



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ**

**Διδακτορική διατριβή:**

**« ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ  
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ  
ΚΥΠΡΟ »**

**Υπό**

**Κλεομένης Δ. Μπενίδης**

**Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος**

**Αθήνα 2015**

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 28.4.24**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ**

**Διδακτορική διατριβή:**

**« ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ  
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ  
ΚΥΠΡΟ »**

**Υπό**

**Κλεομένης Δ. Μπενίδης**

**Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος**

**Αθήνα 2015**

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 28.4.24**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**Ημερομηνία Αιτήσεως Υποψήφιου Διδάκτορα: 26.5.2015, Αρ. Πρ. 1516027155**

**Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής στις 20-5-2016**

**Η δηλωθείσα Συμβουλευτική Επιτροπή είναι οι κ.κ.:**

**Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική ΕΚΠΑ**

- **Νικολέττα Ροβίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, Επιβλέπουσα**
- **Νικόλαος Κουλούρης, Καθηγητής Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ**
- **Πέτρος Μπακάκος, Καθηγητής Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ**

**Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 21.9.2016**

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 28.4.24**

**Η δηλωθείσα 7μελής Εξεταστική Επιτροπή:**

- **Νικολέττα Ροβίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, Επιβλέπουσα**
- **Νικόλαος Κουλούρης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ**
- **Πέτρος Μπακάκος, Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ**
- **Στυλιανός Λουκίδης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ**
- **Παρασκευή Κατσαούνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ**
- **Κωνσταντίνος Πορπόδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΑΠΘ**
- **Ανδριάνα Παπαιωάννου, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ**

**Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διδακτορική διατριβή: «Άριστα»**

**Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ: Καθηγητής Νικόλαος Αρκαδόπουλος**

***Αφιερώνεται στην οικογένεια μου...***

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΜ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩ ΚΑΙ ΕΤΟΜ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΤΗΜ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΤΗΜ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΦΛΟΥΕ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΩ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΕ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΜΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΕΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΓΥΓΕΛΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΜ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΤΜΗ. ΚΑΙ ΝΔ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΓΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ' ΕΚΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΘΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΤΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΘΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

## **Ιπποκράτειος Όρκος, απόδοση στα νέα Ελληνικά:**

*«Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον γιατρό, και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και όλους τους θεούς και όλες τις θεές μάρτυρες βάζω πως θα τηρήσω τον όρκο μου αυτόν και αυτό το συμβόλαιο, όσο θα διατηρώ τις δυνάμεις μου και την κρίση μου.*

*Τον μεν διδάξαντά με την τέχνη αυτήν θα τιμώ όσο και τους δικούς μου γονείς και θα τον κάνω κοινωνό του δικού μου βίου και θα του οφείλω τα νενομισμένα. Τους δε γιους του θα θεωρώ ίσους προς αδερφούς μου και θα τους διδάξω την τέχνη αυτήν, αν νιώθουν την ανάγκη να τη μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς έγγραφο συμβόλαιο.*

*Θα διδάξω τα προφορικά και γραπτά μαθήματα και όλη γενικά την υπόλοιπη εξάσκηση του επαγγέλματος μόνο στους δικούς μου γιους, στους γιους του διδασκάλου μου και σε μαθητές που με όρκο και σύμβολαιο, κατά τους άγραφους νόμους της ιατρικής, θα έχουν συνδεθεί μαζί μου. Σε κανέναν άλλον.*

*Θα χρησιμοποιήσω τις θεραπευτικές δίαιτες μόνο προς όφελος των ασθενών, όσο μπορώ και όπως κρίνω ορθό, να αποφύγω δε κάθε βλάβη και αδικία.*

*Δεν θα χορηγήσω κανένα θανατηφόρο φάρμακο, όποιος κι αν μου το ζητήσει, και δεν θα δώσω καμία τέτοια συμβουλή. Επίσης, δεν θα δώσω σε καμία γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό. Αγνό και θείο θα διατηρήσω όλον μου τον βίο, καθώς και την τέχνη μου.*

*Να μην ενουχήσω δε κανέναν, όπως το ζητούν, αφήνοντας την εργασία αυτή για άλλους που ασχολούνται με τέτοιες πράξεις.*

*Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα εισέρχομαι μόνο προς όφελος των ασθενών, μακριά από κάθε θεληματική αδικία και βλάβη. Και μακριά από αφροδίσιες πράξεις, επί γυναικείων σωμάτων και αντρικών, ελευθέρων ή δούλων.*

*Όσα κατά τις θεραπείες (ή και πέραν της ασχολίας μου, στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων) ακούσω ή δω, για τα οποία δεν πρέπει να λέγεται τίποτε, θα σιωπώ θεωρώντας τα ως εμπιστευτικά μυστικά.*

*Όσο τον όρκο μου, λοιπόν, θα τηρώ και δεν θα τον παραβαίνω, είτε να έχω καλό όνομα και στη ζωή και στη τέχνη μου και να με εκτιμούν για πάντα όλοι οι άνθρωποι. Εάν δε παραβώ τον όρκο μου και επιορκήσω, να πάθω τα αντίθετα.»*



## Εισαγωγή:

Το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των πνευμόνων. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το άσθμα είναι ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1-18% σε διάφορες χώρες παγκοσμίως [2]. Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία προσδιόρισε το ποσοστό του βρογχικού άσθματος στο 8,6% στην Ελλάδα με διάφορες γεωγραφικές διακυμάνσεις [14]. Στα νησιά του Ανατολικού Αιγαίου το ποσοστό του βρογχικού άσθματος προσδιορίστηκε μεταξύ 5-10% [14]. Η συχνότητα του βρογχικού άσθματος κυρίως στα παιδιά αυξάνεται συνεχώς με αποτέλεσμα να αποτελεί κύρια αιτία απουσίας από το σχολείο ή την εργασία. Σύμφωνα με την παγκόσμια πρωτοβουλία για το βρογχικό άσθμα (GINA) περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας WHO, υπολογίζεται ότι το κλινικά επιβεβαιωμένο βρογχικό άσθμα υπό θεραπεία ανέρχεται σε ποσοστό 4,5% [220].

Η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society ERS), σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση, έχουν θέσει ως μια από τις κύριες προτεραιότητες τους την επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου στην Ευρώπη. Αναφέρεται χαρακτηριστικά: «...αυξημένη συνεργασία ανάμεσα στους ερευνητές του άσθματος, και τους εθνικούς οργανισμούς για το άσθμα χρειάζεται σε όλη την Ευρώπη για την παρακολούθηση και την αποτίμηση των τάσεων στη συχνότητα του άσθματος». Στην Κύπρο πραγματικά επιδημιολογικά δεδομένα επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα. Προσπάθειες έχουν γίνει από μεμονωμένους ερευνητές έως τώρα, κυρίως σε ότι αφορά το παιδικό άσθμα, αλλά τα στοιχεία αυτά είναι αποσπασματικά, αφορούν συγκεκριμένες περιοχές της χώρας και σίγουρα δεν μπορούν να γενικευθούν στο σύνολο του πληθυσμού. Η διενέργεια αυτής της επιδημιολογικής μελέτης για τον υπολογισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο με εξαίρεση τις κατεχόμενες περιοχές της Κυπριακής Δημοκρατίας θεωρείται πολύ σημαντική. Επιμέρους στόχοι της μελέτης εκτός από τον καθορισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στον πληθυσμό της μελέτης αποτελούν ο καθορισμός της συχνότητας του καπνίσματος στον πληθυσμό της μελέτης, ο καθορισμός των επιπέδων IgE, η διενέργεια λειτουργικού ελέγχου αναπνευστικού προ και μετά βρογχοδιαστολής στα άτομα που θα επιλεγούν προς περαιτέρω διερεύνηση.

## **Ευχαριστίες:**

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια της διδακτορικής μου διατριβής Κα Νικολέττα Ροβίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια πνευμονολογίας και εντατικής θεραπείας του ΕΚΠΑ. Η συμβολή της ήταν καθοριστική στο σχεδιασμό και υλοποίηση της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Την ευχαριστώ ιδιαίτερα για τις συμβουλές της, την καθοδήγηση της και την αμέριστη βοήθεια που μου έδωσε σε όλα τα στάδια της διατριβής πάντα με κατανόηση, υπομονή ώστε να ολοκληρωθεί αυτή η διδακτορική διατριβή.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, τον Καθηγητή πνευμονολογίας Κο Πέτρο Μπακάκο, τον Καθηγητή πνευμονολογίας Κο Νικόλαο Κουλούρη, για την κατανόηση, την βοήθεια και την συμμετοχή τους στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω όλους τους ιατρούς και νοσηλευτές της πνευμονολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, Λάρνακας, Λεμεσού, και Πάφου και ειδικότερα τους συναδέλφους Δρ. Τώνια Αδαμίδα, Δρ. Φραγκίσκο Φραγκόπουλο, Δρ. Ήβη Νικολάου, Δρ. Αλέξη Παπαδόπουλο για την βοήθεια τους στην διεξαγωγή της μελέτης. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας Κο Ανδρέα Γεωργίου χωρίς την βοήθεια του οποίου δεν θα είχε ξεκινήσει η συγκεκριμένη μελέτη. Ο Κοσ Γεωργίου παρείχε όλη τη στήριξη, τεχνογνωσία και εμπειρία για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης-διδακτορικής διατριβής. Χωρίς τη δική του συμβολή, η οποία πραγματικά ήταν καταλυτική και πολυδιάστατη σε πολλές φάσεις της μελέτης, δεν θα ήταν δυνατή η διεξαγωγή και ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης. Οφείλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και την Δρ. Θεοδώρα Ζαχαριάδου Διευθύντρια του Κέντρου Υγείας Έγκωμης, για την συμβολή της στην περάτωση της συγκεκριμένης μελέτης. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Δρ. Ελένη Τζωρτζάκη για την πολύτιμη βοήθεια της στη συγγραφή του άρθρου που δημοσιεύτηκε σε έγκριτο επιστημονικό περιοδικό σχετιζόμενο με την συγκεκριμένη διατριβή.

Θερμές ευχαριστίες στην γραμματέα της πνευμονολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας Κα Έλενα Ανδρέου για την βοήθεια της κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον στατιστικολόγο της μελέτης κ. Σάββα Ζαννέτο, ο οποίος ανέλαβε τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης, αφιερώνοντας πολύτιμο χρόνο προσπαθώντας πάντα να προσφέρει βοήθεια και λύσεις κατά την διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης και ολοκλήρωσης της διατριβής. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κο Σάββα Ζαννέτο αλλά και τον Δρ. Χάρη Αρμεύτη για την άδεια που μου έδωσαν να χρησιμοποιήσω στοιχεία από τις διατριβές τους.

Σε όλη αυτή την μακρόχρονη προσπάθεια είχα πάντα την αμέριστη υποστήριξη και κατανόηση της συζύγου μου Θεοδώρας και των παιδιών μου Δημήτρη, Παρασκευής και



Γεωργίας. Η βοήθεια που μου παρείχαν με τον τρόπο τους ήταν απεριόριστη και μοναδική και αποτέλεσε επιπρόσθετο κίνητρο για εμένα να ολοκληρώσω αυτή την διδακτορική διατριβή. Τους ευχαριστώ πολύ από τα βάθη της καρδιάς μου και τους αφιερώνω αυτό το έργο.

Τους ευχαριστώ όλους θερμά.

## **Βιογραφικό σημείωμα:**

Γεννήθηκα στην Αθήνα στις 4 Δεκεμβρίου 1973. Φοίτησα στο 1<sup>ο</sup> Λύκειο Καλλιθέας και αποφοίτησα το 1990-1991, με γενικό βαθμό άριστα 18 και 6/11 και διαγωγή κοσμιωτάτη. Το 1998 ολοκλήρωσα την φοίτηση μου στην ιατρική σχολή του πανεπιστημίου Σόφιας, εξαετής κύκλος σπουδών, κλάδος ιατρικής. Το 1999 μετά από επιτυχείς εξετάσεις ΔΙΚΑΤΣΑ βεβαιώθηκε ότι ο γενικός βαθμός του πτυχίου αναγόμενος στην Ελληνική βαθμολογική κλίμακα 5-10 αντιστοιχεί στο βαθμό εννέα και τριάντα τρία εκατοστά (9,33) και στον αξιολογικό χαρακτηρισμό «Άριστα». Το 2002 ολοκλήρωσα τις στρατιωτικές μου υποχρεώσεις (22-1-2001 κατάταξη ΚΕΥΓ Άρτας, 9-4-2001, μετάθεση 88 ΤΥΓ της 88 ΣΔΙ Λήμνος, 12-1-2002 μετάθεση ΚΕΕΔ (κέντρο εκπαίδευσης ειδικών δυνάμεων) με οριστική απόλυση από τις τάξεις των Ενόπλων Δυνάμεων με την ειδικότητα του «ΙΑΤΡΟΥ - ΙΑΕ». Το 2002 ξεκίνησα την ειδικότητα στην πνευμονολογίας-φυματιολογίας στην 2<sup>η</sup> πνευμονολογική κλινική του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ » την οποία και ολοκλήρωσα το 2007. Στις 4.10.2007 απέκτησα την άδεια ασκήσεως ιατρικής ειδικότητας «πνευμονολογίας-φυματιολογίας»

### Εργοδότηση:

08-09-1999 έως 07-12-1999, πραγματοποίηση τρίμηνης υποχρεωτικής εκπαίδευσης στο γενικό νομαρχιακό νοσοκομείο Σπάρτης στα τακτικά παθολογικά, χειρουργικά και καρδιολογικά εξωτερικά ιατρεία καθώς και στα αντίστοιχα ιατρεία επειγόντων περιστατικών

08-12-1999 έως 08-12-2000 Αγροτικός ιατρός στο Π.Ι. Ξηροκαμπίου Κ.Υ. Γυθείου Νοσοκομείου Σπάρτης Ν.Λακωνίας. Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου

21-8-2002 Έναρξη ειδικότητας Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας από τις 21/8/2002 στο 2<sup>ο</sup> Πνευμονολογικό τμήμα του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ »

21-2-05 έως 21-5-06 Εκπαίδευση στην Παθολογική κλινική του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ » στα πλαίσια της ειδικότητας Πνευμονολογίας Φυματιολογίας.

22-5-06 έως 22-11-06 Εκπαίδευση στη ΜΕΘ/ΚΑΑ του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ » στα πλαίσια της ειδικότητας Πνευμονολογίας Φυματιολογίας.

22-11-06 έως 22-2-07 Εκπαίδευση στο τμήμα του Αξονικού Τομογράφου του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ » στα πλαίσια της ειδικότητας Πνευμονολογίας Φυματιολογίας.

30-5-2007 Συμπλήρωση του απαιτούμενου χρόνου ειδικότητας στο Πνευμονολογικό – Φυματιολογικό τμήμα του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. « Η ΣΩΤΗΡΙΑ » και διαγραφή από τη δύναμη του προσωπικού στις 30-5-2007.

25-10-2007 Έναρξη συνεργασίας και επαγγελματικής απασχολήσεως με τους SOS Ιατρούς, ως ειδικός πνευμονολόγος.

24-1-2008 Ιατρείο στην Νίκαια, οδός Ν.Μπελογιάννη 76 και Κατακουζηνού 13 , Τ.Κ. 18450

Συγχρόνως εντός του 2009 έναρξη επαγγελματικής απασχολήσεως με το Δ.Θ.Κ.Α. “ΥΓΕΙΑ” , στην πνευμονολογική κλινική και πνευμονολογικό εργαστήριο, ως ειδικός πνευμονολόγος–

φυματιολόγος.

4-10-2010 Πρόσληψη ως Ιατρικός λειτουργός 1<sup>ης</sup> Τάξης(Πνευμονολογίας), στην Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Ν.Λευκωσίας της Κυπριακής Δημοκρατίας.

Από τον 9<sup>ο</sup>/2012 μία φορά εβδομαδιαίως παρακολούθηση στο Σανατόριο του Γ.Ν.Κυπερούντας των ασθενών με φυματίωση.

Από τις 22-7-2013 εκτέλεση καθηκόντων ως Ιατρικού λειτουργού 1<sup>ης</sup> Τάξης(Πνευμονολογίας), στην Γρηγόρειο Κλινική του Γ.Ν.Λάρνακας (Παγκυπρίως Κλινική υπεύθυνη παρακολούθησης ασθενών με HIV) για 3 ημέρες εβδομαδιαίως. Παράλληλα εκτέλεση καθηκόντων που σχετίζονται με την ειδικότητα της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στο Γ.Ν.Λάρνακας για όλα τα αντικείμενα της ειδικότητας Πνευμονολογίας.

Υπεύθυνος μέχρι το 2020 Εργαστηρίου ελέγχου διαταραχών ύπνου Γ.Ν.Λάρνακας.

Υπεύθυνος μέχρι το 2020 επεμβατικού εργαστηρίου βρογχοσκοπήσεων και λοιπών επεμβατικών πράξεων πνευμονολογίας στο Γ.Ν.Λάρνακας

Από το 20-11-2017 άσκηση καθηκόντων στο Υπουργείο Υγείας σχετικά με την φυματίωση (Focal Point for Tuberculosis)

2020 ΜΑΦ Γ.Ν. Αμμοχώστου, κατά την διάρκεια της πανδημίας Covid υπεύθυνος ΜΑΦ για νοσηλεία ασθενών Covid (περίπου 3 μήνες).

2020, Έναρξη άσκησης ιατρικής στον ιδιωτικό τομέα με έδρα το Πολυδύναμο Ιατρικό Κέντρο «ΚΙΜΩΝ» στην Λάρνακα

### Ξένες γλώσσες

Αγγλικά, Βουλγάρικα (1 έτος κατά την διάρκεια σπουδών στο Ινστιτούτο Αλλοδαπών Φοιτητών Σόφιας 1991-1992 και 2 έτη στην Ιατρική Σχολή Σόφιας)

### Ανακοινώσεις σε σεμινάρια, συνέδρια, περιοδικά, διεθνή βιβλιογραφία

11<sup>ο</sup> Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Διάχυτες διάμεσες Πνευμονοπάθειες » Πνευμονίτιδα από Υπερευαισθησία ( Εξωγενής Αλλεργική Κυψελιδίτιδα ) ΑΘΗΝΑ 2003

26-27.2.2005 21<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας «εμφύσημα από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης» προφορική ανακοίνωση, ΠΝΕΥΜΩΝ τόμος 18

26-27.2.2005 21<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας– προφορική ανακοίνωση «Πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας–θεραπεία σταδίου NCSLC»

Μάρτιος 2006 22<sup>ο</sup> Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας, «Τι νεώτερο στην διάγνωση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας»

April 17-20 , 2003 Roxithromycin reduces the inflammatory response in patients with April 17<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> , 2003 7<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course

20-24.5.2003 Αναπνευστική ανταπόκριση κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση, 24-5-2003 29<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

May 7-9 2004, Laboratory and clinical effect of long term roxithromycin treatment in adult patients with cystic fibrosis May 7<sup>th</sup>-9<sup>th</sup>, 2004 8<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine, απέσπασε το 3<sup>ο</sup> βραβείο

May 7-9 2004, Long term roxithromycin effect on patients with bronchiectasis May 7<sup>th</sup>-9<sup>th</sup>, 2004 8<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine

10-15.10.2005 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο εσωτερικής παθολογίας «Περίπτωση ασθενούς με νόσο OSLER-WEBER-RENDU με πνευμονική και πυλαία υπέρταση»

2-5 Δεκεμβρίου 2005 Πάτρα 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο–προφορική ανακοίνωση «Συσχέτιση οστικής πυκνότητα με τα επίπεδα γοναδοτροφινών στον ορό ενηλίκων ασθενών με κυστική ίνωση» Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ

April 22-24, 2005 Athens Greece 9<sup>th</sup> State Of The Art, «The effectiveness of nasal calcitonin in cystic fibrosis patients with bone disease»

22-25 June 2005 28<sup>th</sup> European Cystic Fibrosis Conference Hersonissos, Crete, Greece.

Journal of Cystic Fibrosis – Θέμα “Osteoporosis in adult patients with cystic fibrosis is correlated to high follicle stimulating hormone levels”

European Respiratory Society 2007 – ERS Annual Congress 2007 Stockholm, Session 93: New developments in thoracic imaging modalities and illustrated thorax pathologies – Sunday 16.09.2007 Hall C-9, «Multicentric castlemans disease presenting with chylous pleural effusion.P728»

European Respiratory Society – ERS Annual Congress Munich, 6<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> September 2014, Poster P2776 8<sup>th</sup> September Monday, Expression of YKL-40 and MIP-1a proteins in exudates and transudates: Biomarkers for differential diagnosis of pleural effusions

### Συγγραφική δραστηριότητα

Πνευμονίτιδα από Υπερευαισθησία (Εξωγενής Αλλεργική Κυψελιδίτιδα), Σελ. 561-575 «Διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες» Εκδόσεις της Ελληνικής πνευμονολογικής εταιρείας, Αθήνα 2003.

Φυματίωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, Εκδόσεις της Ελληνικής πνευμονολογικής εταιρείας Σελ. 525-537 Φυματίωση, Αθήνα 2004.

Αύξηση των επιπέδων της λευκοτριένης LTE<sub>4</sub> στα ούρα ασθενών με οξεία κρίση άσθματος : Συσχέτιση με την απόφραξη των αεραγωγών. Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ Φεβρουάριος 2005 τόμος 18 – τεύχος 16 - σελ 325.

Η βαθμολόγηση του ΗΚΓ ως μέθοδος πρόβλεψης ασθενών με αυξημένο ποσοστό διαταραχών αιμάτωσης λόγω οξείας πνευμονικής θρομβοεμβολικής νόσου. Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ

Φεβρουάριος 2005 τόμος – τεύχος 16 - σελ 326.

Άσκηση Επείγουσας Ιατρικής στην Πνευμονολογία. Εκδόσεις της Ελληνικής πνευμονολογικής εταιρείας Σελ. 205-215 Κυάνωση, Αθήνα 2008

«Πληκτροδακτυλία», Πνευμονολογικά Νέα, Επιστημονικό περιοδικό της Πνευμονολογικής Εταιρείας Κύπρου

«Μονήρης πνευμονικός όζος, πολλαπλοί πνευμονικοί όζοι, μικροοζώδης απεικόνιση, διαφορική διάγνωση», Πνευμονολογικά Νέα, Επιστημονικό περιοδικό της Πνευμονολογικής Εταιρείας Κύπρου, τεύχος 4<sup>ο</sup>, Μάιος 2013

Εγχειρίδιο Θεραπεία Της Φυματίωσης, Λευκωσία 2013, Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Λευκωσίας, Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> Ορισμοί-Επιδημιολογικά δεδομένα, Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> Διαγνωστικά εργαλεία στη διάγνωση LTBI και ενεργού TB

«Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για τη χρήση του flutter σε άτομα με βρογχεκτασίες.» Ο ρόλος του flutter στην αναπνευστική λειτουργία και στην κάθαρση των πύελών σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, Πνεύμων 2014, 27(4):306.

«Βρογχικό άσθμα, μια γρήγορη ανασκόπηση», Κύπρος 2015, συγγραφή του άρθρου στα Ελληνικά και Αγγλικά στο περιοδικό της εταιρείας Remedica

Pneumon 2018, 31(4): 231-239, Review, “Is High-frequency chest wall oscillation (HFCWO) effective in COPD patients?”

Συμμετοχές σε επιστημονικές εκδηλώσεις ως προσκεκλημένος επίσημος ομιλητής, συμμετοχή σε προεδρείο

2010 Βρογχολογική Εταιρεία Ελλάδος, Παρουσίαση περιστατικού στα πλαίσια των μαθημάτων της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας, αμφιθέατρο Γ.Ν. Σισμανογλείου

7 Μαΐου 2011 Λευκωσία, Επιστημονική Ημερίδα Ιατρικού συλλόγου Λευκωσίας-Κερύνειας «ΗΜΕΡΕΣ ΠΙΠΟΚΡΑΤΗ», «ΚΑΡΚΙΝΟΣ – ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ», ΘΕΜΑ ΟΜΙΛΙΑΣ : «Καρκίνος πνεύμονος : Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση»

28.4.2013, 2ο Συνέδριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Λεμεσός, ΘΕΜΑ ΟΜΙΛΙΑΣ: «Φυματίωση σε ενήλικες ασθενείς και ειδικές ομάδες πληθυσμού»

23.5.2013, 3.9.2013, 19.9.2013 Τομέας Εκπαίδευσης Διεύθυνση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών, Πρόγραμμα Εξειδίκευσης για τους εμβολιασμούς, θέμα ομιλίας «Δερμοαντίδραση mantoux», αίθουσα διαλέξεων του Νοσοκομείου Αρχιεπισκόπου Μακαρίου III, Λευκωσία.

27.3.2014, Α΄ Πολυθεματική ημερίδα Νοσοκομείο Κυπερούντας, ομιλητής με θέμα «Οξυγονοθεραπεία»

4.4.2014, Εκπαιδευτής ομιλητής «Νέες κατευθυντήριες οδηγίες ΧΑΙΠΝ 2013», εκπαιδευτής «Παρουσίαση περιστατικών – επιλογές φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες ΧΑΙΠΝ 2013»

13.11.2014, Σχολεία άσθματος, υπό την αιγίδα της Κυπριακής Πνευμονολογικής Εταιρείας σε

χώρο του Ιατρικού Συλλόγου Αμμοχώστου «Γαληνός»

31.1.2015, Εξελίξεις στην εσωτερική παθολογία , Προεδρείο Διάμεση πνευμονοπάθεια στα νοσήματα του συνδετικού ιστού, διάγνωση και θεραπεία με ομιλήτη τον Ομότιμο Καθηγητή Κο Μαυρικάκη Μύρων, Κύπρος, Λάρνακα, εκδήλωση Ι.Σ.Λάρνακας σε συνεργασία με τη θεραπευτική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

6-7 Ιουνίου, Νοσήματα του Αναπνευστικού Συστήματος στη Γενική Ιατρική: Η πλευρά του Ειδικού, προεδρείο σε ενότητα με θέμα «Κατευθυντήριες οδηγίες GOLD 2015, ο ρόλος του ακλινιδίου , σύνδρομο ACOS», Λεμεσός, Κύπρος.

12-10-2017, εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας που απασχολούνται στα κρατητήρια Μενόγους για θέματα φυματίωσης, αίτημα από την Εθνική Επιτροπή Φυματίωσης

25 Ιουνίου 2022, Λεμεσός- Ημερίδα με θέμα «Πανδημία Covid 19: Παρόν και μέλλον», Προεδρεύων

27-30 Απριλίου 2023, 1<sup>ο</sup> Κυπροελλαδικό Πνευμονολογικό Συνέδριο, Λευκωσία, Ομιλία με θέμα «GINA 2022, ICS Formoterol κατ' επίκληση σε ασθενείς με ήπιο άσθμα»

Journal of Asthma and Allergy, 2023, Prevalence and Characteristics of Self-Reported Adult Asthma in Cyprus: A Population-Based Observational Study

#### Μετεκπαίδευση, εξειδίκευση

Εθνικό και Καποδιστριακό πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική σχολή, Τομέας παθολογίας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας , 6-10 Ιουνίου 2010 , διενέργεια , αξιολόγηση και επίκριση της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως καθώς και παρακολούθηση διεξαγωγής καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης στο Κέντρο Αποκατάστασης του Νοσοκομείου Γ.Ν.Α «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Εθνικό και Καποδιστριακό πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική σχολή, Α΄ Πνευμονολογική κλινική , μετεκπαίδευση , εξειδίκευση , απόκτηση θεωρητικής γνώσης και πρακτικής εξάσκησης στα αντικείμενα της επεμβατικής πνευμονολογίας , βρογχοσκόπησης , θωρακοσκόπησης

#### Διάφορα

- Μέλος της Ελληνικής , Κυπριακής και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- Από τον Νοέμβριο του 2017 μέλος Εθνικής Επιτροπής Φυματίωσης Κυπριακής δημοκρατίας
- Μέλος AD HOC επιτροπών εγκρίσεων φαρμάκων σχετιζόμενων με την ειδικότητα της πνευμονολογίας φυματιολογίας στην Κυπριακή Δημοκρατία
- Συνεργασία (ex) ως εκπαιδευτής-ειδικός επιστήμονας με ιατρικές σχολές Κύπρου (Ιατρική Σχολή Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ειδικότητα της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας

- Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως
- Έλεγχος διαταραχών ύπνου
- Βρογχοσκόπηση
- Φυματίωση
- Βρογχικό άσθμα



## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**1 Ιστορική αναδρομή βρογχικού άσθματος**

**2 Γενική περιγραφή, ορισμός βρογχικού άσθματος**

**3 Επιδημιολογία βρογχικού άσθματος**

**4 Αιτιολογία βρογχικού άσθματος**

- i. Περιβαλλοντικοί παράγοντες**
- ii. Γενετικοί παράγοντες**

**5 Παθογένεια και παθοφυσιολογία βρογχικού άσθματος**

**6 Διάγνωση παρακολούθηση και αξιολόγηση βρογχικού άσθματος**

- i. Κλινική εικόνα-συμπτωματολογία-ιστορικό**
- ii. Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού**
- iii. Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι**
- iv. Biomarkers στο βρογχικό άσθμα**
- v. Έλεγχος ατοπίας**

**7 Φαινότυποι βρογχικού άσθματος**

**8 Βρογχικό άσθμα και ειδικοί πληθυσμοί**

**9 Διαφορική διάγνωση βρογχικού άσθματος**

**10 Θεραπεία βρογχικού άσθματος**

- i. Βασικές αρχές αντιμετώπισης του άσθματος-αξιολόγηση του επιπέδου ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος**
- ii. Πρόληψη και μη φαρμακευτικές επιλογές αντιμετώπισης**
- iii. Φαρμακευτική αντιμετώπιση βρογχικού άσθματος**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**1 Επιδημιολογικά δεδομένα βρογχικού άσθματος**

- i. Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα επιπολασμού βρογχικού άσθματος**
- ii. Χρηματοοικονομικά δεδομένα επίπτωσης του βρογχικού άσθματος στην Κύπρο**
- iii. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελληνική επικράτεια**
- iv. Επιδημιολογικά δεδομένα βρογχικού άσθματος στην Κύπρο**

**2 Αναγκαιότητα μελέτης προσδιορισμού επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο**

**3 Μελέτη προσδιορισμού επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο, αναλυτική παρουσίαση, αποτελέσματα**

**ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΦΟΡΜΕΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

**1 Παράρτημα Ι**

**2 Παράρτημα ΙΙ**

**3 Κύριο ερωτηματολόγιο επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στην Κύπρο**

**4 Φόρμα συγκατάθεσης ασθενών για συμμετοχή στην έρευνα-μελέτη**

**5 Φόρμα αλλεργικών δερματικών τεστ**

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΡΘΡΟΥ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

**EAB: Επαγόμενος από άσκηση-βρογχόσπασμος**

**BYA: Βρογχική υπεραντιδραστικότητα**

**ΔΒΠ: Δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης**

**ΔΜΑ: Δείος μυς των αεραγωγών**

**ΓΟΠ: Γαστρο-οισοφαγικήπαλινδρόμηση**

**FEV1: Forced expiratory volume in 1 second**

**FVC: Forced vital capacity**

**FRC: Functional Residual Capacity**

**TLC: Total Lung Capacity**

**FeNO: Exhaled Nitric Oxide**

**EVH: Eucapnic voluntary hyperpnoea**

**MVV: Maximum voluntary ventilation**

**VO2: Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου**

**CO2: Carbondioxide**

**PaCO2: Partial arterial pressure of CO2**

**AMP: Adenosine 5' Monophosphate**

**ATS: American Thoracic Society**

**ICS: Inhaled corticosteroids**

**SABAs: Short acting  $\beta$ 2-agonists**

**LABAs: Long acting  $\beta$ 2-agonists**

**LTRAs: Leukotriene receptor antagonists**

**GINA: Global Initiative for Asthma**

**ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in children**

**ECRHS: European Community Respiratory Health Survey**

**WHS: World Health Survey**

**ATS: American Thoracic Society**

**ERS: European Respiratory Society**

**IgE: Immunoglobulin IgE**

**ECP: Eosinophil Cationic Protein**

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ιστορική αναδρομή βρογχικού άσθματος

Το βρογχικό άσθμα προσέλκυε το ενδιαφέρον έρευνας και μελέτης από το παρελθόν. Ο κύριος λόγος ήταν η συχνότητα του στο παρελθόν, αλλά και ο δραματικός τρόπος εμφάνισης και περιγραφής των κύριων συμπτωμάτων του, δηλαδή της δύσπνοιας και του βρογχόσπασμου. Η λέξη βρογχικό άσθμα προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «λαχάνιασμα» που σημαίνει δυσκολία στην αναπνοή. Συγγράμματα από αρχαίους Αιγύπτιους και Έλληνες συγγραφείς αναφέρονταν συχνά στο βρογχικό άσθμα. Το 1550 π.χ το βρογχικό άσθμα αναγνωρίζεται στην αρχαία Αίγυπτο ως διαταραχή του αναπνευστικού, η οποία θεραπεύεται πίνοντας ένα αρωματικό μείγμα με το όνομα «kyrhi». Από τους 8 Αιγυπτιακούς παπύρους που έχουν ιατρικό ενδιαφέρον, ο πάπυρος του Ebers (περίπου το 1550 π.χ.) αναφέρεται σε διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος. Ο Ιπποκράτης (Chadwick&Mann 1950) αναφέρεται στο βρογχικό άσθμα και στην επίδραση των κλιματικών συνθηκών σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Στον Ιπποκράτη (450 π.χ.) αποδίδεται η λέξη βρογχικό άσθμα, αλλά και οι πρώτες περιγραφές των συμπτωμάτων και της κλινικής εικόνας ασθενών με βρογχικό άσθμα. Την εποχή αυτή στον Ελλαδικό χώρο πίστευαν ότι το βρογχικό άσθμα σχετιζονταν με τα συναισθήματα.

Ο Celsus περίπου το 30 μ.χ. αναφέρεται σε ασθενείς με διαταραχές του αναπνευστικού και προσπαθώντας να ταξινομήσει τις καταστάσεις αυτές αναλόγως της βαρύτητας τους, τις κατατάσσει σε τρία επίπεδα βαρύτητας εισάγοντας τους όρους δύσπνοια, άσθμα και ορθόπνοια. Η πρώτη αναγνωρίσιμη κλινική περιγραφή της συμπτωματολογίας παρόξυνσης του βρογχικού άσθματος, αποδίδεται στον Αρεταίο από την Καππαδοκία (200 μ.χ.). Τα συγγράμματα του παρέμειναν για εκατοντάδες έτη στη λήθη μέχρι που ανακαλύφθηκαν από Έλληνα ερευνητή της εποχής, το 1552 στην Βενετία. Στις αρχές του 17<sup>ου</sup> αιώνα ο Van Helmont ασθενής με βρογχικό άσθμα, αναφέρεται στην αιτιολογία του βρογχικού άσθματος αποδίδοντας το σε ανισορροπία παράξενων «πνευμάτων και συναισθημάτων», θεωρία αρκετά δημοφιλής αυτή την εποχή.

Στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, σε ιατρικά συγγράμματα υπάρχουν αναφορές που προσπαθούν να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος, ενώ ακολούθως στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα γίνονται αναφορές σε φαρμακευτικές ουσίες όπως η επινεφρίνη και στα από του στόματος κορτικοστεροειδή για την θεραπεία του βρογχικού άσθματος. Στο δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα εισάγεται η χρήση των αναπνευστικών συσκευών (Inh) και η χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Το 1962 σύμφωνα με την ATS (American Thoracic Society) το βρογχικό άσθμα περιγράφεται ως διαταραχή του αναπνευστικού που χαρακτηρίζεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών με συνοδό μεταβλητότητα στην στένωσή τους. Στην πορεία του χρόνου φαίνεται πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών, ενώ το βρογχικό άσθμα πλέον χαρακτηρίζεται ως χρόνια νόσημα (A Global Strategy for Asthma Management and Prevention). Το 2017, από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Βρογχικό Άσθμα (Global Initiative for Asthma, GINA), δίδεται ο ακόλουθος ορισμός: «Το βρογχικό άσθμα αποτελεί ετερογενές νόσημα που συχνά χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Χαρακτηρίζεται από παρουσία συμπτωματολογίας εκ του αναπνευστικού όπως επεισόδια συρίττουσας αναπνοής, δύσπνοιας, συσφικτικού αισθήματος στο στήθος και βήχα τα οποία μεταβάλλονται κατά την διάρκεια της ημέρας αλλά μεταβάλλονται και σε ένταση, με συνοδό μεταβλητότητα της στένωσης των αεραγωγών» [1,2].

## 2. Ορισμός βρογχικού άσθματος

Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της GINA (Updated 2022) το βρογχικό άσθμα αποτελεί ετερογενή νόσο που συνήθως χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Καθορίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού συστήματος, όπως η συρίττουσα αναπνοή, η ύπαρξη δύσπνοιας, βήχα, αίσθημα βάρους στον θώρακα, τα οποία ποικίλουν σε ένταση και διάρκεια και συνοδεύονται από περιορισμό της εκπνευστικής ροής, η οποία δύναται να μεταβάλλεται. Ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής μπορεί στην πορεία του χρόνου να γίνει μόνιμος [3]. Το βρογχικό άσθμα συνήθως σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και βρογχική υπεραντιδραστικότητα [3].

### Γενική περιγραφή βρογχικού άσθματος

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί συχνή, χρόνια διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του βρογχικού άσθματος κυμαίνεται μεταξύ 1-18% του πληθυσμού σε διάφορες χώρες [3]. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων όπως η συρίττουσα αναπνοή, η ύπαρξη δύσπνοιας, βήχα, το αίσθημα βάρους στον θώρακα, τα οποία ποικίλουν σε ένταση και διάρκεια και συνοδεύονται από μεταβλητότητα της εκπνευστικής ροής. Τα συμπτώματα αυτά αλλά και η μεταβλητότητα στον περιορισμό της εκπνευστικής ροής επηρεάζονται από παράγοντες όπως η άσκηση, η έκθεση σε αλλεργιογόνα και ερεθιστικούς παράγοντες, μεταβολές στις καιρικές συνθήκες, το κρύο, ιογενείς λοιμώξεις [3].

Τα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος μπορούν να εξαλείφονται, αυτόματα ή σε απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή, ενώ μπορεί κάποιες φορές να απουσιάζουν για εβδομάδες ή και μήνες. Από την άλλη πλευρά όμως, υπάρχουν και ασθενείς που παρουσιάζουν οξείες παροξύνσεις που κάποιες φορές μπορεί να είναι και απειλητικές για τη ζωή. Καταληκτικά, το βρογχικό άσθμα σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και με βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε άμεσα ή έμμεσα ερεθίσματα. Τα ανωτέρω συχνά επιμένουν και υφίστανται ακόμα και επί απουσίας συμπτωματολογίας εκ του αναπνευστικού ή ακόμα και με φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες, αλλά συνήθως βελτιώνονται εντός φυσιολογικών πλαισίων με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή [3].

Σύμφωνα με την GINA το βρογχικό άσθμα αποτελεί ετερογενή νόσο με υποκείμενες πολλαπλές εκφράσεις. Στα πλαίσια αυτά αναγνωρίζονται διάφορα συμπλέγματα-εκφράσεις της νόσου με βάση δημογραφικά, κλινικά και/ή παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία ονομάζονται πλέον φαινότυποι του βρογχικού άσθματος [4,5]. Σε ασθενείς με πιο σοβαρό βρογχικό άσθμα η θεραπεία τίθεται λαμβάνοντας υπόψη τον φαινότυπο αυτών των ασθενών.

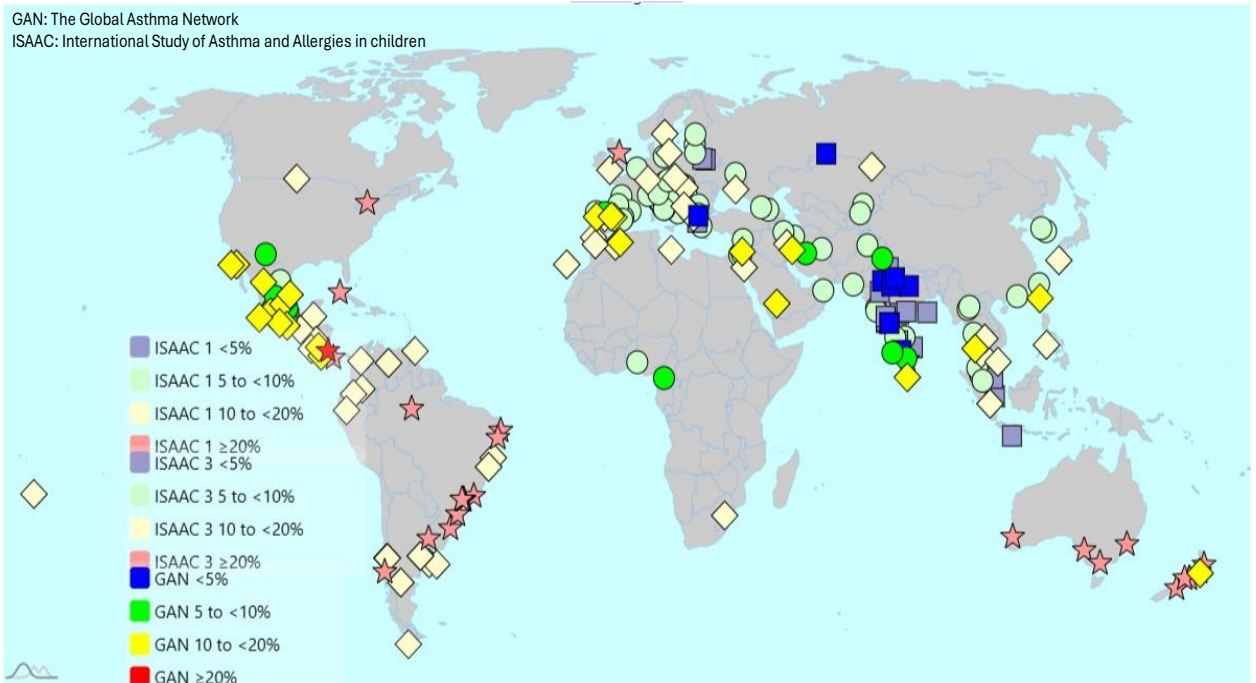


Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την κατανόηση και την αξιολόγηση των φαινότυπων του βρογχικού άσθματος.

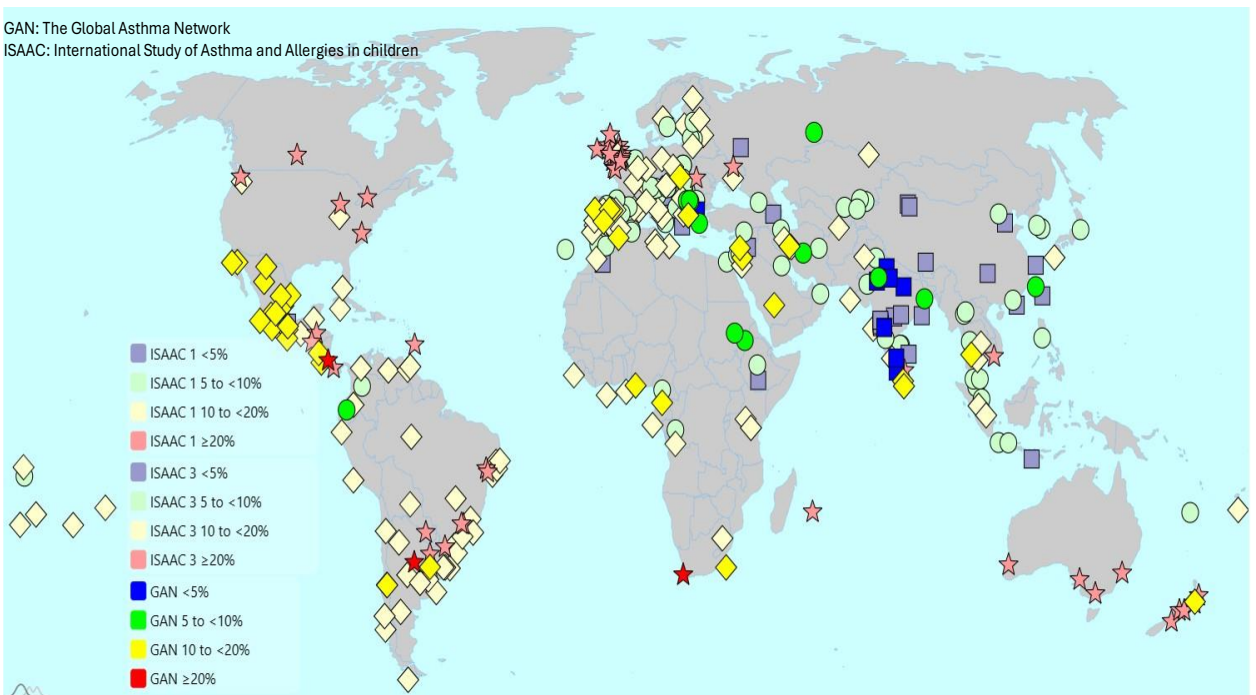
Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την φυσική πορεία και έκβαση των ασθενών με βρογχικό άσθμα μετά την αρχική διάγνωση. Σε μία μελέτη των Westerhof και συνεργατών, διαπιστώθηκε ότι το 16% περίπου των ανήλικων ασθενών με βρογχικό άσθμα μετά την αρχική διάγνωση, παρουσιάζει ύφεση των συμπτωμάτων εντός των επομένων 5 ετών (χωρίς συμπτωματολογία βρογχικού άσθματος ή ανάγκη λήψης φαρμακευτικής αγωγής για τουλάχιστον ένα έτος) [6].

### **3. Επιδημιολογία βρογχικού άσθματος**

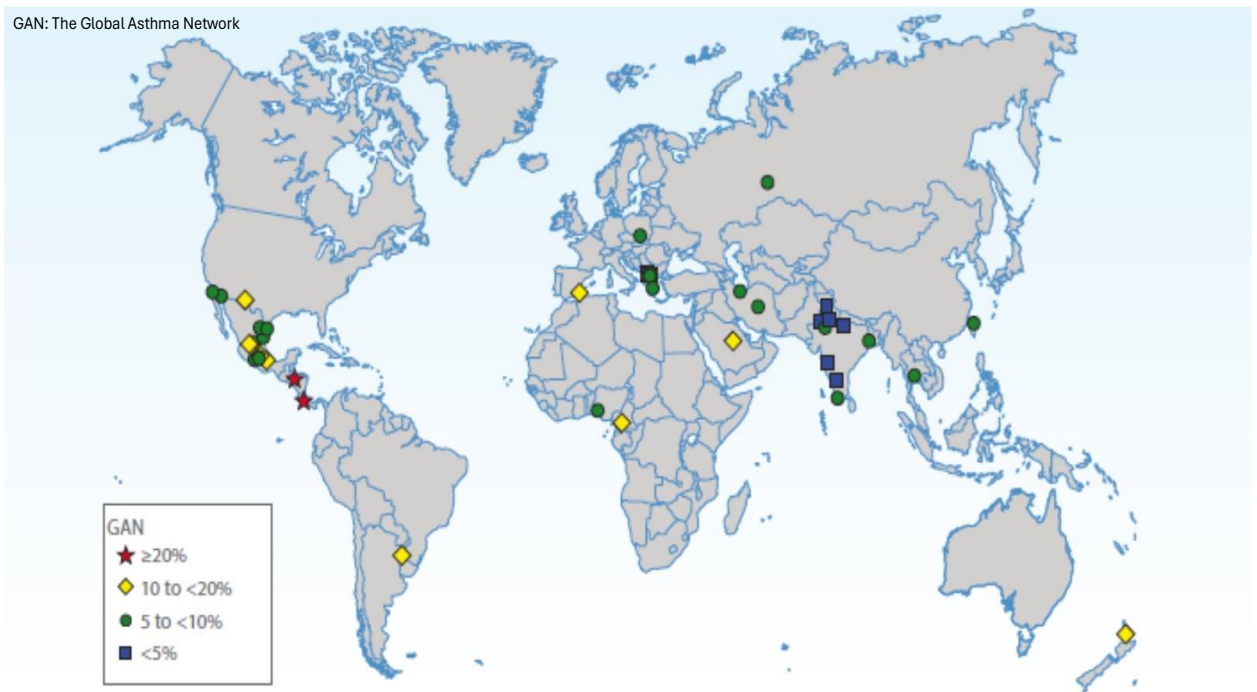
Το βρογχικό άσθμα αποτελεί συχνή πάθηση. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα περίπου 300 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από βρογχικό άσθμα (5- 16%) με τα ποσοστά να ποικίλλουν σε διάφορες χώρες, στοιχείο που δείχνει τις διαφορές στον επιπολασμό, αλλά και στους διαφορετικούς αλγόριθμους που ακολουθούνται ανά περιοχή. Ετησίως, οι θάνατοι εξαιτίας του άσθματος υπολογίζονται σε 250.000 άτομα παγκοσμίως, χωρίς να διαπιστώνεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στην θνητότητα και τον επιπολασμό της νόσου. Περίπου το 50% των θανάτων συμβαίνουν σε άτομα  $\geq 65$  ετών. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας το 2019 διαπιστώθηκαν να πάσχουν από βρογχικό άσθμα 262 εκατομμύρια άτομα, ενώ καταγράφηκαν 455.000 θάνατοι αποδιδόμενοι στο άσθμα. Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος έχει σχεδόν διπλασιασθεί τα τελευταία 10 έτη και αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο στις περισσότερες χώρες του κόσμου, κυρίως στα παιδιά (Εικόνες 1,2,3). Η επίπτωση του βρογχικού άσθματος έχει και σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις, με αποτέλεσμα το κόστος για τις ανάγκες αντιμετώπισης, θεραπείας, διάγνωσης, πρόληψης να αντιπροσωπεύει το 1-2% του ετήσιου προϋπολογισμού για την υγεία, σχεδόν σε όλες τις χώρες [12,13].



Εικόνα 1: Επιπολασμός βρογχικού άσθματος και συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 6 -7 ετών  
(Σύμφωνα με το δίκτυο GAN (The Global Asthma Network) και την ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in children)  
Τροποποίηση από: The Global Asthma Report 2022, Sources: Garcia -Marcos L et al. Eur Resp J 2022; Lai et al. Thorax 2009; ISAAC. Eur Respir J 1998.



Εικόνα 2: Επιπολασμός βρογχικού άσθματος και συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος σε έφηβους ηλικίας 13-14 ετών  
(Σύμφωνα με το δίκτυο GAN (The Global Asthma Network) και την ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in children)  
Τροποποίηση από: The Global Asthma Report 2022, Sources: Garcia -Marcos L et al. Eur Resp J 2022; Lai et al. Thorax 2009; ISAAC. Eur Respir J 1998.

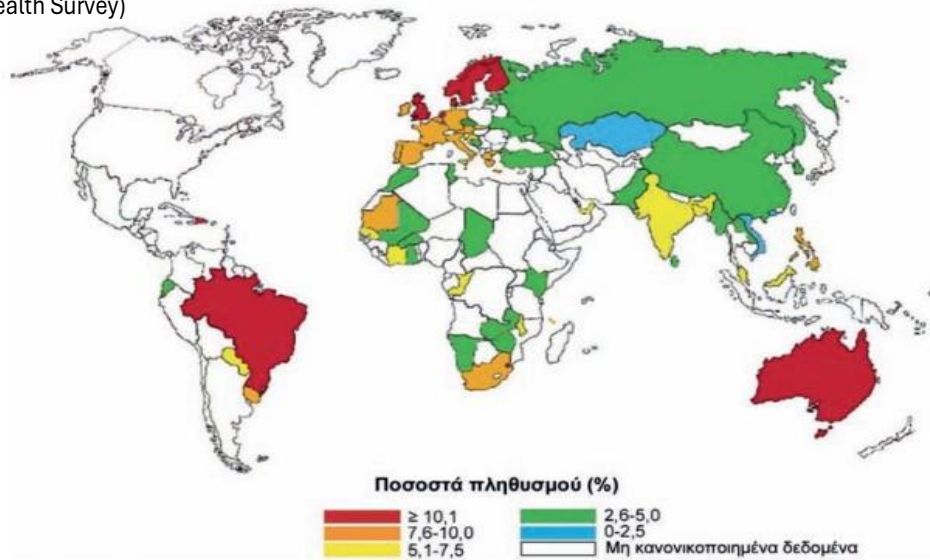


Εικόνα 3: Επιπολασμός βρογχικού άσθματος και συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος σε ενήλικες (Σύμφωνα με το δίκτυο GAN (The Global Asthma Network) Τροποποίηση από: The Global Asthma Report 2022, Sources: Mortimer K et al. Eur Respir J 2022.

Αναφορικά με τον προσδιορισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στους ενήλικες έχουν διενεργηθεί κυρίως τρεις μεγάλες μελέτες, η πολυκεντρική ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), η WHS (WORLD HEALTH SURVEY) και η GAL<sup>2</sup>LEN (GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA NETWORK OF EXCELLENCE), ενώ στα παιδιά έχει διενεργηθεί η ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood).

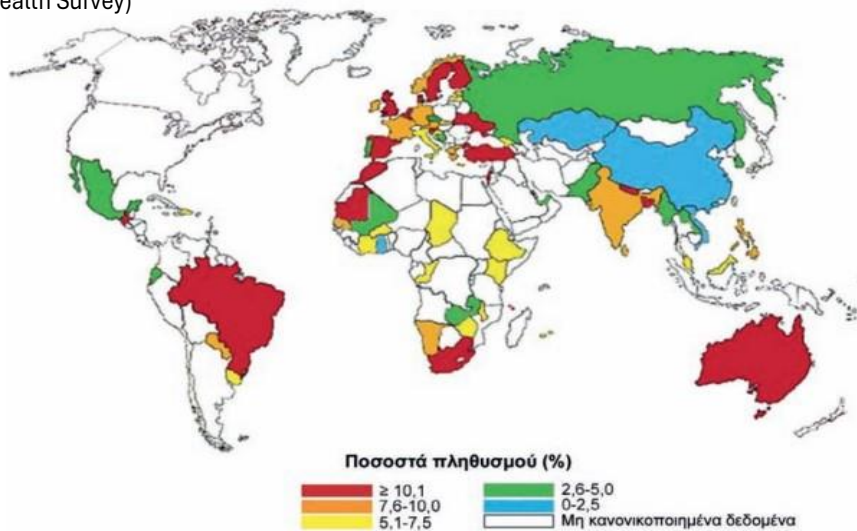
Η ECRHS αξιολόγησε τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος στον γενικό πληθυσμό, των συμπτωμάτων άσθματος, των ασθματικών κρίσεων και της χρήσης αντι-ασθματικών φαρμάκων σε άτομα ηλικίας 20–44 ετών. Έλαβε χώρα σε πολλά σημεία της Ευρώπης, κυρίως στη Δυτική Ευρώπη. Πληροφορίες από 48 κέντρα μελετών σε 22 χώρες έδειξαν μεγάλες διαφορές στον επιπολασμό του συριγμού και του «διαγνωσμένου άσθματος», το οποίο ορίζεται ως η αναφορά μιας ασθματικής κρίσης ή χρήσης αντιασθματικής φαρμακευτικής αγωγής. Η WHS έλαβε χώρα μεταξύ ενηλίκων (ηλικίας ≥18 ετών) σε 70 χώρες. Ο επιπολασμός των αναπνευστικών συμπτωμάτων αξιολογήθηκε σε 68 χώρες και της διάγνωσης του άσθματος σε 64. Η WHS συμπληρώνει την ECRHS γιατί παρέχει πληροφορίες γύρω από το άσθμα των ενηλίκων σε χώρες με χαμηλά εισοδήματα. Η έρευνα έδειξε ότι υπάρχουν πολλές διαφορές στον επιπολασμό του συριγμού (Εικόνα 4) και του άσθματος (Εικόνα 5), ανεξάρτητα από το συνολικό εθνικό εισόδημα. Η μελέτη GAL<sup>2</sup>LEN έλαβε χώρα μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 15–74 ετών σε 15 ευρωπαϊκές χώρες [7, 8, 9, 10].

WHS (World Health Survey)



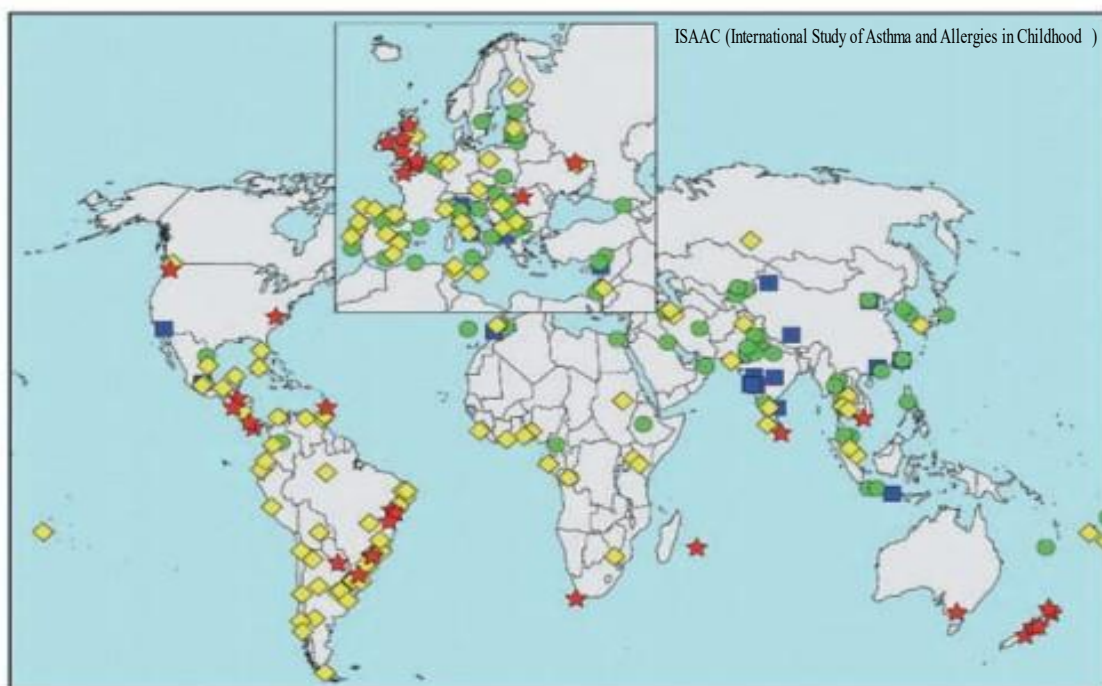
Εικόνα 4: Παγκόσμιος χάρτης του επιπολασμού των «τωρινών συμπτωμάτων συριγμού» σε άτομα 20 -44 ετών στην WHS (World Health Survey). Θετική απάντηση σε τουλάχιστον μία από τις δύο επιλογές στην ερώτηση: «Κατά την διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών, εμφανίσατε κάτι από τα ακόλουθα: (1) κρίσεις συριγμού ή σφυρίγματος στην αναπνοή ; (2) κρίσεις συριγμού που παρουσιάστηκαν μόλις σταματήσατε κάποια άσκηση ή κάποια σωματική δραστηριότητα ;» Τροποποίηση από WHS (World Health Survey) , European Respiratory Society. Eur Respir J February 2010

WHS (World Health Survey)



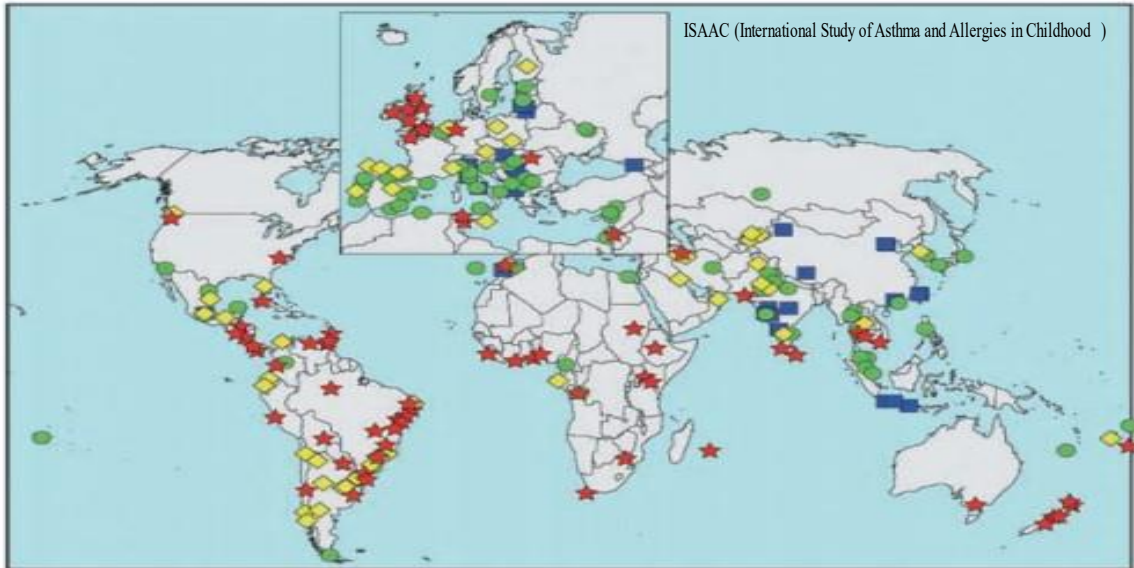
Εικόνα 5: Παγκόσμιος χάρτης του επιπολασμού του «διαγνωσμένου άσθματος» στην WHS. Θετική απάντηση σε οποιαδήποτε από τις ερωτήσεις: (1) έχετε ποτέ διαγνωσθεί με άσθμα (ή μια αλλεργική αναπνευστική πάθηση) ; (2) έχετε ποτέ πάρει θεραπεία για αυτό; (3) πήρατε κάποια φάρμακα για αυτό ή άλλη θεραπεία κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων ; Τροποποίηση από WHS (World Health Survey) , European Respiratory Society. Eur Respir J February 2010

Η Παγκόσμια Μελέτη για το Άσθμα και τις Αλλεργίες στην Παιδική Ηλικία (ISAAC) δημιουργήθηκε για να εξετάσει την ποικιλία στην εμφάνιση του άσθματος και των αλλεργιών σε ολόκληρο τον κόσμο με κοινή μεθοδολογία. Ταυτόχρονα με την έναρξη της ISAAC (1991) υπήρχαν λιγότερα από 30 κέντρα στον κόσμο τα οποία μελετούσαν τον επιπολασμό του παιδικού άσθματος, ενώ τα περισσότερα χρησιμοποιούσαν διαφορετικές μεθοδολογίες. Μέσω της ISAAC, σήμερα γνωρίζουμε ότι το άσθμα εμφανίζεται σε όλες τις χώρες που έλαβαν μέρος, με σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό των συμπτωμάτων στα διάφορα μέρη του κόσμου, έως και 15 φορές μεταξύ κάποιων χωρών (Εικόνες 6, 7). Αν και τα συμπτώματα του άσθματος ήταν περισσότερο κοινά σε μερικές χώρες με υψηλά εισοδήματα, υπήρχαν και χώρες με χαμηλά και μέτρια εισοδήματα που εμφάνιζαν υψηλό επιπολασμό άσθματος. Το παιδικό άσθμα παρουσιάζει σοβαρότερα συμπτώματα σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, σε σχέση με τις χώρες με υψηλό εισόδημα [10, 11].



Εικόνα 6: Επιπολασμός εμφάνισης συριγμού σύμφωνα με γραπτό ερωτηματολόγιο σε ομάδες ηλικίας 13-14 ετών. Τα σύμβολα δείχνουν τιμές επιπολασμού μικρότερης του 5% (μπλε τετράγωνο), 5-10% (πράσινος κύκλος), 10-20% (κίτρινο διαμάντι) και μεγαλύτερης του 20% (κόκκινο αστέρι). Τροποποίηση από ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), Thorax, Lai CK, Beasley R, Crane J, et al.





Εικόνα 7: Επιπολασμός εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων άσθματος σύμφωνα με γραπτό ερωτηματολόγιο σε ομάδες ηλικίας 13-14 ετών. Τα σύμβολα δείχνουν τιμές επιπολασμού μικρότερης του 2.5% (μπλε τετράγωνο), 2.5-4% (πράσινος κύκλος), 5-7.5% (κίτρινο διαμάντι) και μεγαλύτερης του 7.5% (κόκκινο αστέρι).

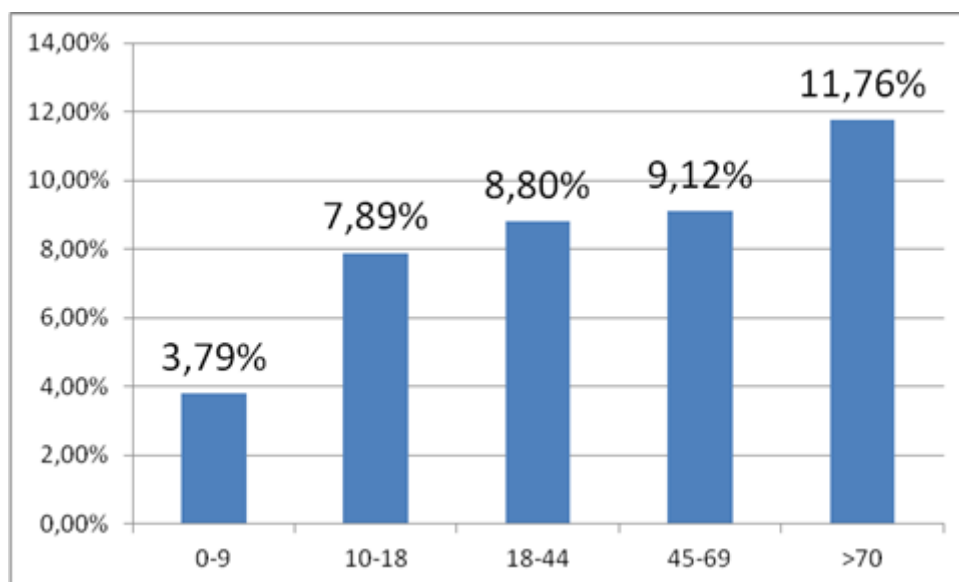
Τροποποίηση από ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), Thorax, Lai CK, Beasley R, Crane J, et al.

Η σύγκριση και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, αλλά και του επιπολασμού του άσθματος στις διάφορες μελέτες είναι δύσκολη λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε, αλλά και των ορισμών της νόσου. Όλες οι μελέτες δείχνουν ότι διαπιστώνεται σημαντική γεωγραφική διακύμανση στον επιπολασμό του άσθματος στους ενήλικες μεταξύ των διαφόρων κρατών. Όπως φάνηκε από τις μελέτες αυτές, ο μέσος επιπολασμός βρογχικού άσθματος στους ενήλικες ανέρχεται στο 4,5% και 10% στα παιδιά, ενώ διαπιστώνεται διακύμανση από χώρα σε χώρα που κυμαίνεται από 2% μέχρι 12%. Το άσθμα απαντάται πιο συχνά σε ανεπτυγμένες παρά σε αναπτυσσόμενες χώρες. Διαπιστώνονται χαμηλότερα ποσοστά στις Ασιατικές χώρες, στην Ανατολική Ευρώπη και στην Αφρική συγκριτικά με τις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, Βόρειας Αμερικής. Μεταξύ των ανεπτυγμένων χωρών, το άσθμα είναι πιο σύνηθες στις οικονομικά ασθενέστερες χώρες, ενώ αντίθετα στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι πιο σύνηθες μεταξύ των εύπορων κρατών χωρίς να είναι γνωστά τα αίτια αυτών των διαφορών. Τα παγκόσμια ποσοστά βρογχικού άσθματος αυξήθηκαν μετά το 1960. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αναγνωριστεί ως μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των παιδιών που αναφέρεται ότι έχουν άσθμα αυξήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες σημαντικά. Σημαντικό ρόλο σε αυτό φαίνεται να έχει η καλύτερη ενημέρωση του κοινού, αλλά

και η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με βρογχικό άσθμα. Στον παιδικό πληθυσμό το βρογχικό άσθμα είναι δύο φορές πιο συχνό στα αγόρια από ότι στα κορίτσια, ενώ το σοβαρό βρογχικό άσθμα εκδηλώνεται στα ίδια ποσοστά μεταξύ των δύο φύλων. Μεταξύ των ενηλίκων, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά βρογχικού άσθματος από τους άνδρες, ενώ η νόσος εκδηλώνεται με υψηλότερα ποσοστά στις νεότερες από ότι στις πιο ηλικιωμένες γυναίκες.

Όσον αφορά στα επιδημιολογικά δεδομένα για το βρογχικό άσθμα στην Ελλάδα, η Ομάδα Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας ολοκλήρωσε την πρώτη Πανελλαδική Επιδημιολογική για το Άσθμα [14]. Με τη μελέτη αυτή προσδιορίστηκε για πρώτη φορά με στατιστικά αποδεκτό τρόπο, η συχνότητα εμφάνισης του άσθματος στον Ελληνικό πληθυσμό. Στη μελέτη συμμετείχαν 2.632 άτομα και τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι το 8,6% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα έχει άσθμα. Η συχνότητα του άσθματος στις διάφορες ηλικιακές ομάδες αυξάνεται με την ηλικία. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην πιθανή υποδιάγνωση του άσθματος στην παιδική ηλικία και στην πιθανή υπερδιάγνωση του άσθματος στην τρίτη ηλικία (όπου πιθανώς συγχέεται με την άλλη κοινή πάθηση του αναπνευστικού, τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) (Εικόνα 8).

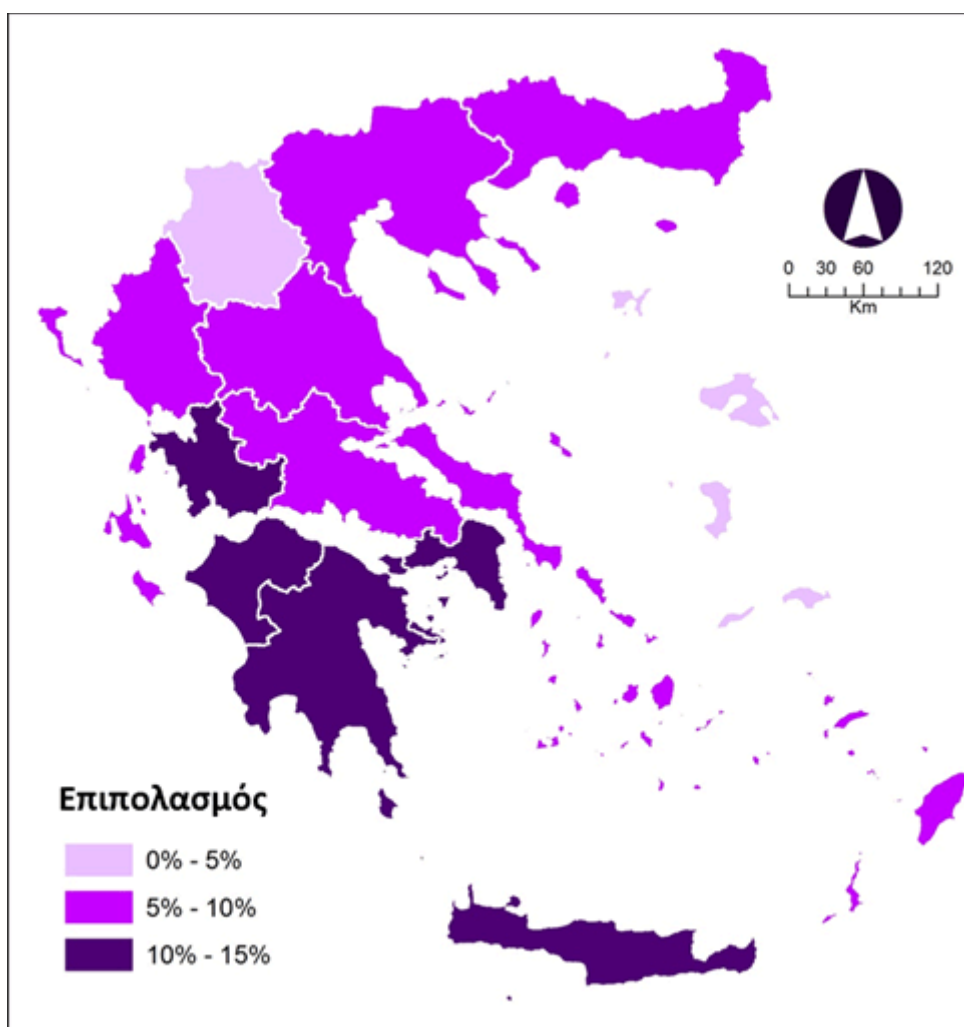
**Εικόνα 8. Συχνότητα του άσθματος στις διάφορες ηλικιακές ομάδες**



Στο χάρτη της γεωγραφικής κατανομής της νόσου, φαίνεται ότι το άσθμα είναι συχνότερο στην Αττική, στην Πελοπόννησο και στην Κρήτη, με μικρότερα ποσοστά να παρατηρούνται στη Βόρεια Ελλάδα και τις νησιωτικές περιοχές της χώρας (Εικόνα 9). Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται στις κλιματολογικές συνθήκες των διαφόρων περιοχών, αλλά και τη διαφορετική έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες και αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος [14].



Εικόνα 9. Γεωγραφική κατανομή του άσθματος στην Ελλάδα



#### 4. Αιτιολογία βρογχικού άσθματος

Οι αιτίες που προκαλούν άσθμα δεν είναι πλήρως κατανοητές. Τα περισσότερα περιστατικά άσθματος ξεκινούν στην παιδική ηλικία. Στα δύο-τρίτα των παιδιών με διάγνωση βρογχικού άσθματος, η νόσος κατά τη διάρκεια της εφηβικής ηλικίας εξαφανίζεται. Στο ένα τρίτο περίπου των περιστατικών, το βρογχικό άσθμα επανεμφανίζεται στην ενήλικη ζωή. Διάφορα γονίδια έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχικού άσθματος. Ερευνητές έχουν εντοπίσει ένα μικρό αριθμό γονιδίων τα οποία καθιστούν τους ανθρώπους πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση άσθματος. Επιπρόσθετα, περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε αλλεργιογόνα και ρύπους, μπορούν να πυροδοτήσουν κρίσεις άσθματος. Οι ίδιοι οι αεραγωγοί

αναπτύσσουν, επίσης, έντονη ευαισθησία και σε μια ποικιλία από ερεθίσματα, όπως η άσκηση, ο κρύος αέρας και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων είναι καθοριστική για την εμφάνιση του βρογχικού άσθματος. Οι αιτίες που προκαλούν ασθματική κρίση είναι: Οι διάφορες λοιμώξεις του αναπνευστικού (όπως τα κρυολογήματα, η γρίπη κλπ), ουσίες που προκαλούν αλλεργία (όπως γύρη φυτών ή δέντρων, μύκητες, οικιακή σκόνη, τρίχες, φάρμακα, γαλακτοκομικά προϊόντα, οστρακοειδή κλπ), ψυχολογικοί παράγοντες (όπως η έντονη χαρά, η λύπη και το στρες), περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση), εργασιακοί παράγοντες (έκθεση σε ρύπους από την εργασία μας επαγγελματικό βρογχικό άσθμα). Ένας σημαντικός τύπος άσθματος στην ενήλικη ζωή είναι το επαγγελματικό άσθμα. Πιστεύεται ότι το 15% όλων των κρουσμάτων άσθματος ενηλίκων σχετίζεται με την εργασία [15]. Συμπερασματικά το βρογχικό άσθμα προκαλείται από ένα συνδυασμό περίπλοκων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων καθορίζει την σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την αναταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή [17].

### **Περιβαλλοντικοί παράγοντες:**

Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση, εξέλιξη και την επιδείνωση του βρογχικού άσθματος-παροξύνσεις βρογχικού άσθματος, όπως τα διάφορα αλλεργιογόνα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η έκθεση σε περιβαλλοντικές ουσίες. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και μετά τον τοκετό θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων, παρόμοιων με αυτών του άσθματος. Η μόλυνση του ατμοσφαιρικού αέρα εξαιτίας της κυκλοφορίας των οχημάτων ή λόγω των υψηλών επιπέδων όζοντος έχουν συσχετιστεί τόσο με την αρνητική εξέλιξη του βρογχικού άσθματος, όσο και με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Η έκθεση σε πτητικές οργανικές ενώσεις στον εσωτερικό χώρο μπορεί να προκαλέσει βρογχικό άσθμα, όπως για παράδειγμα, η έκθεση σε φορμαλδεΐδη. Επιπρόσθετα, ουσίες που περιέχονται σε προϊόντα από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) συνδέονται επίσης με την εμφάνιση βρογχικού άσθματος σε μικρές ηλικίες, αλλά και σε ενήλικες λόγω της υψηλής έκθεσης σε ενδοτοξίνης που περιέχεται. Το βρογχικό άσθμα επίσης συνδέεται με έκθεση σε αλλεργιογόνα που απαντώνται και σε εσωτερικούς χώρους. Στα κοινά αλλεργιογόνα εσωτερικών χώρων περιλαμβάνονται: τα ακάρεα οικιακής σκόνης (Dust mites), οι κατσαρίδες, επιθήλια από το τρίχωμα και το δέρμα ζώων και η μούχλα. Επιπρόσθετα, ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εάν εμφανιστούν κατά την παιδική ηλικία, όπως για παράδειγμα ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και οι ρινοϊοί [16, 18, 19, 20].

## **Η «υπόθεση της υγιεινής»**

Η υπόθεση της υγιεινής αποτελεί μια θεωρία που αναπτύχθηκε και επιχειρεί να εξηγήσει την αύξηση των ποσοστών του βρογχικού άσθματος παγκοσμίως, μέσω της άποψης ότι αποτελεί άμεση συνέπεια της μειωμένης έκθεσης ατόμων κατά την παιδική ηλικία σε μη παθογόνα βακτήρια και ιούς. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η μειωμένη αυτή έκθεση σε βακτήρια και ιούς οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αυξημένη καθαριότητα που παρατηρείται στον χώρο διαβίωσης της σύγχρονης οικογένειας, αλλά και στη συρρίκνωση του μεγέθους της ίδιας της οικογένειας στις σύγχρονες κοινωνίες. Μεταξύ των στοιχείων που υποστηρίζουν την "υπόθεση της υγιεινής" περιλαμβάνεται το γεγονός ότι τα ποσοστά άσθματος είναι χαμηλότερα μεταξύ αυτών που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές και σε νοικοκυριά με κατοικίδια. Επίσης, η χρήση αντιβιοτικών στα πρώιμα στάδια της ζωής των ανθρώπων έχει συνδεθεί με την εμφάνιση βρογχικού άσθματος. Επιπρόσθετα, η γέννηση ενός παιδιού μέσω καισαρικής τομής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχικού άσθματος (ποσοστό από 20–80%) και αποδίδεται κυρίως στην έλλειψη έκθεσης σε μη παθογόνα βακτήρια, με τα οποία θα είχαν έρθει σε επαφή τα νεογνά κατά το πέρασμά τους μέσω της γεννητικής οδού [16, 21, 22, 23, 24].

## **Γενετικοί παράγοντες**

Ερευνητές έχουν εντοπίσει αριθμό γονιδίων τα οποία καθιστούν τους ανθρώπους πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση άσθματος. Έχουν ανακαλυφθεί ως τώρα περισσότερα από 25 γονίδια συσχετιζόμενα με τη νόσο. Πολλά από αυτά σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα ή με την ρύθμιση της υποκείμενης φλεγμονής που παρατηρείται στους αεραγωγούς ασθενών με βρογχικό άσθμα, τόσο ποσοτικά όσο και φαινοτυπικά. Το 2006 σε μία μόνο μελέτη γενετικής συσχέτισης πάνω από 100 γονίδια βρέθηκαν να σχετίζονται με το άσθμα, ενώ συνεχώς προστίθενται και νέα. Σε μονοζυγωτικά δίδυμα, εάν πάσχει το ένα μονοζυγωτικό δίδυμο από άσθμα, η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου και στο άλλο δίδυμο κυμαίνεται περίπου περίπου στο 25% [25, 26, 27]. Ορισμένες γενετικές παραλλαγές προκαλούν άσθμα μόνο σε συνδυασμό με την έκθεση-αλληλεπίδραση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες (προϊόν μεταβολισμού των βακτηρίων-ενδοτοξίνες). Η πηγή προέλευσης ενδοτοξινών από το περιβάλλον, κι επομένως η έκθεση σε αυτά, ποικίλει. Μπορεί για παράδειγμα οι ενδοτοξίνες να βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου, σε ζώα-σκυλιά, σε αγροτικές περιοχές. Ο κίνδυνος εκδήλωσης σε αυτή την περίπτωση καθορίζεται από τη γενετική προδιάθεση ενός ατόμου και τα επίπεδα έκθεσης του στην ενδοτοξίνη [16, 28].

## Κατηγορίες βρογχικού άσθματος:

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω το βρογχικό άσθμα διακρίνεται σε ενδογενές και εξωγενές άσθμα (Εικόνα 10).

### α. Το εξωγενές άσθμα

Εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και έχει σαν αιτία εξωγενείς αλλεργιογόνους παράγοντες, όπως σκόνη, γύρη, τρίχωμα γάτας και ακάρεα οικιακής σκόνης. Ακόμα μπορεί να εμφανιστεί και από τον κρύο αέρα ή τον καπνό του τσιγάρου. Το μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών που πάσχουν από το εξωγενές άσθμα θεραπεύονται σταδιακά ή ακόμα και ζουν χωρίς να χρειάζονται ιατρική βοήθεια, απλά αποφεύγοντας το υπεύθυνο αλλεργιογόνο.

### β. Το ενδογενές άσθμα

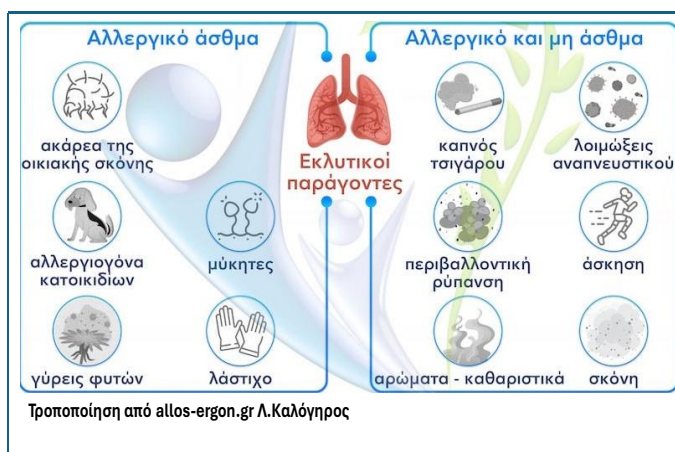
Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στο εξωγενές άσθμα, δεν ανευρίσκεται κανένας παράγοντας που να θεωρείται υπεύθυνος για την πρόκλησή του. Η αιτία του είναι άγνωστη.

## Εικόνα 10. Ενδογενές-εξωγενές βρογχικό άσθμα-αιτιολογία

Ενδογενές-εξωγενές βρογχικό άσθμα-αιτιολογία

### Αιτιολογία βρογχικού άσθματος:

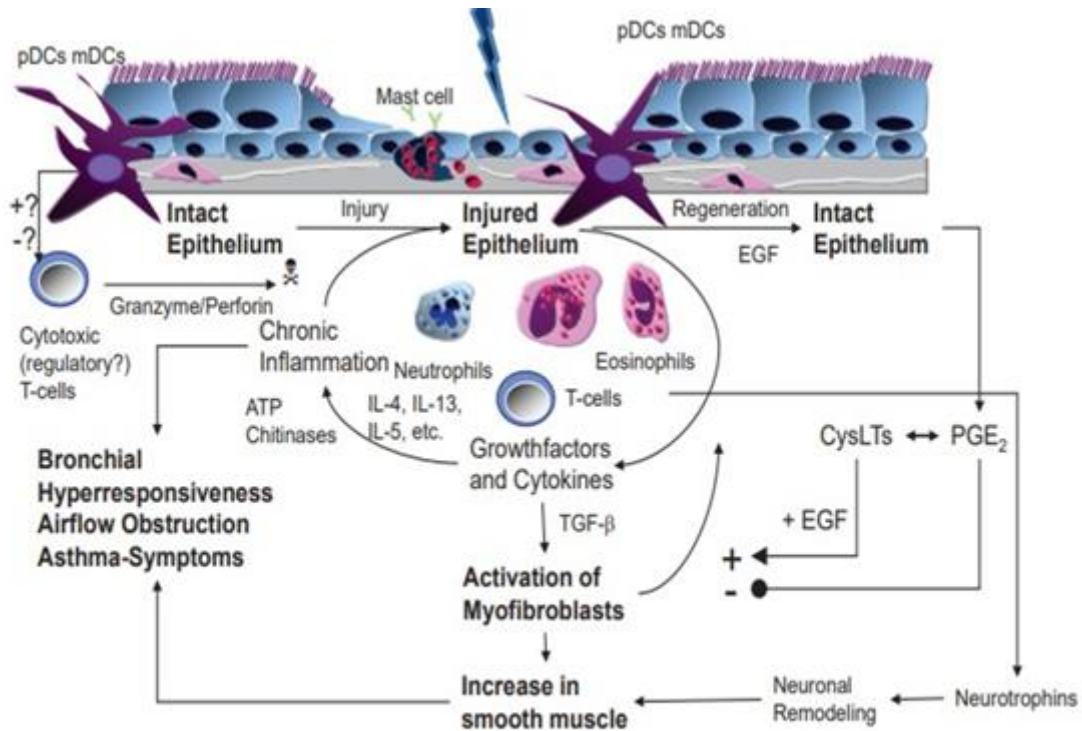
1. Γενετική προδιάθεση  
Ατοπία (γενετικώς καθορισμένη υπεραντιδραστικότητα σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, όπως αυτά καθορίζονται με αλλεργικά δερματικά τεστ, RASTs) Γονίδια (ADAM 33)
2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες  
Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, μέγεθος της οικογένειας  
Καπνιστική συνήθεια (Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή η μετέπειτα παθητική έκθεση σε καπνό τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο)  
Έκθεση σε αλλεργιογόνα (γύρεις, οικιακή σκόνη-ακάρεα, επιθήλια-τρίχωμα ζώων, μούχλα κ.λ.π)  
Ιογενείς λοιμώξεις  
Ρύποι  
Υπόθεση της «Υγιεινής»



## 5. Παθολογία του βρογχικού άσθματος

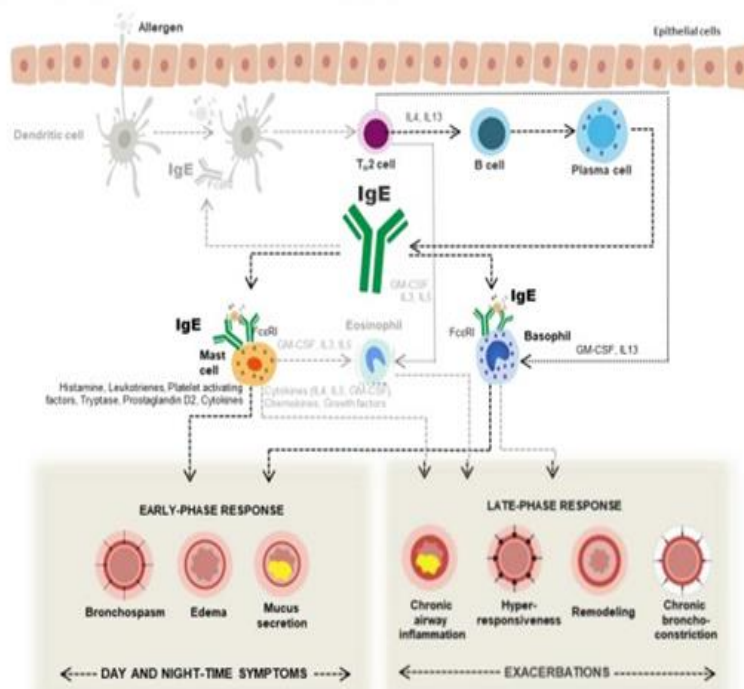
Το άσθμα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, στην οποία εμπλέκονται διάφορα κύτταρα και πολλαπλοί μεσολαβητές, με συνέπεια χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές αλλαγές. Η άμεση επισκόπηση των αεραγωγών με τη βρογχοσκόπηση αποκαλύπτει στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών οίδημα και ερυθρότητα, στοιχεία που υποδηλώνουν την οξεία φλεγμονή. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) δείχνει αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων και ηωσινοφίλων, καθώς και ενεργοποιημένα μακροφάγα σε σύγκριση με μη ασθματικούς ασθενείς. Επιπλέον, βιοψίες από το βλεννογόνο ασθματικών ασθενών δείχνουν αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων μαστοκυττάρων, μακροφάγων, ηωσινοφίλων και T-λεμφοκυττάρων. Οι αλλαγές αυτές απαντώνται ακόμη και σε ασθενείς με ήπιο άσθμα, που έχουν ήπια συμπτώματα, και αυτό δείχνει ότι το άσθμα είναι μια επίμονη φλεγμονώδης κατάσταση των αεραγωγών. Προσβάλλει κυρίως τους μικρού μεγέθους βρόγχους, αλλά όταν γίνεται σοβαρή και χρόνια επεκτείνεται στους εγγύς και απώτερους αεραγωγούς, αλλά και στις γειτονικές κυψελίδες. Επίσης, η φλεγμονή αφορά στους περισσότερους ασθενείς και στο ανώτερο αναπνευστικό και κυρίως στη μύτη. Σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα η συνύπαρξη αλλεργικού βρογχικού άσθματος πλησιάζει το 30%. Στο αλλεργικό άσθμα η φλεγμονή επάγεται από μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgE μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα με αποτέλεσμα τη διήθηση των αεραγωγών από ηωσινόφιλα. Καθώς η έκθεση στα αλλεργιογόνα εμμένει, η φυσιολογικά οξεία ηωσινοφιλική φλεγμονώδης απάντηση μετατρέπεται σε χρόνια φλεγμονή με δομικές επιπτώσεις στους αεραγωγούς. Το λεγόμενο ενδογενές άσθμα αφορά σε ένα ποσοστό ασθενών με άσθμα χωρίς καμία απόδειξη ατοπίας, με φυσιολογική ολική και ειδική IgE και αρνητικές δερματικές δοκιμασίες. Συνήθως εμφανίζεται αργότερα στην ενήλικη ζωή και τείνει να είναι πιο σοβαρό από το αλλεργικό άσθμα. Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και κλινικών συμπτωμάτων της αλλεργίας δεν είναι ακόμα σαφής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο βαθμός της φλεγμονής των αεραγωγών σχετίζεται με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, όπως αυτή αξιολογείται με τις δοκιμασίες πρόκλησης. Η αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών με επακόλουθη στένωσή τους, ως απάντηση σε πολλά ερεθίσματα είναι το χαρακτηριστικό στοιχείο του άσθματος [39]. Στις Εικόνες 11-13 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας του άσθματος.

Εικόνα 11. Εμπλεκόμενοι στην παθοφυσιολογία του άσθματος μηχανισμοί



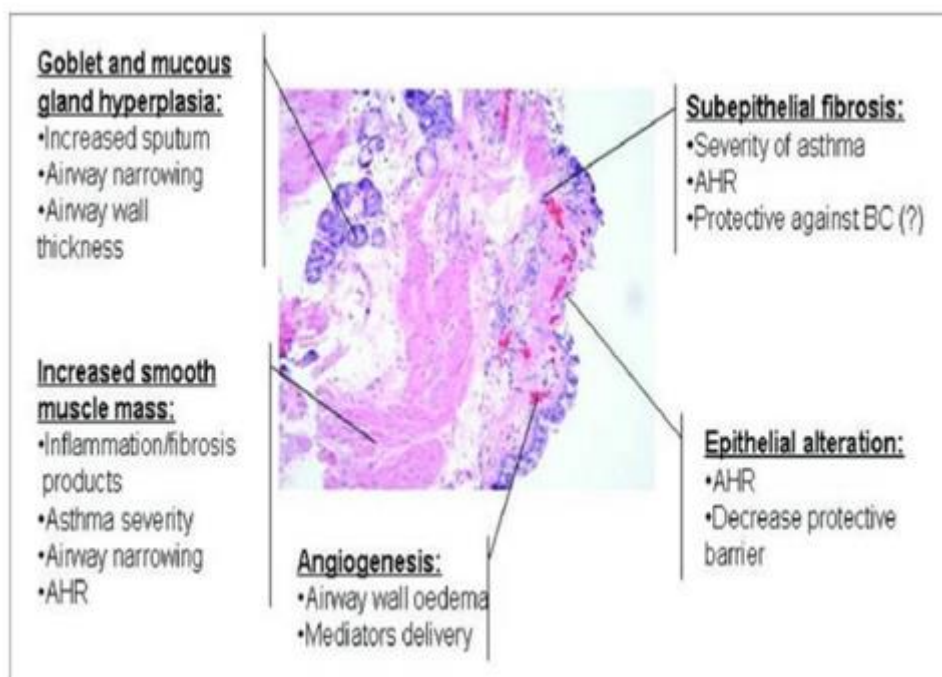
Τροποποιημένο από VirchowJC, PichlerWJ. Allergische Atemwegserkrankungen . In: Petter HH, Pichler WJ, Müller -Ladner U, editors. Klinische Immunologie, 3rd ed. Munchen :Urban & Fischer, 2012.)

Εικόνα 12. Σχηματική απεικόνιση πρώιμης και όψιμης αλλεργικής απάντησης



Τροποποίηση από 1.Rabe KF, Allergy 2011; 2.Galli SJ, Nat Med 2012; 2.Prussin C, JACI 2003

### Εικόνα 13. Φλεγμονή και αναδιαμόρφωση αεραγωγών



### Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Στην φλεγμονή των τοιχωμάτων των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα, το ανοσολογικό σύστημα εκφράζεται μέσω αντιγόνο-εξαρτώμενων και κυτταροεξαρτώμενων απαντήσεων. Στις αντιγόνο-εξαρτώμενες απαντήσεις παράγονται ειδικά αντισώματα από τα Β λεμφοκύτταρα, ενώ οι κυτταροεξαρτώμενες απαντήσεις ελέγχονται από την δραστηριότητα των Τ λεμφοκυττάρων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα ελέγχουν την λειτουργία των Β κυττάρων και ασκούν φλεγμονώδεις δράσεις μέσω των κυτταροκινών που εκκρίνονται από τα CD4 λεμφοκύτταρα. Υπάρχουν δυο διαφορετικοί τύποι CD4 λεμφοκυττάρων βάσει του είδους των παραγόμενων κυτταροκινών : Th1 και Th2 [39, 40].

Η κυτταροκίνη IL-4 αποτελεί την κύρια κυτταροκίνη της αλλεργικής αντίδρασης που ενεργοποιεί τα Β κύτταρα που εκκρίνουν IgE [39, 41, 42].

### Φλεγμονώδη κύτταρα

Όλα τα είδη των κυττάρων που υπάρχουν στους αεραγωγούς ασθενών με βρογχικό άσθμα συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζει τη νόσο. Τα ηωσινόφιλα όμως είναι τα κυρίαρχα κύτταρα σε αυτή την διαδικασία, μέσω απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών [43,44], κυτταροτοξικών ουσιών και κυτταροκινών με αποτέλεσμα την σύσπαση των λείων

μυϊκών ινών, την υπερέκκριση βλέννας, την εξοίδηση πλάσματος από τα αγγεία και την καταστροφή του επιθηλίου. Τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα συμμετέχουν στην διαδικασία αναδιαμόρφωσης των βρόγχων (remodeling) μέσω απελευθέρωσης ειδικών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων [39,45].

### **Δενδριτικά Κύτταρα**

Τα Δενδριτικά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη των αλυσιδωτών αντιδράσεων στο βρογχικό άσθμα. Είναι εξειδικευμένα κύτταρα παρόμοια με τα μακροφάγα, τα οποία βρίσκονται αυξημένα στους βρόγχους ασθματικών και έχουν την ικανότητα να επάγουν την T-λεμφοκυτταρική ανοσοαπάντηση. Έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν στους αεραγωγούς ένα δίκτυο στο επιθήλιο και να δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, παραλαμβάνουν δηλαδή το αλλεργιογόνο από το αναπνευστικό επιθήλιο και ακολούθως μεταναστεύουν στους τοπικούς-επιχώριους λεμφαδένες, όπου αντιδρούν με τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα και τελικά ενεργοποιούν την διαφοροποίηση των Th2 [39, 46].

### **Ηωσινόφιλα κύτταρα**

Η δημιουργία των ηωσινοφίλων ξεκινάει στον μυελό των οστών και ρυθμίζεται από την ιντερλευκίνη-5, την ιντερλευκίνη-3, και τον αυξητικό παράγοντα GM-CSF. Η μετακίνηση τους από την κυκλοφορία του αίματος στην επιφάνεια των βρόγχων γίνεται μέσω διάφορων μεσολαβητών, όπως ο RANTES (Regulated on Activation T-cell Express and Secreted), η εοταξίνη, η IL-5 (διαφοροποιεί το ανώριμο ηωσινόφιλο) και η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μακροφάγων (MCP-4), που απελευθερώνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα. Η προσκόλληση και σύνδεση των ηωσινοφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα απαιτεί την έκφραση ειδικών γλυκοπρωτεϊνικών μορίων στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων, τις ιντεγκρίνες, καθώς και την έκφραση ανάλογων-παρόμοιων μορίων (ως ενδοκυττάρια μόρια) προσκολλησέως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων [39,47].

Το ώριμο ηωσινόφιλο έχει πυκνά ενδοκυττάρια κοκκία, τα οποία απελευθερώνουν φλεγμονώδεις πρωτεΐνες, όπως η μεγάλη βασική πρωτεΐνη (MBP), η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), η ηωσινοφιλική περοξειδάση (EPO), η εκκρινόμενη από τα ηωσινόφιλα περοξειδάση (EPN) και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Η MBP πιθανόν καταστρέφει τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, αυξάνει την βρογχική υπεραντιδραστικότητα και προκαλεί με τη σειρά της αποκοκκίωση των βασεόφιλων κυττάρων και των μαστοκυττάρων. Αυτές οι δράσεις επιτείνουν την βαρύτητα του βρογχικού άσθματος. Επιπρόσθετα τα ηωσινόφιλα αποτελούν μία



πλούσια πηγή λευκοτριενίων και κυρίως κυστεϊνικών λευκοτριενίων C4, που με τη σειρά τους προκαλούν σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και πιθανόν να προσελκύουν περισσότερα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς.

### **T-Λεμφοκύτταρα**

Τα λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο ως προς τον συντονισμό της φλεγμονώδους απάντησης στο άσθμα μέσω των Th2 κυτταροκινών, που η δράση τους έχει να κάνει με την προσέλκυση και την ενεργοποίηση των ηωσινοφύλων και μαστοκυττάρων στους αεραγωγούς των βρόγχων [47]. Η πλειοψηφία αυτών των λεμφοκυττάρων έχει CD4 υποδοχείς (βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα), ενώ σε πολύ μικρότερο βαθμό ανευρίσκονται CD8 κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα [48]. Μετά την παρουσία αλλεργιογόνου αυξάνονται τα T λεμφοκύτταρα και οι Th2 κυτταροκίνες με κυριότερες τις ιντερλευκίνες IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13 [39].

### **B-Λεμφοκύτταρα**

Τα B-λεμφοκύτταρα στο βρογχικό άσθμα ενέχονται στην έκκριση της ανοσοσφαιρίνης IgE. Ενεργοποιούνται κυρίως από την IL-4. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τοπική παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης IgE, ακόμα και στο ενδογενές άσθμα [39,49].

### **Μαστοκύτταρα**

Τα μαστοκύτταρα είναι σημαντικά για την έναρξη της οξείας ασθματικής αντίδρασης. Στο βρογχικό άσθμα τα μαστοκύτταρα ανευρίσκονται σε αυξημένο αριθμό στους λείους μύς των βρόγχων εκκρίνοντας IL4. Τα διάφορα αλλεργιογόνα ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα μέσω ανοσοσφαιρινών IgE με εξαρτώμενους μηχανισμούς. Η ανοσοσφαιρίνη IgE συνδέεται κυρίως με τα μαστοκύτταρα, αλλά και με τα ηωσινόφιλα. Όταν συνδεθεί με την IgE το μαστοκύτταρο ενεργοποιείται και ακολούθως εκκρίνει διάφορους μεσολαβητές, όπως λευκοτριένια B4, C4, D4 και ισταμίνη. Επίσης, το μαστοκύτταρο παράγει κυτταροκίνες με φλεγμονώδεις δράσεις (IL-3, IL-4, IL-6, IL-10) και χημειοκίνες. Στους παροξυσμούς τα μαστοκύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παραγόντες [39, 49].

### **Βασεόφιλα**

Ο ρόλος των βασεόφιλων είναι αβέβαιος στο βρογχικό άσθμα. Έχει παρατηρηθεί μικρή αύξηση στα τοιχώματα των βρόγχων και περαιτέρω αύξηση τους μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο [39].

## **Μακροφάγα**

Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ειδική ανοσία μέσω της αντιγονοπαρουσιαστικής δράσης τους, όπως και με την συμμετοχή τους στην χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι από τα κύρια κύτταρα που βρίσκονται στους μη ατοπικούς ασθματικούς. Επιπρόσθετα, δρουν και ως φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνοντας διάφορα ένζυμα, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και διάφορες άλλες επιβλαβείς ουσίες για τους βρόγχους [39,50].

## **Πολυμορφοπύρηνα**

Σε ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα εμφανίζονται να είναι τα πιο σημαντικά κύτταρα. Επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στις οξείες παροξύνσεις του άσθματος [39, 51, 52, 53, 54, 55].

## **Αιμοπετάλια**

Υπάρχουν ενδείξεις για συμμετοχή αιμοπεταλίων στην παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος, δεδομένου ότι διαπιστώνεται ενεργοποίησή τους, καθώς και αύξηση της συγκέντρωσής τους σε βρογχικές βιοψίες ασθματικών ασθενών. Μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνα υπάρχει σημαντική μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων, με ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησης τους αλλά και έκκρισης της χημειοκίνης RANTES [39,56].

## **Δομικά κύτταρα**

Τα δομικά κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών, των νευρικών κυττάρων, αλλά και των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών, αποτελούν ακόμη μια σημαντική πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, χημειοκινών και άλλων κυτταροκινών στο βρογχικό άσθμα. Φαίνεται ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα πλαίσια της φλεγμονώδους απάντησης των αεραγωγών και αποτελούν πιθανότατα τον κύριο κυτταρικό στόχο των εισπνεόμενων κοστικοστεροειδών. Οι ινοβλάστες και οι μυοϊνοβλάστες παράγουν ουσίες του συνδετικού ιστού, όπως κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών. Τα χολινεργικά νευρικά κύτταρα ενεργοποιούνται από ερεθιστικούς παράγοντες προκαλώντας βρογχόσπασμο και υπερέκκριση βλέννης. Τα αισθητήρια νεύρα, τα οποία ευαισθητοποιούνται από φλεγμονώδεις παράγοντες, προκαλούν συμπτωματολογία όπως βήχας και αίσθημα βάρους στο στήθος και πιθανόν με την σειρά τους να απελευθερώνουν φλεγμονώδη νευροπεπτίδια [39].

## **Φλεγμονώδεις μεσολαβητές στο άσθμα**

Διάφοροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν συσχετισθεί με το άσθμα, επιδρώντας ποικιλοτρόπως στους αεραγωγούς. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως η ισταμίνη, η προσταγλανδίνη, τα λευκοτριένια και οι κινίνες προκαλούν σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών, αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας, αύξηση της έκκρισης βλέννης στους αεραγωγούς και προσέλκυση και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων. Καθώς κάθε μεσολαβητής έχει διάφορες επιπτώσεις στην φλεγμονώδη διαδικασία του βρογχικού άσθματος, ο ρόλος των επιμέρους μεσολαβητών στην παθοφυσιολογία του άσθματος δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος [39].

### **Λιπιδιακοί μεσολαβητές:**

#### **Κυστεϊνικά λευκοτριένια**

Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια αποτελούν μεταβολίτες της 5-λιποοξυγενάσης του αραχιδονικού οξέος. Περιλαμβάνουν δύο υποτάξεις: τα λευκοτριένια A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>), τα οποία περαιτέρω μετατρέπονται σε λευκοτριένια τύπου B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) και μία ξεχωριστή κατηγορία λευκοτριενίων που περιέχουν κυστεΐνη και ονομάζονται κυστεϊνικά λευκοτριένια (Cyst-LTs). Τα Cyst-LTs προέρχονται από πλήθος φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα μονοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα. Ο βρογχόσπασμος που παρατηρείται στο βρογχικό άσθμα φαίνεται να προκαλείται από επιλεκτική δράση των Cyst-LT υποδοχέων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα λευκοτριένια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος, αλλά και της αλλεργικής ρινίτιδας [56]. Προκαλούν σύσπαση των λείων μυών των τοιχωμάτων των αεραγωγών, επηρεάζουν την βλενοκροσσωτή κάθαρση, προσελκύουν ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς και αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα προκαλώντας οίδημα του βλεννογόνου. Επιπρόσθετα, λευκοτριένια έχουν ταυτοποιηθεί σε διάφορα βιολογικά δείγματα όπως ούρα, πλάσμα, ρινικές εκκρίσεις, προκλητά πτύελα και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με βρογχικό άσθμα [39].

#### **Platelet Activating Factor (PAF)**

Ο PAF αποτελεί σημαντικό φλεγμονώδη μεσολαβητή και συμβάλλει στην προσέλκυση, ενεργοποίηση των ηωσινοφύλων και την επαγωγή της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο PAF παίζει ρόλο σε ορισμένες μορφές άσθματος [39,57].

## **Προσταγλανδίνες**

Οι προσταγλανδίνες προέρχονται και αυτές όπως και τα κυστεϊνικά λευκοτριένια από το αραχιδονικό οξύ, μέσω της δράσης του ενζύμου κυκλοοξυγενάσης και επιδρούν στη λειτουργία των αεραγωγών. Συγκεκριμένα η προσταγλανδίνη D<sub>2</sub> έχει κατ'εξοχήν βρογχοσυσπαστική δράση, προέρχεται από τα μαστοκύτταρα και εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των Th<sub>2</sub> λεμφοκυττάρων στους αεραγωγούς [39].

## **Κυτταροκίνες**

Ο κύριος ρόλος των κυτταροκινών στο βρογχικό άσθμα είναι η ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης. Πολλά από τα φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, ιστιοκύτταρα, ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα), δομικά κύτταρα (επιθηλιακά, ενδοθηλιακά και κύτταρα των λείων μυών των αεραγωγών), απελευθερώνουν μία ποικιλία κυτταροκινών και επομένως συμμετέχουν και αυτά στην χρόνια φλεγμονώδη απάντηση που παρατηρείται στο βρογχικό άσθμα.

Ενώ οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως η ισταμίνη και τα λευκοτριένια έχουν σημαντικό ρόλο κατά την οξεία και υποξεία φάση και στις παροξύνσεις του άσθματος, οι κυτταροκίνες παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της χρόνιας φλεγμονής στις αλλεργικές παθήσεις. Σχεδόν κάθε κύτταρο είναι ικανό να παράγει κυτταροκίνες υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες έχουν ιδιαίτερη σημασία στο βρογχικό άσθμα περιλαμβάνουν αυτές που εκκρίνονται από T-λεμφοκύτταρα όπως η IL-3 (η οποία είναι σημαντική για την επιβίωση των μαστοκυττάρων στους ιστούς), η IL-4 (η οποία είναι υπεύθυνη για την ώθηση των B-λεμφοκυττάρων να παράγουν IgE και για την έκφραση του VCAM - 1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η IL-13 (η οποία δρα παρόμοια με την IL-4 χωρίς όμως να εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των Th<sub>2</sub> κυττάρων) και η IL-5, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση, επιβίωση και στρατολόγηση των ηωσινοφίλων κυττάρων. Άλλη Th<sub>2</sub> κυτταροκίνη είναι η IL-9 (η οποία φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην επίδραση των IL-4 και IL-5). Άλλες κυτταροκίνες, όπως η IL-1β, η IL-6, ο TNF-α και ο GM-CSF απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των επιθηλιακών κυττάρων) και ενισχύουν σημαντικά τη φλεγμονώδη απάντηση στο βρογχικό άσθμα. Άλλες κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη IFN-γ, η IL-10, η IL-12 και η IL-18, έχουν ρυθμιστικό ρόλο και αναστέλλουν-μειώνουν την αλλεργική φλεγμονώδη διαδικασία [39,58].

## **Χημειοκίνες**

Πολλές χημειοκίνες εμπλέκονται στην προσέλκυση των διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων στο βρογχικό άσθμα. Πάνω από 50 διαφορετικές χημειοκίνες έχουν αναγνωριστεί ως

τώρα. Στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών διαπιστώνεται αυξημένη έκφραση των χημειοκινών εοταξίνης, εοταξίνης-2, MCP-3, MCP-4 και CCR3 και αυτό συσχετίζεται με αυξημένη BHR (βρογχική υπεραντιδραστικότητα). Επιπρόσθετα, η χημειοκίνη TARC (thymus and Activation Regulated chemokine), όπως και η MDC (monocyte-derived chemokine) προσελκύουν κυρίως Th2 λεμφοκύτταρα [39,59].

Το NO έχει αγγειοδιασταλτική δράση και παράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αεραγωγών μέσω της δράσης της παραγόμενης NO-συνθετάσης. Τα επίπεδα του NO στον εκπνεόμενο αέρα των ασθενών με βρογχικό άσθμα είναι υψηλότερα από τα επίπεδα NO στον εκπνεόμενο αέρα φυσιολογικών ατόμων. Το εκπνεόμενο NO χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία του άσθματος, εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την φλεγμονή στο βρογχικό άσθμα. Βασικά του μειονεκτήματα είναι η μειωμένη ειδικότητα του ως διαγνωστικός δείκτης, η επίδραση που επιδέχεται από το κάπνισμα (μειώνεται), καθώς και η μη προγνωστική αξία του σε ανταπόκριση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις [39,60,61].

### **Ενδοθηλίνες**

Οι ενδοθηλίνες αποτελούν ισχυρά αγγειοσυσταλτικά και βρογχοσυσπαστικά πεπτίδια-μόρια. Τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 είναι αυξημένα στα πτύελα ασθενών με βρογχικό άσθμα και επηρεάζονται από την έκθεση σε αλλεργιογόνα ή τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, επάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και γενικότερα προωθούν ένα προϊνωτικό φαινότυπο, διαδραματίζοντας με αυτόν τον τρόπο ένα σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή του άσθματος [39].

### **Δομικές αλλαγές των αεραγωγών στα άσθμα**

Στους ασθματικούς ασθενείς παρατηρούνται χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές στους αεραγωγούς: απόπτωση του επιθηλίου των αεραγωγών, υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερέκκριση βλέννης και νεοαγγειογένεση, οι οποίες αναφέρονται ως αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (airway remodeling). Μερικές από αυτές τις αλλαγές σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου και δύναται να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών και να αποτελούν απάντηση στη χρόνια φλεγμονή. Η απόπτωση του επιθηλίου των αεραγωγών είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος και μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Εξηγείται με αυτόν τον

τρόπο πώς διαφορετικοί μηχανισμοί, όπως η έκθεση στο όζον, οι ιογενείς λοιμώξεις, διάφοροι χημικοί παράγοντες, αλλά και η έκθεση σε αλλεργιογόνα, μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, δεδομένου ότι όλοι αυτοί οι διαφορετικοί μηχανισμοί προκαλούν απόπτωση του επιθηλίου των αεραγωγών. Απόπτωση του επιθηλίου μπορεί να προκύψει επίσης συνεπεία της δράσης και διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών (όπως βασικών πρωτεϊνών των ηωσινοφύλων, ελευθέρων ριζών του οξυγόνου, αλλά και διαφόρων πρωτεασών που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα). Επιθηλιακά κύτταρα ανευρίσκονται επίσης στο BAL ή στα πτύελα των ασθματικών ασθενών (σωματίδια Creola), υποδηλώνοντας ότι υπάρχει απώλεια της σύνδεσής τους με τη βασική μεμβράνη. Ως αποτέλεσμα της φλεγμονής, αποβάλλονται ιξώδη πτύελα που περιέχουν σπειροειδείς σχηματισμούς αποτελούμενους από συμπυκνωμένη βλέννη (Curschmann's spirals), σωρούς επιθηλιακών κυττάρων (Creolabodies) και κρυστάλλους Charcot-Leyden. Η βλάβη του επιθηλίου συμβάλει στην ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, στην άμεση έκθεση αισθητήριων νευρών στο επιθήλιο των αεραγωγών, στην απώλεια της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού, επιτρέποντας έτσι την ευκολότερη διείσδυση αλλεργιογόνων και στην απώλεια προστατευτικών ενζύμων, τα οποία χρησιμεύουν στην εξουδετέρωση μεσολαβητών φλεγμονής (όπως η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση). Η απόπτωση του επιθηλίου μπορεί να είναι χαρακτηριστικό του πιο σοβαρού άσθματος και το επιθήλιο των αναπνευστικών οδών μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό ανέπαφο σε ασθενείς με ήπιο άσθμα, αν και φαίνεται ότι γενικά το επιθήλιο των αεραγωγών των ασθματικών ασθενών είναι πιο ευαίσθητο και εύθραυστο από ότι αυτό των μη ασθματικών ανθρώπων. Τα επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν μια σημαντική πηγή μεσολαβητών στην αλλεργική φλεγμονή. Απελευθέρωση μεσολαβητών από τα επιθηλιακά κύτταρα διαπιστώνεται μετά από έκθεση σε διάφορα εισπνεόμενα ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση. Αυτά τα επιθηλιακά κύτταρα μπορούν επίσης να απελευθερώσουν αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν αλλαγές στο τοίχωμα των αεραγωγών όπως ίνωση, αγγειογένεση και πολλαπλασιασμό των λείων μυών των αεραγωγών. Όλα τα ανωτέρω αποτελούν μια προσπάθεια αποκατάστασης των βλαβών που προκαλούνται στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής. Η βασική μεμβράνη στο άσθμα εμφανίζεται στο οπτικό μικροσκόπιο πεπαχυσμένη, αλλά κατά την επισκόπηση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ότι αυτή η πάχυνση οφείλεται σε υποεπιθηλιακή ίνωση (ενεργός ρόλος εξωκυττάρων μεταλλοπρωτεασών, κολλαγόνου τύπου I, III και V, γλυκοπρωτεϊνών, πρωτεογλυκανών, κυτταροκινών, όπως ο TGF- $\beta$ , του προερχόμενου από τα αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα (PDGF), της ενδοθηλίνης-1). Ο ρόλος της ίνωσης στο άσθμα είναι ασαφής, καθώς υποεπιθηλιακή ίνωση έχει παρατηρηθεί ακόμη και στο ήπιο άσθμα στα αρχικά στάδια της νόσου. Είναι ένα από τα πρώτα χαρακτηριστικά του άσθματος και εμφανίζεται σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς, περιλαμβανομένων και των παιδιών, ακόμη και πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, οπότε δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσο η εναπόθεση κολλαγόνου έχει οποιεσδήποτε λειτουργικές

συνέπειες. Έτσι, η ίνωση των αεραγωγών μπορεί αφενός μεν να οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας των ασθματικών, αφετέρου δε, είναι πιθανό οι αλλαγές αυτές να μην είναι λειτουργικά σημαντικές. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ίνωσης στους λείους μύς των αεραγωγών, αλλά και στους περιφερικούς αεραγωγούς, γεγονός το οποίο είναι πιθανότερο να έχει λειτουργικές συνέπειες. Η υπερτροφία και η υπερπλασία των λείων μυικών κυττάρων των βρόγχων, που συμβάλλουν στην πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό στοιχείο της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Η αύξηση του όγκου των λείων μυικών ινών σε ασθματικούς είναι τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα και είναι πλέον έντονη στους μεγάλους αεραγωγούς. Συνέπεια της αύξησης της μάζας των λείων μυικών ινών, είναι κυρίως η ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών και στην περίπτωση της παρουσίας βρογχόσπασμου, η αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών. Η σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών παίζει κύριο ρόλο στη συμπτωματολογία του άσθματος και είναι γνωστό ότι πολλοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές που αναγνωρίζονται στην φλεγμονώδη διαδικασία έχουν βρογχοσυσπαστική δράση. Η φλεγμονή των βρόγχων προκαλεί αγγειοδιαστολή και εξοίδηση πλάσματος, καθώς και αύξηση της αγγειακής κυκλοφορίας στην περιοχή των βρόγχων. Πιθανώς η αύξηση της θερμοκρασίας του εκπνεόμενου αέρος στο άσθμα αντανακλά την αύξηση της αιματικής ροής και του μεγέθους των αγγείων λόγω της φλεγμονής, με συνέπεια μεταξύ άλλων, την στένωση των αεραγωγών και τον περιορισμό της ροής του αέρα σε αυτούς. Η αυξημένη ροή αίματος στους αεραγωγούς μπορεί να είναι σημαντική στην απομάκρυνση των φλεγμονωδών μεσολαβητών από τους αεραγωγούς και είναι πιθανό να αποτελεί σημαντικό ρόλο στο άσθμα που εκλύεται μετά την άσκηση. Η ασθματική φλεγμονή προκαλεί επίσης νέο-αγγειογένεση (απελευθέρωση των αυξητικών παραγόντων VEGF και TNF-α από τα ηωσινόφιλα και τα μακροφάγα, της αγγειοποιητίνης-1 και 2, του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα), με αποτέλεσμα επίσης την πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών. Τέλος, η μικροαγγειακή διαρροή είναι βασικό συστατικό της φλεγμονώδους απόκρισης, καθώς πολλοί από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που εμπλέκονται στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος προκαλούν μικροαγγειακή διαρροή. Όλα τα ανωτέρω έχουν συνέπειες στη λειτουργία των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της ύπαρξης αυξημένων εκκρίσεων στις αναπνευστικές οδούς, την ύπαρξη μειωμένης βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, τον σχηματισμό νέων φλεγμονωδών μεσολαβητών και οιδήματος του βλεννογόνου, τα οποία συμβάλλουν στη στένωση των αεραγωγών και στην αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Η υπερέκκριση βλέννης είναι αποτέλεσμα του αυξημένου αριθμού καλυκοειδών κυττάρων στο αναπνευστικό επιθήλιο, των υποβλεννογόνιων αδένων και της μειωμένης βλεννοκροσσωτής κάθαρσης. Όλα τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα το σχηματισμό βυσμάτων κολλώδους βλέννης που αποφράσσουν τους αεραγωγούς. Οι υποβλεννογόνιοι αδένες οι οποίοι είναι η κύρια πηγή βλέννης, βρίσκονται σε όλο το μήκος των αεραγωγών σε ασθματικούς ασθενείς και σε φυσιολογικά άτομα, όμως στο άσθμα

μπορεί να ανευρεθούν και στα περιφερικά βρογχιόλια. Η παρουσία αυξημένης ποσότητας βλέννης, καθώς και η μεταβολή στη σύστασή της αποτελούν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με οξεία και σημαντική απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε ασθματικό παροξυσμό, ως αποτέλεσμα της φλεγμονής, αποβάλλονται ιξώδη πτύελα που περιέχουν σπειροειδείς σχηματισμούς αποτελούμενους από συμπυκνωμένη βλέννη (Curschmann's spirals), σωρούς επιθηλιακών κυττάρων (Creolabodies) και κρυστάλλους Charcot-Leyden που συμβάλλουν ουσιαστικά στον περιορισμό του εύρους των αεραγωγών. Οι ασθενείς με εκσεσημασμένη παραγωγή βλέννης εμφανίζουν φτωχή απάντηση στα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, ακόμα και σε υψηλές δόσεις. Τα παραπάνω καταδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της παραγωγής της βλέννης στην παθοφυσιολογία του άσθματος [16].

## 6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του βρογχικού άσθματος βασίζεται στην ύπαρξη χαρακτηριστικών αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως συριγμός, δύσπνοια, βάρος στο στήθος ή βήχας, και μεταβαλλόμενος περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα [62]. Εάν είναι δυνατόν, τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του άσθματος θα πρέπει να τεκμηριώνονται κυρίως όταν ο ασθενής προσέρχεται για αρχική εκτίμηση και αξιολόγηση, καθώς τα συμπτώματα αυτά σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα δύναται να βελτιωθούν αυτόματα ή με τη χορήγηση θεραπείας. Τα ακόλουθα συμπτώματα-χαρακτηριστικά είναι τυπικά του άσθματος και όταν εμφανίζονται, αυξάνουν την πιθανότητα ο ασθενής να πάσχει από βρογχικό άσθμα [62] όπως: συρίττουσα αναπνοή, δύσπνοια, ύπαρξη βήχα ή/και σφίξιμο στο στήθος.

- Οι ασθενείς (ειδικά οι ενήλικες) συνήθως εμφανίζουν περισσότερο από ένα από τα ανωτέρω συμπτώματα
- Τα συμπτώματα είναι συχνά και πιο έντονα κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίς το πρωί
- Τα συμπτώματα ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου σε συχνότητα αλλά και σε ένταση
- Τα συμπτώματα προκαλούνται από ιογενείς λοιμώξεις (κρυολογήματα), άσκηση, μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα, ερεθιστικές ουσίες, καπνό ή έντονες μυρωδιές.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μειώνουν την πιθανότητα τα αναπνευστικά συμπτώματα να οφείλονται στο άσθμα:

- Βήχας χωρίς άλλα αναπνευστικά συμπτώματα, χρόνια παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια που σχετίζεται με ζάλη, περιφερική αιμοδιά (παραισθησία), θωρακαλγία.



Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του άσθματος είναι σημαντική για να αποφευχθεί η αχρεία στη θεραπεία ή υπερθεραπεία, και να διαφύγει λανθασμένα η μη τεκμηρίωση άλλων σημαντικών διαγνώσεων. Σε ενήλικες με διάγνωση άσθματος τα τελευταία 5 χρόνια, στο ένα τρίτο δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί ότι έχει άσθμα μετά από επανειλημμένες εξετάσεις για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος. Η διάγνωση του άσθματος ήταν δυσκολότερο να επιβεβαιωθεί σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε εξέταση ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας κατά την αρχική αξιολόγηση. Κάποιοι ασθενείς (2%) είχαν σοβαρές καρδιοαναπνευστικές παθήσεις που λανθασμένα είχαν διαγνωστεί ως άσθμα [39, 63].

## **6. i Ιστορικό**

Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα συχνά αναφέρουν στο ιστορικό τους, μεταβαλλόμενα αναπνευστικά συμπτώματα όπως συρίττουσα αναπνοή, δύσπνοια και βάρος στο στήθος. Γενικά στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα αναφέρονται περισσότερα από ένα αναπνευστικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα εμφανίζουν μεταβλητότητα με την πάροδο του χρόνου, ποικίλλουν σε ένταση και είναι συχνά πιο έντονα κατά τη διάρκεια της νύχτας ή κατά το ξύπνημα. Επιπρόσθετα, τα συμπτώματα συχνά προκαλούνται μετά από άσκηση, γέλιο, έκθεση σε αλλεργιογόνα, ψυχρό αέρα και μπορεί να εμφανίζονται ή να επιδεινώνονται μετά από ιογενείς λοιμώξεις. Η αναφορά για εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων στην παιδική ηλικία, το ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας ή η παρουσία εκζέματος, το θετικό οικογενειακό ιστορικό άσθματος ή αλλεργίας, αυξάνει την πιθανότητα τα αναπνευστικά συμπτώματα να οφείλονται στο άσθμα. Ωστόσο, αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά μόνο για το βρογχικό άσθμα και δεν εμφανίζονται σε όλους τους φαινότυπους άσθματος. Οι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα θα πρέπει να ερωτηθούν και να διερευνώνται περαιτέρω για ύπαρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων και ύπαρξης πιθανού βρογχικού άσθματος [39].

## **Φυσική εξέταση**

Η φυσική εξέταση σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα συνήθως είναι φυσιολογική. Το πιο συχνό παθολογικό εύρημα αποτελεί η ύπαρξη εκπνευστικού συριγμού κατά την ακρόαση, αλλά το εύρημα αυτό μπορεί να απουσιάζει ή να γίνεται αντιληπτό μόνο σε δυναμική εκπνοή. Συριγμός μπορεί επίσης να απουσιάζει κατά τη διάρκεια σοβαρών παροξύνσεων βρογχικού άσθματος, λόγω της σοβαρά μειωμένης ροής του αέρα «Silent lung-σιωπηλός πνεύμονας», αλλά σε τέτοιες περιπτώσεις υπάρχουν συνήθως άλλα φυσικά σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας. Συρίττουσα αναπνοή μπορεί επίσης να συνοδεύει άλλες παθήσεις όπως λαρυγγική απόφραξη, χρόνια

αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠΝ), αναπνευστικές λοιμώξεις, τραχειομαλακία ή κατάποση ξένου σώματος. Η ύπαρξη μη μουσικών ρόγχων και εισπνευστικού συριγμού δεν είναι χαρακτηριστικά του άσθματος. Η εξέταση της μύτης πολλές φορές μπορεί να αποκαλύψει σημεία αλλεργικής ρινίτιδας ή ρινικής πολυποδίασης [39].

## **6. ii Διαγνωστικές λειτουργικές δοκιμασίες στο βρογχικό άσθμα**

### **Σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής**

Ο βαθμός της αναστρεψιμότητας μετά την χορήγηση βρογχοδιασταλτικής θεραπείας έχει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των αποφρακτικών νοσημάτων του αναπνευστικού [64]. Ο έλεγχος αναστρεψιμότητας πραγματοποιείται συνήθως για τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος όταν γίνει σύγκριση με σπιρομέτρηση μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού που μπορεί είτε να είναι β-αγωνιστής βραχείας διάρκειας δράσης, είτε άλλοι παράγοντες, όπως τα αντιχολινεργικά. Για την πρώτη συνιστάται δοσολογικό σχήμα 400 μg σαλβουταμόλης τα οποία χορηγούνται 15 λεπτά πριν από τη δοκιμή και για την τελευταία συνιστάται βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε δόση 4 × 40 μg, αφήνοντας 30 λεπτά πριν από τη δοκιμή [65]. Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που χρησιμοποιούν ελαφρώς διαφορετικά κριτήρια για το τι συνιστά σημαντική βελτίωση [66, 67, 68] στη λειτουργία των πνευμόνων ώστε να προσδιοριστεί ότι το εξεταζόμενο άτομο παρουσιάζει σημαντική αναστρεψιμότητα. Η ομάδα εργασίας ATS / ERS [4] συνιστά να υπάρχει βελτίωση 12% και 200 ml στον δείκτη FEV<sub>1</sub> τουλάχιστον από τη βασική μέτρηση. Οι Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες (British Thoracic Society (BTS)/Association of Respiratory Technicians and Physiologists - ARTP) προτείνουν βελτίωση > 160 mL για τον FEV<sub>1</sub> και > 330 mL για την FVC [68].

Η αναστρεψιμότητα είναι το καθοριστικό χαρακτηριστικό του άσθματος και διαχωρίζει το άσθμα από άλλες αιτίες αποφρακτικών νοσημάτων. Αύξηση  $\geq 400$  mL στον FEV<sub>1</sub> μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής υποδηλώνει έντονα το άσθμα σε ενήλικες, αλλά η έλλειψη αναστρεψιμότητας δεν αποκλείει το άσθμα [39,69].

### **Επιβεβαίωση της μεταβλητότητας του περιορισμού της εκπνεόμενης ροής του αέρα**

Η τεκμηρίωση σημαντικής μεταβλητότητας στην πνευμονική λειτουργία τεκμηριώνεται με τις λειτουργικές δοκιμασίες: σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή, μεταβλητότητα στην μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) σε μετρήσεις τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα, θετική πρόκληση σε δοκιμασία άσκησης. Όσο μεγαλύτερες είναι οι διακυμάνσεις, τόσο πιο σίγουρη μπορεί να θεωρείται η διάγνωση του άσθματος. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ERS

συστήνεται η χρήση της επί τοις εκατό μεταβολής από την αρχική τιμή και των απόλυτων μεταβολών του FEV<sub>1</sub> ή/και του FVC για τον προσδιορισμό θετικής απόκρισης στην βρογχοδιαστολή (Εικόνα 14). Οι τιμές 12% και 200 ml σε σύγκριση με την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης υποδηλώνουν "σημαντική" ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή [126]. Η έλλειψη ανταπόκρισης στις δοκιμές με βρογχοδιασταλτικά σε ένα εργαστήριο δεν αποκλείει μια κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό. Ο δείκτης MEF<sub>25-75</sub>% είναι μια εξαιρετικά μεταβλητή σπιρομετρική παράμετρος, επειδή εξαρτάται από την FVC. Εάν αλλάξει η FVC, ο μετά-βρογχοδιαστολή MEF<sub>25-75</sub>% δεν είναι συγκρίσιμος με αυτόν που μετρήθηκε πριν από το βρογχοδιασταλτικό. Τουλάχιστον δύο μελέτες αξιολόγησαν τη χρησιμότητα του MEF<sub>25-75</sub>%. Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά· μόνο 8% των ασθματικών και 7% των ασθενών με ΧΑΠ εντοπίστηκαν εκτός του αναμενόμενου εύρους μόνο με κριτήρια MEF<sub>25-75</sub>% [127, 128]. Μεμονωμένη αύξηση της FVC (12% του αρχικού και 200 ml) που δεν οφείλεται στον αυξημένο χρόνο εκπνοής μετά την χορήγηση σαλβουταμόλης αποτελεί δείκτη βρογχοδιαστολής [39, 70, 71].

Ειδικότερα ως θετική δοκιμασία προ και μετά βρογχοδιαστολή θεωρούνται:

Ενήλικες: αύξηση του FEV<sub>1</sub> >12% και >200 ml από την αρχική τιμή, 10-15 λεπτά μετά από 200-400 mcg σαλβουταμόλη (αλβουτερόλη) ή ισοδύναμο (μεγαλύτερη ευαισθησία εάν η αύξηση είναι >15% και >400 ml).

**Σημαντική μεταβλητότητα της PEF δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες:** Ενήλικες: μέση ημερήσια μεταβλητότητα PEF >20% Παιδιά: μέση ημερήσια μεταβλητότητα PEF >13%. Η ημερήσια μεταβλητότητα PEF υπολογίζεται δύο φορές την ημέρα ως [το υψηλότερο της ημέρας μείον χαμηλότερο της ημέρας] / [μέσο όρο της ημέρας-υψηλότερο και χαμηλότερο], κατά μέσο όρο πάνω από μία εβδομάδα.

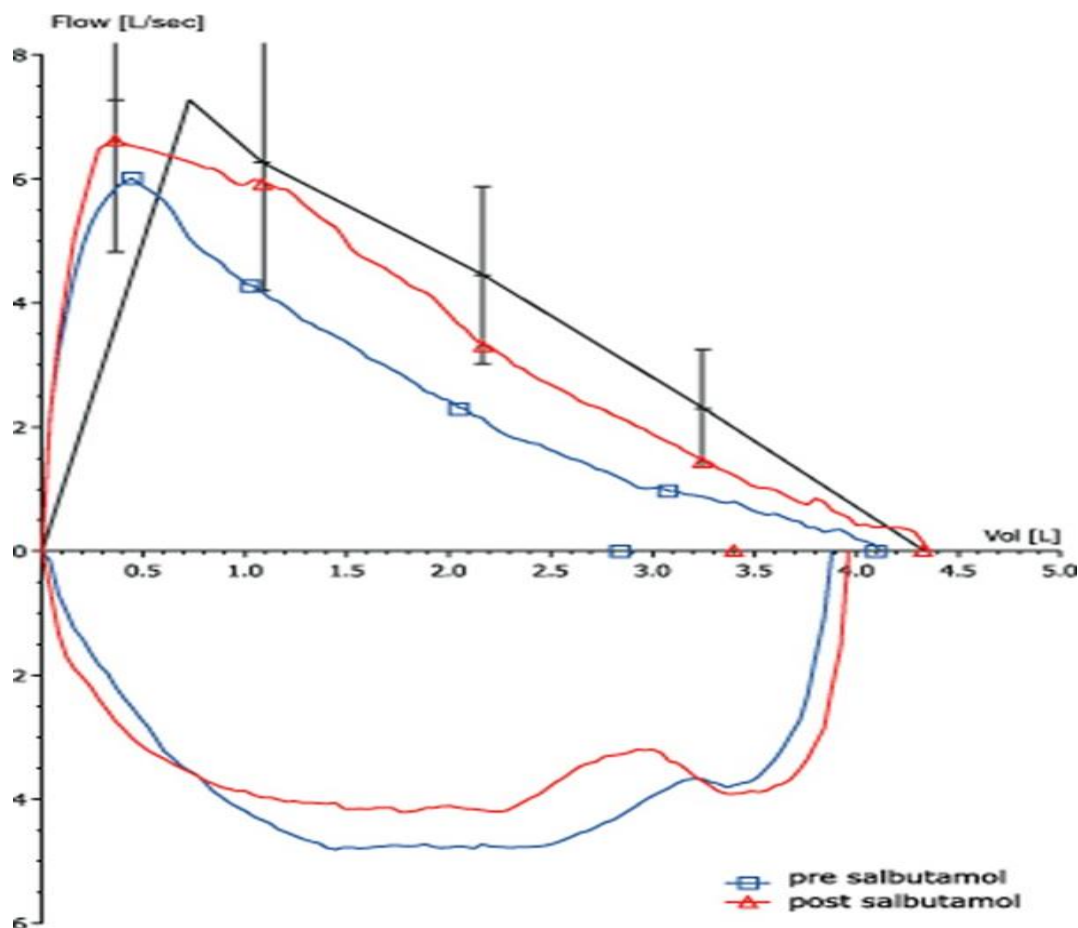
**Σημαντική αύξηση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από 4 εβδομάδες αντιφλεγμονώδους θεραπείας.** Ενήλικες: αύξηση του FEV<sub>1</sub> κατά >12% και >200 ml (ή PEF κατά >20%) από την αρχική τιμή μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, σε περίοδο που δεν εκδηλώνει ο ασθενής αναπνευστικές λοιμώξεις.

**Θετική δοκιμασία άσκησης:** Ενήλικες: πτώση του FEV<sub>1</sub> >10% και >200 ml από την αρχική τιμή. Παιδιά: πτώση του FEV<sub>1</sub> του >12% προβλεπόμενης, ή PEF >15%.

**Υπερβολική διακύμανση της πνευμονικής λειτουργίας μεταξύ των επισκέψεων** (καλή εξειδίκευση αλλά κακή ευαισθησία): **Ενήλικες:** διακύμανση του FEV<sub>1</sub> >12% και >200 ml μεταξύ των επισκέψεων, εκτός περιόδων εκδήλωσης αναπνευστικών λοιμώξεων. **Παιδιά:** διακύμανση του FEV<sub>1</sub> >12% ή >15% στην PEF μεταξύ των επισκέψεων (μπορεί να περιλαμβάνονται αναπνευστικές λοιμώξεις).

**Θετική δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης** (συνήθως εκτελείται μόνο σε ενήλικες). Πτώση του FEV<sub>1</sub> από την έναρξη  $\geq 20\%$  με τυπικές δόσεις μεταχολίνης ή ισταμίνης, ή  $\geq 15\%$  με τυποποιημένο υπεραερισμό, υπέρτονα διαλύματα ή μαννιτόλη [39].

**Εικόνα 14. Σπυρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής**



### 6.iii Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι

#### Δοκιμασίες Βρογχικής πρόκλησης (ΔΒΠ)

Κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών βρογχικής πρόκλησης (ΔΒΠ) χορηγείται μέσω εισπνοής κάποιο βρογχοσυσπαστικό ερέθισμα και στη συνέχεια εκτιμάται η απάντηση των αεραγωγών σε επίπεδο ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας, και πιο συγκεκριμένα ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>). Όταν καταγραφεί πτώση της FEV<sub>1</sub>, μεταξύ 10-20%, συγκριτικά με την τιμή της στη

βασική σπιρομέτρηση που πραγματοποιείται πριν την έναρξη των εισπνοών της βρογχοσυσπαστικής ουσίας, η δοκιμασία διακόπτεται και η συγκέντρωση ή δόση που προκαλεί τη θετική απάντηση υπολογίζεται και ονομάζεται συγκέντρωση πρόκλησης (Provocative Concentration, PC) ή δόση πρόκλησης (Provocative Dose, PD), αντίστοιχα. Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται στις δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης για τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας διακρίνονται, ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό μέσω του οποίου προκαλούν βρογχόσπασμο σε άμεσα και έμμεσα (ακετυλοχολίνη, μεταχολίνη, καρβαχόλη, ισταμίνη, προσταγλαντίνη D2) και έμμεσα όπως άσκηση, μαννιτόλη, υπέρτονο άλας, ισοκαπνικός εθελούσιος υπεραερισμός ξηρού αέρα, φαρμακολογικά ερεθίσματα (Αδενοσίνη, ταχυκινίνες, βραδυκινίνη, προπρανολόλη) [85]. Αυτός ο διαχωρισμός τονίζει την ετερογένεια της απάντησης των αεραγωγών στα διάφορα ερεθίσματα [39,86].

Για ιστορικούς λόγους, η βρογχική ανταπόκριση έχει αξιολογηθεί πιο συχνά βασιζόμενη στα άμεσα ερεθίσματα χορήγησης ισταμίνης και μεταχολίνης [87]. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως συγκέντρωση που προκαλεί μείωση κατά 20% στον δυναμικά εκπνεόμενο όγκο αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (PC20; PD20; FEV<sub>1</sub>). Η ισταμίνη και η μεταχολίνη είναι περίπου ισοδύναμες [88, 89]. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα θεωρείται ότι υφίσταται όταν η PC20 της ισταμίνης ή της μεταχολίνης είναι <8–16 mg·mL<sup>-1</sup> ή όταν η PD20 είναι <3,9–7,8 μmol [39, 90].

Ασθενείς με μη ασθματικού τύπου μόνιμη στένωση αεραγωγών (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ), επίσης μπορούν να εκδηλώσουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα στην ισταμίνη και την μεταχολίνη [39, 91, 92, 93]. Συγκριτικά, τα άτομα με ΧΑΠ έχουν μικρότερη βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε σχέση με τους ασθματικούς [39].

Τα άμεσα ερεθίσματα προκαλούν βρογχόσπασμο μέσω δράσης στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των βρογχικών αγγείων και τα βλεννοπαράγωγα κύτταρα. Ο συνηθέστερος άμεσος παράγοντας που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι η μεταχολίνη [39].

Τα έμμεσα ερεθίσματα προκαλούν βρογχόσπασμο μέσω δράσης κυρίως στα φλεγμονώδη κύτταρα, αλλά και στα επιθηλιακά και/ή νευρικά κύτταρα, τα οποία αλληλεπιδρούν δευτερευόντως με τη σειρά τους με τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των βρογχικών αγγείων και τα βλεννοπαράγωγα κύτταρα. Τα κύρια έμμεσα ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι το υπέρτονο άλας 4.5%, η μαννιτόλη, η άσκηση και ο ισοκαπνικός εθελούσιος υπεραερισμός (Eucarpnic voluntary hyperpnoea, EVH) [39, 91].

Οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης είναι χρήσιμες στην κλινική πράξη όταν η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική και η δοκιμασία αναστρεψιμότητας με τη χορήγηση

εισπνεόμενου β<sub>2</sub>-διεγέρτη δεν καταδεικνύει σημαντική αναστρεψιμότητα μετά τη βρογχοδιαστολή [39,92].

Ενδείξεις και Αντενδείξεις των Δοκιμασιών Βρογχικής Πρόκλησης:

Οι ενδείξεις για τη διενέργεια βρογχικών προκλήσεων, είναι οι ακόλουθες:

- α. Τεκμηρίωση της διάγνωσης του βρογχικού άσθματος
- β. Τεκμηρίωση της διάγνωσης επαγγελματικού άσθματος
- γ. Διερεύνηση του άσθματος με βήχα (cough-variant asthma)
- δ. Αξιολόγηση των αθλητών υψηλών επιδόσεων
- ε. Διερεύνηση και εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη αγωγή (π.χ. ICS)
- ζ. Εκτίμηση της βαρύτητας της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας
- η. Διάγνωση της στένωσης αεραγωγών σε δύτες SCUBA
- θ. Διαφορική διάγνωση του άσθματος από άλλες καταστάσεις χρόνιων αποφρακτικών συνδρόμων του αναπνευστικού

Οι απόλυτες αντενδείξεις για διενέργεια των βρογχικών προκλήσεων είναι [39, 93] :

1. Η σοβαρή στένωση των αεραγωγών ( $FEV_1 < 50\%$  του προβλεπομένου. ή  $< 1 \text{ lt}$ )
2. Καρδιαγγειακό επεισόδιο ή ΑΕΕ το τελευταίο 3μηνο
3. Αρρυθμιστη υπέρταση, συστολική  $> 200$  ή διαστολική  $> 100 \text{ mmHg}$
4. Ανεύρυσμα αορτής

Οι σχετικές αντενδείξεις είναι οι ακόλουθες:

- i. Μέτρια στένωση των αεραγωγών ( $FEV_1 < 60\%$  του προβλ. ή  $< 1,5 \text{ lt}$ )
- ii. Δυσχερής συνεργασία στην πραγματοποίηση της σπιρομέτρησης
- iii. Χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. για μυασθένεια Gravis)
- iv. Ανεύρυσμα αορτής Εγκυμοσύνη-Θηλασμός
- v. Επιληψία υπό αγωγή [39]

## Δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη

Η δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη αποτελεί στην πραγματικότητα δοκιμασία δόσης-απόκρισης και η χορήγηση της δόσης και η μέτρηση της απόκρισης πρέπει να είναι ακριβής εάν πρόκειται η δοκιμασία να είναι έγκυρη. Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη είναι μια μέθοδος αξιολόγησης της ανταπόκρισης των αεραγωγών. Η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών είναι ένα από τα χαρακτηριστικά που μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση του άσθματος. Μπορεί να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου, συχνά αυξάνεται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων και μειώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη εξετάζεται όταν η πιθανότητα διάγνωσης άσθματος είναι αυξημένη και οι παραδοσιακές διαγνωστικές δοκιμασίες, κυρίως η σπιρομέτρηση σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, ή η σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή δεν έχουν τεκμηριώσει ή αποκλείσει την διάγνωση του άσθματος. Τα συμπτώματα που υποδηλώνουν άσθμα περιλαμβάνουν συριγμό, δύσπνοια, βάρος στο στήθος, ή βήχα σε συνδυασμό με έκθεση σε κρύο αέρα, μετά την άσκηση, κατά τη διάρκεια αναπνευστικών λοιμώξεων, μετά από έκθεση σε εισπνεόμενα ερεθίσματα στο χώρο εργασίας, και μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνα και άλλους εκλυτικούς παράγοντες άσθματος. Η ύπαρξη ιστορικού τέτοιων συμπτωμάτων αυξάνει την πιθανότητα του βρογχικού άσθματος. Η βέλτιστη διαγνωστική αξία της δοκιμασίας πρόκλησης με μεταχολίνη εμφανίζεται όταν η πιθανότητα άσθματος είναι 30-70% [39, 94].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν ασθενείς που μπορούν να πραγματοποιήσουν σπιρομέτρηση καλής ποιότητας και δεν αφορούν παιδιά προσχολικής ηλικίας ή μικρότερα. Η μεταχολίνη μιμείται στην δράση τον νευροδιαβιβαστή μεταχολίνη, που επιδρά άμεσα με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς στους λείους μυς των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την σύσπαση και την στένωση των αεραγωγών. Αυτό μπορεί να συμβεί σε μεγαλύτερο βαθμό σε χαμηλές εισπνεόμενες δόσεις σε άτομα με άσθμα ή υψηλή βρογχική υπεραντιδραστικότητα, από ότι σε άτομα που έχουν φυσική ανταπόκριση των αεραγωγών. Παρόμοια αντίδραση μπορεί να προκαλέσει και η ισταμίνη. Όταν οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διεγείρονται άμεσα, η απόκριση αντικατοπτρίζει την ιδιότητα των λείων μυών των αεραγωγών για σύσπαση, με αποτέλεσμα τη μείωση του διαμετρήματος των αεραγωγών, την αύξηση των αντιστάσεων ή και την στένωση των αεραγωγών [39, 95, 96, 97].

Η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη είναι πιο χρήσιμη για τον αποκλεισμό της διάγνωσης του βρογχικού άσθματος από ό,τι για τη επιβεβαίωση της διάγνωσης, επειδή η αρνητική προγνωστική αξία είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θετική προγνωστική της αξία. Εκτός από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια η βρογχική υπεραντιδραστικότητα εμφανίζεται και σε άλλα νοσήματα όπως στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στην ινοκυστική νόσο του παγκρέατος, στη βρογχίτιδα, στην αλλεργική ρινίτιδα [39, 98, 99, 100]. Θετικές δοκιμασίες σε

συμπτωματικούς ασθενείς, μπορεί να παρατηρηθούν σε έως και 7% του πληθυσμού. Σε ασθενείς με κλινικό ιστορικό που υποδηλώνει άσθμα με αρνητικές εξετάσεις, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές διαγνώσεις, όπως δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών, απόφραξη κεντρικών αεραγωγών (π.χ. όγκος, πολύποδας ή ξένο σώμα), καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί κλινικά να μιμηθούν το άσθμα [39, 101].

Παράγοντες που μειώνουν την βρογχική υπεραντιδραστικότητα [39]

- Μικρής διάρκειας εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (isoproterenol) για 8ωρες
- Μέτριας διάρκειας δράσης εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (ipratropium) για 24 ώρες
- Μακράς διάρκειας εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά 48 ώρες (salmeterol formoterol), tiotropium (πιθανόν 1 εβδομάδα )
- Θεοφυλλίνη για 12 ώρες
- Νατριούχος χρωμόλη για 8 ώρες
- Νεδοκρομίλη για 48 ώρες
- Υδροξαζίνη, σετιριζίνη για 72 ώρες
- Αναστολείς λευκοτριενίων για 24 ώρες
- Καφές, ροφήματα κόλα, σοκολάτα: την μέρα της εξέτασης

Γενικώς, δεν συνιστάται η διακοπή των κορτικοστεροειδών (από του στόματος ή των εισπνεόμενων), πολλές φορές όμως, η αντιφλεγμονώδης δράση τους μπορεί να μειώσει τη βρογχική ανταπόκριση [102, 103].

Οι μελέτες για τις οξείες επιδράσεις του καπνίσματος στην υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και στις δοκιμές πρόκλησης με μεταχολίνη δεν είναι σαφείς. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για μια σύντομη οξεία επίδραση που μπορεί να αποφευχθεί ζητώντας από τα άτομα να απέχουν από το κάπνισμα για λίγες ώρες πριν από τη δοκιμή.

### **Έμμεσες δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης**

Οι έμμεσες δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης δρουν μέσω ενδιάμεσων μηχανισμών, όπως είναι η απελευθέρωση μεσολαβητών από φλεγμονώδη κύτταρα και η απελευθέρωση νευροπεπτιδίων από τα αισθητήρια νεύρα, που με τη σειρά τους προκαλούν σύσπαση των λείων μυών των αεραγωγών με ή χωρίς την πρόκληση μικροαγγειακής διαρροής. Αυτό έχει ως



αποτέλεσμα η απάντηση των βρόγχων στις έμμεσες δοκιμασίες να μεταβάλλεται ή αναστέλλεται πλήρως από τη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών, και για αυτό το λόγο η ανταπόκριση των αεραγωγών σε αυτές τις προκλήσεις, θεωρείται ότι αντανακλά στενά την ενεργό φλεγμονή που παρατηρείται στους αεραγωγούς [106]. Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούν έμμεσα ερεθίσματα, θεωρούνται πιο ειδικές για το άσθμα σε σχέση με τα ερεθίσματα τα οποία δρουν απευθείας στο βρογχικό λείο μυ [107]. Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται συνήθως στα εργαστήρια πνευμονικής λειτουργίας για τις έμμεσες δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης περιλαμβάνουν την άσκηση, τον ισοκαπνικό εθελούσιο υπεραερισμό ξηρού ή κρύου αέρα (EVH), το νεφελοποιημένο υπέρτονο άλας, την ξηρά σκόνη μαννιτόλης και τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP). Στην κατηγορία των έμμεσων δοκιμασιών ανήκουν επίσης διάφορα φαρμακολογικά ερεθίσματα όπως οι ταχυκινίνες, η βραδυκινίνη, η προπρανολόλη, η ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα αλλεργιογόνα.

Οι έμμεσες δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην κλινική πράξη και βοηθούν στην τεκμηρίωση του άσθματος ή του EIB στους αθλητές υψηλών επιδόσεων, ώστε να επιλεγεί και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία [108]. Σε αντίθεση με τις έμμεσες δοκιμασίες πρόκλησης, οι άμεσες δοκιμασίες με αερολύματα ισταμίνης και μεταχολίνης δρουν απευθείας στους υποδοχείς του βρογχικού λείου μυός για να προκαλέσουν συστολή. Η πιο γνωστή από τις έμμεσες προκλήσεις είναι η άσκηση. Όλες αυτές οι έμμεσες δοκιμασίες συνδέονται με την απελευθέρωση μεταβιβαστών που προκαλούν βρογχοσπασμό. Για αυτό τον λόγο έχουν την ικανότητα να χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της παρουσίας φλεγμονής στους αεραγωγούς εκφράζοντας κυρίως τα μαστοκύτταρα [39, 109].

## **Άσκηση**

Η δοκιμασία άσκησης χρησιμοποιείται για την διάγνωση της προκαλούμενης από την άσκηση σύσπασης των αεραγωγών (Exercise Induced Bronchoconstriction, EIB). Ο όρος EIB περιγράφει την παροδική αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών που ακολουθεί την έντονη άσκηση, ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης που προκαλείται στους αεραγωγούς στον εισπνεόμενο αέρα. Η διάγνωση γίνεται με βάση τις αλλαγές στις μετρήσεις στην πνευμονική λειτουργία μετά από άσκηση. Το είδος της άσκησης, η διάρκεια της άσκησης, η ένταση, ο χρόνος αλλά και η περιεκτικότητα σε νερό του εισπνεόμενου αέρα είναι σημαντικοί παράγοντες ως προς την διάγνωση και τον καθορισμό του βαθμού σοβαρότητας του EIB [110, 111]. Η διάγνωση τεκμηριώνεται όταν διαπιστωθεί μείωση του FEV<sub>1</sub> κατά 10% ή 15% ή και περισσότερο σε σύγκριση με την τιμή προ άσκησης μετά την παρέλευση 20-30 λεπτών μετά το πέρας της άσκησης [112, 113, 114]. Οι χαμηλότερες τιμές συνήθως μετρούνται εντός 5-12 λεπτών. Ο FEV<sub>1</sub> μετράται δύο ή τρεις φορές στα 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 λεπτά και η υψηλότερη

από τις αποδεκτές τιμές (χρησιμοποιώντας κριτήρια ERS/ATS) καταγράφεται σε κάθε διάστημα [115, 116]. Η ανάκαμψη από τον EIB είναι αυτόματη και ο FEV<sub>1</sub> συνήθως επιστρέφει στο 95% της βασικής τιμής εντός 30-60 λεπτών [39].

### **Υπέρτονα αερολύματα**

Η πρόκληση με υπέρτονο ορό είναι εύκολη δοκιμασία [117, 118]. Οι κύριες ενδείξεις για τη χρήση υπέρτονων αερολυμάτων είναι ο εντοπισμός βρογχικής υπεραντιδραστικότητας που συνδυάζεται με το ενεργό άσθμα ή το άσθμα που προκαλείται από την άσκηση και η αξιολόγηση της βρογχικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η δοκιμασία πρόκλησης με υπέρτονο αερόλυμα είναι μια εναλλακτική λύση στην άσκηση ή τον υπεραερισμό για τον εντοπισμό ασθενών με EIB [119, 120, 121, 122]. Αν και ορισμένοι ασθενείς με EIB μπορεί να είναι αρνητικοί στη δοκιμασία με υπέρτονο ορό ή μαννιτόλη, αυτό είναι ασυνήθιστο και έχει βρεθεί μόνο σε άτομα με πολύ ήπια EIB [39, 123, 124].

### **6. iv Μη επεμβατικοί δείκτες φλεγμονής**

Η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του βρογχικού άσθματος και μπορεί να αξιολογηθεί με μη επεμβατικό τρόπο χρησιμοποιώντας το ποσοστό των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα ή την κλασματική συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα (FeNO).

Τα προκλητά πτύελα αντανakλούν τη φλεγμονή των κατωτέρων αεραγωγών καλύτερα από οποιοδήποτε άλλο υγρό του σώματος και θεωρούνται καλύτερη εναλλακτική λύση από τη διενέργεια βρογχοσκόπησης. Η καταμέτρηση κυττάρων όπως τα ηωσινόφιλα, είναι άμεση στα πτύελα και συσχετίζεται πολύ καλά με δεδομένα από βρογχικές βιοψίες και BAL [125]. Σύμφωνα με την BTS αυξημένο ποσοστό ηωσινοφίλων στα πτύελα (>2%) έχει βρεθεί στο 70-80% των ασθενών με άσθμα που δεν λαμβάνουν θεραπεία, αν και αυτό δεν είναι ειδικό, αλλά μάλλον ενδεικτικό άσθματος [126].

Το εκνεόμενο FeNO προέρχεται από την L-αργινίνη μετά τη δράση του ενζύμου NO συνθετάσης, της οποίας εκφράζονται τελικά τρεις τύποι, κυρίως στους νευρώνες, στα μακροφάγα, στα ηωσινόφιλα, στα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου: νευρωνική NOS1, επαγωγίμη NOS2, ενδοθηλιακή NOS3. Το εκπνεόμενο FeNO είναι αυξημένο σε ασθματικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενώ μειώνεται γρήγορα και με δόσοεξαρτώμενο τρόπο μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών [127].

Το εκπνεόμενο FeNO έχει αξιολογηθεί ως εργαλείο διαχείρισης του άσθματος σε νεαρούς ενήλικες και βρέθηκε ότι τιμές >19 ppb είχαν 85,2% ειδικότητα και 52,4% ευαισθησία για τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος σε μη καπνιστές, ενώ τιμές >25ppb είχαν ειδικότητα >90% για τη διάγνωση του άσθματος τόσο σε καπνιστές όσο και σε μη καπνιστές [39, 128].

### **Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC)**

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC) παράγεται όταν ο εκπνεόμενος αέρας ψυχθεί σε σημαντικά χαμηλές θερμοκρασίες. Ο αέρας στους βρόγχους και τις κυψελίδες είναι κορεσμένος με υδρατμούς κατά 100% και έχει θερμοκρασία 37°C, ανεξαρτήτως της υγρασίας και της θερμοκρασίας του εισπνεόμενου μίγματος αέρα. Σύμφωνα με την παρατήρηση αυτή, η ψύξη του εκπνεόμενου αέρα θα επιφέρει υγροποίηση των υδρατμών που περιέχονται σε αυτόν. Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (αποτέλεσμα της ψύξης και συμπύκνωσης σταγονιδίων που προέρχονται από το υδάτινο στρώμα που επαλείφει τους αεραγωγούς) συλλέγεται με κατάλληλη συσκευή. Διάφορες παράμετροι της φλεγμονής του άσθματος έχουν αξιολογηθεί στο EBC, όπως τα κυστεινικά λευκοτριένια, προϊόντα μεταβολισμού του NO, η PGE2, διάφορες κυτταροκίνες και η αδενοσίνη. Τα κυστεινικά λευκοτριένια (LTC4, LTD4, LTE4) βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς και μάλιστα, μεταξύ αυτών, στις σοβαρότερες μορφές βρογχικού άσθματος. Η αξιολόγηση των προϊόντων μεταβολισμού του NO (ολικά νιτρικά-νιτρώδη) ανέδειξε ότι συμπεριφέρονται βιολογικά ως το NO (αυξάνονται στο άσθμα, μειώνονται από το κάπνισμα και την χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών). Η PGE2 αν και δεν παρουσιάζεται αυξημένη, η συγκέντρωσή της φαίνεται να αυξάνεται σε ασθματικούς καπνιστές, με κύρια κυτταρική προέλευση τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η αξιολόγηση των διαφόρων κυτταροκινών στο EBC ασθενών με βρογχικό άσθμα, ανέδειξε αύξηση της IL-4 και μείωση της INF-γ, αναδεικνύοντας την τεχνική αυτή ως μέσο αξιολόγησης της Th1/Th2 απάντησης. Επίσης, αυξημένα επίπεδα αδενοσίνης ανευρίσκονται σε ασθενείς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα, και επηρεάζονται από τη λήψη εισπνεόμενων στεροειδών. Φαίνεται λοιπόν, ότι αρκετοί μεσολαβητές αυξάνονται στο EBC, χωρίς όμως τα ανωτέρω να μπορούν εφαρμοστούν ευρέως στην κλινική πράξη [39,129].

Μία άλλη παράμετρος που αξιολογείται στο EBC είναι το pH. Η μέτρηση του pH στο EBC πλεονεκτεί έναντι άλλων δεικτών, διότι είναι άμεση και αναπαραγώγιμη. Φαίνεται ότι εξαρτάται από την υποκείμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή και σχετίζεται με τα προϊόντα μεταβολισμού του NO. Έχει βρεθεί ότι το pH είναι μειωμένο σε ασθενείς με άσθμα.

## **6 ν. Έλεγχος ατοπίας**

Η παρουσία ατοπίας αυξάνει την πιθανότητα ένας ασθενής με ανάλογα συμπτώματα από το αναπνευστικό να έχει αλλεργικό βρογχικό άσθμα. Αυτό όμως δεν είναι ειδικό στοιχείο για το βρογχικό άσθμα, ούτε και απαντάται σε όλους τους φαινότυπους. Υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ ασθματικών συμπτωμάτων και αλλεργίας.

Εκλυτικούς παράγοντες για την εκδήλωση συμπτωμάτων σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα αποτελούν τα διάφορα αλλεργιογόνα, είτε ενδο-οικιακά (ακάρεα σκόνης, επιθήλια κατοικίδιων ζώων, αλλεργιογόνα κατσαρίδας, μύκητες) είτε εξω-οικιακά (γύρεις και μύκητες), οι λοιμώξεις αναπνευστικού (ιδίως οι ιογενείς), τα διάφορα επαγγελματικά ερεθίσματα-αντιγόνα, το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα, οι ατμοσφαιρικοί και ενδο-οικιακοί ρύποι.

Το πρώτο διαγνωστικό εργαλείο στον προσδιορισμό της ατοπίας είναι η εφαρμογή των δερματικών δοκιμασιών σε κοινά περιβαλλοντικά αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα (Skin prick tests). Είναι απλή και γρήγορη εξέταση, έχει χαμηλό κόστος και υψηλή ευαισθησία. Η μέτρηση των ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE στον ορό (RASTs) δεν είναι πιο αξιόπιστη από τις δερματικές εξετάσεις, ενώ είναι πολύ πιο ακριβή. Προτιμάται όμως, σε μη συνεργάσιμους ασθενείς ή σε εκείνους με εκτεταμένη δερματική ασθένεια, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης-γαλουχίας, σε ασθενείς που το ιστορικό υποδεικνύει κίνδυνο αναφυλαξίας ή ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε έλεγχο με αλλεργικά δερματικά τεστ. Η μέτρηση της ολικής IgE δεν έχει διαγνωστική αξία στο άσθμα. Το θετικό δερματικό τεστ σε αλλεργιογόνα ή η παρουσία ειδικών IgE δεν σημαίνει απαραίτητα ότι τα συγκεκριμένα αλλεργιογόνα ευθύνονται για τα συμπτώματα των ασθενών με βρογχικό άσθμα, διότι υπάρχουν ασθενείς με θετικές δοκιμασίες χωρίς συμπτώματα. Απαιτείται πάντοτε συσχέτιση των συμπτωμάτων των ασθενών μετά από αντίστοιχη έκθεση στα ενοχοποιούμενα αλλεργιογόνα.

Συμπερασματικά, σε ότι αφορά στη διάγνωση του άσθματος, ως χρυσός κανόνας παραμένει ο συνδυασμός συμβατών συμπτωμάτων με στοιχεία αναστρεψιμότητας ή μεταβλητότητας του περιορισμού της ροής του αέρα. Στις περιπτώσεις με υποψία άσθματος, χωρίς αναστρεψιμότητα, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση με άμεσες ή έμμεσες βρογχικές προκλήσεις και/ή εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών [39].

## **7. Φαινότυποι του βρογχικού άσθματος**

Σύμφωνα με την GINA (Global Initiative for Asthma Updated 2022) το βρογχικό άσθμα αποτελεί ετερογενή νόσο. Στα πλαίσια αυτά αναγνωρίζονται διαφορετικές εικόνες της νόσου με

βάση δημογραφικά, κλινικά και/ή παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία ονομάζονται φαινότυποι του βρογχικού άσθματος [4,5]. Οι πιο συχνοί φαινότυποι είναι :

**Αλλεργικό άσθμα (Allergic asthma):** Είναι ο ευκολότερα αναγνωρίσιμος φαινότυπος του άσθματος. Συχνά ξεκινά στην παιδική ηλικία και συνδέεται συνήθως με ύπαρξη ή/και οικογενειακό ιστορικό αλλεργικής νόσου όπως είναι το έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα ή συνύπαρξη αλλεργίας σε τροφές ή σε φάρμακα. Στα προκλητά πτυέλα αυτών των ασθενών, πριν από τη θεραπεία κυρίως με ICS, συχνά διαπιστώνεται ηωσινοφιλική φλεγμονή στους αεραγωγούς. Οι ασθενείς με αλλεργικό άσθμα συνήθως ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS).

**Μη αλλεργικό (ενδογενές) άσθμα (Nonallergic asthma):** Ορισμένοι ενήλικες έχουν άσθμα που δεν σχετίζεται με αλλεργία. Το κυτταρικό προφίλ των πτυέλων των ασθενών αυτών μπορεί να είναι ουδετεροφιλικό, ηωσινοφιλικό ή να περιέχει μόνο λίγα φλεγμονώδη κύτταρα. Η κύρια διαφορά με τους ασθενείς με τον φαινότυπο του αλλεργικού άσθματος είναι ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά δεν ανταποκρίνονται καλά στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS).

**Άσθμα καθυστερημένης έναρξης (Adult-onset asthma, late onset asthma):** Ορισμένοι ενήλικες και κυρίως γυναίκες, εμφανίζουν άσθμα για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως δεν έχουν αλλεργικό προφίλ, συχνά απαιτούν υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους και μπορεί να είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Το επαγγελματικό άσθμα (Occupational asthma) θα πρέπει να αποκλεισθεί και να διαφοροδιαγνωσθεί μεταξύ αυτών των ασθενών.

**Το άσθμα με σταθερό περιορισμό της ροής του αέρα:** Ορισμένοι ασθενείς με μακροχρόνιο άσθμα αναπτύσσουν μερικό ή/και σταθερό περιορισμό της ροής του αέρα, που πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών.

### **Άσθμα και παχυσαρκία:**

Το βρογχικό άσθμα είναι πιο συχνό μεταξύ ασθενών με παχυσαρκία σε σχέση με μη παχύσαρκα άτομα. Συγχρόνως, σε παχύσαρκους ασθενείς διαπιστώνεται συμπτωματολογία που μοιάζει με βρογχικό άσθμα, αλλά τα συμπτώματα είναι άλλης αιτιολογίας. Σε παχύσαρκους ασθενείς με κύριο σύμπτωμα την δύσπνοια προσπαθείας κατά την κόπωση είναι σημαντικό να

επιβεβαιωθεί αντικειμενικά η διάγνωση του βρογχικού άσθματος, με προσδιορισμό της μεταβλητότητας του περιορισμού της ροής του αέρα [16].

## 8. Βρογχικό άσθμα και ειδικοί πληθυσμοί

**Βήχας ισοδύναμος άσθματος (cough variant asthma).** Κάποιοι ασθενείς με βρογχικό άσθμα έχουν ως κύριο σύμπτωμα το χρόνια ξηρό βήχα, χωρίς διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά με παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να συμπεριληφθούν ο βήχας που προκαλείται από λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το σύνδρομο χρόνιου βήχα στα πλαίσια οπισθορινικής έκκρισης στους ανώτερους αεραγωγούς («postnasa drip syndrome») και χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας, η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών (VCDS), καθώς και η αποκαλούμενη ηωσινοφιλική βρογχίτιδα (χαρακτηρίζεται από φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, αλλά απουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας) [16].

**Άσθμα μετά από κόπωση-εκλύμενο στην άσκηση.** Η έντονη φυσική δραστηριότητα και ο υπεραερισμός συχνά ευθύνονται για εμφάνιση συμπτωμάτων συμβατών με βρογχικό άσθμα και συχνά αποτελούν εκλυτικό παράγοντα εμφάνισης βρογχικού άσθματος. Συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται έως και δέκα λεπτά μετά την κόπωση ή μετά την έκθεση σε ψυχρό αέρα και υποχωρούν μέσα στα επόμενα 30-45 λεπτά. Γενικότερα, περιβάλλον με ξηρό και ψυχρό αέρα ευνοεί και προδιαθέτει στην εμφάνιση συμπτωματολογίας συμβατής με βρογχικό άσθμα. Συχνά, ανάλογη συμπτωματολογία εμφανίζεται σε αθλητές υψηλού επιπέδου, με τα ποσοστά εμφάνισης άσθματος εκλύμενου στην άσκηση να περιγράφονται στο 3% για τους αθλητές με έλκηθρο, έως 50% για τους ποδηλάτες και έως 60% για τους σκιέρ ανώμαλης κατάβασης. Χαρακτηριστικά, η διάγνωση πολλές φορές τίθεται με την διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης και διενέργεια λειτουργικού ελέγχου στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά εφαρμόζεται η δοκιμασία ελεύθερου τρεξίματος οκτώ λεπτών. Η χορήγηση β2 διεγέρτη, βελτιώνει γρήγορα τα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος, αλλά και προλαμβάνει την συμπτωματολογία όταν χορηγηθεί πριν την κόπωση. Η χορήγηση αντιλευκοτριενικών σκουασμάτων έχει επίσης προφυλακτική δράση [16, 33, 34,35, 36, 37].

**Επαγγελματικό άσθμα.** Η έκθεση σε ερεθιστικούς ή άλλους παράγοντες που μπορεί να υπάρχουν στον εργασιακό χώρο συχνά αποτελεί αιτία για εμφάνιση βρογχικού άσθματος ή παράγοντα επιδείνωσης προϋπάρχοντος γνωστού βρογχικού άσθματος. Συχνά, το επαγγελματικό άσθμα υποδιαγιγνώσκεται. Το ποσοστό επαγγελματικού άσθματος κυμαίνεται μεταξύ 5-20% των

νέων περιπτώσεων άσθματος. Υψηλό κίνδυνο εμφάνισης βρογχικού άσθματος έχουν οι εργαζόμενοι σε συγκεκριμένους επαγγελματικούς χώρους, όπως αυτοί που χρησιμοποιούν ψεκασμούς για βαφή, οι ψήστες, οι εργαζόμενοι στον χώρο ξυλείας, οι εργαζόμενοι που επεξεργάζονται τρόφιμα, οι εργαζόμενοι που εκτίθενται σε χημικά, αυτοί που εργάζονται με ζώα, οι συγκολλητές, οι κομμωτές. Συχνά της εμφάνισης του βρογχικού άσθματος προηγείται η εμφάνιση ρινίτιδας στα πλαίσια επαγγελματικής έκθεσης σε διάφορους παράγοντες στον εργασιακό χώρο έως και ένα χρόνο νωρίτερα, στοιχείο με ιδιαίτερη σημασία διαγνωστικά καθώς η συνεχιζόμενη έκθεση στον επαγγελματικό χώρο σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η διάγνωση τίθεται με την λήψη λεπτομερούς ιστορικού για εμφάνιση συμπτωμάτων ρινίτιδας ή άσθματος σχετιζόμενων με την έκθεση ασθενών σε διάφορους δυνητικά επιβλαβείς παράγοντες στον εργασιακό χώρο, η πληροφορία βελτίωσης ή και ύφεσης των συμπτωμάτων με την απομάκρυνση των ασθενών από τον εργασιακό τους χώρο και η επανεμφάνιση τους με την επιστροφή σε αυτόν. Στα πλαίσια της διάγνωσης μπορεί να βοηθήσει ο λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού (σύγκριση καταγραφής μετρήσεων της PEF τέσσερις φορές την ημέρα για δύο εβδομάδες στον εργασιακό χώρο, με αντίστοιχες μετρήσεις δύο εβδομάδων σε χώρο εκτός εργασίας), η εφαρμογή δοκιμασίας πρόκλησης εργαζομένων σε επαγγελματικά αντιγόνα σε εξειδικευμένα κέντρα. Γενικά, η διάγνωση του επαγγελματικού βρογχικού άσθματος δεν είναι εύκολη και συχνά σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές στην καθημερινότητα των εργαζομένων. Σε τέτοιες περιπτώσεις προτείνεται η αλλαγή εργασίας του ασθενούς, με σημαντικές πολλές φορές επιπτώσεις στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση των εργαζομένων [16, 30, 31, 32].

**Άσθμα στην εγκυμοσύνη.** Οι γυναίκες με βρογχικό άσθμα και εγκυμοσύνη αλλά και οι γυναίκες με βρογχικό άσθμα που προγραμματίζουν μια εγκυμοσύνη θα πρέπει να αξιολογούνται ώστε να λάβουν βέλτιστη θεραπεία. Εάν απαιτείται επιβεβαίωση της διάγνωσης, δεν συνιστάται η πραγματοποίηση δοκιμασίας πρόκλησης αλλά ούτε και η μείωση της θεραπείας μέχρι μετά τον τοκετό [16]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για έγκυες γυναίκες με άσθμα είναι γενικά οι ίδιες με αυτές των μη εγκύων. Ωστόσο, αρκετές γυναίκες μειώνουν ή διακόπτουν τη φαρμακευτική αγωγή του άσθματός τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής και οι ιογενείς λοιμώξεις είναι τα συνηθέστερα αίτια των παροξύνσεων άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [130]. Μια πρώτη ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2011 κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο προ-εκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και βρεφών χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης μεταξύ των γυναικών με άσθμα, σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς άσθμα [202]. Σε σύγκριση ασθματικών εγκύων χωρίς εξάρσεις του άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με εκείνες που εμφανίζουν εξάρσεις, φαίνεται ότι η τελευταία ομάδα έχει έως και τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο να έχουν ένα νεογνό με χαμηλό βάρος γέννησης [39, 131].

**Οι καπνιστές και πρώην καπνιστές.** Το βρογχικό άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) πολλές φορές είναι δύσκολο να διακριθούν η μία από την άλλη στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς που μπορεί να συνεχίζουν να καπνίζουν ή να έχουν διακόψει το κάπνισμα. Πολύ συχνά η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αλλά και το βρογχικό άσθμα, αλληλοεπικαλύπτονται. Η λήψη ιστορικού, η περιοδικότητα και μεταβλητότητα των συμπτωμάτων, όπως επίσης ο λειτουργικός έλεγχος και παρελθούσες καταγραφές της πνευμονικής λειτουργίας, μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ αυτών των ασθενών, ιδιαίτερα στους ασθενείς με χρόνια βρογχικό άσθμα στους οποίους διαπιστώνεται σταθερός περιορισμός της ροής του αέρα λόγω αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών [16].

## **9. Διαφορική διάγνωση βρογχικού άσθματος**

Η διάγνωση του βρογχικού άσθματος βασίζεται κυρίως στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση και στις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού. Η διαφορική διάγνωση του άσθματος γίνεται από άλλες παθήσεις που παρουσιάζουν παρόμοια συμπτωματολογία ή αποφρακτικό σύνδρομο στον λειτουργικό έλεγχο. Η διαφορική διάγνωση ασθενών με υποψία βρογχικού άσθματος διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων (παιδιά κάτω των 5 ετών, παιδιά άνω των 5 ετών, ενήλικες). Συχνά, η διαφορική διάγνωση δεν είναι εύκολη. Στους ενήλικες ασθενείς με πιθανό βρογχικό άσθμα η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει νοσήματα που προκαλούν γενικευμένο ή εντοπισμένο συριγμό [37] και αναλόγως αυτού του στοιχείου διακρίνονται ως ακολούθως:

### **Διαφορική διάγνωση νοσημάτων με γενικευμένο συριγμό:**

- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
- Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
- Αποφρακτική Βρογχολίτιδα
- Κυστική Ίνωση (&PCD)
- Βρογχεκτασίες
- Σύνδρομο Churg-Strauss
- Αλλεργική βροχοπνευμονική ασπεργίλλωση
- Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία



### **Διαφορική διάγνωση νοσημάτων με εντοπισμένο συριγμό:**

- Ca λάρυγγα - μεγάλων αεραγωγών
- Ξένο σώμα
- Πάρεση φωνητικών χορδών
- Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών
- Συγγενείς δυσπλασίες με στένωση μεγάλων αεραγωγών

### **Άλλα νοσήματα που θα πρέπει να συμπεριληφθούν και να διαφοροδιαγνωσθούν από το βρογχικό άσθμα με κύριο σύμπτωμα την ύπαρξη βήχα-δύσπνοιας:**

- το σύνδρομο χρόνιου βήχα των ανώτερων αεραγωγών
- οι βρογχεκτασίες
- οι συγγενείς καρδιοπάθειες οι οποίες συνοδεύονται από φυσήματα κατά την ακρόαση της καρδιάς
- η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (σχετίζεται με πρόωρο τοκετό με τα συμπτώματα να ξεκινούν από τη γέννηση του παιδιού)
- η κυστική ίνωση και η δυσκινησία των κροσσών
- η εισπνοή ξένου σώματος
- η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- ο βήχας που σχετίζεται με την λήψη φαρμάκων (λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου-ACE, χρήση β-αναστολέων είτε συστηματικά είτε τοπικά π.χ σε ασθενείς με γλαύκωμα
- οι διάμεσες πνευμονοπάθειες
- η πνευμονική εμβολή
- ο υπεραερισμός, οι κρίσεις πανικού

Στα παιδιά αναλόγως της ηλικίας, κάτω των 5 ετών ή μεγαλύτερα των 5 ετών παρατίθενται οι πίνακες 5.1α και 5.1β [38].

### **Διαφορική διάγνωση του άσθματος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών**

#### **Λοιμώξεις**

- Βρογχολίτιδα

- Ιογενής συριγμός
- Croup (Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα)
- Κοκκύτης
- Φυματίωση

### **Μηχανικά αίτια**

- Ξένο σώμα
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση–Υποτροπιάζουσες εισροφές – Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
- Αγγειακός δακτύλιος
- Κύστες – Όγκοι του μεσοθωρακίου

### **Συγγενή και κληρονομούμενα νοσήματα**

- Τραχειομαλακία
- Κυστική ίνωση
- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
- Πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών
- Νευρομυϊκά νοσήματα
- Συγγενείς καρδιοπάθειες
- Συγγενείς δυσπλασίες με στένωση των ενδοθωρακικών αεραγωγών
- Ανοσοανεπάρκεια
- Δρεπανοκυτταρική νόσος (Οξύ θωρακικό σύνδρομο)

### **Άλλα**

- Αναφυλαξία

### **Διαφορική διάγνωση του άσθματος σε παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών**

- Επίμονη βακτηριακή βρογχίτιδα
- Κυστική ίνωση
- Πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών
- Πνευμονία – Κοκκύτης
- Ψυχογενής βήχας
- Δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών
- Κρίση πανικού
- Εισροφές – Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

- Ανοσοανεπάρκεια
- Διάμεσες πνευμονοπάθειες
- Αναφυλαξία
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
- Διογκωμένοι παρατραχειακοί λεμφαδένες
- Ξένο σώμα
- Αποφρακτική βρογχολίτιδα

## **Θεραπεία βρογχικού άσθματος**

### **i. Βασικές αρχές αντιμετώπισης του άσθματος-Αξιολόγηση του επιπέδου ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος**

Η αξιολόγηση του βρογχικού άσθματος σύμφωνα και με την τελευταία αναθεώρηση της GINA (Global Initiative for Asthma) [3] περιλαμβάνει την αξιολόγηση επίτευξης έλεγχου του άσθματος (έλεγχος των συμπτωμάτων, εκτίμηση του μελλοντικού κινδύνου για παροξύνσεις άσθματος, αξιολόγηση ορθής τεχνικής-χρήσης των αναπνευστικών συσκευών, συμμόρφωση με την θεραπεία, ύπαρξη συννοσηροτήτων που μπορεί να επηρεάζουν τα συμπτώματα, αλλά και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Βασική αρχή στην αντιμετώπιση του άσθματος αποτελεί η επίτευξη καλού ελέγχου του άσθματος, η μείωση μελλοντικού κινδύνου της θνησιμότητας που σχετίζεται με το βρογχικό άσθμα, η μείωση των παροξύνσεων, η πρόληψη της μόνιμης στένωσης των αεραγωγών, αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία [132].

Το επίπεδο ελέγχου του βρογχικού άσθματος αναφέρεται στο βαθμό κατά τον οποίο οι εκδηλώσεις του άσθματος μπορούν να παρατηρηθούν στον ασθενή ή έχουν μειωθεί ή εξαλειφθεί με την θεραπεία [133, 134]. Καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ του γενετικού υπόβαθρου και της προδιάθεσης του κάθε ασθενούς, των υποκείμενων εκδηλώσεων της βασικής νόσου, της φαρμακευτικής θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς, αλλά και από την αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων [39, 132]. Ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας αποτελεί σημαντικό μέρος της αξιολόγησης του μελλοντικού κινδύνου. Θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά την έναρξη της θεραπείας, συνήθως μετά από 3-6 μήνες θεραπεία και στη συνέχεια περιοδικά για συνεχή αξιολόγηση κινδύνου.

Ο έλεγχος των συμπτωμάτων του βρογχικού άσθματος θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε ευκαιρία. Συμπτωματολογία βρογχικού άσθματος όπως συρίττουσα αναπνοή, βάρος στο στήθος, δύσπνοια, βήχας συνήθως ποικίλλουν σε συχνότητα και ένταση ανάλογα με την βαρύτητα του άσθματος για κάθε ασθενή. Ο κακός έλεγχος των συμπτωμάτων σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων. Ο προσδιορισμός της πνευμονικής λειτουργίας, ιδιαίτερα το ποσοστό του προβλεπομένου FEV<sub>1</sub> αποτελεί σημαντικό μέρος της αξιολόγησης και θα πρέπει να εκτιμάται κατά την έναρξη της θεραπείας, στους 3-6 μήνες θεραπείας και ακολούθως περιοδικά. Γενικά, απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ασθματικών ασθενών (τουλάχιστον ανά τρίμηνο) με επαναξιολόγηση του επιπέδου ελέγχου του βρογχικού άσθματος και ανάλογη προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής.

Για να αξιολογήσουμε τον έλεγχο των συμπτωμάτων βρογχικού άσθματος, σε κάθε ασθενή θα πρέπει να τίθενται οι ακόλουθες ερωτήσεις για το χρονικό διάστημα των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων:

1. Η συχνότητα των συμπτωμάτων άσθματος (ημέρες ανά εβδομάδα)
2. Αν υπήρξε νυχτερινή αφύπνιση λόγω άσθματος
3. Αν υπήρξε περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων λόγω άσθματος
4. Η συχνότητα χρήσης β-αγωνιστή βραχείας διάρκειας δράσης (SABA) ως ανακουφιστικό φάρμακο (δεν συμπεριλαμβάνεται στην αξιολόγηση μας η χρήση ανακουφιστικού φαρμάκου που λαμβάνεται πριν από την άσκηση)

Αναφορικά με την αξιολόγηση μελλοντικών παραγόντων κινδύνου στη εκτίμηση του ελέγχου του βρογχικού άσθματος περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

1. Το μη ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα
2. Η υπερβολική χρήση SABA (περισσότερο από ένα κάνιστρο/μήνα)
3. Η μη ορθή χρήση των εισπνεόμενων φαρμάκων και ιδιαίτερα των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών: χρήση χωρίς ιατρική συνταγή, μη καλή συμμόρφωση, λανθασμένη εισπνευστική τεχνική
4. Χαμηλός FEV<sub>1</sub> (ιδιαίτερα < 60 % του προβλεπόμενου)
5. Κοινωνικό-οικονομικά προβλήματα
6. Συστηματική έκθεση στον καπνό
7. Έκθεση σε αλλεργιογόνα
8. Άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα ή καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, η ύπαρξη ΓΟΠ, η επιβεβαιωμένη αλλεργία σε τρόφιμα, η αυξημένη ηωσινοφιλία πτυέλων/ή αίματος, η εγκυμοσύνη [39].

Η GINA [3] στην τελευταία αναθεώρηση περιλαμβάνει σαφείς οδηγίες ελέγχου και αξιολόγησης του βρογχικού άσθματος (Εικόνες 15-17) [3, 39]. Για τον έλεγχο του βρογχικού άσθματος χρησιμοποιούνται διάφορα εργαλεία, όπως διάφορα ερωτηματολόγια:

1. Το Royal College of Physicians (RCP) Three Questions» αξιολογεί 3 παραμέτρους: τη δυσκολία-συμπτωματολογία κατά την διάρκεια του ύπνου, τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας και τον περιορισμό της δραστηριότητας λόγω βρογχικού άσθματος κατά την διάρκεια του προηγούμενου μήνα.
2. Asthma APGAR: περιλαμβάνει αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος λαμβάνοντας υπόψη 5 παραμέτρους: τον περιορισμό στην δραστηριότητα, τη συχνότητα των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, καθώς και την έναρξη, συμμόρφωση και ανταπόκριση στη θεραπεία.
3. Αριθμητικά εργαλεία ελέγχου του άσθματος. Τέτοια εργαλεία είναι τα: Asthma Control Questionnaire (ACQ) [135, 136, 137] και το Asthma Control Test (ACT) [138, 139, 140].

**Εικόνα 15. Εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος**

		Κατηγορίες ελέγχου του άσθματος		
		Καλά Ελεγχόμενο	Όχι Καλά Ελεγχόμενο	Μη Ελεγχόμενο
Περιορισμοί (Impairment)	Συμπτώματα	≤2ημ./εβδομάδα	>2ημ./εβδομάδα	Όλη την ημέρα
	Νυκτερινές αφυπνίσεις	≤2/μήνα	1-3/εβδομάδα	≥4/εβδομάδ
	Περιορισμός δραστηριότητων	Καθόλου	Κάποιοι περιορισμοί	Εξαιρετικά περιορισμένοι
	Χρήση ανακουφιστικής αγωγής	≤2ημ./εβδομάδα	>2ημ./εβδομάδα	Πολλές φορές την ημέρα
	FEV <sub>1</sub> ή PEF <sub>R</sub>	>80% αναμ./ ή καλύτερης προσωπικής	60-80% αναμ./ ή καλύτερης προσωπικής	<60% αναμ./ ή καλύτερης προσωπικής
	Προτυποποιημένα Ερωτηματολόγια ACQ ACT	≤0,75 ≥20	≥1,5 16-19	N/A ≤15
Κίνδυνοι (Risk)	Παροξύνσεις	0-1/χρόνο	≥2/χρόνο	
	Προοδευτική απώλεια αναπνευστικής λειτουργίας	Η εκτίμηση απαιτεί μακροχρόνια συστηματική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας		
	Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία	Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων μπορεί να ποικίλουν σε βαρύτητα από καμία έως πολύ σοβαρές. Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν σχετίζεται με συγκεκριμένα επίπεδα ελέγχου αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην όλη εκτίμηση των κινδύνων της νόσου.		

**Εικόνα 16. GINA 2022, Εκτίμηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και του μελλοντικού κινδύνου, Τροποποίηση από Επιστημονική ομάδα εργασίας αναπνευστικών νοσημάτων, Γενική γραμματεία Υπουργείου Υγείας**

<b>A. Επίπεδο ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος</b>				
<b>Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, ο ασθενής παρουσίασε:</b>		<b>Καλός έλεγχος</b>	<b>Μερικός έλεγχος</b>	<b>Απουσία ελέγχου</b>
Ημερήσια συμπτώματα περισσότερες από 2 φορές/εβδομάδα;	NAI <input type="checkbox"/> OXI <input type="checkbox"/>			
Νυχτερινή αφύπνιση λόγω άσθματος;	NAI <input type="checkbox"/> OXI <input type="checkbox"/>	Τίποτα	1-2	3-4
Λήψη ανακουφιστικού φαρμάκου περισσότερο από 2 φορές/εβδομάδα;	NAI <input type="checkbox"/> OXI <input type="checkbox"/>	από αυτά	από αυτά	από αυτά
Τυχόν περιορισμός δραστηριότητας λόγω του άσθματος;	NAI <input type="checkbox"/> OXI <input type="checkbox"/>			
<b>B. Παράγοντες κινδύνου για πτωχή έκβαση του άσθματος</b>				
<p>Εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου κατά τη διάγνωση και σε τακτά χρονικά διαστήματα, κυρίως σε ασθενείς με παροξύνσεις.</p> <p>Μέτρηση του FEV<sub>1</sub> στην αρχή της θεραπείας, 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ελέγχου ώστε να καταγραφεί η καλύτερη πνευμονική λειτουργία του ασθενή και μετά κατά περιόδους για συνεχή παρακολούθηση του κινδύνου.</p> <p>Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για παροξύνσεις που επιδέχονται τροποποίηση:</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Μη ελεγχόμενα συμπτώματα άσθματος (όπως παραπάνω)</li> <li>Δεν έχουν χορηγηθεί ICS, πτωχή συμμόρφωση στα ICS, λάθος τεχνική εισπνοής</li> <li>Υπερβολική χρήση SABA (&gt; 1x200-δόσεων συσκευή/μήνα)</li> <li>Χαμηλή τιμή FEV<sub>1</sub>, ιδιαίτερα αν είναι &lt; 60% της προβλεπόμενης</li> <li>Σοβαρά ψυχολογικά ή κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα</li> <li>Έκθεση: καπνός, έκθεση σε αλλεργιογόνο επί ευαισθητοποίησης</li> <li>Συνοσηρότητα: παχυσαρκία, ρινοκολπίτιδα, επιβεβαιωμένη τροφική αλλεργία</li> <li>Ηωσινοφιλία στα πτύελα ή στο αίμα</li> <li>Εγκυμοσύνη</li> </ul> <p>Άλλοι σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για παροξύνσεις είναι:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ιστορικό διασωλήνωσης ή νοσηλείας σε εντατική μονάδα λόγω άσθματος</li> <li>1 ή περισσότερες σοβαρές παροξύνσεις τους τελευταίους 12 μήνες.</li> </ul>				<p>Η παρουσία ενός ή περισσότερων από αυτούς τους παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο των παροξύνσεων ακόμα κι αν τα συμπτώματα ελέγχονται καλά.</p>
<p>Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη μόνιμου περιορισμού της ροής του αέρα περιλαμβάνουν την απουσία ICS στη θεραπεία, έκθεση σε καπνό τσιγάρου, τοξικές ουσίες ή επαγγελματική έκθεση, χαμηλή τιμή FEV<sub>1</sub>, χρόνια υπερέκκριση βλέννης και ηωσινοφιλία στα πτύελα ή στο αίμα</p>				
<p>Παράγοντες κινδύνου για παρενέργειες των φαρμάκων περιλαμβάνουν::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Συστηματικές:</b> συχνή λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών, μακροχρόνια, υψηλή δόση και/ή ισχυρά ICS, επιπλέον λήψη αναστολέων του P450</li> <li><b>Τοπικές:</b> υψηλή δόση ή ισχυρά ICS, λάθος τεχνική εισπνοής</li> </ul>				



**Εικόνα 17. Τεστ ελέγχου άσθματος-Asthma control test (ACT)**

Τεστ Ελέγχου του Άσθματος (ACT)						
ΕΡΩΤΗΣΗ 1	Τις τελευταίες 4 εβδομάδες πόσο συχνά το άσθμα σου σε εμπόδιζε να ανταποκριθείς στα καθήκοντά σου στη δουλειά, στο σχολείο, τις σπουδές ή το σπίτι?					
	Συνεχώς 1	Πολύ συχνά 2	Συχνά 3	Σπάνια 4	Ποτέ 5	
ΕΡΩΤΗΣΗ 2	Τις τελευταίες 4 εβδομάδες πόσο συχνά ένιωσες δύσπνοια?					
	>1/ημέρα 1	1/ημέρα 2	3-6/εβδομ. 3	1-2/εβδομ. 4	Ποτέ 5	
ΕΡΩΤΗΣΗ 3	Τις τελευταίες 4 εβδομάδες πόσο συχνά τα συμπτώματα του άσθματος (συριγμός, βήχας, δύσπνοια,σφίξιμο στο στήθος) σε ξύπνησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίτερα από το κανονικό το πρωί?					
	≥4/εβδομάδα 1	2-3/εβδομ. 2	1/εβδομ. 3	1-2 φορές 4	Ποτέ 5	
ΕΡΩΤΗΣΗ 4	Τις τελευταίες 4 εβδομάδες πόσο συχνά χρησιμοποίησες το ανακουφιστικό σου φάρμακο ή το νεφελοποιητή σου (π.χ. Aerolin);					
	≥3/ημέρα 1	1-2/ημέρα 2	2-3/εβδομ. 3	≤1/εβδομ. 4	Ποτέ 5	
ΕΡΩΤΗΣΗ 5	Θεωρείς ότι τις 4 τελευταίες εβδομάδες το άσθμα σου ήταν...					
	Καθόλου υπό έλεγχο 1	Ελάχιστα υπό Έλεγχο 2	Κάπως υπό έλεγχο 3	Ικανοποιητικά υπό έλεγχο 4	Απόλυτα υπό έλεγχο 5	
<b>ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ</b>						
<p><i>Βαθμολογία 25: αντιπροσωπεύει τον πλήρη έλεγχο (κατά GINA)</i></p> <p><i>Βαθμολογία 20-24: σημαίνει καλό έλεγχο ή μερικώς ελεγχόμενο άσθμα (κατά GINA)</i></p> <p><i>Βαθμολογία &lt;19: αντιπροσωπεύει το μη ελεγχόμενο άσθμα: (κατά GINA)</i></p>						

## ii. Γενικές αρχές διαχείρισης του άσθματος - πρόληψη και μη φαρμακευτικές επιλογές αντιμετώπισης

Οι μακροπρόθεσμοι στόχοι στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος είναι να επιτευχθεί καλός έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου, να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα δραστηριότητας των ασθενών στην καθημερινή τους ζωή, να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος θανάτου που σχετίζεται με το άσθμα, να μειωθούν οι παροξύνσεις, η αποφυγή του μόνιμου περιορισμού της ροής του αέρα, αλλά και ο περιορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών από την χρήση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι στόχοι για τη διαχείριση του άσθματος μπορούν να επιτευχθούν λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης των διαφορετικών κρατών, τη διαθεσιμότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων, αλλά και τις πολιτισμικές και προσωπικές προτιμήσεις των ασθενών (Εικόνα 19). Η αποτελεσματική και ορθή διαχείριση του βρογχικού άσθματος απαιτεί την ανάπτυξη συνεργασίας μεταξύ των ασθενών με βρογχικό άσθμα και των επαγγελματιών υγείας [141], με στόχο να αποκτήσουν τις γνώσεις, την εμπιστοσύνη και τις δεξιότητες-ικανότητες για αυτοδιαχείριση του άσθματός τους. Η εκπαίδευση αυτοδιαχείρισης μειώνει τη νοσηρότητα του άσθματος τόσο στους ενήλικες ασθενείς [142], όσο και στα παιδιά [143]. Το χαμηλό επίπεδο μόρφωσης και ο αναλφαβητισμός αποτελούν σοβαρό πρόβλημα στην διαχείριση του βρογχικού άσθματος [144, 145, 146].

Σύμφωνα με την GINA [3], η αξιολόγηση, η διαχείριση και η φαρμακευτική και μη φαρμακευτική θεραπεία προσαρμόζονται και επανεκτιμώνται με έναν συνεχή κύκλο αξιολόγησης, θεραπείας και ανταπόκρισης του ασθενούς, τόσο ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων όσο και ως προς τον μελλοντικό κίνδυνο (εξάρσεις και παρενέργειες). Η χρήση κατευθυντήριων οδηγιών βασισμένων στον έλεγχο [147, 148] ή πρακτικών οδηγιών για την εφαρμογή στρατηγικών διαχείρισης σύμφωνα με τον έλεγχο των συμπτωμάτων [149, 150] βελτιώνει τον έλεγχο της νόσου. Από το 2014 προτείνεται στις οδηγίες της GINA και η εξατομικευμένη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς για εμφάνιση παροξύνσεων, ανεπιθύμητων παρενεργειών και ύπαρξη συννοσηροτήτων. Σε ορισμένους ασθενείς, οι αποφάσεις θεραπευτικών επιλογών θα πρέπει να βασίζονται και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, στον φαινότυπο του άσθματος και την πιθανή ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, όπως και στις προτιμήσεις του ασθενούς. Άλλα πρακτικά ζητήματα όπως η τεχνική εισπνοής, η συμμόρφωση αλλά και το κόστος θεραπείας θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη (Εικόνα 19) [39, 151].

### **Μη φαρμακευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης**

Η διακοπή του καπνίσματος και η αποφυγή έκθεσης σε καπνό αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην βελτίωση αντιμετώπισης ασθενών με βρογχικό άσθμα. Η καπνιστική συνήθεια



συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κακού ελέγχου του άσθματος, εισαγωγών λόγω παροξύνσεων σε νοσοκομεία και, σε ορισμένες μελέτες, συνδέεται με θάνατο. Επιπρόσθετα, αυξάνει τον ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας, μπορεί να οδηγήσει κάποιους ασθενείς σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και συχνά μειώνει την αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων (ICS) όπως και των από του στόματος κορτικοστεροειδών [152]. Σταδιακά, μετά τη διακοπή του καπνίσματος, η πνευμονική λειτουργία και η φλεγμονή των αεραγωγών βελτιώνονται [153]. Σημαντικό ρόλο έχει και η αποφυγή του παθητικού καπνίσματος. Η μείωση της παθητικής έκθεσης στον καπνό βελτιώνει τον έλεγχο του άσθματος και μειώνει τις νοσηλείες λόγω παροξύνσεων σε ενήλικες και παιδιά [154].

Η συστηματική, μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα επιφέρει σημαντικά οφέλη στην υγεία των ατόμων (μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου, βελτίωση ποιότητας ζωής). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αερόβια άσκηση δύναται να έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο των συμπτωμάτων άσθματος και στη λειτουργία των πνευμόνων, όχι όμως και στην φλεγμονή των αεραγωγών [155]. Σε μια μελέτη μη παχύσαρκων ασθενών με βρογχικό άσθμα, η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση μαζί με μια διατροφή με υψηλή πρωτεΐνη και χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη βελτίωσαν τον έλεγχο των συμπτωμάτων άσθματος, αν και δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος στη λειτουργία των πνευμόνων [156].

Η αποφυγή επαγγελματικής έκθεσης σε αλλεργιογόνα ή άλλους εκλυτικούς παράγοντες που δύνανται να προκαλέσουν επιδείνωση ή και παρόξυνση βρογχικού άσθματος, κατέχει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο και διαχείριση της νόσου [157]. Συμπερασματικά, η αποφυγή έκθεσης στους ανωτέρω παράγοντες βοηθά στον καλύτερο έλεγχο της νόσου [39].

### iii. Φαρμακευτική θεραπεία του άσθματος

#### Κατηγορίες φαρμάκων στο άσθμα

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο διαχείρισης και αντιμετώπισης της νόσου. Η GINA [3] περιοδικά αναθεωρεί και εκδίδει οδηγίες για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος. Η τελευταία αναθεώρηση πραγματοποιήθηκε το 2023 [3]. Ουσιαστικά, τα φάρμακα αντιμετώπισης του βρογχικού άσθματος διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Τα **ρυθμιστικά φάρμακα** ή φάρμακα ελέγχου της νόσου. Κύριο στόχο τους αποτελεί ο περιορισμός της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών, ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η μείωση μελλοντικών κινδύνων, όπως οι παροξύνσεις και η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Συστήνεται να λαμβάνονται καθημερινά και για μακρύ χρονικό διάστημα,

ώστε να επιτευχθεί ο έλεγχος της νόσου. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εισπνεόμενα (ICS) και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, τα σκευάσματα έναντι λευκοτριενίων, οι β2 διεγέρτες μακράς διάρκειας δράσης (LABA) σε συνδυασμό με εισπνεόμενα στεροειδή, οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA), η θεοφυλλίνη μακράς δράσης, οι χρωμόνες, οι αντί-IgE παράγοντες και οι λοιποί αντι-IL 4R, αντι-IL5/5R βιολογικοί παράγοντες. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) θεωρούνται τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα ελέγχου του βρογχικού άσθματος (Εικόνα 18), [39].

2. Τα **ανακουφιστικά** φάρμακα (ή φάρμακα διάσωσης) στοχεύουν στην άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην αντιμετώπιση (αναστρεψιμότητα) της στένωσης των αεραγωγών. Δεν λαμβάνονται συστηματικά, αλλά κατ' επίκληση, σε περίπτωση ανάγκης. Επιπρόσθετα, η χρήση τους προτείνεται για την πρόληψη του βρογχόσπασμου που προκαλείται από την άσκηση. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι β2 διεγέρτες ταχείας έναρξης δράσης, τα αντιχολινεργικά φάρμακα, τα σκευάσματα έναντι λευκοτριενίων και οι μεθυλξανθίνες. Η αυξημένη ή η καθημερινή χρήση της ανακουφιστικής αγωγής υποδηλώνει ανεπαρκή έλεγχο της νόσου και επιβάλλει την αναγκαιότητα επανεκτίμησης της θεραπείας. Η μείωση και ιδανικά, η έλλειψη ανάγκης για ανακουφιστική θεραπεία αποτελεί σημαντικό στόχο στον έλεγχο του άσθματος και ένδειξη επιτυχίας της θεραπείας [39].

3. **Ειδικά φάρμακα** χρησιμοποιούνται κυρίως για ασθενείς με σοβαρό άσθμα ή όταν οι ασθενείς έχουν επίμονα συμπτώματα ή παροξύνσεις (βιολογικοί παράγοντες, αντιβιοτική αγωγή κ.α). Προσθήκη αζιθρομυκίνης (τρεις φορές την εβδομάδα) δύναται να εξεταστεί σε ενήλικες ασθενείς με επίμονο συμπτωματικό άσθμα και λοιμώδεις παροξύνσεις παρά την υψηλή δόση ICS-LABA. Σε ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα ηλικίας  $\geq 6$  ετών προτείνεται η θεραπεία έναντι της ανοσοσφαιρίνης E (anti-IgE) με Omalizumab στη θεραπεία του βήματος 5 [158, 159]. Επιπρόσθετα, στο βήμα 5 προτείνεται η προσθήκη θεραπείας με anti-interleukin-5/5R με mepolizumab/benralizumab για ηλικίες  $\geq 6$  ετών, reslizumab για ηλικίες  $\geq 18$  ετών [160, 161, 162, 163] ή αντι-ιντερλευκίνη-4R (υποδόρια dupilumab) για ασθενείς ηλικίας  $\geq 12$  στους ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα [39, 164, 165, 166].

Άλλες εναλλακτικές μέθοδοι είναι: η εκτίμηση του ποσοστού ηωσινοφίλων στα πτύελα των ασθενών (καθοδηγούμενη θεραπεία σύμφωνα με το ποσοστό των ηωσινοφίλων στα πτύελα: σε ενήλικες με επίμονα συμπτώματα ή/και παροξύνσεις παρά την βέλτιστη θεραπεία, η θεραπεία

μπορεί να προσαρμοστεί σύμφωνα με την ηωσινοφιλία (>3%). Στο σοβαρό βρογχικό άσθμα αυτή η στρατηγική οδήγησε σε μειωμένες παροξύνσεις και χαμηλές δόσεις ICS [39, 167].

Πρόσθετη θεραπεία με την μέθοδο της βρογχικής θερμοπλαστικής μπορεί να εφαρμοσθεί κατά περίπτωση σε ορισμένους ενήλικες ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα. Τα στοιχεία για την μέθοδο είναι περιορισμένα και αφορούν σε επιλεγμένους ασθενείς.

Η πρόσθετη συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα ( $\leq 7.5$  mg/day ισοδύναμη δόση πρεδνιζολόνης) δύναται να εφαρμοσθεί σε ορισμένους ενήλικες με σοβαρό βρογχικό άσθμα [39, 168].

Η GINA προτείνει αναλυτικά 5 βήματα θεραπείας (STEP1-5) με 2 μονοπάτια αντιμετώπισης (TRACK 1, TRACK 2), κυρίως για τους ασθενείς με ήπιο άσθμα (συστηματική/κατ' επίκληση δράση ICS-φορμοτερόλης) (Εικόνα 20), [3]. Με την έναρξη της θεραπείας οι οποιοσδήποτε θεραπευτικές επιλογές βασίζονται σε έναν εξατομικευμένο κύκλο αξιολόγησης, προσαρμογής της θεραπείας, ανταπόκρισης της θεραπείας. Για κάθε ασθενή, εκτός από την αντιμετώπιση και εξάλειψη παραγόντων κινδύνου, τα ρυθμιστικά φάρμακα μπορούν να προσαρμοστούν είτε προς τα πάνω ή προς τα κάτω σε μια κλιμακωτή προσέγγιση (STEP 1-5) (Εικόνα 21), ώστε να επιτευχθεί καλός έλεγχος των συμπτωμάτων και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος παροξύνσεων, του μόνιμου περιορισμού της ροής του αέρα ή παρενεργειών εκ των φαρμάκων. Μόλις διατηρηθεί ο καλός έλεγχος του άσθματος για τουλάχιστον 2-3 μήνες, η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να μειωθεί, προκειμένου να βρεθεί η ελάχιστη αποτελεσματική θεραπεία του ασθενούς. Εάν σε ένα ασθενή παραμένουν μη ελεγχόμενα συμπτώματα ή/και παροξύνσεις παρά τους 2-3 μήνες θεραπείας, πριν εξετάσουμε οποιαδήποτε αλλαγή στην θεραπευτική αντιμετώπιση, θα πρέπει πρώτα να αξιολογηθεί εάν υπάρχει λανθασμένη τεχνική εισπνοής, κακή συμμόρφωση στην θεραπεία, έκθεση στο σπίτι ή στην εργασία σε παράγοντες κινδύνου (αλλεργιογόνα, καπνός, εσωτερική ή εξωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση ή έκθεση σε φάρμακα όπως β-αναστολείς ή σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα-ΜΣΑΦ). Σημαντικό ρόλο κατέχει η αξιολόγηση ύπαρξης συννοσηροτήτων που δύνανται να επιδεινώσουν την διαχείριση του βρογχικού άσθματος. Άλλο στοιχείο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πράξη είναι η ορθή επιλογή συσκευής και δόσης φαρμάκου, τα οποία θα πρέπει να βασίζονται στον κάθε ασθενή ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψη την προτίμηση του, αλλά και πρακτικά θέματα (κόστος, ικανότητα χρήσης της συσκευής, συμμόρφωση). Είναι σημαντικό να παρακολουθείται η ανταπόκριση στη θεραπεία για τυχόν παρενέργειες και να προσαρμόζεται αναλόγως η δόση. Μόλις επιτευχθεί και διατηρηθεί ο έλεγχος των συμπτωμάτων για 3 μήνες, η δόση των ICS θα πρέπει να τιτλοποιηθεί προσεκτικά στην ελάχιστη δόση, ώστε να μη χαθεί ο έλεγχος του άσθματος [39].

**Εικόνα 18. Ισοδυναμίες δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών**

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Ολική Ημερήσια Δόση (mcg)		
	Χαμηλή	Μέση	Υψηλή
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

Εικόνα 19. Διαχείριση του άσθματος με βάση τον έλεγχο



Εικόνα 20. Τροποποίηση από GINA 2022, Κύριες στρατηγικές αντιμετώπισης βρογχικού άσθματος

### Θεραπευτικός αλγόριθμος GINA για ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)



- Περιγράφονται δύο στρατηγικές ((TRACK 1 and TRACK 2)
- **Στρατηγική Track 1, με χαμηλή δόση ICS-formoterol ως ανακουφιστικό φάρμακο**
  - Προτιμώμενη στρατηγική, η χρήση ICS-formoterol μειώνει τον κίνδυνο παροξύνσεων σε σχέση με την χρήση SABA ως ανακουφιστικό, με παρόμοια επίδραση στον έλεγχο του άσθματος και την αναπνευστική λειτουργία
- **Στρατηγική Track 2, χρήση SABA ως ανακουφιστικό (εναλλακτική στρατηγική)**  
(Λιγότερο αποτελεσματική για τη μείωση των παροξύνσεων)  
Η επιλογή της στρατηγικής TRACK 2 προτείνεται: εάν δεν είναι εφικτή η πρώτη στρατηγική, ή σε ασθενείς με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία με ρυθμιστικά φάρμακα και χωρίς παροξύνσεις τους τελευταίους 12 μήνες (σε αντίθετη περίπτωση θα εκτεθούν στους κινδύνους από την θεραπεία με SABA)

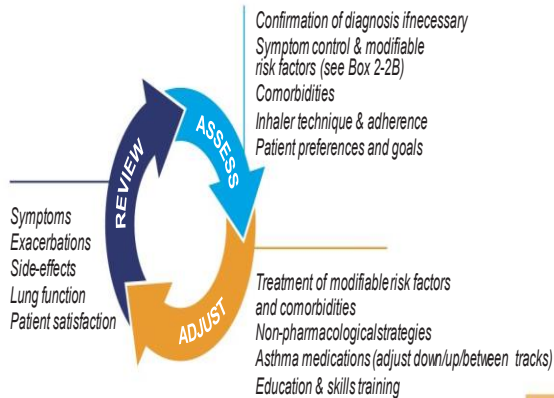
## Εικόνα 21. Τροποποίηση από GINA 2022, Φαρμακευτική αντιμετώπιση βρογχικού άσθματος

### Θεραπευτικός αλγόριθμος GINA για ενήλικες και εφήβους (≥12 ετών)



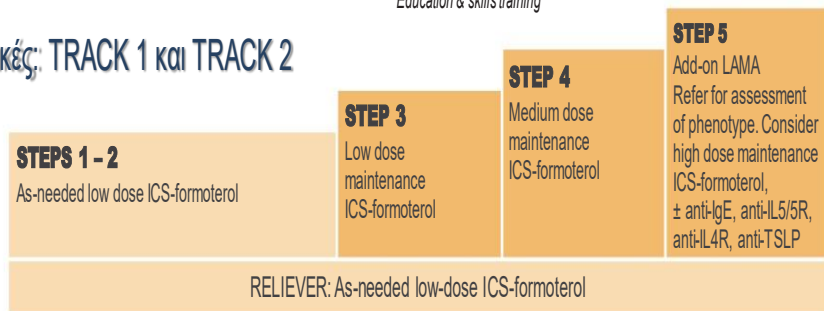
#### Σταδιακή προσέγγιση

- ❑ Αξιολόγηση
- ❑ Τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής
- ❑ Εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία



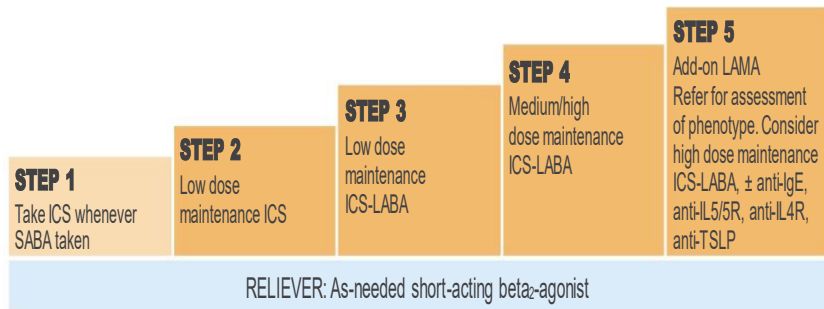
### Προτείνονται δύο στρατηγικές: TRACK 1 και TRACK 2

**CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



See GINA severe asthma guide

**CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	--	---	--	--

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.Επιδημιολογικά δεδομένα βρογχικού άσθματος

#### i. Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα επιπολασμού βρογχικού άσθματος

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί νόσημα που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και οδηγεί σε αναπνευστικά συμπτώματα όπως συρίττουσα αναπνοή, δύσπνοια, αίσθημα βάρους στο στήθος, βήχα, τα οποία ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου σε ένταση, αλλά και συνοδεύονται από μεταβλητότητα στον περιορισμό της εκπνεόμενης ροής του αέρα [169]. Εκτιμάται ότι επηρεάζει 30-50 εκατομμύρια ανθρώπους στην Ευρώπη [170], περίπου 10% του συνόλου των Ευρωπαίων. Έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα του άσθματος στην Ευρώπη έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 10 χρόνια. Στη Μεγάλη Βρετανία, υπολογίζεται ότι 3,4 εκατομμύρια άτομα (ένα στα επτά παιδιά μεταξύ 2-15 ετών και ένας στους 25 ενήλικες) έχουν συμπτώματα άσθματος που χρειάζονται θεραπεία. Στη Γερμανία, ο αριθμός των ατόμων με άσθμα υπολογίζεται σε 4 εκατομμύρια. Στην Ελβετία, ο επιπολασμός του άσθματος έχει ανέλθει στο 8% σε σύγκριση με 2% που ήταν προ 25ετίας. Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος ποικίλλει σημαντικά στον πληθυσμό, και κυμαίνεται από 0,2% έως 21% στους ενήλικες και από 2,8% έως 37,6% σε παιδιά ηλικίας 6 έως 7 ετών [171].

Στα παιδιά, το ποσοστό είναι υψηλότερο και συνεχώς αυξάνεται. Το άσθμα χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, συσφικτικό αίσθημα στο θώρακα, συριγμό κατά την εκπνοή και βήχα, συμπτώματα που οφείλονται στην ύπαρξη φλεγμονής και στη στένωση των αεραγωγών. Η συχνότητα του βρογχικού άσθματος κυρίως στα παιδιά αυξάνεται συνεχώς, με αποτέλεσμα να αποτελεί κύρια αιτία απουσίας από το σχολείο ή την εργασία.

Σύμφωνα με την παγκόσμια πρωτοβουλία για το βρογχικό άσθμα (GINA) περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας WHO, υπολογίζεται ότι το κλινικά επιβεβαιωμένο βρογχικό άσθμα υπό θεραπεία ανέρχεται σε ποσοστό 4.5%. Το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των πνευμόνων. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το άσθμα είναι ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1-18% σε διάφορες χώρες παγκοσμίως.

Η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (EuropeanRespiratorySociety, ERS), σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση, έχουν θέσει ως μια από τις κύριες προτεραιότητες τους την επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου στην Ευρώπη. Αναφέρεται χαρακτηριστικά: «...αυξημένη συνεργασία ανάμεσα στους ερευνητές του άσθματος και τους εθνικούς οργανισμούς για το άσθμα χρειάζεται σε όλη την Ευρώπη για την παρακολούθηση και την αποτίμηση των τάσεων στη συχνότητα του άσθματος».

Η αύξηση των συμπτωμάτων άσθματος όπως και ο επιπολασμός του σε διαφορετικές ηπείρους και περιοχές υποδηλώνει, ότι η παγκόσμια επιβάρυνση του βρογχικού άσθματος έχει αυξητική τάση, παρότι οι διαφορές στον επιπολασμό της νόσου μειώνονται [172, 173, 174].

Το βρογχικό άσθμα ως οντότητα δεν έχει να κάνει μόνο με τον περιορισμό στις δραστηριότητες των ασθενών, αλλά επιπρόσθετα προκαλεί και σημαντική οικονομική επιβάρυνση στην κάθε οικογένεια, στην κοινωνία και στα συστήματα υγείας γενικότερα. Η απώλεια παραγωγικότητας μεταξύ ασθενών με βρογχικό άσθμα αποτελεί σημαντικό αρνητικό παράγοντα [175]. Τόσο στη Γαλλία, όσο και στη Μεγάλη Βρετανία, ο αριθμός των ιατρικών συνταγών για εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στο άσθμα έχει εξαπλασιαστεί από το 1980. Η συνολική δαπάνη για τη θεραπεία του άσθματος στην Ευρώπη, αλλά και το κόστος που σχετίζεται με την φροντίδα ασθενών με βρογχικό άσθμα στην Ευρώπη εκτιμάται σε 17,7 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως [175, 176, 177, 39].

## **ii. Χρηματοοικονομικά δεδομένα επίπτωσης του βρογχικού άσθματος στην Κύπρο**

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με σημαντική οικονομική επιβάρυνση σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο Δρ. Σάββας Ζαννέτος και συνεργάτες προσδιόρισε το 2017 την οικονομική επίπτωση του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες ασθενείς στην Κυπριακή Δημοκρατία [190]. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η οικονομική επιβάρυνση του βρογχικού άσθματος στην Κυπριακή Δημοκρατία. Ο σχεδιασμός της μελέτης για το βρογχικό άσθμα και η κοστολόγηση του βρογχικού άσθματος με βάση τον επιπολασμό της νόσου, εστιάζει τόσο στο άμεσο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης ασθενών με βρογχικό άσθμα όσο και στο έμμεσο κόστος της ασθένειας (Πίνακας 1).



## Πίνακας 1

### Εκτιμήσεις κόστους

#### Άμεσο και έμμεσο κόστος του άσθματος κατά την διάρκεια του 2015

Κόστος	Κόστος ανά μονάδα	Μέσο κόστος ανά ασθενή(€)	%
<b>Άμεσες Ιατρικές Δαπάνες</b>			
Επισκέψεις στον ιατρό	€50,00/επίσκεψη	48,61	8,39%
Διαγνωστικές Εξετάσεις †	δ.ε	49,72	8,58%
Φάρμακα ‡	δ.ε	207,97	35,88%
Επισκέψεις στο ΤΑΕΠ	€50,00/επίσκεψη	16,67	2,88%
Ενδονοσοκομειακή νοσηλεία	€220,00/μέρα	152,78	26,36%
Σύνολο		475,75	82,08%
<b>Έμμεσες δαπάνες</b>			
Απώλεια εισοδήματος	€85/μέρα	103,89	17,92%
Συνολικό Κόστος		579,64	

‡Περιλαμβάνει όλες τις σχετικές εξετάσεις / φάρμακα διαφόρων τιμών  
δ.ε: δεν εφαρμόζεται

Ο πιο πάνω πίνακας παρουσιάζει το μέσο κόστος ανά ασθενή (άμεσο και έμμεσο) στην Κυπριακή Δημοκρατία. Οι άμεσες ιατρικές απάνες υπολογίστηκαν σε €475,75 κατά μέσο όρο ανά ασθενή και αντιπροσώπευαν το 82,08% των συνολικών δαπανών του βρογχικού άσθματος. Οι άμεσες ιατρικές δαπάνες περιλαμβάνουν επισκέψεις στο ιατρό (€48,61 κατά μέσο όρο ανά ασθενή), διαγνωστικές εξετάσεις (εργαστηριακές εξετάσεις, ακτινογραφίες ασθενών €49,72 κατά μέσο όρο ανά ασθενή), φαρμακευτική αγωγή (€207,97 κατά μέσο όρο ανά ασθενή), επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (€16,67 κατά μέσο όρο ανά ασθενή) και τέλος, ενδονοσοκομειακή νοσηλεία (€152,78 κατά μέσο όρο ανά ασθενή). Το έμμεσο κόστος συμπεριλαμβάνει το κόστος και την απώλεια στην παραγωγικότητα που οφείλονται στο βρογχικό

άσθμα. Η απώλεια εισοδήματος ασθενών με βρογχικό άσθμα κοστολογήθηκε κατά μέσο όρο €103,89 ανά ασθενή η οποία αποτελεί το 17,92% του συνολικού κόστους του βρογχικού άσθματος. Συμπερασματικά το μέσο κόστος του άσθματος ανά ασθενή στην Κύπρο το 2015 εκτιμήθηκε σε €579,64 (Πίνακας 2).

## Πίνακας 2

### Ετήσιο συνολικό κόστος του άσθματος κατά το 2015

Κόστος	Ετήσιο κόστος(€)
<b>Άμεσες Ιατρικές Δαπάνες</b>	
Επισκέψεις στον ιατρό	1.680.043
Μηφαρμακολογικές παρεμβάσεις	1.718.407
Φάρμακα	7.187.793
Επισκέψεις στο ΤΑΕΠ	576.143
Ενδονοσοκομειακή νοσηλεία	5.280.333
Σύνολο	16.442.719
<b>Απώλεια εισοδήματος:</b>	<b>€ 3.590.613</b>
<b>Συνολικό κόστος:</b>	<b>€ 20.033.332</b>

Η μελέτη αυτή του Zannetos et al [190] καταδεικνύει ότι το βρογχικό άσθμα είναι δαπανηρή ασθένεια για την κοινωνία αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Το βρογχικό άσθμα έχει υψηλό κόστος για το σύστημα υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας με τη μορφή των άμεσων ιατρικών δαπανών αλλά και για τους ίδιους τους εργοδότες με τη μορφή της απώλειας παραγωγικότητας λόγω μη παρουσίας στην εργασία-απώλεια εργατοωρών. Επιπρόσθετα η μελέτη αυτή παρέχει σημαντικές πληροφορίες και στοιχεία για τους φορείς-υπουργεία χάραξης πολιτικής εντός της Κυπριακής Δημοκρατίας σχετιζόμενων με την την κατανόηση των οικονομικών συνεπειών και επιπτώσεων του βρογχικού άσθματος. Επιπρόσθετα στην μελέτη αυτή προτείνονται μέτρα άσκησης πολιτικής για ασθενείς με βρογχικό άσθμα προς όφελος του κοινωνικού συνόλου [190,191].

### **iii. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελληνική επικράτεια**

Όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα για το βρογχικό άσθμα στην Ελλάδα, η Ομάδα Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας ολοκλήρωσε την πρώτη Πανελλαδική Επιδημιολογική για το Άσθμα [14]. Με τη μελέτη αυτή προσδιορίστηκε για πρώτη φορά με στατιστικά αποδεκτό τρόπο, η συχνότητα εμφάνισης του άσθματος στον Ελληνικό πληθυσμό. Στη μελέτη συμμετείχαν 2.632 άτομα και τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι το 8,6% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα έχει άσθμα. Η συχνότητα του άσθματος στις διάφορες ηλικιακές ομάδες αυξάνεται με την ηλικία. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην πιθανή υποδιάγνωση του άσθματος στην παιδική ηλικία και στην πιθανή υπερδιάγνωση του άσθματος στην τρίτη ηλικία (όπου πιθανώς συγχέεται με την άλλη κοινή πάθηση του αναπνευστικού, τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια).

Στο χάρτη της γεωγραφικής κατανομής της νόσου, φαίνεται ότι το άσθμα είναι συχνότερο στην Αττική, στην Πελοπόννησο και στην Κρήτη, με μικρότερα ποσοστά να παρατηρούνται στη Βόρεια Ελλάδα και τις νησιωτικές περιοχές της χώρας. Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται στις κλιματολογικές συνθήκες των διαφόρων περιοχών, αλλά και στη διαφορετική έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες και αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος [14].

#### **iv. Επιδημιολογικά δεδομένα βρογχικού άσθματος στην Κύπρο**

Στην Κύπρο πραγματικά επιδημιολογικά δεδομένα σε Παγκύπριο επίπεδο δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα, με αποτέλεσμα η χώρα μας να μένει πίσω σε αυτή την πανευρωπαϊκή προσπάθεια. Προσπάθειες έχουν γίνει από μεμονωμένους ερευνητές έως τώρα, κυρίως σε ότι αφορά στο παιδικό άσθμα, αλλά τα στοιχεία αυτά είναι αποσπασματικά, αφορούν συγκεκριμένες περιοχές της χώρας και σίγουρα δεν μπορούν να γενικευθούν στο σύνολο του πληθυσμού.

Η πρώτη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κυπριακή Δημοκρατία για αξιολόγηση του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και συνοδών αλλεργιών σε παιδιά μέσα από τη συμμετοχή της χώρας στη μελέτη ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), μελέτη διερεύνησης του επιπολασμού του παιδιατρικού άσθματος και της αλλεργίας στις διάφορες χώρες του κόσμου) προσδιόρισε το ποσοστό του βρογχικού άσθματος στην Κύπρο σε 6,9% [178]. Παρά τις προσπάθειες, λίγα δεδομένα υπάρχουν για τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος στην Κυπριακή Δημοκρατία μεταξύ των ενηλίκων. Το 2008 η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Κυπριακής Δημοκρατίας υπολόγισε τον επιπολασμό του αναφερόμενου από τους ασθενείς βρογχικού άσθματος σε ενήλικες με την χρήση ερωτηματολογίων (selfreported) στο ποσοστό του 5,1%. Το ποσοστό αυτό όμως θα αναμενόταν να είναι υψηλότερο, λόγω της αυξητικής τάσης του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος που διαπιστώνεται σε παγκόσμιο επίπεδο [179-183].

Η Kolokotroni et al, διαπίστωσαν και ανέδειξαν ότι ο επιπολασμός του παιδιατρικού βρογχικού άσθματος και των συνοδών αλλεργιών έχει αυξητική τάση κατά την διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών στην Κυπριακή Δημοκρατία [184]. Αναγνωρίστηκαν πολλοί παράγοντες, με τους περισσότερους να σχετίζονται κυρίως με τον τρόπο ζωής, αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες στην Κυπριακή Δημοκρατία [185, 186, 187].

Προκειμένου να καλυφθεί αυτό το κενό, η Πνευμονολογική Κλινική του Γ. Ν. Λευκωσίας, αποφάσισε τη διενέργεια επιδημιολογικής μελέτης για τον υπολογισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος, της αλλεργίας και του καπνίσματος σε ενήλικες στην Κύπρο με εξαίρεση της κατεχόμενης περιοχής της Κυπριακής Δημοκρατίας. Τα αποτελέσματα της έρευνας αποτελούν τα πρώτα αναλυτικά και εκτεταμένα δεδομένα

αναφορικά με τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος στην Κυπριακή Δημοκρατία σε ενήλικες ασθενείς. Ο Benidis Kl. et al, προσδιόρισε το ποσοστό επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία σε 5,57% εκ των οποίων ποσοστό 61.1% αφορά άνδρες και ποσοστό 38,9% γυναίκες ασθενείς [188].

## **2. Αναγκαιότητα μελέτης προσδιορισμού επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο**

Στην Κυπριακή Δημοκρατία όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα επιδημιολογικά δεδομένα για τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες ασθενείς σε Παγκύπριο επίπεδο δεν υπήρχαν μέχρι σήμερα, με αποτέλεσμα η χώρα μας να μένει πίσω σε αυτή την πανευρωπαϊκή προσπάθεια. Προσπάθειες είχαν γίνει από μεμονωμένους ερευνητές έως τώρα όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, κυρίως σε ότι αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, αλλά τα στοιχεία αυτά είναι αποσπασματικά, αφορούν συγκεκριμένες περιοχές της χώρας και σίγουρα δεν μπορούν να γενικευθούν στο σύνολο του πληθυσμού.

Προκειμένου να καλυφθεί αυτό το κενό, η Πνευμονολογική Κλινική του Γ. Ν. Λευκωσίας, αποφάσισε τη διενέργεια επιδημιολογικής μελέτης για τον υπολογισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος, της αλλεργίας και του καπνίσματος σε ενήλικες στην Κύπρο με εξαίρεση τις κατεχόμενες περιοχές της Κυπριακής Δημοκρατίας.

### **Επιμέρους στόχοι της μελέτης:**

- Καθορισμός του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και της αλλεργίας (αλλεργικής ρινίτιδας, εκζέματος) στον πληθυσμό της μελέτης.
- Καθορισμός του επιπολασμού του καπνίσματος στον πληθυσμό της μελέτης.
- Διερεύνηση της έκθεσης σε γνωστούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (ρύπανση, κάπνισμα, αλλεργιογόνα, όπως τρίχωμα ζώων, γρασίδι, σκόνη, γύρη).
- Καθορισμός των επιπέδων IgE στα άτομα που θα επιλεγθούν για περαιτέρω διερεύνηση σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου.

- Διενέργεια σπιρομέτρησης πριν και μετά βρογχοδιαστολή στα άτομα που θα επιλεγθούν για περαιτέρω διερεύνηση.

### **3.Μελέτη προσδιορισμού του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο, αναλυτική παρουσίαση, αποτελέσματα**

#### **Εισαγωγή:**

Το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των πνευμόνων. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το άσθμα είναι ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1-18% σε διάφορες χώρες παγκοσμίως. Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία προσδιόρισε το ποσοστό του βρογχικού άσθματος στο 8,6% στην Ελλάδα με διάφορες γεωγραφικές διακυμάνσεις. Στα νησιά του Ανατολικού Αιγαίου το ποσοστό του βρογχικού άσθματος προσδιορίστηκε μεταξύ 5-10%. Η συχνότητα του βρογχικού άσθματος κυρίως στα παιδιά αυξάνεται συνεχώς, με αποτέλεσμα να αποτελεί κύρια αιτία απουσίας από το σχολείο ή την εργασία. Σύμφωνα με την παγκόσμια πρωτοβουλία για το βρογχικό άσθμα (GINA) περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), υπολογίζεται ότι το κλινικά επιβεβαιωμένο βρογχικό άσθμα υπό θεραπεία ανέρχεται σε ποσοστό 4,5%.

Η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society, ERS), σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση, έχουν θέσει ως μια από τις κύριες προτεραιότητες τους την επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου στην Ευρώπη. Αναφέρεται χαρακτηριστικά: «...αυξημένη συνεργασία ανάμεσα στους ερευνητές του άσθματος, και τους εθνικούς οργανισμούς για το άσθμα χρειάζεται σε όλη την Ευρώπη, για την παρακολούθηση και την αποτίμηση των τάσεων στη συχνότητα του άσθματος».

Στην Κυπριακή Δημοκρατία πραγματικά επιδημιολογικά δεδομένα επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα. Προσπάθειες έχουν γίνει από μεμονωμένους ερευνητές έως τώρα, κυρίως σε ότι αφορά στο παιδικό άσθμα, αλλά τα στοιχεία αυτά είναι αποσπασματικά, αφορούν συγκεκριμένες περιοχές της χώρας και σίγουρα δεν μπορούν να γενικευθούν στο

σύνολο του πληθυσμού. Η διενέργεια αυτής της επιδημιολογικής μελέτης για τον υπολογισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο, με εξαίρεση τις κατεχόμενες περιοχές της Κυπριακής Δημοκρατίας, θεωρείται πολύ σημαντική. Επιμέρους στόχοι της μελέτης εκτός από τον καθορισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν ο καθορισμός της συχνότητας του καπνίσματος στον πληθυσμό της μελέτης, ο καθορισμός της αλλεργίας και των επιπέδων IgE, η διενέργεια του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού προ και μετά βρογχοδιαστολής στα άτομα που συμμετείχαν προς περαιτέρω διερεύνηση.

### **Μεθοδολογία-Ερευνητικό εργαλείο:**

Η μελέτη αυτή κάλυψε τις γεωγραφικές περιοχές της Κυπριακής Δημοκρατίας, με εξαίρεση τις κατεχόμενες περιοχές της Κύπρου, καλύπτοντας συνολικό πληθυσμό μεγαλύτερο από 865.000 ενηλίκων ανδρών και γυναικών ηλικίας 18 ετών και άνω. Ο διαχωρισμός του πληθυσμού κατά φύλο, ηλικία και γεωγραφική περιοχή διαμονής (αστική ή αγροτική) έγινε σύμφωνα με τα ετήσια στατιστικά δεδομένα της Εθνικής στατιστικής υπηρεσίας της Κυπριακής Δημοκρατίας [189]. Ο πληθυσμός που συμμετείχε στην μελέτη συσχετίστηκε με τις πέντε γεωγραφικές επαρχίες της Κυπριακής Δημοκρατίας, επαρχία Λευκωσίας, επαρχία Λεμεσού, επαρχία Λάρνακας, επαρχία Πάφου και επαρχία Αμμοχώστου. Η επαρχία Λευκωσίας σύμφωνα με την στατιστική υπηρεσία συμπεριλαμβάνει πληθυσμό 336.900 ατόμων, η επαρχία Λεμεσού 241.830 άτομα, η επαρχία Λάρνακας 147.200 άτομα, η επαρχία Πάφου 91.940 άτομα και η επαρχία Αμμοχώστου 47.900 άτομα (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3. Ο πίνακας δείχνει τον συνολικό αριθμό πληθυσμού της Κυπριακής Δημοκρατίας ανά επαρχίες, ανά αστικές και αγροτικές περιοχές όπως επίσης και τον αριθμό των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν την πρώτη φάση της μελέτης**

	ΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ	ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ
	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΕΠΑΡΧΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	
ΕΠΑΡΧΙΑ ΠΑΦΟΥ	64,894 (150)	27,100 (62)
ΕΠΑΡΧΙΑ ΛΑΡΝΑΚΑΣ	86,700 (200)	60,500 (140)
ΕΠΑΡΧΙΑ ΑΜΜΟΧΩΣΤΟΥ	-	47,900 (111)
ΕΠΑΡΧΙΑ ΛΕΥΚΩΣΙΑΣ	246,400 (569)	90,500 (209)
ΕΠΑΡΧΙΑ ΛΕΜΕΣΟΥ	184,100 (425)	57,730 (134)
ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ 865,824 (2000)	582,094 (1344)	283,730 (656)

Η μελέτη βασίστηκε στη μεθοδολογία της Ευρωπαϊκής μελέτης ECRHS που πραγματοποιήθηκε σε 18 Ευρωπαϊκές χώρες. Για τους σκοπούς της έρευνας χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο, το οποίο έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στα ελληνικά και το οποίο περιλαμβάνει δώδεκα ερωτήσεις κλειστού τύπου (Παράρτημα 1 πρωτοκόλλου διατριβής). Το ερωτηματολόγιο βασίζεται στο ερωτηματολόγιο ECRHS και στο ελληνικό ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας σε αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στην Ελληνική επικράτεια. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε με τη διενέργεια τηλεφωνικής συνέντευξης από ερευνητές, οι οποίοι εκπαιδεύτηκαν από πνευμονολόγους της Πνευμονολογικής κλινικής του Γ. Ν. Λευκωσίας. Κριτήριο εισαγωγής για την τηλεφωνική επικοινωνία στην πρώτη αυτή φάση της μελέτης ήταν η ηλικία άνω των 18 ετών. Από τον αρχικό πληθυσμό της μελέτης, ακολούθησε επιλογή συγκεκριμένου αριθμού ατόμων για τη δεύτερη φάση της μελέτης, που πραγματοποιήθηκε στις πνευμονολογικές κλινικές των νοσοκομείων κάθε επαρχίας. Η συμμετοχή στη μελέτη είχε εθελοντικό χαρακτήρα. Κριτήρια αποκλεισμού για την δεύτερη φάση της μελέτης αποτελούσαν η άρνηση συμμετοχής και η εγκυμοσύνη. Τα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια για συμμετοχή στη δεύτερη φάση της μελέτης κλήθηκαν να συμπληρώσουν δεύτερο εκτενέστερο ερωτηματολόγιο με τη μορφή προσωπικής συνέντευξης με πνευμονολόγους από τις πνευμονολογικές κλινικές κάθε επαρχίας (Παράρτημα 2 πρωτοκόλλου διατριβής), διενέργεια σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολή και



σε λήψη αίματος για έλεγχο της IgE και ECP. Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης το οποίο είναι σύμφωνο με το πρότυπο της επιτροπής βιοηθικής. Στο έντυπο αυτό, αντίγραφο του οποίου δίδεται και στους ίδιους, περιγράφεται περιληπτικά ο σκοπός της μελέτης και οι πληροφορίες που πρόκειται να ζητηθούν από τους συμμετέχοντες. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε όλες τις επαρχίες της Κύπρου (εκτός των κατεχόμενων περιοχών της Κύπρου) και σε αυτή συμμετείχαν ενήλικες άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18 ετών και άνω.

### **Στατιστική ανάλυση**

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων, η κωδικοποίηση όλων των απαντήσεων και στη συνέχεια η εισαγωγή τους στον ηλεκτρονικό υπολογιστή προκειμένου να επιτευχθεί η στατιστική τους επεξεργασία έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSSv20.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας σε περιγραφικό επίπεδο περιλαμβάνει: πίνακες κατανομής συχνοτήτων των απαντήσεων των ερωτηθέντων όταν οι μεταβλητές είναι ονομαστικές και μέσους όρους (τυπική απόκλιση) όταν οι μεταβλητές είναι συνεχείς. Επιπλέον, τυχόν διαφορές μελετήθηκαν με παραμετρικά τεστ προκειμένου να ελεγχθεί η ύπαρξη ή μη σχέσεων μεταξύ των διάφορων απαντήσεων των υποκειμένων με βάση τα ατομικά τους χαρακτηριστικά και τα δημογραφικά στοιχεία. Για τις ανεξάρτητες μεταβλητές με δύο παραμέτρους εφαρμόστηκε το τεστ κριτήριο  $t$  και για ανεξάρτητες μεταβλητές πέραν των δυο παραμέτρων, η ανάλυση διασποράς μονής κατεύθυνσης (one-wayANOVA). Στις περιπτώσεις που χρειάστηκε να συγκριθούν περισσότερα από δυο ανεξάρτητα δείγματα και αναγνωρίστηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ανεξάρτητης τιμής στην εξαρτημένη, εφαρμόστηκε εκ των υστέρων κατά ζεύγη σύγκριση (posthoc). Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης συσχέτισης Pearson για την συσχέτιση συνεχών μεταβλητών. Σε όλες τις περιπτώσεις των στατιστικών ελέγχων χρησιμοποιήθηκε ως ελάχιστο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το  $\alpha=0.05$ .

## **Διαχείριση και ασφάλεια δεδομένων – διασφάλιση απορρήτου προσωπικών δεδομένων**

Μετά την ολοκλήρωση του ερωτηματολογίου η καταχώρηση των δεδομένων έγινε σε βάση EXCEL από τον κύριο ερευνητή της μελέτης σε ηλεκτρονικό υπολογιστή στον οποίο θα έχει πρόσβαση μόνο αυτός. Την καταχώρηση των δεδομένων ακολούθησε η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των αποτελεσμάτων από τον στατιστικολόγο της μελέτης. Τα ερωτηματολόγια, τα αποτελέσματα των σπιρομετρήσεων και των αναλύσεων IgE, φυλάσσονται στο γραφείο του διευθυντή της πνευμονολογικής κλινικής του Γ. Ν. Λευκωσίας σε ντουλάπι που κλειδώνει και τα κλειδιά του οποίου έχει μόνο ο διευθυντής. Τα δείγματα αίματος που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της IgE και ECP καταστράφηκαν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

### **Διεξαγωγή-αποτελέσματα πρώτου μέρους της μελέτης:**

Η πρώτη φάση της μελέτης περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικές με την παρουσία συμπτωμάτων άσθματος και αλλεργίας, όπως επίσης και ερωτήσεις που αφορούσαν την καπνιστική συνήθεια των συμμετεχόντων (Παράρτημα 1 πρωτοκόλλου διατριβής). Η επιλογή του πληθυσμού της μελέτης έγινε με τυχαία πολυσταδιακή στρωματοποιημένη δειγματοληψία. Η μέθοδος συλλογής δεδομένων που ακολουθήθηκε ήταν αυτή των τηλεφωνικών συνεντεύξεων. Η γεωγραφική κάλυψη του πληθυσμού της μελέτης ήταν παγκύπρια σε όλες τις επαρχίες της Κυπριακής Δημοκρατίας, δηλαδή τις επαρχίες Λάρνακας, Αμμοχώστου, Λευκωσίας, Λεμεσού και Πάφου (Πίνακες 3, 4). Πριν από την έναρξη της έρευνας έγινε ειδική εκπαίδευση στους ερευνητές και το ερωτηματολόγιο έτρεξε σε πιλοτική εφαρμογή για να διαπιστωθεί η κατανόηση του. Το στατιστικό σφάλμα υπολογίσθηκε σε ποσοστό (+/-) 2,2%.

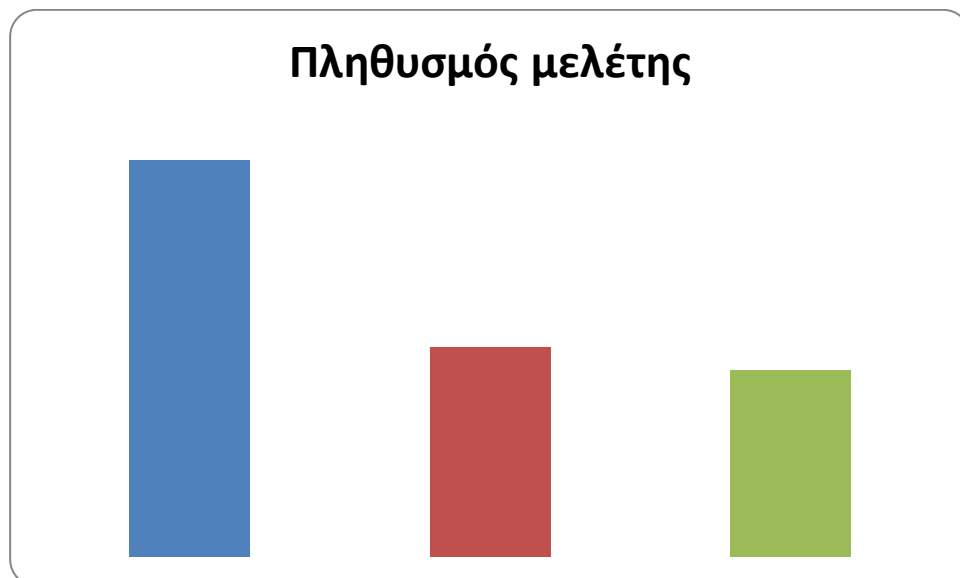
**Πίνακας 4. Κατανομή δείγματος ανά επαρχία και αστικές και αγροτικές περιοχές**

<u>Επαρχία</u>		Λευκωσία		Λεμεσός		Λάρνακα		Πάφος		Αμμόχωστος		Σύνολο	
<u>Φύλο</u>	<u>Διαμονή</u>	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n
Άνδρες	Αστικές	6,5	277	89.509	207	42.153	97	31.554	73	--		283.016	654
	Αγροτικές	44.001	102	28.102	65	29.415	68	13.176	30	23.289	54	137.983	319
Γυναίκες	Αστικές	126.600	292	94.591	218	44.547	103	33.340	77	--		299.078	690
	Αγροτικές	46.499	107	29.628	69	31.085	72	13.924	32	24.611	57	145.747	337
		336.900	778	241.830	559	147.200	340	91.994	212	47.900	111	865.824	2000

Αρχικά διενεργήθηκαν 8996 τηλέφωνα με βαθμό ανταπόκρισης 21,3% (n=1913) μεταξύ 28/9/2016 και 16/11/2016. Κριτήριο εισαγωγής στην φάση αυτή ήταν η ηλικία άνω των 18 ετών. Η συλλογή δεδομένων έγινε χωρίς σημαντικά προβλήματα, στα πλαίσια που συμφωνήθηκαν. Κατά την διάρκεια της συλλογής παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα:

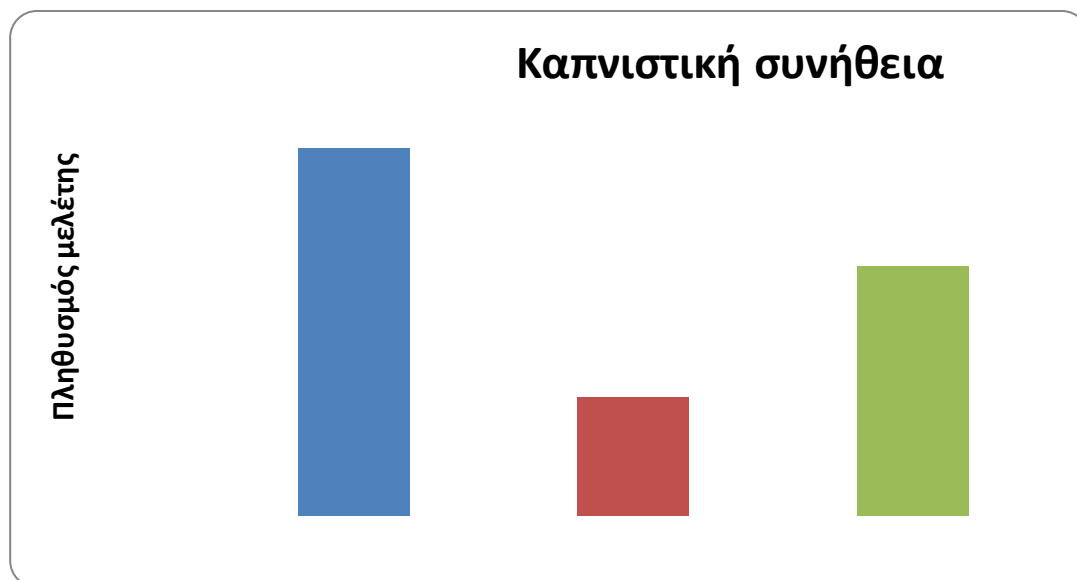
- Ο βαθμός ανταπόκρισης (πληθυσμός μελέτης n=1913) ήταν μεγαλύτερος από άλλες έρευνες κάτι που υποδηλώνει το ενδιαφέρον του κοινού για έρευνες αυτής της θεματολογίας
- Το γυναικείο φύλο έδειξε σχετική απροθυμία για συμμετοχή στην έρευνα κάτι το οποίο, αν και υπήρξαν αυστηρά κριτήρια, είχε ως αποτέλεσμα την ελαφρά υπο-αντιπροσώπευση του γυναικείου φύλου στο δείγμα (1012 άνδρες και 901 γυναίκες), (Εικόνα 24).

**Εικόνα 24. Πληθυσμός μελέτης: επί συνόλου 1913 ατόμων που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης (μπλε μπάρα), συμμετείχαν 1012 άνδρες (κόκκινη μπάρα) και 901 γυναίκες (πράσινη μπάρα)**



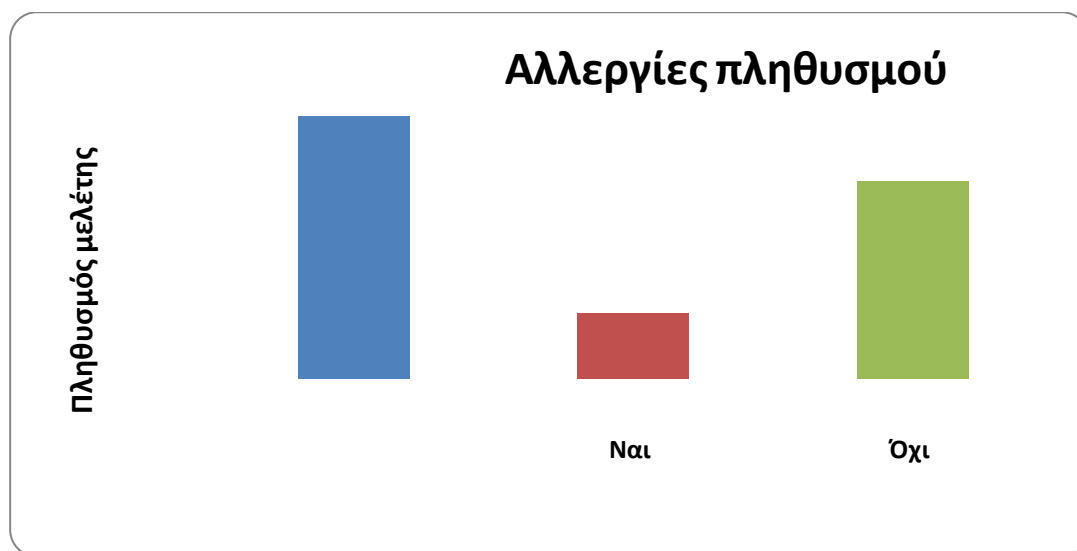
- Καταγράφηκε μεγαλύτερη της αναμενόμενης προθυμία για εξέταση σε μεταγενέστερο στάδιο, κάτι το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη διάρκεια των συνεντεύξεων
  
- Από τους συμμετέχοντες προκύπτει ότι περίπου ένας στους τρεις είναι καπνιστής, ποσοστό 32,1% (Εικόνα 25)

**Εικόνα 25. Καπνιστική συνήθεια:** επί συνόλου 1913 ατόμων που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης (μπλε μπάρα), 615 άτομα ήταν καπνιστές ποσοστό 32.1% (κόκκινη μπάρα) και 1298 άτομα ήταν μη καπνιστές ποσοστό 67.9% (πράσινη μπάρα)



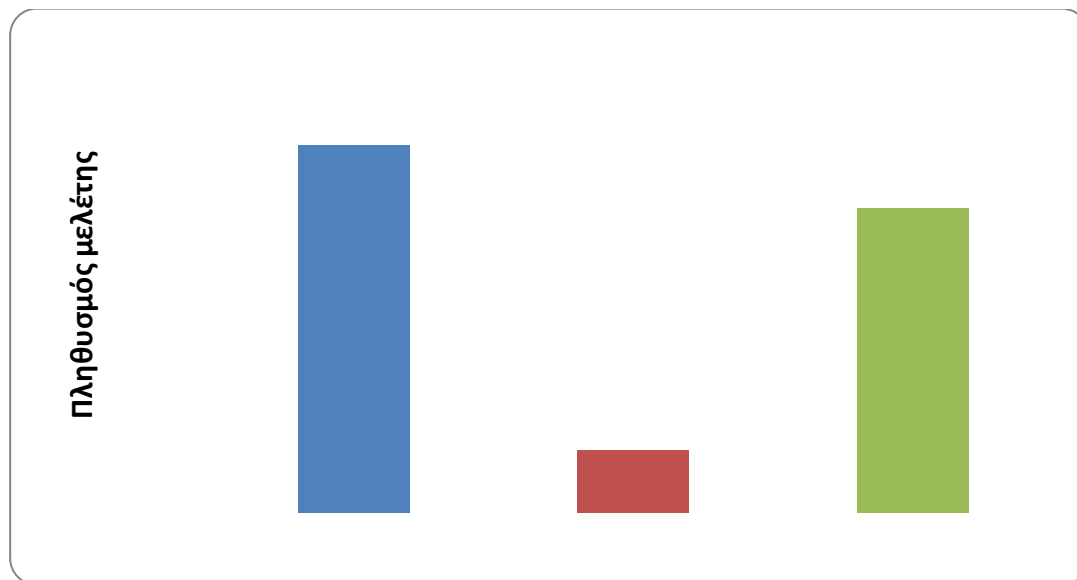
- Από τις απαντήσεις του πληθυσμού μελέτης στην ερώτηση «Έχετε οποιαδήποτε αλλεργία από τη μύτη, όπως αλλεργική ρινίτιδα, ή αλλεργία στο δέρμα όπως έκζεμα, ή αλλεργία στα μάτια, όπως αλλεργική επιπεφυκίτιδα», προκύπτει ότι περίπου ένας στους τέσσερις συμμετέχοντες παρουσιάζει αλλεργίες, ποσοστό 24,8% (Εικόνα 26)

**Εικόνα 26. Αλλεργίες πληθυσμού: επί συνόλου 1913 ατόμων που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης (μπλε μπάρα), 475 άτομα (ποσοστό 24.8%) ανέφερε ότι παρουσίαζε αλλεργίες (κόκκινη μπάρα), ενώ 1438 άτομα (ποσοστό 75.2%) ανέφερε ότι δεν παρουσίαζε αλλεργίες (πρασίνη μπάρα)**



- Στην ερώτηση «Σας έχει πει ποτέ ιατρός ότι έχετε βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή αλλεργικό άσθμα» απάντησαν θετικά το 17,1% των ερωτηθέντων (Εικόνα 27)

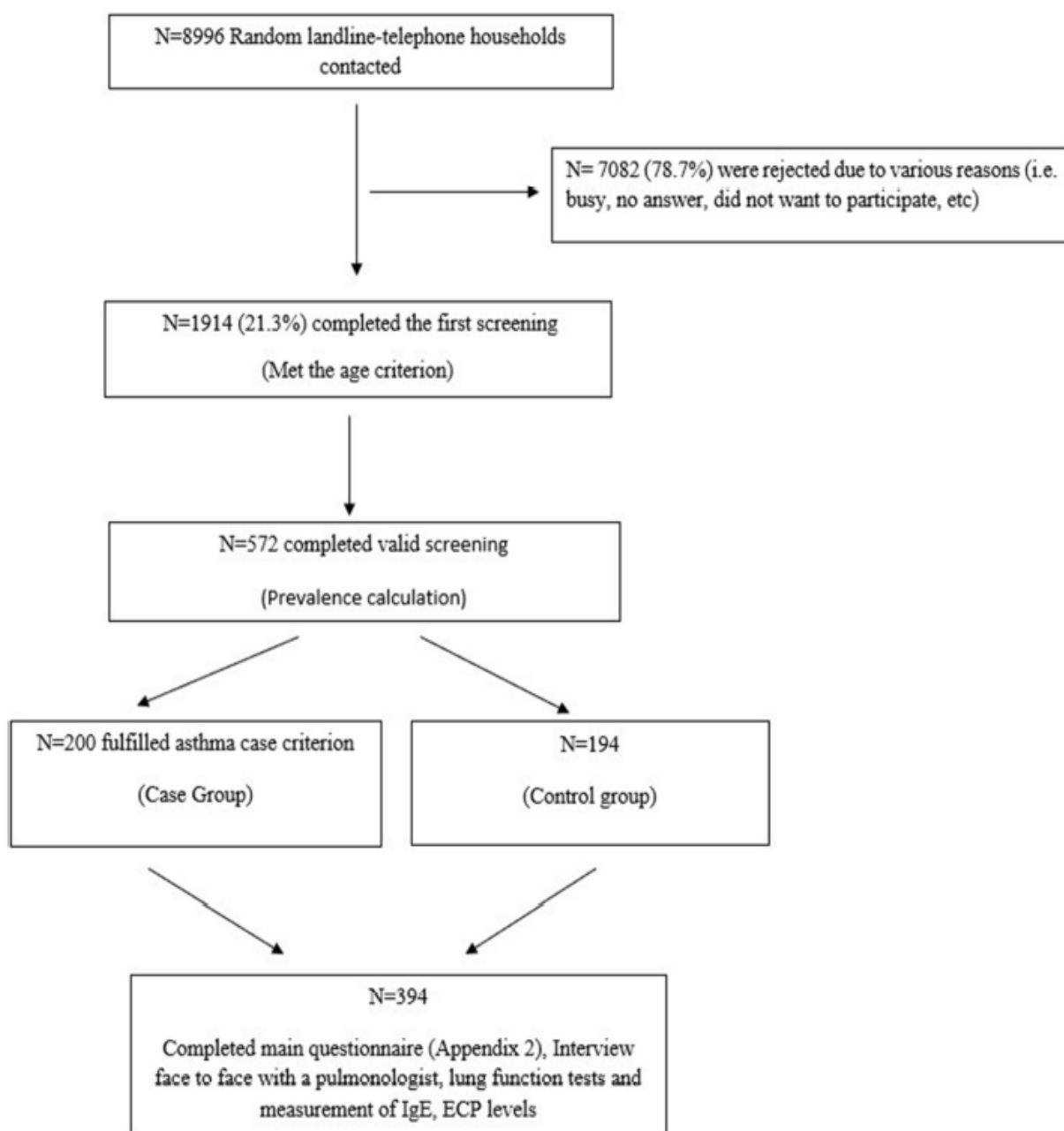
**Εικόνα 27. Ποσοστό του πληθυσμού μελέτης που απάντησε θετικά στην ερώτηση «Σας έχει πει ποτέ ιατρός ότι έχετε βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή αλλεργικό άσθμα;». Επί συνόλου 1913 ατόμων που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης (μπλε μπάρα), 327 άτομα (ποσοστό 17.1%) απάντησαν θετικά (κόκκινη μπάρα) ενώ 1586 άτομα (ποσοστό 88.9%) απάντησαν αρνητικά στις ανωτέρω ερωτήσεις (πράσινη μπάρα)**



Από τα 1914 άτομα (ποσοστό 21,3%) που συμμετείχαν στην πρώτη φάση της μελέτης, 572 άτομα πληρούσαν τα ηλικιακά κριτήρια. Από αυτή την ομάδα επιλέχθηκαν 200 άτομα ως ομάδα παρέμβασης-case group (θετικές απαντήσεις στο αρχικό ερωτηματολόγιο που αφορούσαν συμπτώματα ή ιστορικό άσθματος, πληρώνοντας κριτήρια πιθανού βρογχικού άσθματος) και 194 άτομα που δεν είχαν κανένα σύμπτωμα σχετικό με το βρογχικό άσθμα ή ιστορικό άσθματος (ομάδα ελέγχου-control group). Τα άτομα που επιλέχθηκαν για συμμετοχή στη δεύτερη φάση της μελέτης αξιολογήθηκαν στις πνευμονολογικές κλινικές κάθε επαρχίας, προς ολοκλήρωση της δεύτερης φάσης της μελέτης. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν η άρνηση συμμετοχής και η εγκυμοσύνη. Τα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια για συμμετοχή στη δεύτερη φάση της μελέτης εκλήθησαν να συμπληρώσουν δεύτερο εκτενέστερο ερωτηματολόγιο με τη μορφή προσωπικής συνέντευξης με πνευμονολόγους από τις πνευμονολογικές κλινικές κάθε επαρχίας (Παράρτημα 2 πρωτοκόλλου διατριβής), διενέργεια σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολής

και λήψη αίματος για έλεγχο των IgE και ECP (Eosinophil Cationic Protein), (Εικόνα 28).

**Εικόνα 28. Διάγραμμα μελέτης δύο φάσεων – study consort diagram**





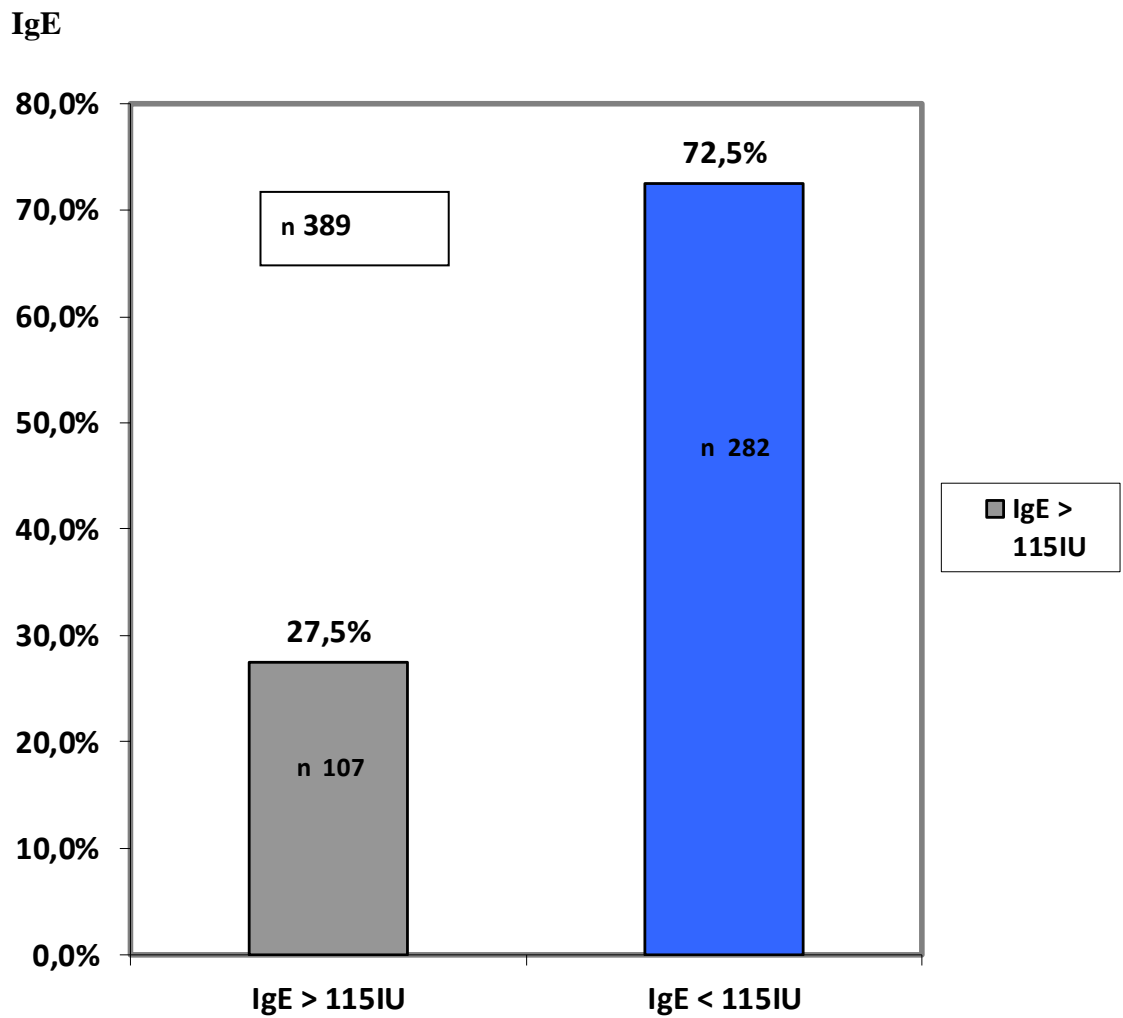
Για κάθε συμμετέχοντα, αφού πραγματοποιήθηκε νέα τηλεφωνική επικοινωνία με ιατρό πνευμονολόγο για καθορισμό νέου ραντεβού ανά επαρχία στην Κύπρο για περαιτέρω έλεγχο, συμπληρώθηκε δεύτερο, εκτενέστερο ερωτηματολόγιο 47 ερωτήσεων βασισμένο στο ερωτηματολόγιο της ECRHSII survey (παράρτημα 2, πρωτοκόλλου διδακτορικής διατριβής) με τη μορφή προσωπικής συνέντευξης, με πνευμονολόγους που καθορίστηκαν για κάθε πνευμονολογική κλινική, ανά επαρχία. Εκτός από το ερωτηματολόγιο οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής (οι σπιρομετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με φορητά σπιρόμετρα Spirolab II. Οι μετρήσεις μετά από βρογχοδιαστολή πραγματοποιήθηκαν 15 min αφού χορηγήθηκαν 400 μg salbutamol μέσω συσκευής spacer). Υποβλήθηκαν επίσης σε αιμοληψία για μέτρηση ολικής IgE και ECP. Οι συμμετέχοντες, προ της συμμετοχής τους στη μελέτη και αφού ενημερώθηκαν συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης το οποίο ήταν σύμφωνο με το πρότυπο της επιτροπής βιοηθικής. Στο έντυπο αυτό, περιγράφεται περιληπτικά ο σκοπός της μελέτης και οι πληροφορίες που πρόκειται να ζητηθούν από τους συμμετέχοντες. Η επεξεργασία των στοιχείων από το δεύτερο ερωτηματολογίου ECRHS II survey (δημογραφικά στοιχεία, επίπεδο εκπαίδευση, επάγγελμα), (Πίνακας 5), ανέδειξε:

**Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης**

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (N = 1,914)		Column N %
Φύλο	Άρρεν	62.4%
	Θήλυ	37.6%
Γεωγραφικά χαρακτηριστικά διαμονής	Αστική περιοχή	55.4%
	Αγροτική περιοχή	44.6%
Μορφωτικό επίπεδο	Απόφοιτοι δημοτικού	9.4%
	Απόφοιτοι γυμνασίου	9.7%
	Απόφοιτοι λυκείου	29.8%
	Ανώτατη εκπαίδευση	51.0%
Επαγγελματική κατάσταση	Άνεργοι	8.2%
	Φοιτητές	0.0%
	Ιδιωτικοί υπάλληλοι	36.7%
	Δημόσιοι υπάλληλοι	17.6%
	Αυτοεργοδοτούμενοι	18.6%
	Συνταξιούχοι	17.1%
	Άλλοι	1.8%

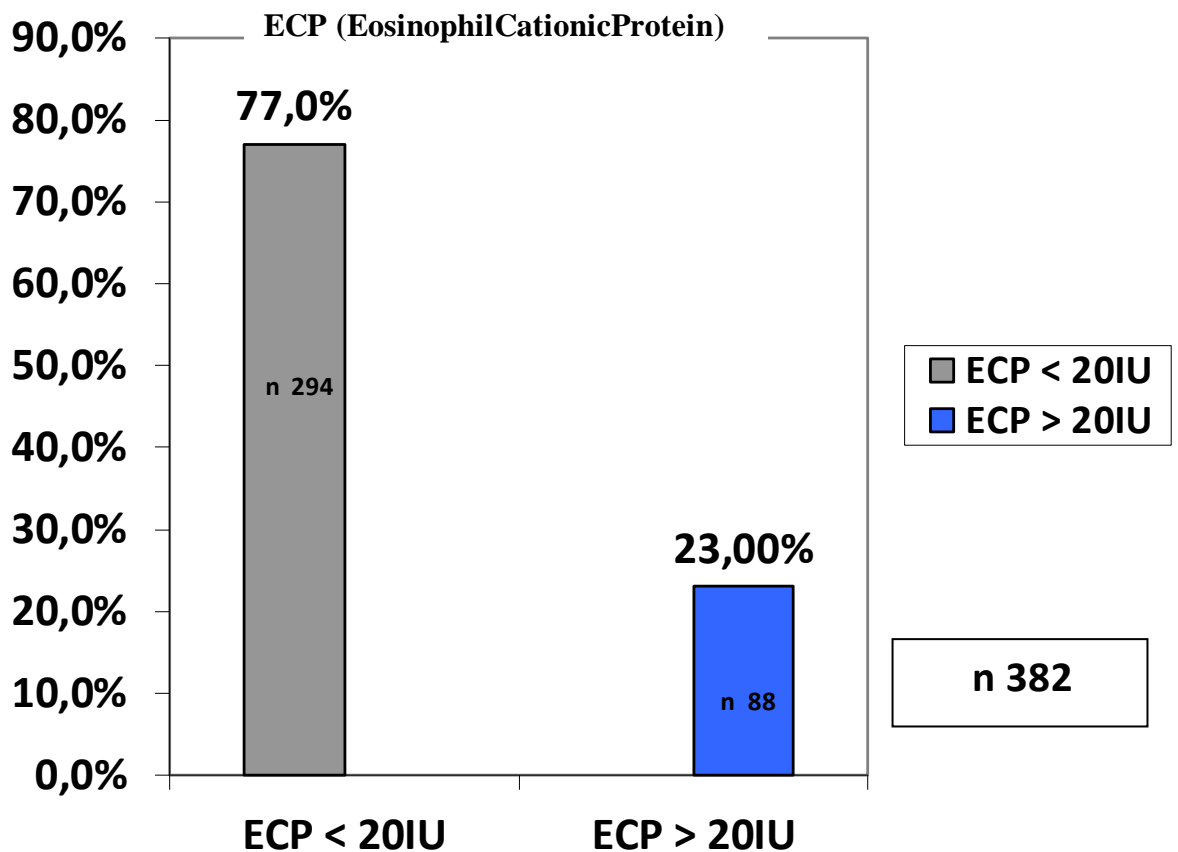
- Στη δεύτερη φάση της μελέτης 389 άτομα υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για μέτρηση ολικής IgE. Τιμές άνω των 115 IU διαπιστώθηκαν σε 107 άτομα, δηλαδή σε ποσοστό 27,5% του πληθυσμού μελέτης (Εικόνα 29)

**Εικόνα 29. Μέτρηση IgE: επί συνόλου 389 ατόμων στην δεύτερη φάση της μελέτης 107 άτομα ποσοστό 27.5% είχε IgE μεγαλύτερη από 115 IU (γκρι μπάρα), ενώ 282 άτομα ποσοστό 72.5% είχε IgE μικρότερη από 115 IU (μπλε μπάρα)**



- Στη δεύτερη φάση της μελέτης 382 άτομα υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για προσδιορισμό της ECP (Eosinophil Cationic Protein). Σε 88 άτομα, δηλαδή σε ποσοστό 23% ανευρέθησαν τιμές ECP μεγαλύτερες των 20 IU, (Εικόνα 30)

**Εικόνα 30. Μέτρηση ECP (Eosinophil Cationic Protein): επί συνόλου 382 ατόμων στην δεύτερη φάση της μελέτης 88 άτομα ποσοστό 23.0% είχε ECP μεγαλύτερη από 20 IU (μπλε μπάρα), ενώ 294 άτομα ποσοστό 77.0% είχε ECP μικρότερη από 20 IU (γκρι μπάρα)**



Συγκεντρωτικά τα ανωτέρω, μαζί με τα δεδομένα από τον λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. Συγκεντρωτικά δεδομένα λειτουργικού ελέγχου αναπνευστικού, ολικής IgE, ECP στον πληθυσμό μελέτης (n 394)

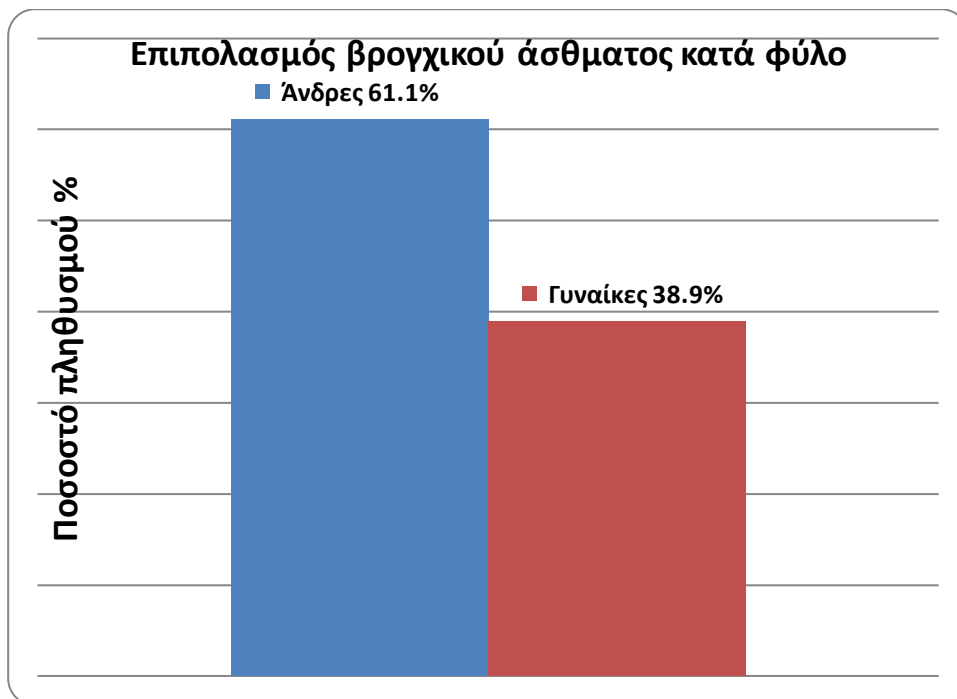
		Asthma Patients N=200 (%)	Control Group N=194 (%)	p
FEV <sub>1</sub> (±SD)		96.6±17	99.6±15	0.070
FEV <sub>1</sub> /FVC (±SD)		83±7	85±6	0.022
Reversibility (±SD)		4±8	1±4	0.026
ECP (IU)	<20	82	71	0.009
	>20	18	29	0.008
Total IgE (IU)	<115	69	76	0.099
	>115	31	24	0.088

**Abbreviations:** FEV<sub>1</sub>, Forced expiratory volume in 1 second; FVC, Forced vital capacity; ECP, Eosinophilic Cationic Protein; IgE, Immunoglobulin E.

**Αποτελέσματα μελέτης:** Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος στον πληθυσμό της μελέτης υπολογίσθηκε λαμβάνοντας υπόψη το ατομικό ιατρικό ιστορικό, τις απαντήσεις των 2 ερωτηματολογίων (Παράρτηματα 1 και 2 διαδακτορικής διατριβής), τα αποτελέσματα του λειτουργικού ελέγχου, την μέτρηση της ολικής IgE και της ECP. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία προσδιορίστηκε στο ποσοστό 5,57%.

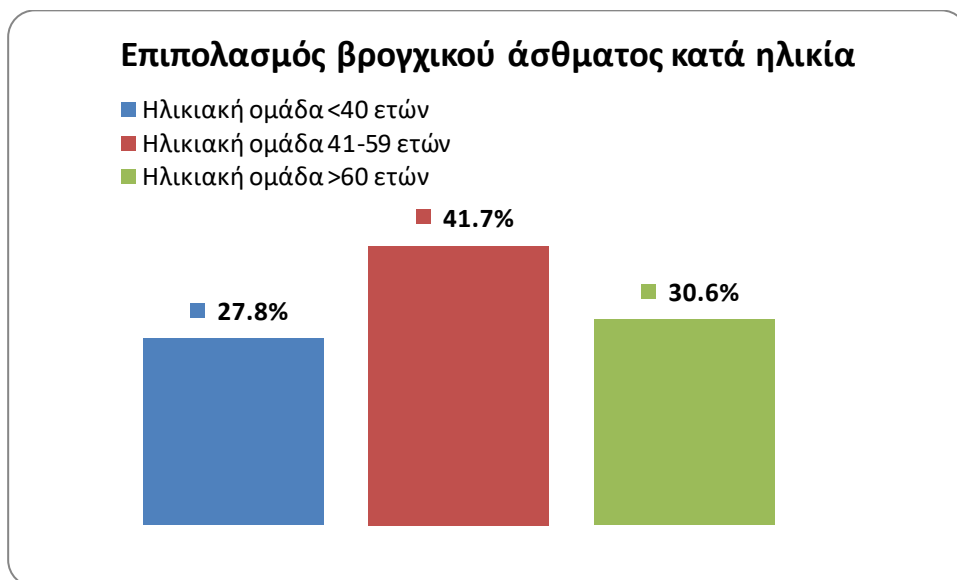
- Από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα, το 61.1% αφορούσε σε άνδρες και το 38.9% σε γυναίκες (εικόνα 31).

**Εικόνα 31. Επιπολασμός βρογχικού άσθματος κατά φύλο: από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα ποσοστό 61.1% αφορούσε άνδρες (μπλε μπάρα) και ποσοστό 38.9% γυναίκες (κόκκινη μπάρα)**



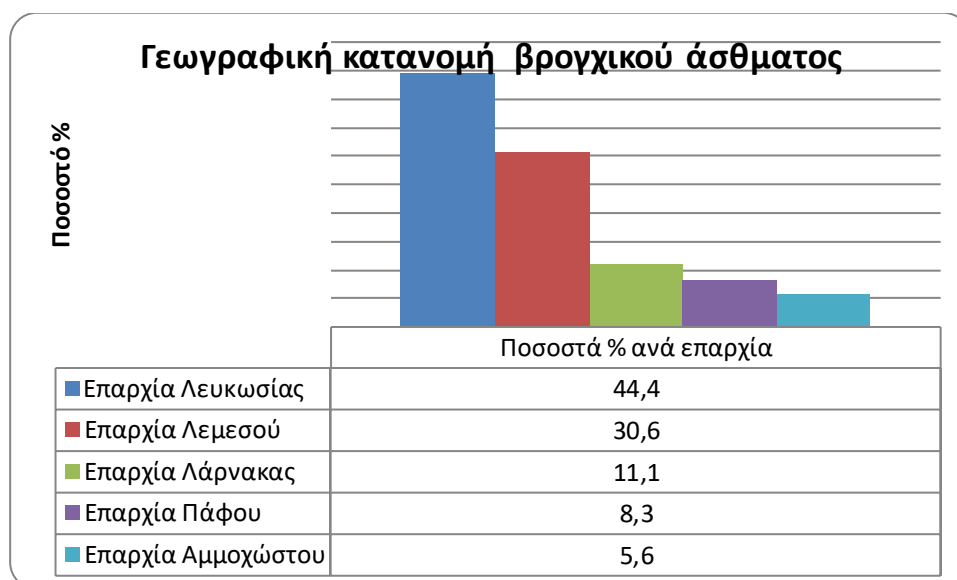
- Από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα, ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος ήταν ψηλότερος στην ηλικιακή ομάδα 41-59 ετών σε ποσοστό 41.7% συγκρινόμενος με την ηλικιακή ομάδα των  $\leq 40$  ετών (ποσοστό 27.8%) και την ηλικιακή ομάδα των  $\geq 60$  ετών (ποσοστό 30.6%), (εικόνα 32).

**Εικόνα 32. Επιπολασμός βρογχικού άσθματος κατά ηλικία: από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα ποσοστό 27.8% αφορούσε την ηλικιακή ομάδα <40 ετών (μπλε μπάρα), ποσοστό 41.7% την ηλικιακή ομάδα 41-59 ετών (κόκκινη μπάρα), ποσοστό 30.6% την ηλικιακή ομάδα >60 ετών (πράσινη μπάρα)**



- Από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα το 44,4% αφορούσε σε κατοίκους της επαρχίας Λευκωσίας, 30,6% σε κατοίκους της επαρχίας Λεμεσού, 11,1% σε κατοίκους της επαρχίας Λάρνακας, 8,3% σε κατοίκους της επαρχίας Πάφου και 5,6% σε κατοίκους της επαρχίας Αμμοχώστου, (Εικόνα 33)

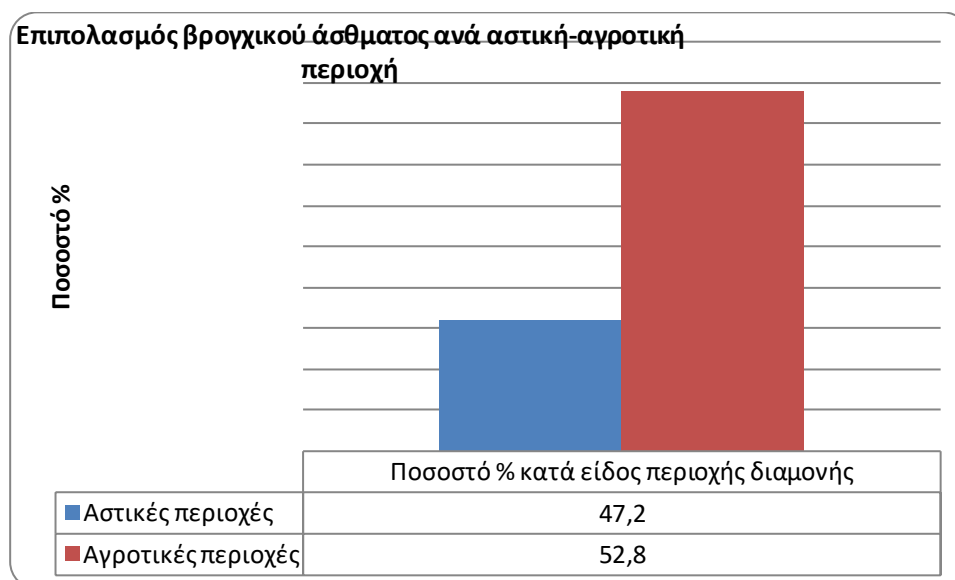
**Εικόνα 33. Γεωγραφική κατανομή βρογχικού άσθματος % ανά επαρχία: από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα, ποσοστό 44,4% αφορούσε σε κατοίκους της επαρχίας Λευκωσίας (μπλε μπάρα), 30,6% σε κατοίκους της επαρχίας Λεμεσού (κόκκινη μπάρα), 11,1% σε κατοίκους της επαρχίας Λάρνακας (πράσινη μπάρα), 8,3% σε κατοίκους της επαρχίας Πάφου (μωβ μπάρα) και 5,6% σε κατοίκους της επαρχίας Αμμοχώστου (γαλάζια μπάρα)**



- Από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα ποσοστό 47,2% αφορούσε σε κατοίκους αστικών περιοχών και ποσοστό 52,8% κατοίκους αγροτικών περιοχών, (Εικόνα 34)



**Εικόνα 34. Επιπολασμός βρογχικού άσθματος ανά αστική-αγροτική περιοχή: από το σύνολο του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα, ποσοστό 47,2% αφορούσε σε κατοίκους αστικών περιοχών (μπλε μπάρα) και ποσοστό 52,8% κατοίκους αγροτικών περιοχών (κόκκινη μπάρα)**



Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στην μελέτη ήταν 48,5 έτη και οι περισσότεροι ήταν άνδρες (62,4%). Ο μέσος δείκτης BMI του πληθυσμού που συμμετείχε στην μελέτη ήταν 27,1m<sup>2</sup> (Πίνακας 7). Το 55,4% των συμμετεχόντων κατοικούσε σε αστικές περιοχές, ενώ το υπόλοιπο 44,6% κατοικούσε σε αγροτικές περιοχές. Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη 9,4% είχαν ολοκληρώσει την φοίτηση στην δημοτική εκπαίδευση, 29,8% την μέση εκπαίδευση και 51% είχαν ανώτατη εκπαίδευση. Αναφορικά με την επαγγελματική απασχόληση των συμμετεχόντων στην μελέτη ποσοστό 8,2% ήταν άνεργοι, 36,7% εργάζονταν στον ιδιωτικό τομέα, 17,6% ήταν δημόσιοι υπάλληλοι και ποσοστό 17,1% ήταν συνταξιούχοι (Πίνακας 8). Το 1/3 των συμμετεχόντων (33%) ήταν καπνιστές (pack-years 29±11, mean±SD), το 1/4 (21%) ήταν πρώην καπνιστές (pack-years 32±15, mean±SD). Το 1/4 των ατόμων που συμμετείχε στην μελέτη (24,8%) ανέφερε κάποιο είδος αλλεργίας (αλλεργικό βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα, έκζεμα ενώ 327 άτομα του πληθυσμού

(17,1%) της μελέτης ανέφεραν ότι έπασχαν από βρογχικό άσθμα, διάγνωση η οποία είχε τεθεί από επαγγελματία υγείας, (Εικόνα 35)

**Πίνακας 7. Ανθρωπομετρικά δεδομένα πληθυσμού μελέτης**

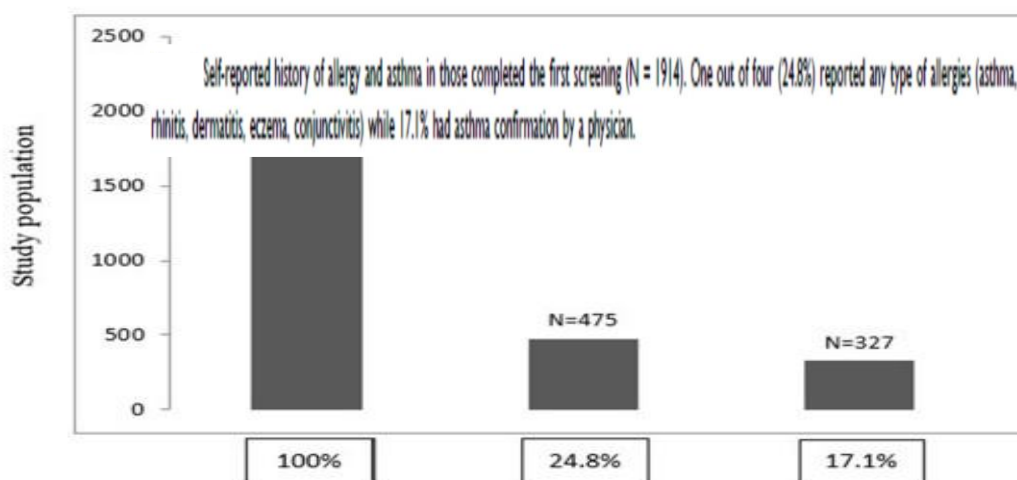
		Asthma Patients		Control Group		p
		n	%	n	%	
Gender	Male	132	63.2	115	61.5	0.733
	Female	68	36.8	79	38.5	
Age	≤40 years old	58	27.4	84	37.4	0.104
	41–59 years old	102	49.1	74	42.9	
	≥60 years old	40	23.6	36	19.8	
Body mass index (BMI)	<20, Under	9	4.3	8	5	0.065
	20–25, Normal	57	27.1	58	33.7	
	25–30, Over	87	42.9	84	46.4	
	>30, Obesity	47	25.7	38	14.9	

Απεικονίζονται στον πίνακα 18, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης κατά φύλο, ηλικία και τον δείκτη BMI

**Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά της μελέτης πληθυσμού ανά επαρχία διαμονής, διαμονής σε αγροτική ή αστική περιοχή, επαγγελματική κατάσταση και μορφωτικό επίπεδο**

		Asthma Patients		Control Group		p
		n	%	n	%	
Living regions	Urban	107	51.4	108	60	0.088
	Rural	93	48.6	72	40	
Geographical regions	Nicosia	94	45.3	79	38.5	0.724
	Limassol	46	22.6	52	26.9	
	Larnaca	30	16	31	17	
	Paphos	16	8.5	16	8.8	
	Ammochostos	14	7.5	16	8.8	
Educational level	Primary school	24	11.3	13	7.2	0.003
	Elementary school	19	9.0	19	10.6	0.102
	High school	77	36.3	40	22.2	
	University	9	43.4	108	60	
Profession	Unemployed	25	11.8	7	3.9	0.01
	Students	0	0	0	0	0.253
	Private employed	81	38.2	63	35	
	Civil servants	36	17.0	33	18.3	
	Self-employment	29	13.7	44	24.4	
	Pensioners	35	16.5	32	17.8	
	Other	6	2.8	1	0.6	

**Εικόνα 35. Ποσοστό του πληθυσμού που ολοκλήρωσε την πρώτη φάση της μελέτης και αναφέρει θετική απάντηση ότι έχει βρογχικό άσθμα ή άλλο αλλεργικό νόσημα**



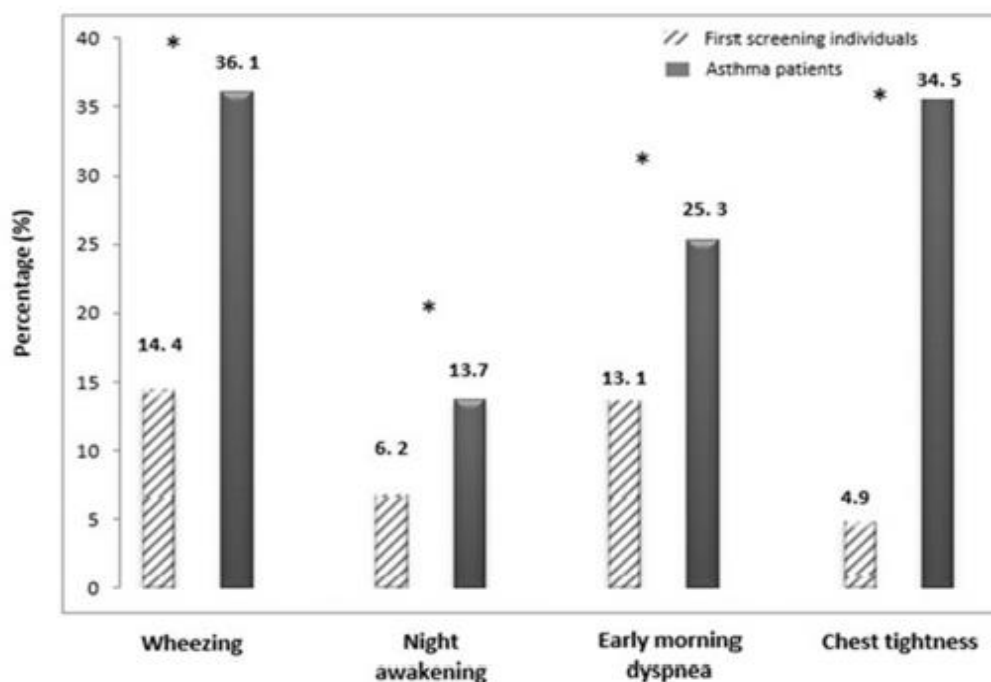
Μεταξύ του πληθυσμού που ολοκλήρωσε την πρώτη φάση της μελέτης (N=1914), το 1/4 των ατόμων που συμμετείχε στην μελέτη (24,8%) ανέφερε κάποιο είδος αλλεργίας (αλλεργικό βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα, έκζεμα), ενώ 327 άτομα του πληθυσμού (17,1%) της μελέτης ανέφεραν ότι έπασχαν από βρογχικό άσθμα, διάγνωση η οποία είχε τεθεί από επαγγελματία υγείας

Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος ήταν υψηλότερος στους άνδρες (61%) σε σχέση με τις γυναίκες (39%) και υψηλότερος στην ηλικιακή ομάδα 41-59 έτη (41,7%). Στην ηλικιακή ομάδα μικρότερη των 40 ετών ήταν 27,8%, ενώ ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερη των 60 ετών ήταν 30,6%. Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί το αυξημένο ποσοστό της καπνιστικής συνήθειας (36,1%) στα άτομα της μελέτης που απαντούσαν θετικά ότι έπασχαν από βρογχικό άσθμα. Ποσοστό 40% από αυτόν τον πληθυσμό είχαν επίπεδα της IgE μεγαλύτερα από 115 IU και επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεάσης ECP υψηλότερα από 20 IU. Για τους συμμετέχοντες στην μελέτη όπου δεν διαπιστώθηκε βρογχικό άσθμα τα αντίστοιχα ποσοστά μετρήσεων επιπέδων της IgE και της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεάσης ECP ήταν 26,3% και 21,3% αντίστοιχα.

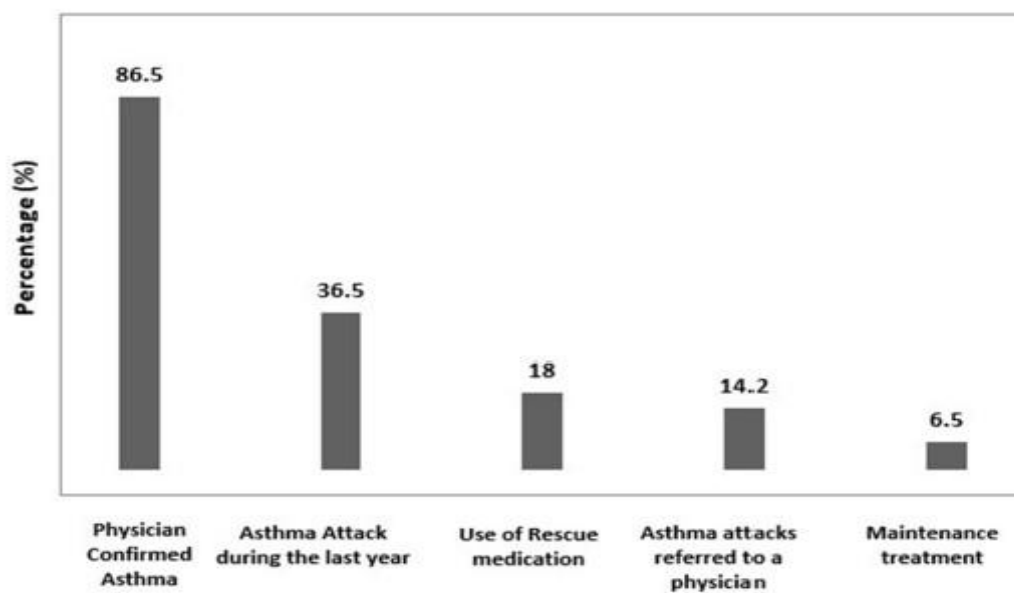
Τα κύρια συμπτώματα εκ του αναπνευστικού που ανέφεραν οι συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν την πρώτη φάση της μελέτης (N = 1914) και εκείνοι που ολοκλήρωσαν την δεύτερη φάση της μελέτης έχοντας διάγνωση βρογχικού άσθματος από επαγγελματία υγείας (N = 327) παρουσιάζονται στην εικόνα 36. Η συρίττουσα αναπνοή και το αίσθημα βάρους-στο στήθος αποτέλεσαν τα πιο συχνά αναφερόμενα

συμπτώματα με ποσοστά 36,1% και 34,5% αντίστοιχα, η ύπαρξη πρωινής δύσπνοιας αναφέρθηκε σε ποσοστό 25,3% και οι νυχτερινές αφυπνίσεις σε ποσοστό 13,7%. Τα ανωτέρω συμπτώματα ήταν πιο συχνά μεταξύ των ασθενών με βρογχικό άσθμα συγκριτικά με αυτούς της πρώτης φάσης της μελέτης (Εικόνα 36). Μεταξύ των ατόμων της μελέτης που ανέφεραν από μόνοι τους ότι έπασχαν από βρογχικό άσθμα σε ποσοστό 86,5% η διάγνωση είχε τεθεί από επαγγελματία υγείας. Μεταξύ αυτών ποσοστό μόνο 6,5% ελάμβανε συστηματική φαρμακευτική αγωγή για το βρογχικό άσθμα (maintenance asthma treatment), ενώ 18% χρησιμοποιούσαν από μόνοι τους ανακουφιστική θεραπεία. Μεταξύ των ατόμων με βρογχικό άσθμα 36,5% παρουσίασαν τουλάχιστον μια παρόξυνση κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους (Εικόνα 37). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ακόλουθο στοιχείο, στον πληθυσμό της μελέτης η διάγνωση αλλά και η παρακολούθηση γίνονταν από πνευμονολόγο στις μισές μόνο περιπτώσεις, από παθολόγο σε ποσοστό 32,1%, από γενικούς ιατρούς σε ποσοστό 9%, από αλλεργιολόγους σε ποσοστό 5,5% και από άλλες ειδικότητες ή άλλους επαγγελματίες υγείας σε ποσοστό 3,5% (Εικόνα 38)

**Εικόνα 36. Συμπτωματολογία βρογχικού άσθματος στις ομάδες ελέγχου της μελέτης**

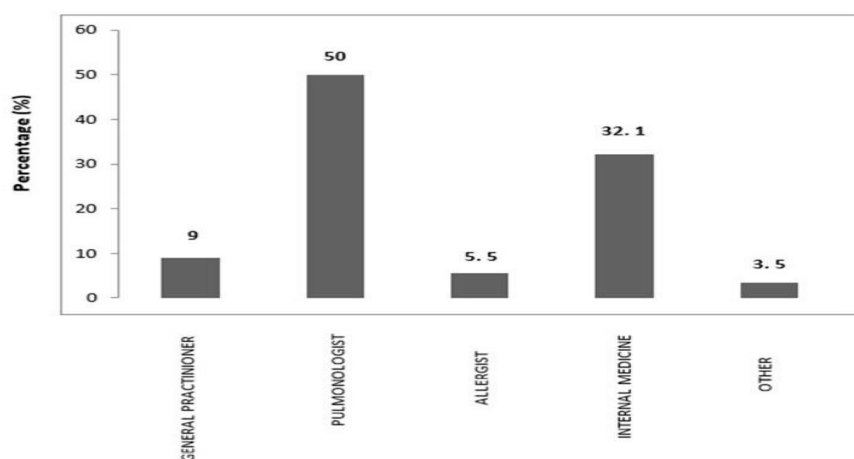


**Εικόνα 37. Διαχείριση βρογχικού άσθματος από την ομάδα πληθυσμού της μελέτης που ανέφερε ότι έχει άσθμα ( N = 327)**



Εικόνα 37. Μεταξύ των ατόμων της μελέτης που ανέφεραν από μόνοι τους ότι έπασχαν από βρογχικό άσθμα σε ποσοστό 86.5% η διάγνωση είχε τεθεί από επαγγελματία υγείας. Μεταξύ αυτών ποσοστό μόνο 6,5% ελάμβανε συστηματική φαρμακευτική αγωγή για το βρογχικό άσθμα (maintenance asthma treatment), ενώ 18% χρησιμοποιούσαν από μόνοι τους ανακουφιστική θεραπεία. Μεταξύ των ατόμων με βρογχικό άσθμα 36,5 % παρουσίασαν τουλάχιστον μια παρόξυνση κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους

**Εικόνα 38. Διαχείριση βρογχικού άσθματος από επαγγελματίες υγείας**



Εικόνα 38. Στον πληθυσμό της μελέτης η διάγνωση αλλά και η παρακολούθηση γίνονταν από πνευμονολόγο στις μισές μόνο περιπτώσεις, από παθολόγο σε ποσοστό 32,1%, από γενικούς ιατρούς σε ποσοστό 9%, από αλλεργιολόγους σε ποσοστό 5,5% και από άλλες ειδικότητες ή άλλους επαγγελματίες υγείας σε ποσοστό 3,5%

## Συζήτηση

Το άσθμα αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη πάθηση των πνευμόνων. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το άσθμα είναι ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1-18% σε διάφορες χώρες παγκοσμίως. Σύμφωνα με την παγκόσμια πρωτοβουλία για το βρογχικό άσθμα (GINA), την European Community Respiratory Health Survey (ECHRS) και την International Study of Asthma and Allergies in children (ISAAC), περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άσθμα και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 400 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Σύμφωνα με την μελέτη World Health Survey (WHS) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπολογίζεται ότι το κλινικά επιβεβαιωμένο βρογχικό άσθμα υπό θεραπεία σε ενήλικες μεταξύ 18-45 ετών (178.215 συμμετέχοντες, 70 κράτη) ανέρχεται σε ποσοστό 4,5%. Οι μελέτες ECHRS και ISAAC, δύο πολυκεντρικές μελέτες, έχουν επιβεβαιώσει τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος σε παγκόσμιο επίπεδο. Στα πλαίσια αυτά ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,7% στο Μακάου, μεταξύ 2-3,3% στην Εσθονία, Γερμανία, Ισπανία, Αυστρία και Αλγερία, μεταξύ 8-11,9% στο Ηνωμένο Βασίλειο, Νέα Ζηλανδία και Αυστραλία, σε ποσοστό 18,4% στην Σκωτία. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος υπολογίστηκε σε ποσοστό 9,1% [192-202].

Αυτή είναι η πρώτη πολυκεντρική μελέτη, δύο φάσεων που πραγματοποιήθηκε στην Κύπρο με στόχο τον προσδιορισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία. Τα ισχυρά στοιχεία της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούν ο ίδιος ο σχεδιασμός της (μελέτη δύο φάσεων), με την τηλεφωνική συνέντευξη στην αρχική της φάση και ακολούθως την πρόσωπο-με πρόσωπο συνέντευξη με πνευμονολόγο, τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων για την κλινική εικόνα, τη διαχείριση της νόσου, αλλά και τη θεραπεία, τη διενέργεια λειτουργικού ελέγχου, τον προσδιορισμό επιπέδων IgE και ECP στους ασθενείς με διάγνωση άσθματος από τον ειδικό. Αποτελεί επίσης την πρώτη εθνική μελέτη η οποία κάλυψε ευρύ γεωγραφικό τμήμα της Κυπριακής Δημοκρατίας και πληθυσμό μεγαλύτερο από 865.000 Ελληνοκύπριους.

Ο συνολικός επιπολασμός του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία υπολογίστηκε σε ποσοστό 5,57%. Παρόλο που δεν υπάρχουν επίσημα στοιχεία για τον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κύπρο, η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Κύπρου προσδιόρισε το ποσοστό επιπολασμού βρογχικού άσθματος σε 5,1%. Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες

στην Κυπριακή Δημοκρατία υπολογίζεται και αναμένεται μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται σε παιδιά. Το 2008 η μελέτη ISAAC υπολόγισε επιπολασμό του βρογχικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 7-8 ετών σε ποσοστό 17,4% [203]. Λίγα χρόνια αργότερα η Middleton et al [204] δημοσίευσε ποσοστά επιπολασμού βρογχικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 15-17 ετών μεταξύ 5% έως 7,4%. Παρά την αυξητική τάση επιπολασμού του βρογχικού άσθματος που παρατηρείται μεταξύ των Ελληνοκυπρίων, ο επιπολασμός βρογχικού άσθματος είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο που βρέθηκε στην Ελλάδα (9,1%) [205] ή άλλες Μεσογειακές χώρες [206, 207].

Η μελέτη ανέδειξε υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού βρογχικού άσθματος μεταξύ ανδρών συγκριτικά με τις γυναίκες, σε αντίθεση με δεδομένα που προέρχονται από την Ελλάδα και μελέτες από άλλα κράτη [208, 209]. Παρόλο που η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τα αίτια του βρογχικού άσθματος, τα διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού μεταξύ ανδρών και γυναικών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αίτια και μεταβλητές του κοινωνικού περιβάλλοντος, σε ενδο-οικιακούς και εξω-οικιακούς παράγοντες (επαγγελματική ενασχόληση, καπνιστική συνήθεια κ.λ.π). Ενδιαφέρον στοιχείο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η ηλικιακή κατανομή του βρογχικού άσθματος με αυτή να παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των ηλικιών 41-59 ετών. Διαπιστώνεται επίσης από την μελέτη, ότι σχεδόν 70% από τα άτομα με βρογχικό άσθμα ανήκουν στην παραγωγική ηλικία ( $\leq 60$  ετών), στοιχείο που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη όσον αφορά την οικονομική επίπτωση και επιβάρυνση των συστημάτων υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας.

Η ανάλυση δεδομένων της μελέτης ανέδειξε διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στις διάφορες επαρχίες της Κυπριακής δημοκρατίας. Το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού του βρογχικού άσθματος διαπιστώθηκε στην επαρχία της Λευκωσίας, που χαρακτηρίζεται κυρίως ως αστική περιοχή και το μικρότερο ποσοστό στην επαρχία Αμμοχώστου, που χαρακτηρίζεται ως αγροτική περιοχή. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την χρήση ερωτηματολογίων από τον Ελλαδικό χώρο, αλλά και από άλλες Μεσογειακές χώρες [205, 207, 210-211]. Στην Ελλάδα το 2012, η πρώτη μελέτη προσδιορισμού του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και της αξιολόγησης των συνοδών συμπτωμάτων του βρογχικού άσθματος με την χρήση ερωτηματολογίων ECHRS, ανέδειξε την Αθήνα ως την περιοχή με τον μεγαλύτερο επιπολασμό με ποσοστό 10,9% και χωρίς να διαπιστώνεται διαφορά μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών (8.5% και 7.8% αντίστοιχα) [210]. Ακολούθως, το 2018 ο



επιπολασμός του βρογχικού άσθματος βρέθηκε υψηλότερος μεταξύ των αστικών περιοχών [212]. Τα διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού του βρογχικού άσθματος που διαπιστώνονται σε διάφορες χώρες από διάφορες μελέτες, πιθανότατα σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για το βρογχικό άσθμα σε κάθε χώρα ξεχωριστά, όπως διαφορετικά ποσοστά καπνιστικής συνήθειας, την ενδο-οικιακή και εξω-οικιακή περιβαλλοντική μόλυνση, τον δείκτη BMI και πιθανότατα διαιτητικούς παράγοντες. Στην μελέτη προσδιορισμού του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία, ποσοστό 36.1% από τους συμμετέχοντες που βρέθηκαν να έχουν βρογχικό άσθμα ήταν καπνιστές, ενώ το συνολικό ποσοστό καπνιστικής συνήθειας μεταξύ όλου του πληθυσμού της μελέτης προσδιορίστηκε στο 33%. Το υψηλό ποσοστό καπνιστικής συνήθειας παραμένει σε παγκόσμιο επίπεδο μείζον θέμα σχετιζόμενο με το υψηλό ποσοστό επιπολασμού του βρογχικού άσθματος, κάτι που διαπιστώνεται και στην συγκεκριμένη μελέτη.

Ο υψηλότερος επιπολασμός του βρογχικού άσθματος που διαπιστώθηκε μεταξύ του πληθυσμού της μελέτης στις αστικές περιοχές σχετίζεται με την συνεχή αύξηση στην συχνότητα συνοδών αλλεργικών οντοτήτων [213]. Στην συγκεκριμένη μελέτη σχεδόν το ένα τέταρτο (24.8%) του πληθυσμού της μελέτης, που ολοκλήρωσε την πρώτη φάση ανέφερε συμπτωματολογία συμβατή με αλλεργική ρινίτιδα, συρίττουσα αναπνοή, αλλεργική επιπεφυκίτιδα κ.λ.π. Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό της μελέτης στον οποίο διαπιστώθηκε βρογχικό άσθμα σε ποσοστό 40% ανευρέθησαν επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgE > 115 IU και ECP > 20 IU. Τα ανωτέρω ευρήματα δείχνουν αυξημένο ποσοστό ατοπίας στους ενήλικες μεταξύ του πληθυσμού με βρογχικό άσθμα, όπως επίσης και μεταξύ του πληθυσμού χωρίς βρογχικό άσθμα στην Κυπριακή Δημοκρατία [203, 204]. Η παράλληλη αύξηση του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και των αλλεργιών στην Κυπριακή Δημοκρατία είχε διαφανεί από προηγούμενη μελέτη της Kolokotroni et al. [203]. Η συγκεκριμένη μελέτη αξιολόγησε την διαφορά στον επιπολασμό του βρογχικού άσθματος και αλλεργιών σε παιδιά ηλικίας 7-8 ετών στις δύο κύριες αστικές επαρχίες της Κυπριακής Δημοκρατίας (επαρχία Λευκωσίας και επαρχία Λεμεσού) για χρονικό διάστημα οκτώ ετών, μεταξύ 2000 - 2008. Κατά την διάρκεια αυτών των οκτώ ετών η συχνότητα της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος διπλασιάστηκε, ενώ το ποσοστό της ύπαρξης συρίττουσας αναπνοής αυξήθηκε κατά 25%

Ένα πολύ ενδιαφέρον στοιχείο-εύρημα της μελέτης, ήταν το γεγονός ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο από 35% οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα είχαν χαρακτηριστικά

μη ελεγχόμενου βρογχικού άσθματος με ύπαρξη συρίττουσας αναπνοής, νυχτερινές αφυπνίσεις, επίταση της συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα βάρους στο στήθος συσφιγκτικού τύπου και παροξύνσεις βρογχικού άσθματος. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με αντίστοιχα ευρήματα από μελέτες και αναφορές που προέρχονται από την Ελλάδα [210, 212, 215], αλλά και από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες [216-219].

Παρόλο που το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού της μελέτης με βρογχικό άσθμα (ποσοστό 86,5%) είχε διαγνωσθεί με βρογχικό άσθμα από επαγγελματία υγείας, το ποσοστό λήψης συστηματικής θεραπείας και παραπομπής για αντιμετώπιση παροξύνσεων βρογχικού άσθματος από επαγγελματία υγείας ήταν χαμηλό. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι το 50% των ασθενών είχαν παρακολουθήση από πνευμονολόγο, ενώ το υπόλοιπο μέρος του πληθυσμού της μελέτης είχαν παρακολουθήση από επαγγελματίες υγείας άλλων ειδικοτήτων όπως παθολογία, γενική ιατρική, αλλεργιολογία. Στην μελέτη διαπιστώνεται ότι η κακή ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος από τους επαγγελματίες υγείας, έχει ως αποτέλεσμα την κακή συμμόρφωση των ίδιων των ασθενών, αλλά και την ύπαρξη λαθών στην φαρμακευτική αντιμετώπιση και διαχείριση του βρογχικού άσθματος σε αυτούς.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναγνωρισθούν οι περιορισμοί των μελετών με χρήση ερωτηματολογίων με την μέθοδο των τηλεφωνικών συνεντεύξεων. Πολλές μελέτες και αναφορές αναγνωρίζουν ότι η χρήση τηλεφωνικών συνεντεύξεων οδηγεί σε μη αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα για διάφορους λόγους. Άτομα που δεν έχουν ονομαστικά κατοχυρωμένες τηλεφωνικές συνδέσεις αυτόματα αποκλείονται από ανάλογες μελέτες, ενώ το ποσοστό ανταπόκρισης και συμμετοχής σε μελέτες είναι μεγαλύτερο όταν χρησιμοποιείται συνέντευξη «πρόσωπο με πρόσωπο», συγκριτικά με την μέθοδο των τηλεφωνικών συνεντεύξεων [204].

### **Συμπεράσματα**

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες στην Κυπριακή Δημοκρατία είναι σχεδόν 6%. Διαπιστώνεται επίσης, ότι ο

επιπολασμός του βρογχικού άσθματος μεταξύ των ενηλίκων είναι υψηλότερος στις αστικές περιοχές συγκριτικά με τις αγροτικές περιοχές. Το ποσοστό επιπολασμού του βρογχικού άσθματος είναι υψηλότερο μεταξύ των ανδρών, συγκριτικά με τον γυναικείο πληθυσμό. Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι, παρόλο που σε ποσοστό 86,5% των ασθματικών ασθενών η διάγνωση ετέθη από επαγγελματία υγείας, μικρό ποσοστό αυτών ελάμβαναν συστηματική θεραπευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, μόνο οι μισοί ασθενείς είχαν παρακολουθήση από πνευμονολόγο, ενώ οι υπόλοιποι είχαν παρακολουθήση από άλλες ειδικότητες. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι η κακή ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος από του επαγγελματίες υγείας είχε ως αποτέλεσμα την κακή συμμόρφωση των ίδιων των ασθενών, αλλά και την ύπαρξη λαθών στην φαρμακευτική αντιμετώπιση και διαχείριση του βρογχικού άσθματος σε αυτούς.

Η μελέτη αυτή παρέχει σημαντικές πληροφορίες και στοιχεία για τους φορείς-υπουργεία για χάραξη πολιτικών εντός της Κυπριακής Δημοκρατίας σχετιζόμενων με την κατανόηση των συνεπειών και επιπτώσεων του βρογχικού άσθματος.



**ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΦΟΡΜΕΣ**  
**ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

**1 Παράρτημα I**

**ΑΡΧΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ (Screeningquestionnaire)**

**Ερωτηματολόγιο τηλεφωνικής επικοινωνίας για τον καθορισμό του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και του καπνίσματος στους ενήλικες στην Κύπρο**

Κωδικός περιοχής   
Κωδικός ερευνητή

ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΑΠΑΝΤΗΣΤΕ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ. ΑΝ ΔΕΝ ΕΙΣΤΕ ΣΙΓΟΥΡΟΙ ΓΙΑ ΚΑΠΟΙΑ ΑΠΑΝΤΗΣΗ, ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΟ «ΟΧΙ»

1. Είχατε ποτέ συριγμό ή «σφύριγμα» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 2, αν ναι:

1.1. Είχατε καθόλου δυσκολία στην αναπνοή όταν είχατε αυτό το «σφύριγμα» ή το συριγμό;                   ΝΑΙ  ΟΧΙ

1.2. Είχατε αυτό το «σφύριγμα» στο στήθος ή το συριγμό χωρίς να είστε κρυωμένος/η;                   ΝΑΙ  ΟΧΙ

2. Ευπνήσατε ποτέ από σφίξιμο ή «βάρος» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

3. Ευπνήσατε ποτέ από δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

4. Ευπνήσατε ποτέ από κάποιο επεισόδιο βήχα τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

5. Είχατε οποιαδήποτε κρίση άσθματος τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

6. Λαμβάνετε συστηματικά οποιαδήποτε φάρμακα για το άσθμα όπως εισπνεόμενα, ή χάπια;                   ΝΑΙ  ΟΧΙ

7. Έχετε οποιαδήποτε αλλεργία από τη μύτη, όπως αλλεργική ρινίτιδα;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

8. Καπνίζετε;                   ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν ναι,

8<sup>α</sup>) Πόσα τσιγάρα τη μέρα; Αριθμός

8<sup>β</sup>) Για πόσα χρόνια; Χρόνια

Αν όχι,

9) Καπνίζατε στο παρελθόν; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν ναι,

9<sup>α</sup>) Πόσα τσιγάρα τη μέρα; Αριθμός

9<sup>β</sup>) Για πόσα χρόνια; Χρόνια

10) Πότε σταματήσατε το κάπνισμα; Χρονολογία

11. Φύλο Άνδρας  Γυναίκα

12. Ηλικία

Εάν δεν έχετε αντίρρηση, θα μπορούσατε να μας δώσετε ένα τηλέφωνο επικοινωνίας (σταθερό ή κινητό), ώστε αν χρειαστεί να επικοινωνήσει μαζί σας κάποιος πνευμονολόγος ή άλλος/η επιστημονικός/ή συνεργάτης, για να κανονίσει μαζί σας κάποιο ραντεβού για ένα πλήρη έλεγχο του αναπνευστικού σας στην πνευμονολογική κλινική της επαρχίας σας?

Τηλέφωνο.....

Ημερομηνία.....

Όνοματεπώνυμο.....

## 2 Παράρτημα II

### ΚΥΡΙΩΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

#### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑΕΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Κωδικός περιοχής

Κωδικός ερευνητή

ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΑΠΑΝΤΗΣΤΕ ΜΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΗ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ. ΑΝ ΔΕΝ ΕΙΣΤΕ ΣΙΓΟΥΡΟΙ ΓΙΑ ΚΑΠΟΙΑ ΑΠΑΝΤΗΣΗ, ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΟ «ΟΧΙ».

1. Είχατε ποτέ συριγμό ή «σφύριγμα» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 2, αν ναι:

1.1. Είχατε καθόλου δυσκολία στην αναπνοή όταν είχατε αυτό το «σφύριγμα» ή το συριγμό;      ΝΑΙ  ΟΧΙ

1.2. Είχατε αυτό το συριγμό ή το «σφύριγμα» στο στήθος χωρίς να είστε κρυωμένος/η;      ΝΑΙ  ΟΧΙ

2. Ξυπνήσατε ποτέ από σφίξιμο ή «βάρος» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

3. Ξυπνήσατε ποτέ από δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

4. Ξυπνήσατε ποτέ από κάποιο επεισόδιο βήχα τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

5. Είχατε καθόλου δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή αμέσως μετά τον τελευταίο χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

6. Κατά την περίοδο του χειμώνα έχετε συνήθως βήχα κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύκτας;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

7. Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 9, αν ναι:

8. Ο βήχας αυτός διαρκεί τις περισσότερες μέρες για χρονικό διάστημα μέχρι και 3 μήνες κάθε χρόνο;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

9. Κατά την περίοδο του χειμώνα βγάζετε συνήθως φλέγματα κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύκτας;      ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 11, αν ναι:

10. Τα φλέγματα αυτά τα βγάζετε τις περισσότερες μέρες για χρονικό διάστημα μέχρι και 3 μήνες κάθε χρόνο;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

11. Είχατε ποτέ άσθμα; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 13, αν ναι:

12. Έχει διαγνωσθεί από κάποιον γιατρό ότι πάσχετε από άσθμα;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

12.1. Πόσων ετών ήσασταν όταν είχατε την πρώτη κρίση άσθματος;

Ηλικία (έτη)

12.2. Πόσων ετών ήσασταν όταν είχατε την πιο πρόσφατη κρίση άσθματος;

Ηλικία (έτη)

12.3. Είχατε οποιαδήποτε κρίση άσθματος τον τελευταίο χρόνο;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 13, αν ναι:

12.4. Πόσες κρίσεις άσθματος είχατε τον τελευταίο χρόνο;

Αριθμός

13. Σας έχει εξετάσει οποιοσδήποτε γιατρός λόγω δύσπνοιας ή συριγμού ή δυσκολίας στην αναπνοή ή άσθματος τον τελευταίο χρόνο;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 14, αν ναι:

13.1. Ποια ειδικότητα είχε;

- |                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| α) Γενικός Ιατρός | <input type="checkbox"/> |
| β) Πνευμονολόγος  | <input type="checkbox"/> |
| γ) Αλλεργιολόγος  | <input type="checkbox"/> |
| δ) Παθολόγος      | <input type="checkbox"/> |
| ε) Άλλος.....     | <input type="checkbox"/> |

13.2. Πόσες φορές χρειάστηκε να επισκεφθείτε τον πιο πάνω γιατρό τον τελευταίο χρόνο; Αριθμός

14. Χρειάστηκε να επισκεφθείτε κάποιο τμήμα πρώτων βοηθειών λόγω δύσπνοιας, ή συριγμού ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 15, αν ναι:

14.1. Πόσες φορές επισκεφθήκατε κάποιο τμήμα πρώτων βοηθειών τον τελευταίο χρόνο; Αριθμός

15. Χρειάστηκε να νοσηλευθείτε σε νοσοκομείο ή κλινική λόγω δύσπνοιας, συριγμού, δυσκολίας στην αναπνοή ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 16, αν ναι:

15.1. Πόσα βράδια χρειάστηκε να νοσηλευτείτε; Αριθμός



16. Έχετε υποβληθεί σε κλινικές ή εργαστηριακές εξετάσεις λόγω συριγμού, δύσπνοιας ή άσθματος τον τελευταίο χρόνο;

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 17, αν ναι:

16.1. Πόσες φορές υποβληθήκατε σε κάποια από τις ακόλουθες εξετάσεις τον τελευταίο χρόνο (περισσότερες από μία επιλογές);

- |                                    |         |                      |                      |
|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|
| α) Σπυρομέτρηση                    | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| β) Δερματικές αλλεργικές εξετάσεις | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| γ) Ανάλυση αίματος για αλλεργία    | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| δ) Ακτινογραφία                    | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| ε) Αναλύσεις αίματος               | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| στ) Αξονική τομογραφία πνευμόνων   | Αριθμός | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

17. Εργάζεστε;      ΝΑΙ     ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 17.3, αν ναι:

17.1. Πόσες μέρες έχετε χάσει από τη δουλειά σας τον τελευταίο χρόνο λόγω συριγμού, δύσπνοιας ή άσθματος;    Αριθμός   

17.2. Όταν βρίσκεστε στη δουλειά αισθάνεστε (περισσότερες από μία επιλογές):

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| α) Δύσπνοια               | <input type="checkbox"/> |
| β). Δυσκολία στην αναπνοή | <input type="checkbox"/> |
| γ). Σφύριγμα στο στήθος   | <input type="checkbox"/> |
| δ). Βάρος στο στήθος      | <input type="checkbox"/> |

17.3. Εργαστήκατε ποτέ σε κάποια δουλειά στην οποία είχατε έκθεση σε αέρια, σκόνη, καπνούς ή ατμούς;    ΝΑΙ     ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 18, αν ναι

17.3.1. Ποιο επάγγελμα ήταν αυτό;.....

17.3.2. Χρειάστηκε ποτέ να αλλάξετε δουλειά ή να εγκαταλείψετε τη δουλειά σας γιατί επηρέαζε την αναπνοή σας;    ΝΑΙ     ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 18, αν ναι:

17.3.3. Ποιο επάγγελμα ήταν αυτό;.....

18. Υπήρξαν κάποιες μέρες που χρειάστηκε να εγκαταλείψετε άλλες δραστηριότητες εκτός από τη δουλειά σας (π.χ. να φροντίσετε τα παιδιά σας, ή τα εγγόνια σας, να συγγυρίσετε το σπίτι, να μαγειρέψετε, να μελετήσετε τα μαθήματα σας) λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, συριγμού ή άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 19, αν ναι:

18.1. Πόσες μέρες συνολικά χρειάστηκε να εγκαταλείψετε τις πιο πάνω δραστηριότητες κατά τον τελευταίο χρόνο;

Αριθμός

19. Αποφεύγετε να κάνετε έντονη άσκηση λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, συριγμού ή άσθματος;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

20. Έχετε χρησιμοποιήσει εισπνεόμενα φάρμακα λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, συριγμού ή άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 21, αν ναι:

Ποιο/α από τα ακόλουθα φάρμακα έχετε χρησιμοποιήσει τον τελευταίο χρόνο;

20.1. Βραχείας ή μακράς δράσης β2 αγωνιστές (συμπεριλαμβάνονται και οι συνδυασμοί με κορτικοστεροειδές); ΝΑΙ  ΟΧΙ

20.1.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

20.1.1.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

20.1.2. Αντιχολινεργικά εισπνεόμενα; ΝΑΙ  ΟΧΙ

20.1.2.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

20.1.2.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

20.1.3. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή; ΝΑΙ  ΟΧΙ

20.1.3.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

20.1.3.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

21. Έχετε χρησιμοποιήσει χάπια από το στόμα λόγω δύσπνοιας, συριγμού ή άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 22, αν ναι:

21.1. Από του στόματος μεθυλξανθίνες (θεοφυλλινούχα); ΝΑΙ  ΟΧΙ

21.1.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

21.1.2. Σε ποια δόση;.....

21.1.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

21.2. Από του στόματος κορτικοστεροειδή; ΝΑΙ  ΟΧΙ

21.2.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

21.2.2. Σε ποια δόση;.....

21.2.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

21.3. Από του στόματος αντιλευκοτριένια; ΝΑΙ  ΟΧΙ

21.3.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;.....

21.3.2. Σε ποια δόση;.....

21.3.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 3 μήνες;

- α) όποτε χρειάζεται
- β) για μικρά διαστήματα
- γ) καθημερινά
- δ) καθόλου

22. Έχετε οποιαδήποτε αλλεργία από τη μύτη, όπως αλλεργική ρινίτιδα;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

23. Είχατε ποτέ έκζεμα ή οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας του δέρματος;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

24. Είστε αλλεργικός/ή σε τσίμπημα εντόμου;  
ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 25, αν ναι:

24.1. Σε ποιο έντομο;.....

25. Έχετε γάτους; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 26, αν ναι:

25.1. Επιτρέπετε στο/η γάτο/α να μπαίνει στο υπνοδωμάτιο σας; ΝΑΙ  ΟΧΙ

25.2. Έχετε το/η γάτο/α έξω από το σπίτι; ΝΑΙ  ΟΧΙ

26. Έχετε σκύλο; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 27, αν ναι:

26.1. Επιτρέπετε στο σκύλο να μπαίνει στο υπνοδωμάτιο σας; ΝΑΙ  ΟΧΙ

26.2. Έχετε το σκύλο έξω από το σπίτι; ΝΑΙ  ΟΧΙ

27. Διατηρείτε μέσα στο σπίτι πουλιά; ΝΑΙ  ΟΧΙ

28. Όταν βρεθείτε κοντά σε ζώα όπως γάτους, σκύλους ή άλογα, ή κοντά σε φτερά (όπως μαξιλάρια, σκεπάσματα, παπλώματα) ή σε κάποιο μέρος του σπιτιού που έχει σκόνη έχετε ποτέ παρουσιάσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- α) Βήχα; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- β) Σφύριγμα στο στήθος ή συριγμό; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- γ) Αίσθημα βάρους στο στήθος; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- δ) Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- ε) Βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει ή αρχίζετε να φτερνίζετε; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- στ) Φαγούρα στα μάτια ή να τρέχουν τα μάτια σας; ΝΑΙ  ΟΧΙ

29. Όταν βρεθείτε κοντά σε δέντρα, γρασίδι ή λουλούδια ή όπου υπάρχει αρκετή γύρη έχετε ποτέ παρουσιάσει κάποιο από τα ακόλουθα:

- α) Βήχα; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- β) Σφύριγμα στο στήθος ή συριγμό; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- γ) Αίσθημα βάρους στο στήθος; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- δ) Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- ε) Βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει ή αρχίζετε να φτερνίζετε; ΝΑΙ  ΟΧΙ
- στ) Φαγούρα στα μάτια ή να τρέχουν τα μάτια σας; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 30, αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω:

29.1. Ποια εποχή του χρόνου συνέβηκε αυτό;

- α). Χειμώνας ΝΑΙ  ΟΧΙ
- β) Άνοιξη ΝΑΙ  ΟΧΙ
- γ) Καλοκαίρι ΝΑΙ  ΟΧΙ
- δ) Φθινόπωρο ΝΑΙ  ΟΧΙ

30. Είχατε ποτέ πρόβλημα με βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει ή με φτερνίσματα όταν δεν είχατε κάποιο κρυολόγημα τον τελευταίο χρόνο; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 32, αν ναι:

30.1. Αυτό το πρόβλημα με τη μύτη συνοδευόταν από φαγούρα στα μάτια ή από μάτια που τρέχουν; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 31, αν ναι:

30.2. Ποιους μήνες του χρόνου συνέβαινε αυτό το πρόβλημα;

- |                |                              |                              |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| i. Ιανουάριο   | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| ii. Φεβρουάριο | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| iii. Μάρτιο    | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| iv. Απρίλιο    | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| v. Μάιο        | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| vi. Ιούνιο     | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| vii. Ιούλιο    | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| viii. Αύγουστο | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| ix. Οκτώβριο   | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| x. Νοέμβριο    | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |
| xi. Δεκέμβριο  | ΝΑΙ <input type="checkbox"/> | ΟΧΙ <input type="checkbox"/> |

31. Έχετε χρησιμοποιήσει σπρέι για τη μύτη για τη θεραπεία του προβλήματος που είχατε από τη μύτη τον τελευταίο χρόνο; ΝΑΙ  ΟΧΙ

32. Υπήρξατε καπνιστής/ στρια για περίοδο ενός έτους; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 33, αν ναι:

32.1. Πόσων ετών ήσασαν όταν αρχίσατε το κάπνισμα; Ηλικία (έτη)

Πόσο καπνίζετε κατά μέσο όρο;

- |  |         |   |
|--|---------|---|
| 32.1.1. Αριθμός τσιγάρων τη μέρα               | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 32.1.2. Αριθμός πούρων την εβδομάδων           | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 32.1.3. Αριθμός μικρών πούρων την ημέρα        | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 32.1.4. Καπνός πίπας σε γραμμάρια την εβδομάδα |         | <input type="text"/> <input type="text"/> |

33. Καπνίζατε στο παρελθόν; ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 34, αν ναι:

33.1. Πόσων ετών ήσασαν όταν διακόψατε το κάπνισμα; Ηλικία (έτη)

Πόσο καπνίζατε στο παρελθόν κατά μέσο όρο;

- |  |         |   |
|--|---------|---|
| 33.1.1. Αριθμός τσιγάρων τη μέρα               | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 33.1.2. Αριθμός πούρων την εβδομάδων           | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 33.1.3. Αριθμός μικρών πούρων την ημέρα        | Αριθμός | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 33.1.4. Καπνός πίπας σε γραμμάρια την εβδομάδα |         | <input type="text"/> <input type="text"/> |

34. Εκτίθεστε συστηματικά σε καπνό τσιγάρου τον τελευταίο χρόνο (συστηματικά σημαίνει τις περισσότερες μέρες ή νύκτες); ΝΑΙ  ΟΧΙ

Αν όχι, πηγαίνετε στην ερώτηση 33, αν ναι:

34.1. Πόσα άτομα καπνίζουν στο σπίτι συστηματικά (εκτός από εσάς);  
Αριθμός

34.2. Πόσα άτομα καπνίζουν στον ίδιο χώρο εργασίας με σας; Αριθμός

34.3. Πόσες ώρες τη μέρα εκτίθεστε στον καπνό του τσιγάρου άλλων ατόμων;  
Ωρες

35. Έπασχε ποτέ η μητέρα σας από άσθμα; ΝΑΙ  ΟΧΙ

36. Έπασχε ποτέ η μητέρα σας από έκζεμα, αλλεργία στο δέρμα ή αλλεργία από τη μύτη; ΝΑΙ  ΟΧΙ

37. Έπασχε ποτέ ο πατέρας σας από άσθμα; ΝΑΙ  ΟΧΙ

38. Έπασχε ποτέ ο πατέρας σας από έκζεμα, αλλεργία στο δέρμα ή αλλεργία από τη μύτη; ΝΑΙ  ΟΧΙ

39. Πόσα χρόνια ζείτε σε αυτό το σπίτι/ διαμέρισμα; Χρόνια

39.1. Το σπίτι σας/ διαμέρισμα διαθέτει:

- α) Κεντρική θέρμανση
- β) Κλιματιστικά
- γ) Ηλεκτρικές σόμπες
- δ) Τζάκι
- ε) Άλλο.....

40. Στο σπίτι σας υπάρχουν:

- α) χαλιά
- β) κουρτίνες
- γ) μοκέτες (fittedcarpets) που καλύπτουν ολόκληρο το πάτωμα;

41. Πόσο συχνά περνούν αυτοκίνητα από το σπίτι σας;

- α) συνεχώς
- β) συχνά
- γ) σπάνια
- δ) ποτέ

42. Φύλο

Ανδρας  Γυναίκα

43. Ηλικία

44. Τόπος Διαμονής:.....

45. Επάγγελμα

- α) Άνεργος/η
- β) Φοιτητής/τρια
- γ) Ιδιωτικός/ η υπάλληλος
- δ) Δημόσιος υπάλληλος
- ε) Συνταξιούχος
- στ) Άλλο.....

**3 Κύριο ερωτηματολόγιο επιπολασμού του βρογχικού άσθματος στην Κύπρο(Παράρτημα 2)**

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

<b>Σημείωση</b>	
Για όλες τις ερωτήσεις	
Δεν θυμάμαι:	99
Άρνηση / Δεν απαντώ:	999

Κωδικός ερευνητή	Κωδικός ερωτηματολογίου
-----	-----
Ημερομηνία	
___ / ___ / ___	

Κωδικός περιοχής	
1 Λευκωσία .....	[ ]
2 Λεμεσός .....	[ ]
3 Λάρνακα .....	[ ]
4 Αμμόχωστος .....	[ ]
5 Πάφος .....	[ ]

1. Είχατε ποτέ συριγμό ή «σφύριγμα» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 2, αν ναι:*

1.1 Είχατε καθόλου δυσκολία στην αναπνοή όταν είχατε αυτό το «σφύριγμα» στο στήθος ή το συριγμό;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

1.2 Είχατε αυτό το συριγμό ή το «σφύριγμα» στο στήθος χωρίς να είστε κρυωμένος/η;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

2. Ξυπνήσατε ποτέ από σφίξιμο ή «βάρος» στο στήθος τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]

2 Όχι .....	[ ]
3. Ευπνήσατε ποτέ από δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

4. Ευπνήσατε ποτέ από βήχα τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

5. Είχατε καθόλου δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σωματική άσκηση τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

6. Κατά την περίοδο του χειμώνα έχετε συνήθως βήχα κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύκτας;	
1 Μέρα .....	[ ]
2 Νύκτα .....	[ ]

7. Κατά την περίοδο του χειμώνα βγάζετε συνήθως φλέγματα κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύκτας;	
1 Μέρα .....	[ ]
2 Νύκτα .....	[ ]

8. Είχατε ποτέ βρογχικό άσθμα;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 9, αν ναι:*

8.1. Είχε επιβεβαιωθεί από κάποιο γιατρό ότι είχατε βρογχικό άσθμα;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

8.2. Πόσο χρονών ήσασταν όταν είχατε την πρώτη κρίση άσθματος;	
Ηλικία (έτη) .....	[ ]

8.3. Πόσο χρονών ήσασταν όταν είχατε την πιο πρόσφατη κρίση άσθματος;	
Ηλικία (έτη) .....	[ ]

8.4. Είχατε οποιαδήποτε κρίση άσθματος τον τελευταίο χρόνο;	
---	--



1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

8.5. Πόσες κρίσεις άσθματος είχατε τον τελευταίο χρόνο;	
Αριθμός .....	[ ]

8.6. Σε ποιους μήνες είχατε αυτές τις κρίσεις;	
.....	

9. Σας έχει εξετάσει ή σας παρακολουθεί κάποιος γιατρός λόγω δύσπνοιας ή συριγμού ή «σφυρίγματος» στο στήθος ή δυσκολίας στην αναπνοή ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 10, αν ναι:*

9.1. Ποια ειδικότητα έχει;	
1 Γενικός Ιατρός .....	[ ]
2 Πνευμονολόγος .....	[ ]
3 Αλλεργιολόγος .....	[ ]
4 Παθολόγος .....	[ ]
5 Άλλο .....	_____

9.2. Πόσες φορές χρειάστηκε να επισκεφθείτε τον πιο πάνω γιατρό τον τελευταίο χρόνο;	
Αριθμός .....	[ ]

10. Χρειάστηκε να επισκεφθείτε κάποιο τμήμα πρώτων βοηθειών λόγω δύσπνοιας ή συριγμού ή «σφυρίγματος» στο στήθος ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 11, αν ναι:*

10.1. Πόσες φορές επισκεφθήκατε κάποιο τμήμα πρώτων βοηθειών τον τελευταίο χρόνο;	
Αριθμός .....	[ ]

11. Χρειάστηκε να νοσηλευθείτε σε νοσοκομείο ή κλινική λόγω δύσπνοιας, «σφυρίγματος στο στήθος», συριγμού, δυσκολίας στην αναπνοή ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο;	
--	--

1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 12, αν ναι:*

11.1. Πόσα βράδια χρειάστηκε να νοσηλευτείτε;		
	Αριθμός .....	[ ]

12. Έχετε υποβληθεί σε κλινικές ή εργαστηριακές εξετάσεις λόγω συριγμού ή «σφυρίγματος» στο στήθος ή δύσπνοιας ή κρίσης άσθματος τον τελευταίο χρόνο;		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 13, αν ναι:*

12.1. Πόσες φορές υποβληθήκατε στις ακόλουθες εξετάσεις τον τελευταίο χρόνο;		
1	Σπιρομέτρηση .....	[ ]
2	Δερματικά αλλεργικά τεστ .....	[ ]
3	Ανάλυση αίματος για αλλεργία .....	[ ]
4	Ακτινογραφία θώρακα ή παραρρινίων κόλπων .....	[ ]
5	Γενικές αναλύσεις αίματος.....	[ ]
6	Αξονική τομογραφία πνευμόνων .....	[ ]
7	Δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη .....	[ ]

13. Εργάζεστε;		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 13.3, αν ναι:*

13.1. Πόσες μέρες έχετε χάσει από τη δουλειά σας τον τελευταίο χρόνο λόγω συριγμού, ή «σφυρίγματος» στο στήθος ή δύσπνοιας ή κρίσης άσθματος;		
	Αριθμός .....	[ ]

13.2. Όταν βρίσκεστε στη δουλειά αισθάνεστε (περισσότερες από μία επιλογές)		
1	Δύσπνοια .....	[ ]
2	Δυσκολία στη αναπνοή .....	[ ]
3	Σφύριγμα στο στήθος .....	[ ]
4	Βάρος στο στήθος .....	[ ]
5	Κανένα από τα πιο πάνω .....	[ ]

13.3. Εργαστήκατε ποτέ σε κάποια δουλειά στην οποία να εκτίθεστε σε αέρια, σκόνη, καπνούς ή ατμούς;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 13.3.2, αν ναι:*

13.3.1. Ποιο επάγγελμα ήταν αυτό;
.....

13.3.2. Χρειάστηκε ποτέ να αλλάξετε δουλειά ή να εγκαταλείψετε τη δουλειά σας γιατί επηρέαζε την αναπνοή σας;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 14, αν ναι:*

13.3.3. Ποιο επάγγελμα ήταν αυτό;
.....

14. Υπήρξαν κάποιες μέρες που χρειάστηκε να εγκαταλείψετε άλλες δραστηριότητες εκτός από τη δουλειά σας (π.χ. να φροντίσετε τα παιδιά σας ή τα εγγόνια σας, να συγυρίσετε το σπίτι, να μαγειρέψετε, να μελετήσετε τα μαθήματα σας) λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, «σφυρίγματος» στο στήθος, συριγμού ή κρίσης άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 15, αν ναι:*

14.1. Πόσες μέρες συνολικά χρειάστηκε να εγκαταλείψετε τις πιο πάνω δραστηριότητες κατά τον τελευταίο χρόνο;	
Αριθμός .....	[ ]

15. Αποφεύγετε να κάνετε άσκηση λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, «σφυρίγματος» στο στήθος, συριγμού ή κρίσης άσθματος;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

16. Έχετε χρησιμοποιήσει εισπνεόμενα φάρμακα λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, συριγμού, «σφυρίγματος» στο στήθος ή κρίσης άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 17, αν ναι:*

16.1. Βραχείας ή μακράς δράσης β2 διεγέρτες	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

16.1.1. Αν ναι, ποιοφάρμακο;	
1 Ventolin .....	[ ]
2 Salamol .....	[ ]
3 Aerolin .....	[ ]
4 Oxis .....	[ ]
5 Foradil .....	[ ]
6 Serevent .....	[ ]
7 Onbrez .....	[ ]
8 Formopen .....	[ ]
9 Άλλο .....	_____

16.1.1.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;				
Φάρμακο	Όποτε χρειάζεσ ται	Καθημερινά	Σεμικράδιαστ ήματα	Καθόλου
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

16.1.1.3 Πόσες φορές το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
Φάρμακο	Αριθμός
_____	[ ]
_____	[ ]
_____	[ ]

16.1.2. Εισπνεόμενα αντιχολινεργικά	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

16.1.2.1. Αν ναι, ποιοφάρμακο;	
1 Atrovent .....	[ ]
2 Spiriva .....	[ ]
3 Seebri .....	[ ]
4 Eklira.....	[ ]

5	Combivent (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) .....	[ ]
6	Berovent (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) .....	[ ]
7	Ultibro (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) .....	[ ]
8	Άλλο .....	_____

16.1.2.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;				
Φάρμακο	Όποτε χρειάζεσ ται	Καθημερινά	Σεμικράδιαστ ήματα	Καθόλου
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

16.1.2.3 Πόσες φορές το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
Φάρμακο	Αριθμός
_____	[ ]
_____	[ ]
_____	[ ]

16.1.3. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (συμπεριλαμβάνονται και οι συνδυασμοί με β2 διεγέρτες)	
1	Ναι ..... [ ]
2	Όχι ..... [ ]

16.1.3.1. Αν ναι, ποιοφάρμακο;	
1	Clenil ..... [ ]
2	Beclazone ..... [ ]
3	Becloforte ..... [ ]
4	Flixotide ..... [ ]
5	Fluticapen ..... [ ]
6	Pulmicort ..... [ ]
7	Miflonide ..... [ ]
8	Rolenium (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]
9	Symbicort (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]
10	Seretide (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]
11	Flutiform (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]
12	Relvar (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]
13	Pulmoton (συνδυασμός με β2 διεγέρτη) ..... [ ]

14 Άλλο \_\_\_\_\_

16.1.3.2. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;				
Φάρμακο	Όποτε χρειάζεσ ται	Καθημερινά	Σεμικράδιαστ ήματα	Καθόλου
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
_____	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

16.1.3.3 Πόσες φορές το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
Φάρμακο	Αριθμός
_____	[ ]
_____	[ ]
_____	[ ]

17. Έχετε χρησιμοποιήσει φάρμακα από το στόμα (π.χ. χάπια, καψούλες) λόγω δύσπνοιας, δυσκολίας στην αναπνοή, συριγμού, «σφυρίγματος» στο στήθος ή κρίσης άσθματος κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 18, αν ναι:*

17.1. Από του στόματος μεθυλξανθίνες (θεοφυλλινούχα)	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

17.1.1. Αν ναι, ποιο φάρμακο;	
1 Θεοφυλλίνη .....	[ ]
2 Phyllocontin .....	[ ]
3 Uniphyll .....	[ ]
4 Theodur .....	[ ]
5 Άλλο .....	_____

17.1.2. Πόσες φορές την ημέρα;	
1 φορά .....	[ ]
2 φορές .....	[ ]
3 φορές .....	[ ]
4 φορές .....	[ ]

Άλλο .....

17.1.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;	
1 Όποτε χρειάζεται .....	[ ]
2 Καθημερινά .....	[ ]
3 Σημικράδιαστήματα .....	[ ]
4 Καθόλου .....	[ ]

17.1.4 Πόσες ημέρες το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
Αριθμός .....	[ ]

17.2. Από τουστόματος κορτικοστεροειδή	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

17.2.1. Αν ναι, ποιοφάρμακο;	
1 Medrol .....	[ ]
2 Prednisone .....	[ ]
3 Prednisolone .....	[ ]
4 Corotrope .....	[ ]
5 Άλλο .....	_____

17.2.2. Πόσες φορές τη ημέρα;	
1 φορά .....	[ ]
2 φορές .....	[ ]
3 φορές .....	[ ]
4 φορές .....	[ ]
Άλλο .....	_____

17.2.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;	
1 Όποτε χρειάζεται .....	[ ]
2 Καθημερινά .....	[ ]
3 Σημικράδιαστήματα .....	[ ]
4 Καθόλου .....	[ ]

17.2.4 Πόσες ημέρες το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
.....	

17.3. Από τουστόματος αντιλευκοτριένια.	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

17.3.1. Αν ναι, ποιοφάρμακο;	
1 Singulair .....	[ ]
2 Modulair .....	[ ]
3 Άλλο .....	_____

17.3.2. Σε ποια δόση;	
.....	
.....	

17.3.3. Πόσο συχνά το έχετε χρησιμοποιήσει τους τελευταίους 12 μήνες;	
1 Όποτε χρειάζεται .....	[ ]
2 Καθημερινά .....	[ ]
3 Σε μικρά διαστήματα .....	[ ]
4 Καθόλου .....	[ ]

17.3.4. Πόσες ημέρες το έχετε χρησιμοποιήσει τις τελευταίες 30 μέρες;	
.....	

18. Έχετε αλλεργία από τη μύτη, όπως αλλεργική ρινίτιδα;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 19, αν ναι:*

18.1. Έχετε χρησιμοποιήσει σπρέι στη μύτη για την αλλεργία, τον τελευταίο χρόνο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

19. Είχατε ποτέ έκζεμα ή οποιαδήποτε μορφή αλλεργίας του δέρματος;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

20. Έχετε αλλεργία σε τσίμπημα εντόμου;	
1 Ναι .....	[ ]



2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 21, αν ναι:*

20.1. Σε ποιό έντομο;	
.....	[ ]

21. Έχετε αλλεργία σε κάποιο τρόφιμο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 22, αν ναι:*

21.1. Σε ποιό τρόφιμο;	
.....	

22. Έχετε γάτο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 23, αν ναι:*

22.1. Επιτρέπετε στο γάτο να μπαίνει στο υπνοδωμάτιο σας;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

22.2. Έχετε το γάτο έξω από το σπίτι;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

23. Έχετε σκύλο;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 24, αν ναι:*

23.1. Επιτρέπετε στο σκύλο να μπαίνει στο υπνοδωμάτιο σας;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

23.2. Έχετε το σκύλο έξω από το σπίτι;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

24. Έχετε πουλιά (π.χ. καναρίνια, παπαγάλους);	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 25, αν ναι:*

24.1. Έχετε τα πουλιά αυτά μέσα στο σπίτι;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

25. Όταν βρεθείτε κοντά σε ζώα όπως γάτους, σκύλους ή άλογα, ή κοντά σε φτερά (όπως μαξιλάρια, σκεπάσματα, παπλώματα) ή σε κάποιο μέρος του σπιτιού που έχει σκόνη παρουσιάζετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: (πολλαπλής επιλογής)	
1 Βήχα; .....	[ ]
2 Σφύριγμα στο στήθος ή συριγμός; .....	[ ]
3 Αίσθημα βάρουςστοστήθος; .....	[ ]
4 Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή; .....	[ ]
5 Βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει ή αρχίζετε να φτερνίζεστε; ...	[ ]
6 Φαγούρα στα μάτια ή να τρέχουν τα μάτια σας; .....	[ ]
7 Κανένα από τα πιο πάνω .....	[ ]

25.1. Όταν βρεθείτε κοντά σε δέντρα, γρασίδι ή λουλούδια ή όπου υπάρχει αρκετή γύρη παρουσιάζετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: (πολλαπλής επιλογής)	
1 Βήχα; .....	[ ]
2 Σφύριγμα στο στήθος ή συριγμός; .....	[ ]
3 Αίσθημα βάρουςστοστήθος; .....	[ ]
4 Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή; .....	[ ]
5 Βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει ή αρχίζετε να φτερνίζεστε; ...	[ ]
6 Φαγούρα στα μάτια ή να τρέχουν τα μάτια σας; .....	[ ]
7 Κανένα από τα πιο πάνω .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 26, αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω:*

25.2. Ποια εποχή του χρόνου συμβαίνει αυτό; (πολλαπλής επιλογής)	
1 Χειμώνα .....	[ ]
2 Άνοιξη .....	[ ]
3 Καλοκαίρι .....	[ ]

4 Φθινόπωρο ..... [ ]

26. Έχετε χρησιμοποιήσει σπρέι για τη μύτη ή χάπια από το στόμα (όπως αντισταμινικά) για την αλλεργία τις τελευταίες 30 μέρες;

1 Ναι ..... [ ]

2 Όχι ..... [ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 27, αν ναι:*

26.1 Τι έχετε χρησιμοποιήσει;

1 Σπρέι ..... [ ]

2 Χάπια ..... [ ]

26.1.1 Αν έχετε χρησιμοποιήσει σπρέι, ποιο από τα παρακάτω;

1 Flixonase ..... [ ]

2 Flutinasal ..... [ ]

3 Rhinohexal ..... [ ]

4 Otrivin ..... [ ]

5 Avamys ..... [ ]

6 Rhinocort ..... [ ]

7 Nasonex ..... [ ]

8 Dexarhina ..... [ ]

9 Άλλο ..... \_\_\_\_\_

26.1.2 Σε ποια δόση;

.....  
.....

26.2.1 Αν έχετε χρησιμοποιήσει αντισταμινικά χάπια, ποιο από τα παρακάτω;

1 Xyzal ..... [ ]

2 Aerius ..... [ ]

3 Bilaz ..... [ ]

4 Claritine, loratadine,  
ticevis ..... [ ]

5 Telfast ..... [ ]

6 Atarax ..... [ ]

7 Phenergan ..... [ ]

8 Zaditen ..... [ ]

9 Zyrtec ..... [ ]

10 Άλλο ..... \_\_\_\_\_

26.2.2 Σε ποια δόση;

..... .....
----------------

27. Καπνίζετε;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 28, αν ναι:*

27.1. Για πόσα χρόνια καπνίζετε;	
Αριθμός .....	[ ]

27.1.1 Πόσο καπνίζετε κατά μέσο όρο;	
1 Αριθμόςτσιγάρωντημέρα .....	[ ]
2 Αριθμός πούρωντην εβδομάδα .....	[ ]
3 Αριθμός μικρών πούρων την ημέρα .....	[ ]
4 Καπνός πίπας σε γραμμάρια την εβδομάδα .....	[ ]
<u>Ηλεκτρονικό Τσιγάρο</u>	
5 mL ανάβδομάδα .....	[ ]
6 Νικοτίνη (mg/mL) .....	[ ]

27.2. Έχετε ποτέ προσπαθήσει να διακόψετε το κάπνισμα;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 28, αν ναι:*

27.3. Πόσες φορές συνολικά προσπαθήσατε να διακόψετε το κάπνισμα;	
Αριθμός .....	[ ]

28. Καπνίζατε στο παρελθόν;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 29, αν ναι:*

28.1. Πόσο χρονών ήσασταν όταν διακόψατε το κάπνισμα;	
Ηλικία (έτη) .....	[ ]

28.1.1 Πόσο καπνίζατε στο παρελθόν κατά μέσο όρο;	
1 Αριθμόςτσιγάρωντημέρα .....	[ ]
2 Αριθμός πούρωντην εβδομάδα .....	[ ]

3	Αριθμός μικρών πούρων την ημέρα .....	[ ]
4	Καπνός πίπας σε γραμμάρια την εβδομάδα .....	[ ]
<u>Ηλεκτρονικό Τσιγάρο</u>		
5	mL ανάβδομάδα .....	[ ]
6	Νικοτίνη (mg/mL) .....	[ ]
28.2. Χρησιμοποιήσατε κάποια μέθοδο για να διακόψετε το κάπνισμα;		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 29, αν ναι:*

28.2.1. Ποια μέθοδο χρησιμοποίησατε (περισσότερες από μία επιλογές);		
<u>Υποκατάστατα νικοτίνης</u>		
1	Τσίγλα .....	[ ]
2	Σπρέι .....	[ ]
3	Επίθεμα στο δέρμα (Patch).....	[ ]
4	Βουπροπιόνη .....	[ ]
5	Βαρενικλίνη .....	[ ]
6	Ηλεκτρονικό Τσιγάρο .....	[ ]
7	Άλλο .....	_____

29. Εκτίθεστε συστηματικά στον καπνό τσιγάρου άλλων ατόμων τον τελευταίο χρόνο (συστηματικά σημαίνει τις περισσότερες μέρες ή νύκτες);		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 30, αν ναι:*

29.1. Πόσα άτομα καπνίζουν στο σπίτι συστηματικά (εκτός από εσάς);		
	Αριθμός ατόμων .....	[ ]

29.2. Πόσα άτομα καπνίζουν στον ίδιο χώρο εργασίας σας (εκτός από εσάς);		
	Αριθμός ατόμων .....	[ ]

29.3. Πόσες ώρες την μέρα εκτίθεστε στον καπνό του τσιγάρου άλλων ατόμων;		
	Ώρες .....	[ ]

30. Είχε ποτέ η μητέρα σας βρογχικό άσθμα;		
1	Ναι .....	[ ]

2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

31. Είχε ποτέ η μητέρα σας έκζεμα, αλλεργία στο δέρμα, αλλεργία από τη μύτη ή από τα μάτια;
---

1 Ναι .....	[ ]
-------------	-----

2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

32. Είχε ποτέ ο πατέρας σας βρογχικό άσθμα;
---

1 Ναι .....	[ ]
-------------	-----

2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

33. Είχε ποτέ ο πατέρας σας έκζεμα, αλλεργία στο δέρμα, αλλεργία από τη μύτη ή από τα μάτια;
--

1 Ναι .....	[ ]
-------------	-----

2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

34. Πόσα χρόνια ζείτε σε αυτό το σπίτι/ διαμέρισμα;
---

Χρόνια .....	[ ]
--------------	-----

34.1. Το σπίτι σας/ διαμέρισμα διαθέτει:
--

1 Κεντρικήθέρμανση .....	[ ]
--------------------------	-----

2 Κλιματιστικά .....	[ ]
----------------------	-----

3 Ηλεκτρικέςσόμπες .....	[ ]
--------------------------	-----

4 Τζάκι .....	[ ]
---------------	-----

5 Ξυλόσομπα .....	[ ]
-------------------	-----

6 Άλλο .....	_____
--------------	-------

35. Στο σπίτι σας υπάρχουν;
-----------------------------

1 Χαλιά .....	[ ]
---------------	-----

2 Κουρτίνες .....	[ ]
-------------------	-----

3 Μοκέτες (fittedcarpets) που καλύπτουν ολόκληρο το πάτωμα ..	[ ]
---	-----

4 Μούχλα ή υγρασίες στους τοίχους .....	[ ]
---	-----

36. Ροχαλίζετε κατά τη διάρκεια του ύπνου ή παρουσιάζετε επεισόδια διακοπής της αναπνοής ενώ κοιμάστε (άπνοιες);
--

1 Ναι .....	[ ]
-------------	-----

2 Όχι .....	[ ]
-------------	-----

3 Δεγνωρίζω .....	[ ]
-------------------	-----

.....	[ ]
-------	-----

37. Έχετε εμβολιαστεί ποτέ για γρίπη;
---------------------------------------

1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 38, αν ναι:*

37.1. Έχετε εμβολιαστεί για γρίπη τον τελευταίο χρόνο; (εξαιρείται η φετινή εμβολιαστική περίοδος που ξεκίνησε από τον Οκτώβριο του 2015 και συνεχίζεται)		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

38. Έχετε εμβολιστεί ποτέ για πνευμονιόκοκκο;		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

39. Πάσχετε από κάποιο από τα ακόλουθα νοσήματα (περισσότερες από μία επιλογές);		
1	Αρτηριακή υπέρταση .....	[ ]
2	Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .....	[ ]
3	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα) .....	[ ]
	....	[ ]
4	Κατάθλιψη .....	[ ]
5	Κανένα από τα πιο πάνω .....	[ ]

*Αν όχι, προχωρήστε στην ΕΡΩΤΗΣΗ 40, αν ναι:*

39.1. Λαμβάνετε φάρμακα για κάποιο/α από τα πιο πάνω νοσήματα;		
1	Ναι .....	[ ]
2	Όχι .....	[ ]

40. Φύλο		
1	Άνδρας .....	[ ]
2	Γυναίκα .....	[ ]

41. Ηλικία		
	Έτη .....	[ ]

42. Τόπος Διαμονής		
	Διεύθυνση: .....	

Ταχυδρομικός Κώδικας: ..... Πόλη / Χωριό: .....
--

43. Μορφωτικό επίπεδο	
1 Απόφοιτος δημοτικού .....	[ ]
2 Απόφοιτος γυμνασίου .....	[ ]
3 Απόφοιτος λυκείου .....	[ ]
4 Απόφοιτος ΤΕΙ/ Πανεπιστημίου .....	[ ]
5 Κάτοχος μεταπτυχιακού διπλώματος .....	[ ]
6 Κάτοχος διδακτορικού .....	[ ]

44. Επάγγελμα	
1 Άνεργος/η .....	[ ]
2 Φοιτητής/τρια .....	[ ]
3 Ιδιωτικός/ η υπάλληλος .....	[ ]
4 Δημόσιος υπάλληλος .....	[ ]
5 Αυτοεργοδοτούμενος .....	[ ]
6 Συνταξιούχος .....	[ ]
7 Άλλο .....	_____

45. Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	
Βάρος (kg) .....	[ ]
Ύψος (m) .....	[ ]

46. Θα σας ενδιέφερε να συμμετέχετε σε παρόμοιες έρευνες που θα διεξαχθούν από την Πνευμονολογική Κλινική στο μέλλον;	
1 Ναι .....	[ ]
2 Όχι .....	[ ]

47. Διάγνωση	
1 Case .....	[ ]
2 Control .....	[ ]

**Τέλος Ερωτηματολογίου**



#### 4. Δερματικά αλλεργικά τεστ - Skin prick tests

##### ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΑΛΛΕΡΓΙΚΑ ΤΕΣΤ – Skin Prick Testing (SPT)

Κωδικόςερευνητή		Κωδικόςερωτηματολογίου	
-----		-----	
Ημερομηνία		Ηλικία	
___ / ___ / ___		_____	
Αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα			
		Διάμετρος πομφού (mm)	
1	Negative Control .....	[	]
2	Histamine (positive control) .....	[	]
3	Three grasses mix .....	[	]
4	Bermuda .....	[	]
5	Cereal mix .....	[	]
6	Russian thistle .....	[	]
7	Common mugwort .....	[	]
8	Olive pollen .....	[	]
9	Pine .....	[	]
10	Cypress .....	[	]
11	Cat .....	[	]
12	Dog .....	[	]
13	Dust mite mixture .....	[	]
14	Aspergillus .....	[	]
15	Cockroach .....	[	]
16	Dermatophagoidespteronysinus .....	[	]
17	Timothy grass .....	[	]
18	Dermatophagoidesfarinae .....	[	]
19	Alternaria alternate .....	[	]
20	Birch .....	[	]
21	Common ragweed .....	[	]
22	Parietariajudaica .....	[	]

Οι ακόλουθες καταστάσεις αποτελούν απόλυτες ή σχετικές αντενδείξεις στη διενέργεια των SPT:

1. Κύηση
2. Σοβαρός δερμογραφισμός, εκτεταμένο έκζεμα ή ουρτικάρια
3. Αδυναμία διακοπής αντισταμινικών
4. Επίμονο σοβαρό άσθμα
5. Λήψη β-αποκλειστών και Α-ΜΕΑ

Οδηγίες κατά τη διενέργεια των αλλεργικών δερματικών τεστ

Η ανάγνωση τους θα γίνει 15 λεπτά μετά το νυγμό και θα καταγραφεί η μεγαλύτερη διάμετρος του πομφού και όχι της ερυθρότητας που πιθανόν να εμφανιστεί στην περιοχή.

#### ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΑΡΕΜΒΑΙΝΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΔΕΡΜ. ΑΛΛΕΡΓΙΚΩΝ ΤΕΣΤ

Χημική ουσία	Εμπορικό όνομα	Ελάχιστη Περίοδος Διακοπής (μέρες)	Σχόλια
<i>Αντιισταμινικά</i>			
Cetirizine	Zyrtec	4	
Desloratadine	Aerius	4	
Fexofenadine	Telfast	4	
Levocetirizine	Xyzal	4	
Loratadine	Claritine, Loratadine, Ticevis, Loritec	7	
Promethazine	Phenergan	4	
Ketotifen	Zaditen	7	
Hydroxyzine	Atarax	4	
Bilastine	Bilaz	4	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>			
Τοπικά	Movithiol, Cortopin, Movesan, Fusicort, Sensibio, Betnovate, Medobeta, Hydrocortisone, Synalar	7	
Ενδορινικά, Εισπνεόμενα (fluticasone, budesonide)	Flutinasal, Rhinocort, Flixonase, Avamys, Clenil, Beclazone, Becloforte, Flixotide	0	
<i>Συστηματική (βραχυχρόνια ≤ 10 μέρες)</i>			
<50mg/ μέραισοδύναμο	Prednisolone	>3	
>50mg/ μέρα	ισοδύναμο Prednisolone	>7	

<i>Συστηματική (μακροχρόνια &gt;10 μέρες)</i>			
<10mg/μέρα ισοδύναμο Prednisolone		} >3 εβδομάδες	
>10mg/ μέρα ισοδύναμο Prednisolone			
Χημική ουσία	Εμπορικό όνομα	Ελάχιστη Περίοδος Διακοπής (μέρες)	Σχόλια
<i>H2 ανταγωνιστές</i>			
Ranitidine	Zantac	1	
Famotidine	Famopsin	1	
Cimetidine	Tagamet	1	
<i>Αντικαταθλιπτικά</i>			
Citalopram, Mirtazapine, Fluoxetine, Sertraline, Amitryptiline, Clomipramine, Imipramine	Seropram, Remeron, Prozac, Zolof, Saroten, Anafranil, Tofranil	0	
Χημική ουσία	Εμπορικό όνομα	Ελάχιστη Περίοδος Διακοπής (μέρες)	Σχόλια
<i>Νευροληπτικά</i>			
Chlorpromazine	Largactil	} 2 εβδομάδες	
Flupenthixol	Fluanxol		
Zuclophenthixol	Clopixol		
Risperidone	Risperdal		
Olanzapine	Zyprexa		
Quetiapine	Seroquel		
<i>Αντιεμετικά</i>			
Prochlorperazine	Stemetil	0	
<i>Άλλα συστηματικά φάρμακα</i>			
Omalizumab	Xolair	>4 εβδομάδες	
Theophylline	Phyllocontin	0	
Ανταγωνιστές λευκοτριενίων Montelukast, Zafirlucast	Singulair, Modulair, Accolade	0	
β- αγωνιστές (σαλβουταμόλη, σαλμετερόλη)	Ventolin, Salomol, Serevent	0	
Tacrolimus oint		>1 εβδομάδα	

## 5. Φόρμα συγκατάθεσης ασθενών για συμμετοχή στην έρευνα-μελέτη

### ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας (Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από ..... σελίδες)

Καλείστε να συμμετάσχετε σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα. Πιο κάτω (βλ. «Πληροφορίες για Ασθενείς ή/και Εθελοντές») θα σας δοθούν εξηγήσεις σε απλή γλώσσα σχετικά με το τι θα ζητηθεί από εσάς ή/και τι θα σας συμβεί σε εσάς, εάν συμφωνήσετε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα. Θα σας περιγραφούν οποιοδήποτε κίνδυνοι μπορεί να υπάρξουν ή ταλαιπωρία που τυχόν θα υποστείτε από την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα. Θα σας εξηγηθεί με κάθε λεπτομέρεια τι θα ζητηθεί από εσάς και ποιος ή ποιοι θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και άλλο υλικό που εθελοντικά θα δώσετε για το πρόγραμμα. Θα σας δοθεί η χρονική περίοδος για την οποία οι υπεύθυνοι του προγράμματος θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και υλικό που θα δώσετε. Θα σας εξηγηθεί τι ελπίζουμε να μάθουμε από το πρόγραμμα σαν αποτέλεσμα και της δικής σας συμμετοχής. Επίσης, θα σας δοθεί μία εκτίμηση για το όφελος που μπορεί να υπάρξει για τους ερευνητές ή/και χρηματοδότες αυτού του προγράμματος. **Δεν πρέπει να συμμετάσχετε, εάν δεν επιθυμείτε ή εάν έχετε οποιουδήποτε ενδιαφέροντος που αφορούν την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να αναφέρετε εάν είχατε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα έρευνας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Εάν αποφασίσετε να μην συμμετάσχετε και είστε ασθενής, η θεραπεία σας δεν θα επηρεαστεί από την απόφασή σας. **Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση για την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν είστε ασθενής, η απόφασή σας να αποσύρετε την συγκατάθεση σας, δεν θα έχει οποιοδήποτε επιπτώσεις στην θεραπεία σας. Έχετε το δικαίωμα να υποβάλετε τυχόν παράπονα ή καταγγελίες, που αφορούν το πρόγραμμα στο οποίο συμμετέχετε, προς την Επιτροπή Βιοηθικής που ενέκρινε το πρόγραμμα ή ακόμη και στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου.

Πρέπει όλες οι σελίδες των εντύπων συγκατάθεσης να φέρουν το ονοματεπώνυμο και την υπογραφή σας.

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε
Υπεύθυνος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

Επίθετο:	..... .....	Όνομα:	..... .....
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

### ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας (Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από ..... σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

Δίδετε συγκατάθεση για τον εαυτό σας ή για κάποιο άλλο άτομο;			
Εάν πιο πάνω απαντήσατε για κάποιον άλλο, τότε δώσετε λεπτομέρειες και το όνομα του.			
Ερώτηση		ΝΑΙ ή ΟΧΙ	
Συμπληρώσατε τα έντυπα συγκατάθεσης εσείς προσωπικά;			
Τους τελευταίους 12 μήνες έχετε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα;			
Διαβάσατε και καταλάβατε τις πληροφορίες για ασθενείς ή/και εθελοντές;			
Είχατε την ευκαιρία να ρωτήσετε ερωτήσεις και να συζητήσετε το Πρόγραμμα;			
Δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και εξηγήσεις στα τυχόν ερωτήματά σας;			
Καταλαβαίνετε ότι μπορείτε να αποσυρθείτε από το πρόγραμμα, όποτε θέλετε;			
Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν είναι αναγκαίο να δώσετε οποιοδήποτε εξηγήσεις για την απόφαση που πήρατε;			
(Για ασθενείς) καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν θα υπάρξουν επιπτώσεις στην τυχόν θεραπεία που παίρνετε ή που μπορεί να πάρετε μελλοντικά;			
<b>Συμφωνείτε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα;</b>			
Με ποιόν υπεύθυνο μιλήσατε;			
Επίθετο:	..... .....	Όνομα:	..... .....
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΡΘΡΟΥ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ,**

**Journal of Asthma and Allergy, 2023**

**“Prevalence and Characteristics of Self-Reported Adult Asthma in Cyprus: A Population-Based Observational Study”**

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Br.J. Dis. Chest (1976) 70, 112 ASTHMA: A LOOK AT THE PAST R. ELLUL-MICALLEF Department of Physiology and Biochemistry, Royal University of Malta, Msida, Malta
2. A Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2017
3. Global strategy for asthma management and prevention, 2022 Global Initiative for Asthma, Updated 2022
4. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr OpinPulm Med* 2004; 10: 44-50
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323
6. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 104-109.e103
7. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687- 695
8. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;35:279-286
9. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-98
10. European academy of allergy and clinical immunology – Παγκόσμιοςάτλαςάσθματος.
11. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *EurResp J* 1998;12:315-335.
12. The GlobalAsthmaReport 2022.
13. World Health Organization, Asthma report 2023.
14. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Myasthma.gr.
15. Βρογχικό άσθμα, Γιώργος Γιαννόπουλος, παρουσίαση, ΔιευθυντήςΒ΄Προπαιδευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
16. Διδακτορική διατριβή, Συστηματική και τοπική φλεγμονή εικοσανοειδών σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, ο ρόλος της ατοπίας και του καπνίσματος , Κοντογιάννη Χ. Κωνσταντίνα
17. Martinez FD (2007). «Genes, environments, development and asthma: a reappraisal». *Eur Respir J*.
18. MCGWIN, G; LIENERT, J; KENNEDY, JI, (ΜΑΡΤΙΟΣ 2010). “FORMALDEYDE EXPOSURE AND ASTHMA IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW” *ENVIROMENTAL HEALTH PERSPECTIVES* 118 (3):313-7

19. BORNEHAG, CG; NANBERG, E (ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2010). «PHTHALATE EXPOSURE AND ASTHMA IN CHILDREN.». INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY 33 (2): 333–45.
20. LIU AH (2004). «SOMETHING OLD, SOMETHING NEW: INDOOR ENDOTOXIN, ALLERGENS AND ASTHMA». PAEDIATRRESPIRREV 5 (SUPPL A): S65–71.
21. BUFFORD, JD; GERN JE (ΜΑΙΟΣ 2005). «THE HYGIENE HYPOTHESIS REVISITED». IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA 25 (2): 247–262.
22. Brooks, C; Pearce, N; Douwes, J (Φεβρουάριος 2013). «The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update.». Current opinion in allergy and clinical immunology 13 (1): 70–7.
23. Murk, W; Risnes, KR; Bracken, MB (Ιούνιος 2011). «Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review.». Pediatrics 127 (6): 1125–38.
24. Neu, J; Rushing, J (Ιούνιος 2011). «Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis.». Clinics in perinatology 38 (2): 321–31.
25. ELWARD, GRAHAM DOUGLAS, KURTIS S. (2010). ASTHMA. LONDON: MANSONPUB. ΣΕΛΙΔΕΣ 27–29.
26. OBER C, HOFFJAN S (2006). «ASTHMA GENETICS 2006: THE LONG AND WINDING ROAD TO GENE DISCOVERY». GENES IMMUN 7 (2): 95–100.
27. HALAPI, E; BJORNSDOTTIR, US (ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2009). «OVERVIEW ON THE CURRENT STATUS OF ASTHMA GENETICS.». THE CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL 3 (1): 2–7.
28. Martinez FD (2007). «CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions». Proc Am Thorac Soc 4 (3): 221–5.
29. Ορισμός και παθοφυσιολογία βρογχικού άσθματος, Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια, Ελληνική πνευμονολογική εταιρεία, Ε.Ζέρβας
30. Baur, X; Aasen, TB; Burge, PS; Heederik, D και άλλοι. (2012-06-01). «The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective.». European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 21 (124): 125–39.
31. Kunnamo, Ilkka (2005). Evidence-based medicine guidelines. Chichester: Wiley. σελ. 214.
32. Monica Kraft· Mario Castro, επιμ. (2008). Clinical asthma. Philadelphia: Mosby / Elsevier. σελίδες Chapter 42
33. Khan, DA (Ιανουάριος–Φεβρουάριος 2012). «Exercise-induced bronchoconstriction: burden and prevalence.». Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies 33 (1): 1–6. GINA 2011, σελ. 17
34. Carlsen, KH; Anderson, SD; Bjermer, L και άλλοι. (Μάιος 2008). «Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN.». Allergy 63 (5): 492–505.



35. Kindermann, W (2007). «Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes?». *Sportsmedicine (Auckland, N.Z.)* 37 (2): 95–102.
36. Pluim, BM; de Hon, O; Staal, JB; et al(2011-01-01). «β<sub>2</sub>-Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.». *Sportsmedicine (Auckland, N.Z.)* 41 (1): 39–57.
37. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Βρογχικό άσθμα, Στέλιος Θ.Λουκίδης, παρουσίαση βρογχικό άσθμα
38. Βρογχικό άσθμα Δήμος Κ.Γιδάρης, VasiliadisMedicalBooks 28-29.
39. Διδακτορική διατριβή Χάρη Αρμέντη «Εκτίμηση του ποσοστού λαυθάνοντος άσθματος με ειδικές δοκιμασίες»
40. Romagnani S, Lymphokine production by human T cells in disease state .*Annu Rev Immunol* 1994 ; 12:227-257
41. Marsh DG , Neely JD, Breazeale DR et al. Linkeage of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264(5162):1152-1156
42. Warner JA, Miles EA Jones AC et al. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggere cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994;24(5):423-430
43. Schwartz LB , Cellular inflammation in asthma : neutral proteases of mast cells .*Am Rev Respir disease* 1992;145(2Pt2):S18-S21
44. Holgate S . Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993;48(2):103-109 [82] Drazen JM, Arm JP, Austen KF. Sorting out the cytokines of asthma. *J Exp Med* 1996; 183(1): 1-5
45. Holgate S . Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993;48(2):103-109 [82] Drazen JM, Arm JP, Austen KF. Sorting out the cytokines of asthma. *J Exp Med* 1996; 183(1): 1-5
46. Holgate S . Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993;48(2):103-109 [82] Drazen JM, Arm JP, Austen KF. Sorting out the cytokines of asthma. *J Exp Med* 1996; 183(1): 1-5
47. Hjoberg J, Folkerts G, van Gessel SB, Hogman M, Hedenstierna G, Nijkamp FP, Hyperosmolarity-induced relaxation and prostaglandin release in guinea pig trachea in vitro. *Eur J Pharmacol* 2000;398: 303-7.
48. Busse WW, Lemanske RF, Jr., Asthma. *N Engl J Med* 2001;344: 350-362.
49. Rowe BH, Bota GW, Fabris L et al Inhaled budenoside in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled tria. *JAMA* 1999;281:2119-26
50. Fitz Gerald JM Magnesium sulfate is effective for acute asthma treated in emergency department .*West J Med* 2000;172:96

51. Bisgaard H, Nielsen K G, Bronchoprotection with leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children *Crit Care Med*. 2000; 162: 187-90
52. Radolph C Exercise Induced Asthma : update on pathophysiology,clinical diagnosis and treatment. *CurrProblPediatr* 1997;27:53-77
53. Lim MC et al. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasak lavage. *Am J Respir Crit CareMed*1995;151:136-44 [91] Pauwels R. Influence of treatment on the nose and / or the lungs . *ClinExp Allergy*1998;28 Suppl2:37-40S
54. Wenzel SE ,Szeffler SJ Leung DY et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156(3 Pt 1):737:743
55. Gipson PG , Simson JL Saltos N. Heterogeneity of airways inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001: 119(5):1329-1336
56. Simon HU. Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis –similarities and differences.*ImmunoL Rev* 2001;179:156-162
57. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils .*J Immunol* 1995;154(9):4719-4725
58. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation .*Clin Exp Allergy* 2000;30 Suppl1:22-27.
59. Moritani C, Ishioka S, Haruta Y, et al. Activation of platelets in bronchial asthma. *Chest* 1998;113: 452-458.
60. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP, Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J AllergyClinImmunol* 1996;98: 1-13.
61. Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, Vaitkus D, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999;103: 989-997
62. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:405–413.
63. Blease K, Lukacs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL, Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. *RespirRes* 2000;1: 54-61

64. Kharitonov SA, Barnes PJ, Exhaled markers of inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 217-224.
65. Loukides S, Kostikas K, Bakakos P, Non-invasive assessment of asthmatic inflammation: from bench to bedside. *CurrMedChem* 2011;18: 1413-1414.
66. Hirota N, Martin JG, Mechanisms of airway remodeling. *Chest* 2013;144: 1026-1032
67. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34
68. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.
69. Diagnostic value of post-bronchodilator pulmonary function testing to distinguish between stable, moderate to severe COPD and asthma Daphne C Richter,<sup>1</sup> James R Joubert,<sup>1</sup> Haylene Nell,<sup>1</sup> et al.
70. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
71. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008; 63 Suppl. 4:iv1–iv121.
72. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008; 63 Suppl. 4:iv1–iv121.
73. Guidelines for the measurement of respiratory function Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *RespirMed* 1994; 88: 165–194.
74. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008; 63 Suppl. 4:iv1–iv121.
75. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1989–1995
76. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest*. 1998 Dec;114(6):1607-12. doi: 10.1378/chest.114.6.1607.
77. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999;353:364-9

78. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.
79. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
80. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43
81. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.
82. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68
83. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
84. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9.
85. Anthonisen NR, Wright EC, the IPPB Trial group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814–819.
86. Eliasson O, Degraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: influence of clinical diagnosis, spirometric and anthropometric values. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858–864.
87. Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429–436.
88. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, et al. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; PMID: 3046537 DOI: 10.1001/archinte.148.9.1949
89. Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429–436.
90. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest*. 1998 Dec;114(6):1607-12. doi: 10.1378/chest.114.6.1607.

91. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *ClinAllergy* 1988;18:317-21.
92. Woolcock AJ, Anderson SD, Peat JK, et al. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *AmRevRespirDis* 1991;143:1438–1443.
93. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, et al. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978;33: 705–710.
94. Woolcock AJ.. Expression of results of airway hyperresponsiveness In: Hargreave FE, Woolcock AJ, editors. *Airway Hyperresponsiveness Measurement and Interpretation* Canada, Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, 1985; pp. 80–90.
95. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983;38: 760–765
96. Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. *AmRevRespirDis* 1982;126:829–832.
97. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39:912–918.
98. Ramsdale EH, Roberts RS, Morris MM, et al. Differences in responsiveness to hyperventilation and methacholine in asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1985;40:422–426.
99. Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA. Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease. *Chronicbronchitisvsemphysema*. *Chest* 1988;94:457–461.
- 100 Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *EurRespir J* 2000;16:514-33.
- 101 Brannan JD, Loughheed MD. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Front Physiol* 2012;3:460.
- 102 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J RespirCritCareMed* 2000;161:309-29.

- 103 Perpiña M., Pellicer C., de Diego A., et al. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma: Bayesian analysis approach. *Chest* 104:1993-149154.
- 104 An SS, Bai TR, Bates JHT, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29: 834–860.
- 105 Paré PD, McParland BE, Seow CY. Structural basis for exaggerated airway narrowing. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 7: 653–658.
- 106 Bossé Y, Riesenfeld EP, Paré PD, et al. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 437–462.
- 107 Ramsdell J. W., Nachtwey F. J., Moser K. M. Bronchial hyperactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126:1982-29832
- 108 Du Toit J. I., Woolcock A. J., Salome C. M., et al. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in smokers with chronic air-flow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134:1986-498501
- 109 Yan K., Salome C. M., Woolcock A. J. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132:1985-2529
- 110 Bohadana AB, Rokach A, Wild P, et al. Asthma-like symptoms induced by the methacholine challenge test: do they predict a negative-to-positive switch in the test result?-case report. *J Thorac Dis.* 2018 Oct;10(10): E716-E720.
- 111 Juniper E. F., Kline P. A., Vanzielegem M. A., et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142:1990-832836
- 112 Freezer N. J., Croasdell H., Doull I. J. M., et al. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur. Respir. J.* 8:1995-14881493
- 113 Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al, Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, Gauvreau G, Hall GL, Hallstrand TS, Horvath I, de Jongh FHC, Joos G, Kaminsky DA, Laube BL, Leuppi JD, Sterk PJ. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017 May;49(5)

- 114 Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018 Nov;52(5)
- 115 Sovijarvi ARA, Malmberg LP, Reinikainen K, et al. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge: repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest.* 1993;104:164–170.
- 116 Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68
- 117 Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138:25S-30S.
- 118 Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138: 25S-30S.
- 119 Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January, 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:254-60, 60 e1-7.
- 120 Anderson SD. Indirect challenge tests. *Chest* 2010; 138: 25S–30S.
- 121 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329.
- 122 Anderson SD, Brannan JD. Methods for 'indirect' challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. *ClinRevAllergyImmunol* 2003; 24: 63–90
- 123 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329.
- 124 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *EurRespir J* 1993; 6: 53–83

- 125 Haby MM, Anderson SD, Peat JK, et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *EurRespir J* 1994; 7: 43–49.
- 126 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329.
- 127 Anderson SD, Brannan JD. Methods for 'indirect' challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. *ClinRevAllergyImmunol* 2003; 24: 63–90
- 128 Sont JK, Booms P, Bel EH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. The determinants of airway hyperresponsiveness to hypertonic saline in atopic asthma in vivo. Relationship with sub-populations of peripheral blood leucocytes. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:678–688.
- 129 Anderson SD, Gibson P. The use of aerosols of hypertonic saline and distilled water (fog) for the patient with asthma In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff A, Woolcock AJ, ed. *AsthmaNewYork*, RavenPress, 1997; pp. 1135–1150.
- 130 Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:882–887
- 131 Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J RespirCritCareMed* 1998;158: 1120–1126.
- 132 Smith CM, Anderson SD. Inhalational challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: a comparison with responses to hyperpnoea, methacholine and water. *Eur Respir J* 1990;3: 144–151.
- 133 Belcher NG, Lee TH, Rees PJ. Airway responses to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma. *EurRespir J* 1989;2:44–48.
- 123 Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, et al. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1120–1126
- 124 Riedler J, Reade T, Dalton M, et al. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1632–1639



- 125 Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, et al. Induced sputum in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem* 2011;18: 1415-1422.
- 126 Levy ML, Thomas M, Small I, et al. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J* 2009;18 Suppl 1: S1-16.
- 127 Kostikas K, Minas M, Papaioannou AI, Papiris S, et al. Exhaled nitric oxide in asthma in adults: the end is the beginning? *Curr Med Chem* 2011;18: 1423-1431.
- 128 Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM, Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *EurRespir J* 1993;6: 1368-1370
- 129 Loukides S, Kontogianni K, Hillas G, et al. Exhaled breath condensate in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem* 2011;18: 1432-1443.
- 130 Asthma in pregnancy: a hit for two, Vanessa E. Murphy, Michael Schatz ,et al. *European/Respiratory/Review* 2014 23: 64/68; DOI: 10.1183/09059180.00008313
- 131 Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013; 28: 908–915
- 132 Global initiative for asthma. *Global strategy for asthma management and prevention* 2021.
- 133 Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
- 134 Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54
- 135 O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification.
- 136 Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
- 137 Juniper EF, Svensson K, Mork AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.

- 138 Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009; 18:41-9.
- 139 Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
- 140 Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-23 e1.
- 141 Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, et al. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. *J Asthma* 2018;55:675-83.
- 142 Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001117
- 143 Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, et al. Effects of educational interventions for selfmanagement of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
- 144 Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, et al. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:935-42.
- 145 Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Chest* 2013;144:92-8.
- 146 Pourslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, et al. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2012;49: 542-51.
- 147 Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, , et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
- 148 Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:104-9.
- 149 Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
- 150 Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global INitiative for Asthma (GINA)

- recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:201-6.
- 151 Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020
- 152 Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90
- 153 Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-33.
- 154 Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:537-41
- 155 Hansen ESH, Pitzner-Fabricsius A, Toennesen LL, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a  $\beta$ systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;56.
- 156 Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients-a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:803-11.
- 157 Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41:S5-32.
- 158 Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559
- 159 Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
- 160 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.

161 Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.

162 Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66

163 Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:Cd010834.

164 Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.

165 Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.

166 Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018:1-10.

167 Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:Cd005603.

168 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.

169 The Global Asthma Report 2022 *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26:1–102.

- 170 Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F., et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J* 2022; 2101585.
- 171 Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- 172 OECD/EU (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org>. Accessed May 18, 2023.
- 173 Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:348-356.
- 174 Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, et al. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(9):1102-1112.
- 175 Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):219-233.
- 176 Guida G, Bagnasco D, Carriero V, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:969243.
- 177 Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing Face of Guidelines. *Pulm Ther* 2019;5(2):103-115
- 178 Mitchell EA, Stewart AW; The ISAAC Phase One Study Group. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol.* 2001;17:667–673. doi:10.1023/A:1015500508261
- 179 Faustmann H. Statistical service of the Republic of Cyprus; Special Edition: European Health Survey; 2008.
- 180 Burr ML, Butland B, King S, et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child.* 1989;64 (10):1452–1456. doi:10.1136/adc.64.10.1452

- 181 Åberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(1):59–63. doi:10.1111/j.1365-2222.1989.tb02345.x
- 182 Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;111(3):279–283. doi:10.1159/000237378
- 183 World Health Organization. WHO | Asthma. World Health Organization; 2016. Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. Accessed February 17, 2023.
- 184 Kolokotroni O, Middleton N, Nicolaou N, et al. Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health*. 2011;11:858. doi:10.1186/1471-2458-11-858
- 185 Middleton N, Kolokotroni O, Lamnisos D, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in 15–17 year-old Greek- Cypriots by proximity of their community of residence to power plants: Cyprus 2006–07. *BMC Public Health*. 2014;128(3):288–296. doi:10.1016/j. puhe.2013.11.004
- 186 Lamnisos D, Moustaki M, Kolokotroni O, et al. Prevalence of asthma and allergies in children from the Greek-Cypriot and Turkish-Cypriot communities in Cyprus: a bi-communal cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13:585. doi:10.1186/1471-2458-13-585
- 187 Nicolaou N, Yiallourous P, Pipis S, et al. Domestic allergen exposure and allergic sensitization in Cyprus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:17–21. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00352.x22
- 188 Kleomenis D Benidis, Eleni Tzortzaki, Andreas Georgiou, Theodora Zachariadou, Tonia Adamidi, Savvas Zannetos, Petros Bakakos, Nikolaos G Koulouris, Nikoletta Rovina, (Respiratory Department, Nicosia General Hospital, Nicosia, Cyprus; Outpatient Respiratory Clinic, Heraklion, Greece; Health Center of Engomi, Nicosia, Cyprus; Department of Healthcare Management, Neapolis University Paphos, Paphos, Cyprus; 1st Respiratory Department, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, “Sotiria” Chest Hospital, Athens, Greece), Prevalence and Characteristics of Self-Reported Adult Asthma in Cyprus: A Population-Based Observational Study, *Journal of Asthma and Allergy* 2023;16 215–226

- 189 Faustmann H. Statistical service of the Republic of Cyprus; Special Edition: European Health Survey
- 190 Zannetos S, Zachariadou T, Zachariades A, et al. The economic burden of adult asthma in Cyprus; a prevalence-based cost of illness study. *BMJ Public Health*. 2017;17(1):262. doi:10.1186/s12889-017-4184-0
- 191 Διδακτορική διατριβή, Σάββας Ζαννέτος, Οικονομικός αντίκτυπος της φυματίωσης και βρογχικού άσθματος στην Κύπρο, Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
- 192 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. GINA report, global strategy for asthma management and prevention; 2020.
- 193 Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; (97):7302–7309. doi:10.1016/S0140-6736
- 194 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J*. 1998;12:315–335. doi:10.1183/09031936.98.12020315
- 195 Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476. doi:10.1136/thx.2008.106609
- 196 Chinn S, Luczynska C, Jarvis D, et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9:687. doi:10.1183/09031936.96.09040687
- 197 Zervas E, Loukides S, Kostikas K, et al; On Behalf of Asthma Working Group of the Hellenic Thoracic Society. Asthma and asthma-like symptoms in Greece. The Greece asthma national prevalence survey. *Eur Respir J*. 2012;40:P3936.
- 198 Kourlaba G, Bakakos P, Loukides S, et al. The self-reported prevalence and disease burden of asthma in Greece. *J Asthma*. 2019;56(5):478–497. doi:10.1080/02770903.2018.1471704
- 199 Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy*. 2004;59:469. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x

- 200 Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, et al. National Income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J*. 2010;35:279. doi:10.1183/09031936.00027509
- 201 Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226. doi:10.1056/NEJMra054308
- 202 To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public Health*. 2012;12:204. doi:10.1186/1471-2458-12-204
- 203 Kolokotroni O, Middleton N, Nicolaou N, et al. Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health*. 2011;11:858. doi:10.1186/1471-2458-11-858
- 204 Middleton N, Kolokotroni O, Yiallourous PK, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in 15–17 year-old Greek- Cypriots by proximity of their community of residence to power plants: Cyprus 2006–07. *BMC Public Health*. 2014;128(3):288–296. doi:10.1016/j. puhe.2013.11.004
- 205 Papadopoulou A, Hadziagorou E, Matziou VN, et al. Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: the ISAAC Phase II survey. *AllergolImmunopathol*. 2011;39(6):347–355. doi:10.1016/j.aller.2010.10.003
- 206 Pearce N, Ait-Khalid N, Beasley R, et al.; the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide Trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758–766. doi:10.1136/thx.2006.070169
- 207 Montefort S, Ellul P, Monterort M, et al. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5–8 year old Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:67–71. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00746.x
- 208 Ebell M, Marchello C, O'Connor J, et al The burden and social determinants of asthma for adults in the state of Georgia. *J Public Health Assoc*. 2017;6(4):426–434.
- 209 Greenblatt R, Mansour O, Zhao E, et al. Gender-specific determinants of asthma among U.S. adults. *Asthma Res Pract*. 2017;3:2. doi:10.1186/ s40733-017-0030-5



- 210 Papageorgiou N, Gaga M, Marossis C, et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Athens, Greece. *Respir Med.* 1997;91(2):83–88. doi:10.1016/S0954-6111(97)90072-X
- 211 To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public Health.* 2012;12:204. doi:10.1186/1471-2458-12-204
- 212 Kourlaba G, Bakakos P, Loukides S, et al. The self-reported prevalence and disease burden of asthma in Greece. *J Asthma.* 2019;56(5):478–497. doi:10.1080/02770903.2018.147170
- 213 Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, et al. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003. *Arch Dis Child.* 2007;92:209–212. doi:10.1136/adc.2006.106153
- 214 World Health Organization. WHO | Asthma. World Health Organization; 2016. Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. Accessed February 17, 2023.
- 215 Papadopoulou A, Hadziagorou E, Matziou VN, et al. Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: the ISAAC Phase II survey. *Allergol, Immunopathol.* 2011;39(6):347–355.
- 216 Demoly P, Annunziata K, Gubba E, et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):66–74. doi:10.1183/09059180.00008111
- 217 Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802–807. doi:10.1183/09031936.00.16580200
- 218 Partridge MR, van der Molen T, Myrseth S-E, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13. doi:10.1186/1471-2466-6-13
- 219 Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1360–1367. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.019
- 220 Teresa To, Sanja Stanojevic, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public Health* 2012, 12:204

