



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I MJEKESISE TIRANE
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKSORE TEKNIKE

DISERTACION

TEMA:
VEÇORITE EPIDEMIOLOGJIKE
DHE KLINIKE TE ASTMES
NE TIRANE

**Paraqitur në kërkim të gradës shkencore “Doktor”
nga Fatmira Xhixha (Shera)**

Udheheqes shkencor: Prof. Dr. Xheladin Çeka

TIRANË, 2015

DEKLARATË STATUORE

Nën përgjegjësinë time, deklaroj se ky punim është shkruar prej meje, nuk është prezantuar ndonjëherë para një institucioni tjetër për vlerësim dhe nuk është botuar i tëri ose pjesë të veçanta të tij. Punimi nuk përmban material të shkruar nga ndonjë person tjetër përveç rasteve të cituara dhe referuara.

© 2015 Të gjitha të drejtat i rezervohen autorit.

Qellimi dhe Objektivat: Evidentimi dhe percaktimi i vecorive epidemiologjike dhe klinike te pacienteve me alergji respiratore. Prevalenca sipas faktoreve demografik, gjini, moshe, vendbanim, atopise, sensibilizimit. Prevalenca e ekspozimit ndaj faktoreve riskante mjedisore ne vitin e pare te jetes, ne grupmoshen nen 25 vjeç. Diagnozave respiratore mbi 25 vjeç dhe faktoret e ekspozimit, sensibilizimit mbi moshen 50 vjeç.

Metoda. Studim raste seri i tipit prospektiv ne 439 paciente te diagnostikuar me astem dhe rinit apo rino-astem, nga janari 2011 deri ne qershor 2015, nga sherbimi i alergologjise ne polikliniken e specialitetve Nr.3 Tirane. Pacientet u perfshine ne studim ne menyre te randomizuar 1 ne 2 femije dhe 1 ne 3 adulte te diagnostikuar me astem, rinit apo te dyja bashke, me e sensibilizimit (SPT dhe/ose IgEs) me baterine standarte prej 23 pneumoalergeneve mesdhetare. Pacientet u pergjijgen nje pyetsori te hartuar sipas grupmoshave pjesemarrese ne studim. ne lidhje me faktoret riskante te ekspozuar ne vitin e pare te jetes (metoda e lindjes, ushqyerja me gji mbi 4 muaj, ekspozimi nga duhani, lageshtira, kafshet shtepiake, prania e dermatitit atopik, perdorimi i paracetamolit), ne atopine familjare ne te gjitha grupmoshat pjesemarrese. Matja e BMI, prania e refluksit gastro-ezofageal, ekspozimit nga duhani dhe intolerances nga aspirina ne pacientet mbi moshen 25 dhe 50 vjeç.

Rezultatet. Ne 439 paciente, 219 (49.9%) femra dhe 220 (50.1%). Grupmosha 6-14 vjeç me 134 paciente 34.5%; 15-24 vjeç me 64, 14,6% dhe 25-24 vjeç me 73 paciente 16.6%; nen 14 vjeç ishte me sinjifikance per meshkujt me 49%; 24,7% te femrat, 15-54 vjeç kemi femra 118 (53,9%) dhe 96 meshkuj (43,6%). Atopia familjare 0-14 vjeç me 1,3% per nenen dhe 9.3% per babain; ne 15-54 vjeç me 20.6% me 8.9% dhe mbi 55 vjeç 28.6 % me 7,9%; Vendlindja dhe vendbanimi nga fshati 55, (11.6%) dhe nga qyteti 388, (88.4%) ; diagnoza e Rino-Astmes ne 62.6% dhe 62.7% e sipas 2 gruposhave nen dhe mbi 25 vjeç. Dispnea ne 68.6% te rasteve; Kolla ne 77.7% ; Fishkellima ne 65.6% dhe Shtrengimi ne 26.4%; per Rinitin te Teshtiturat 65.6%, Obstuksioni ne 70.4 %; Rinorea ne 53.5%; dhe Pruriti nazal ne 25.4%. Me sensibilizim nga akarienat rezultuan 244 (55,6%) polenet 158 (36.6%) me alergji spore 23 (5.2%); dhe 8 (1.8%)paciente nga epitelet. Faktoret e ekspozimit ne vitin e pare te jetes ne ushqimin me gji

mbi 240 (81.2%), lageshtira 189 (64.0%, dhe perdorimi i paracetamolit ne 184, (62.4%), per lindjen cezariane,me 84 (29.0%), ekspozuar nga duhani 76 paciente (25,7%), kafshet shtepiake ne 75 (25.4%), dermatitis atopik ne 23 femije (7.8 %); BMI me 27%, duhanpirja passive dhe aktive ne 61.8% intoleranca nga aspirina ne 15.3%; dhe GERD ne 29.9% te pacienteve mbi 50 vjeç.

Konkluzione. Grupmoshat nen 25 vjeç kishin prevalence me te larte te semundeshmerise, Diferencat gjinore ne pacientet tane ishin te rendesishme para dhe pas moshe 14 vjeç, ne seksin mashkull deri ne adoleshence dhe me pas femrat. Vendlindja dhe vendbanimi ne ferma me diferenca te theksuara krahasuar me zonat urbane. Atopia familjare nuk ishte fakrore i rendesishem risku, Rino-Astma, sensibilizimi nga akarienat karakteristike per pacientet tane. Faktoret e ekspozimit ne vitin e pare te jetes u gjeten me impakt te rendesishem duke filluar me ekspozimin nga lageshtira, perdorimin i paracetomolit, lindjen cezariane,dhe ekspozimi nga duhani. Ushqyerja me gji pas 4 mujve te pare te jetes nuk rezultoi me efekt protektiv per alergjine respiratore.

Obesiteti, GERD dhe intolerance nga aspirina nuk kishin shoqerim sinjifikativ ne diagnozat e alergjise respiratore te pacienteve mbi 25 vjeç, por me shume shoqerim paten ne moshen mbi 50 vjeç.

DEKLARATË STATUORE	2
Abstrakt	3
Lista e shkurttimeve	7
MIRËNJOHJE dhe falenderime	8
Kapitulli 1. Patogeneza dhe mekanizmat e astmes	11
Kapitulli 2. Epidemia dhe kostoja e astmes	14
Kapitulli 3. Astma alergjike	19
Kapitulli 4. Faktoret Gjenetik	21
Kapitulli 5. Astma dhe Rhiniti	23
Kapitulli 6. Specifikat e lidhura me gjinia	26
6.1 Obeziteti astma dhe gjinia	29
Kapitulli 7. Faktoret e mjedisit	30
7. a Hipoteza e Higjenes (HH).	31
7.b Metoda e lindjes.	34
7.c Qumeshti i gjirit (QGJ).	36
7.d Duhani.(D)	38
7.e Alergjia respiratore nga akarienet (HDM).	43
7.6 Ekspozimi ne kafshet shtepiake (macja qeni). (ksh)	46
7.f Dermatiti atopik (da).	47
7.g Paracetamoli. Objektivat e studimit	52
Objektivat specifike:	52
Metodologjia	54
Rezultatet dhe diskutimi	56
1 -Shperndarja e diagnozave sipas grup moshave	56
2-Shperndarja e alergjise sipas gjinise ne pacientet tane.	58
3-Atopia familjare rezultatet me tabela.(tabelat 3+graf.)	60
4 – Vendlindja dhe Vendbanimi.	
5- Diagnozot respiratore (Astma, Riniti dhe Rino-Astma).	65
6-Simptomat klinike te pacienteve me Astem dhe Rinit.	67
7.Sensibilizimi (akarienet, polenet, sporet dhe epitelet).	70
8- Faktoret e ekspozimit ne vitin e pare te jetes.	72

8.1-Qumeshti i gjirit.	
8.2-Ekspozimi nga Lageshtira.	
8.3-Perdorimi i paracetamolit.	
8. 4-Lindja Cezariane.	75
8.5 –Ekspozimi nga duhani.	76
8.6- Ekspozimi nga kafshet shtepiake.	77
8. 7- Prezenca e dermatitit atopik.	
9.Obesiteti. te dhenat ne tabele dhe grafik. (n.9)	79
Asma ne pacientet mbi 50 vjeç	81
Konkluzione	82
Rekomandimet nga studimi	84
Referecat	87

LISTA E FIGURAVE

Fig. 1-Mekanizmat qelizore te astmes	12
Fig. 2-Rritja e prevalences pas viteve sipas ECRHS (ep15)	16
Fig.3	17
Fig. 4	18

LISTA E TABELAVE

Tabela 1.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise	56
Tabela 1.2- Shperndarja e diagnozave sipas grup moshave	57
Tabela 2.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise ne 3 grupmosha	58
Tabela 3.1- Atopia familjare nene-baba	60
Tabela 3.2 -Atopia familjare moter-vella	61
Tabela 3.3-Atopia familjare daje-halle	61
Tabela 3.4- Atopia familjare kusheri	61
Tabela 3.5- Atopia familjare gjysherit	61
Tabela 3.6- Atopia familjare nene-baba-etj sipas grupmoshave	62
Tabela 3.7- Atopia familjare nene-baba-etj sipas gjinise	62
Tabela 4.1- vendlindja dhe (vendbanimi) ne ferme	64
Tabela 4.2 Vendlindja dhe (vendbanimi) ne qytet (qender, periferi)	64
Kombinimi Diag Rhinit dhe RA * MOSHA 0-2425 Crosstabulation	66
Tabela 5.1 Kombinimi diagnozave respiratore sipas grupmoshave	66
Tabela 5.2- Kombinimi diagnozave respiratore sipas sensibilizimit	66
Tabela 6.1 Simptoma DISPNE	68
Tabela 6.2 Simptoma KOLLA	68
Tabela 6.3 Simptoma FISHKELLIME	68
Tabela 6.4 Simptoma. SHTRENGIM GJOKS	69
Tabela 6.5 Simptoma. TESHTIME	69

Tabela 6.6 Simptoma OBSTR. NAZAL	69
Tabela 6.7 Simptoma RINORE	69
Tabela 6.8 Simptoma PRURIT	69
Tabela 7.1 Sensibilizimi AKARIENE	71

LISTA E GRAFIKËVE

Grafiku 1.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise	56
Grafiku 1.2- Shperndarja e diagnozave sipas grup moshave	57
Grafik. (n.9)	79
Grafiku 10.1- Astma sipas gjinise dhe sensibilizimt mbi 50 vjeç	81
Grafiku 10.2- Shperndarja e astmes ne diagnozat respiratore	81

LISTA E SHKURTIMEVE

HRB	Hyper aktivitet bronkial
LT	Limfocite T
LTh2	Limfocite T helper2
LB	Limfocite B
NKc	Qeliza natyral killer
EZB	Ekzacerbime (perkeqsime ne forme krizash)
TNFa	Faktori i nekrozes tumorale alfa
Fxp	Funksioni pulmonar
OBSH	Organizata Boterore e Shendetesise
ISSAC	Studimi internacional per astmen dhe alergjine te femijet
ERS	Shoqata Europiane Respiratore
ECRS	Sondazhi respirator i Komunitetit Europian
Weeze	Frymemarrje fishkellyese
ICS	Kortiko-steroidet inhalator
IgE	Imunoglobulina E
IL4	Interleukina 4
ARIA	Riniti alergjik dhe impakti ne astem
FEV1	Fluksi espirator i sekondes se pare
SHS	Duhanpirje pasive
INF g	Interferoni gama
QAPc	Qeliza antigen paraqitese
VRS	Virusi respirator sinsicial
PM	Grimcat mikroskopike
PEF	Fluksi respirator pulmonar

Realizimi i ketij punimi i cili shenon nje pike te rendesishme te zhvillimit 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 te cilet me shume perpjekje dhe sakrifica me dhane mundesine per te studjuar dhe realizuar endrren time ne fushen e mjeksise.

Falenderoj familjen per mbeshtetjen dhe ndihmen e dhene duke me krijuar kushte dhe mundesine per realizimin e ketij projekti te madh me shume rendesi per karrieren time profesionale.

Falenderim dhe mirenjohje shkon per udheheqesin tim shkencor prof. dr. Xheladin ÇEKA i cili me ka mbeshtetur gjate gjithë ecurise se ketij projekti.

Falenderoj Dekanin e Shkencave Mjeksore Teknike Tirane Prof. Dr. Petrit BARE qe na udhezoi dhe keshilloi gjate gjithë periudhes se pergatitjes temes.

Falenderoj bashkepunetoret e mi mjek specialist dhe mjeke te familjes sipas sistemit te referimit.

Falenderim i vecante i takon pacienteve te mi te cilet me japin kohen, durimin dhe besimin e tyre per realizimin e projekteve te tilla.

Astma është sëmundje bronkiale inflamatorë kronike ku shumë qeliza dhe elemente qelizore janë protagonistë. Inflamacioni kronik që shoqëron hiperreaktivitetin e lartë bronkial (HRB), i cili përben bazat e patogenezës së astmës. Astma paraqitet me episode të dispnejë, weezingu, shtrengimi në gjoks dhe kollë, veçanërisht gjatë natës asë heret në mëngjes(1). Këto episode shoqërohen me obstruksion bronkial që shpesh është reversibel, spontanish ose pas trajtimit me ilaçe. Në pjesën më të madhe të pacientëve (fëmijë dhe të rritur) shkak i inflamacionit është sensibilizimi (atopia) nga aeroalergenët. Individet gënjërisht të predispozuar (atopikët), alergjenët u prezantohen limfocitëve T (LT) nga qelizat dendritike bronkiale, duke iniciuar përgjigjen specifike imune me anë të prodhimit të citokinave të TH2 si IL4, IL5, IL13, që aktivizojnë LB për sintezën e IgE alergjen-specifike, të cilat më pas fiksohen në sipërfaqen e mastocitëve dhe basofileve. Mastocitet abondantë në rrugët ajrore, dhe basofilet të rekrutuar nga gjaku në mukozën bronkiale, janë subjekte të aktivizimit të shpejtë e masiv, pas kryqëzimit nga alergjenët inhalatorë në receptoret e IgE në sipërfaqen e tyre(2). Degranulimi i mastocitëve dhe basofileve rezulton në sekretimin e mediatorëve shumë të fuqishëm të bronkokonstiksionit si histamina, cistenilleokotrienet, prostaglandinat, dhe faktorë aktivizues- trombocitare. (fig 3).(3).

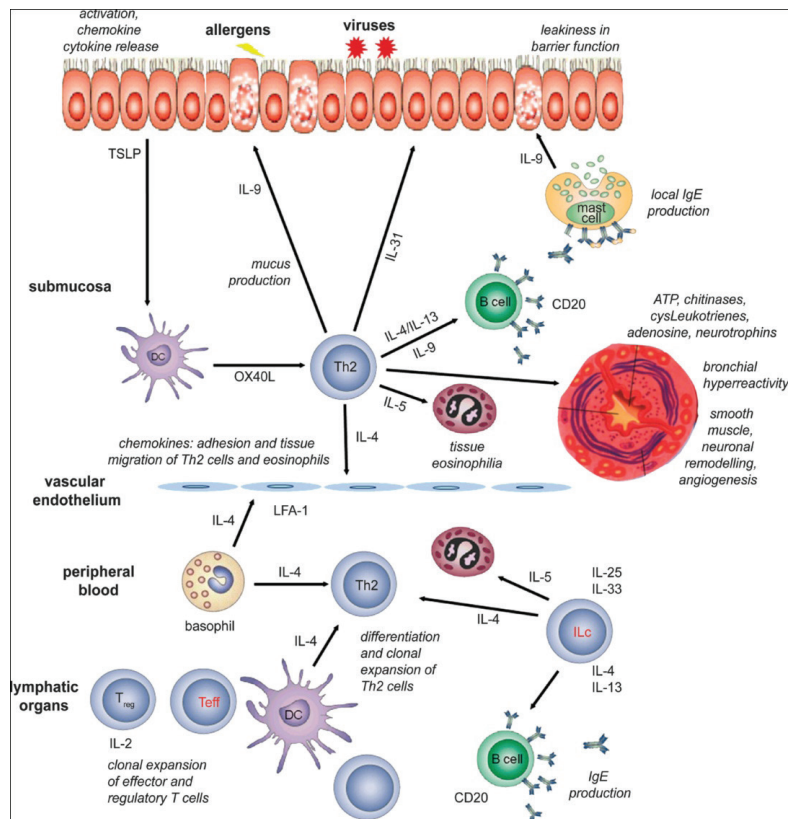


Fig. 1-Mekanizmat qelizore te astmes

Shume shpejt pas inhalacioni te alergjenit keto mediatore indukojne bronkokontruksion te fuqishem, edeme te murit bronkial, rritje te prodhimit te mukosit dhe rekrutimin te eosinofileve qarkulluese. Infiltrimi i eosinofileve ne mukozen bronkiale eshte karakteristike e astmes alergjike dhe persiston edhe kur simptomat e astmes nuk jane te pranishme. Keto mekanizma te hershem alergjike jane te aktivizuara ne pjesen me te madhe te individeve me astem por edhe mekanizma te tjere qe gjenerojne inflamcion bronkial jane te aktivizuara ne nengrupe te caktuara astmatikesh(4).

Infeksionet virale dhe bakteriale kontribojne ne zhvillimin e astmes nga aktivizimi i qelizave imunitare te lindura si NK, LTh1, dhe Th17, qe jane te shumta ne fazat kronike te astmes. LTh17 perfshihen kryesisht ne mbrojtjen nga agjentet infeksioz por aktivizohen ne individet me astem nga citokinat qe nxisin rekrutimin e neutrofileve ne mukozen bronkiale ne format e renda te astmes (5). Astma me neutrofile perfshin paciente ne semundje te rende

dhe duket te jete relativisht kortikorezistente, neutrofilet jane te shumta gjate fazave akute te EZB te renda te astmes duke sugjetuar rolin e tyre ne inicimin dhe vendosjen e atakut bronkial (6). Nje tjetër mekanizëm i rendesishëm ne patogenezes është epiteli bronkial i cili nuk është vetëm një barrier fizike, por aktivisht u përgjigjet sinjaleve të leshuara nga citokinat e profilit LTh2 si TNF α me veti të fuqishme pro-inflamatore (7).

Demtimi kronik i epitelit bronkial con në rritje të permeabilitetit për alergjenet inhalatore për në brendësi të shtresave bronkiale duke mundësuar shpërthimin e tje të sinjaleve inflamatore nga qelizat indore submukozale, dhe reaktivizimin e fibroblasteve. Muskulatura e lemuar bronkiale është tjetër pjesëmarrës në ekspresionin e molekulave të shumta të adezionit dhe receptoreve për kemokinat dhe leshimin lokalisht të citokinave (8). Imflamacioni persistent në rruget ajrore dhe remodelimi në vazhdimësi i strukturave bronkiale është përgjegjës për HRB specific dhe jo-specific. Vecorit kryesore të remodelimit në astm janë rritja e trashësisë së membranës bazale subepiteliale, rritja në numër dhe në madhësi e gjendrave mukozale, hipertrofia dhe hiperplazia e muskulatës së lemuar, dhe formimi jo normal i vasave të reja (angiogjeneza). Të gjitha këto ndryshime përcaktojnë rritjen e metejshme të rezistencave bronkiale dhe kontribuojnë në përqesimin e F exp të observuar në astmat kronike.

Globalisht vuajne nga astma 300 milion individe, dhe 500 milion nga riniti, sipas OBSH pacientet me astem kane reduktim te theksuar te cilesise se jetes, astma eshte shkak i 250,000 vdekjeve ne vit(ep 1). Nga studime te shumta eshte raportuar prevalence e larte e astmes ne kater dekadat e fundit ne vendet perendimore dhe rritje te shpejte vecanerisht ne vendet me standart te mesem dhe te ulur. Kompleksiteti dhe severiteti i semundjeve alergjike dhe kryesisht i astmes vazhdon te rritet sidomos ne femije, adoleshente dhe te rinjte te cilet perbejne trendin me te madh te ngarkeses ne kohen e sotme. Studimi per astmen dhe alergjine ne femije (ISAAC) ka treguar prevalence te rritur te astmes ne femije ne shume vende perendimore(ep2), me nje rritje dramatike te astmes ne femije ne UK dhe Australi, ne periudhen nga 1982 -1992 prevalenca e wheeze ne 12 muajt e fundit ne femijet e shkollove 8-12 vj ishte 1.5-2.6 here me e larte(ep3). Astma ne femije shpesh eshte e pidentifikuar dhe e pamjekuar. Ne US 23 milion njerez vuajne nga astma ku 7 milion jane femije dhe prevalenca eshte ne rritje.(ep4)

Studimi internacional ISAAC konstatoi rritje te prevalences se astmes ne adoleshentet me 1994-2009 ne Kine, nga 3.9% ne 1994 dhe 6.9% ne 2009(5). Kostoja ekonomike e astmes eshte e larte ne ate direkte dhe jo-direkte sidomos ne format e renda dhe te pakontrolluara te sajje. Ne US astma pediatrike rezulton ne 14 milion mungesa ne shkolle cdo vit, e cila perkthehet ne humbje te diteve te punes per kujdesin.

Ne vendet afluente kostoja financiare per trajtim e astmes shkon 300-1300\$US, ne vendet ne zhvillim si Vietnami eshte 184 \$US per paciente ne vit, dhe ne Indi, kostoja mujore e medikamenteve per nje femije astmatik eshte sa 1/3 e te ardhurave mesatare mujore familjare(ep5). ERS publikoi ne 2003, kostoja totale e astmes ne Europe ishte 17,7 bilion euro ne vit, vendet me konsulta me

te larta per astmen ishin UK me pas Gjermania dhe Greqia, dhe me pak Polonia dhe Turqia. Ne 2012 (ECRHS II) llogariti qe kostoja vjetore per paciente ne Europe eshte 1583 euro(**ep6.**) Kostoja direkte perfshin shpenzimet qe shoqerojne kujdesin ne spital, vizitat ne urgjence dhe te mjeku, testet diagnostikuese dhe trajtimet medikamentoze, kostoja indirekte, impaktin ne papunesine dhe ne humbjen e produktivitetit, dhe kosto te tjera sociale. Studimi amerikan TENOR i fokusuar ne pacientet me astem te rende, dhe te veshtire per tu kontrolluar, demostroi kosto me te madhe indirekte se sa direkte, ne studimi gjerman kostoja indirekte rezultoi ne 75% dhe analiza e ECRHS ne 11 vende raportoi qe 62.5% e koston totale ishte shkaktuar nga ditet e humbura te punes dhe uljes se produktivitetit(**ep.7**). Prevalence me e larte eshte observuar ne zonat me afluate dhe me te urbanizuara, por kohet e fundit u konstatua prevalence ne rritje ne vendet me te ardhura te ulura. Ne vendet ne zhvillim dhe vecanerisht ne ato me te ardhura te pakta per fryme, astma vazhdon te preke me shume moshat pediatrike dhe adoleshentet duke rezultuar me pasoja ne edukim dhe perjetesimin e varferise. Faktoret qe lidhen me ndojen e brendeshme jane studjuar te jene 5 here me te larta ne vendet e varfera se sa ne ato te pasura(**ep 8.**) Ne Bangladesh prevalenca e Wheeze ne vendet rurale ne nje periudhe mbi 12 muaj ishte 16% (ep12-), ndotja e jashtme ne Kine eshte shkak e 30.000 vdekjeve ne vit (*1). Ndryshimet klimaterike reduktojne biodiversitetin(**ep 9.-**), ndryshimet e temperatures se ambientit, dhe gjate sezonit polenik, shkaktojne ndryshime biologjike dhe kimike me pasoja direkte ne shendetin e individeve me astem, dhe EZB vecanerisht ne regionet urbane dhe te populluara(**ep 10-**). Studimet ne vendet anglisht –folese ne 1990 raportuan rritje te prevalences krahasuar me 1980 dhe per me shume pritej rritje ne vazhdimesi. Megjithese ISAAC konstatoi rritje te astmes ne femije nga 1993 ne 2003 ne shume vende, vendet me prevalence te rritur vecanerisht ato anglisht-folese prevalence e simptomave te astmes ndryshoi pak ne kete kohe bile ne disa vende pati dhe renie te sajje, ne kontrast prevalenca ishte ne rritje ne vende te tjera te botes, ne ato

me të ardhura të ulura dhe të mesme, ku përqindja e raportuar për fëmijet dhe adoleshentet ishte rritur në mënyrë statistikisht, ndoshta e reflektuar nga rritja e ndergjegjies për sëmundjen dhe/ose ndryshimet në praktiken diagnostikuese.

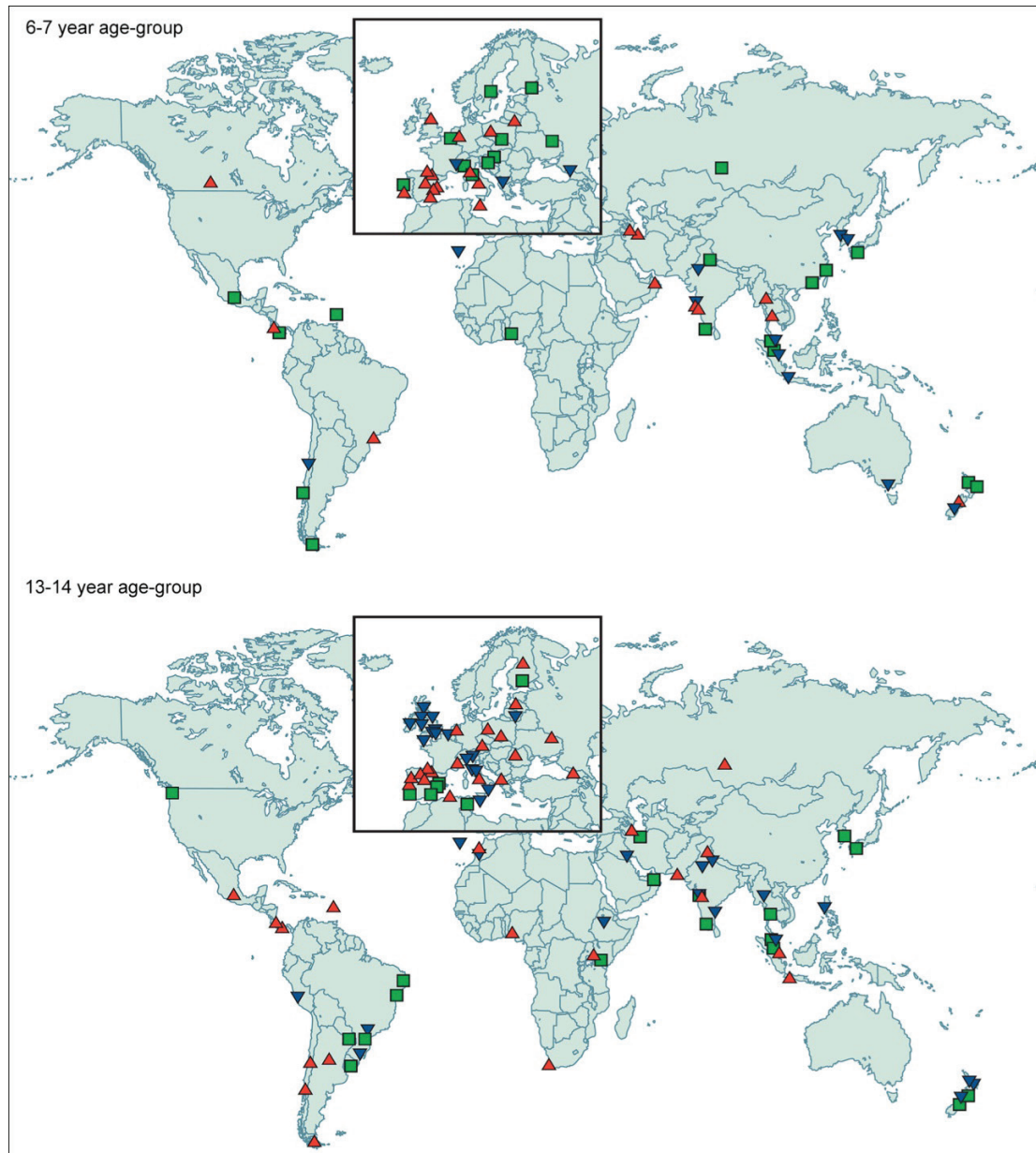


Fig. 2-Rritja e prevalences pas viteve sipas ECRHS (ep15)

ECRHS (**ep15**) vlersoi prevalencen e simptomave te astmes dhe perdorimin e medikamenteve ne grupmoshat 22-44 vjeç ne vitin 1991-94 ne 48 qendra dhe 22 vende, konstatoi variacione te prevalences ne astmen e diagnostikuar nga mjeku. (**ep11**) WHS (The World Health Survey) i zhvilluar ne adultet >18 vjeç, ne 70 vende ne 2002/2003 ku prevalenca e diagnozes se astmes u vleresua ne 64 vende. Sandazhi tregoi nje variacion te gjere te prevalences se astmes dhe wheeze.

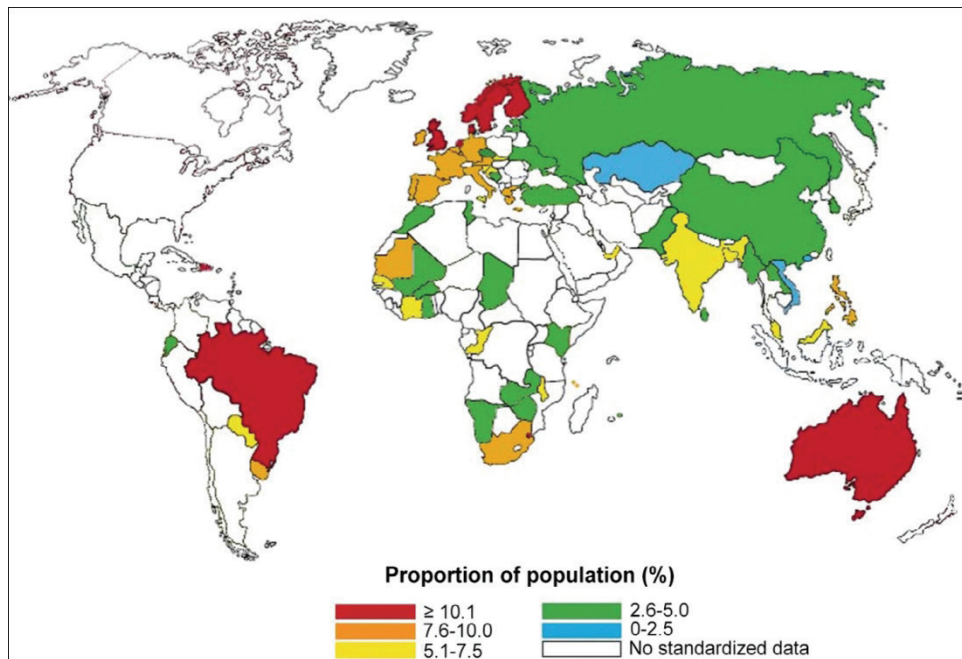


Fig.3

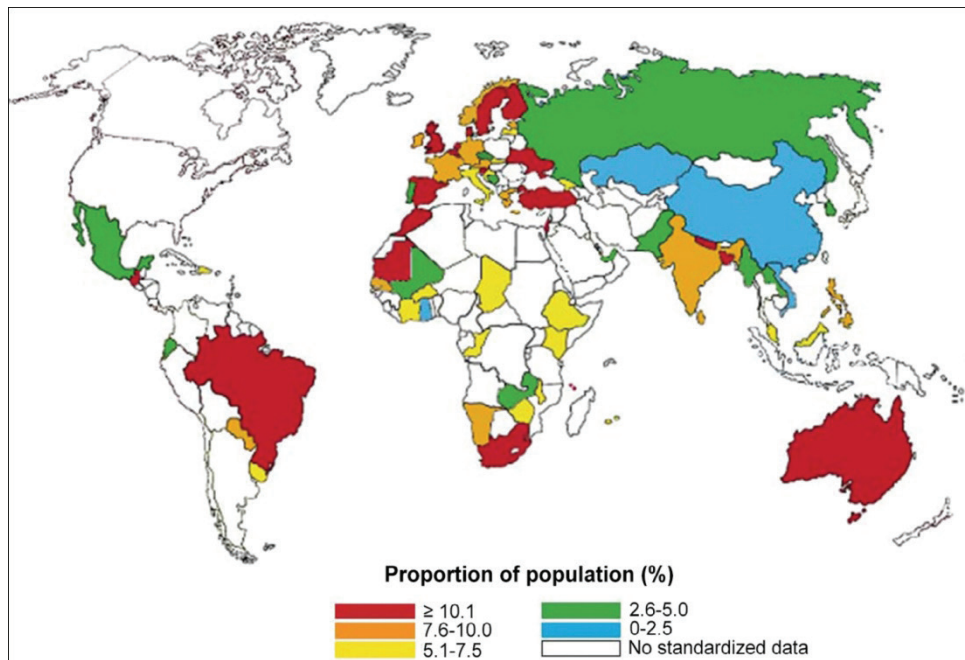


Fig. 4

Sic shihet ne fig. 3 dhe 4 kemi variacionet te medha te prevalences (**ep12**) GAL2LEN (The Global Allergy and Asthma Network of Excellence) i zhvilluar ne adulte 15-75 vj ne 15 vende europiane ne 2008/2009 ne 19 qendra, te dhenat ne tabelen 1 (v.o te vendoset dhe tabela) ne 60 vitet e fundit rritja e astmes eshte e dokumentuar ne femije, dhe mund te pritej qe kjo te reflektohej ne prevalence te larte ne adulte sikurse gjeneratat moshohen. GALEN raportoi prevalence me te larte ne femije dhe te rinj se sa ne adulte ne shumicen e vendeve europiane. Studimet krahasuese te prevalences se astmes dhe alergjive ne Gjermanine perendimore dhe ish lindoren, prevalence e wheeze, dhe e astmes se dignostikuar nga mjeku dhe HRB ishin shume te larta ne gjermanine perendimore. Diferencat ne kete prevalence ishin per shkak te ndryshimeve te ekspozimit ndaj mjedisit te hershem ne jete. Pas unifikimit perendimorizimi i shpejte i ndodhur ne gjermanine lindore u shoqerua me rritje te menjehershme te prevalences te sensibilizimit atopik dhe simptomave te astmes dhe rinitit alergjik ne femijet e Gjermanise lindore (**ep13,15,16**).

Astma alergjike fillon zakonisht ne moshe te vogel dhe me vazhdimesi te simptomave ne adult, shume shpesh e shoqeruar dhe e paraprire nga rhiniti alergjik ose/dhe dermatiti atopik. Simtomat fillestare jane shkaktuara nga ekspozimi alergjenik, duke rezultuar ne rritje te imflamacionit bronkial qe ne shume raste persiston dhe progreson edhe ne mungese te ketij ekspozimi. Kjo astem paraqitet me gravitet te lehte, te mesem, te rende dhe eshte e paqarte qe shume nga keta paciente me vendosje te hershme te astmes alergjike zhvillojne me kohen forme te rende te saje, apo kjo tendence eshte e percaktuar qe heret ne kursin e semundjes. Histologjikisht ky fenotip astme eshte karakterizuar nga infiltrimi mukozal me eozinofile, LCD4+, mastocite, qeliza inflamtoare dhe rezidente me receptore me afinitet te larte per IgE, demtim te epitelit, hyperplazi te qelizave globet, trashje te membranave bazale retikulare dhe hypertrofi te muskujve te lemuar bronkiale.

Nuk eshte qartuesar akoma nese keto tregues ndodhin si pasoje e inflamacionit eosinofilik bronkial apo pamvarsisht tij (1). Pacientet me astem alergjike te hershme kane histori familjare per atopi, duke sugjeruar per rendesine e komponentin gjenetik. Nje numer i madh te polimorfizmit te geneve te Th2 eshte i shoqeruar me rritjen e gravitetit te ketij fenotipi (2). Mekanizmi themelor kyç i fenotipit alergjik te astmes eshte imflamacioni i drejtuar nga Th2(3), vendoset qe ne moshe te vogel me shume me histori familjare te astmes dhe atopise(4). Ne pergjithesi ky fenotip i pergjigjet mire ICS dhe antitropave monoclonal anti IgE . IL-4, veshtire te matet ne mungese te ekspozimit me alergjenit, IL5, e gjejme vetem nese eosinofilete jane te pranishme. Biomarkerat nuk jane shume specifik midis astmes atopike dhe jo-atopike, dhe nuk jane raportuar diferenca ne IL-4 dhe IL-5, IL9, IL13 dhe periostines dhe mjaft

molekula të reja(4,5,6). Periostina, sinjal epitelial i geneve Th2 është prediktor atopik, i astmes eosinofilike dhe gjendet në një sërë formash të rënda të sajë(7), NO, aktiviteti i sintezës së oksidit nitrik mund të gjendet i rritur në ajrin e ekspiruar si analog i inflamacionit eozinofilik. Diagnoza e astmes alergjike kërkon determinimin e statusit atopik, SPT pozitiv ose IgE s në serum, eozinofili dhe /ose në sputumin e induktuar /BAL,/biopsinë bronkiale sikurse dhe shoqërimi me rinit alergjik dhe/ose ekzeme.

Shume studime kane konstatuar qe astma ka nje komponent te forte gjenetik, i cili nuk ndjek modelin monogenetic te trashegimise (ge1,). Studimet familjare gjeten qe 60% risk te rritur per atopine kur te dy pinderit jane te prekur (ge2), risqet e nje femije rriten 3 here kur nje prind eshte me astem dhe 6 here kur jane te dy prinderit (ge2, ge 3,). Astma maternale ka me shume influence se sa ajo parentale, vecanerisht ne femijet me pak se 5 vjeç (ge 3,4). Studimet ne binjake konfirmuar rendesine e e faktoreve gjenetik dhe ambjentale, studimi finlandez ne binjake, 87% e variacionit ne predispoziten e astmes ishte nga nga faktoret gjenetik familjare te pakten me nje prindi me astem. Ne familjet ku asnje nga prinderit nuk eshte astmatik zhvillimi i asmes shpjegohet plotesisht nga faktoren riskante te mjedisit (ge5, ge 6). Identifikimi i geneve kandidate ofron mundesine e specifikimit te metejshe me individeve me predispozite per zhvillimin e atopise (sensibilizimit alergjik), inflamacionit, HRB, dhe gravitetit te astmes, dhe do te na lejoje gjithashtu sqarimin me preciz te faktoreve risk ambjental qe operojne ne stade te ndryshme te zhvillimit te astmes. Semundjet me origjine gjenetike komplekse si astma, jane te organizuara nga pleotrofizmi (i njejt genotip con ne shume fenotipe te ndryshme), dhe penetrimi jo komplet, (i njejt pleotrofizem jo gjithmone prodhon te njejtin fenotip). Shume regjione te genomes humane mund te permbajne genet per astme. Nje gen kandidat qe te jete i fuqishem per semundjen duhet, te permbushi nje numer kriteresh: se pari geni duhet te jete i lidhur me fispatologjine e semundjes, se dyti duhet te permbaje mutacione brenda se cilit regjion kodues ose regjion rregulatore qe kontrollon shprehjen e genit; keto mutacione nevoiten te jene funksionalisht te rendesishme.

Genet per sensibilizimin alergjik.- IL -4 genet per te ne kromozonin 5q31 polimorfizmi i tij rezulton ne rritjen e hyperaktivitetit te IL-4 (psh.nga rritja prodhimit te IgE). Polimorfizmi i genit per IL-13, eshte i shoqeruar me rritjen e nivelit te IgE dhe presence te astmes (ge7,). CD14 eshte receptor per lipopolisaharidet bakteriale. Polimorfizmi i geneve per CD14 eshte i shoqeruar me astem, ndoshta shpjegon mekanizma ne hipotesen e higjenes(ge 8).

Genet per inflamacionin dhe demtimin ndore. TNF, polimorfizmi i geneve te TNF ka qene shoqeruar me prezencen e astmes, (ge 9,).Ky polimorfizem vepron ne rritjen e pergjigjes inflamtoare me shume se sa ne modifikimin e pergjigjes alergjike te ndermjetesuar nga IgE.

Genet per severitetin e HRB. FCeRI, krahu beta i receptorit me afinitet te larte per IgE, polimorfizmi i ketij krahu eshte i shoqeruar me astem,.alergji, HRB, dhe dermatit atopik (ge11,12, 0,13). Genet per IL-4, lidhen ngushte me IgE dhe HRB, keshtu keto sekuenca mund te modifikojne severiteti e astmes. Astma fatale dhe gati fatale ka qene shoqeruar me polimorfizmina e alelet IL-4 (ge 14,). IL-13 ndikon ne atmen jo vetem ne rritjen e IgE. Polimorfizmat receptorit te B2 adrenergjik ne kromozonin 5q jane shoqeruar me severitetin dhe astmen nukturne dhe HRB por jo me astmen fatale dhe gati-fatale (ge15,). Polimorfizmi i ADAM-33 mund te influencoje ne proliferimin e fibroblasteve dhe qelizave te muskulatures se lemuar duke cuar ne rritje te inflamacionit dhe HRB (ge16,).

Riniti alergjik eshte semundje kronike qe ndikon ne menyre te theksuar ne e cilesine e jetes se pacientit dhe ka impakt te rendesishem ekonomik. Bashkeegzistenca e dy semundjeve eshte njohur prej shekujsh, por ndarja e mjeksise ne specialitete dhe formedoza terapeutike, rezultoi ne ndarje te entiniteteve patologjike, Simons((1,2) propozoi i pari bashkimin ne termin Rinobronkit alergjik dhe koncepti me aktual “**One Airways one Disease**. Eshte logjike qe nje pershkueshmeri ajrore e panderprere nga hunda ne duktuset alveolare ka te perbashketa, anatomike, epidemiologjike, fispatologjike, dhe terapeutike.

-**Epidemiologjike:** studime te shumta afat gjata raportojne qe riniti dhe astma gjenden shpesh se bashku, ku ne 40% te rasteve me rinit eshte dhe astma e pranishme dhe ne 80% te pacienteve astmatike kane simptoma te rhinitit. Disa autore raportojne qe kjo lidhje eshte nenvleresuar, dhe protokollet me sensitive gjejne shoqerim me te larte: ne 98,9 % ne astmen atopike dhe 78,4% ne astmen jo-atopike(3). Ne nje studim me ndjekje 23 vjeçare, te pacienteve me rinit alergjik, raportoi qe riniti ishte 3 here risk per astem, paraprin ne kohe vendosjen e astmes((4,5), kjo korespondon edhe me marshin alergjik, i cili nenkupton nje progresion me moshen te patologjive atopike.

-**Fispatologjike:** Ne rinitin persistent gjendet i ritur hyperreaktiviteti bronkial jo-specific. Riniti dhe astma kane shkaktare dhe faktore shperthyes te perbashket, procese inflamatore te njejta, inflamacioni alergjik (eozinifilik) bronkial eshte i pranishem ne pacientet me rinit alergjik edhe ne mungese te astmes, gjithashtu edhe ne rruget e siperme respiratore tek pacientet astmatik pa simptoma te rinitit. Keto te dhena u konstatuan nga biopsite bronkiale dhe nazale te marra pas provokimit lokal specific, prova nazale me allergen specific ka induktuar inflamacion dhe hyperreaktivitet bronkial

jo-spezifike(6,7,8), gjithashtu induktim të imflamacionit nazal alergjik edhe gjate proves endoskopike bronkiale me allergen specifik. Lidhja e qarte në përgjigjen imune alergjike të tipit të parë IgE-vartës, Th2 CD4+ makrofaget, LB, Eosinofilet, Basofilet, të cilët janë esenciale në këto përgjigje imflamatore. Proceset imflamatore përfshijnë bashkëveprimin e qelizave të imflamacionit, në palcën e kockave me rruget e sipërme dhe të poshtme respiratore. IgE-të lidhen me receptoret në mastociteve dhe basofileve duke i degranuluar dhe lëshuar mediatorët e paraformuar dhe të formuar rishtaz dhe prodhimin e citokinave të nevojshme për kaskadën e procesit inflamator. Mediatorët si histamine, leukotrienet, triptaza, prostoglandinat janë përgjegjëse për simptomat në të dy patologjitë.

Lidhja midistyre mund të shihet në konceptin që dy situatat janë manifestime të të njëjtes përgjigje imflamatore, në dy pjesë të traktit respirator të rrugëve të sipërme dhe të poshtme respektivisht. Riniti alergjik duhet të kuptohet qarte si sëmundje inflamatorë kronike, dhe jo simptoma akute, bile dhe në mungesë të simptomave, ekspozimi i vazhdueshëm në nivele të ulura të allergenit çon në shprehjen e receptoreve (të ICAM-1 në qelizat epiteliale respiratore dhe në infiltrat inflamatorë i cili tashmë është i njohur si inflamacion minimal persistent (5,9).

- **Aspekti klinik dhe terapeutik:** Në disa pacientë me predominim të rinitit, astma është e përdiagnostikuar apo sub-klinike, në të tjerët e kundërta, ndërsa në shumë pacientë të tjerë të dyja janë të shprehura klinikisht(9). Mungesa e kontrollit në pacientët astmatikë është e shoqëruar me bashkë-egzistencën e formave persistente të mesme –renda të rinitit.

Pacientët me atake akute të shpeshta u raportuan të kishin simptoma të rinitit të patrajuara(10). Trajtimi i shpejtë dhe efektiv i patologjive nazale, ka efekt të dukshëm në parandalimin dhe në zhvillimin e astmes apo në simptomat egzistuese të sajë, duke reduktuar në mënyrë sinjifikante vizitat në departamentin e urgjencave të pacientëve astmatik(11). Në kontigjentin e

pacienteve me rino-astem trajtimi i rinitit u shoqerua me renie te riskut ne 1/3 apo 1/2 krahasuar me ato te patrajtuar. Strategjite optimale terapeutike duhen te fokusohen ne minimizimin e procesit inflamator dhe jo vetem ne permiresimin e simptomave akute. Udherrefyesat e ARIA-s te rekomanduara nga OBSH jane: 1-Riniti alergjik eshte semundje kronike respiratore madhore per shkak te prevalences, impaktit ne cilesine e jetes, impaktit ne produktivitetit ne pune dhe performances ne shkolle, ngarkesen ekonomike dhe lidhjet me astmen. 2-Klasifikim i ri i rinitit, intermitent dhe persistent. 3- Strategji trajtimi e kombinuar per rruget e poshtme dhe te sipërme per te optimizuar efikasitetin dhe sigurine e farmokaterapise dhe imunoterapise. 4-Pacientet me rinit persistent duhen te vlersohen per astem dhe pacientet me astem duhen te vlersohen ne menyre rigoroze per rinit (12).

Prevalenca e astmes ne moshen e adoleshences eshte me e larte te meshkujt se sa te femrat. Ne 1977 u raportoi qe incidenca e astmes me pergjigje positive te SPT nga HDM ishte 3 here me e larte te meshkujt perpara adoleshences ne moshen 10 vjeç dhe ndryshonte ne favor te femrave, 1.5-1.6 here, ne moshen 13-14, deri ne 30- 40 vjeç me pas kalon te meshkujt pas 50vjeç (**h1**) Ne 18.000 subjekte ne 16 vende u konstatua qe astma ishte 0.56 here me ulur ne femrat e moshes 5-10 vjeç, dhe pas adoleshences ritej ne 5.91 here me e larte te femrat pas decades se 4-t. Ne 2007 ne 260,000 astmatike, u raportua 9.8 % per meshkujt dhe 7.3% per femrat ne moshen 5 vjeç, 7 .3% dhe 6.7 % ne moshen 15vjeç dhe 2..9% dhe 3.6 % ne 25 vjeç 2.3% dhe 3.0% ne 35 vjeç, 1.8 % dhe 2.9% ne 45 vjeç 2.3% dhe 3.2% ne 55 vjeç.(**h2**), Ky ndrim pas pubertetit nuk eshte i shkaktuar nga reduktimi i astmes ne djemte, por nga incidenca e vonshme e astmes te femrat. Diferencat ne gjini jane te reflektuara edhe ne frekuencen e hospitalizimit dhe severitetit te astmes ne femrat **h3**.

Ne te vertete diferencat fillonjne ne periudhen e gravidances, maturimi i pulmoneve eshte me i ngadalshem dhe surfaktanti prodhohet me vone ne meshkujt se sa ne fetuset femra **h4**. Per pasoje ne neonatet meshkuj pershkueshmeria e rrugeve te ajrit eshte me e ulur se sa neonatet femra. Ne adult per shkak te kalibrit dhe Fxp jane me te medhej ne meshkuj se sa ne femra, kalibri i vogel i rrugeve te ajrit ne femrat mund te kontriboje ne kembimin e frekuences ne periudhen e adoleshences dhe pas pubertetit. Per shkak te rezistences bronkiale perpjestim te zhdrejte me diametrin bronkial, (resistenca bronkiale rritet kur kalibri bronkial eshte i vogel), dhe retensioni i CO2 ne gjak mund te ndodhe te femrat per shkak te kalibrit te ngushte bronkial, bile kur shkalla e obstrukcionit bronkial nuk eshte aq e rende edhe pse renia e ventilimit

ndodh kur FEV1 është $< 25\%$ gjatë atakut astmatik(**h5**). Jo vetëm diferencave gjenetike por anatomike, fiziologjike dhe imunologjike mund të egzistojnë në gjinitë dhe jo vetëm të astma, por gjithashtu edhe në alergji të tjera **h6**, të cilat ndodhin më shpesh të femrat pas pubertetit. Femrat janë më shumë sensitive ndaj faktoreve ambjentale si, duhani, gazin i gatimit, ozone, kafshet, dhe BMI-ja është ngushtesisht e lidhur me astmen dhe atopine tek femrat. Hormonet gjinore luajnë një rol të rëndësishëm në këto diferencë. Sistemi imunologjik bashkevepron me atë endokrin, hormonet femerore agravanojnë astmen, dhe alergjitë e tjera ndërsa hormonet mashkullore i supresojnë **h7**. Femrat duken të kenë lindur me Th2, sikurse speciet humane natyrshëm tentojnë të zhvendosin në Th2 për të parandaluar refuzimin e fetusit nga vete nëna gjatë gravidancës. Femrat që arrijnë menarkën përpara moshës 12 vjeç kanë 2.08 herë risk më të lartë të astmes pas pubertetit krahasuar me ato që arrijnë menarkën pas moshës 12 vjeç. Gjatë cikllit menstrual reaktiviteti i lekures ndaj alergjeneve, HRB, NO i ekspiruar, ndryshojnë konform niveleve të hormoneve seksuale dhe këto përgjigje janë çfuqizuar nga përdorimi i kontraceptiveve oral **h8**. Progesteroni dhe estrogeni rrisin sekretimin e IL4 dhe nivelin e IgE totale, progesteroni inhibon leshimin e histamines nga mastocitet, dhe estrogeni indikon në LTreg **h9,10,11**. Në fazën luteinike rritja në gjak e nivelin e progesteronit dhe estrogenit, është supresuar nga përdorimi i kontraceptiveve orale, shoqërimi i ndryshimeve ciklike me rritjen e HRB është i inhibuar. Është konstatuar rënia e riskut të astmes në 7% për vit nga përdorimi i kontraceptiveve, dhe rritja në 2.29 herë me terapitë zëvendësuese hormonale në stadiumin e pasmenopauzës. Terapitë zëvendësuese e testosteronit në meshkujt me artritin reumatoid dhe nivelet e ulura të testosteronit rrisin LCD8, dhe ulin IgM, faktorin reumatoid **h7**. Asthma dhe alergjitë pesojnë shumë ndryshime gjatë cikllit menstrual konform nivelit hormonal, astma premenstuale ndodh në 30-40% të femrave astmatike, 59.6% kishin EZB në të paktën në një nga ciklet, dhe 23.3% në të dy ciklet. Autoantitrupat ndaj hormoneve femerore janë të afta të induktojnë astem

perimenstruale gjithashtu dhe abort. Astma perimenstruale u pershkrua per here te pare me 1931 dhe studime te shumta jane kane raportuar ne lidhje me kete tip te astmes (**h12**). Prevalenca e crregullimeve menstruale (**h13**) ne 8,000 gra, ishte 1.54 here me e larte ne pacientet me astem dhe 1.29 here me e larte ne ato me rinit alergjik, pamvaresisht perdorimit te trajtimeve antiastmatike. Gravidanca ndikon ne astem dhe anasjelltas, perfshire ndryshimin e mekanizmave te mekanikes ventilator, qellimi i trajtimit te grave astmatike shtatzena eshte lindja e bebit te shendoshe. Specifika te lidhura me gjinine jane dokumentuar ne shoqerimin midis hormonoterapise ne gravitetin e alergjive. Ne kohet e sotme ka shume pak ndergjegjije publike per evidentimine ketij subjekti, dhe fatkeqsisht simptomat objektive shpesh i jane atribuar imbalances psikike ne pacientet femra te investiguara.

Episode gati fatale te astmes te lidhura me ciklin menstrual kane qene raportuar ne menyre te perseritur. Progesteroni u gjet i lidhur me EZB e astmes ne dhe ky efekt ishte i shumefishuar kur shoqerohej me ekspozim nga SHS. Progesteroni eshte rregulatore negative per degranulimin e mastociteve dhe estrogeni si imunomodulatore, hormonet mundet te veprojne edhe si haptene duke fituar potencia sensibilizimi. (**h14,1516**). Nga teste intradermale eshte identifikuar hypersensibiliteti estrogenik ne 20 nga 23 gra me histori te nderprerjes se shtatzanise (**h17**). Keshtu efektet adverse te hormoneve seksuale jane dokumentuar dhe kane implikime madhore klinike dhe personale ne pacientet femra. Nga observimet klinike shoqerimi i statusit hormonal me reaktivitetin alergjik ka qene i njohur prej disa dekadash.

Receptoret e hormoneve seksuale ne limfocite dhe leukocite mundet te modulojne tipin e reaksioneve immune dhe inflamatore, estrogenet kane shfaqur fekte mediate receptoriale ne mastocite. Keto tregues kane implikacione specifike per parandalimin dhe trajtimin e alergjive ne pacientet femra, me shume informim adekuat per pacientet rreth aspekteve femerore ne allergji duhet te dizenjohet per rritjen e ndergjegjies ne korelacionet mjeksore te bazuara ne

evidenca, nga ana tjetër në rastet e alergjive në seks-hormonet, desensibilizimi specifik mundet të paraqesë një opsion terapeutik të ri në të ardhmen.

6.1 OBEZITETI ASTMA DHE GJINIA. Obesiteti zhvillohet me shume të grata. Obesiteti percaktohet \geq BMI 30 kg /m². Estrogeni shkakton ulje të oreksit dhe të peshës trupore, rënie dhjamin abdominal dhe visceral, i cili është i shoqëruar me sindrome metabolike. Prevalenca e astmes dhe obesitetit janë njëkohësisht të rritura dhe supozohet që obesiteti mund të jetë një nga shkaqet e astmes. Në 1999 u raportua që risku i astmes ishte 2.7 herë më i lartë në grata obese dhe 2.5 herë më i lartë kur peshë trupore ishte rritur nga 25 kg. Mekanizmat në të cilët obesiteti prek astmen janë:-1)faktoret mekanike si ulje e volumit dhe kompliance pulmonare dhe zvogëlimi i perimetrimit bronkial -2) bashkeshoqërimi me GERD. -3) Imflamacioni sistemik nga qelizat sekretuese të adipocitëve, IL6, FNT.-4)-rënie e adiponektinës, një hormon i obesitetit me efekt anti-inflamator. -5) Rritje e HRB nga leptina e cila ka strukturë të ngjashme si IL6- 6)-Rritja e stresit oksidativ (**o1**-). Pacientet me astmë Th2, tregojnë rritje të dukshme të imflamacionit bronkial, duke sugjeruar për fenotip të dallueshëm të astmes, është këto paciente, kanë rritje të rezistencave ndaj terapive kortikosteroide. Kujdes special duhet të kushtohet frekuencës së GERD bashkeshoqëruar **o2**. Është raportuar prevalencë më e lartë e atopisë në adoleshentët obese meshkuj të Korese, dhe ulje sinjifikative e FEV1/ FVC në grata obese gjatë ciklit menstrual **o3**. Rezistenca e insulinës është e shoqëruar me obesitet, akumulimi i diacilglycerolit në muskujt e skeletit, hepar dhe aktivizimi i protein kinazës, me pasoja demtuese në sinjlet e insulinës e cila ka efekt antiinflamator, kështu insulina mund të ndikojë në astmë **o4**. Terapia hormonale zëvendësuese pas menopauzës në grata e dobëta pa rezistencë insulinike mund të përmirësojë astmën dhe në grata postmenopauzike obese me rezistencë të insulinës, me rënie të peshës trupore dhe rezistencës së insulinës.

Shfaqja e astmes është e influencuar nga faktoret e mjedisit të cilët në dekadat e fundit kanë pësuar ndryshime të menjehershme, duke u bërë shkaktarë të fortë të prevalencës në rritje të astmes dhe alergjive. Në familjet ku asnjë nga të afërmit nuk është astmatik, zhvillimi i astmes është shpjeguar plotësisht nga impakti i faktoreve risk mjedisore (1). Kjo është demonstruar qartë në banoret genetik shumë të afërta, që jetojnë në mjedise të ndryshme, p.sh. astma në femijë është gati jo ekzistuese në zonat rurale të Kinës dhe në zona me distancë 200 km nga kryeqyteti Pekin i cila ka prevalencë të astmes 5% në femijë, dhe me e rritur në femijet kineze që kishin emigruar në Kanada, dhe akoma me e rritur në femijet kineze që kishin lindur në Kanada. Proteksion i fortë nga faktoret e mjedisit është parë në Karelië e cila pas luftës së 2 botërore është ndarë në 2 pjesë, në pjesën Finlandeze dhe në atë Ruse. Prevalenca e astmes në Karelian Ruse është e ulur, dhe në Karelian Finlandeze është 5,5% në të cilën është adaptuar stili i jetesës (2-3). Në vendet Alpine femijet që janë rritur në kushtet e fermës krahasuar me moshataret e tyre që janë rritur në të njëjtën zonë por jo në ferma, është qartësisht e dukshme efekti i faktoreve mjedisore protektiv. Femëria e hershme është periudha më e rëndësishme për ekspozimin e sistemit imun nga këta faktore. Studimet epidemiologjike kanë konstatuar incidencë të rritur sëmundjeve alergjike të shoqëruar me uljen e dukshme të sëmundjeve infektive në vendet e industrializuara, në US, Kanada, Zelandën e Re, Irlandë, Australi. Incidencë në 13-14 vjeçarët është më e lartë në botë nga 22-32%, dhe e ulur në vendet në zhvillim si Indi 2.78% (4,5). ECRS (European Community Respiratory Survey), prevalenca e astmes në Mumbai 3,5%, në adulet 20-44 vjeç me diagnostikimin klinik dhe 17% me testin e provokimit bronkial (6), Delhi 10-13%. Ekspozimi mikrobial në këto mjedise posedon efektet protektive për astmen dhe atopinë.

7. A-HIPOTEZA E HIGJENES (HH). Raportime te shumta tregojne diferenca gjeografike te prevalences se astmes me dallime te qarta ne popullatat urbane dhe ato rurale. Me 1989, Strachan formuloi i pari Hipotezen e Higjenes bazuar ne observimet epidemiologjike, duke akuzuar reduktimin e ekspozimit ndaj mikroorganizmave, pasoje e ndyshimit te stilit te jeteses ne vendet e zhvilluara, te shoqeruar me rritjen e prevalences se alergjive(1+2). Baza e HH eshte qe infeksionet ne feminine e hershme mund te mbrojne ndaj sensibilizimit alergjik. Keto konstatime u mbeshteten edhe nga studime te tjera (3+). Mikroorganizmat e implikuara jane ato patogjene, jo-patogene, dhe produkte te tyre. Niveli ulur social-ekonomik, temperaturat e larta, gjendjet e varfra te banesave, mungesa e higjenes jane akoma prevalente ne vendet ne zhvillim si Azia Lindore dhe predispozojne banoren per infestimet helmintike dhe mbrojne ndaj sensibilizimit alergjik. Nje korelacion invers midis astmes dhe tbc eshte raportuar, testi pozitiv i tuberkulines ishte invers me zhvillimin e atopise dhe te astmes ne Japoni (4+,5+). Supresimi i sensibilizimit alergjik nga infeksioni BCG eshte nbeshtetur edhe nga studimet ne modelet animale. Studim ne anglez (Manchester), tregoi reduktim te prevalences deri ne 27 %. (6+) te astmes tek neonatet e vaksinuar me BCG. Te tjera specie bakteriale si Listeria jane konstatuar si faktore potent adjuvant per induksionin e pegjigjes immune Th1 ne kafshet laboratorike. Perdorimi i antibiotikeve heret ne jete mundet te zbuloi themelet e predispozites alergjike, ku eshte identifikuar korelacion midis perdorimit te antibiotikeve ne vitin e pare te jetes dhe rritjes se riskut per zhvillimin e alergjive dhe astmes ne femijet te cilet jane te predispozuar per atopi. (7). Studime me te fundit sugjerojne qe infeksionet e traktit respiratore nga Chlamydia dhe Mykoplasma Pneumoniae mund te lehtesojne astmen bronkiale.

Komponentet bakteriale si sekuencat eguanizine cystidine-phosfat te pametiluara (CNP ODN) prezantojne nje numer te madh te AND-se bakteriale dhe potencojne imunitetin Th1(8+). Administrimi (CNP ODN) se bashku me

alergenin është sugjeruar për ITS për reduktimin e Astmes alergjike. Stimulimi i përgjigjes imunitare të lindur nga mikroorganizmat gjatë konsumimit të qumështit të fermes, (9+), fëmijet e prindërve fermerë që jetonin në fshat ishin më pak të rrezikuar nga alergjia se sa ata që jetonin në të njëjtin regjion rural por jo në ferme (10+). Kjo u mbështet në të tjera studime nga vendet Europiane ku u sugjerua endotoksina si faktor parandalues e cila duhet të ketë një rol të dyfishtë në varesi nga niveli i sajë në ambient (11+). Rrija në mjediset e fermes shoqërohet me ekspozimin ndaj endotoksines, helminteve, laktobacileve, dhe mykobaktereve saprofite, dhe niveleve të larta të komponenteve mykotike (mould), të cilat mbrojnë nga semundjet atopike. Efekti i infeksionit helmintik në zhvillimin e atopisë është i diskutueshëm, infeksionet helmintike paradoksisht parandalojnë sensibilizimin nga alergenët inhalues. Ngarkesa e infeksionit kronik mund të përcaktojë nëse ky do të vepronte si faktor risku apo protektiv për shfaqjen e atopisë, infeksioni parazitare rrit sekretimin e citokinave Th2 dhe gjithashtu sekretohen molekula të forta imuno-modulatore të cilat indukojnë hypoproduktivitetin e LT. Infeksionet nga helmintet njihen të indukojnë nivele të larta të IgG4, që inhibon degranulimin IgE-ndërmjetës nga qelizat mediatorë. Sensibilizimi ndaj helmintit *ascaris lumbricoides*, ishte i shoqëruar me rritje të HRB dhe hospitalizime të astmes, e cila ka gjasa të jetë e lidhur me severitetin e infeksionit (12+).

Mikroflora e zorrës dhe risku i alergjisë. Përveç rrugës respiratore, rruga orale e ekspozimit është e zakonshme, një numër raportimesh kanë demonstruar që patogjenet oro-fekal si Hepatiti A, *Toxoplasma G* (35), *Helikobakter P* (13+), infeksionet klinike dhe subklinike nga *Salmonela* në femini reduktojnë riskun për atopi. Disa bakterie Gastro-Intestinale si *Campylobacter jejuni*, *Yersinia* dhe *Clostridium difficile* ishin të shoqëruara me prevalencë të lartë të atopisë (16+). Antibiotikët dhe dietat (14+) rregullojnë mikrobiotën normale, e cila mundëson mekanizmat e tolerancës imunologjike mukozale, dhe rezultojnë në rritjen e alergjive. Tashmë është qartësuar që balanca e mikrobiotes luan rol

te rendesishem ne ruajtjen e tolerances imunologjike te mukozes. Mikrobiota e te porsalindurit me predispozite per alergji, eshte e ndryshme nga ato qe nuk zhvillojne crregullime atopike. Atopia eshte e shoqeruar me ritjen e nivelit te mikroorganizmave aerobe dhe uljen e atyre anaerobe, kjo per shkak te renies se acideve yndyrore te prodhuara nga bakteret probiotike sikurse eshte e ditur qe keto acide yndyrore posedojne efekte protektive anti-inflamatore. Suplementi probiotike ka terhequr vemendjen per qellime terapeutike. Efektet klinike te probiotikeve jane shoqeruar me rritjen e INFg, edhe renia e citokinave pro-inflamatore, por jo te gravitet te ekzemes ne disa raste. Probiotiket kane aftesine te suprimojne pergjigjen alergjike perpara vendosjes se semundjes alergjike. Infeksione te tjera te shkaktuara nga funget dhe parazitet kane rol pozitiv ne zhvillimin e alergjive. Ekspozimi i mbrendshem me nivel te larte te komponenteve fungale te murit qelizor 1,3 B glucan eshte shoqeruar me uljen e perseritjes se weezingut tek femijet e lindur nga prinder atopike. Provat klinike te kryera ne punetoret japoneze (15+) duke perdorur doze orale B-1,3 glucan kane treguar lehtesim te simptomave alergjike te cedrit. Protezoaret jane nje tjeter grup patogenesh qe tregojne efekte induktive te pergjigjes Th2.

Infeksionet Virale. Efekti i viruseve eshte kontaversal, infeksionet virale induktojne pergjigje immune me ane te aktivizimit te qelizave NK, CD8 dhe CD4 te L.T duke sekretuar INFg nga QAPc. INFg eshte inhibues i pergjigjes Th2 dhe mundeson parandalimin e zhvillimit te alergjive te mevonshme. Efekti i vaksines se parotitid eshte i diskutueshem ne zhvillimin e atopise, viruse si Hepatiti A dhe Adenoviruse, infeksionet e hershme si Varicela dhe te ftohurat e zakonshme kane qene mbrojtese per alergjite e mevonshme. HH sugjeron qe familja e madhe dhe frekuentimi i shpejte i cerdheve, mundeson kryqezimin e infeksioneve, qe mbrojne me pas nga astma, por infeksione te caktuara mund te nxisin zhvillimin e sajje. Ne studimet e fundit VRS eshte faktor risku per zhvillimin e astmes(16+ 17).

Raportimet e fundit tregojnë që inflamacioni që shoqëron influencën akute ekzagjeron përgjigjen respiratore alergjike(18+). Efektet protektive apo të demshme të viruseve ka gjasa të varen nga mikstura komplekse, dhe koha e ekspozimit, me kombinimin e bashkefaktoreve të tjera ambientale dhe genetik. Infeksionet virale të rrugëve të sipërme janë shumë prevalente dhe shpërthyes kalimtare të wheezingut në femini, por vështirë të jenë shkak i atopisë, infeksionet e rrugëve të poshtme heret në jetë janë identifikuar si faktor rrisht në precipitimin e astmes(19+). Gjate infeksioneve virale, subjektet alergjike kanë përgjigje më të theksuar bronkiale se sa subjektet jo alergjike të kontrollit duke sugjeruar që faktorët individualë influencojnë në efektet e infeksionit viral. Fenotipi i patologjisë respiratore dhe konsekuenca e përgjigjes së bujtësisë janë prediktoret më të mirë për modelin e mëtejshëm të sëmundjes respiratore, më shumë se infeksionet virale. Efekti i infeksioneve virale është kompleks në lidhje me atopinë, për këtë arsye është rekomanduar që hipoteza e higjenes të mbetet si hipoteza e humbjes mikrobiale(20+).

7.B METODA E LINDJES. Lindja Cezariane, (seassario section) (Sc), mund të jetë faktor rrisht për astmën për shkak të vonës në kolonizimin mikrobial, por shoqërimi deri tani mbetet i diskutueshëm. Sc rrit rrishtin e sensibilizimit ndaj alergjeneve të mjedisit vecanerisht në femijet me prindër atopikë, por edhe në femijet me prindër jo alergjik(s1,2), prevalenca e asmes dhe alergjive në femijë është rritur në mënyrë dramatike në 2 dekadat e fundit në vendet e industrializuara(s3,4), dhe paralel frekuenca e Sc është rritur në këto vende, nga 5% në 1970 në 30% në 2000 në disa regjione të botës(s,5,6). Ekspozimi fillestar për femijet e lindur me Sc është i vonuar krahasuar me ato të lindur në rruget natyrore, maturimi i këtij sistemi mund të jetë i ndryshëm dhe i vonuar në femijet e lindur me Sc.(s,7,8). Në 12.058 lindje të 1966 u egzaminuan 11.635 femijë që mbijetuan në moshën 31 vjeç, me 3 alergjene

(SPT), ne 6025 (71.2%), me veteraportim te astmes, rhinitit, ekzemes atopike, dhe konstatoi nje shoqerim te forte me astmen te diagnostikuarg nga mjeku ne moshen 31 vj. Eshte observuar qe Sc. shoqeroi me 40% risk me te larte te astmes ne moshen 7 vjeç (s10). Ne 2917 femije 8 vj ne nengrupin 1454 u maten IgE per inhalantet dhe ushqimoret, 362 femije ishin me astem 12%, dhe Sc ishte 8.5%, u gjet shoqerim i forte me shume ne femijet me atopi familjare se sa ne femijet me prinder jo alergjike(s11). Shoqerimi midis Lc dhe astmes mbetet i diskutueshem, disa kekues observuan rritje te riskut krahasur me femijet e lindur natyralisht (s10,12), te tjere nuk e gjeten kete shoqerim (s13,14).

Nje meta-analize gjeti 20% rritje per astmen ne femijet e lindur me Sc.(s24). Vetem ne pak studime eshte marre ne konsiderate predispozita gjenetike per alergji, kur eshte analizuar shoqerimi midis lindjes Sc dhe astmes. Historia parentale per alergjine eshte nje prediktor i forte per astmen ne femini dhe nderveprimi midis geneve dhe mjedisit eshte shume i rendesishem ne zhvillimine kesaj semundje. (s15,16). Eggesbo et al,(s2) raportoii nje rritje te rendesishme te riskut per alergji ushqimore ne femijet te lindur nga nena alergjike me Sc. Por ky shoqerim nuk eshte i rendesishem ne femijet nga nenat jo alergjike. Egzaminimi i (s11)shoqerimit midis Sc, astmes dhe sensibilizimit alergjik ne femijet e moshes 8 vjeç evidentoi incidencen e astmes ne moshen 3-8 vjeç ne femijet e lindur me Sc, krahasuar me ato me lindje natyrale.. Shoqerimi midis lindjes Sc ne femijet me prinder jo- alergjik ishte i pranishem por jo me sinjifikance statistikore. Ne kete grup kishte 1.5 fish rritje te riskut per astmen dhe ne femijet me predispozite familjare ky risk u gjet 4 fish. Nje tendence e ngjashme ne astmen persistente ishte 17.1% ne femijet me Sc krahasuar me 9.8% ne femijet me lindje natyrale. Prezenca e nderveprimit kompleks midis faktoreve gjenetik dhe ekspozimit mund te shpjegoje rezultatet jo te qendrueshme te studimeve ne shoqerimin midis faktoreve ekspozues (te tille si menyra e lindjes) dhe astmes Gronlund et al. treguan qe femijet e lindur me

Sc.kishin vonese ne kolonizimin intestinal (s7,) sipas hipotezes se higjenes, kjo influencon ne persistence ne pergjigjen Th2 gjate feminise se hershme (s11) Ky risk sensibilizimi ndaj alergeneve inhalatore ishte me i larte ne femije te lindur me Sc se ne femije ne rruge natyrale, por me shume ne femijet me prinder alergjik.

7.C-QUMESHTI I GJIRIT (QGJ). Qumeshti i gjirit eshte nje solucion imunologjikisht kompleks me permbajteje te shumefishte komponentesh per ritjen e infantit, lehtesimin dhe zhvillimin e mekanizmave te mbrojtjes immune (**u,1**), vecanerisht kalimi pasiv i komponenteve bioactive (si IgA dhe IgG), dhe faktoreve stimilues aktiv te sistemit imunitare(**u2**). Perfundimisht QGJ siguron sinjale stimuluese dhe protektore, te cilat mund te japin efekte te kunderta ne funksionin dhe zhvillimin e sistemit imunitare dhe predipoziten ne crregullime atopike. (**u,1**). Nderveprimet e detajuara midis ushqyerjes me gji, funksionit te sistemit imun dhe predispozites per alergji jane komplekse dhe jo plotesisht te qartesuara. Shume studime jane perpjekur te vleresojne QGJ ne zhvillimin e semundjeve alergjike me rezultate jo te qendrueshme. Ndersa shumica ka gjetur efekt protektiv te QGJ (**u3,4,5**) disa studime te tjera nuk gjeten shoqerim pozitiv (**u5**) por dhe rritje te riskut te astmes ne femije (**u6,7**), ka gjasa qe shoqerimi i vertete te jete i varur nga nje kombinim i faktoreve te cilet joqendrushmerisht kane qene te vleresuar ne keto studime. Efektet e G-L te gjiushqyerjes, kualiteti dhe dizajni i studimit do te varioje nga vendi ne vend, nga besimet kulturele, dhe niveli i te ardhurave.

Studimet e kryera ne pergjithesi kane gjetur nje rol protektiv te gjirit ne alergji te ndryshme (**u2,8,9**), megjithate sic eshte pershkruar (**u8**), shume studime kane pasur limite metodologjike, te tilla si mosadresimit te heterogjenitetit midis studimeve ose deshtimin ne permbushjen me standartet e performances per rishikime sistematike, per te te siguruar burime me te mira

per informimine me te sakta per rekomandimet e shendetit publik ne fushen e ushqimit me gji dhe rezultatet e alergjive. **Astma.** QGJ u konstatua me efekt protektiv ne astmen ne 5-18 vjeç ne disa studime dhe rezultatet u gjeten me shume ne vendet afluate, dhe lehtesisht me pak efekt perfitues ne vendet me te ardhura mesatare /ulura. Shpjegimi i metejshem i meta regresionit sugjeroi qe afluenca, dhe ndryshimet midis studimeve, ne pak studime QGJ kishte efekt protektiv. Nuk kishte sinjifikance midis gjiushqyerjes esklusive me shume se 3-4 muaj dhe astmes dhe kjo ishte e vertete per te gjita studimet e kryera u gjet risk per reduktimin e astmes me i larte tek ato me me pak gjiushqyerje. Analiza e ketij nengrupi akordoi tek afluenca, ku u evidentua reduktimi i riskut ne vendet me te ardhura te larta dhe nje efekt protektiv me i larte ne vendet me te ardhura mesatare /ulura. Meta-regresioni sugjeroi qe afluenca nuk ndihmoi ne shpjegimin e keryre variacioneve midis studimeve. Studimet qe diskutuan atopine familjare (u 7,10,11,12,) nuk gjeten shoqerim midis QGJ dhe astmes ne femijet me ose pa histori familjare te semundjeve alergjike. Ne studimin Longitudinal nuk u gjet rritje te riskut te astmes ne moshen 4-44 vjeç (u7,13,) por vetem ne femijet nga nenat atopike te cilat ushqenin eskluzivisht me gji deri ne 3 muaj femijen. U evidentua qe disa efekte protective te QGJ ne astem mund te jene me shume te lidhura ne studimet me kualitet te dobet te metodologjise se perdorur. Studimet transversale dhe keisereportet ishin te shoqeruar me efekt protektiv me te madh se sa studimet kohorte, dhe studimet me pak pjesemarres raportuan efekt protektiv se sa ata me kontroll te mire dhe me shume pjesemarres ne studim (v.o- tab 2).

Edhe pse u gjet efekt protektiv ndaj ekspozimit me gji per astmen tek femijet 5 vjeç kjo eshte konfirmuar me shume ne studimet me kualitet te dobet te metodologjik. Nje mekanizem i cili shpjegon reduktim me te madh te astmes shoqeruar me QGJ ne vendet me te ardhura mesatare /ulta eshte nepermjet infeksioneve respiratore ne femini. QGJ eshte nje burim i njohur kundrejt infeksioneve te hershme(u14,), mbrojtje me e madhe nga QGJ mund te shihet

ne vendet me standart te ulur ku femijet jane ne risk me te larte per infeksione respiratore te shpeshta dhe te renda. Nje mundesi e dyte e mekanizmave ka te beje me hipotezen e mikrobiotes ne semundjet alergjike. Me shume masa higjenike ne vendet me te ardhura te larta mund te ndryshojne ekspozimin e femijeve nga diversiteti mikrobial qe kerkohet per funksionin normal imun, efektet perfituese te QGJ ne astmen mundet per me shume, te mos jene aq te dukshme ne vendet me te ardhura te larta.

Studimet investiguese (u17), gjeten nje rritje te riskut te astmes ne adulte, rezultatet e tyre ishin jo te qendrueshme persa i perket rolit te atopise familjare. Keto 2 studime kohorte ishin bazuar ne popullaten me risk te larte, ne ato me te ardhura te larta ekonomike. Rishikimet sistematike me meta-analize,(u 15) gjeten reduktim te riskut per astmen ne femijete ushqyer me QGJ per 3 muaj, vecanarisht ne femijet me histori familjare per atopi. Studimi (u,16,) rishikoi literaturen e 2011 me 31 publikime midis 2000 dhe 2010 ne femijet ne moshes mbi 5 vj dhe nuk gjeti shoqerim(u8,), nje rishikimi i 2014, me 117 publikime konstatoi nje reduktim te riskut te astmes ne gjithe grup moshat dhe vecanarisht ne grupin nen 2 vjeç efektet protektive duken ne renie me moshen dhe ishte shume modest pas 7 vjeç. Me meta-regresionin te 2 rishikimet treguan me teper proteksion ne studimet me metodologji te varfer, duke sugjeruar qe ne duhet te jemi me te kujdesshem per kualitetin e evidencave.

7.D- DUHANI.(D)- Duhani eshte dhe faktor risku per astmen vecanarisht ekspozimi in utero, feminine e hershme, adoleshence, ne moshen e adultit, dhe rikthim pas remisionit, nqs se jemi te ekspozuar. Astma nga duhani eshte nje semundje inflamatore qe perfshin inflamacionin bronkial, demtim te flukseve respiratore (d1), prek 22 milion amerikane. Gati 25-35% e astmatikeve jane duhanpires, duhani apo ekspozimi ndaj tij ne astmatiket kontribon ne morbozitetin dhe gravitetin e semundjes, ne renien e funksionit pulmonare, afersisht ulje ne 18% te FEV1 ne 10 vite (d2). Pacientet astmatik

fumatore kane kontroll te varfer te semundjes rritje te frekuences dhe gravitetit te simptomave, dhe ulje te funksionit pulmonare, krahasuar me jo-fumatoret. Femijet astmatike te ekspozuar nga duhani kane rritje te gravitetit e shoqeruar me mungesa ne shkolle, dhe keto efekte persistojne edhe gjate adoleshences. Permaeabiliteti mukozal bronkial eshte i rritur tek duhanpiresit dhe rezulton ne rritje te klerances te kortiko-steroidëve nga rruget ajrore. Duhanpiresit kane gjithashtu renie te aktivitetit te deacetylase histone, i cili ehte i nevojshem per supresionin e plote te citokinave nga kortikosteroidëve, duke rezultuar ne rritjen e rezistences ndaj kortikosteroidëve.

Risku i astmes nga duhanpirja primare ishte sinjifikisht me i larte midis duhanpiresve, dhe ish-duhanpiresve, krahasuar me ata qe nuk kane pira asnjhere duhan(d3), pirja e duhanit shkakton astem ne adult vecanarisht, femrat dhe adoleshentet ishin me te ndjeshme ndaj ketij efekti. Ne nje studim prospektiv kohort me 2609 femije pa histori te astmes (d4) u zbulua qe femijet qe ishin jo-fumatore pa histori te alergjise dhe qe u bene duhanpires te rregullt me vone ishin 5.2 here me shume te riskuar per zhvillimin e astmes ne adult. Astmatiket qe tymosin kane kontroll me te keq te semundjes se sa astmatiket joduhani(d5-d8), ne sondazhin me 2269 astmatike, duhanpirja ishte e lidhur ne menyre inverse me kontrollin afat gjate te astmes krahasuar me astmatiket jo-duhanpires.(d8)

Duhanpiresit astmatike kishin pike per secilen simptome individuale te astmes sinjifikisht me te larte (1.7-3.4) te matura me ACQ te Juniperit. Shoqerimi me kontroll te varfer te semundjes ka qene raportuar edhe me studimet e kryera ne Kanada, France, dhe Zvicer (d9,d10,d11). Duhani pasiv i krahasuar me porcionin e ekshaluar llogaritet ne 15% te totalit SHS. Ekspozimi pasiv SHS eshte i perbere nga tymi qe del nga djegja e cigares dhe nga tymi ekshaluar nga vete personi qe e thith cigaren (Sidestream smoke dhe Mainstream smoke) 24.25% eshte porcioni i ekshaluar nga personi qe e thith duhanin dhe llogaritet 15 % e totalit te ekspozimit te SHS. SS (sidestream smoke) eshte porcioni i

SHS që është i lëshuar nga djegja e cigares dhe llogaritet 85% e totalit të ekspozimit nga SHS. Madhësia e pjesezave e SS është 1/10 e madhësisë së MS, duke pasur aftësinë të arrijnë në alveolat distale të pulmoneve **(d12)**. Disa nga gazet irritative të SHS që kontribuojnë në zhvillimin e astmës janë, amonjaku, dioksid i nitrogenit, dioksid sulfurik, hidrogjen cianid, dioksid sulfurik dhe akroleina **(d13)**. Mekanizmat e demtues të duhanit në bronke për zhvillimin e astmës i referohen direkt toksinës në epitelin bronkial, duke shkaktuar demtim oksidativ, lëshim të mediatorëve inflamatorë dhe rritje të permeabilitetit epitelial **(d14)**. Mediatorët proinflamatorë dhe citokinat përfshijnë interleukinat 9, 10, leukotrieni B₄, prostaglandina E₂, angiotenzina 2, Eotaxina -1 **(d15, d16)**. Vlerësimi i ekspozimit bëhet nëpërmjet përdorimit të biomarkerëve në urinë, pjesë të gjakut ose flokëve, pyetsorëve vete-raportues dhe monitorimin e ajrit të shtëpisë.

Biomarkeri i zgjedhur vazhdon të jetë metaboliti i nikotines për shkak se gjysmë jeta është më e gjatë (17-24 orë) se sa nikotina (2-3 orë) **(d17)**. Fëmijet me astmë kanë klerancë më të ulur të nikotines duke qenë se ekspozimi më i gjatë sistemik. Efektet e SHS në fëmijet me astmë, në përgjithësi, është shkaktar i prevenushëm për vdekjet në US. **(d18)**. Në fëmijet e shkollave ekspozimi SHS nga prindërit është shoqëruar me rritje të prevalencës së astmës dhe me gravitet të lartë të simptomave respiratore, në fëmijet me astmë të pastabilizuar **(d19-21)** dhe të astmës naktore. Efektet e SHS në fëmijet me astmë të ekspozuar nga nënat fumatore shihen si faktor më i rëndësishëm i ekspozimit ndaj SHS. Shoqërimi midis ekspozimit patërnal SHS dhe astmës bëhet më pak i fortë pas adoleshencës dhe moshës së rritur.

Fëmijet astmatike ekspozohen nga burime të ndryshme fumatore në shtëpi duke përballuar 4,5fish rritje të riskut për sëmundje inflamatorë dhe mungesa të rritura në shkollë **(d22)**. Ekspozimi më tërënjohur ka impakt më të madh në rritjen e frekuencës dhe të gravitetit të astmës në **(1)**, ekspozimi in utero nga SHS rezulton 1.8 herë më shumë mundësi për zhvillimin e astmës dhe histori të wheezingut

gjate jetes. Ne periudhen posnatale 82% e ekspozimit nga SHS, e observuar ne femijet me astem, vinte nga babai. Graviteti i astmes eshte lidhur me nivelin e ekspozimit, femijet qe u ekspozuan nga niveli i larte te SHS ishin 3 here me shume mundesi te kishin astem persistente te lehte. Pas implementimit te ligjit antiduhan ne Kentucky, shtet i njohur per frekuence te larte te fumatoreve me te larte se ne gjithë US, raporto i qe vizitat e astmes ne departamentin e emergjencave u reduktuan ne 22% .(d23). Tymosja aktive dhe SHS ishin gjithashtu te raportuara si faktore risku per intubimin per astmatiket(d24). Krahasimi i 1000 astmatikeve te ekspozuar nga SHS, krahasuar me astmatike qe nuk ishin ekspozuar gjate 12 muajve te fundit, numri i vizitave ne urgjence, krizat, mungesat ne pune, dhe kerkesa per kortizon ishte me e madhe ne paciente e ekspozuar SHS, rritje te severitet per astma te formes se moderuar ne te rende (d24). Fumaret astmatike treguan qe nuk kishin permiresim te FEV1, Histamine PC20, eosinofileve ne gjak, ECP, pas 9 muajve te trajtimit me doza te njejta te budesonidit te inhaluar, ky ishte studimi i pare i raportuar per rezistencen e kortikosteroideve ne astmatiket fumatore.

Rezistenca e kortikosteroideve tek fumaret mund te zbutet nepermjet perdorimit te dozave te larta te tyre (d25). Rezistenca ndaj kortiko-steroidëve te inhaluar ne astmat e ekspozuar nga SHS (d26) ne 180 femije te moshe 3 dhe 7 vj tregoi qe QOL, mungesat, simptomat ditore u permiresuar sinjifikisht vetem ne femijet qe nuk ishin te ekspozuar. Mekanizmat e rezistences ndaj kortiko-steroidëve si rritja e permeabiliteti bronkial, daun-regullimi i receptore B2-adrenergjike ne limfocite, ndryshimet ne nivelin e citokinave dhe mediatoreve te inflamacionit jane propozuar. Duhani rrit IL4 IL8, dhe TNF dhe ul prodhimin e IL10, overekspresioni i receptoreve dhe nenekspresioni i receptoreve glukokortikoide, dhe rritja ne numer con ne renie te aktivitetit lidhes me glukokortikoideve (d27).

Perceptimi parental rreth efektit demtues te ekspozimit te SHS ne femijet

e tyre astmatik është i nenvlerësuar(**d28**). Hipersekrecioni kronik i mukusit shkaktuar nga duhanpirja, pengon aftësinë e ICS për tu lidhur me receptoret në rruget e ajrit (**d29**). Duhanpirja rrit numrin e neutrofileve dhe limfociteve CD8 dhe ul numrin e eosinofileve në bronke, të cilët mund të kontribuojnë në rezistencën e ICS (**d27**), **7.d- Ndotja:** Koncentrimi në ajër i PM 2.5, NO₂, dioksidit të squfurit, monoksidi i karbonit,(CO) dhe ozoni (O₃) ishin të lidhur me simptomat ditore dhe vlerat e spirometrisë në mbi 1 vit në 861 fëmijë atopike me astmë persistente, në një model vetëm PM_{2.5}, NO₂ dhe SO₂ ishin të lidhura me rezultatet.

Në tre modele të tjera ekspozimi (PM_{2.5},SO₂, NO₂) me nivel të lartë të NO₂ ishte i shoqëruar me rrisht të lartë të kollës dhe wheeze (OR 1.2), ekspozimi i rritur i NO₂ dhe PM 2.5 ishte i shoqëruar me reduktim të fuqishëm të FEV1 një studim tjetër longitudinal në 846 fëmijë me astmë u pa rritje e rrishtit të simptomave të mëngjesit në 4 muaj, shumë i theksuar tek kontigjenti me ekspozim të lartë ndaj (O₃) dhe në 59% të tyre kishte ulje të vlerave të PEF dhe rritje të simptomave. Këto të dhëna u konstatuan në 5 studime longitudinale dhe 1 transversal.(**n1-n6,n2**). Rrisht i hospitalizimeve të astmes ishte më i lartë në ato të ekspozuar me koncentime të larta të O₃,(**n3**) ekspozimin nga Pm_{2.5} -10 dhe Pm_{2.5} në dhomat e gjumit të 150 të fëmijëve astmatike në një periudhë mbi 6 muaj, çdo rritje 10 ng/m³ e PM_{2.5}-10 ekspozim ishte shoqëruar me një mesatare 6% të simptomave. U konstatua(**n3**) shoqërim pozitiv midis ekspozimit të PM me simptomat dhe në fëmijët jo-atopike. Matja(**n5**) e ekspozimit nga NO₂, simptomat e astmes dhe ekspozimin ndaj alergjeneve të brendshme mbi 1 vit pamvaresisht nga ekspozimi allergjenik, dhe krahasimi me nivelin të ulur të ekspozimit NO₂, niveli më i lartë i NO₂ ishte i shoqëruar me rritje të rrishtit të simptomave të astmes, përdorimit të medikamenteve, dhe gravitet të lartë të simptomave,(OR për wheeze dhe përdorimin e medikamenteve lehtësuese ishte 1.7) (**n5**). Në 728 fëmijë me astmë ekspozimi ndaj NO₂ të brendshme (buruar nga sobat me gaz) çdo 20 ppb rritje e NO₂ ishte e shoqëruar me e

wheeze dhe shtrengime ne gjoks. (n6) Faza e trete e studimit ISAAC konstatoi qe ekspozimi ndaj biomases ishte i shoqeruar me diagnozen e astmes sidomos ne perdorimin e saje per gatim(n7).

7.E-ALERGJIA RESPIRATORE NGA AKARIENET (HDM). HDM te kudogjendur ne ambientet e banimit jane faktore te theksuar te astmes dhe rinitit alergjik, nje nga burimet me te rendesishme te alrgeneve te mbrendshem(a1,2). Sensibilizimi ne vitin e pare te jetes ka efekt klinik te rendesishem ne Fx pulmonare ne popullatat pediatrike qe shfaqin wheeze dhe shoqerohet me konsequenca klinike jo te lehta te shendetit respiratore(a3). Prevalence e alergjise nga HDM eshte e larte kudo ne bote, 1-2% e njerzve jane te prekur, ekujalent me 65-130 milion persona (a4), ka nje variacion gjeografik midis vendeve perendimore, regjioneve dhe bile midis qendrave (a5) Ne pacientet e 15 vendeve ne ECRHS I prevalenca e sensibilizimit nga HDM 21.7% (a5). Ne grate latine ne US Dpter-37% dhe D.far-34% (a6). Prevalence e larte u gjet Taiwan 80% (a7), ne moshat pediatrike ku eshte karakteristike heterogeniciteti i populates. Ekspozimi nuk e shoqeron sensibilizimin me kurbe lineare. (a8) Studimi gjerman me 1314 femije ne 3 vitet e para te jetes konstatoi rritje kumulative ne zhvillimin e alergjise dhe ekspozimin te HDM Def p1 dhe Der f 1 (a9) ne ekspozimin nga 10 ng /g ne femijet me histori familjare per alergji, 5.5% prevalence dhe 3% te ato pa histori familjare. Niveli nen 0.1 ng/g ul riskun e alergjise u raportoi prevalence te ulur te astmes dhe atopise ndaj HDM ne femijet 0-5 vj dhe ne 18 muajt e pare pas lindjes, dhe nje prevalence te larte ne 3.5 % tek 23,4 ng/g((a9,a16). Studime te tjera kane raportuar nje kurbe ne forme kembane per sensibilizimin e HDM vs ekspozimit(a10).

Mekanizmat e efektit protektiv te dozes se larte te ekspozimit mbeten te paqarta . Ka qene supozuar qe mund te jete e ngjashme me “tolerancen e dozes se larte “ raportuar nga alergjeni i maces (a11). Historia parentale eshte

e implikuar ne ekspozimin dhe atopine ndaj HDM, ekspozimi ne sasi me te madhe se 10 ng/g ishte i shoqeruar me renie te riskut te atopise ne femijet me histori familjare dhe me ritje te riskut te atopise ne ato pa histori familjare(a12). Studiuesit jane munduar te cilesojne si "safe" nivelin 2 ng/g te HDM, eshte niveli maksimal qe kerkohet per parandalimin primar te sensibilizimit tek femijeve atopike dhe te rinjte(a9). Parandalimi i sensibilizimit duhet te ndermeret sa me heret te jete e mundur (a9). Lidhja midis sasise se alergjenit te HDM dhe gravitetit te simptomave te astmes eshte komplekse dhe e ngjashme me sensibilizimin, e influencuar nga faktoret genetik dhe ambientale. Shume astmatike jane te sensibiizuar ne me shume se nje allergen e cila e ben te veshtire percaktimin dhe kontributin e nje alergjeni specifik ne inflamacionin alergjik (a13).

Nje prag i qarte i provokimit nuk eshte percaktuar, por simptomat mund te jene me te renda me rritjen e nivelit alergjenik te ekspozuar. Lageshtira eshte faktori kryesore per prevalence e HDM, qofte brenda dhe jashte shtepise me koncentrimet mjaft te larta te gjetura ne shtepite me njolla lageshtire (a14). HDM jane me te perqendruara 1884 ng/g ne krevat dhe 601ng/g ne tapet, krevati eshte zona target per reduktimin alergjenik te HDM. Pervec ekspozimit ne krevat (shtepi) burime te tjera te ekspozimit ndaj HDM jane transporti publik dhe aktiviteti i perditshem njerzore.(a15). Speciet e HDM arrijne maturimin brenda 3-4 javeve pas maturimi jetojne 6-8 jave dhe femra leshon 60-80 veze, me kete ritem produktiviteti mund te pushtojne brenda 1 viti nje shtepi (a4). Burimi kryesor i ushqimit te tyre eshte keratina, celuloza dhe kitina etj. Alergenet e derivuar nga HDM jane kryesisht enzima digjестive(a4). Lageshtira relative me pak se 50% redukton ne menyre kritike prevalence e HDM. Alergjia nga HDM mendohet te jete ne 2 rruge, nepermjet CD4+Th2 qe indukton pergjigjen alergjenike IgE, dhe nepermjet sistemit imunitare te lindur. Ky kombinim i efekteve te imunitetit te fituar dhe te lindur e ben alergjine ndaj HDM kaq te rendeishme.

Pjesezat me madhesi 1.1-4.7 nm mund te inhalohen me shpejt se pjesezat > 4.7 nm dhe penetrojne me thelle ne pulmone. Molekulat e medha mundet te induktojne me fuqishem pergjigje te fazes se pare se sa molekulat e vogla duke provokuar simptoma edhe ne sasi te vogel(a17). Grupi i pare i molekulave mund te aktivizojne sistemin imunitare te lindur duke demtuar direkt epitelin respiratore, aktivizimin e mastociteve te pavarur nga IgE(a8). Efektet e kombinuara te ketyre proceseve mund te shpjegojne pse elemetet terapeutik te targetimit imun nuk kane qene perkthyer ne efikasitet klinik. Shfaqja klinike e ketyre efekteve proteolitike eshte akoma e panjohur dhe mund te luaj rol te rendesishem ne sensibilizimit nga HDM. Alergenet me te njohur te HDM me rendesi klinike jane Der p 1 dhe Der p 2. Alergeni dominant shkaktare ne nje popullate mundet te ndryshoje ne menyre regjionale(a59) dhe bile edhe midis pacienteve. Der p 1 dhe Der p 2 jane komercialisht te disponueshem per testimin e alergjise por edhe alergene te riye jane zbuluar si Der p 23 i cili ragon me receptoret e IgE ne 74% te pacienteve me alergji nga HDM. (18) krahasoi femijet atopike dhe jo atopike me wheeze dhe demtim te Fx pulmonare(3) ato me sensibilizim me alergenit vjetore ne 3 vitet epara te jetes kishin FxP te ulur, vecanerisht kur kombinoheshim me ekspozim te larte te alergenit te sensibilizuar. Keto femije kishin PEF dhe FVC 87,4% krahasuar me 92,7% ne femijet e pa-sensibilizuar, ideja e dritares kritike eshte mbeshtetur nga disa studime kohorte pediatrike, e cila sugjeron qe sensibilizimi nga HDM ne femijet me pak se 5 vjeç eshte faktor risku i rendesishem per vendosjen e astmes me vone gjate feminise(a19). Sensibilizimi para moshes 5 vjeç rrit riskun per semundje respiratore ne 87% ne moshen 8 vjeç e studjuar nga nje studim kohort origjinal ne Boston (a20). Faza e vonuar e reaksionit alergjik ishte me e shpeshte te sensibilizimi nga HDM se sa nga alergenit etjere si macja dhe graset(a21).

7.6-EKSPOZIMI NE KAFSHET SHTEPIAKE (MACJA QENI). (KSH)

Sensibilizimi nga macja dhe qeni është faktorë rrisht për astmën (k1), alergjenet e tyre janë të njohur si shpërthyes të astmës dhe ndikues në severitetin e sëmundjes në individët e sensibilizuar. Roli i tyre në zhvillimin e alergjive është pak i paqartë dhe i debatueshëm, sidomos kohët e fundit ku studimet sugjerojnë që ekspozimi në femine të hershme mund të ketë me shumë efekte përfituese dhe parandaluese në zhvillimin e crregullimeve atopike se sa indikuese (k3). Vendosja e sensibilizimit dhe crregullimit alergjik është në funksion të intensitetit, të zgjatjes dhe kohës së ekspozimit. Vlersimi objektiv i ekspozimit është kryesor në rolin protektiv se sa të kontribuojmë në efektet observuese. Kërkime të shumta të fokusuar në predispozicionin gjenetik dhe nderveprimin midis faktorëve gjenetik dhe mjedisor janë të rëndësishme për shkak të mekanizmave potencial nderveprues që modifikojnë rrishtin e sëmundjeve atopike. Femijet e ekspozuar gjatë vitit të parë të jetës kishin (k4) frekuencë të ulur të astmës dhe rinitit, në moshën 7-9, dhe 12-13 vjeç. Ekspozimi në vitin e parë të jetës u shoqërua me prevalencë të ulur të astmës në femijet e moshës shkollë.

Ekspozimi nga alergjeni i macës indukon përgjigje të immune me IgG dhe IgG4 pa sensibilizim, rezultate të cilat shpjegojnë pse mbajtja e (ksh) redukton rrishtin e astmës (k 5,6). (k7) Ekspozimi i hershëm në 448 femijet me histori parentale për astmë, me një prind alergjik që u ndoqën deri në moshën 5 vjeç, ekspozimi në 8 mikrogg/g allergen të Fel d 1 në moshën 2-3 m, ishte i shoqëruar me reduktim të wheeze në 1 dhe 5 vjeç krahasuar me femijet pa histori parentale 21.1%. (k8) Ekspozimi i hershëm në jetë ka treguar reduktim të alergjisë në moshën më të madhe. Studimi në 800 femijet në Zvicër gjeti lidhje inverse të diagnozës së astmës dhe ekspozimit me qentë, reduktim të wheeze dhe rinitit alergjik nga polenet me ekspozimin nga macja. (k9) Studim tjetër në 8000 femijet të moshës 5 dhe 7 vjeç përcaktoi që ato që ishin vazhdimisht të ekspozuar me

ndaj maces ne moshen 1 vj, kishin 67% me pak mundesi per zhvillimin e astmes, se sa femijet e tjere.

Ne disa vende ku shoqerimi me macen ishte i larte studimet epidemiologjike kane trguar prevalence te ulur te alergjise(k10). Globalisht rezultatet treguan qe, ekspozimi nga macja kishte efekte mbrojtese ndaj zhvillimit te astmes duke hypotezuar qe ekspozimi ne nivele te larta te alergenit te maces indukton toleancen, (k 11) dhe frekuenca e ulet e e shtreses alergjenike con ne mungese te kesaj tolerance. Keto rezultate duhen interpretuar me kujdes per shkak te numrit te vogel te studimeve te mbajtura ne vendet me prevalence te ulur te pronareve te kafsheve shtepiake. Diferencat midis ekspozimit te ksh mundet te kene disa shpjegime. Ka mundesi qe sensibilizimi ndaj alergenit te qenit te kerkoje doza te vogla dhe kohe te shkurter ekspozimi, sesa sensibilizimi nga macja (k12,).

Alergenet mund te gjenden edhe ne mjedise ku macet mungojne (k13), alergenit madhor te maces dhe te qenit kane karakteriatika te ndryshme biokimike dhe patogenike, Fel d 1 eshte secretoglobuline, dhe Can f 1 lipokalins. Disa kafshe prodhojne allergen dhe endotoksine apo ekspozim bakterial (k14,), ndersa te tjera jo.

7.F-DERMATITI ATOPIC (DA). Dermatoza me e shpeshte ne femije. Prevalenca varion nga 10-20% ne varesi te studimeve dhe vendeve te ndryshme (d1,2), ne Uk ne Birmingham ne 1077 femije me origjine te ndryshme etnike dhe sociale, 20% ne djemt dhe 19% te vajza ne moshen 11 vjeç (d1). Ne Danimärke, Suedi, Gjermani 16% ne moshen 7 vj (d2). Incidenca e da. sikurse e astmes dhe rinitit eshte ne rritje nga 2 ne 3x ne keto 30 vite, me progresion nga 5,1% ne 1946 ne 7,3% ne 1958, ne 12% ne 1970 (d3) dhe 15 % ne femijet e moshea 6-7 dhe 13-14 vj, nga studimi ISAAC ne 56 qendra eropiane (4d,d5,) ne 11.2 % -19,7% ne Finlande dhe Suedi dhe me ulur ne Polon,i Estoni dhe Lituani (7.6-8.5%)

dhe me pak ne Shqipëri, Rusi, Gjeorgji dhe Lituani (2.6-5.9). Dermatiti atopik është manifestimi i parë i marshit alergjik, dhe është identifikuar gjithashtu si faktor rrisht për astmën (d6,7,8,). Evidencat sugjerojnë që sensibilizimi kutan, fuqizohet nga ferkimi dhe gërvishja e lekures atopike të imflamuar e cila çon në përgjigje alergjike sistematike dhe respiratore. Studimet prospektive kanë identifikuar faktorët prediktive për astmën (asthma predictive index), API (d9). API pozitiv - më shumë se 3 episode të wheeze brenda vitit gjatë 3 viteve të para të jetës, me një kriter më të lartë, dermatit atopik, ose astmë parentale të diagnostikuara nga mjeku, ose 2 kritere më të ulëta, eosinofili periferike >4%, wheeze e vecuar nga të ftohurat, ose rhinit alergjik i diagnostikuar nga mjeku.

7.G-PARACETAMOLI. Paracetamoli (Pr) është nderkobetarisht i tregtuar në 1950 me rritje progresive në shitje, vecanerisht në femije, dhe në US në vitet 80 zëvendësoi plotësisht aspirinën si analgjezik dhe antipiretik sidomos në femije, në vitet 1990 (pr1,2).

Evidencat tregojnë për rolin e tij në patogenezën e astmës. Kjo hipotezë u propozua para 15 vitesh, pas zëvendësimit të aspirinës së US në vitet 80, ku koëcidon dhe me rritjen e prevalencës së astmës në këtë periudhë në US (pr1.) Ndikimi është studjuar edhe në përdorimin e Pr, gjatë shtatzanisë në 6 studime. Studimi longitudinal (ALSPAC), raportoi frekuencën e përdorimit të Pr në tremujorin e 3-të të gravidancës i shoqëruar me 2 fish rritje të wheeze në femijet deri në 3 vjeç (pr2,), edhe kur femijet ishin 8 vjeç përdorimi i Pr u gjet i shoqëruar me astmë dhe IgE, autorët konkluduan që Pr nuk duhet të përdoret pas moshës 20 javësh të barës. Përdorimi i Pr më shumë se një herë në 6 muajt e parë të infantit, ishte i shoqëruar me rritjen e riskut të wheeze në 3 vjeç, risku ishte më i dukshëm në wheeze të persistente sesa në ato tranzitor.

Përdorimi gjatë gravidancës (në tre semetrat) me frekuencë 51% (pr3,) gjeti një rritje të vogël por statistikisht të rëndësishme në moshën 18 muajsh dhe

ne feminine e vonshme ne 7 vjeç, me astmen e diagnostikuar nga mjeku. U raportua shoqerim me wheeze ne femijet e moshes parashkollore (OR 1.74), perdorimi ne gravidance te nenat e komunitetit minoritare u shoqerua me wheeze ne moshen 5vjeç, (**pr4**). Nuk u gjet shoqerim i perdorimit te Pr ne periudhen posnatale ne 1,2, 3 vjeç, dhe astmes ne moshen 5 vj.(**pr5**). ISAAC faza 3 me te dhena ne mbi 200.000 femije ne 73 qendra te 31 vendeve perdorimi ne vitin e pare te jetes (per uljen e temperatures) u kostatua me rritje te riskut te simptomave te astmes (wheeze ne 12 muajt e fundit) ne moshen 6-7 vj(**pr6**). Nje konsiderate me rendesi ishte indikacioni i perdorimit te Pr, sidomos ne rastet e infeksioneve te rrugeve te poshtme respiratore per shkak te virusit respiratore sincicial (RSV) dhe, rinovirusit te cite jane te shoqeruar me rritje te riskut te astmes me vone ne femini (**pr 7,8**).

Episodet febrile ne feminine e hershme jane te shoqeruara me reduktim te riskut te astmes dhe sensibilizimit alergjik ne moshe 6-7 vj(**pr 9.10**). Ky shoqerim eshte ne varesi te intensitetit dhe frekuences, me reduktim progresiv te riskut me temperaturat mbi 38 C dhe me numrin e episodeve febrile, gjithashtu veprimi antipiretik i Pr mundet fuqimisht te kontriboje ne riskun per astmen, nga reduktimi i efektit protektiv te temperatures. Prezenca e konfuzionit ne studimin ISAAC ne lidhje me indikacionet e perdorimit te Pr nuk perjashton mundesine e lidhjes se Pr si shkak ne kete bashkeveprim (**pr10**). Ne analzen e ISSAC, nje rritje e riskut te rinokonjuktivitit dhe ekzemes ishte gjithashtu e lidhur me perdorimin e Pr ne feminine e hershme, duke sugjeruan qe efektet e Pr nuk jane te kufizuara vetem ne rruget respiratore.

Femijet astmatike (**pr 11**) me episode febrile ne menyre te randomizuar u perzgjodhen te merrnin ibuprofen ose paracetamol per kontrollin e temperatures, femijet e grupit te ibuprofenit kishin reduktim te riskut per vizitat ambulatorore per astmen (OR 0.56) dhe shtrimeve ne spital. U kostatua efekt ne varesi nga doza e perdorimin, incidenca me elarte ne dozen >11mg /kg se sa ne dozat me te ulura (6.3% vs 4.4%). Nga gjetjet e ketij studimi Pr mund te kete rol ne rritjen

e severitetit të EXB në astmën egzistuese. Evidenca epidemiologjike kryesore e shoqërimin të Pr me simptomat e astmës nga faza e 3-të e studimit ISAAC (pr 6,) në vecanti përdorimi i Pr në femininë e hershme dhe në fëmijet 6-7 vjeç u kostatua e shoqëruar në varesi të dozës së përdorur me simptomat e asmes egzistuese. Krahasimi me dosen e lartë dhe mesatare dhe mos përdorimin e Pr kishte gjithashtu në varesi të dozës së Pr me riskun e severitetit të astmës, në fëmijet e moshës 6-7 vjeç.

Mekanizmat e paracetomaolit. Mekanizmi kryesor është që Pr mund të demtojë mbrojtjen antioksidante respiratore nga renia e sasise glutadionit (pr 12,13). Radikalet e lira të prodhuara nga indet e demtuara mund të kontraktojnë musklat e lemuar (pr14,) dhe hiperaktivitetin bronkial (pr15), rritje të permeabilitetit vaskularë, leshimin e mediatorëve proinflamatorë dhe demtimin e funksionit të receptorëve B (pr16,) të gjitha këto efekte janë të lidhura me patogenezën e astmës. Boshatisja e antioksidantëve si glutadioni që ka potencialin të mbrojë ndaj efektit demtues të radikaleve të oksigjenit, duke çuar në inflamacion të rrugëve ajrore. Glutadioni është present në fluidin alveolar në përqendrime të larta në pacientët astmatikë dhe egziston një lidhje midis nivelit të glutadionit dhe shkallës së HRB, këto të dhëna sugjerojnë që pacientët me astmë kanë rritje të protektorëve antioksidativë, e cila duhet të balancojë gjenerimin e radikaleve të oksigjenit, e observuar në këto paciente. Gjate EZB në astmë, nivelet e glutadionit janë të ulura, dhe fillojnë të rriten gjate përmirësimit (pr17). Një tjetër mekanizëm i lidhur me efektet moduluese të nivelit të glutathionit është në nivelin e citokinave Th1-Th2 (pr18). Zbrazja e glutadionit në qelizat antigen paraqitëse (QAP) in vivo dhe in vitro në modelet murine shkakton një shift të prodhimit të citokinave nga Th1 në Th2 që predipozon për sëmundje atopike të tilla si astma. Një tjetër mekanizëm i mundshëm është reduktimi i temperaturës, Pr mund të reduktojë rrymën e citokinave që vijnë nga ana e përgjigjes febrile. Citokinat e çliuara gjate temperaturës, IFN γ dhe IL2 janë predominuese të profilit Th1,

mqs Pr redukton temperaturen ka evidenca konfliktuale qe mund te ndikoje ne modelimin e prodhimit te citokinave, dhe efekti i tij mbi citokinat mundet te kushtezohet dhe nga shkaku i temperatures (**pr19**). Nje mekanizem potencial i metejshem qe mundet te influençoje ne aktivitetin e COX-2 dhe ne prodhimin e prostangladinave E2 (**pr 1,2**).

Objektivat e pergjithshme: Evidentimi dhe percaktimi i vecorive epidemiologjike dhe klinike te pacienteve me alergji respiratore (astem bronkiale, rinit alergjik dhe rino-astem) te ndjekur nga sherbimi i alergologjise ne polikliniken e specialiteteve n.3 Tirane.

1. Prevalenca sipas faktoreve demografike gjini, moshe, vendbanim, atopise.
2. Prevalence sipas sensibilizimit (akariene, polene, spore, epitele)
3. Prevalenca e ekspozimit ndaj faktoreve riskante mjedisore ne vitin e pare te jetes, ne grupmoshen nen 25 vjeç.
4. Shperndarja e diagnozave respiratore mbi 25 vjeç dhe faktoret e ekspozimit, sensibilizimit mbi moshen 50 vjeç.

OBJEKTIVAT SPECIFIKE:

- 1- Shperndarje e subjekteve te marra ne studim sipas grup moshave te caktuara.
- 2- Shperndarja gjinore ne subjekte te gruposhave specifike te percaktuara
- 3- Shperndarja sipas vendbanimit (zona urbane dhe rurale).
- 4- Frekuenca e te dhenave epidemiologjike per atopine familjare sipas gjinise dhe grupmoshave.
- 5- Frekuenca e sensibilizimit alergjik (akariene, polene, animale dhe spore) dhe shperndarja ne diagnozat perkatese.

- 6- Prevalenca e diagnozave te alergjise respiratore sipas grupmoshave (ne 2 gjenerata), gjinise dhe evidenca e sensibilizimit perkates.
- 7- Prevalenca e simptomave klinike te astmes dhe rinitit ne te gjithe grupin e pacienteve.
- 8- Prevalenca e ekspozimit ndaj faktoreve riskante mjedisore ne vitin e pare te jetes, ne grupmoshen nen 25 vjeç, (metoda e lindjes, ushqyerja me gji mbi 4 muaj, ekspozimi nga duhani, lageshtira e brendeshme, kafshet shtepiake, perdorimi i paracetamolit dhe prania e dermatitit atopik).
- 9- Shperndarja e diagnozave respiratore, sensibilizimt mbi moshen 50 vjeç, dhe frekuenca e BMI, refluksit gastro-ezofageal, aspirines dhe ekspozimit nga duhani.

Studim raste seri i tipit prospektiv ne 439 paciente te diagnostikuar me astem dhe rinit apo rino-astem, dhe te ndjekur ne vashdimesi nga janari 2011 deri ne qershor 2015, nga sherbimi i alergologjise ne polikliniken e specialitetve Nr.3 Tirane.

Pacientet u perfshine ne studim ne menyre te randomizuar 1 ne 2 femije dhe 1 ne 3 adulte te diagnostikuar me astem, rinit apo te dyja bashke (diagnoza e astmes ishte e konfirmuar ose e perjashtuar me egzaminim klinik, pyetsorin ISAAC, prezencen ose mungesen e obstrukcionit gjate spirometrise, perfshire dhe testin e reversibilitetit me salbutamol), me evidence te sensibilizimit nga SPT me baterine standarte prej 23 pneumoalergeneve mesdhetare (provat alergjike kutane, positive, papul mbi 3 mm, dhe/ose IgE specifike serike pozitive mbi 3.5. Pacientet e diagnostikuar dhe te ndjekur u pergjijgen nje pyetsori te hartuar sipas grupmoshave pjesemarrrese ne studim.

Pyetsori per gruposhen nen 25 vjec i plotesuar nga prindi, apo vete por ne prani te prinderit (nenes) ne lidhje me faktoret riskante te ekspozuar ne vitin e pare te jetes (metoda e lindjes, ushqyerja me gji mbi 4 muaj, ekspozimi nga duhani, lageshtira, kafshet shtepiake, prania e dermatitit atopik, perdorimi i paracetamolit) me pergjigjet po ose jo per gjithe faktoret e listuar te marre ne analize.

Pyetsori u fokusua edhe ne atopine familjare ne te gjithe grupmoshat pjesemarrrese. Matja e BMI, prania e refluksit gastro-ezofageal, ekspozimit nga duhani dhe intolerances nga aspirina kryesisht mbi moshen 25 vjec ne pacientet e diagnostikuar dhe te ndjekur nga poliklinika e specialitetve Nr.3.

Te dhenat e marra ne studim:

1. Moshë e shprehur në vite, variabël e vazhdueshme,
2. Gjinia M/F variabël dikotomik,
3. Venbanimi rural/urban dikotomik,
4. Diagnoza asthma, rinit, rino-astma variabël kategorik
5. Sensibilizimi nga pneumoalergenet variabël kategorik
6. Simptomat klinike – variabël kategorik
7. Faktoret ekspozimit po/jo dikotomik
8. BMI variabël e vazhdueshme
9. Ekspozimi nga duhani dhe simptomave GERT, intolerancë nga aspirina Po/Jo dikotomik

1 -SHPERNDARJA E DIAGNOZAVE SIPAS GRUP MOSHAVE

Ne pacientet e studimit ne grupin prej 439 paciente 219 (49.9%) femra dhe 220 (50.1%) (tab 1.1) meshkuj, grupmosha nen dhe mbi 25 vjeç ishin pothuajse ne numer te barabarte pacientesh. Grupmosha 0-5 vjeç rezultoi ne 28 paciente 6.4% ; ne 6-14 vjeç ishte vendosja me e larte e semundeshmerise me 134 paciente 34.5% ; me pas gruposha 15-24 vjeç me 64, 14,6% dhe 25-24 vjeç me 73 paciente 16.6%; dhe ne tre grup-moshat ne vijim 41, 36, 33, 30 paciente pothuaj me shperndarje me uniforme krahasuar ne gruposhan nen 34 vjeç.(tab2 +grafiku).

Tabela 1.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise

Gjinia	Nr	%
Femer	219	49.9
Mashkull	220	50.1
Total	449	100.0

Grafiku 1.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise

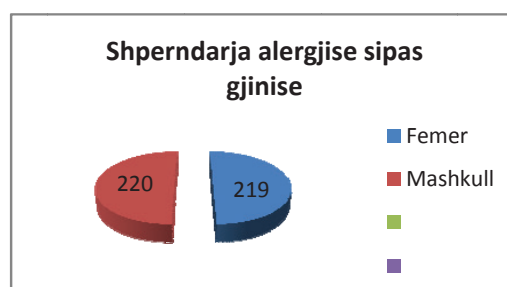
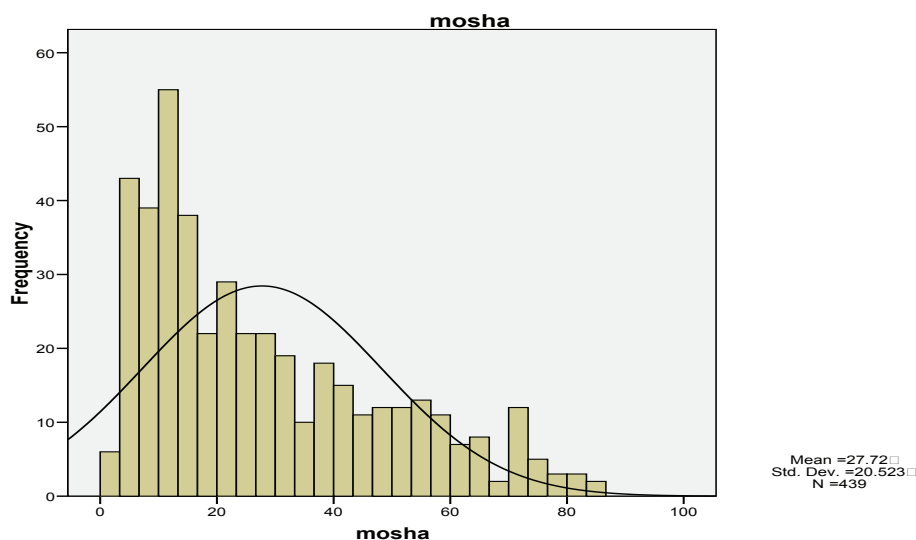


Tabela 1.2- Shperndarja e diagnozave sipas grup moshave

Grup moshë	Frekuenca	Përqindja
0-5 vjeç	28	6.4
6-14 vjeç	134	30.5
15-24 vjeç	64	14.6
25-34 vjeç	73	16.6
35-44 vjeç	41	9.3
45-54 vjeç	36	8.2
55-64 vjeç	33	7.5
65 vjeç e lart	30	6.8
Total	439	100.0

Grafiku 1.2- Shperndarja e diagnozave sipas grup moshave



Duket qarte qe semundeshmeria eshte me prevalente ne gruposhen e re, femije adoleshente dhe adulte te rinj deri 34 vjeç. Rezultat i cili konfirmon prevalencen e alergjise respiratore me te shprehur ne grupmoshat e reja e cila eshte karakteristike per alergjite si ne vendet afluente, dhe kohet e fundit e gjetur e shume si karakteristike ne vendet ne zhvillim sic eshte vendi yne. ne studimin ISAAC(ep 15) u konstatua variacione te prevalences se astmes ne moshë 6-7 dhe 13-14 vjeç ne vende te ndryshme europiane dhe rritje e saj me

e theksuar ne vendet ne zhvillim. Ne nje shumice studimesh eshte konstatuar prevalence me e larte e alergjive ne grupmoshat e reja dhe aktive, e shpjeguar nga ndikimi i shume faktoreve. Analizimi i metejshe me ne grupin ne 0-14 vjeç, 15-54 vjeç dhe mbi 55 vjeç na rezultoi i njehti ndryshim persa i perket moshes se re dhe aktive me prevalence me te larte me 24,7% dhe 53.9% ne moshen e re dhe aktive deri 54 vjeç dhe vetem 21,5% ne moshen mbi 55 vjeç, e cila konfirmon per dallueshmerine midis moshave te reja dhe aktive ne lidhje me semundeshmerine nga alergjia respiratore ku ne 40 vitet e fundit ngarkesen e prevalences e mbartin moshat e reja dhe adultet aktive.

2-SHPERNDARJA E ALERGJISE SIPAS GJINISE NE PACIENTET TANE.

Ne total kemi numer pothuaj te barabarte te pacienteve femra dhe meshkuj te perfshire ne studim, sipas tab 1. 219 femra dhe 220 meshkuj, dhe shperndarja sipas gjinise ne grupmoshen nen 14 vjeç ishte me sinjifikance per meshkujt me 49% te semundshmerise kundrejt 24,7% te femravee ne kete moshe. Ne grupmoshen 15-54 vjeç kemi femra 118 (53,9%) dhe 96 meshkuj (43,6%) dhe ne grupmoshen mbi 55 vjeç 21,5% me 7,3 %, pra shifet qarte kembimi semundeshmerise ne drejtim te seksit femer duke filluar qe pas moshes 14 vjeç. (tab2..+grafiket perkates)

Tabela 2.1- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise ne 3 grupmosha

Grup mosha	gjinia		Total(%)
	Femer(%)	Mashkull(%)	
0-14 vjeç	54 (24.7)	108(49.1)	162(36.9)
15-54 vjeç	118(53.9)	96(43.6)	214(48.7)
55 vjeç e lart	47(21.5)	16(7.3)	63(14.4)
Total	219(100.0)	220(100.0)	439(100.0)

Tabela 2.2- Shperndarja e diagnozave sipas gjinise ne 2 grupmosha

Grup mosha	Gjinia		Total(%)
	Femer(%)	Mashkull(%)	
0-14 vjeç	54(24.7)	108(49.1)	162(36.9)
15 vjeç e lart	165(75.3)	112(50.9)	277(63.1)
Total	219(100.0)	220(100.0)	439(100.0)

Ne moshen para adoleshences alergjia respiratore eshte e dukshme ne seksin mashkull me predominin gati 2 deri 3 here ne kete moshe, e treguar nga shume studime. Kostatimet ne lidhje me kete diference jane te hershme (Wormald 1.1977) ku raportoi qe incidence e astmes me pozitivitet nga HDM ishte 3 here me e larte ne meshkujt para adoleshences para moshes 10 vjeç dhe fillonte te ndryshonte ne fillim te moshes 13-14 vjeç duke filluar spostimin tek femrat dhe vazhdonte ne rritje deri ne moshen 50 vjeç. Ky ndrim pas pubertetit nuk eshte vetem per shkak te reduktimit e astmes te djemte por me shume ka gjasa te jete nga incidenca e vonshme e astmes te femrat. Ne te vertete diferencat fillojne qe ne jeten prenatale, ku maturimi i pulmoneve dhe prodhimi i surfaktantit eshte me i ngadalshem te fetuset meshkuj se sa ato femra(h4), per pasoje ne neonatet meshkuj kalibri dhe pershkushmeria e rrrugeve ajrore eshte me e vogel se femrat.

Pas adoleshences ne moshen e adultit rritja e kalibrit dhe e funksionit pulmonare te meshkujt eshte kontribues ne kembimin e kesaj diference, pervec diferencave anatomike jane studjuar eshe ato gjenetike, imunologjike dhe endokrine qe egzistojne ne gjinite jo vetem ne astem po ne gjithë alergjite, hormone femerore agravojne astmen dhe mekanizmat e alergjise(h8). Femrat duken te kene lindur me Th2 sikurse speciet humane tentojne te zhvendosjen ne Th2 per te parandaluar refuzimin e fetusit gjate gravidances.

Hormonet femerore kane efekte adverse ne pacientet femra. Progesteroni dhe estrogeni rrisin sekretimin e IL4 dhe nivelin e IgE totae (h9), progesteroni inhibon leshimin e histamines nga mastocitet dhe estrogeni indukton LTreg

(h11). Eshte konstatuar gjithashtu dhe renia e riskut ne 7% te astmes per vit nga perdorimi i kontraceptiveve orale, dhe rritje 2,29 here me terapine zevendesuese hormonale ne stadin e pas menopauses.(h7) Asthma perimenstruale eshte pershkruar per here te pare ne vitin 1931 (h12)po ashtu dhe ndikimi i gravidances. Ne kohet e somte ka shume pak ndergjegjie publike per evidentimin e ketij subjekti dhe fatkeqsisht simptomat objektive i jane atribuar imbalances psiqike ne pacientet e investiguara femra.

3-ATOPIA FAMILJARE REZULTATET ME TABELA. (TABELAT 3+GRAF.)

Ne pacientet e studiuar raportimi i atopise familjare u kerkua per prinderit (nene,baba) per vellezer dhe motra, gjysherit perkates dhe vellezer e motra te prinderve gjithashtu dhe kushurinjte e pare. Rezultatet per nenen ishin ne 61 raste me 13,9% dhe 29 raste per babain me 6,6 %. per vellezer dhe motra 2.3 dhe 5.7 % me pas gjysherit me 2.3 dhe 4,3 % dhe ne vijim halle teze 3,6% dhe 1.1% kushurinje te pare me perqindje shume te vogel. Ne analizmin e metejshem ne lidhje me rendesine e atopise familjare ne grupmoshat e percaktuara nuk u pa difference e rendesisshme midis tyre. Grupmosha 0-14 vjeç me 1,3% per nenen dhe 9.3% per babain; ne 15-54 vjeç me 20.6% me 8.9% dhe mbi 55 vjeç 28.6 % me 7,9% perkatesisht.(shihet rritje e frekuences nga ana e nenes pas moshes 15 vjeç) **Atopia totale familjare e shperndare te pasardhest sipas gjinise nuk pati diferenca te dukshme, por nje perqindje gati e barabarte kjo e pare si nga nena ashtu dhe nga ana e babait apo gjysherve.** (vendosja e tabelave perkatese te atopise)

Tabela 3.1- Atopia familjare nene-baba

Atopia Familjare	Frekuenca	Përqindja
Nuk ka	344	78.4
BABA	30	6.8
NENA	65	14.8
Total	439	100.0

Tabela 3.2 -Atopia familjare moter-vella

Atopia Familjare	Frekuenca	Përqindja
Nuk Ka	400	91.1
MOTER	27	6.1
VELLA	12	2.7
Total	439	100.0

Tabela 3.3-Atopia familjare daje-halle

Atopia Familjare	Frekuenca	Përqindja
Nuk Ka	411	93.6
DAJA	11	2.5
HALLA	18	4.0
Total	439	100.0

Tabela 3.4- Atopia familjare kusheri

Atopia Familjare	Frekuenca	Përqindja
Nuk Ka	428	97.5
KUSHERI	8	1.8
MBESA	3	0.7
Total	439	100.0

Tabela 3.5- Atopia familjare gjysherit

Atopia Familjare	Frekuenca	Përqindja
Nuk Ka	407	93.0
Gjyshi	12	2.5
Gjyshja	20	4.5
Total	439	100.0

Tabela 3.6- Atopia familjare nene-baba-etj sipas grupmoshave

Atopia familjare	Grup mosha			Total
	0-14 vjeç	15-54 vjeç	55 vjeç e lart	
Nuk ka	94	129	32	255
	58.0%	60.3%	50.8%	58.1%
Nene	28	44	18	90
	17.3%	20.6%	28.6%	20.5%
Babai	16	19	5	40
	9.9%	8.9%	7.9%	9.1%
Gjyshrit (EDHE THXHDKP)	24	22	8	54
	14.8%	10.3%	12.7%	12.3%
Total	162	214	63	439
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 3.7- Atopia familjare nene-baba-etj sipas gjinise

Atopia familjare	gjinia		Total
	Femer	Mashkull	
Nuk ka	126	129	255
57.5%	58.6%	58.1%	
Nene	51	39	90
23.3%	17.7%	20.5%	
Babai	19	21	40
8.7%	9.5%	9.1%	
Gjyshrit (EDHE THXHDKP)	23	31	54
10.5%	14.1%	12.3%	
Total	219	220	439
	100.0%	100.0%	100.0%

Ne lidhje me atopine familjare ne konstatuan qe ne grupin e te semureve tane atopia nuk u gjet me vend te rendesishem ne diagnozat respiratore, pra frekuenca me e madhe e semundeshmerise eshte te individet pa atopi familjare se sa ne ato me atopi falijare positive. Shume studime te kryera ne bote qe ne

vitet 1960 dhe 1970 konstatuan qe zhvillimi i semundjeve alergjike ishte me i theksuar ne femijet te cilet nuk kishin atopi familjare, studimet e shumta te diteve te sotme mbeshtesin me shume kete tregues.

Studimi i kryer ne ne 693 paciente te ndjekur me alergji respiratore nga poliklinika e specialitetve n.3 Tirane, per vlersimin e atopise familjare midis 3 gjeneratave te lindur ne 1959, 1969 dhe pas 1979 gjeti atopine familjare ne 42,7% ne gjeneraten e pare 25,3% dhe 23,1% ne gjeneraten pas vitit 1980.(ref. st.3gjenaratat atopike) U konkludua qe gjeneratat e reja me alergji respiratore raportojne atopi familjare $\frac{1}{2}$ ne krahasim me gjeneratat me te hershme, per tu lene vend faktoreve te tjere me impakt ne zhvillimin e alergjive, per kushtet tona u supozua perdorimi ne prevalence te larte te antibiotikeve si penicilina, strepomicina ne vitet 1970-1980 per infeksionet respiratore dhe gastro-intestinale sidomos ne ate kohe ne moshen 0-1 vjeç per qellim te reduktimit te mortalitetit infantil.

Ne studimin tone u munduam per te pare nese ka difference midis atopise maternale nga ajo paternale, pasi ne disa studime (at.3) u konstatua qe atopia maternal ishte me e rendesishme ne stadin e feminise se hershme dhe impakti i atopise paternale nuk ishte i dukshem ne keto faze. (ne 33 studime te vitit 1966-2009).Ne studime te tjera u pa rendesia e te 2 prinderve por qe efekti ishte ne faza te ndryshme te jetes, nga nena ne vitet e para te jetes dhe ndikimi i babait behej me i dukshem me rritjen e moshes. Astma eshte semundje komplekse perfshire komponentin gjenetik dhe influence te shumta mjedisore.

4 - Vendlindja dhe vendbanimi. Pacientet u moren ne pyetje ne lidhje me vendbanimin dhe vendlindjen dhe u konsideruan te lindur ne qytet dhe periferi dhe te lindur ne fshat, pacientet te cilet kishin lindur dhe jetuar ne fshat apo dhe ato qe kishin jetuar 3 vitet e parat te jetes ne fshat u quajten nga fshati. Me shume rendesi per prejardhjen nga fshati ishte fakti i te pasurit kafshe te oborit si bageti. Vetem ato qe ne shtepite e tyre kishin

bageti te trashe apo te imet u cilesuan se ishin nga fshati, kurse banoret e tjere qe vinin nga zona informale qe nuk kishin fare bagti u cilesuan si banore te periferise. Rezultati i perfituar ishte me diference te theksuar, midis zonave 55 banore nga fshati (ferma) 11.6% dhe pjesa tjere 388, 88.4% nga qyteti dhe periferia te mare se bashku. (2 Tabelat Fshat dhe qytet,+grafiku perkates)

Tabela 4.1- vendlindja dhe (vendbanimi) ne ferme

Venbanimi	Frekuenca	Përqindja
Qytet	388	88.4
Fshat	51	11.6
Total	439	100.0

Tabela 4.2 Vendlindja dhe (vendbanimi) ne qytet (qender, periferi)

Venbanimi qytet	Frekuenca	Përqindja
Qender	241	62.0
Periferi	147	38.0
Total	388	100.0

Kjo eshte nje diference mjaft domethenese ne mbeshtetje te rolit ndikues te fuqishem te faktorit mjedisor, ne zhvillimin e astmes dhe alergjive, dhe faktori i pare me shume rendesi i konstatuar, eshte higjena dhe ngarkesa mikrobiale pas lindjes dhe vitin e pare deri ne vitin e 3 -te te jetes. Hipoteza e higjenes (nga Strachan,1989 (1+2+), qe nga koha e formulimit te saje dhe deri ne kohet aktuale eshte investiguar pa reshtur ne drejtim te impaktit te saje ne alterimin e pergjigjes immune ne drejtim te profilit te Th2 i cili eshte protagonist i zhvillimit e crregullimeve atopike. Rezultati i studimit tone i shtohet morise se studimeve te kryera ne vende te ndryshme ne kete ndikim, (9+) eshte konstatuar qe femijet e prindereve fermere qe jetonin ne fshat ishin me pak te rrezikuar nga

alergjia se sa ata qe jetonin ne te njejtin regjion rural por jo ne ferme. Ne studime te tjera europiane qe investiguan te njejten gje u sugjerua roli i endotoksines si faktore parandalues e cila ne varesi te nivelit te saje ne ambjent ka rol te dyfishte (11+). Rritja ne ferma shoqerohet me ekspozim ndaj endotoksines, helminteve, laktobacileve, mykobaktereve saprofite dhe produkteve te tyre ne niveleve te larta apo dhe komponenteve mykotike te cilat mbrojne nga crregullimet atopike. Edhe ne studimin tone konfirmohet qarte roli mbrojtes i mjedisit ne familjet qe mbajne kafshe blektorale per mbijetesen e tyre, si shkak i ekspozimit ndaj baktereve patogjene dhe jo patogjene dhe produkteve te tyre sidomos endotoksines bakteriale apo dhe koponente te tjere fungale si B glukani apo acide yndyrore qe posedojne efekte protective anti –inflamatore.

5- DIAGNOZAT RESPIRATORE (ASTMA, RINITI DHE RINO-ASTMA).

Ne grupin e studimit tone, paciente te diagnostikuar per Rino-Astem ishin 62.6% dhe 62.7% e analizuar sipas 2 gruposhave nen dhe mbi 25 vjeç. Per Astmen vetem 26.8% dhe 16.7% dhe per rinitin 16.6 % dhe 20.8%.(tabela 5.1) keto diagnoza te analizuara sipas evedencave te sensibilizimit rezultatet ne Rino-Astem ishin 69.6% me IgE positive dhe 38.1% pa IgE ne 275 paciente astmatike 238 kishin IgE positive; per Rinitin 17.35 me 8.2% dhe per astmen 13.2% me 53.6% (tab 5.2).

Ne tab 5.3 tregohet frekuenca e diagnozave te astmes, rinitit dhe rino-astmes me sensibilizim ne 2 grupmoshave nen dhe mbi 25 vjeç. Astma ndodhet ne grupmoshen nen 25 vjeç ne 87,7% dhe 78.9 % ne grupin mbi 25 vjeç, dhe Rino-astma gjendet ne 70.6% dhe 53.4% perkatesisht.

Kombinimi Diag Rhinit dhe RA * MOSHA 0-2425 Crosstabulation

Tabela 5.1 Kombinimi diagnozave respiratore sipas grupmoshave

Kombinimi Diag Rhinit dhe RA	Grup mosha		Total
	0-24 Vjeç	25 Vjeç E LART	
Rhino-Astma	147	128	275
	62.6%	62.7%	62.6%
Rhinit	25	42	67
	10.6%	20.6%	15.3%
Astma	63	34	97
	26.8%	16.7%	22.1%
Total	235	204	439
	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 5.2- Kombinimi diagnozave respiratore sipas sensibilizimit

Kombinimi Diag Rhinit dhe RA	Astma dhe IGE specifike		Total
	Astma pa sensibilizim	Astma me sensibilizim	
Rhino-Astma	37	238	275
	38.1%	69.6%	62.6%
Rhinit	8	59	67
	8.2%	17.3%	15.3%
Astma	52	45	97
	53.6%	13.2%	22.1%
Total	97	342	439
	100.0%	100.0%	100.0%

Persa i perket diagnozave respiratore ne pacientet tane shifet qarte perqendrimi me i larte i diagnozes bashkeshoqeruese te Rino-Astmes ne krahasim me astmen dhe rinitit te vecuara, gati 3 here e shume gjendet Rino-Astma e krahasuar me rinitin dhe astmen pa bashkeshoqerim ne 62.7% dhe 16.7% per astmen vetem dhe ne grupin e te rriturve dhe 10.6% per rinitin ne grupin e moshes nen 25 vjeç.

Ne grupmoshen nen 25 vjeç veme re qe diagnoza e astmes eshte 16.7% me 26.8% ne grupin nen 25 vjeç, ne grupin e femijve dhe te rijve deri 25 vjeç

diagnoza e astmes eshte me e larte se ne grupmoshen adulte, dhe e kunderta per Rinitin ne grupin e pare 10.6% dhe 20.6% ne grupin e adulteve mbi 25 vjeç, frekuence me e larte e rinitit ne popullaten adulte aktive mbi 25 vjeç. Duke analizuar me tej ne lidhje me sensibilizimin veme re se rritet frekuenca e Rino-astmes ne lidhje me sensibilizimin ne 70.6% ne grupmoshta e reja deri 25 vjeç dhe 53,4% ne adultet mbi 25 vjeç, e cila konfirmon qarte impaktin e madh te rinitit mbi astmen apo bashkeshoqerimin e tyre te konstatuar dhe te vlersuar nga nje mori studimesh ne keto 3-4 dekadat e fundit ku bashkeegzistenca e tyre eshte e njohur prej shekujsh (ref.ra1 Bosquet).

Studime te ndryshe epidemiologjike longtem kane raportuar qe riniti dhe astma gjenden se bashku ku ne 80% te rasteve me astem kane simptoma te rinitit dhe 40% re rinitit kane asten shoqeruese, dhe me perdorimin e proptokolleve me sensitive ky shoqerim rezulton me frekuence akoma me te larte ne 98.9% ne asten atopike dhe 78,4% ne atmen jo-atopike (ref.ra 3). Ne pacinete tane bashkeshoqerimi i rinitit dhe astmes u gjet i larte dhe me frekuent ne astmen atopike se sa ne ate jo-atopike. Ne nje studim te fundit prospektiv (ne polikliniken e specialiteteve 3 dhe 2) te kryer 116 paciente astmatike te sensibilizuar nga HDM gjetem simptoma te Rinitit ne 84% te tyre (ra 13). Ne Studime te shumta jo vetem epidemiologjike por dhe fispatologjike, klinike dhe terapeutike konfirmojne lidhjen e ngushte te rinitin dhe impaktin e tij ne astem, duke rezultuar ne mungese te kontrollit te pacienteve astmatike me bashkekzistencen e rinitit te patrajtuar (ar 9,10).

6-SIMPTOMAT KLINIKE TE PACIENTEVE ME ASTEM DHE RINIT.

Frekuenca e simptomave perkatese per astmen dhe rinitin qe karakterizojne pacientet tane. Per Astmen u dokumentuan 4 simptoma Dispneja, Kolla, Fishkellimat, dhe Shtrengimi ne gjoks; per Rinitin, Teshtiturat, Rinorea,

Obstruksioni dhe Pruriti nazal. Siptomat e prezantuara nga pacientet astmatike Dispnea ne 68.6% te rasteve; Kolla ne 77.7% ; Fishkellima ne 65.6% dhe Shtrengimi ne 26.4% te tyre (te dhenat tabelate N.6.1) Simptomat per Rinitin te Teshtiturat 65.6% ; Obstuksioni ne 70.4 %; Rinorea ne 53.5%; dhe Pruriti nazaal ne 25.4% t e pacienteve ne total. (tab 6.2).

Tabela 6.1 Simptoma DISPNE

Dispne	Frekuenca	Përqindja
FALSE	98	22.3
TRUE	341	77.7
Total	439	100.0

Tabela 6.2 Simptoma KOLLA

Kolla	Frekuenca	Përqindja
FALSE	138	31.4
TRUE	301	68.6
Total	439	100.0

Tabela 6.3 Simptoma FISHKELLIME

Fishkellima	Frekuenca		Përqindja
FALSE	151	34.4	
TRUE	288	65.6	
Total	439	100.0	

Tabela 6.4 Simptoma. SHTRENGIM GJOKS

Obstruksioni nazal	Frekuenca	Përqindja
FALSE	130	29.6
TRUE	309	70.4
Total	439	100.0

Tabela 6.5 Simptoma. TESHTIME

Shtrengimi ne gjoks	Frekuenca	Përqindja
FALSE	323	73.6
TRUE	116	26.4
Total	439	100.0

Tabela 6.6 Simptoma OBSTR. NAZAL

Teshtima	Frekuenca	Përqindja
FALSE	195	44.4
TRUE	244	55.6
Total	439	100.0

Tabela 6.7 Simptoma RINORE

Rinorea	Frekuenca	Përqindja
FALSE	204	46.5
TRUE	235	53.5
Total	439	100.0

Tabela 6.8 Simptoma PRURIT

Prurit	Frekuenca	Përqindja
FALSE	327	74.5
TRUE	112	25.5
Total	439	100.0

U dokumentuan simptomat te veteraportuara nga pacientet ne viziten e pare, edhe u pyeten per simptoma te tjera ne vizitat e tjera dhe ne ndjekjen

ne vazhdim. Simptoma me frekvente persa u perket pacienteve me astem te diagnostikuar ishte kollja ne 77.7 % me pas dispneja apo marja e frymes ne forme krize ne 68.6 %, frymemarja fishkelluese 65.6%, dhe me pak me 26.4% simptoma e shtrengimit ne kraharor. Simptoma katrakteristike per sindromen astmatike, dispneja ne krize dhe kollja, fishkellima ne frymemarje si simptoma te reaktivitetit bronkial specifik dhe jo specifik baza e fenomene fispatologjike te astmes. Per simptomat e Rinitit simptoma me predominuese ishte obstrukcioni nazal me pas teshtimat rinorea dhe pruriti, keto simptoma mund te kene variacione te lehta midis njera tjetres ne varesi dhe te lloit te sensibilizimit. Sensibilizimet e ndryshme, kohezgjatja dhe niveli sasior i tyre mund te ndikojne per ndryshimet ne intensitet, dhe ne fortesine e simptomave te perceptuara nga pacientet alergjike. Ne nje pjese te pacienteve e astem nga akarienat simptomat e rinitit shoqerues mund te mos raportohen pasi ato paraqiten minimale, sidomos obstrukcioni nazal qe eshte karakteristike per kete loj alergjie.(ref E Erigo) Ne pacientet tane Obstrukcioni nazal ishte simptoma me e shpeshte.

7.SENSIBILIZIMI (AKARIENET, POLENET, SPORET DHE EPITELET).

Tab 8.. Ne 439 paciente 244 rezultuan me alergji nga akarienat (prova pozitive kutane dhe/ose IgEspecifike serike);158 individe me alergji te evidentuar nga Polenat 36.0%(graminacet, parietaria, betula, qiparisi dhe plantago); 23 paciente me sensibilizim nga sporet (alternaria, cladosporium, candida etj) dhe 8 paciente me pozitivitet nga animalet (macja). Tabela 7....+grafiket perkates).

SENSIBILIZIMI NE TOTAL

Tabela 7.1 Sensibilizimi AKARIENE

Akariene	Frekuenca		Përqindja
FALSE	195	44.4	
TRUE	244	55.6	
Total	439	100.0	

Tabela 7.2 POLENE

Polene	Frekuenca		Përqindja
FALSE	281	64.0	
TRUE	158	36.0	
Total	439	100.0	

Tabela 7.3 MYKRA

Mykra	Frekuenca		Përqindja
FALSE	416	94.8	
TRUE	23	5.2	
Total	439	100.0	

Tabela 7.4 EPITELE

Epitele	Frekuenca		Përqindja
FALSE	431	98.2	
TRUE	8	1.8	
Total	439	100.0	

Pacientet tane qe vuajne nga astma dhe riniti kane sensibilizim me te shprehur nga akarienat krahasuar me pneumoalergenat e tjere shkaktare si polenet, sporet, dhe epitelet e kafshëve shtëpiake. Prevalenca e alergjisë nga akarienat është e lartë kudo në bote 1-2 % të njerzëve janë të prekur, e barabartë me 65-130 milion persona (a 4), me variacione të dukshme gjeografike në vendet perendimore, regjioneve dhe bile edhe midis qendrave(a4). Lageshtira është faktori kryesor për prevalencën e HDM, qoftë brenda dhe jashtë shtëpisë me

koncentrime teper te larta te konstatuara ne shtepite me njolla lageshtire, dhe ne ato pa bazament (bodrum)(a 14). Vendi yne ka nje perqendrim te larte te lageshtires ne ajer te favorizuara nga pozicioni gjeografik dhe klima, po ashtu dhe karakteristikat ndertimore te shtepive tona jane shume favorizuese per mbajtjen e lageshtires.

HDM jane te perqendruara 1884 ng/g ne krevat dhe 601 ng/g ne tapet. Pervec ekspozimit ne shtepi burime te tjera jane edhe transporti publik dhe aktivitet i perditshem njerzore (a 15). Alergjia nga HDM mendohet te zhvillohet ne dy rruge, nepermjet CD4+Th2 qe indukton pergjigje alergjenike me IgEs dhe nepermjet sistemit imunitare te lindur. Ky kombinim i sistemit imunitare te lindur dhe te fituar e ben alergjine nga HDM kaq komplekse.(a17). Sensibilizimi para moshes 5 vjeç eshte me risk te larte per semundje respiratore, ne 87% ne moshen 8 vjeç e studjuar kohet e fundit ne Boston (a 20). Faza e vonuar e reaksionit alergjik nga HDM eshte me e shpeshte ne krahasim me alergenit e tjere si graset dhe macja.(a 21). Nder polenet me pevalente si shkak i alergjise respiratore jane graminacet ne pacientet tane. Polenit nga graminacet ndodhen ne sasi te mjaftueshe ne ajer, nga vete karakteristikat e klimes dhe kushteve meterologjike te vendit tone, favorizuese per rritjen e bimesise, po ashtu ndotja e mjedisit ka ndikim te fuqishem ne prevalimin e poleneve ne ajer dhe ne zhvillimin e alergjise ndaj tyre sidomos ndoja e gjeneruar nga djegia e hidrokarbureve. Me pak u konstatua alergjia nga sporet dhe epitelet e kafsheve shtepiake, ku dhe numri i banoreve qe jane pronare te kafsheve shtepiake eshte shume i paket.

8- FAKTORET E EKSPOZIMIT NE VITIN E PARE TE JETES.

Pacienteve u hartua pyetsori per 1-metoden e lindjes,2- ushqimit me gji, 3-pranine e ekzemes atopike, 4-ekspozimimin nga duhani,5- lageshtira, 6-kafshet shtepiake, 7-perdorimit te paracetomolit. U pergjigjen me per

lindjen cezariane, me po 84 paciente 29%, ne ushqimin me gji mbi 240 paciente 81,2%, dermatitis atopic ne 23 femije 7.8% ;ekspozuar nga duhani 76 paciente; lageshtira 189, 64%; kafshet shtepiake ne 75, 25,4% ;dhe perdorimi I paracetamolit ne 184, 62.4% paciente.

Sic shihet nga rezultatet e perftuara radhitja sipas perqendrimit te faktoreve ne vitin e pare te jetes eshte frekuenca me e larte 1-ushqimi me gji, 2-Lageshtira, 3-paracetamoli, 4-lindja cezariane, 5 -duhani, 6-kafshet shtepiake 1,8%; dhe 7-deratiti atopik.

8.1-QUMESHTI I GJIRIT. Analizuar nga nje sere studimesh ne 2-3 dekadat e fundit ne shume vende perendimore dhe ne ato ne zhvillim ka rezultuar me efekte protektive (u 3,4,5) pa efekt (u 5)dhe me efekt induktues (u 6,7). ka mundesi qe shoqerimi shoqerimi i vertete te jete i kushtezuar nga nga kombinimi i faktoreve te tjere te cilet jo qendruesherisht kane qene te vlersuar ne keto studime. Shume studime te kryera ne kete fushe kane pasur kufizime metodologjike sidomos kjo e konstatuar ne shumicen e studimve qe kane konkluduar me efekt protektiv. Pothuajse ne te gjitha studimet kohezgjatje e ushqimit me gji me shume se 4 muaj nuk u pa me efekt protektiv per astmen. Reduktimi me i larte i astmes u pa tek ato me kohezgjatje me te shkurter. Ne nje studim longitudinal u gjet ritje e riskut per astmen ne moshen 4-44 vjeç (u 13) vetem ne femijet qe kishin nenat atopike.

Tabela 8.1- Ushqyerja me gji

Ushqimi me gji mbi 4 muaj	Frekuenca	Përqindja
FALSE	55	18.8
TRUE	240	81.2
Total	295	100.0

Ne analizimin e metejshëm të grupeve u pa që efekti protektiv ishte e shumë i raportuar nga studimet me kualitet të dobët të metodologjisë së përdorur, studimet me mungesë kontrolli, dhe me numër të pakët pjesëmarrësish, apo studimet transvesale dhe keizreportet krahasuar me studimet kohorte. Mbrojtje me e madhe nga qumështi i gjirit shihet në vendet me standart të ulët ku femijet janë me rishikim të lartë për infeksione respiratore të shpeshta dhe të rënda. (u 14). Efektet përfituese mundet të mos jenë aq të dukshme në vendet aflluente ku masat higjienike janë me drastike.

8.2-EKSPOZIMI NGA LAGESHTIRA. (është analizuar në sensibilizimin nga akarienet)

Tabela 8.2- Ekspozimi nga lageshtira

Lageshtira	Frekuenca	Përqindja
FALSE	106	36.0
TRUE	189	64.0
Total	295	100.0

8.3-PERDORIMI I PARACETAMOLIT. Pacientet tane kishin prevalencë të lartë të përdorimit të paracetamolit në vitet e parë të jetës. Në vitet 80 Përzemendësoi përgjithësisht aspirinën si analgjezik dhe antipiretik sidomos në fëmijë, në vitet 1990 në US dhe në vendet perëndimore (pr1,2), ku koncidon dhe me rritjen e prevalencës së astmës në këtë periudhë në US pr1). Po në këtë periudhë vendin e aspirinës si antipiretik e zuri paracetomoli, për shkak të frikës së efektit anësor, syndromes Reyno.

Tabela 8.3- Perdorimi i paracetamolit

Paracetamoli	Frekuenca	Përqindja
FALSE	111	37.6
TRUE	184	62.4
Total	295	100.0

Perdorimi i Pr me shume se nje here ne 6 muajt e pare te infantit, ishte i shoqeruar me rritjen e riskut te wheeze ne 3 vjeç, risku ishte me i dukshem ne wheeze persistent se sa ne ate tranzitor. Perdorimi gjate gravidances (ne tre semetrat) me frekuence 51% (pr3,) gjeti nje ritje te vogel por statistikisht te rendesishme ne moshen 18 muajsh dhe ne feminine e vonshme ne 7 vjeç, me astmen e diagnostikuar nga mjeku.).

ISAAC faza 3 me te dhena ne mbi 200.000 femije ne 73 qendra te 31 vendeve (pr6,) perdorimi ne vitin e pare te jetes (per uljen e temperatures) u kostatua me rritje te riskut te simptomave te astmes ne moshen 6-7 vj. Nje konsiderate me rendesi ishte indikacioni i perdorimit te Pr, sidomos ne rastet e infeksioneve te rrugeve te poshtme respiratore per shkak te virusit respiratore sincicial (RSV) dhe, rhinovirusit te cite jane te shoqeruar me rritje te riskut te astmes me vone ne femini (pr 7,8,).

8. 4-LINDJA CEZARIANE.

Tabela 8.4- Metoda lindjes

Metoda lindjes C/N	Frekuenca	Përqindja
C	84	29.0
N	211	71.0
Total	295	100.0

Menyra e lindjes eshte raporuar te kontriboje ne rritjen e riskut te semundjeve alergjike ne femini (s1,2), prevalenca e asmes dhe alergjive ne

femije është rritur në mënyrë dramatike në 2 dekadat e fundit në vendet e industrializuara (s3,4), dhe paralel frekuenca e Sc është rritur në këto vende, nga 5% në 1970 në 30% në 2000 në disa regjione të botës (s,5,6). Pas vitit 90 frekuenca e lindjes cezariene është në rritje në vendin tonë siç shihet edhe shqyrtimi në pacientët tanë të lindur mbas këtyre viteve. Në (s11) 2917 femije 8 vjeç në një grupin 1454 u matën IgE për inhalantet dhe ushqimoret, 362 femije ishin me astmë 12%, dhe Sc ishte 8.5%, u gjet shqyrtim i fortë me shumë në femijet atopike (me prindër alergjikë) se sa në femijet me prindër jo alergjikë. Shqyrtimi midis Lc dhe astmës mbetet i diskutueshëm, disa kërkues observuan rritje të riskut krahasuar me femijet e lindur natyrisht (s10,12), të tjerë nuk e gjetën këtë shqyrtim (s13,14).

Një meta-analizë gjeti 20% rritje për astmën në femijet e lindur me Sc. (s24). Shqyrtimi midis lindjes Sc në femijet me prindër jo- alergjik ishte i pranishëm por jo me sinjifikancë statistikore. Femijet e lindur me Sc. kishin vonese në kolonizimin intestinal (s7,). Sipas hipotezës së higjenes, kjo influencën në persistencën në përgjigjen Th2 gjatë fëmijërisë së hershme (s11). Ky risk sensibilizimi ndaj alergjeneve inhalatore ishte më i lartë në femije të lindur me Sc se në femije në rrugë natyrale, por vetëm femijet me prindër lergjik.

8.5 -EKSPOZIMI NGA DUHANI.

Tabela 8.5- Ekspozimi nga duhani

Duhani	Frekuenca	Përqindja
FALSE	219	74.3
TRUE	76	25.7
Total	295	100.0

Risku i astmës nga duhanpirja primare është sinjifikisht më i lartë midis duhanpiresve, dhe ish-duhanpiresve, krahasuar me ata që nuk kanë përdorur asnjëherë duhan (d3), pirja e duhanit shkakton astmë në adultë vecanarisht,

femrat dhe adoleshentet ishin me te ndjeshme ndaj ketij efekti. Ne nje studim prospektiv kohort me 2609 femije pa histori te astmes (d4) u zbulua qe femijet qe ishin jo-fumatore pa histori te alergjise dhe qe u bene duhanpires te rregullt me vone ishin 5.2 here me shume te riskuar per zhvillimin e astmes ne adult. Mekanizmat demtues te duhanit ne bronke per zhvillimin e astmes i referohen direkt toksines ne epitelin bronkial, duke shkaktuar demtim oksidativ, leshim te mediatoreve inflamatore dhe rritje te permeabilitetit epithelial (d14). Duhanpirja rrit numrin e neutrofileve dhe limfociteve CD8 dhe ul numrin e eosinofileve ne bronke, te cilet mund te kontribojne ne rezistencen e C-S (d27), oxide nitric ne duhan tregoi te njejten efekt in vitro.

8.6- EKSPOZIMI NGA KAFSHET SHTEPIAKE.

Tabela 8.6- Ekspozimi nga kafshet shtëpiake

Kafshet shtëpiake	Frekuenca	Përqindja
FALSE	220	74.6
TRUE	75	25.4
Total	295	100.0

Ne studimin tone nuk u gjet shoqeri me frekuence te larte me kete ekspozim, duke u privuar nga efekti protektiv i investiguar nga studimet e fundit mbi kete subjekt. Roli i tyre ne zhvillimin e alergjive eshte pak i paqarte dhe i debatueshem, sidomos kohet e fundit ku studimet sugjerojne qe ekspozimi ne feminine e hershme mund te kete me shume efekte perfituese dhe parandaluese ne zhvillimin e crregullimeve atopike se sa induktuese (k3). Femijet e ekspozuar gjate vitit te pare te jetes kishin (k4) frekuence te ulur te astmes dhe rinitit, ne moshen 7-9, dhe 12-13 vjeç. Ekspozimi ne vitin e pare te jetes u shoqerua me prevalence te ulur te astmes ne femijet e moshes shkollore. Ekspozimi nga

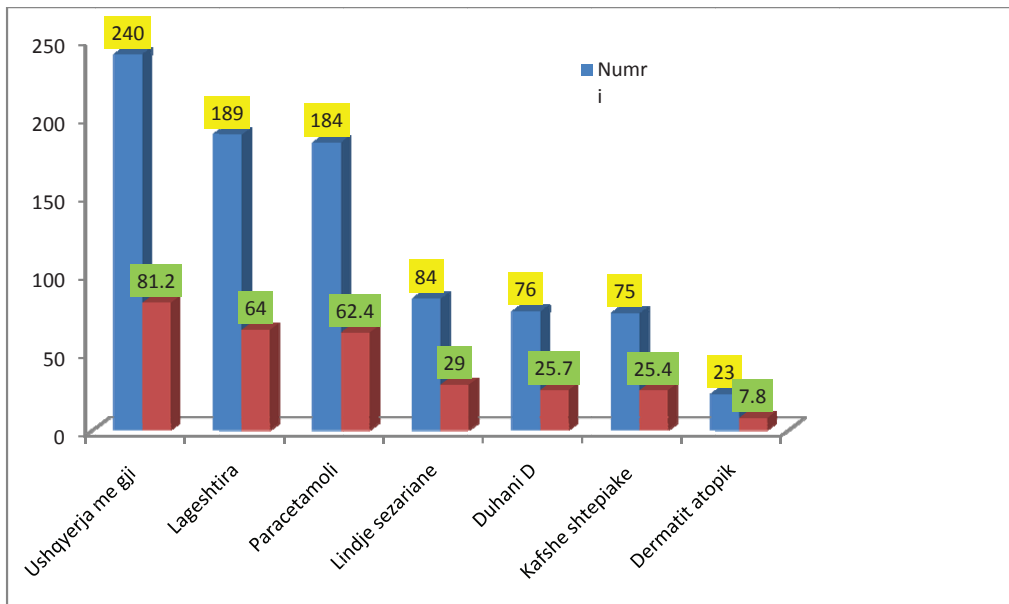
alergeni i maces indukon pergjigje immune me IgG dhe IgG4 pa sensibilizim, rezultate te cilat shpjegojne pse mbajtja e (ksh) redukton riskun e astmes(k 5,6).

8. 7- PREZENCA E DERMATITIT ATOPIK. (Ne studimin tone u gjet me frekuence 7.8%)

Tabela 8. 7- Prezenca e dermatitit atopik

Dermatit atopik	Frekuenca	Përqindja
FALSE	272	92.2
TRUE	23	7.8
Total	495	100.0

Dermatiti atopik eshte manifestimi i pare i marshit alergjik, dhe eshte identifikuar gjithashtu si faktor risku per astmen (d6,7,8,). Evidencat sugjerojne qe sensibilizimi kutan, fuqizohet nga ferkimi dhe gervishja e lekures atopike te inflamuar e cila con ne pergjigje alergjike sistemike dhe respiratore. Studimet prospektive kane identifikuar faktoret prediktive per astmen (asthma predictive index), API (d9). API pozitiv- me shume se 3 episode te wheeze brenda vitit gjate 3 viteve te para te jetes, me nje kriter madhore, dermatit atopik, ose astem parentale te diagnostikuar nga mjeku, ose 2 kritere minore, eosinofili periferike >4%, wheeze e vecuar nga te ftohurat, ose rhinit alergjik i diagnostikuar nga mjeku.



9.OBESITETI. TE DHENAT NE TABELE DHE GRAFIK. (N.9)

Rezultatet e studimit tone ne lidhje me frekuencen e shoqerimit te obezitetit me diagnozat respiratore nuk treguan shoqerizim. Obeziteti eshte nje fenotip astme ne vete dhe nuk eshte karakteristike e astmes me sensibilizim apo profilit te astmes alergjike me fillim te hershem, gje e cila pati konfirmim edhe ne studimin tone. Por i analizuar per moshen mbi 50 vjeç gjeti shoqerim me astmen dhe alergjiine obeziteti dhe gjithashtu duhanpirja aktive, GERDI dhe intolerance nga aspirina, dhe me pak duhanpirja passive..Prevalenca e astmes dhe obezitetit jane njekohesisht te rritura dhe supozohet qe obeziteti mund te jete nje nga shkaqet e astmes. Ne 1999 u raportua qe risku i astmes ishte 2.7 here me i larte ne grate obese dhe 2.5 here me i larte kur pesha trupore ishte rritur nga 25 kg. Mekanizmat ne te cilet obeziteti prek astmen jane:-1) faktoret mekanike si ulje e volumit dhe kompliances pulmonare dhe zvogelimi i perimetrit bronkial -2) bashkeshoqerimi me GERD. -3) Imflamacioni sistemik nga qelizat sekretuese te adipociteve, IL6, FNT.-4)-renie e adiponektones, nje hormon i obezitetit me efekt anti-inflamatore. -5) Rritje e HRB nga leptina e cila ka strukture te ngjashme si IL6- 6)-Rritja e stresit oxidativ (01-).

Tabela 9.1- Frekuenca BMI

BMI	Frekuenca	Përqindja
N	85	73.0
OVER	39	27.0
Total	144	100.0

Tabela 9.2 Duhanpires aktiv

Duhanpires pasiv	Frekuenca	Përqindja
FALSE	56	38.2
TRUE	89	61.8
Total	144	100.0

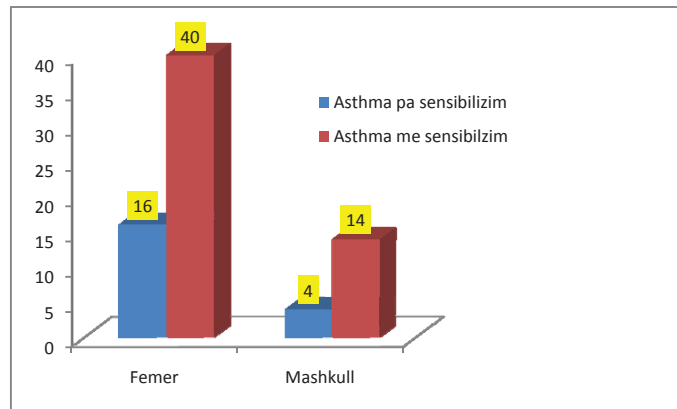
Tabela 9.3 GERD

Aspirina	Frekuenca	Përqindja
FALSE	154	79.4
TRUE	40	20.6
Total	194	100.0

Tabela 9.4 Aspirina

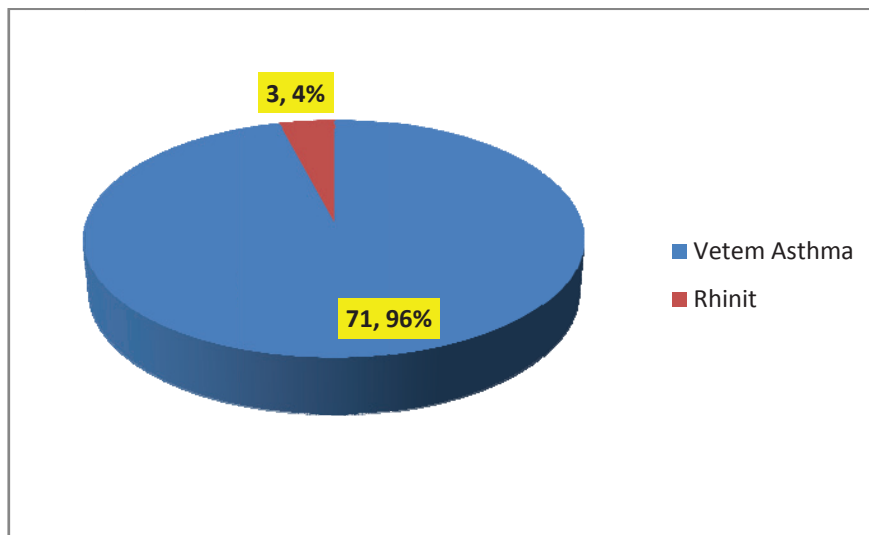
Refluks	Frekuenca	Përqindja
FALSE	101	70.1
TRUE	43	29.9
Total	144	100.0

ASMA NE PACIENTET MBI 50 VJEÇ



Grafiku 10.1- Astma sipas gjinise dhe sensibilizimt mbi 50 vjeç

Grafiku 10.2- Shperndarja e astmes ne diagnozat respiratore



KONKLUZIONE

- 1- Rezultuam ne numer gati te barabarte midis pacientet femra dhe meshkuj te marre ne studim dhe gjithashtu midis grupmoshave nen dhe mbi 25 vjeç.
- 2- Diferenca te rendesishme midis grupmoshave u evidentua me rendesi statistikore ne studimin tone.
- 3- Atopia familjare nuk u evidentua si faktore risku per zhvillimin e astmes dhe alergjise ne pacientet tane konform studimeve 40 vjeçare ne vende te ndryshme.
- 4- Vendlindja dhe vendbanimi ishin shume te spikatura ne drejtim te semundshmerise nga alergjia respiartore me diferenca te theksuara ne 439 pacientet e perfshire ne studim ne menyre te randomizuar.
- 5- Diferencat gjinore ne pacientet tane ishin te rendesishme para dhe pas moshe 14 vjeç, me prevalence me te madhe ne seksin mashkull deri ne adoleshence dhe me pas femrat mbanin ngarkesen me te larte te astmes dhe alergjise respiratore.
- 6- Diagnoza me prevalence me te larte ne grupin e pacienteve ishte Rino-Astma, krahasuar me paciente qe vuanin vetem astmen apo rinitin.
- 7- Pacientet tane shprehnin te gjitha simptomat klinike te diagnozave perkatese, te astmes me prodominuese kolla, dispneja dhe fishkellimat, te rinitit me prevalent obstruksioni nazal.
- 8- Diferenca ne lidhje me llojin e sensibilizimit ku ne vend te pare spikati sensibilizimi nga acarinet me pas polenet dhe pneumoalergenit e tjere ne numer te paket.

9- Faktoret e ekspozimit ne vitin e pare te jetes kishin impakt te theksuar ne riskun per astmen ne vend te pare u gjet lageshtira, perdorimi i paracetomolit, lindja cezariane, ekspozimi nga duhani dhe me pas kafshet shtepiake dhe prania e ekzemes atopike.

9.1 Ekspozimi nga lageshtira e brendeshme ne vitin e pare te jetes, kishte frekuencen me te madhe.

9 2. Ushqyerja me gji pas 4 mujve te pare te jetes nuk rezultoi me efekt protektiv ne pacientet tane.

9. 3-Perdorimi i paracetomolit u raportua me frekuence te larte.

9.4- Femijet e lindur me operacion cezarian ekspozimi ndaj duhanit zinte vend te katert. Faktore te tjere riskante ishin me te pak te rendesishem si eczema atopike dhe ekspozimi nga kafshet shtepiake u gjet frekuence te vogel ne grupin e pacienteve te analizuar.

10.-Frekuenca e obesitetit ne studimin tone nuk u gjet me shoqerim te pacienteve astmatike adulte mbi 25 vjeç por pati sinjifikance ne moshen mbi 50 vjeç se bashku me duhanpirjen aktive, me pas GERD dhe intoleranca nga aspirina dhe duhanpirja pasive. Per kete profil astme nuk eshte karakteristike mbipesha dhe obesiteti ndaj nuk gjetem sinjifikance. Astma nga Obesiteti nuk shoqeron astmen alergjike, por eshte me shume karakteristike e astmes jo alergjike me fillim te vone.

Nje faktor i vetem nuk ka gjasa te te jete pergjegjes per rritjen e vendosjes se astmes dhe severitetit, gjithashtu genet nuk kane gjasa te kene ndryshuar ne keto 20-30-40 vite por jane faktoret e sotem ambientale qe do te influencojne ne fenotipet genetike, dhe ne stade te vecanta te zhvillimit te semundjes. Zhvillimi i astmes eshte i influencuar nga nderveprimi kompleks ketyre faktoreve ne periudhen fetale dhe gjate feminise se hershme dhe eshte pergjigjes per zhvillimin e astmes dhe severiteti te saje.

Njohurite e deritanishme sugjerojne qe zhvillimi i astmes kerkon polimorfizmin e disa geneve ne te njejtin individ qe do te coje ne bashkeveprimin kompleks te gene- ambjental dhe gene-gene, te cilat futen ne loje ne stade te ndryshme te jetes se hershme, ku ndodh ekspozimi nga nje varietet i madh faktoresh ambjental.

1-Eshte sugjeruar qe reduktimi i agjenteve infektive ne feminine e hershme mund te ushtroje nje efekt intesiv advers ne zhvillimin e sistemit imun. Duhet te dime me shume akoma rreth faktoreve protektiv ne mjediset tona, te cilat mund te perdoren per intervenime ne pergjigjen Th2.

1.1 Rritja e femijes (ne 3 vitet e para te jetes) prane mjediseve te fermave (blektorale) sidomos ne femijet me risk te larte per atopine eshte me vlere te rendesishme protektive, gjithashtu edhe ekspozimi nga kafshet shtepiake tek kontigjenti i femijeve me risk te larte per crregullime atopike.

2-Alergjia nga HDM eshte prevalente dhe manifestohet ne sitemin respiratore si astem apo rinit apo te dyja bashke si nje gjendje e vetme qe prek sitemin respiratore te tere. HDM jane shkak themelore i semundjeve alergjike respiratore. Evitimi i perqendrimit te lageshtires ne ambjentet e banimit,

eshte nje hap i rendesishem per parandalimin e ekspozimit dhe zhvillimit te sensibilizimit, ne menaxhimin dhe kontrollit klinik te simptomave, sikurse parandalimin e fuqishem te progresionit te semundjes.

3- Personeli shendetesore duhet te detyroje pacientet per nderprerjen e duhanit dhe instruksione specifike per anetaret e familjes, kujdestaret, miqve te pacienteve astmatike duhet te perfshihen.

3.1 Te mos pihet kurre duhan ne shtepi, makine dhe ne vendin e punes, edhe pirja e duhanit ne nje dhome tjeter te shtepise nuk eshte e mjaftueshme perderisa nuk ka forma te pastrimit efektiv per zhdukjen e ekspozimit te SHS.

3.2 Te nxisim mjeksine familjare te diskutojne per duhanpirjen ne shkolla dhe vecanerisht, dhe ne vecanti ekspozimi te SHS mund te shkaktoje raste te reja te astmes ne femijet te cilet nuk kane pasur simptoma te meparshme. Individet astmatike shperthejne atake dhe simptoma te astmes me te renda.

4- Qumeshti i gjirit rekomandohet me me shume rendesi deri ne 4 mujorin e pare te femijes.

5-Risku i astmes mund te rritet nga perdorimi i paracetamolit ne periudhen prenatale, postnatale dhe ne adult, ndaj studime te metejshme jane te domosdoshme ne percaktimin e madhesisë dhe karakteristikat eketij risku te lidhura me evitimin e perdorimit e tij.

6 -Te informohet nenat me atopi qe kerkojne pa indikacion Lindje cezariane per riskun e kesaj metode, nqs eshte preference nga ana e tyre lindja me seksio.

7-Per parandalimin dhe trajtimin e alergjive ne pacietet femra, kerkohet me shume informim adekuat rreth aspekteve femerore ne allergjite, i cili duhet te dizenjohet per rritjen e ndergjegjies nga korelacionet mjeksore te bazuara ne evidence. Ne kohet e sotme ka shume pak ndergjegjie publike

per evidentimine ketij subjekti, dhe fatkeqsisht simptomat objektive shpesh i jane atribuar imbalances psiqike ne pacientet femra te investiguara.

8-Rhiniti Alergjik eshte semundje kronike respiratore madhore per shkat te ngarkeses ekonomike dhe lidhjet me astmen, Rino-Astma. Pacientet me rinit persistent duhen te vlersohen per astem, pacientet me astem duhen te vlersohen ne menyre rigoroze per rinit. Strategji trajtimi e kombinuar per rruget e poshtme dhe te siperme.

9-Jane urgjente strategjite per reduktimin e ndotjes se jashme dhe te brendeshme, per uljen e sensibilizimit dhe progresionit te astmes dhe alergjive respiratore.

1}

- 1- American Thoracic Society committee on diagnostic Standards. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am rev Respir Dis* 1962;85:762.
- 2- Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 :872-897.
- 3- Marone G, Triggiani M, Genovese A, De Paulis A. Role of human mast-cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol* 2005; 88:97-160.
- 4- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling Asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67: 835-846.
- 5- Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cell in lung immunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:256-259.
- 6- Fahy JV, Eosinophilic and Neutrophilic Inflammation in Asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;6:256-259.
- 7- Holgate S. The central role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *2011 J Allergy Clin Immunol* 124: 205-19.
- 8- Koziol-White CJ, Panettieri RA, Jr. Airways smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbations of airway disease. *Immunol Rev* 2011;245:178-185.

2}1ep- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF et al. The WAO White Book on Allergy (update 2013)

Ep2- Beasley R, Ellwood P, Asher I et al International patterns of prevalence of

pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003 ;50:539-53)

Ep3-Peat JK, Berg RH Green WF.et al.Changin prevalence of asthma in austrilian children.*BMJ* 1994;308:1591-6.

ep-4 Li J, Wang H Chen Y et al House dust mite is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13 to 14 years old cchoolchildren in gaungzhou city, china *Clin Exp Allergy* 2013 ;43:1171-9

ep5- Mellon M, Parascuraman b,et al.Pediatric asthma:improving management to reduce cost of care.*j.Manag care Pharm* 2004,10:130-141

ep6-Acordini S,Corsiko AG, Bragion M,Gerbase MW et al. The cost of persistent asthma in Europe :an intenational population-based study in adults.*Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:93-10

ep7-Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE,et al. Key findings and clinical implication from the epidemiology and natyral histori of asthma:Outcomes and Treatment Regimens(TENOR) study.*J Allergy Clin Immunol* 2012;130:332-342. E

p8- Stok S, Redaelli M, Luengen M, Wendland G, Civelo D, et al. Asthma: prevalence and cost of illness .*Eur Respir J* 2005 ;25:47-53,

Ep 9--- Haahtela T,Tuomisto LE,Pitinalho A,Klaukka T et al. A 10 year asthma programe in Finland :a major change for better . *Thorax* 2006, 61: 663-670)

ep10- GARD collaborating members:Global Surveliance, Prevention and Controll of Chronic Respiratory Diseases :A Chomprehensive Approach .Geneva :World Health Organisation :2007:1-112

ep11- Zaman K, Takeuchi H,Arifeen S, eend al.Asthma in rural Bangladesh children .*Indian J Pediatric* 2007, 74:539-543

ep12-HaahlteleT,Holgate S,pawakar R,Akdis CA, et al. WAO Special Committe on Climate Change and Biodiversity:The biodiversity hypothesis and

allergic disease. World Allergy Organ J 2013,6:3,1.18

ep13- Weiland SK, Von Mutius E, Hirsch T, et al. prevalence of respiratory and atopic disorders among children in East and West of Germany five years of unification. Eur Respir J 1999;14:862-

ep14- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Respir J 1996 :9:687-695

ep15- Sembaive G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. Eur Respir J 2010 ;35:279-26

ep16- Weiland SK, Von Mutius E, Hirsch T, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur Respir J 1999 :14: 862-70

3}As. Alergjike -

- 1- I. Agache, C. Acdis, M. Jutel & J.C. Virchow ; Untangling asthma phenotypes and endotypes ; Allergy 2012;67;7;835-837.
- 2- Slager RE, Hawkins GA, Ampleford EJ, Boudin A, Stefens LE et al. IL-4 receptor alpha polymorphisms are predictor of a pharmacogenetic response to a novel IL-4/IL-13 antagonist. J Allergy Clin Immunol 2010 ;126:875-878.
- 3- Virchow JL, Walker C, Hafner D, et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma ; Am J Respir Crit Care Med 1995;151:960-968.
- 4- Xie M, Wenzel SE . A global perspective in asthma : from phenotype to endotype. Chin Med J 2013 :126 :166-174).
- 5- Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, et al. IL-4 and IL-5 and bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma

:Am J Respir Crit Care Med 1996; 149:1497-1504))

- 6- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV et al : Lebrilizumab treatment in adults with asthma .N Engl J Med 2011;365:1088-1098)
- 7- Jia G, Ericson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophil airway inflammation in asthmatic patients . J Allergy Clin Immunol 2012;130: 647-654.

5) Ref per rino-astmen.:

- 1- Bosquet J, Van Cauwenberge P, Khaltayev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl.5):147–334.
- 2- Simons FE . Allergic rhinobronchitis, The asthma - allergic rhinitis link. J Allergy and Clin. Immunol. 1999
- 3- Leynaert. Neukirch F, B Demoly P et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin. Immunol. 2000 nov;106: 201-5.
- 4- William A Greinsner et al. Asthma Rhinitis Link, Allergy et asthma Proc 1998)
- 5- Togias et al, Unique mechanistic features of allergic rhinitis J Allergy Clin. Immunol. allergy 2000.
- 6- Little NT, palframan RT, Williams TJ et al. Changes in airways resistance following nasal provocation. Am. rev. Respir 1990. 86:82-88.
- 7- Corren J et al, Ghanges in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergens JACI J Allergy Clin Immunol 1992 ; 89:611-8.
- 8- Small, Peter, Biskin Natalie et al. The effect of allergen- inducet nasal provocation on pulmonary function in patients with perenneale allergic rhinitis. Am J Rhinol Amerikan . 1989;3:17-20.

- 9- Togias A. Rhinitis and Asthma: Evidence for Respiratory system Integration; J Allergy and Clin Immunol 2003;111:1171-1183).
- 10- Bousquet J, Gaugris V, Sazanov K et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visit among asthma symptoms with allergic rhinitis: Clin Exp Allergy 2005;35:723-727.
- 11- Baena -Cagnani . Treatment of rhinitis reduces emergency visits for asthma. Int Arch Allergy Immunol 2003;13:221-7.
- 12- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg W et al. Allergic Rhinitis and Impact on Asthma (ARIA) 2008 update supplement 86:63: 53-90.

6} SPECIFIKAT ELIDHURA ME GJININE

- h1-** Wormald PJ, Age-sex incidence in symptomatic allergies :an excess of females in child-bearing years J Hug Lond 1977;79:39-42.
- h2-** Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. Prim Care Respir J 2007;16:28-35.
- h3-** Almqvist C, Worn M, Leynaert B, Working group of GALEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence :a GALEN review Allergy 2008;63:47-57
- h4-** Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. Gend Med 2007;4 Suppl B:S133-46.
- h5-** Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. JAMA 1983;249:2043-6.
- h6-** Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. J Allergy Clin Immunol 2007;120: 878-84.

- h7-** Osman M, Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. Arch Dis Child 2003 ;88:587-90.
- h8-** Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, Sears MR. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. Chest 2009;136: 1301-7.
- h9-** Holt PG, Britten D, Sedgwick JD. Suppression of IgE responses by antigen inhalation: studies on the role of genetic and environmental factors. Immunology 1987;60:97-102
- h10-** Vasiadi M, Kempuraj D, Boucher W, Kalogeromitros D, Theoharides TC. Progesterone inhibits mast cell secretion. Int J Immunopathol Pharmacol 2006;19:787-94.
- h11 -** Tai P, Wang J, Jin H, Song X, Yan J, Kang Y, Zhao L, An X, Du X, Chen X, Wang S, Xia G, Wang B. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. J Cell Physiol 2008;214:456-64.
- h12-** Dratva J, Schindler C, Curjuristic I, Stolz D, Macsali F, Gomez FR, Zemp E, SAPALDIA Team. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the populationbased SAPALDIA 2 cohort. J Allergy Clin Immunol 2010;125:823-9.
- h13-** Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jögi R, Norrman E, Nyström L, Torén K, Omenaas E. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. Thorax 2005;60:445-5.
- h14 -** Martines –Moragon E Plaza.V Serrano J et al. Near-fatal asthma related to menstruation .J Allergy Clin Immunol 2004;113 242-244.
- h15-** Mitchel VL, Gershwin LJ, Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model. Clin Exp Allergy 2007;37:171-180.

h16-Vasaidi M, Kempuraj D, Boucher V, et al. Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19:787-794.

h17-86 itsekson A, Seidman DS, Zolti M, et al recurrent pregnancy loss and inappropriate local immune response to sex hormones .*Am J Repord Immunol* 2007;57:160-165

6.1} Ref e obesotetit.

-o1- Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:420-5

.o2. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729-34.

o3- Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, Kim BJ, Hong SJ. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:42-8

o4- Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010;375:2267-77

7} Referencat per faktoret e mjedisit.

1- 45 Rasanen M, Kaprio J, Laitinen T, et al. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *thorax* 2000;55:25-31.

2- Pacarinen J, Hyvarinen A, Salkinoja M et al. Predominance of gram – positive bacteria in house-dust in the low allergy risk Russian Karelia. *Environ Microbial* 2008;10:3317-3325.

3- Eder W, Ege MJ vo Mutius .The asthma epidemic .*N.Engl J Med* 2006.355:2226-2235,

4– ISAAC Steering Committee variacion in prevalence of asthma, allergic

rhini-conjuktivitis and atopic eczema.lancet 1998,351:1225-1232.

- 5- European Community Respiratori health Survey,Variacion in prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attack and use pf asthma medication .1996; Eur Respir j 9;687-695.
- 6- Vishwanathan, R M,et al.Epidemiology of asthma in an urban population a random morbidity survey .J Med Assoc india 1996;46;480-483.
- 7- Xhixha F., Bakiri H. A., Mingomataj D., Ç. Risk Factors Exposure during the First Life Year and Asthma Development among Albanian Children. Int. J. Clinical & Medical Allergy, pg. 34-37.

7.1} Referencat e HH=

- 1+) -Strachan DP, Hey fever hygiene and household size BMJ, 1989 299:126912 60.
- 2+) -Strachan DP, Harkins LS,Golding J et a.l. The ALSPAC study teamSipship and selfreported inhaled allergy among adult women.Clin Exp Allergy.1987;27;151-155.
- 3+) -Mckeever TM, Levis SA, Smith C, Collins J, et al.Silings multiple birth and incidence of allergy .Thorax .2001;56;758-762.
- 4+)-Von Mutius, E Pearce N,Beasley R et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema.Thorax.2000;55:449-453.
- 5+)-Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S,et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders Science.1997;275:77-79.
- 6+)-Linehan MF, Frank TL, Hasell ML,et al.Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination J Allergy Clin Immunol 2007;119:1079-1085.

- 7+)-Mckeever TM, Lewis S, Smith S, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic diseases .J Allergy Clin Immunol 2002;109;43-50
- 8+)-Rhee CS, et al.Allegen independent Immunostimulatory sequence oligodeoxy nucleotide therapy attenuate experimental allergic rhinitis Immunology 2004;113;106-113.
- 9+)-Lauener R, von Mutius E, Braun-farhlander.parental farm exposure is related to the axpression of receptors of the innate immunityand the atopic sensitisation in school age children .J Allergu Clin Immunol 2006,11: 817-823.
- 10+)-Weiss S, Eat dirt-the hygiene hypotheses and allergic doseases N Engl J Med 2002;347;930931.
- 11+)-Stern DA et al.Exposure to farming environmental has allergen specific protective effect on Th2 dependent isotope switching in response to common inhalants. J Allergy Clin Immunol 2007;119;351-358.
- 12+)-Mingomataj EC, Xhixha F, Gjata E .Helmintic can protect themselves against rejections inhibiting hostile respiratory allergy symptoms .Allergy 2006;61;397-399.
- 13+)-Chen Y, Blaser M, Inverse association of helicobacter pilory with asthma .Arch Intern Med 2007;167;821-827.
- 14+)-Noverr MC,Huffnagle GBet al. The mycroflora hypotheses of allergic deseases.Clin Exp.Allergy 2005;35;1511-1520.
- 15+)-Yamada j, Hamufo j, Hatanaka H, et al.Allevation of seasonal allergic symptoms with superfine b 3,2 glucan.A randomized study J Allergy clin Immunol.200;119;1119-1126
- 16+)-Micilio E, Bianco A Auria D, et al. Respiratory infection and asthma Allergy 200;55:500-505.

- 17+)Kusel M, Deklerk n, Keadze T, et al. early life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma J Allergy Clin Immunol.2007.119;1105-1110.
- 18+)-Dahl ME, Dabbgah k, Ligget D,et al.Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic diseases by effect of dendritic cells, Nature Immunol,2004;5;337-343.
- 19+)-Schuab B, Launer R, Von Mutius .The many face of hygiene hypothesis J Allergy Clin Immunol 2006;117;969-977.
- 20+)-Chatila TA, Li N, Garcia Lloret M, et al.t cell effector pathways in allergic diseases .J Alleregy Clin Immunol.2008;121;812-823.

7.2}

- Ref .U-U1, -Hoppu U, et al .breast milk –immunomodulatory signal allergic diseases. Allergy 2001 ; 56, (Suppl 67):23-6.
- U2,-Friedman NJ .et al.the role of brestfeeding in the development of allergy and asthma .J Allergy CLIN Immunol 2005 ; 155 1238-48.
- U3,-Kull.I et al. Breastfeeding and allergic diseases in infants –a prespective birth cohort study .Arch Dis Child 2002 ;87:478-81
- U4,,Oddy WH, Holt PG, Sly PD,Red AW et al. Association between breast feeding and asthma in a 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study .BMJ 1999;319:815-9
- U5,- Saarinen UM, Kajosari M, Backman A et al. Prolonget brest feeding as a prophylaxis for athopic disease.lancet 1979;2:163-6.
- U6 -Wright AL, Holbert CJ, Taussig LM et al.factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in children,Thorax 2001; 56:192-7.

- U7**, -Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA. Et al. Breast –feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1051-7.
- U8**, -Digaru CM, Pescatore AM, Spycher BD, et al. Breastfeeding and childhood asthma : a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;179: 153-67.
- U9**, -Mimouni A, Mimouni D, Gdalevich M. et al. Does Breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood. *2002;91:275-9.*
- U 10**, -Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR et al. Interactions between breastfeeding, specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 1359-66.
- U11**, -Oddy WH, Peat Jk, Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:65-7.
- U12**, -Scholtens S, Wijga AM, Brunekreef B, The relation of breastfeeding body mass index asthma and atopy in children at age 6 years ; *Am j Public Health* 2004 ;94:m1531-7
- U13**, -Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7
- U14**, -Ballard O, Morrow Al. Human milk composition: nutrients and bioactive factors . *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49-74.
- U15**, -gdalevich M, Minoini M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood ; a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J pediatric* 2001; 139:261-6.
- U16**, -Brew BK, Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and wheezing illness . *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011 ;25: 507-

7.3} 18 Duhani

- D 1-.** Boulet L-P, Lemiere C, Archambault F, et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129:
- D 2.** Van der Vaart H, Postma DS, et al. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir Res* 2005;6:22.
- D 3.** Piipari R, Jaakkola JJK, Jaakkola N, et al. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24:734 –9. 16. Gilliland FD, Islan T, Berthane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1094 –100
- D 4.** Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:917–24
- D 5.** Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, et al. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1048 –53.
- D 6.** McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226–33.
- D 7.** Strine TW, Balluz LS, Ford ES. The associations between smoking, physical inactivity, obesity, and asthma severity in the general US population. *J Asthma* 2007;44:651– 8.
- D 8.** Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63:132–5.
- D9.** Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection, and consequences in general practice. *Cur Respir J* 2008; 31:320 –5.

- D10** Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, et al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1404 –10.
- D11** Leuppi, JD, Steurer-Stey C, Peter M, et al. Asthma control in Switzerland: a general practitioner based study. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2159 – 66.
- D12.** Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology* 2003;8:131–9.
- D13.** Reardon JZ. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. *Clin Chest Med* 2007;28:559 –73.
- D1 4** Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131: 1557– 66.
- D15.** Kanazawa H, Tochino Y, Kyoh S, et al. Increased levels of angiotensin-2 in induced sputum from smoking asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1330 –7.
- D16** Krisiukeniene A, Babusyte A, Stravinskaite K, et al. Smoking affects eotaxin levels in asthma patients. *J Asthma* 2009;46:470 – 6.
- D17 .** Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996;18:188 –204.
- D18** Center for Disease Control. Tobacco use: targeting the nation's leading killer at a glance 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/osh.htm>
- D19.** Maier WC, Arrighi HM, Morray B, et al. Indoor risk factors for asthma and wheezing among Seattle school children. *Environ Health Perspect* 1997; 105:208 –14.
- D20.** Lam TH, Chung SF, Betson CL, et al. Respiratory symptoms due to active and passive smoking in junior secondary school students in Hong Kong. *Int J Epidemiol* 1998;27:41– 8.

- D21.** Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. The home environment and asthma symptoms in childhood: two population based case-control studies 13 years apart. *Thorax* 1997;52:618–24. .
- D22.** Gilliland FD, Behane K, Islam T, et al. Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in school-children. *Am J Epidemiol* 2003;157:861–9.
- D24.** Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2002;122:409–15
- D23.** LeSon S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. III. Observations in young adults. *J Asthma* 1996;33:27–35.
- D24.** Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994;106:746–9
- D25.** Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282–7.
- D26.** Halterman JS, Szilagyi PG, Yoos JL, et al. Benefits of a school-based asthma treatment program in the absence of secondhand smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;157.
- D27.** Hawrylowicz C, Richards D, Loke T-K, et al. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:369–70.
- D28.** Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–33.
- D29.** Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:

D30 Been, J V et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health systematic review and meta-analysis. *Lancet* 383:1549-1560 (2014).

7.4} Ndotja

N1- Mortiner KM et al. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. *Eur Respir J* 2002;19: 699-705.

N2- Lin S et al. Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. *Environ Health Perspect* 2008 ;116:1725-30.

N3- McCormack MC, et al. In-home particulate concentrations and childhood asthma morbidity. *Environ Health Perspect*. 2009;117:294-8

N4- McKormac Mc et al et al. Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with non atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011 :106:308-15

N5- Belanger K et al. House hold levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. *Epidemiology* 2013 ;24:320-30.

N6- Belanger K et al. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care M* 2006;173:297-333.

N7- Wong GWK, Brunekreef B, Ellwood P et al. Cooking fuels and prevalence of asthma : a global analyses of phase three of the international Study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) *Lancet Respir Med* 2013;1:386-94

7.5} Ref Akarienet

a1- .Gandhi VD, Davidson C, Asaduzzaman M, Nahirney D, Vliagoftis H. House dust mite interactions with airway epithelium: role in

- allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:262-70.
- a 2. Richardson G, Eick S, Jones R. How is the indoor environment related to asthma?: literature review. *J Adv Nurs* 2005;52:328-39.
- a3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-70.
- a 4. Colloff MJ. Dust mites. (Dordrecht, The Netherlands): Springer, CSIRO Publishing; 2009. Available at: <http://www.publish.csiro.au/pid/6022.htm>. Accessed February 16, 2014.
- a 5. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
- A6. Chew GL, Reardon AM, Correa JC, Young M, Acosta L, Mellins R, et al. Mite sensitization among Latina women in New York, where dust-mite allergen levels are typically low. *Indoor Air* 2009;19:193-7.
- A7. Wang JY, Chen WY. Inhalant allergens in asthmatic children in Taiwan: comparison evaluation of skin testing, radioallergosorbent test and multiple allergosorbent chemiluminescent assay for specific IgE. *J Formos Med Assoc* 1992;91:1127-32.
- A8. Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:114-8.
- A9. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three

- years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
- a10. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59:855-61.
- A11-. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
- A12. Cole Johnson C, Ownby DR, Havstad SL, Peterson EL. Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:105-10.
- A13. Løvik M, Gaarder P, Mehl R. The house-dust mite: its biology and role in allergy. A synopsis. *Allergy* 1998;53:121-35.
- A14. Simpson A, Simpson B, Custovic A, Cain G, Craven M, Woodcock A. Household characteristics and mite allergen levels in Manchester, UK. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1413-9
- A15. Tovey ER, Willenborg CM, Crisafulli DA, Rimmer J, Marks GB. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day. *PLoS One* 2013; 86:99 -100.
- A16. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int* 2011;60:25-35.
- A17 . Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61:1344-50.
- A18. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants.

Ann N Y Acad Sci 2008;1140:163-83. 8

A19. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, et al.

House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:782-8.

A20. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE, et al.

Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-6

A21. Barnig C, Purohit A, Casset A, Sohy C, Lieutier-Colas F, Sauleau E, et al.

Nonallergic airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the early and late asthmatic response to allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:267-74.

7.6} Epitelet.

k1-Simpson A, Custovic A. Pets and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:212–20.

k3. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:375–82

k4-Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development?

Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 1999, 29: 611-617

k5-Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Erwin EA, Aalberse R. Mechanisms of tolerance to inhalant allergens: the relevance of a modified Th2 response to allergens from domestic animals. *Springer Semin Immunopathol.* 2004;25:271–9.

K6 -Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional lancet 357,2001, 757-.

Lancet. 2002 Sep 7;360(9335):781-2.

K7-Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life.

k8) M. Waser et al: Exposure to Pets, and the Association With Hay Fever, Asthma, and Atopic Sensitization in Rural Children *Allergy* 60 (2005): 177-84

k9) Salo PM, Zeldin DC et al .Growing Up With Cats Good for Allergies, Reuters, 3 Nov. 2003 [10.1016/j.jaci.2009.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.012)

77} REF e dermatitit atopik

D1--Kay J, Gaukrodger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood of atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.

D2-- Schlutz Larsen F, Diepgen Tl, Svenson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe. An international questionnaire study, *J Am Acad Dermol* 1996;34;760-4.

D3--Taylor B, Wardsworth M .et al. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25;815-9.

D4-Williams H, Roberstson C, Stewart A, et al. Worldwide variacion in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the internacional study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;1026;125-38.

D5--Worldwide variacion in prevalence of symptoms of asthma,allergic rhinochonjuktivitis, atopic eczema:*Lancet* 1998;315;1225-32.

D6- Peroni D, Piancentini G, Alfonsi L, et al. rhinitis in preschool children; prevalence association wth allergic diseases and risk factors. *Clin Exp. Allergy* 2003;33:1349-54.

D7-Illi S, von Mutius E, Lau S, et al The natyral course ot atopic dermatitiss from birth to age 7 years and the association with asthma .J Clin Allergy Immunol 2004;113,925-31,

D8-Fernandes-Mayoralas M, Vaballero JMM, et al. Association between atopic dermatitis, allergic rhinitis in schoolchildren aged 13-14 years old .An Pediatric bark 2004;60;236-42.))

D9-Castro –Rodrigues JA, Holbeg CJ, Wright AL, er al.A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing.Am J Respir Crit Care Mad. 2000;162;1403-06

7.8} Paracetamoli

pr1-Varner AE et al .Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma . Ann Aleergy Asthma Immunol 1998;81; 347-51

pr2-Shaheen SO,Newson RB, The ALSPAC Study team et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood.Thorax 2002;57:958-63.

Pr3- Rebordosa C . et al.Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children.A birth cohort study, Int J Epidemiol 2008 ; 37: 583-90.

Pr4- Coher C, Cheng S, Macdodald C et al.Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood,J Epidemiol Community Health 2004; 58: 852-7.

Pr5,-Perzawnoski MS et al. prenatal acetaminophen use is a risk for wheeze at age 5 years in a low income urban population with a high risk of asthma .

Pr 6-Beasley R et al. The ISAAC Phase Thre Study Group et al.Paracetamol use in infancy and later childhood and risk of asthma, rhinochonjuktivitis and eczema in 6 to 7 years old children Lancet;2008.372:1039-48.

- Pr7-**Stein RT, Sherrill D Morgan WJ et al. Respiratory syncycial virus in a early life and risk of wheeze and allergy by the age 13 yr. *Lancet* 1999;354:541-5.
- Pr8-** Jacson DJ, Gangnon RE, Evans Md et al Weezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178'667-72.
- pr 9-** Williams LK, Peeterson EL, Evans MD, et al. The relationship between early fever and allergic sensitisation at age 6 to 7 years. *J Allergy clin Immunol* 2004;113:291-6
- Pr10-**Williams LK, Peterson EL, Tunceli K. et al. Timing and intensity of early fevers and the development of allergies and asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 2005;116:102-8.
- Pr11-**Lesko MS, Luoic S, Vezina RM et al. Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *pediatrics* 2002.109:17-20
- Pr 12-**Micheli L, Cerretani D, Fiaschi AL, et al. Effect of paracetamol on glutadion nlevels in rat tests and lung. *Environ Health Perspect* 1994;!02-:63-4.