman.

Variabli	Korrelacioni me sRaw (95% confidence interval)
FEV1 <80% pred.	-0.780 (-1.290 to -0.269)

Në grafikun e mëposhtëm (fig.33) është paraqitur grafikisht shpërndarja në përqindje e pacientëve me air-trapping, mbiajrim (distension) dhe normale sipas parametrave pletizografike. Parametri më i ndjeshëm për detektimin e air-trapping rezulton RV i cili detekton air-trapping në 78.5% të pacientëve, me pas RV/TLC në 77.4% të pacientëve, FRC/TLC në 58.1% të pacientëve, FRC në 57.0% të pacientëve. TLC detekton mbiajrim (distension) në 26.9% të rasteve. Shihet që air-trapping është anomalia funksionale e volumeve të pamobilizueshme të pulmonit më e hershme dhe me e ndjeshme se mbiajrimi (distension).

Është vlerësuar nëse diferencat ndërmjet grupeve të pacientëve me dhe pa distension për secilin nga parametrat pletizografikë, janë të rastësishme apo jo. Janë realizuar testet e Chi square dhe Fisher's exact test dhe kemi përfundimet si në vazhdim: RV me RV/TLC ($p < 0.001$), RV me FRC/TLC ($p = 0.007$), RV me FRC ($p < 0.001$), FRC me FRC/TLC ($p \leq 0.001$), FRC me RV/TLC ($p \leq 0.001$), RV/TLC me FRC/TLC ($p = 0.001$), RV me TLC ($p = 0.003$). Pra diferenca ndërmjet tyre është statistikisht sinjifikante.

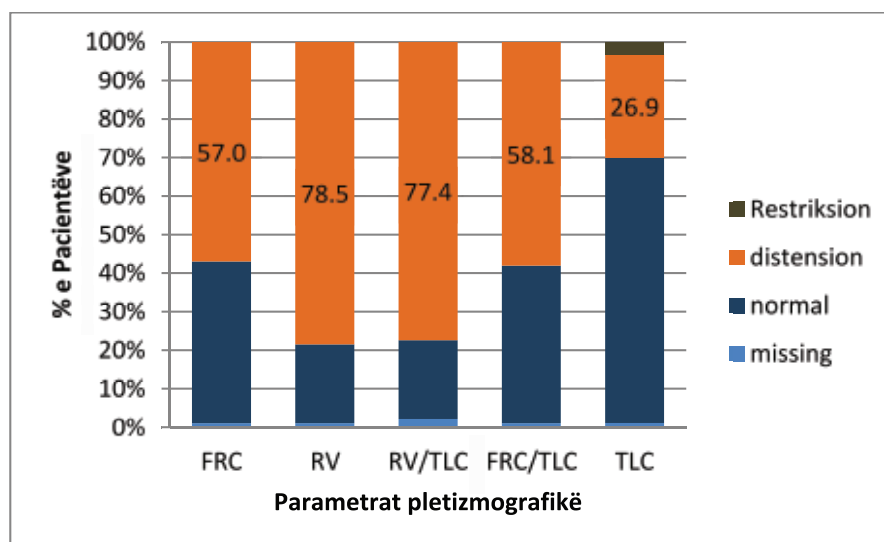


Fig.33: Parametrat pletizografike në identifikimin e air-trapping & distensionit dhe krahasimi ndërmjet tyre.

Ne studiuam nëse ka një lidhje ndërmjet air-trapping (RV) dhe obstrukcionit (FEV1) (fig.34). Ndërmjet FEV1 dhe RV ka një korelacion të lehtë negativ, $r = -0.104$, por jo sinjifikant nga ana statistikore, $p = 0.325$. Mbështetur në cut off-in e FEV1 dhe RV, u evidentuan tre fenotipe funksionale. Nuk kemi asnjë pacient në fenotipin me obstrukcion + pa air-trapping, e cila është tregues se air-trapping është fenomeni më i hershëm në astmë (fig.34; tab.2.13).

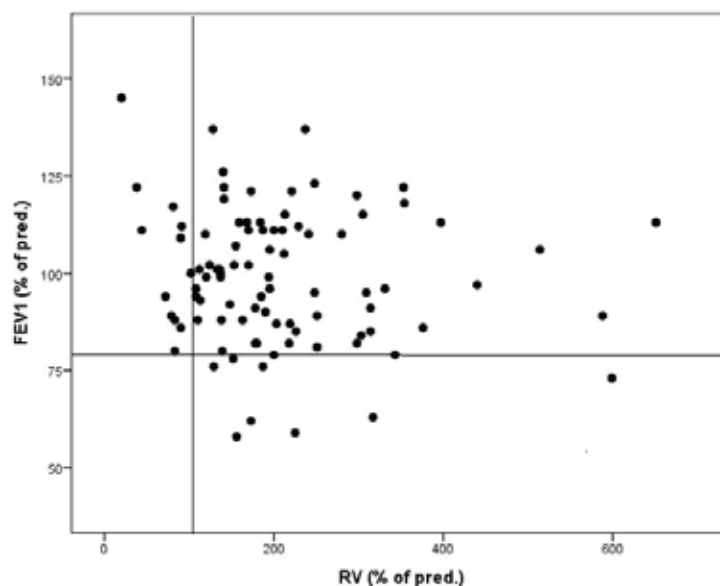


Fig.34: Lidhja ndërmjet indeksit të air-trapping (RV) dhe obstruksionit (FEV 1). Evidentohen tre fenotipe funksionale.

Tab.2.13: Paraqitja e pacientëve në % sipas fenotipeve funksionale.

	RV	RV	
FEV1	normal	air-trapping	Total
normal	20.6% (19)	68.4% (63)	82
obstruksion	0.0% (0)	10.8% (10)	10
Total	19	73	92

Ne studiuam lidhjen ndërmjet RV (parametri pletizmografik për disfunkcionin e rrugëve të vogla) dhe FEF 25-75 (parametri spirometrik për disfunkcionin e rrugëve të vogla) (fig.35). Mes tyre ka një lidhje korelative të lehtë negative, $r = -0.150$, por jo sinjifikante nga ana statistikore, $p = 0.154$.

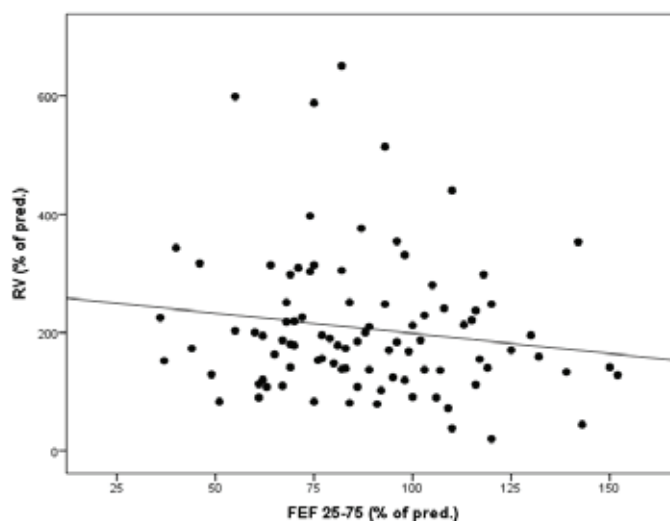


Fig.35: Lidhja ndërmjet RV dhe FEF 25-75.

Në tabelën dhe grafikun (tab.2.14; fig.36) e mëposhtëm është paraqitur korelacioni sipas testit Spearman ndërmjet RV/TLC (treguesi pletizmografik i air-trapping) dhe FVC (treguesi spirometrik i air-trapping). Ndërmjet RV/TLC dhe FVC ka korelacion negativ $r = -0.319$.

Tab.2.14 Korelacioni ndërmjet RV/TLC dhe FVC sipas testit Spearman

Variabli	korelacioni me RV/TLC (95% confidence interval) *
FVC % pred.	-0.319 (-0.549 to -0 .127)

*Koeficienti i korelacionit sipas Spearman correlation coefficient

Koeficientët e korelacionit janë llogaritur për FVC të shprehura në % predicted

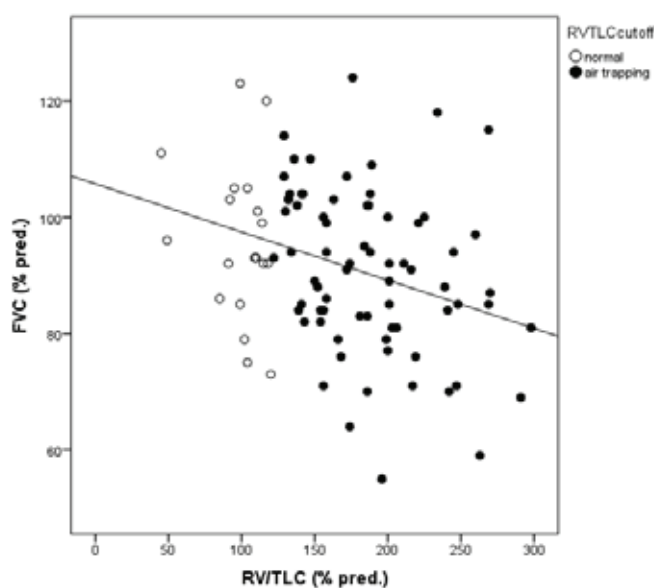


Fig.36: Korelacioni RV/TLC me FVC.

Ne studiuam sensitivitetin dhe specificitetin e parametrave FEV 1, FVC, FEF 50, sRaw për zbulimin e air trapping ($RV > 120\%$). Për parametrat FEV 1, FVC, FEF 50 rezulton sipërfaqja e zonës <0.5 (respektivisht: 0.432, 0.398 dhe .409). Asnjë nga këto parametra nuk mund të përdoret si tregues për vlerësimin e air-trapping. Vetëm për sRaw sipërfaqja e zonës është 0.656 dhe mund të merret në konsideratë, megjithëse hyn në kategorinë e dobët të vlerësimit. Për sRaw 146.5, kemi sensitivitet 66.7% dhe specificitet 42.1% (fig.37).

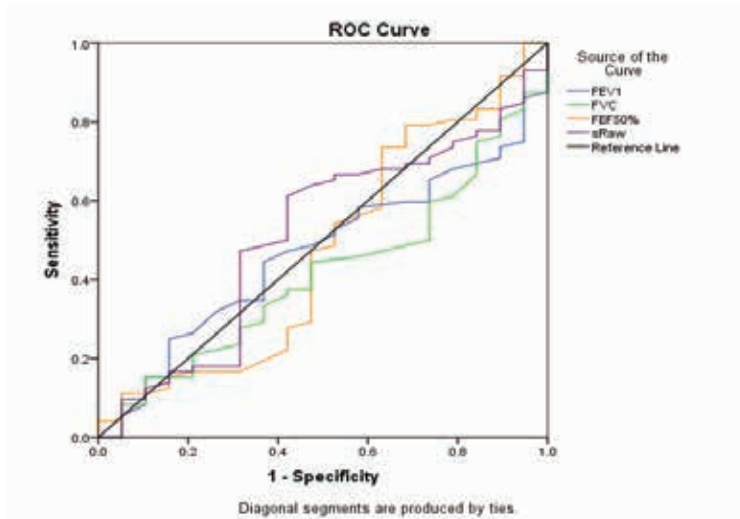


Fig.37: Kurba ROC për detektimin e mbiajrimit bazal.

Ne studiuam lidhjen ndërmjet RV/TLC (air trapping) dhe gravitetit të astmës (fig.38). Ndërmjet RV/TLC dhe gravitetit të astmës ka një lidhje korelative të lehtë, $r = 0.171$, jo sinjifikante nga ana statistikore, $p = 0.106$.

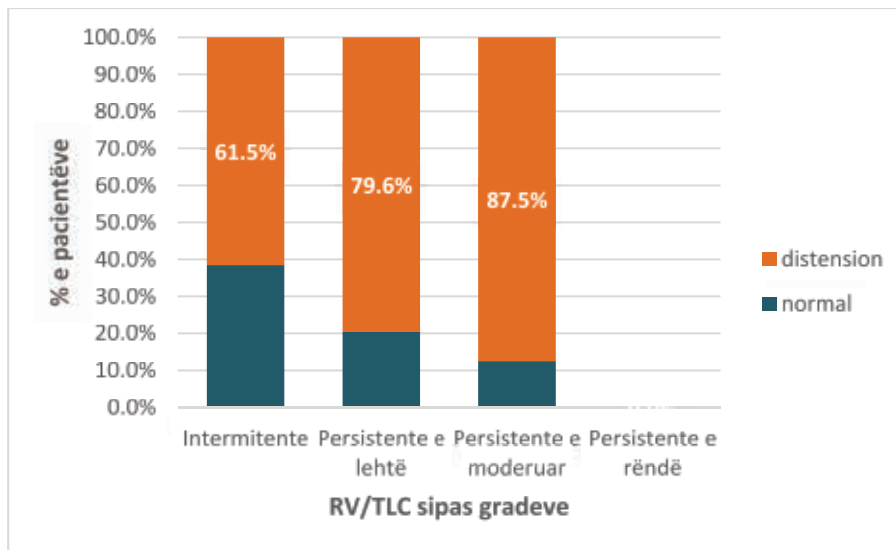


Fig.38: RV/TLC (air trapping) dhe graviteti i astmës.

Ne studiuam lidhjen ndërmjet RV (air-trapping) dhe moshës (fig.39). Ndërmjet RV dhe moshës ka një korelacion negativ, $r = -0.252$, sinjifikant nga ana statistikore, $p = 0.046$.

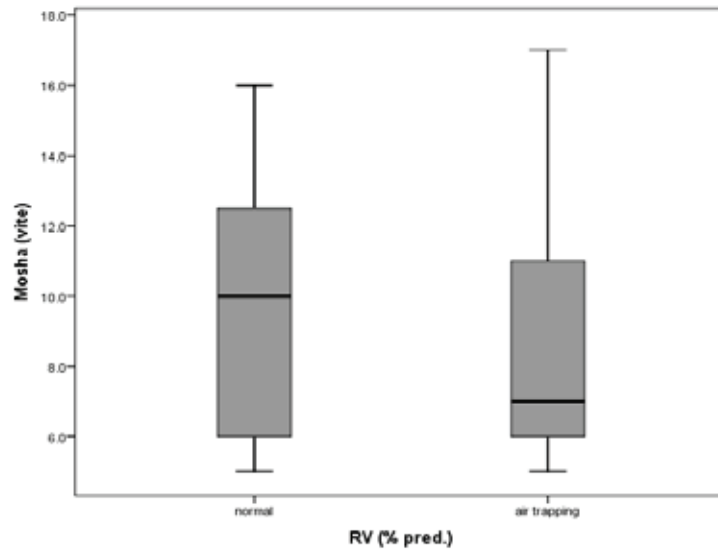


Fig.39: Shpërndarja e vlerave RV (air trapping) me moshën.

U studiuan fenotipet e pacientëve me air-trapping (RV >120) (fig.40).

1) Grupi me fenotipin: RV e lartë, FVC te ulët, TLC normal rezultuan 9 pacientë (12.3% e pacientëve me RV > 120). Ky fenotip konsiderohet Pseudorestriksion.

2) Grupi me fenotipin: RV e lartë, FVC normal, TLC e rritur rezultuan 19 pacientë (26% e pacientëve me RV > 120); c) grupi me fenotipin RV e lartë, FVC normal, TLC normal; d) grupi me fenotipin RV e lartë, FVC e ulur, TLC e rritur; e) grupi me fenotipin RV e lartë, FVC normal, TLC e ulur.

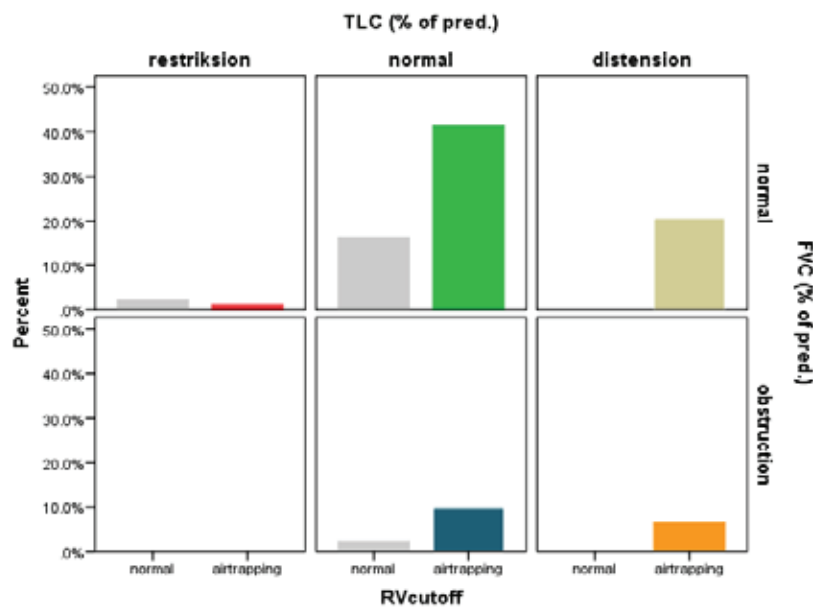


Fig.40: Fenotipet funksionale te pacientëve me air-trapping.

U studiua dhe prezenca e restriksionit të vërtetë bazuar në fenotipin si më poshtë: TLC e ulur, FVC e ulur, FRC normal, FEV1/FVC normal. Rezultuan 4 pacientë (4.3% e gjithë pacientëve).

U studiua lidhja ndërmjet TLC (mbiajrimit) dhe RV/TLC (air-trapping) (fig.41). TLC % pred. lidhet direkt me RV/TLC % pred. Rezultoi lidhje korelative e fortë, statistikisht sinjifikante, $r = 0.65$, $p < 0.001$.

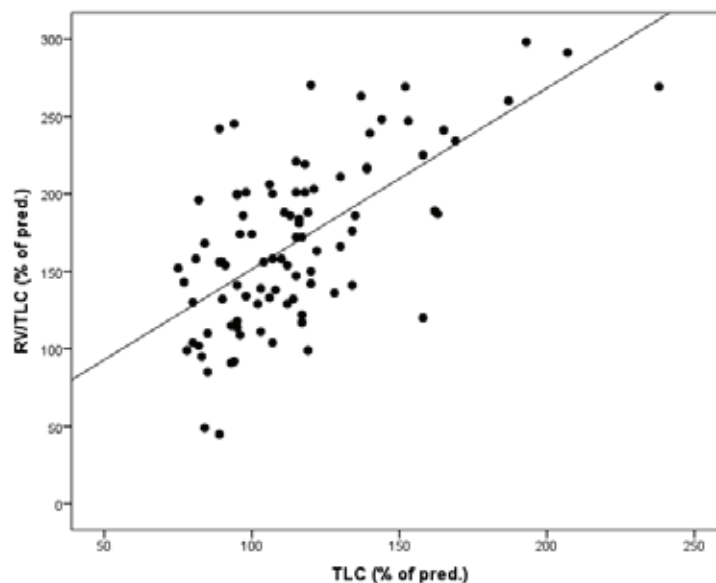


Fig.41: Lidhja ndërmjet TLC dhe RV/TLC.

Rezultatet e Reversibilitetit pas BD

Tabela 2.15 përshkruan parametrat spirometrike dhe sRaw pas BD për të gjithë pacientët. Për secilin parametër të dhënat janë paraqitur në vlerë mesatare dhe deviacion standart. Vlera mesatare \pm deviacion standart për Pas BD FVC %pred. 103.1 ± 15.8 , Pas BD FEV 1 % pred. rezultoi 105.2 ± 17.6 ; Pas BD FEV1/FVC % pred. rezultoi 106.8 ± 8.8 ; Pas BD FEF 75 %pred. rezultoi 95.2 ± 22 ; Pas BD FEF 50 % pred. rezultoi 99.7 ± 28.6 ; Pas BD FEF 25 % pred. rezultoi 105.0 ± 42 ; Pas BD FEF 25-75 % pred. rezultoi 102.5 ± 27.9 ; Pas BD Peak Expiratory Flow % pred. rezultoi 90.9 ± 19.7 ; Pas BD sRaw rezultoi 131.3 ± 42.7 .

Tab.2.15: Të dhënat spirometrike dhe sRaw pas BD për pacientët në studim.

Parametrat (%pred.)	Mesatare \pm DS (nr 74)
Pas BD FVC	103.1 ± 15.8
Pas BD FEV1	105.2 ± 17.6
Pas BD FEV1/FVC	106.8 ± 8.8
Pas BD FEF75	95.2 ± 22
Pas BD FEE50	99.7 ± 28.6
Pas BD FEF25	105.0 ± 42.2
Pas BD FEF25-75	102.5 ± 27.9
Pas BD PEF	90.9 ± 19.7
Pas BD sRaw	131.3 ± 42.7

U studiua reversibiliteti pas bronkodilatatorit (BDR) në 74 pacientë. U konsiderua reversibilitet pozitiv nëse të paktën njëri nga parametrat spirometrike FVC, FEV 1, FEF 25-75, PEF ka reversibilitet pozitiv. Rezultuan: 50% e pacientëve me reversibilitet pozitiv, 45.9% e pacientëve pa reversibilitet, 4.1% e pacientëve reagojnë paradoksalisht ndaj bronkodilatatorit, me bronkokonstriksion (fig.42).

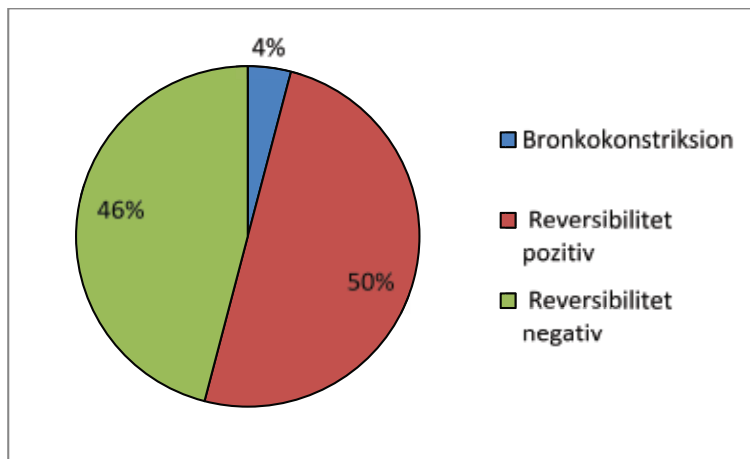


Fig.42: BDR për të gjithë pacientët.

Më poshtë tregohet shpërndarja e BDR për pacientët në studim. Të dhënat e observuara tek pacientët tanë ilustron natyrën heterogjene të përgjigjes ndaj inhalimit të β -2 agonisteve adrenergjike tek fëmijët me astmë.

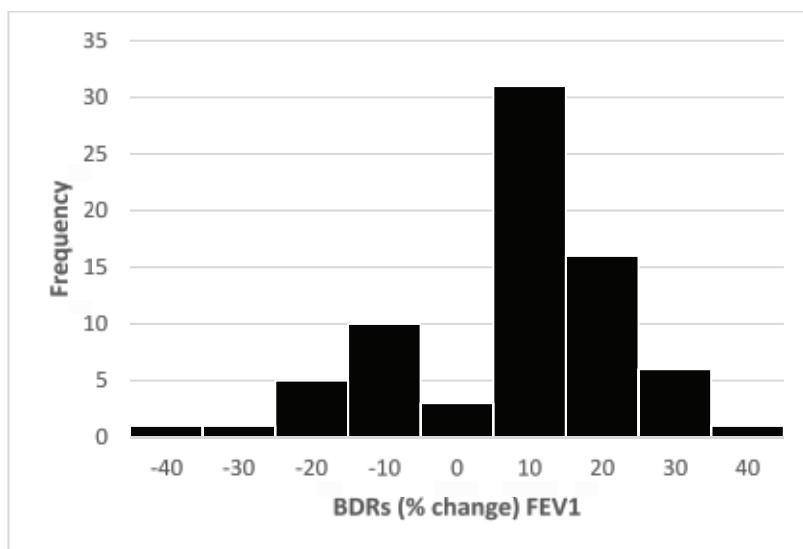


Fig.43: Histograma e shpërndarjes së përgjigjes ndaj bronkodilatatorit sipas Δ FEV 1.

Në grafikun e mëposhtëm (fig.44) tregohet BDR (% e ndryshimit të FEV1) për secilin nga pacientët.

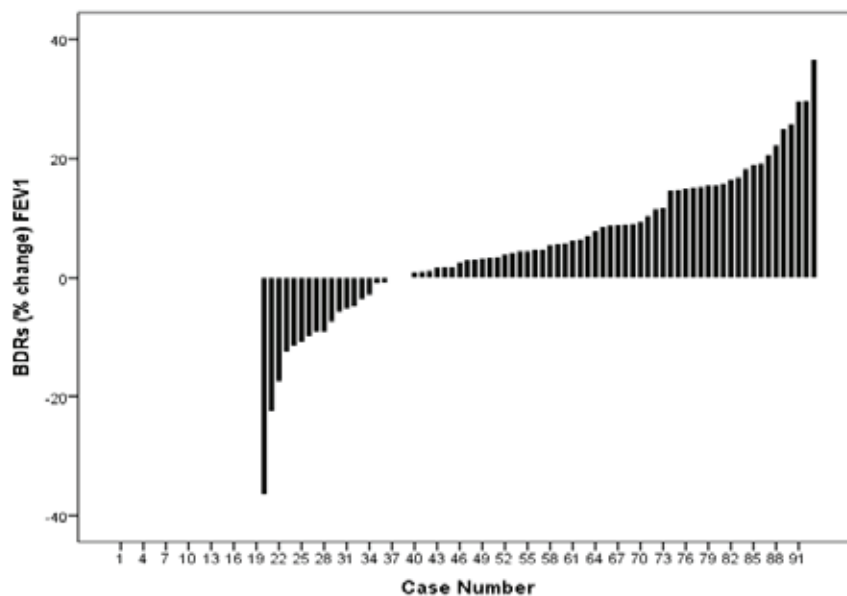


Fig.44: BDR sipas Δ FEV1 për secilin nga pacientët.

U studiua korelacioni i FEV 1 bazal me Δ FEV 1 pas BD (fig.45). Rezultoi korelacion negativ, $r = -0.405$, statistikisht sinjifikant, $p < 0.001$.

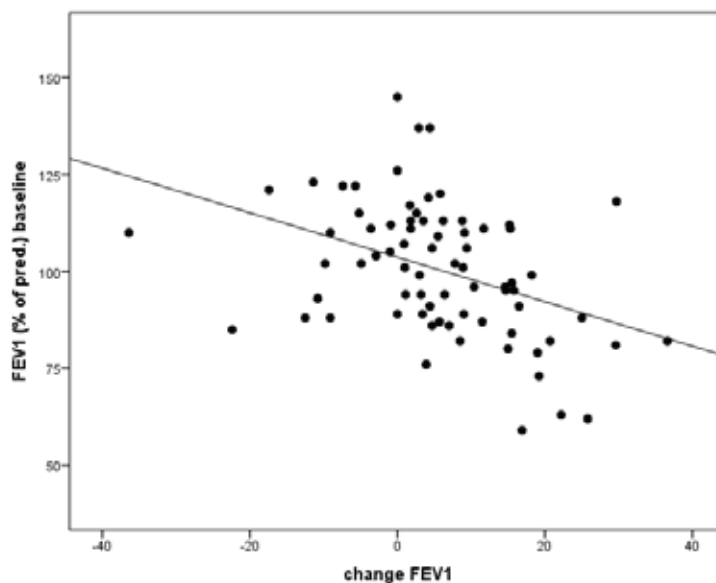


Fig.45: Korelacioni ndërmjet FEV 1 bazal dhe Δ FEV 1 pas BD.

Karakteristikat bazale të pacientëve me reversibilitet pozitiv ndaj BD dhe pa reversibilitet u paraqitën në tab.2.16. Vlera mesatare e BDR në grupin me reversibilitet pozitiv ishte 16.8 % ndryshim i FEV 1, krahasuar me 3.2% ndryshim i FEV 1 tek grupi pa reversibilitet, ndryshimi ndërmjet dy grupeve për BDR është statistikisht sinjifikant ($p < 0.001$). Pacientët me BDR pozitiv kanë vlera mesatare të FEV 1 më të ulët se grupi pa reversibilitet, ndryshimi i FEV 1 bazal është statistikisht sinjifikant ($p < 0.001$). Moshë, seksi, gjatësia, moshë e fillimit të simptomave, anamneza familjare, duhanpirja, IgE totale dhe trajtimi nuk kanë lidhje statistikore sinjifikante me reversibilitetin pas BD.

Tab.2.16: Karakteristikat e pacientëve me reversibilitet dhe pa reversibilitet ndaj BD.

Karakteristikat	N	FEV1 pasBD (change)		P value
		pa rev.	me rev.	
Seksi	74			
Meshkuj	50	31 (68.9%)	19 (65.5%)	0.762
Femra	24	14 (31.1%)	10 (34.5%)	
Mosha e pacientëve në studim (vite) *	74 (45/29)	3.83 (2.78)	3.54 (2.46)	0.252
Mosha e fillimit të simptomave (vite)	74 (45/29)	9.07 (3.06)	8.0 (3.23)	0.891
Gjatësia (cm)	74 (45/29)	139.2 (19.5)	131.1 (17.3)	0.232
Duhanpirje (pasive)	74	2 (4.4)		
Po	20	12 (26.7%)	8 (27.6%)	0.515
Jo	52	31(68.9%)	21 (72.4%)	
Anamnezë familjare	74	2 (4.4)		
Po	31	17 (37.8%)	14 (48.3%)	0.305
Jo	41	26 (57.8%)	15 (51.7%)	
FEV 1 % pred. (bazal)	74 (45/29)	106.4 (15.4)	91.1 (15.8)	0.001
BDR bazale	72(43/29)	3.20%	16.80%	0.001
IgE totale†	50			
<100 neg.	14	10 (32.3)	4 (21.1)	0.392
> 100 poz.	36	21 (67.7)	15 (78.9)	
Trajtimi	74			
pa prof.	56	32 (57.1)	24 (42.9)	0.254
me prof.	18	13 (72.2)	5 (27.8)	

*Mesatare (DS)

† Transformim logaritmik

Është përdorur regresioni logjistik multivariable për të vlerësuar ndikimin e moshës, gjinisë, gjatësisë, FEV1 dhe Log IgE në gjasat e të sëmurëve me astmë për të pasur reversibilitet të FEV1 pas përdorimit të BD (tab.2.17). Modeli i regresionit logjistik ishte statistikiisht sinjifikant, $\chi^2(4) = 19.44$, $p = 0.02$. Vlerat e larta të FEV1 shoqërohen me rritjen prej 1.1 herë të gjasave për të pasur reversibilitet. Gjithashtu rritja e gjatësisë shoqërohet me rritje të gjasave për reversibilitet 1.1 herë, megjithëse nuk është sinjifikante nga ana statistikore, $p= 0.067$. Me rritjen e moshës gjasat për të pasur reversibilitet bien në vlerën 0.56, megjithëse edhe kjo është jo sinjifikante, $p=0.098$. Të tjerat nuk mund të merren në diskutim për arsye të sinjifikancës.

Tab.2.17: Parashikuesit e përgjigjes ndaj BD*: rezultatet e regresionit logjistik multivariabël.

Parashikuesit	OR	95% CI	Bootstrap P value
Mosha (vite)	0.56	0.27-1.15	0.098
Seksi (femër)	2.15	0.4-11.59	0.438
Gjatësia (cm)	1.11	0.99-1.24	0.067
FEV1	1.11	1.04-1.19	0.001
Log IgE	0.65	0.21-2.0	0.208

Odds ratios (OR) dhe 95%CI për secilin variabël të marrë nga regresioni logjistik i axhustuar për të gjithë variablat në tabelle

*BDR > 9% pas SABA

Për validimin e modelit (tab.2.17) u realizua riformatimi Bootstrap në 1000 kampione. Të gjithë parashikuesit në regresionin logjistik u vertetuan edhe në Bootstrap. Vlerat e larta të FEV 1 kanë gjasa të rritura për të patur reversibilitet edhe sipas Bootstrap (p =0.001).

Klasifikuam pacientët në dy grupe: me dhe pa profilaksi dhe vlerësuam BDR për parametrat FVC, FEV 1, FEF 25-75, PEF.

Në grupin pa profilaksi: FEV 1 rezultoi më reversibilitet pozitiv në 38.7% të rasteve, PEF në 22.6%, FVC në 21%, FEF 25-75 në 21% (fig.46). Reversibilitet negativ rezultoi: FEV1 në 48.4%, PEF në 64.5%, FEF 25-75 në 66.1%, FVC në 66.1% të rasteve. Bronkokonstriksioni rezultoi në 3.5% të pacientëve për të katër parametrat e studiuar.

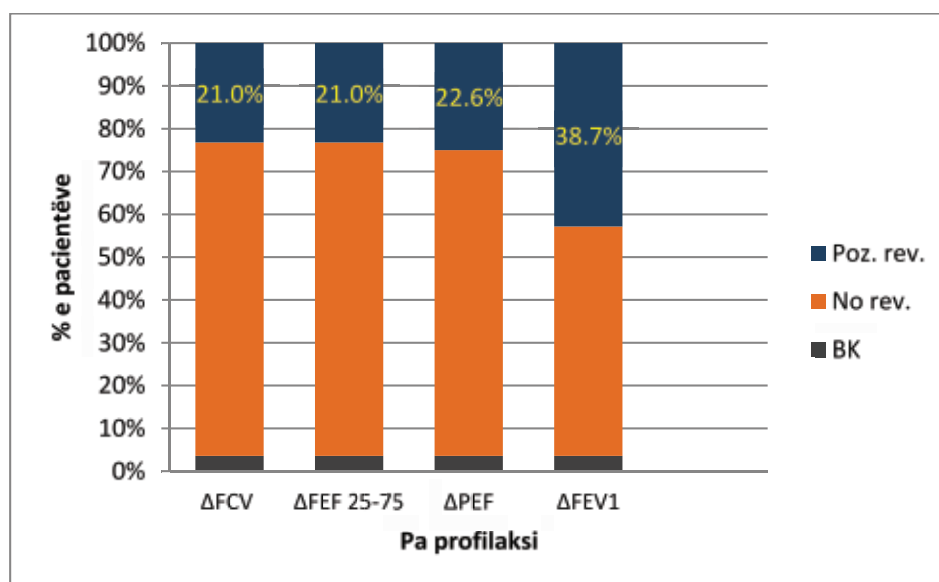


Fig.46: BDR në grupin pa profilaksi sipas parametrave spirometrike FEV 1, FVC, FEF 25-75, PEF.

Në grupin me profilaksi FEV 1 rezultoi me reversibilitet pozitiv në 19.4% të rasteve, PEF në 19.4%, FVC në 6.5%, FEF 25-75 në 12.9% (fig.47). Reversibilitet negativ

rezultoi: FEV1 në 35.5%, PEF në 35.5%, FEF 25-75 në 38.5%, FVC në 48.4% të rasteve. Bronkokonstriksioni rezultoi në 3.2% të pacientëve vetëm për parametrin FVC. Për secilin nga grupet (me dhe pa profilaksi) parametri më i ndjeshëm në detektimin e reversibilitetit rezultoi FEV 1.

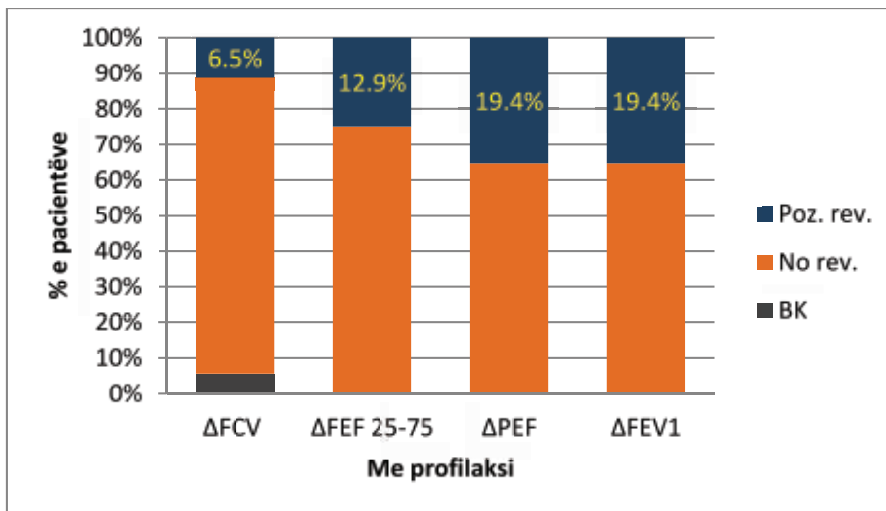


Fig.47: BDR në grupin me profilaksi sipas parametrave spirometrike FEV 1, FVC, FEF 25-75, PEF.

Deri tani, nuk është përcaktuar sa është cut off i $\Delta sRaw$ që parashikon reversibilitetin e FEV1 pas BD. Në studimin tonë, Cut-off optimal për detektimin e reversibilitetit të FEV 1 rezultoi rënia e $sRaw$ pas BD me 30.2%, me specificitet 59.0% dhe sensitivitet 52.9% (fig.48).

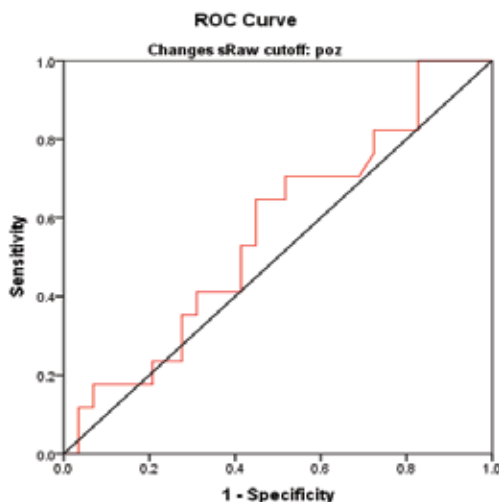


Fig.48: Kurba treguese e sensitivitetit dhe specificitetit të $sRaw$ (cut off) për diferencimin e fëmijëve me dhe pa reversibilitet të FEV 1.

Ne vleresuar a ndikon gjatësia e pacientëve në cut off e $sRaw$ për parashikimin e reversibilitetit të $\Delta FEV 1$. Për këtë qëllim klasifikuam pacientët në grupe sipas percentileve të gjatësisë.

Për secilin nga grupet e pacientëve kemi paraqitur cut off e sRaw që parashikon reversibilitetin e FEV1 (tab.2.18). Në klasifikimin sipas gjatësisë, vlera cut off e sRaw rritet me rritjen e gjatësisë (fig.49).

Tab.2.18: Vlera të ndryshme të sRaw (cut off) për detektimin e reversibilitetit të FEV1 sipas percentileve të gjatësisë.

Numri pacientëve = 47	Percentili 1	Percentili 2	Percentili 3	Percentili 4
Gjatësia (cm), mes \pm SD [range]	112 \pm 5.0 [101–118]	125.0 \pm 2.8 [120-128]	141.2 \pm 7.2 [129-151]	160.6 \pm 7.2 [152-172]
Mosha (vite), mes \pm SD	5.6 \pm 0.7 [5.0-7.0]	6.3 \pm 0.5 [6.0-7.0]	9.3 \pm 1.9 [6.0-13.0]	13.2 \pm 2.0 [11.0–17.0]
sRaw cut-off, %	29.9	NA	37.6	45.4
Sensitiviteti, %	66.7	NA	66.7	100.0
Specificiteti, %	75.0	NA	70.0	90.0

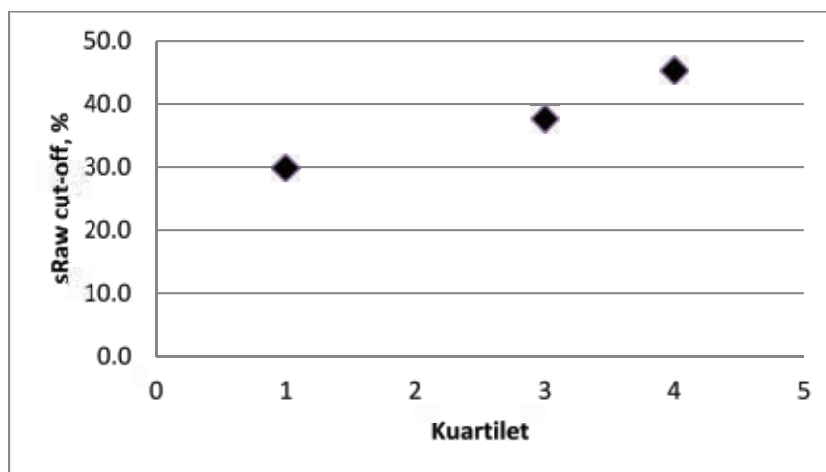


Fig.49: sRaw-cut off sipas percentileve të gjatësisë për parashikimin e reversibilitetit të FEV1.

Rezultatet e Reversibilitetit pas profilaksisë (Variabiliteti)

Tabela 2.19 përshkruan parametrat spirometrike pas mjekimit profilaktik për 29 pacientë. Për secilin parametër të dhënat janë paraqitur në vlera mesatare dhe deviacion standart.

Vlera mesatare \pm deviacion standart për Pas CS FVC %pred. rezultoi 103.7 \pm 17; Pas CS FEV1%pred. rezultoi 114.2 \pm 20; Pas CS FEV1/FVC %pred. rezultoi 105.8 \pm 11.8; Pas CS FEF75 %pred. rezultoi 106.0 \pm 21.5; Pas CS FEE50%pred. rezultoi 107.0 \pm 27.8; Pas CS FEF25%pred. rezultoi 108.7 \pm 38.2; Pas CS FEF25-75%pred. rezultoi 109.4 \pm 29.7; Pas CS PEF %pred. rezultoi 100.3 \pm 19.1.

Tab.2.19: Të dhënat spirometrike pas mjekimit profilaktik.

Parametrat (%pred.)	Mesatare ±DS (nr 29)
Pas profilaksisë FVC	103.7± 17
Pas profilaksisë FEV1	114.2 ± 20
Pas profilaksisë FEV1/FVC	105.8 ± 11.8
Pas profilaksisë FEF75	106.0 ± 21.5
Pas profilaksisë FEE50	107.0 ± 27.8
Pas profilaksisë FEF25	108.7 ± 38.2
Pas profilaksisë FEF25-75	109.4 ± 29.7
Pas profilaksisë PEF	100.3 ± 19.1

Tabela 2.20 përshkruan parametrat pletizmografike pas mjekimit profilaktik për 29 pacientë. Për secilin parametër të dhënat janë paraqitur në vlerë mesatare dhe deviacion standart.

Vlera mesatare ± deviacion standart për Pas CS sRaw %pred. rezultoi 143.9± 46.3; Pas CS FRC %pred. rezultoi 137.4 ± 38.2; Pas CS IC %pred. rezultoi 98.3 ± 26.9; Pas CS TLC %pred. rezultoi 116.4 ± 20.4; Pas CS VC%pred. rezultoi 100.1 ± 23.3; Pas CS RV %pred. rezultoi 162.6 ± 75.5; Pas CS RV/TLC %pred. rezultoi 131.3 ± 52.4; Pas CS FRC/TLC%pred. rezultoi 122.1 ± 21.9.

Tab.2.20: Të dhënat pletizmografike pas mjekimit profilaktik.

Parametrat (%pred.)	Mesatare ±DS (nr 29)
Pas profilaksisë sRaw	143.9± 46.3
Pas profilaksisë FRC	137.4 ± 38.2
Pas profilaksisë IC	98.3 ± 26.9
Pas profilaksisë TLC	116.4 ± 20.4
Pas profilaksisë VC	100.1 ± 23.3
Pas profilaksisë RV	162.6 ± 75.5
Pas profilaksisë RV/TLC	131.3 ± 52.4
Pas profilaksisë FRC/TLC	122.1 ± 21.9

Në grafikët e mëposhtëm (fig.50) është paraqitur përgjigja ndaj profilaksisë për secilin pacient, për parametrat FEV1, sRaw dhe RV. Vlera mesatare e përmirësimit të FEV1 (në % ± DS) është 14% (±21.2), të sRaw është -8.5% (±36.8), të RV është -4.5% (±59.1). Pas mjekimit profilaktik, 69 % e pacientëve (20 pacientë) kanë përmirësim të FEV1, 50% e pacientëve (14 pacientë) kanë përmirësim të sRaw dhe 57.1% e pacientëve (16 pacientë) kanë përmirësim RV.

Vëmë re që vetëm 10% e pacientëve (2 pacientë) të cilët kanë përmirësim të FEV1 pas profilaksisë kanë obstruksion në matjet bazale të FEV1 (FEV1 < 80%), 90% e pacientëve që kanë përmirësim të FEV1 pas profilaksisë kanë vlera bazale të FEV1 > 80%.

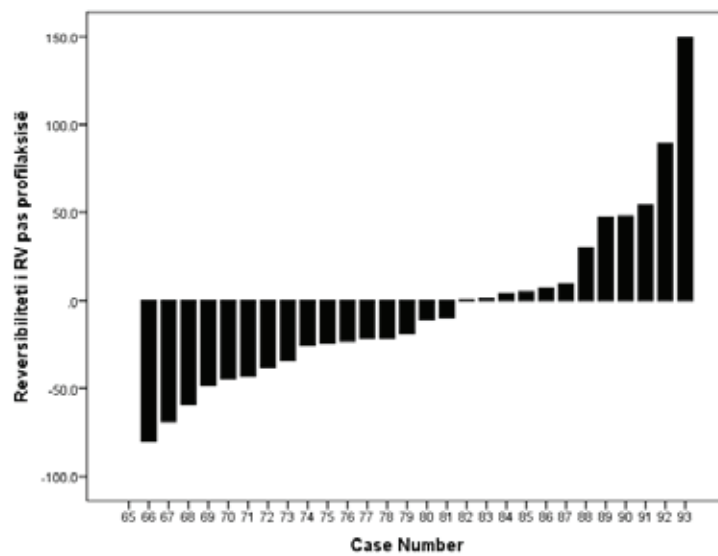
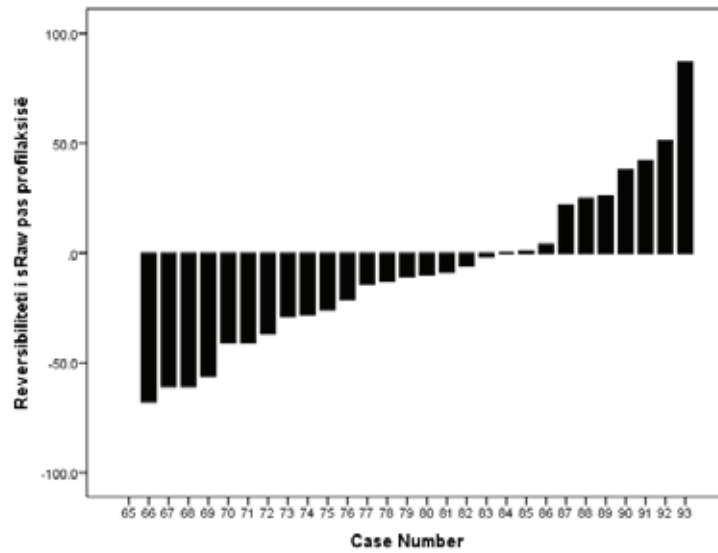
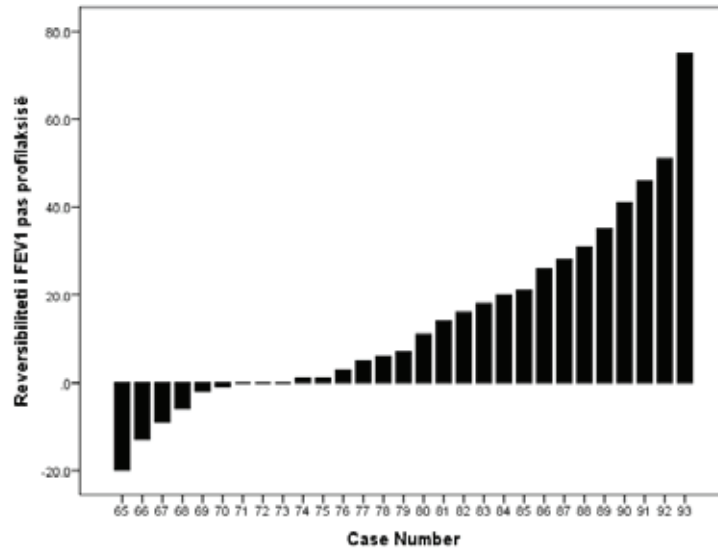


Fig.50: Reversibiliteti pas profilaksisë për parametrat FEV 1, sRaw, RV, për secilin nga pacientët.

Në grafikun e mëposhtëm kemi paraqitur përgjigjen pas profilaksisë për parametrat FEV 1 dhe sRaw për 28 pacientë. Shihet variabilitet në përgjigje ndërmjet pacientëve (fig.51). Mbështetur në studime të ngjashme, për përcaktimin e një përgjigje klinike të kuptimshme, konsideruam variabilitet pozitiv (cut off) medianën e Δ FEV 1 pas BD dhe Δ sRaw pas BD, në grupin tonë të pacientëve përkon me Δ FEV 1 > 6%, Δ sRaw < -22.6%. Vlera e Δ FEV 1 që ne caktuam për variabilitetin është me e madhe se cut off 5%, i derivuar nga studime të ngjashme (The CAMP, 2000; Szefer et al, 2005).

71.4% e pacientëve patën reversibilitet të vonuar pozitiv për të paktën njerin nga parametrat FEV1, sRaw (tab.2.21). 35.7% pacientëve reagojnë me reversibilitet të vonuar për FEV1, 14.3% e pacientëve reagojnë me reversibilitet të vonuar për sRaw, 21.4% e pacientëve reagojnë me reversibilitet të vonuar për FEV1 dhe sRaw, 28.6% e pacientëve pa reversibilitet të vonuar për asnjërin nga parametrat (FEV1&sRaw).

U vlerësua përgjigja ndaj terapisë duke krahasuar matjet e FEV1, sRaw dhe RV në momentin bazal dhe pas profilaksisë. U përdor testi i studentit për mostra çifte, dhe rezultoni që për FEV1 ndryshimi është statistikisht i rëndësishëm ($p=0.035$). Ndërsa për dy parametrat e tjerë ndryshimi nuk është statistikisht sinjifikativ.

Tab.2.21: Reversibiliteti pas profilaksisë sipas FEV1 dhe sRaw.

		Rev. i FEV1 pas profilaksisë	
		rev. i vonuar neg.	rev. i vonuar poz.
Rev. i sRaw pas profilaksisë	rev. i vonuar neg.	8 (28.6%)	10 (35.7)%
	rev. i vonuar poz.	4 (14.3%)	6 (21.4%)

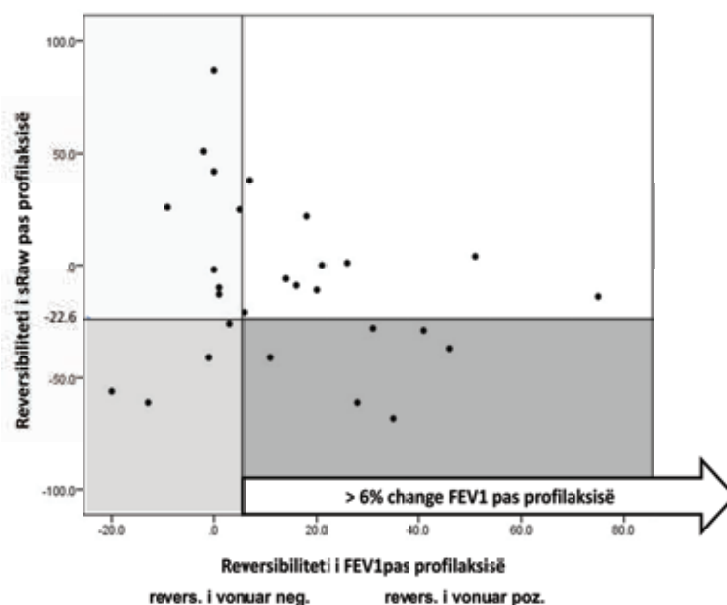


Fig.51: Reversibiliteti i përgjigjes pas profilaksisë për FEV 1 dhe sRaw. Kater kuadrantet tregojnë kategoritë e përgjigjes, sipas përcaktimit që përgjigje pozitive konsiderohet nëse Δ FEV 1 > 6%, Δ sRaw < -22.6%.

Në fig. e mëposhtme është paraqitur përgjigja e pacientëve me reversibilitet të vonuar pozitiv (përgjigje pozitive pas profilaksisë) për parametrat FEV1, sRaw, RV , sipas

grupeve të pacientëve të paraqitur në vizitën e parë me dhe pa mjekim. Përgjigja ndaj profilaksisë është më e shprehur tek grupi pa mjekim në vizitën e parë (fig.52).

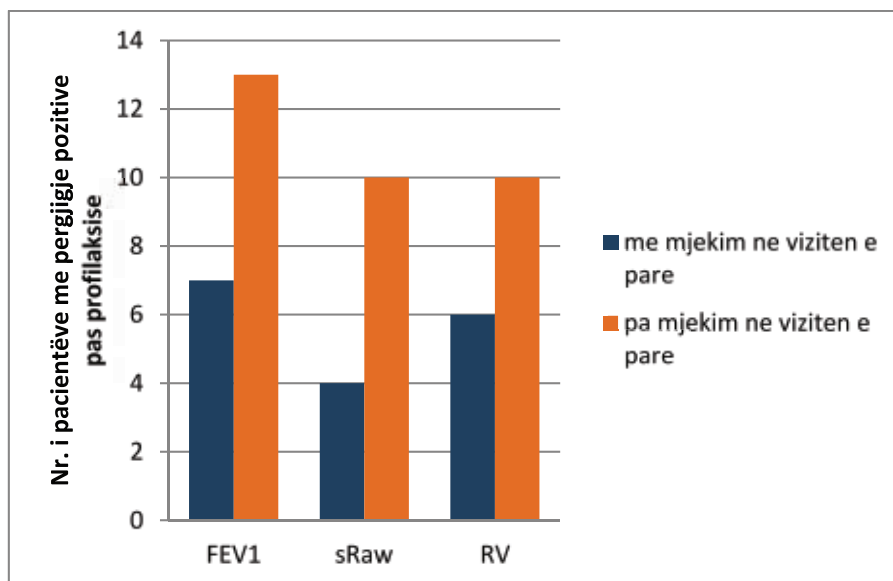


Fig.52: Përgjigja pozitive ndaj profilaksisë në dy grupet e pacientëve.

Paraqitje krahasuese e parametrave FEV1, sRaw, RV të matura ne kushte bazale, pas BD dhe pas profilaksisë

Në grafikun e mëposhtëm janë paraqitur vlerat e FEV 1 të matura në kushte bazale, pas BD, pas profilaksisë, në 22 pacientë. Është e evidente rritja e debiteve pas BD, si dhe akoma më shumë pas profilaksisë.

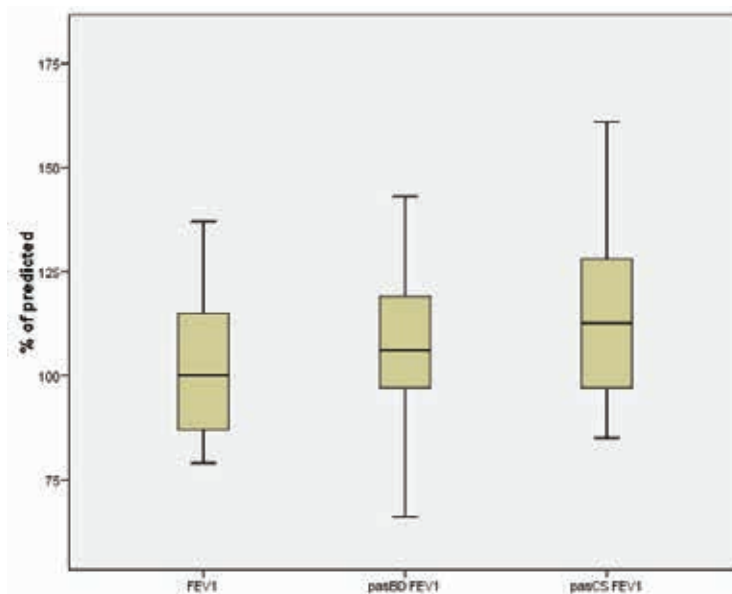


Fig.53: Vlerat e FEV 1 bazal, FEV 1 pas BD, FEV 1 pas profilaksisë.

Në grafikun e mëposhtëm (fig.54) janë paraqitur vlerat e sRaw të matura në kushte bazale, pas BD, pas profilaksisë, në 20 pacientë. Është evidente rënia e sRaw pas BD, por të bën pershtypje që pas profilaksisë kemi rënie të moderuar të sRaw.

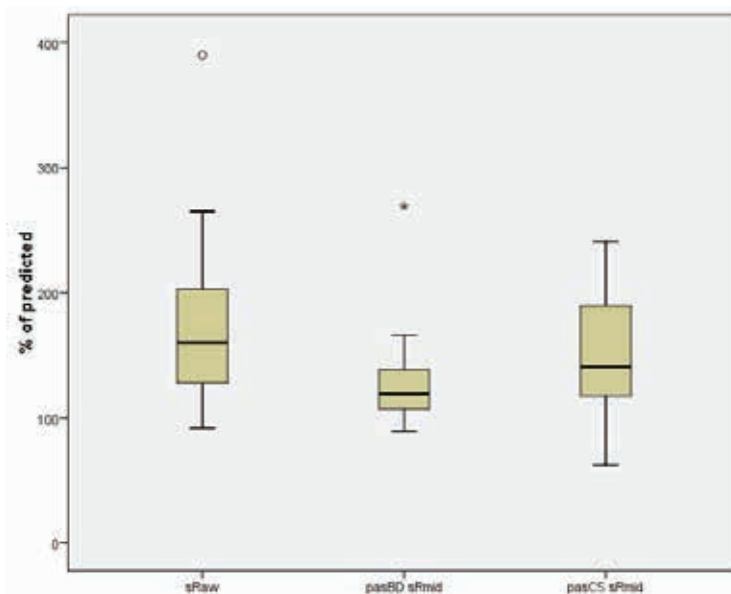


Fig.54: Vlerat e sRaw bazal, sRaw pas BD, sRaw pas profilaksisë.

Në grafikun e mëposhtëm janë paraqitur vlerat e RV të matura në kushte bazale, pas profilaksisë, në 28 pacientë. Është evidente rënia e RV pas profilaksisë, por përsëri mediana mbetet mbi kufirin e sipërm të normës (fig.55).

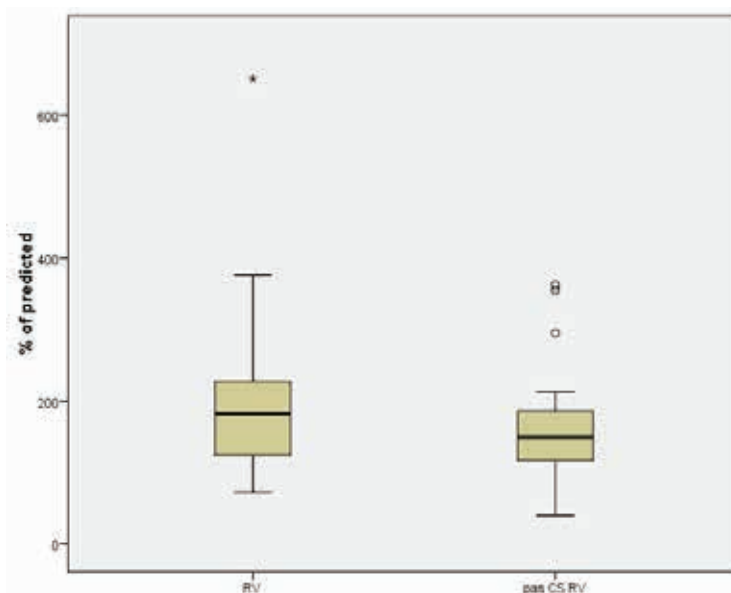


Fig.55: Vlerat e RV bazal, RV pas profilaksisë.

Në grafikun e mëposhtëm paraqiten në mënyrë krahasuese çfarë ndodh me secilin nga parametrat funksional FEV1, sRaw, dhe RV në kushte bazale, pas BD dhe pas mjekimit profilaktik.

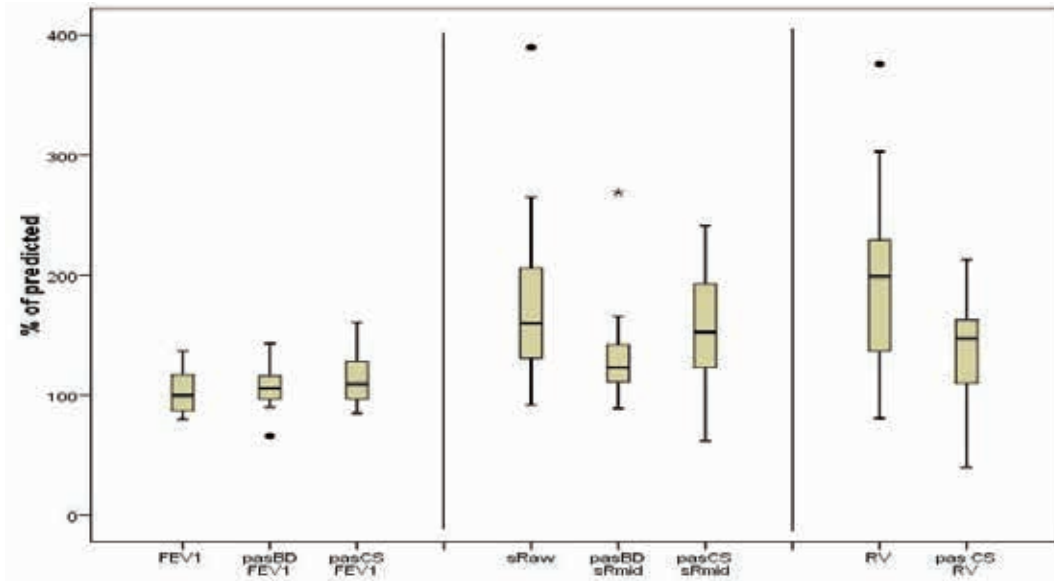


Fig. 56: Paraqitje krahasuese e parametrave FEV 1, sRaw dhe Rv në kushte bazale, pas BD dhe pas profilaksisë.

Rezultatet mbi hipotezen e studimit

Në algoritmin e mëposhtëm tregohet ndihma e secilës nga provat e funksionit pulmonar në evidentimin e fenotipeve funksionale në astmë, prezenca e të cilëve konfirmon objektivisht diagnozën e astmës.

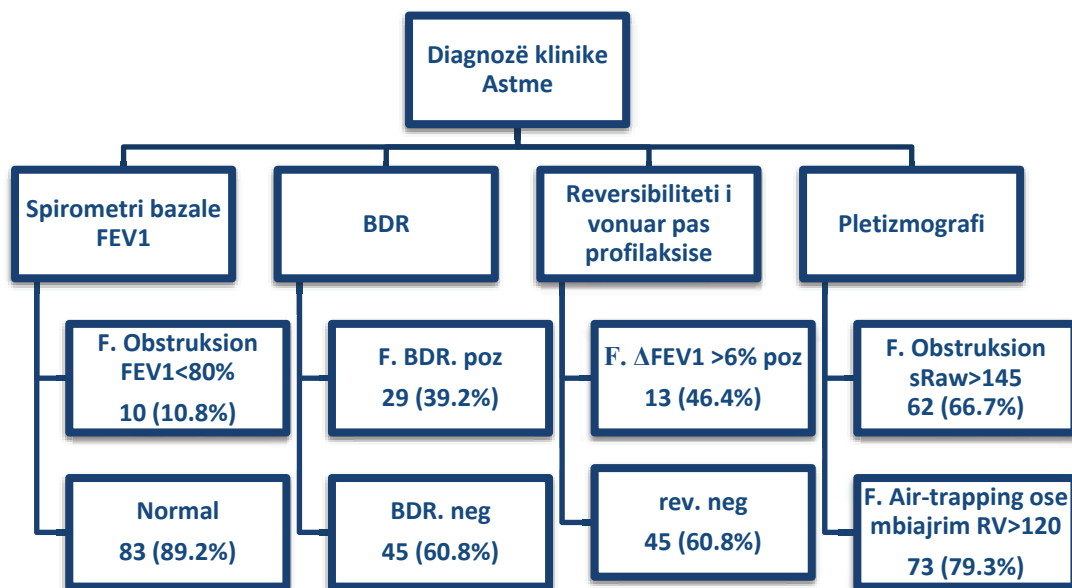


Fig.57: Ndhurma e provave të funksionit pulmonar në evidentimin e fenotipeve funksionale.

Në këtë grafik (fig.58) tregohet frekuenca e secilit nga fenotipet funksionale. Fenotipi obstruksion përfaqësohet nga parametri spirometrik FEV 1 dhe parametri pletizmografik sRaw, fenotipi air-trapping përfaqësohet nga RV, fenotipi BDR përfaqësohet nga ΔFEV1 pas BD, fenotipi Reversibilitet i vonuar përfaqësohet nga ΔFEV1 pas profilaksisë. Në fëmijët me astmë fenotipi që evidentohet në numrin më të madh të pacientëve është

air-trapping (79.3%), i pasuar nga obstrukcioni i identifikuar nëpërmjet sRaw (66.7%), reversibiliteti pas profilaksisë identifikohet në 46.4% të pacientëve, reversibiliteti ndaj BD identifikohet në 40% të pacientëve, ndërsa obstrukcioni nëpërmjet FEV1 identifikohet vetëm në 10.8% të rasteve.

Ndërsa në grafikun 59 tregohet frekuenca e numrit të fenotipeve në veçanti dhe si shumë e njeri-tjetrit. Në 94.6% të fëmijëve gjendet të paktën një fenotip funksional, tek 5.4% nuk identifikohet asnjë fenotip funksional. Në 36.6% të fëmijëve evidentohen 2 fenotipe funksionale, në 25.8% të fëmijëve evidentohet 1 fenotip funksional, në 22.6% të fëmijëve evidentohen 3 fenotipe funksionale, në 9.7% të fëmijëve evidentohen 4 fenotipe funksionale.

Fenotipi obstrukcion përfaqësohet nga parametri spirometrik FEV1 dhe parametri pletizmografik sRaw, fenotipi air-trapping përfaqësohet nga RV, fenotipi BDR përfaqësohet nga Δ FEV1 pas BD, fenotipi Reversibilitet i vonuar përfaqësohet nga Δ FEV1 pas profilaksisë.

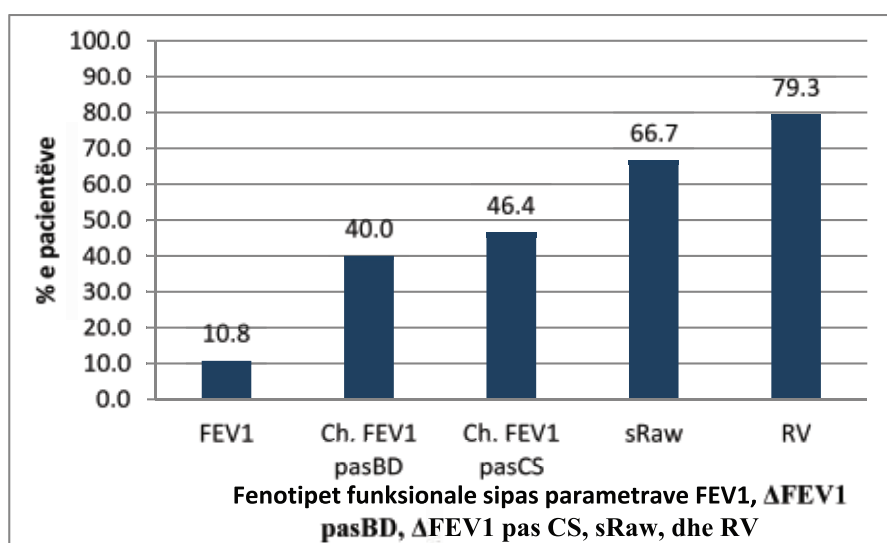


Fig.58: Frekuenca e secilit nga fenotipet funksionale sipas parametrave FEV1, Δ FEV1 pas BD, Δ FEV1 pas profilaksisë, sRaw, RV.

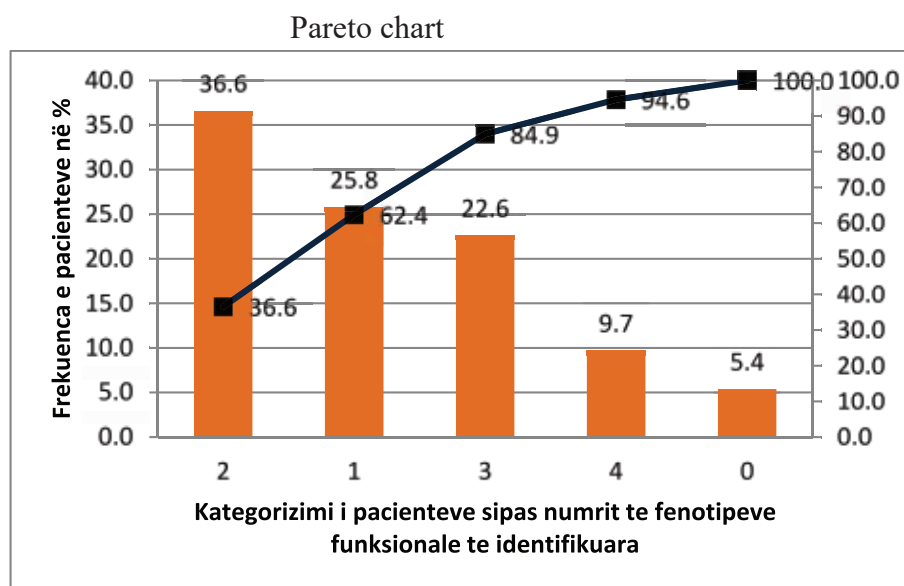


Fig. 59: Frekuenca e fenotipeve në veçanti dhe si shumë e njeri-tjetrit.

Algoritmi i mëposhtëm (fig.60) dhe tabela përmbledhëse (tab.2.22) tregojnë shpërndarjen në frekuencë dhe % të gjetjeve në raport me FEV1 bazal pas ndarjes fillestare të FEV1 në normal dhe obstruksion. Të dhënat e mëposhtme mbështesin hipotezën që fenotipe funksionale të ndryshme identifikohen gjatë matjes së funksionit pulmonar.

Në fëmijët me FEV1 normal, në zbuluam prezencën e obstruksionit nëpërmjet sRaw në 65.1% të rasteve, air-trapping në 75.9% të rasteve, përgjigje pozitive pas BD në 30.1% të rasteve, dhe përgjigje pozitive pas profilaksisë në 16.9% të rasteve. Në fëmijët me obstruksion sipas FEV1, ne zbuluam prezencën e obstruksionit nëpërmjet sRaw në 80% të rasteve, air-trapping në 100% të rasteve, Përgjigje pozitive pas BD në 50% të rasteve, dhe përgjigje pozitive pas profilaksisë në 100% të rasteve.

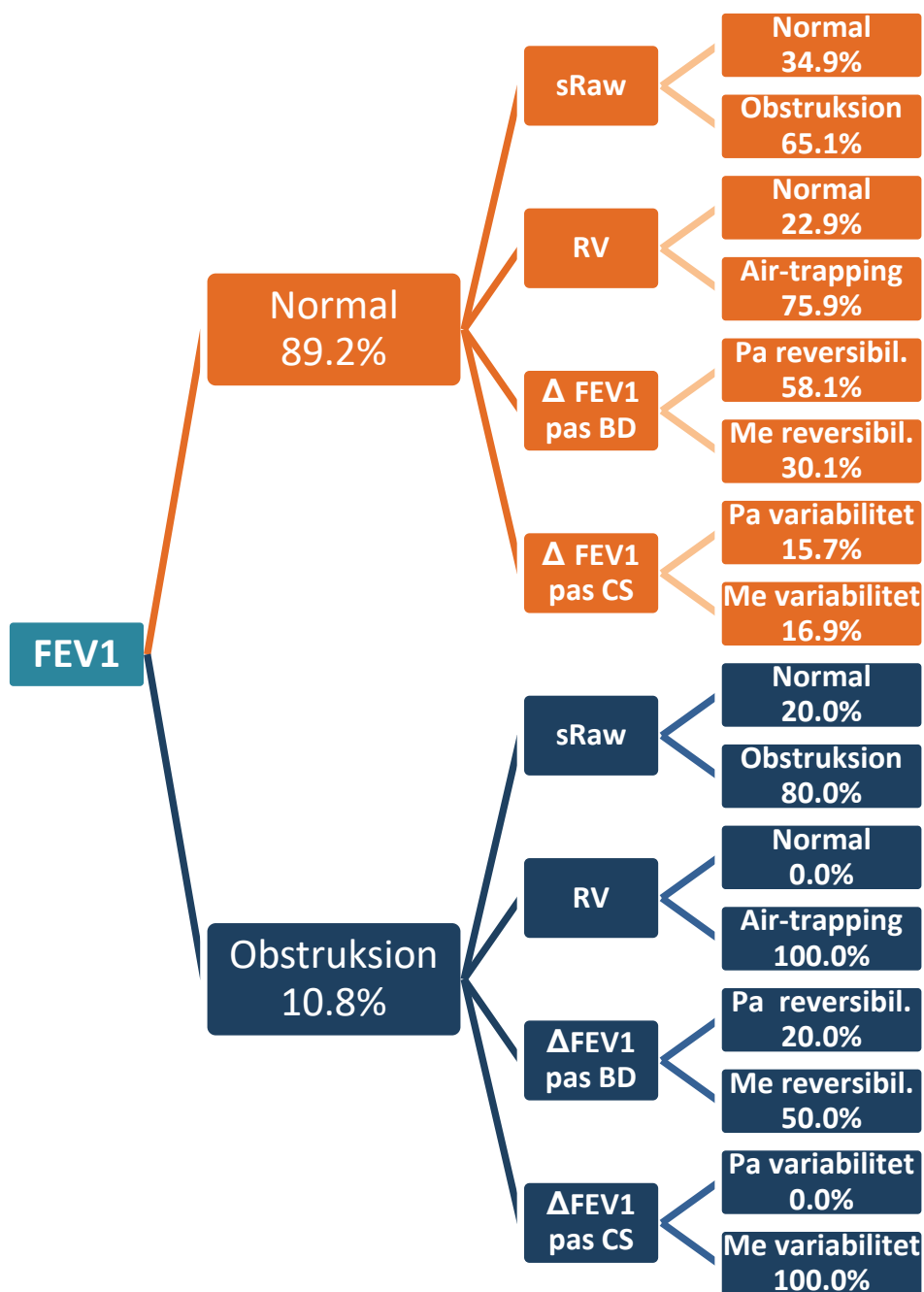


Fig.60: Fenotipet funksionale në pacientët me spirometri normale (FEV1>80%) dhe në pacientët me obstruksion.

Tab.2.22: Frekuenca e fenotipeve funksionale në pacientët e klasifikuar normale dhe me obstruksion sipas FEV1.

		FEV1	
		83 (89.2%) normal	10 (10.8%) obstruksion
sRaw me FEV1 normal		sRaw me FEV1 obstruksion	
29 (34.9) normal	54 (65.1%) obstruksion	2 (20.0%) normal	8 (80.0%) obstruksion
RV me FEV1 normal		RV me FEV1 obstruksion	
19 (22.9) normal	63 (75.9%) distension	0 (0.0%) normal	10 (100.0%) distension
Δ FEV1 pas BD me FEV1 normal		Δ FEV1 pas BD me FEV1 obstruksion	
43 (51.8) pa rev.	25 (30.1%) me rev.	2 (20.0%) pa rev.	5 (50.0%) me rev.
Δ FEV1 pas CS me FEV1 normal		Δ FEV1 pas CS me FEV1 normal	
13 (15.7) pa rev.	14 (16.9%) me rev.	0 (0.0%) pa rev.	2 (100.0%) me rev.

Meqenese air-trapping (i matur nëpërmjet RV) rezulton fenotipi funksional me frekuencen më të lartë, është analizuar a ekziston mundësia e parashikimit të prezencës së air-trapping nëpërmjet matjeve spirometrike të funksionit respirator. Kemi përdorur regresionin logjistik univariabel (tab.2.23) për të vlerësuar nëse tre variablat: FEV1, ΔFEV1 pas BD dhe ΔFEV1 pas profilaksisë, mund të parashikojnë prezencën e air-trapping (RV). Nga ‘Odds ratio’ (OR) në tabelën e mëposhtme, shihet që asnjëri nga variablat në tabelë (kur analizohen secili në mënyrë të pavarur), nuk e parashikojnë prezencën e air-trapping (RV). Megjithatë të gjitha rastet janë statistikisht josingjifikative.

Tab.2.23: Parashikimi i air-trapping nëpërmjet variablave spirometrike.

Parametri	N	OR	95% CI	P value
FEV1	92	0.99	0.96-1.02	.411
ΔFEV1 pas BD	73	1.03	0.98-1.08	.247
ΔFEV1 pas profilaksisë	29	1.01	0.97-1.05	.712

Mund të themi që sipas të dhënave të studimit tonë, prezenca e fenotipeve të tjera nuk e parashikon air-trapping (RV), pra air-trapping nuk mund të parashikohet nga matjet spirometrike të FEV1 (fenotipi obstruksion), ΔFEV1 pas BD (fenotipi reversibilitet), ΔFEV1 pas profilaksisë (fenotipi variabilitet). Fakti që parametrat spirometrike nuk parashikojnë se çfarë ndodh me RV (air-trapping), e bën të nevojshme aplikimin e pletizmografisë për vlerësimin direkt të air-trapping. Megjithatë nuk është statistikisht sinjifikative, për vertetimin e sinjifikancës rekomandohet vazhdimi i studimit nëpërmjet rritjes së numrit të rasteve. (rekomandim)

Pas axhustimit për gjininë, moshën, peshën dhe gjatësinë (tab.2.24), u konstatua se persistojnë të njejtat OR.

Tab.2.24: Parashikimi i air-trapping nëpërmjet variablave spirometrike, të axhustuar për gjininë, moshën, peshën, gjatësinë.

Parametri	N	OR	95% CI	P value
FEV1	92	0.99	0.96-1.02	.514
ChFEV1pasBD	73	1.03	0.98-1.09	.299
zchange pascsFEV1	29	1.00	0.95-1.06	.879

Për të paraqitur grafikisht rezultatin e mësipërm ne përdorëm Multidimensional Scaling (fig.61), e cila është një teknikë statistikore multivariate, e shumëfishtë, që ka për qëllim të tregojë strukturën e të dhënave në mënyrë grafike nëpërmjet pikave, në format dy dimensional. Baza e të dhënave reduktohet në grupe që janë të thjeshta për tu vizualizuar, duke i transformuar rastet në pika të caktuara hapësinore. Largësia ndërmjet pikave tregon ndryshimet, ndërkohe që afërsia tregon ngjashmeritë. Në rastet kur “Stress function” është < 0.1 është tregues shumë i mirë i korespondencës ndërmjet të dhënave të paraqitura.

Në studimin tonë: Normalized Raw Stress = 0.00031

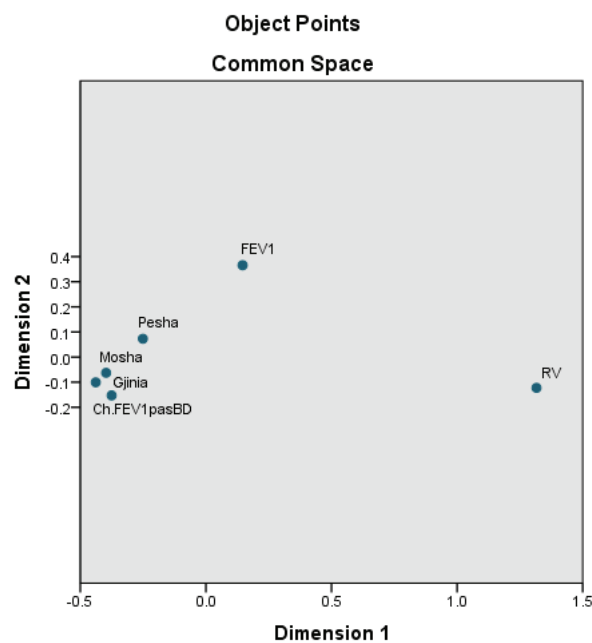


Fig.61: Paraqitja sipas Multidimensional scaling e raportit mes mbiajrimit dhe parametrave spirometrike.

Në fig.61 shikojmë se si individët e këtij grupi diferencohen sipas profileve të përcaktuara më sipër. RV është i pozicionuar larg nga FEV1 dhe Δ FEV1 pas BD. Sipas kësaj metode, pika në grafik treguese e RV (tregues i përmbledhur i vlerave të individëve) është shumë larg nga FEV1 dhe parametrat e tjerë. Vendosja e RV larg parametrave të tjerë tregon që është fenomeni më i pavarur në skemë, konkretisht është i pavarur nga FEV1 dhe Δ FEV1 pas BD. Ndërkohë që moshë, gjinia dhe pesha janë faktorë që pozicionohen mirë me FEV1 duke krijuar një cluster.

KAPITULLI III: DISKUTIM

Diskutim mbi rezultatet e spirometrisë dhe krahasimi i tyre me literaturën

Në një grup fëmijësh me astmë ne studiuam korelacionin ndërmjet funksionit pulmonar (FEV1) dhe shkallës së gravitetit të astmës të propozuar nga NAEPPEP Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2002 dhe Global strategy for asthma management and prevention 2008 (NAEPPEP, 2002; NHLBI/WHO, 2002; GINA, 2008).

Rezultatet tona nuk koresponduan me shkallën e funksionit pulmonar të përshkruar në NAEPPEP/EPR2 and GINA 2008 Guidelines . Rezultatet tona treguan se FEV1 nuk është një parametër i ndjeshëm në detektimin e obstruksionit (tab.2.2; tab.2.6). Ky rezultat mbështetet dhe nga studimet tek fëmijët me astmë nga Paull et al dhe Verrini et al, të cilët konkludojnë se pjesa më e madhe e fëmijëve me astmë persistente, gjatë periudhave të stabilitetit të sëmundjes, kanë FEV1 normal (Paull et al, 2004; Verini et al, 2001).

Pjesa më e madhe e fëmijëve të ndjekur në klinikën tonë, për të treja shkallët e gravitetit, kishin FEV1 % pred. brenda normes (tab.2.3; fig.23). Në studimin tonë ne evidentuam mungesë korelacioni ndërmjet gravitetit të astmës dhe FEV1 % pred.. Deviacioni standart (tregues i variabilitetit) i FEV1 % pred. është më i madh në grupin me astmë persistente të moderuar (tab.2.3). Kjo mund të tregojë që ndonëse këto fëmijë nuk kanë funksion pulmonar me të reduktuar, ato janë një grup më heterogjen. Kjo përforcon konceptin që matjet e izoluar të funksionit pulmonar nuk janë të besueshme në klasifikimin e gravitetit, por duhen testuar rregullisht dhe duhen krahasuar matjet me rezultatet “me të mira” gjatë periudhave asimptomatike.

Këto të dhëna korelojnë me rezultatet e (Bacharier et al, 2004; Fuhlbrigge et al, 2001). Graviteti i astmës i klasifikuar sipas simptomave dhe dozës së medikamenteve të nevojshme për të mbajtur astmën nën kontroll, nuk korelon me matjet e izoluar të FEV1 (Hammer et al, 2005; Baseka et al, 2005; Spahn et al, 2004). Rezultatet e studimit tonë përkojnë me konkluzionet e studimeve të ditëve të sotme tek fëmijët dhe efekti i këtyre konkluzioneve është reflektuar edhe në Guideline-t internacionale të përditësuara: pas vitit 2010 GINA dhe BTS/SIGN e përjashtuan funksionin pulmonar në klasifikimin e gravitetit të sëmundjes !!

Deri në vitin 2010 qëndrimi mbi FEV1 dhe gravitetin e astmës është bazuar në studimet e bëra tek adultet.

Është e rëndësishme të theksohet se graviteti i astmës përfshin edhe gravitetin e sëmundjes bazë edhe përgjigjen e kësaj sëmundje ndaj mjekimit. Kështu, astma mund të prezantohet me simptoma dhe obstruksion të rëndë por mund të kontrollohet me doza minimale profilaktike. Kjo është tregues se graviteti nuk është një tipar fiks por mund të ndryshojë në dekursin e sëmundjes (Gina 2009). Ne 2009, GINA guidelines identifikoi rëndësinë e përfshirjes së dozës së medikamenteve të përdorura (si mjekimit profilaktik ashtu edhe trajtimit të krizës) në percaktimin e gravitetit të astmës (GINA, 2009).

Po ashtu, BTS/SIGN 2011 paraqet një korelacion të dobët ndërmjet FEV1 dhe gravitetit të astmës të klasifikuar në baze të simptomave dhe dozës së medikamenteve të përdorura: FEV1 është shpesh normal në fëmijët me astmë persistente (Bacharier et al, 2004; Brouwer et al 2006; BTS/SIGN, 2011). Nuk është e çuditshme mungesa e korelacionit të FEV1 % pred. me gravitetin e astmës, kur shohim që funksioni pulmonar nuk ka korelacion me simptomat në astmë. Ka studime që e kanë demonstruar këtë fakt tek fëmijët (Strunk et al, 2003; Verini et al, 2001), po ashtu kanë treguar dhe faktin që FEV1 mund të jetë parashikues i krizave të ardhshme të astmës (Fuhlbrigge et al, 2001).

Tek fëmijët me astmë vlerat normale të FEV1 janë rregull dhe jo përjashtim.

Fakti që fëmijët (edhe ato me astmë persistente të moderuar-të rëndë) në kushte asimptomatike nuk kanë zvoglim të FEV1, mund të jetë e kuptueshme në këndvështrimin e astmës si një sëmundje me ecuri të ngadaltë. Ka disa hipoteza që tentojnë të shpjegojnë diferencën në funksionin pulmonar mes fëmijëve dhe adulteve. Tek adultet është e përcaktuar qartë që individët me astmë kanë një rënie të FEV1 (1% pred./vit) në krahasim me individet pa astmë (Lange et al, 1998; Peat et al, 1987). Nqs ritmi i rënies së FEV1 është i ngjashëm dhe tek fëmijët me astmë, duke pasqyruar kohëzgjatjen relativisht të shkurtër të astmës (koha nga fillimi i sëmundjes deri në momentin e studimit), atëherë është e kuptueshme që gjatë periudhave të stabilitetit, të presim vlera normale të FEV1. Një tjetër diferencë mes fëmijëve dhe adulteve është niveli i pemës bronkiale të prekur dhe shkalla e përfshirjes së saj. Fëmijët me astmë të graviteteve të ndryshme kanë përfshirje të rrugëve të vogla të ajrit, dhe me pak përfshirje të rrugëve me kalibër mesëm dhe të madh (Tashkin D, 2002; Paull et al, 2005), konkluzion ky që përkon dhe me rezultatet tona (tab.2.9; fig.26).

Si rezultat i kësaj fëmijët mund të kenë astmë të moderuar pa shfaqur ndryshime të rëndësishme të vlerave të FEV1. Vlerat e FEV1 < 80 % pred. për fëmijët janë përjashtim (Rasmussen et al, 2002). Fëmijët me astmë, në periudhat kur sëmundja është e stabilizuar, kanë shpesh funksion pulmonar normal, por pavarësisht kësaj ato mund të manifestojnë obstrukcion të rëndë gjatë krizave. Ky labilitet i funksionit pulmonar mendohet të jetë reflektim i hiperreaktivitetit shoqërues të sëmundjes (Weiss et al, 2000).

Si pasojë e mos njohjes së faktit që FEV1 është normal në shumicën e fëmijëve, ekziston rreziku i nendiagnostikimit të astmës apo nënvleresimit të gravitetit të sëmundjes.

Në studimin tonë 18.3% e pacientëve paraqesin FVC % pred. < 80% (tab.2.7). Zvoglimi i FVC mund të ndodhë në sëmundje obstruktive dhe restriktive. Pra, FVC përcaktohet nga TLC dhe nga fraksioni i TLC që mund të ekspiropet. Interpretimi i saj në sëmundje obstruktive duhet koreluar me volumet pasi zvoglimi i FVC mund të ndodhë si pasojë e fenomenit air-trapping.

Ne gjetëm korelacion sinjifikativ të FVC me gravitetin e astmës (fig. 24). Rezultati ynë korelon me studimin e Sorkness et al. të cilët treguan se komponenti air-trapping rritet me rritjen e shkallës së gravitetit të astmës, dhe rritja e air-trapping mund ndodhë në kurriz të zvoglimit të FVC në rastet kur TLC nuk ndryshon. Në rastet kur rritet TLC bashkë me air-trapping mund të rritet njëkohësisht edhe FVC, kjo gjë mund të bëjë që FVC % pred. të jetë një indikator më pak i ndjeshëm i air-trapping si dhe mund të mos korelojë dhe me gravitetin e astmës (Sorkness et al, 2008).

Në studimin tonë Tiffeneau nuk rezultoi një parametër i ndjeshëm në detektimin e obstrukcionit (tab.2.8). Arsyeja pse Tiffeneau nuk rezultoi parametër i ndjeshëm në detektimin e obstrukcionit mund të jenë disa:

a) moshë mesatare e pacientëve tanë ishte 8.6 ± 3.1 . Sipas Paul et al, në fëmijët me moshë 4-18 vjeç, vlera mesatare e FEV1/FVC shfaq një rënie të qëndrueshme me rritjen e moshës (Paull et al, 2005). Sa më e vogël moshë e fëmijëve në studim aq më e madhe vlera e FEV1/FVC. Vlera e lartë e FEV1/FVC në fëmijët e vegjël i dedikohet përmasës më të vogël të pulmonit e cila i lejon ato të expirojnë një porcion më të madh të FVC gjatë sekondës së parë. Me rritjen e përmasës së pulmonit, Tiffeneau pëson ulje të lehtë në fëmijët joastmatike, dhe nga moshë 11 vjeç ky raport është afërsisht 85%. Kjo vlerë është e qëndrueshme më pas gjatë fëmijërisë. Tek fëmijët me astmë, National Jewish Medical and Research Center tregoi një rënie të ndjeshme të FEV1/FVC me rritjen e moshës (Xuan et al, 2000; Rasmussen et al, 2002). Fenomeni i disinapsit raportohet se ndodh me rritjen e moshës: Rritja jo proporcionale e rrugëve të ajrit dhe

parenkimës së pulmonit, e njohur si disinapsis, ndodh tek të gjithë individët me kalimin e kohës (Mead et al,1980), por ajo është një fenomen i ekzagjeruar tek astmatikët. Ky fenomen shprehet me rritje më të madhe të parenkimës (së shprehur nëpërmjet FVC) ndaj rrugëve të ajrit (të matura nga FEV1) (Xuan et al,2000; Weiss et al,1992) dhe si rrjedhojë zvoglim i raportit FEV1/FVC.

b) vlera mesatare e FEV1 tek pacientet tanë është e lartë (98.9). FEV1 është numërimi i raportit FEV1/FVC, ky raport ndikohet nga vlerat e FEV1: raporti mund të rritet në rastin e rritjes së FEV1.

c) FVC rezulton e ulur në studimin tonë në një % më të madhe se FEV1 (fig.24; tab.2.7)

d) çështje teknike të matjes së FVC si pasojë e efortit suboptimal të fëmijës.

Në këndvështrimin e teknikës së matjes së FVC mund të evidentojmë problemet si me poshtë: FVC është emërimi i raportit FEV1/FVC, ky raport ndikohet nga variabiliteti i FVC; psh. raporti mund të rritet artificialisht nëse matja e FVC ndërpritet para se të ekspirohet deri në RV e vërtetë (Pellegrino et al, 2005), në rastin e ndërprerjes së parakohshme të ekspirimit (3 sek. për fëmijët < 10 vjeç), po ashtu edhe në rast se pacienti nuk realizon inspirim maksimal. Terminimi i parakohshëm i efortit për matjen e FVC mund të çojë në mbivleresim të FEV1, duke maskuar kështu prezencën e obstruksionit. Duke pasqyruar vështirësinë e realizimit të spirometrisë tek fëmijët, si pasojë e shkallës së bashkëpunimit, duhet të jemi të kujdesshëm gjatë interpretimit të rezultatit. Në studimin tonë nuk u gjet korelacion i Tiffeneau me gravitetin e astmës (fig.25).

Në 2007 (EPR3,2007) Paneli i Ekspertëve rekomandon që FEV1/FVC të inkludohet bashkë me FEV1 për vlerësimin e gravitetit të astmës. Përdorimi i FEV1/FVC në guideline mbështetet në dy studime kyçe të cilat treguan se Tiffeneau reflekton më mirë gravitetin se përdorimi i vetëm i FEV1 (Bacharier et al,2004; Paull et al,2005). Një review e kujdesshme e këtyre studimeve hedh dyshime mbi këtë konkluzion. Studimi i (Bacharier et al,2004) tregoi se megjithëse Tiffeneau korelon më mirë se FEV1 me gravitetin e astmës, si FEV1 edhe Tiffeneau janë parashikues të dobët të gravitetit të astmës. Paull et al. treguan që Tiffeneau ishte më e ndjeshme se FEV1 në diferencimin e të sëmurëve me astmë ndaj fëmijëve normale, por nuk ka sensitivitet për klasifikimin e astmës sipas gravitetit apo kontrollit të saj (Paull et al, 2005; Galant et al, 2010). (interesant është fakti që ky parametër nuk rekomandohet për klasifikimin e gravitetit nga BTS/SIGN 2014 !!).

Për detektimin e obstruksionit tek fëmijët me astmë, parametri spirometrik FEF25-75 paraqiti sensitivitet më të madh se FEV1, FVC dhe FEV1/FVC (fig.27).

FEF 25-75, parameter i rrugëve të vogla të ajrit, rezulton më e ndjeshme se FEV1 në detektimin e obstruksionit edhe sipas studimeve të (Lebecque et al, 1993; Alberts et al, 1994, Klein et al,1995).

Për më tepër, meqenëse shumica e fëmijëve me astmë kanë FEV1 normal, gjetja e një parametri spirometrik më të ndjeshëm ka një implikim të rëndësishëm për klinikistin në momentin e vizitës për objektivizimin e obstruksionit. Ky rezultat i studimit tonë mund të influencojë edhe në mënyrën sesi të dhënat e spirometrisë ndihmojnë në diagnostikimin e astmës. Prezenca e FEF25-75 e ulur në fëmijët me astmë është një gjetje për klinikistin i cili mund të mos e dyshojë prezencën e obstruksionit në kushtet e një FEV1 normal.

FEF25-75 i ulur është përshkruar si markues i ndjeshëm i obstruksionit (Lebecque et al,1993) edhe në fëmijët asimptomatike (Ferguson AC, 1998).

Fëmijët me astmë persistente shpesh kanë FEV1 normal, pa obstruksion ose me obstruksion minimal të rrugëve të mëdha të ajrit (Baccharier et al, 2004; Fuhlbrigge et

al, 2001; Paull et al, 2005), por ato mund të kenë obstrukcion të rrugëve të vogla të ajrit i cili nuk detektohet nëpërmjet FEV1 dhe që rezultojnë në përkeqësim të simptomave (McFadden et al, 1972).

Ne studiuam nëse FEF 25-75 korelon me gravitetin e astmës (fig.26). Ndryshe nga Baccharier et al 2004, nuk gjetëm korelacion ndërmjet FEF 25-75 dhe gravitetit të astmës. Por edhe tek Baccharier et al 2004, pavarësisht korelacionit me gravitetin e astmës, FEF 25-75 rezultoi diskriminuese e dobët e klasifikimit sipas gravitetit (Baccharier et al, 2004).

Diskutim mbi rezultatet e pletizmografisë dhe krahasimi i tyre me literaturën

Rezultatet tona tregojnë që sRaw është më e ndjeshme se parametrat spirometrike në detektimin e obstrukcionit tek fëmijët (fig.31). Ne gjetëm korelacion negativ sinjifikativ ndërmjet sRaw dhe debiteve ekspiratore FEV1, FEF50, FEF25-75, korelacioni më i fortë rezultoi ndërmjet FEV1 dhe sRaw (tab.2.11 ; fig.3). Ky rezultat përkon me informacionet e deritanishme që sRaw reflekton kryesisht obstrukcionin e rrugëve të mëdha të ajrit (Macklem PT, 1998; Mottram C, 2013). Megjithëse sRaw dhe FEV1 nuk janë parametra ekuivalente, ato detektojnë nivele të njëjta të obstrukcionit.

U pa një shpërndarje e gjerë e vlerave të FEV1, FEF50, FEF25-75 për çdo vlerë të dhënë të sRaw, e cila të bën të mendosh se korelacionet e vërejtura i dedikohen karakteristikave fizike të përbashkëta mes rezistencës dhe debiteve (fig.32). Duhet theksuar këtu që sRaw nuk është një rezistencë e vërtetë, ajo është një viskozitet dinamik (e shprehur në kPa.s), e cila inkorporon volumin e gazit torakal (FRC- ajri që mbetet në mushkri në fund të ekspirimit) i cili mund të rritet në pacientët me astmë dhe shton më tepër variabilitetin ndërmjet debiteve ekspiratore dhe sRaw (Casaulta et al, 1995).

Ne evidentuam korelacion më të fortë ndërmjet sRaw dhe FEV1 tek nëngrupi i fëmijëve me FEV1 < 80% (tab.2.12), e cila konfirmon aftësinë e këtyre dy parametrave për detektimin e obstrukcionit. Rezultate të ngjashme raportohen e dhe nga Mahut et al (Mahut et al, 2009).

Avantazhi i matjes së sRaw është ndjeshmëria e saj më e madhe në raport me spirometrinë për detektimin e obstrukcionit, realizohet më lehtë se spirometria pasi nuk kërkon bashkëpunimin e pacientit, dhe është veçanërisht e dobishme për fëmijët të cilët nuk mund të realizojnë ripërsëritshmërinë e testit spirometrik (Hammer et al, 2005, Mahut et al, 2009).

Vlerësimi i funksionit respirator është pjesë integrale e përpjekjeve për vlerësimin objektiv të astmës tek fëmijët. Matja e volumeve pletizmografike mund të sigurojë të dhëna komplementare shumë të rëndësishme.

Sipas ATS/ERS Task Force, RV dhe RV/TLC janë tregues të air-trapping, pasi rritja e RV dhe RV/TLC konsiderohet markues i mbylljes së rrugëve të vogla të ajrit (Pellegrino et al, 2005). Studime të shumta mbi volumet e pa mobilizueshme e mbështesin këtë fakt (Mahut et al, 2010; Sorkness et al, 2008; Ueda et al, 2006; Contoli et al, 2015).

Në studimin tonë air-trapping rezultoi në një frekuencë të lartë (73/93). Matja e RV identifikoi që 78.5% e pacientëve kanë air-trapping (fig.33). Në analizën e bërë ndaj literaturës për këtë qëllim, gjejmë mbështetje për matjen e volumeve pletizmografike si ndihmës në vlerësimin objektiv të astmës tek fëmijët. Në studimin e Labbe et al. mbiajrimi rezultoi tek 40% e fëmijëve nga mosha 5-19 vjec (Labbe et al, 2010). Rezultatet tona flasin për një përqindje më të lartë të air-trapping nga ç'është raportuar nga studimi më sipër. Rezultati ynë i dedikohet moshës më të vogël të pacientëve në studim (mosha mesatare 8.6 ± 3.1). Në studimin e Labbe et al raportohet mosha

mesatare e fëmijëve në studim 10.67.

Për më tepër, ne testuam lidhjen ndërmjet moshës dhe air-trapping dhe gjetëm një korelacion të zhdrejtë, statististikisht të rëndësishëm (fig.39). Është e mirënjohur që kalibri i rrugëve distale ndryshon shumë ndërmjet subjekteve; kjo anatomi çon në konsekuenca funksionale të ndryshme pasi subjektet me kalibër distal më të madh do të predispozojnë me pak mbyllje të rrugëve të ajrit.

Ne studiuam nëse ka një lidhje ndërmjet fenotipit air-trapping (RV) dhe obstruksionit (FEV1) (fig.34). Mes tyre rezultoi një korelacion i lehtë negativ, por jo sinjifikativ. Astma përfshin gjithë traktin respirator dhe prekja distale dhe proksimale përfaqëson shprehje të ndryshme të së njëjtës sëmundje. **Reduktimi i kalibrit të rrugëve distale përbën indeksin më të ndjeshëm të sëmundjes.** Sipas kësaj teze obstruksioni i rrugëve proximale duhet të shoqërohet me përfshirjen edhe të rrugëve distale. Rezultatet tona e mbështesin këtë koncept pasi fëmijët me obstruksion shfaqen edhe mbiajrim (fig.34; tab.2.13).

Mahut et al. paraqet rezultate të ndryshme nga studimi ynë, pasi një numër i vogël i fëmijëve me obstruksion nuk paraqiten air-trapping, gjë e cila u vu re kryesisht në djemtë me volume pulmonare më të mëdha, të cilët mund të shoqërohen me rrugë me diameter më të madh dhe si pasojë mungese të mbylljes distale, fëmijet i përkisnin moshës 10.8 ± 2.7 (Mahut et al, 2010).

Në studimin tonë matja sistematike e volumeve pulmonare me pletizmografi është e nevojshme në 67% të pacientëve (63/93), pasi parametri funksional spirometrik FEV1 (detektor i rrugëve proximale) nuk mund të parashikojë sindromin e obstruksionit të rrugëve të vogla të ajrit (RV, mbiajrim i izoluar si pasojë e mbylljes të rrugëve distale të ajrit) (fig.34; tab.2.13). Mahut et al. zbuloi mbiajrim të izoluar pa obstruksion në 11% të fëmijëve me astmë (Mahut et al,2010).

Ne studiuam lidhjen ndërmjet RV (parametri pletizmografik për disfunkcionin e rrugëve të vogla) dhe FEF 25-75 (parametri spirometrik për disfunkcionin e rrugëve të vogla) (fig.35). Në studimin tonë RV ka lidhje korelative jo sinjifikative me FEF25-75. Studimi i Sorkness et al. e mbështet rezultatin tonë, sipas tyre FEF 25-75 nuk korelon me parametrat e tjerë të air-trapping si FVC dhe RV/TLC (Sorkness et al,2008).

Mbështetur në këto rezultate, duhet të jemi të kujdesshëm gjatë interpretimit të FEF 25-75 si tregues i disfunkcionit të rrugëve të vogla. Në fakt, literatura që e mbështet vlefshmërinë e FEF 25-75 si tregues i obstruksionit periferik është jopërfundimtare, për shkak të variabilitetit dhe varësisë së tij nga nga ndryshimi i volumeve.

Ne evidentuam korelacion të zhdrejtë ($r = -0.319$) ndërmjet RV/TLC (tregues pletizmografik i air-trapping) dhe FVC (tregues spirometrik i air-trapping) (tab.2.14; fig.36). Rezultati ynë gjen mbështetje në dy studime madhore mbi këtë çështje (Mahut et al, 2010; Sorkness et al, 2008). Kjo tregon që zvoglimi i FVC mund të konsiderohet një tregues i air-trapping dhe duhet të plotësohet me matjen e volumeve pulmonare, ndryshe nga koncepti i deritanishëm sipas të cilit zvoglimi i FVC konsiderohej tregues i restriksionit.

Ne studiuam sensitivitetin dhe specificitetin e parametrave FEV 1, FVC, FEF 50, sRaw për zbulimin e air trapping. Asnjëri nga parametrat spirometrike nuk mund të përdoret për detektimin e air-trapping. Ndërsa për sRaw 146.5, rezultoi sensitivitet 66.7% dhe specificitet 42.1% për zbulimin e air-trapping (fig.37).

Ne studiuam lidhjen mes RV/TLC dhe gravitetit të astmës e cila rezultoi jo sinjifikative (fig.38). Kjo është tregues se air-trapping gjendet i alteruar në të gjitha shkallët e gravitetit. Ka studime të shumta për ndryshimet funksionale të periferisë pulmonare, të cilat ndodhin në të gjitha stadet e sëmundjes (Carroll et al,1997; Hamid et al,1997;

Wenzel et al,1997;Mauad et al,2004). Sorkness et al. treguan që astma e rëndë tek adultet shoqërohet me mbiajrim, në të njëjtën logjike por për moshat pediatrike Mahut et al. tregoi që edhe tek fëmijët ka korelacion mes air-trapping dhe krizave të rënda të astmës (Sorkness et al, 2008; Mahut et al, 2010). Contoli et al. referojnë që ka korelacion ndërmjet shkallës së prekjës së rrugëve të vogla dhe gravitetit të astmës (Contoli et al, 2015).

Ne astmë, TLC mund të jetë e ulur, normal ose e rritur. Në studimin tonë mbiajrimi (TLC > 120%) është prezent vetëm në 26.9% të pacientëve, 3.2% e pacientëve paraqesin vlera te TLC borderline: 79% pred., treguese të prezencës së restriksionit (fig.33). Sic shihet ndryshimi funksional më i hershëm në astmë është fenomeni air-trapping (RV), ndërsa mbiajrimi (TLC) rezulton vetëm në 26.9% të pacientëve.

Rritja e RV shfaqet sipas këtyre fenotipeve (fig.40) a) fenotipi me rritje të RV ndërkohë që FVC mbetet normal dhe rritet TLC: në këto raste ndodh rritje të sasisë totale të ajrit në mushkri dhe rritje të sektorit të air-trapping pa interferuar në kompartmentin e FVC, 26% e pacientëve kanë këtë fenotip, b) fenotipi me rritje të RV, zvoglim të FVC dhe TLC normal: në këto raste RV rritet në kurriz të FVC, ndërkohë që TLC mbetet normal. Ky fenotip quhet pseudorestriksion dhe rezulton në 12.3% e pacientëve. Prezenca e pseudorestriksionit ose e quajtur ndryshe “sindroma e obstruksionit të rrugëve të vogla” raportohet edhe nga autorë të tjerë (Stanesku D, 1999; Stanesku D, 2006, Stanesku et al,2004). Ky rezultat konfirmon që matja e volumeve pulmonare ka indikacion në të gjitha rastet kur në spirometri shihet zvoglim i FVC, pasi vetëm nëpërmjet matjes së volumeve pulmonare (TLC) mund të konfirmohet prezenca e një procesi restriktiv, apo të dallojë prezencën e fenotipeve mixte obstruksion-restriksion (Ruppel L, 2012).

c) 52% e pacientëve kanë fenotipin: rritje të RV, FVC normal, TLC normal: tregues së RV në shumicën e rasteve rritet në kurriz të FRC dhe nuk shoqërohet me alterim as të FVC as të TLC d) 26% e pacientëve kanë fenotipin: rritje të RV, FVC e ulur, TLC e rritur: tregon se RV mund të rritet në kurriz të FVC pavarësisht faktit se ka dhe rritje të TLC e) 1.3% e pacientëve kanë fenotipin: rritje të RV, FVC normal, TLC e ulur: tregues se air trapping mund të ndodhë edhe në patologji restriktive.

Restriksioni i vërtetë në astmë është raportuar së pari nga Colp dhe Williams (Colp et al,1973), dhe i është atribuar obstruksionit reversibël të rrugëve të ajrit. Autorët ja dedikojnë këto ndryshime kontraktimit të muskulaturës së rrugëve të vogla. Këto të dhëna nuk njihen gjërësisht dhe nuk duhet që të përjashtojnë diagnozën e astmës, testin e reversibilitetit apo terapinë e duhur për astmë (Gilbert et al, 1989; Miller et al, 1990; Miller et al, 2007).

Për më tepër ne treguam se ndërmjet TLC dhe air-trapping (RV/TLC) (fig.41) ka një korelacion të fortë, statistikisht sinjifikativ. Kjo është tregues se në pacientët me astmë, rritja e mbiajrimit (distensionit) shoqërohet me rritje të air-trapping.

Diskutim mbi reversibilitetin imediat dhe krahasim i rezultateve me literaturën

Për të diagnostikuar astmën tek fëmijët është propozuar një algoritëm hap pas hapi: anamneza e kujdesshme e kollës kronike, wheezing rekurent, dispne që lehtësohet nga përdorimi i BD dhe përjashtim i diagnozave alternative (Bacharier et al, 2003). Për konfirmimin e diagnozës rekomandohet një test objektiv i obstruksionit (EPR3, 2007; Bacharier et al,2003). Në rastet kur evidentohet obstruksioni, prezenca e BDR pozitive konsiderohet konfirmuese e diagnozës së astmës bronkiale (ATS/LFT, 1991; Bacharier et al,2003; EPR3, 2007).

Rezultatet tona argumentojnë se këto supozime spirometrike mund të mos jenë të vlefshme për fëmijët me astmë (Galant et al. 2007). Së pari, shumica e fëmijëve

pavarësisht gravitetit të astmës rezultojnë më $FEV1 \geq 80\%$ pred. (Bacharier et al, 2004). Së dyti, ne zbuluam që labiliteti bronkial (reversibilitet pozitiv ose BDR $\geq 9\%$) mund të gjendet edhe në pacientët pa obstruksion bronkial ($FEV1 \geq 80\%$) (tab.2.17).

Ndryshe nga spirometria bazale, BDR rezultoi shumë dinamike (Covar et al,2003; Colon-Semidey et al, 2000). 50% e pacientëve me spirometri normale rezultuan me BDR Pozitiv (fig.42), e cila evidenton prezencën e labilitetit bronkial. Parametri më i ndjeshëm në detektimin e labilitetit bronkial rezultoi FEV 1 (fig.46; fig.47).

Në studimin tonë ne evidentuam korelacionin mes FEV1 bazal dhe reversibilitetit imediat (fig.45). Rezultatet tona sugjerojnë që vlerat e FEV 1 bazal dhe BDR (ndryshimi i FEV 1 pas BD) kanë korelacion të zhdrejtë të fortë: dmth sa më i vogël të jetë FEV1 aq më shumë presim të kemi ndryshim të tij pas BD. Rezultati ynë mbështetet plotësisht në rekomandimet për interpretimin e BDR nga ERS/ATS Task Force (Pellegrino et al,2005).

Mes grupeve me dhe pa reversibilitet (tab.2.16) konstatuam që vlera mesatare e FEV1 bazal është e përafërt për të dy grupet, por vlera mesatare e ndryshimit të FEV 1 pas BD rezultoi shumë më e madhe tek grupi me reversibilitet pozitiv (16.8% ~ 3.2%). Mes grupeve me dhe pa reversibilitet rezultoi korelacion sinjifikativ si për variablin FEV 1% pred. bazale dhe për variablin BDR (ndryshim i FEV 1 pas BD). Studimi tek fëmijët e CAMP nga Sharma et al. (Sharma et al, 2008) paraqet rezultate të ngjashme me të dhënat si me sipër. Ndërkohë që gjithë variablat e tjerë klinike si seksi, moshë, gjatësia, duhanpirja pasive, anamneza familjare, atopia apo trajtimi profilaktik nuk ndikonin në BDR.

Ne vlerësuam ndikimin e moshës, gjinisë, gjatësisë, FEV 1 dhe Log IgE në gjasat e të sëmurëve me astëm për të pasur reversibilitet te FEV1 pas përdorimit të BD (tab. 2.17). Modeli i regresionit logjistik ishte statistikisht sinjifikant ($p = 0.02$), vlerat e larta të FEV 1 shoqerohen me rritje të gjasave për të patur reversibilitet. Ne testuam nëse mund ta përgjithësojmë rezultatin tonë (Bootstrap), u rigrupuan pacientët në 1000 kampione. Rezultati i Bootstrap rikonfirmoi se vlerat e larta të FEV 1 kanë shanse të rritura për të patur reversibilitet ($p < 0.001$). Kjo është një e dhënë shumë e rëndësishme pasi konsolidon faktin që labiliteti bronkial duhet kërkuar si konfirmues objektiv i astmës pavarësisht faktit se spirometria është normale (pa të dhëna për obstruksion) (Dundas et al, 2005; Galant et al, 2007).

Në grupin pa profilaksi (fig.46) rezultuan më shumë pacientë me BDR pozitiv (38.7%) se në grupin me profilaksi (19.4%) (fig.47). Ka argumente biologjike që shpjegojnë diferencën e vërejtur mes dy grupeve me dhe pa profilaksi. Fakti që në grupin pa profilaksi BDR rezultoi pozitiv ne një përqindje më të madhe se tek grupi me profilaksi është tregues se këto pacientë kanë nivele më të larta të inflamacionit nga grupi i trajtuar. Po ashtu prezenca e BDR pozitiv tek grupi me profilaksi përsëri është treguese e prezencës së inflamacionit dhe faktit që këto pacientë janë të nëntrajtuar.

Meqenëse kortikosteroidet inhalator janë gur themeli në trajtimin e astmës, është e qartë që fëmijët të cilët rezultojnë me BDR pozitive ndaj β -2 agonistëve adrenergjike dhe nuk janë me mjekim profilaktik mund të përfitojnë nga profilaksia me CSI. Ndërsa fëmijët të cilët janë me mjekim profilaktik me doza konvencionale të CSI duhet të rivlerësohet doza e CSI ose të merret në konsideratë shtesa e një mjekimi antiastmatik të një klase tjetër.

BDR rezultoi negativ ne 61.3% të rasteve në grupin pa profilaksi (fig.46). Në rastet kur ndryshimi i FEV1 nuk është sinjifikant, zvoglimi i mbiajrimit pulmonar (FRC) mund të tregojë një përgjigje sinjifikative. Mungesa e përgjigjes ndaj BD nuk përjashton mundësinë e një përgjigje klinike ndaj terapisë bronkodilatatore (Pellegrino et al, 1998).

BDR negativ në 80.6% të rasteve në grupin me profilaksi (fig.47), shpreh reduktimin e inflamacionit pas përdorimit të terapisë profilaktike (Sharma et al, 2008).

Bronkokonstriksioni pas BD (fig.46; fig.47): është një efekt i padëshiruar i SABA që mund të kërcënojë jetën. Ka disa mekanizma hipotetike që tentojnë të shpjegojnë këtë efekt paradoksal. Mekanizmat i dedikohen përmbajtjes së Albuterolit. Albuteroli përmban 50% isomerin (R) dhe 50% isomerin (S) (Sears et al, 2005). Isomeri (R) është komponenti aktiv ndërsa isomeri (S) mund të ketë veti bronkokonstriktore (Nelson et al, 2001; Spooner et al, 2005). Po ashtu edhe përbërësit e tjerë në preparat (benzalkonium, chlorofluorcarbon etj) mund të provokojnë bronkospazmën (Xopenex HFA, 2008).

Në rast evidentimi të bronkokonstriksionit vendoset mos përdorimi i preparatit si dhe propozohen alternativat e tjera të trajtimit (Sarah et al, 2008). Megjithëse prezenca e bronkokonstriksionit në studimin tonë është 4%, mundësia që kjo të shoqërohet me pasoja serioze për jetën rrit sinjifikancën klinike të këtij numri.

Në përfundim, karakteristikat fenotipike funksionale të gjetura në studim, mund të shpjegojnë një pjesë të variabilitetit të përgjigjes ndaj agonisteve β -2 adrenergjike. Përcaktoret gjenetike mund të kontribuojnë në variabilitetin e përgjigjes ndaj BD, roli i tyre është aktualisht duke u studiuar (Weiss et al, 2006; Litonjua et al, 2004; Raby et al, 2001).

sRaw për vlerësimin e përgjigjes ndaj bronkodilatatorit

Në mënyrë që nëpërmjet sRaw të vlerësojmë përgjigjen e FEV1 pas BD, ne kërkua cut off e mundshëm të sRaw (fig.48). Në studimin tonë zvoglimi i sRaw pas BD me 30.2% tregoi specificitet të mirë për parashikimin e rritjes së FEV1 me 9%. Vlera e pragut 30.2% nuk varet nga gjatësia apo mosha. Sipas Mahut et al. reduktimi 42% i sRaw është parashikues (prediktiv) për rritje të FEV1 pas bronkodilatatorit (Mahut et al, 2011).

Përcaktimi i vlerës së pragut për vlerësimin e reversibilitetit bronkial ka rëndësi klinike. FEV1 është përdorur për kohë të gjatë si “standarti i artë” i përcaktimit të reversibilitetit tek fëmijët. Cut off aktual i rekomanduar përfshin ndryshimet e FEV1 të shprehura në vlerë absolute (200ml) dhe si ndryshime relative (% predicted). Ky dopjo kriter është rekomanduar për tu siguruar që ndryshimi pas BD nuk do të ishte brenda përsëritshmërisë së ekzaminimit. Por, tek fëmijët kjo mund të jetë e vështirë të arrihet. Kjo gjë shpjegon edhe përdorimin në studimin tonë vetëm të kriterit në % predicted.

Mbështetja tek rezistencat është e domosdoshme sidomos në rastet kur pacienti nuk bashkëpunon për realizimin e spirometrisë (mbi të gjitha kur nuk realizon ripërsëritshmërinë e testit). Aplikimi kryesor i rezultatit tonë ka të bëjë me teknikën e matjes së funksionit pulmonar tek fëmijët që nuk realizojnë ripërsëritshmërinë e spirometrisë (ideale është të realizohen tre matje pre BD dhe tre matje post BD). Nëse zvoglimi i sRaw pas BD është se paku 30.2%, mund të parashikohet reversibiliteti i FEV1 me specificitet 59%. Sipas Mahut et al, rënia prej 42% e sRaw pas BD mund të përdoret si tregues i reversibilitetit tek fëmijët, por ato pohojnë që ndryshimet më të vogla të sRaw nuk mund të interpretohen si mungesë reversibiliteti. Për konfirmimin e kësaj vlere pragu kërkohen studime të mëtejshme prospektive (Mahut et al. 2011).

Diskutim mbi reversibilitetin e vonuar (variabilitetin)

Termi “reversibilitet i vonuar” i dedikohet përmirësimit të funksionit pulmonar disa ditë apo javë pas fillimit të terapisë së duhur profilaktike (Pellegrino et al, 2005; Gina, 2015). Për interpretimin e reversibilitetit të vonuar, studimet klinike zgjedhin zakonisht një

“primary outcome” objektivi primar dhe më pas studiojnë hipotezën nëse efekti i vërejtur tek objektivi primar lidhet me ndërhyrjen apo është rastësi. Psh., CAMP ka përdorur si “primary outcome” FEV1 pas BD, i cili konsiderohet si parametri funksional më i dobishëm nga pikëpamja klinike (The CAMP, 2000).

Ne studiuam përgjigjen e funksionit pulmonar ndaj terapisë në astmë nëpërmjet parametrave funksionale si FEV1, sRaw dhe RV.

FEV1 (në 69% të pacientëve) rezultoi parametri me përgjigjen më të mirë pas profilaksisë, në raport me sRaw (50% e pacientëve) dhe RV (57% e pacientëve) (fig.50).

Në studimin tonë 75% e pacientëve patën reversibilitet të vonuar pozitiv për të paktën njerin nga parametrat FEV1 dhe/ose sRaw (tab.2.21). Me interes rezultoi fakti që edhe pacientët pa obstruksion (FEV1 bazal > 80% pred.) manifestuan një rritje të rëndësishme të funksionit pulmonar pas fillimit të terapisë profilaktike: 90% e pacientëve me përmirësim të FEV1 pas profilaksisë nuk kanë obstruksion në matjet bazale të FEV1 . 25% e pacientëve nuk patën reversibilitet të vonuar pozitiv (tab.2.21) për asnjërin nga parametrat (FEV1 dhe sRaw). Jo të gjithë fëmijët kanë përmirësim sinjifikativ të funksionit pulmonar pas trajtimit. Shumica e fëmijëve kanë obstruksion minimal bazal kështu që llogjikisht kanë pak vend për përmirësim. Për më tepër, mos përmirësimi i FEV1 pas profilaksisë nuk do të thotë domosdoshmërisht që pacientët nuk janë përgjigjur ndaj trajtimit, pasi ato mund të kenë përmirësim klinik.

Grupi i pacientëve pa reversibilitet të vonuar mund të përfaqësojë një fenotip të caktuar të astmës pa alterim të funksionit pulmonar. Ky nëngrup meriton vlerësim të mëtejshëm.

Ne studiuam sRaw për detektimin e variabilitetit, vumë re përmirësim të saj në 57.1% të pacientëve (fig.50). Lidhur me impaktin afatgjatë të trajtimit për vlerësimin e variabilitetit nga sRaw ka pak të dhëna. Një studim i fundit ka treguar përmirësim me të madh të sRaw tek fëmijët e trajtuar me kombinimin LABA-CSI ndaj dyfishimit të dozës së CSI (Murray et al, 2010; Mahut et al, 2011).

Në studim rezultoi se RV na ndihmon më pak se FEV1 në detektimin e variabilitetit (fig.50). Prej kohësh është dokumentuar reversibiliteti i mbiajritit nën efektin e kortikoterapisë inhalatore (Sekerel et al, 1997). Verbanck et al. kanë treguar një përmirësim të mbiajritit nga kortikoterapia inhalatore tek pacientët e prezantuar fillimisht me prekje të rrugëve ajrore distale (Verbanck et al, 2006).

Përgjigja ndaj terapisë rezultoi statistikisht sinjifikante për parametrin FEV1 (p=0.035). Ndërsa për dy parametrat e tjere ndryshimi nuk është statistikisht sinjifikativ. Megjithëse përgjigja ndaj mjekimit mund të jetë sinjifikative – për vlerësimin e rezultatit sekondar siç është përmirësimi klinik – që studimi të ketë një rezultat të interpretueshëm statistikisht duhet që të ketë një numër më të madh pacientësh. Pakësimi i krizave është një nga qëllimet e profilaksisë në astmë dhe duhet të integrohet në përkufizimin e përgjigjes ndaj terapisë.

Variabiliteti i FEV1 rezultoi me i shprehur tek grupi i pacientëve pa mjekim në vizitën e parë (46%) se tek grupi i pacientëve me mjekim në vizitën e parë (25%) (fig.52). Rekomandohet që variabiliteti të dokumentohet para fillimit të terapisë profilaktike, pasi variabiliteti ka tendencë të përmirësohet njëkohësisht me përmirësimin e funksionit respirator pas fillimit të mjekimit, si dhe në disa pacientë me kalimin e kohës mund të ndodhin fenomene ireversibël të rimodelimit bronkial.

Studime longitudinale janë të domosdoshme për të vlerësuar më mirë rëndësinë e pletizmografisë klinike dhe veçanërisht rolin e saj për të vlerësuar përgjigjen terapeutike (Perez T, 2013).

Diskutim i hipotezes:

1. Nese shumica e femijeve me astme kane spirometri normale, matja e Reversibilitetit, sRaw dhe Volumeve pulmonare kontribuon ne vleresimin e funksionit pulmonar.

Pas klasifikimit te femijeve me dhe pa obstrukcion (sipas FEV1), ne provuam qe ne femijet me astme mund te evidentohen fenotipe funksionale te ndryshme (fig.60; tab.2.22).

Ne grupin e femijeve me FEV1 normal (89.2%), zbuluam prezencen e obstrukcionit nepermjet sRaw ne 65% te femijeve. Kjo eshte treguese se sRaw eshte parameter me i ndjeshem se FEV1 ne detektimin e obstrukcionit dhe pa matjen e sRaw do ishte e pamundur identifikimi i obstrukcionit tek keto paciente.

Fenotipi me i shpeshte i identifikuar ne pacientet me spirometri normale rezultoi air-trapping (75.9%), i cili eshte tregues se disfunksioni i rrugeve te vogla perfaqeson anomaline funksionale me te hershme ne astme.

Ne grupin e pacienteve pa obstrukcion ne konstatuam reversibilitet bronkial pozitiv (Δ FEV1 pas BD) ne 30.1% te pacienteve, e cila eshte treguese se labiliteti bronkial mund te jete prezent edhe ne femijet me spirometri normale dhe duhet testuar pavaresisht se spirometria eshte normal. Pergjigja pozitive ndaj profilaksise (Δ FEV1 pas profilaksise) per kete grup pacientesh rezultoi 16.9%. Jo te gjitha femijet kane permiresim sinjifikativ te funksionit pulmonar pas trajtimit. Ne femijet pa obstrukcion bazal llogjikisht ka pak vend per permiresim. Per me teper, mungesa e rritjeve te vlerave te FEV1 pas profilaksise nuk do te thote domosdoshmerisht qe pacientet nuk jane pergjigjur ndaj trajtimit, pasi ndryshimi i funksionit pulmonar pas trajtimit perben nje aspekt te pergjigjes, aspekti tjeter lidhet me vleresimin e permiresimit klinik te pacientit.

Ne femijet me obstrukcion sipas FEV1 (10.8%), ne zbuluam prezencen e obstrukcionit nepermjet sRaw (80%), air-trapping ne 100% te rasteve, Pergjigje pozitive pas BD ne 50% te rasteve, dhe pergjigje pozitive pas profilaksise ne 100% te rasteve. Ky rezultat konfirmon faktin qe gjitha femijet me obstrukcion te rrugeve te medha kane edhe air-trapping (disfunksion te rrugeve e vogla). Po ashtu, megjithese vetem 50% e femijeve me obstrukcion paten pergjigje pozitive ndaj BD, 100% e pacienteve me obstrukcion paten reversibilitet pozitiv pas profilaksise. Ky rezultat eshte shume interesant pasi gjen mbeshtetje te plote tek rekomandimet e ERS/ATS task force (Pellegrino et al, 2005), sipas se cileve mungesa e reversibilitetit ndaj bronkodilatatorit ne astme , nuk e perjashton pergjigjen ndaj terapise profilaktike. Si e tille mungesa e rritjes se FEV1 pas BD nuk eshte nje arsye e mire per te evituar mjekimin prove terapeutik me medikamente bronkoaktive.

Keto rezultate vertetojne hipotezen tone se pavaresisht se spirometria bazale rezulton normal, fenotipe funksionale te rendesishme mund te evidentohen nepermjet matjeve pletizmografike te Volumeve pulmonare dhe Rezistences se rrugeve ajrore, si dhe labilitetit bronkial. Spirometria bazale rezulton ekzaminimi funksional me pak i ndjeshem per vleresimin e ndryshimeve te funksionit respirator. Po ashtu ne vertetuam qe ne femijet me astme matja e funksionit pulmonar nepermjet pletizmografise dhe testit te reversibilitetit evidenton fenotipe funksionale te ndryshme.

2. Nese air-trapping eshte fenotipi funksional me i shpeshte, parametrat e tjera funksionale nuk mund te parashikojne prezencen e tij.

Meqenese fenotipi air-trapping eshte fenotipi me i shpeshte ne femijet me astme, ne testuam a eshte e nevojshme matja sistematike e volumeve pulmonare nese matjet

spirometrike, BDR dhe variabiliteti mund ta parashikojne prezencen e air-trapping. Sipas te dhenave te studimit tone (tab.2.23; fig.61), prezenca e fenotipit air-trapping nuk mund te parashikohet nga matjet spirometrike te FEV1 (fenotipi obstruksion), Δ FEV1 pas BD (fenotipi reversibilitet), Δ FEV1 pas profilaksise (fenotipi variabilitet). Fakti qe parametrat spirometrike nuk parashikojne se cfare ndodh me RV (air-trapping), e ben te nevojshme aplikimin e pletizmografise per vleresimin direkt te air-trapping. Megjithate nuk eshte statistikisht sinjifikative, per vertetimin e sinjifikances rekomandohet vazhdimi i studimit nepermjet rritjes se numrit te rasteve.

Kufizimet e studimit tone

Studimi jone observues ka disa kufizime qe duhet te kihen parasysh gjate interpretimit te rezultateve tona.

Pacientet jane paraqitur ne QSUT, si pasoje rezultatet tona mund te mos reflektojne nje kampion te cfaredoshem te femijeve me astme.

Ne studimin tone kemi perdorur te dhena reference vlerat ne “% predicted” sipas Zapletal (Zapletal et al, 1977). Ne disa vende te Europes si Hollanda, Franca perdoren ekskluzivisht te dhenat e references sipas Zapletal. ATS/ERS Task Force nuk rekomandon per perdorim ne Europe nje set specifik te dhenash, por rekomandon te behet nje studim i gjere europian per perditesimin e vlerave te references. Studime te ndryshme evidentojne diferenca ne matjen e funksionit pulmonar si pasoje e te dhenave te references nga autore te ndryshem (Pellegrino et al, 2005). Ideale eshte qe te dhenat e references te ekstraktohen nga e njejta populate ne studim. Por kjo gje eshte e pamundur dhe jo praktike per shumicen e laboratoreve, si dhe perdorimi i % predicted (% predicted perfshin edhe moshen edhe gjatesine) nuk perben problem ne popullaten pediatrike pasi variabiliteti i parametrave funksional tenton te ndryshoje ne menyre proporcionale me permasen e vleres predicted (Pellegrino et al, 2005; Mottram C, 2013).

KONKLUZIONE

- Pjesa me e madhe e femijeve me astme kane vlera normale te FEV1. Mbeshtetja tek FEV1 kur pacienti eshte klinikisht i stabilizuar mund te coje ne nendiagnostikim te astmes, si rrjedhoje dhe nentrajtim te saj.
- Femijet te cilet kane FEV1 normal, FEF25-75 duhet te konsiderohet nje parameter fiziologjikisht me sensitiv per detektimin e hershem te obstrukcionit, por te kihet parasysh variabiliteti i tij, i cili eshte me i larte se i FEV1 (kjo reflektohet nga deviacionet standarte respektive). Kjo con ne ulje te specificitetit te ketij parametri dhe komplikon perdorimin e tij klinik.
- Matjet e izoluar te funksionit pulmonar, FEV 1, FEV1/FVC dhe FEF 25-75 nuk ndryshojne ne menyre sinjifikative sipas gravitetit te astmes. Me rritjen e gravitetit te astmes ka nje gradient ne renie te FVC.
- Zvoglimi i FVC ndodh dhe ne semundje obstruktive, e dhene kjo e cila sfidon qendrimin e deritanishem sipas te cilit zvoglimi i FVC konsiderohet tregues i semundjes restriktive. Zvoglimi i FVC mund te ndodhe si pasoje e fenomenit air-trapping (rritja e air-trapping ne kurriz te zvoglimit te FVC ne rastet kur TLC nuk ndryshon), prandaj interpretimi i tij duhet te plotesohet me matjen e volumeve pulmonare.
- Matja pletizmografike e sRaw rezulton nje ekzaminim me i ndjeshem se spirometria per detektimin e hershem te obstrukcionit bronkial. Meqenese matja e sRaw nuk kerkon bashkepunimin e pacientit, eshte vecanerisht me vlere per femijet te cilet nuk arrijne te realizojne spirometrine.
- Air-trapping perben fenotipin funksional me te shpeshte dhe me te ndjeshem Air -trapping eshte prezent ne te gjitha shkallet e gravitetit te astmes si i tille ai eshte testi objektiv me i dobishem per mjekun per konfirmimin e diagnozes se astmes.
- Parametrat spirometrike nuk mund te zbulojne sindromin e obstrukcionit te rrugeve te vogla te ajrit (air-trapping), prandaj eshte e nevojshme matja pletizmografike e volumeve pulmonare.
- Fenotipet fiziologjike funksionale si: mbiajrimi, restriksioni dhe pseudorestriksioni jane prezente ne femijet me astme dhe mund te identifikohen vetem nepermjet matjes se volumeve pulmonare.
- BDR eshte me e ndjeshme se spirometria bazale per evidentimin e labilitetit bronkial ne astme. BDR –ne pacientet klinikisht stabel dhe me spirometri normale: mund te sherbeje si detektor i hershem i disfunkcionit bronkial
- Fenotipi BDR eshte e dhene shume e rendesishme ne individet me spirometri bazale normale, pasi spirometria eshte i vetmi ekzaminim objektiv qe mjeku mund te realizoje ne zyre.
- BDR eshte me e shprehur ne pacientet me obstrukcion, por ne zbuluam qe edhe pacientet te cilet nuk kane obstrukcion (FEV1 >80%) kane gjasa te larta per te patur reversibilitet. Labiliteti bronkial duhet kerkuar si konfirmues objektiv i astmes pavaresisht faktit se spirometria eshte normale.
- Ne rekomandojme realizimin e BDR tek te gjitha femijet mbi 6 vjec qe dyshohen per astme, si nje mjet praktik qe ndihmon klinikistin ne objektivizimin e diagnozes se astmes si dhe zgjedhjen e strategjise se duhur terapeutike

- Rritja e funksionit pulmonar pas trajtimit ndihmon ne konfirmimin e diagnozes se astmes. Variabiliteti rekomandohet te monitorohet 3 muaj pas fillimit te terapise profilaktike.
- Ne rast te mos evidentimit te variabilitetit (permiresimi i funksionit pulmonar pas mjekimit), duhet te jemi te kujdesshem pasi ndryshimi i funksionit pulmonar perben vetem nje aspekt te vleresimit te pergjigjes ndaj mjekimit.

PERFUNDIME:

- Spirometria bazale rezulton ekzaminimi funksional me pak i ndjeshem per vleresimin e ndryshimeve te funksionin respirator.
- Pavaresisht se spirometria bazale rezulton normal, ne femijet me astme matja e funksionit pulmonar nepermjet pletizmografise dhe testit te reversibilitetit (Volumeve pulmonare dhe Rezistences se rrugeve ajrore, si dhe labilitetit bronkial) evidenton fenotipe funksionale te rendesishme.
- Fenotipi air-trapping eshte fenotipi me i shpeshte ne femijet me astme, prezenca e tij nuk mund te parashikohet nga parametrat spirometrike: FEV1 , Δ FEV1 pas BD, Δ FEV1 pas profilaksise. Per vleresimin e tij duhen bere matjet pletizmografike te volumeve pulmonare.

REFERENCAT:

Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003;2:287-97.

Agency for Healthcare Research and Quality. Management of chronic asthma. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2001.

Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.

Alberts WM, Ferris MC, Brooks SM, Goldman AL. The FEF25-75% and the clinical diagnosis of asthma. *Ann Allergy*. 1994; 73:221–225. [PubMed: 8092555]

American Thoracic Society Board of Directors. Standardization of spirometry:1987 update: statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285–1298.

American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.

American Thoracic Society: Standardization of spirometry. 1994 update. *Am Rev Respir and forced ventilatory flows*. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European

Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109:185–189.

Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK (2001) Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 18:

Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 176:426–432.

Bacharier LB, Strunk RC. Asthma in older children. In: Leung DYM, Sampson AA, Geha R, Szefer SJ, editors. *Pediatric Allergy Principals and Practice*. St. Louis: Mosby; 2003. p. 405-24.

Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, Schend V, Sorkness C, Strunk RC. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S266.

Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM: Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:449–455.

Baseka P, Johannes D, Wildhaber H, 2005. *Childhood Asthma and Wheezing Disorders*

Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:109–13.

Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, et al. (2007) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing

in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304–1345.

Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005;128(1):355-362

Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O’Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007;62:102-12.

Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429–436.

Brand PLP, Roorda RJ: Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003;88:1021–1025.

Brand PLP: Practical interpretation of lung function tests in asthma; in David TJ, (ed): *Recent Advances in Paediatrics*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000, vol 18, pp 77–109.

British guideline in the management of asthma. British thoracic society, SIGN, 2011.

British guideline in the management of asthma. British thoracic society, SIGN, 2014.

Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP, 2006. Home spirometry and asthma severity in children. *Eur Respir J*;28(6):1131-7.

Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984;39:131–136.

Brown RH, Pearse DB, Pyrgos G, Liu MC, Toghias A, Permutt S. The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma. *J Appl Physiol* 101: 30–39, 2006.

Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997 Feb; 10(2):292e300.

Casaulta Aebischer C, Kraemer R. Plethysmographic measurements in the clinical assessment of infants with bronchopulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 140–147.

Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, Salpietro C, Salpietro A, Marseglia G, et al. A forced expiratory flow at 25–75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33:e5–8. [PubMed: 22370528]

Cochrane GM, Prieto F, Clark TJ. Intrasubject variability of maximal expiratory flow volume curve. *Thorax* 1977;32:171–176.

Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-8.

Cockcroft DW. Pharmacologic therapy for asthma: overview and historical perspective. *J Clin Pharmacol* 1999;39:216–22.

Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008;31: 1213e20.

Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:385–392.

Colp C, Williams Jr MH. Total occlusion of airways producing restrictive pattern of ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:118–22.

Contoli M, Kraft M, Hamid Q, Bousquet J, Rabe KF, Fabbri LM, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy* 2012 Aug;42(8):1150e60.

Contoli M, Santus P, Papi A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and

diagnostic considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:68–73

Cooper DM, Cutz E, Levison H. Occult pulmonary abnormalities in asymptomatic asthmatic children. *Chest* 1977;71:361e5.

Covar RA, Spahn JD, Martin R, Silkoff PE, Sundstrom BJ, Murphy J, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:575–582. [PubMed: 15356559]

Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, Young DA, Spahn JD. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469–475.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacoline and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.

Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976;10(12):998-999.

Dab I, Alexander F. On the advantages of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1978; 12 (8) : 878-881.

Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Rufin P, et al. Relationship between Bronchial Hyperresponsiveness and Impaired Lung Function after Infantile Asthma. *PLoS ONE* 2007; 2: e1180.

Devika R. Rao, MD1, Jonathan M. Gaffin, MD, MMSc1, Sachin N. Baxi, MD2, William J. Sheehan, MD2, Elaine B. Hoffman, PhD3, and Wanda Phipatanakul, MD, The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012 August ; 49(6): 586–592.

Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM, Wilson SJ, Walls AF, Poche WF, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:674–99.

Duddridge M, Ward C, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J* 1993;6:489–97.

Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.

Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999;115(1):68–74.

Enright PL, Johnson LR, Connett JE, Voelker H, Buist AS. Spirometry in the Lung Health Study. 1. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(6):1215-1223. 333

Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Jr., Peters JM. Quality of spirometry test performance in children and adolescents : experience in a large field study. *Chest* 2000;118(3):665-671.

Expert Panel Report 3 (EPR3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S93–S138

Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma. *Chest* 2002;121:1414–1420.

Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma

with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82:19–22. [PubMed: 3392366]

Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):176–9.

Finklestein JA, Lozano P, Shulruff R, Inui TS, Soumerai SB, Ng M, et al. Self reported physician practices for children with asthma: Are national guidelines followed? *Pediatrics*. 2000; 106:886–896.

Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:61–67. [PubMed: 11149992]

Galant SP, Morphey T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457-62.e1.

Galant SP, Nickerson B. Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:149-54

Galant Stanley, Tricia Morphey, Robert L. Newcomb, Kiem Hioe, Olga Guijon, Otto Liao. The Relationship of the Bronchodilator Response (BDR) Phenotype to Poor Asthma Control in Children with Normal Spirometry. *J Pediatr*. 2011 June ; 158(6): 953–959.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.029

Gibbons WJ, Sharma A, Lougheed D, Macklem PT. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 582–589, 1996.

Gilbert R, Auchincloss Jr JH. Reactive airways dysfunction syndrome presenting as a reversible restrictive defect. *Lung* 1989;167:55–61.

GINA. *Global strategy for asthma management and prevention 2008*

GINA. *Global strategy for asthma management and prevention 2009*

GINA. *Global strategy for asthma management and prevention 2014*

GINA. *Global strategy for asthma management and prevention 2015*

Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. 2002 NIH publication no. 02-3659.

Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz, Martin RJ, Leung DYM. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:1065–1072.

Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow–volume curves. *J Appl Physiol* 1974;37:67–74.

Guidelines for the diagnosis and management of asthma, 1997. Expert panel report 2:national heart,lung, and blood institute, National Institutes of health. Bethesda, MD; . NIH Publication No.97-4053.

Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949–1952.

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28: 523e32.

Haldar P, Pavord TD, Shaw PE, Berg MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Amer J. Respir Crit Care Med*. 2008; 178:218–224. [PubMed: 18480428]

Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(1):44e51.

- Hamid Q.** Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84:4–11
- Hammer J,** Eber E, 2005. Paediatric Pulmonary Function Testing. *Prog Respir Res.* Basel, Karger, vol 33, pp 204–214
- Hammer J,** Eber E. *Paediatric Pulmonary Function Testing. Prog Respir Res.* Basel, Karger, 2005, vol 33, pp 94–102
- Hathirat S,** Mitchell M, Renzetti AD Jr: Measurement of the total lung capacity by helium dilution in a constant volume system. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:760–770.
- Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922; 30:689
- Hutchison AA,** Erben A, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. Intrasubject variability of pulmonary function testing in healthy children. *Thorax* 1981;36:370–377.
- in 't Veen JC,** Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1902–1906.
- Jeffery PK,** Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890–9.
- Jones RS.** Assessment of respiratory function in the asthmatic child. *BR Med J.* 1966; 2:972–975.
- Hankinson JL,** Odenrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-187.
- Joos GF,** O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
- Kaminsky DA.** What does airway resistance tell us about lung function? *Respir Care*,2012: 57(1):85–96;[discussion 96-89].
- Kirkby J,** Welsh L, Lum S, Fawke J, Rowell V, Thomas S, Marlow N, Stocks J. The EPICure study: comparison of pediatric spirometry in community and laboratory settings. *Pediatric Pulmonol* 2008;43(12):1233-1241.
- Klein RB,** Fritz GK, Yeung A, McQuaid EL, Mansell A. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:372–379.
- Klug B,** Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(5):322-331.
- KraemerR,** GeubelleF. Lung distensibility and airway function in asthmatic children. *Pediatr Res* 1984;18:1154e9.
- KraemerR,** MeisterB, SchaadUB, RossiE. Reversibility of lung function abnormalities in children with perennial asthma. *J Pediatr* 1983;102:347e50.
- Kraft M,** Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:228–234.
- Kumar R,** Wang B, Wang X, Chen C, Yang J, Fu L, et al. Bronchodilator response in Chinese children from asthma index families and the general population. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1257–1263. [PubMed: 16750984]
- Labbe G,** Merlin E, Kauffman C, Fauquert JL, Heraud MC, Labbe A. The role of lung volume measurements by plethysmography in the follow-up of asthma in children. *Rev Mal Respir*,2010: 27(1):42–8.
- Laitinen LA,** Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an IC, BUD, and a b2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a

randomized, doubleblind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32–42.

Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697–704.

Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194–1200.

Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF_{25–75} a more sensitive test than FEV₁/FVC? *Pediatr Pulmonol* 1993;16:19–22.

Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975–85.

Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009;18:130–47.

Litonjua AA, Silverman EK, Tantisira KG, Sparrow D, Sylvia JS, Weiss ST. Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms and haplotypes are associated with airways hyperresponsiveness among nonsmoking men. *Chest* 2004;126:66–74.

Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:855–61.

Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):231–7.

Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S181–183.

Mahut B, Bokov P, Delclaux C. Abnormalities of plethysmographic lung volumes in asthmatic children. *Respir Med* 2010;104:966–71.

Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med* 2010;104:1230–3

Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology* 2011;16(4):666–71.

Mahut B, Trinquart L, Bokov P *et al*. Relationships between specific airway resistance and forced expiratory flows in asthmatic children. *PloS One* 2009; 4: e5270.

Mahut B, Trinquart L, Bokov P, Peiffer C, Delclaux C. Lung function impairment evidenced by sequential specific airway resistance in childhood persistent asthma: a longitudinal study. *J Asthma*, 2010;47(6):655–59.

Manzke H, Stadlober E, Schellauf HP. Combined body plethysmographic, spirometric and flow volume reference values for male and female children aged 6 to 16 years obtained from “hospital normals”. *Eur J Pediatr* 2001;160(5):300–306.

Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larson GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective test of lung dysfunction in 4 year old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:17–22

Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, et al. Role of forced expiratory flow at 25–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007; 28:74–78. [PubMed: 17390762]

- Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al.** Role of forced expiratory flow at 25% and 75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:74e8.
- Martin A, McLennan L, Landau L, Phelan P.** The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980;281:1397–1400.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R.** The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Mattocks C, Ness A, Leary S, Tilling K, Blair SN, Shield J, Deere K, Saunders J, Kirkby J, Smith GD, Wells J, Wareham N, Reilly J, Riddoch C.** Use of accelerometers in a large field-based study of children: protocols, design issues, and effects on precision. *J Phys Act Health* 2008;5 Suppl 1:S98-111.
- Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al.** Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):857e62.
- McFadden ER Jr, Linden DA.** A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med.* 1972; 52:725–737. [PubMed: 5030170]
- Mead J.** Dyanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1980;121:339–342.
- Miller A.** A simple spirometric clue to asthma: airways obstruction suggested by negative or reduced forced expiratory reserve volume despite normal FEV1/FVC ratio. *Mt Sinai J Med* 1990;57:85–92.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, Macintyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
- Miller MR.** How to interpret spirometry. *Breathe* 2008;4(3):259-261.
- Miller A, Palecki A.** Restrictive impairment in patients with asthma. *Respir Med* 2007;101:272e6.
- Mortimer KM, Fallot A, Balmes JR, Tager IB.** Evaluating the use of a portable spirometer in a study of pediatric asthma. *Chest* 2003;123(6):1899-1907.
- Mottram C.** Ruppel's manual of pulmonary function testing. 2013
- Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, et al.** Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2010; 31(5):415–21.
- National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel (NAEPPEP),** 2002. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 02-5075.
- National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel (NAEPPEP).** *Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics.* Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 02-5075, 2007.
- National Institutes of Health.** NHLBI/WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention, 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. NIH Publication No. 02-3659.
- Nelson HS, Handley DA, Morley J.** Single-isomer β_2 -agonists. In: Hansel TT, Barnes

- PJ, eds. *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*. S. Karger Publishers: Montpelier, Vt; 2001:64-67. Bolliger CT, ed. *Progress in Respiratory Research*; vol 31.
- Nickerson BG**, Lemen RJ, Gerdes CB, Wegmann MJ, Robertson G. Within-subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:859–866.
- Ownby DR**, Peterson EL, Johnson CC. Factors related to methacholine airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1578–1583. [PubMed: 10806158].
- Papadopoulos NG**, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al: International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2012, 67(8):976–997.
- Parsons JP**, Hallstrand TS, Mastrorade JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
- Paull K**, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children?. A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999–2002 *Pediatr Pulmonol* 2005;39:311–317.
- Peat JK**, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171–179.
- Pellegrino R**, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10(3):543–9.
- Pellegrino R**, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
- Pellegrino R**, Viegi G, Brusasco RO, et al. Series ‘ATS/ERS Task Force: standardization of lung function testing’ Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948–968.
- Perez T**, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med* 2013; 107:1667–1674.
- Perez T**, La pléthysmographie est-elle nécessaire dans l’asthme. *Revue française d’allergologie* 53 (2013) 113–116.
- Puckett JL**, Taylor RWE, Szu-yun L, Guijon O, Aledia AS, Galant SP, et al. An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma. *Pediatr. Pulmonol.*2010; 45:174–181.
- Quanjer PH**, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43.
- Quanjer PH**, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Quanjer PH**, Borsboom GJ, Kivastik J, et al. Cross sectional and longitudinal spirometry in children and adolescents: interpretative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1262e70.
- Raby BA**, Weiss ST. Beta2-adrenergic receptor genetics. *Curr Opin Mol Ther* 2001; 3: 554-66.
- Ramsdale EH**, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial

hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.

Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma* 2012;49(6):586e92.

Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GF, Sears MR. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480–1488.

Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-9.

Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5–40.

Ricciardolo Fabio L. M.. (2007) The treatment of asthma in children: Inhaled corticosteroids, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Vol.20 Iss.5; p. 473-482

Ricciardolo FL, Timmers MC, Geppetti P, van Schadewijk A, Brahim JJ, Sont JK et al. Allergen-induced impairment of bronchoprotective nitric oxide synthesis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:198–204.

Ruppel L Gregg. What Is the Clinical Value of Lung Volumes? *Respiratory Care* 2012. vol 57, no 1.

Rytila P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy* 2004;59:839–44.

Sarah E. Broski, Dennis E. Amundson. Paradoxical Response to Levalbuterol. *JAOA* Vol 108 No 4 April 2008 211

Scalfaro P, Pillow JJ, Sly PD, Cotting J: Reliable tidal volume estimates at the airway opening with an infant monitor during highfrequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2001;29:1925–1930.

Schibler A, Henning R: Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res* 2001;49:581–588.

Scichilone N, Battaglia S, Taormina S, et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1513– 1517. The authors nicely show the presence of small-airways dysfunction in patients with mild asthma.

Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, Santus P, Sofia M, Sverzellati N. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:172-9

Sears MR, Lötval J. Past, present, and future— β_2 -adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med*. 2005;99:152-170.

Sekerel BE, Tuncer A, Saraclar Y, Adalioglu G. Inhaled budesonide reduces lung hyperinflation in children with asthma. *Acta Paediatr* 1997;86(9):932–6.

Sharma S, Litonjua AA, Tant isira KG, Fuhlbrigge AL, Szeffler SJ, Strunk RC, et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:921-8.

Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:527–534. e521–528. [PubMed: 20638110]

Sorkness RL, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung

function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Phys.* 2008; 104:394e403.

Spahn JD, Cherniack R, Paull K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:784–786.

Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szeffler SJ, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(4):541–9.

Spooner LM, Olin JL. Paradoxical bronchoconstriction with albuterol administered by metered-dose inhaler and nebulizer solution. *Annals Pharmacother.* 2005;39:1924-1927.

Stanescu D. Small airways obstruction syndrome. *Chest* 1999; 116:231e3. 6.

Stanescu D, Veriter C. A normal FEV1/VC ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration* 2004;71:348e52

Stanescu D. Obstructive ventilatory defect with normal forced expiratory volume in one second/vital capacity ratio. *Eur Respir J* 2006;27:1069e70.

Stanley P. Galant, Tricia Morphew, Robert L. Newcomb, Kiem Hioe, Olga Guijon, Otto Liao. The Relationship of the Bronchodilator Response (BDR) Phenotype to Poor Asthma Control in Children with Normal Spirometry. *J Pediatr.* 2011 June ; 158(6): 953–959

Stanojevic S, Wade A, Cole TJ *et al.* Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; **180**: 547–52.

Stempel DA, Fuhlbrigge AL. Defining the responder in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:466-9.

Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Standards for infant respiratory function testing: Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respir J* 2001;17:302-312.

Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Work-shop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995;8:492e506.

Straub DA, Ehmann R, Hall GL, Moeller A, Hamacher J, Frey U, Sennhauser FH, Wildhaber JH: Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 20–25.

Strunk RC, Sternberg A, Bacharier LB, Szeffler S, Childhood Asthma Management Program Research Group. Nocturnal awakening due to asthma in children with mild to moderate asthma in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:395–403.

Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, Hodgdon K, Morgan W, Sorkness CA, Lemanske RF, Jr. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883–892.

Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1040–1047.

Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, et al. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1046–1050.

Szeffler SJ, Martin RJ, Sharp King T, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM,

Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Mauger E, Peters SP, Sorkness CA: Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410–418.

Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:233-242.

Taylor DR, Bateman ED, et al. New perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.

Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.

Tantisera KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbridge AC. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:325–331.

Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1264-71.

Tashkin D. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:233–242.)

The British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003;58 (suppl 1):i1-i94

The Childhood Asthma Management Program Research Group. Longterm effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.

Timmins S, Diba C, Farrow C, Shoeffel R, Berend N, Salome C, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent and small airways function in COPD. *Chest* 2012;142(2):312e9.

Tse SM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:554-9.

Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001;2:333e9.

Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1019–1025.

van Dalen C, Harding E, Parker J, et al. Suitability of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity vs. percentage of predicted forced expiratory volume in 1 s for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:1169–1174.

Van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.

Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):340–6.

Verini M, Rossi N, Dalfino T, Verrotti A, Di Gioacchino M, Chiarelli M: Lack of correlation between clinical patterns of asthma and airway obstruction. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:293–294.

- Waalkens HJ**, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol KK, Quanjer PH: Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1993;6:645–651.
- Wagner PD**, Hedenstierna G, Rodriguez-Roisin R: Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:1278–1282.
- Wanger J**, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26(3):511-522.
- Weibel ER**. Morphometry of the human lung. Berlin: Springer-Verlag; 1963.
- Weir DC**, Sherwood Burge P. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 1991;46:43-5.
- Weiss S**, Tosteson T, Segal M, Tager I, Redline S, Fe S. Effects of asthma on pulmonary function in children: a longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58–64.
- Weiss St LA**, Lange C, Lazarus R, Liggett SB, Bleeker ER, Tantisira KG. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenom J* 2006;6:311-26.
- Weiss ST**, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the Childhood Asthma Management Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:50–56.
- Wenzel SE**, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Sep;156(3 Pt 1):737e43.
- Wenzel SE**. Asthma: Defining the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006; 368:804–813. [PubMed: 16935691]
- Wilson JW**, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:86–90.
- Xopenex HFA**. Physicians' Desk Reference. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc; 2008:3088-3092.
- Xuan W**, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze: results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1820–1824.
- Yanai M**, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72:1016–1023.
- Yoos HL**, Kitzman H, McMullen A, Sidora K. Symptom perception in childhood asthma: how accurate are children and their parents? *J Asthma*. 2003; 40:27–39. [PubMed: 12699209]
- Zapletal A**, Paul T, Samanek N. Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungen functions diagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. *Z Erkrank Atm-Org* 1977; 149: 343-371.
- Zapletal A**, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents—methods, reference values. In: Herzog H (ed.) *Progress in Respiratory Research*. Karger, Basel, 1987; 52–63.
- Zapletal A**, Samanek M. Flow resistance of airways and pulmonary flow resistance in children and juveniles. Normal values and their significance for the evaluation of airway obstruction. *Cesk Pediatr* 1977; 32: 513–522.

Zhang J, Yu C, Holgate ST, Reiss TF. Variability and lack of predictive ability of asthma end-points in clinical trials. *Eur Respir J* 2002; 20: 1102-9.

Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, McLaughlin FJ, et al. The Dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81:63–70. [PubMed: 3339192]