

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ. Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

Παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε  
ασθενείς με βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΤΑΝΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ**  
**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ, 2011**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος**  
Καθηγητής Πνευμονολογίας

**Δανιήλ Ζωή**  
Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

**Χατζόγλου Χρυσή**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος** Καθηγητής Πνευμονολογίας

**Δανιήλ Ζωή** Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

**Χατζόγλου Χρυσή** Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας

**Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ** Καθηγητής Φυσιολογίας

**Γερμενής Αναστάσιος** Καθηγητής Εγαστηριακής Ανοσολογίας

**Μπιζάκης Ιωάννης** Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

**Σκεντέρης Νικόλαος** Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής

Στους γονείς μου Χαράλαμπο και Αφροδίτη  
με όλη μου την αγάπη και τη βαθειά μου ευγνωμοσύνη για την αμέριστη  
συμπαράσταση, την υπομονή και την πίστη που μου δείχνουν σε κάθε μου  
προσπάθεια.

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί προϊόν συστηματικής εργασίας και ουσιαστικής συνεργασίας με αξιόλογους επιστήμονες και δασκάλους και αυτό είναι ίσως το σημαντικότερο όφελος που αποκόμισα κατά τη διάρκεια των ετών μέχρι την ολοκλήρωσή της.

Κατ' αρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή και δάσκαλό μου κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, για την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε ήδη από τα φοιτητικά μου χρόνια, για την εισαγωγή μου στην ερευνητική διαδικασία και για την ουσιαστική συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας. Αποτέλεσε πάντοτε συμπαραστάτη και αρωγό μου με τις πολύτιμες συμβουλές του και την ουσιαστική καθοδήγησή του.

Ευχαριστώ, επίσης, από καρδιάς τον κ. Κωνσταντίνο Κωστίκα, ο οποίος υπήρξε εμπνευστής και σημαντικός συντελεστής της παρούσας διατριβής, ενώ υπήρξε για εμένα πρότυπο και πολύτιμος συνεργάτης, ταυτόχρονα.

Παράλληλα, ευχαριστώ την επίκουρη καθηγήτρια κ. Ζωή Δανιήλ και την επίκουρη καθηγήτρια κ.Χρυσή Χατζόγλου για την επιστημονική τους συμβολή κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Θοδωρή Κυρόπουλο, τον κ. Σωτήριο Ζαρογιάννη και την κ. Μαρία Μανιάτη για τη σημαντική εργαστηριακή τους συμβολή, χωρίς την οποία δεν θα ήταν εφικτή η διεξαγωγή της παρούσας μελέτης. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω ειλικρινά τη συνάδελφο και φίλη κ. Αγγέλα Κουτσοκέρα για την αμέριστη συμπαράσταση και την αγαστή συνεργασία στην ομαδική μας εργασία όλα αυτά τα χρόνια.

## Τανού Καλλιόπη

Σταθά 15  
38221 Βόλος  
Ελλάδα

Τηλ.: 6974872816

E-mail: [kalliopitanou@yahoo.gr](mailto:kalliopitanou@yahoo.gr)

### Δημογραφικά Στοιχεία

Όνομα: Καλλιόπη Τανού  
Ημερομηνία Γέννησης: 07/01/1980

### Πτυχιακή και μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

**2008-σήμερα:** Ειδικευόμενη Α' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής Αθηνών, Ν. Παίδων 'Η Αγία Σοφία'

**2006-σήμερα:** Υποψήφια Διδάκτωρ, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

*Θέμα Διδακτορικής Διατριβής:* "Η παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα"

**1997-2003:** Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής Λάρισας

**2003:** Πτυχίο Ιατρικής (16/7/2003) (Βαθμός Πτυχίου: 7.62/10, "λίαν καλώς").

### Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος

Νομαρχία Λάρισας, Διεύθυνση Υγιεινής (18/07/2003)

### Προηγούμενες θέσεις

- **9/2005-6/2008:** Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
- **10/5/2004-09/5/2005:** Υπηρεσία Υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Αγιάς, Λάρισα
- **09/02/2004-08/05/2004:** Τρίμηνη εκπαίδευση Υπηρεσίας Υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Μέλος  
Επιστημονικών  
Συλλόγων

Δημοσιεύσεις σε  
διεθνή περιοδικά

- **Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών**
  - **Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής του 7<sup>ου</sup> Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής**
1. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA.  
Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, **Tanou K**, Varlami V, Ziogas D, Liakos P, Gourgoulisanis K, Kaditis AG  
Sleep Breath 2011 (υπό δημοσίευση)
  2. Exhaled NO and exhaled breath condensate pH in the evaluation of asthma control.  
Kostikas K, Papaioannou AI, **Tanou K**, Giouleka P, Koutsokera A, Minas M, Papiris S, Gourgoulisanis KI, Taylor DR, Loukides S  
Respir Med 2011;105(4):526-32
  3. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program.  
Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E., Papaioannou AI., **Tanou K**, Tsaroucha R., Gogou E., Gourgoulisanis KI., Kostikas K.  
Prim Care Respir J. 2010 Dec;19(4):363-70
  4. The acute effect of smoking in healthy and asthmatic smokers.  
Papaioannou AI, Koutsokera A, **Tanou K**, Kiropoulos TS, Tsilioni I, Oikonomidi S, Liadaki K, Pournaras S, Gourgoulisanis KI, Kostikas K  
Eur J Clin Invest. 2010;40(2):103-9
  5. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD  
Papaioannou AI, Mazioti A., Kiropoulos T., Tsilioni I., Koutsokera A., **Tanou K.**, Nikoulis DJ., Georgoulis P., Zakynthinos E., Gourgoulisanis KI., Kostikas K.  
Respir Med. 2010;104(2):275-82
  6. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications.

Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, **Tanou K**,  
Gourgoulianis KI, Kiropoulos TS  
Curr Med Chem. 2009;16(10):1214-28. Review

7. Inflammatory and oxidative stress biomarkers in allergic rhinitis: the effect of smoking.  
**Tanou K**, Koutsokera A, Kiropoulos TS, Maniati M, Papaioannou AI, Georga K, Zarogiannis S, Gourgoulianis KI, Kostikas K  
Clin Exp Allergy. 2009;39(3):345-53
8. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations.  
Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, Daniil ZD, Tsolaki V, **Tanou K**, Papaioannou AI, Germanis A, Gourgoulianis KI, Kostikas K  
Respir Med. 2009;103(6):919-26
9. Exhaled NO may predict loss of asthma control: the effect of concomitant allergic rhinitis.  
Papaioannou AI, Minas M, **Tanou K**, Gourgoulianis KI, Kostikas K  
Eur Resp J. 2009;34(4):1006-7
10. VEGF, TNF-alpha and 8-isoprostane levels in exhaled breath condensate and serum of patients with lung cancer.  
Dalaveris E, Kerenidi T, Katsabeki-Katsafli A, Kiropoulos TS, **Tanou K**, Gourgoulianis KI, Kostikas K  
Lung Cancer. 2009;64(2):219-25
11. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome.  
Konstantinos Christou, Konstantinos Kostikas, Chaido Pastaka, **Kalliopi Tanou**, Irene Antoniadou, Konstantinos I. Gourgoulianis.  
Sleep Med 2009;10(1):87-94
12. Portable exhaled Nitric Oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season.  
Kostikas K, Papaioannou AI, **Tanou K**, Koutsokera A, Papala M, Gourgoulianis KI  
Chest. 2008;133:906-913

Άρθρα under revision

Συγγραφή κεφαλαίων σε βιβλία

Μεταφράσεις βιβλίων

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

**13.** Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. A.Kaditis, J.Finder, E.Alexopoulos, K.Starantzis, **K.Tanou**, S.Gampeta, E.Agorogiannis, S.Christodoulou, A.Pantazidou, K.Gourgoulisanis, P.Molyvdas. *Pediatric Pulmonology* 2004; 37: 499-509.

Nasobiliary drainage ameliorates intrahepatic cholestasis in a child with ABCB11 disease.

Zellos A, Lykopoulou L, Polydorou A, Tanou K, Milan J, Roma E, Knisely A

*Type of manuscript: Case Report*

“Άσκηση Επείγουσας Ιατρικής στην Πνευμονολογία”, Κεφάλαιο “Οξεία Δύσπνοια” σελ.121-141  
Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας, **Κ. Τανού**, Α. Κουτσοκέρα, Α. Παπαϊωάννου  
*Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας*

**1. Oxford Handbook of Respiratory Medicine** Stephen Chapman, Grace Robinson, John Stradling and Sophie West, Oxford University Press (ISBN-10: 0198529775)  
*Ελληνική Έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη* (ISBN: 978- 960-399-675-0)

**2. Merck Manual 18<sup>th</sup> Edition, by Mark H. Beers, Robert S. Porter, Thomas V. Jones**  
*Ελληνική Έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη*

**3. Red Book, 27<sup>th</sup> Edition, American Academy of Pediatrics**  
*Ελληνική Έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη*

**1.** Exhaled NO (FeNO) as a screening tool for asthma in young adults during pollen season  
K. Kostikas, **K. Tanou**, A. Papaioannou, **A. Koutsokera**, M. Papala, K.I. Gourgoulisanis  
**ATS 2007** (A506, Session B96)

**2.** Kaditis, E. Agorogiannis, S. Christodoulou, S. Gampeta, A. Pantazidou, K. Starantzis, **K. Tanou**, M. Alexopoulos, K. Gourgoulisanis, P. Molyvdas  
“Prevalence of and clinical factors associated with sleep



Βραβεύσεις-  
Διακρίσεις

disordered breathing in children and adolescents: a population based survey” **ERS 2001** (P1740 page 256s)

**1. Εκπαιδευτική δραστηριότητα του Medscape (awarded 0.25 AMA PRA Category 1 Credits):** “Portable exhaled Nitric Oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season”  
Kostikas K., Papaioannou A.I., Tanou K., **Koutsokera A.**, Papala M., Gourgoulisanis K.I.  
Chest. 2008;133:906-913

**2. Αναφορά στο Reuters Health**  
**Portable NO analyzer helps screen for asthma**  
2008-04-30 17:15:53-0400 (Reuters Health)

**3. Βραβείο καλύτερης Ανακοίνωσης:** “Αξιολόγηση του εκπνεόμενου NO (FeNO) για τη διάγνωση άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε νέους ενήλικες”  
Α. Παπαϊωάννου, Κ. Κωστίκας, Κ. Τανού, Α. Κουτσοκέρα, Μ. Παπαλά, Χ. Παστάκα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης  
15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

**4. Βραβείο 2<sup>ης</sup> καλύτερης Ανακοίνωσης:** “Προσδιορισμός του VEGF και του 8-ισοπροστανίου στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC) και στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα”  
16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος  
Δαλαβέρης Ε., Κερενίδη Θ., Κατσαμπέκη Α., **Τανού Κ.**, Κυρόπουλος Θ., Γώγου Ε., Γουργουλιάνης Κ.Ι., Κωστίκας Κ.

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος(ΠΑ66)

Ξένες Γλώσσες

**Αγγλικά** Proficiency in English University of Cambridge,  
Proficiency in English University of Michigan.

**Γαλλικά** Sorbonne II, DELF

## Συντομογραφίες

CysLTs	Κυστεϊνυλικά λευκοτριένια
FeNO	Κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου
NO	Μονοξείδιο του Αζώτου
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
IL-5	Ιντερλευκίνη 5
IL-8	Ιντερλευκίνη 8
IL-18	Ιντερλευκίνη 18
EBC	Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα
BAL	Bronchoalveolar Lavage-Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome-Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
PEF	Peak Expiratory Flow-Μέγιστη Εκπνευστική Ροή
ICS	Inhaled Corticosteroids-Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Πρόλογος

#### Γενικό Μέρος

1. Εισαγωγή
2. Αλλεργική Ρινίτιδα
  1. Κλινικά χαρακτηριστικά
  2. Ταξινόμηση
  3. Παθοφυσιολογία
  4. Θεραπεία
3. Αλλεργική Ρινίτιδα και άσθμα
  1. Επιδημιολογική συσχέτιση
  2. Κοινói παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί
  3. Κλινική συσχέτιση
4. Μη επεμβατική αξιολόγηση της φλεγμονής στην αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα
  1. Εισαγωγή (προκλητά πτύελα, εκπνεόμενο NO, συμπύκνωμα εκνεόμενου αέρα)
  2. Δείκτες φλεγμονής στο EBC
  3. Εκπνεόμενο NO
  4. Δείκτες φλεγμονής στο ρινικό έκπλυμα
5. Κάπνισμα και φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού
  1. Επίδραση του καπνίσματος στο άσθμα
  2. Επίδραση του καπνίσματος στην αλλεργική ρινίτιδα
  3. Εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα μέσω του καπνίσματος

#### Ειδικό Μέρος

1. Εισαγωγή
2. Μέθοδος
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση
5. Συμπεράσματα
6. Περίληψη
7. Περίληψη στα Αγγλικά
8. Βιβλιογραφία

## Πρόλογος

Η αλλεργική ρινίτιδα είναι μία νόσος με μεγάλη επίπτωση παγκοσμίως. Είναι γνωστή η συνύπαρξή της με το άσθμα, ενώ διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως προηγείται της εκδήλωσης άσθματος σε πολλούς ασθενείς. Η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα έχει αποδειχθεί πως είναι ένας από τους καθοριστικότερους παράγοντες για την εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα, ωστόσο λίγα είναι γνωστά για την επίδραση του καπνίσματος σε ενήλικες με αλλεργική ρινίτιδα.

Το κάπνισμα είναι μία σύγχρονη παγκόσμια επιδημία που επιβαρύνει σημαντικά την ατομική υγεία των καπνιστών και τα συστήματα υγείας λόγω της νοσηρότητας που προκαλεί. Παρά την πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων γύρω από την επίπτωσή του στις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον καρκίνο και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για το ρόλο του καπνίσματος στις αλλεργικές παθήσεις του αναπνευστικού, με την εξαίρεση του αποδεδειγμένου αυξημένου κινδύνου παιδικού άσθματος σε παιδιά καπνιστριών μητέρων ή σε παιδιά που εκτίθενται παθητικά στον καπνό του τσιγάρου.

Είναι ήδη γνωστό από τη βιβλιογραφία πως οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εκτός από τη φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου παρουσιάζουν και υποκλινική φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως αυτό αναδεικνύεται σε βιοψίες βρόγχων, προκλητά πτύελα, αλλά και δείκτες φλεγμονής που έχουν μετρηθεί σε δείγματα που συλλέγονται με μη επεμβατικό τρόπο, όπως το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η αξιολόγηση της επίδρασης του καπνίσματος στη φλεγμονή τόσο

του ανώτερου, όσο και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, με τη μέτρηση μη επεμβατικών δεικτών φλεγμονής στο ρινικό έκπλυμα, καθώς και εκπνεόμενων δεικτών φλεγμονής.

# Γενικό μέρος

## 1. Εισαγωγή

Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μία συχνή, αν και συχνά υποδιαγινωσκόμενη, φλεγμονώδη νόσο του ρινικού βλεννογόνου, η οποία χαρακτηρίζεται από κνησμό, πταρμό, ρινόρροια και ρινική συμφόρηση. Χαρακτηρίζεται από πρώιμες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ενδοοικιακά ή εξωοικιακά αλλεργιογόνα, παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν στο αλλεργικό άσθμα.

Αν και συνήθως αντιμετωπίζεται αποκλειστικά ως εποχιακή νόσος, η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να προκαλέσει ήπια επιμένουσα φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου, η οποία επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό, οι πάσχοντες από αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν επιπρόσθετη επιδείνωση κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού. Με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα, σε παιδιά με αλλεργική ευαισθητοποίηση, ο συνδυασμός λοίμωξης από ρινοϊό και έκθεσης σε αλλεργιογόνο αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο για παρόξυνση άσθματος[1].

Τα ευρήματα των βασικών επιστημών και επιδημιολογικών μελετών αποκαλύπτουν πως η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μέρος μιας συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας και πως σχετίζεται με άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της παραρρινοκολπίτιδας και της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας[2]. Η αλλεργική ρινίτιδα συχνά προϋπάρχει της εκδήλωσης άσθματος, ενώ αρκετές φορές οι δύο νόσοι συνυπάρχουν στα ίδια άτομα, καθιστώντας αναγκαία την αντιμετώπιση των δύο νοσημάτων ως διαφορετικές εκδηλώσεις του ίδιου κλινικού φάσματος. Πρόκειται για δύο συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις

που πυροδοτούνται από τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις (και αντίστροφα) και εκδηλώνονται σε διαφορετικά σημεία του αναπνευστικού σωλήνα κάθε φορά. Η σύγχρονη θεώρηση συνοψίζεται στη φράση «ένας αεραγωγός, μία νόσος». Οι περισσότεροι ασθενείς με αλλεργικό ή μη αλλεργικό άσθμα πάσχουν και από ρινίτιδα, ενώ η μέτρια ή επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με τον μη ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος[3]. Παράλληλα, στους ασθενείς με επιμένουσα ή σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα καταγράφεται υψηλή επίπτωση άσθματος[4].

Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αλλεργικής ρινίτιδας έχουν ταυτοποιηθεί. Ήδη από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα η ατοπία είχε αποδοθεί στην έκθεση σε εποχιακά αλλεργιογόνα. Τα ενδοοικιακά και εξωοικιακά αλλεργιογόνα καθώς και τα αλλεργιογόνα των επαγγελματικών χώρων προκαλούν αλλεργική ρινίτιδα και άλλες αλλεργικές παθήσεις. Οι ενδοοικιακοί και εξωοικιακοί ρύποι πιθανότατα κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση αλλεργικής ρινίτιδας, αλλά ο ρόλος τους μένει να διευκρινιστεί.

Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με συμπτώματα χρόνιας ρινίτιδας, ενώ είναι σαφές πως επιδεινώνει τα συμπτώματα άσθματος[5-6]. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όμως που επιβεβαιώνουν την επίδραση του καπνίσματος στην εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα είναι λίγα και αφορούν αναδρομικά επιδημιολογικά στοιχεία, χωρίς να υπάρχουν εργαστηριακά δεδομένα που να συνηγορούν σ' αυτήν την υπόθεση[7]. Το κάπνισμα φαίνεται να αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου που επηρεάζει τη φυσική ιστορία της αλλεργικής ρινίτιδας και την εκδήλωση άσθματος στους ίδιους ασθενείς. Η επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης είναι σημαντική καθώς το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ο οποίος μπορεί να αποφευχθεί.



Επιπλέον, οι καπνιστές ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα πρέπει να ενημερώνονται από τον κλινικό ιατρό για τον επιπρόσθετο ενδεχόμενο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος λόγω του καπνίσματος. Καθώς το κάπνισμα αποτελεί σύγχρονη επιδημία που προσβάλλει ποικιλοτρόπως τον ανθρώπινο οργανισμό, προκαλεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον η επίδρασή του σε ασθενείς με νοσήματα τόσο συχνά και με κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα, αυξάνοντας τη νοσηρότητα και την επίπτωση αυτών των νοσημάτων.

## 2. Αλλεργική ρινίτιδα

### 2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Ως αλλεργική ρινίτιδα ορίζεται κλινικά η συμπτωματική διαταραχή της μύτης που προκαλείται μετά από την έκθεση σε ένα αλλεργιογόνο, μέσω IgE μεσολαβούμενης φλεγμονής. Στα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας συμπεριλαμβάνονται η ρινόρροια, η ρινική συμφόρηση, ο ρινικός κνησμός, ο πταρμός και κάποιες φορές η μειωμένη όσφρηση (υποσμία), τα οποία είναι αναστρέψιμα αυτόματα ή μετά από θεραπεία. Κατά την έκθεση σε αλλεργιογόνο τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας εκδηλώνονται εντός λεπτών και διαρκούν 1 ή 2 ώρες πριν τη βελτίωση. Στα όψιμα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται η ρινική συμφόρηση, η υποσμία, η οπισθορρινική έκκριση και η ρινική υπεραντιδραστικότητα. Η αλλεργική επιπεφυκίτιδα χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό των οφθαλμών, υπεραιμία, δακρύρροια και περιστασιακά περικογχικό οίδημα. Οι εκδηλώσεις αυτές χαρακτηρίζουν περίπου το 50-70% των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα[8]. Η συνύπαρξη αλλεργικής επιπεφυκίτιδας είναι το σύμπτωμα που διαφοροποιεί καλύτερα την αλλεργική ρινίτιδα από άλλες μορφές ρινίτιδας. Η εκδήλωση αλλεργικής επιπεφυκίτιδας προκαλείται είτε από άμεση έκθεση σε αλλεργιογόνο είτε μέσω ενεργοποίησης του ρινοοφθαλμικού αντανακλαστικού[9].

Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα σε εποχιακά αλλεργιογόνα μπορεί να έχουν και συμπτώματα αλλεργίας στη στοματική κοιλότητα, συμπεριλαμβανομένης της στοματικής και φαρυγγικής υπερευαισθησίας (κνησμός, ερύθημα και αγγειοοίδημα) μετά από στοματική επαφή με διάφορα φρέσκα φρούτα και λαχανικά.

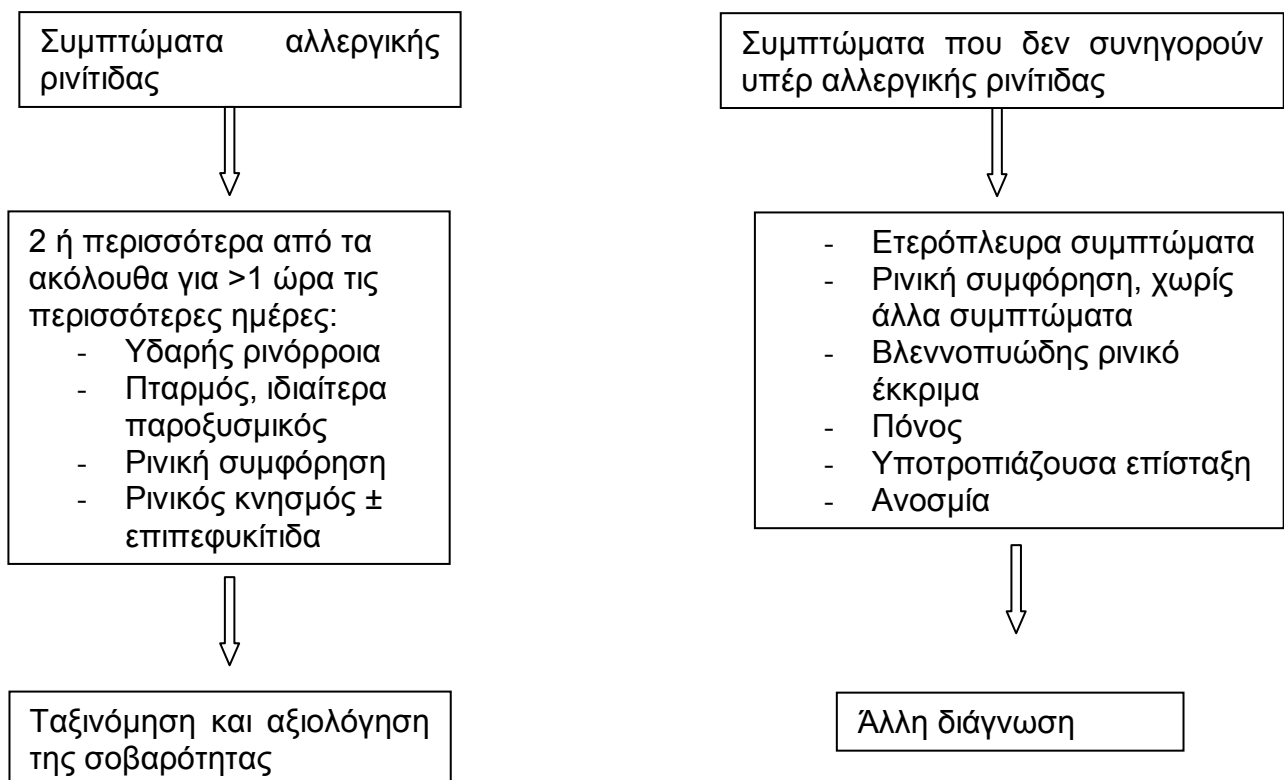
Τα παραπάνω συμπτώματα εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια δύο ή περισσότερων συνεχόμενων ημερών και για περισσότερη από μία ώρα τις περισσότερες ημέρες. Κάποιες από τις μη αλλεργικές καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν ρινίτιδα είναι οι λοιμώξεις, οι ορμονικές διαταραχές, φυσικοί παράγοντες, ανατομικές ανωμαλίες και η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων. Η διαφορική διάγνωση της ρινίτιδας αναφέρεται στον Πίνακα 1[10]. Η ρινίτιδα μπορεί να διαχωριστεί σε αλλεργική, μη αλλεργική και επαγγελματική και ως εκ τούτου έχει πολλές υποκείμενες αιτίες. Περίπου τα δύο τρίτα των παιδιών και ένα τρίτο των ενηλίκων με ρινίτιδα έχουν αλλεργικού τύπου ρινίτιδα[11]. Αν και ο ορισμός της ρινίτιδας χρησιμοποιείται για παθήσεις της ρινικής κοιλότητας, εξαιτίας της ανατομικής της σχέσης με τους παραρρινίους κόλπους, το ρινοφάρυγγα, το μέσο αυτί και τους κατώτερους αεραγωγούς στη φλεγμονώδη διαδικασία μπορεί να εμπλακούν όλοι οι αεραγωγοί. Γι' αυτό το λόγο, σπάνια η ρινίτιδα εμφανίζεται ως νόσος ενός οργάνου.

Είναι πλέον σαφές πως το κλινικό φάσμα των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας δεν περιορίζεται στα κλασικά συμπτώματα που προαναφέρθηκαν, αλλά περιλαμβάνει και την επίδραση στην καθημερινότητα των ασθενών. Η επίδραση στην ποιότητα ζωής διαπιστώνεται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Τα παιδιά μπορεί να έχουν δυσκολίες στο σχολείο εξαιτίας της παρακώλυσης της μάθησης λόγω αποσπασμένης προσοχής, κόπωσης, κακής ποιότητας ύπνου και ευερεθιστότητας. Τα παιδιά στις ΗΠΑ χάνουν περίπου 2 εκατομμύρια σχολικές ημέρες το χρόνο εξαιτίας της αλλεργικής ρινίτιδας. Μπορεί επίσης να μην έχουν τη δυνατότητα να συμμετέχουν σε κοινωνικές ή οικογενειακές συγκεντρώσεις, με αποτέλεσμα το θυμό, τη θλίψη, την εξάντληση και την απόσυρση[12]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι σχολικές

επιδόσεις των παιδιών 15 με 16 ετών επιδεινώνονται από την αλλεργική ρινίτιδα, ιδιαίτερα αν βρίσκονται σε αγωγή με αντισταμινικά που προκαλούν καταστολή[13]. Μελετητές με τη χρήση ερωτηματολογίου για τον ύπνο, την εργασία, τις σχολικές επιδόσεις, τη λειτουργία της οικογένειας και τις κοινωνικές δραστηριότητες, διαπίστωσαν πως η μη εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα έχει το ίδιο σοβαρή επίδραση στην ποιότητα ζωής με το άσθμα[14]. Οι ασθενείς πάσχουν από διαταραχές του ύπνου και συναισθηματικές διαταραχές, καθώς και από προβλήματα στις δραστηριότητές τους και στην κοινωνική τους ζωή[15].

Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας βασίζεται στο αναλυτικό ιστορικό αλλεργικών συμπτωμάτων σε συνδυασμό με τις θετικές διαγνωστικές εξετάσεις. Το ιστορικό του ασθενούς παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα πιθανά αλλεργιογόνα, μπορεί να αποκαλύψει τη συνύπαρξη και άλλων αλλεργικών παθήσεων ή θετικού οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας. Η λήψη προσεκτικού ιστορικού είναι σημαντική τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στο σχήμα 1 περιγράφεται διαγραμματικά η διαγνωστική προσέγγιση με βάση τα συμπτώματα. Τα δερματικά τεστ άμεσης υπερευαισθησίας χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διάγνωση μιας IgE μεσολαβούμενης αλλεργικής αντίδρασης και αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο στον τομέα της αλλεργιολογίας[16]. Η μέτρηση της ολικής IgE έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία στην αλλεργική ρινίτιδα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέσο προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωσή της[15]. Αντίθετα, η μέτρηση των ειδικών IgE για διάφορα αλλεργιογόνα είναι χρήσιμη και έχει την ίδια διαγνωστική αξία με τις δερματικές δοκιμασίες[17]. Οι ρινικές και οφθαλμικές δοκιμασίες πρόκλησης χρησιμοποιούνται κυρίως σε

ερευνητικό επίπεδο και λιγότερο στην κλινική πράξη, ωστόσο, είναι χρήσιμες στη διάγνωση της επαγγελματικής ρινίτιδας.



Σχήμα 1. Συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας[15, 18]

---

## Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ρινίτιδας [10]

### Λοιμώδης

Ιογενής  
Βακτηριακή  
Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες

### Αλλεργική

Διαλείπουσα  
Επιμένουσα

### Επαγγελματική

Διαλείπουσα  
Επιμένουσα

### Φαρμακευτική

Ασπιρίνη  
Άλλα φάρμακα

### Ορμονική

Άλλης αιτιολογίας  
Ερεθιστικοί παράγοντες  
Τροφικοί παράγοντες  
Ψυχολογικοί παράγοντες  
Ατροφική

### Ιδιοπαθής

---

## 2.2 Ταξινόμηση

Παλαιότερα, η αλλεργική ρινίτιδα ταξινομούνταν με βάση το χρόνο έκθεσης σε αλλεργιογόνα σε εποχιακή, χρόνια και επαγγελματική[15]. Η χρόνια αλλεργική ρινίτιδα προκαλείται κυρίως από οικιακά αλλεργιογόνα, όπως η σκόνη, οι μύκητες και τα έντομα. Η εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα προκαλείται από μία πλειάδα αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος, όπως η γύρη και οι μύκητες. Ωστόσο, αυτή η ταξινόμηση δεν υπήρξε ικανοποιητική, καθώς: (1) κάποια εποχιακά αλλεργιογόνα μπορεί να υπάρχουν όλες τις εποχές του χρόνου σε ορισμένες περιοχές του πλανήτη[19], (2) τα συμπτώματα της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας σε κάποιους ασθενείς μπορεί να μην υπάρχουν καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου[20], (3) η πλειοψηφία των ασθενών είναι ευαισθητοποιημένη σε διάφορα αλλεργιογόνα, εκδηλώνοντας χρόνια ρινίτιδα με εποχιακές εξάρσεις[21], (4) οι κλιματικές αλλαγές έχουν τροποποιήσει το χρόνο και τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας, (5) οι αλλεργικοί ασθενείς ταξιδεύουν κι έτσι μπορεί να εκτεθούν σε αλλεργιογόνα σε διαφορετικές εποχές του χρόνου, (6) κάποιοι ασθενείς με εποχιακή ρινίτιδα μπορεί να είναι ευαισθητοποιημένοι και στη μούχλα[22], (7) κάποιοι ασθενείς αλλεργικοί σε ένα μόνο εποχιακό αλλεργιογόνο μπορεί να εκδηλώνουν συμπτώματα όλο το χρόνο[23] και (8) ερεθιστικοί παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντικοί ρύποι, μπορεί να επιδεινώνουν τα συμπτώματα συμπτωματικών ασθενών ή να προκαλούν συμπτώματα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου[24]. Για όλους τους παραπάνω λόγους η αλλεργική ρινίτιδα πλέον ταξινομείται σε διαλείπουσα και επιμένουσα. Η διαλείπουσα εκδηλώνεται για λιγότερες ή ίσες με 4 ημέρες την εβδομάδα ή λιγότερες ή ίσες με 4 εβδομάδες, ενώ η επιμένουσα εκδηλώνεται για περισσότερες από 4

ημέρες την εβδομάδα ή περισσότερες από 4 εβδομάδες. Ωστόσο, φαίνεται πως οι ασθενείς με επιμένουσα ρινίτιδα εκδηλώνουν συμπτώματα σχεδόν καθημερινά[10].

Με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της και την επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής, το σχολείο και την εργασία η αλλεργική ρινίτιδα ταξινομείται σε ήπια και μέτρια/σοβαρή. Ως ήπια χαρακτηρίζεται η αλλεργική ρινίτιδα όταν ο ασθενής έχει φυσιολογικό ύπνο, σχολικές και εργασιακές επιδόσεις, όταν δε διαταράσσονται οι καθημερινές του δραστηριότητες, η άθληση και η ψυχαγωγία, και όταν παρά την ύπαρξή τους, τα συμπτώματα δεν είναι ενοχλητικά. Αντίθετα, ως μέτρια/σοβαρή χαρακτηρίζεται η αλλεργική ρινίτιδα όταν ο ασθενής αναφέρει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: διαταραχές του ύπνου, των σχολικών και εργασιακών επιδόσεων, των καθημερινών δραστηριοτήτων και της άθλησης λόγω ενοχλητικών συμπτωμάτων. Λόγω της υποκειμενικότητας των συμπτωμάτων (η αξιολόγησή τους εξαρτάται από την αντίληψη του κάθε ασθενή) είναι δύσκολη η ποσοτικοποίηση τους και ως εκ τούτου η αντικειμενική αξιολόγηση της σοβαρότητας της αλλεργικής ρινίτιδας. Στο πλαίσιο αυτής της προσπάθειας ποσοτικοποίησης των συμπτωμάτων και αξιολόγησης της σοβαρότητας, έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη ερωτηματολόγια, κλίμακες οπτικής αξιολόγησης[25], η μέτρηση του βαθμού ρινικής απόφραξης με ρινομετρία, ρινομανομετρία και μέτρηση της εισπνευστικής ροής και η εκτίμηση της αίσθησης της οσμής[26]. Σε ερευνητικό επίπεδο έχει χρησιμοποιηθεί ο προσδιορισμός της ρινικής φλεγμονής μέσω της μέτρησης του εκπνεόμενου NO, των κυττάρων και των μεσολαβητών της φλεγμονής στο ρινικό έκπλυμα, οι βιοψίες ρινικού βλεννογόνου, καθώς και οι δοκιμασίες πρόκλησης με



μεταχολίνη, αλλεργιογόνα, ψυχρό αέρα, υπέρτονο χλωριούχο νάτριο και καπσαϊκίνη[27-29].

Η σοβαρότητα είναι ανεξάρτητη της διάρκειας, για το λόγο αυτό, επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα δε σημαίνει υποχρεωτικά και σοβαρή ρινίτιδα, ενώ η διαλείπουσα ρινίτιδα, δεν είναι συνώνυμη με την ήπια ρινίτιδα. Επίσης, η σοβαρότητα είναι ανεξάρτητη της θεραπείας. Όπως και στο άσθμα, ο βαθμός ελέγχου είναι ανεξάρτητος της φαρμακευτικής αγωγής και πιθανώς μελλοντικά, όταν θα υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα, να ταξινομείται και η αλλεργική ρινίτιδα με βάση τον έλεγχο και όχι τη σοβαρότητα.

### 2.3 Παθοφυσιολογία

Η αλλεργική ρινίτιδα θεωρείται πως προκαλείται από μία IgE μεσολαβούμενη αντίδραση που συνδυάζεται με μία φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου ποικίλης έντασης. Κύτταρα, μεσολαβητές, κυτταροκίνες, χημειοκίνες, νευροπεπτίδια, καθώς και προσκολλητικά κύτταρα και μόρια συμμετέχουν σε ένα πολύπλοκο δίκτυο που προκαλεί ειδικά συμπτώματα και μη ειδική ρινική υπεραντιδραστικότητα. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών παρέχει ένα πλαίσιο για αιτιολογική και όχι συμπτωματική θεραπεία της νόσου[10].

Η αλλεργία γενικά προκαλείται από την υπερπαραγωγή της ανοσοσφαιρίνης IgE ως απάντηση στην έκθεση σε οικιακά ή μη οικιακά αντιγόνα, σε τροφικά αλλεργιογόνα ή άλλα. Η IgE αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των συνολικών ανοσοσφαιρινών του οργανισμού, ωστόσο, η δράση της ενισχύεται από τη δράση των ειδικών υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας με τους οποίους συνδέεται. Η παραγωγή της IgE προκύπτει από σύνθετες

αλληλεπιδράσεις μεταξύ Β-κυττάρων, Τ-κυττάρων, μαστοκυττάρων και βασεοφίλων με τη μεσολάβηση της IL-4, -13, -18, καθώς και μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης των κυττάρων μέσω των προσκολλητικών μορίων επιφανείας[30]. Η ειδική IgE που παράγεται ως απάντηση στην έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος προσκολλάται στον υποδοχέα FcεRI στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και βασεοφίλων. Η συγκέντρωση μαστοκυττάρων στο βλεννογόνο των αεραγωγών αποτελεί σημαντικό γεγονός στην παθοφυσιολογία του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας, καθώς τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα συγκεντρώνονται στο ρινικό βλεννογόνο καθώς και στο βρογχικό βλεννογόνο. Η συσσώρευση των μορίων με τα οποία προσκολλάται η IgE οδηγεί στην παραγωγή μεσολαβητών όπως η ισταμίνη, τα λευκοτριένια και άλλων που προκαλούν την αλλεργική αντίδραση. Η άμεση αντίδραση εξαρτάται από το όργανο στόχο. Η καθυστερημένη αντίδραση και οι φλεγμονώδεις μεταβολές προκαλούνται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Τ-κυττάρων, των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων[31-32].

Ωστόσο, υπάρχουν και αντιδράσεις μη μεσολαβούμενες από την IgE, οι οποίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αλλεργικής ρινίτιδας. Τα αλλεργιογόνα μπορούν χάρη στην πρωτεολυτική τους ικανότητα να ενεργοποιούν άμεσα τα επιθηλιακά κύτταρα και να προκαλούν μία Th2 απάντηση με την απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών[33].

Τα μαστοκύτταρα κατέχουν σημαντικό ρόλο τόσο στις άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όσο και στη συνεχιζόμενη φλεγμονή[34]. Τα ηωσινόφιλα παράγονται από πρόδρομα κύτταρα στο ρινικό βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας[35]. Τέλος, στο φλεγμονώδες δίδρωμα της

μύτης των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα ανευρίσκονται T-κύτταρα, ινοβλάστες και μακροφάγα. Η κυτταρική απάντηση συμπεριλαμβάνει τη χημειοταξία, την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση διαφόρων κυτταρικών τύπων, καθώς και την παράταση της επιβίωσής τους, την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα ενεργοποιημένα κύτταρα, τη ρύθμιση της τοπικής και συστηματικής παραγωγής IgE και την επικοινωνία με το μυελό των οστών και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι κύριοι μεσολαβητές που εκλύονται στο ρινικό βλεννογόνο στην περίοδο της ανθοφορίας είναι τα Cys-LTs, η ισταμίνη και η ECP, ενώ και νευρογενείς μεσολαβητές λαμβάνουν μέρος στην αντίδραση της αλλεργικής ρινίτιδας[36-37].

Τέλος, τόσο στην αλλεργική όσο και στη μη αλλεργικής αιτιολογίας ρινίτιδα παρατηρείται μη ειδική ρινική υπεραντιδραστικότητα ως απάντηση στην επίδραση φυσιολογικών ερεθισμάτων, όπως το κρύο, η ζέστη, η ισταμίνη, το απιονισμένο νερό, οι έντονες οσμές και η κατανάλωση ζεστών ροφημάτων.

## 2.4 Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας συμπεριλαμβάνει την εκπαίδευση του ασθενούς, την αποφυγή αλλεργιογόνων και ρύπων (π.χ. καπνός τσιγάρου), τη φαρμακευτική θεραπεία και την ειδική ανοσοθεραπεία.

### *Φαρμακευτική θεραπεία*

Η υποθεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας είναι συχνή, αν και υπάρχουν διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή της[38]. Στην Ευρώπη η υποθεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας δεν οφείλεται μόνο στην υποδιάγνωση, αλλά και στην προκατάληψη των ασθενών έναντι κάποιων αντιαλλεργικών

φαρμάκων. Η αντιμετώπιση με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες παρέχει καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων και βελτιωμένη ποιότητα ζωής απ' ό,τι η μη στοχευμένη θεραπεία. Παρακάτω παρατίθενται οι διαθέσιμες θεραπείες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας. Οι δύο πιο αποτελεσματικές θεραπείες είναι τα ενδορρινικά κορτικοστεροειδή και η ανοσοθεραπεία.

H<sub>1</sub> αντισταμινικά από του στόματος: Αναστέλλουν τη δράση της ισταμίνης στο επίπεδο του υποδοχέα H<sub>1</sub>[39]. Κάποια από αυτά έχουν και άλλες αντιαλλεργικές δράσεις. Υπάρχουν αντισταμινικά 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς[40]. Τα 2<sup>ης</sup> γενιάς προκαλούν πολύ μικρότερη υπνηλία. Τα από του στόματος αντισταμινικά βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με τη δράση τους κατά των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την ισταμίνη, όπως η ρινόρροια, ο πταρμός, ο ρινικός κνησμός και τα συμπτώματα από τους οφθαλμούς. Είναι, ωστόσο, λιγότερο αποτελεσματικά στη ρινική συμφόρηση. Η μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος αντισταμινικά έχει αποδειχθεί ασφαλής. Κάποια μεταβολίζονται στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 αλληλεπιδρώντας με άλλα φάρμακα, ενώ υπήρξε ανησυχία σχετικά με την αρρυθμιογόνο δράση της τερφεναδίνης, της αστεμιζόλης και των υψηλών δόσεων διφαινυδραμίνης. Τα αντισταμινικά από του στόματος έχουν εγκριθεί και για τα παιδιά[41]. Σ' αυτή την κατηγορία ανήκουν η σετιριζίνη, η δεσλοραταδίνη, η εμπαστίνη, η φεξοφαιναδίνη, η εμεδαστίνη, η λεβοσετιριζίνη, η λοραταδίνη, η μιζολαστίνη, η ρουπαταδίνη.

Τοπικά αντισταμινικά: Τα αντισταμινικά μπορούν να χορηγηθούν ενδορρινικά και τοπικά στους οφθαλμούς. Γενικά είναι καλά ανεκτά και μειώνουν τα

συμπτώματα ρινικής συμφόρησης, πταρμού και κνησμού. Παρουσιάζουν ωστόσο μικρότερη αποτελεσματικότητα από τα τοπικά κορτικοστεροειδή[42-43].

Ενδορρινικά κορτικοστεροειδή: Τα κορτικοστεροειδή είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση της αλλεργικής και μη αλλεργικής ρινίτιδας. Η λογική της χρήσης ενδορρινικών κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας είναι πως μπορούν να επιτευχθούν υψηλές συγκεντρώσεις στις θέσεις των υποδοχέων του βλεννογόνου, με μικρό κίνδυνο συστηματικών αντιδράσεων. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, η αποτελεσματικότητά τους επιτυγχάνεται 7 με 8 ώρες μετά τη χορήγηση, αλλά η μέγιστη δράση τους μπορεί να χρειαστεί ακόμη και 2 εβδομάδες. Αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας. Για τη ρινική συμφόρηση ή τα συχνά συμπτώματα, ένα ενδορρινικό κορτικοστεροειδές είναι η καλύτερη θεραπεία πρώτης εκλογής.

Τα ενδορρινικά κορτικοστεροειδή είναι καλώς ανεκτά και οι ανεπιθύμητες δράσεις είναι ασυνήθεις, ελάχιστες και δεν είναι πολύ περισσότερες από το εικονικό φάρμακο (placebo). Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν πως η μακροχρόνια χρήση ενδορρινικών κορτικοστεροειδών δεν προκαλεί τις ανεπιθύμητες δράσεις της μακροχρόνιας χρήσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών. Στα παιδιά που βρίσκονται σε συστηματική θεραπεία με χορήγηση μπεκλομεθαζόνης δύο φορές την ημέρα για ένα έτος, ο ρυθμός αύξησής τους είναι ελάχιστα μειωμένος[44]. Ωστόσο, δεν βρέθηκε μειωμένος σε μελέτες παρακολούθησης για ένα χρόνο παιδιών που αντιμετωπίστηκαν με προπιονική φλουτικαζόνη ή μομεταζόνη[45-46]. Στους ηλικιωμένους, η

χορήγηση ενδορρινικών κορτικοστεροειδών δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων[47].

Αποσυμφορητικά: Η αποσυμφορητική δράση του συνδυασμού ενός H<sub>1</sub>-αντιισταμινικού με ψευδοεφεδρίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η ψευδοεφεδρίνη, ωστόσο, έχει απαγορευτεί στους αθλητές, περιορίζοντας έτσι τη συνταγογράφηση του φαρμάκου.

Αντιλευκοτριένια: Αρκετές μελέτες έχουν μελετήσει τη μοντελουκάστη (montelukast) σε σχέση με το placebo στην αλλεργική ρινίτιδα, ενώ σε κάποιες μελέτες έχει μελετηθεί η δράση του συνδυασμού montelukast-loratadine σε σχέση με placebo[48-50]. Το montelukast ήταν σταθερά πιο αποτελεσματικό από το placebo τόσο για τα ρινικά όσο και για τα οφθαλμικά συμπτώματα και δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στο montelukast και τη λοραταδίνη ακόμη και για τη ρινική συμφόρηση[51]. Επιπλέον, ο συνδυασμός montelukast-loratadine δεν παρείχε κανένα επιπρόσθετο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με το κάθε φάρμακο χωριστά. Το montelukast βελτίωσε όλα τα ρινικά συμπτώματα της ρινίτιδας, τα οφθαλμικά συμπτώματα, την ποιότητα ζωής και ήταν καλά ανεκτό. Ο συνδυασμός montelukast και cetirizine όταν ξεκίνησε 6 εβδομάδες πριν την περίοδο ανθοφορίας αποδείχθηκε αποτελεσματικός στην πρόληψη των συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας και μείωσε της αλλεργική αντίδραση στο ρινικό βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της φυσικής έκθεσης σε αλλεργιογόνα[52].

Οι ανταγωνιστές λευκοτριενίων είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας από τα ενδορρινικά κορτικοστεροειδή, αλλά παρουσιάζουν την ίδια αποτελεσματικότητα με τα H<sub>1</sub>-αντιισταμινικά[53].

Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IgE: Το ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-IgE (Omalizumab) δημιουργεί συμπλέγματα με την ελεύθερη IgE, αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή της με τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα. Το Omalizumab μείωσε τα επίπεδα ελεύθερης IgE στον ορό και βελτίωσε τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα[54]. Αποδείχθηκε πως μειώνει όλα τα συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής ασθενών ευαίσθητοποιημένων σε οικιακά αλλεργιογόνα ή αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος[55]. Επιπλέον, η θεραπεία αποδείχθηκε ασφαλής και καλώς ανεκτή[56]. Σε ασθενείς με άσθμα και ρινίτιδα η θεραπεία με Omalizumab αποδείχθηκε πως βελτιώνει τόσο τα συμπτώματα από τους βρόγχους, όσο και από τη μύτη. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητάς του με την αποτελεσματικότητα των αντιισταμινικών και των ενδορρινικών κορτικοστεροειδών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά.

Ειδική ανοσοθεραπεία: Σε αντίθεση με τη φαρμακοθεραπεία η οποία καταστέλλει τα συμπτώματα, η ανοσοθεραπεία στοχεύει στο ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να αποτελέσει οριστική θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας. Η ειδική ανοσοθεραπεία είναι η πρακτική της χορήγησης σταδιακά αυξανόμενης δόσης αλλεργιογόνου σε ένα αλλεργικό άτομο, ώστε να μειωθεί η αντίδραση κατά τη φυσική έκθεση στο αλλεργιογόνο. Παραδοσιακά, το

αλλεργιογόνο χορηγούνται υποδόρια, όμως πλέον υπάρχουν και άλλες διαθέσιμες οδοί χορήγησης. Η ειδική ανοσοθεραπεία απαιτεί επιβεβαιωμένη αλλεργική αντίδραση μεσολαβούμενη από την IgE. Χρησιμοποιείται σε άτομα με σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς με τη φαρμακευτική θεραπεία ή έχουν παρενέργειες από τα φάρμακα με συνέπεια τον περιορισμό των θεραπευτικών επιλογών. Η υποδόρια ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική σε παιδιά και ενήλικες με εποχιακή αλλεργία[57], αλλά η χρήση της περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, αν και συμβαίνουν σε ποσοστό λιγότερο από 0-1%. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε υποδόρια ανοσοθεραπεία υπό την επίβλεψη ιατρού σε κάθε χορήγηση για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά τη χορήγηση. Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία συστήνεται για τη θεραπεία ενηλίκων με εποχιακή αλλεργία[58] και είναι, όπως και η υποδόρια, αποτελεσματική τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Φαίνεται να είναι πιο ασφαλής από την υποδόρια γιατί οι παρενέργειες συνήθως περιορίζονται στους ανώτερους αεραγωγούς και το γαστρεντερικό σωλήνα. Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφυλακτικές αντιδράσεις, αλλά όχι θάνατος[59]. Επιπλέον, με τη χορήγηση ανοσοθεραπείας υπογλωσσίως παρατηρούνται τοπικές αντιδράσεις στη στοματική κοιλότητα που δεν παρατηρούνται στην υποδόρια χορήγηση. Ένας άλλος τρόπος χορήγησης λιγότερο χρησιμοποιούμενος είναι η ενδορρινική ανοσοθεραπεία. Η ειδική ανοσοθεραπεία μπορεί να μεταβάλει τη φυσική πορεία των αλλεργικών παθήσεων, ενώ φαίνεται να είναι αποτελεσματική για πολλά χρόνια μετά τη διακοπή της. Η ανοσοθεραπεία γενικά φαίνεται να



προλαμβάνει την ευαισθητοποίηση σε νέα αλλεργιογόνα, ενώ η χορήγησή της σε άτομα με ρινίτιδα φαίνεται να προλαμβάνει την εξέλιξη σε άσθμα[60-61].

Παρακάτω παρατίθεται ένα πλάνο θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [10]:

Ήπια διαλείπουσα αλλεργική ρινίτιδα: Από του στόματος H<sub>1</sub>-αντιισταμινικά

Μέτρια/σοβαρή διαλείπουσα αλλεργική ρινίτιδα: Ενδορρινικά κορτικοστεροειδή σε δόση 300-400μg ισοδύναμα μπεκλομεθαζόνης. Αν χρειαστεί μετά μία εβδομάδα προστίθενται από του στόματος H<sub>1</sub>-αντιισταμινικά και/ή από του στόματος γλυκοκορτικοειδή.

Ήπια επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα: Από του στόματος H<sub>1</sub>-αντιισταμινικά ή μία χαμηλή δόση (100-200 μg μπεκλομεθαζόνης) κορτικοστεροειδών τοπικά

Μέτρια/σοβαρή επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα: Ενδορρινικά κορτικοστεροειδή σε δόση 300-400μg ισοδύναμα μπεκλομεθαζόνης. Αν τα συμπτώματα είναι σοβαρά την 1<sup>η</sup> εβδομάδα προστίθενται H<sub>1</sub>-αντιισταμινικά και/ή από του στόματος γλυκοκορτικοειδή.

### 3. Αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα

#### 3.1 Επιδημιολογική συσχέτιση

Οι ρινικές κοιλότητες και οι παρακείμενοι παραρρίνιοι κόλποι αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι του αναπνευστικού συστήματος. Ο βλεννογόνος της μύτης και ο βλεννογόνος των βρόγχων παρουσιάζουν ομοιότητες και μία από τις πιο σημαντικές θεωρίες για την αλληλεπίδραση μύτης και πνεύμονα είναι η λειτουργική συμβατότητα[62]. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει τη συνύπαρξη της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος σε πολλούς ασθενείς.

#### *α) Ο επιπολασμός του άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα*

Ο επιπολασμός του άσθματος σε ασθενείς χωρίς ρινίτιδα είναι <2%, ενώ ο επιπολασμός του άσθματος σε ασθενείς με ρινίτιδα ποικίλλει από 10% έως 40%, ανάλογα με τη μελέτη. Αν και όλοι οι ασθενείς με άσθμα μπορεί να πάσχουν από ρινίτιδα, εκείνοι με μέτρια/σοβαρή και επιμένουσα ρινίτιδα είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν άσθμα από τους ασθενείς με διαλείπουσα ήπια ρινίτιδα[63-64].

#### *β) Ο επιπολασμός της ρινίτιδας σε ασθενείς με άσθμα*

Οι περισσότεροι ασθενείς με άσθμα έχουν και συμπτώματα ρινίτιδας. Ωστόσο, τα ποσοστά ρινίτιδας σε ασθματικούς ασθενείς διαφέρουν ανάμεσα σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, πιθανώς λόγω της μη διάγνωσης της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες[65]. Η ρινίτιδα σε κάθε περίπτωση φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο της αλλεργίας παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος[66].

#### *γ) Η ρινίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον έλεγχο του άσθματος*

Οι ενήλικες και τα παιδιά με διαγνωσμένη αλλεργική ρινίτιδα έχουν περισσότερες νοσηλείες εξαιτίας του άσθματος, περισσότερες επισκέψεις στο γιατρό και η θεραπεία τους έχει μεγαλύτερο κόστος απ' ό τι των ασθενών με άσθμα χωρίς ρινίτιδα. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπάρχουν για τη συσχέτιση των δύο καταστάσεων, φαίνεται πως όσο σοβαρότερη η ρινίτιδα, τόσο σοβαρότερο το άσθμα. Πρόκειται για δύο νοσολογικές οντότητες που αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας νόσου σε διαφορετικά σημεία του αναπνευστικού σωλήνα[67].

#### *δ) Ρινίτιδα και μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα*

Πολλοί ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα έχουν αυξημένη αντιδραστικότητα στη μεταχολίνη και την ισταμίνη, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την περίοδο ανθοφορίας. Οι ασθενείς με επιμένουσα ρινίτιδα φαίνεται πως έχουν μεγαλύτερη βρογχική αντιδραστικότητα από τους ασθενείς με διαλείπουσα ρινίτιδα[68].

#### *ε) Η αλλεργική ρινίτιδα ως παράγοντας κινδύνου για άσθμα*

Το άσθμα εκδηλώνεται πιο συχνά σε ασθενείς με άσθμα. Η Children's Respiratory Study έδειξε πως η παρουσία διαγνωσμένης από γιατρό αλλεργική ρινίτιδα στη βρεφική ηλικία διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στην ηλικία των 11 ετών, ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου[69]. Σε μία μελέτη παρακολούθησης φοιτητών κολλεγίου για 23 χρόνια αποδείχθηκε πως η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος[70]. Οι φοιτητές οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν άσθμα σε ποσοστό 10.5%, σε σχέση με 3.6% των φοιτητών που δεν είχαν ρινίτιδα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες που ακολούθησαν[71-74]. Δεν είναι σαφές αν η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μία

πρώιμη εκδήλωση αλλεργίας ατοπικών ατόμων, τα οποία θα αναπτύξουν άσθμα ή αν η ρινική φλεγμονή από μόνη της αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα άσθματος.

### 3.2 Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Είναι πλέον σαφές πως η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς. Κάποιες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη φλεγμονή του ρινικού και βρογχικού βλεννογόνου[75-76]. Πολλές μελέτες, ωστόσο, έχουν εξετάσει τη διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και στο βρογχικό βλεννογόνο ασθενών με άσθμα. Σ' αυτές τις μελέτες τα ευρήματα στο ρινικό και βρογχικό βλεννογόνο είναι παρόμοια. Έτσι, εκτός από τα ηωσινόφιλα, έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και στο βρογχικό βλεννογόνο ασθενών με άσθμα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες[77-78]. Επίσης, είναι αποδεδειγμένη η διήθηση του ρινικού και βρογχικού βλεννογόνου ή του βρογχοκυψελιδικού χώρου από T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα που εκφράζουν κυτταροκίνες τύπου T<sub>H</sub>2.

Οι κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επιβεβαιώνονται και από μελέτες πρόκλησης με αλλεργιογόνα. Η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, η κυτταρική ενεργοποίηση και η παραγωγή ή έκφραση κυτταροκινών και χημειοκινών δεν διαφέρουν μεταξύ του ρινικού και βρογχικού βλεννογόνου ή μεταξύ των βρογχικών ή ρινικών εκκρίσεων[79-82]. Επιπρόσθετα, διάφορα καλώς περιγεγραμμένα φαινόμενα, όπως η πρώιμη και καθυστερημένη

αντίδραση ή η υπεραντιδραστικότητα έχουν αποδειχθεί τόσο στους ρινικούς όσο και στους κατώτερους αεραγωγούς μετά την πρόκληση με αλλεργιογόνα.[83-84]

Παρακάτω παρατίθενται κάποια κοινά μονοπάτια της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος:

*α) IgE μεσολαβούμενη αντίδραση*

Η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα IgE στο περιφερικό αίμα και τα αυξημένα επίπεδα IgE αποτελούν παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης άσθματος ακόμη και σε μη ατοπικά άτομα[85-86].

*β) Κυστεϊνυλικά λευκοτριένια*

Τα CysLTs αποτελούν μία ομάδα λιπιδίων μεσολαβητών φλεγμονής (LTE<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>) που παράγονται από αραχιδονικό οξύ από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων, των ηωσινοφίλων, των βασεοφίλων και των μακροφάγων. Τα CysLTs δρουν ποικιλοτρόπως στην αλλεργική ρινίτιδα[87] και στο άσθμα[88-89]. Υποδοχείς των CysLTs βρίσκονται τόσο στο ρινικό, όσο και στο βρογχικό βλεννογόνο. Τα CysLTs βρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και σε ασθενείς με άσθμα. Αυτοί οι μεσολαβητές κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση και τη χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων.

*γ) Μονοξειδίο του αζώτου*

Το μονοξειδίο του αζώτου παράγεται στη μύτη[90-91] και στους παραρρινίους κόλπους[92]. Τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου αυξάνουν στην αλλεργική ρινίτιδα και σε άλλες παθήσεις της μύτης, συμπεριλαμβανομένης της παραρρινοκολπίτιδας[28, 93]. Το μονοξειδίο του αζώτου έχει βακτηριοστατική και αντιική δράση, βελτιώνει την οξυγόνωση, εντείνει τη βρογχοδιαστολή και

τροποποιεί την αντιδραστικότητα των κατώτερων αεραγωγών.[94-97] Τα υψηλά επίπεδα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, που παράγονται κυρίως από τους παραρρινίους κόλπους, σε ασθενείς με άσθμα υποδεικνύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών[62], καθώς το μονοξείδιο του αζώτου που παράγεται στους ανώτερους αεραγωγούς μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα.

Η παθοφυσιολογική συσχέτιση των δύο νόσων αποδεικνύεται και από μελέτες οι οποίες εξέτασαν το βρογχικό βλεννογόνο μη ασθματικών ασθενών με ατοπία ή αλλεργική ρινίτιδα. Στις μελέτες αυτές φαίνεται η αύξηση του μεγέθους της βασικής μεμβράνης, η παρουσία ήπιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής, η αυξημένη έκφραση IL-5, η βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η αναδόμηση των βρόγχων αυτών των ασθενών.[98-104]

Από την άλλη πλευρά, μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη ηωσινοφιλικής ρινικής φλεγμονής σε ασθματικούς ασθενείς, με ή χωρίς συμπτώματα από τη μύτη. [75] Αντίθετα με τους ασθματικούς ασθενείς, οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ έχουν συμπτώματα από τη μύτη σε ποσοστό <10%, ενώ οι βιοψίες ρινικού βλεννογόνου δεν ανιχνεύουν συνήθως φλεγμονή σ' αυτούς τους ασθενείς και οι αξονικές τομογραφίες αναδεικνύουν λίγες ανωμαλίες. Έτσι, φαίνεται πως η ρινική και παραρρινία φλεγμονή σε ασθματικούς σχετίζεται ειδικά με το άσθμα και δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα όλων των παθήσεων των βρόγχων[105].

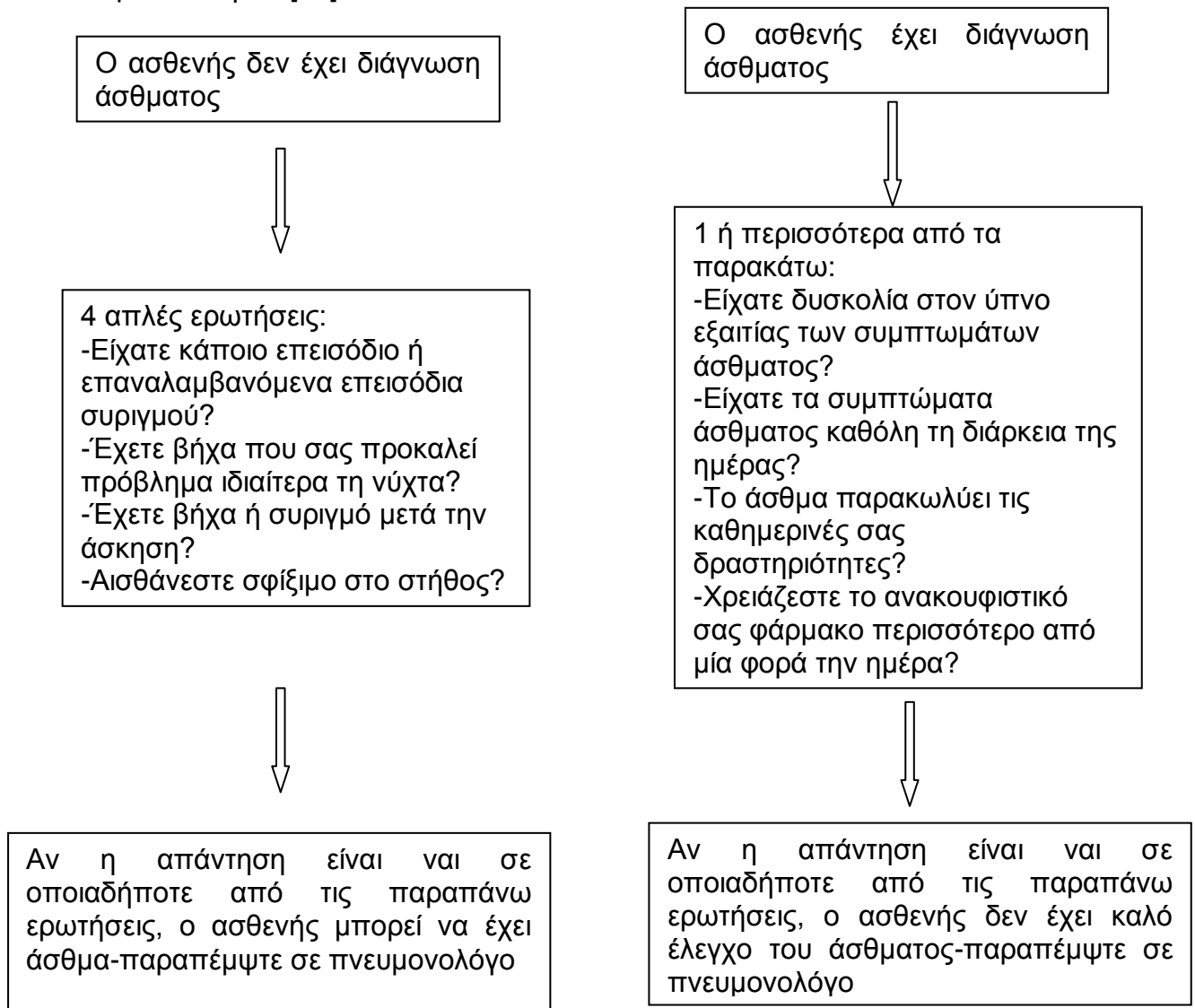
Η αμφίδρομη σχέση της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος αποδεικνύεται και από μελέτες πρόκλησης με αλλεργιογόνο χορηγούμενο ενδοβρογχικά, η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα από τη μύτη και τους βρόγχους[106-107]. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε αυξημένος αριθμός

ηωσινοφίλων στο βλεννογόνο των βρόγχων, στο αίμα και στο ρινικό βλεννογόνο 24 ώρες μετά τη δοκιμασία πρόκλησης. Επιπλέον, βρέθηκε αυξημένος αριθμός κυττάρων θετικών για εοταξίνη και έντονη έκφραση της IL-5 στο ρινικό επιθήλιο 24 ώρες μετά τη δοκιμασία πρόκλησης. Παράλληλα, η ρινική πρόκληση με αλλεργιογόνο μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των βρόγχων[108-110]. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη πως πρόκειται για συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση αλλεργιογόνου και καθιστούν τις δύο νόσους διαφορετικές εκφάνσεις της ίδιας νόσου.

### 3.3 Κλινική συσχέτιση

Υπάρχουν ομοιότητες και διαφορές ανάμεσα στο βρογχικό και ρινικό βλεννογόνο στην αλλεργική ρινίτιδα και στο άσθμα. Φαίνεται πως οι περισσότεροι ασθματικοί πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, ενώ κάποιοι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν κλινικά έκδηλα συμπτώματα άσθματος, ενώ αρκετοί περισσότεροι παρουσιάζουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, όλοι οι ασθενείς με επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα θα πρέπει να ελέγχονται για άσθμα με τη σωστή λήψη ιστορικού, την ακρόαση του θώρακα και όταν υπάρχει η δυνατότητα με σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής. Επίσης, οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα πρέπει να εξετάζονται και για σημεία και συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό και όταν κριθεί αναγκαίο πρέπει να χορηγείται συνδυαστική θεραπεία που να επιτυγχάνει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Δυστυχώς, το άσθμα υποδιαγιγνώσκεται παγκοσμίως[111] και πολλοί ασθενείς με άσθμα θα είχαν διαγνωστεί πιο νωρίς αν ο συσχετισμός μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος είχε εδραιωθεί στη συνείδηση των κλινικών ιατρών. Παρακάτω παρατίθεται μία απλή διαγραμματική προσέγγιση του ασθενούς με αλλεργική ρινίτιδα για την εγκαίρως διάγνωση του άσθματος ή την καλύτερη αντιμετώπισή του[10].





## **4. Μη επεμβατική αξιολόγηση της φλεγμονής στην αλλεργική ρινίτιδα και στο άσθμα**

### 4.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μία μεγάλη αύξηση του ενδιαφέροντος για την ανάλυση των συστατικών της αναπνοής ως τρόπου παρακολούθησης της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στους πνεύμονες. Πολλές πνευμονικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, των βρογχεκτασιών, της ινοκυστικής νόσου και των διάμεσων πνευμονοπαθειών προκαλούν χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό stress. Στην προσπάθεια για προσδιορισμό και ποσοτικοποίηση της φλεγμονής στην κλινική πράξη χρησιμοποιήθηκαν η βρογχοσκόπηση, η δοκιμασία πρόκλησης στο άσθμα και τα προκλητά πτύελα. Η βρογχοσκόπηση αποτελεί επεμβατική διαδικασία, η οποία δεν μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και σε παιδιά. Στο άσθμα έχει χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη ή ισταμίνη ως έμμεσος δείκτης εκτίμησης της φλεγμονής. Ωστόσο, τα βρογχοδιασταλτικά μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στην ερμηνεία της. Επιπλέον, είναι δύσκολη η διεξαγωγή της σε παιδιά και ασθενείς με σοβαρή νόσο. Για τους παραπάνω λόγους οδηγηθήκαμε στη διαδικασία εξέτασης των προκλητών πτυέλων. Αυτή η μέθοδος είναι σχετικά αναπαραγώγιμη και επιτρέπει την ποσοτικοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και των κυτταροκινών. Ωστόσο αυτή η μέθοδος θεωρείται ημι-επεμβατική, καθώς γίνεται με εισπνοή υπέρτονου διαλύματος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει βήχα και βρογχόσπασμο και δεν μπορεί εύκολα να χρησιμοποιηθεί σε μικρά παιδιά. Επιπλέον, η μέθοδος από μόνη της μπορεί να προκαλέσει μία

φλεγμονώδη αντίδραση. Η ανάγκη για παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών οδήγησε στην έρευνα των εκπνεόμενων αερίων. Η μη επεμβατική αξιολόγηση της φλεγμονής μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των πνευμονικών νόσων, την εκτίμηση της σοβαρότητας και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Λόγω του ότι είναι μη επεμβατικές, αυτές οι μέθοδοι μπορούν να επαναληφθούν στον ίδιο ασθενή και να εφαρμοστούν και σε σοβαρά πάσχοντες. Τέτοιες μέθοδοι είναι το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, η μέτρηση του εκπνεόμενου NO, CO και υδρογονανθράκων και το ρινικό έκπλυμα για την εκτίμηση της φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου.

#### 4.2 Δείκτες φλεγμονής στο EBC

Το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα είναι πλούσιο σε υδατμούς, οι οποίοι αποτελούν το κύριο συστατικό του και μπορούν να συμπυκνωθούν μέσω ψύξης. Επίσης περιέχει ένα μεγάλο αριθμό πτητικών και μη πτητικών μορίων. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων συλλέγονται τα μη πτητικά μόρια μέσα στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Θεωρείται πως το επιφανειακό υγρό που καλύπτει τους αεραγωγούς μετατρέπεται σε αερόλυμα μέσω της τυρβώδους ροής των αέρα, ώστε στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα να συμπεριλαμβάνονται τα συστατικά του υγρού που καλύπτει τους αεραγωγούς[112]. Το EBC περιέχει συστατικά ολόκληρου του βρογχικού δέντρου από το στόμα έως τις κυψελίδες, αλλά δεν είναι σαφής η προέλευση κάθε μορίου[113].

Το EBC συλλέγεται μέσω ψύξης ή κατάψυξης του εκπνεόμενου αέρα. Η διαδικασία της συλλογής είναι μη επεμβατική. Ο ασθενής καλείται να αναπνέει

ήρεμα μέσω ενός επιστομίου. Ο εκπνεόμενος αέρας κατευθύνεται μέσω βαλβίδων μονής κατεύθυνσης που διαχωρίζουν τον εισπνεόμενο από τον εκπνεόμενο αέρα, σε μία συσκευή ψύξης, όπου συλλέγεται σε υγρή ή στερεή (πάγος) μορφή ανάλογα με τη θερμοκρασία της συσκευής. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες αυτοσχέδιες συσκευές συλλογής EBC, όπως σωλήνες από Teflon που βυθίζονται σε παγωμένο νερό, συμπυκνωτές με διπλό γυάλινο περίβλημα, με το εσωτερικό διαμέρισμα να είναι γεμάτο πάγο και γυάλινοι σωλήνες διπλού αυλού που ψύχεται από ψυχρό αέρα ο οποίος περνά μέσω του εξωτερικού αυλού. Πιο σύγχρονες φορητές συσκευές χρησιμοποιούν ένα κύλινδρο από αλουμίνιο για ψύξη (RTube, Respiratory Research Inc., Charlottesville, VA) ενώ τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμα στο εμπόριο ηλεκτρικά ψυκτικά συστήματα (Ecoscreen, Jaeger, Germany) (βλέπε παράρτημα Εικόνα 1). Αρκούν 15 min για τη συλλογή 1 με 3 ml συμπυκνώματος[113]. Το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα φυλάσσεται στους -70°C και μπορεί να αναλυθεί σε δεύτερο χρόνο με αέρια χρωματογραφία και/ή φασματοφωτομετρία, ή με ανοσοπροσδιορισμό (ELISA).

Τα επίπεδα των διαφόρων δεικτών στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα επηρεάζονται από την παρουσία σιέλου στο δείγμα. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό ο ασθενής να ξεπλύνει καλά τη στοματική κοιλότητα πριν την έναρξη της συλλογής και να καταπίνει συχνά κατά τη διάρκεια της συλλογής. Η πρόσμιξη σιέλου στο δείγμα μπορεί να διαπιστωθεί με τη μέτρηση αμυλάσης. Οι ασθενείς πρέπει να φορούν ρινοπίεστρο, ώστε να αποκλείεται η μύτη και ο εκπνεόμενος αέρας να προέρχεται μόνο από τη στοματική κοιλότητα.

Το EBC αποτελεί ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο στις μέρες μας και διαρκώς προστίθενται νέοι παράγοντες στη λίστα των μορίων που μπορούν να

ανιχνευθούν σ' αυτό. Οι πιο καλά μελετημένοι δείκτες έως τώρα είναι το υπεροξειδίο του υδρογόνου, τα προϊόντα μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου, οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέως, το pH, η αμμωνία, ηλεκτρολύτες, καθώς και πρωτεΐνες και κυτταροκίνες.

Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων στους αεραγωγούς οδηγεί στην παραγωγή  $O_2^-$ , το οποίο υπόκειται αυτόματα ή μέσω ενζυμικής κατάλυσης στο λιγότερο δραστικό  $H_2O_2$ . Το  $H_2O_2$  είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμο σε νέους, υγιείς, μη καπνιστές[114], ενώ έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις σε παιδιά και ενήλικες με άσθμα[115]. Τα επίπεδα  $H_2O_2$  έχουν βρεθεί αυξημένα σε EBC ασθενών με ΧΑΠ[116], ενώ φαίνεται να αυξάνεται ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια παροξύνσεων[117].

Τα εικοσανοειδή αποτελούν μία ετερογενή ομάδα προϊόντων  $C_{20}$  ακόρεστων λιπαρών οξέων. Το αραχιδονικό οξύ, το οποίο απελευθερώνεται από το κυτταρικό τοίχωμα μέσω της φωσφολιπάσης  $A_2$ , μέσω της οδού της κυκλοξυγενάσης ή της λιποξυγενάσης οδηγεί στην παραγωγή προστανοειδών ή λευκοτριενίων, ενώ η επίδραση των ελευθέρων ριζών οδηγεί στην παραγωγή ισοπροστανίων.

Τα προστανοειδή συντίθενται μέσω της οδού της κυκλοξυγενάσης και περιλαμβάνουν δύο ομάδες: τις προσταγλανδίνες και τη θρομβοξάνη. Οι περισσότερες προσταγλανδίνες είναι ανιχνεύσιμες στο EBC ασθενών με άσθμα και ΧΑΠ. Οι προσταγλανδίνες  $PGE_2$  και  $PGF_{2a}$  είναι χαρακτηριστικά αυξημένες στη ΧΑΠ, ενώ δεν είναι αυξημένες στο άσθμα. Αντίθετα, η θρομβοξάνη  $TxB_2$  αυξάνει στο άσθμα, αλλά δεν είναι ανιχνεύσιμη σε υγιείς μάρτυρες ή σε ασθενείς με ΧΑΠ[112].

Τα λευκοτριένια είναι μία οικογένεια λιπιδικών μεσολαβητών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ μέσω της 5-λιποξυγενάσης, είναι ισχυροί βρογχοσυσπαστικοί παράγοντες και μεσολαβητές της φλεγμονής, οι οποίοι συμβάλλουν στις παθοφυσιολογικές διεργασίες του άσθματος. Τα κυστείνυλικά λευκοτριένια LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> και LTE<sub>4</sub> προέρχονται κυρίως από μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα και μπορούν να προκαλέσουν σύσπασση των λείων μυικών ινών των αεραγωγών, προκαλούν εξοίδηση πλάσματος, παραγωγή βλέννης και αποτελούν χημειοτακτικούς παράγοντες των ηωσινοφίλων. Αντίθετα, η LTB<sub>4</sub> αποτελεί ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετεροφίλων[118]. Οι LTE<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> έχουν βρεθεί αυξημένες στο EBC ασθενών με άσθμα στην καθυστερημένη αλλεργική αντίδραση κατά την πρόκληση με αλλεργιογόνο[119]. Τα επίπεδα των LTE<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> είναι σημαντικά αυξημένα στο EBC ασθενών με μέτριο και σοβαρό άσθμα, ενώ φαίνεται ότι αυξάνονται ακόμη περισσότερο σε ασθενείς με άσθμα μετά τη μείωση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Η LTB<sub>4</sub> αυξάνει και στο EBC των ασθενών με ΧΑΠ.

Τα ισοπροστάνια αποτελούν μία νέα κατηγορία προστανοειδών που προκύπτουν από υπεροξειδωση του αραχιδονικού οξέως από ελεύθερες ρίζες. Αρχικά εστεροποιούνται στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, απ' όπου αποκόπτονται μέσω μιας φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>, κυκλοφορούν στο πλάσμα και απεκκρίνονται στα ούρα, ενώ μπορούν να απομονωθούν στο EBC και στο BAL. Η παραγωγή τους είναι ανεξάρτητη από την COX-1 και COX-2 και ο προσδιορισμός τους μπορεί να γίνει με ELISA και GC/MS. Τα F<sub>2</sub> ισοπροστάνια είναι οι κύριοι υποψήφιοι για μέτρηση του οξειδωτικού stress in vivo. Είναι σταθερά συστατικά που ανιχνεύονται σε όλα τα βιολογικά υγρά και τους ιστούς

και η παραγωγή τους αυξάνεται σε οξειδωτικό stress, όπως για παράδειγμα στο διαβήτη ή το ARDS. Αναφορικά με το άσθμα, φαίνεται πως τα F<sub>2</sub>-ισοπροστάνια αυξάνονται στο πλάσμα και το BAL των ασθματικών ασθενών και ιδιαίτερα μετά την πρόκληση με αλλεργιογόνο. Τα επίπεδα του 8-ισοπροστανίου περίπου διπλασιάζονται σε ασθενείς με ήπιο άσθμα σε σύγκριση μ' εκείνα των φυσιολογικών, ενώ τριπλασιάζονται στο σοβαρό άσθμα ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Φαίνεται, λοιπόν, να επηρεάζονται από τη βαρύτητα του άσθματος, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σε αντίθεση με το εκπνεόμενο NO. Η συγκέντρωση του 8-ισοπροστανίου αυξάνεται στο EBC υγιών καπνιστών και ακόμη περισσότερο στο EBC ασθενών με ΧΑΠ. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως το εκπνεόμενο 8-ισοπροστανίο αυξάνει σε παρόμοιο βαθμό στους καπνιστές με ΧΑΠ και στους μη καπνιστές με ΧΑΠ, υποδεικνύοντας πως τα εκπνεόμενα ισοπροστάνια στη ΧΑΠ παράγονται από το οξειδωτικό stress της νόσου και όχι από το κάπνισμα [120]

Οι συγκεντρώσεις εκπνεόμενου 8-ισοπροστανίου φαίνεται πως αυξάνουν ακόμη σε ασθενείς με ινοκυστική νόσο και διάμεσες πνευμονοπάθειες, όπως η κρυπτογενής ινώδης κυψελιδίτιδα και η ινώδης κυψελιδίτιδα που σχετίζεται με συστηματική σκλήρυνση[121].

Το NO κατέχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου των λείων μυικών ινών των πνευμονικών αγγείων και των βρόγχων. Μία αύξηση του NO μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση της επαγωγίσιμης συνθετάσης (iNOs) που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα σε απάντηση της επίδρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και οξειδωτικών παραγόντων. Το NO είναι μια ελεύθερη ρίζα και μπορεί να αντιδράσει με οξυγόνο και να παράξει οξειδία του

αζώτου (NO<sub>2</sub>) ή με ανιόν υπεροξειδίου παράγοντας υπεροξυνιτρικό οξύ, το οποίο μπορεί να μετατραπεί σε S-νιτροθειόλια ή νιτρικά οξέα. Τα νιτρώδη και νιτρικά βρέθηκαν αυξημένα στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ασθενών με άσθμα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια παροξύνσεων[122]. Η ατοπία αυξάνει συνολικά τα νιτρώδη/νιτρικά στο EBC, ωστόσο σε μικρότερο βαθμό από το άσθμα. Η νιτροτυροσίνη στο EBC αυξάνεται σε ενήλικες και παιδιά με άσθμα που δε λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, αλλά είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα που λαμβάνουν από του στόματος κορτικοστεροειδή. Τα S-νιτροσιόλια αυξάνουν σε ασθενείς με άσθμα περισσότερο σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα απ' ότι σε ασθενείς με μέτριο άσθμα. Φαίνεται πως τα προϊόντα μεταβολισμού του NO είναι επίσης αυξημένα τόσο σε υγιείς καπνιστές, όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Ο προσδιορισμός του pH στο EBC έχει προταθεί ως ένα υποσχόμενο εργαλείο στην αξιολόγηση των ασθενών με άσθμα. Έχει βρεθεί πως αντικατοπτρίζει τις παροξύνσεις και ομαλοποιείται με την αντιφλεγμονώδη αγωγή. Οι ασθενείς με σοβαρό επίμονο άσθμα έχει βρεθεί πως έχουν χαμηλότερο pH από τους υγιείς μάρτυρες. Η οξινοποίηση των αεραγωγών έχει επίσης διαπιστωθεί σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις πως το pH συσχετίζεται με τον αριθμό ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα ασθενών με μέτριο άσθμα, καθώς και με παράγοντες που εκφράζουν το οξειδωτικό stress και το μεταβολισμό του NO στο EBC [123].

Τέλος, στο EBC έχουν μετρηθεί διάφορες κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικοί παράγοντες, όπως οι: IL-4, IL-8, IL-17, TNF-α, RANTES, IFN-γ, TGF-β, macrophage derived chemokine (MDC) οι οποίες βρέθηκαν αυξημένες σε

αεραγωγούς ασθματικών. Η αδενοσίνη έχει βρεθεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο EBC ασθενών με άσθμα καθώς και σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα[124].

#### 4.3 Εκπνεόμενο NO

Το εκπνεόμενο NO έχει μελετηθεί περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο εκπνεόμενο δείκτη[125] και οι μεταβολές στις τιμές του έχουν μελετηθεί σε διάφορες πνευμονικές παθήσεις, ιδιαίτερα στο άσθμα.

Το ενδογενές NO παράγεται από την L-αργινίνη μέσω της δράσης του ενζύμου συνθετάση του NO (NOS), το οποίο έχει τρεις ισομορφές. Τα δύο από αυτά τα ένζυμα εκφράζονται σημαντικά και ενεργοποιούνται από μικρές αυξήσεις της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου μετά από κυτταρική ενεργοποίηση. Ο πρώτος τύπος ενζύμου ονομάζεται νευρωνική συνθετάση (NOS1, nNOS) η οποία εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες, ενώ ο τρίτος τύπος είναι η ενδοθηλιακή NOS (NOS3, eNOS) η οποία εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αν και άλλα κύτταρα εκφράζουν αυτές τις ισομορφές. Ο δεύτερος τύπος του ενζύμου (NOS2, iNOS) είναι επαγωγίμος, έχει πολύ μικρότερη δραστηριότητα, η παραγωγή της δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση ενδοκυττάριας ασβεστίου και η παραγωγή της επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενδοτοξίνη και ιογενείς λοιμώξεις και παρουσιάζει αυξημένη έκφραση σε φλεγμονώδεις παθήσεις[126].

Η κυτταρική προέλευση του εκπνεόμενου NO δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μελέτες υποδεικνύουν πως το εκπνεόμενο NO προέρχεται μάλλον από την κυψελιδική επιφάνεια, παρά από την πνευμονική κυκλοφορία[127] και



μπορεί να παράγεται μέσω της δράσης της NOS3 που εκφράζεται στα κυψελιδικά τοιχώματα του φυσιολογικού πνεύμονα. Φαίνεται πως και οι τρεις τύποι συνθετάσης εμπλέκονται στην παραγωγή του εκπνεόμενου NO. Σε φλεγμονώδεις παθήσεις των αεραγωγών πιθανώς η αυξημένη έκφραση της NOS2 που επάγεται από φλεγμονώδη σήματα, όπως οι κυτταροκίνες οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή εκπνεόμενου NO. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία αποδεικνύουν την αυξημένη δραστηριότητα της συνθετάσης του NO σε πνευμονικό ιστό ασθενών με άσθμα, κυστική ίνωση και αποφρακτική βρογχολίτιδα[128]. Συγκεκριμένα, σε επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών ασθματικών ασθενών έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση NOS2[129]. Επιπλέον βιβλιογραφικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν πως η αύξηση του εκπνεόμενου NO προκαλείται από την αυξημένη έκφραση της NOS2 προκύπτουν από την παρατήρηση πως τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την επαγωγή της NOS2 στα επιθηλιακά κύτταρα[130], μειώνουν την έκφρασή της σε βιοψίες βρόγχου ασθματικών ασθενών[131] και μειώνουν τη συγκέντρωση του εκπνεόμενου NO σε ασθματικούς ασθενείς[132].

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες μη ενζυματικές πηγές εκπνεόμενου στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Μία κύρια τέτοια πηγή είναι τα S-νιτροθειόλια, τα οποία αποτελούν ισχυρούς μυοχαλαρωτικούς παράγοντες των ανθρώπινων αεραγωγών και είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση του 70-90% NO στους ιστούς. Επιπλέον το NO μπορεί να παράγεται από τα νιτρικά τα οποία μέσω της οξινοποίησης απελευθερώνουν NO, μηχανισμός ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί σε κρίση άσθματος, οπότε το pH στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα είναι χαμηλό[133].

Το NO παράγεται σε όλο το μήκος του αναπνευστικού σωλήνα. Τα επίπεδα NO που παράγονται στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (200 με 1000ppb) και στους παραρρίνιους κόλπους (1000 με 30000 ppb) είναι εκατό φορές υψηλότερο από το NO που παράγεται από τους κατώτερους αεραγωγούς (1 με 9 ppb).

Η μέτρηση του εκπνεόμενου NO επηρεάζεται από την εκπνευστική ροή, τη σύγκλιση της επιγλωττίδας και το νεκρό χώρο. Γι' αυτό το εκπνεόμενο NO συνήθως προσδιορίζεται κατά τη διάρκεια μιας εκπνοής απέναντι σε αντίσταση για την αποφυγή πρόσμιξης με ρινικό NO. Τελευταία, έχουν κατασκευαστεί φορητοί, εύχρηστοι αναλυτές (NiOX, MiNO), οι οποίοι επιτρέπουν τη συχνή μέτρηση των ασθενών ακόμη και κατ' οίκον (Βλέπε Παράρτημα, Εικόνα 2).

Το εκπνεόμενο NO έχει χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση, την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση του άσθματος. Η αύξηση του FeNO δεν αφορά μόνο το άσθμα, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με >90% ειδικότητα και 95% θετική προγνωστική αξία όταν οι τιμές εκπνεόμενου NO είναι μεγαλύτερες των 15 ppm για τη διάγνωση του άσθματος[134]. Το εκπνεόμενο και το ρινικό NO μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση ατόμων με ατοπία, καθώς οι μη ατοπικοί ασθματικοί ασθενείς έχουν φυσιολογικό εκπνεόμενο NO[135]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν και την απλοποίηση των μετρήσεων με τους φορητούς αναλυτές, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου μεγάλων πληθυσμών[136]. Ωστόσο, η χρήση κορτικοστεροειδών πρέπει να καταγράφεται καθώς μειώνει τα επίπεδα εκπνεόμενου NO. Αντίθετα, φυσιολογικά επίπεδα εκπνεόμενου NO μπορούν να διαχωρίσουν τους ασθενείς με χρόνια μη ασθματικό βήχα.

Η αύξηση του εκπνεόμενου NO φαίνεται πως αντικατοπτρίζει με μεγάλη ευαισθησία την ύπαρξη ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η παρουσία αυξημένου εκπνεόμενου NO, ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και η θετική δοκιμασία πρόκλησης με 5-μονοφωσφορική αδενοσίνη παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την ποσότητα ηωσινοφίλων σε δείγματα βιοψίας που λήφθηκαν με βρογχοσκόπηση από ενήλικες με άσθμα σε ύφεση[137]. Αυτό υποδεικνύει πως η φλεγμονή των αεραγωγών και η διαδικασία αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών είναι συνεχιζόμενες διαδικασίες παρά την κλινική ύφεση. Μπορεί, λοιπόν, να υποθεθεί πως οι ασθενείς με υποκλινική φλεγμονή των αεραγωγών και αυξημένο εκπνεόμενο NO μπορούν να ωφεληθούν από μία έγκαιρη αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, οι μεταβολές του FeNO εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση τόσο με τις μεταβολές των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα και τη δοκιμασία πρόκλησης, όσο και με την αναπνευστική λειτουργία και τα συμπτώματα άσθματος. Φαίνεται, επίσης, πως η άνοδος των επιπέδων εκπνεόμενου NO προηγείται της πτώσης της PEF και των συμπτωμάτων άσθματος. Θα μπορούσε, δηλαδή, να αποτελέσει ένα καλό δείκτη αξιολόγησης του ελέγχου του άσθματος.

Το FeNO συμπεριφέρεται ως ένας άμεσος δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς είναι ευαίσθητος στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και μειώνεται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο 6 ώρες μετά τη χορήγηση μίας δόσης νεφελοποιημένης βουδεσονίδης ή εντός 2 ή 3 ημερών μετά την τακτική θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή[138]. Η μη συμμόρφωση ή διακοπή της θεραπείας με ICS θα επαναφέρει τα επίπεδα του NO εντός 3 με 5 ημερών στα προ θεραπείας επίπεδα. Με τη χρήση του μπορούν να μειωθούν

σημαντικά οι δόσεις της θεραπείας συντήρησης χωρίς να προκληθεί υποτροπή των συμπτωμάτων άσθματος, ενώ η μείωση των ηωσινοφίλων στα πτύελα με παρόμοια βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε με μεγαλύτερες δόσεις κορτικοστεροειδών. Αυτό υποδεικνύει πως το εκπνεόμενο NO μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του επαρκούς ελέγχου της φλεγμονής των αεραγωγών. Πρέπει να σημειωθεί πως τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν επηρεάζουν το εκπνεόμενο NO σε υγιή άτομα, αλλά μειώνουν τα επίπεδά του σε ασθενείς με άσθμα.

Το εκπνεόμενο NO εμφανίζει πολύ καλή συσχέτιση με άλλους δείκτες και παραμέτρους παρακολούθησης του άσθματος. Αναφέρεται συσχέτιση με τα ηωσινόφιλα στα πτύελα, με τη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη και με τη διακύμανση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF variability)[139-140].

Τα επίπεδα εκπνεόμενου NO που προέρχονται από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι 100 φορές υψηλότερα από εκείνα που προέρχονται από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Αυτό το γεγονός οφείλεται κυρίως στην υψηλή παραγωγή του στους ανθρώπινους παραρρινίους κόλπους, που οφείλεται στη μεγάλη δραστηριότητα της NOS2[92]. Το εκπνεόμενο και το ρινικό NO είναι αυξημένο τόσο στην εποχιακή όσο και στη μη εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα. Η θεραπεία με ενδορρινικά κορτικοστεροειδή φαίνεται πως μειώνει το ρινικό NO[93]. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και σε παιδιά, ενώ σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα το εκπνεόμενο NO παραμένει υψηλό στην αλλεργική ρινίτιδα και εκτός περιόδων ανθοφορίας, ενώ αυξάνει περαιτέρω σε περιόδους ανθοφορίας[141]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να σταθμίζουν τη χρήση του στη διάγνωση, την

παρακολούθηση και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα.

Το εκπνεόμενο ΝΟ έχει μελετηθεί και σε άλλες πνευμονικές παθήσεις, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κυστική ίνωση, οι βρογχεκτασίες, η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών, τα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα, η πνευμονική υπέρταση, οι επαγγελματικές νόσοι, οι λοιμώξεις, ο καρκίνος του πνεύμονα, η απόρριψη μοσχεύματος πνεύμονα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων και η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα. Χαρακτηριστικά είναι τα χαμηλά επίπεδα εκπνεόμενου ΝΟ σε ασθενείς με κυστική ίνωση και βρογχεκτασίες. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητά του δεν έχει εδραιωθεί σε άλλες παθήσεις, όπως στο άσθμα.

#### 4.4 Δείκτες φλεγμονής στο ρινικό έκπλυμα

Οι ρινικές εκκρίσεις είναι ανομοιογενή υγρά που παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση στο ίδιο άτομο και μεταξύ διαφορετικών ατόμων, ως προς την ποσότητα, τη σύσταση, τις φυσικές ιδιότητες, τη βιολογική δραστηριότητα και το κυτταρικό περιεχόμενο. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να μεταβληθούν σύντομα ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Επιπρόσθετα, οι ρινικές εκκρίσεις αν και μπορεί να παρουσιάσουν μεταβολές στη σύσταση κατά τη διάρκεια της ημέρας, περιέχουν μικρές ποσότητες κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής που παράγονται από επιθηλιακά και μη επιθηλιακά κύτταρα. Καθώς οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των παθήσεων των αεραγωγών, έχει εκδηλωθεί ενδιαφέρον γύρω από τη μέτρηση των κυτταροκινών και των κυττάρων των

ρινικών εκκρίσεων. Ένας τρόπος συλλογής των ρινικών εκκρίσεων με αναπαραγωγίμο τρόπο είναι η συλλογή ρινικού εκπλύματος. Πρόκειται για μία τεχνική απλή, μη επεμβατική, η οποία δεν μεταβάλλει τη σύσταση των ρινικών εκκριμάτων, καθώς δεν ερεθίζει τη μύτη του εξεταζομένου.

Η μελέτη της φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου με τη μέθοδο συλλογής ρινικού εκπλύματος έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες αναπνευστικές παθήσεις, λοιμώδεις ή αλλεργικές, καθώς και σε συστηματικές παθήσεις του οργανισμού.

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, φαίνεται πως η ρινική πρόκληση ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα με AMP αυξάνει τα επίπεδα ισταμίνης στο ρινικό έκπλυμα, η οποία είναι γνωστό πως παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αλλεργικής αντίδρασης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, η ρινική πρόκληση με αλλεργιογόνο αυξάνει τη συγκέντρωση της IL-5 και του GM-CSF στο ρινικό έκπλυμα, των οποίων οι συγκεντρώσεις μειώνονται στο ρινικό έκπλυμα μετά την τοπική χορήγηση βουδεσονίδης στο ρινικό βλεννογόνο, αντικατοπτρίζοντας το κλινικό αποτέλεσμα της ανταπόκρισης των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα στη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή[142]. Στο ρινικό έκπλυμα παιδιών με αλλεργική ρινίτιδα έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις  $\alpha_2$ -μακροσφαιρίνης και ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας. Στο πλαίσιο της συνδυασμένης μελέτης της φλεγμονής των αεραγωγών, έχουν μετρηθεί κυστεΐνυλικά λευκοτριένια στο ρινικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν αυξημένη συγκέντρωση λευκοτριενίων στο ρινικό έκπλυμα καθώς και στο EBC ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, υποδεικνύοντας την ταυτόχρονη ύπαρξη ηωσινοφιλικής φλεγμονής

στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα[143].

Το ρινικό έκπλυμα έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες που προσπάθησαν να εκτιμήσουν την αντίδραση του ρινικού βλεννογόνου σε ιογενείς παράγοντες, όπως ο RSV. Σ' αυτές τις μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις IL-4, -10, -12, -8, IFN $\gamma$ , GCSF, ως αντίδραση στην επίδραση του ιού RSV[144].

## 5. Κάπνισμα και φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού

Το κάπνισμα αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΧΑΠ, ενώ παρακωλύει την επιτυχή θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος. Παρά την παγκόσμια έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις του καπνίσματος και την προσπάθεια παγκόσμιων οργανισμών, όπως η ERS (European Respiratory Society) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, για την απαγόρευση του καπνίσματος και την αποτροπή ατόμων από την έναρξη του καπνίσματος, η παγκόσμια επιδημία των νόσων που σχετίζονται με το κάπνισμα προοδευτικά επιδεινώνεται.

### 5.1 Επίδραση του καπνίσματος στο άσθμα

Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση άσθματος σε κάποιες[71, 145-147], όχι όμως σε όλες[148-149] τις μελέτες. Το κάπνισμα αποδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης άσθματος σε μία περίοδο 6 ετών, μαζί με την ατοπία και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη μεταχολίνη[145]. Σε μία αναδρομική μελέτη 15813 ενηλίκων που ελέγχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο, οι καπνίστριες γυναίκες είχαν αυξημένο δείκτη επίπτωσης άσθματος που εκδηλώθηκε στην ενήλικη ζωή σε σχέση με τις μη καπνίστριες γυναίκες, γεγονός που δεν αποδείχθηκε στους άνδρες.[147] Σε άλλη μελέτη το κάπνισμα φαίνεται να παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την εκδήλωση άσθματος σε μη ατοπικά άτομα[71], ενώ φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος σε μεγαλύτερους ενήλικες[146]. Άλλωστε, είναι γνωστή η επίδραση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της



εγκυμοσύνης στους ανώριμους αεραγωγούς του εμβρύου και στο ανοσοποιητικό του σύστημα. Τα παιδιά που έχουν εκτεθεί στον καπνό του τσιγάρου ενδομητρίως φαίνεται πως έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος και αλλεργικών παθήσεων του αναπνευστικού[150].

Το κάπνισμα επηρεάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά του άσθματος. Αρχικά, το κάπνισμα επηρεάζει σαφώς τη σοβαρότητα και τον έλεγχο του άσθματος. Οι ασθματικοί καπνιστές παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα και νοσηρότητα από το άσθμα σε σχέση με τους μη καπνιστές πάσχοντες. Οι ασθματικοί καπνιστές έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα άσθματος[151-152] και μεγαλύτερη ανάγκη ανακουφιστικών φαρμάκων[153]. Οι ασθματικοί καπνιστές έχουν περισσότερες παροξύνσεις άσθματος μετά από ημέρες υψηλής ρύπανσης της ατμόσφαιρας[154]. Επιπλέον, οι νοσηλείες των ασθματικών καπνιστών ασθενών είναι πιο συχνές από των μη καπνιστών[155]. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα σε σχέση με τη θνητότητα εξαιτίας του άσθματος σε καπνιστές ασθενείς. Ωστόσο, το ποσοστό θνητότητας σταθμισμένο με βάση την ηλικία σε χρονική περίοδο 6 ετών είναι υψηλότερο στους καπνιστές μετά από μία σοβαρή παρόξυνση[156].

Το κάπνισμα και το άσθμα σε συνδυασμό επιταχύνουν την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι ο κάθε παράγοντας από τους δύο ξεχωριστά[157]. Η Copenhagen City Heart Study συμπεριέλαβε την προοπτική μέτρηση του FEV<sub>1</sub> σε μία περίοδο 15 ετών και έδειξε πως η μέση έκπτωση του FEV<sub>1</sub> σε ασθματικούς άρρενες 40-59 ετών ήταν 33 mL για τους μη καπνιστές σε σχέση με 58 mL στους καπνιστές.

Το κάπνισμα φαίνεται πως επηρεάζει σημαντικά και την ανταπόκριση των ασθενών με άσθμα στη θεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη

θεραπεία του άσθματος δίνουν έμφαση στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ως την πιο αποτελεσματική αντιφλεγμονώδη θεραπεία για το άσθμα. Διάφορες μελέτες έχουν προτείνει πως η αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών μειώνεται σε ασθματικούς που καπνίζουν[158-161]. Παράλληλα, το κάπνισμα αυξάνει την κάθαρση των φαρμάκων μέσω της επαγωγής διαφόρων ενζύμων[162]. Το κυτόχρωμα P450-1A2 είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης και η κάθαρσή της αυξάνει κατά 60-100% στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Τέλος, μία μελέτη σε ασθενείς που εξετάστηκαν στα επείγοντα με κρίση άσθματος, απέδειξε πως οι καπνιστές ασθενείς είχαν τη μικρότερη επίγνωση της νόσου τους και τις λιγότερες ικανότητες αυτοδιαχείρισης του άσθματος[163], χαρακτηριστικά που καθιστούν δυσκολότερη την αντιμετώπιση της νόσου τους.

Το κάπνισμα μπορεί να επιδράσει στους βιολογικούς μηχανισμούς του άσθματος, τροποποιώντας τον τύπο της φλεγμονής. Φαίνεται, λοιπόν, πως στα προκλητά πτύελα ασθματικών καπνιστών μειώνεται ο αριθμός των ηωσινοφίλων[164] και αυξάνει ο αριθμός των ουδετεροφίλων[164], ενώ αυξάνουν οι συγκεντρώσεις κάποιων κυτταροκινών, όπως της IL-8[164] και μειώνονται άλλες, όπως της IL-18[165].

## 5.2 Επίδραση του καπνίσματος στην αλλεργική ρινίτιδα

Πολλοί ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα καπνίζουν. Το κάπνισμα αυξάνει με μη προβλέψιμο τρόπο την ολική[166] και τις ειδικές IgE[167], καθώς και την ευαισθητοποίηση έναντι διαφόρων επαγγελματικών αλλεργιογόνων[168].

Ωστόσο, δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να διευκρινίζουν την αιτιολογική συσχέτιση του καπνίσματος και της ατοπίας. Η προγεννητική ή περιγεννητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου ενισχύει την αλλεργική προδιάθεση κάποιων ομάδων ασθενών, όπως τα αγόρια, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ετών της ζωής. Λίγες μελέτες όμως έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και την επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας, με αντικρουόμενα αποτελέσματα[169-171]. Σε τρεις μελέτες η συχνότητα των αναφερόμενων από τους ασθενείς συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας ήταν χαμηλότερη στους καπνιστές από τους μη καπνιστές[169-170, 172]. Σε μία μελέτη που αφορούσε εφήβους, το κάπνισμα βρέθηκε να αυξάνει τη συχνότητα ρινοεπιπεφυκίτιδας[171]. Σε κάποιες μελέτες δεν υπήρξε επίδραση της παθητικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου στην αλλεργική ευαισθητοποίηση ή στην αλλεργική ρινίτιδα[173], σε αντίθεση με άλλες πιο πρόσφατες μελέτες που δείχνουν αυξημένη επίπτωση αλλεργικής ρινίτιδας σε εφήβους που έχουν τόσο ενεργητική όσο και παθητική έκθεση σε καπνό τσιγάρου[174].

Το κάπνισμα φαίνεται πως επηρεάζει την παρουσία ρινικών συμπτωμάτων. Οι καπνιστές αναφέρουν πιο συχνά από τους μη καπνιστές ερεθισμό των ματιών και μεταβολή της όσφρησης. Επιπλέον, κάποιοι καπνιστές αναφέρουν ευαισθησία στον καπνό του τσιγάρου που εκδηλώνεται με κεφαλαλγία και ερεθισμό της μύτης (ρινόρροια, ρινική συμφόρηση, οπισθορινική ρύση και πτέρνισμα). Όσο μεγαλύτερη η καπνιστική συνήθεια τόσο πιο συχνά αναφέρονται συμπτώματα χρόνιας ρινίτιδας από τους καπνιστές. Ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να μεταβάλει τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και να προκαλέσει μία ηωσινοφιλική, τύπου αλλεργικής, φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου μη ατοπικών παιδιών[175]. Σε κάποιους ασθενείς με

αλλεργική ρινίτιδα, ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να αλληλεπιδράσει με αλλεργιογόνα προκαλώντας συμπτώματα ρινίτιδας[175]. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί αν το κάπνισμα επηρεάζει τη θεραπευτική δράση των ενδορρινικών κορτικοστεροειδών.

### 5.3 Εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα-Η επίδραση του καπνίσματος

Το κάπνισμα τσιγάρου έχει αναφερθεί πως σχετίζεται ισχυρά με συμπτώματα χρόνιας ρινίτιδας, ενώ η ρινίτιδα έχει φανεί πως αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος. Η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για την εκδήλωση άσθματος, ενώ λίγα είναι γνωστά για άλλους αναστρέψιμους παράγοντες, όπως το κάπνισμα για την εξέλιξη της ρινίτιδας σε άσθμα. Τελευταία κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει το κάπνισμα με την πρόκληση συμπτωμάτων άσθματος και την εκδήλωση άσθματος. Μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη προσπάθησε να προσδιορίσει το ρόλο που κατέχει το κάπνισμα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης 325 ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, οι οποίοι εξετάστηκαν σε ένα αλλεργιολογικό ιατρείο σε ένα χρόνο, κλήθηκαν να εξεταστούν για συμπτώματα άσθματος 10 χρόνια μετά. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ανάλογα με την καπνιστική τους συνήθεια σε μη καπνιστές, πρώην και νυν καπνιστές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται πως το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα[7]. Επιπλέον, φαίνεται πως οι νυν καπνιστές

έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων άσθματος από τους πρώην καπνιστές. Ενδιαφέρον είναι πως στην πολυπαραγοντική ανάλυση φαίνεται πως το μέγεθος της καπνιστικής συνήθειας παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την εκδήλωση νέων περιπτώσεων άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα. Είναι γνωστό πως οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν υποκλινικές φλεγμονώδεις μεταβολές στους κατώτερους αεραγωγούς. Είναι άγνωστο πως επιδρά το κάπνισμα στην παθοφυσιολογία της εξέλιξης της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διευκρινίσουν τους ακριβείς μηχανισμούς.

# Ειδικό μέρος

## ΤΙΤΛΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### Βιολογικοί δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα: η επίδραση του καπνίσματος

#### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

##### *Υλικό*

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα (20 καπνιστές και 20 μη καπνιστές) κατά την περίοδο της ανθοφορίας. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα δεν είχαν ιστορικό άλλης αναπνευστικής νόσου, συμπτώματα που σχετίζονται με άσθμα και σημεία λοίμωξης του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη. Όλοι είχαν φυσιολογική σπιρομέτρηση και δεν παρουσίασαν αύξηση στις τιμές της σπιρομέτρησης μετά τη δοκιμασία βρογχοδιαστολής. Ως υγιείς μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 30 υγιή άτομα (15 καπνιστές και 15 μη καπνιστές). Όλοι οι καπνιστές είχαν καπνιστική συνήθεια <20 πακέτα-έτη, ώστε να αποκλειστούν οι ασθενείς με ΧΑΠ. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και όλοι οι συμμετέχοντες παρέιχαν ενημερωμένη συγκατάθεση.

### *Σχεδιασμός της μελέτης*

Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εισήχθησαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας και ενώ ήταν συμπτωματικοί, πριν λάβουν οποιαδήποτε θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των τοπικών κορτικοστεροειδών, των αποσυμφορητικών ή των αντιισταμινικών από του στόματος και των αντιλευκοτριενίων). Η αλλεργική ρινίτιδα ορίστηκε με βάση τα συμβατά συμπτώματα (ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, πταρμός, κνησμός της μύτης και/ή οπισθορινική ρύση, με ή χωρίς συμπτώματα από τους οφθαλμούς) σε ατοπικούς ασθενείς. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της ARIA[2]. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα. Όλοι οι ασθενείς μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη υποβλήθηκαν σε μέτρηση εκπνεόμενου NO, συλλογή συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα, συλλογή ρινικού εκπλύματος και σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή, με την προαναφερθείσα σειρά. Παράλληλα και σε διαφορετική ημέρα, έγινε αιμοληψία για μέτρηση της ολικής IgE, καθώς και δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού για την εκτίμηση της ατοπίας.

### *Αξιολόγηση της ατοπίας*

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού έγιναν στην καμπτική επιφάνεια του πήχη και η αντίδραση μετρήθηκε και καταγράφηκε. Τα αλλεργιογόνα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μίγμα δερματοφαγοειδών, σήμυδα, περδικάκι, κυπαρίσσι, μουριά, ελιά, αλτερνάρια, κλαδοσπόριο, επιθήλιο γάτας και σκύλου.



Ο αρνητικός μάρτυρας ήταν ένα ρυθμιστικό διάλυμα γλυκερόλης και ο θετικός μάρτυρας ήταν ισταμίνη (1 mg/ml). Η αντίδραση αξιολογήθηκε 20 λεπτά μετά τη χορήγηση και χαρακτηρίστηκε ως θετική εάν ήταν 3 χιλ. μεγαλύτερη από τον αρνητικό μάρτυρα. Τα επίπεδα ολικής IgE στον ορό όλων των ασθενών προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της νεφελομετρίας (Dade Behring, Marburg GmbH, Γερμανία).

#### *Μέτρηση του κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου*

Το εκπνεόμενο NO μετρήθηκε με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου αναλυτή (NiOX MiNO, Aerocrine, Sweden), όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες[136].

#### *Συλλογή συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα*

Τα δείγματα συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα συλλέχθηκαν με τη χρήση μιας εμπορικά διαθέσιμης συσκευής (Ecoscreen, Viasys, Germany). Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να ξεπλύνουν το στόμα τους με απιονισμένο νερό και να αναπνεύσουν ήρεμα για 15 λεπτά, ενώ φορούσαν ρινοπίεστρο. Τα δείγματα συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα (ποσότητας 1,5-2 mL) φυλάχτηκαν στους -70°C άμεσα μετά τη συλλογή και όχι για περισσότερο από 3 μήνες πριν τις μετρήσεις.

### *Συλλογή και επεξεργασία του ρινικού εκπλύματος*

Το ρινικό έκπλυμα συλλέχθηκε με τη χρήση ενός ουροκαθετήρα μεγέθους 12 F EVO Enterprises, Malaysia έχοντας αφαιρέσει το άπω άκρο του. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να τοποθετήσουν το κεφάλι τους σε έκταση, ο ουροκαθετήρας τοποθετήθηκε στην πρόσθια ρινική κοιλότητα κάθε ρώθωνα και σταθεροποιήθηκε με την εμφύσηση αέρα εντός του ουροκαθετήρα, σφραγίζοντας την είσοδο κάθε ρώθωνα. Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να κάμψουν το κεφάλι τους, ενσταλάχτηκαν 4 ml φυσιολογικού ορού σε θερμοκρασία 37°C και αναρροφήθηκαν από κάθε ρινική κοιλότητα τρεις φορές πριν τη συλλογή του δείγματος. Τα δείγματα επεξεργάστηκαν στη συνέχεια, όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες[176]. Εν συντομία, τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στα 400 x g στους 4°C για 10 λεπτά, τα υπερκείμενα αφαιρέθηκαν, τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια των 0.5 mL και αποθηκεύτηκαν στους -80°C για τις επακόλουθες μετρήσεις. Από κάθε ασθενή ετοιμάστηκαν δύο πλακάκια και βάφτηκαν με χρώση May-Giemsa. Στα πλακάκια έγινε προσδιορισμός του αριθμού και του τύπου των κυττάρων με μικροσκόπηση. Σε κάθε πλακάκι μετρήθηκαν 400 κύτταρα. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων και των ουδετεροφίλων εκφράστηκε ως ποσοστό επί του συνολικού αριθμού κυττάρων.

### *Έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας και δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη*

Όλες οι μετρήσεις διεξήχθησαν με τη χρήση ενός ξηρού σπιρομέτρου (Masterscreen®Body, Viasys, Hoechberg, Germany). Η σπιρομέτρηση έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της ATS[177]. Η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή ελέγχθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της GINA[178]. Σε όλους τους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα διεξήχθη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη για τον αποκλεισμό της συνύπαρξης άσθματος, με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου συστήματος (Aerosol Provocation System, APS, Viasys, Germany). Το APS παρέχει μία αθροιστική δόση 2000μg μεταχολίνης σε πέντε αυξανόμενες δόσεις μετά από μία αρχική ποσότητα 0.9% NaCl. Η αθροιστική δόση που προκάλεσε 20% πτώση στον αρχικό FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub>) προσδιορίστηκε από τη συνισταμένη των δύο τελευταίων σημείων στο διάγραμμα δόσης-απάντησης. Οι ασθενείς με PD<sub>20</sub>>800μg μεταχολίνης αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

### *Μετρήσεις pH*

Το pH μετρήθηκε όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες άμεσα μετά τη συλλογή του συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα και του ρινικού εκπλύματος. Το σταθερό pH επιτεύχθηκε σε όλα τα δείγματα συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα μετά από εξαέρωση του συμπυκνώματος με ένα αδρανές αέριο (αργόν, 350 mL/min για 10 min) και μετρήθηκε σε όλα τα δείγματα με τη χρήση ενός pHμέτρου (Jenway, model 3510, Gransmore Green, UK)[179].

### *Μετρήσεις του λευκοτριενίου B<sub>4</sub> και του 8-ισοπροστανίου*

Το 8-ισοπροστάνιο και το λευκοτριένιο LTB<sub>4</sub> μετρήθηκαν στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμης Elisa (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA για το LTB<sub>4</sub> και Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA για το 8-ισοπροστάνιο), σύμφωνα με τα πρωτόκολλα των κατασκευαστών. Πριν τη μέτρηση της συγκέντρωσης LTB<sub>4</sub> στο ρινικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα διενεργήθηκε μία διαδικασία συμπύκνωσης στερεής φάσης (solid phase extraction). Εν συντομία, τα δείγματα οξινοποιήθηκαν και φυγοκεντρήθηκαν σε 1600xg για ένα λεπτό, ώστε να αφαιρεθεί κάθε ίζημα. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν σε μία στήλη C18 (R&D Systems) με ρυθμό ροής 0.5 mL/min. Ακολούθως, η στήλη ξεπλύθηκε με 10 mL κρύο απιονισμένο νερό, 10 mL αιθανόλης και 10 mL εξανίου. Τα δείγματα εκπλύθηκαν από τη στήλη με την προσθήκη 10 mL αιθαλοξεικού οξέως. Τέλος, τα δείγματα εξατμίστηκαν με υγρό άζωτο και ανασυστάθηκαν με 250 μL ρυθμιστικού διαλύματος Calibrator Diluent RD5-44 (R&D Systems, Minneapolis, MI). Όλα τα δείγματα αποθηκεύτηκαν για λιγότερο από 4 εβδομάδες πριν τις μετρήσεις (μέσος χρόνος 2.4 εβδομάδες).

### *Στατιστική ανάλυση*

Τα δεδομένα με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD), ενώ τα δεδομένα με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεση τιμή (τεταρτημόρια, interquartile ranges, IQR), με την

εξαίρεση των ποσοστών των κυττάρων στο ρινικό έκπλυμα, που παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές. Η κανονικότητα της κατανομής εξετάστηκε με το τεστ Shapiro-Wilk's. Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διεξήχθη με unpaired t-tests ή Mann-Whitney U-tests (για τα δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή αντίστοιχα). Οι συγκρίσεις μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων διεξήχθησαν με one-way ANOVA για τα δεδομένα με κανονική κατανομή ή με Kruskal-Wallis tests για τα δεδομένα που παρουσίαζαν μη κανονική κατανομή, με τα κατάλληλα post hoc tests. Οι συσχετίσεις εξετάστηκαν με Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ) και προέκυψαν από τις πραγματικές τιμές. Ως στατιστικά σημαντικές ορίστηκαν οι διαφορές με τιμή  $p < 0.05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι δύο ομάδες μελέτης είχαν αντίστοιχες ηλικίες, φύλο και καπνιστική συνήθεια. Όλοι οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα είχαν αυξημένη τιμή ολικής IgE και εμφάνιζαν υψηλή ευαισθησία σε εποχιακά αλλεργιογόνα, ενώ κανένας από αυτούς δεν ήταν θετικός στα άλλα αλλεργιογόνα που χρησιμοποιήσαμε. Αντίθετα, οι υγιείς μάρτυρες εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα ολικής μη ειδικής IgE και δεν εμφάνισαν καμιά αντίδραση στα αλλεργιογόνα που χρησιμοποιήθηκαν. Όλοι οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα είχαν PD<sub>20</sub> στη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη μεγαλύτερη από 800 μg (985 [871.3, 1149] μg; 953.0[862.5, 1035.0] μg σε σχέση με 1085[867.3, 1263.5] μg για τους μη καπνιστές και τους καπνιστές, αντίστοιχα).

**Πίνακας1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη

	<b>Υγιείς Μάρτυρες</b> (n=30)	<b>Αλλεργική Ρινίτιδα</b> (n=40)
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Όλοι	31.8±5.9	32.8±7.2
Μη καπνιστές	31.7±5.5	33.5±8.9
Καπνιστές	32.0±6.4	32.3±5.3
<b>Καπνιστές</b>	15 (50%)	20 (50%)
Πακέτα-έτη	10.9±4.5	8.6±6.4
<b>Φύλο (γυναίκες/άνδρες)</b>	16/14	22/18
<b>FEV<sub>1</sub> (%pred.)</b>		
Όλοι	100.3±6.3	98.8±9.1
Μη καπνιστές	102.5±6.6	99.9±10.7
Καπνιστές	98.2±6.5	97.8±7.1
<b>FVC (%pred.)</b>		
Όλοι	102.8±7.8	103.5±10.8
Μη καπνιστές	104.5±7.4	102.9±12.1
Καπνιστές	101.1±8.1	104.0±9.8
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>		
Όλοι	89.1±4.3	85.9±3.5
Μη καπνιστές	90.2±4.8	86.1±3.1
Καπνιστές	88.1±3.6	85.7±3.8
<b>Ολική IgE ορού (IU/ml)</b>		
Όλοι	4.8 [4.8, 19.0]	179.0 [132.3, 210.0]
Μη καπνιστές	4.8 [4.8, 18.0]	188.0 [120.5, 206.0]
Καπνιστές	9.0 [4.8, 22.0]	166.0 [143.8, 210.0]

Τα δεδομένα με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση, ενώ τα δεδομένα με μη κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή [interquartile ranges].

### *Προσδιορισμός του τύπου των λευκοκυττάρων στο ρινικό έκπλυμα*

Το ποσοστό των ηωσινοφίλων (διάμεση τιμή[εύρος]) ήταν υψηλότερο στο ρινικό έκπλυμα των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα σε σχέση με των υγιών μαρτύρων (4 [0-68]% σε σχέση με 0 [0-2]%, αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία ομάδα ανάμεσα σε καπνιστές και μη. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό των ουδετεροφίλων ανάμεσα στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και στους υγιείς μάρτυρες (15.5 [0-64]% σε σχέση με 21.9 [0-80]%, αντίστοιχα,  $p = 0.33$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και σε μη καπνιστές σε καμία από τους δύο ομάδες.

### *Λευκοτριένιο $B_4$ στο ρινικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα*

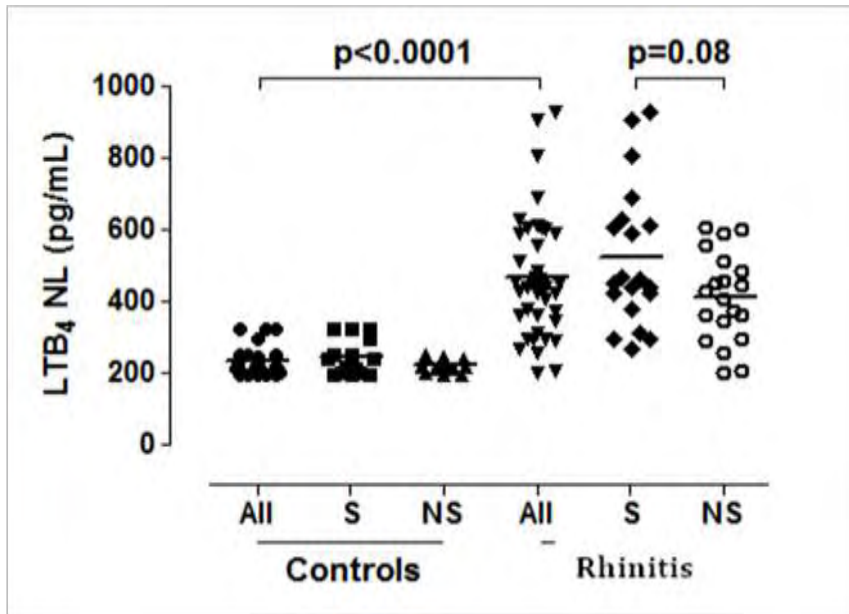
Οι συγκεντρώσεις  $LTB_4$  (διάμεση τιμή [IQR]) στο ρινικό έκπλυμα των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των υγιών μαρτύρων (445.2 [351.4, 590.4] pg/ml σε σχέση με 220.0 [201.6, 247.2] pg/ml αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ) (Σχήμα 1α). Υπήρξε μία τάση υψηλότερων συγκεντρώσεων  $LTB_4$  στο ρινικό έκπλυμα των καπνιστών, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (457.7 [389.4, 623.5] pg/ml σε σχέση με 416.4 [310.3, 506.2] pg/ml, αντίστοιχα,  $p = 0.08$ ).

Τα επίπεδα του  $LTB_4$  στο EBC του συνόλου των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με των υγιών μαρτύρων ( $132.2 \pm 88.7$  pg/ml σε σχέση με  $52.8 \pm 16.3$  pg/ml, αντίστοιχα,  $p = 0.0002$ ) (Σχήμα

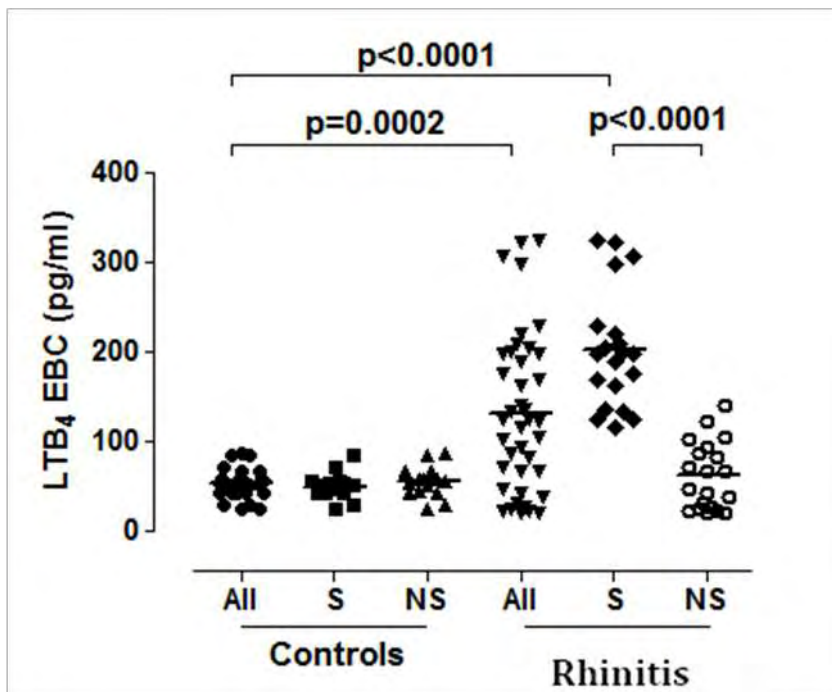


1b). Τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο EBC δεν διέφεραν ανάμεσα στους καπνιστές και στους μη καπνιστές υγιείς μάρτυρες (50.3±14.9 pg/ml σε σχέση με 55.2±17.7 pg/ml, αντίστοιχα, p=μη στατιστικά σημαντικό). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις LTB<sub>4</sub> ήταν σημαντικά υψηλότερες στο EBC των καπνιστών σε σχέση με των μη καπνιστών ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και υγιών μαρτύρων (202.4±65.9 pg/ml σε σχέση με 61.9±37.6 pg/ml, p<0.0001 και 202.4±65.9 pg/ml σε σχέση με 52.8±16.3 pg/ml, p<0.0001, αντίστοιχα) (Σχήμα 1b). Αντίθετα, τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο EBC μη καπνιστών με αλλεργική ρινίτιδα δεν διέφεραν από αυτά των υγιών μαρτύρων.

Σχήμα 1a



Σχήμα 1b



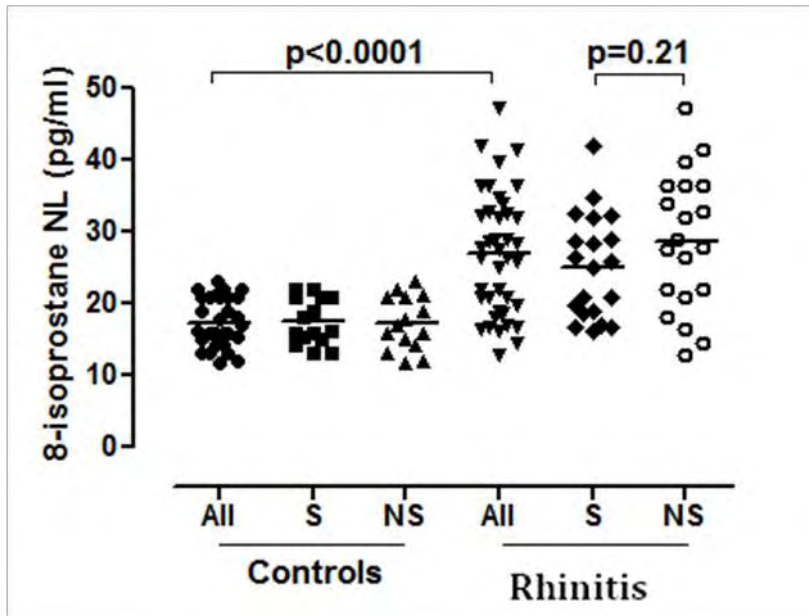
Σχήμα 1. Σύγκριση του λευκοτριενίου LTB<sub>4</sub> μεταξύ υγιών ατόμων (καπνιστών και μη καπνιστών) και ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (καπνιστών και μη καπνιστών) (a) στο ρινικό έκπλυμα, (b) στο EBC. Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν στις μέσες τιμές.

### *8-ισοπροστανίιο στο ρινικό έκπλυμα και συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα*

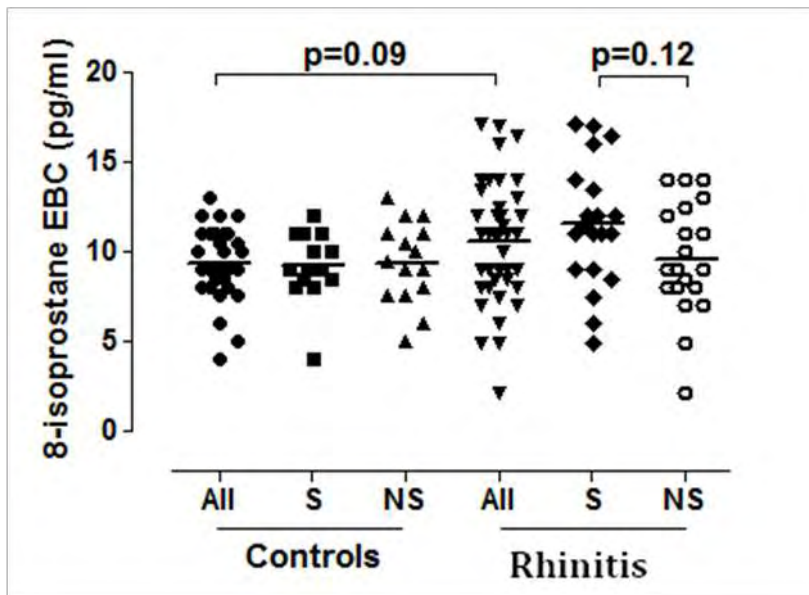
Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση 8-ισοπροστανίου στο ρινικό έκπλυμα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ( $26.9 \pm 8.6$  pg/ml σε σχέση με  $17.4 \pm 3.4$  pg/ml, αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ) (Σχήμα 2a).

Ωστόσο, δε βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα 8-ισοπροστανίου στο EBC των υγιών μαρτύρων και των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, αν και υπάρχει μία τάση για υψηλότερα επίπεδα στους τελευταίους ( $9.3 \pm 2.1$  pg/ml σε σχέση με  $10.5 \pm 3.4$  pg/ml, αντίστοιχα,  $p = 0.09$ ) (Σχήμα 2b). Δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές σε καμία από τις δύο ομάδες.

Σχήμα 2a



Σχήμα 2b



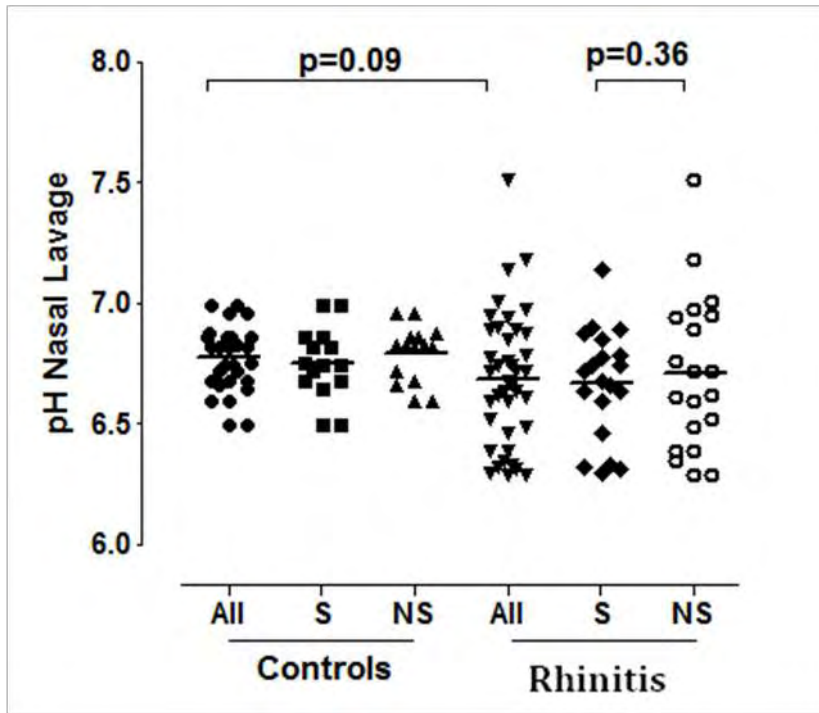
Σχήμα 2. Σύγκριση του 8-ισοπροστανίου μεταξύ υγιών ατόμων (καπνιστών και μη καπνιστών) και ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (καπνιστών και μη καπνιστών) (a) στο ρινικό έκπλυμα, (b) στο EBC. Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν στις μέσες τιμές.

### *pH στο ρινικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα*

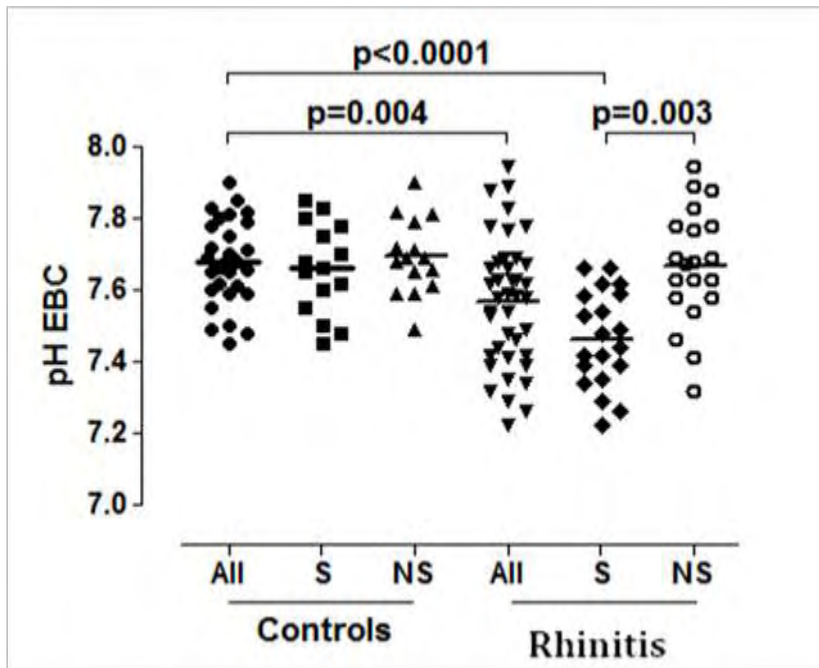
Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές pH του ρινικού εκπλύματος ανάμεσα σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα ( $6.77 \pm 0.13$  σε σχέση με  $6.69 \pm 0.27$ , αντίστοιχα,  $p=0.09$ ). Επιπλέον, δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα ( $6.67 \pm 0.23$  σε σχέση με  $6.71 \pm 0.32$ , αντίστοιχα,  $p=0.36$ ) (Σχήμα 3a).

Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές pH στο EBC σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ( $7.56 \pm 0.18$  σε σχέση με  $7.67 \pm 0.11$ , αντίστοιχα,  $p=0.004$ ) (Σχήμα 3b). Αυτή η διαφορά οφείλεται σε μία σημαντική διαφορά ανάμεσα στους καπνιστές και μη καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα ( $7.47 \pm 0.13$  σε σχέση με  $7.67 \pm 0.16$ , αντίστοιχα,  $p=0.003$ ) (Σχήμα 3b). Συγκεκριμένα, οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα είχαν χαμηλότερες τιμές pH στο EBC σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ( $p < 0.0001$ ), ενώ οι τιμές pH στο EBC δεν διέφεραν μεταξύ μη καπνιστών με αλλεργική ρινίτιδα και υγιών μαρτύρων ( $p=0.85$ ) (Σχήμα 3b).

Σχήμα 3a



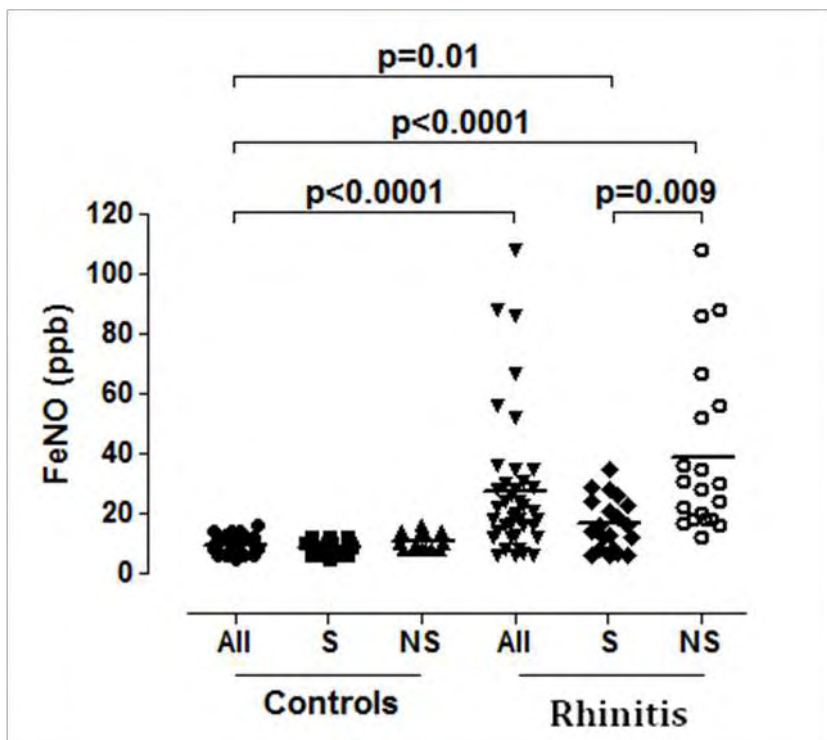
Σχήμα 3b



Σχήμα 3. Σύγκριση του pH μεταξύ υγιών ατόμων (καπνιστών και μη καπνιστών) και ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (καπνιστών και μη καπνιστών) (a) στο ρινικό έκπλυμα, (b) στο EBC. Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν στις μέσες τιμές.

### Κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου

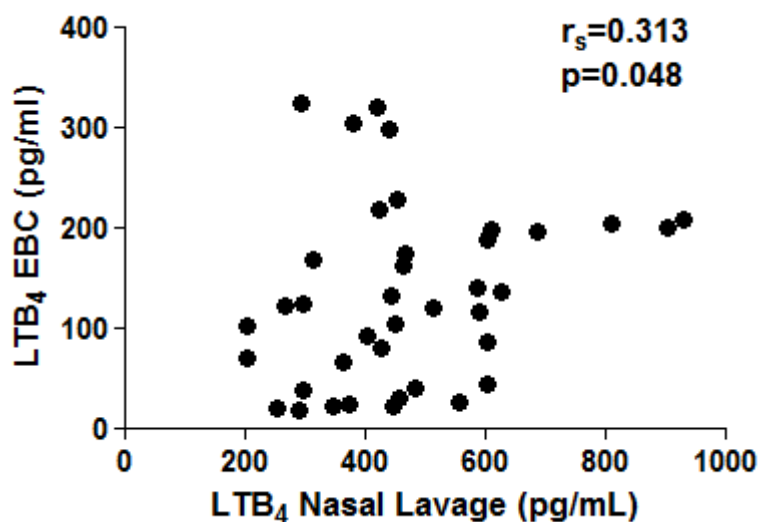
Τα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου NO (FeNO) των υγιών μαρτύρων ήταν σημαντικά μικρότερα σε σχέση με αυτά των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (9.5 [8.0, 12.0] ppb σε σχέση με 20.5[12.5, 33] ppb,  $p < 0.0001$ ) (Σχήμα 4). Οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές FeNO σε σχέση με τους μη καπνιστές (15.0 [8.0, 23.8] σε σχέση με 29.0 [18.0, 55.0],  $p = 0.009$ ) (Σχήμα 4). Τόσο οι καπνιστές, όσο και οι μη καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα FeNO σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ( $p = 0.01$  και  $p < 0.0001$ , αντίστοιχα) (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Σύγκριση του κλάσματος εκπνεόμενου NO μεταξύ υγιών ατόμων (καπνιστών και μη καπνιστών) και ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (καπνιστών και μη καπνιστών) (α) στο ρινικό έκπλυμα, (β) στο EBC. Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν στις μέσες τιμές.

## Συσχετίσεις

Τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο ρινικό έκπλυμα εμφάνισαν μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση σε σχέση με τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο EBC των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα ( $r_s=0.313$ ,  $p=0.048$ ; Σχήμα 5). Τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο EBC ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το pH στο EBC και την PD<sub>20</sub> μεταχολίνης ( $r_s= - 0.416$ ,  $p=0.008$  και  $r_s= - 0.339$ ,  $p=0.03$ , αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στους ειδικούς βιολογικούς δείκτες και κάποια κλινική παράμετρο των συμμετεχόντων στη μελέτη. Οι τιμές FeNO δεν παρουσίασαν συσχέτιση με κάποιον από τους δείκτες που μετρήθηκαν.



Σχήμα 5. Συσχέτιση των επιπέδων LTB<sub>4</sub> στο ρινικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη παρατήρησης, εξετάσαμε την επίδραση του καπνίσματος στους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress σε δείγματα που συλλέχθηκαν μη επεμβατικά από τη ρινική κοιλότητα και το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα ασθενών με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι τα ακόλουθα: (1) οι συγκεντρώσεις LTB<sub>4</sub> στο EBC και στο ρινικό έκπλυμα ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και τα επίπεδα LTB<sub>4</sub> στο EBC ήταν υψηλότερα στους καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα σε σχέση με τους μη καπνιστές, (2) οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν αυξημένο τοπικό οξειδωτικό stress, όπως αυτό εκφράζεται από τα επίπεδα 8-ισοπροστανίου στο ρινικό έκπλυμα, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, (3) οι τιμές pH στο EBC ήταν χαμηλότερες στους καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα σε σχέση με τους μη καπνιστές και (4) οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα FeNO σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, με τους καπνιστές ασθενείς να έχουν χαμηλότερο FeNO σε σχέση με τους μη καπνιστές. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη, απ' όσο γνωρίζουμε, που έχει αξιολογήσει την επίδραση του καπνίσματος στη φλεγμονή των αεραγωγών των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα.

Η LTB<sub>4</sub> παράγεται από ουδετερόφιλα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα, αποτελώντας ένα ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα για τα ουδετερόφιλα με ουσιαστικό ρόλο στα μονοπάτια φλεγμονής[180]. Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει πως τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια αυξάνονται στο EBC των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα[143, 181]. Ο Cap και οι συνεργάτες<sup>102</sup> έχουν επιπλέον δείξει πως κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας, τα

κυστεϊνυλικά λευκοτριένια και η  $LTB_4$  ήταν αυξημένα στο EBC των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και παρέμειναν αυξημένα και μετά την περίοδο ανθοφορίας, αν και σε κατώτερα επίπεδα, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Στην παρούσα μελέτη, οι μη καπνιστές ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα δεν διέφεραν ως προς τα επίπεδα  $LTB_4$  από τους υγιείς μάρτυρες, αποτέλεσμα το οποίο είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Mondino και συνεργατών, η οποία δεν αναφέρει διαφορά στις συγκεντρώσεις  $LTB_4$  και  $LTE_4$  στο EBC υγιών παιδιών σε σύγκριση με ατοπικά μη ασθματικά παιδιά[182]. Στην παρούσα μελέτη, δείξαμε επιπλέον πως τα επίπεδα  $LTB_4$  ήταν υψηλότερα στο EBC καπνιστών από τους μη καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα, μία διαφορά η οποία δεν ήταν εμφανής στους υγιείς μάρτυρες. Το άσθμα και το κάπνισμα τσιγάρου αλληλεπιδρούν για να επιδεινώσουν τα συμπτώματα άσθματος και την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και για να διαταράξουν τη θεραπευτική ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή[183]. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επηρεάζει την παραγωγή κυτταροκινών και μεσολαβητών της φλεγμονής στους ασθματικούς, οδηγώντας σε μία μεταβολή του τύπου της φλεγμονής σε ένα περισσότερο ουδετεροφιλικό τύπο φλεγμονής[164]. Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν πως και οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα χωρίς άσθμα είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εκδήλωση φλεγμονής του κατώτερου αναπνευστικού, καθιστώντας τους πιο επιρρεπείς στην εκδήλωση άσθματος στο μέλλον. Μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη πληθυσμού έχει δείξει πως το κάπνισμα τσιγάρου αποτελεί ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση νέων περιπτώσεων άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα[7] και η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις πως η εκδήλωση άσθματος μπορεί να αφορά μία φλεγμονώδη διαδικασία που μεσολαβείται από την  $LTB_4$ ,

καθώς η LTB<sub>4</sub> έχει αποδειχθεί παλαιότερα πως είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονής του άσθματος στους ασθματικούς καπνιστές[184]. Οι στατιστικά σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της LTB<sub>4</sub> και του pH στο EBC και της PD<sub>20</sub>, υποστηρίζουν ένα πιθανό μηχανισμό για την επακόλουθη εκδήλωση άσθματος, που εμπλέκει την οξινοποίηση των αεραγωγών και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Επιπρόσθετα, ανιχνεύθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις LTB<sub>4</sub> σε δείγματα ρινικού έκπλυματος ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας, δεδομένο το οποίο είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει αύξηση της LTB<sub>4</sub> στο ρινικό έκπλυμα ατοπικών ασθενών μετά από ρινική πρόκληση[185-186]. Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων LTB<sub>4</sub> στο ρινικό έκπλυμα και στο EBC των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα παρέχει επιπλέον επιχειρήματα στην υπόθεση του ενός αεραγωγού, υποδεικνύοντας ένα πιθανό παθογενετικό μηχανισμό για την ταυτόχρονη εκδήλωση άσθματος σε κάποιους από τους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.

Το 8-ισοπροστανίνο είναι ένας δείκτης οξειδωτικού stress και υπεροξειδωσης των λιπιδίων που έχει αποδειχθεί να είναι αυξημένο στο EBC των ασθματικών ασθενών, αναλογικά με τη σοβαρότητα της νόσου, αντικατοπτρίζοντας την υποκείμενη ανισορροπία των ελευθέρων ριζών στους αεραγωγούς[187-189]. Επιπρόσθετα, η παραγωγή 8-ισοπροστανίου έχει συσχετιστεί με το κάπνισμα, το οποίο αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα του οξειδωτικού stress[190]. Σε μία προηγούμενη μελέτη, ο Van Hoydonck και οι συνεργάτες έδειξαν πως οι συγκεντρώσεις του 8-ισοπροστανίου στο EBC των υγιών καπνιστών παρουσίαζε χαμηλή συγκέντρωση και μπόρεσε να ανιχνευθεί

σε ένα μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων στη μελέτη[191]. Στην παρούσα μελέτη, το 8-ισοπροστανίο ήταν ανιχνεύσιμο σε όλα τα δείγματα EBC και ρινικού εκπλύματος, με επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα προηγούμενων μελετών που χρησιμοποίησαν το ίδιο αντιδραστήριο[190, 192]. Στη δική μας μελέτη, το 8-ισοπροστανίο δεν ήταν αυξημένο στο EBC ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και δεν διέφερε μεταξύ υγιών καπνιστών και μη καπνιστών. Η διαφοροποίηση μεταξύ των δικών μας αποτελεσμάτων και εκείνων του Montuschi και των συνεργατών[190] μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως τα υγιή άτομα που είχαν συμπεριληφθεί σ' εκείνη τη μελέτη είχαν μεγαλύτερη καπνιστική συνήθεια, μετρημένη σε πακέτα-έτη, από τους δικούς μας υγιείς μάρτυρες. Μία μελέτη από τον Kinnula και τους συνεργάτες[193] ανέδειξε αυξημένα επίπεδα 8-ισοπροστανίου στα πτύελα υγιών καπνιστών. Οι διαφορές στη συλλογή του υγρού που καλύπτει τους αεραγωγούς μπορεί να ευθύνονται για τη διαφοροποίηση των ευρημάτων μας από της τελευταίας μελέτης. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα του αυξημένου 8-ισοπροστανίου στο ρινικό έκπλυμα των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα σε σύγκριση με των υγιών μαρτύρων, υποδεικνύοντας την παρουσία τοπικά αυξημένου οξειδωτικού stress στη ρινική κοιλότητα των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη, σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, που έχει αξιολογήσει το οξειδωτικό stress στη ρινική κοιλότητα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, παρέχοντας ενδείξεις για τις πιθανές βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στη ρινική κοιλότητα. Χρειάζονται προοπτικές μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η εξέλιξη της ρινικής φλεγμονής στους καπνιστές.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις πως η οξινοποίηση των αεραγωγών, όπως αυτή εκφράζεται από το χαμηλότερο pH στο EBC, υπάρχει σε αποπικά

παιδιά[194], ενώ μία άλλη μελέτη έχει δείξει πως η ενδογενής οξινοποίηση των αεραγωγών δεν υπήρχε σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα, αλλά μόνο σε άσθμα και ατοπική δερματίτιδα[195]. Στη μελέτη μας, το pH του EBC δεν διέφερε μεταξύ του συνόλου των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, οι καπνιστές ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν χαμηλότερο pH στο EBC από τους μη καπνιστές με ρινίτιδα και τους υγιείς καπνιστές, υποδεικνύοντας πως το κάπνισμα προκαλεί οξινοποίηση των κατώτερων αεραγωγών, μόνο στους καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα. Είναι ενδιαφέρον πως οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν υποκλινική ουδετεροφιλική φλεγμονή, όπως φαίνεται έμμεσα από την παρουσία αυξημένων επιπέδων  $LTB_4$ . Ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του pH και της  $LTB_4$  στο EBC σ' αυτή τη υποομάδα. Τελικά, το pH του ρινικού εκπλύματος δεν εμφάνισε κάποια διαφοροποίηση ανάμεσα στις ομάδες που μελετήθηκαν. Για το λόγο αυτό, το pH ίσως δεν αποτελεί ένα ισχυρό βιολογικό δείκτη για την αξιολόγηση των μεταβολών της ρινικής φλεγμονής στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.

Στην παρούσα μελέτη, αναδείχθηκαν οι διαφορές στο οξειδωτικό stress και τους βιολογικούς δείκτες στο ρινικό έκπλυμα ανάμεσα στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και τους υγιείς μάρτυρες. Σε αντίθεση με τα ευρήματα στο EBC, στο ρινικό έκπλυμα δε φάνηκε κάποια επίδραση του καπνίσματος στη ρινική φλεγμονή, με εξαίρεση την τάση για υψηλότερα επίπεδα  $LTB_4$  στους καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα, εύρημα μη στατιστικά σημαντικό. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης με βιοψίες ρινικού βλεννογόνου, η οποία δείχνει πως οι καπνιστές με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία παρουσιάζουν φλεγμονή του ρινικού

βλεννογόνου, που χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική διήθηση[196]. Οι διαφορετικές τεχνικές λήψης των δειγμάτων και η μικρότερη καπνιστική συνήθεια των δικών μας ασθενών μπορεί να ευθύνονται για αυτή τη διαφοροποίηση των ευρημάτων. Προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διευκρίνιση αυτού του θέματος.

Τέλος, τα ευρήματά μας σε σχέση με το FeNO είναι σε συμφωνία με διάφορες προηγούμενες μελέτες οι οποίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα FeNO στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα κατ' αναλογία με τους ασθματικούς[197-199] και μείωση του FeNO στους καπνιστές[136, 200-201]. Αντίθετα, μία πρόσφατη μελέτη έχει δείξει πως οι ασθενείς με ατοπικό άσθμα έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις εκπνεόμενου NO από τους μη ασθματικούς ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, ενώ ο διαφορετικός σχεδιασμός της μελέτης μπορεί να ευθύνεται γι' αυτές τις διαφορές[202]. Τα επίπεδα FeNO στη μελέτη μας δεν συσχετίζονται με κανέναν από τους άλλους βιολογικούς δείκτες που μετρήθηκαν, υποδηλώνοντας πως εκπροσωπούν διαφορετικές όψεις της φλεγμονής των αεραγωγών, ενώ επιβεβαιώνεται και στη δική μας μελέτη πως το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα εκπνεόμενου NO.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα LTB<sub>4</sub> και 8-ισοπροστανίου στη ρινική τους κοιλότητα, ωστόσο, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές. Αντίθετα, οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα LTB<sub>4</sub> και χαμηλότερο pH στο EBC, υποδεικνύοντας πως αυτοί οι ασθενείς μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος από τους μη καπνιστές ασθενείς. Μία σημαντική στατιστικά συσχέτιση ανάμεσα στην LTB<sub>4</sub> του EBC και του ρινικού εκπλύματος υποδεικνύει ένα πιθανό

μηχανισμό για την εκδήλωση άσθματος σε κάποιους από τους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διευκρινήσουν τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σ' αυτή την ενισχυμένη αντίδραση των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα κατά την έκθεσή τους στον καπνό του τσιγάρου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα κλινική μελέτη εξετάζει την επίδραση του καπνίσματος σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες δειγμάτων ρινικού εκπλύματος και συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, σε μία προσπάθεια να μελετηθεί η επίδραση του καπνίσματος στη φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και στην πιθανή εκδήλωση άσθματος. Τα κεντρικά ευρήματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται παρακάτω:

1. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση  $LTB_4$  στο ρινικό έκπλυμα και στο EBC σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.
2. Οι καπνιστές ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση  $LTB_4$  στο EBC σε σχέση με τους μη καπνιστές ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, υποδεικνύοντας πως το κάπνισμα επιδεινώνει την προϋπάρχουσα υποκλινική φλεγμονή των κατώτερων αεραγωγών των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα.
3. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο οξειδωτικό στρες στο ρινικό βλεννογόνο, όπως αυτό υποδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση 8-ισοπροστανίου στο ρινικό τους έκπλυμα.
4. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν χαμηλότερο pH σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.
5. Το κάπνισμα προκαλεί οξινοποίηση των κατώτερων αεραγωγών των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, καθώς οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν χαμηλότερο pH στο EBC σε σχέση με τους μη καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα.



6. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν αυξημένο FeNO σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.
7. Το κάπνισμα μειώνει τα επίπεδα FeNO στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, καθιστώντας τη χρησιμότητά του περιορισμένη στους καπνιστές ασθενείς.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρουσία φλεγμονής σε όλο το μήκος των αεραγωγών ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα επιβεβαιώνεται από πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα. Το κάπνισμα είναι γνωστό πως επηρεάζει τη φλεγμονή αεραγωγών στο άσθμα. Ωστόσο, καμία μελέτη έως τώρα δεν έχει αναλύσει την επίδραση του καπνίσματος στη φλεγμονή των αεραγωγών σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αναλύσει την επίδραση του καπνίσματος στους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες ασθενών με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, που συλλέχθηκαν με μη επεμβατικές μεθόδους συλλογής δειγμάτων.

Μέθοδοι: Σαράντα ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα (20 καπνιστές και 20 μη καπνιστές) και 30 υγιείς μάρτυρες (15 καπνιστές και 15 μη καπνιστές) εισήχθησαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου ανθοφορίας. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε μέτρηση του FeNO, σε συλλογή EBC, σε συλλογή ρινικού εκπλύματος, σε σπιρομέτρηση προ- και μετά-βρογχοδιαστολή και δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη. Στα δείγματα ρινικού εκπλύματος και EBC προσδιορίστηκαν pH, LTB<sub>4</sub> και 8-ισοπροστανίνο.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα LTB<sub>4</sub> και 8-ισοπροστανίου στο ρινικό έκπλυμα ( $P < 0.0001$  και για τις δύο συγκρίσεις), χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα επίσης εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα LTB<sub>4</sub> και χαμηλότερο pH στο EBC ( $P < 0.001$  και  $P = 0.004$ , αντίστοιχα), με εμφανείς διαφορές μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ( $P < 0.0001$  και

$P=0.003$ , για την  $LTB_4$  και το pH αντίστοιχα). Παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων  $LTB_4$  στο ρινικό έκπλυμα και στο EBC ( $r_s=0.313$ ,  $P=0.048$ ).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα  $LTB_4$  και 8-ισοπροστανίου στη ρινική κοιλότητα, χωρίς, ωστόσο, σημαντικές διαφορές μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών. Αντίθετα, οι καπνιστές με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα  $LTB_4$  και χαμηλότερο pH στο EBC, υποδεικνύοντας πως αυτοί οι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι στις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος.

## SUMMARY

**Background:** Accumulating evidence confirms the presence of pan-airway inflammation in allergic rhinitis patients. Smoking is known to affect the asthmatic airway inflammation. However, no study has evaluated the impact of smoking on airway inflammation of allergic rhinitis patients.

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the impact of smoking on inflammatory and oxidative stress biomarkers in patients with seasonal allergic rhinitis, using non-invasive methods for sample collection.

**Methods:** Forty patients with seasonal allergic rhinitis (20 smokers and 20 non-smokers) and thirty healthy subjects (15 smokers and 15 non-smokers) were recruited for the study during pollen season. All subjects were submitted to measurement of the fraction of exhaled NO (FeNO), exhaled breath condensate (EBC) collection, nasal lavage collection, pre- and post-bronchodilation spirometry, and metacholine bronchial challenge testing. pH, LTB<sub>4</sub> and 8-isoprostane were determined in exhaled breath condensate and nasal lavage samples.

**Results:** Patients with allergic rhinitis presented higher LTB<sub>4</sub> and 8-isoprostane levels in nasal lavage ( $p < 0.0001$  for both comparisons), with no significant differences between smokers and non-smokers. Patients with allergic rhinitis also presented higher LTB<sub>4</sub> levels and lower pH in EBC ( $p < 0.001$  and  $p = 0.004$ , respectively), with prominent differences between smokers and non-smokers ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.003$ , for LTB<sub>4</sub> and pH respectively). A significant correlation between nasal lavage and EBC LTB<sub>4</sub> values was observed ( $r_s = 0.313$ ,  $p = 0.048$ ).

**Conclusions:** Patients with allergic rhinitis present increased LTB<sub>4</sub> and 8-isoprostane in their nasal cavity, however, with no significant differences between smokers and non-smokers. In contrast, smokers with allergic rhinitis present higher LTB<sub>4</sub> levels and lower pH in EBC, suggesting that these patients may be more susceptible to the deleterious effects of smoking, compared with non-smokers.

## Βιβλιογραφία

1. Murray CS, Simpson A, Custovic A: **Allergens, viruses, and asthma exacerbations.** *Proc Am Thorac Soc* 2004, **1**(2):99-104.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N: **Allergic rhinitis and its impact on asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(5 Suppl):S147-334.
3. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, Naspitz C, Cruz AA: **Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis.** *Allergy* 2008, **63**(5):564-569.
4. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F: **Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study.** *Allergy* 2008, **63**(3):292-298.
5. Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Toren K: **Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking.** *Am J Ind Med* 2002, **42**(1):23-28.
6. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F: **Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years.** *Int Arch Allergy Immunol* 1997, **114**(2):193-201.
7. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarva M, Proietti L, Al-Delaimy WK: **Cigarette smoking is associated with a**

- greater risk of incident asthma in allergic rhinitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **121**(6):1428-1434.
8. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC: **A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe.** *Allergy* 2007, **62 Suppl 85**:17-25.
  9. Naclerio RM, Pinto J, deTineo M, Baroody FM: **Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis.** *Allergy Asthma Proc* 2008, **29**(1):24-28.
  10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C *et al*: **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).** *Allergy* 2008, **63 Suppl 86**:8-160.
  11. Scadding GK: **Non-allergic rhinitis: diagnosis and management.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, **1**(1):15-20.
  12. Meltzer EO: **Quality of life in adults and children with allergic rhinitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(1 Suppl):S45-53.
  13. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A: **Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **120**(2):381-387.
  14. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F: **Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(4 Pt 1):1391-1396.

15. Dykewicz MS, Fineman S: **Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81**(5 Pt 2):463-468.
16. Nelson HS: **Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(4):635-642.
17. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB: **Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay.** *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85**(6):1039-1043.
18. **ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma.** *Allergy* 2004, **59**(4):373-387.
19. Bucholtz GA, Lockey RF, Wunderlin RP, Binford LR, Stablein JJ, Serbousek D, Fernandez-Caldas E: **A three-year aerobiologic pollen survey of the Tampa Bay area, Florida.** *Ann Allergy* 1991, **67**(5):534-540.
20. Bauchau V, Durham SR: **Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe.** *Eur Respir J* 2004, **24**(5):758-764.
21. Sibbald B, Rink E: **Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history.** *Thorax* 1991, **46**(12):895-901.
22. Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM: **The role of ragweed pollen in autumnal asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 1977, **59**(6):449-459.



23. Kirmaz C, Yuksel H, Bayrak P, Yilmaz O: **Symptoms of the olive pollen allergy: do they really occur only in the pollination season?** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005, **15**(2):140-145.
24. Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wuthrich B: **Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic individuals.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **87**(4):311-318.
25. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, Dykewicz MS, Fineman SM, Lee RE, Li JT *et al*: **Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, **91**(2):105-114.
26. Clement PA, Gordts F: **Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry.** *Rhinology* 2005, **43**(3):169-179.
27. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G: **Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy.** *Allergy* 2006, **61**(6):717-724.
28. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC: **Nasal nitric oxide and nasal allergy.** *Allergy* 2006, **61**(6):665-670.
29. Litvyakova LI, Baraniuk JN: **Nasal provocation testing: a review.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **86**(4):355-364; quiz 364-355, 386.
30. Punnonen J, Aversa GG, Vandekerckhove B, Roncarolo MG, de Vries JE: **Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal B cells.** *J Immunol* 1992, **148**(11):3398-3404.
31. Prussin C, Metcalfe DD: **5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **117**(2 Suppl Mini-Primer):S450-456.

32. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, Pfister R, Humbert M, Kay AB: **Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma.** *Allergy* 1998, **53**(45 Suppl):15-21.
33. King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA: **Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium.** *J Immunol* 1998, **161**(7):3645-3651.
34. Pawankar R: **Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis.** *Chem Immunol Allergy* 2005, **87**:111-129.
35. Sergejeva S, Malmhall C, Lotvall J, Pullerits T: **Increased number of CD34+ cells in nasal mucosa of allergic rhinitis patients: inhibition by a local corticosteroid.** *Clin Exp Allergy* 2005, **35**(1):34-38.
36. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL: **The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease.** *Pediatr Res* 1988, **24**(4):504-507.
37. Skoner DP, Lee L, Doyle WJ, Boehm S, Fireman P: **Nasal physiology and inflammatory mediators during natural pollen exposure.** *Ann Allergy* 1990, **65**(3):206-210.
38. Maurer M, Zuberbier T: **Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey.** *Allergy* 2007, **62**(9):1057-1063.
39. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M: **H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects.** *Clin Exp Allergy* 2002, **32**(4):489-498.

40. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, Fokkens W, Lockey R, Meltzer EO, Mullol J *et al*: **Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).** *Allergy* 2003, **58**(3):192-197.
41. Simons FE: **Advances in H1-antihistamines.** *N Engl J Med* 2004, **351**(21):2203-2217.
42. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE: **Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, **93**(2):154-159.
43. Abelson MB, Turner D: **A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis.** *Clin Ther* 2003, **25**(3):931-947.
44. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Storms WW, Wood RA: **Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate.** *Pediatrics* 2000, **105**(2):E23.
45. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., Philpot EE, Faris MA, Kral KM, Prillaman BA, Rickard KA: **No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone**

- propionate aqueous nasal spray for one year.** *Allergy Asthma Proc* 2002, **23**(6):407-413.
46. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, Rosen JP, Ruff ME, Vandewalker ML, Wanderer A *et al*: **Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray.** *Pediatrics* 2000, **105**(2):E22.
47. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P: **Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**(1):83-88.
48. Nayak AS, Banov C, Corren J, Feinstein BK, Floreani A, Friedman BF, Goldsobel A, Gottschlich GM, Hannaway PJ, Lampl KL *et al*: **Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000, **84**(4):417-424.
49. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, Malice MP, Reiss TF: **Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring.** *Clin Exp Allergy* 2002, **32**(7):1020-1028.
50. van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, Reiss TF: **Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period.** *Allergy* 2003, **58**(12):1268-1276.
51. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, Wolfe JD, Reiss TF: **Concomitant montelukast and loratadine as**

- treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **105**(5):917-922.
52. Kurowski M, Kuna P, Gorski P: **Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation.** *Allergy* 2004, **59**(3):280-288.
53. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J: **Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2002, **109**(6):949-955.
54. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N *et al*: **Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2001, **286**(23):2956-2967.
55. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, Byrne A, Champain K, Thirlwell J, Cioppa GD *et al*: **Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**(2):253-259.
56. Nayak A, Casale T, Miller SD, Condemi J, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della Cioppa G, Gupta N: **Tolerability of retreatment with omalizumab, a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody, during a second ragweed pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis.** *Allergy Asthma Proc* 2003, **24**(5):323-329.

57. Abramson M, Puy R, Weiner J: **Immunotherapy in asthma: an updated systematic review**. *Allergy* 1999, **54**(10):1022-1041.
58. Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW: **Sublingual immunotherapy: an update**. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, **4**(1):31-36.
59. James LK, Durham SR: **Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy**. *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(7):1074-1088.
60. Calderon MA: **Meta-analyses of specific immunotherapy trials**. *Drugs Today (Barc)* 2008, **44 Suppl B**:31-34.
61. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S: **Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
62. Togias A: **Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration**. *J Allergy Clin Immunol* 2003, **111**(6):1171-1183; quiz 1184.
63. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T: **The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study**. *Allergy* 2002, **57**(11):1048-1052.
64. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F: **Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study**. *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(1):86-93.
65. Shamssain MH, Shamsian N: **Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema in 13- to 14-year-old schoolchildren**

- from the northeast of England. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **86**(4):428-432.
66. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J: **Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**(5 Suppl):S201-205.
67. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjermer L: **Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected].** *Clin Exp Allergy* 2005, **35**(6):723-727.
68. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F: **Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156**(5):1413-1420.
69. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM: **Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood.** *Pediatrics* 1994, **94**(6 Pt 1):895-901.
70. Settipane RJ, Settipane GA: **IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students.** *Allergy Asthma Proc* 2000, **21**(4):221-225.
71. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B: **Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(3 Pt 1):920-924.

72. Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Di Pede F, Viegi G: **Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults.** *Allergy* 2005, **60**(3):343-349.
73. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA: **Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma--a Swedish population-based case-control study (MAP-study).** *Respir Med* 2002, **96**(8):635-641.
74. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V: **Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study.** *Chest* 2006, **129**(2):309-316.
75. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, Sofios C, Rasidakis A, Jordanoglou J: **Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis.** *Clin Exp Allergy* 2000, **30**(5):663-669.
76. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J: **Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(2):588-595.
77. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L: **The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure.** *J Allergy Clin Immunol* 1988, **82**(6):1046-1054.
78. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ: **Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**(4 Pt 1):922-927.



79. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA: **Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia.** *J Immunol* 1992, **148**(8):2390-2394.
80. Liu MC, Proud D, Lichtenstein LM, Hubbard WC, Bochner BS, Stealey BA, Breslin L, Xiao H, Freidhoff LR, Schroeder JT *et al*: **Effects of prednisone on the cellular responses and release of cytokines and mediators after segmental allergen challenge of asthmatic subjects.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(1):29-38.
81. Peebles RS, Jr., Wagner EM, Liu MC, Proud D, Hamilton RG, Togias A: **Allergen-induced changes in airway responsiveness are not related to indices of airway edema.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **107**(5):805-811.
82. Nouri-Aria KT, Irani AM, Jacobson MR, O'Brien F, Varga EM, Till SJ, Durham SR, Schwartz LB: **Basophil recruitment and IL-4 production during human allergen-induced late asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(2):205-211.
83. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ: **Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**(4):677-686.

84. Baroody FM, Cruz AA, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D, Naclerio RM: **Intranasal beclomethasone inhibits antigen-induced nasal hyperresponsiveness to histamine.** *J Allergy Clin Immunol* 1992, **90**(3 Pt 1):373-376.
85. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD: **Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children.** *N Engl J Med* 1991, **325**(15):1067-1071.
86. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R: **Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals.** *Eur Respir J* 2000, **16**(4):609-614.
87. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A: **Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis.** *Clin Exp Allergy* 2006, **36**(6):689-703.
88. Wenzel SE: **Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of the late asthmatic response.** *Clin Exp Allergy* 1999, **29**(1):1-3.
89. Busse W, Kraft M: **Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy.** *Chest* 2005, **127**(4):1312-1326.
90. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S: **Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans.** *Biochem Biophys Res Commun* 1991, **181**(2):852-857.
91. Olthoff A, Rohrbach S, Faber M, Gotz W, Laskawi R: **Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the nasal mucosa of patients**

- with idiopathic and allergic rhinitis.** *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002, **64**(3):180-185.
92. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, Hokfelt T, Lundberg JM, Alving K: **High nitric oxide production in human paranasal sinuses.** *Nat Med* 1995, **1**(4):370-373.
93. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ: **Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids.** *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99**(1 Pt 1):58-64.
94. Mancinelli RL, McKay CP: **Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth.** *Appl Environ Microbiol* 1983, **46**(1):198-202.
95. Croen KD: **Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication.** *J Clin Invest* 1993, **91**(6):2446-2452.
96. Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC: **Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(4):697-702.
97. Sanders SP, Kim J, Connolly KR, Porter JD, Siekierski ES, Proud D: **Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor production in bronchial epithelial cells.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, **24**(3):317-325.

98. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP: **Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis.** *Lab Invest* 1996, **75**(5):735-744.
99. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR, Howarth PH, Holgate ST: **Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls.** *Eur Respir J* 1992, **5**(5):538-544.
100. Boulet LP, Laviolette M, Turcotte H, Cartier A, Dugas M, Malo JL, Boutet M: **Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine.** *Chest* 1997, **112**(1):45-52.
101. Brown JL, Behndig AF, Sekerel BE, Pourazar J, Blomberg A, Kelly FJ, Sandstrom T, Frew AJ, Wilson SJ: **Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**(5):688-695.
102. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW, Frati F, Salvatori S, Di cara G, Petrini I, Bernini M, Novembre E, Bernardini R *et al*: **Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon.** *Respir Med* 2007, **101**(7):1600-1608.
103. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP: **Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**(5):904-910.

104. Hara J, Fujimura M, Myou S, Furusho S, Abo M, Oribe Y, Ohkura N, Herai Y, Sone T, Waseda Y *et al*: **Eosinophilic inflammation, remodeling of lower airway, bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in non-asthmatic subjects with nasal allergy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2006, **140**(4):327-333.
105. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chanez P: **Rhinosinusitis in severe asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **107**(1):73-80.
106. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ: **Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(6):2051-2057.
107. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, Hoogsteden HC, Prins JB: **Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**(5):858-865.
108. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB: **Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways.** *Clin Exp Allergy* 2003, **33**(5):579-587.
109. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R: **A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis:**

- correlation with plasma interleukin-5.** *Clin Exp Allergy* 2003, **33**(4):475-482.
110. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Lecon-Malas V, Ravaud P, Dehoux M, Aubier M: **Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis.** *Allergy* 2006, **61**(1):111-118.
111. van Schayck CP, van Der Heijden FM, van Den Boom G, Tirimanna PR, van Herwaarden CL: **Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project.** *Thorax* 2000, **55**(7):562-565.
112. Kharitonov SA, Barnes PJ: **Exhaled markers of pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(7):1693-1722.
113. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, Becher G, van Beurden WJ, Corradi M, Dekhuijzen R *et al*: **Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions.** *Eur Respir J* 2005, **26**(3):523-548.
114. Antczak A, Nowak D, Shariati B, Krol M, Piasecka G, Kurmanowska Z: **Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients.** *Eur Respir J* 1997, **10**(6):1235-1241.
115. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung KF, Barnes PJ: **Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**(4):1042-1046.

116. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A: **Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154**(3 Pt 1):813-816.
117. Nowak D, Antczak A, Krol M, Pietras T, Shariati B, Bialasiewicz P, Jeczowski K, Kula P: **Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers.** *Eur Respir J* 1996, **9**(4):652-657.
118. Leff AR: **Role of leukotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(2 Pt 2):S125-132.
119. Hanazawa T, Kharitonov SA, Barnes PJ: **Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(4 Pt 1):1273-1276.
120. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ: **Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD.** *Thorax* 2003, **58**(4):294-298.
121. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Corradi M, van Rensen L, Geddes DM, Hodson ME, Barnes PJ: **Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis.** *Thorax* 2000, **55**(3):205-209.
122. Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, Morice AH, Redington AE: **Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis.** *Thorax* 2005, **60**(1):22-26.

123. Ratnawati, Morton J, Henry RL, Thomas PS: **Exhaled breath condensate nitrite/nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide.** *Pediatr Pulmonol* 2006, **41**(10):929-936.
124. Bucchioni E, Csoma Z, Allegra L, Chung KF, Barnes PJ, Kharitonov SA: **Adenosine 5'-monophosphate increases levels of leukotrienes in breath condensate in asthma.** *Respir Med* 2004, **98**(7):651-655.
125. Kharitonov SA, Barnes PJ: **Clinical aspects of exhaled nitric oxide.** *Eur Respir J* 2000, **16**(4):781-792.
126. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS: **The biology of nitrogen oxides in the airways.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**(2 Pt 1):538-551.
127. Cremona G, Higenbottam T, Takao M, Hall L, Bower EA: **Exhaled nitric oxide in isolated pig lungs.** *J Appl Physiol* 1995, **78**(1):59-63.
128. Belvisi M, Barnes PJ, Larkin S, Yacoub M, Tadjkarimi S, Williams TJ, Mitchell JA: **Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung disease in humans.** *Eur J Pharmacol* 1995, **283**(1-3):255-258.
129. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak JM: **Induction of nitric oxide synthase in asthma.** *Lancet* 1993, **342**(8886-8887):1510-1513.
130. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, Calhoun W, Erzurum SC: **Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-**



- translational regulation of NO synthesis.** *J Immunol* 2000, **164**(11):5970-5980.
131. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A: **Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid.** *FASEB J* 1998, **12**(11):929-937.
132. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ: **Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.** *Lancet* 1994, **343**(8890):133-135.
133. Sheu FS, Zhu W, Fung PC: **Direct observation of trapping and release of nitric oxide by glutathione and cysteine with electron paramagnetic resonance spectroscopy.** *Biophys J* 2000, **78**(3):1216-1226.
134. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM: **Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma.** *Chest* 2003, **123**(3):751-756.
135. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G: **Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. BHR-Study Group.** *Respir Med* 1999, **93**(8):552-556.
136. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Koutsokera A, Papala M, Gourgoulialis KI: **Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season.** *Chest* 2008, **133**(4):906-913.

137. Silvestri M, Spallarossa D, Frangova Yourukova V, Battistini E, Fregonese B, Rossi GA: **Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma.** *Eur Respir J* 1999, **13**(2):321-326.
138. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ: **Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153**(1):454-457.
139. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ: **Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma.** *Thorax* 1998, **53**(2):91-95.
140. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM: **Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**(3 Pt 1):894-898.
141. Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L: **Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness.** *Eur Respir J* 1999, **13**(2):301-306.
142. Linden M, Svensson C, Andersson E, Andersson M, Greiff L, Persson CG: **Immediate effect of topical budesonide on allergen challenge-induced nasal mucosal fluid levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(5):1705-1708.

143. Cap P, Pehal F, Chladek J, Maly M: **Analysis of exhaled leukotrienes in nonasthmatic adult patients with seasonal allergic rhinitis.** *Allergy* 2005, **60**(2):171-176.
144. Corne JM, Lau L, Scott SJ, Davies R, Johnston SL, Howarth PH: **The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(5):1101-1107.
145. Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen NC: **Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers.** *Chest* 2000, **117**(5):1330-1335.
146. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Park HW, Jung JW, Bahn JW, Chang YS, Choi DC *et al*: **High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly.** *Clin Exp Allergy* 2002, **32**(12):1706-1712.
147. Toren K, Hermansson BA: **Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3**(3):192-197.
148. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M: **Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults.** *Thorax* 1988, **43**(7):534-539.

149. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC: **Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women.** *Chest* 1995, **108**(6):1557-1561.
150. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM: **Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function.** *Thorax* 2000, **55**(4):271-276.
151. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D: **Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics.** *J Asthma* 1999, **36**(3):257-264.
152. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F: **Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma.** *Eur Respir J* 2000, **15**(3):470-477.
153. Gallefoss F, Bakke PS: **Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics?** *Patient Educ Couns* 2003, **49**(1):91-97.
154. Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotoli C, Thurston G, Reibman J: **Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York City.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(6):1773-1779.
155. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML: **Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease.** *Chest* 1999, **115**(3):691-696.

156. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, Durocher A, Tonnel AB: **Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **146**(1):76-81.
157. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G: **A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma.** *N Engl J Med* 1998, **339**(17):1194-1200.
158. Kerstjens HA, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PL, Postma DS: **Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. Dutch CNSLD Study Group.** *Eur Respir J* 1993, **6**(6):868-876.
159. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P: **Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153**(5):1519-1529.
160. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC: **Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma.** *Thorax* 2002, **57**(3):226-230.
161. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC: **Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **168**(11):1308-1311.

162. Zevin S, Benowitz NL: **Drug interactions with tobacco smoking. An update.** *Clin Pharmacokinet* 1999, **36**(6):425-438.
163. Radeos MS, Leak LV, Lugo BP, Hanrahan JP, Clark S, Camargo CA, Jr.: **Risk factors for lack of asthma self-management knowledge among ED patients not on inhaled steroids.** *Am J Emerg Med* 2001, **19**(4):253-259.
164. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC: **Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma.** *Chest* 2001, **120**(6):1917-1922.
165. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod KJ, Campbell CC, Kitson SM, Chaudhuri R, Thomson L, McSharry C, Liew FY, Thomson NC: **Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(6):904-910.
166. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F: **Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA).** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(4 Pt 1):1241-1246.
167. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P: **The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE.** *Clin Exp Allergy* 1995, **25**(11):1083-1091.
168. Zetterstrom O, Osterman K, Machado L, Johansson SG: **Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased**

- risk of occupational allergy.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, **283**(6301):1215-1217.
169. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B: **Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group.** *J Allergy Clin Immunol* 1996, **97**(4):922-932.
170. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Watt GC: **Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring.** *BMJ* 2000, **321**(7253):88-92.
171. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, Tunon de Lara M, Vervloet D, Charpin D: **Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern?** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(7):1017-1023.
172. Wuthrich B, Schindler C, Medici TC, Zellweger JP, Leuenberger P: **IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team.** *Int Arch Allergy Immunol* 1996, **111**(4):396-402.
173. Topp R, Thefeld W, Wichmann HE, Heinrich J: **The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults.** *Indoor Air* 2005, **15**(4):222-227.

174. Mlinaric A, Popovic Grle S, Nadalin S, Skurla B, Munivrana H, Milosevic M: **Passive smoking and respiratory allergies in adolescents.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011, **15**(8):973-977.
175. Willes SR, Fitzgerald TK, Bascom R: **Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke.** *Arch Environ Health* 1992, **47**(3):223-230.
176. Salib RJ, Lau LC, Howarth PH: **Nasal lavage fluid concentrations of eotaxin-1 (CCL11) in naturally occurring allergic rhinitis: relationship to disease activity, nasal luminal eosinophil influx, and plasma protein exudation.** *Clin Exp Allergy* 2005, **35**(8):995-1002.
177. **Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**(3):1107-1136.
178. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE *et al*: **Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary.** *Eur Respir J* 2008, **31**(1):143-178.
179. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S: **pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(10):1364-1370.
180. Montuschi P, Sala A, Dahlen SE, Folco G: **Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease.** *Drug Discov Today* 2007, **12**(9-10):404-412.



181. Failla M, Biondi G, Provvidenza Pistorio M, Gili E, Mastruzzo C, Vancheri C, Crimi N: **Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients.** *Clin Exp Allergy* 2006, **36**(3):325-330.
182. Mondino C, Ciabattoni G, Koch P, Pistelli R, Trove A, Barnes PJ, Montuschi P: **Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **114**(4):761-767.
183. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E: **Asthma and cigarette smoking.** *Eur Respir J* 2004, **24**(5):822-833.
184. Kostikas K, Gaga M, Papatheodorou G, Karamanis T, Orphanidou D, Loukides S: **Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma.** *Chest* 2005, **127**(5):1553-1559.
185. Kumar NS, Schaefer PA, Lark G, Frieri M: **Late phase response during nasal challenge: effect of astemizole on leukotriene B4 levels.** *Allergy Asthma Proc* 1996, **17**(2):93-99.
186. Frieri M, Therattil J, Chavarria V, Cosachov J, Kumar NS, Wang SF, Sansone G, Etzel J, Dellevecchia D, Zitt M *et al*: **Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81**(5 Pt 1):431-437.
187. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ: **Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress,**

- in exhaled condensate of asthma patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(1):216-220.
188. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, Alinovi R, Pasquale MF, Piacentini G, Zacchello F, Baraldi E: **Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(2):257-263.
189. Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, Bush A, Barnes PJ: **Exhaled 8-isoprostane in childhood asthma.** *Respir Res* 2005, **6**:79.
190. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ: **Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(3 Pt 1):1175-1177.
191. Van Hoydonck PG, Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, Schouten EG, Dupont LJ, Temme EH: **Quantitative analysis of 8-isoprostane and hydrogen peroxide in exhaled breath condensate.** *Eur Respir J* 2004, **23**(2):189-192.
192. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S: **Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD.** *Chest* 2003, **124**(4):1373-1380.
193. Kinnula VL, Ilumets H, Myllarniemi M, Sovijarvi A, Ryttila P: **8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD.** *Eur Respir J* 2007, **29**(1):51-55.
194. Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, Strippoli A, Polimeno L, Loforese A, Miniello VL, Armenio L: **Exhaled breath condensate pH**

- measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis.** *Pediatr Allergy Immunol* 2006, **17**(6):422-427.
195. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, Pace E, Bonsignore G, Bousquet J, Vignola AM *et al*: **Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**(5):1068-1074.
196. Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, Bruno A, Meziane H, Godard P, Bousquet J, Chanez P: **Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD.** *Thorax* 2004, **59**(4):303-307.
197. Gratziau C, Rovina N, Lignos M, Vogiatzis I, Roussos C: **Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy.** *Clin Exp Allergy* 2001, **31**(3):409-416.
198. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, Weatherall M, Beasley R: **Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**(3):238-242.
199. Lopuhaa CE, Koopmans JG, Jansen HM, van der Zee JS: **Similar levels of nitric oxide in exhaled air in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge.** *Allergy* 2003, **58**(4):300-305.
200. Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut AC, Demedts MG: **The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive asthmatics.** *Chest* 1999, **116**(1):59-64.

201. Malinowski A, Janson C, Holmkvist T, Norback D, Merilainen P, Hogman M: **Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters.** *Eur Respir J* 2006, **28**(2):339-345.
202. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A, Usai A, Cosseddu D, Nebiolo F, Bucca C: **Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients.** *Chest* 2007, **131**(5):1345-1352.

# Παράρτημα



Εικόνα 1. Διάταξη συλλογής του συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα



Εικόνα 2. Φορητή συσκευή προσδιορισμού κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), NiOx Mino

## **Δημοσίευση από διατριβή**

Inflammatory and oxidative stress biomarkers in allergic rhinitis: the effect of smoking.

**Tanou K.**, Koutsokera A., Kiropoulos TS., Maniati M., Papaioannou AI., Georga K., Zarogiannis S., Gourgoulialis KI., Kostikas K.

Clin Exp Allergy. 2009 Mar;39(3):345-53