



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΔΙΑΝΗΣ



Διδακτορική Διατριβή

"Το εκπνεόμενο NO ως μη επεμβατικός δείκτης για την εκτίμηση ανάπτυξης αποφρακτικού συνδρόμου μετά από άσκηση και σύγχρονη έκθεση σε χλώριο σε νεαρούς κολυμβητές εσωτερικής πισίνας"

ΣΩΤΗΡΙΑ Ε. ΠΕΛΕΤΙΔΟΥ

Ειδικού Πνευμονολόγου - Φυματιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020

© 2020 Σωτηρία Ε. Πελετίδου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Δρ. Ζωή Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Χρύσα Χατζόγλου**
Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Επαμεινώντας Ζακυνθινός**
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Δημοσθένης Μακρής**
Αν. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Γρηγόρης Γιαμούζης**
Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Δρ. Ιωάννης Πανταζόπουλος**
Επ. Καθηγητής Επειγ. Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	13
ABSTRACT.....	14
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1 ΝΟ.....	18
1.1.1 Μέτρηση και ερμηνεία.....	21
1.1.2 Μοντέλο Αεραγωγών.....	22
1.1.3 Φυσιολογικές τιμές.....	22
1.1.4 Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο ΝΟ.....	25
1.1.5 Κλινική εφαρμογή.....	29
1.2 Άσθμα.....	34
1.2.1. Επιδημιολογία άσθματος.....	38
1.2.2 Περιβαλλοντική έκθεση.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΕΚΛΥΟΜΕΝΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ.....	48
2.1.1 Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	48
2.1.2 Διάγνωση.....	49
2.1.3 Αθλήματα και ΕΙΒ.....	55

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	82

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Κλειστό Κολυμβητήριο Λάρισας και στο Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας και Αποκατάστασης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια της διδακτορικής διατριβής, κα Δανιήλ Ζωή. Υπήρξε εμπνεύστρια αυτού του εγχειρήματος και πάντα παρούσα σε κάθε στάδιο της επίπονης αυτής προσπάθειας. Καθοριστικές υπήρξαν οι καίριες συμβουλές, η παρακίνηση και η καθοδήγησή της στην ολοκλήρωση της διατριβής. Την ευχαριστώ από καρδιάς.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω στον σεβαστό μου Καθηγητή της Πνευμονολογίας και Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κκ Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, τον δάσκαλο που στα πλαίσια της ειδικότητας, μάς μύησε στη συνεχή εκπαίδευση με γνώμονα τον άνθρωπο ενώ άσκησε καταλυτική επίδραση στην μετέπειτα επαγγελματική μας σταδιοδρομία.

Τις θερμές ευχαριστίες μου για τη συμβολή της εκφράζω επίσης και στο τρίτο μέλος της Τριμελούς Επιτροπής, την Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας του Παν. Θεσσαλίας κκ. Χρύσα Χατζόγλου.

Ανεκτίμητη υπήρξε και η βοήθεια της φίλης και συναδέλφου Πνευμονολόγου κκ. Ελένης Καρέτση και του κ. Βασίλη Σταύρου, εργοφυσιολόγου, χωρίς τη συνδρομή των οποίων θα ήταν ημιτελής αυτή η προσπάθεια.

Δεν θα μπορούσα να μην αναγνωρίσω τη συνεισφορά της φίλης και συναδέλφου πνευμονολόγου κκ. Ουρανίας Κώτσιου στη δημοσίευση της εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους συμμετέχοντες αθλητές και στους γονείς αυτών οι οποίοι δέχτηκαν με χαρά να συμμετάσχουν στην παρούσα ερευνητική μελέτη. Σε αυτό συνετέλεσαν οι προπονητές των ομάδων, τους οποίους ευχαριστώ θερμά για τη σημαντική βοήθεια στην ενημέρωση των γονέων και στη συνεργασία των μικρών αθλητών.

Τέλος, ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω να αποδώσω στους γονείς και στον αδερφό μου οι οποίοι τόσα χρόνια, με την αγάπη τους, τη συνεχή τους παρότρυνση και ενθάρρυνση παρέχουν τη δική τους ουσιαστική υποστήριξη και βοήθεια σε κάθε βήμα της ζωής μου.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επίθετο: Πελετίδου

Όνομα: Σωτηρία

Πατρώνυμο: Ευστάθιος

Ημερομηνία Γεννήσεως: 06/07/1979

Τόπος γεννήσεως: Κοζάνη

Υπηκοότητα: Ελληνική

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμη

Διεύθυνση οικείας: Πολυζούλη 4, Κοζάνη

Διεύθυνση εργασίας: Ιδιωτικό Ιατρείο- Ελ.Βενιζέλου 2, Κοζάνη

Τηλ.: +302461027719, Κιν: 6973306322

E-mail: sotirapeletidou@gmail.com

Website: www.sotirapeletidou.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ – ΤΙΤΛΟΙ

1999 - 2005:

Chieti scalo Ιταλίας

Απόφοιτος Πανεπιστημίου GD' Annunzio Chieti- Scalo

Ιατρική Σχολή Chieti Pescara (Ιταλία)

Βαθμός πτυχίου: Άριστα, 9,77 « άριστα»

Θέμα πτυχιακής εργασίας: “Carcinoide polmonare: problemi di diagnosi e terapia”

“Καρκινοειδείς όγκοι πνεύμονα: διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα»

25.10.2006 – 24.10.2007: Υποχρεωτική υπηρεσία Υπαίθρου στο Π.Ι. Αξιόκαστρου (Κ.Υ. Τσοτυλίου Κοζάνης)

2008 -2012: Ειδικευόμενη Ιατρός Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική κλινική Λάρισας

06/12/2012: Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας «Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας»

2011-1012: Ολοκλήρωση προδιδακτορικού κύκλου σπουδών στο ΠΜΣ «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας»

2018-σήμερα: Μεταπτυχιακή φοιτήτρια του ΠΜΣ «Άσκηση, εργοσπιρομετρία, αποκατάσταση» Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

05.2013 – σήμερα : Ιδιώτης Πνευμονολόγος Κοζάνης (Ελ.Βενιζέλου 2)

Ξένες γλώσσες:

Αγγλική

- 1) Lower (grade A),
- 2) Proficiency Cambridge (grade C), 12/1994
- 3) Proficiency Michigan 25/02/1995

Ιταλική Γλώσσα

ΚΡΑΤΙΚΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΓΛΩΣΣΟΜΑΘΕΙΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΗ ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ

- Έπαινος στην εργασία με τίτλο " Μιτοχονδριακές tRNA μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) και σαρκοείδωση", 23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 5-8 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα
- Thematic Poster Session Presentation "**PEAK EXPIRATORY FLOW (PEF) AS A PREDICTIVE FACTOR OF ELEVATED FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE(FENO) IN YOUNG HEALTHY SWIMMERS IN CHLORINATED POOLS**", ERS 2013, 7-11 September 2013 Barcelona.
- Thematic Poster Session Presentation "**Mitochondrial tRNA gene mutations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis**" ERS 2014, 6-10 September 2014 Munich

- Poster discussion **"The effect of chlorine exposure on Exhaled Nitric Oxide in asthmatic children attending indoor swimming pool"** ERS 2016, 3-7/09/2016, London
- Ημέρες Πνευμονολογίας 2013, Ομιλία με θέμα **"Άσθμα (ανασκόπηση 2012-2013)"**, 21 Σεπτεμβρίου 2013, Βιόπολις, Λάρισα
- **"Μονήρης Πνευμονικός όζος"** Ομιλία στο Συνέδριο «Περιβάλλον, Κάπνισμα και καρκίνος Πνεύμονα» 11-12 Απριλίου 2014, Πτολεμαίδα, Τμήμα Πνευμονολογικό - Ογκολογικό Θεαγένειο.
- **"Κάπνισμα μία κακή συνήθεια"**, 4ο γυμνάσιο Κοζάνης 04 Νοεμβρίου 2013
- Συμμετοχή με ομιλία **"όχι στο κάπνισμα"** στην Εκδήλωση κατά του καπνίσματος Γυμνάσιο - Λύκειο Τσοτυλίου Κοζάνης, 11 Δεκεμβρίου 2015
- Εθελοντική συμμετοχή στο πρόγραμμα **"Μετρήσεις Ζωής"** με διενέργεια σπιρομετρήσεων , Ερυθρός Σταυρός, Κοζάνη 07 Οκτωβρίου 2015
- **«Αιθαλομίχλη επιπτώσεις στην υγεία και στο περιβάλλον»**, 03 Νοεμβρίου 2014, Δημοτική Αίθουσα Σερβίων Κοζάνης
- **« Κάπνισμα: Μια παγκόσμια επιδημία»** Ημερίδα για τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου 09/04/2017, Σύλλογος Γενικών Ιατρών Δ.Μακεδονίας, Κοβεντάρειος αίθουσα, Κοζάνη
- **«Κάπνισμα και αναπνευστικό σύστημα»** , Ημερίδα για το κάπνισμα «Η πολύπλευρη υγειονομική προσέγγιση», 31.01.2018 Κοβεντάρειος αίθουσα, Κοζάνη
- **«Στρατηγικές πρόληψης καρκίνου πνεύμονα και Ιατρεία διακοπής καπνίσματος»** Συνέδριο :“Νεότερα Δεδομένα στην Πρόληψη και Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Πνεύμονα» 21-23/06/2019 Electra Palace, Θεσσαλονίκη
- **"Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες άσθματος (GINA) και ΧΑΠ (Gold)"** Εταιρική εκδήλωση ELPEN A,E. 28-30/06/2019 Porto Carras Χαλκιδική
- Συμμετοχή στο Κοινωνικό Ιατρείο με κλινική εξέταση και σπιρομέτρηση (2014 έως και σήμερα)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΥΜΠΟΣΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ

1. Le pneumopathie chronique ed il trapianto del polmone", 11 Dicembre 2002, Universita "G.D' Annuzio" Chieti, Italia.
2. Βασική και Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής, 7 Οκτωβρίου 2006, Κοζάνη.
3. Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στα Μεταβολικά νοσήματα των Οστών ", 8-9 Δεκεμβρίου 2006, Βελβεντός Κοζάνη.
4. Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στα Μεταβολικά νοσήματα των Οστών "Διφασική αντιμετώπιση οστεοπόρωσης", 7-8 Δεκεμβρίου 2007, Καστοριά.
5. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ.Παπαδάκης», 5-9 Φεβρουαρίου 2007, Αθήνα.
6. Επίκαιρα καρδιολογικά προβλήματα, 9-11 Μαρτίου 2007, Κοζάνη.
7. Διατροφή, Παχυσαρκία και Καρκίνος, ελληνική αντικαρκινική εταιρεία-παράρτημα Κοζάνης παθολογική κλινική Γ.Ν.Κοζάνης, 23-24 Μαρτίου 2007.

8. 21^ο Ετήσιο Συνέδριο της Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας, 8-10 Νοεμβρίου 2007, Θεσσαλονίκη.
9. Ημέρες Πνευμονολογίας 2008, Καρδίτσα, 12-13 Σεπτεμβρίου 2008.
10. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας από τη θεωρία στην πράξη, 23 Φεβρουαρίου 2008, Λάρισα.
11. Εαρινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας 11 - 13 Απριλίου 2008, Βόλος.
12. 17^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο 19-23/11/2008 Αλεξανδρούπολη.
13. Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο "Συνδυάζοντας την τεκμηριωμένη θεωρία με την κλινική πράξη", Βέροια 20- 22 Φεβρουαρίου 2009.
14. Ημέρες Πνευμονολογίας 2009, Πινακοθήκη Λάρισας, 18-19 Σεπτεμβρίου 2009, Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
15. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και επαγγελματικών παθήσεων θώρακος, 26-29 Νοεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη.
16. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στα πλαίσια Συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας για την οργάνωση Ιατρείων διακοπής καπνίσματος, 14 Μαρτίου 2010, Λάρισα.
17. Μηχανικός Αερισμός 2010 , Πανεπιστημιακή κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, 19- 20 Μαρτίου 2010, Λάρισα.
18. 1^ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο στην Ακτινολογία Θώρακος, 15- 16 Ιανουαρίου 2011, Ελληνική Πνευμονολογική εταιρεία, Αμφιθέατρο Νοσοκομείου Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία".
19. Ημέρες Πνευμονολογίας 2011, Τσαγκαράδα Πηλίου, Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
20. Ε' Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για το Ακαδημαϊκό έτος 2011-2012 "Γενικές Αρχές στην Αντιμετώπιση του Τραύματος", 20 Μαρτίου 2012, Λάρισα.
21. Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο «Συνδυάζοντας την τεκμηριωμένη θεωρία με την κλινική πράξη», Βόλος 11-13 Μαΐου 2012.
22. Ζ' Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του τομέα Χειρουργικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για το Ακαδημαϊκό έτος 2011-2012 "Βασικές Αρχές Πρόληψης και αποκατάστασης στη Χειρουργική", 22 Μαΐου 2012, Λάρισα.
23. Hermes Summer School 5-8 Ιουλίου 2012, Φόδελε, Ηράκλειο Κρήτης.
24. Ημέρες Πνευμονολογίας 2012, Λίμνη Πλαστήρα, 28-30 Σεπτεμβρίου 2012, Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
25. Ημέρες Νευρολογίας 2012, 30 Νοεμβρίου - 02 Δεκεμβρίου 2012, Λάρισα.
26. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο για το ΑΣΘΜΑ με θέμα «Από τις σύγχρονες οδηγίες στην κλινική πράξη», 6-7 Απριλίου 2013, Αθήνα.
27. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στα πλαίσια Συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας για την οργάνωση Ιατρείων διακοπής καπνίσματος, 13 Απριλίου 2013, Θεσσαλονίκη.
28. "Περιβάλλον, Κάπνισμα και καρκίνος Πνεύμονα" 11 -12 Απριλίου 2014, Πτολεμαΐδα, Τμήμα Πνευμονολογικό - Ογκολογικό Θεαγένειο.

29. Ημέρες Πνευμονολογίας 2014, Καμένα Βούρλα, 26 - 28 Σεπτεμβρίου 2014, Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
30. Η αναγκαιότητα της συνεργασίας των ιατρικών ειδικοτήτων, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης " Άγιος Παύλος ", 14- 16 Νοεμβρίου 2014, Πορταριά.
31. 22^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 5-7 Δεκεμβρίου 2015, Αθήνα.
32. 2^η Πνευμονολογική Ημερίδα «Άσθμα: Διαγνωστικοί και Θεραπευτικοί προβληματισμοί», Πνευμονολογική κλινική 424 ΓΣΝΕ 12.12.2015 Αμφιθέατρο νέου 424 ΓΣΝΕ.
33. ERS 2015 26-30.09.2015 Amsterdam.
34. ERS 2016 , Λονδίνο 3-7 Σεπτεμβρίου 2016.
35. 5^ο Κλινικό Φροντιστήριο Πνευμονικής Υπέρτασης και Θρόμβωσης, Μέγαρο Μουσικής Θεσσαλονίκη 02/11-04/11/2017.
36. 2nd WORLD BRONCHIECTASIS CONFERENCE 6-8 Ιουλίου 2017, Milan Italy.
37. ERS 2017 09-13 Σεπτεμβρίου 2017 Milan Italy.
38. 16th Lung Science Conference (ERS) 08-11 March 2018 Estoril, Lisboa.
39. "3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος & Παθήσεων από το Περιβάλλον", 10-13/05/2018, Θεσσαλονίκη.
40. Διαγνωστικές και θεραπευτικές τεχνικές για τον καρκίνο του Πνεύμονα, Porto Palace Θεσσαλονίκη, 06-07/10/2018.
41. Endoscopy Lung volume reduction in the management of emphysema phenotype of COPD, Nikopolis hotel Thessaloniki, 13.10.2018.

ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ – ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- 1) European Respiratory Society
- 2) Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
- 3) Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών & Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος
- 4) Εταιρεία Νοσημάτων Θώρακος Ελλάδας
- 5) Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος
- 6) Ιατρικός Σύλλογος Κοζάνης (Εκλεγμένο μέλος Διοικητικού συμβουλίου Ιατρικού συλλόγου Κοζάνης από το 2018 έως και σήμερα)

«Το εκπνεόμενο ΝΟ ως μη επεμβατικός δείκτης για την εκτίμηση ανάπτυξης αποφρακτικού συνδρόμου μετά από άσκηση και σύγχρονη έκθεση σε χλώριο σε νεαρούς κολυμβητές εσωτερική πισίνας»

ΠΕΛΕΤΙΔΟΥ ΣΩΤΗΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπουσα)**
- 2. Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3. Δρ. Χρύσα Χατζόγλου**, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κολύμβηση θεωρείται κατάλληλη αθλητική δραστηριότητα για τους ασθματικούς. Ωστόσο, η αναπόφευκτη έκθεση στο χλώριο και στα υποπροϊόντα χλωρίωσης στις εσωτερικές πισίνες μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στους αεραγωγούς και ανάπτυξη άσθματος. Το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (FeNO) αποτελεί έναν μη επεμβατικό δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών και χρησιμεύει ως προγνωστικό εργαλείο στην παρόξυνση άσθματος. **Σκοπός:** Να ελεγχθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του FeNO και της απόφραξης των αεραγωγών σε νεαρούς ασθματικούς κολυμβητές εσωτερικής πισίνας με χλώριο και στη συνέχεια να ερευνηθεί εάν το διαπιστωμένο αποφρακτικό σύνδρομο οφείλεται στην άσκηση καθαυτό ή στην έκθεση στο χλώριο ή στη σύγχρονη άσκηση και έκθεση σε χλώριο. **Μέθοδοι:** Στην μελέτη συμμετείχαν 146 συνολικά παιδιά (ηλικίας 8-18 ετών), κολυμβητές εσωτερικής πισίνας. Πραγματοποιήθηκαν σπιρομετρήσεις και μετρήσεις FeNO μισή ώρα μετά την προσέλευση στο χώρο της πισίνας και αμέσως μετά την άσκηση. Σπιρομετρήσεις και μετρήσεις FeNO πραγματοποιήθηκαν και σε μία τυχαία υποομάδα του δείγματος αποτελούμενη από 14 κολυμβητές (10 ασθματικοί και 4 μη ασθματικοί) πριν και μετά από μία καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ). **Αποτελέσματα:** Διαπιστώθηκε άσθμα σε 23 συνολικά παιδιά του δείγματος. Στα ασθματικά παιδιά, οι τιμές του FeNO πριν την κολύμβηση ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τα μη ασθματικά παιδιά. Οι τιμές του FeNO μετά την άσκηση μειώθηκαν περίπου στο 1/3 της αρχικής τιμής στα υγιή και ασθματικά παιδιά και στα δύο πεδία άσκησης. Ωστόσο, οι μετρήσεις του FeNO μετά την κολύμβηση παρέμειναν σημαντικά υψηλότερες στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα μη ασθματικά. Οι σπιρομετρικές μεταβλητές FEV1, FVC, FEV1/FVC δεν παρουσίασαν μεταβολές πριν και μετά τα δύο είδη άσκησης. **Συμπέρασμα:** Στα ασθματικά παιδιά διαπιστώθηκαν υψηλές τιμές FeNO πριν και μετά την κολύμβηση, εύρημα το οποίο δεν παρατηρήθηκε μετά την Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Η παρουσία του χλωρίου στην πισίνα θα μπορούσε να ερμηνεύσει αυτό το αποτέλεσμα.

ABSTRACT

Background: Swimming is recommended for asthmatics. However, the inevitable exposure to chlorine and its disinfectant byproducts in indoor swimming pools could be responsible for bronchial inflammation and asthma development. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a non-invasive marker of airway inflammation predicting asthma exacerbations. **Objective:** To evaluate pre and post-training FeNO levels in young asthmatic swimmers attending an indoor chlorinated pool compared to a set of healthy swimmers. To examine the potential risk of exposure to chlorine as a factor associated with bronchial inflammation, we further assessed pre and post-exercise FeNO in a random sample of the study population that trained in a non-chlorinated environment. **Methods:** 146 children (aged 8-18 years old) constantly attending an indoor chlorinated swimming pool were enrolled. Spirometry and FeNO measurements were performed thirty minutes after their arrival at the pool and immediately after exercise. Pre and post-exercise spirometric and FeNO levels were assessed in a random subgroup of 14 swimmers (10 asthmatics, 4 non-asthmatics) who performed cardiopulmonary exercise testing (CPET). **Results:** 23 asthmatic swimmers were detected. In asthmatics, pre-swimming FeNO values were significantly elevated compared to non-asthmatics and their pre-CPET FeNO values. Post-exercise FeNO values were significantly decreased by approximately 1/3rd in both healthy and asthmatic children in all sporting backgrounds. However, post-swimming FeNO values remained significantly higher in asthmatics compared to non-asthmatics. FEV1, FVC, FEV1/FVC values showed no significant difference before and after two types of activity. **Conclusion:** Elevated pre and post-swimming FeNO levels were recorded in asthmatics, not observed in a different exercise field. The presence of chlorine in the indoor swimming pool seems to explain this notion.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ATS :	American Thoracic Society, Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία
CPET:	Cardiopulmonary exercise test
ΚΑΔΚ:	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης
EIB:	Exercise-induced bronchoconstriction (Βρογχόσπασμος εκλυόμενος κατά την άσκηση)
ERS:	European Respiratory Society, Πανευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία
FeNO:	Fractional exhaled nitric oxide, Κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου
FEV1:	Forced expiratory volume in one second, Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο
FVC:	Forced vital capacity, Βίαια ζωτική χωρητικότητα
IgE:	Immunoglobulin E, Ανοσοσφαιρίνη E
Ppb:	Parts per billion, Μονάδα μέτρησης εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO)
RER :	Respiratory Exchange Ratio, Αναπνευστικό πηλίκο
SD:	Standard deviation, Τυπική απόκλιση
THMs:	trihalomethanes, τριαλομεθάνια
Th2:	T helper 2, T2 βοηθητικά κύτταρα
WHO:	World Health Organization, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
IOC:	International Olympic Committee, Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή
WADS:	World Anti-Doping Agency's
MVV:	Maximum Voluntary Ventilation, Μέγιστος Εκούσιος Αερισμός
EVH:	Eucarpnic voluntarily ventilation, Εκούσια ευκαπνική υπέρπνοια
V02:	Κατανάλωση οξυγόνου
SABA:	Short acting b2 agonistis, βραχείας δράσης β2 αγωνιστές
VE:	Αερισμός
PETCO2:	τελο-εκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα
PETO2:	τελο-εκπνευστική πίεση οξυγόνου,

FiO ₂ ; %:	κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO ₂ ; %)
FECO ₂ ; %:	κλάσμα εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα
Fβ:	αναπνευστική συχνότητα
VT:	tidal volume, αναπνεόμενος όγκος αέρα
BSA:	body surface area, επιφάνεια σώματος
NANC:	non-noradrenergic, non-cholinergic transmitter
TNFα:	tumor necrosis factor α
BAL:	Bronchoalveolar lavage
ILC2:	type 2 innate lymphoid cells
ICS:	inhaled corticosteroids
OCS:	corticosteroids per os
LABA:	Long acting bronchodilators agonists
ΧΑΠ:	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ACOS:	asthma – copd overlap syndrome
STAT-1:	Signal transducer and activator of transcription 1
WEA:	work-exacerbated asthma
OA:	occupational asthma
PM:	particulate matter
ACT:	Asthma control test

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

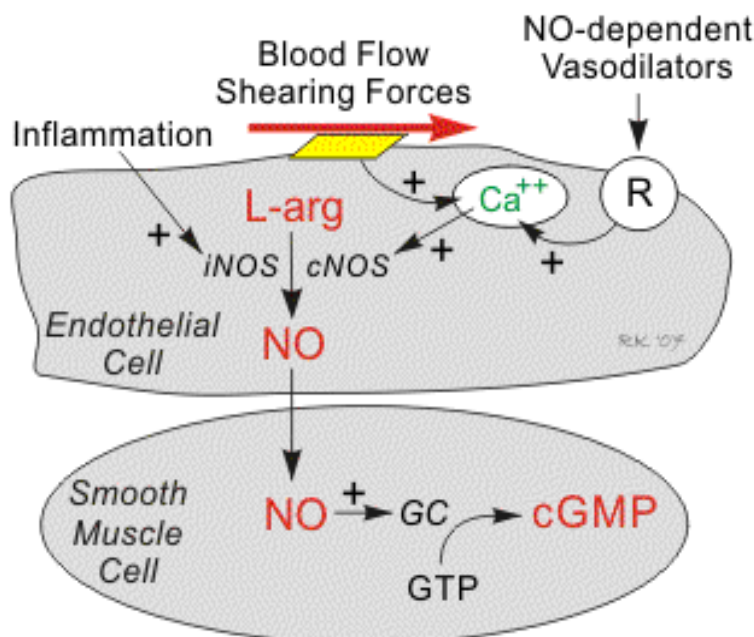
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

1.1 NO

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί ένα μόριο αέριας μορφής, αρχικά γνωστό ως ένας επικίνδυνος ατμοσφαιρικός ρύπος του οποίου η αξία σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών αναγνωρίστηκε μετά το 1992 (1, 2). Το NO βρίσκεται σε όλα τα συστήματα των θηλαστικών και παράγεται από τον ανθρώπινο πνεύμονα. Ανιχνεύεται στον εκπνεόμενο αέρα όλων των ανθρώπων (3).

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από μία πληθώρα κυττάρων και δρα ως διακυτταρικός μεσολαβητής σε πολλές βιολογικές διαδικασίες (4). Το ενδογενές μόριο του NO παράγεται από κύτταρα που βρίσκονται στους μεγάλους αλλά και περιφερικούς αεραγωγούς (επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, ενδοθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και των αγγείων) καθώς και στις κυψελίδες. Πρόκειται για ένα μόριο αέριας μορφής που παράγεται από την L-αργινίνη μέσω της δράσης της NO συνθετάσης (NOS) **(Εικόνα 1)**

Εικόνα 1.



Υπάρχουν τρία είδη ισοενζύμων συνθετάσης (NOS): Δύο είδη δομικής (constitutive) NOS (τύπος I(1)), τύπος III(3)) και ένα τρίτο είδος: η επαγόμενη (induced) μορφή (iNOS ή II NOS(2)) (5). Τα τρία ισοένζυμα έχουν την ιδιότητα να μετατρέπουν την L- αργινίνη σε L- κιτρουλίνη, οδηγώντας στην παραγωγή του NO.

Τα δομικά ισοένζυμα της NOS περιλαμβάνουν τα νευρωνικά NOS(NOS1) και τα ενδοθηλιακά NOS(NOS3). Η NOS1 και η NOS3 ενεργοποιούνται από κατιόντα ασβεστίου και παράγουν μικρές ποσότητες NO το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο ως νευροδιαβιβαστής (NOS1) αλλά και ως ρυθμιστής της αιματικής ροής (NOS3) αντίστοιχα. Στον πνεύμονα ειδικότερα, το NOS1 εκφράζεται στις NANC ίνες και παράγει NO το οποίο λειτουργεί ως μυοχαλαρωτικό των λείων μυϊκών ινών (6, 7). Το ισοένζυμο NOS3 εκφράζεται στο πνευμονικό ενδοθήλιο και στο βρογχικό και κυψελιδικό επιθήλιο (8, 9). Στο βρογχικό επιθήλιο, το ισοένζυμο NOS3 δρα ρυθμιστικά στη συγχρονική κίνηση των κροσσών (10, 11).

Τα ισοένζυμα NOS1 και NOS3 είναι κορτικοανθεκτικά και επομένως η παραγωγή του NO δεν επηρεάζεται από τη λήψη στεροειδών (12, 13).

Η επαγόμενη μορφή NOS (NOS2) εκφράζεται σε απάντηση από διάφορα λοιμώδη και φλεγμονώδη ερεθίσματα (tumor necrosis factor alpha (TNFα), ιντερφερόνη γ, ιντερλευκίνη 1b (IL-1b), ιούς, βακτήρια, αλλεργιογόνα και περιβαλλοντικούς ρύπους) και έχει ανοσοτροποιοτική, αντιμικροβιακή και προφλεγμονώδη δράση (14). Η NOS2 δρα ανεξάρτητα από τη ροή των κατιόντων ασβεστίου και συμμετέχει στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NO. Στο αναπνευστικό δέντρο, το ισοένζυμο NOS2 εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα, στο ενδοθήλιο, στο λείο μυϊκό ιστό, στους ινοβλάστες, στα μαστοκύτταρα και ουδετερόφιλα (15).

Σε αντίθεση με τα δομικά ισοένζυμα (cNOS), το NOS2 είναι κορτικοεξαρτώμενο. Από τη στιγμή που ενεργοποιείται το NOS2, η παραγωγή του NO αυξάνεται μέσα σε μερικές ώρες σε νανομοριακές συγκεντρώσεις και σε επίπεδα σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα NO που προκύπτουν από τα cNOS. Η αύξηση του NO που παρατηρείται στο άσθμα φαίνεται ότι προέρχεται από την αυξημένη έκφραση της NOS2 στην αναπνευστική οδό παρόλο που και τα δομικά μόρια (cNOS) μπορεί να συμμετέχουν (16).

Ο ρόλος του NO στο αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει τη νευροδιαβίβαση, την βρογχοδιαστολή και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, το NO έχει μία παράδοξη συμπεριφορά σε νοσήματα όπως είναι το άσθμα. Επιστημονικά δεδομένα, αποδεικνύουν τη βρογχοδιασταλτική δράση του NO σε χαμηλές συγκεντρώσεις και το NANC- επαγόμενο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, σε υψηλές συγκεντρώσεις το NO φαίνεται να προάγει την φλεγμονή. Τα υψηλά επίπεδα NO που απαντώνται σε διάφορα

νοσήματα φαίνεται να αποτελούν το αποτέλεσμα ενεργοποίησης οξειδωτικών μονοπατιών, προερχομένων από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και επακόλουθη ενεργοποίηση του NOS2. Οι ιδιότητες του NO του επιτρέπουν να ανιχνεύεται στον εκπνεόμενο αέρα και να χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο σε αναπνευστικά νοσήματα (6, 17).

1.1.1 Μέτρηση και ερμηνεία

Το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου FENO ανιχνεύεται στον εκπνεόμενο αέρα. Η μέτρηση του μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με τεχνικές online, όπου πραγματοποιείται εκπνοή σε συσκευή αναλυτή και το αποτέλεσμα είναι άμεσο ή με offline τεχνικές, όπου πραγματοποιείται εκπνοή σε ειδικό σάκκο συλλογής και η ανάλυση και καθορισμός της τιμής του FeNO πραγματοποιείται σε δεύτερο χρόνο. Οι μετρήσεις συνήθως πραγματοποιούνται με real-time αναλυτές οι οποίοι μετρούν το NO με ηλεκτροχημικούς ανιχνευτές (18). Οι online μετρήσεις πραγματοποιούνται με εισπνοή μέχρι την ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total Lung Capacity: TLC) και εκπνοή με σταθερή ροή στα 50 mL/s για περίπου 6 δευτερόλεπτα, τον χρόνο που απαιτείται προκειμένου τα επίπεδα του FENO να φτάσουν σε ένα πλατώ. Η προσπάθεια επαναλαμβάνεται τουλάχιστον δύο φορές προκειμένου να διασφαλιστεί η επαναληψιμότητα. Η σταθερή εκπνοή ενάντια στη θετική πίεση προκαλεί σύγκλιση της γλωττίδας, γεγονός που αποκλείει τις ψευδώς αυξημένες μετρήσεις που προέρχονται από την ανώτερη αναπνευστική οδό (19). Τα επίπεδα του FENO είναι αντιστρόφως ανάλογα με την εκπνευστική ροή. Μεγάλες ροές προκαλούν χαμηλά επίπεδα και αντίστροφα, χαμηλές ροές οδηγούν σε υψηλότερες τιμές FENO. Η εξάρτηση

του FeNO από τις ροές ερμηνεύεται μερικώς από το γεγονός ότι το FENO βασίζεται στο μηχανισμό της διάχυσης μέσα στους αεραγωγούς (14, 19). Εξαιτίας αυτής της εξάρτησης από τις ροές, η ATS και η ERS θέσπισαν το όριο του του FENO στα 50 mL/s (20).

1.1.2 Μοντέλο αεραγωγών

Το FENO αποτελεί ένα μη επεμβατικό εργαλείο εκτίμησης της φλεγμονής των περιφερικών αεραγωγών. Διάφοροι ερευνητές περιέγραψαν το μαθηματικό μοντέλο του FeNO, ως μοντέλο 2 τμημάτων (κυψελιδικού και αεραγωγών) προκειμένου να εκτιμηθεί η συνεισφορά του κυψελιδικού τμήματος στη συνολική παραγωγή του NO (14, 20, 21). Το μοντέλο αυτό επιτρέπει την εκτίμηση της συνεισφοράς παραμέτρων μη εξαρτώμενων από την ροή στην ολική παραγωγή του NO, όπως η συγκέντρωση του NO από το τοίχωμα των αεροφόρων οδών, ο δείκτης διάχυσης των αεραγωγών και η κυψελιδική συγκέντρωση του NO. Το κυψελιδικό NO καθορίζεται από την σχέση μεταξύ της παραγωγής του NO και της εκπνευστικής ροής. Η εφαρμογή αυτού του μοντέλου FeNO σε πολλαπλές χαμηλές ροές έχει βοηθήσει στην εκτίμηση της συνεισφοράς του κυψελιδικού τμήματος και του τμήματος των αεραγωγών. Σε υψηλές ροές, (>50 mL/s), υπερισχύει η συνεισφορά των κυψελίδων στο ολικό NO, ενώ σε χαμηλές ροές (<50 mL/s), επικρατεί η διάχυση των αεραγωγών (21).

1.1.3 Φυσιολογικές τιμές

Υπάρχει ευρεία διακύμανση στις φυσιολογικές μετρήσεις FeNO στον παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό. Η τρέχουσα σύσταση σχετικά με την ερμηνεία του FeNO είναι η χρήση

κλινικών cut points και όχι η χρήση τιμών αναφοράς. Γενικά, η τρέχουσα σύσταση είναι ότι τιμές FeNO < 25 ppb (ή < 20 ppb στα παιδιά) δεν σχετίζονται με αλλεργική φλεγμονή, ενώ τιμές > 50 ppb (ή > 35 ppb στον παιδιατρικό πληθυσμό) πιθανά να σχετίζονται με αλλεργική προδιάθεση και απάντηση σε θεραπεία με κορτικοειδή. Σε τιμές μεταξύ 25 και 50 ppb (και 20-35 ppb στα παιδιά) θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική συνεκτίμηση (22).

Αντικρουόμενα είναι τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις φυσιολογικές τιμές FeNO και σύμφωνα με κάποιες δημοσιεύσεις τα cut points πρέπει να διαφοροποιούνται ανά πληθυσμό. Ο Oline και οι συνεργάτες του κατέγραψαν μία μέση τιμή 15.8 ppb με ενδοτεταρτημοριακό εύρος από 11.9 με 21.4 ppb σε 179 μη ατοπικούς υγιείς ενήλικες (23). Η κοόρτη των ασθματικών ατοπικών ασθενών έδειξε μέση τιμή 29.8 ppb με ενδοτεταρτημοριακό εύρος από 18.2 έως 47.8 ppb (23). Ο Buchvald και οι συνεργάτες του (24) μελέτησαν ένα πληθυσμό 400 παιδιών ηλικίας 4 έως 17 χρονών και βρήκαν μέση τιμή FeNO 9.7 ppb. Το ανώτερο άκρο του 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης ήταν εξαρτώμενο από την ηλικία, με τιμή 15.7 ppb στην ηλικία των 4 ετών και 25.2 ppb στους ενήλικες, υποδεικνύοντας ότι ίσως θα έπρεπε να οριστούν φυσιολογικές τιμές του FeNO ανά ηλικία (24). Μία μελέτη από τον Yao και τους συνεργάτες του υποστήριξε την ίδια θέση περί φυσιολογικών τιμών FeNO ανά ηλικία, δεδομένου ότι βρήκαν ότι το FeNO αυξάνει κατά 7.4% ανά έτος στα παιδιά (25). Η επίδραση ωστόσο της ηλικίας περιορίζεται στον παιδιατρικό πληθυσμό διότι το FeNO αυξάνει μέχρι την εφηβεία και μετά σταθεροποιείται (26, 27).

Επιπλέον, μία μελέτη έδειξε ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς εκτός από την ηλικία, η φυλή και το ύψος είναι σημαντικοί παράγοντες στον καθορισμό τιμών αναφοράς του FeNO

(28). Ο Olivieri και οι συνεργάτες (29) του πραγματοποίησαν μετρήσεις FeNO σε περισσότερους από 200 ενήλικες μη καπνιστές. Ο αντρικός πληθυσμός βρέθηκε να έχει επίπεδα FeNO μεταξύ 2.6 και 28.8 ppb και ο γυναικείος επίπεδα μεταξύ 1.6 και 21.5 ppb. Σε μια άλλη μελέτη από τον Travers και τους συνεργάτες του (30), οι άντρες παρουσίασαν σταθερά υψηλότερα επίπεδα FeNO σε σχέση τις γυναίκες. Η διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών υποδεικνύει την αναγκαιότητα ύπαρξης φυσιολογικών μετρήσεων ανάλογα με το φύλο. Ωστόσο, ο Olin και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι μόνο η ηλικία και το ύψος επηρεάζουν το FeNO και όχι το φύλο (31). Επιπλέον, η ίδια ομάδα ερευνητών δημοσίευσε μετρήσεις FeNO από τον τυχαίο γενικό πληθυσμό και βρήκε μέση τιμή 16 ppb με το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο να είναι 11 και 22.3 ppb, αντίστοιχα. Το ύψος, η ηλικία, η ατοπία, η αναφορά συμπτωμάτων άσθματος τον τελευταίο μήνα καθώς και η αναφερόμενη χρήση των εισπνεόμενων κορτικοειδών εμφάνισαν θετική συσχέτιση με το FeNO, ενώ οι νυν καπνιστές παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές FeNO. Σε γενικές γραμμές, τόσο η μικρή όσο και η μεγάλη καπνιστική συνήθεια προκαλούν μείωση του FeNO, ωστόσο τα επίπεδα FeNO σε καπνιστές ασθματικούς παραμένουν αυξημένα (32-35). Ο Song WJ και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του φύλου με το FeNO (36), ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ότι το FeNO είναι υψηλότερο στους άντρες από ότι στις γυναίκες (33).

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες ATS κατευθυντήριες οδηγίες για την ερμηνεία του FeNO (37), προτείνεται η εξατομικευμένη αξιολόγηση μεταβολών του FeNO σε ένα άτομο σε σχέση με τις τιμές αναφοράς του, συνεκτιμώντας και τα γενικά cut points. Βάσει μελετών που αξιολόγησαν τη χρήση του FeNO στην προσαρμογή της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοειδών, αύξηση ή μείωση του FeNO μεγαλύτερη από 20% σε τιμές μεγαλύτερες από

50 ppb (ή μια διαφορά μεγαλύτερη από 10 ppb για τιμές <50 ppb) θεωρείται σημαντική (22).

1.1.4 Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο NO

Αλλεργική και ηωσινοφιλική φλεγμονή

Η αλλεργική και ηωσινοφιλική φλεγμονή αποτελούν κεντρικούς πυλώνες στο άσθμα. Οι μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ FeNO και ηωσινοφιλίας στα προκλητά πτύελα (38-40), στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (40) και στους ιστούς (41, 42). Ο Berry και οι συνεργάτες του (43) έδειξαν ότι μία τιμή FeNO 36 ppb έχει ευαισθησία 78% και ειδικότητα 72% για ανίχνευση ηωσινοφίλων στα πτύελα > 3% στους ενήλικες. Ωστόσο, η χρήση του FeNO ως μη επεμβατικό εργαλείο εκτίμησης των ηωσινοφίλων στα πτύελα μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα (44). Ο Payne και οι συνεργάτες του (45) έλαβαν ενδοβρογχικό ιστό σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 17 ετών που ελάμβαναν πρεδνιζολόνη. Τα παιδιά που είχαν επίμονα συμπτώματα και αυξημένα ηωσινόφιλα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα FeNO (42, 44-46). Παρόμοια, σε μία μελέτη με 29 ασθματικά παιδιά και μη ασθματικά controls, ο Warke και οι συνεργάτες του (40) έδειξαν ότι το FeNO εμφάνισε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα των ηωσινοφίλων στο BAL.

Η έκθεση στα αλλεργιογόνα επάγει την T2 φλεγμονή και οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-5 και IL-13 (47). Επιπρόσθετα, τα τύπου 2 έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILC2) μπορεί να διεγερθούν από αλλεργικά ή μη ερεθίσματα όπως την IL-33 και να απελευθερώσουν IL-5 και IL-13 (47, 48). Η IL-4 και η IL-13 φαίνεται να καθοδηγούν το FeNO

ενώ η IL-5 την ηωσινοφιλία. Επειδή αυτές οι κυτταροκίνες μπορεί συχνά να αυξάνουν ή να μειώνονται ταυτόχρονα σε ένα συγκεκριμένο άτομο, τα ηωσινόφιλα και το FeNO μπορεί επίσης παράλληλα να αυξάνονται και να μειώνονται.

Σε μία πιλοτική μελέτη η οποία στόχευε στην ικανότητα της ντουπιλουμάμπης να μειωθούν οι παροξύνσεις με τη σταδιακή μείωση των ICS και μακράς δράσης β αγωνιστών (LABA), τα επίπεδα του FeNO μειώθηκαν και παρέμειναν μειωμένα ακόμη και μετά την αποκλιμάκωση της θεραπείας με ICS. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στα επίπεδα των ηωσινοφίλων στη θεραπεία ή στην ομάδα placebo (49). Σε μία πρόσφατη μεγαλύτερη μελέτη της ντουπιλουμάμπης σε ενήλικες ασθματικούς διαπιστώθηκε η μείωση του FeNO τόσο στην ομάδα με τα υψηλά ηωσινόφιλα όσο και στην ομάδα με τα χαμηλά ή φυσιολογικά baseline ηωσινόφιλα (50).

Απάντηση στα γλυκοκορτικοειδή

Η συσχέτιση του FeNO με την ηωσινοφιλική και αλλεργική φλεγμονή ερμηνεύει τη χρήση του FeNO ως προβλεπτικό δείκτη απάντησης στα στεροειδή. Το 2003, το US Food and Drug Administration ενέκρινε το Aerocrine AB (Στοκχόλμη, Σουηδία) σύστημα παρακολούθησης του FeNO για κλινική εφαρμογή σε ασθματικούς ασθενείς. Η χρήση αυτής της συσκευής περιορίστηκε στην παρακολούθηση της απάντησης σε αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ως επιπλέον βοηθητικό εργαλείο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη σε άτομα ηλικίας από 4 έως 65 ετών (51).

Ο Little και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη χρήση του FeNO ως δείκτη απάντησης στα κορτικοειδή per os σε ασθενείς με ελεγχόμενο άσθμα και έδειξαν ότι το όφελος από τα στεροειδή ros ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με υψηλότερες τιμές αναφοράς FeNO (52). Σε μία μελέτη σοβαρού, ανθεκτικού στη θεραπεία παιδιατρικού άσθματος (53), μελετήθηκαν το FeNO, ο FEV1, το ACT score και τα ηωσινόφιλα στα πτύελα ως προβλεπτικοί δείκτες απάντησης στα συστηματικά στεροειδή. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε μία μελέτη 52 ενηλίκων με χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα που έλαβαν για 4 εβδομάδες θεραπεία με εισπνεόμενη φλουτικαζόνη (54). Η απάντηση στα εισπνεόμενα κορτικοειδή – εκτιμώμενη μέσω της κλινικής συνδρομής και του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής- ήταν μεγαλύτερη στο 1/3 των ασθενών με FeNO > 47 ppb, ενώ αρκετά μικρότερη σε χαμηλές τιμές FeNO (54). Παρόμοια αποτελέσματα από τους Szefler και τους συνεργάτες του έδειξαν ότι τα ασθματικά παιδιά με υψηλές τιμές FeNO περιφερικών ηωσινοφίλων, ολικής ανοσοσφαιρίνης IgE είχαν περισσότερες πιθανότητες να απαντήσουν στα εισπνεόμενα κορτικοειδή σε σχέση με ασθματικά παιδιά με χαμηλό FeNO και φυσιολογικούς δείκτες αλλεργίας (55). Συμπερασματικά, οι υψηλές τιμές FeNO φαίνεται να προβλέπουν την απάντηση στα στεροειδή κυρίως στο αλλεργικό άσθμα.

Παρόμοια, επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση του FeNO στην προσαρμογή της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοειδών. Μία μελέτη εκτίμησε 85 ασθματικά παιδιά. Χρησιμοποιώντας το κατώφλι των 45 ppb άνω του οποίου η θεραπεία θα έπρεπε να ενισχυθεί, έδειξαν ότι στην ομάδα του υψηλού FeNO σημειώθηκε σημαντική μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας με σύγχρονη μείωση των παροξύνσεων που απαιτούσαν κορτικοειδή ros (56). Αν και αυτές οι μελέτες δεν αποδεικνύουν τη σχέση αίτιου αιτιατού,

προτείνουν ωστόσο τη χρήση του FeNO ως μη επεμβατικό δείκτη στην προσαρμογή των ICS και στην παρακολούθηση της συμμόρφωσης του ασθενή.

Αναπνευστικές λοιμώξεις

Το εκπνεόμενο NO αυξάνεται μετά από κάποιες ιογενείς λοιμώξεις σε αντίθεση με τις βακτηριακές. Μία μελέτη η οποία ερεύνησε την παρουσία του ρινοϊού στο ρινοφαρυγγικό έκπλυμα ασυμπτωματικών ασθματικών ασθενών με ελεγχόμενο άσθμα καθώς και σε υγιή controls ανέδειξε παρουσία του ρινοϊού σε ποσοστό 4.5% στους ασθματικούς versus 0.9% στα controls (57). Οι θετικοί στον ρινοϊό ασθματικοί ασθενείς είχαν υψηλότερο FeNO σε σχέση με τους αρνητικούς στο ρινοϊό ασθματικούς ασθενείς, χωρίς ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό.

Σε αντίθεση με το ρινοϊό, οι λοιμώξεις με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό φαίνεται να προκαλούν μείωση της παραγωγής FeNO. Η διαφορά στη συμπεριφορά φαίνεται να αποδίδεται στην ικανότητα κάποιων ιών να προάγουν την έκφραση της επαγόμενης NOS. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός αλλά πιθανά να σχετίζεται με την ενεργοποίηση του STAT-1 μέσω ιντερφερονών. Επιπρόσθετα, ιοί όπως είναι οι ρινοϊοί και ο ιός της γρίπης επάγουν την έκφραση των ILC2 και IL-33, οδηγώντας στην παραγωγή Th2 κυτταροκινών που όπως περιγράφηκε παραπάνω, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την αύξηση του FeNO (58).

1.1.5 Κλινική εφαρμογή

Άσθμα

Το FeNO έχει συσχετιστεί με την παρουσία ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς και στην αλλεργική φλεγμονή και ως εκ τούτου, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση υποκείμενης φλεγμονής. Οι επίσημες ATS διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 συνιστούν τη χρήση του FeNO ως διαγνωστικό μέσο ηωσινοφιλικής φλεγμονής και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Αντίθετα οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του σοβαρού άσθματος του 2013, δεν προτείνουν τη χρήση του FeNO στον καθορισμό της θεραπείας (low evidence σύσταση) (22, 59). Παρόμοια, σύμφωνα με τις οδηγίες GINA 2017, δεν προτείνεται η χρήση του FeNO στη διάγνωση ή στον αποκλεισμό της διάγνωσης του άσθματος, όπως επίσης αποθαρρύνεται η χρήση του στην έναρξη ή μη της θεραπείας με τα εισπνεόμενα κορτικοειδή (60). Ο Dupont και οι συνεργάτες του μελέτησαν άτομα steroid-naïve με συμπτωματολογία συμβατή με άσθμα χωρίς ωστόσο επίσημη διάγνωση άσθματος (61). Από τα 240 άτομα υπό μελέτη, τα 160 είχαν άσθμα διεγνωσμένο με το τεστ της αναστρεψιμότητας του FEV1. Στη συγκεκριμένη μελέτη, διαπιστώθηκε ευαισθησία και ειδικότητα του FeNO 85% και 90% αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι σε προεξεταστική πιθανότητα τουλάχιστον 30%, τιμές FeNO > 50 ppb έχουν θετική προγνωστική αξία της τάξης του 0.76 (95% CI: 0.29-0.96) στη διάγνωση του άσθματος (62). Αντικείμενο μιας άλλης ομάδας ερευνητών αποτέλεσε η σύγκριση συμβατικών διαγνωστικών δοκιμασιών άσθματος (τεστ βρογχικής υπεραντιδραστικότητας) με το FeNO και τα προκλητά πτύελα (63). Από τα 47 άτομα με συμπτωματολογία συμβατή με άσθμα, τα

17 είχαν τελικά άσθμα διαγνωσμένο με συμβατικά διαγνωστικά τεστ. Στα άτομα αυτά, το FeNO είχε ευαισθησία και ειδικότητα 88% και 79% αντίστοιχα (63).

Το FeNO μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση του cough-variant άσθματος σε ασθενείς με χρόνια βήχα. Ο Song και οι συνεργάτες του έδειξαν σε μία μετανάλυση 15 μελετών ότι σε ένα πληθυσμό με χρόνια βήχα, το FeNO είχε μία ευαισθησία 72% και ειδικότητα 85% στη διάγνωση του cough variant άσθματος (36). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι πολλές από τις μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του FeNO στη διάγνωση του άσθματος διεξήχθησαν σε άτομα με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό εκ του αναπνευστικού, γεγονός που σημαίνει ότι έπασχαν από ήπια νόσο. Μία μετανάλυση 43 μελετών η οποία αξιολόγησε τη διαγνωστική αξία του FeNO στο άσθμα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το FeNO είναι πιο αξιόπιστη διαγνωστική δοκιμασία στον παιδιατρικό παρά στον ενήλικο πληθυσμό. Οι ίδιοι ερευνητές μάλιστα επισημαίνουν ότι στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περισσότερες οι περιπτώσεις υπερδιάγνωσης άσθματος παρά υποδιάγνωσης (64). Ο Malinowschi και οι συνεργάτες (65) του μελέτησαν το FeNO ως δείκτη τοπικής φλεγμονής και τα ηωσινόφιλα αίματος ως δείκτη συστηματικής φλεγμονής ενώ θέλησαν να παρατηρήσουν και τη συσχέτισή τους με το συριγμό, τη διάγνωση του άσθματος, την παρόξυνση άσθματος και τις επισκέψεις στα επείγοντα. Σε ένα πληθυσμό 12.000 ατόμων, παιδιών και ενηλίκων διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αλλά ασθενής συσχέτιση μεταξύ FeNO και περιφερικής ηωσινοφιλίας. Το FeNO και τα ηωσινόφιλα αίματος εμφάνισαν θετική συσχέτιση με το άσθμα, τον συριγμό και τα επεισόδια άσθματος, αλλά μόνο ο υψηλός τίτλος των ηωσινοφίλων συσχετίστηκε με τις επισκέψεις στα

επείγοντα. Η συσχέτιση αυτή αποδόθηκε από τους ερευνητές σε παροξύνσεις από ρινοϊούς οι οποίοι έχουν την ιδιότητα να αυξάνουν τα ηωσινόφιλα μέσω του ILC2 μονοπατιού. Το FeNO και η περιφερική ηωσινοφιλία βρέθηκαν να έχουν αθροιστική προβλεπτική αξία στο άσθμα και στο συριγμό. Σε μία άλλη μελέτη του FeNO, η ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε τη χρήση του FeNO και της περιφερικής ηωσινοφιλίας στην πρόβλεψη της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στο μη ελεγχόμενο άσθμα σε ασθματικά άτομα ηλικίας από 10 έως 35 ετών (65, 66). Διαπιστώθηκε ότι η ταυτόχρονη χρήση του FeNO και της περιφερικής ηωσινοφιλίας μπορούσε να προβλέψει καλύτερα τον πτωχό έλεγχο του άσθματος σε σχέση με τη μεμονωμένη χρήση τους.

Ο Jatakanon και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν ένα πρωτόκολλο μείωσης των κορτικοειδών προκειμένου να ελέγξουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ τιμών του FeNO και ελέγχου του άσθματος (67). Παρακολούθησαν 15 ασθματικούς ασθενείς δύο φορές την εβδομάδα για μία περίοδο 8 εβδομάδων μετά από μείωση της δόσης των στεροειδών. Διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων FeNO και μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας, μειωμένο FEV1 και αυξημένης κατανάλωσης β αγωνιστών. Σε μια άλλη μελέτη, εκτιμήθηκε ο έλεγχος του άσθματος σε 30 ασθενείς βάσει της συμπτωματολογίας και της πνευμονικής λειτουργίας. Το FeNO παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον έλεγχο του άσθματος και τον βαθμό σοβαρότητας (68).

Πολλές είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές οι οποίες αξιολόγησαν τη χρήση του FeNO στη θεραπεία και στον έλεγχο του άσθματος. Ο Meyts και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία μελέτη αξιολόγησης του ελέγχου του άσθματος σε 73 παιδιά ηλικίας 5 έως 18 ετών. Ορίστηκαν τρία επίπεδα ελέγχου άσθματος (καλός, αποδεκτός και

ανεπαρκής) ανάλογα με τη συχνότητα χρήσης του β αγωνιστή, τα ημερήσια - νυχτερινά συμπτώματα και τον σπιρομετρικό έλεγχο. Τα άτομα που κατηγοριοποιήθηκαν στον ανεπαρκή έλεγχο άσθματος είχαν και την υψηλότερη τιμή FeNO (μέση τιμή 28 ppb) (69).

Παρόμοια με άλλες μελέτες (70-72), μία προοπτική μελέτη από τον Smith και τους συνεργάτες του (72) αξιολόγησε τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων FeNO στη θεραπεία συγκριτικά με evidence based στρατηγικές από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η ομάδα του FeNO μείωσε τις παροξύνσεις κατά 46%, χωρίς ωστόσο το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, στατιστικά σημαντική μείωση σημειώθηκε στη μέση χρήση των ICS στο διάστημα των 12 μηνών στην ομάδα που χρησιμοποιούσε τις μετρήσεις του FeNO. Σε μια ακόμη μελέτη άσθματος στην εγκυμοσύνη (73), η εφαρμογή ενός θεραπευτικού αλγόριθμου βασισμένο στο FeNO και όχι στα συμπτώματα, οδήγησε σε μείωση του αριθμού των παροξύνσεων. Επιπλέον, ο Powell και οι συνεργάτες του (73) έδειξαν ότι η ταυτόχρονη συνεκτίμηση του FeNO στη ρύθμιση της δόσης των ICS και της συμπτωματολογίας στη ρύθμιση της δόσης των LABA, μειώνουν τις παροξύνσεις σε σχέση με την αξιολόγηση της συμπτωματολογίας από μόνη της. Επιπρόσθετα, η ομάδα του FeNO απαιτούσε λιγότερη χρήση των SABAs και η μέση ημερήσια δόση των ICS στην ομάδα FeNO ήταν μικρότερη από ότι στην ομάδα κατευθυνόμενη από τα συμπτώματα.

Αντίθετα, ο Szefler και οι συνεργάτες του (74) έδειξαν ότι η βασισμένη στο FeNO ρύθμιση του θεραπευτικού σχήματος σε έναν παιδιατρικό αστικό πληθυσμό οδήγησε στη χρήση υψηλότερων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοειδών σε σύγκριση με τη συμπτωματολογία. Επιπρόσθετα, υπάρχει ένα τμήμα ασθματικού πληθυσμού όπου το FeNO δεν βελτιώνεται παρά τη θεραπεία με τα κορτικοειδή (75). Στα αποπικά ασθματικά

παιδιά το σταθερά υψηλό FeNO μπορεί να αποδίδεται στη συνεχή έκθεση σε αλλεργιογόνα (76). Τα αντιφατικά αποτελέσματα της μελέτης ερμηνεύονται λόγω αφενός της συνεχούς έκθεσης σε αλλεργιογόνα στο αστικό περιβάλλον αλλά και της παρουσίας βέλτιστων επιπέδων FeNO πριν την τυχαιοποίηση. Ανεξάρτητα από αυτά τα αποτελέσματα, οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα υποστηρίζουν τη χρήση του FeNO ως δείκτη φλεγμονής που βοηθά στη ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής, στη βελτίωση της διαχείρισης, στη μείωση των παροξύνσεων και στη βελτιστοποίηση της θεραπείας.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η χρήση του FeNO στη διάγνωση και διαχείριση του άσθματος προκάλεσε το ερευνητικό ενδιαφέρον στη χρήση του ως διαγνωστικό μέσο αλλά και μέσο παρακολούθησης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Το FeNO δεν εμφανίζεται αυξημένο σε σταθερή ΧΑΠ εξαιτίας της καπνιστικής συνήθειας και της επικράτησης της ουδετεροφιλικής φλεγμονής (77). Μια μικρή, ωστόσο ανιχνεύσιμη διαφορά παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ – νυν καπνιστές σε σχέση με τους πρώην καπνιστές ή μη καπνιστές με ΧΑΠ (78). Η μέτρηση του FeNO ίσως θα είχε νόημα στους μη καλά ελεγχόμενους ασθενείς με ΧΑΠ και στους συχνούς παροξυντές. Στους ασθενείς αυτούς διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα FeNO σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή νόσο ανεξάρτητα από την καπνιστική τους συνήθεια (79). Ακόμη, ίσως το FeNO να είχε κάποια αξία στη διαχείριση των ασθενών με το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης άσθμα – ΧΑΠ (ACOS).

1.2 Άσθμα

Το άσθμα αποτελεί μια συνήθη, μη μεταδοτική νόσο και για πολλούς επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το άσθμα ταξινομείται στη 16^η θέση μεταξύ των αιτιών των ετών με ανικανότητα και στην 28^η θέση μεταξύ των αιτιών της επιβάρυνσης της νόσου (burden of disease), έτσι όπως προσδιορίζεται από τα προσαρμοσμένα στην ανικανότητα έτη ζωής. Περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από άσθμα και αναμένεται μέχρι το 2025 ένας επιπλέον αριθμός 100 εκατομμυρίων πασχόντων (80). Υπάρχει ευρεία γεωγραφική διακύμανση στην επίπτωση, στη σοβαρότητα και στη θνητότητα λόγω άσθματος. Ενώ η επίπτωση του άσθματος είναι μεγαλύτερη σε χώρες με υψηλά εισοδήματα, η θνητότητα λόγω άσθματος σημειώνεται σε χώρες με χαμηλά – μέσα εισοδήματα (81).

Παρά τη σημαντική πρόοδο που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του άσθματος, υπάρχουν ακόμη πεδία βελτίωσης στην εκπαίδευση του ασθενή, σε νέες διαγνωστικές μεθόδους και στην εξατομίκευση της διαχείρισης.

Η αιτιολογία του άσθματος παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου καθώς και η συμμετοχή γονιδίων και περιβάλλοντος στην παθογένειά του. Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο με την κληρονομικότητα να κυμαίνεται μεταξύ 35% και 95% (82). Μεγάλες γενετικές μελέτες έχουν αναδείξει εκατοντάδες γενετικές ποικιλομορφίες οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο άσθματος (83). Επιγενετικές μεταβολές στη μετάφραση του γενετικού κώδικα φαίνεται να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του άσθματος (84). Οι αναπνευστικές λοιμώξεις, κυρίως οι ιογενείς σε πρώιμα στάδια της ζωής αυξάνουν τον

κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος ιδιαίτερα σε περίπτωση σοβαρής συμπτωματολογίας (85). Η περιβαλλοντική έκθεση αυξάνει τον κίνδυνο του άσθματος και περιλαμβάνει τον καπνό του τσιγάρου, την ατμοσφαιρική ρύπανση και το όζον. Επίσης, η ατοπία και η ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα σχετίζονται με την ανάπτυξη του άσθματος (86). Άλλοι παράγοντες οι οποίοι έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την ανάπτυξη του άσθματος είναι οι επιδράσεις του μικροβιώματος (87), η βιταμίνη D (88), η έκθεση σε χημικές ουσίες (89), οι διαιτητικές αλλαγές, το στρες (90) και οι μεταβολίτες (91).

Βασικό φυσιολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα του βρογχικού άσθματος είναι ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα, ενώ το κύριο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονή των αεραγωγών.

Με βάση τις παραμέτρους αυτές (φυσιολογικές και παθολογοανατομικές) ως βρογχικό άσθμα ορίζεται *η χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο*. Η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η οποία με τη σειρά της εκδηλώνεται κλινικά με επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, αισθήματος βάρους στο στήθος και βήχα ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας και τις πρώτες πρωινές ώρες **(Εικόνα 2)**.

Εικόνα 2. Το άσθμα και οι αεραγωγοί



Τα επεισόδια του άσθματος οφείλονται στη στένωση των αεραγωγών η οποία συντελείται μέσω τριών βασικών μηχανισμών: οίδημα, εκκρίσεις και μυϊκή σύσπαση των βρόγχων. Τα ασθματικά επεισόδια είναι περισσότερο συνήθη σε ασθματικούς κάτω των 18 ετών, γυναίκες και νέγρους (σε σχέση με την λευκή φυλή) (22). Περίπου οι μισοί από τους ασθματικούς εμφανίζουν ένα επεισόδιο το χρόνο. Τα ασθματικά επεισόδια εμφανίζονται κυρίως τη νύχτα ή νωρίς το πρωί (22). Τα επεισόδια αυτά συνήθως σχετίζονται με ευρεία, ποικίλου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών, η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη είτε αυτόματα, είτε μετά από θεραπεία. Τα συμπτώματα είναι δυνατό να απουσιάζουν για εβδομάδες ή και για μήνες.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός του άσθματος διαφοροποιούνται μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικού πληθυσμού. Είναι γνωστό, ότι το άσθμα ξεκινά συχνά στην παιδική ηλικία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής ως άσθμα ενηλίκων. Ενώ η

επίπτωση και ο επιπολασμός του άσθματος είναι μεγαλύτερη στον παιδιατρικό πληθυσμό, η χρήση των υπηρεσιών υγείας και η θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους ενήλικους. Επίσης, η επίπτωση και ο επιπολασμός του άσθματος διαφοροποιούνται κατά φύλο. Μεγαλύτερη είναι η επίπτωση του άσθματος στα αγόρια πριν την εφηβεία καθώς και οι νοσηλείες σε σχέση με συνομήλικα κορίτσια. Ωστόσο, η τάση αυτή φαίνεται να ανατρέπεται κατά την εφηβεία (92). Οι γυναίκες συνεχίζουν να έχουν υψηλότερη επίπτωση από ότι οι άντρες μέχρι και την 5^η δεκαετία της ζωής τους. Το χάσμα μεταξύ των δύο φύλων φαίνεται να γεφυρώνεται γύρω στην 5^η δεκαετία. Κάποιοι ερευνητές ισχυρίζονται ότι η απόκλιση μεταξύ των φύλων επανεμφανίζεται με το αντρικό φύλο να έχει μεγαλύτερη επίπτωση κατά την 4^η δεκαετία της ζωής (92). Οι αλλαγές στη συμπεριφορά του άσθματος κατά την εγκυμοσύνη, υποδεικνύουν ότι οι ορμόνες των δύο φύλων συμμετέχουν στην αιτιολογία του άσθματος.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες βιβλιογραφικές αναφορές, το άσθμα αποτελεί μία σύνθετη πολυπαραγοντική νόσο της οποίας η παθογένεια είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών παραγόντων, παραγόντων του ξενιστή και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν η ατμοσφαιρική ρύπανση, οι καιρικές μεταβολές, οι γύρεις, η υγρασία και άλλα αεροαλλεργιογόνα. Στους παράγοντες του ξενιστή ανήκουν η παχυσαρκία, οι διαιτητικοί παράγοντες, οι λοιμώξεις και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργίες ενώ στους γενετικούς, η γενετική προδιάθεση. Παρά το γεγονός, ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί του άσθματος δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί, περιλαμβάνουν κυρίως την φλεγμονή των αεραγωγών, τον έλεγχο του τόνου των αεραγωγών και την υπεραντιδραστικότητα (93). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι το άσθμα δεν αποτελεί ένα νόσημα

αλλά χαρακτηρίζεται από μία ετερογενή ομάδα φαινοτύπων με διαφορετική αιτία και πρόγνωση (94).

1.2.1. Επιδημιολογία άσθματος

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του 20^{ου} αιώνα, κυρίως από το 1960 και έπειτα, παρατηρήθηκε μία απότομη αύξηση της επίπτωσης του άσθματος στις αναπτυγμένες χώρες όπως αυτή καταγράφηκε μέσα από επαναλαμβανόμενες επιδημιολογικές μελέτες για την επίπτωση του άσθματος τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Ως αποτέλεσμα αυτής της παρατήρησης, το 1990 συγκεντρώθηκε μία σειρά επιδημιολογικών μελετών ανά τον κόσμο σχετικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό του άσθματος και την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες στα παιδιά (όπως ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (94-96) και στους ενήλικες (όπως ECRHS – European Community Respiratory Health Survey) (97). Οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι το άσθμα είναι μία συνήθης χρόνια νόσος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και επιβεβαίωσαν την ευρεία διακύμανση του επιπολασμού ανά τον κόσμο. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μείωση του επιπολασμού του άσθματος οφείλεται στον καλό έλεγχο του άσθματος ή/και στην μειωμένη επίπτωσή του σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό.

Επομένως, η μείωση στον επιπολασμό του άσθματος μπορεί να αντανακλά τον καλό έλεγχο του άσθματος που επιτυγχάνεται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και τη συμμόρφωση.

Στην απότομη αύξηση της επίπτωσης του άσθματος που σημειώθηκε τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες φαίνεται να συνεισφέρουν η ενημέρωση, η αναγνώριση και η έγκαιρη διάγνωση του άσθματος. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν αντικειμενικούς δείκτες όπως την βρογχική υπεραντιδραστικότητα έδειξαν ότι οι προαναφερθέντες παράγοντες δεν είναι αρκετοί για να ερμηνεύσουν την αυξητική τάση στην επίπτωση του άσθματος (93). Οι μεταβαλλόμενοι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικού – περιβαλλοντικού περιβάλλοντος φαίνεται να παίζουν ρόλο.

Η αύξηση της επίπτωσης του άσθματος φαίνεται να συμβαδίζει με την αύξηση της επίπτωσης της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος (98). Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, η αυξημένη έκθεση σε οικιακά αλλεργιογόνα όπως οικιακή σκόνη, την γάτα, τους μύκητες σε συνδυασμό με τη χρήση μοντέρνων επίπλων και μοκετών θεωρήθηκε ως πιθανό αίτιο αυξημένης επίπτωσης του άσθματος και των αλλεργιών. Επιπλέον, το 1989 περιγράφηκε η λεγόμενη «υπόθεση της υγιεινής – hygiene hypothesis» σύμφωνα με την οποία η εξάλειψη των μικροοργανισμών από το περιβάλλον στα αρχικά στάδια της ζωής, ενοχοποιείται για την αυξημένη επίπτωση του άσθματος και των αλλεργιών στην μετέπειτα ζωή (99). Το 2003 ο Rook και οι συνεργάτες του, πρότειναν την απουσία έκθεσης σε μη παθογόνα μικρόβια ως μία εναλλακτική ερμηνεία για την αυξημένη επίπτωση του άσθματος και των αλλεργιών (100).

Το γεγονός αυτό οδήγησε στην υπόθεση «microbial diversity» σύμφωνα με την οποία η παρουσία διαφορετικών μικροβίων στο βλεννογόνο του εντέρου και του αναπνευστικού

δέντρου είναι καθοριστικοί παράγοντες στην ενεργοποίηση και ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος (100).

Η θνησιμότητα λόγω άσθματος και οι νοσηλείες εξαιτίας έξαρσης αυξήθηκαν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες μεταξύ του 1960 και του 1985, με το μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης να σημειώνεται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (101). Μετά από αυτή την περίοδο, παρατηρήθηκε κατά τη δεκαετία του 1990 και στην αρχή του 2000, μία πτωτική πορεία στη σοβαρότητα των παροξύνσεων. Ωστόσο, παρά τις καινοτόμες θεραπείες και τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών, δεν διαπιστώθηκε βελτίωση στη θνητότητα και στον αριθμό των νοσηλειών μέσα στην τελευταία δεκαετία στον παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό (102).

Δεδομένου ότι το παιδιατρικό άσθμα παραμένει και στην ενήλικη ζωή, η επιδημία του άσθματος που παρατηρήθηκε στα παιδιά μεταξύ 1980-1990 οδήγησε σε μετέπειτα αύξηση της επίπτωσης στον ενήλικα πληθυσμό. Ωστόσο, οι διαφορετικοί ορισμοί του άσθματος, η ετερογένεια στους φαινοτύπους του άσθματος και οι περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές δεν κατοχυρώνουν την παραπάνω ερμηνεία.

1.2.2 Περιβαλλοντική έκθεση

Το παιδιατρικό άσθμα και το άσθμα των ενηλίκων έχουν πολλά κοινά αίτια και εκλυτικούς παράγοντες. Στην πλειοψηφία του, το παιδιατρικό άσθμα εκδηλώνεται ως αλλεργικός φαινότυπος, ενώ στο adult onset άσθμα επικρατεί ο μη αλλεργικός φαινότυπος.

Παρόλα αυτά, τόσο το αλλεργικό όσο και το μη αλλεργικό άσθμα μπορεί να παρουσιάσουν εξατομικευμένες απαντήσεις σε αλλεργικά και μη, αεροαλλεργιογόνα όπως σε τρίχες ζώων, σκόνη, γύρη, σπόρια μυκήτων, τροφικές αλλεργίες, καπνό τσιγάρου ή σε άλλους ατμοσφαιρικούς ρύπους.

Κάπνισμα γονέων και ενεργό κάπνισμα

Στην ενδομήτρια ζωή, το κάπνισμα της μητέρας και γενικά η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση άσθματος σε νεαρά παιδιά (103).

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η καπνιστική συνήθεια της γιαγιάς όταν η μητέρα είναι στην μήτρα και η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα του πατέρα κατά την εφηβεία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος σε επερχόμενη γενιά. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η καπνιστική συνήθεια μπορεί να επιφέρει κληρονομικές τροποποιήσεις στο επιγονιδίωμα οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος σε επερχόμενες γενιές (104).

Το κάπνισμα φαίνεται επίσης να αλληλεπιδρά με το φύλο. Οι γυναίκες καπνίστριες φαίνεται να έχουν υψηλότερη επίπτωση άσθματος σε σχέση με τις γυναίκες μη καπνίστριες. Αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν ότι το ενεργό κάπνισμα προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο άσθματος (105).

Ο φαινότυπος του μη ατοπικού άσθματος απαντάται αρκετά συχνά στους ενήλικες και σχετίζεται συχνά με ιστορικό καπνιστικής συνήθειας (105, 106). Οι ασθματικοί καπνιστές

αποτελούν μία ξεχωριστή οντότητα ασθματικών και είναι περισσότερο επιρρεπείς στο να αναπτύξουν το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης άσθμα – ΧΑΠ (ACOS) στη μετέπειτα ζωή (107).

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, το κάπνισμα είναι συχνό φαινόμενο στους ασθματικούς ασθενείς με περίπου ένα τέταρτο των ενηλίκων ασθματικών από 70 χώρες να είναι νυν καπνιστές. Μελέτες δείχνουν ότι κάποια ασθματικά άτομα είναι περισσότερο πιθανό να καπνίζουν – κυρίως έφηβοι με σοβαρή νόσο (107).

Ατμοσφαιρικοί ρύποι

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σημαντική παγκόσμια επίδραση στο άσθμα παιδιών και ενηλίκων κυρίως σε Κίνα και Ινδία (108). Σε παγκόσμιο επίπεδο το 2015, 9-23 εκατομμύρια επισκέψεων στο τμήμα των επειγόντων περισταστικών στην Κίνα και 5-10 εκατομμύρια στην Ινδία, αποδόθηκαν στην έκθεση σε ατμοσφαιρικά επίπεδα του όζοντος και σε αιωρούμενα μικροσωματίδια με διάμετρο <2.5 μm (PM_{2.5}) αντίστοιχα. Η έκθεση σε μικροσωματίδια PM₁ βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος και τα συμπτώματα σχετιζόμενα με άσθμα, κυρίως στα αγόρια με αλλεργική προδιάθεση (109). Η έκθεση σε ρύπους αυτοκινήτων όπως διοξείδιο του αζώτου (NO₂) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρωτοδιαγνωσθέντος άσθματος καθώς και με παραμονή άσθματος σε μέσης ηλικίας άτομα (110). Σε μία μελέτη, 60 άτομα μικρής προς μέσης ηλικίας με ήπιο προς μέτριο άσθμα συγκρίθηκαν ως προς την πνευμονική λειτουργία μετά από περπάτημα στο πάρκο Hyde Park του Λονδίνου και την Oxford Street. Στη δεύτερη περίπτωση, το περπάτημα στην πολυσύχναστη Oxford Street σχετίστηκε με μειωμένη αναπνευστική

λειτουργία και ουδετεροφιλική φλεγμονή (110). Οι αλλαγές αυτές ήταν περισσότερο εμφανείς στους ασθενείς με μέτριο παρά με ήπιο άσθμα.

Εξωτερικές αλλεργίες

Η έκθεση στο γκαζόν αποτελεί σημαντικό εκλυτικό παράγοντα για παροξύνσεις άσθματος που καταλήγουν στα επείγοντα περιστατικά, εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε από πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (111). Ελάχιστα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο της έκθεσης στη γύρη στα πρώτα χρόνια της ζωής και της μετέπειτα ανάπτυξης άσθματος (112). Ωστόσο, λιγότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν σχετικά με το ρόλο της γύρης στο άσθμα των ενηλίκων (113).

Σχετικά με τις άλλες αλλεργίες, μελέτες δείχνουν ότι όταν τα ασθματικά παιδιά εκτίθενται σε σπόρους μυκήτων είναι περισσότερο επιρρεπή σε παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία (114). Επιπρόσθετα, οι υψηλές συγκεντρώσεις υγρασίας έχουν συσχετιστεί με παρόξυνση άσθματος και θνησιμότητα στους ενήλικες (115-117). Η θετική IgRAST στους μύκητες σχετίζεται με σοβαρότητα άσθματος, ουδετεροφιλική φλεγμονή και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία συμβατή με ACOS (118).

Άσθμα εξαιτίας καταιγίδας

Το άσθμα εξαιτίας καταιγίδας ορίζεται ως η κρίση που πυροδοτείται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά από καταιγίδα με συμπτώματα δύσπνοιας, συριγμού και βήχα (106,107). Η κατηγορία αυτή άσθματος είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων. Οι κόκκοι της γύρης διογκώνονται κατά την καταιγίδα και διασπώνται σε μικρού μεγέθους

αιωρούμενα σωματίδια ικανά να διεισδύσουν στους περιφερικούς μικρούς αεραγωγούς και να προκαλέσουν κρίση άσθματος στα ευάλωτα άτομα. Τα άτομα αυτά δεν είναι απαραίτητο να έχουν προηγούμενο ιστορικό άσθματος ή συμπτωματολογία συμβατή με άσθμα, αλλά συχνά αναφέρουν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας. Τα αλλεργιογόνα από τα σπόρια των μυκήτων μπορεί επίσης να συμμετέχουν.

Στις 21 Νοεμβρίου του 2016, η καταιγίδα που έπληξε την πόλη της Μελβούρνης θεωρήθηκε υπεύθυνη για τον μεγαλύτερο μέχρι τότε αριθμό κρουσμάτων άσθματος από καταιγίδα (135, 136).

Οικιακή ρύπανση

Οι εσωτερικοί περιβαλλοντικοί ρύποι όπως τα προϊόντα καύσης, συμπεριλαμβανομένου τα PM και NO₂ καθώς και τα αεροαλλεργιογόνα αποτελούν αντικείμενο συνεχούς έρευνας ως πιθανά εκλυτικά αίτια άσθματος, δεδομένου του μεγάλου χρόνου παραμονής των ανθρώπων σε κλειστούς χώρους. Υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι τα οικιακά αλλεργιογόνα που προέρχονται από την οικιακή σκόνη, την υγρασία και τη γάτα αποτελούν εκλυτικούς παράγοντες άσθματος σε παιδιά και ενήλικες (119). Παραμένει ωστόσο ασαφής ο ρόλος τους στην αιτιολογία του άσθματος. Από την άλλη πλευρά, οι στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης για μείωση της έκθεσης στα αλλεργιογόνα στα πρώτα στάδια της ζωής δεν έδειξαν ιδιαίτερα οφέλη. Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες παρατήρησης σύμφωνα με τις οποίες η έκθεση σε αλλεργιογόνα στη βρεφική ηλικία μπορεί να βοηθά στην ανεκτικότητα και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης άσθματος. Βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη θεωρία της

ανεκτικότητα στην αιτιολογία της τροφικής αλλεργίας, έδειξαν ότι η κατανάλωση φυστικιών σε αρχικά στάδια ζωής μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης της αντίστοιχης τροφικής αλλεργίας (120, 121).

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η θεωρία της ανεκτικότητας σχετικά με την πρόωγη έκθεση σε αλλεργιογόνα χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Επαγγελματική έκθεση

Η επαγγελματική έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες ικανές να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν το άσθμα είναι αρκετά συνήθης οντότητα και συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Υπάρχουν δύο κατηγορίες επαγγελματικού άσθματος (work related asthma (WRA)). Το άσθμα στο οποίο η επαγγελματική έκθεση προκαλεί επιδείνωση ή παρόξυνση άσθματος (WEA – work exacerbated asthma) και το άσθμα (OA - occupational asthma) που εμφανίζεται σε άτομα χωρίς προϋπάρχον ιστορικό. Η διάγνωση του επαγγελματικού άσθματος απαιτεί την αντικειμενική διάγνωση του άσθματος με τα συμπτώματα να είναι κυρίαρχα στον εργασιακό χώρο (122). Περίπου 250 παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν ευαισθητοποίηση και πιθανά επαγγελματικό άσθμα και μπορούν να αναζητηθούν ηλεκτρονικά στην ιστοσελίδα www.occupationalasthma.com. Οι δύο κύριες κατηγορίες των ερεθιστικών παραγόντων, οι υψηλού μοριακού βάρους και οι χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να προκαλέσουν άσθμα μετά από κάποιο χρονικό διάστημα έκθεσης. Η διάκριση μεταξύ επαγγελματικού άσθματος OA και WEA αποτελεί μεγάλη διαγνωστική πρόκληση. Το χρονικό διάστημα για τη διάγνωση του επαγγελματικού άσθματος OA ποικίλλει αλλά συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 2-4 ετών μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων στο χώρο εργασίας

σε αντίθεση με το χρόνο εμφάνισης του WEA άσθματος ο οποίος είναι αισθητά μικρότερος (123). Παρά τις προκλήσεις στην εκτίμηση της επίπτωσης του επαγγελματικού άσθματος περίπου το 10–20% όλων των περιπτώσεων άσθματος ενηλίκων φαίνεται να αποδίδεται σε ερεθιστικές ουσίες. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό μπορεί να μεταβάλλεται από 4% σε 58% και προκύπτει από χώρες υψηλού εισοδήματος (123). Αντίθετα, οι παροξύνσεις στο WEA άσθμα απαντώνται σε ένα ποσοστό 20-25 % των εργαζομένων με προϋπάρχον άσθμα (124). Στο παρελθόν, η υποδιάγνωση ή μη καταγραφή του επαγγελματικού άσθματος εμπόδιζε την ανάδειξη των στρατηγικών προστασίας απέναντι στις επαγγελματικές ερεθιστικές ουσίες. Έτσι, σήμερα ο κίνδυνος ανάπτυξης αλλεργίας στο latex και επομένως ο κίνδυνος ανάπτυξης επαγγελματικού άσθματος έχει μειωθεί σημαντικά με την αντικατάσταση με γάντια χωρίς πούδρα και πρωτεΐνες. Η επιτυχημένη αυτή στρατηγική υπογραμμίζει την αναγκαιότητα αναγνώρισης των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επαγγελματικού άσθματος μειώνοντας έτσι τις επιβλαβείς συνέπειες έκθεσης σε ερεθιστικές ουσίες.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τρόπο ζωής

Η επίπτωση της παχυσαρκίας σε χώρες όπου επικρατεί το δυτικό πρότυπο ζωής αποκτά διαστάσεις επιδημίας. Η υψηλή θερμιδική πρόσληψη σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και κατεργασμένα σάκχαρα σχετίζεται με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Σε μία μεταανάλυση, διαπιστώθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και επίπτωσης άσθματος στους ενηλίκους (125). Παρά το γεγονός ότι στη συγκεκριμένη ανασκόπηση δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές σε σχέση με το φύλο, η γυναικεία παχυσαρκία σχετίστηκε με τον

μη ατοπικό ενδότυπο άσθματος ο οποίος χαρακτηρίζεται από έντονα συμπτώματα και από μικρότερη απόκριση στα στεροειδή όπως φάνηκε από προηγούμενες μελέτες (126) (127). Η αποφυγή της έντονης άσκησης σε ασθενείς με πτωχό έλεγχο άσθματος μπορεί να οδηγήσει σε κακή φυσική κατάσταση και επομένως στην αύξηση του σωματικού βάρους γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό στα ασθματικά παιδιά.

Ο ρόλος του θηλασμού στην πρόληψη του άσθματος είναι αμφιλεγόμενος αν και έχει σε μεγάλο βαθμό διευκρινιστεί μέσω των ευρημάτων της κοόρτης TAHS. Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη στην οποία οι ερευνητές παρακολούθησαν τους συμμετέχοντες από την παιδική μέχρι και την μέση ηλικία και διαπίστωσαν ότι ο θηλασμός μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικού άσθματος και αντίστροφα αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης του άσθματος ενηλίκων μόνο σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό (128). Σε μία συστηματική ανασκόπηση του 2015, διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη περίοδος θηλασμού σε σχέση με την μικρότερη δρα μέτρια προστατευτικά στον κίνδυνο ανάπτυξης του άσθματος στην μετέπειτα ζωή [odds ratio 0.90 (95%CI 0.84–0.97), I² = 63%] (129). Ενώ το αποτέλεσμα αυτό ήταν ισχυρότερο όταν έγινε περιορισμός σε μελέτες προερχόμενες από χώρες χαμηλού – μετρίου εισοδήματος, δεν επαληθεύτηκε όταν οι μεταanalύσεις περιορίστηκαν σε μελέτες κοόρτης. Το γενικό συμπέρασμα ήταν ότι επρόκειτο για evidence χαμηλής ποιότητας. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η σχετιζόμενη με τον θηλασμό μείωση της εμφάνισης του συριγμού στην παιδική ηλικία μπορεί να σχετίζεται με τους γνωστούς ευεργετικούς ανοσολογικούς παράγοντες οι οποίοι μειώνουν τις ιογενείς λοιμώξεις που προδιαθέτουν στο άσθμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

2.1. Βρογχόσπασμος εκλυόμενος κατά την άσκηση (Exercise – Induced Bronchoconstriction - EIB)

Ο όρος "βρογχόσπασμος εκλυόμενος κατά την άσκηση" (exercise – induced bronchoconstriction - EIB) περιγράφει την *οξεία, παροδική στένωση των αεραγωγών η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια ή αρκετά συχνά αμέσως μετά το τέλος της άσκησης.*

2.1.1 Παθογενετικοί μηχανισμοί

Ο μηχανισμός παθογένεσης του βρογχόσπασμου του εκλυόμενου κατά την άσκηση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα περίπλοκος και πολυπαραγοντικός.

Η εισπνοή ξηρού αέρα αποτελεί έναν από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς και επιφέρει ωσμωτικές και θερμικές μεταβολές στην επιφάνεια των αεραγωγών που οδηγούν στη στένωση τους (130).

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της άσκησης, εισπνέονται μεγάλοι όγκοι - συχνά κρύου αέρα, με συνέπεια την αδυναμία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος να ανταπεξέλθει επαρκώς στη ρύθμιση της θερμοκρασίας της μεγάλης ποσότητας του εισπνεόμενου αέρα. Ο κρύος αέρας επομένως, καταλήγει στους περιφερικούς αεραγωγούς προκαλώντας τόσο τη στένωσή τους λόγω υπεραιμίας του βρογχικού αγγειακού δικτύου, αλλά και το οίδημά τους λόγω της αυξημένης υδροστατικής πίεσης στα τριχοειδή (131). Ιδιαίτερα, στους ασθματικούς, σημαντικός είναι και ο ρόλος της φλεγμονής στην

παθογένεση του ΕΙΒ. Η σοβαρότητα του ΕΙΒ έχει συσχετιστεί με το βαθμό της περιφερικής ηωσινοφιλίας και την ηωσινοφιλική φλεγμονή στα προκλητά πτύελα (132, 133).

2.1.2 Διάγνωση

Κλινικά σημεία και συμπτώματα

Ο Βρογχόσπασμος ο εκλυόμενος κατά την άσκηση αποτελούσε στο παρελθόν μία οντότητα της οποίας η διάγνωση και η θεραπεία βασιζόταν σε αναφερόμενα συμπτώματα από τον αθλητή. Ωστόσο, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι μία τέτοια διάγνωση στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας (134-136). Οι συγκεκριμένες μελέτες απέδειξαν ότι οι αθλητές με αναφερόμενα συμπτώματα βρογχόσπασμου εκλυόμενου κατά την άσκηση, δεν είχαν εργαστηριακά επιβεβαιωμένο ΕΙΒ. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν αθλητές οι οποίοι ενώ πληρούν τα κριτήρια για το ΕΙΒ, παραμένουν ασυμπτωματικοί. Επομένως, ένα καλό ιστορικό και η κλινική εξέταση δεν αρκούν από μόνα τους προκειμένου να στοιχειοθετηθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση του ΕΙΒ.

Η κλινική εικόνα του ΕΙΒ ποικίλλει. Τα πιο συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν το συριγμό, τη δύσπνοια, το αίσθημα βάρους στο στήθος, το θωρακικό άλγος (κυρίως στα παιδιά), εύκολη κόπωση και χαμηλή απόδοση. Τα συμπτώματα μιμούνται αυτά της ασθματικής κρίσης, είναι μικρότερης έντασης και διάρκειας και εκλύονται μετά από 10 - 15 λεπτά έντονης άσκησης. Τα συμπτώματα συχνά υποχωρούν με τη διακοπή της αθλητικής δραστηριότητας. Μία όψιμη αντίδραση μπορεί να συμβεί 4 με 8 ώρες μετά την άσκηση.

Η κλινική εξέταση μετά το τέλος της άσκησης μπορεί να αποκαλύψει συριγμό, ο οποίος συχνά αναστρέφεται με τη διακοπή της άσκησης. Σε αθλητές που παρουσιάζουν συριγμό στην ηρεμία πρέπει να τεθεί περισσότερο η υπόνοια του άσθματος παρά αυτή του ΕΙΒ. Η δερματολογική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ατοπική νόσο όπως έκζεμα. Από τη ρινοσκόπηση μπορεί να προκύψουν ευρήματα συμβατά με αλλεργική ρινίτιδα. Η διάγνωση του βρογχόσπασμου του εκλυόμενου κατά την άσκηση στοιχειοθετείται μέσω ειδικής δοκιμασίας άσκησης, διενέργειας σπιρομέτρησης και πτώσης του FEV₁>10% (137).

Διαγνωστικά τεστ

Υπάρχουν ποικίλοι προτεινόμενοι διαγνωστικοί αλγόριθμοί για το ΕΙΒ. Τα εγκεκριμένα τεστ και διαγνωστικά κριτήρια του παγκόσμιου οργανισμού WADS (World Anti-Doping Agency's) περιγράφονται στον **Πίνακα 1**. (World Anti-Doping Agency. International standards for testing. April 27, 2010)

Κατά τη διάρκεια του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, επιβάλλεται η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (**Πίνακας 1**). Από πρακτικής ωστόσο άποψης, κάποιοι συγγραφείς υιοθετούν τη χρήση ενός β αδρενεργικού υποδοχέα με θεραπευτικό κριτήριο 15 με 20 λεπτά πριν την άσκηση (138) θεωρώντας τη βελτίωση της συμπτωματολογίας ως ένδειξη ΕΙΒ. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μια απλή και χαμηλού κόστους διαγνωστική προσέγγιση, εγκυμονεί κινδύνους τόσο για ψευδώς θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΕΣΤ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΑΠΟ WADA

Τεστ Βρογχικής πρόκλησης	Πτώση του FEV1 (θετικό τεστ)
Εκούσια Ευκαπνική υπέρπνοια	>10%
Τεστ μεταχολίνης	>20%
Τεστ μαννιτόλης	>15%
Υπέρτονα διαλύματα	>15%
Δοκιμασία άσκησης	> 10%

Δοκιμασίες άσκησης

Οι δοκιμασίες άσκησης μπορεί να πραγματοποιηθούν είτε στο εργαστήριο είτε στο χώρο άσκησης. Η σπιρομέτρηση πρέπει να πραγματοποιηθεί στην ηρεμία και αμέσως μετά την άσκηση προκειμένου να καταγράφονται συγκριτικές τιμές. Η προτεινόμενη δοκιμασία άσκησης - κόπωσης πρέπει να έχει διάρκεια τουλάχιστον 8 min. Οι συνθήκες της δοκιμασίας κόπωσης πρέπει να επιτρέπουν στον αθλητή να έχει καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη από το 90 % της μέγιστης καρδιακής συχνότητας στα 2 λεπτά και να διατηρεί αυτά τα επίπεδα για τα επόμενα 6 λεπτά. Αυτές οι παράμετροι επιτρέπουν στους αθλητές να πραγματοποιήσουν ένα κατάλληλο αερισμό > 85 % του μέγιστου εκούσιου αερισμού (maximum voluntary ventilation MVV). Ο MVV είναι η μέγιστη ποσότητα του αέρα που μπορεί ένα άτομο να εισπνεύσει και να εκπνεύσει εκούσια ανά λεπτό όσο το δυνατό πιο γρήγορα και βαθιά. Σε περίπτωση επαγγελματιών αθλητών, ίσως και να απαιτείται μέγιστη

καρδιακή συχνότητα κοντά στο 95% (139). Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν υπάρχει πτώση του FEV1 > 10% από την τιμή αναφοράς. Η μέτρηση του FEV1 πρέπει να γίνεται αμέσως μετά την άσκηση. Κάποιοι ειδικοί ωστόσο προτείνουν την επανάληψη σπιρομέτρησης στα 5,10,15 και 30 λεπτά (27).

Στους ασθματικούς, η ίδια η άσκηση αποτελεί τον πιο συνήθη εκλυτικό παράγοντα βρογχόσπασμου, προκαλώντας συμπτώματα σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 80% έως 90% (140), ενώ έχει βρεθεί ότι ένα 10% του πληθυσμού χωρίς άσθμα ή ατοπία μπορεί να εμφανίσει συμπτωματολογία που να σχετίζεται με EIB (141) (142). Η διεθνής ολυμπιακή επιτροπή (International Olympic Committee (IOC) συνιστά ότι ο FEV1 πρέπει να μετράται τουλάχιστον 3 λεπτά μετά την άσκηση και ορίζει την πτώση του FEV1 κατά 10% ως μία ένδειξη χρήσης β αγωνιστή. Το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 5 λεπτά προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του EIB (27).

Αθλητικό πεδίο έναντι εργαστηρίου

Οι μελέτες έδειξαν ότι αθλητές με αρνητική δοκιμασία στο εργαστήριο, είχαν θετική δοκιμασία στο χώρο άθλησης (27). Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, υγρασίας και διαφόρων άλλων περιβαλλοντικών συνθηκών καθιστούν την εξέταση δύσκολη στη διενέργεια της και δικαιολογούν τις αποκλίσεις στις μετρήσεις μεταξύ του χώρου άθλησης και του εργαστηρίου. Ειδικές δοκιμασίες σε αθλήματα όπως το σκι, το χόκεϊ επί πάγου, το πατινάζ αποδείχθηκε ότι αναπαράγουν με ακρίβεια τα συμπτώματα του EIB (142). Σε περίπτωση που η διενέργεια της δοκιμασίας κόπωσης στο χώρο άθλησης δεν είναι εφικτή, το τρέξιμο σε μέγιστη προσπάθεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προκαλέσει

συμπτώματα βρογχόσπασμου εκλυόμενου κατά την άσκηση. Πρόκειται για μία χαμηλού κόστους διαγνωστική εξέταση το αποτέλεσμα της οποίας πρέπει να εξετασθεί με προσοχή γιατί είναι δυνατό να μην προκαλέσει συμπτώματα EIB σε όλους τους αθλητές (27). Τα βασικά μειονεκτήματα της δοκιμασίας κόπωσης στον αθλητικό χώρο είναι η δυσκολία στο να διατηρηθούν σταθερές οι περιβαλλοντικές συνθήκες καθώς και η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Ψευδώς αρνητικές τιμές μπορεί να σημειωθούν εάν δεν επιτευχθούν οι βασικές προϋποθέσεις (μέγιστη καρδιακή συχνότητα και αερισμός).

Η δοκιμασία κόπωσης στο εργαστήριο επιτρέπει τον ευκολότερο έλεγχο των περιβαλλοντικών συνθηκών. Ιδανικά, πρέπει να πραγματοποιείται σε περιβάλλον με ξηρό αέρα ($<5\text{mg H}_2\text{O}\cdot\text{L}^{-1}$). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να σημειωθούν εάν υπάρχει υγρασία στο περιβάλλον, διότι ο ξηρός αέρας θεωρείται εκλυτικός παράγοντας για EIB. Παρά το γεγονός ότι στο χώρο άθλησης υπάρχει ελεγχόμενο περιβάλλον, η σχετική υγρασία, οι ρύποι και η ύπαρξη άλλων ερεθιστικών ουσιών μπορεί να μειώσουν την πιθανότητα να προκληθούν συμπτώματα EIB.

Τεστ πρόκλησης

Κατά τη διάρκεια των τεστ πρόκλησης, ο ασθενής εισπνέει μία βρογχοσπαστική ουσία. Τα τεστ αυτά χρησιμοποιούνται είτε σαν κύρια διαγνωστικά τεστ είτε όταν υπάρχει η υπόνοια του EIB αλλά η δοκιμασία κόπωσης είναι αρνητική. Αν και η τρέχουσα βιβλιογραφία θεωρεί ότι δεν υπάρχει υπεροχή κανενός από αυτών των τεστ πρόκλησης, η διεθνής ολυμπιακή επιτροπή προτιμά την εκούσια ευκαπνική υπέρπνοια (EVH) ως διαγνωστικό μέσο για EIB (International Olympic Committee April 27,2010).

- **Εκούσια ευκαπνική υπέρπνοια (ΕVH)**

Η Εκούσια ευκαπνική υπέρπνοια (ΕVH) πραγματοποιείται μέσω της εισπνοής ξηρού αέρα που περιέχει 5% διοξείδιο του άνθρακα. Πρόκειται για μία διαγνωστική εξέταση με μεγάλη ευαισθησία για ΕΙΒ. Ο μέγιστος εκούσιος αερισμός πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 60% και 85%, ενώ στους επαγγελματίες αθλητές πρέπει να είναι τουλάχιστον 85%. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιείται στην αρχή και μέσα σε 3 λεπτά μετά την πρόκληση με την εισπνοή του ξηρού αέρα και για 6 λεπτά. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν σημειώνεται πτώση του FEV1 >10% (143, 144).

- **Υπέρτονα διαλύματα**

Η δοκιμασία με τα υπέρτονα διαλύματα πραγματοποιείται με την εισπνοή 4.5 % υπέρτονου διαλύματος αρχικά για 30 δευτερόλεπτα. Εάν το ποσοστό μείωσης του FEV1 είναι μικρότερο από 10% ,ο χρόνος έκθεσης στη συνέχεια διπλασιάζεται σταδιακά (60 sec,2 min,4 min,8 min) (135). Η σπιρομέτρηση πραγματοποιείται εντός 1 λεπτού από την έκθεση. Πτώση 15 % θεωρείται θετική για ΕΙΒ.

- **Δοκιμασία με εισπνεόμενη μαννιτόλη**

Η δοκιμασία με εισπνεόμενη μαννιτόλη ξεκινά με 5 mg και σταδιακά η δόση διπλασιάζεται (10mg, 20 mg κτλ) μέχρι και 160 mg. Το πρωτόκολλο συνιστά συνολική δόση έως και 635 mg (27). Η μαννιτόλη προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών. Ο FEV1 μετράται 1 λεπτό μετά από κάθε δόση, ενώ η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν η πτώση του είναι μεγαλύτερη από 15%.

- **Τεστ μεταχολίνης**

Η δοκιμασία μεταχολίνης πραγματοποιείται με την εισπνοή του εναιωρήματος μεταχολίνης. Υπάρχουν διαφορετικές τεχνικές και δοσιμετρικές μέθοδοι. Η μεταχολίνη ερεθίζει τους ακετυλχολινεργικούς υποδοχείς προκαλώντας βρογχόσπασμο (145). Η δοκιμασία έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά στη διάγνωση του άσθματος και φαίνεται να έχει χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση του ΕΙΒ (33). Ο IOC (International Olympic Committee) θεωρεί θετική τη δοκιμασία όταν σημειωθεί πτώση του FEV1 > 20% σε δόση μικρότερη ή ίση με 400 mcg (συνολική δόση) ή σε συγκέντρωση λιγότερη ή ίση με 4 mg/ml (τεχνική tidal breathing) (IOC April 27,2010).

2.1.3 Αθλήματα και ΕΙΒ

Ο βρογχόσπασμος ο εκλυόμενος κατά την άσκηση απαντάται κυρίως σε σπορ όπου ο αερισμός παραμένει αυξημένος για μεγάλα χρονικά διαστήματα όπως συμβαίνει στο σκι, στο τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, στα χειμερινά σπορ και στην κολύμβηση (146).

Κολύμβηση

Η κολύμβηση θεωρείται μία από τις πλέον κατάλληλες αθλητικές δραστηριότητες για τα ασθματικά παιδιά (147-151). Η εισπνοή υγρού αέρα φαίνεται ότι δρα προστατευτικά απέναντι στην ανάπτυξη του βρογχόσπασμου του εκλυόμενου κατά την άσκηση, μία οντότητα που απαντάται συχνά στους επαγγελματίες αθλητές (152). Ωστόσο στις κλειστές πισίνες με χλώριο η έκθεση στα απολυμαντικά και στα υποπροϊόντα τους είναι αναπόφευκτη. Η χλωρίωση του νερού είναι η πιο συχνή μέθοδος απολύμανσης. Η χλωρίνη

προστίθεται στο νερό είτε με την αέρια μορφή ή με τη μορφή υποχλωριώδους νατρίου ή υποχλωριώδους ασβεστίου. Το υποχλωριώδες με τη σειρά του, αντιδρά με την αμμωνία και τα αμινοπαράγωγα τα οποία προέρχονται από τους αθλητές (ιδρώτας, ούρα, σίελος) για να οδηγήσει στην παραγωγή ανόργανων χλωραμινών (μονοχλωραμίνη, διχλωραμίνη, τριχλωραμίνη). Η τριχλωραμίνη ειδικά, ευθύνεται για τη χαρακτηριστική οσμή του κολυμβητηρίου καθώς και για τα ερεθιστικά συμπτώματα που αναπτύσσουν οι αθλητές.

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ότι η κολύμβηση σε κλειστές πισίνες με χλώριο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη άσθματος και άλλων αλλεργικών νοσημάτων (153).

Η χρόνια έκθεση σε περιβάλλον με ερεθιστικές ουσίες σε πισίνες εσωτερικού χώρου σχετίστηκε με συχνότερη εμφάνιση συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού μεταξύ των ναυαγοσωστών (154). Η επίπτωση του άσθματος μεταξύ επαγγελματιών κολύμβησης είναι επίσης μεγαλύτερη σε σχέση με τους επαγγελματίες άλλων αθλημάτων. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα ή/και ο ΕΙΒ εμφανίζονται συχνά σε κολυμβητές σε αντίθεση με αθλητές χειμερινών αθλημάτων (155). Το 11.3% των κολυμβητών που συμμετείχαν σε τρεις διοργανώσεις Ολυμπιακών αγώνων, χρησιμοποίησε β διεγέρτη (156).

Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν 5378 παιδιά μέχρι την ηλικία των 10 ετών διαπιστώθηκε ότι η κολύμβηση δεν αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος. Αντιθέτως, φαίνεται ότι σχετίζεται με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και με λιγότερα συμπτώματα ακόμη και σε ασθματικά παιδιά (157). Σε μια μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν 39 ναυαγοσώστες σε εσωτερικές πισίνες διαπιστώθηκε ότι ο

επιπολασμός της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ήταν 37.5%. Έχει προταθεί ότι η έκθεση σε εσωτερικές πισίνες με χλώριο μπορεί να επιδράσει αρνητικά στους αεραγωγούς των κολυμβητών αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος. Ωστόσο, οι ίδιες επιδράσεις φαίνεται να επικρατούν και στις εξωτερικές πισίνες με χλώριο, καθώς η έκθεση σε εξωτερικές πισίνες με χλώριο σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος, με φλεγμονή των αεραγωγών και με αλλεργίες (158).

Τέλος, σε μία άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι έφηβοι κολυμβητές δεν εμφανίζουν σημεία καταστροφής των αεραγωγών όταν είναι νέοι, αλλά αναπτύσσουν συμπτώματα από το αναπνευστικό, φλεγμονή των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα κατά τη διάρκεια της καριέρας τους (159). Επίσης, σε υγιείς εφήβους επαγγελματίες κολυμβητές δε διαπιστώθηκαν φλεγμονώδεις μεταβολές στους αεραγωγούς πριν την άσκηση και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο FeNO μετά από μέτριας έντασης άσκηση. Ωστόσο, η μελέτη αυτή συμπεριλαμβάνει μόνο 21 άτομα (48).

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ κολύμβησης σε εσωτερικές πισίνες χλωρίωσης και εμφάνιση άσθματος ή επιδείνωση προϋπάρχοντος άσθματος έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας την τελευταία δεκαετία εξαιτίας του σοβαρού αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Τα αυξημένα επίπεδα του FeNO σχετίστηκαν με την βρογχική υπεραντιδραστικότητα (160). Ο Βρογχόσπασμος ο εκλυόμενος κατά την άσκηση αποτελεί εκδήλωση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.

Συνεκτιμώντας τα παραπάνω, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο :

1) Να ελεγχθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών του FeNO (προ και μετά άσκησης) και της απόφραξης των αεραγωγών σε νεαρούς ασθματικούς κολυμβητές εσωτερικής πισίνας με χλώριο

2) Να ελεγχθεί εάν το διαπιστωμένο αποφρακτικό σύνδρομο οφείλεται στην άσκηση καθαυτό ή στην έκθεση στο χλώριο ή στην σύγχρονη έκθεση σε χλώριο και άσκηση

Προς αυτήν την κατεύθυνση, πραγματοποιήθηκαν σπιρομέτρησεις και μετρήσεις FeNO πριν και μετά από ένα πρόγραμμα κολύμβησης σε κλειστή πισίνα και πριν και μετά από ένα πρόγραμμα καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ) και ελέγχθησαν οι μεταβολές του FeNO καθώς και η πιθανή ανάπτυξη του βρογχόσπασμου του εκλυόμενου κατά την άσκηση και στα δύο πεδία άσκησης σε ασθματικά και μη παιδιά.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Υλικό και Μέθοδος

Συμμετέχοντες και σχεδιασμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν εθελοντικά 146 νεαροί κολυμβητές (72 αγόρια και 74 κορίτσια, μέσης ηλικίας: 13.1 ± 2.8 χρόνια, από 8-18 ετών) προερχόμενοι από κολυμβητήριο εσωτερικής πισίνας σε αστική περιοχή της κεντρικής Ελλάδας, στη Λάρισα, κατά την περίοδο 2012 - 2014 και κατά τους μήνες Σεπτέμβριο έως Φεβρουάριο προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση σε αλλεργιογόνα.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Οξεία λοίμωξη ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού
- FEV1% (μετά βρογχοδιαστολή) <70 % του προβλεπόμενου
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Αντιβιοτική αγωγή μέχρι και 1μήνα πριν από την ένταξη
- Χρήση προϊόντων καπνού, συμπεριλαμβανομένου και του ηλεκτρονικού τσιγάρου
- Χρήση κορτικοειδών (οι ασθενείς δεν λαμβάνουν κορτικοειδή είτε εισπνεόμενα είτε προς τους τελευταίους 3 μήνες)

Όλοι οι κολυμβητές συμμετείχαν εθελοντικά κατόπιν επεξήγησης του πρωτοκόλλου. Πριν τη συλλογή των δεδομένων, οι γονείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Οι αθλητές συμπλήρωσαν ένα βαθμονομημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με το ιστορικό άσθματος, αλλεργιών, έτη κολύμβησης, στυλ κολύμβησης, συμπτώματα τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το τέλος της άσκησης, φαρμακευτική αγωγή. Ως άσθμα, θεωρήθηκε το ιατρικά επιβεβαιωμένο άσθμα σε συνδυασμό με την παρουσία συριγμού ή τη χρήση ασθματικών φαρμάκων τους τελευταίους 12 μήνες. Τα συμπτώματα που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το τέλος της άσκησης συμπεριλάμβαναν τον συριγμό, βήχα, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος καθώς και συμπτώματα σχετικά με αλλεργική ρινίτιδα. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της τριχλωραμίνης στον αέρα.

Σπιρομέτρηση

Όλοι οι αθλητές πραγματοποίησαν σπιρομέτρηση με τη βοήθεια ενός φορητού σπιρόμετρου (Spirolab III MIR) σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές (ERS) και τις αμερικανικές (ATS) διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (161). Ακολουθήθηκε η μέθοδος του κλειστού κυκλώματος. Ο βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV₁), η βίαια ζωτική χωρητικότητα (FVC), το πηλίκο τους FEV₁/FEV ή FEV₁%, μελετήθηκαν. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ποσοστά προβλεπόμενων τιμών. Αποφεύχθηκε η χρήση β διεγέρτη τόσο βραδείας όσο και ταχείας δράσης για τουλάχιστον 4 και 8 ώρες αντίστοιχα. Πραγματοποιήθηκαν τουλάχιστον 2 προσπάθειες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια επαναληψιμότητας. Οι βαθμονομήσεις πραγματοποιούνταν σε καθημερινή βάση. Όλες οι

μετρήσεις διεξήχθησαν σε καθιστή θέση. Η διάγνωση του ΕΙΒ στοιχειοθετήθηκε με την πτώση του FEV1 μετά την άσκηση κατά > 10%.

FeNO

Το κλάσμα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου μετρήθηκε με φορητό αναλυτή (No breath, Bedfont, United Kingdom) σύμφωνα με τις οδηγίες ATS/ ERS (20, 22).

Όλες οι μετρήσεις έγιναν πριν από τη σπιρομέτρηση σε καθιστή θέση, ενώ οι μετρούμενες τιμές αποδόθηκαν σε parts per billion (ppb). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τριάντα λεπτά μετά την προσέλευση των αθλητών στο κολυμβητήριο και αμέσως μετά το τέλος της άσκησης. Οι βαθμονομήσεις πραγματοποιούνταν σε καθημερινή βάση και η αξιοπιστία των μετρήσεων επιβεβαιώθηκε με τρεις μετρήσεις που διέφεραν μεταξύ τους κατά < 10%. Προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν το FeNO ως κατάλληλο εργαλείο για την αξιολόγηση της περιβαλλοντικής επίδρασης στους αεραγωγούς σε κλειστές πισίνες (162) (163).

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ)

Σχεδιασμός καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) έγινε σε ηλεκτρονικό κυκλοεργόμετρο τύπου Ergoselect 100 (Ergoline, Γερμανία). Για την καταγραφή των αναπνευστικών και καρδιακών παραμέτρων κατά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας χρησιμοποιήθηκε σπιρόμετρο τύπου Master Screen CPX (VIASYS Health Care, Γερμανία). Η ΚΑΔΚ έγινε σε ηλεκτρονικό

κυκλοεργόμετρο με τη μέθοδο της συνεχούς σταδιακής αύξησης της αντίστασης (ramp) για τον προσδιορισμό της ισχύος (Watt), του αναερόβιου αναπνευστικού κατωφλιού (AT) και της μέγιστης αερόβιας ικανότητας (VO₂peak).

Στάδια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

1ο στάδιο: Στο 1ο στάδιο ηρεμίας και διάρκειας 2 min έγινε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου σε απόλυτη ηρεμία. **2ο στάδιο:** Στο 2ο στάδιο διάρκειας 3 min έγινε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου με τον εξεταζόμενο να ποδηλατεί χωρίς αντίσταση στις 60 στροφές/λεπτό με μια διακύμανση 55-65 στροφές/λεπτό. Η ένδειξη των στροφών ανά λεπτό εμφανιζόταν αυτόματα και σε πραγματικό χρόνο στην οθόνη του κυκλοεργόμετρου.

3ο στάδιο: Στο 3ο στάδιο μέγιστης διάρκειας 12 min πραγματοποιήθηκε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου με σταδιακά αυξανόμενη αντίσταση. **4ο στάδιο:** Στο 4ο στάδιο διάρκειας 5 min ο εξεταζόμενος ποδηλατεί χωρίς αντίσταση ώστε να επανέλθει ο οργανισμός στην αρχική του κατάσταση. **Επιβάρυνση:** Η επιβάρυνση υπολογίστηκε αυτόματα από το εργοσπιρόμετρο [Wasserman 1994] σύμφωνα με τον τύπο: $VO_2 \text{ (L/min)} = \text{ύψος} \times (50.72 - (0.327 \times \text{ηλικία})) / 1000$

Συλλογή δεδομένων καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Παράμετροι αναπνευστικού ελέγχου: Η καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου γινόταν με τη μέθοδο breath-by-breath (Master Screen CPX, VIASYS Health Care, Γερμανία) από μάσκα προσώπου ανοικτού τύπου με τοποθετημένη στη βάση της μάσκας βαλβίδα με αισθητήρα

(Triple V). Οι παράμετροι που καταγράφησαν ήταν οι ακόλουθοι: κατανάλωση οξυγόνου (VO_2 ; ml/min), προσδιορισμός παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2 ; ml/min), κατά λεπτό αερισμός (VE ; L/min), τελο-εκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PETCO_2 ; mmHg), τελο-εκπνευστική πίεση οξυγόνου (PEO_2 ; mmHg), κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO_2 ; %) κλάσμα εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα (FECO_2 ; %), κλάσμα εκπνεόμενου οξυγόνου (FEO_2 ; %), αναπνευστική συχνότητα ($f\beta$), αναπνεόμενος όγκος αέρα (VT ; L) και λόγοι όπως VE/VCO_2 , VE/MVV , VE/PETCO_2 , VE/PEO_2 , $f\beta/\text{PETCO}_2$, $f\beta/\text{PEO}_2$, BSA/VT , PEO_2 , $\text{BSA}/\text{PETCO}_2$, O_2/HR .

Αρτηριακή πίεση: Η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) καταγράφηκε κάθε 2 min και χρησιμοποιήθηκε αναλογικό πιεσόμετρο με ενσωματωμένο ακουστικό (MAC, Ιαπωνία), με περιστρεφόμενη βαλβίδα (D-Ring) και κλίμακα μέτρησης 0-300mmHg και με ακρίβεια $\pm 3\text{mmHg}$. **Ηλεκτροκαρδιογράφημα:** Ο ηλεκτροκαρδιογραφικός (ΗΚΓ) έλεγχος έγινε με καταγραφή 12 απαγωγών. Η καταγραφή γινόταν καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, και στα 4 στάδια ενώ οι τιμές που καταγράφονταν αποθηκεύονταν αυτόματα κάθε 30s. **Κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου:** Ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου (O_2) έγινε με παλμική οξυμετρία (SpO_2), συνεχή καταγραφή και στα 4 στάδια (Master Screen CPX, VIASYS Health Care, Γερμανία). **Κλίμακα δύσπνοιας και κόπωσης κάτω άκρων:** Για τον προσδιορισμό της δύσπνοιας και κόπωσης κάτω άκρων χρησιμοποιήθηκαν οι βαθμονομημένες κλίμακες Borg [2010] και καταγράφησαν οι τιμές για το καθένα βάσει της εκτίμησης του εξεταζόμενου.

Κριτήρια ολοκλήρωσης δοκιμασίας:

Η ολοκλήρωση της δοκιμασίας τεκμηριώθηκε παρουσία ενός από των παρακάτω κριτηρίων:

α) το πηλίκo ανταλλαγής αερίων (RER) ήταν >1.10 , β) η καρδιακή συχνότητα ήταν $>80\%$ της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής και γ) όταν εμφανιζόταν επιπέδωση της VO_2 ενώ συνεχίζονταν η αύξηση της αντίστασης, σύμφωνα με την οδηγίες της ATS [2003].

Περιβαλλοντικές συνθήκες

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης έγινε από τον ίδιο εξεταστή. Οι περιβαλλοντικές συνθήκες κατά την δοκιμασία ήταν: θερμοκρασία δωματίου $24 \pm 0.5^\circ\text{C}$, υγρασία $37 \pm 1\%$, βαρομετρική πίεση $1002 \pm 10\text{ mmHg}$ και υψόμετρο 90m.

Μετρήσεις περιβαλλοντικής έκθεσης

Η μέθοδος Hery et al. χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων της τριχλωραμίνης στον αέρα του κολυμβητηρίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Στατιστική Ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές έχουν εκφραστεί ως μέσες τιμές (SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές έχουν εκφραστεί ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Εφαρμόστηκε το Chi square test για να ελεγχθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών. Προκειμένου να ανιχνευτούν διαφορές μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων όπου η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν διάταξης ή συνεχής εφαρμόστηκε Unpaired t – test ή Mann-Whitnet U test για φυσιολογική και μη φυσιολογική κατανομή αντίστοιχα. Εφαρμόστηκε ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA) για την αξιολόγηση των μεταβολών του FeNO και των σπυρομετρικών μετρήσεων σε σχέση με την παρουσία του άσθματος. Όλες οι τιμές p είναι διπλής κατεύθυνσης. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$ και οι αναλύσεις εφαρμόστηκαν σε στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 19.0).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Αποτελέσματα

Το στατιστικό δείγμα αποτελείται από 146 παιδιά μέσης ηλικίας 13.1 ± 2.8 έτη. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Ο μέσος χρόνος κολύμβησης ήταν 6.5 ± 3 χρόνια. Δέκα παιδιά ανέφεραν ότι έπασχαν από άσθμα, εκ των οποίων τα μισά ανέφεραν περιοδική χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών, όχι όμως τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη. Όλα τα ασθματικά παιδιά ελάμβαναν SABA κατ' επίκληση ενώ 4 παιδιά ελάμβαναν συστηματικά ανταγωνιστές

λευκοτριενίων. Δύο από τα παιδιά είχαν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας βασισμένο στην παρουσία ρινικής συμπτωματολογίας σε συνδυασμό με εργαστηριακή επιβεβαίωση αλλεργίας στη γύρη. Είναι αξιοσημείωτο, ότι η δοκιμασία αναστρεψιμότητας ανέδειξε 23 συνολικά παιδιά με άσθμα (15.8% του δείγματος). Επομένως, 13 παιδιά είχαν πρωτοδιαγνωσμένο άσθμα για το οποίο δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία. Δεν υπήρχε διαφορά σχετικά με τη διάρκεια έκθεσης στο χλώριο μεταξύ των αθλητών με γνωστό ιστορικό άσματος και την ομάδα με το πρωτοδιαγνωσθέν άσθμα (7.92 ± 2.75 vs. 6.18 ± 1.89 , $p=0.095$). Εννιά κολυμβητές (6,2% του συνολικού δείγματος) εμφάνισαν EIB, εκ των οποίων οι 7 ήταν ασθματικοί (έξι με προϋπάρχον άσθμα και ένας με πρωτοδιαγνωσθέν). Κανένας από τους συμμετέχοντες στην μελέτη δεν εμφάνισε ατοπική δερματίτιδα, έτσι όπως προέκυψε από την επισκόπηση του δέρματος και το ιστορικό. Ένα τυχαίο δείγμα δέκα ασθματικών (7 αγοριών και 3 κοριτσιών) και τεσσάρων υγιών παιδιών (2 αγοριών και 2 κοριτσιών) από την ίδια ομάδα των κολυμβητών επιλέχθηκε να υποβληθεί σε ΚΑΔΚ. Επιπλέον, δεν σημειώθηκαν διαφορές στις τιμές του FeNO σε σχέση με το φύλο και το BMI και στα δύο πεδία άσκησης. Ο Βρογχόσπασμος ο εκλυόμενος κατά την άσκηση εμφανίστηκε σε ένα ποσοστό 22% των ασθματικών παιδιών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο FeNO και στις σπιρομετρικές μεταβλητές σε σχέση με την ανάπτυξη EIB (**Πίνακας 2**)

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δείγματος (n=146)

Χαρακτηριστικά	Σύνολο (n=146)	Αγόρια (n=72)	Κορίτσια (n=74)	p value
Ηλικία (έτη)(SD)	13.1±2.8	13.4±2.7	12.9±2.9	0.179
BMI (SD)	20.3±3.0	20.9±3.0	19.7±2.9	0.180
Ύψος(cm)(SD)	162.1±14.2	166.0±14.4	158.3±12.9	0.084
Ιστορικό άσθματος	23 (15.8)	15 (20.8)	8 (10.8)	0.075
Έτη κολύμβησης	6.5±3.0	6.8±2.8	6.1±3.1	0.064

Τα δεδομένα αποδίδονται σε μέση \pm τυπική απόκλιση ή συχνότητα(ποσοστό)

Πίνακας 2. FeNo και σπυρομετρικές μεταβλητές πριν την άσκηση σε σχέση με την παρουσία του EIB

	EIB				P
	EIB -		EIB+		
	Mean	SD	Mean	SD	
FeNo	11,3	11,7	18,2	20,9	NS
FEV1	106,7	14	108,6	16,8	NS
FVC	109,8	14,4	113,9	17,4	NS
FEV1/FVC	86,5	6,8	83,3	7,2	NS

NS=NON SIGNIFICANT

Περιβάλλον προπόνησης

Η κολυμβητική ομάδα προπονήθηκε σε πισίνα εσωτερικής χλωρίωσης σε συνθήκες θερμοκρασίας 28 °C και σχετικής υγρασίας > 60%. Η συγκέντρωση της τριχλωραμίνης στον ατμοσφαιρικό αέρα ήταν μικρότερη από 0.1 mg/m³.

Οι μετρήσεις στην ΚΑΔΚ πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου 24±0,5 °C, υγρασία 37± 1 %, βαρομετρική πίεση 1002±10 mmHg και ύψος 90m.

FeNO και σπιρομετρικές μεταβλητές των συμμετεχόντων πριν και μετά την κολύμβηση

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**, τα ασθματικά παιδιά (N=23) παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη τιμή του FeNO προ της άσκησης συγκριτικά με τα μη ασθματικά (n =123) (40.1 ppb±19.6 vs 9.2 ppb±7.6, p < 0001). Οι μετρήσεις του FeNO μετά την άσκηση ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις του FeNO πριν την άσκηση και στις 2 ομάδες υπό μελέτη.

Παρόλ' αυτά, στην ομάδα των ασθματικών παιδιών, οι τιμές του FeNO μετά την άσκηση (26.5ppb, SD=15.3) παρέμειναν στατιστικά υψηλότερες συγκριτικά με τις τιμές του FeNO μετά την άσκηση των μη ασθματικών παιδιών (26.5±15.3 vs. 6.7±6.2 ppb, p<000.1). Οι τιμές του FeNO σε 2/23 ασθματικά παιδιά που έπασχαν από αλλεργική ρινίτιδα ήταν από τις υψηλότερες. Δε σημειώθηκαν μεταβολές στις τιμές των σπιρομετρικών μεταβλητών (FVC, FEV1, FEV1/FVC) στις 2 ομάδες (ασθματικά και μη ασθματικά παιδιά) πριν και μετά την άσκηση. Η προπόνηση στο κολυμβητήριο είχε διάρκεια 1 ώρα.

Πίνακας 3. Μεταβολές του FeNO και των σπυρομετρικών μεταβλητών σε υγιή (n = 123) και ασθματικά παιδιά (n = 23) πριν (pre) and μετά (post) την άσκηση (κολύμβηση)

	Pre	Post	Change		
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	p**	p‡
FeNO					
Healthy children	9.2 (7.6)	6.7 (6.2)	-2.5 (3.8)	<0.001	0.001
Asthma	40.1 (19.6)	26.5 (15.3)	-13.6 (12.2)	0.003	
p*	<0.001	<0.001			
FEV1					
Healthy children	107.0 (14.4)	107.2 (14.4)	0.2 (6.2)	0.812	0.700
Asthma	104.5 (10.0)	103.9 (11.4)	-0.6 (5.0)	0.695	
p*	0.552	0.449			
FVC					
Healthy children	110.2 (14.8)	110.1 (13.9)	-0.1 (6.2)	0.546	0.923
Asthma	109.3 (12.3)	109.8 (13.0)	0.5 (2.7)	0.541	
p*	0.853	0.944			
FEV1/FVC					
Healthy children	86.3 (7.0)	86.8 (7.2)	0.5 (4.8)	0.397	0.597
Asthma	86.8 (5.4)	86.4 (6.9)	-0.4 (3.5)	0.702	
p*	0.804	0.843			

p-value for group effect; **p-value for time effect; †Repeated measurements ANOVA. Effects reported include differences between the groups in the degree of change over the follow-up period

FeNO και σπιρομετρικές μεταβλητές των συμμετεχόντων πριν και μετά την ΚΑΔΚ (n=14)

Οι συγκρίσεις μεταξύ των υγιών (n=4) και των ασθματικών παιδιών (n=10) πριν και μετά την ΚΑΔΚ σε σχέση με το FeNO και την σπιρομέτρηση παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**.

Οι τιμές του FeNO πριν την άσκηση δεν παρουσίασαν μεταβολές μεταξύ των ομάδων. Παρόμοια, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις FeNO μετρήσεις μετά την άσκηση. Οι τιμές του FeNO μετά την άσκηση ήταν σημαντικά μικρότερες σε σχέση με τις FeNO μετρήσεις πριν την άσκηση. Δε σημειώθηκαν μεταβολές στις τιμές των σπιρομετρικών μεταβλητών (FVC, FEV1, FEV1/FVC) στις 2 ομάδες (ασθματικά και μη ασθματικά παιδιά) πριν και μετά την ΚΑΔΚ (**Πίνακας 4**). Η μέση τιμή του VO_2max για τις δύο ομάδες ήταν 34.2 ± 5.5 mL/kg/min. Δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά της VO_2max μεταξύ αγοριών (n=9) και κοριτσιών (n=5), (34.1 ± 5.5 vs. 34.3 ± 6.2 , αντίστοιχα). Παρόλ' αυτά, τα ασθματικά παιδιά είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές VO_2max σε σχέση με τα υγιή (**Πίνακας 4**).

Οι τιμές του FeNO πριν την ΚΑΔΚ ήταν στατιστικά χαμηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές του FeNO πριν την κολύμβηση στο τυχαίο δείγμα των ασθματικών παιδιών (18.1 ± 9.5 vs. 33.6 ± 21.9 ppb, $p < 0.001$). Παρόμοια, οι τιμές του FeNO μετά την κολύμβηση ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές του FeNO μετά το CPET (23.6 ± 15.5 vs. 13.1 ± 7.2 ppb, $p < 0.002$) (**Πίνακας 5**). Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης είχε διάρκεια περίπου 15- 20 λεπτά.

Πίνακας 4. Μεταβολές του FeNo και των σπυρομετρικών μεταβλητών σε υγιή (n=4) και ασθματικά παιδιά (n=10) πριν και μετά την εργοσπυρομετρία (ΚΑΔΚ)

	Pre	Post	Change		
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	P**	P‡
FeNO					
No asthma	13.8 (6.4)	9.5 (4.2)	-4.3 (2.6)	0.048	0.654
Asthma	19.8 (10.3)	14.6 (7.8)	-5.2 (3.7)	0.002	
p*	0.302	0.246			
FEV1					
No asthma	98.8 (5.2)	99.5 (8.3)	0.7 (3.8)	0.767	0.262
Asthma	104.5 (11.3)	101.8 (9.4)	-2.7 (5.3)	0.111	
p*	0.354	0.677			
FVC					
No asthma	107.8 (5.4)	107.5 (3.8)	-0.3 (3.3)	0.856	0.927
Asthma	108.1 (14.5)	108.0 (13.9)	-0.1 (2.5)	0.909	
p*	0.964	0.946			
FEV1/FVC					
No asthma	87.5 (5.5)	88.3 (5.5)	0.8 (2.5)	0.453	0.684
Asthma	84.7 (3.4)	85.0 (3.5)	0.3 (1.9)	0.663	
p*	0.264	0.200			
VO₂ ml/kg/min					
Healthy children		41.5 (3.3)			
Asthmatic children		31.3 (2.7)			
p*		<0.001			

*p-value for group effect; **p-value for time effect; †Repeated measurements ANOVA. Effects reported include differences between the groups in the degree of change over the follow-up period

Πίνακας 5. Μεταβολές του FeNO, FEV1 and FVC στο κολυμβητήριο και στην ΚΑΔΚ στα ασθματικά παιδιά πριν και μετά την άσκηση

	Swimming pool (n=10)		CPET(n=10)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
FeNO pre	33,6	21,9	18,1	9,5	0,001
FeNOpost	23,6	15,5	13,1	7,2	0,002
FEV1 pre	104,3	11,8	102,9	10,1	0,615
FEV1 post	103,1	13,1	101,1	8,8	0,381
FVC pre	106,3	12,2	108	12,4	0,944
FVC post	105	13,4	107,9	11,7	0,875

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε τις μεταβολές του FeNO μετά από ένα πρωτόκολλο άσκησης σε ασθματικά παιδιά σε σχέση με την ανάπτυξη αποφρακτικού συνδρόμου μετά την άσκηση, όπως αυτό τεκμηριώνεται με την απόδειξη της πτώσης του FEV1>10% σε σπιρομέτρηση που πραγματοποιήθηκε στο τέλος της άσκησης. Μέσω αυτής της διαδικασίας, διαπιστώθηκε βρογχόσπασμος εκλυόμενος κατά την άσκηση σε εννιά συνολικά παιδιά του δείγματος εκ των οποίων τα επτά ήταν ασθματικά. Είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι ο βρογχόσπασμος ο εκλυόμενος κατά την άσκηση συναντάται σε ποσοστό 40% με 90% στα ασθματικά παιδιά (141, 164, 165). Ο σχετικά μικρός αριθμός των περιπτώσεων (EIB) στην παρούσα μελέτη πιθανά να ερμηνεύεται εξαιτίας της διαγνωστικής δοκιμασίας που εφαρμόστηκε σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό δείγματος των ασθματικών παιδιών ο οποίος και δεν επιτρέπει την ανίχνευση κάποιας αλληλεπίδρασης.

Επιπλέον, αξιολογούμε τις μετρήσεις του FeNO πριν και μετά την άσκηση σε νεαρούς ασθματικούς κολυμβητές εσωτερικής πισίνας με χλώριο σε σύγκριση με μία ομάδα υγιών κολυμβητών. Προκειμένου, στη συνέχεια, να διαπιστωθεί εάν η έκθεση στο χλώριο σχετίζεται με τη διατήρηση των υψηλών τιμών του FeNO στους ασθματικούς αθλητές, πραγματοποιήσαμε μετρήσεις FeNO πριν και μετά την άσκηση σε μία τυχαία επιλεγμένη υποομάδα αθλητών σε πεδίο άσκησης χωρίς την έκθεση στο χλώριο, όπως το κυκλοεργόμετρο.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στο 16% της ομάδας υπό μελέτη (n=146) διαπιστώθηκε άσθμα το οποίο μάλιστα σε ένα ποσοστό 56.6% (13/23) ήταν

πρωτοδιαγνωσθέν. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την τρέχουσα βιβλιογραφία στην οποία περιγράφεται υψηλή επίπτωση άσθματος και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας μεταξύ των κολυμβητών αγωνιστικής σε πισίνα, όπως επίσης και υψηλότερη επίπτωση άσθματος γενικότερα σε σύγκριση με αθλητές που αγωνίζονται εκτός πισίνας (166). Η κολύμβηση σε πισίνα έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών και σύσπαση των λείων μυϊκών ινών ακόμη και στα μη ασθματικά παιδιά (167). Μάλιστα, έχει περιγραφεί μία δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της έκθεσης στην πισίνα και το άσθμα σε παιδιά που εμφάνισαν άσθμα μετά το πρώτο έτος της ηλικίας (168). Η συσχέτιση του άσθματος με την κολύμβηση σε πισίνα κατά την παιδική ηλικία παραμένει ασαφής (169). Παρόλ' αυτά, φαίνεται ότι τα παιδιά τα οποία έχουν ασκηθεί σε πισίνα διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος.

Ένα από τα βασικά ευρήματα της μελέτης είναι το γεγονός ότι η μέση συγκέντρωση της τιμής του FeNO πριν την άσκηση στους ασθματικούς δεν ήταν μόνο σημαντικά υψηλότερη των φυσιολογικών τιμών στα υγιή παιδιά αλλά ήταν και > 30 ppb, μία τιμή η οποία έχει συσχετιστεί με μη ελεγχόμενο άσθμα, καταδεικνύοντας την παρουσία κάποιου ερεθιστικού παράγοντα στην πισίνα όπως είναι το χλώριο ως πιθανού υπεύθυνου για την αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών στους ασθματικούς.

Ένα ποσοστό 17% (4/23) των ασθματικών ήταν υπό καθημερινή αγωγή με αντιλευκοτριένια τα οποία επηρεάζουν τα επίπεδα του FeNO (170). Επιπλέον, το 9% (2/23) των ασθματικών έπασχαν από αλλεργική ρινίτιδα, μία ατοπική κατάσταση η οποία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα FeNO. Παρόλ' αυτά, ο χαμηλός αριθμός του δείγματος δεν επιτρέπει την ανίχνευση κάποιου βαθμού αλληλεπίδρασης. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το FeNO. Το αντρικό φύλο

και το ύψος έχουν περιγραφεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες αυξημένων επιπέδου FeNO (170). Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί καμία διαφορά στις τιμές του FeNO σε σχέση με το φύλο και το BMI στις 2 ομάδες.

Επιπρόσθετα, από τις συγκρίσεις των επιπέδων FeNO των ίδιων δέκα ασθματικών παιδιών σε διαφορετικά πεδία άσκησης (κλειστή πισίνα και ΚΑΔΚ) διαπιστώθηκε ότι οι μετρήσεις FeNO πριν το CPET ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές FeNO πριν την κολύμβηση, τονίζοντας την παρουσία ενός ερεθιστικού παράγοντα στην πισίνα που μπορεί να ευθύνεται για την αύξηση των τιμών FeNO πριν την κολύμβηση.

Οι μετρούμενες μέσες τιμές της τριχλωραμίνης ήταν μικρότερες του συνιστώμενου ορίου των 0.5 mg/m^{-3} βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) (159). Επομένως, τα επίπεδα αυτά δεν θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τις υψηλές τιμές του FeNO στους ασθματικούς. Επιπλέον, σύμφωνα με τον Pedersen et al. η έκθεση σε επίπεδα τριχλωραμίνης μεταξύ 0.1 and 0.57 mg/m^{-3} σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση άσθματος στο προσωπικό πισίνας (159). Ακόμη, μία μεταγενέστερη μελέτη έδειξε εμφάνιση ερεθιστικών συμπτωμάτων μεταξύ του προσωπικού πισίνας σε επίπεδα τριχλωραμίνης μεταξύ $0,2$ - 0.3 mg/m^{-3} (171). Οι υψηλές συγκεντρώσεις στον αέρα υποπροϊόντων απολύμανσης όπως τα τριαλομεθάνια (THMs), η μέτρηση των οποίων δεν πραγματοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, μπορεί να συμμετέχει στην επίμονη φλεγμονή των αεραγωγών μετά την άσκηση στους νεαρούς ασθματικούς κολυμβητές.

Στην παρούσα μελέτη, δείξαμε ότι οι μεταβλητές της σπιρομέτρησης παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από μία ώρα έκθεσης στο χλώριο. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προϋπάρχουσες μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι η πνευμονική λειτουργία παραμένει αμετάβλητη στους κολυμβητές αγωνιστικής (172). Επιπρόσθετα, δεν σημειώθηκαν

μεταβολές στις μέσες τιμές των σπιρομετρικών μεταβλητών (FEV₁, FVC and FEV₁/FVC) μεταξύ των δύο πεδίων άσκησης στο τέλος και των δύο μορφών άσκησης. Από την άλλη πλευρά, οι τιμές του FeNO παρέμειναν ανεβασμένες στα ασθματικά παιδιά. Επομένως, το FeNO αποτελεί έναν πιο ευαίσθητο δείκτη της φλεγμονής των αεραγωγών σε νεαρούς κολυμβητές σε σχέση με τη σπιρομέτρηση. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθματικούς αθλητές, οι τιμές του FeNO μετά την κολύμβηση παρέμειναν σημαντικά υψηλές σε σχέση με τους μη ασθματικούς κολυμβητές και σημαντικά υψηλές σε σχέση με τις τιμές FeNO μετά την ΚΑΔΚ. Η χλωρίωση θα μπορούσε σε κάποιο βαθμό να ευθύνεται για την παρατεταμένη φλεγμονή των αεραγωγών στους ασθματικούς κολυμβητές.

Εντύπωση προκαλεί η παρατήρηση ότι οι τιμές του FeNO μετά την άσκηση μειώθηκαν περίπου στο 1/3^ο της αρχικής τιμής και στους 2 πληθυσμούς, ασθματικά και μη ασθματικά παιδιά και στα δύο πεδία άσκησης. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με προηγούμενες μελέτες στις οποίες φάνηκε η μείωση του FeNO στο τέλος της άσκησης σε υγιή και ασθματικά παιδιά (4, 173). Πιο συγκεκριμένα, ο Terada et al. ανέφερε ότι το FeNO μειώθηκε σημαντικά στα ασθματικά παιδιά με EIB σε σχέση με τα υγιή χωρίς EIB παιδιά και επιπλέον υποστήριξε ότι η παραγωγή του NO σε απάντηση της άσκησης μπορεί να εμποδίζεται στους ασθενείς με άσθμα (4). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το NO διαδραματίζει έναν σημαντικό προστατευτικό ρόλο στους βρόγχους και αντικατοπτρίζει όχι μόνο την φλεγμονή των αεραγωγών αλλά επιπλέον έχει και προστατευτικό ρόλο ενάντια στην εμφάνιση του EIB, λειτουργώντας ως χαλαρωτικό των λείου μυϊκού χιτώνα των αεραγωγών στον άνθρωπο (4). Επομένως τα μειωμένα επίπεδα του NO μπορεί να δρουν ως ρυθμιστής του βρογχόσπασμου (4, 173). Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Font-Ribera L. et al. διαπίστωσαν ότι παρόλο που τα επίπεδα του FeNO παρέμειναν αμετάβλητα μετά την έκθεση στην πισίνα

σε υγιείς κολυμβητές, παρουσίασαν πτωτική πορεία σε κολυμβητές με ατοπία (174). Αντίθετα, οι Carbonnelle S. et al. έδειξαν αύξηση του FeNO σε υγιείς μη ασθματικούς που έκαναν προπόνηση σε πισίνα χωρίς χλώριο, υποδηλώνοντας ότι η χλωρίωση μπορεί να αναστέλλει την NO–επαγόμενη αγγειοδιαστολή η οποία παρατηρείται κατά την άσκηση (175).

Αντίθετα αποτελέσματα περιγράφονται από τον Scollo et al, ο οποίος έδειξε ότι η συγκέντρωση του FeNo δεν μεταβλήθηκε στα ασθματικά παιδιά μετά από άσκηση σε τάπητα (176). Μία ακόμη μελέτη περιγράφει ότι η αερόβια προπόνηση αυξάνει την παραγωγή FeNO (177). Πιθανές ερμηνείες των αποκλίσεων αυτών, μπορεί να είναι η διαφορετική μεθοδολογία στη μέτρηση του FeNO ή τα διαφορετικά πρωτόκολλα άσκησης, όπως επίσης και η χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών. Για παράδειγμα, στη μελέτη του Scollo et al., η πλειοψηφία των ασθενών με ΕΙΒ είχαν από πριν λάβει εισπνεόμενα κορτικοειδή (176), ενώ στη δική μας μελέτη κανένας εκ των ασθματικών κολυμβητών δεν ελάμβανε εισπνεόμενα κορτικοειδή. Σύμφωνα με τους Terada et al., μείωση στο FeNO σε ασθματικά παιδιά μετά από δοκιμασία άσκησης παρατηρείται μόνο σε steroid-naive ασθενείς και όχι σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή (4). Από την άλλη πλευρά, οι Tsukiyama et al. (177) δεν μελέτησαν την επίδραση της άσκησης στο FeNO σε νεαρούς ασθματικούς αθλητές όπως στην δική μας μελέτη, αλλά σε ενήλικους μη ασθματικούς εργάτες.

Στην παρούσα μελέτη, οι προπονήσεις στο κολυμβητήριο και η άσκηση κατά την εργοσπιρομετρία περιλάμβαναν μία υπομέγιστη και μέγιστη δοκιμασία κόπωσης αντίστοιχα. Μία μόνο μελέτη υπάρχει σε ότι αφορά τον πιθανό αντίκτυπο της έντασης της άσκησης στο FeNO, με τη μέτριας έντασης άσκηση να επηρεάζει αρνητικά το αναπνευστικό

σύστημα σε νεαρούς κολυμβητές (178). Επίσης, στη μελέτη μας, υπήρχε διαφορά στη μέση διάρκεια της προπόνησης στο κολυμβητήριο σε σχέση με την άσκηση στο CPET. Μέχρι στιγμής ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής ένδειξη ότι οι διαφορές στην χρονική διάρκεια μίας άσκησης προκαλούν οξεία επίδραση στο FeNO. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι οι έφηβοι elite κολυμβητές θα εμφανίσουν βλάβη στους αεραγωγούς μετά από κάποια χρόνια έντονης άσκησης. Αναπτύσσουν συμπτώματα εκ του αναπνευστικού, φλεγμονή των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα μόνο κατά τη διάρκεια της κολυμβητικής τους καριέρας (155). Επιπλέον, το άσθμα των αθλητών το οποίο μπορεί να αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια μίας ενεργού αθλητικής καριέρας είναι μερικώς αναστρέψιμο (179, 180). Σε ενίσχυση αυτού, δεν υπάρχει οξεία επίδραση μίας προπονητικής συνεδρίας κολύμβησης σε μία κλειστή πισίνα χλωρίωσης στην πνευμονική λειτουργία σε ενήλικους κολυμβητές (180, 181). Το FeNO επιπλέον βρέθηκε αμετάβλητο μεταξύ υγιών μη καπνιστών ενηλίκων μετά από 40 λεπτά κολύμβησης σε κλειστή πισίνα εσωτερικής χλωρίωσης (182). Ωστόσο, η έντονη, μακροπρόθεσμη προπόνηση στο κολυμβητήριο έχει συσχετιστεί με αλλαγές στους αεραγωγούς παρόμοιες με αυτές που απαντώνται στο ήπιο άσθμα με μεγαλύτερη έκφραση βλεννίνης (182). Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές που δείχνουν ότι οι αθλητές που συστηματικά αθλούνται σε κλειστές πισίνες είναι επανειλημμένα εκτεθειμένοι σε υψηλές συγκεντρώσεις ερεθιστικών ουσιών, όπως το χλώριο και τα παράγωγά του με αποτέλεσμα να οδηγούνται στην ανάπτυξη του άσθματος/EIB (183, 184). Επομένως, η αυξημένη επίπτωση άσθματος/EIB στους κολυμβητές μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνδυαστικής επίδρασης της εισπνοής των υποπροϊόντων χλωρίωσης και του μεγάλου αριθμού των προπονητικών ωρών (183).

Οι προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το μετρήσιμο εκπνεόμενο FeNO των ασθματικών ασθενών μειώνεται μετά από επανειλημμένες προσπάθειες σπιρομέτρησης (62). Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε ότι παρά το γεγονός ότι ο μέσος χρόνος κολύμβησης ήταν σχετικά μικρός (6.5 ± 3 χρόνια), το ένα πέμπτο του πληθυσμού υπό μελέτη είχε διαπιστωμένο άσθμα και διατηρούσε σταθερά υψηλές τιμές FeNO μετά από επαναλαμβανόμενες σπιρομετρήσεις πριν και μετά την προπόνηση σε σύγκριση με τους μη ασθματικούς. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ενδεικτικό της παρουσίας ενός ερεθιστικού παράγοντα φλεγμονής των αεραγωγών στην πισίνα. Αντίθετα, διαπιστώθηκαν φυσιολογικές τιμές FeNO στο πεδίο μη έκθεσης σε χλώριο (ΚΑΔΚ).

Η μέτρηση του FeNO θεωρείται ένα χρήσιμο εργαλείο στην διαχείριση του άσθματος και στη διατήρηση του ελέγχου του. Επιπρόσθετα οι ασθματικοί κολυμβητές με επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο απώλειας ελέγχου του άσθματος και πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Πιο συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα FeNO έχουν στο παρελθόν χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εμφάνισης αναπνευστικής νόσου σε επαγγελματίες δύτες οι οποίοι θα πρέπει να προγραμματίζονται για περαιτέρω κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση και τακτική παρακολούθηση (62). Παράλληλα, προτείνεται μέτριας έντασης άσκηση ως θεραπευτικό εργαλείο στους ασθματικούς (62). Η προπόνηση μειώνει το αίσθημα της δύσπνοιας, τα συμπτώματα του άσθματος καθώς και τις T2 φλεγμονώδεις διεργασίες.

Στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το μικρό μέγεθος του ασθματικού πληθυσμού το οποίο δεν επέτρεψε την ανεύρεση προβλεπτικών τιμών του FeNO για βρογχόσπασμο εκλυόμενο κατά την άσκηση. Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι η κολύμβηση και η εργοσπιρομετρία αποτελούν διαφορετικές μορφές άσκησης.

Ωστόσο, το πρωτόκολλο της μελέτης έχει εστιάσει στην παρουσία ή μη του χλωρίου και όχι στην άσκηση καθαυτό. Βασικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί επίσης και ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων στην διενέργεια της ΚΑΔΚ παρά το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες είχαν τυχαία επιλεγεί ανάμεσα στον πληθυσμό των ασθματικών και μη ασθματικών και χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αποδειχτεί η σταθερότητα του FeNO σε ένα πεδίο άσκησης εκτός πισίνας. Επομένως, οι μεταβολές FeNO στα δύο πεδία άσκησης αποτελούν αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθματικοί ασθενείς είχαν ήπιας μορφής άσθμα. Τα αποτελέσματα μπορεί να ήταν διαφορετικά στην περίπτωση σοβαρότερης μορφής άσθματος που απαιτούσε τη λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών ή άλλης ρυθμιστικής αγωγής, δεδομένου ότι τα επίπεδα του FeNO θα μπορούσαν να είναι μειωμένα λόγω των εισπνεόμενων κορτικοειδών. Επιπλέον, στη μελέτη μας δεν έχουν καταμετρηθεί οι συγκεντρώσεις των τριαλομεθανίων (THMs) τα οποία μπορεί να συμμετέχουν στη διατήρηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε νεαρούς ασθματικούς κολυμβητές.

Συμπερασματικά, η μέτρηση του FeNO σε σχέση με τη σπιρομέτρηση αποτελεί ένα πιο ευαίσθητο και εύχρηστο εργαλείο ανίχνευσης φλεγμονής των αεραγωγών σε νεαρούς κολυμβητές και υποδεικνύει τον πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο απώλειας του ελέγχου του άσθματος. Τα επίπεδα του FeNO ήταν υψηλότερα στους ασθματικούς κολυμβητές και παρέμειναν σημαντικά υψηλότερα μετά από μία ώρα άσκησης σε πισίνα εσωτερικής χλωρίωσης, συγκριτικά με τους υγιείς αθλητές. Εν κατακλείδι, συνίσταται η τακτική παρακολούθηση της υποομάδας των ασυμπτωματικών νεαρών παιδιών με ελεγχόμενο άσθμα και σταθερά υψηλά επίπεδα FeNO προκειμένου να αποφευχθεί το ενδεχόμενο μελλοντικής απώλειας ελέγχου άσθματος.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε όλους τους συμμετέχοντες κολυμβητές καθώς και τους προπονητές τους για την άψογη συνεργασία

Βιβλιογραφία

1. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(24):9265-9.
2. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333(6174):664-6.
3. Nathan C, Xie Q-w. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*.78(6):915-8.
4. Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1879-84.
5. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1993;9(4):371-7.
6. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *European journal of pharmacology*. 1992;210(2):221-2.
7. Li CG, Rand MJ. Evidence that part of the NANC relaxant response of guinea-pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. *British journal of pharmacology*. 1991;102(1):91-4.
8. Shaul PW, North AJ, Wu LC, Wells LB, Brannon TS, Lau KS, et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(6):2231-6.
9. Pechkovsky DV, Zissel G, Goldmann T, Einhaus M, Taube C, Magnussen H, et al. Pattern of NOS2 and NOS3 mRNA expression in human A549 cells and primary cultured AEC II. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2002;282(4):L684-92.
10. Li D, Shirakami G, Zhan X, Johns RA. Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2000;23(2):175-81.
11. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;191(1):83-8.
12. Di Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990;172(3):1246-52.
13. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(24):10043-7.
14. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1218-28.

15. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiological reviews*. 2004;84(3):731-65.
16. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010;138(3):682-92.
17. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(3):892-6.
18. Maniscalco M, Vitale C, Vatrella A, Molino A, Bianco A, Mazzarella G. Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2016;9:151-60.
19. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(1):260-7.
20. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-30.
21. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1998;85(2):653-66.
22. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
23. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(2):221-6.
24. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1130-6.
25. Yao TC, Ou LS, Lee WI, Yeh KW, Chen LC, Huang JL. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(4):556-64.
26. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):69-73.
27. Kisson N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, et al. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. *Pediatric pulmonology*. 2002;33(4):283-92.
28. Kovesi T, Kulka R, Dales R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-year-old children. *Chest*. 2008;133(1):169-75.
29. Olivieri M, Malerba M, Talamini G, Corradi M. Reference values for exhaled nitric oxide in the general population. *Chest*. 2008;133(3):831-2.
30. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):238-42.
31. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*. 2007;131(6):1852-6.
32. Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8890):146-7.
33. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*. 2006;130(5):1319-25.

34. Chambers DC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Acute inhalation of cigarette smoke increases lower respiratory tract nitric oxide concentrations. *Thorax*. 1998;53(8):677-9.
35. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Balint B, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2004;71(5):463-8.
36. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(3):701-9.
37. Jeppgaard M, Veidal S, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma. *Respiratory medicine*. 2018;144:22-9.
38. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-5.
39. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(4):638-44.
40. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002;57(5):383-7.
41. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax*. 2003;58(6):528-32.
42. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(11):2107-13.
43. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(9):1175-9.
44. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):290-300.
45. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(8 Pt 1):1376-81.
46. Bove PF, van der Vliet A. Nitric oxide and reactive nitrogen species in airway epithelial signaling and inflammation. *Free radical biology & medicine*. 2006;41(4):515-27.
47. Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, et al. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):700-12.
48. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. 2017;278(1):145-61.
49. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine*. 2013;368(26):2455-66.
50. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10039):31-44.

51. Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ogren E, Szeffler SJ. The AeroCrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(5):1241-56.
52. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax*. 2000;55(3):232-4.
53. Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, Gupta A, Adams A, Nagakumar P, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(2):413-20.e6.
54. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(4):453-9.
55. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):233-42.
56. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(7):831-6.
57. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *The European respiratory journal*. 1995;8(2):295-7.
58. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(10):1114-21.
59. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlen, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373. *The European respiratory journal*. 2018;52(1).
60. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2017;17(2):99-103.
61. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003;123(3):751-6.
62. Schneider A, Linde K, Reitsma JB, Steinhauser S, Rucker G. A novel statistical model for analyzing data of a systematic review generates optimal cutoff values for fractional exhaled nitric oxide for asthma diagnosis. *Journal of clinical epidemiology*. 2017;92:69-78.
63. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(4):473-8.
64. Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. *Mayo Clinic proceedings*. 2018;93(2):191-8.
65. Malinowski A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(4):821-7.e1-5.
66. Malinowski A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(5):1301-8.e2.

67. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(1):64-72.
68. Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2004;5(1):48-52.
69. Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with office evaluation of asthma control. *Pediatric pulmonology*. 2003;36(4):283-9.
70. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
71. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875-9.
72. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(21):2163-73.
73. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9795):983-90.
74. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9643):1065-72.
75. Pijnenburg MW, Bakker EM, Lever S, Hop WC, De Jongste JC. High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(7):920-5.
76. Buchvald F, Eiberg H, Bisgaard H. Heterogeneity of FeNO response to inhaled steroid in asthmatic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(12):1735-40.
77. Corradi M, Majori M, Cacciani GC, Consigli GF, de'Munari E, Pesci A. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):572-5.
78. Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *The European respiratory journal*. 2005;26(6):1009-15.
79. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(3 Pt 1):998-1002.
80. Boulet LP, Reddel HK. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. 2019;54(2).
81. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*. 2012;12:204.
82. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological reviews*. 2011;242(1):10-30.
83. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S81-94.
84. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):15-24.

85. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):667-72.
86. Mensah GA, Kiley JP, Gibbons GH. Generating evidence to inform an update of asthma clinical practice guidelines: Perspectives from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;142(3):744-8.
87. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):31-42.
88. Raissy H, Blake K. Vitamin D and Asthma: Association, Causality, or Intervention? *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2015;28(1):60-2.
89. Smit LA, Lenters V, Hoyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, et al. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy*. 2015;70(6):653-60.
90. Wong KO, Hunter Rowe B, Douwes J, Senthilselvan A. Asthma and wheezing are associated with depression and anxiety in adults: an analysis from 54 countries. *Pulmonary medicine*. 2013;2013:929028.
91. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS one*. 2010;5(4):e10134.
92. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacological research*. 2017;119:384-90.
93. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *The New England journal of medicine*. 2006;355(21):2226-35.
94. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *The European respiratory journal*. 2004;24(3):406-12.
95. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(1):10-6.
96. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *The European respiratory journal*. 1995;8(3):483-91.
97. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *The European respiratory journal*. 1996;9(4):687-95.
98. Addo-Yobo EO, Woodcock A, Allotey A, Baffoe-Bonnie B, Strachan D, Custovic A. Exercise-induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS medicine*. 2007;4(2):e70.
99. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;299(6710):1259-60.
100. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(5):337-42.
101. Mitchell EA. International trends in hospital admission rates for asthma. *Archives of disease in childhood*. 1985;60(4):376-8.
102. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Benamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet (London, England)*. 2017;390(10098):935-45.

103. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
104. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, Portas L, Benediktsdottir B, Bertelsen RJ, et al. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *International journal of epidemiology*. 2018;47(4):1106-17.
105. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(4):345-61.
106. Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: improving patient outcomes. *Journal of asthma and allergy*. 2016;9:117-28.
107. Marron RM, Vega Sanchez ME. Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla)*. 2019;6(2):200-2.
108. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, Kinney PL, Raich W, Fann N, et al. Estimates of the Global Burden of Ambient [Formula: see text], Ozone, and [Formula: see text] on Asthma Incidence and Emergency Room Visits. *Environmental health perspectives*. 2018;126(10):107004.
109. Yang M, Chu C, Bloom MS, Li S, Chen G, Heinrich J, et al. Is smaller worse? New insights about associations of PM1 and respiratory health in children and adolescents. *Environment international*. 2018;120:516-24.
110. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. 2017;50(4).
111. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, Prendergast LA, Tham R, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2018;73(8):1632-41.
112. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, Matheson MC, Hosking CS, Hill DJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(3):337-43.
113. Guilbert A, Cox B, Bruffaerts N, Hoebeke L, Packeu A, Hendrickx M, et al. Relationships between aeroallergen levels and hospital admissions for asthma in the Brussels-Capital Region: a daily time series analysis. *Environmental health : a global access science source*. 2018;17(1):35.
114. Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, Hyndman RJ, Newbiggin E, Lewis E, et al. Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(4):1140-7.e4.
115. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *The New England journal of medicine*. 1991;324(6):359-63.
116. Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8448):199-204.
117. Alderman PM, Sloan JP, Basran GS. Asthma and thunderstorms. *Archives of Emergency Medicine*. 1986;3(4):260-2.
118. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(11):1362-8.
119. Salo PM, Arbes SJ, Jr., Sever M, Jaramillo R, Cohn RD, London SJ, et al. Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4):892-8.

120. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(9):803-13.
121. Gruchalla RS, Sampson HA. Preventing peanut allergy through early consumption--ready for prime time? *The New England journal of medicine*. 2015;372(9):875-7.
122. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest*. 2007;131(2):569-78.
123. Santos MS, Jung H, Peyrovi J, Lou W, Liss GM, Tarlo SM. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest*. 2007;131(6):1768-75.
124. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(3):368-78.
125. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(7):661-6.
126. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):218-24.
127. Jeong A, Imboden M, Hansen S, Zemp E, Bridevaux PO, Lovison G, et al. Heterogeneity of obesity-asthma association disentangled by latent class analysis, the SAPALDIA cohort. *Respiratory medicine*. 2017;125:25-32.
128. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1051-7.
129. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(467):38-53.
130. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):453-9.
131. Gilbert IA, McFadden ER, Jr. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(3):699-704.
132. Koh YI, Choi S. Blood eosinophil counts for the prediction of the severity of exercise-induced bronchospasm in asthma. *Respiratory medicine*. 2002;96(2):120-5.
133. Otani K, Kanazawa H, Fujiwara H, Hirata K, Fujimoto S, Yoshikawa J. Determinants of the severity of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004;41(3):271-8.
134. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastrorarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(9):1487-92.
135. Pedersen L, Winther S, Backer V, Anderson SD, Larsen KR. Airway responses to eucapnic hyperpnea, exercise, and methacholine in elite swimmers. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(9):1567-72.
136. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(2):208-13.
137. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest*. 1995;108(5):1240-5.
138. Sinha T, David AK. Recognition and management of exercise-induced bronchospasm. *American family physician*. 2003;67(4):769-74, 675.

139. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):238-46; quiz 47-8.
140. McFadden ER, Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *The New England journal of medicine*. 1994;330(19):1362-7.
141. Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*. 2002;62(12):1725-39.
142. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(6):1349-58.
143. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *British journal of sports medicine*. 2001;35(5):344-7.
144. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy*. 2008;63(6):685-94.
145. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):254-60, 60.e1-7.
146. Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2004;14(3):134-8.
147. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*. 1999;54(3):202-6.
148. Hallstrand TS, Bates PW, Schoene RB. Aerobic conditioning in mild asthma decreases the hyperpnea of exercise and improves exercise and ventilatory capacity. *Chest*. 2000;118(5):1460-9.
149. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):318-23.
150. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2002;32(9):583-600.
151. American Academy of Pediatrics: Section on Allergy and Immunology; Section on Diseases of the Chest. Exercise and the asthmatic child. *Pediatrics*. 1989;84(2):392-3.
152. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Nishima S, Higaki Y, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax*. 1999;54(3):196-201.
153. Goodman M, Hays S. Asthma and swimming: a meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008;45(8):639-47.
154. Massin N, Bohadana AB, Wild P, Hery M, Toamain JP, Hubert G. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in lifeguards exposed to nitrogen trichloride in indoor swimming pools. *Occupational and environmental medicine*. 1998;55(4):258-63.
155. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):31s-7s.
156. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(4):387-403.
157. Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, Zock JP, Kogevinas M, Henderson J. Swimming pool attendance, asthma, allergies, and lung function in the Avon Longitudinal Study of

- Parents and Children cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(5):582-8.
158. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):979-88.
159. Pedersen L, Lund TK, Barnes PJ, Kharitonov SA, Backer V. Airway responsiveness and inflammation in adolescent elite swimmers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):322-7, 7.e1.
160. Demange V, Bohadana A, Massin N, Wild P. Exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in workers: a preliminary study in lifeguards. *BMC pulmonary medicine*. 2009;9:53.
161. Graham BL, Steenbruggen I. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. 2019;200(8):e70-e88.
162. Bernard A, Carbonnelle S, Nickmilder M, de Burbure C. Non-invasive biomarkers of pulmonary damage and inflammation: Application to children exposed to ozone and trichloramine. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;206(2):185-90.
163. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology*. 2010;15(1):57-70.
164. Grzelewski T, Stelmach I. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options. *Drugs*. 2009;69(12):1533-53.
165. Price JF. Choices of therapy for exercise-induced asthma in children. *Allergy*. 2001;56 Suppl 66:12-7.
166. Martin N, Lindley MR, Hargadon B, Monteiro WR, Pavord ID. Airway dysfunction and inflammation in pool- and non-pool-based elite athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(8):1433-9.
167. Cavaleiro Rufo J, Paciencia I, Silva D, Martins C, Madureira J, Oliveira Fernandes E, et al. Swimming pool exposure is associated with autonomic changes and increased airway reactivity to a beta-2 agonist in school aged children: A cross-sectional survey. *PloS one*. 2018;13(3):e0193848.
168. Bernard A. Swimming attendance during childhood and development of asthma: Meta-analysis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2017;59(7):846-7.
169. Drobnic F, Freixa A, Casan P, Sanchis J, Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(2):271-4.
170. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(4):1227-31.
171. Helenius I, Ryttila P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(6):962-8.
172. Ondolo C, Aversa S, Passali F, Ciacco C, Gulotta C, Lauriello M, et al. Nasal and lung function in competitive swimmers. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2009;29(3):137-43.
173. Chirpaz-Oddou MF, Favre-Juvin A, Flore P, Eterradosi J, Delaire M, Grimbert F, et al. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1997;82(4):1311-8.
174. Font-Ribera L, Kogevinas M, Zock JP, Gomez FP, Barreiro E, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Short-term changes in respiratory biomarkers after swimming in a chlorinated pool. *Environmental health perspectives*. 2010;118(11):1538-44.

175. Carbonnelle S, Bernard A, Doyle IR, Grutters J, Francaux M. Fractional exhaled NO and serum pneumoproteins after swimming in a chlorinated pool. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(8):1472-6.
176. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(3 Pt 1):1047-50.
177. Tsukiyama Y, Ito T, Nagaoka K, Eguchi E, Ogino K. Effects of exercise training on nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2017;60(3):180-6.
178. Davies RD, Parent EC, Steinback CD, Kennedy MD. The Effect of Different Training Loads on the Lung Health of Competitive Youth Swimmers. *International journal of exercise science*. 2018;11(6):999-1018.
179. Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Turmel J, Couture C, Laviolette M, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):351-8, 8 e1.
180. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2005;35(7):565-74.
181. Bougault V, Turmel J, Levesque B, Boulet LP. The respiratory health of swimmers. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2009;39(4):295-312.
182. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(3 Pt 1):769-75.
183. Bernard A, Carbonnelle S, de Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. *Environmental health perspectives*. 2006;114(10):1567-73.
184. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. *European clinical respiratory journal*. 2015;2:27984.