



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (FENO)
ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΙΡΤΟΥΙΝΗΣ 1 ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ»**

υπό

ΑΝΤΩΝΙΑΣ ΓΚΟΥΒΑΝΗ

Προϊσταμένη Νοσηλεύτρια

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους
των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος**

Λάρισα, 2021

© 2021 ΑΝΤΩΝΙΑ ΓΚΟΥΒΑΝΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6η /21-11-2021 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Ζωή Δανιήλ Καθηγήτρια Πνευμονολογίας ΠΘ, Πνευμονολογική Κλινική ΠΓΝΑ
2^{ος} Εξεταστής	Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης Καθηγητής Πνευμονολογίας ΠΘ, Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής ΠΓΝΑ
3^{ος} Εξεταστής	Μακρής Δημοσθένης Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, ΜΕΘ ΠΓΝΑ
4^{ος} Εξεταστής	Μάλλη Φωτεινή Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΠΘ
5^{ος} Εξεταστής	Πανταζόπουλος Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής ΠΘ
6^{ος} Εξεταστής	Ζακυνθινός Επαμεινώνδας Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Διευθυντής ΚΕΘ ΠΓΝΑ
7^{ος} Εξεταστής	Χατζόγλου Χρύσα Καθηγήτρια Φυσιολογίας ΠΘ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω εκείνους που συνέβαλλαν στην επιτυχή έκβαση της παρούσας επιστημονικής και απαιτητικής διαδρομής.

Πρωτίστως θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κα Ζωή Δανιήλ που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διατριβή. Ακόμη, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την αρωγή, την εμπιστοσύνη, την ενθάρρυνση και την καθοδήγηση της σε όλα τα στάδια πραγμάτωσης της έρευνάς μου.

Ακολούθως, θερμές ευχαριστίες εκφράζω στον καθηγητή και Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για την τιμή που μου έκανε να αποτελεί μέλος της τριμελούς επιτροπής μου καθώς και για την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας. Επίσης, ευχαριστώ τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δημοσθένη Μακρή που με τίμησε με τη συμμετοχή του στη διδακτορική μου εργασία.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στην αναπληρώτρια καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κα Μάλλη Φωτεινή. Αρχικά, την ευχαριστώ για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε στερώντας τον από την οικογένειά της. Ακόμη, της είμαι ευγνώμων για τις συμβουλές και την καθοδήγησή της ως προς τη διεξαγωγή και την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της οικογένειάς μου για την ανοχή και τη συμπαράσταση που μου έδειξαν κατά τη διάρκεια πραγμάτωσης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ
ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΣΗΜΕΙΩΜΑΤΟΣ

Προσωπικά στοιχεία:

1. Όνομα: Αντωνία
2. Επώνυμο: Γκουβάνη
3. Ημερομηνία Γέννησης: 1 Ιουνίου 1968
4. Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με 2 τέκνα

Τίτλοι σπουδών

1. Βασικοί τίτλοι σπουδών
Τίτλος: Πτυχίο Νοσηλευτικής με βαθμό 8,9
Εκπ. Ίδρυμα: ΣΕΥΠ Λάρισας ,τμήμα Νοσηλευτικής
2. Μεταπτυχιακοί τίτλοι, συναφείς ή μη, με το αντικείμενο της υπηρεσίας
Τίτλος: Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας
Εκπ. Ίδρυμα: Ιατρική σχολή Λάρισας
3. Διδακτορικοί τίτλοι συναφείς ή μη, με το αντικείμενο της υπηρεσίας
Τίτλος:
Εκπ. Ίδρυμα:
4. Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά
Τίτλος: ΤΙΕ[Test of Interactive English]
Εκπ. Ίδρυμα: ACELS
5. Γνώση Ηλεκτρονικού Υπολογιστή Πιστοποιητικό Γνώσεων χρήσης Η/Υ : ECDL
6. Πρόσθετοι τίτλοι σπουδών (δεύτερα πτυχία ή διπλώματα, αποφοίτηση από τη Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, κ.α.):
Τίτλος:
Εκπ. Ίδρυμα:

Υπηρεσιακή κατάσταση

1. Ημερομηνία διορισμού : 22/8/1991
2. ΦΕΚ διορισμού: 89/18-6/91
3. Κατηγορία / Κλάδος: ΤΕ Νοσηλευτική
4. Προϋπηρεσία: (διάρκεια και φορέας στον οποίο έχει διανυθεί) : 23 έτη και 1μήνας
5. Υπηρεσιακές μονάδες στις οποίες έχει διατελέσει προϊστάμενος:

Προϋπηρεσία στον ευρύτερο δημόσιο τομέα ή στον ιδιωτικό τομέα:

1. Φορέας/Εργοδότης: Γενική Κλινική Ευτύχιος Πατσιδής του Δήμου Λάρισας

Από: 1/3/1991 Έως: 31/7/1991

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Νοσηλεύτρια Βάρδιας

2. Φορέας/Εργοδότης: Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Άμφισσας

Από: 23/8/1991 Έως: 31/12/1992

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

3. Φορέας/Εργοδότης: Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Άμφισσας

Από: 1/1/1993 Έως: 15/11/1996

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Καρδιολογικής

4. Φορέας/Εργοδότης: Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Άμφισσας

Από: 16/11/1995 Έως: 15/6/1998

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Παθολογικής

5. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/6/1998 Έως: Σήμερα

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Νοσηλεύτρια Βάρδιας (1998-2007),

Αναπληρώτρια Προϊσταμένη (2007-2014), Προϊσταμένη (2015-σήμερα)

6. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/6/1998 Έως: 31/12/1999

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Βάρδιας

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Παθολογικής

7. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 1/1/2000 Έως:1/6/2000

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Βάρδιας

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Ορθοπαιδικής

8. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 2/6/2000 Έως:15/10/2004

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Βάρδιας

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Καρδιολογικής

9. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/10/2004 Έως:15/2/2007

Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Βάρδιας

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Οφθαλμολογική Κλινική

10. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/2/2007 Έως:15/2/2013

Ιδιότητα: Αναπληρώτρια Προϊσταμένη

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Χειρουργική Κλινική

11. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/2/2013 Έως:1/2/2015

Ιδιότητα: Αναπληρώτρια Νοσηλεύτρια

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Καρδιοχειρουργική Μονάδα

12. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 2/2/2015 Έως:15/3/2020

Ιδιότητα: Προϊσταμένη

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Νευρολογική Κλινική

13. Φορέας/Εργοδότης: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Από: 16/3/2020 Έως:Σήμερα

Ιδιότητα: Προϊσταμένη

Σύντομη περιγραφή αρμοδιοτήτων: Τμήμα Covid-19

Επιμόρφωση:

1. Συμμετοχή σε προγράμματα επιμόρφωσης και μετεκπαίδευσης

Όνομασία προγράμματος επιμόρφωσης και μετεκπαίδευσης:

- Βελτίωση Δεξιοτήτων Επικοινωνίας, Ομαδικής Συνεργασίας, Διαχείρισης Συγκρούσεων και Κρίσεων
Από: 07/11/2011 Έως: 11/11/2011
Διοργανωτής: ΠΙΝΕΠ Θεσσαλονίκης
- Οργάνωση και Διοίκηση Τμημάτων Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π)
Από: 31/1/2006 Έως: 25/2/2006
Διοργανωτής: Κ.Ε.Κ Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- Κατάρτιση Εργαζομένων σε Δημόσιες Υπηρεσίες και Φορείς Υγείας σε Ειδικά Θέματα Δημόσιας Υγείας: 140 ώρες
Από: 5/12/2006 Έως: 24/1/2007
Διοργανωτής: ΤΕΙ Λάρισας, Επιτροπή Εκπαίδευσης κ Ερευνών
- Ο ρόλος της ηγεσίας στην επιτυχημένη εφαρμογή προγ/των ηλεκτρονικής υγείας: 30 ώρες
Από:29/9/2008 Έως:3/10/2008
Διοργανωτής :ΕΣΔΥ
- Πρώιμη ανίχνευση κ πρόληψη ψυχικών διαταραχών στο γενικό πληθυσμό: 180 ώρες
Από:4/9/2009 Έως:10/10/2009
Διοργανωτής: ΚΕΚ του Κέντρο ψυχικής υγιεινής
- Πληροφορική: Βασικές έννοιες Η/Υ στη σημερινή κοινωνία της πληροφορίας: 50 ώρες
Από 5/4/2006 Έως 21/6/2006
Διοργανωτής: Ινστιτούτο Διαρκούς Εκπαίδευσης Ενηλίκων

- BLS/AED PROVIDER COURSE
27/3/2010
Βασική υποστήριξη της ζωής κ αντιμετώπιση της πνιγμονής στα παιδιά
8/5/2010
Διοργανωτής: ΕΕΠΦ
- Οργάνωση Ιατρικών Διακοπής Καπνίσματος
Από 12/3/2010 Έως 14/3/2010
Διοργανωτής: Ομάδα Εργασίας <<Διακοπή Καπνίσματος και Προαγωγή Υγείας>>
- Διοίκηση Ανθρώπινου Δυναμικού στον Τομέα της Υγείας
Από 30/4/2012 Έως 26/11/2012
Διοργανωτής: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών(εξ Αποστάσεως Εκπαίδευση).
- Πρόληψη τραυματισμών υγειονομικού προσωπικού από αιχμηρά αντικείμενα
21/5/2013
Διοργανωτής: Γραφείο εκπαίδευσης ΠΠΓΝΑ
- Preventing, detecting and managing haematological toxicities in cancer patients. Training initiative in thrombocytopenia anaemia and neutropenia,
28/9/2019

2. Παρακολούθηση Νοσηλευτικών και Ιατρικών σεμιναρίων, συνεδρίων, κλινικών φροντιστηρίων: **Σύνολο:** 85 τα οποία βρίσκονται επισυναπτόμενα στον φάκελό μου.

Επιστημονική δραστηριότητα

1. Συγγραφικό έργο (άρθρα, μελέτες, προτάσεις) που σχετίζονται με το αντικείμενο της υπηρεσίας ή της δημόσιας διοίκησης γενικότερα:
 2. Εισηγήσεις, ανακοινώσεις σε συνέδρια, ημερίδες που σχετίζονται με το αντικείμενο της υπηρεσίας ή της δημόσιας διοίκησης γενικότερα :
- Ρινορραγία και αντιμετώπιση της :1 επιστ/κο και επαγ/κό συνέδριο της ΕΝΕ 2008
 - Ο ρόλος της διατροφής στη διαχείριση του stress: 3 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2008
 - Επιδημιολογία της ρινορραγίας στο Γ.Ν Λάρισας: 3 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2008

- Η Μηχανική του σώματος κατά την άσκηση της Νοσηλευτικής: 2 Πανελλήνιο και 1 Πανευρωπαϊκό Νοσηλευτικό συνέδριο 2009
- Άτομα με ειδικές ανάγκες και η οικογένεια ως υποστηρικτικό μέσο: 3 Πανελλήνιο και 2 Πανευρωπαϊκό Νοσηλευτικό συνέδριο 2010
- Φτώχεια κοινωνικός αποκλεισμός και ανισότητα στην υγεία: Πανελλήνιο και 2 Πανευρωπαϊκό Νοσηλευτικό συνέδριο 2010
- Η Παγκοσμιοποίηση και οι επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία 4 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2010
- STRESS Διαχείριση άγχους: 11 επιστ/κο και επαγ/κό συνέδριο ΠΑΣΥΝΟ- ΕΣΥ 2010
- Αλκοόλ παν μέτρον άριστον 4 Πανελλήνιο και 3 Πανευρωπαϊκό Νοσηλευτικό συνέδριο 2011
- Η αυτοκτονία στη σύγχρονες κοινωνίες: ένας δείκτης της ψυχικής υγείας: 4 Πανελλήνιο και 3 Πανευρωπαϊκό Νοσηλευτικό συνέδριο 2011
- Ανευρύσματα κοιλιακής αορτής: 22 Πανελλήνιο συνέδριο περιεγ/κης Νοσηλευτικής ΣΥΔΝΟΧ 2011
- Αγωγή στοματικής υγείας σε παιδιά: 2 Πανελλήνιο συνέδριο Φόρουμ Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Ιατρικής 2011
- Ως εισηγήτρια στο μάθημα <<Μετεγχειρητικές συμφήσεις>> 19/5/2011
Διοργανωτής :Τμήμα Εκπαίδευσης ΠΠΓΝΛ
- Τριτογενές Κάπνισμα: 2 Πανελλήνιο συνέδριο Φόρουμ Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Ιατρικής 2011
- Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και ηθικά διλήματα: 39 Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο 2012
- Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα: 13 Πανελλήνιο συνέδριο ΠΑΣΥΝΟ ΕΣΥ 2012
- Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση: διάγνωση και θεραπεία: 10 Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο 2013

- Η γνώση των φοιτητών Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Λάρισας για το ηλεκτρονικό τσιγάρο: 5 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2013
- Επιπτώσεις της ιδιοπαθούς υπέρτασης: 5 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2013
- Ca ωοθηκών σιωπηλός δολοφόνος: 5 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2013
- Διαβητικό πόδι και ακρωτηριασμός: 5 Πανελλήνιο συνέδριο επιστημόνων φροντίδας χρόνιων πασχόντων 2013
- Τεχνικές παρεμβάσεις και δεξιότητες κοινοτικού νοσηλευτή ψυχικής υγείας:14 Πανελλήνιο συνέδριο ΠΑΣΥΝΟ ΕΣΥ 2013
- Περιγεννητική φροντίδα: 14 Πανελλήνιο συνέδριο ΠΑΣΥΝΟ ΕΣΥ 2013
- Νοσηλευτική φροντίδα αυτοχείρων με κακώσεις θώρακα στην καρδιοθωρ/κη μονάδα(ΑΚΑ):7 Πανελλήνιο και 6 Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό κ Επαγγελματικό Νοσηλευτικό συνέδριο ΕΝΕ 2014
- Ημέρες Νευρολογίας 2018: Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων, Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2-4 Μαρτίου 2018.
- Ψυχοκοινωνική στήριξη των οικείων του καρκινοπαθούς: 10^ο Πανευρωπαϊκό & 11^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό & Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο, ΕΝΕ, 3-6 Μαΐου 2018.
- International Congress ERS Paris, France 15-19 September 2018.
- Θεσμός για το σύγχρονο Νοσηλευτή: 19^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο της ΠΑΣΥΝΟ - ΕΣΥ, 8-9 Δεκεμβρίου 2018.
- Νεότερα Δεδομένα στη Νευρολογική Νοσηλευτική: 12^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό & Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο, ΕΝΕ, 8-11 Μαΐου 2019.
- Ημέρες Πνευμονολογίας & Εντατικής Θεραπείας: Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο, ΕΝΕ, 17-20 Οκτωβρίου 2019.

- Ακτινοβολίες & Ακτινοπροστασία: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Παν/κο Νοσοκομείο Λάρισας, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, 13, 16, 17, 21 Ιουλίου 2020.
- Αυτοάνοσες παθήσεις, Ρευματολογία και Κλινική Ανοσολογία: 2^η Πολυθεματική Νοσηλευτική Ημερίδα Ρευματολογίας Κεντρικής Ελλάδος & 2^ο Πανελλήνιο Πολυθεματικό Συνέδριο, Ινστιτούτο Ρευματικών Παθήσεων, 25-27 Σεπτεμβρίου 2020.
- Ημέρες Πνευμονιολογίας: Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο, Εταιρεία Αναπνευστικών Διαταραχών και Βαριάς Νόσου, 15-18 Οκτωβρίου 2020.
- Αναδυόμενες Θεραπευτικές Επιλογές στην Αιματολογία: WebScientificEvent, 5-6 Φεβρουαρίου 2021.

2. Διδακτική εμπειρία

Επαγγελματική δραστηριότητα

1. Εκπροσώπηση σε Συμβούλια, Επιτροπές ή ομάδες εργασίας τόσο στο εσωτερικό όσο και στο εξωτερικό, ουσιαστικού περιεχομένου.
 - Συμμετοχή σε επιτροπές για την επιλογή υγειονομικού υλικού
2. Μέλη Δ.Σ, Πρόεδροι, Διοικητές κλπ όργανα νομικών προσώπων του Δημόσιου Τομέα:
3. Διενέργεια Ε.Δ.Ε. – ανακρίσεων

Ηθικές αμοιβές

Έπαινος: Απονομή επαίνου και τιμητική άδεια 2 ημερών

Αιτιολογία απονομής :Εξαιρετικός ζήλος για την αντιμετώπιση και σωτηρία επείγοντος περιστατικού

Ημερομηνία :15/9/1996 άρθρο 198 του Π.Δ 611/77

Αναρρωτικές άδειες

Διάρκεια άδειας: 115 ημέρες

Παρατηρήσεις:

Πειθαρχικές ποινές

Πειθαρχικό παράπτωμα: -

Παρατηρήσεις:-

Διαθεσιμότητα - αργία - Αναστολή εκτέλεσης καθηκόντων:

Αιτιολογία:

Ημερομηνία θέσης σε διαθεσιμότητα / έναρξης της αργίας- αναστολής:

Ημερομηνία επαναφοράς/λήξης αναστολής:

Παρατηρήσεις:

Άλλα Ενδιαφέροντα - Δραστηριότητες

Ημερομηνία:

Υπογραφή:

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO) ΚΑΙ ΤΗΣ
ΣΙΡΤΟΥΙΝΗΣ 1 ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ»**

ΑΝΤΩΝΙΑ ΓΚΟΥΒΑΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
(Επιβλέπουσα)
2. **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
3. **Δημοσθένης Μακρής**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εντατικής Θεραπείας, Μονάδα Εντατικής
Θεραπείας ΠΠΓΝ Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Βάσει της βιβλιογραφίας το FENO και η SIR1 σχετίζονται με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ και των βρογχεκτασιών. Η ΧΑΠ και οι βρογχεκτασίες συνυπάρχουν συχνά και η αναγνώριση της συνύπαρξης τους είναι σημαντική για τον καθορισμό της θεραπευτικής γραμμής αυτών των ασθενειών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε η διερεύνηση του ρόλου της σιρτουίνης στον ορό και του εκπνεόμενου NO στην παθογένεια της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και των βρογχεκτασιών.

Μεθοδολογία: Ειδικότερα, υπολογίστηκαν τα επίπεδα της σιρτουίνης 1 στον ορό και τα επίπεδα εκπνεόμενου NO στις ακόλουθες ομάδες ασθενών: ασθενείς με ΧΑΠ, ασθενείς με βρογχεκτασίες και ασθενείς με συνύπαρξη βρογχεκτασιών και ΧΑΠ. Τα επίπεδα σιρτουίνης 1 και εκπνεόμενου NO θα μετρώνται στην παρόξυνση της νόσου και μετά το πέρας αυτής. Το FeNO μετρήθηκε με τον ασθενή να εκπνέει σε σταθερή ροή στα 50 ml / sec για 6-10 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή αέρα προς τη συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων σιρτουίνης 1 πραγματοποιήθηκε ανοσοπροσροφητική μέθοδο ELISA.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα ευρήματα οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες και οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα FEV1%pred σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν βρογχεκτασίες. Ακόμη, διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα FeNO ήταν διαφορετικά σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά την εισαγωγή τους έναντι των επιπέδων FeNO κατά την έξοδο τους. Συγχρόνως, τα επίπεδα FeNO μειώθηκαν σημαντικά κατά την έξοδο σε σύγκριση με την εισαγωγή σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες. Αναφορικά με τη σιρτουίνη 1 συγκρίνοντας τους ασθενείς με τους υγιείς μάρτυρες διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα διέφεραν στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες κατά την εισαγωγή τους. Συγκρίνοντας την κάθε ομάδα ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έναντι της ομάδας των υγιών μαρτύρων ως προς τα επίπεδα της σιρτουίνης 1 παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουίνης 1 έναντι των υγιών μαρτύρων και ομοίως οι ασθενείς με βρογχεκτασίες εμφάνιζαν και αυτοί στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουίνης 1 έναντι των υγιών εθελοντών κατά την εισαγωγή τους.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας εργασίας είναι ενδεικτικά ενός πιθανού ρόλου του μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) και της σιρτουίνης 1 στην παθογένεια της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των Βρογχεκτασιών. Τα αποτελέσματα βέβαια θα πρέπει να αναπαραχθούν σε μεγαλύτερες ομάδες προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Λέξεις-Κλειδιά: Μονοξείδιο του αζώτου (FeNO), Σιρτουίνη 1, ΧΑΠ, Βρογχεκτασίες

ABSTRACT

Introduction: Based on the literature, FeNO and SIRT1 are related to the pathophysiological mechanisms of COPD and bronchiectasis. COPD and bronchiectasis often coexist and recognition of their coexistence is important in determining the therapeutic line of these patients.

Aim: The aim of this dissertation was to investigate the role of serum sirtuin and exhaled NO in the pathogenesis of the chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis.

Methodology: In particular, serum sirtuin 1 levels and exhaled NO levels were calculated in the following groups of patients: patients with COPD, patients with bronchiectasis and patients with coexistence of bronchiectasis and COPD. Levels of sirtuin 1 and exhaled NO will be measured at and after the onset of the disease. FeNO was measured with the patient exhaling at a steady flow at 50 ml / sec for 6-10 seconds after inhaling air to total lung capacity. Immunosorbent assay (ELISA) was performed to determine sirtuin 1 levels.

Results: According to the findings, patients with COPD / bronchiectasis and patients with COPD had lower levels of FEV1% pred compared to patients who had bronchiectasis. Furthermore, FeNO levels were found to be different in COPD patients on admission versus FeNO levels on admission. At the same time, FeNO levels decreased significantly at discharge compared with admission in patients with bronchiectasis and in patients with COPD / bronchiectasis. Regarding sirtuin 1, comparing patients with healthy controls, it was found that the levels differed in patients compared to healthy controls at admission. Comparing each group of patients admitted to the hospital with the healthy control group in terms of sirtuin 1 levels, it was observed that COPD patients had a statistically significantly higher mean sirtuin 1 value than healthy controls and similarly patients with bronchiectasis they statistically significantly higher mean sirtuin 1 versus healthy volunteers on admission.

Conclusions: In conclusion, the findings of the present study are indicative of a possible role of nitric oxide (FeNO) and sirtuin 1 in the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis. Of course, the results will have to be reproduced in larger groups before definitive conclusions can be drawn.

Keywords: Nitric oxide (FeNO), Sirtuin 1, COPD, Bronchiectasis

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	15
ABSTRACT	17
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	20
1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ	21
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	21
1.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	22
1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	22
1.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΑΠ.....	23
1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	27
1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ	30
1.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	33
2. ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ	36
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	36
2.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	36
2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	37
2.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ.....	38
2.5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	39
2.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ	41
2.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	43
3. FENO, ΧΑΠ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ	45
4. ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ, ΧΑΠ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ	47
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	51
1.1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	51
1.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	52
1.2.1. <i>FeNO</i>	52
1.2.2. <i>ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ 1</i>	52
1.3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	53
1.4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ	53
1.4.1. <i>ΣΥΝΕΧΕΙΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ</i>	53
1.4.2. <i>ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ</i>	54
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	55
2.1. FENO.....	55
2.2. ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ 1	63
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
FeNO	Fractional Exhaled nitric oxide
ΕΠΕ	Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
SIRT1	Σιρτουίνη 1
ΟΕ	Οξεία Επιδείνωση
FEV1	Forced expiratory volume in one second, δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο
FVC	Forced expiratory vital capacity, δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα
FEV1/FVC	
ABGs	Interpretation of Arterial Blood Gases, Ερμηνεία αρτηριακών αερίων αίματος

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μια χρόνια νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από μη (πλήρως) αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών που συνήθως είναι προοδευτικά εξελισσόμενη. Η νόσος χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών που δημιουργείται ύστερα από χρόνια έκθεση σε διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα, το κυριότερο από τα οποία είναι ο καπνός του τσιγάρου [1,2]. Στη ΧΑΠ προσβάλλονται τόσο οι αεραγωγοί, όσο και το πνευμονικό παρέγχυμα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τη ΧΑΠ ως τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ η GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) υποστηρίζει ότι μέχρι το 2020 αναμένεται να γίνει η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως [3]. Σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε όλη την επικράτεια από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (ΕΠΕ), με σκοπό τον υπολογισμό του επιπολασμού της νόσου, τα αποτελέσματα ήταν ανησυχητικά [4]. Σύμφωνα με τη μελέτη το 8,4 % του ελληνικού πληθυσμού πάσχει από τη νόσο και το 56% αυτών δεν γνωρίζουν καν ότι πάσχουν. Οι μισοί δε πάσχοντες δε συμμορφώνονται στις συστάσεις των θεραπόντων ιατρών και συνεχίζουν να καπνίζουν.

Το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ [3]. Υπάρχουν βεβαίως και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η μόλυνση του περιβάλλοντος, η επαγγελματική έκθεση σε σκόνες και χημικά, η μακροχρόνια εισπνοή αερίων (διοξείδιο του θείου ή μονοξείδιο του αζώτου κ.α.), ηέλλειψη α1-αντιθρυψίνης, κ.α.[6]. Η νόσος προσβάλλει συχνότερα τους άντρες, πιθανόν λόγω αυξημένης καπνιστικής συνήθειας [7].

Γενικά, παρατηρούνται δυο τύποι ασθενών: οι βρογχιτιδικού τύπου (“bluebloater”) και οι εμφυσηματικού τύπου (“pinkpuffer”).

Όσον αφορά στους εμφυσηματικούς ασθενείς, η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος εμφανίζεται ως διάταση και καταστροφή των αναπνευστικών βρογχολίων, ενώ όσον αφορά στους βρογχιτιδικούς ασθενείς η κύρια βλάβη αφορά την πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, με συνοδό υπερβολική παραγωγή βλεννωδών εκκρίσεων. Η πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα είναι η πρώτη δομική αλλαγή, και ακολουθείται από αύξηση των λείων μυικών ινών και διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από κύτταρα φλεγμονής [8].

1.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η μακροχρόνια έκθεση σε ερεθιστικά των πνευμόνων που βλάπτουν τους πνεύμονες και τους αεραγωγούς είναι συνήθως η αιτία της ΧΑΠ. Στη σύγχρονη εποχή το κάπνισμα είναι από τις κύριες αιτίες εμφάνισης της ΧΑΠ, αλλά ακόμη και μη καπνιστές μπορεί να εμφανίσουν. Περίπου το 85 με 90 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων ΧΑΠ προκαλούνται από το κάπνισμα. Όταν καίγεται ένα τσιγάρο, δημιουργεί περισσότερα από 7.000 χημικά, πολλά από τα οποία είναι επιβλαβή. Οι τοξίνες στον καπνό του τσιγάρου αποδυναμώνουν την άμυνα των πνευμόνων από λοιμώξεις, προκαλούν οίδημα στους σωλήνες αέρα και εν τέλει καταστρέφουν τον πνεύμονα. [9,10].

Ακόμη, ο αέρας που αναπνέουμε στο σπίτι ή στον χώρο εργασίας μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΧΑΠ. Η μακροχρόνια έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, ο παθητικός καπνός και η σκόνη, οι καπνοί και τα χημικά (που συχνά σχετίζονται με την εργασία) μπορούν να προκαλέσουν ΧΑΠ. Τέλος, ένας μικρός αριθμός ατόμων έχει μια σπάνια μορφή ΧΑΠ που ονομάζεται εμφύσημα που σχετίζεται με την ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης. Αυτή η μορφή ΧΑΠ προκαλείται από μια γενετική (κληρονομική) κατάσταση που επηρεάζει την ικανότητα του σώματος να παράγει μια πρωτεΐνη (α1-αντιθρυψίνης) η οποία προστατεύει τους πνεύμονες. Αυτό παρατηρείται ιδίως σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών και αποτελεί αίτιο για λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων ΧΑΠ [11, 12].

1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός, η θνητότητα και η θνησιμότητα της ΧΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις τόσο μεταξύ χωρών όσο και μεταξύ των επί μέρους πληθυσμιακών ομάδων εντός της κάθε χώρας, γεγονός το οποίο οφείλεται στην εφαρμογή ετερογενών επιδημιολογικών και διαγνωστικών μεθοδολογιών [13], παρά την πολυπλοκότητα περιγραφής και την υποδιάγνωση της πάθησης. Είναι ευρέως αποδεκτό πως η ΧΑΠ αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Ο ακριβής επιπολασμός σε όλο τον κόσμο είναι μέχρι τώρα άγνωστος. Οι εκτιμήσεις ποικίλουν από 7-19%. Η μελέτη BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) διαπίστωσε παγκόσμιο επιπολασμό 10.1% [14]. 11.8% έχουν οι άντρες και 8.5% έχουν οι γυναίκες.

Το Κέιπ Τάουν παρουσιάζει τον υψηλότερο επιπολασμό της ΧΑΠ προσβάλλοντας 22.2% των ανδρών και 16.7% των γυναικών. Χαμηλότερο επιπολασμό έχει το Ανόβερο της Γερμανίας με 8.6% για τους άντρες και 3.7% για τις γυναίκες.

Τέλος, επιδημιολογική μελέτη του Συχλετίδη και των συνεργατών του η οποία πραγματοποιήθηκε στην Βόρεια Ελλάδα σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες περιοχών (αστική, βιομηχανική και ορεινή) ο επιπολασμός βρέθηκε κατά μέσο όρο 5,6%, 2,5% μεταξύ των γυναικών και 8,2% μεταξύ των αντρών [15]. Στην έρευνα του Τζανάκη και των συνεργατών του η οποία πραγματοποιήθηκε πάλι σε αστικές, ημιαστικές και αγροτικές περιοχές ο επιπολασμός βρέθηκε 6% και 10,1% για την Αθήνα, 8,5% και 9,1% για τις υπόλοιπες περιοχές αντίστοιχα [16]. Η ίδια έρευνα κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ έφτανε στο 8,4% σε καπνιστές άνω των 35 ετών.

Αυτές οι διαφορές μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από τις διαφορές ανά φύλο στον επιπολασμό του καπνίσματος.

Οι εκθέσεις αυτές υποτιμούν τα πραγματικά ποσοστά της ΧΑΠ καθώς όπως γνωρίζουμε η νόσος είναι αδιάγνωστη και υποθεραπεύσιμη σε μεγάλο ποσοστό.

Η ΧΑΠ εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες άνω των 40 ετών και παρά το γεγονός ότι η συχνότητα στους άντρες είναι υψηλότερη τα ποσοστά των γυναικών που πάσχουν έχουν αυξηθεί.

1.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΑΠ

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη ΧΑΠ περιλαμβάνουν εκείνα της χρόνιας φλεγμονής με διήθηση κυττάρων φλεγμονής και των δομικών μεταβολών. Συνέπεια των επαναλαμβανόμενων κύκλων βλάβης και επιδιόρθωσης εντοπίζονται τόσο στους αεραγωγούς όσο και στο αγγειακό δίκτυο και πνευμονικό παρέγχυμα με το κεντρολοβιακό εμφύσημα ως την πλέον τυπική εικόνα της παρεγχυματικής βλάβης [17]. Η κλασική αυτή τριάδα παθολογοανατομικών μεταβολών (πίνακας 1) περιγράφεται έως σήμερα χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές πέραν της διαρκώς αυξανόμενα αναγνώρισης της συνύπαρξής τους με ευρήματα διάμεσης πνευμονοπάθειας στην οποία έχει συμβάλει η χρήση της υψηλής ανάλυσης υψηλής τεχνολογίας[18].

Πίνακας 1. Παθολογο-ανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ

Εμφύσημα	Κεντρολοβιδιακό
	Πανλοβιδιακό
Μεταβολές αεραγωγών	Αναπνευστική βρογχιολίτιδα
	Φλεγμονή και ίνωση τελικών και αναπνευστικών βρογχολίων
	Ελάττωση αριθμού τελικών βρογχολίων
	Μεταπλασία καλυκοειδών και πλακωδών κυττάρων
Μεταβολές αγγειακού δικτύου	Πάχυνση εσωτερικού χιτώνα με υπερτροφία λείων μυϊκών ινών και αυξημένη εναπόθεση ελαστίνης και κολλαγόνου

Η παθογένεια της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή στους αεραγωγούς, στο παρέγχυμα και στην πνευμονική αγγείωση. Τα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα (κυρίως CD8+) και τα ουδετερόφιλα αυξάνονται σε διάφορα τμήματα του πνεύμονα.

Παρατηρείται διήθηση των βρογχολίων από μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα με καταστροφή του παρεγχύματος και αυξημένο αριθμό μακροφάγων και CD8+ T λεμφοκυττάρων [19]. Οι βρογχικές βιοψίες δείχνουν παρεμφερείς αλλοιώσεις με διήθηση από μακροφάγα και CD8+ T λεμφοκύτταρα και αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ [11].

Το BAL και τα προκλητά πτύελα δείχνουν επίσης σημαντική αύξηση των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων. Πολλά κύτταρα εμπλέκονται στη φλεγμονή της ΧΑΠ:

α) Ουδετερόφιλα: Αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων ανευρίσκεται στα πτύελα και στο BAL ασθενών με ΧΑΠ, ενώ ήπια αύξηση αυτών παρατηρείται στους αεραγωγούς και στο παρέγχυμα [20].

β) Μακροφάγα: Σημαντικά αυξημένος αριθμός μακροφάγων ανευρίσκεται στους αεραγωγούς, στο παρέγχυμα, στο BAL και στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ. Ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως TNF- α , IL-8, LTB₄ και δραστικές ρίζες οξυγόνου.

γ) Τ λεμφοκύτταρα: Υπάρχει αύξηση του ολικού αριθμού των Τ λεμφοκυττάρων στο παρέγχυμα, στους περιφερικούς και στους κεντρικούς αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ, με τη μεγαλύτερη αύξηση στα CD8⁺ κύτταρα.

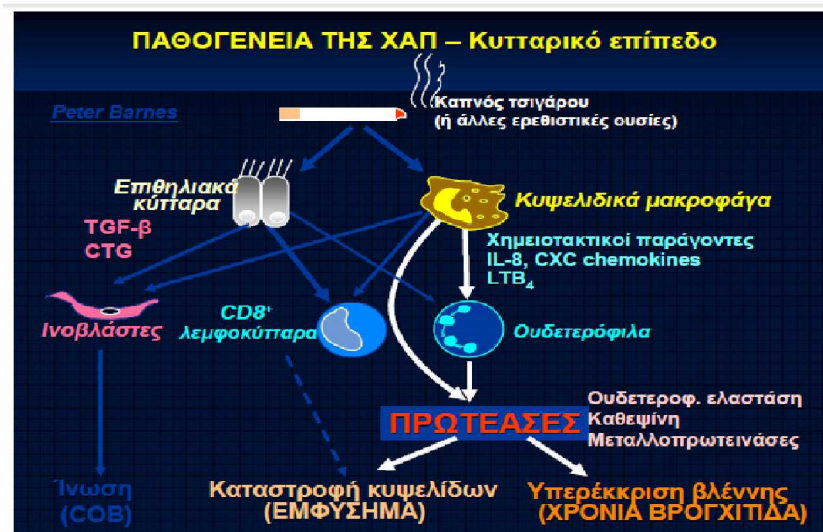
δ) Ηωσινόφιλα: Σε αντίθεση με το άσθμα, τα ηωσινόφιλα δεν αφθονούν στη ΧΑΠ, με εξαίρεση τις παροξύνσεις της νόσου και τους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα.

ε) Επιθηλιακά κύτταρα: Τα κύτταρα αυτά αποτελούν μια σημαντική πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών στους αεραγωγούς των ασθματικών. Είναι πιθανό ότι έχουν ανάλογο ρόλο και στη φλεγμονώδη διεργασία της ΧΑΠ [21].

Εκτός από την φλεγμονή, δύο άλλες μέθοδοι πιστεύεται ότι είναι σημαντικές στην παθογένεση της ΧΑΠ, η ανισορροπία πρωτεϊνών και αντιπρωτεϊνών στον πνεύμονα, και το οξειδωτικό στρες. Τα μακροφάγα και τα άλλα ανοσοδραστικά κύτταρα παράγουν πρωτεϊνάσες της κυστεΐνης και μεταλλο-πρωτεϊνάσες σε πολύ μεγάλες ποσότητες για να είναι δυνατή η εξουδετέρωση τους από τις ενδογενείς αντιπρωτεάσες, με αποτέλεσμα να καταστρέφουν τη θεμέλιο ουσία, τις κολλαγόνες και ελαστικές ίνες του συνδετικού ιστού. Εκτός λοιπόν από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, τις ιντερλευκίνες και τις κυστεϊνικές πρωτεϊνάσες, στην παθογένεια της ΧΑΠ συμμετέχει και η έκκριση ελαστασών, καθώς και ο πρόωμος κυτταρικός θάνατος, που οδηγούν στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος [22]. Το κάπνισμα αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινητοποίησης των εν λόγω μηχανισμών. Ως απάντηση στο κάπνισμα, τα ουδετερόφιλα συσσωρεύονται ταχέως στον πνεύμονα και προκαλούν οξειδωτική βλάβη εκεί, λόγω των ριζών οξυγόνου που παράγονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα. Επίσης, η οξειδωτική βλάβη του πνεύμονα επιδεινώνεται και από την απ' ευθείας δράση των ριζών οξυγόνου που παράγονται κατά την καύση του τσιγάρου, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον πρόωμο κυτταρικό θάνατο [23].

Το οξειδωτικό stress ενδυναμώνει τη φλεγμονή που ήδη υπάρχει σε καπνιστές και σε ασθενείς με ΧΑΠ μέσω της ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής, όπως ο NF- κ B και η πρωτεΐνη AP-1. Οι παράγοντες αυτοί ρυθμίζουν γονίδια που είναι υπεύθυνα για την έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών και προστατευτικά αντιοξειδωτικά γονίδια. Το οξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας ακόμη οξειδωτικός παράγοντας που βρίσκεται στον καπνό του

τσιγάρου σε συγκεντρώσεις από 500 έως 1000 ppm4 [24]. Τέλος, γενετικοί παράγοντες, όπως η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου.



Εικόνα 2: Παθογένεια της ΧΑΠ [25]

Οι παραπάνω διεργασίες οδηγούν σε υπερέκκριση βλέννης, δυσλειτουργία των κροσσών, μείωση της ροής του αέρα υπερδιάταση, διαταραχή ανταλλαγής αερίων και πνευμονική υπέρταση, βασικές παθοφυσιολογικές διαταραχές της ΧΑΠ.

Αν και η υπερέκκριση βλέννης αποτελεί ένα από τα πλέον σημαντικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου [26] δεν παρατηρείται σε όλους του ασθενείς με ΧΑΠ. Εν τούτοις όταν είναι παρούσα διαθέτει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για τους ασθενείς καθώς έχει βρεθεί πως σχετίζεται με προοδευτική και ταχεία έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας [27]. Μεγαλύτερο περιορισμό των δραστηριοτήτων τους με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, [28] πιθανώς μεγαλύτερη επίπτωση παροξύνσεων [29] και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας [30].

Η απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου των τοιχωμάτων τους, η οποία αποτρέπει την πλήρη έκπτυξή τους με αποτέλεσμα την παγίδευση του αέρα κατά την εκπνοή και τον υπεραερισμό [31].

Η υπερδιάταση η οποία επηρεάζει τις μηχανικές ιδιότητες των εισπνευστικών μυών επιβαρύνοντας την συσπαστική τους ικανότητα, έχει συσχετισθεί με μειωμένη ανοχή στην άσκηση αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και επιτείνεται κατά της

παροξύνσεις της νόσου οδηγώντας σε επιδεινούμενη δύσπνοια και κρίσιμη νευρομυϊκή αποδιοργάνωση του αναπνευστικού συστήματος [32].

Η διαταραχή ανταλλαγής αερίων που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ αποδίδεται κυρίως στη διαταραχή της ισορροπίας του αερισμού/διάχυσης (V/Q) και οδηγεί σε υποξαιμία ενώ στις βαρύτερες περιπτώσεις της νόσου μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη υπερκαπνοίας και χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης [33].

Οι διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας παρατηρούνται πρώιμα σε περιπτώσεις ήπιας ΧΑΠ και επιδεινώνονται προοδευτικά καταλήγοντας στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, εύρημα όψιμο και ενδεικτικό της βαρύτητας της νόσου.

Η πνευμονική υπέρταση στη ΧΑΠ οφείλεται στη Υποξεία η οποία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών και δομικές μεταβολές οι οποίες περιλαμβάνουν υπερπλασία του έσω χιτώνα και των λείων μυϊκών ινών τους [34].

1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ΧΑΠ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο η οποία επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, περιβαλλοντικούς παράγοντες και αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων[35]. Επομένως, οι παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ διαχωρίζονται σε ενδογενείς και εξωγενείς, δηλαδή σε εκείνους που προέρχονται από το ίδιο το άτομο-ξενιστή και εκείνους οι οποίοι προέρχονται από το περιβάλλον μέσα στο οποίο ζει το άτομο-ξενιστής. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

Ενδογενείς	Εξωγενείς
Γονίδια- έλλειψη της α1- αντιθρυψίνης	Κάπνισμα
Υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών	Έκθεση σε άλλες εισπνεόμενες ουσίες (ατμοσφαιρικοί ρύποι, ρύποι από το εσωτερικό περιβάλλον και επαγγελματική έκθεση)
Φύλο	Άσθμα
	Θρέψη
	Λοιμώξεις αναπνευστικού

Γονίδια

Καταγράφεται γενικότερα η άποψη πως οι γενετικοί παράγοντες δύναται να επηρεάσουν ένα άτομο στο να νοσήσει ή να μην νοσήσει από ΧΑΠ. Παρόλα αυτά ο πιο τεκμηριωμένος από τους γενετικούς παράγοντες είναι η κληρονομικότητα και ειδικότερα η κληρονομική έλλειψη της α1 αντιθρυψίνης. Η α1 αντιθρυψίνη αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέα των πρωτεασών του ορού και του διαμέσου χώρου έχοντας σαν αποτέλεσμα η έλλειψή της να αποτελεί σημαντικό αίτιο ανάπτυξης πρώιμου εμφυσήματος. Αν και αυτό αφορά μόνο το 1 στα 2000-5000 άτομα [36, 37].

Υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών.

Η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών ορίζει ότι οι ασθενείς που έχουν μη ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και που καπνίζουν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ και μείωση της πνευμονικής λειτουργίας. Η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το FEV₁ και μπορεί να προβλέψει μία πτώση της πνευμονικής λειτουργίας.

Επιπλέον η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να προκύψει από φλεγμονή των αεραγωγών που παρατηρείται με την ανάπτυξη χρόνιας βρογχίτιδας σχετιζόμενη με το κάπνισμα . Αυτό μπορεί να συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών οδηγώντας σε μία πιο σταθερή απόφραξη όπως παρατηρείται σε άτομα με ΧΑΠ [38].

Φύλο

Το ρόλο που διαδραματίζει το φύλο στον καθορισμό του κινδύνου για την πρόκληση ΧΑΠ δεν τον γνωρίζουμε ακόμη με ακρίβεια και δεν έχει καθοριστεί πλήρως [39]. Κάποιες έρευνες ωστόσο αναφέρουν ότι οι γυναίκες είναι πιο ευπαθείς στις επιδράσεις του καπνίσματος από τους άντρες έχοντας σαν αποτέλεσμα να νοσούν ευκολότερα.

Κάπνισμα

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας εμφάνισης ΧΑΠ. Συνολικά η χρήση καπνού αποτελεί το 90% των αιτιών κινδύνου της ανάπτυξης ΧΑΠ. Το κάπνισμα του τσιγάρου αποτελεί την απελευθέρωση χημειοτακτικών για τα ουδετερόφιλα παραγόντων και ελαστασών από τα μακροφάγα, οι οποίοι οδηγούν σε ιστική καταστροφή. Κλινικά σημαντική ΧΑΠ αναπτύσσεται στο 15% των καπνιστών αν και πιστεύεται ότι αυτός ο αριθμός είναι υποτιμημένος. Η ηλικία έναρξης του καπνίσματος, τα συνολικά pack-years και η τρέχουσα κατάσταση προβλέπει τη θνησιμότητα της ΧΑΠ.

Οι άνθρωποι που καπνίζουν έχουν αυξημένη ετήσια μείωση τα FEV₁: η φυσιολογική κανονική πτώση του FEV₁ υπολογίζεται να είναι 20-30ml/έτος, αλλά ο ρυθμός μείωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι γενικά 60ml/ έτος ή μεγαλύτερος.

Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων του αναπνευστικού, αυξάνει τα συμπτώματα του άσθματος και προκαλεί μία μετρήσιμη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας [40].

Έκθεση σε άλλες εισπνεόμενες ουσίες (ατμοσφαιρικοί ρύποι, ρύποι από το εσωτερικό περιβάλλον και επαγγελματική έκθεση)

Και σ' αυτήν την περίπτωση η αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην ατμοσφαιρική ρύπανση και τη ΧΑΠ δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως [41]. Η εσωτερική ρύπανση του αέρα οφείλεται στην χρήση των μη επεξεργασμένων στερεών καυσίμων όπως του άνθρακα και της βιομάζας (πηγές τέτοιων ουσιών και μικροσωματιδίων θεωρείται το μαλλί, τα απόβλητα των οικόσιτων ζώων, τα κατάλοιπα σπόρων κλπ) και των χημικών ουσιών όπως το NO² και το CO οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως στο μαγείρεμα αλλά και στη θέρμανση του εσωτερικού χώρου [42]. Η ρύπανση εσωτερικών χώρων από αυτές τις ουσίες έχει συσχετιστεί επανειλημμένα με οξείες αναπνευστικές παθήσεις, διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και αλλεργική ευαισθητοποίηση [11].

Στην περίπτωση που η έκθεση αυτή σε εργασιακούς ρύπους όπως σκόνη και χημικές ουσίες (καπνοί, ατμοί, ερεθιστικά) είναι έντονη και συχνή, δύναται να οδηγήσει στην ανάπτυξη της ΧΑΠ ανεξάρτητα από την επίδραση του καπνίσματος [42]. Η έκθεση στους εργασιακούς ρύπους συμπεριλαμβάνει οργανικές και ανόργανες ουσίες καθώς και αέρια. Οι ουσίες αυτές δύναται να προκαλέσουν αύξηση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και κυρίως σε αυτούς οι οποίοι είναι ήδη επιβαρυνμένοι από άλλους επαγγελματικούς ρύπους, κάπνισμα ή άσθμα [43].

Άσθμα

Το άσθμα αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ. Ωστόσο τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα [41]. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος η αύξηση της βρογχικής απόκρισης η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της ΧΑΠ αν και το αντικείμενο αυτό παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενο. Η εκτίμηση των διαφόρων ερευνών έδειξε μεγάλη επικάλυψη έως και 30% ανάμεσα στους ανθρώπους που έχουν κλινική διάγνωση της ΧΑΠ και άσθμα. Μια άλλη έρευνα διαπίστωσε ότι τα άτομα με άσθμα

δύναται να χάσουν τη λειτουργία των πνευμόνων γρηγορότερα από ότι τα άτομα χωρίς άσθμα ιδιαίτερα εάν είναι καπνιστές [44].

Το σωματικό βάρος σχετίζεται με την τιμή του FEV₁ (ως επί % του προβλεπόμενου ιδανικού). Ωστόσο η θρεπτική κατάσταση σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης ΧΑΠ δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως [41]. Η απώλεια βάρους καθώς και η κακή διατροφή και θρέψη δλυνεται να οδηγήσουν στην μείωση της αντοχής καθ΄ως και της ισχύος των αναπνευστικών μυών προκαλώντας μ' αυτόν τον τρόπο ελάττωση τόσο της μάζας των αναπνευστικών μυών όσο και της ισχύος των μυϊκών ινών οι οποίοι έχουν απομείνει [45].

Λοιμώξεις αναπνευστικού

Στην πρόκληση και εξέλιξη της ΧΑΠ σημαντικό ρόλο παίζουν και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, βακτηριακές και ιογενείς [46]. Ο βακτηριακός εποικισμός προκαλεί φλεγμονή στους αεραγωγούς [47] και παρόξυνση της νόσου[48]. Οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις των αεροφόρων οδών κατά την παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και αύξηση της συχνότητας των συμπτωμάτων στην ενήλικη ζωή[49]. Για το φαινόμενο αυτό έχουν διατυπωθεί πολυάριθμες ερμηνείες[41].

1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Η διάγνωση της ΧΑΠ επιβεβαιώνεται με τη σπιρομέτρηση [3,50]. Η σπιρομέτρηση είναι η εξέταση ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας, η οποία χρησιμοποιείται συχνότερα και αποτελεί ένα εύχρηστο έμμεσο εκτιμητή των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος. Υπολογίζεται η FVC, οFEV₁, και ο λόγος FEV₁/FVC [50].

Αέρια αίματος

Τα ευρήματα των αρτηριακών αερίων αίματος έχουν ως εξής:

- Οι ασθενείς με ήπια ΧΑΠ έχουν ήπια έως μέτρια υποξαιμία χωρίς υπερκαπνία
- Καθώς η νόσος εξελίσσεται η υποξαιμία χειροτερεύει και η υπερκαπνία μπορεί να αναπτυχθεί, με την τελευταία συνήθως να παρατηρείται όταν το FEV₁, πέσει κάτω από 30% της προβλεπόμενης τιμής.
- Το pH είναι κοντά στο φυσιολογικό
- Χρόνια αναπνευστική οξέωση οδηγεί σε αντισταθμιστική μεταβολική αλκάλωση.

Ακτινογραφία θώρακος

«Χρησιμοποιείται περισσότερο για την διαφοροδιάγνωση άλλων αιτιών που δύναται να προκαλέσουν συμπτωματολογία ανάλογη της ΧΑΠ (λοιμώδη αίτια, καρκίνος, καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.)[51]. Σε παρόξυνση της νόσου παρατηρούνται σημεία πνευμονικής υπερδιάτασης δηλαδή επιπέδωση του διαφράγματος «σταγονοειδής» καρδιά, αύξηση του εύρους των μεσοπλεύριων διαστημάτων και ελάττωση της αιμάτωσης της πνευμονικής περιφέρειας. Η παρουσία εμφυσηματικών κύστεων είναι συχνή στα ανώτερα πνευμονικά πεδία».

Αξονική τομογραφία

Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την τυπική ακτινογραφία θώρακος. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση του εμφυσήματος. Μπορεί να παρέχει μία συμπληρωματική βοήθεια στη διάγνωση των διαφόρων μορφών της ΧΑΠ (νόσος κατώτερου λοβού που μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια α1 αντιθρυπίνης και μπορεί να ανιχνεύσει ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για χειρουργείο μείωσης του πνευμονικού όγκου.

Παροξύνσεις

Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν οξεία επιδείνωση των συμπτωμάτων τους που απαιτεί τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και σε σοβαρές μορφές νοσηλεία των ασθενών [52]. Οι οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ συσχετίζονται με αύξηση χρήσης των υπηρεσιών υγείας, του αριθμού των νοσηλειών καθώς και της θνησιμότητας [53]. ΟAnthonisenκαι οι συνεργάτες του κατέταξαν την παρόξυνση ΧΑΠ, ανάλογα με την ύπαρξη κάποιων συμπτωμάτων όπως, η δύσπνοια, η αύξηση του όγκου των πτυέλων, και η αλλαγή της ποιότητας της απόχρεμψης (μεταβολή του χαρακτήρα των πτυέλων σε πυώδη) [54]. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι όρισαν τη βαρύτητα της οξείας παρόξυνσης, η οποία απαιτεί την παρουσία και των τριών κριτηρίων. Επί δύο κριτηρίων, το ένα υποχρεωτικά πρέπει να είναι η παρουσία πυωδών πτυέλων, ώστε ο ασθενής να ωφεληθεί περισσότερο από την εφαρμογή αντιμικροβιακής αγωγής.

Παθογενετικοί Μηχανισμοί Παροξύνσεων

Οι παροξύνσεις εμφανίζονται συχνά κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, ενώ οι υγρές κλιματολογικές συνθήκες μπορούν να έχουν σαν συνέπεια παρόξυνση, ακόμη και χωρίς μόλυνση (υγρός καιρός, νέφος, αιθαλομίχλη) [3,55]. Οι βαριές παροξύνσεις με σημαντική υποξαιμία, με κεντρική κυάνωση και υπερκαπνία, οδηγούν σε νοσοκομειακή θνησιμότητα έως και 10%.

Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας ταξινόμησης της ΧΑΠ σε στάδια βαρύτητας της νόσου, με βάση την τιμή του λόγου FEV₁/FVC και της τιμής του FEV₁.

Πίνακας 1: Κατάταξη της ΧΑΠ με βάση τη βαρύτητα της νόσου (GOLD 2010)[2]

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
0: Σε κίνδυνο	<ul style="list-style-type: none"> • φυσιολογική σπιρομετρία • χρόνια συμπτώματα (βήχας, παραγωγή πτυέλων) • FEV₁/FVC <70%
I: Ήπια ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ > 80% της προβλεπόμενης τιμής • με ή χωρίς χρόνια συμπτώματα (βήχας, παραγωγή πτυέλων) • FEV₁/FVC <70%
II: Μέτρια ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • 50% < FEV₁ < 80% της προβλεπόμενης τιμής • με ή χωρίς χρόνια συμπτώματα (βήχας, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια) • FEV₁/FVC <70%
III: Σοβαρή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50% της προβλεπόμενης τιμής • με ή χωρίς χρόνια συμπτώματα (βήχας, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια) • FEV₁/FVC <70%
IV: Πολύ Σοβαρή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 30% της προβλεπόμενης ή FEV₁ < 50% της προβλεπόμενης τιμής συνοδευόμενο από αναπνευστική ανεπάρκεια ή κλινικά συμπτώματα δεξιάς καρδιακής Ανεπάρκειας

1.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.Μείωση των παραγόντων κινδύνου

- Διακοπή του καπνίσματος

«Η διακοπή του καπνίσματος είναι η πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση για τη ΧΑΠ, καθώς ο καπνός του τσιγάρου θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της [41,56,57]. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν ιστορικό καπνίσματος ή έκθεσης σε προϊόντα καπνού. Ένα σχέδιο διακοπής του καπνίσματος είναι ένα ουσιαστικό μέρος ενός ολοκληρωμένου σχεδίου διαχείρισης. Η διακοπή του καπνίσματος αναχαιτίζει το ρυθμό μελλοντικής μείωσης της FEV1 παρ' όλα αυτά δεν αναστρέφει σημαντικά την ήδη εγκατεστημένη απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας. Οφέλη στην αναπνευστική λειτουργία υφίστανται σε όλες τις ηλικίες ακόμη και στους ηλικιωμένους».

- Η ρύπανση του αέρα εσωτερικών και εξωτερικών χώρων[58].

«Παρόλο που το κάπνισμα αποτελεί τον σημαντικότερο γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης ΧΑΠ, δεν είναι ο μοναδικός. Συνήθως, η εμφάνιση της ΧΑΠ είναι ένας συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών επιρροών που σε συνδυασμό με το κάπνισμα οδηγούν σε απόφραξη των αεραγωγών. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που δρουν μαζί η ανεξάρτητα από το κάπνισμα είναι οι επαγγελματικοί, οι περιβαλλοντική έκθεση σε σκόνης αέρια καπνούς ή καπνούς και έκθεση σε καπνός βιομάζας[42,58]. Συνεπώς πρέπει να προωθηθούν μέτρα για την μείωση ή την αποφυγή της ατμοσφαιρικής ρύπανσης από τα καύσιμα βιομαζών τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά στις αναπτυσσόμενες χώρες για το μαγείρεμα και τη θέρμανση. Η βελτίωση του εξαερισμού των σπιτιών με τη χρήση πιο αποδοτικών και καθαρών συσκευών θέρμανσης και η επιλογή καθαρότερων καυσίμων είναι οι πιο πρακτικές λύσεις σε αυτό το πρόβλημα[59]».

- Επάγγελμα

«Ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΧΑΠ συνδέονται με έκθεση σε ουσίες όπως είναι ο άνθρακας. Μόνο η σκόνη του άνθρακα σε επαρκείς δόσεις μπορεί να προκαλέσει περιορισμό της ροής του αέρα. Άτομα που ασχολούνται με επαγγέλματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΧΑΠ εκτός των ειδικών προφυλακτικών μέτρων πρέπει να μην καπνίζουν[60]. Οι δευτερογενείς πρόληψη η οποία επιτυγχάνεται με την παρακολούθηση και την πρόωμη ανίχνευση είναι επίσης σημαντική».

- Οικογενής έλλειψη α1-αντιθρυψίνης

«Οι οικογένειες των ασθενών με έλλειψη α1-αντιθρυψίνης πρέπει να εξετάζονται για πιθανή ανεπάρκεια στις οικογένειες αυτές πρέπει να τονίζεται με έμφαση η σημαντικότητα της διακοπής του καπνίσματος [60]».

- Διατροφή

Η ανεπαρκής διατροφική κατάσταση που σχετίζεται με χαμηλό σωματικό βάρος των ασθενών με ΧΑΠ σχετίζεται με διαταραχές της πνευμονικής κατάστασης μειωμένη διαφραγματική αναπνοή μικρότερη ικανότητα για άσκηση και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας. Η διατροφική υποστήριξη είναι ένα σημαντικό μέρος της ολοκληρωμένης φροντίδας σε ασθενής με ΧΑΠ.

2.Φαρμακευτική αγωγή

«Οι σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν γενικά ότι η θεραπεία της ΧΑΠ πρέπει να ακολουθεί σταδιακή προσέγγιση ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου. Αρχικά, η δραστική μείωση του κινδύνου (π.χ. η διακοπή του καπνίσματος και ο εμβολιασμός κατά της γρίπης) πρέπει να επιδιώκεται με την προσθήκη βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών, όπως απαιτείται. Όσο η νόσος εξελίσσεται και η πνευμονική λειτουργία μειώνεται, πρέπει να αυξηθεί η συντηρητική θεραπεία με ένα ή περισσότερο μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά, όπως τα LAMA (μακράς δράσης αντιχολινεργικά) ή τα LABA (μακράς δράσης β2-αγωνιστές). Αυτοί οι παράγοντες έχουν αποδειχτεί ότι ανακουφίζουν από τα συμπτώματα, αυξάνουν την ικανότητα άσκησης, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν τις παροξύνσεις σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά[4,61,62]. Έτσι σήμερα, είναι η θεμελιώδης θεραπεία για αυτή την ασθένεια».

«Η χρήση εισπνεόμενων κορκοστεροειδών (ICS), από την άλλη π.χ. η φλουτικαζόνη ή η βουδεσονίδη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία στη διαχείριση της ΧΑΠ. Ωστόσο, οι ICS παράγοντες μπορεί να έχουν συμπληρωματικά αποτελέσματα, όταν προστίθενται σε ένα LABA[63,64]. Προσθέτοντας ένα ICS σε ένα LABA συστήνεται συνήθως σε ασθενείς με σοβαρή ή πολύ σοβαρή ΧΑΠ, οι οποίοι παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις. Παρόλο η θεραπεία της ΧΑΠ με ICS δεν μπορεί να καταστείλει την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας ή τη μείωση της θνησιμότητας[65,66] έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα χρήσης LABA [67,64]. Παρόλα αυτά, απαιτείται προσοχή σε ορισμένους ασθενείς, αφού η φλουτικαζόνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πνευμονίας[63,68,69]-μία επίδραση που δεν έχει αποδειχτεί με βουδεσονίδη [70]».

Τα νεότερα δεδομένα συστήνουν την ένταξη των ασθενών με ΧΑΠ σε προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης. Μέσω της σωματικής άσκησης επιτυγχάνεται αύξηση της μυϊκής μάζας και βελτίωση της οξειδωτικής ικανότητας των μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής ισχύος και την αύξηση της αερόβιας ικανότητας παραγωγής έργου. Ακόμη, επιτυγχάνεται βελτίωση της καρδιαγγειακής και νεφρικής λειτουργίας και γίνεται καλύτερη διαχείριση των ηλεκτρολυτών και υγρών [71, 72].

Χορήγηση οξυγόνου και χειρουργικές θεραπείες

Στην περίπτωση των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ καθώς και χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα συστήνεται η χορήγηση οξυγόνου. Η χορήγηση του οξυγόνου για περισσότερες από 15 ώρες επιτρέπει τη δραστηριοποίηση του ασθενή με λιγότερα συμπτώματα ενώ ταυτόχρονα προστατεύει την καρδιά και τα υπόλοιπα όργανα από ισχαιμικές βλάβες. Η χορήγηση του οξυγόνου επιμηκύνει τη ζωή του ασθενούς και δύναται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του. Ακόμη, η χορήγηση του οξυγόνου θεωρείται χρήσιμη στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων, την βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης και την πολυερυθραιμία, τη βελτίωση της ικανότητας της σωματικής άσκησης και τη βελτίωση της διανοητικής λειτουργίας λόγω της υποξαιμίας [73].

Χειρουργικές Θεραπείες

Σε ορισμένους ασθενείς πρέπει να προτείνεται η χειρουργική θεραπεία/αντιμετώπιση. Αναφέρεται όμως κυρίως σε αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι έχουν πολύ βαριά μορφή ΧΑΠ και δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή και παρουσιάζουν σοβαρού τύπου δύσπνοια κατά τη διάρκεια της ημέρας. Δεν θεωρούνται συχνές και συνίστανται στην [74]:

1. Εκτομή εμφυσηματικών περιοχών
2. Χειρουργική μείωση του όγκου του πνεύμονα
3. Μεταμόσχευση πνεύμονα

2. ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως βρογχεκτασίες ορίζονται η χρόνια και μόνιμη παθολογική διάταση και καταστροφή των τοιχωμάτων των βρόγχων, ως αποτέλεσμα χρόνιας και επαναλαμβανόμενης φλεγμονής (Εικόνα 3) [75]. Οι βρογχεκτασίες σχετίζονται με συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού που οδηγούν σε έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, σημαντική νοσηρότητα και μπορεί να οδηγήσουν σε πρόιμη θνητότητα.

Ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία, οι βρογχεκτασίες σχετίζονται με ένα φαύλο κύκλο φλεγμονής και λοιμώξεων των βρόγχων και του βρογχικού τοιχώματος που οδηγεί σε προοδευτική βλάβη του πνεύμονα. Σε βρογχεκτασίες έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις ελαστάσης, προστανοειδών, tumournecrosisfactora (TNFa) και Ιντερλευκίνης 8 (IL-8) [75]. Ακόμα και σε σταθερούς ασθενείς με βρογχεκτασίες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό [76].

2.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τη συχνότερη αιτιολογική κατηγορία αποτελούν οι ατελώς ή μη θεραπευθείσες πρωτοπαθείς ή νεκρωτικές λοιμώξεις, η εισρόφηση, η βρογχική απόφραξη, η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών, η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ), οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η φυματίωση, η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια, το βρογχικό άσθμα, γενετικές διαταραχές, η ρευματοειδής αρθρίτιδα[77], χρόνια απόφραξη βρόγχου, συγγενείς διαμαρτίες όπως η κυστική ίνωση, το σύνδρομο Young (ή σύνδρομοBarry-Perkins-Young ή σύνδρομο ρινοκολπίτιδας / υπογονιμότητας- αζωοσπεριμία- χρόνιες ρινοκολποπνευμονικές λοιμώξεις και μειωμένη γονιμότητα), ανοσοανεπάρκεια, έκθεση σε τοξικά ελλείματα, ενώ η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επάγει την εποίκιση παθογόνων μικροβίων και επομένως επηρεάζει τη βαρύτητα της πάθησης[78]. Στις υπεύθυνες πρωτοπαθείς λοιμώξεις συγκαταλέγονται στελέχη Klebsiella, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, και άτυπα μυκοβακτηρίδια[79,80], το μυκόπλασμα της πνευμονίας, ο ιός της ιλαράς, του κοκκύτη, της γρίπης, οι ερπητοϊοί και ο συγκυτιακός αναπνευστικός ιός.

2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιδημιολογική ταυτοποίηση των βρογχεκτασιών δεν είναι εύκολη καθώς υπάρχουν πολλές μορφές που αναφέρονται σε κάθε ηλικία. Η κλινικής τους επισήμανση ως νοσολογικές οντότητες οφείλεται στον Laennec (1781-1826) ο οποίος της θεωρούσε πολύ συχνή πάθηση. Με την εισαγωγή των αντιβιοτικών η επίπτωση των μεταλοιομωδών βρογχεκτασιών είναι άγνωστη και η αντίληψη ότι πρόκειται για σπάνιες παθήσεις[81] δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται. Πρόσφατα έχει εκδηλωθεί ενδιαφέρον για την λεπτομερέστερη επιδημιολογική τους αποτίμηση και έχει φανεί ότι ο επιπολασμός τους κυμένεται στο 0,048 – 0,06 % του γενικού πληθυσμού[82-85], ενώ διακρίνεται αυξητική τάση σε μελέτες επί νοσοκομειακών εξιτηρίων όπου οι βρογχεκτασίες δηλώνονται ως κύρια ή δευτερεύουσα διάγνωση. Οι εισαγωγές με κύρια διάγνωση της βρογχεκτασίας είναι περισσότερες στις γυναίκες παρά στους άντρες και αναγνωρίζεται περαιτέρω αύξηση με την πάροδο της ηλικίας. (39,4 ανά 10.000 εισαγωγές αντρών ηλικίας ≥ 74 ετών) [82,84].

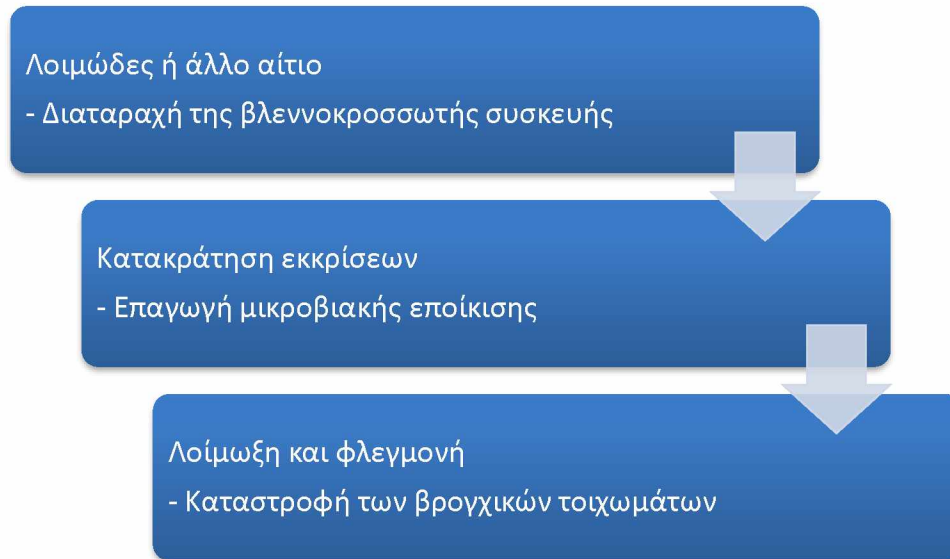
Η επίπτωση των βρογχεκτασιών πιθανόν υποεκτιμάται καθώς εκτός από αμιγείς περιπτώσεις αναγνωρίζονται και σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων όπως ανεπάρκεια α1 αντιθρυψίνης, περιπτώσεις ανοσοανεπάρκειας, ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και πιο κοινές παθήσεις όπως η ΧΑΠ, η πνευμονική ίνωση, το άσθμα. Έχει αναγνωρισθεί πρόσφατα αυξημένη επίπτωση βρογχεκτασιών 29-50% σε ασθενείς με σημαντική ή σοβαρή ΧΑΠ. Εμφανίζονται κυρίως στους κάτω λοβούς, αποδίδονται στη χρόνια επίδραση οξειδωτικών παραγόντων και συνύπαρξή τους σε ασθενείς με ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από σοβαρότερη κλινική εικόνα και δύσπνοια , χειρότερη αναπνευστική λειτουργία και συχνότερες νοσηλείες για παρόξυνση[86,87]. Ακόμη παρατηρείται εποίκιση παθογόνων μικροβίων σε βαθύτερους αεραγωγούς και αυξημένους δείκτες φλεγμονής στα πτύελα[88].

2.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ

Η παρουσία μικροβίων σε φυσιολογικά στείρο περιβάλλον, όπως το ενδοβρογχικό, διεγείρει διεργασίες φλεγμονής, στην προσπάθεια του οργανισμού να εκριζώσει τους εισβολείς. Οι βρογχεκτασίες συνιστούν ιδιαίτερο τύπο βλάβης των βρόγχων, η οποία οφείλεται σε ποικιλία παθογόνων μικροβιακών παραγόντων που έχουν εποικίσει το χώρο και απολήγουν σε διαταραχή της τοπικής άμυνας του ξενιστή και φλεγμονή των αεραγωγών. Οι μεταβολές των ελαστικών, μυϊκών και χόνδρινων στοιχείων των τοιχωμάτων των βρόγχων οφείλονται στη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση πολλών διαφορετικών τύπων κυττάρων φλεγμονής και της πληθώρας των παραγόντων τους [89], όπως οι ουδετεροφιλικές πρωτεάσες, οι κυτταροκίνες της φλεγμονής, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και οι οξειδωτικές ρίζες [90]. Τα τελευταία αλληλεπιδρούν με συστατικά της μικροβιακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, τα οποία αναλαμβάνουν ανεπιτυχείς διεργασίες αποκατάστασης, καθώς οι υποδοχείς τους καταλαμβάνονται από πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης των παθογόνων μικροβίων και αναστέλλουν ή αλλοιώνουν τις διεργασίες αποκατάστασης [91].

Με τις αλλοιώσεις αυτές, τα κρίσιμα στοιχεία της αποκατάστασης στο βρογχικό βλεννογόνο αποτελούν, ταυτόχρονα, υποδοχείς για την προσκόλληση των παθογόνων, όπως η αεριογόνος ψευδομονάδα. Επί πλέον, παρατηρείται καταστροφή του περιβρογχικού ιστού, που απολήγει σε διάχυτη περιβρογχική ίνωση [92]. Έτσι, στις βρογχεκτασίες η αμυντική προσδοκία της βρογχικής φλεγμονής δεν επαληθεύεται, η φλεγμονή δεν επιτυγχάνει την εξουδετέρωση των μικροβίων και ενεργοποιείται ένας φαύλος κύκλος χρόνιας λοίμωξης, που καταλήγει σε επίταση της ιστικής βλάβης [93] και συστηματική φλεγμονή [89]. Η παθογένεια των βρογχεκτασιών περιγράφεται στην εικόνα 1. Στην παιδική ηλικία, ο κοκκύτης και η ιλαρά αποτελούν σημαντικά αίτια βρογχεκτασιών, που όμως προοδευτικά μειώνονται, με τη διάδοση των σχετικών εμβολιασμών. Η καλύτερη χρήση αντιβιοτικών προς ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού έχει απολήξει σε δραστική μείωση της επίπτωσης των μεταλοιμωδών βρογχεκτασιών στην κοινότητα, αλλά η φυματίωση αποτελεί ακόμη μια σημαντική αιτία βρογχεκτασιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πολλές περιπτώσεις ιδιοπαθών βρογχεκτασιών οφείλονται σε λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας, αν και είναι δύσκολη η αιτιολογική τους συσχέτιση. Ασθενείς που προσέρχονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των ανώτερων ή και των κατώτερων αναπνευστικών οδών πρέπει να ελέγχονται για κοινή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών (περίπου 11%), δυσκινησία κροσσών, κυστική ίνωση [94].

Στον υποκείμενο μηχανισμό που επάγει τις βρογχεκτασίες επί ανεπάρκειας των ανοσοσφαιρινών εμπλέκονται οι επανειλημμένες λοιμώξεις και η μη ελεγχόμενη φλεγμονή. Επίσης, μπορεί να συνδέονται με κοκκιωματώδεις ή λεμφοδιηθητικές παθήσεις, σαρκοείδωση, εστιακή βρογχιολίτιδα, λεμφοειδή υπερπλασία, λεμφοειδή διάμεση πνευμονία και λέμφωμα.



Σχήμα 1: Παθογένεια των βρογχεκτασιών

2.5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το κοινό κλινικό χαρακτηριστικό των ασθενών με βρογχεκτασίες είναι ο χρόνιος βήχας με ή χωρίς βλεννοπυώδη απόχρεμψη. Οι εκκρίσεις αυτές είναι παχύρρευστες, πυώδεις ή βλεννοπυώδεις, μεγάλες σε ποσότητα ιδίως κατά τις πρωινές ώρες. Οι «ξηρές βρογχεκτασίες» χαρακτηρίζονται κυρίως από χρόνια βήχα, πολύ ήπια παραγωγικό ή/και επεισόδια αιμόπτυσης.

Κυρίως το 40-70% των ασθενών εμφανίζει αιμόπτυση η οποία κυμαίνεται από λίγες γραμμώσεις έως μεγάλα πύγματα αίματος. Το 75% των ασθενών αναφέρει δύσπνοια και «βράσιμο στο στήθος» ενώ το 50% αυτών δύναται να εμφανίσει πλευρικού τύπου θωρακικό άγχος. Με τη φυσική εξέταση των πνευμόνων αποκαλύπτονται οι παχείς μέσο-τελοεισπνευστικοί μη μουσικοί ρόγχοι, οι εκπνευστικοί συρρίκτοντες και η παράταση εκπνοής. Ακόμη, εδώ να αναφερθεί ότι η βρογχική αναπνοή και οι έντονοι ρεγχάζοντες θεωρούνται συχνοί σε βαριές καταστάσεις ή σε βρογχεκτασίες που έχουν εμπλακεί με

πνευμονία. Επίσης, σε βαριές προχωρημένες καταστάσεις ο ασθενής δύναται να εμφανίσει αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά [95].

Τα στοιχεία που δηλώνουν επιμόλυνση των βρογχεκτασιών είναι η επίταση βήχα, η δύσπνοια και η αύξηση της ποσότητας και του ιξώδους των πτυέλων. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με βρογχεκτασίες δόθηκε ο ορισμός της επιμόλυνσης βρογχεκτασιών σε εκείνη τη νόσο η οποία παρουσιάζει τουλάχιστον 4 από τα 9 συμπτώματα τα οποία καταγράφονται στον πίνακα 2 [96]. Πολλές φορές τα συμπτώματα αυτά συγχέονται με αυτά της παρόξυνσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Η σύγκριση των χαρακτηριστικών των δύο παθήσεων δίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 2: Σύγκριση των χαρακτηριστικών των δύο καταστάσεων

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΑΣ
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Μεταλοιμώδεις καταστάσεις Βακτήρια (ψευδομονάδα, αιμόφιλος) Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης Είδη ασπεργίλλου Ιοί (αδενοϊοί, ιός της ιλαράς, ιός της ινφλουένζας, ιοί ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ➤ Συγγενείς καταστάσεις Πρωτοπαθής βλεφαριδική δυσκινησία Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης Κυστική ίνωση Τραχειοβρογχομεγαλία (Σύνδρομο Mounier-Kuhn) Ανεπάρκεια χόνδρων (Σύνδρομο Williams-Campbell) Πνευμονικό απόλυμα Σύνδρομο Marfan ➤ Ανοσοανεπάρκεια <u>Πρωτοπαθής</u> Υπογαμμασφαιριναιμία <u>Δευτεροπαθής</u> Προκαλούμενη από καρκίνο (χρόνια λεμφογενής 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Αλλαγή στην παραγωγή πτυέλων ➤ Επιδείνωση δύσπνοιας ➤ Επιδείνωση βήχα ➤ Πυρετός (θερμοκρασία, >38ο C) ➤ Επιδείνωση συριγμού ➤ Αδιαθεσία, αίσθημα κόπωσης, λήθαργος ή μειωμένη αντοχή στην άσκηση ➤ Μειωμένη πνευμονική λειτουργία ➤ Ακτινολογικές αλλαγές που συνάδουν με μια νέα πνευμονική εξεργασία ➤ Αλλαγές στο αναπνευστικό ψιθύρισμα <p>*Σε μελέτη των O'Donnell et al, ένας ασθενής με 4 από αυτά τα συμπτώματα θεωρούνταν ότι έχει οξεία παρόξυνση.</p>

<p>λευχαιμία), χημειοθεραπεία ή ανοσοτροποποίηση (μετά από μεταμόσχευση)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Εισπνοή τοξικών ουσιών ή εισρόφηση <p>Χλωρίνη Υπερδοσολογία (ηρωίνη) Ξένο σώμα</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ρευματικές καταστάσεις <p>Ρευματοειδής αρθρίτιδα Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος Σύνδρομο Sjögren Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Άλλα <p>Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (χρόνια ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn) Σύνδρομο του Young (δευτεροπαθής βλεφαριδική δυσκινησία) Σύνδρομο κίτρινων νυχιών (κίτρινα νύχια και λεμφοίδημα)</p>	
---	--

2.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Η διάγνωση των βρογχεκτασιών στηρίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των παθολογικών αεραγωγών. Η διερεύνηση αυτών των ασθενών στοχεύει στην πρώιμη αναγνώριση θεραπεύσιμων αιτιών. Σ' αυτήν την περίπτωση ο ασθενής θα χρειαστεί να υποβληθεί σε pH-μετρία οισοφάγου, δοκιμασία ιδρώτα, ανάλυση κινητικότητας κροσσών, δερματικές δοκιμασίες ευαισθησίας και μέτρηση ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE για τον ασπέργιλλο. Ακόμη, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση λευκών αιμοσφαιρίων και ηωσινοφίλων ορού, καλλιέργεια πτυέλων για τα κοινά μικρόβια, μύκητες ή μυκοβακτηρίδιο και ανοσοσφαιρίνων G, A, M, Eα1-αντιθρυψίνης.

Ακτινογραφία Θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος δύναται να είναι παθολογική για το 50% σχεδόν των ασθενών με διαγνωσμένες βρογχεκτασίες [97].

Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT)

Η διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας θώρακα υψηλής ευκρίνειας (highresolutioncomputedtomography- HRCT), η οποία έχει αντικαταστήσει πλέον την κλασσική βρογχογραφία. Στη HRCT αναδεικνύονται διάταση των βρόγχων (εσωτερική διάμετρος του βρόγχου μεγαλύτερη από τη διάμετρο του αγγείου που τον συνοδεύει) και απώλεια της φυσιολογικής μείωσης της διαμέτρου των βρόγχων από το κέντρο προς την περιφέρεια του πνεύμονα [98].

Αξονική Τομογραφία Θώρακα Υψηλής Ευκρίνειας (HRCT)

Η υψηλή ευαισθησία και η ειδικότητα της HRCTθώρακα για την απεικόνιση των διατεταμένων αεραγωγών την έχει αναδείξει στην καλύτερη διαγνωστική εξέταση των βρογχεκτασιών [99].

Τα παθολογικά ευρήματα ειδικά των βρογχεκτασιών περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. *«Την αύξηση της διαμέτρου του αεραγωγού περισσότερο από 1,5 φορά σε σύγκριση με το συνοδό αγγείο του [100].*
2. *Την απουσία της σταδιακής μείωσης της διαμέτρου του αεραγωγού προς την περιφέρεια [101, 102].*
3. *Την κομβολογιοειδή πορεία του διατεταμένου βρόγχου (χαρακτηριστικό της κίρσοειδούς βρογχεκτασίας).*
4. *Τις κύστεις σχήματος μπαλονιού στο τελείωμα των βρόγχων. Αυτές είναι διαφορετικές από τις κύστεις του εμφυσήματος, οι οποίες παρουσιάζουν λεπτότερο τοίχωμα και είναι μακριά από τον αεραγωγό. Η κυστική ίνωση και η βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση αφορούν συνήθως τους άνω λοβούς, ενώ η λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο το μέσο λοβό και τη γλωσσίδα[103]. Αντιθέτως, οι βρογχεκτασίες εμφανίζονται στους κάτω λοβούς. Να σημειωθεί πως στην αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας διατεταμένοι βρόγχοι μπορεί να απεικονιστούν και σε άλλες νόσους, όπως στο άσθμα [104], στη χρόνια βρογχίτιδα[105] και στην πνευμονική ίνωση (οι λεγόμενες βρογχεκτασίες εξέλξεως)[106]. Μερικές μελέτες καταδεικνύουν πως ο αριθμός των παθολογικών αεραγωγών στην HRCT συσχετίζεται με το βαθμό της παθολογικής λειτουργικότητας [107,108]».*

Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων

«Η σπιρομέτρηση αυτών των ασθενών συχνά αναδεικνύει αποφρακτικού τύπου διαταραχές αερισμού: φυσιολογική ή ήπια μειωμένη ζωτική χωρητικότητα (FVC), μείωση βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) και μειωμένο λόγο αυτών των δύο τιμών (FEV1/FVC). Η μειωμένη ζωτική χωρητικότητα μπορεί να είναι ενδεικτικό απόφραξης των αεραγωγών από βλέννη, σύγκλιση των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της βίαιης εκπνοής ή ένδειξη ότι το παρέγχυμα φλεγμαίνει (πνευμονίτιδα). Το κάπνισμα μπορεί να επιβαρύνει τις διαταραχές που αποκαλύπτουν οι λειτουργικές δοκιμασίες [109]. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών, γεγονός που επιβεβαιώνεται με βελτίωση του FEV1 μετά από βρογχοδιαστολή [110], καθώς και με μείωση του FEV1 μετά από δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη [111,112]».

2.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόσφατα έχει καθοριστεί ένας δείκτης βαρύτητας των βρογχεκτασιών (BSI), ο οποίος είναι πολύ χρήσιμος και μπορεί εύκολα να χρησιμοποιηθεί από τους κλινικούς ιατρούς προκειμένου να καθορίσουν τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών καθώς και την πρόγνωση της θνητότητας[113]. Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αξιόλογο εργαλείο για την αντιμετώπιση των ασθενών με βρογχεκτασίες προκειμένου να βαθμονομήσουν τη θεραπεία εξατομικευμένα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η χειρουργική αφαίρεση τμήματος του πνεύμονα που παρουσιάζει βρογχεκτασίες έχει ένδειξη κυρίως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- I. «Μερική απόφραξη βρόγχου λόγω κακοήθειας.
- II. Επιμόλυνση βρογχεκτασιών από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, όπως μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και ασπέργιλλος.
- III. Μαζική αιμόπτυση (>600 ml την ημέρα), εφόσον δεν ήταν αποτελεσματικός ή υπάρχει αντένδειξη για εμβολισμό του αγγείου που αιμορραγεί[114]».

Μεταμόσχευση Πνεύμονα

Πρωτίστως, οι ασθενείς με βρογχεκτασίες ή κυστική ίνωση δεν θεωρούνταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση πνεύμονα επειδή υπήρχε ο φόβος επανειλημμένων λοιμώξεων έπειτα από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Όμως, παρόλα αυτά έχουν πραγματοποιηθεί επιτυχώς πολλές διπλές μεταμοσχεύσεις πνευμόνων ιδίως σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Η λίστα παγκόσμιας καταγραφής μεταμοσχεύσεων του St. Louis μετρά περισσότερους από 1000 ασθενείς με κυστική ίνωση και πάνω από 200 ασθενείς με βρογχεκτασίες οι οποίες οφείλονται σε άλλες αιτίες, οι οποίοι υποβλήθησαν σε μεταμόσχευση πνεύμονα, σε ποσοστό 72% παρουσίασαν επιβίωση ενός έτους ενώ το 49% αυτών με κυστική ίνωση είχε τετραετή επιβίωση.

3. FENO, ΧΑΠ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και υπάρχει στον εκπνεόμενο αέρα. Τα επίπεδα του NO στη μύτη και στο ρινοφάρυγγα (200-1000ppd) και των παραρρίνιων κόλπων (1000 με 30000ppd) είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα που παράγονται στο κατώτερο αναπνευστικό (1-9ppd). Αυτό σημαίνει ότι το ανώτερο αναπνευστικό συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στη παραγωγή του NO τουλάχιστον σε φυσιολογικά άτομα. Έτσι κατά τη μέτρησή του μετράται το NO που παράγεται από το κατώτερο αναπνευστικό. Μέτρηση σε ασθενείς με άσθμα μέσω ινοκυστικού βρογχοσκοπίου δείχνει αύξηση του NO στους κύριους βρόγχους και στο στόμα αποδεικνύοντας έτσι ότι τα αυξημένα επίπεδα NO στο άσθμα προέρχονται από τις κατώτερες αεροφόρες οδούς. Η μέτρηση του NO έχει πλέον κλινική εφαρμογή [15].

Το NO λοιπόν, παράγεται από κύτταρα που εντοπίζονται στο επιθήλιο των αεραγωγών και στο ενδοθήλιο του κυκλοφορικού, καθώς και από φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, ουδερόφιλα, μαστοκύτταρα), τόσο των κεντρικών και περιφερικών αεραγωγών, όσο και των κυψελίδων [15].

Η δραστηριότητά του εξαρτάται από την ποσότητα και τη δραστηριότητα του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του, από το επίπεδο του οξειδωτικού στρες και από τον ρυθμό πρόσληψής του από αντιοξειδωτικά μόρια όπως είναι η αιμοσφαιρίνη και η γλουταθειόνη.

Στους ανθρώπους το νιτρικό οξείδιο παράγεται από την L-αργινίνη με τρία ένζυμα τα οποία ονομάζονται νιτρικό συνθάσες οξειδίου NOS (nitric oxide synthases) επαγωγή (iNOS), ενδοθηλιακά κύτταρα και στους νευρώνες αντίστοιχα ενώ η δράση της iNOS δύναται να επαχθεί σε καταστάσεις όπως η φλεγμονή. Στην φλεγμονή διάφορα κύτταρα χρησιμοποιούν iNOS για την παραγωγή NO συμπεριλαμβανομένων των ηοσινόφιλων. Ως εκ τούτου το eNO έχει χαρακτηριστεί ως inflammometer.

Το ενδογενές NO παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αναπνευστικής λειτουργίας και έχει όχι μόνο επωφελή επίδραση, αλλά και επιβλαβή. Το NO έχει μορφή αερίου και γεννάται από τρία ισοένζυμα της συνθάσης του NO (NOS), τα οποία διαφοροποιούνται και το καθένα ξεχωριστά εκφράζεται με το δικό του τρόπο στους αεραγωγούς, έχοντας διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς ρόλους [32].

Το εκπνεόμενο NO ανιχνεύτηκε για πρώτη φορά στον εκπνεόμενο αέρα των θηλαστικών το 1991 [33]. Τα δεδομένα για το FeNO στη ΧΑΠ και τις βρογχεκτασίες είναι λιγοστά στη βιβλιογραφία. Στη σταθερή ΧΑΠ, έχουν μετρηθεί τα επίπεδα του FeNO και μπορεί να βρεθούν αυξημένα ή φυσιολογικά. Ο Pari και ο Kunisaki [34,35] με τους συνεργάτες τους υποστηρίζουν ότι το αυξημένο FeNO στη ΧΑΠ, μπορεί να αποτελεί ένδειξη ανταπόκρισης στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή [36].

Το NO παίζει σημαντικό ρόλο ως μεσολαβητής φλεγμονωδών απαντήσεων στους αεραγωγούς. Το FeNO έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στο άσθμα, ως ενισχυτικό της διάγνωσης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει στεροειδή. Τα αυξημένα επίσης επίπεδα FeNO αποτελούν ένδειξη απάντησης στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και χρησιμοποιούνται τόσο για την παρακολούθηση της νόσου, όσο και ως δείκτης συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή. Έτσι η FeNO, αν και χρησιμοποιείται στη διάγνωση και τη διαχείριση του άσθματος, υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες που περιγράφουν τα επίπεδα του σε ασθενείς με ΧΑΠ και πολλές από τις δημοσιευμένες αναφορές είναι αντικρουόμενες στα συμπεράσματά τους [37].

Σε μια μικρή ομάδα 19 ασθενών με ΧΑΠ, ο Zietkowski και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αρχικής τιμής FeNO και της μεταβολής στο FEV1 μετά από 2 μήνες με εισπνεόμενη βουδεσονίδη 800 mg / ημέρα [38]. Μια άλλη έρευνα του de Laurentiis και των συνεργατών του ανέφεραν μεγαλύτερη μεταβλητότητα του FeNO σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι παρουσίαζαν συνεχείς παροξύνσεις [39].

Σε πιο πρόσφατες μελέτες, η αρχική τιμή FeNO σε ασθενείς με ΧΑΠ, υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή πριν την έναρξη, βρέθηκε να είναι προγνωστικός παράγοντας μόνο για τη μεταβολή της ροής στους αεραγωγούς, αλλά όχι για την ικανότητα άσκησης ή για την ποιότητα ζωής [40]. Ωστόσο, ο ρόλος του FeNO στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και η πιθανή συσχέτισή του με την πρόγνωση της δεν είναι γνωστή.

Σχετικά με τις βρογχεκτασίες, τα επίπεδα του FeNO έχουν βρεθεί μειωμένα σε σχέση με εκείνα των ασθενών με άσθμα ή ΧΑΠ [41]. Ο ρόλος του FeNO στις παροξύνσεις των βρογχεκτασιών δεν έχει μελετηθεί ως σήμερα.

4. ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ, ΧΑΠ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ

Μελέτες που αφορούσαν τη γήρανση σε ζυμομύκητες οδήγησαν στην ανακάλυψη μιας οικογένειας ενζύμων, γνωστή ως σιρτουίνες (sirtuins). Οι σιρτουίνες επηρεάζουν σε πολλαπλό επίπεδο τον οργανισμό και δύναται να αυξάνουν τη διάρκεια ζωής και να συμβάλλουν στη συνολική υγεία των οργανισμών [115].

Η σιρτουίνη ανήκει σε μια ομάδα πρωτεϊνών, που έχουν δραστηριότητα είτε μονο-ADP-ριβοσυλτρανσφεράσης, είτε δεακυκλάσης. Οι σιρτουίνες εμπλέκονται σε σημαντικά βιολογικά μονοπάτια όπως η μεταγραφή, η απόπτωση, η φλεγμονή και η γήρανση. Από την ανακάλυψη της πρώτης γνωστής σιρτουίνης σε θηλαστικά, της SIRT1, έχουν περάσει 10 χρόνια, και έχει υπάρξει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της λειτουργίας των σιρτουινών σε μοριακό επίπεδο και της ικανότητά τους να βελτιώνουν σε μεγάλο βαθμό τη φυσιολογία των θηλαστικών, το επίπεδο της υγείας τους και να προάγουν την επιβίωση [115].

Η SIRT1 συνδέεται με βιοχημικές διαδικασίες όπως αποακετυλιώσεις, γλυκονογενέσεις και οξειδώσεις λιπαρών οξέων. Μεταβολική ανισορροπία συμβαίνει όταν χάνεται η ικανότητα προσαρμογής στις αλλαγές της ενέργειας και μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη κ.α). Μια άλλη περιοχή αυξημένου ενδιαφέροντος αποτελεί και ο ρόλος των σιρτουινών στην ογκογένεση και στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, παίζοντας διπλό ρόλο τόσο στην επιβίωση των κυττάρων, όσο και στον κυτταρικό θάνατο [116].

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι σιρτουίνες μειώνουν την ακετυλίωση της λυσίνης σε ογκοκατασταλτικό p53, αφήνοντας να εννοηθεί ότι θα μπορούσε να είναι ογκογόνες. Πρόσφατες εργασίες ωστόσο, δείχνουν ότι η SIRT1 διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA και μπορεί να αποτρέψει την ογκογένεση σε μοντέλα ποντικών με καρκίνο [47,48].

Μια επιπλέον σημαντική λειτουργία της SIRT1 αφορά την ικανότητα της να προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα και να καταστέλλει τις φλεγμονώδεις απαντήσεις [49]. Βέβαια, υπάρχουν και αρκετά άρθρα που υποστηρίζουν ότι οι αυξήσεις σε NAD και SIRT1 ασκούν νευροπροστατευτική δράση σε εκφυλιστικές νόσους όπως νόσος του Πάρκινσον, Alzheimer, οπτική νευρίτιδα [50,51,52]

Πρόσφατες εργασίες δείχνουν ότι οι σιρτουίνες μπορούν να διαμορφώσουν τα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ιδίως κατά τη διάρκεια ενός διαιτητικού σχήματος με περιορισμό των θερμίδων που ενισχύει την διάρκεια ζωής για αρκετούς οργανισμούς. Παρά το γεγονός ότι και οι σιρτουίνες και το οξειδωτικό στρες εμπλέκονται στη διαδικασία της γήρανσης, ο ακριβής ρόλος τους παραμένει άγνωστος [53].

Πράγματι, διάφορες φυσιολογικές καταπονήσεις συμπεριλαμβανομένων της νηστείας, καθώς και η διατροφή με υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συνδέονται με μιτοχονδριακή υπερακετυλίωση, αύξηση του οξειδωτικού στρες και τη SIRT3, η οποία μπορεί να ενισχύσει τους μηχανισμούς αντίστασης στο οξειδωτικό στρες, να ελαχιστοποιήσει την οξειδωτική κυτταρική βλάβη, να καθυστερήσει φαινοτύπους σχετιζόμενους με την ηλικία, και να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής [54].

Μεταξύ των επτά ειδών σιρτουίνης, το SIRT1 και το SIRT6 έχουν διερευνηθεί σε βάθος στη ΧΑΠ. Στην πραγματικότητα οι ερευνητές υποθέτουν ότι οι ενεργοποιητές SIRT 1 θα μπορούσαν να διαδραματίσουν θεμελιώδη ρόλο στην εξουδετέρωση της ΧΑΠ. Οι φυσικές ενώσεις όπως η Ρεσβερατρόλη διατηρούν στην πραγματικότητα τους ενεργοποιητές SIRT1 και θα μπορούσαν να ενδείκνυνται ως ισχυρά όπλα ενάντια σε αυτήν την πολύπλοκη ασθένεια [115].

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση της SIRT1 και η δραστηριότητα της είναι επίσης σημαντικά μειωμένα στους αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ, όπως επίσης και τα κυψελιδικά μακροφάγα, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων, ιδιαίτερα του MMP9. Αρκετοί ενεργοποιητές της SIRT1 έχουν διερευνηθεί προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της ΧΑΠ [57].

Πρόσφατες έρευνες συνδέουν την SIRT6 με την αύξηση της λειτουργικότητας των πνευμόνων και την μείωση της συχνότητας ΧΑΠ. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ανάπτυξη των ενεργοποιητών της SIRT6 μπορεί να είναι μια άλλη θεραπευτική επιλογή για το μέλλον με σκοπό την καταστολή της επιταχυνόμενης γήρανσης των πνευμόνων στη ΧΑΠ [58].

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι τα δεδομένα για τη σχέση σιρτουινών και ΧΑΠ δεν είναι επαρκή για να διευκρινίσουν το ρόλο τους στη ΧΑΠ. Επίσης, στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συσχέτιση των σιρτουινών με τη παθογένεια των βρογχεκτασιών.

Στους πνεύμονες, το SIRT1 αναστέλλει την αυτοφαγία, την κυτταρική γήρανση, την ίνωση και τη φλεγμονή με αποακετυλίωση πρωτεϊνών στόχων χρησιμοποιώντας το NAD (+) ως συν-υπόστρωμα και συνεπώς συνδέεται με την κατάσταση οξειδοαναγωγής. Εκτός από το SIRT1, το SIRT6 έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει ή επιβραδύνει τη ΧΑΠ. Το SIRT6 σχετίζεται με την κατάσταση οξειδοαναγωγής και αναστέλλει την κυτταρική γήρανση και την ίνωση. Επομένως, η ενεργοποίηση των SIRT1 και SIRT6 μπορεί να είναι μια ελκυστική προσέγγιση για νέους θεραπευτικούς στόχους για ΧΑΠ. Η ανασκόπηση των Chun περιγράφει λεπτομερώς τα προστατευτικά αποτελέσματα των SIRT1 και SIRT6 έναντι της ΧΑΠ και των πρωτεϊνών στόχων τους που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ [116].

Όπως αναφέρουν και ο Birchme τους συνεργάτες του οι αντιεκφυλιστικές θεραπείες δεν έχουν ακόμη δοκιμαστεί στο πλαίσιο των βρογχεκτασιών, αλλά θα μπορούσαν να επιτρέψουν την απόσβεση των φλεγμονωδών διεργασιών και την βραδύτερη πρόοδο της βρογχιεκτασίας. Η σιρτουΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μια σειρά διαδικασιών, όπως γήρανση, φλεγμονή και ρύθμιση κυτταρικού κύκλου. Όπως αποδείχθηκε αλληλεπιδρά άμεσα με τα τελομερή και εξασθενεί την εξαρτώμενη από την ηλικία δυσλειτουργία τελομερών in vivo αυξάνοντας ομόλογα συμβάντα ανασυνδυασμού. Είναι πιθανό ότι η μειωμένη έκφραση σιρτουΐνης συμβάλει στη δυσλειτουργία των τελομερών που σχετίζεται με τις βρογχεκτασίες [117].

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1.1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Η παρούσα προοπτική μελέτη ελέγχου περιπτώσεων πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Οι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη με διαδοχική δειγματοληψία. Όλοι ήταν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Η μελέτη περιελάμβανε 3 ομάδες ασθενών:

1. ασθενείς με διάγνωση οξείας επιδείνωσης (ΟΕ) της ΧΑΠ,
2. ασθενείς με επιδείνωση βρογχεκτασίας και
3. ασθενείς με οξεία επιδείνωση (ΟΕ) οι οποίοι έπασχαν από ταυτόχρονη ΧΑΠ και βρογχεκτασία (επικάλυψη ΧΑΠ / βρογχεκτασία)

Η ΧΑΠ διαγνώστηκε σύμφωνα με διεθνή διαγνωστικά κριτήρια [118]. Η διάγνωση της βρογχεκτασίας βασίστηκε σε υπολογισμένη τομογραφία υψηλής ανάλυσης HRCT του θώρακα που παρουσίαζε συνεπή ευρήματα [119]. Η διάπιεση της επικάλυψης ΧΑΠ και βρογχεκτασίας έγινε μέσω τωνακτινολογικών ευρημάτων στο HRCT σε ασθενείς που έπασχαν με ΧΑΠ [120]. Ασθενείς με προηγούμενη επιδείνωση της υποκείμενης νόσου εντός 8 εβδομάδων, ασθενείς με κυστική ίνωση ή άλλη ταυτόχρονη αναπνευστική νόσο (π.χ. άσθμα, πνευμονία, καρκίνος του πνεύμονα, πνευμονική ίνωση) ή άλλη συννοσηρότητα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα FeNO (π.χ. πρωτοπαθή δυσκινησία της ακτινοβολίας) εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, οι ασθενείς έλαβαν τυπική θεραπεία όπως οξυγόνο, νεφελποιημένα βρογχοδιασταλτικά και / ή στεροειδή, αντιβιοτικά και ενδοφλέβια στεροειδή σύμφωνα με την κλινική παρουσίαση του ασθενούς και τον θεράπον ιατρό. Η επιλογή της θεραπείας δεν σχετίζεται με τη συμπερίληψη του ασθενούς στη μελέτη και συνεπώς η θεραπεία δεν σταθμίστηκε στην ανάλυση. Ο χρόνος νοσηλείας βασίστηκε στην ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Λήφθηκε γραπτή και προφορική συγκατάθεση από όλα τα θέματα.

1.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από όλους τους συμμετέχοντες λήφθηκε λεπτομερές ιατρικό και νοσηλευτικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού καπνίσματος, του προηγούμενου ιατρικού ιστορικού, των συνακόλουθων ασθενειών, του ιστορικού προηγούμενων νοσηλείας), της κλινικής εξέτασης (συμπεριλαμβανομένων των σωματομετρικών μετρήσεων) και της ανάλυσης αρτηριακού αερίου αίματος (ABGs) (μοντέλο 1630; Instrumentation Laboratories, Μιλάνο Ιταλία). Επιπροσθέτως καταγράφηκαν δεδομένα σπειρομετρίας κατά την έναρξη της νοσηλείας [121]. Οι ποσοστιαίες προβλεπόμενες τιμές υπολογίστηκαν με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις του ασθενούς. Τέλος, την ημέρα της εισαγωγής πραγματοποιήθηκε η λήψη και η εξέταση αίματος.

1.2.1. FeNO

Η μέτρηση του FeNO πραγματοποιήθηκε με έναν εμπορικά διαθέσιμο αναλυτή (NIOX MINO, AerocrineSweden) εντός 24 ωρών από την εισαγωγή και 15 ημέρες αργότερα (ή κατά την έξοδο εάν οι ασθενείς δεν εξακολουθούσαν να νοσηλεύονται 15 ημέρες μετά την εισαγωγή). Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και τις οδηγίες του κατασκευαστή [122]. Οι ασθενείς απέχχαν από το φαγητό, το ποτό ή το κάπνισμα για τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη μέτρηση. Το FeNO μετρήθηκε με τον ασθενή να εκπνέει σε σταθερή ροή στα 50 ml / sec για 6-10 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή αέρα προς τη συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων.

1.2.2. ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ 1

Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε λήψη φλεβικού αίματος το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας και ένα μήνα μετά από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν άμεσα στις 3000 στροφές για 10 λεπτά στους 4°C. Ο ορός καταψυχθηκε στους -80°C μέχρι τη μέτρησή του. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων σιρτουίνης 1 πραγματοποιήθηκε ανοσοπροσοφνητική μέθοδο ELISA.

1.3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Για τον υπολογισμό του ελάχιστου δείγματος χρησιμοποιήθηκε ανάλυση ακριβείας. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ένα μέγεθος διαφοράς 4, ακρίβεια $\pm 5\%$ και επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπολογίστηκε ότι το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος στην κάθε ομάδα είναι 16 ασθενείς.

1.4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Περιγραφικές μέθοδοι στατιστικής χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που αποτελούν το δείγμα της παρούσας μελέτης (Thrychoroulos et al. 2000. Ανάλυση ποσοτικών δεδομένων).

1.4.1. ΣΥΝΕΧΕΙΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Μέτρα θέσης και διασποράς όπως μέση τιμή, ελάχιστη και μέγιστη τιμή, τυπική απόκλιση χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα για μεταβλητές των οποίων η κατανομή των τιμών προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (mean, standard deviation) ενώ για μεταβλητές των οποίων τα δεδομένα δεν κατανέμονται κανονικά, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median, IQR).

Ο έλεγχος κανονικότητας για τις συνεχείς μεταβλητές έγινε με στατιστικό έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για ένα δείγμα, όσο και με γραφικό έλεγχο (ιστόγραμμα, P-P plots, Q-Q plots).

Για τη σύγκριση των ποσοτικών χαρακτηριστικών με κανονική κατανομή των τιμών μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος T-test για ανεξάρτητα ζεύγη παρατηρήσεων. Ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων που δεν ακολουθούσαν τη κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U test. Αντίστοιχα για σύγκριση μεταξύ τριών διαφορετικών ομάδων χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διασποράς (Analysis of Variance-ANOVA) όταν οι τιμές των μεταβλητών ακολουθούσαν κανονική μεταβλητή ενώ όταν η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής παραβιαζόταν η ανάλυση γινόταν μέσω του μη παραμετρικού ελέγχου Kruskal-

Wallis. Τέλος, οι συγκρίσεις των μετρήσεων των ασθενών κατά την είσοδο και έξοδο τους από το νοσοκομείο πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας T-test για συσχετιζόμενες παρατηρήσεις (paired t-test) με προϋπόθεση οι τιμές να ακολουθούν κανονική κατανομή. Σε αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon signed rank test.

1.4.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Για τη περιγραφή κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα (%).

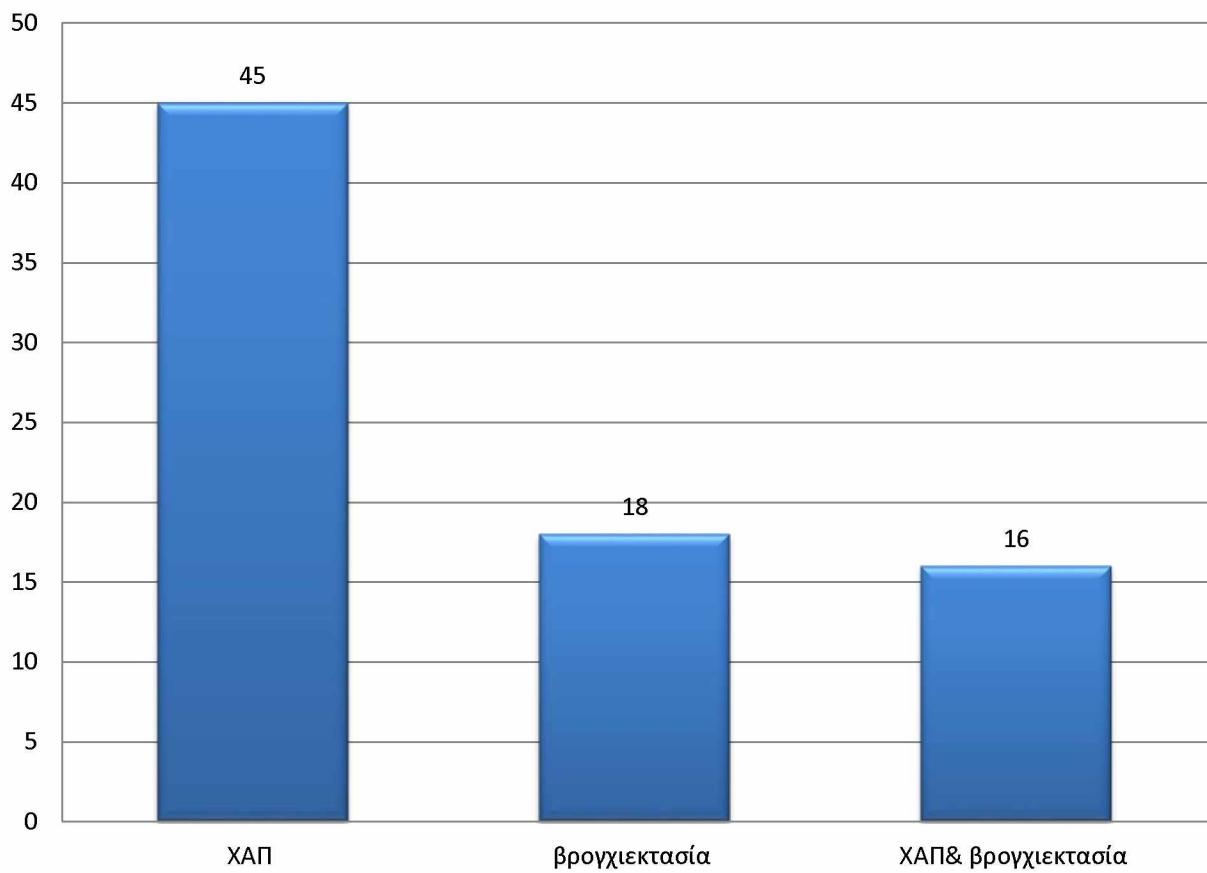
Για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 . Για τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δυο συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (correlation coefficient r) ή Spearman για παραμετρικές και μη παραμετρικές μεταβλητές αντίστοιχα.

Όλοι οι υπολογισμοί για την πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης H_0 (p -value) βασίστηκαν σε δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο του 5%.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1. FENO

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 79 ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα σαράντα πέντε ασθενείς νοσηλεύτηκαν με οξεία επιδείνωση ΧΑΠ, 18 νοσηλεύτηκαν με οξεία επιδείνωση βρογχεκτασιών και 16 με συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση) ήταν $71,80 \pm 9,39$ έτη. Εβδομήντα δύο ασθενείς ήταν άνδρες και 7 γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν πρώην ή νυν καπνιστές και μόνο 14 ήταν μη καπνιστές. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών ήταν νυν ή πρώην καπνιστές. Τα μέσα packyears ήταν $70,51 \pm 36,00$ έτη. Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας ήταν $7,25 \pm 5,70$ ημέρες. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι το 31,64% των ασθενών είχε ιστορικό οξείας επιδείνωσης το χρόνο πριν από την ένταξη τους στη μελέτη. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά αντιβιοτικά, όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ και 50% των ασθενών με συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών έλαβαν συστηματικά στεροειδή και κανένα από τους ασθενείς με βρογχεκτασία δεν έλαβε τακτικά συστηματικά στεροειδή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.



Διάγραμμα 1: Κατανομή συμμετεχόντων ανά ασθένεια

Πίνακας 3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και επίπεδα FeNO του πληθυσμού της μελέτης

Μεταβλητή	N (%) ή Μέση τιμή ± Τυπ. Απόκλιση
Ηλικία (έτη)	71.80±9.39
Φύλο	
Άρρεν	72 (93.5)
Θήλυ	7 (6.5)
Καπνιστική συνήθεια	
Όχι	14 (17.7)
καπνιστής	40 (50.6)
πρώην καπνιστής	25 (31.7)
packyears	70.51±36.00
Ιστορικό οξείας επιδείνωσης κατά το προηγούμενο έτος	
Ναι	25
Όχι	54
Τιμή FeNO κατά την εισαγωγή (ppb)	14.50±6.79*
Τιμή FeNO κατά την έξοδο (ppb)	11.13±5.60
(*)p = 0,008 σε σύγκριση με τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο	

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων μελέτης και τη σύγκριση μεταξύ αυτών. Οι ασθενείς με επιδείνωση της ΧΑΠ, της βρογχεκτασίας και με συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών, δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία, τα packyears, το PCO₂ και τα επίπεδα του pH. Οι 3 ομάδες ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές στην κατανομή του φύλου και πιο συγκεκριμένα το 100% των ασθενών που έπασχαν από συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών, το 97,77% των ασθενών με ΧΑΠ και το 66,66% των ασθενών με βρογχεκτασία ανήκαν στο αντρικό φύλο (p <0,001, Πίνακας 2). Παρομοίως, οι 3 ομάδες διέφεραν ως προς το ιστορικό καπνίσματος με την πλειονότητα των ασθενών με βρογχεκτασίες να ανήκουν στην ομάδα των μη καπνιστών, ενώ οι ασθενείς με ΧΑΠ και ΧΑΠ / βρογχεκτασίες ταυτόχρονα ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (p <0,001, Πίνακας 4).

Το ιστορικό επιδείνωσης κατά το προηγούμενο έτος ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ-βρογχεκτασιών(75%) έναντι ασθενών με ΧΑΠ (24,4%) και ασθενών με βρογχεκτασίες (11,11%) (p <0,001). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και οι ασθενείς με ΧΑΠ / βρογχεκτασίες παρουσίασαν μειωμένο οξυγόνο κατά την εισαγωγή τους σε σύγκριση με τους ασθενείς με βρογχεκτασίες (59,02 ± 13,64 vs 59,06 ± 8,57 vs 71,66 ± 10,43, αντίστοιχα, p = 0,001). Στο ίδιο πλαίσιο, οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες και οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν χαμηλότερο FEV₁%pred σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν βρογχεκτασίες (38,20 ± 6,87 vs 43,58 ± 14,93 vs 77,00 ± 10,77, αντίστοιχα, p <0,001, Πίνακας 4).

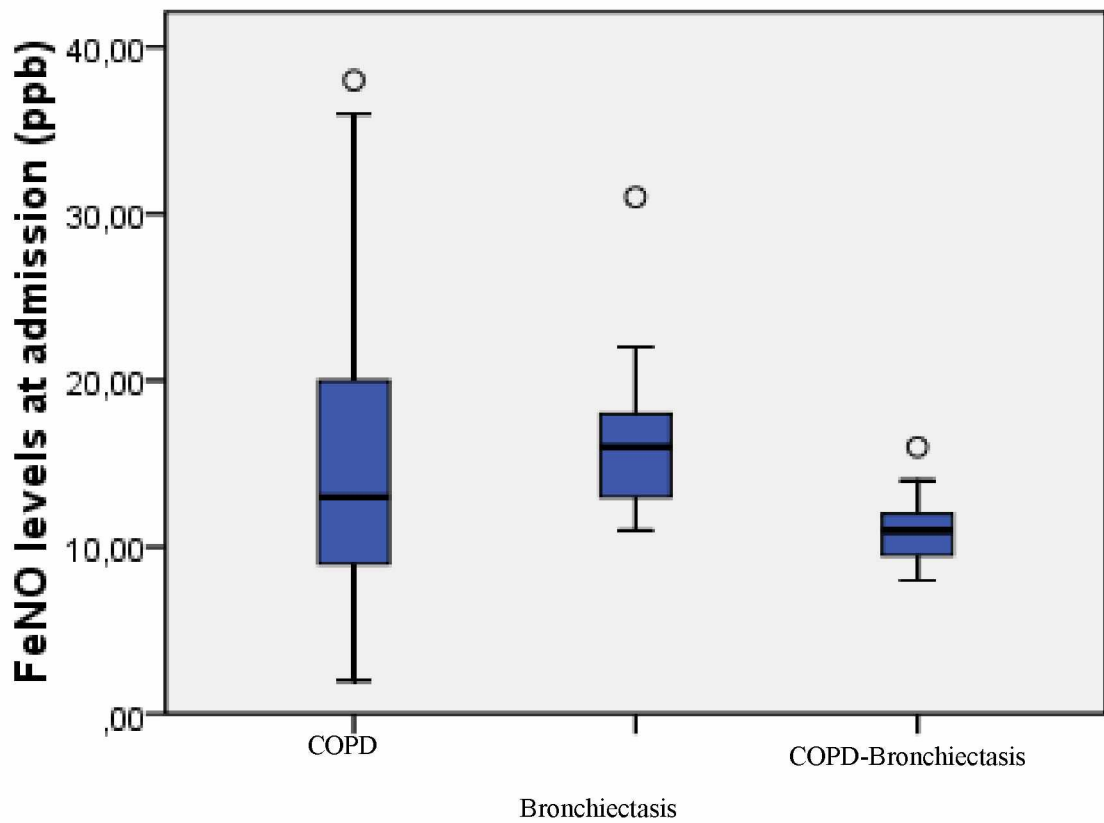
Πίνακας 4: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων μελέτης

	ΧΑΠ	Βρογχεκτασία	ΧΑΠ & Βρογχεκτασία	P value
Ηλικία (έτη)	70.97±9.61	73.00±10.40	74.25±5.70	0.574
Φύλο				
Άρρεν	44	12	16	<0.001
Θήλυ	1	6	0	
Καπνιστική συνήθεια				
Μη καπνιστής	0	14	0	<0.001
Καπνιστής	27	2	11	
Πρώην καπνιστής	18	2	5	
Packyears	75.47±36.10	33.33±15.27	63.07±34.25	0.101
Ιστορικό επιδείνωσης				
Ναι	11	2	12	<0.001
Όχι	34	16	4	
PaO ₂ (mmHg)	59.02±13.64	71.66 ±10.43	59.06±8.57	0.001
FEV ₁ (%)	43.58±14.93	77.00 ±10.77	38.20±6.87	<0.001
FeNO-εισαγωγή (ppb)	14.88±8.09*	16.55±4.81*	11.12±2.06*	0.006
FeNO-έξοδος (ppb)	10.88±6.18	14.00±4.98	8.56±2.39	0.002
(*)p <0,001 σε σύγκριση με τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο.				

Τα επίπεδα FeNO των ασθενών κατά την εισαγωγή τους ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο ($14,50 \pm 6,79$ vs $11,12 \pm 5,60$ ppb, αντίστοιχα, $p < 0,001$) (Πίνακας 3). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα FeNO διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά την εισαγωγή τους έναντι των επιπέδων FeNO κατά την έξοδο τους ($14,88 \pm 8,09$ έναντι $10,88 \pm 6,18$ ppb, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Ομοίως, τα επίπεδα FeNO μειώθηκαν σημαντικά κατά την έξοδο σε σύγκριση με την εισαγωγή σε ασθενείς με βρογχεκτασίες ($14,00 \pm 4,98$ έναντι $16,55 \pm 4,81$ ppb, αντίστοιχα, $p < 0,001$) και σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες ($8,56 \pm 2,39$ έναντι $11,12 \pm 2,06$, αντίστοιχα, $p < 0,001$) (Πίνακας 4).

Κατά τη σύγκριση των επιπέδων FeNO κατά την είσοδο μεταξύ των ομάδων μελέτης, παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα FeNO ($11,12 \pm 2,06$ ppb) έναντι ασθενών με ΧΑΠ ($14,88 \pm 8,09$ ppb) και ασθενών με βρογχεκτασίες ($16,55 \pm 4,81$ ppb) ($p = 0,006$, Πίνακας 4). Ομοίως, τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες ($8,56 \pm 2,39$ ppb) έναντι ασθενών με ΧΑΠ ($10,88 \pm 6,18$ ppb) και ασθενών με βρογχεκτασίες ($14,00 \pm 4,98$ ppb) ($p = 0,002$, Πίνακας 4).

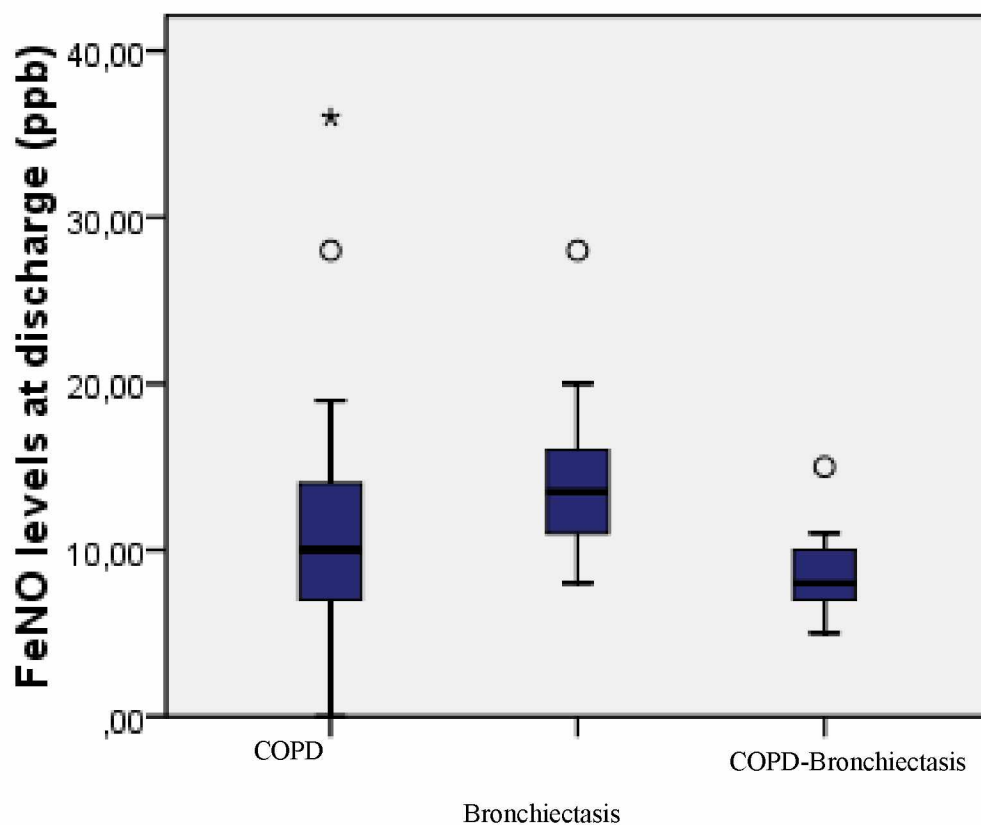
Αναλυτικότερα, κατά την εισαγωγή, τα επίπεδα FeNO σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τα επίπεδα FeNO σε ασθενείς με βρογχεκτασίες ($p < 0,001$, Σχήμα 2) και σε ασθενείς με ΧΑΠ ($p = 0,006$, Σχήμα 2). Τα επίπεδα FeNO κατά την εισαγωγή δεν διέφεραν σημαντικά σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με ασθενείς με βρογχεκτασίες ($p > 0,05$). Στο ίδιο πλαίσιο, τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο διέφεραν σημαντικά σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες σε σύγκριση με τα επίπεδα FeNO σε ασθενείς με βρογχεκτασίες ($p < 0,001$, Σχήμα 3) και επίπεδα FeNO σε ασθενείς με ΧΑΠ ($p = 0,039$, Σχήμα 3). Κατά την έξοδο, τα επίπεδα FeNO σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα FeNO σε ασθενείς με βρογχεκτασίες ($p = 0,013$).



Σχήμα 1: Επίπεδα FeNO κατά την εισαγωγή

$p < 0,001$ ΧΑΠ / βρογχεκτασία ταυτόχρονα έναντι βρογχεκτασία

$p = 0,006$ ΧΑΠ / βρογχεκτασία ταυτόχρονα έναντι ΧΑΠ.



Σχήμα2: Επίπεδα FeNO κατά την έξοδο ή 15 ημέρες μετά τη νοσηλεία.

$p < 0,001$ ΧΑΠ / βρογχεκτασία ταυτόχρονα έναντι βρογχεκτασία

$p = 0,006$ ΧΑΠ / βρογχεκτασία ταυτόχρονα έναντι ΧΑΠ

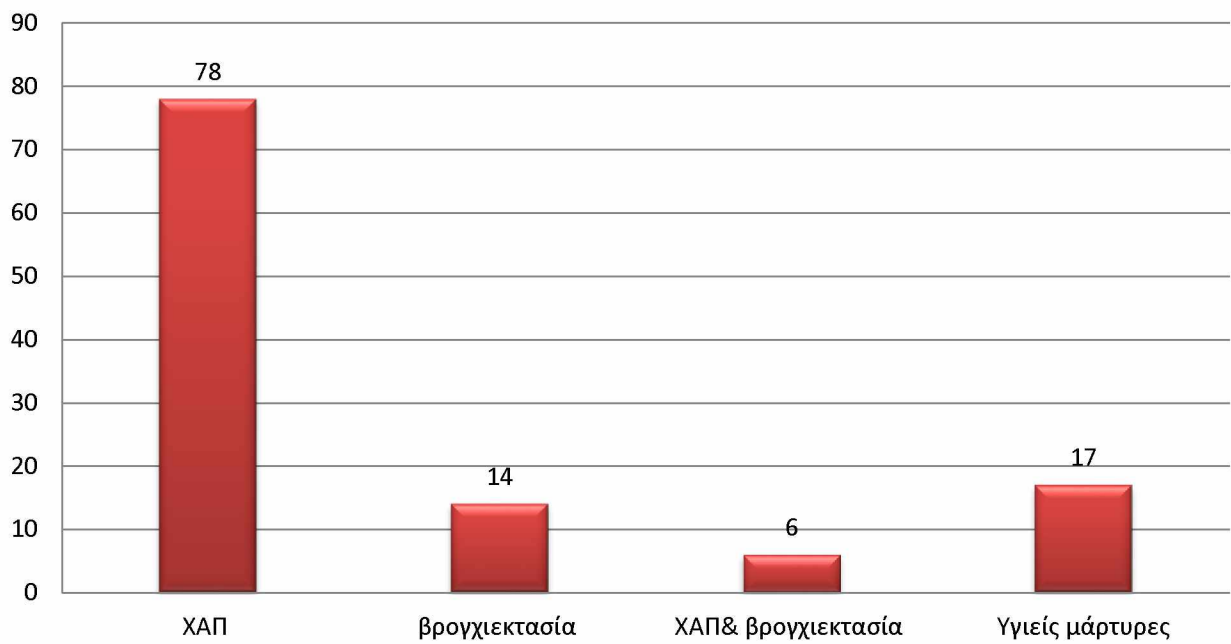
$p = 0,039$ ΧΑΠ έναντι βρογχεκτασίας.

2.2. ΣΙΡΤΟΥΙΝΗ 1

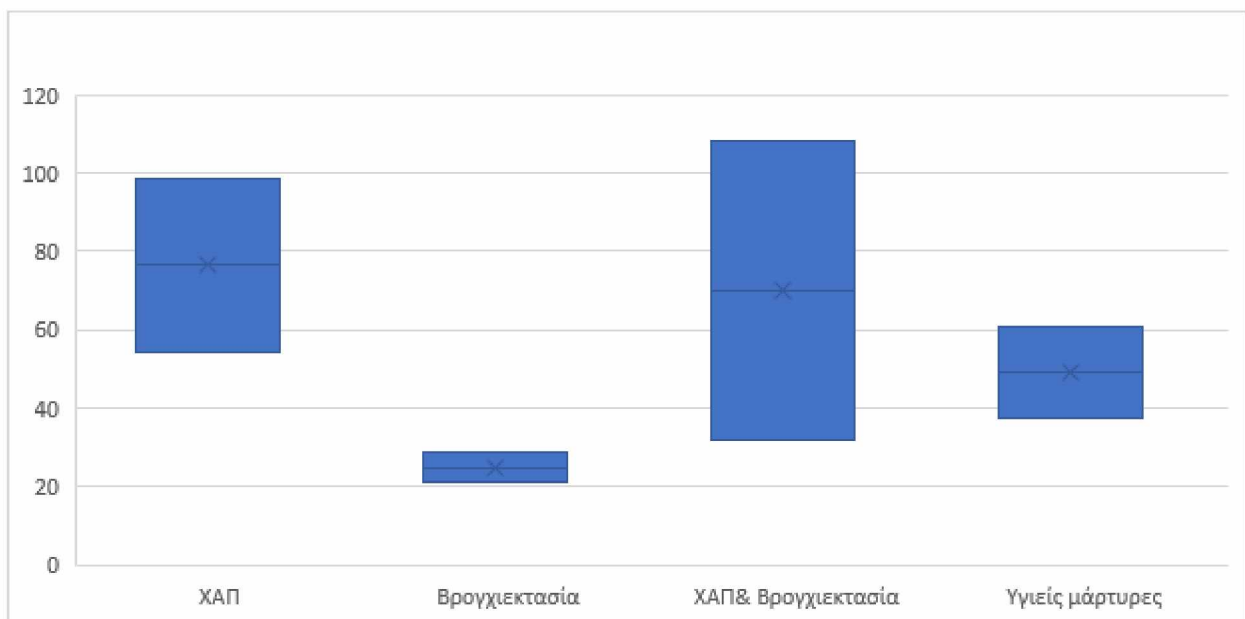
Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 115 συμμετέχοντες. Πιο συγκεκριμένα εβδομήντα οχτώ ασθενείς παρουσίασαν παρόξυνση ΧΑΠ, 14 νοσηλεύτηκαν με παρόξυνσηβρογχιεκτασιών και 6 συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες και 17 υγιείς μάρτυρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση) των ασθενών με ΧΑΠ ήταν 70.36 ± 11.61 έτη, των ασθενών με βρογχιεκτασίες 74 ± 11.5 έτη, των ασθενών με συνύπαρξη ΧΑΠκαι βρογχιεκτασίες 71.8 ± 11.5 έτη και των υγιών μαρτύρων $65.26 \pm 4,23$ έτη. Ογδόντα ασθενείς ήταν άνδρες και 18 γυναίκες, από τους υγιείς μάρτυρες οι 14 ήταν άντρες και οι τρεις γυναίκες. Τα μέσα packyears ήταν 76.6 ± 31.86 έτη για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 25 ± 7.07 έτη για τους ασθενείς με βρογχιεκτασίες, 70 ± 47.74 έτη για τους ασθενείς με ΧΑΠ/ βρογχιεκτασίες ταυτόχρονα και 49.33 ± 24.53 για τους υγιείς μάρτυρες. Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας ήταν 7.11 ± 5.53 ημέρες για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 6.23 ± 3.89 ημέρες για τους ασθενείς με βρογχιεκτασίες, 9.40 ± 5.60 ημέρες για τους ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ/ βρογχιεκτασίες. Ο μέσος όρος των PaO₂ (mmHg) ήταν 58.15 ± 12.04 mmHg για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 69.42 ± 16.9 mmHg για τους ασθενείς με βρογχιεκτασία, 56 ± 8.42 mmHg για τους ασθενείς με ΧΑΠ/ βρογχιεκτασία ταυτόχρονα. Ο μέσος όρος των PCO₂ (mmHg) ήταν 43.02 ± 12.37 mmHg για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 41.71 ± 11.89 mmHg για τους ασθενείς με βρογχιεκτασία, 42.6 ± 7.93 mmHg για τους ασθενείς με ΧΑΠ/ βρογχιεκτασία ταυτόχρονα. Η μέση τιμή του FEV₁ (%) ήταν 44.77 ± 15.42 % για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 77 ± 21.21 % για τους ασθενείς με βρογχιεκτασία, 34.33 ± 4.72 % για τους ασθενείς με ΧΑΠ/ βρογχιεκτασία ταυτόχρονα. Τέλος, η μέση τιμή του FVC (%) ήταν 56.50 ± 20 % για τους ασθενείς με ΧΑΠ, 78 ± 15.55 % για τους ασθενείς με βρογχιεκτασία, 48 ± 10.14 % για τους ασθενείς με ΧΑΠ/ βρογχιεκτασία ταυτόχρονα.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 4 ομάδων μελέτης

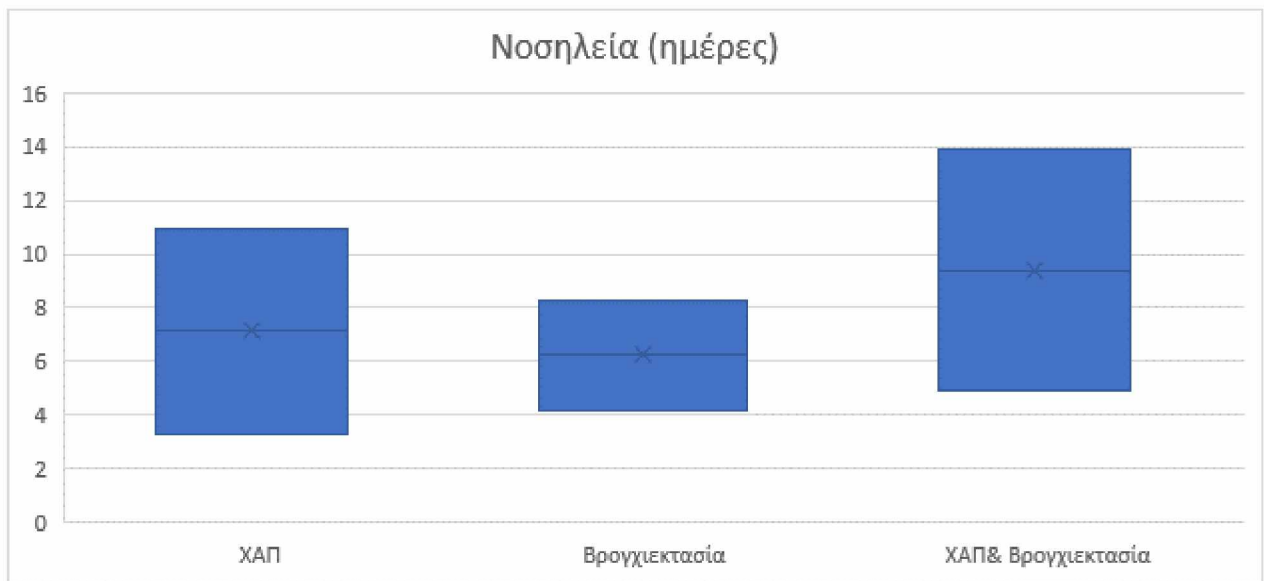
	ΧΑΠ	Βρογχιεκτασίες	ΧΑΠ & Βρογχιεκτασίες	Υγιείς μάρτυρες
Ηλικία (έτη)	70.36±11.61	74.00±11.50	71,8±3,96	65,26±4,23
Φύλο				
Άρρεν	69	5	6	14
Θήλυ	9	9	0	3
Packyears	76.60±31.86	25.00±7.07	70.0±47.74	49.33±24.53
Νοσηλεία (ημέρες)	7.11±5.53	6.23±3.89	9.40±5.60	-
PaO2 (mmHg)	58.15±12.04	69.42 ±16.9	56.0±8.42	-
PCO2 (mmHg)	43.02±12.37	41.71±11.89	42.60±7.93	-
FEV1 (%)	44.77±15.42	77.00 ±21.21	34.33±4.72	-
FVC (%)	56.60±20.00	78.00±15.55	48.00±10.14	-



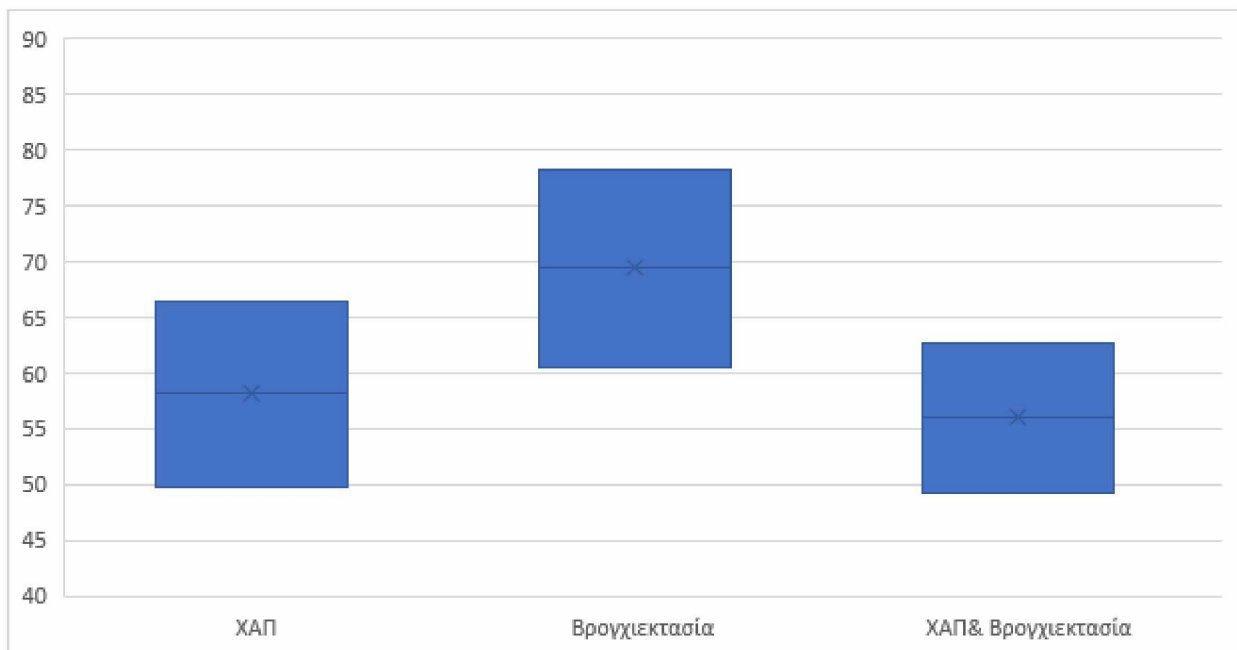
Διάγραμμα 2: Κατανομή συμμετεχόντων ανά κατηγορία



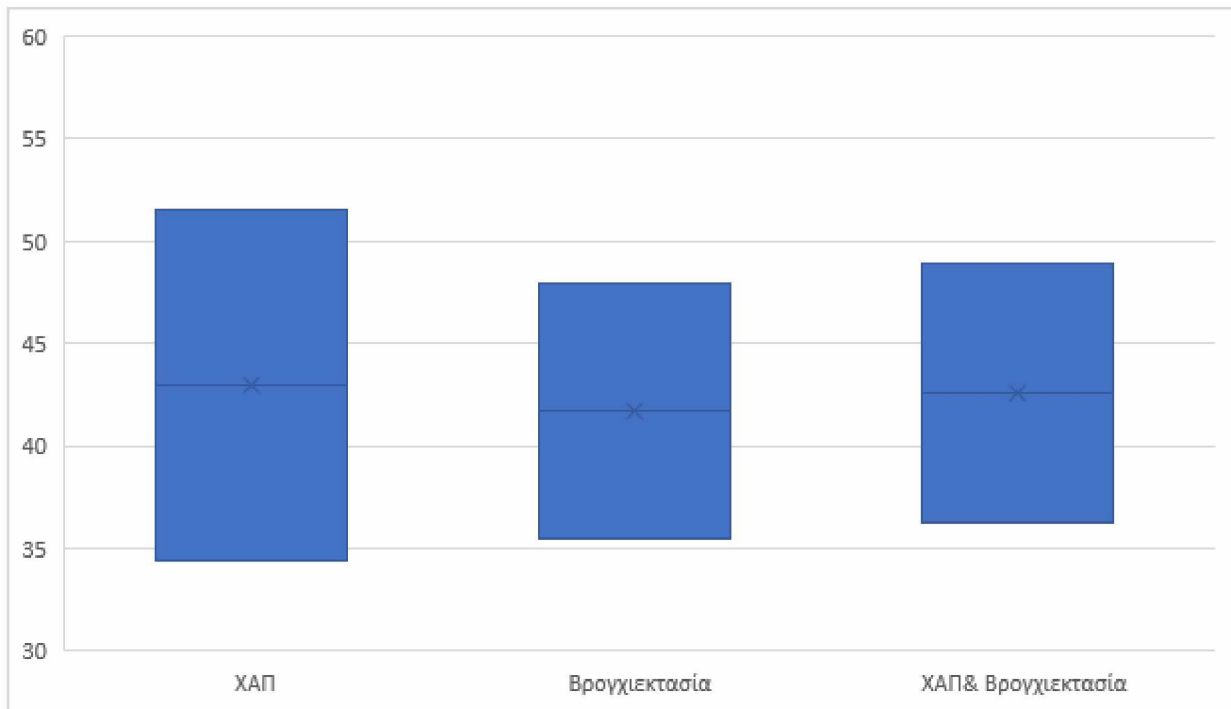
Σχήμα 3: Κατανομή packyears ανά ομάδα ασθενών



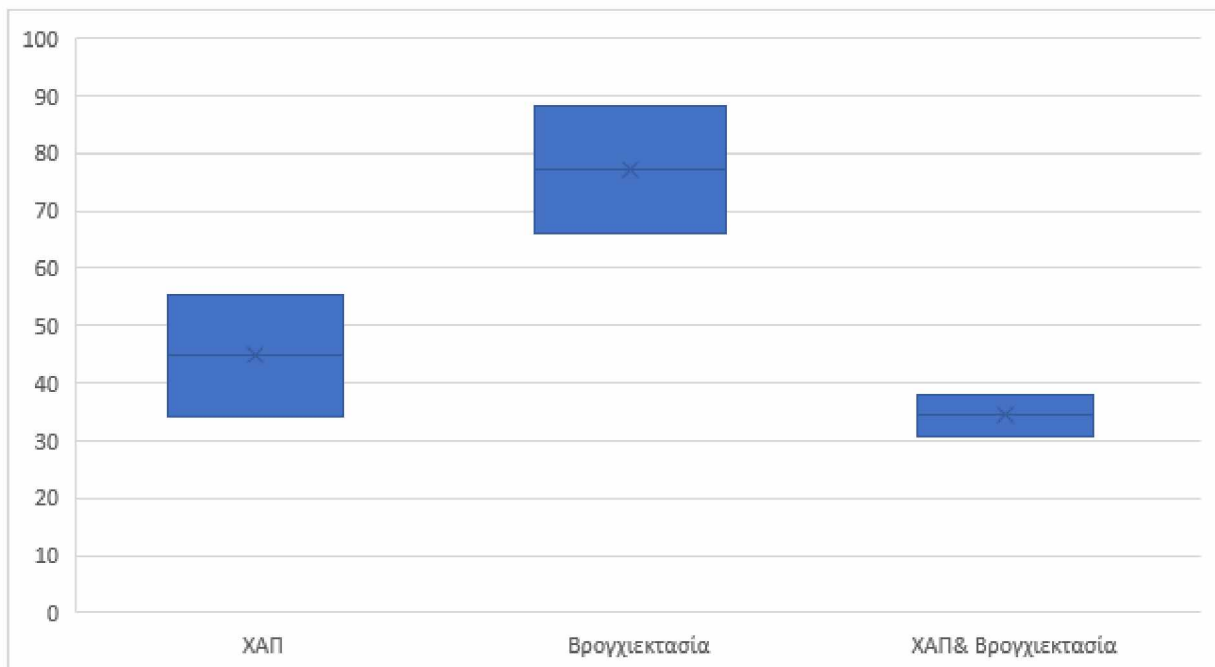
Σχήμα 4: Κατανομή νοσηλειών (ημερών) ανά ομάδα ασθενών



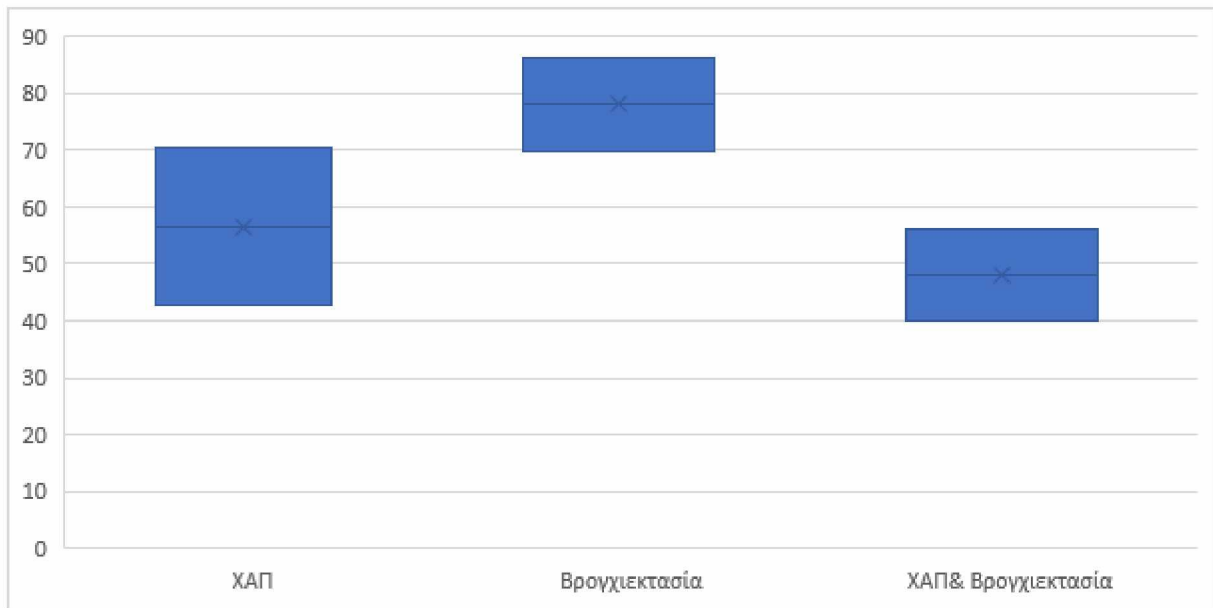
Σχήμα 5: Κατανομή PaO₂ (mmHg) ανά ομάδα ασθενών



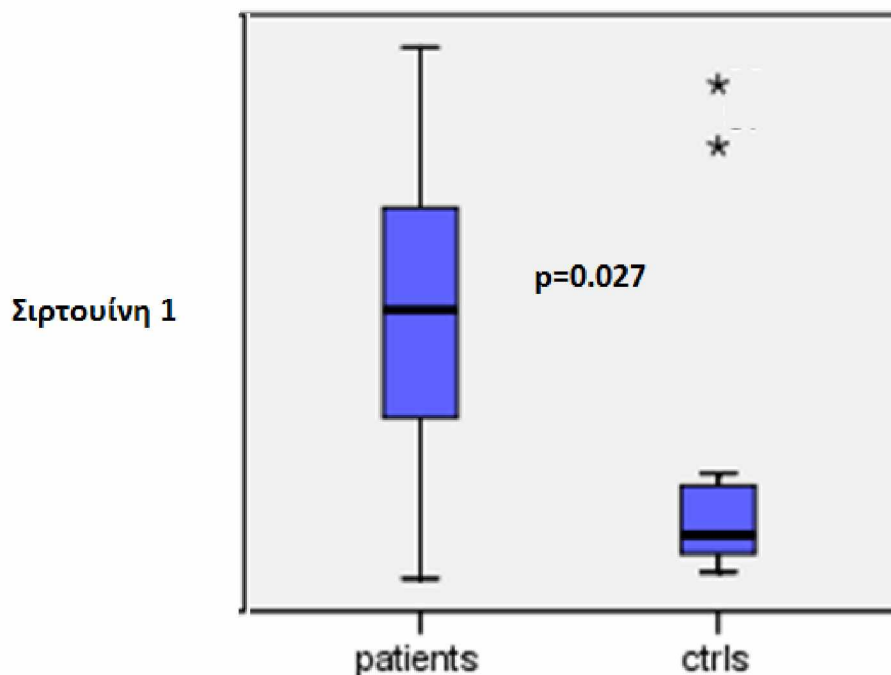
Σχήμα 6: Κατανομή PCO₂ (mmHg) ανά ομάδα ασθενών



Σχήμα 7: Κατανομή FEV₁ (%) ανά ομάδα ασθενών

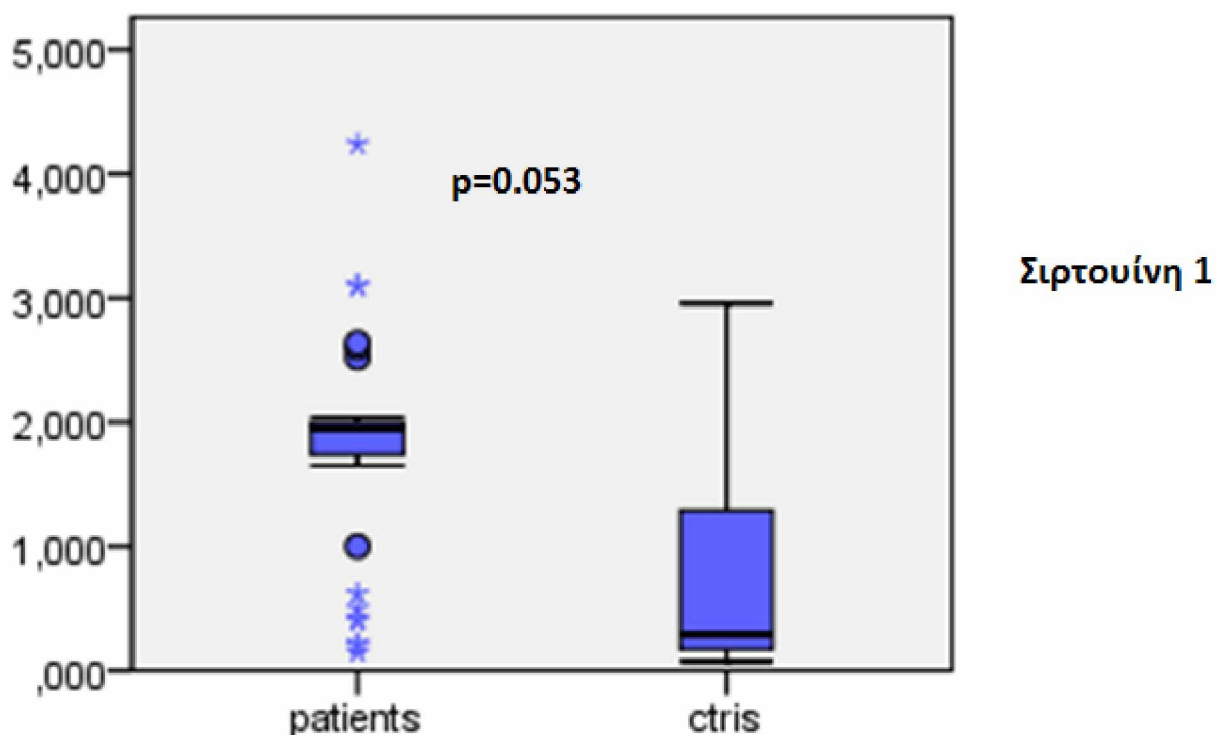


Σχήμα 8: Κατανομή FVC (%) ανά ομάδα ασθενών



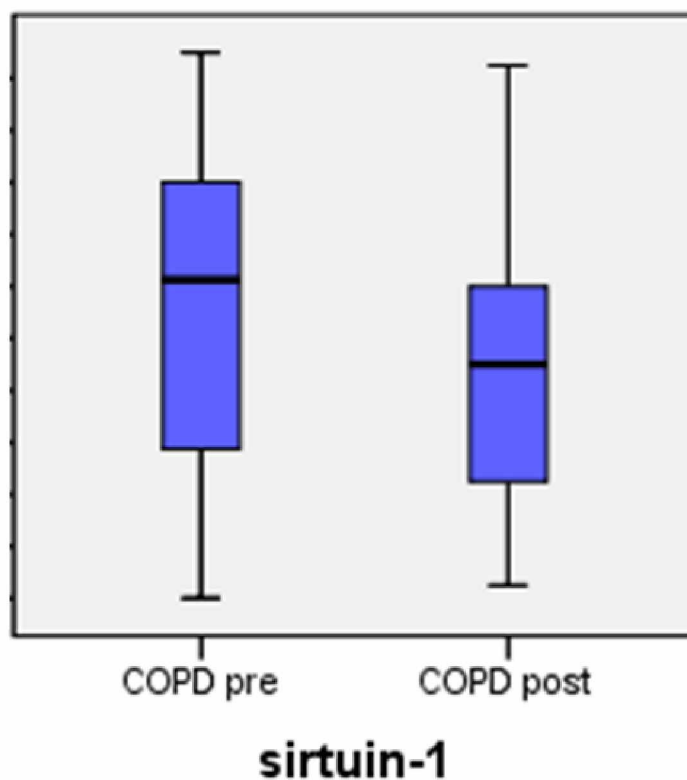
Σχήμα 9:Κατανομή σιρτουίνης 1 στους μάρτυρες και στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο

Συγκρίνοντας τους ασθενείς με τους υγιείς μάρτυρες ως προς τα επίπεδα σιρτουίνης 1 διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες κατά την εισαγωγή τους ($2,75 \pm 3,01$ έναντι $1,06 \pm 1,84$ μM , αντίστοιχα, $p=0,027$). Πιο συγκεκριμένα η μέση τιμή της σιρτουίνης 1 στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη έναντι αυτής των υγιών μαρτύρων.



Σχήμα 10: Κατανομή σιρτουίνης 1 στους μάρτυρες και στους ασθενείς 30 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο

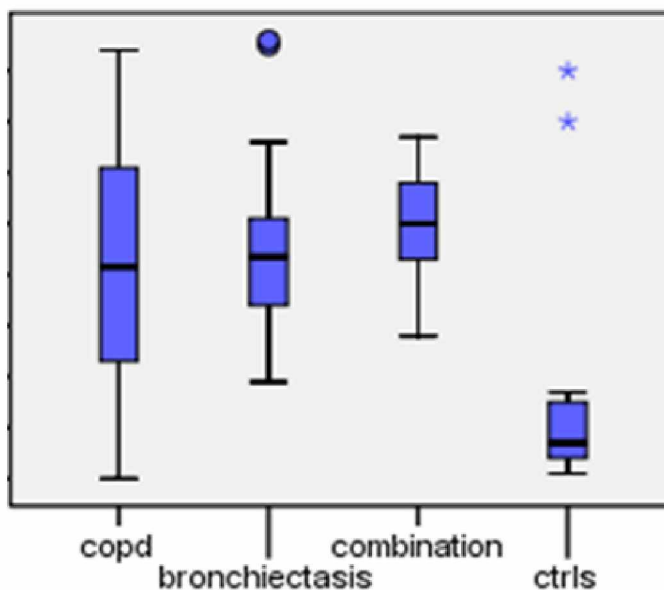
Αντιθέτως επαναλαμβάνοντας τη μέτρηση της σιρτουίνης 1 στους ασθενείς 30 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς δεν διέφεραν πια στατιστικά σημαντικά με τους υγιείς μάρτυρες (2.16 ± 1.89 έναντι $1,06 \pm 1,84$ μM , αντίστοιχα, $p=0.053$). Πιο συγκεκριμένα η μέση τιμή της σιρτουίνης 1 στους ασθενείς 30 μέρες μετά την εισαγωγή τους δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη έναντι αυτής των υγιών μαρτύρων πλέον.



Σχήμα 11: Κατανομή σιρτουίνης 1 στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και 30 ημέρες

Συγκρίνοντας τα επίπεδα της σιρτουίνης 1 στους ασθενείς με ΧΑΠ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και 30 ημέρες μετά παρατηρήθηκε ότι οι μέσες τιμές των επιπέδων της σιρτουίνης 1 δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ($2,16 \pm 2,38$ vs $1,80 \pm 1,98$ μM , αντίστοιχα, $p=0,612$). Με άλλα λόγια δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της σιρτουίνης 1 στους ασθενείς με ΧΑΠ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και 30 ημέρες.

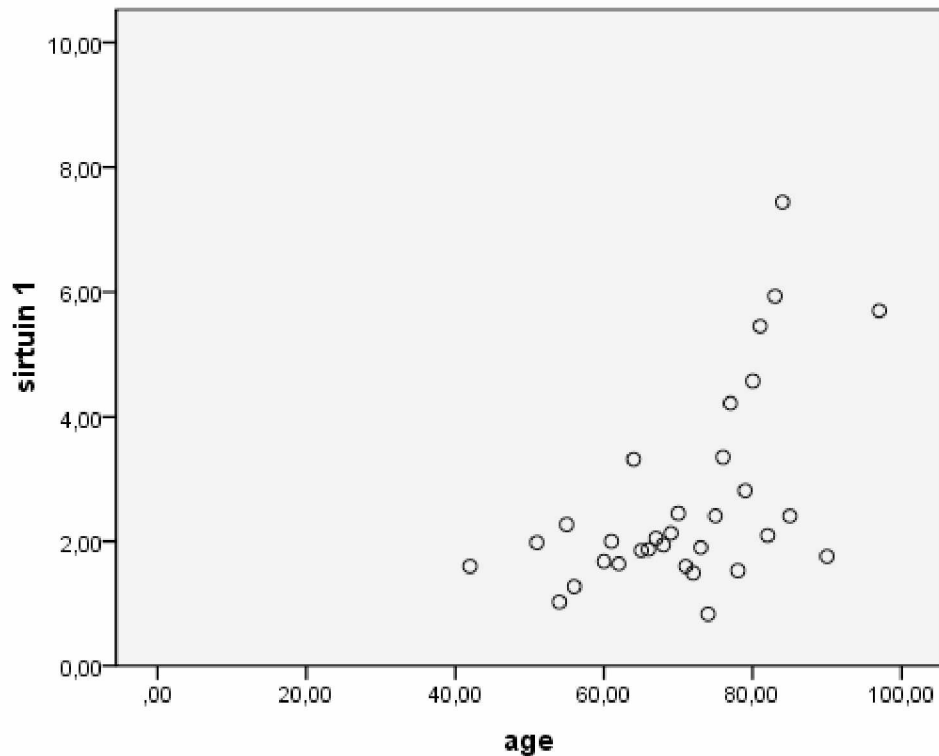
Σιρτουίνη 1



Σχήμα 12: Κατανομή σιρτουίνης 1 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο

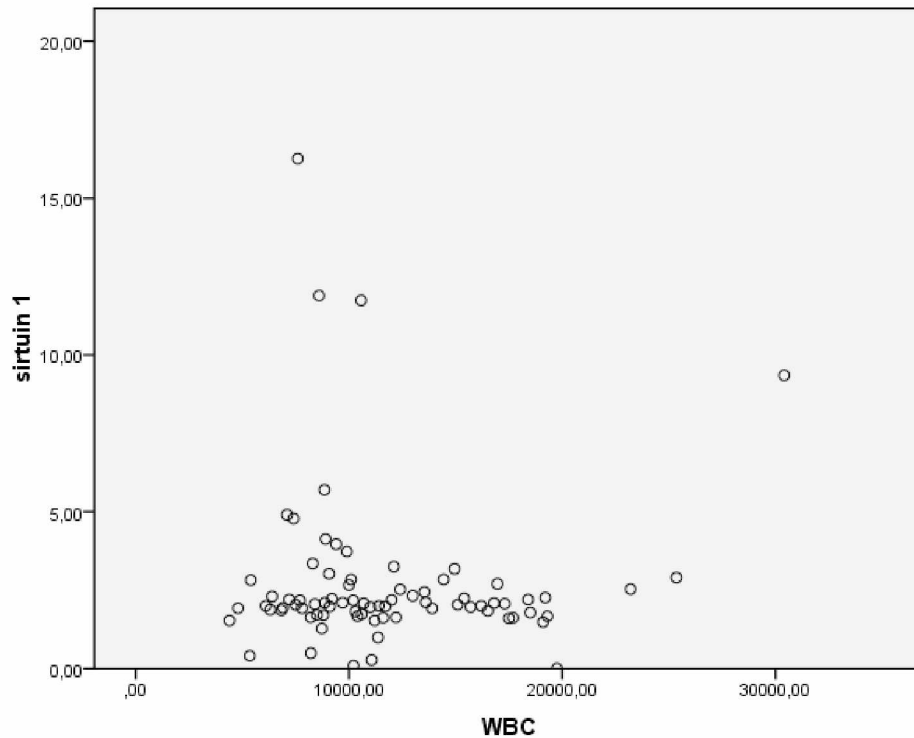
Συγκρίνοντας την κάθε ομάδα ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έναντι της ομάδας των υγιών μαρτύρων ως προς τα επίπεδα της σιρτουίνης 1 παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουίνης 1 έναντι των υγιών μαρτύρων ($2,48 \pm 2,02$ έναντι $1,06 \pm 1,84$ μM , αντίστοιχα, $p=0,009$) και ομοίως οι ασθενείς με βρογχιεκτασίες εμφάνιζαν και αυτοί στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουίνης 1 έναντι των υγιών εθελοντών κατά την εισαγωγή τους ($4,49 \pm 6,30$ έναντι $1,06 \pm 1,84$ μM , αντίστοιχα, $p < 0,01$).

Συγκρίνοντας όμως τους με ασθενείς με ΧΑΠ και τους ασθενείς με βρογχιεκτασίες μεταξύ τους διαπιστώθηκε ότι δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της σιρτουίνης 1 κατά την εισαγωγή τους οι δύο ομάδες ($2,48 \pm 2,02$ έναντι $4,49 \pm 6,30$ μM , αντίστοιχα, $p=0,259$).



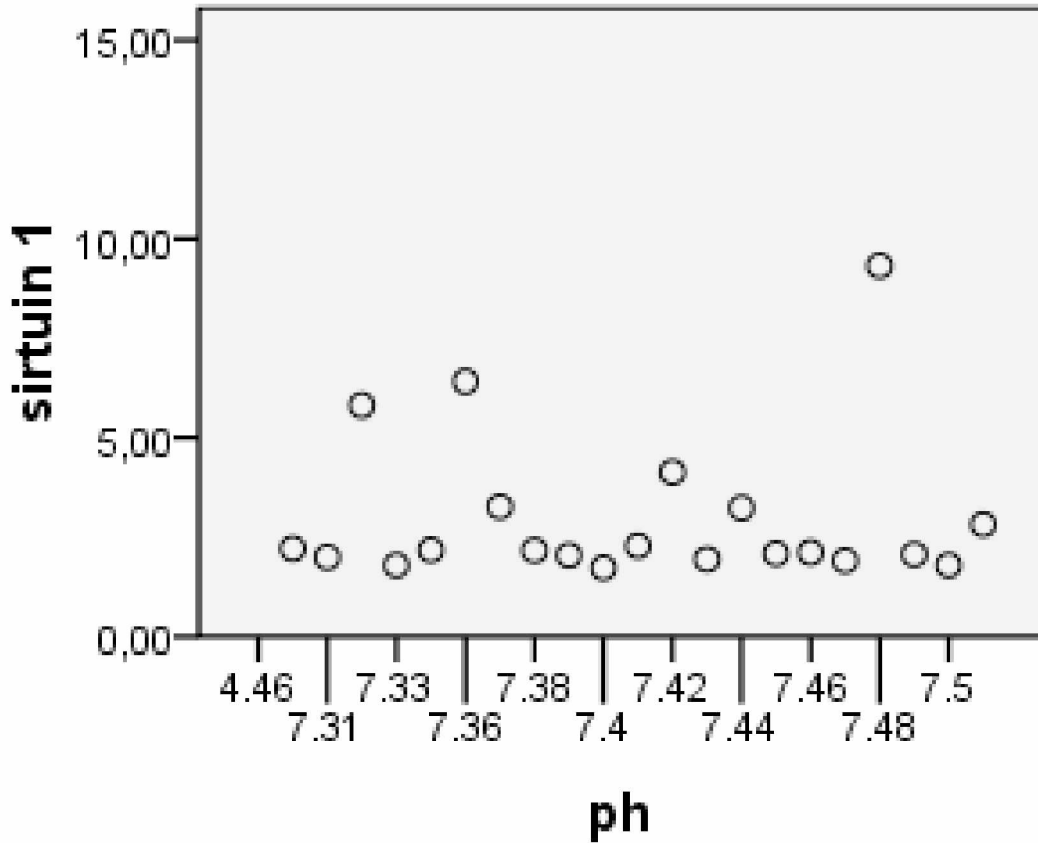
Σχήμα 13: Συσχέτιση σιρτουίνης 1 με την ηλικία των ασθενών

Άλλο ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με τα επίπεδα sirtuin 1 τα οποία μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο στο νοσοκομείο ($p= 0,001$, $r=0,366$). Με άλλα λόγια φαίνεται ότι όσο αυξάνεται η ηλικία των ασθενών τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα σιρτουίνης 1 στο αίμα τους.



Σχήμα 14: Συσχέτιση σιρτουίνης 1 με τα επίπεδα WBC

Κατά τον έλεγχο της συσχέτισης των επιπέδων της σιρτουίνης 1 με τα επίπεδα WBC κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους ($p > 0.05$). Με άλλα λόγια δεν φαίνεται να επηρεάζονται τα επίπεδα σιρτουίνης 1 στο αίμα των ασθενών από την αύξηση των επιπέδων των WBC.



Σχήμα 15: Συσχέτιση σιρτουίνης 1 με το pH των ασθενών

Τέλος, άλλο ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση του pH των ασθενών με τα επίπεδα sirtuin 1 τα οποία μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο ($p < 0.01$, $r = -0.476$). Με άλλα λόγια φαίνεται ότι όσο μειώνεται το pH των ασθενών τόσο αυξάνονται τα επίπεδα σιρτουίνης 1 στο αίμα τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το FeNO και η σιρτουΐνη φαίνεται να έχουν ενεργό δράση αναφορικά με την παθογένεια της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και των βρογχεκτασιών. Σύμφωνα με τα ευρήματα οι ασθενείς με ΧΑΠ και οι ασθενείς με ΧΑΠ / βρογχεκτασίες εμφάνισαν μειωμένο οξυγόνο κατά την εισαγωγή τους σε σχέση με τους ασθενείς με βρογχεκτασίες. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες και οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα FEV1%pred σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν βρογχεκτασίες. Ακόμη, παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα FeNO των ασθενών κατά την εισαγωγή τους καθώς τα επίπεδα καταγράφηκαν υψηλότερα από τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα FeNO ήταν διαφορετικά σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά την εισαγωγή τους έναντι των επιπέδων FeNO κατά την έξοδο τους. Συγχρόνως, τα επίπεδα FeNO μειώθηκαν σημαντικά κατά την έξοδο σε σύγκριση με την εισαγωγή σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες.

Στη σύγκριση που πραγματοποιήθηκε για τα επίπεδα FeNO κατά την είσοδο μεταξύ των ομάδων μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα FeNO έναντι των ασθενών με ΧΑΠ (και των ασθενών με βρογχεκτασίες. Επίσης, τα επίπεδα FeNO κατά την έξοδο ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ / βρογχεκτασίες έναντι ασθενών με ΧΑΠ και ασθενών με βρογχεκτασίες.

Αναφορικά με τη σιρτουΐνη 1 συγκρίνοντας τους ασθενείς με τους υγιείς μάρτυρες διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα διέφεραν στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες κατά την εισαγωγή τους. Ειδικότερα, η μέση τιμή της σιρτουΐνης 1 στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη έναντι αυτής των υγιών μαρτύρων. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αυτά έρχονται τα ευρήματα που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς 30 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο όπου διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα σιρτουΐνης 1 δεν διέφεραν στους δύο πληθυσμούς καθώς δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στις μέσες τιμές.

Συγκρίνοντας την κάθε ομάδα ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έναντι της ομάδας των υγιών μαρτύρων ως προς τα επίπεδα της σιρτουΐνης 1 παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουΐνης 1 έναντι των υγιών μαρτύρων και ομοίως οι ασθενείς με βρογχεκτασίες εμφάνιζαν και αυτοί στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή σιρτουΐνης 1 έναντι των υγιών εθελοντών κατά την εισαγωγή τους.

Συγκρίνοντας όμως τους με ασθενείς με ΧΑΠ και τους ασθενείς με βρογχεκτασίες μεταξύ τους διαπιστώθηκε ότι δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της σιρτουίνης 1 κατά την εισαγωγή τους οι δύο ομάδες.

Από την παρούσα έρευνα διαπιστώνεται ότι το FeNO και η σιρτουίνη 1 διαδραματίζουν έναν κάποιον ρόλο στην παθογένεια της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των Βρογχεκτασιών. Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα FeNO και σιρτουίνης σε ΧΑΠ βρογχεκτασίες είναι αυξημένα κατά την εισαγωγή σε σύγκριση με 15 ημέρες αργότερα. Οι ασθενείς με συνύπαρξη ΧΑΠ/βρογχεκτασιών παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα FeNO σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΑΠ και ασθενείς με βρογχεκτασία και στα δύο χρονικά πλαίσια υποδεικνύοντας διαφορετικό φλεγμονώδη μηχανισμό. Το FeNO αντιπροσωπεύει έναν αξιόπιστο δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών όπως διαπιστώθηκε και σε άλλες έρευνες, και στην παρούσα έρευνα διαφαίνεται και η αντίστοιχη επίδραση της σιρτουίνης 1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ορφανίδου Δ. Πνευμονολογία. Παρισιάνου, Αθήνα, 2003, 233-172.
2. FrankRichling, FACTS: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Medoreditions.
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014)
4. Τζανάκης και συνεργάτες, Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ελλάδα, Περιοδικό CHEST, έκδοση 2004;125(3):892-90
5. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Grit Care Med 1995;152:877-3121
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-- United States, 1971-2000. Respir Care. 2002; 47(10):1184-99.
7. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. An epidemiologic study based on data from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. Dan Med Bull 2000; 47(2):115-131. 131
8. Wright JL, Lawson L., Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. Am Rev Respir Dis 1983; 128:702-7.
9. Brashier, B., Kodgule, R. Risk factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Journal of Association of Physicians of India, 2012; 60: 17-21.
10. Warren, C. The Nature and Causes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Historical Perspective. Canadian Respiratory Journal, 2009; 16: 13-20. 10.1155/2009/540527.
11. Rabe, K. F., Watz, H. Chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet, 2017; 389(10082): 1931–1940. doi:10.1016/s0140-6736(17)31222-9
12. Burkhardt, R., Pankow, W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Deutsches Aerzteblatt Online, 2014; 111(49): 834–846. doi:10.3238/arztebl.2014.0834

13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Gold0.2017 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
14. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28(3):523–32. DOI 10.1183/09031936.06.00124605
15. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavridilidis A, Chloros D, Kottakis I, E. Daskalopoulou E, Konstantinidis T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease of rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005; 72: 270-277.
16. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892-900.
17. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4:435-59.
18. Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1423-28.
19. Saetta M, Di Stefano A, Turato M, et al. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6
20. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85
21. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 1998; 12:380-6.
22. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.
23. KING PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009, 4:411-419
24. Χειλάς Γ. Οξειδωτικό στρες και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. *Info Respiratory Medicine & Internal*, 41-52.

25. Σιαφάκας NM. Παθογένεια της ΧΑΠ – Νεότερα δεδομένα. Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή. <https://slideplayer.gr/slide/13047023/>.
26. Tian P , Wen F. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *J TranslInt Med.* 2015;3(3) :89-92
27. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity . Copenhagen City Heart Study Group. *Am J RespirCrit Care Med.* 1996;153(5):1530-5.
28. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD subjects. *Chest.* 2011; 140(3):626-33.
29. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009; 135(4):975-82.
30. Pelkonen M, Notkola I-L, NissinenA, Tukiainen H, Koskela H. thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality:a follow-up in middle-aged rural men. *Chest.* 2006;130(4):1129-37.
31. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzalu L, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(26):2645-53.
32. O’ Donnell DE, Webb KA, NederJA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice.* 2015 Sep 7;1:4.
33. Talag and Wilcox – Clinical physiology of chronic obstructive pulmonary disease. *BCM J.* 2008; 50:97-102.
34. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev.* 2014; 23(133): 350-355.
35. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease-1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax,* 2002; 57: 736-741.
36. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *EurRespir J* 2009; 33: 1165-1185.
37. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *EurRespir Rev.* 2014;23(133):350-5.

38. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: Findings from the British Women's Heart and Health Study and a metaanalysis. *Thorax* 2005; 60(10): 8518.
39. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV1: New insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7(6): 1056-1061.
40. Nagelmann A, Tonnov A, Laks T, Sepper R, Prikk K. Lung dysfunction of chronic smokers with no signs of COPD. *COPD* 2011 Jun;8(3):189-95. DOI 10.3109/15412555.2011.565090
41. GOLD, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (online), Available at: www.gold.com (Accessed 2/5/15).
42. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve year's spirometric change among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 201-212.
43. Nieowoechner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD, In: Boum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinky JB (eds), *Textbook of pulmonary diseases*. Lippincott-Roven, Philadelphia, 1998, p 823-42.
44. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589), 765-773
45. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease – The national Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(6): 143-158
46. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, Rogers RM, Hayashi S, Hogg JC. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 469- 473.
47. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 991-998.
48. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-1623.

49. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weizz ST. The natural history of forced expiratory volumes – Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *AmRevRespirDis* 1988; 138(4): 837-849.
50. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J RespirCrit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136. 13
51. Χριστοφορίδης Α, Παπαδόπουλος Λ. Διαγνωστική ακτινολογία, τόμος Ι, UniversityStudioPress, Θεσσαλονίκη, 1993
52. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J RespCrit Care* 2000;1615Q1608-1613
53. Mc Crory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD; A symmary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1185-1189
54. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exaxerbatons of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987q106:196-204
55. Monn C., Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM_{2.5}) and coarse particles (PM_{10-2.5}) in outdoor and indoor air. *ToxicolApplPharmacol* 1999; 135 155:245-52
56. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005; 127: 1544-1552.
57. O' Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease -2007 update. *Can Respir J* 2007;14Suppl B:5B-32B.
58. Smith KR. National burden of disease in India from indoor pollution. *ProcNatlAcadSci USA* 2000; 97: 13286-13293.
59. NICE clinical guideline 101: Chronic obstructive pulmonary disease – Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE, June 2010. Available at www.nice.org.uk/guidance/cg101, (Accessed 2/5/15).

60. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Resp J* 2006;15(1):48-57.
61. Welte T. Optimising treatment for COPD--new strategies for combination therapy. *Int J ClinPract* 2009;63(8):1136-49.
62. Cazzola M, Tashkin DP. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *COPD* 2009;6(5):404-15
63. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined longacting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting betaagonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136(4):1029- 38.
64. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169 (3):219-29.
65. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300 (20):2407-16.
66. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *ClinTher* 2008;30 (8):1416-25.
67. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J RespirCrit Care Med* 2008;177 (1):19-26.
68. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J RespirCrit Care Med* 2007;176 (2):162-6.
69. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J RespirCritCareMed* 2009; 180(8): 741-750.

70. Perng DW, Wu CC, Su KC, Lee YC, Perng RP, Tao CW. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology* 2006; 11(5): 598-602.
71. Berry, M. J., N. E. Adair, K. S. Sevensky, A. Quinby, and H. M. Lever. 1996. Inspiratory muscle training and whole-body reconditioning in chronic obstructive pulmonary disease: a controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:1812–1816
72. Strijbos J. H., D. S. Postma, R. van Altena, F. Gimeno, and G. H. Koeter. 1996. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. *Chest* 109:366–372
73. Barnes P, Kleinert S. COPD—a neglected disease. *Lancet* 2004;364: 564–565.
74. Lee T, Bartle B, Weiss K. Spirometry use in clinical practice following diagnosis of COPD. *Chest* 2006; 129: 1509–1515.
75. O Donnell AE, Bronchiectasis *CHEST* 2008 Oct;134(4):815-23. doi: 10.1378/chest.08-077
76. Wilson CB, Jones PW, O’Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *EurRespir J* 1998;12:820–824
77. Wilczynska MM, Condliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: Revisited. *Respir Care* 2013, 58:694–701
78. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002, 346:1383–1393
79. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med* 2012, 6:597–612
80. Griffith DE, Aksamit TR. Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 2012, 33:283–295
81. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012, 33:211–217
82. Ringshausen FC, DE Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: A population-based study of disease burden and trends. *PLoS One* 2013, 8:e71109
83. Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: Not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8:691–702

84. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes DE Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest* 2010, 138:944–949
85. Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 1996, 62:976–978
86. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011, 140:1130–1137
87. O’Brien C, Guest PJ, Hilla SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000, 55:635–642
88. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:400–407
89. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013, 55:27–34
90. Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Lachanis S, Panagou P, Siafakas NM. Exhaled H₂O₂ in steady-state bronchiectasis: Relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest* 2002, 121:81–87
91. Choi AM, Alam J. Heme oxygenase-1: Function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996, 15:9–19
92. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007, 28:289–296
93. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009, 4:411–413.
94. Sherani K, Upadhyay H, Vakil A, Cervellione K, Thurm C. Common variable immunodeficiency and bronchiectasis: An easily missed common association. *Chest* 2014, 145(3):123A
95. Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders 2008; 125:2186.

96. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest* 1998; 113:1329-34.
97. ACCP Pulmonary Board Review Course 2008, Unusual Lung Infection, Bronchiectasies and Cystic Fibrosis, 286-297.
98. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hamalainen N, Welte T, et al. (2013) Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS ONE* 8: e71109
99. Hansell DM. Bronchiectasis. *RadiolClin North Am* 1998; 36:107-28.
100. Desai SR, Wells AU, Cheah FK, Cole PJ, Hansell DM. The reproducibility of bronchial circumference measurements using computed tomography. *Br J Radiol* 1994; 67:257-62.
101. Kang EY, Miller RR, Muller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995; 195:649-54.
102. Lynch DA, Newell J, Hale V, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:53-8.
103. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Muller NL. Bronchiectasis: accuracy of high resolution CT in the differentiation of specific diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:47-52.
104. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188:829-33.
105. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635-42.
106. Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. *Radiology* 1986; 161:665-9.
107. Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, Church SE. Airways obstruction and bronchiectasis: correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography. *ClinRadiol* 1992; 45:256-9.

108. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; 55:198-204.
109. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995; 108:955-61.
110. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39:179-84.
111. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax* 1989; 44:948-51.
112. Bahous J, Cartier A, Pineau L, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *BullEurPhysiopatholRespir* 1984; 20:375-80.
113. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Res Crit Care Med* 2014; 189:576-85.
114. Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. *Ann ThoracSurg* 2001; 72:1 711-5.
115. Carollo, C., Urso, C., Lo Presti, R., Caimi, G. Sirtuins and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Food and Nutrition Sciences*, 9, 2018; 1254-1260. <https://doi.org/10.4236/fns.2018.910089>
116. Chun, P. Role of sirtuins in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Pharmacal Research*, 2014; 38(1): 1–10. doi:10.1007/s12272-014-0494-2
117. Birch, J., Victorelli, S., Rahmatika, D., Anderson, R. K., Jiwa, K., Moisey, E., Passos, J. F. Telomere Dysfunction and Senescence-associated Pathways in Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016; 193(8): 929–932. doi:10.1164/rccm.201510-2035le
118. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1900164. Published 2019 May 18. doi:10.1183/13993003.00164-2019

119. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(1):1-69. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212463
120. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1401-1411. Published 2017 May 11. doi:10.2147/COPD.S132961
121. Bodyplethysmograph, Master-ScreenBody, ViasysHealthcare, Γερμανία) [Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
122. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J RespirCritCareMed*. 2011;184(5):602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST