

**IMUNOTERAPIA SPECIFIKE NE
TRAJTIMIN E ALERGJIVE RESPIRATORE**

MIRELA HITAJ

SHKURT, 2016

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI MJEKESOR I TIRANËS

DISERTACION

I
PARAQITUR NGA

ZNJ. MIRELA HITAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“D O K T O R”

SPECIALITETI: MJEKESI E PERGJITHSHME

TEMA: *IMUNOTERAPIA SPECIFIKE NE TRAJTIMIN E ALERGJIVE
RESPIRATORE*

MBROHET MË DATË ____ / ____ PARA JURISË

- 1.Prof.As.Gentiana Qirjako _____ KRYETAR
- 2.Prof.As.Edmond Pistulli _____ ANËTAR (OPONENT)
- 3.Prof.Elizana Petrela _____ ANËTAR (OPONENT)
- 4.Prof.As.Kiri Zallari _____ ANËTAR
- 5.Prof.Ëtleva Qirko _____ ANËTAR

UDHËHEQËS SHKENCOR
PROF. Dr. Tatjana Cina

Kushtuar familjes time!

Pasqyra e Lendes

	Faqja
Lista e Shkurtimeve	6
Lista e Figurave	7
Permbledhje	9
Summary	10
1 Hyrje	11
1.1 Semundjet Respiratore IgE-vartese	11
1.1.1 Riniti dhe Konjuktiviti Alergjik	11
1.1.2 Astma Bronkiale	13
1.2 Pergjigja IgE-vartese dhe Patologjite Respiratore	13
1.3 Diagnoza e Patologjive Respiratore Alergjike IgE-vartese	14
1.4 Trajtimi i Patologjive Respiratore IgE-vartese	15
1.5 Mekanizmi i Veprimit te ITS	16
1.6 Ekstraktet e Alergeneve, Cilesite dhe Perdorimi	19
1.6.1 Cilesite e Alergeneve te ITS	19
1.6.2 Menyra e Perdorimit te Alergeneve te ITS	22
1.6.3 Rruget e Administrimit dhe Teknika e Injektimit Subkutan	22
1.7 Qellimi i Studimit	23
2 Materiali dhe Metoda	25
2.1 Diagnostikimi dhe Perfshirja/Perjashtimi i Pacienteve	25
2.2 Pergatitja dhe Plotesimi i Pytesorit te Monitorimit Klinik dhe Terapeutik	25
2.3 Analiza Statistikore e te Dhenave	26
3 Rezultatet	27
3.1 Te Dhena te Pergjithshme	27
3.2 Simptomatologjia Klinike para ITS	27
3.3 Terapia Farmakologjike para ITS	27
3.4 Ecuria e Simptomatologjise Klinike dhe Nevojave Medikamentoze gjate ITS	28
3.4.1 Pacientet me Konjuktivit Alergjik	28
3.4.2 Pacientet me Rinit Alergjik	28

	Faqja
3.4.3 Pacientet me Astme bronkiale	29
3.4.4 Pacientet e Trajtuar me Extrakte Akarienesh	30
3.4.5 Pacientet e Trajtuar me Ekstrakte Polenesh	30
4 Diskutim	64
4.1 Efekti i ITS mbi Pikezimin Klinik	64
4.2 Efekti i ITS mbi Konsumin e Medikamenteve	65
4.3 Rezultatet Tona dhe te Dhenat e Literatures	66
4.4 Perfundime	67
5 Bibliografia	69
6 Curriculum Vitae	74
7 Lista e Punimeve	75
7.1 Botime te Lidhura me Temen e Disertacionit	75
7.2 Prezantime te Lidhura me Temen e Disertacionit	75
7.3 Botime te Tjera	75
7.4 Prezantime te Tjera	76
8 Falenderime	78
9 Deklarate	79

Lista e Shkurtimeve

AB	Astma Bronkiale
Bregs	Qeliza Rregullatore B
CD	Cluster of Differentiation
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleukina
ITS	Imunoterapia Specifike
KA	Konjktiviti Alergjik
NGF	Nerve Growth Factor
PK	Pikezimi Klinik
RA	Riniti Alergjik
SE	Gabimi Standart (Standart Error)
TGF	Transforming Growth Factor
Tregs	Qeliza Rregullatore T

Lista e Figurave

	Faqja
Figura 1: Prevalenca e wheezing dhe hiperreaktivitetit bronkial gjate viteve 90	12
Figura 2: Mekanizmat e tolerances se alergenit	18
Figura 3: Ekstrakt alergjenik i standartizuar per perdorim subkutan	20
Figura 4: Alergenet me permbajtje proteazash	21
Figura 5: Miksturat alergjenike te parekomanduara si pasoje e pranise se proteazave	21
Figura 6: Teknika e injektimit subkutan te alergenit gjate trajtimit me SCIT	23
Figura 7: Ecuria e intesitetit te pruritit okular ne pacientet me KA	31
Figura 8: Ecuria e intesitetit te injektimit (eritemes) konjativale te pacientet me KA	32
Figura 9: Ecuria e intesitetit te lotimit ne pacientet me KA	33
Figura 10: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me KA	34
Figura 11: Ecuria e intesitetit te teshtitjes ne pacientet me RA	35
Figura 12: Ecuria e intesitetit te sekrecionit nazal ne pacientet me RA	36
Figura 13: Ecuria e intesitetit te obstrukcionit nazal ne pacientet me RA	37
Figura 14: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me RA	38
Figura 15: Ecuria e intesitetit te kolles ne pacientet me AB	39
Figura 16: Ecuria e intesitetit te dispnese ne pacientet me AB	40
Figura 17: Ecuria e intesitetit te fishkellimes bronkiale (wheezing) ne pacientet me AB	41
Figura 18: Ecuria e intesitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientet me AB	42
Figura 19: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me BA	43
Figura 20: Ecuria e intesitetit te pruritit okular ne pacientet e trajtuar me akariene	44
Figura 21: Ecuria e intesitetit te eritemes okulare ne pacientet e trajtuar me akariene	45
Figura 22: Ecuria e intesitetit te lotimit okular ne pacientet e trajtuar me akariene	46
Figura 23: Ecuria e intesitetit te teshtitjes ne pacientet e trajtuar me akariene	47
Figura 24: Ecuria e intesitetit te sekrecionit nazal ne pacientet e trajtuar me akariene	48
Figura 25: Ecuria e intesitetit te obstrukcionit nazal ne pacientet e trajtuar me akariene	49
Figura 26: Ecuria e intesitetit te kolles ne pacientet e trajtuar me akariene	50
Figura 27: Ecuria e intesitetit te dispnese ne pacientet e trajtuar me akariene	51
Figura 28: Ecuria e intesitetit te wheezing ne pacientet e trajtuar me akariene	52
Figura 29: Ecuria e intesitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientet e trajtuar me akariene	53

	Faqja
Figura 30: Ecuria e monitorimit farmakologjik te pacienteve te trajtuar me akariene	54
Figura 31: Ecuria e intesitetit te pruritit okular ne pacientetet e trajtuar me polene	55
Figura 32: Ecuria e intesitetit te lotimit ne pacientetet e trajtuar me polene	56
Figura 33: Ecuria e intesitetit te teshtitjes ne pacientetet e trajtuar me polene	57
Figura 34: Ecuria e intesitetit te sekrecionit nazal ne pacientetet e trajtuar me polene	58
Figura 35: Ecuria e intesitetit te kolles ne pacientetet e trajtuar me polene	59
Figura 36: Ecuria e intesitetit te dispnese ne pacientetet e trajtuar me polene	60
Figura 37: Ecuria e intesitetit te wheezing ne pacientetet e trajtuar me polene	61
Figura 38: Ecuria e intesitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientetet e trajtuar me polene	62
Figura 39: Ecuria e monitorimit farmakologjik te pacienteve te trajtuar me polene	63

Permbledhje

Konjuktiviti alergjik (KA), riniti alergjik (RA), dhe astma bronkiale (AB) konsiderohen patologji alergjike IgE-vartese, trajtimi i te cilave konsiston ne mjekim farmakologjik dhe imunoterapi specifike (ITS). Qellimi i ketij studimi eshte te vleresoje simptomatologjine klinike dhe monitoroje mjekimin mbajtes te pacienteve keto patologji pergjate trajtimit me ITS. Pacientet e diagnostikuar me KA, RA dhe AB dhe qe nisen ITS me administrim subkutan gjate periudhes janar 2008 – dhjetor 2012 (Lofarma, Itali) u ndoqen pergjate 3 viteve ne vijim. Nje pyetesor qe perfshinte shkallen e simptomave klinike te ketyre patologjive si dhe llojet e medikamenteve mbajtese u plotesua nga pacienti ne fillim te ITS, pas nje dhe tre vitesh (0 – mungon, 4 – shprehje maksimale per simptomat, dhe pergjigje po ose jo per perdorimin ose jo te medikamenteve). Te dhenat u paraqiten ne vlere proporcionale, dhe krahasimet u realizuan me ane te testit Fisher ekzakt. $P < 0.05$ u koniderua sinjifikativisht e rendesishme. Te dhenat e ketij studimi treguan se si simptomat klinike edhe perdorimi i medikamenteve ne shumicen e rasteve u reduktuan ne menyre sinjifikante qe pas vitit te pare te trajtimit, pavaresisht nga lloji i alergjenit, apo patologjia e trajtuar. Glukokortikoidet orale u menjanuan teresisht nga terapia mbajtese brenda vitit te pare te trajtimit, kurse antihistaminiket ishin me te perdorshmit edhe pas tre vitesh nga fillimi i ITS. Si konkluzion, mund te shprehem se monitorimi i simptomatologjise dhe mjekimit mbajtes mund te jete i dobishem ne vleresimin e efikasitetit te ITS.

Fjale-kyç: imunoterapia specifike, konjuktiviti alergjik, riniti alergjik, astma bronkiale, pikezimi klinik, monitorimi i mjekimit mbajtes.

Summary

Allergic conjunctivitis (AC), rhinitis (AR), and bronchial asthma (BA) are allergic IgE-mediated pathologies, while their management consists on pharmacological treatment and specific immunotherapy (SIT). This study aims to evaluate clinical symptoms and monitor maintenance treatment of patients during. Subjects with AC, AR, or/and BA who initiated subcutaneous SIT during period January 2008 – December 2012 (Lofarma, Italy) are monitored along 3 years. A questionnaire that compromised a clinical score for relative symptoms and maintenance medicaments is filled out by every patient at beginning of SIT, as well as 1 and 3 years later (0 – absent, 4 – maximal expression of symptom; yes/no answer for treatment with a subclass medication). Data are shown as proportion, and comparisons are undergone due to Fisher exact test. $P < 0.05$ was considered as significant. Study data demonstrated that both symptoms score and medicaments need were significantly reduced in the majority of cases during the first SIT, independently to allergen type or pathology. Oral glucocorticoids were completely eliminated from the treatment within the first year, whereas antihistamines were the mostly used during the SIT. In summary, this study demonstrates that symptom score and medication monitoring can be useful in the evaluation of SIT efficacy.

Key-words: specific immunotherapy, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, bronchial asthma, symptom score, medication monitoring.

1 Hyrje

1.1 Semundjet Respiratore IgE-vartese

Riniti alergjik (RA) dhe konjuktiviti alergjik (KA) apo ne nje pjese te rasteve edhe astma bronkiale (AB), konsiderohen patologji alergjike me etipatogjeneze IgE-vartese (Pfaar dhe bp. 2014, Purkey dhe bp. 2013). “Ne fillim te shekullit 20-te, alergjite konsideroheshin semundje te rralla”, kurse “pergjate dekadave te kaluara kane paraqitur nje shtim dramatik te prevalences dhe ngarkeses se tyre” (Bjorksten dhe bp. 1998, Mingomataj 2007, Papadopoulos dhe bp. 2012, Xhixha dhe bp. 2013, Xhixha dhe bp. 2015-a). Aktualisht, “alergjite perfaqesojne patologjiine me te perhapur kronike te Europes, duke prekur me teper se 60 milion njerez” (Papadopoulos dhe bp. 2012). “Te dhena nga burime te ndryshme tregojne per rritje gjithë-boterore te prevalences se astmes apo rinitit alergjik, veçanerisht ne vendet anglisht-folese” (Davies dhe bp. 1998, Mingomataj 2007, Papadopoulos dhe bp. 2012). Keshtu pergjate viteve 90, “prevalenca e wheezing apo hiper-reaktivitetit bronkial ne femijet europiane me moshe 13-14 vjeçare varionte nga 32.2% ne Britanine e Madhe deri vetem ne 2.6% ne Shqiperi”, dhe “variacione te ngjashme te dhenash mbi patologjiite alergjike te traktit respirator jane raportuar ne vendet europiane dhe me gjere edhe per te rriturit e moshes 20-44 vjeçare (Asher dhe bp. 2006, Bjorksten dhe bp. 1998, ISAAC Steering Committee 1998, Mingomataj 2007, Papadopoulos dhe bp. 2012, World Health Organisation 2005 (shiko edhe Figuren 1), ECRHS Committee 1996). Megjithë prevalencen e ulet te patologjiive alergjike respiratore, te dhena indirekte tregojne qe edhe te popullata e vendit tone ka pasur nje shtim sado te lehte te ketyre semundjeve edhe perpara viteve 90 (Bakiri dhe bp. 2015, Mingomataj dhe bp. 2008, Xhixha dhe bp. 2015-b).

1.1.1 Riniti dhe Konjuktiviti Alergjik

Riniti dhe konjuktiviti alergjik perbejne dy patologjiite kryesore alergjike IgE vartese qe prekin rruget e siperme respiratore dhe mukozat e tjera qe bien ne kontakt me ambientin e jashtem. Per shkak te bashke-shoqerimit te shpeshte te tyre, keto patologji njihen edhe me emrin e perbashket rino-konjuktiviti alergjik (D’Amato 2000, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004).

Klinikisht, keto patologji shfaqen me kruarje sysh, lotim skuqie te konjuktivave (KA), si dhe obstrukcion nazal, teshtima te shpeshta sekrecione te ujshme dhe prurit nazal (RA). KA dhe RA duhen dalluar nga format e tjera joalergjike te rinit dhe konjuktivitit, si ato infeksioze, nga kontakti me trupat e huaj, me natyre vazomotore apo ato me infiltrim eozinofilik (Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012). Shtrirja e tyre (disa) mujore pergjate periudhave te polenizimit, apo acarimi i tyre ne ambientet e brendshme sidomos ne stine te caktuara mund te sherbeje si nje kriter klinik diferencues (D'Amato dhe bp. 2001, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004).

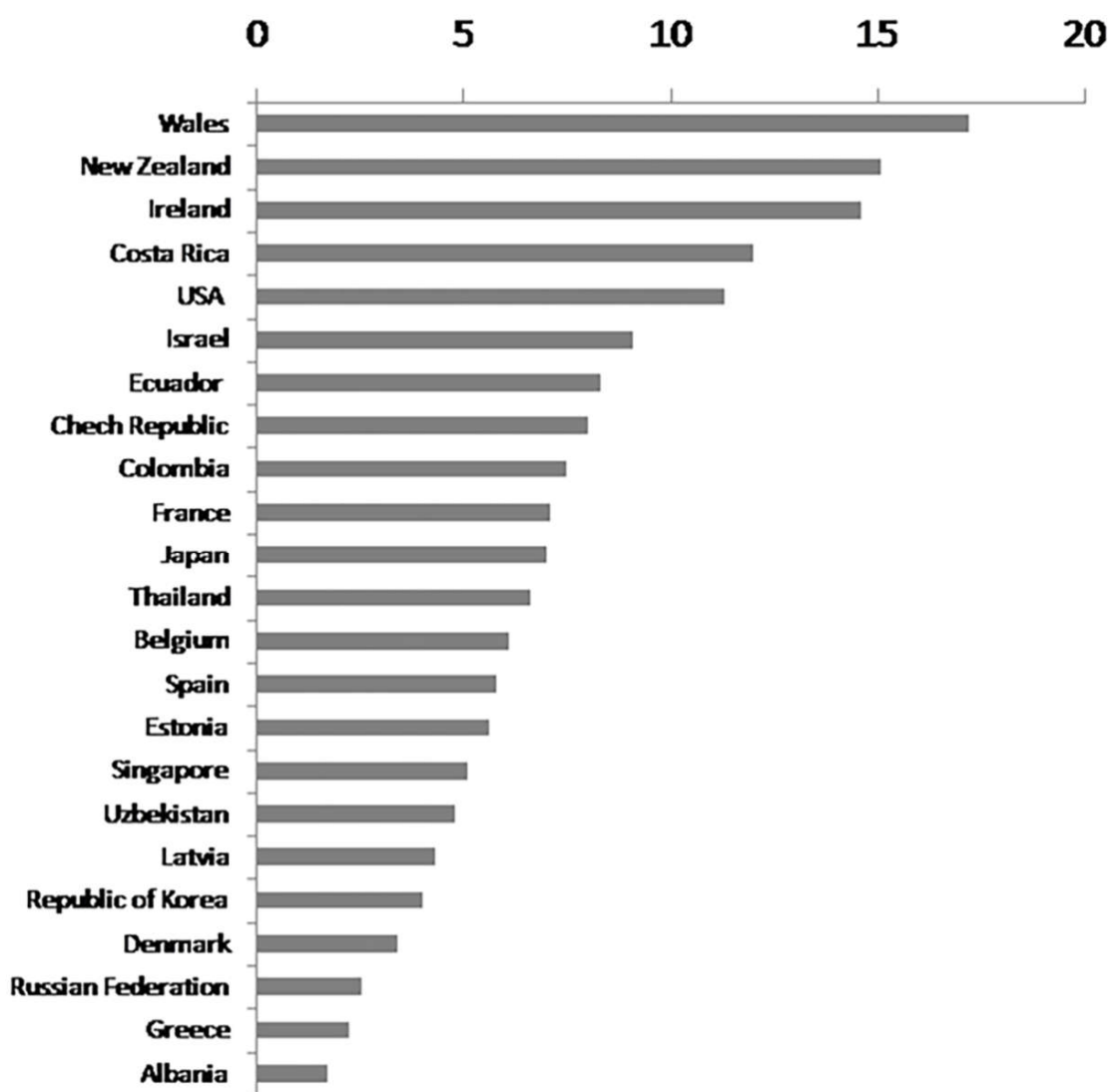


Figura 1: Prevalenca e astmes bronkiale gjate viteve 90 (Bull World Health Organ, Vol. 83, N 7, Genebra Jul. 2005, <http://www.who.int/bulletin>).

1.1.2 Astma Bronkiale

Astma bronkiale është një patologji e rrugëve të poshtme respiratore, e cila shfaqet me praninë në formë krizash të kolles, shtrengimit në gjoks, dispnëse, dhe fishkëllimave të gjoksit (wheezing) (Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004). Format e kesaj sëmundjeje janë të ndryshme, por ato mund të ndahen në formën alergjike (IgE-vartese dhe jo IgE-vartese). Pergjithësisht, forma IgE-vartese shfaqet me heret, shoqërohet me patologji të tjera IgE-vartese, dhe shperthen pas ekspozimit ndaj alergjeneve të ndodhur në ajër (Bousquet dhe bp. 2002, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012, Xhixha dhe bp. 2015-a). Ndodh, që ajo të konsiderohet si episode infeksionesh të shpeshta respiratore dhe duhet dalluar edhe nga patologji të tjera të lidhura me ekspozimin ngaj në faktori ambiental si astma okupacionale apo alveoliti alergjik (Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012, Xhixha dhe bp. 2015-b).

1.2 Pergjigja IgE-vartese dhe Patologjite Respiratore

Imunoglobulina E përben një klasë të antikorpeve të ndodhura vetëm të gjitarëve (Vernersson 2002, Vernersson dhe bp. 2002). Përben një klasë globulinash që zakonisht ndodhet në nivel të ulët serik, nuk lidhin komplementin, nuk kalojnë barrierën placentare dhe ndryshe nga antikorpet e tjera kanë një domen me teper në pjesën Fc të tyre (Mingomataj & Bakiri 2011, Roitt dhe bp. 2001, Vernersson dhe bp. 2002). Sintetiza e IgE-ve nga një klon limfocitar B i caktuar përben fazën finale të kembimit të prodhimit të immunoglobulinave, dmth një klon limfocitar B pas sekretimit fillestar nga plazmocitet që rrjedhin prej tyre të IgM, mund të kembejnë atë me prodhimin e IgG, dhe me tej ndoshta me atë të IgE, kurse e kundërta (pra nga prodhimi i IgE në IgG prej të njëjtit klon limfocitar B) nuk mund të ndodhë (Roitt dhe bp. 2001).

Lidhur me patologjite respiratore IgE-vartese mund të thuhet se rol klinik kanë vetëm IgE-të specifike ndaj alergjeneve shkaktare të manifestimeve klinike (Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004). Niveli i ngritur serik i IgE-ve specifike shoqërohet me një pergjigje imune të tipit T helper (Th) 2, e shoqëruar me nivele të larta të interleuines (IL)-4, IL-5, IL-13, etj (Milgrom dhe bp. 2004, Roitt dhe bp. 2001). Prania e IgE-ve specifike qofte edhe në nivele të pamatshme në serum por të detektueshme në mukozë është një parakusht për praninë e një patologjie respiratore IgE-vartese, por kurresesi prania e tyre në serum (apo aq me teper edhe e IgE totale)

ne nje individ te caktuar nuk tregon se personi ne fjale eshte i prekur domosdoshmerisht nga nje prej patologjive ne fjale (Milgrom dhe bp. 2004, Mingomataj dhe bp. 2006).

Vetem nese organizmi ndodhet ne nje gjendje neuro(psiko)-immunologjike te caktuar, si pasoje e se ciles ndodh degranulimi mastocitar pas urezimit te IgE-ve specifike te ndodhura ne receptoret perkates me ane te alergjenit mund te flasim per nje pergjike klinike relevante IgE-vartese (Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Mingomataj 2011, Mingomataj & Bakiri 2012, Roitt dhe bp. 2001). Megjithate, pacientet ne fjale mund te pesojne simptomatologjine klinike edhe jashte kohes se ekspozimit ndaj alergjenit pergjegjes si pasoje e kronicizimit te patologjise. Si trigger mund te sherbejne ndotes te ndryshem, situhatat e renda emocionale, apo infeksione te ndryshme te traktit respirator (Holgate & Church 1993, Mingomataj & Bakiri 2012).

1.3 Diagnoza e Patologjive Respiratore Alergjike IgE-vartese

Diagnoza e patologjike alergjike respiratore IgE-vartese mbeshetet ne kombinimin e te dhenave anamnesticke te ankesave dhe simptomave te permendura nga pacienti, ekzaminimi objektiv, si dhe analizat e ndryshme in-vivo dhe in-vitro (D'Amato dhe bp. 2001, Milgrom dhe bp. 2004, Przybilla dhe bp. 2000). Simptomave te permendura me siper, mund tu shtohen edhe te dhena te ndryshme objektive, funksionale dhe laboratorike, si erimema e mukozave nazale dhe okulare, prania e eozinofileve dhe citokinave eozinofilike ne sekrecionet e rrugeve respiratore, zbulimi i obstrukcionit nazal dhe bronkial perkatesisht me ane te rinomanometrise dhe spirometrise, etj (D'Amato dhe bp. 2001, Milgrom dhe bp. 2004, Przybilla dhe bp. 2000).

Nderkaq, sensibilizimi ndaj nje atopeni aerogen mund te evidentohet ne rutine in-vivo me ane te testeve kutane prick, apo in-vitro me ane te matjes se nivelit te IgE-ve specifike me ane te Radio-Allergen-Sorbent-Test (RAST), apo metodave te tjera akoma me efikase (D'Amato dhe bp. 2001, Milgrom dhe bp. 2004, Przybilla dhe bp. 2000). Duhet theksuar qe vetem kur shfaqia e simptomave respiratore si pasoje e pranise se alergjenit ne ajer perkon me pranine e sensibilizimit te personit ndaj alergjenit perkates, ben qe nje test pozitiv in-vivo apo in-vitro te konsiderohet linikisht i rendesishem, pasi siç u permend me siper, prania e IgE-ve specifike ne serum nuk lidhet domosdoshmerisht me sensibilitetin klinik nga alergjenit te dyshuar (Milgrom dhe bp. 2004, Mingomataj dhe bp. 2006, Przybilla dhe bp. 2000). Ne rast dyshimi, provokimi topikal me alergjenin e dyshimte dhe observimi pasues per shfaqien e simptomave alergjike perkatese mund

te ndihmoje ne percaktimin perfundimtar te pranise se sensibilizimit klinikisht te rendesishem (Przybilla dhe bp. 2000).

1.4 Trajtimi i Patologjive Respiratore IgE-vartese

Trajtimi i patologjive respiratore IgE-vartese konsiston ne menjanimin sa te jete e mundur te kontaktit me alergenin pergjegjes, trajtimin farmakologjik me medikamente te grupeve te ndryshme, dhe perdorimin e imunoterapise specifike (ITS) (Holgate & Church 1993). Ne menjanimin e kontaktit perfshihen disa masa praktike por jo domosdoshmerisht efektive qe tentojne te ulin e perqendrimit e alergeneve ne nje ambient te caktuar, si mbajtja e dritareve mbyllur ne pranvere, perdorimi i mjeteve qe nuk ngrene pluhur ne shtepi gjate pastrimit, menjanimi nga perdorimi i objekteve qe mbajne pluhur ne ambientet e banimit te personit te sensibilizuar, perdorimi i akaricideve, etj (D'Amato dhe bp. 2000).

Ne trajtimin farmakologjik perfshihet nje game e gjere medikamentesh, te cilat konsiderohen si mjetet me efektive (kundrejt dhe çmimit) dhe qe perdoren me gjeresisht nga pacientet e prekur nga patologjite respiratore IgE-vartese. Ketu perfshihen medikamentet antihistaminike, glukokortikoidet topike dhe orale, beta-agonistet me veprim te shkurter apo te gjate, bllokoret e receptoreve leukotrienike, kromoglikatet, antikorpet anti-IgE, etj (Milgrom dhe bp. 2004). Nuk mund te lihet pa permendur edhe mjetet e trajtimit qe nuk i perkasin trajtimit klasik farmakologjik si homeopatia, akupunktura apo ato autosugestionuese.

Antihistaminiket perdoren gjeresisht ne trajtimin e rinokonjuktivitit alergjik, dhe rralle ne pacientet astmatike, me nje efektivitet te konsiderueshem sidomos ne frenimin e disa simptomave nazale e me pak ato okulare (D'Amato dhe bp. 2000, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012). Glukokortikoidet nga ana e tyre, konsiderohen si medikamentet me efektive duke ndikuar njekohesisht ne gjithë simptomatologjine alergjike respiratore. Mjekimi topik me glukokortikoide konsiderohet si mjekim prevenues por jo me efekt te menjehershëm ne frenimin e simptomave alergjike. Kurse glukokortikoidet orale, perbejne nje mjet te fuqishem ne shuarjen e simptomave, por konsiderohet si jo shume i deshirueshem per shkak te efekteve negative, sidomos atyre te lidhur me perdorimin e gjate (D'Amato dhe bp. 2000, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012). Beta-agonistet konsiderohen si medikamentet me efektive ne frenimin e simptomave te astmes, duke u perdorur si ne kriza (kryeshisht beta-agonistet me

veprim te shkurter), edhe si mjekim mbajtes (kryeshisht beta-agonistet me veprim te zgjatur). Nderkaq, bllokuesit e receptoreve leukotrienike konsiderohen medikamente me efektshmeri te limituar, qe perdoren ose ne forma te lehta te patologjive, ose si medikamente shtese per te ulur sado-pak konsumin e glukokortikoideve, ose ne trajtimin e pacienteve astmatike qe refuzojne perdorimin e pompave (D'Amato dhe bp. 2000, Holgate & Church 1993, Milgrom dhe bp. 2004, Papadopoulos dhe bp. 2012). Kromoglikatet jane po ashtu medikamente me nje efekt te kufizuar qe mund te perdoren kryeshidht ne trajtimin e rino-konjuktivitit alergjik. Se fundmi, nje perdorim gjithnje e me te perhapur po gjen edhe trajtimi me antikorpe anti-IgE, duke perbere nje alternative qe ndikon ne mekanizmat etiopatogjenetike te patologjive alergjike respiratore (Papadopoulos dhe bp. 2012).

Nje shtylle tjetere baze e trajtimit te patologjive respiratore IgE-vartese perben perdorimi i ITS (D'Amato dhe bp. 2012). Deri me sot, ITS perben te vetmin trajtim etiopatogjenetik aktiv dhe perdorim te gjere te patologjive alergjike IgE-vartese (Karakoc dhe bp. 2012, Pfaar dhe bp. 2014, Purkey dhe bp. 2013). Ajo konsiderohet jo vetem nje mjet qe frenon shfaqjen e simptomave alergjike dhe mjet i pakesimit te konsumit te medikamenteve anti-alergjike, por edhe mjet i frenimit te marshit alergjik apo te shtrirjes se simptomatologjise nga kati respirator i siperm ne ate te poshtem apo i ndalimit te zgjerimit te games se alergeneve ndaj te cileve personi alergjik eshte i ndieshem (D'Amato dhe bp. 2000, Bousquet dhe bp. 2002, Xhixha dhe bp. 2015-a, Xhixha dhe bp. 2015-b). Lidhur me patologjite respiratore IgE-vartese, eshte pranuar qe ITS paraqet efektivitet dhe siguri me te larte ne rast se perdoret ne trajtimin e pacienteve me rino-konjuktivitit alergjik sesa ne rastin e pacienteve me astme bronkial te instaluar (D'Amato dhe bp. 2000, Papadopoulos dhe bp. 2012).

1.5 Mekanizmi i Veprimit te ITS

“ITS me alergene perfaqeson nje kend-themeli te trajtimit te patologjive IgE-vartese, dhe ne mes te tjerash, mekanizmat e ITS perfshijne desensibilizimin e bazofileve dhe mastociteve, si dhe gjenerimin e pergjigjes se qelizave rregullatore T dhe B” (Akdis & Akdis 2014-a, Akdis & Akdis 2014-b (shiko edhe Figuren 2), Incorvaia 2013, Matsuoka dhe bp. 2013, Mingomataj & Bakiri 2016, Soyka dhe bp. 2012, Yamanaka dhe bp. 2014). Nxitja e qelizave T rregullatore CD4/CD25, prodhimi i interleukines IL-10 dhe faktorit TGF- β , sjell nje kembim te pergjigjes imune nga Th2ne drejtim te Th1, gje qe karakterizohet nga nje nivel i rritur i interferonit IFN- γ ,

prodhim të IgG-ve specifike, etj (Mingomataj dhe bp. 2006). Për më tepër, “devijimi i qelizave efektore T dhe B specifike për alergjenin në një fenotip rregullator shfaqet si një ngjarje çelës përgjatë ITS”, dhe së fundmi, “qelizat B që nxisin sekretimin e IL-10 po ashtu janë pare të kontribuojnë në nxitjen e tolerancës ndaj alergjenit nëpërmjet frenimit të qelizave T efektore dhe nxitjes selektive të izotipit antikorpale IgG₄” (Akdis & Akdis 2014-a, Incorvaia 2013, Getts dhe bp. 2013). “Frenimi i hershem i qelizave të lindura efektore të involuara në inflamacionin alergjik si mastocitet dhe bazofilet, rregullimi i përgjigjeve pro-alergjike Th2 dhe qelizore B IgE⁺ janë pare të ndodhin përgjatë ITS si në inde edhe në gjakun periferik” (Akdis & Akdis 2014-a, Matsuoka dhe bp. 2013, Mingomataj & Bakiri 2016). “Gjendja tolerogjenike ndaj alergjenit pas ekspozimit ndaj përqendrimeve të larta të mostrave molekulare të lidhura me patogjenin shoqërohet me nxitjen lokale dhe sistematike të popullatave të dallueshme limfocitare rregullatore T, përfshi qelizat T rregullatore Tr1, TGF-β⁺ dhe qelizave rregullatore të kujtesës FoxP3⁺” (Akdis & Akdis 2014-a, Getts dhe bp. 2013, Incorvaia 2013, Matsuoka dhe bp. 2013, Platts-Mills & Woodfolk 2011). “Nxitja e IL-10, Th1 dhe qelizave T rregullatore frenon po ashtu neurokininat si faktorin e rritjes nervore NGF, duke nxitur kështu bllokimin e hiperreaktivitetit të rrugëve të ajrit apo simptomat e tjera alergjike” (Matsuoka dhe bp. 2013, Shi dhe bp. 2012). “Target potencial i ITS mund të jenë qelizat antigen-prezantuese si qelizat dendritike ose monocitet, të cilat mund të rikthejnë tolerancë në mjaft modele përfshi këtu edhe alergjinë IgE-vartese” (Escobar dhe bp. 2014, Matsuoka dhe bp. 2013, Mingomataj & Bakiri 2016, Yamanaka dhe bp. 2014). “Mekanizma alternative të tolerancës përfshijnë apoptozën apo delecionin e qelizave Th2 specifike të kujtesës dhe/ose një dështim të bashkë-stimulimit, i cili shpie në anergjinë e qelizore T” dhe një përfshirje të gjërë të faktoreve të ndryshëm imunitarë (Asher dhe bp. 2013, Getts dhe bp. 2013, Matsuoka dhe bp. 2013).

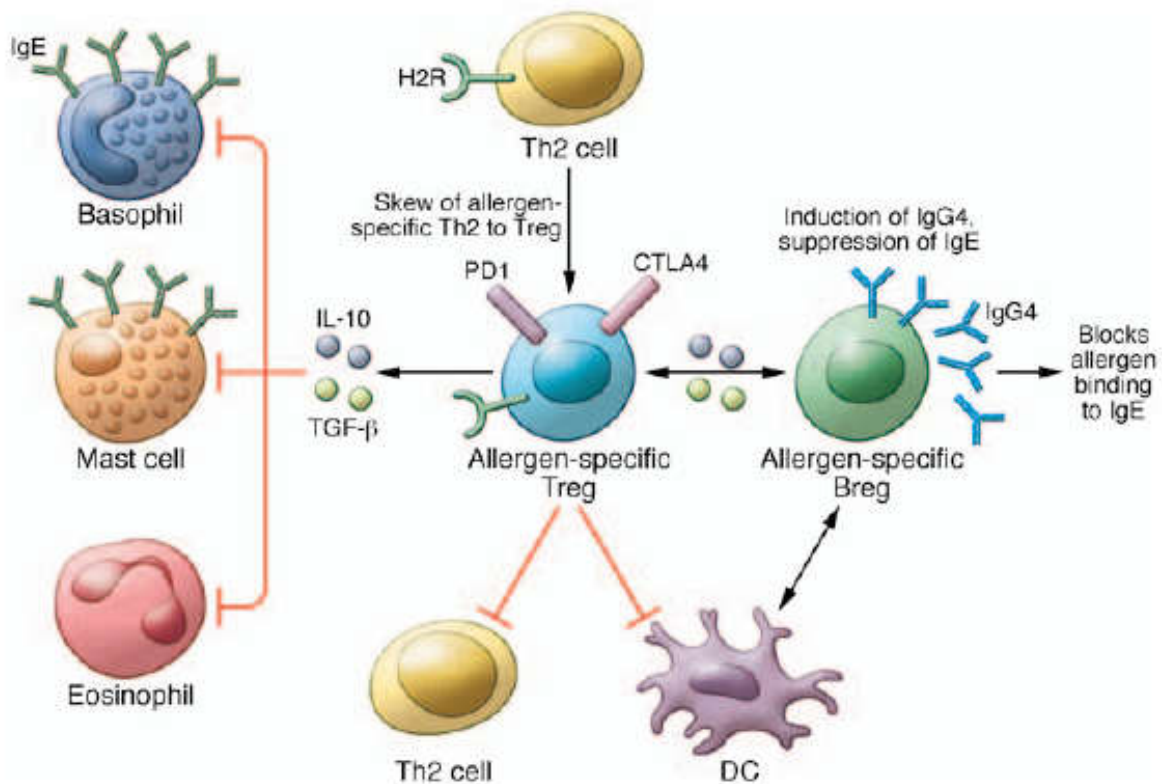


Figura 2: Mekanizmat e tolerances se alergenit. “Nxitja e qelizave alergen-specifike Tregs, te cilat transformohen nga qeliza Th2 alergen-specifike eshte nje nga ngjarjet fillestare ne zhvillimin e tolerances se alergenit. Qelizat efektore te inflamacionit alergjik – mastocitet bazofilet, dhe eozinofilet, rregullohen funksionet shtypese dhe rregullatore te qelizave Tregs ne rruge te shumta. IL-10 dhe TGF- β e sekretuar nga qelizat Treg frenojne keto qeliza. Qelizat Tregs poashtu frenojne qelizat Th2 dhe citokinat e tyre, duke parandaluar furnizimin e faktoreve mbijetues per keto qeliza efektore te alergjise. IL-10 dhe TGF- β frenojne prodhimin e IgE-ve nga qelizat B, dhe nderkaq, IL-10 nxit (prodhimin e) IgG₄. Qelizat rregullatore B (Bregs) qe prodhojne IL-10 luajne nje rol ne frenimin e qelizave T alergen-specifike dhe kryesisht transformohen ne plazmocite prodhuese te IgG₄. (Receptori histaminik) H2R luan nje rol ne frenimin e qelizave Th2, qelizave dentitrike inflamatore, dhe bazofileve” (Akdis & Akdis 2014-b downloaded from <http://www.jci.org> on February 25, 2016. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI78891>).

1.6 Ekstraktet e Alergeneve, Cilesite dhe Perdorimi i Tyre

Ekstraktet e alergenit jane nje pergatitje me permbajtje alergeni te perftuar nga ekstraktimi i perberesve aktive te substancave shtazore apo vegjetale me nje menstruum te pershtatshem. Per imunoterapine produktet mund te jene te pamodifkuara ose te modifkuara kimikisht dhe/ose ne brendesi te konservuesve te ndryshem nepermjet absorbimit. Ato ndahen ne:

- Vaksina ujore
- Depo dhe vaksina te modifkuara
- Miksture e vaksinave

1.6.1 Cilesite e Alergeneve te ITS

Cilesia e vaksines eshte e rendesishme per diagnozen dhe trajtimin. Kur eshte e mundur, duhet te perdoren vaksina te standartizuara me fuqi dhe gjysem-jete plazmatike te njohur. Standartizimi percakton “fuqine” se ekstraktit alergjenik dhe garanton qe seria e vaksinave te prodhuara nga lote te ndryshme te lendes se pare te perputhet dhe te kene aktivite te krahasueshme.

Standartizimi mund te behet:

- Biologjikisht: fuqia e vaksines krahasohet me pergjigjen kutane te perftuar ne nje popullate te referuar
- Immunologjikisht: fuqia e vaksines eshte bazuar ne eksperimente RAST-inhibition duke perdorur standart pools of sera

Per kete perdoren njesi te ndryshme:

- Protein nitrogen units (PNU- ne gjithe boten)
- Allergy unit (AU- U.S. FDA)
- Bioequivalent allergy unit (BAU)
- Biologic units (BU- Europe)
- International unit (IU- WHO)
- Index of reactivity (IR- Europe)
- Specific treatment unit (STU)
- Activity Units by RAST (AUR- Europe)
- Ekstraktet e standartizuara te alerogeneve jane te rendesishem per diagnozen dhe trajtimin e alergjise



Figura 3: Ekstrakt alergjenik i standartizuar per perdorim subkutan

Ekstraktet e disa alergjeneve kane permbajtje proteaze. Ajo ka aftesine te degradoje proteinat e ekstrakteve me te cilat perzihet. Proteaza jane raportuar ne mykra dhe ne ekstraktet e gjithe trupit te insekteve. Nuk duhet te perzihen ekstraktet e cockroach ose mykrave me polenet dhe akarienet.

Allergenic Extract	Protease-containing Extracts			Comments
	Insects	Fungi	Mites	
Insects	⊘	⊕	⊕	Whole-body insect extracts contain very high protease levels; susceptible to endogenous proteases unless stored in 50% glycerin
Fungi	⊕	⊕	⊕	Fungal extracts do not appear to be adversely affected by proteases;
Mites	⊘	⊘	⊕	Mite allergens resistant to insect and fungal proteases if stored in ≥ 10% glycerin.
Pollens	⊗	⊗	⊕	Pollen extracts susceptible to insect and fungal proteases; compatible with mite extracts when stored in ≥ 10% glycerin.
Cat hair/epithelia	⊕	⊕	⊕	Fel d 1 in cat extract is highly resistant to fungal and insect proteases
Dog hair/epithelia	⊕	⊘	⊕	Dog allergens susceptible to most fungal extracts, but more stable when mixed with insect extracts.

Figura 4: Alergenet me permbajtje proteazash

WHO POSITION PAPER¹: Mixtures of unrelated allergens are not recommended.

A - Allergen mixtures

ALLERGENS	POLLENS	MITES	EPITHELIA	MOULDS	
POLLENS	Green	Red	Red	Red	unrelated allergens, mixture not recommended by WHO
MITES	Red	Green	Red	Red	
EPITHELIA	Red	Red	Green	Red	related allergens, mixture possible
MOULDS	Red	Red	Red	Green	

Figura 5: Miksturat alergenike te parekomanduara nga OBSH si pasoje e pranise se proteazave

1.6.2 Menyra e Perdoritimit te Alergeneve te ITS

Imunoterapia specifike konsiston ne administrimin e dozave te perseritura gradualisht ne rritje te alergenit ne subjektin alergjik deri ne dozen mbajttese, dhe pas kesaj, ajo administrohet sipas skemave te caktuara per nje periudhe disa-vjeçare me qellim qe te aktivizohen mekanizma imunomodulatore dhe permiresimin e simptomave pas ekspozimit te ardhshem ndaj alergenit natyral. Gjate pershkrimit te recetes duhet te caktohen:

- Ekstrakti alergjeni do te pershkruhet
- Doza mbajttese kur eshte provuar qe eshte klinikisht efektive
- Fuqia e disponueshme e ekstraktit te alergenit
- Skemat e reaksionit te kryqezuar dhe
- Efektet e demshme te disa ekstrakteve mbi te tjerat me te cilat mund te perzihen

Po ashtu duhet te merret parasysh edhe prania e faktoreve te riskut per efekte anesore gjate aplikimit te ITS, si:

- Asthma e pakontrolluar
- Asthma e rende
- Perdorimi i beta bllokuesve
- Ngritja e dozes gjate fazes initiale (build-up)
- Perdorimi i flakoneve te rinj
- Gabimet teknike

1.6.3 Rruget e Administrimit dhe Teknika e Injektimit Subkutan

ITS administrohet me keto ruge:

- Subkutane (SCIT)
- Sublinguale (SLIT)
- Orale (OIT)
- Nazale (LNIT)
- Bronkiale (LBIT)
- Intralimfatike (IL)

Ndersa teknika e injektimit subkutan te alergjenit (gjate trajtimit me SCIT) eshte pershkruar si me poshte:

- Injektohet ne siperfaqen e jashtme te siperme te krahut
- Duhet te ruhet steriliteti ne vendin e injektimit
- Perdorim i shiringave 1 ml dhe age portokalli
- Injektohet ne nje kend 45° subkutan
- Duhet te regjistrohet çdo reaksion lokal/sistemik



Figura 6: Teknika e injektimit subkutan te alergjenit gjate trajtimit me SCIT

1.7 Qellimi i Studimit

Te dhenat nga literatura nderkombetare mbeshtet efektshmerine klinike te ITS, kurse te dhenat nga Shqiperia jane te kufizuara dhe kryesisht te paraqitura vetem ne evente te ndryshme (Karakoc dhe bp. 2012, Pfaar dhe bp. 2014, Pfaar dhe bp. 2015, Purkey dhe bp. 2013, Song dhe bp. 2015-a, Song dhe bp. 2015-b). Nje mjet te perdorur gjeresisht per vleresimin e matjes se efikasitetit te ITS perbejne pyetesoret e monitorimit te pikezimit klinik (PK), si dhe ai vleresimit te nevojës per perdorimin e medikamenteve perkatese (Pfaar dhe bp. 2014, Potter dhe bp. 2015, Song dhe bp. 2015-b). Ky mjet eshte lehtesisht i perdorshem, nuk kerkon kualifikim te ngritur te

pacienteve, dhe investimi financiar eshte i kufizuar krahasuar me mjetet e monitorimit me markues laboratorike, etj. Po ashtu, astma bronkiale alergjike eshte konsideruar si factor risku per efekte anesore dhe kunderindikim relative per perdorimin e ITS. Duke patur keto te dhena, vendosem te kryejme nje studim prospektiv (follow-up 3-vjeçar) te efektit te ITS mbi simptomat dhe trajtimin farmakologjik te pacienteve me KA, RA apo AB (te kontrolluar).

Qellimi i ketij studimi eshte te monitoroje shkallen e shprehjes se simptomatologjise klinike dhe nevojen e perdorimit te medikamenteve antialergjike te pacientet me KA, RA apo AB te kontrolluar pergjate trajtimit me ITS (forma SCIT), ne menyre qe te vleresohet edhe efikasiteti i tij.

Per kete, objektivat perkatese konsistojne ne:

- a) Vleresimin subjektiv te shprehur numerikisht te intesitetit te seciles prej simtomave klinike te patologjise prej nga eshte prekur pacienti ne fillim, pas nje viti dhe pas tre vitesh nga nisja e ITS subkutane duke krahasuar te dhenat per te percatuar rolin e trajtimit mbi keto simptoma dhe kesisoj edhe efikasitetin e tij.
- b) Vleresimi me ane te nje pergjigjeje pohuese apo mohuese te nevojes per te konsumuar secilin nga medikamentet e perdorur ne patologjine prej se ciles eshte prekur pacienti para nisjes se ITS, pas nje viti dhe pas tre vitesh nga nisja e ITS, duke krahasuar te dhenat per te percatuar rolin e trajtimit mbi keto nevoja farmakologjike dhe kesisoj edhe efikasitetin e tij.

2 Materiali dhe Metoda

2.1 Diagnostikimi dhe Perfshirja/Perjashtimi i Pacienteve

Diagnoza klinike u vendos nga nje mjek alergolog duke u mbeshtetur ne proven respiratore, testet kutane me pneumoalergene (Lofarma, Itali) apo IgE specifike (me vlere te perqendrimit serik $>0.35\text{UI/l}$) per nje sere aeroalergenesh mesdhetare. Ne bashkepunim me pacientet te cilet ishin nderkohe nen trajtim terapeutik, u vendos perfshirja e 94 prej tyre ne ITS me alergenin pergjegjes (administrim subkutan, Lofarma, Itali) gjate viteve 2008-2013 dhe ndjekja klinike e tyre pergjate te pakten 3 viteve ne vijim. U perjashtuan nga studimi, personat me patologji te tjera te cilat interferonin ne simptomatologjine e siper-permendur, personat qe nuk e vijuan mjekimin pergjate tre viteve per aresye te ndryshme jo-klinike, personat me forma te pakontrolluara te astmes bronkiale (me disfuksion ventilator obstruktiv te pakten mesatar), apo persona astmatike perdorues te duhanit, apo paciente astmatike qe perdornin medikamente qe preknin funksionin respirator gjate trajtimit te patologjive te tjera shoqeruese.

2.2 Pergatitja dhe Plotesimi i Pyetesorit te Monitorimit Klinik dhe Terapeutik

Per kete u pergatit nje pyetesor i thjeshte tabelar me te gjitha simptomat klasike te patologjive te siperpermendura dhe llojet e medikamenteve te trajtimit mbajtes, ne te cilin pacienti vleresonte ne fillim te ITS, pas nje dhe tre vitesh shkallen e shprehjes se simptomave dhe perdorimin ose jo te medikamenteve. Simptomat klinike (prutiti okular dhe nazal, lotimi, skuqia e syve, obstruksioni nazal, teshtimat, sekrecioni nazal, kolla, dispnea, shtrengimi ne gjoks dhe fishkellima e gjoksit u vleresuan subjektivisht ne menyre te shkallezuar (0 – mungon, 4 – shprehje maksimale e mundshme) ne periudhat e siper-permendura te trajtimit me ITS. Po ashtu, pacienteve (paralelisht me konsultimin e kartelave) ju kerkua te pohonin ose mohonin ne momentin e dhe ne perdorimin e rregullt te antihistaminikeve, glukokortikoideve orale, atyre lokale (nazale apo bronkiale sipas patologjise), bronkodilatatoreve dhe antileukotrieneve. Te dhenat e mesiperme u vleresuan sipas patologjive (KA, RA, dhe AB) dhe sipas alergeneve te perdorur (akariene dhe polene).

2.3 Analiza Statistikore e te Dhenave

Te dhenat u paraqiten si grafike ne vlera proporcionale (perqindje), dhe krahasimet u realizuan me ane te testit ekzakt te Fisherit per shkalle lirie nje. $P < 0.05$ u konsiderua sinjifikativisht e rendesishme. Per kete u perdoren programet MS office 2007, dhe llogaritesi online i testit ekzakt te Fisherit (<http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>).

3 Rezultatet

3.1 Te Dhena te Pergjithshme

Nga 94 pacientet (m 40, f 54) e pershire ne studim, u konstatua se mosha ne fillim te ITS varionte nga 6 ne 60 vjeç, mosha mesatare ishte 24 ± 1.4 vjeç, dhe vjetersia mesatare e semundjes ishte 6.17 ± 0.44 vite. Si patologji solitare apo bashke-shoqeruese u evidentuan 30 raste me KA, 87 me RA dhe 55 me AB. Shtatedhjetë e tre (73) raste u trajtuan me ekstrakte akarienesh dhe 35 me ekstrakte polenet te ndryshme (14 raste pra edhe me akariene edhe me polene).

3.2 Simptomatologjia Klinike para ITS

Nga PK rezultoi qe simptomat me te shpeshta dhe subjektivisht me intesitet me te larte ishin pruriti okular, teshtima dhe kolla, respektivisht ne KA, RA dhe AB. Para ITS, te pacientet me KA pruriti okular dhe skuqia e konjuktivave u verejt ne te 30 rastet (ku proporcionet e rasteve me forme shume te shprehur dhe maksimalisht te shprehur arrinin ne total respektivisht 53% dhe 33%), kurse lotimi mungoi ne 8 raste (forma shume e shprehur dhe maksimalisht e shprehur arrinin ne total vetem 13% – shih Figurat 7-9). Tek 87 pacientet me RA, 29 shfaqnin edhe konjuktivit kurse 49 edhe AB. Ndermjet kontigjentit ne fjale, teshtima dhe sekrecioni nazal u verejt ne te 87 rastet (ku proporcionet e rasteve vetem me forme maksimalisht te shprehur arrinin respektivisht ne 81% dhe 37%), kurse obstruksioni nazal mungoi ne 3 raste (shprehja maksimale u refereua nga afro 20% e subjekteve – shih Figurat 11-13). Te pacientet astmatike kolla u paraqit ne te 55 rastet (ku proporcioni i rasteve vetem me forme maksimalisht te shprehur arrinte ne 98%), dispnea mungoi ne 4 raste (proporcioni i rasteve vetem me forme maksimalisht te shprehur ishte mbi 20%), fishkellima e gjoksit mungoi ne nje rast (proporcioni i rasteve vetem me forme maksimalisht te shprehur ishte me pak se 4%), kurse shtrengimi ne gjoks u permend ne 41 raste (proporcioni i rasteve vetem me forme maksimalisht te shprehur perbente mbi 14% te rasteve - shih Figurat 15-18).

3.3 Terapia Farmakologjike para ITS

Para nisjes se ITS, pacientet me KA perdornin antihistaminike ne 30 raste (100%), kortikoide nazale/okulare ne 28 (93%), kortikoide orale ne 14 (47%), dhe antileukotriene ne 7 raste (23%) (shih Figuren 10). Pacientet me RA, para nisjes se ITS perdornin antihistaminike dhe kortikoide

nazale/okulare ne 86 raste (99%), kortikoide orale ne 36 (41%), dhe antileukotriene ne 18 raste (21% - shih Figuren 14). Pacientet astmatike, para ITS perdornin antihistaminike ne 49 raste (89%), kortikoide orale ne 16 (29%), kortikoide bronkiale ne 54 (98%), bronkodilatatore me veprim te zgjatur ne 29 (53%), dhe antileukotriene ne 11 raste (20% - shih Figuren 19).

3.4 Ecuria e Simptomatologjise Klinike dhe Nevojave Medikamentoze gjate ITS

3.4.1 Pacientet me Konjuktivit Alergjik

ITS te pacientet me KA reduktoi sinjifikativisht vlerat mesatare te simptomave qe pas vitit te pare duke avancuar ato edhe ne fund te vitit te trete. Respektivisht, proporcionet totale te PK me shprehje mesatare apo me te renda per pruritin okular zbriti (nga 97%) ne 70% ($p < 0.0001$) dhe me tej 10% ($p < 0.0001$), per eritemen konjuktivale (nga 63%) ne 40% ($p = 0.0093$) dhe 0% ($p < 0.0001$), kurse per lotimin keto vlere variuan (nga 43%) ne 23% ($p = 0.0187$) dhe 0% ($p < 0.0001$) (shih Figurat 7-9).

Ne keta paciente, ITS reduktoi sinjifikativisht perdorimin e antihistaminikeve vetem pas vitit te trete: ato perdoreshin perseri ne 30 raste (100%) pas vitit te pare dhe ne 20 raste (67%) ne fund te ITS ($p = 0.0008$ - shih Figuren 10). Kortikoidet orale u nderprene se perdoruri qe ne fund te vitit te pare ne te 14 rastet ($p < 0.0001$), kurse perdorimi i atyre lokale u reduktuan pjeserisht (15/30 – 50%) pas vitit te pare ($p = 0.0004$) dhe pothuajse teresisht (1/30 - 3%) pas vitit te terete te ITS ($p < 0.0001$). Reduktimi i perdorimit te antileukotrieneve ne kete kontigjent pacientesh ishte statistikisht i konsiderueshem vetem ne fund te ITS edhe pse perdorimi i tyre pas vitit te pare qe fare i rralle. Pas vitit te pare ky lloj medikamenti u perdor akoma ne 1 rast (3%) ($p = 0.0523$) dhe ne fund te ITS nuk perdorej me fare ($p = 0.0105$ – shih Figuren 10).

3.4.2 Pacientet me Rinit Alergjik

Lidhur me pacientet me RA, proporcioni total i PK me shprehje mbi mesatarisht te rende per teshtimen u reduktua pas nje viti dhe tre vitesh (nga 98%) respektivisht ne 86% ($p < 0.0001$) dhe me tej ne 3% ($p < 0.0001$), sekrecionin nazal (nga 77%) ne 44% ($p < 0.0001$) dhe 0% ($p < 0.0001$), ndersa per obstrukcionin nazal keto vlere zbriten (nga 33%) respektivisht ne 17% ($p < 0.0001$) dhe 0% ($p < 0.0001$) (shih Figurat 11-13).

Ne keta paciente, konsumi i antihistaminikeve u reduktua vetem pas vitit te trete te ITS. Pas vitit te pare keto medikamente perdoreshin akoma nga 84 paciente (97%, $p = 0.62$), kurse pas vitit te trete te ITS ne 61 raste (70%, $p < 0.0001$ - shih Figuren 14). Perdorimi i kortikoideve orale u nderpre teresisht brenda vitit te pare te ITS ($p < 0.0001$), kurse e atyre lokale u reduktua pjeserisht pas vitit te pare duke u perdorur ne 53 raste (61%, $p < 0.0001$, dhe ne menyre masive ne fund te ITS duke u perdorur ne 9 raste (10%, $p < 0.0001$). Perdorimi i leukotrieneve arriti pas vitit te pare ne 5 raste (6%) ($p = 0.0062$), dhe ne vitin e trete te ITS ne 2 te raste (2%, $p = 0.0002$ – shih Figuren 14).

3.4.3 Pacinetet me Astme Bronkiale

Persa i perket vlerave proporcionale totale te PK me intesitet mbi mesatar ne pacientet astmatike u paraqit ky kuader: per kollen pas 1 viti (nga 100%) u reduktua ne 82% ($p < 0.0001$) dhe tre vitesh ne 16% ($p < 0.0001$), (nga 37%) per dispnene ne 15% ($p = 0.0003$) dhe 2% ($p < 0.0001$), fishkellimat ne gjoks (wheezing) (nga 33%) ne 4% ($p < 0.0001$) dhe 0% ($p < 0.0001$), kurse per shtrengimin ne gjoks (nga 40%) respektivisht ne 15% ($p = 0.0004$) dhe 0% ($p < 0.0001$, shih Figurat 15-18).

ITS ne keta paciente (me patologji shoqeruese RA apo KA) arriti deri-diku te ule nevojën e perdorimit te antihistaminikeve pas vitit te trete. Pas vitit te pare ato u perdoren ne 46 raste (84%, $p = 0.5797$) dhe pas vitit te trete te ITS ne 37 prej tyre 67%, $p = 0.0101$ - shih Figuren 19).

Kortikoidet orale u menjanuan nga perdorimi qe ne fund te vitit te pare te ITS ($p < 0.0001$), kurse si ato nazale dhe ato bronkiale u reduktuan progresivisht ne perdorim. Keshtu, kortikoidet bronkiale u perdoren pas vitit te pare ne 32 raste (58%) dhe pas vitit te trete vetem ne 6 raste (11%, - ne te dy rastet: $p < 0.0001$), kurse ato nazale respektivisht ne 33 subjekte (60%) dhe 8 prej tyre (15%, - perseri ne te dy rastet: $p < 0.0001$). Po ashtu, ne keta paciente si beta-agonistet me veprim te zgjatur edhe antileukotrienet u perdoren progresivisht ne menyre me te kufizuar. Pas vitit te pare beta-agonistet u perdoren ne 15 raste (27%, $p = 0.011$) dhe pas vitit te trete te ITS ne 9 raste (16%, $p < 0.0001$), kurse antileukotrienet respektivisht ne 4 raste (7%, $p = 0.0931$) dhe 2 raste (4%, $p = 0.0153$) te rasteve duke arritur nje ndryshim te rendesishem vetem ne vitin e trete te trajtimit (shih Figuren 19).

3.4.4 Pacientet e Trajtuar me Extrakte Akarienesh

Nga vleresimi statistikor i proporcioneve PK u konstatua nje reduktim i intesitetit subjektiv te simptomave ne rastin e perdorimit te akarieneve (73 paciente). Duke i pare vlerat e çdo simptomi klinik, ndryshim sinjifikativ u verejt te pakten ne vitin e trete ne te gjitha rastet, dhe sipas patologjise se trajtuar qe pas vitit te pare me nje vlere p prej te pakten 0.01 (shih Figurat 20-29). Nderkaq, nga vleresimi statistikor i perdorimit te medikamenteve gjate ITS me akariene rezultoi qe nr i pacienteve qe perdoren antihistaminike pakesua ne menyre sinjifikante vetem pas vitit te trete te trajtimit (respektivisht, $p < 0.0001$), kurse ne rastin e perdorimit te bronkodilatatoreve me veprim te zgjatur, glukortikoive orale dhe lokale, apo antileukotrieneve nr i pacienteve u pakesua dukshem qe ne fund te vitit te pare te trajtimit (respektivisht, $p = 0.0153$ dhe 0.0004 ; < 0.0001 ; $= 0.0026$ dhe < 0.0001 ; $= 0.0283$ dhe 0.0013 – shih Figuren 30).

3.4.5 Pacientet e Trajtuar me Ekstrakte Polenesh

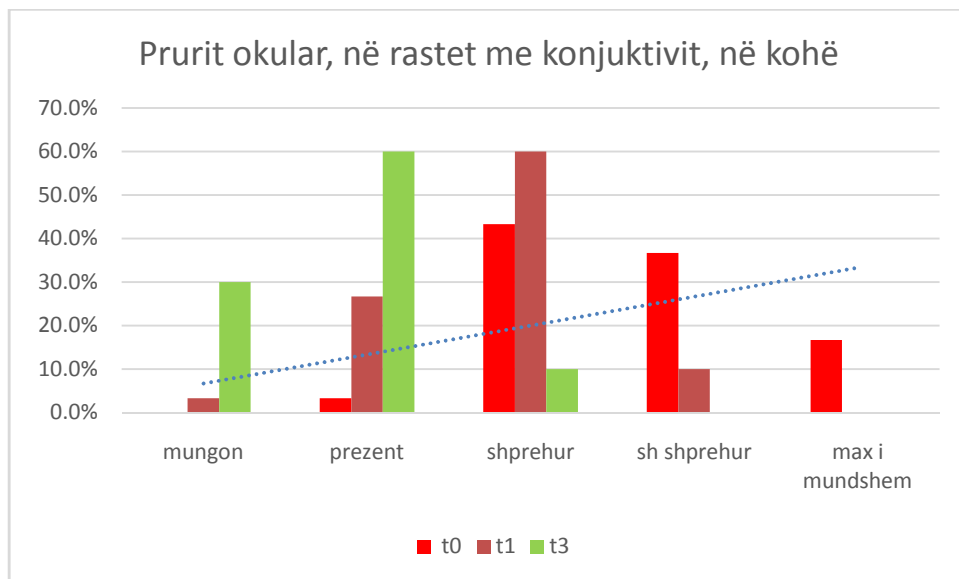
Edhe nga vleresimi statistikor i proporcioneve te PK u konstatua nje reduktim i intesitetit subjektiv te simptomave ne rastin e perdorimit te poleneve (35 paciente). Duke i pare vlerat e çdo simptomi klinik, ndryshim sinjifikativ u verejt te pakten ne vitin e trete ne te gjitha rastet, dhe sipas patologjise se trajtuar qe pas vitit te pare me nje vlere p prej te pakten 0.01 (shih Figurat 31-38).

Nga vleresimi statistikor i perdorimit te medikamenteve gjate ITS me polene rezultoi qe nr i pacienteve qe perdoren antihistaminike u ul lehtesisht ($p = 0.3565$), kurse nr i atyre qe perdoren bronkodilatatore dhe antileukotriene zbriti vetem pas vitit te trete te ITS (respektivisht, $p = 0.1706$ dhe $= 0.2595$ pas vitit te pare; $p = 0.0442$ dhe $= 0.0248$ pas vitit te trete). Po ashtu, nr i pacienteve te kontigjentit ne fjale u reduktua progresivisht lidhur me perdorimin e glukokortikoideve bronkiale duke arritur sinjifikance statistikore vetem pas vitit te trete te terapise me polene ($p = 0.1259$ dhe < 0.0001), kurse lidhur me glukokortikoidet orale dhe ata nazale/okulare nr i pacienteve u pakesua ndjeshem qe pas vitit te pare te ITS (respektivisht, $p < 0.0001$; $p = 0.0234$ dhe < 0.0001 – shih Figuren 39).

Konjuktiviti

Figura 7: Ecuria e intensitetit te pruritit okular ne pacientet me KA

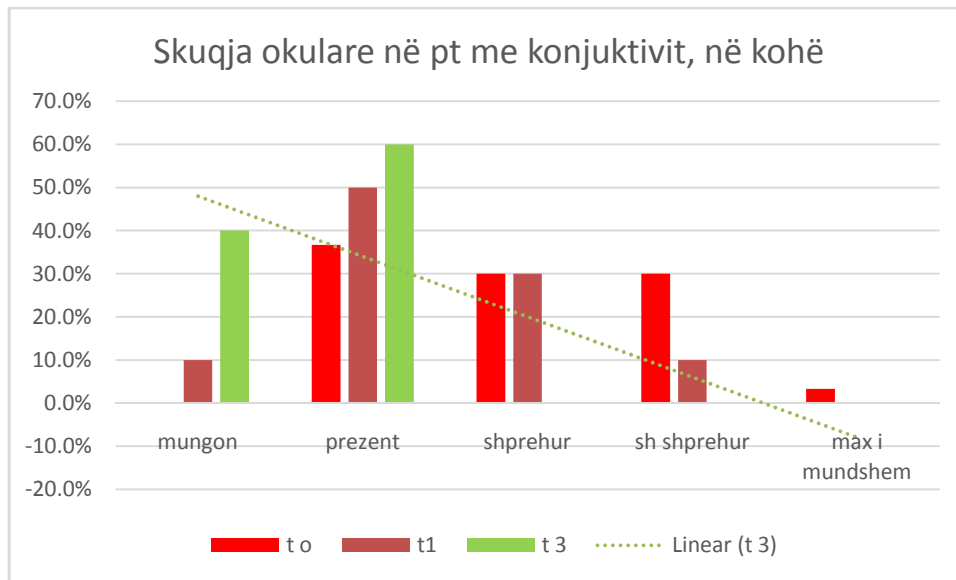
Konjuktiviti (n=30)			
Pruriti okular	T0	t1	t3
mungon	0 0.0%	1 3.3%	9 30.0%
prezent	1 3.3%	8 26.7%	18 60.0%
mesatarisht i shprehur	13 43.3%	18 60.0%	3 10.0%
shume i shprehur	11 36.7%	3 10.0%	0
maksimalisht I shprehur	5 16.7%	0	0



Verehet ulje e intensitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 8: Ecuria e intesitetit te injektimit (eritemes) konjutive te pacientet me KA

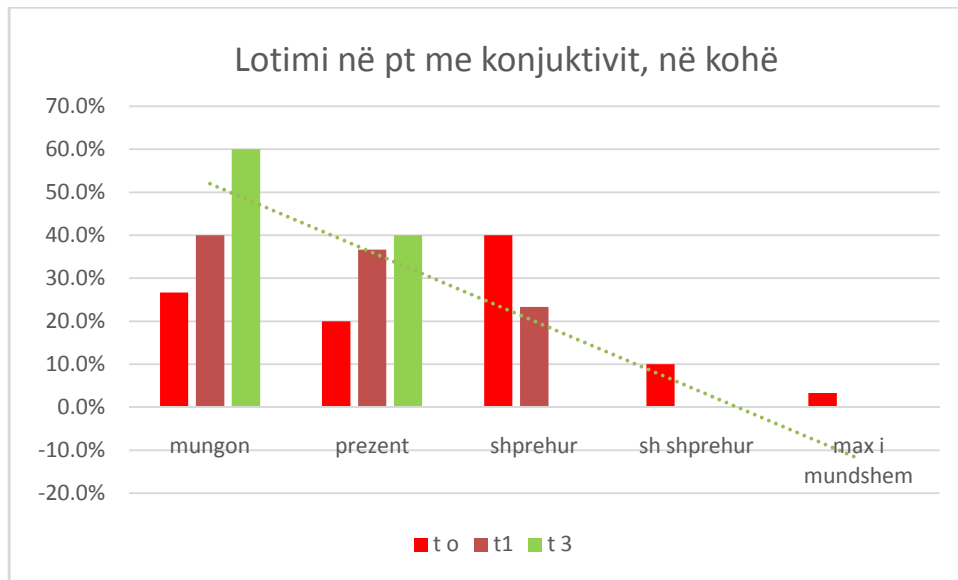
Konjuktiviti (n=30)			
Eritema okulare	t0	t1	t3
mungon	0 0.0%	3 10.0%	12 40.0%
prezente	11 36.7%	15 50.0%	18 60.0%
mesatarisht e shprehur	9 30.0%	9 30.0%	0
shume e shprehur	9 30.0%	3 10.0%	0
maksimalisht e shpreur	1 3.3%	0	0



Verehet ulje e intesitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 9: Ecuria e intesitetit te lotimit ne pacientet me KA

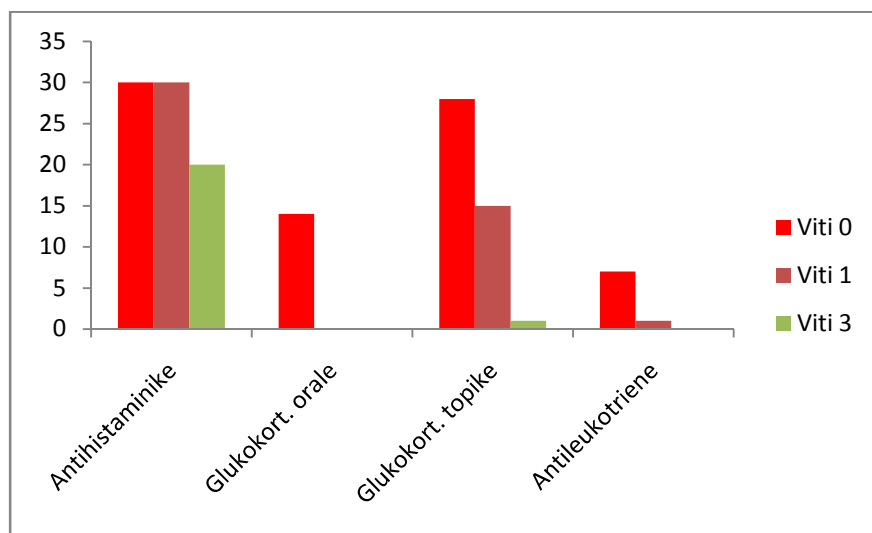
Konjuktiviti (n=30)			
Lotimi	t 0	t1	t 3
mungon	8 26.7%	12 40.0%	18 60.0%
i lehte	6 20.0%	11 36.7%	12 40.0%
mesatarisht i shprehur	12 40.0%	7 23.3%	0
shume i shprehur	3 10.0%	0	0
maksimalisht i shprehur	1 3.3%	0	0



Verehet ulje e intesitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 10: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me KA

Konjuktiviti n=30		
Mjekimi	Nr I Rasteve	%
Anthist_0	30	100.00
Anthist_1	30	100.00
Anthist_3	20	66.67
Kort_or_0	14	46.67
Kort_or_1	0	0.00
Kort_or_3	0	0.00
Kort_naz_0	28	93.33
Kort_naz_1	15	50.00
Kort_naz_3	1	3.33
Kort_br_0	4	13.33
Kort_br_1	1	3.33
Kort_br_3	1	3.33
Betast_0	2	6.67
Betast_1	3	10.00
Betast_3	1	3.33
A_leuk_0	7	23.33
A_leuk_1	1	3.33
A_leuk_3	0	0.00

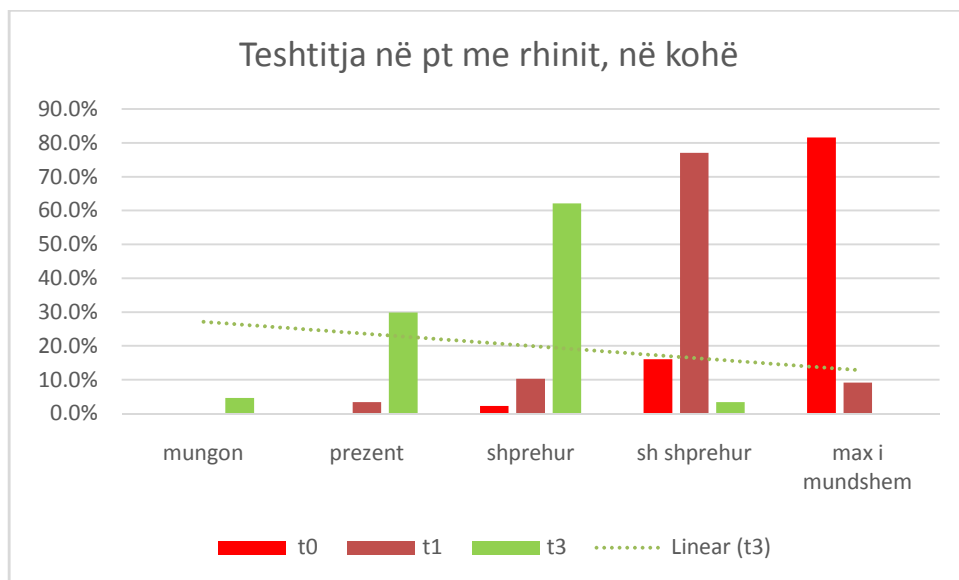


Perdorimi i medikamenteve glukokortikoide eshte reduktuar qe ne vitin e pare, kurse i medikamenteve te tjere ne vitin e trete te imunoterapise.

Rhinitis

Figura 11: Ecuria e intensitetit te teshtitjes ne pacientet me RA

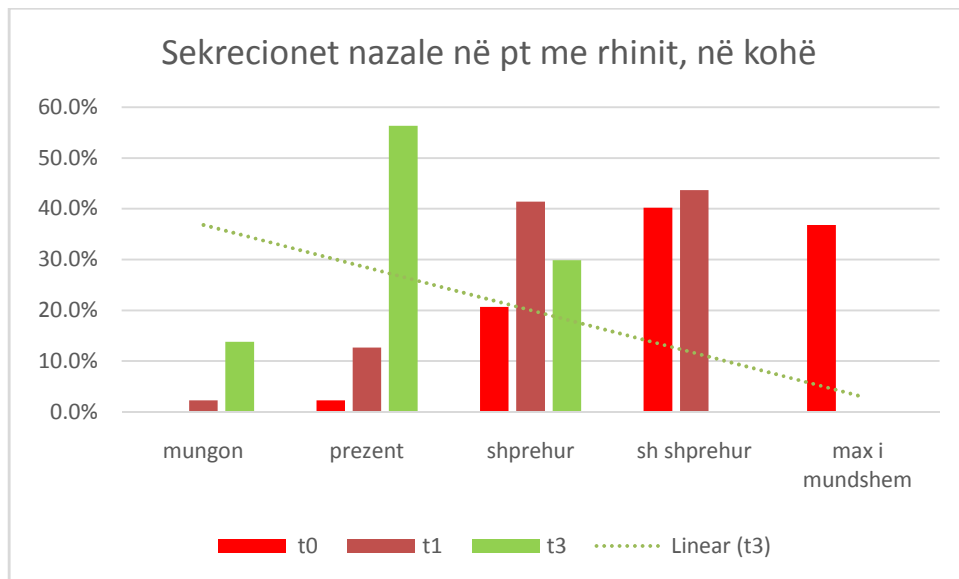
Teshtitja	Rhiniti (n=87)			Kahja e ndryshimit
	t0	t1	t3	
mungon	0 0.0%	0 0.0%	4 4.6%	↑
prezente	0.0%	3 3.4%	26 29.9%	↑
mesatarisht e shprehur	2 2.3%	9 10.3%	54 62.1%	↑
shume e shprehur	14 16.1%	67 77.0%	3 3.4%	↓
maksimalist e shprehur	71 81.6%	8 9.2%	0.0%	↓



Verehet ulje e intensitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 12: Ecuria e intensitetit te sekrecionit nazal ne pacientet me RA

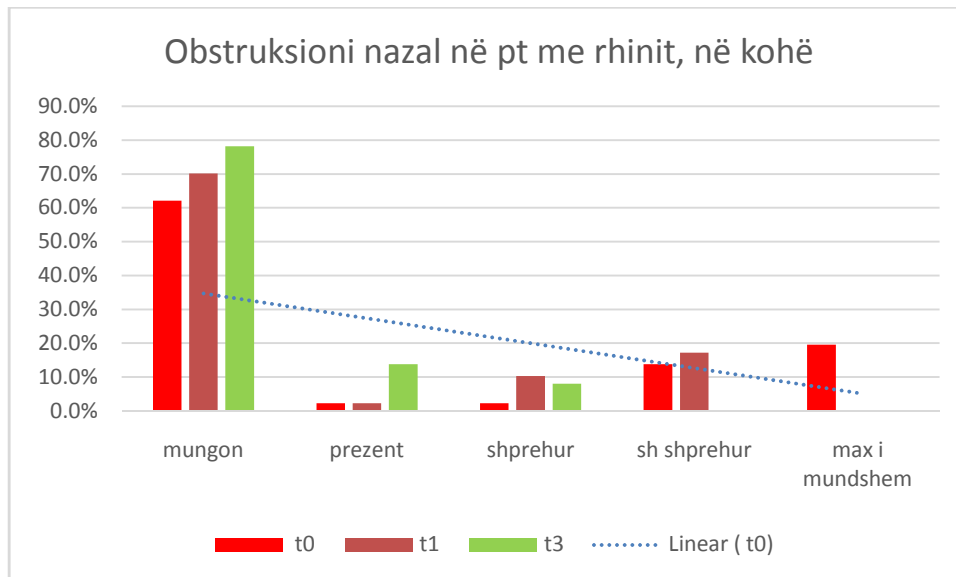
Sekrecioni nazal	Rhiniti (n=87)			Kahja e ndryshimit
	t0	t1	t3	
mungon	0 0.0%	2 2.3%	12 13.8%	↑
prezent	2 2.3%	11 12.6%	49 56.3%	↑
mesatarisht e shprehur	18 20.7%	36 41.4%	26 29.9%	↑
shume i shprehur	35 40.2%	38 43.7%	0.0%	↓
maksimalisht i shprehur	32 36.8%	0.0%	0.0%	↓



Verehet ulje e intensitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 13: Ecuria e intensitetit te obstruksionit nazal ne pacientet me RA

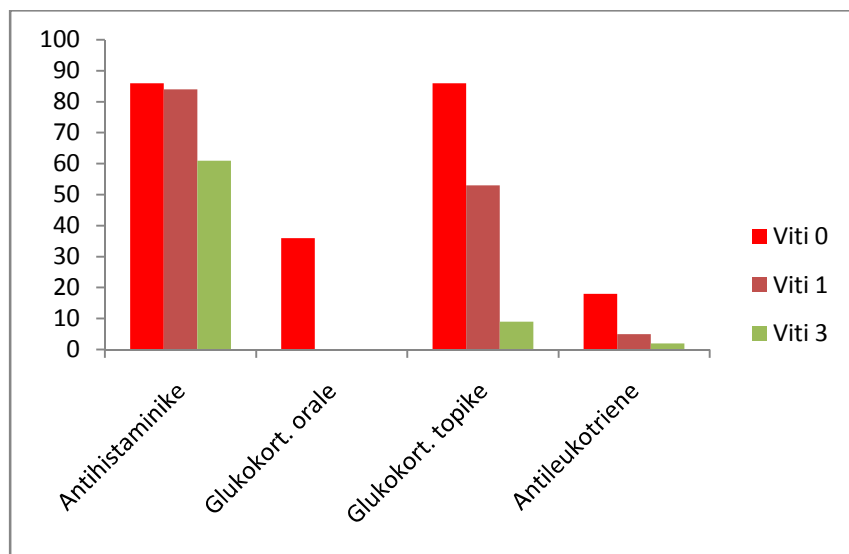
Obstruksioni nazal	Rhiniti (n=87)			Kahja e ndryshimit
	t0	t1	t3	
mungon	54 62.1%	61 70.1%	68 78.2%	↑
prezent	2 2.3%	2 2.3%	12 13.8%	↑
mesatarisht i shprehur	2 2.3%	9 10.3%	7 8.0%	↑
shume i shprehur	12 13.8%	15 17.2%	0.0%	↓
maksimalisht i shprehur	17 19.5%	0.0%	0.0%	↓



Verehet ulje e intensitetit te simptomës që në vitin e parë të ITS

Figura 14: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me RA

Rhiniti n=87		
mjekimi	nrrasteve	%
Anthist_0	86	98.85
Anthist_1	84	96.55
Anthist_3	61	70.11
Kort_or_0	36	41.38
Kort_or_1	0	0.00
Kort_or_3	0	0.00
Kort_naz_0	86	98.85
Kort_naz_1	53	60.92
Kort_naz_3	9	10.34
Kort_br_0	48	55.17
Kort_br_1	27	31.03
Kort_br_3	6	6.90
Betast_0	23	26.44
Betast_1	11	12.64
Betast_3	8	9.20
A_leuk_0	18	20.69
A_leuk_1	5	5.75
A_leuk_3	2	2.30

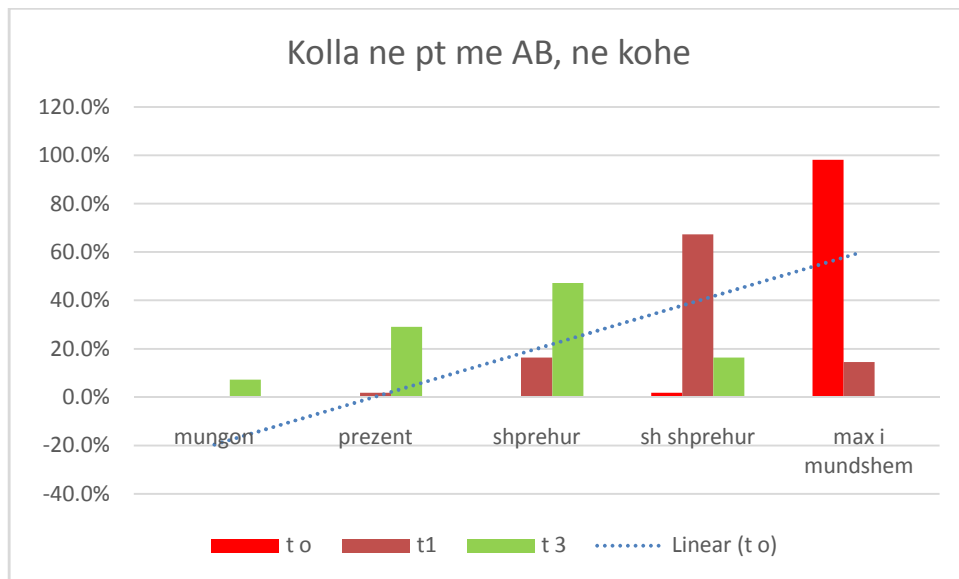


Perdorimi i medikamentetve glukokortikoide dhe leukotrieneve eshte reduktuar qe ne vitin e pare, kurse ai i antihistaminikeve ne vitin e trete te imunoterapise.

Astma bronkiale

Figura 15: Ecuria e intensitetit te kolles ne pacientet me AB

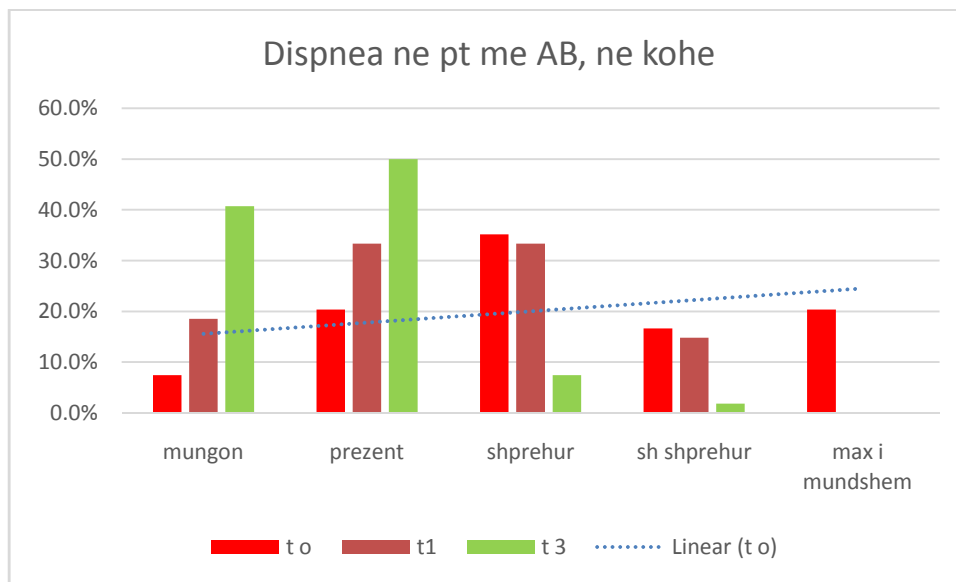
Astma bronkiale (n=55)			
Kolla	t0	t1	t3
mungon	0 0.0%	0 0.0%	4 7.3%
prezente	0 0.0%	1 1.8%	16 29.1%
mesatarisht e shprehur	0 0.0%	9 16.4%	26 47.3%
shume e shprehur	1 1.8%	37 67.3%	9 16.4%
maksimalisht e shprehur	54 98.2%	8 14.5%	0



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 16: Ecuria e intensitetit te dispnese ne pacientet me AB

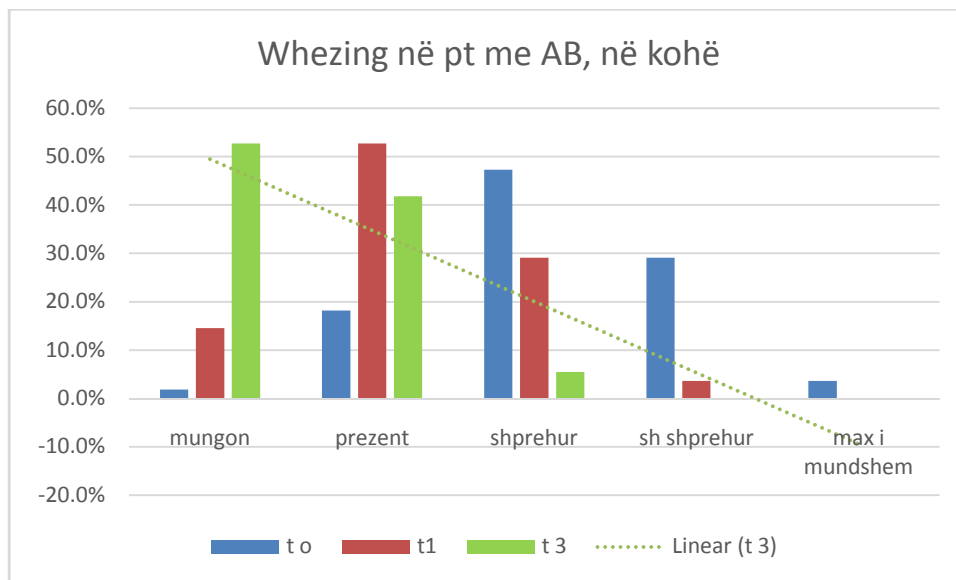
Astma bronkiale (n=55)			
Dispnea	t0	t1	t3
mungon	4 7.4%	10 18.5%	22 40.7%
prezente	11 20.4%	18 33.3%	27 50.0%
mesatarisht e shprehur	19 35.2%	18 33.3%	4 7.4%
shume e shprehur	9 16.7%	8 14.8%	1 1.9%
maksimalisht e shprehur	11 20.4%	0 0.0%	0 0.0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 17: Ecuria e intensitetit te fishkellimes bronkiale (wheezing) ne pacientet me AB

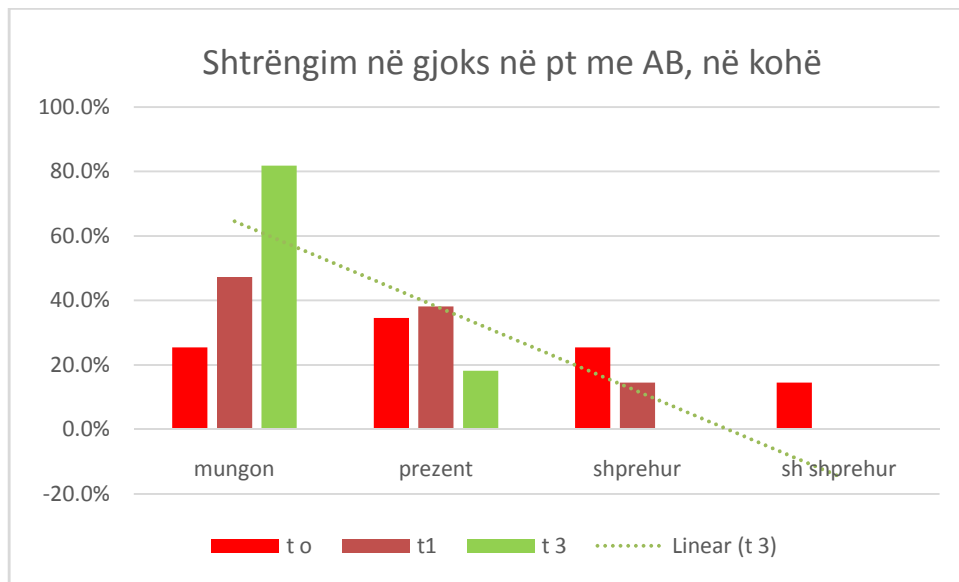
Astma bronkiale (n=55)			
Wheezing	t0	t1	t3
mungon	1 1.8%	8 14.5%	29 52.7%
prezent	10 18.2%	29 52.7%	23 41.8%
mesatarisht i shprehur	26 47.3%	16 29.1%	3 5.5%
shume i shprehur	16 29.1%	2 3.6%	0
maksimalisht i shprehur	2 3.6%	0	0



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 18: Ecuria e intensitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientet me AB

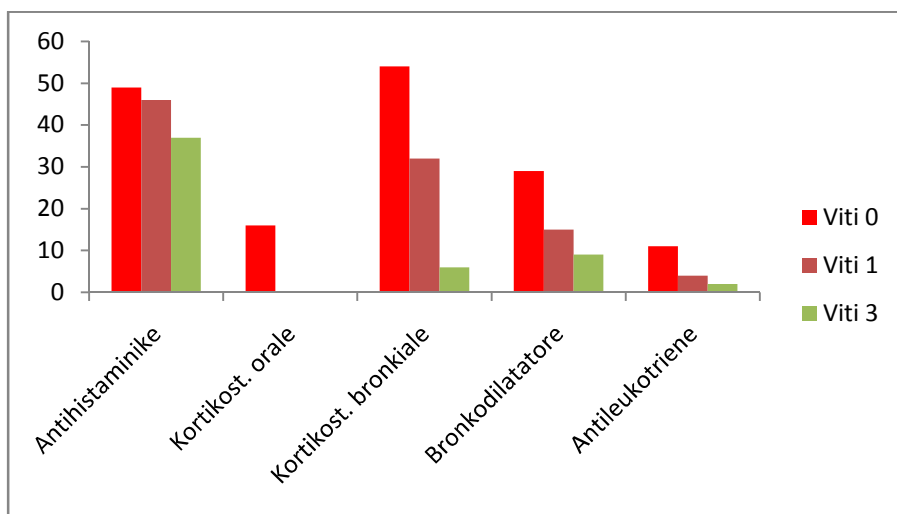
Astmabronkiale (n=55)			
Shtrengimi në gjoks	t0	t1	t3
mungon	14 25.5%	26 47.3%	45 81.8%
prezent	19 34.5%	21 38.2%	10 18.2%
mesatarisht i shprehur	14 25.5%	8 14.5%	0
Shume ie shprehur	8 14.5%	0	0



Verehet ulje e intensitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 19: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve me BA

AB n=55		
Mjekimi	Nr I Rasteve	%
Anthist_0	49	89.09
Anthist_1	46	83.64
Anthist_3	37	67.27
Kort_or_0	16	29.09
Kort_or_1	0	0.00
Kort_or_3	0	0.00
Kort_naz_0	49	89.09
Kort_naz_1	33	60.00
Kort_naz_3	8	14.55
Kort_br_0	54	98.18
Kort_br_1	32	58.18
Kort_br_3	6	10.91
Betast_0	29	52.73
Betast_1	15	27.27
Betast_3	9	16.36
A_leuk_0	11	20.00
A_leuk_1	4	7.27
A_leuk_3	2	3.64

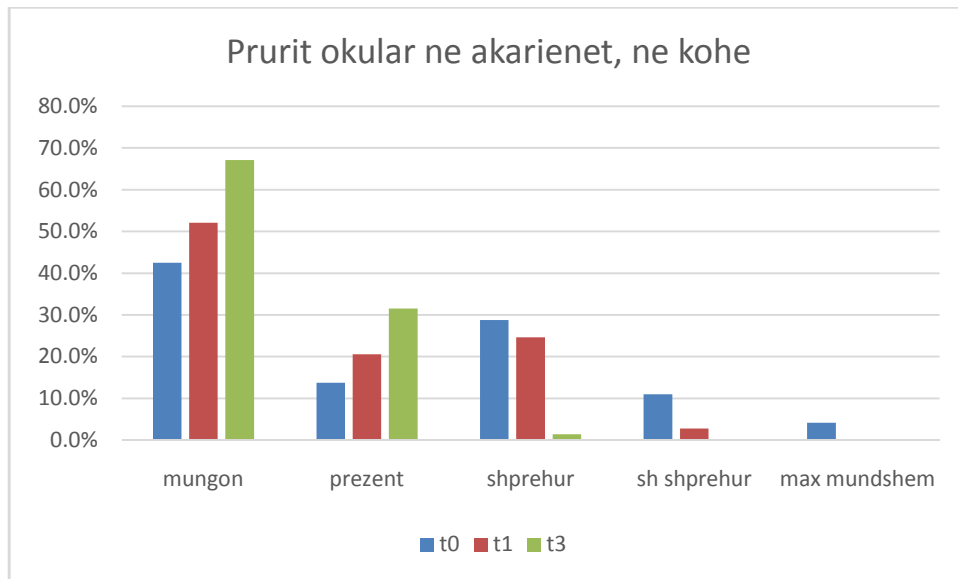


Perdorimi i medikamenteve glukokortikoide (edhe nazale) si dhe atyre bronkodilatatore eshte reduktuar qe ne vitin e pare, kurse ai i medikamenteve te tjere vetem ne vitin e trete te trajtimit.

Akarienet

Figura 20: Ecuria e intensitetit te pruritit okular ne pacientetet e trajtuar me ekstrakt akarienesesh

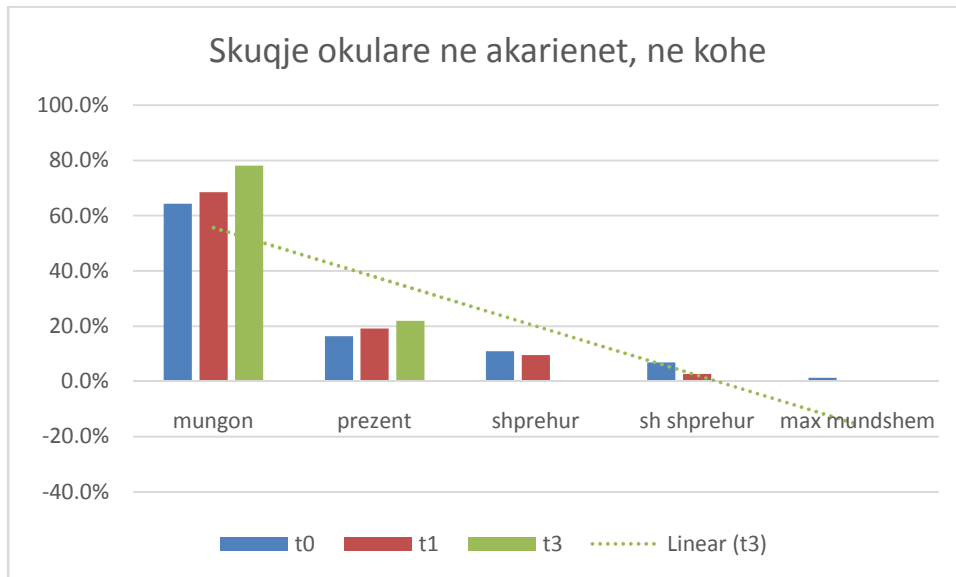
Pruriti okular	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	31 42.5%	38 52.1%	49 67.1%
prezent	10 13.7%	15 20.5%	23 31.5%
mesatarisht e shprehur	21 28.8%	18 24.7%	1 1.4%
shume e shprehur	8 11.0%	2 2.7%	0.0%
maksimalisht i shprehur	3 4.1%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomet qe ne vitin e pare te ITS

Figura 21: Ecuria e intesitetit te eritemes okulare ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesh

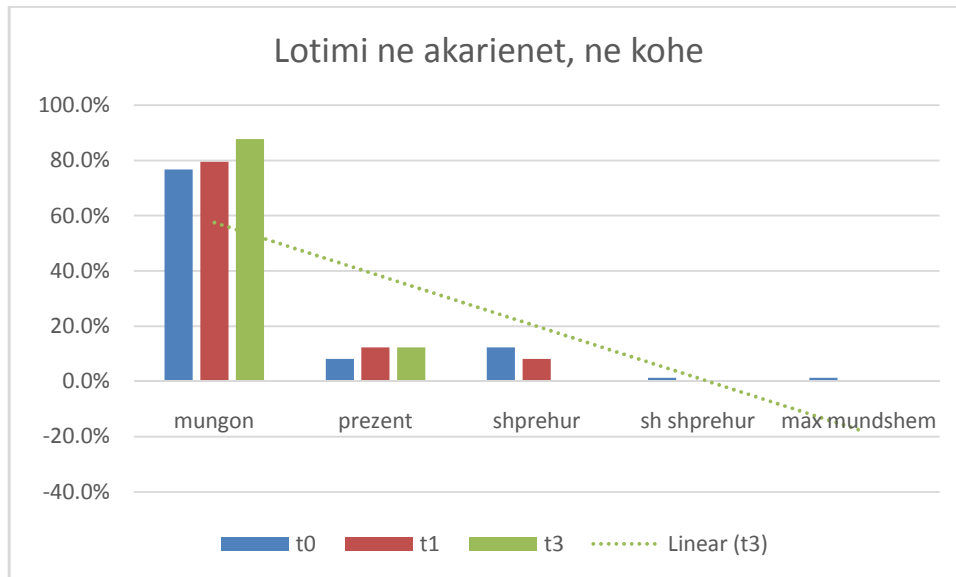
Skuqje okulare	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	47 64.4%	50 68.5%	57 78.1%
prezente	12 16.4%	14 19.2%	16 21.9%
mesatarisht e shprehur	8 11.0%	7 9.6%	0.0%
shume e shprehur	5 6.8%	2 2.7%	0.0%
maksimalisht e shprehur	1 1.4%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomes ne fund te ITS

Figura 22: Ecuria e intesitetit te lotimit okular ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesh

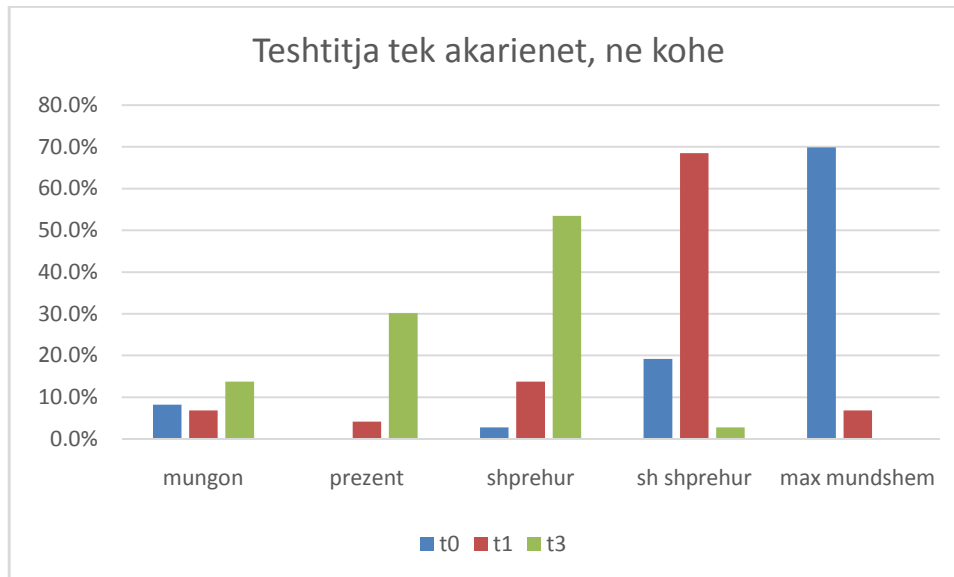
Lotim	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	56 76.7%	58 79.5%	64 87.7%
prezent	6 8.2%	9 12.3%	9 12.3%
Mesatarisht I shprehur	9 12.3%	6 8.2%	0.0%
shume i shprehur	1 1.4%	0.0%	0.0%
maksimalisht i shprehur	1 1.4%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomesh ne fund te ITS

Figura 23: Ecuria e intesitetit te teshtitjes ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesesh

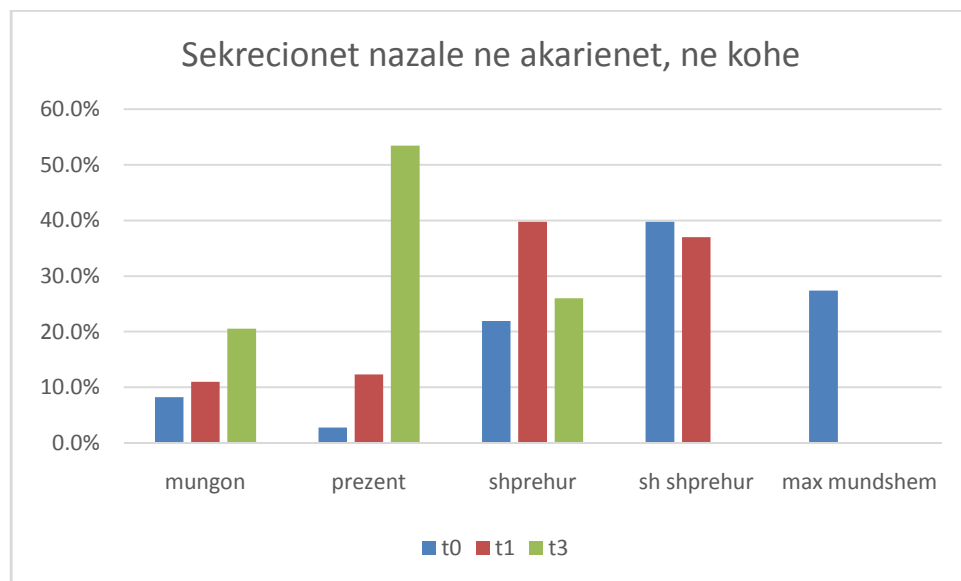
Teshtitja	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	6 8.2%	5 6.8%	10 13.7%
prezente	0.0%	3 4.1%	22 30.1%
mesatarisht e shprehur	2 2.7%	10 13.7%	39 53.4%
shume e shprehur	14 19.2%	50 68.5%	2 2.7%
maksimalisht e shprehur	51 69.9%	5 6.8%	0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 24: Ecuria e intensitetit te sekrecionit nazal ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesesh

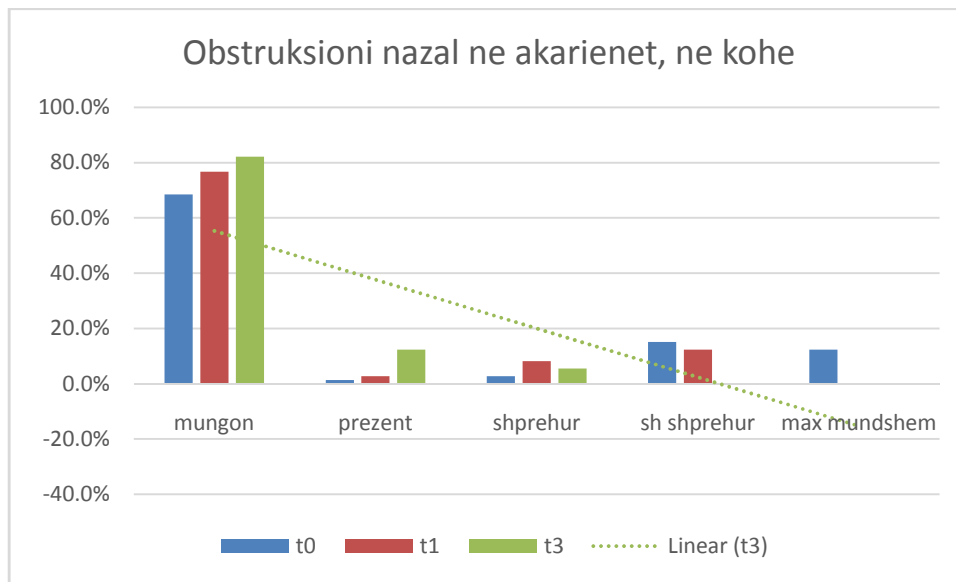
Sekrezioni nazal	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	6 8.2%	8 11.0%	15 20.5%
prezent	2 2.7%	9 12.3%	39 53.4%
mesatarisht i shprehur	16 21.9%	29 39.7%	19 26.0%
shume i shprehur	29 39.7%	27 37.0%	0.0%
maksimalisht i shprehur	20 27.4%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomet qe ne vitin e pare te ITS

Figura 25: Ecuria e intensitetit te obstruksionit nazal ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesh

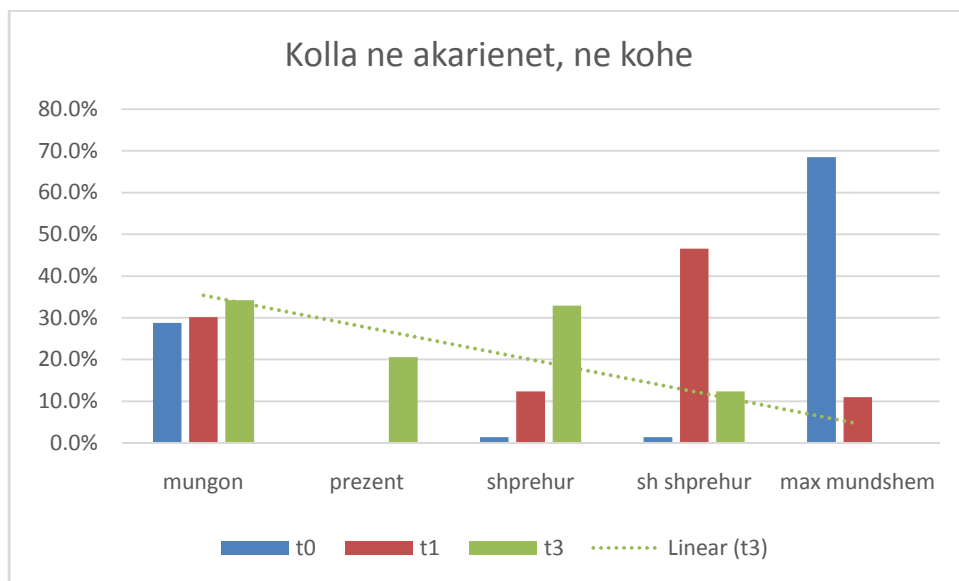
Obstruksioni nazal	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	50 68.5%	56 76.7%	60 82.2%
prezent	1 1.4%	2 2.7%	9 12.3%
mesatarisht i shprehur	2 2.7%	6 8.2%	4 5.5%
shume i shprehur	11 15.1%	9 12.3%	0.0%
maksimalisht i shprehur	9 12.3%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 26: Ecuria e intesitetit te kolles ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienes

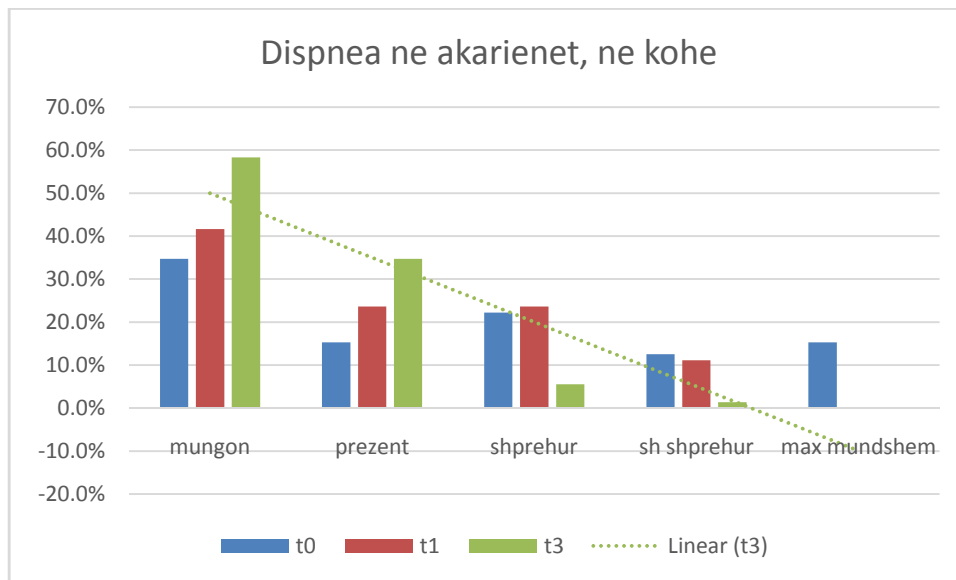
Kolla	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	21 28.8%	22 30.1%	25 34.2%
prezente	0 0.0%	0 0.0%	15 20.5%
mesatarisht e shprehur	1 1.4%	9 12.3%	24 32.9%
shume e shprehur	1 1.4%	34 46.6%	9 12.3%
maksimalisht e shprehur	50 68.5%	8 11.0%	0 0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomet qe ne vitin e pare te ITS

Figura 27: Ecuria e intensitetit te dispnese ne pacientetet e trajtuar me ekstrakt akarienesesh

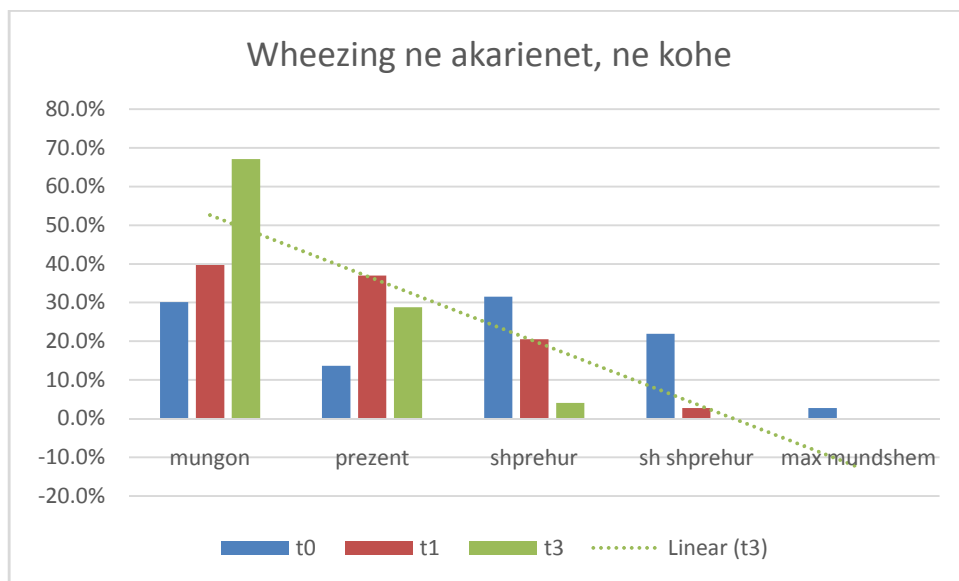
Dispne	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	25 34.7%	30 41.7%	42 58.3%
prezente	11 15.3%	17 23.6%	25 34.7%
mesatarisht e shprehur	16 22.2%	17 23.6%	4 5.6%
shume e shprehur	9 12.5%	8 11.1%	1 1.4%
maksimalisht e shprehur	11 15.3%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 28: Ecuria e intesitetit te wheezing ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesh

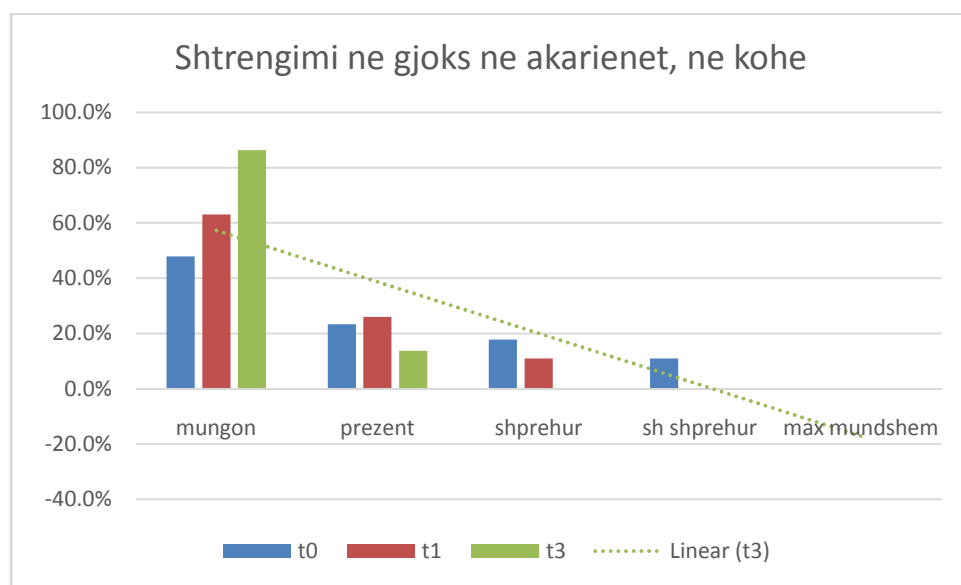
Wheezing	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	22 30.1%	29 39.7%	49 67.1%
prezent	10 13.7%	27 37.0%	21 28.8%
mesataerisht i shprehur	23 31.5%	15 20.5%	3 4.1%
shume i shprehur	16 21.9%	2 2.7%	0 0.0%
maksimalisht i shprehur	2 2.7%	0 0.0%	0 0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomet qe ne vitin e pare te ITS

Figura 29: Ecuria e intesitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientet e trajtuar me ekstrakt akarienesh

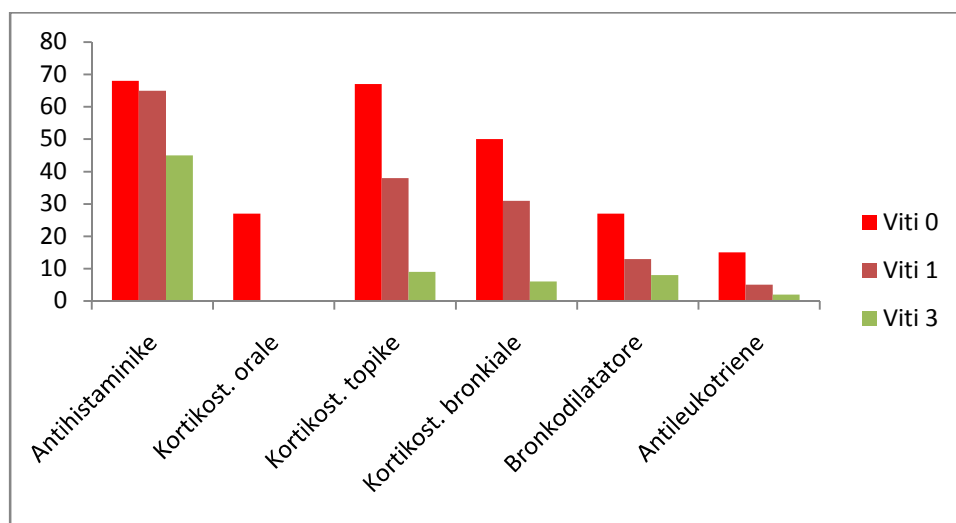
Shtrengimi në gjoks	Akariene (n=73)		
	t0	t1	t3
mungon	35 47.9%	46 63.0%	63 86.3%
prezent	17 23.3%	19 26.0%	10 13.7%
mesatarisht i shprehur	13 17.8%	8 11.0%	0.0%
shume i shprehur	8 11.0%	0.0%	0.0%
maksimalisht i shprehur	0.0%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomes qe ne vitin e pare te ITS

Figura 30: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve te trajtuar me ekstrakt akarienesh

Akarienet n=73		
Mjekimi	Nr Rasteve	%
Anthist_0	68	93.15
Anthist_1	65	89.04
Anthist_3	45	61.64
Kort_or_0	27	36.99
Kort_or_1	0	0.00
Kort_or_3	0	0.00
Kort_naz_0	67	91.78
Kort_naz_1	38	52.05
Kort_naz_3	9	12.33
Kort_br_0	50	68.49
Kort_br_1	31	42.47
Kort_br_3	6	8.22
Betast_0	27	36.99
Betast_1	13	17.81
Betast_3	8	10.96
A_leuk_0	15	20.55
A_leuk_1	5	6.85
A_leuk_3	2	2.74

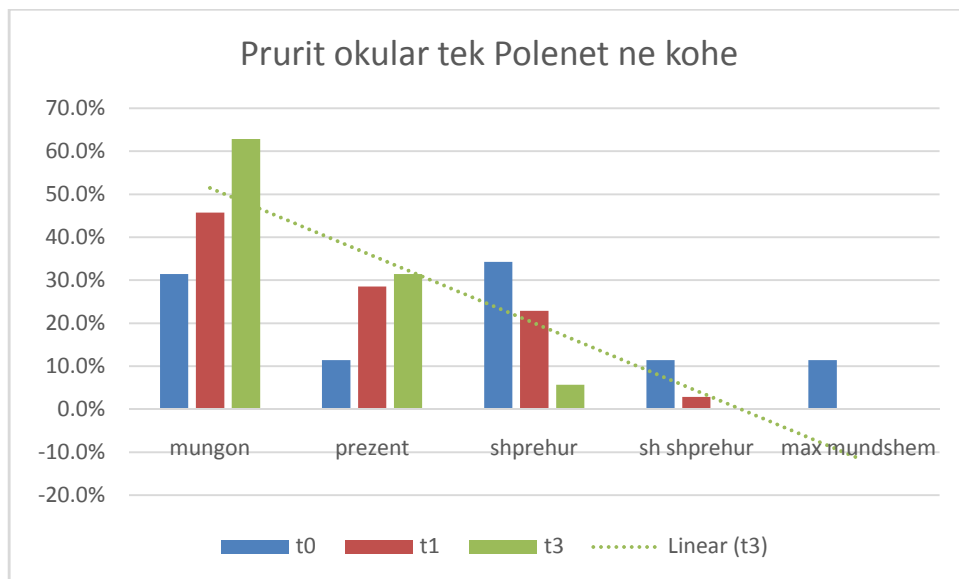


Reduktimi i perdorimit te antihistaminikeve u verejt ne vitin e trete, kurse per medikamentet e tjere qe ne vitin e pare te trajtimit me ekstrakte akarienesh.

Polenet

Figura 31: Ecuria e intensitetit te pruritit okular ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

Pruriti okular	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	11 31.4%	16 45.7%	22 62.9%
prezent	4 11.4%	10 28.6%	11 31.4%
mesatarisht i shprehur	12 34.3%	8 22.9%	2 5.7%
shume i shprehur	4 11.4%	1 2.9%	0.0%
maksimalisht i shprehur	4 11.4%	0.0%	0.0%

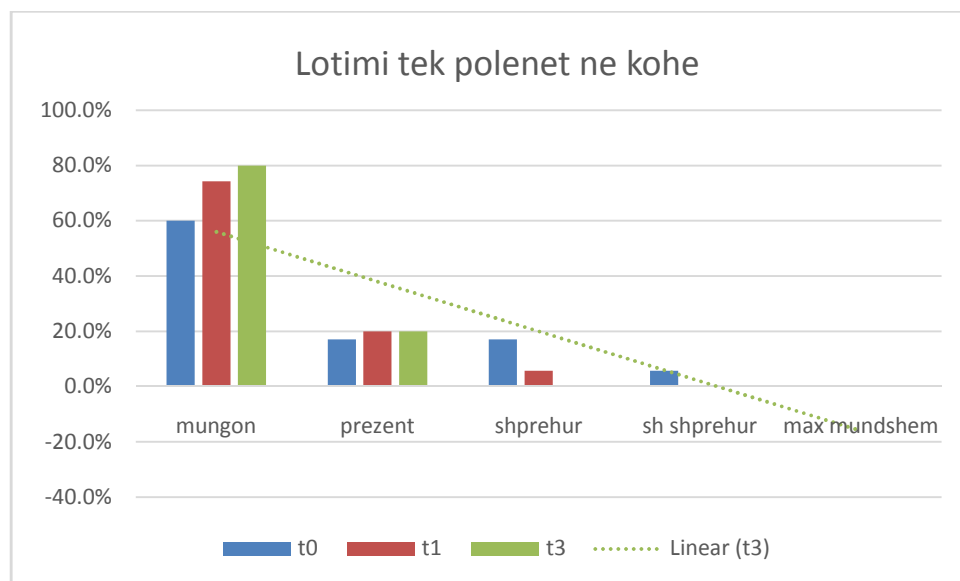


Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

[MUNGON ERITEMA OKULARE]

Figura 32: Ecuria e intesitetit te lotimit ne pacientetet e trajtuar me ekstrakte polenesh

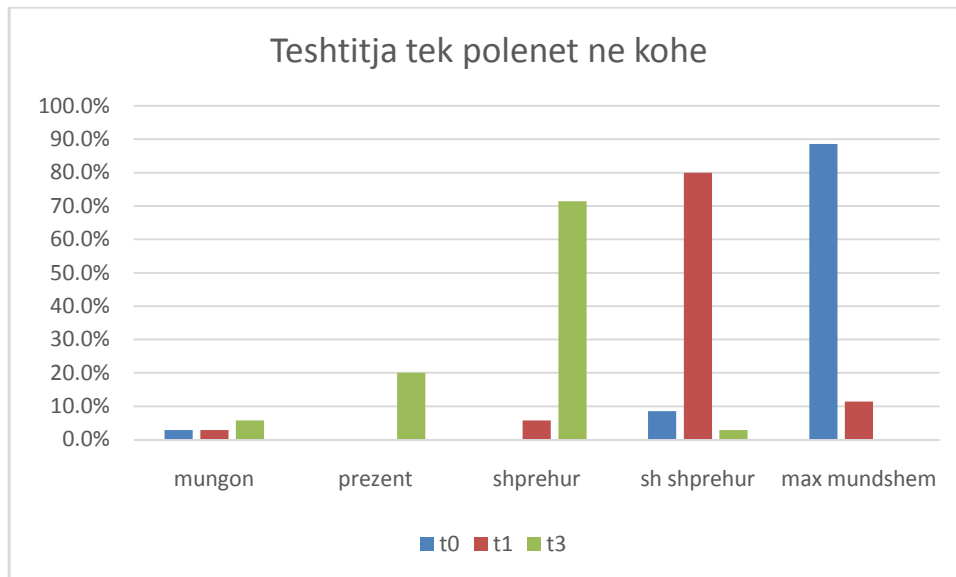
Lotimi	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	21 60.0%	26 74.3%	28 80.0%
prezent	6 17.1%	7 20.0%	7 20.0%
mesatarisht i shprehur	6 17.1%	2 5.7%	0.0%
shume i shprehur	2 5.7%	0.0%	0.0%
maksimalisht i shprehur	0 0.0%	0.0%	0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomesh ne fund te ITS

Figura 33: Ecuria e intensitetit te teshtitjes ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

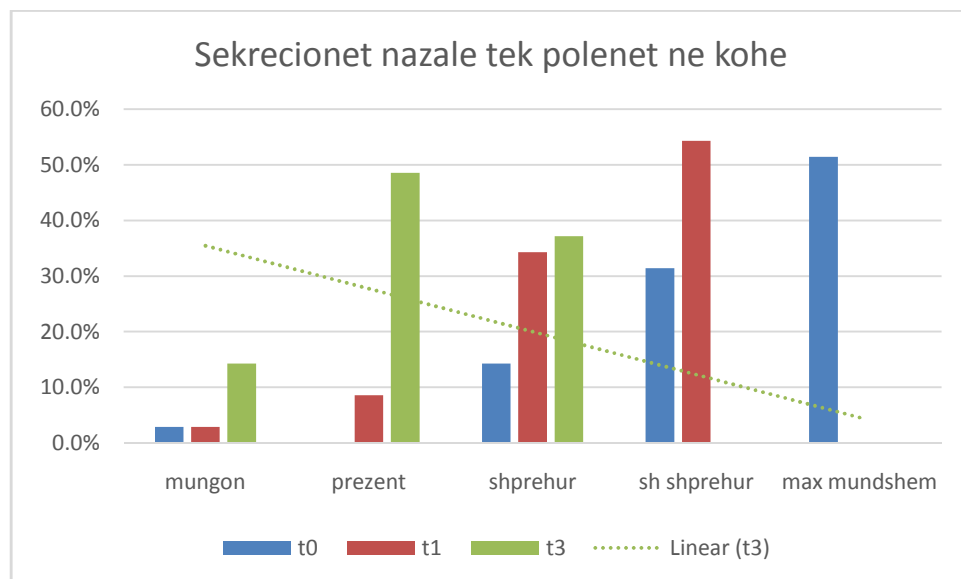
Teshtitja	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	1 2.9%	1 2.9%	2 5.7%
prezent	0 0.0%	0 0.0%	7 20.0%
shprehur	0 0.0%	2 5.7%	25 71.4%
shume e shprehur	3 8.6%	28 80.0%	1 2.9%
maksimumi mundshem	31 88.6%	4 11.4%	0



Verehet ulje e intensitetit te simptomesh qe ne vitin e pare te ITS

Figura 34: Ecuria e intensitetit te sekrecionit nazal ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

Sekrecioni nazal	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	1 2.9%	1 2.9%	5 14.3%
prezent	0 0.0%	3 8.6%	17 48.6%
mesatarisht i shprehur	5 14.3%	12 34.3%	13 37.1%
shume i shprehur	11 31.4%	19 54.3%	0.0%
maksimalisht i shprehur	18 51.4%	0.0%	0.0%

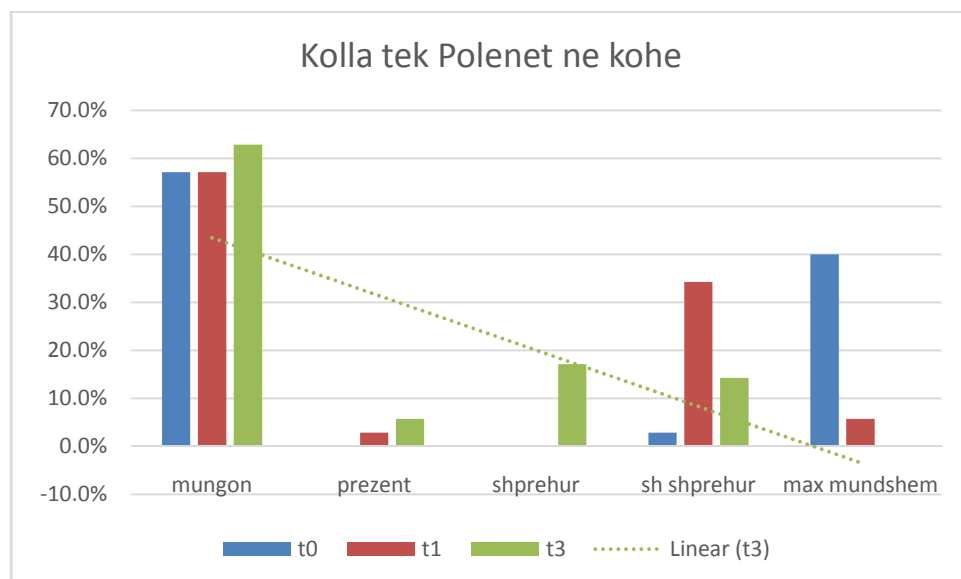


Verehet ulje e intensitetit te simptomet qe ne vitin e pare te ITS

[MUNGON OBSTRUKSIONI NAZAL]

Figura 35: Ecuria e intesitetit te kolles ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

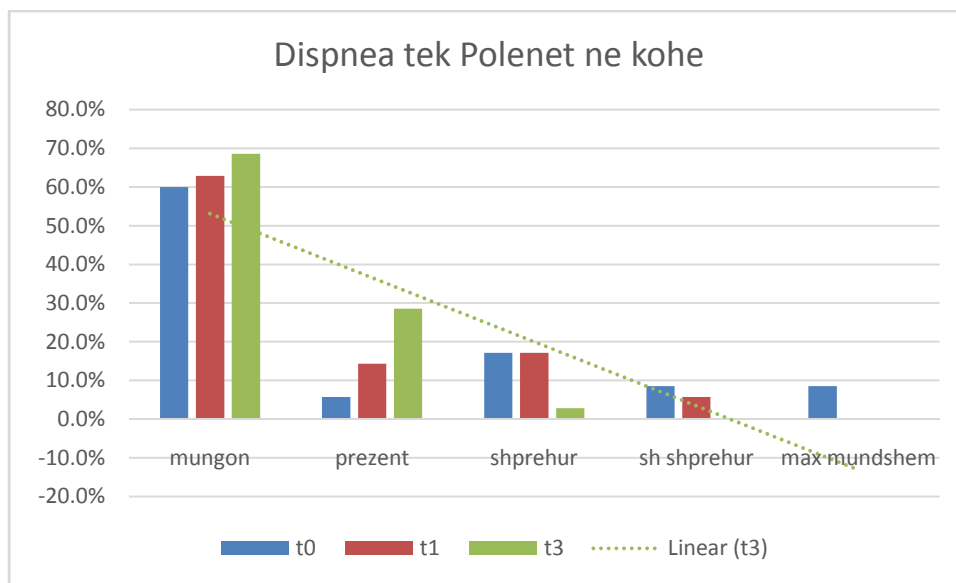
Kolle	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	20 57.1%	20 57.1%	22 62.9%
prezent	0 0.0%	1 2.9%	2 5.7%
mesatarisht e shprehur	0 0.0%	0 0.0%	6 17.1%
e shprehur	1 2.9%	12 34.3%	5 14.3%
maksimalisht e shprehur	14 40.0%	2 5.7%	0 0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomesh ne fund te ITS

Figura 36: Ecuria e intensitetit te dispnese ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

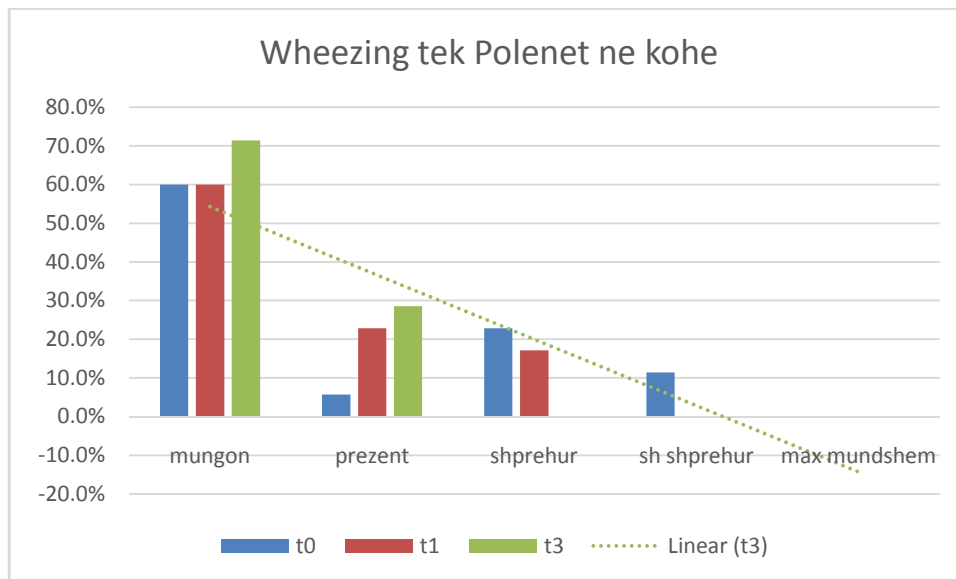
Dispnea	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	21 60.0%	22 62.9%	24 68.6%
prezent	2 5.7%	5 14.3%	10 28.6%
mesatarisht shprehur	6 17.1%	6 17.1%	1 2.9%
shume e shprehur	3 8.6%	2 5.7%	0 0.0%
maksimalisht e shprehur	3 8.6%	0 0%	0 0%



Verehet ulje e intensitetit te simptomes ne fund te ITS

Figura 37: Ecuria e intesitetit te wheezing ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

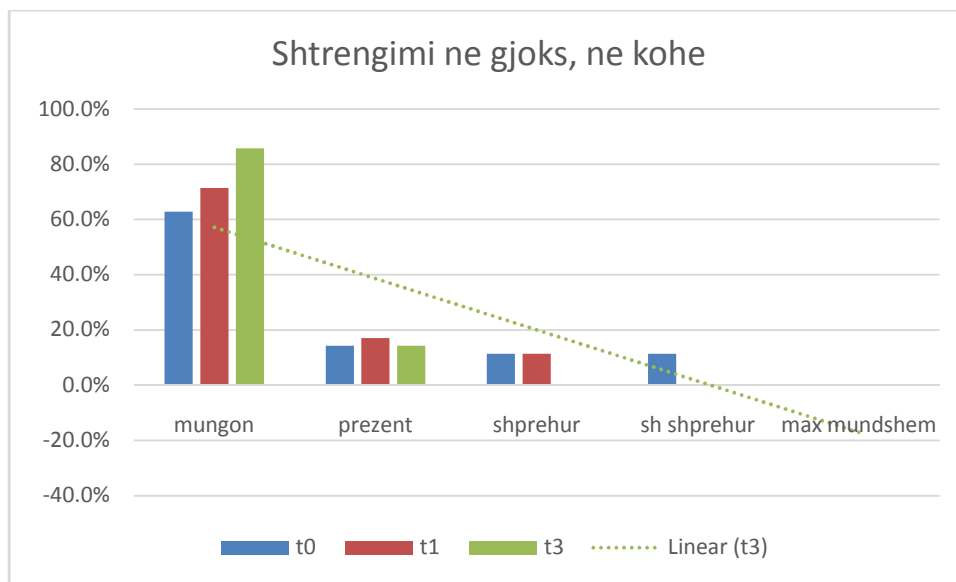
Wheezing	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	21 60.0%	21 60.0%	25 71.4%
prezent	2 5.7%	8 22.9%	10 28.6%
mesatarisht i shprehur	8 22.9%	6 17.1%	0 0.0%
shume i shprehur	4 11.4%	0 0.0%	0 0.0%
maksimalisht i shprehur	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%



Verehet ulje e intesitetit te simptomesh ne fund te ITS

Figura 38: Ecuria e intensitetit te shtrengimit ne gjoks ne pacientet e trajtuar me ekstrakte polenesh

Shtrengim ne gjoks	Polenet (n=35)		
	t0	t1	t3
mungon	22 62.9%	25 71.4%	30 85.7%
prezent	5 14.3%	6 17.1%	5 14.3%
mesatarisht i shprehur	4 11.4%	4 11.4%	0.0%
shume i shprehur	4 11.4%	0.0%	0.0%

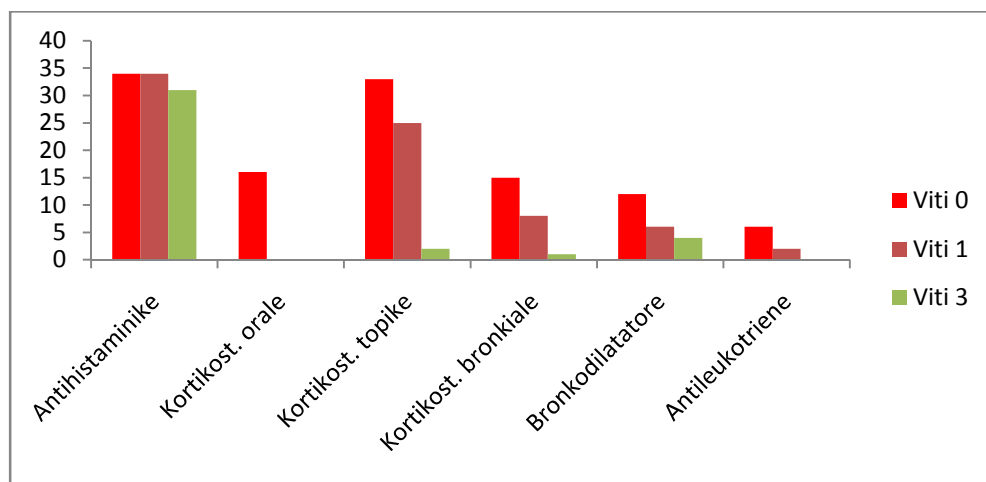


Verehet ulje e intensitetit te simptomet ne fund te ITS

[Simptomat nazale dhe pruriti okular jane reduktuar qe ne vitin e pare, kurse simptomat e tjera okulare dhe ato bronkiale u reduktuan gjate vitit te trete te ITS]

Figura 39: Ecuria e monitorimit te nevojave farmakologjike te pacienteve te trajtuar me ekstrakt polenesh

Polenet n=35		
mjekimi	nrirasteve	%
Anthist_0	34	97.14
Anthist_3	31	88.57
Kort_or_0	16	45.71
Kort_or_1	0	0.00
Kort_or_3	0	0.00
Kort_naz_0	33	94.29
Kort_naz_1	25	71.43
Kort_naz_3	2	5.71
Kort_br_0	15	42.86
Kort_br_1	8	22.86
Kort_br_3	1	2.86
Betast_0	12	34.29
Betast_1	6	17.14
Betast_3	4	11.43
A_leuk_0	6	17.14
A_leuk_1	2	5.71
A_leuk_3	0	0.00



Perdorimi i glukokortikoideve orale/topike (vec atyre bronkiale) u reduktua qe ne vitin e pare, i medikamenteve topike bronkiale dhe antileukotrieneve ne vitin e trete, kurse per antihistaminiket nuk u verejt ndryshim ne shpeshesine e perdorimit gjate trajtimit me ekstrakte polenike.

4 Diskutim

4.1 Efekti i ITS mbi Pikezimin Klinik

Te dhenat e ketij studimi zbuluan qe simptomat me te shpeshta dhe me vlere me te larte rendese para fillimit te mjekimit ishin pruriti okular, teshtima dhe kolla, respektivisht ne KA, RA dhe AB. Pas tyre renditeshin respektivisht injektimi okular (eritema), sekrecionet nazale, apo dispneja, por eshe simtoma te tjera kapercenin vleren mesatare te klasifikimit. Raportimi me i rralle per simtoma te caktuara si obstrukcioni nazal, apo ndonje simptome okulare si lakrimacioni ndoshta mund te shpjegohet me nje perceptim me te ulet te ndjesive monotone. Pergjithesisht, pacientet i perceptonin simptomat nazale ne menyre me intensive, ndjekur nga ata qe ankonin per simtoma astmatike, kurse intesitetin me te ulet e perceptonin pacientet me KA. Keto fakte reflektoheshin nga vlerat e larta te proporcioneve te subjekteve qe referonin per intesitet shume te shprehur, dhe sidomos maksimalisht te shprehur gjate vleresimit te PK ne fillim te trajtimit me ITS te pacienteve me RA, te cilet paraqitnin shifra shume me te larta krahasuar me subjektet me KA, tek te cilet intesiteti maksimal i simptomave ishte dukshem me i ulet kraharuar edhe me rastet e shprehjes mesatare te tyre. Me fjale te tjera, mund te theksohej qe simptomat okulare u verejten dukshem nen gjysmen e rasteve me rinit alergjik, gje qe eshte raportuar edhe nga literatura (Pfaar dhe bp. 2015). Ne te kundert, personat me KA kishin thujse te gjithe simtoma te RA. Nderkaq, proporcionet e simptomave me intesitet shume apo maksimalisht te shprehur ne pacientet me AB ishin me te uleta se ato ne pacientet RA, por me te larta se te ata me KA. Imunoterapia konsiderohet gjeresisht nje mjet i suksesshem ne trajtimin e patologjive respiratore IgE-vartese (Kim dhe bp. 2015, Pfaar dhe bp. 2014, Pfaar dhe bp. 2015, Potter dhe bp. 2015, Purkey dhe bp. 2013, Song dhe bp. 2015-a, Song dhe bp. 2015-b), dhe ashtu si ne kete studim, klinikisht kjo pasqyrohet nder te tjera edhe ne reduktimin e vlerave te PK (dhe rrjedhimisht te simptomave klinike). Kjo ishte e vlefshme si ne rastin e perdorimit te ekstrakteve akarienike, polenike, apo te perdorimit te njekohshem te tyre. Si reduktimi i shumices se simptomave klinike edhe nevoja e perdorimit te disa prej medikamenteve u verejt brenda vitit te pare te ITS, duke u zhvilluan ne menyre te pavarur nga lloji i patologjise, mosha, apo seksi. Pergjithesisht, simtomat klinike paraqisnin renie proporcionale te vlerave, dhe kesisoj te intesitetit te simptomave klinike. Meqenese, pacientet ne RA paraqisnin intesitet me te larte fillestar te PK, ata paraqisnin edhe ulje me te dukshme ne vlere absolute te intesitetit te PK ne

fund te ITS, gje qe reflektonte edhe efikasitetin me te dukshem te ketij trajtimi te pacientet ne fjale. Po ashtu, nje renie me e dukshme te vlerave te intesitetit te PK (sidomos atyre nazale) u verejt te pacientet e trajtuar me ekstrakte polenike (krahasuar me ata qe u trajtuan me ekstrakte akarienesh), gje qe lidhet me faktin qe ekspozimi ndaj poleneve prek kryesisht traktin e siperm respirator dhe mukozat okulare (prandaj simptomatologjia perkatese quhet edhe polinoze). Kurse pacientet e sensibilizuar ndaj akarieneve kane tendence me te larte te preken (edhe) ne rruget e poshtme respiratore, dhe duke qene se shkalla fillestare e perceptimit te intesitetit te simptomave astmatike ishin me te uleta, renia proporcionale e tyre gjate ITS ne vlere absolute paraqiteshin ne shifra me te uleta.

4.2 Efekti i ITS mbi Konsumin e Medikamenteve

Siç u permend me larte, ITS konsiderohet gjeresisht nje mjet i suksesshem ne trajtimin e patologjive respiratore IgE-vartese (Kim dhe bp. 2015, Pfaar 2014, Pfaar dhe bp. 2015, Potter dhe bp. 2015, Purkey dhe bp. 2013, Song dhe bp. 2015-a, Song dhe bp. 2015-b), dhe ashtu si ne kete studim, klinikisht kjo pasqyrohet edhe ne konsumin me te ulet te medikamenteve. Efekti i ITS u shtri pergjithesisht ne uljen e nevojës per secilin nga medikamentet, por duke parqitur njekohesisht edhe ndryshime midis medikamenteve te ndryshme. Duke vleresuar ne kompleks patologjite ne studim, na rezultoi qe medikamentet me reduktim me te hershem ishin glukokortikoidet orale dhe topikale, ndjekur nga bronkodilatoret dhe antileukotrienet. Duhet shenuar ne kete rast, se glukokortikoidet orale u menjanuan teresisht nga terapia brenda vitit te pare te ITS, pavaresisht nga patologjia e trajtuar. Kjo lidhet ndoshta edhe me konsiderimin e tyre me efekte me te demshme sesa medikamentet e tjere. Reduktimi i medikamenteve topike u verejt paralelisht ne organe te ndryshme te sistemit respirator si pasoje e bashke-shoqerimit te patologjive alergjike. Ky efekt progredoi gradualisht nga viti ne vit duke nisur qe nga viti i pare i ITS si per bronkodilatoret me veprim te zgjatur ashtu edhe per kortikoidet topike te perdorur ne organe te ndryshme. Nga ana tjeter, antihistaminiket perbenin medikamentin me te preferuar, duke u konsumuar deri-diku ne menyre masive pergjate gjithe periudhes se ITS. Antileukotrienet ishin medikamentet e perdorur me rralle si terapi shtese, sidomos ne periudhat gjate dhe menjehere pas trajtimit me glukokortikoide orale. Kjo mund te lidhet me efektshmerine me te ulet te tyre ne krahasim me medikamentet e tjere.

4.3 Rezultatet Tona dhe te Dhenat e Literatures

Rezultatet e ketij studimi korrespondojne me ato te nxjerra nga autore te ndryshem gjate viteve te fundit, megjithë mungesen e nje standarti vleresimi te pranuar gjeresisht (Pfaar dhe bp. 2014, Pfaar dhe bp. 2015, Purkey dhe bp. 2013). Si ITS me administrim subkutan edhe ajo administrim sublingual kane treguar efekt te pacientet me patologji respiratore IgE-vartese te diagnostikuar ne menyre te kujdesshme (Purkey dhe bp. 2013, Song dhe bp. 2015-a). Keshtu, disa studime kane vertetuar nje reduktim te dukshem te PK edhe te nevojës se mjekimit farmakologjik pas trajtimit tre-vjeçar me ITS, pavaresisht nga patologjia apo mosha (Kim dhe bp. 2015, Li dhe bp. 2014, Milani 2013, Pfaar dhe bp. 2015, Potter dhe bp. 2015, Song dhe bp. 2015-a, Song dhe bp. 2015-b). Ngjashmerisht me studimin tone, nje studim ne paciente me RA nga akarienët ka treguar qe pas vitit te pare te trajtimit me ITS sublinguale reduktimi i intesitetit te simptomave klinike dhe mjekimit perkates ka ndodhur ne afro 50% te tyre, kurse pas 3 vitesh ne te gjithë pacientet (Kim dhe bp. 2015).

Efekte te dukshme jane verejtur edhe ne rastet e trajtuara me alergene polenike (Durham dhe bp. 2012). Nje studim metaanalitik ka treguar qe ITS subkutane ne paciente me RA dhe AB eshte me efektive sesa ajo sublinguale kur krahasohen me placebon (Calderon dhe bp. 2013), megjithëse mjaft studime mbeshtesin faktin qe edhe ITS sublinguale ka demonstruar nje efikasitet te ndjeshem ne reduktimin e simptomatologjise klinike (De Castro dhe bp. 2013, Pfaar dhe bp. 2014).

Reduktimi i simptomave klinike (ne intesitet) dhe nevojës per medikamente antialergjike pergjate ITS korrespondon edhe me rritjen e cilesise se jetes dhe uljes se kosos se trajtimit ne keta paciente si te pacientet me rinokonjuktivit alergjik edhe te ata me AB (Pokladnikova dhe bp. 2008, Potter dhe bp. 2015, Purkey dhe bp. 2013, Tabar dhe bp. 2011). Studimi yne tregon qe edhe trajtimi i simptomave me te rralla apo me pikezim me te ulet te shkalles se intesitetit para nisjes se ITS duhen marre ne konsiderate, gje qe mbeshtetet si nga studime klinike (Pfaar dhe bp. 2015), edhe nga ato me fokus ne pergjigjen imune ne vijim te saj, ku perfshihen mediatore te ndryshem si IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β , apo IFN- γ (Akdis & Akdis 2014-a, Akdis & Akdis 2014-b, Eifan dhe bp. 2010, Mingomataj dhe Bakiri 2016, Potter dhe bp. 2015).

Se fundi, ky studim tregon qe si PK edhe monitorimi i konsumit te medikamenteve gjate ITS subkutane perbejne nje pasqyre te ecurise klinike dhe mjete te vlefshme vleresimi te efektivitetit te saj. Ky efekt eshte i pranishem ne te gjitha patologjite respiratore IgE-vartese, progredon

gradualisht, dhe i matshem qe ne vitin e pare te trajtimit. Shpeshhere, kjo mund te vlejje edhe per simptomat klinike me pak te shprehura si nga rendesa edhe nga shpeshtesia e tyre. Gjithashtu, ITS ndihmon qe ne vitin e pare ne menjanimin e glukokortikoidëve orale nga terapia mbajtese, duke menjauar edhe efektet anesore te lidhura me perdorimin e tyre.

4.4 Perfundime

- Immunoterapia specifike rezultoi e sukseshme si ne reduktimin e simptomave klinike dhe ne reduktimin e perdorimit te medikamenteve te te tre patologjite e studiuara.
- Aplikimi i ITS te pacientet me astme alergjike te kontrolluar nuk perben nje kunderindikim.
- Ky trajtim rezultoi klinikisht i suksesshem si ne rastin e perdorimit te ekstrakteve akarienike edhe ato polenike.
- Pergjithesisht, simptomat klinike u reduktuan brenda vitit te pare te trajtimit ne rastet me konjuktivit, rinit dhe astme.
- Simptomat me te shpeshta ishin pruriti okular, teshtima dhe kolla, respektivisht ne konjuktivitin alergjik, rinitin alergjik dhe astmen bronkiale.
- Raportimi me i rralle per simtoma te caktuara si obstrukcioni nazal, etj mund te tregojje per nje perceptim me te ulet te ndjesive monotone.
- Medikamentet me reduktim me te hershem rezultuan glukokortikoidet orale dhe topikale, ndjekur nga bronkodilatoret.
- Me lehtesimin e gjendjes ne vitin e pare te trajtimit u menjauan rregullisht nga trajtimi glukokortikoidet orale si medikamenti me i padeshiruar.
- Antihistaminiket perbenin medikamentin me te preferuar pergjate periudhes se imunoterapise (ndoshta dhe me gjere).
- Reduktimi i medikamenteve topike u verejt paralelisht ne organe te ndryshme te sistemit respirator si pasoje e bashke-shoqerimit te diagnozave alergjike.
- Antileukotrienet ishin medikamentet e perdorur me rralle, sidomos ne periudhat gjate dhe menjehere pas trajtimit me glukokortikoide orale.
- Nuk u verejt mungese efekti te pacientet me moshe me te kaluar apo vjetersi me te madhe te semundjes, megjithe tendencen e mundshme pe nje ulje te efektivitetit te ITS me vonimin e nisjes se saj.

- Studime te metejshme jane te nevojshme per te spjeguar me thellesisht te dhenat e evidentuara ne kete studim modest.

5 Bibliografia

1. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621-31. (a)
2. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest* 2014; 124: 4678-80. (b)
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al; ISAAC Phase Three Study Group: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
4. Asher I, Mahlab-Guri K, Sthoeger Z. [The immunological mechanisms contributing to the clinical efficacy of allergen specific immunotherapy (SIT) in allergic diseases]. *Harefuah* 2013; 152: 529-33. [in Hebrew]
5. Bakiri AH, Mingomataj EÇ, Ibranji A. Role of antibiotics and infection-host interactions in the prevalence of respiratory atopy: experience and perspective. *Open Allergy J* 2015; 8: 1-6.
6. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12: 432-7.
7. Bousquet J, Dutau G, Grimfeld A, de Prost Y. From atopic dermatitis to asthma. *Expansion Scientifique Française*, 2002.
8. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1322-36.
9. D'Amato G, Bonini S, Bousquet J, Durham SR, Platts Mills T.A.E. *Pollenosis 2000 – Global Approach*. J. G. C. Editors 2001.
10. Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL. Why is allergy increasing? - Environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 8-14.
11. De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, di Coste A, Occasi F, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2225-31.

12. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-725.
13. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 922-32.
14. Escobar A, Aguirre A, Guzmán MA, et al. Tolerogenic dendritic cells derived from donors with natural rubber latex allergy modulate allergen-specific T-cell responses and IgE production. *PLoS One* 2014; 9: e85930.
15. The European Community Respiratory Health Survey: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-93.
16. Getts DR, McCarthy DP, Miller SD. Exploiting apoptosis for therapeutic tolerance induction. *J Immunol* 2013; 191: 5341-6.
17. Holgate ST, Church MK. *Allergy*, Gower Medical Publishing, 1993.
- Incorvaia C. Preventive capacity of allergen immunotherapy on the natural history of allergy. *J Prev Med Hyg* 2013; 54: 71-4.
18. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
19. Karakoc GB, Yilmaz M, Altıntaş DU, Kendirli SG. Can serum-specific IgE/total IgE ratio predict clinical response to allergen-specific immunotherapy in children monosensitized to house dust mite? *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 694094.
20. Kim SH, Mun SJ, Han DH, Kim JW, Kim DY, Rhee CS. Three-year follow-up results of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 118-23.
21. Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 796-801.

22. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int* 2013; 62: 403-13.
23. Milani M. Allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis in the elderly: is it never too late? *Immunotherapy* 2013; 5: 699-702.
24. Milgrom EC, Usatine RP, Tan RA, Spector SL. *Practical Allergy*, Mosby, 2004.
25. Mingomataj EÇ, Xhixha F, Gjata E. Helminthes can protect themselves against rejection inhibiting hostile respiratory allergy symptoms. *Allergy* 2006; 61: 400–6.
26. Mingomataj E. The changing world as principal reason for atopy rising trend. *Int J Asthma, Allergol Immunol* 2007; 5: 2.
27. Mingomataj EÇ, Xhixha F, Gjata E, Hyso E, Qirko E. Prevalence of a family history of atopic disease among 3 generations of atopic respiratory patients in Tirana, Albania. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 190-3.
28. Mingomataj E. Tachykininerge Nerven der Maus bei chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor Medicinae, Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2011.
29. Mingomataj E, Bakiri A. *Imunologjia*, Sh. B. U. UFO Press, 2011.
30. Mingomataj EÇ, Bakiri A. The role of neuroimmune and psychological systems in the pathophysiology of bronchial asthma, fq. 33-60. Ne: Bislimi AH, Tolka LC. *Asthma – causes, complications and treatment*, NOVA Science Publishers Inc, 2012.
31. Mingomataj EÇ, Bakiri AH. Regulator versus effector paradigm: Interleukin-10 as indicator of the switching response. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 97-113.
32. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, Custovic A, Demonchy J, Demoly P, Eigenmann P, Gayraud J, Grattan C, Heffler E, Hellings PW, Jutel M, Knol E, Lötvall J, Muraro A, Poulsen LK, Roberts G, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Triggiani M, Vanree R, Werfel T, Flood B, Palkonen S, Savli R, Allegri P, Annesi-Maesano I, Annunziato F, Antolin-Amerigo D, Apfelbacher C, Blanca M, Bogacka E, Bonadonna P, Bonini M, Boyman O, Brockow K, Burney P, Buters J, Butiene I, Calderon M, Cardell LO, Caubet JC, Celenk S, Cichocka-Jarosz E, Cingi C, Couto M, Dejong N, Del Giacco S, Douladiris N, Fassio F, Fauquert JL, Fernandez J, Rivas MF, Ferrer M, Flohr C, Gardner J, Genuneit J, Gevaert P, Groblewska A, Hamelmann E, Hoffmann HJ, Hoffmann-Sommergruber K, Hovhannisyann L, Hox V, Jahnsen FL, Kalayci O, Kalpaklioglu AF, Kleine-Tebbe J, Konstantinou G, Kurowski M,

- Lau S, Lauener R, Lauerma A, Logan K, Magnan A, Makowska J, Makrinioti H, Mangina P, Manole F, Mari A, Mazon A, Mills C, Mingomataj EÇ, Niggemann B, Nilsson G, Ollert M, O'Mahony L, O'Neil S, Pala G, Papi A, Passalacqua G, Perkin M, Pfaar O, Pitsios C, Quirce S, Raap U, Raulf-Heimsoth M, Rhyner C, Robson-Ansley P, Alves RR, Roje Z, Rondon C, Rudzeviciene O, Ruëff F, Rukhadze M, Rumi G, Sackesen C, Santos AF, Santucci A, Scharf C, Schmidt-Weber C, Schnyder B, Schwarze J, Senna G, Sergejeva S, Seys S, Siracusa A, Skypala I, Sokolowska M, Spertini F, Spiewak R, Sprickelman A, Sturm G, Swoboda I, Terreehorst I, Toskala E, Traidl-Hoffmann C, Venter C, Vlieg-Boerstra B, Whitacker P, Worm M, Xepapadaki P, Akdis CA. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 21.
33. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854-67.
34. Pfaar O, Gerth van Wijk R. Mite-Allergic Rhinitis: How to evaluate clinical efficacy in allergen-specific immunotherapy trials? *Curr Treat Options Allergy* 2015; 2: 1-9.
35. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev* 2011; 242: 51-68.
36. Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 482-9.
37. Potter PC, Baker S, Fenemore B, Nurse B. Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 327-34.
38. Przybilla B, Bergmann KC, Ring J. *Praktische allergologische Diagnostik*, Steinkopff Verlag, 2000.
39. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, Luong A, Reisacher WR, Pillsbury HC 3rd, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 519-31.
40. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, 6th edition, Mosby, 2001.
41. Shi Y, Jin Y, Guo W, Chen L, Liu C, Lv X. Blockage of nerve growth factor modulates T cell responses and inhibits allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Inflamm Res* 2012; 61: 1369-78.

42. Song W, Lin X, Chai R. [Evaluation of long-term effect for house dust mite subcutaneous immunotherapy for patients with allergic rhinitis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015; 50: 632-5. [Article in Chinese] (a)
43. Song W, Xie H, Chai R, Lin X, Song L. [Effect evaluation of allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015; 29: 629-32. [Article in Chinese] (b)
44. Soyka MB, Holzmann D, Akdis CA. Regulatory cells in allergen-specific immunotherapy. *Immunotherapy* 2012; 4: 389-96.
45. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipía S, García BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 57-63, 63.e1-3.
46. Vernersson M. The rise and fall of IgE. Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Molecular Immunology presented at Uppsala University in 2002.
47. Vernersson M, Aveskogh M, Munday B, Hellman L. Evidence for an early appearance of modern post-switch immunoglobulin isotypes in mammalian evolution (II); cloning of IgE, IgG1 and IgG2 from a monotreme, the duck-billed platypus, *Ornithorhynchus anatinus*. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2145-55.
48. Bull World Health Organ, Vol. 83, N 7, Geneva Jul. 2005, <http://www.who.int/bulletin>.
49. Xhixha F, Gjata E, Hitaj M, Bakiri AH, Hyso E, Ibranzi A, Shytaj K, Ndreu A, Resuli B, and Mingomataj EÇ. The Life's Limitations of Uncontrolled Asthma in a Developing Country: Results of an Albanian Survey. *Open Allergy J* 2013; 6: 1-8.
50. Xhixha F, Bakiri A, Hitaj M, Elezi K, Denizi V, Ibranzi A, and Mingomataj EÇ. Rhinitis in asthmatic subjects. *Int J Ecosyst Ecology Sci* 2015; 5: 571-4. (a)
51. Xhixha F, Bakiri AH, Mingomataj DÇ, Ibranzi A, Gurakuqi-Qirko A, and Mingomataj EÇ. Risk factors exposure during the first life year and asthma development among Albanian children. *Int J Clin Med Allergy* 2015; 3: 34-7. (b)
52. Yamanaka K, Nakanishi T, Watanabe J, et al. Continuous high-dose antigen exposure preferentially induces IL-10, but intermittent antigen exposure induces IL-4. *Exp Dermatol* 2014; 23: 63-5.

6 Curriculum Vitae

Të Dhëna Personale

Emri: Mirela
Mbiemri: Hitaj
Datëlindja: 23-01-1969
Vendlindja: Korçe
Vendbanimi: Tirane
Gjendja civile: Martuar
E-mail: mirela-hitaj@hotmail.com

Edukimi

1987-1992: Mjekesi e Pergjithshme, Universiteti i Tiranes
1996-1998: Specializim ne degen alergologji-imunologji prane QSUT

Eksperienca Profesionale

1993-1995: Mjeke e Pergjithshme prane Spitalit Ushtarak
2000-aktualisht: Alergologe, Poliklinika e Specialiteteve nr. 1, Tirane
2004-aktualisht: Alergologe, Poliklinika “Zoja e Keshillit te Mire”

Gjuhët e huaja

Anglisht (çertifikuar ne vitin 1994 nga Fakulteti i Gjuheve te Huaja, Tirane), Italisht (njohuri elementare)

7 Lista e Punimeve

7.1 Botime te Lidhura me Temen e Disertacionit

1. **Mirela Hitaj**, Alketa H. Bakiri, Fatmira Xhixha, Doris Ç. Mingomataj, and Ervin Ç. Mingomataj. The role of subcutaneous immunotherapy in respiratory allergic patients: an Albanian survey. *Int J Ecosyst Ecology Sci* 2016; 6: 161-8.
2. **Mirela Hitaj**, Alketa H. Bakiri, Fatmira Xhixha, dhe Ervin Ç. Mingomataj. Pikezimi dinamik i simptomave klinike - tregues i hershem i efikasitetit te imunoterapise specifike ne pacientet me patologji respiratore IgE-vartese. [Revista, viti, vellimi, faqet (ne shtyp)]
3. **Mirela Hitaj**, Alketa H. Bakiri, Fatmira Xhixha, dhe Ervin Ç. Mingomataj. Imunoterapia specifike ne patologjite respiratore IgE-vartese menjanon glukokortikoidet orale nga terapia mbajttese. [Revista, viti, vellimi, faqet (ne shtyp)]

7.2 Prezantime te Lidhura me Temen e Disertacionit

1. **Hitaj M**, Xhixha F, Bakiri A, Elezi K, Denizi V, Mingomataj E. May immunotherapy during childhood suppress the occurrence of adult asthma? (WAO/EAACI Congress – Abstract Book): P. 1670 (2013)
2. **Hitaj M**, Bakiri A, Xhixha F, Ibranji A, Mingomataj E, Elezi K. The role of subcutaneous immunotherapy on asthma prevention in children and teenagers sensitised to house dust mites with allergic rhinitis. (EAACI Congress – Abstract Book): P. 1098 (2014)
3. **Hitaj M**, Xhixha F, Gjata E, Dyrmishi E. Efikasiteti i Imunoterapise specifike gjate vitit te pare ne paciente me alergji respiratore. Konferenca e V-te e Mjekeve Specialiste te Sherbimit Ambulatore te Tiranes, 26 Prill 2012.
4. **Hitaj M**, Xhixha F. Lidhja e rinitit alergjik me astmen bronkiale dhe imunoterapia specifike. Kongresi i Inovacioneve ne Mjekesi, 30-31 Janar 2016.

7.3 Botime te Tjera

1. Fatmira Xhixha, Enkeleda Gjata, **Mirela Hitaj**, Alketa Hysni Bakiri, Entela Hyso, Alkerta Ibranji, Kastriot Shytaj, Arben Ndreu, Bashkim Resuli, and Ervin Çerçiz Mingomataj. The Life's Limitations of Uncontrolled Asthma in a Developing Country: Results of an Albanian Survey. *Open Allergy J* 2013; 6: 1-8.

2. Fatmira Xhixha, Alketa Bakiri, **Mirela Hitaj**, Kleita Elezi, Valbona Denizi, Alkerta Ibrani, Ervin Ç. Mingomataj. Rhinitis in asthmatic subjects. Int J Ecosyst Ecology Sci 2015; 5: 571-4.

7.4 Prezantime te Tjera

1. Gjata E, Mingomataj EÇ, Hyso E, Xhixha F, **Hitaj M**, Shytaj K. A case of respiratory atopy and oral allergy syndrome after co-sensitivity between rye (secale cereale) and cucurbitaceae vegetables. Allergy 63; (Suppl. EAACI Congress – Abstract Book): P. 679 (2008)
 2. Xhixha F, Gjata E, **Hitaj M**, Hyso E, and Mingomataj EÇ. Asthmatic Albanians require more efforts from their government to fight pollution. Allergy 63; (Suppl. EAACI Congress – Abstract Book): P. 1726 (2008)
 3. Gjata E, Mingomataj EÇ, Xhixha F, Bakiri A, Hyso E, Shytaj K, **Hitaj M**. In an ideal world, Albanian asthmatics would prefer a non-invasive medication once a month or an one-off operation/implant. Allergy 64; (Suppl. EAACI Congress – Abstract Book): P. 1137 (2009)
 4. Gjata E, Hyso E, Xhixha F, Bakiri A, **Hitaj M**, Shytaj K, and Mingomataj EÇ. Albanian asthmatics worry mostly about efficacy of their medicines. Allergy 65; (Suppl. EAACI Congress – Abstract Book): P. 1459 (2010)
 5. Xhixha F, Gjata, E, Hyso E, Bakiri A, **Hitaj M**, Shytaj K, and Mingomataj E. Albanian asthmatics mostly consider their disease as annoying and embarrassing. Allergy 65; (Suppl. EAACI Congress – Abstract Book): P. 1456 (2010)
- Xhixha F, **Hitaj M**, Elezi K, Denizi V. Ndikimi i faktoreve ambjental ne zhvillimin e semundjeve alergjike. Konferanca e IV-t e Mjekeve Specialiste te Tiranes. Tirane, 22 Prill 2011. *(i akredituar nga QEKV)*
6. Xhixha F, **Hitaj M**, Elezi K, Gjata E, Denizi V, Mingomataj E. Indeksi i mases trupore (BMI) dhe simptomat e lidhura me refluksin – faktore risku per astmen bronkiale te pakontrolluar. Konferenca 18-te Kombetare e Alergjologjise dhe Imunologjise Klinike (2012)
 7. Xhixha F, **Hitaj M**, Gjata E, Dyrmishi M. Prevalenca e historise familjare ne Semundjet atopike midis tre gjeneratave tek pacient me alergji respiratore ne Tirane. Konferenca e V-te e Mjekeve Specialiste te Sherbimeve Ambulatore te Tiranes. Tirane, 26 Prill 2012. *(i akredituar nga QEKV)*

8. Xhixha F, Bakiri A, Malaj V, **Hitaj M**, Elezi K, Denizi V, Mingomataj E. Silent gastro-esophageal reflux disease may associate bronchial asthma. (WAO/EAACI Congress – Abstract Book): P. 983 (2013)
9. Xhixha F, Gjata E, **Hitaj M**, Hyso E, Bakiri A, Elezi K, Denizi V, dhe Mingomataj E. Sa e kontrolluar eshte astma bronkiale? Konferenca 19-te Kombetare e Alergjise, Astmes dhe Immunologjise Klinike. (2013)
10. Xhixha F, Priftanji A, **Hitaj M**. Nomenklatura e alergenive, ekstraktet alergenike, reaksionet e kryqezuara: Konferenca e 19-te Kombetare “Imunoterapia specifike me alergene ne semundjet alergjike dhe prespektiva”. Durres, 27 Shtator 2013. (*i akredituar nga QEKV*)
11. Bakiri A, Xhixha F, Xhoxhi G, **Hitaj M**, Nikolla J, Mingomataj E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity management in children. (EAACI Congress – Abstract Book): P. 945 (2014)
12. Ibranji A, Bakiri A, Ndreu A, Shametaj A, Xhixha F, **Hitaj M**, Mingomataj E. Severe allergic reaction to topical antimycotic therapy in an undiagnosed diabetic patient. (EAACI Congress – Abstract Book): P. 947 (2014)
13. Xhixha F, Bakiri A, **Hitaj M**, Ibranji A, Elezi K, Denizi V, Mingomataj E. Nasal symptoms are common in asthmatic subjects sensitised to house dust mites. (EAACI Congress – Abstract Book): P. 995 (2014)
14. Xhixha F. Qirko E, Duda H, Bregu B, **Hitaj M**, Martini V. Karakteristikat e pacienteve, fenotipi i astmes, ne efikasitetin e trajtimit shpesh me Montelukast, “MONTAS”. Konferenca. DBA:”Eshte koha per te kontrolluar astmen!”. Tirane, 6 Maj 2014. (*i akredituar nga QEKV*)
15. Qirko E, Duda H, Bregu B, Priftanji A, F Xhixha F, **Hitaj M**. Efekti e Montelukastit si terapi shpesh ne astmen e forms se mesme ne te rende” Konferenca DBA: ”Eshte koha per te kontrolluar astmen!” Tirane, 6 Maj 2014. (*i akredituar nga QEKV*)
16. Xhixha F, **Hitaj M**. Edukimi, vetmenaxhimi dhe kontrolli i astmes me diagnozat bashkeshoqeruese. Konferenca DBA: “Ju mund te kontrolloni astmen“ Pogradec, 9-10 Maj 2015 (*i akredituar nga QEKV*)

8 Falenderime

Realizimi i ketij punimi, i cili shenon nje pike e rendesishme ne formimin tim profesional dhe akademik, eshte frut i perpjekjeve te mia individuale, si dhe mbeshtetjes nga familja dhe kolege, te cilet dua ti falenderoj perzemersisht.

Falenderoj prinderit e mi te dashur, te cilet me shume perpjekje dhe sakrifica me dhane mundesine per te studiar dhe realizuar endrren time ne fushen e mjekesise.

Falenderoj familjen qe me sakrificen e saj, si dhe me mbeshtetjen apo ndihmen e dhene, me krijuan kushte dhe mundesi per realizimin e ketij projekti te rendesishem per karrieren time profesionale.

Nje falenderim dhe mirenjohje e veçante i kushtohet udheheqeses time shkencore Prof. Dr. Tatiana Nurka, e cila me ka mbeshtetur dhe udhezuar gjate gjithë ecurise se ketij projekti.

Falenderoj gjithashtu dekanin e Fakultetit te Shkencave Mjekesore Teknike Prof. Dr. Petrit Baren qe me udhezoi dhe na keshilloi gjate gjithë periudhes se pergatitjes se temes.

Falenderoj bashkepunetoret e mi mjeke specialiste dhe te gjithë mjeket e familjes, te cilet me furnizuan me paciente sipas sistemit te referimit.

Nje falenderim i veçante ju takon kolegeve dhe miqve te mi, mjekeve specialiste alergologe Dr. Fatmira Xhixha (Shera), Prof. Dr. Elizana Petrela dhe Prof. Asoc. Dr. Dr. Ervin Mingomataj qe ishin pjese e ketij projekti si dhe e projekteve te tjera te realizuara me pare.

Se fundi, nje falenderim i veçante u takon edhe pacienteve te mi, te cilet me dhane kohen, durimin dhe besimin e tyre per realizimin e ketij projekti.

9 Deklarate

Une, Mirela Hitaj, deklaroj se disertacionin me teme: “Imunoterapia Specifike ne Trajtimin e Alergjive Respiratore” e kam perpiluar vete, duke u bazuar ne aktivitetin tim personal, dhe se nuk kam perdorur ndonje burim apo mjet tjeter ndihmes veç atyre te siperpermendur apo te kem paraqitur ne menyre te palejuar si vepren time pjese nga veprat e te tjereve.

Tirane, me 27 Shkurt 2016

Autorja