



**ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ**

***‘ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ
ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ’***

**Του
ΣΤΕΦΑΝΟΥ ΠΑΤΣΙΡΗ**

**Επιβλέπων
Καθηγητής ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Μ. ΒΛΑΜΟΣ**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Που υποβλήθηκε στο πλαίσιο της εκπλήρωσης των υποχρεώσεων για την
απόκτηση του πτυχίου του Διδάκτωρ Φιλοσοφίας στη Βιοπληροφορική
Στο τμήμα Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου, 2024
ΚΕΡΚΥΡΑ, ΕΛΛΑΔΑ**

Εξεταστική Επιτροπή Κρίσεως Διατριβής

1. Παναγιώτη Βλάμο, Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου
2. Βασίλειο Χρυσικόπουλο , Ομότιμο Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου
3. Δημήτριο Βλαχάκη, Ανπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Βιοτεχνολογίας του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών
4. Αριστείδη Βραχάτη, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου
5. Θεμιστοκλή Έξαρχο , Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου
6. Ηλία Κοτσιρέα, Καθηγητή της Επιστήμης Υπολογιστών και Διευθυντή του Εργαστηρίου CARGO του Πανεπιστημίου Wilfrid Laurier
7. Θεόδωρο Ανδρόνικο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής της Επιστήμης της Πληροφορίας & Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου

Πνευματική ιδιοκτησία του
Στέφανου Πατσίρη
2024

Ευχαριστίες

Τι να πρωτοαναφέρει κάποιος όταν ένα έργο τόσων ετών φθάνει στην ολοκλήρωση του. Σίγουρα πολλά ευχαριστώ και ευγνωμοσύνη. Ιδιαίτερα όμως οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή μου, του Τμήματος Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου, κ. Παναγιώτη Μ. Βλάμο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και φυσικά την βοήθεια και καθοδήγηση του. Επίσης, ένα άλλο μεγάλο ευχαριστώ στον αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου, κ. Θεμιστοκλή Έξαρχο για την αμέριστη βοήθεια και τον χρόνο του καθώς βρισκόταν πάντα δίπλα μου στον δρόμο προς την ολοκλήρωση της διατριβής. Φυσικά πολλά ευχαριστώ σε όλους εκείνους (συμμετέχοντες ασθενείς και υγιής, προσωπικό Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας «Αγία Ειρήνη») που σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό πίστεψαν σε εμένα και μου προσέφεραν την βοήθεια τους για την πραγματοποίηση της έρευνας μου. Τέλος ένα ευχαριστώ στην μητέρα μου, η οποία συμπορεύτηκε μαζί μου μέσα από άγχος, αγωνία και ανησυχίες στον αγώνα μου για την ολοκλήρωση της έρευνας μου.

Την διατριβή μου την αφιερώνω στην μητέρα μου για την στήριξη, την υπομονή και την αγάπη της σε ολόκληρη την προσπάθεια μου όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	7
Συνεισφορά διδακτορικής διατριβής	8
Γενικό μέρος	13
Κεφάλαιο 1^ο	
1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια – ΧΑΠ	13
1.2 Επιπολασμός	14
1.3 Αίτια – Παράγοντες κινδύνου	15
1.4 Παθολογία - Παθογένεση	15
1.5 Παθοφυσιολογία	26
1.6 Διάγνωση	27
1.7 Θεραπεία - Αντιμετώπιση	33
Κεφάλαιο 2^ο	34
2 Δύσπνοια και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	34
2.1 Ορισμός	34
2.2 Μηχανισμοί της δύσπνοιας στην ΧΑΠ	34
2.3 Αξιολόγηση της δύσπνοιας	39
2.4 Αντιμετώπιση της δύσπνοιας στη ΧΑΠ	41
Ειδικό μέρος	42
Κεφάλαιο 3ο	
3 Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα	43
3.3 Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα και ΧΑΠ	50
3.4 Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα και δύσπνοια στην ΧΑΠ	53
3.5 Ερευνητική πρόταση	56
Κεφάλαιο 4^ο	58
4.1 Σχεδιασμός μελέτης	58
Κεφάλαιο 5ο	74
5.1 Στατιστική ανάλυση	74
5.2 Αποτελέσματα	74
Κεφάλαιο 6ο	125
6.1 Συζήτηση – ερμηνεία αποτελεσμάτων	125
6.2 Περιορισμοί μελέτης	136

6.3 Προτάσεις μελλοντικών μελετών	136
Κεφάλαιο 7^ο	138
Συμπέρασμα	
Περίληψη (ελληνικά)	139
Περίληψη (αγγλικά)	141
Αναφορές	143

Πονοκέφαλο αποτελούν για την ιατρική κοινότητα τα χρόνια νοσήματα όπως αυτό της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Η διάγνωση, η παρακολούθηση και η θεραπεία της ΧΑΠ είναι ένας διαρκής αγώνας εξαιτίας, τόσο της ποικιλομορφίας της εικόνας της όσο και της ανεπάρκειας των σημερινών διαθέσιμων οργάνων και δοκιμασιών (<https://www.cdc.gov/copd/index.html>). Η εμπλοκή μιας μεγάλης ομάδας επαγγελματιών υγείας κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να υπάρχει μια ολιστική προσέγγιση και αντιμετώπιση. Αξιόλογο μέλος της είναι η φυσικοθεραπεία που καλείται να διαχειριστεί αρκετά από τα προβλήματα που προκαλεί η νόσος ([https://www.physio-pedia.com/COPD_\(Chronic_Obstructive_Pulmonary_Disease\)](https://www.physio-pedia.com/COPD_(Chronic_Obstructive_Pulmonary_Disease))). Η όποια παρέμβαση της ομάδας βασίζεται σε ορισμένα βασικά κλινικά συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την νόσο όπως αυτό της δύσπνοιας. Αυτή άλλωστε είναι και η αιτία που θα οδηγήσει τον υποψήφιο ασθενή να ζητήσει ιατρική βοήθεια.

Η κατανόηση της δύσπνοιας στην περίπτωση της ΧΑΠ εξακολουθεί να παρουσιάζει ελλείψεις, αφού ο ένας ή και περισσότεροι μηχανισμοί ανάπτυξης της είναι σύνθετοι, καθιστώντας την αντίληψη της υποκειμενική (Wouters, 2019). Η πολυπλοκότητα της έγκειται στο γεγονός ότι ο ίδιος ο οργανισμός δέχεται μια πληθώρα πληροφοριών, που βάση τους έχουν τις δομικές και χημικές αλλαγές που προκαλεί η αιτία της νόσου, η φλεγμονή. Έτσι δημιουργείται ένα δίκτυο ανάμεσα στα συστήματα του οργανισμού (μυοσκελετικό, καρδιοαναπνευστικό και νευρικό) που μέσα στην προσπάθεια τους να διατηρήσουν την ομοιόσταση στο σώμα, το οδηγούν σε διεργασίες που εκδηλώνονται ως δύσπνοια. Χαρακτηριστικό είναι ότι η παρουσία της στα αρχικά στάδια της νόσου γίνεται εμφανής μόνο σε έντονες σωματικές δραστηριότητες ενώ σε προχωρημένα στάδια γίνεται ένα μόνιμος βραχνάς για τον ασθενή. Χαρακτηριστικές είναι οι εκφράσεις «έχω έλλειψη αέρα» ή «νιώθω φούσκωμα» τις οποίες επικαλούνται τα άτομα για να περιγράψουν το αίσθημα της δύσπνοιας (Ong, 2020).

Η εκτίμηση της δύσπνοιας βασίζεται στην ικανότητα του ασθενή να αντιληφθεί τόσο την ανάπτυξη της όσο και το μέγεθος της και αποτελεί ειδικό και ιδιαίτερο χαρακτηριστικό για τον καθένα. Αυτό άλλωστε φαίνεται και από την αδυναμία της απόδοσης της με τον χρυσό κανόνα διάγνωσης της ΧΑΠ, την σπιρομέτρηση (Hanania & O'Donnell, 2019). Η προσπάθεια για την αξιολόγηση της και την δημιουργία κοινής γλώσσας κατανόησης της παρουσίας και της έντασης της πραγματοποιείται με την χρήση διάφορων αξιολογητικών εργαλείων που αποσκοπούν στην ποσοτικοποίηση της

είτε αυτούσια είτε μέσα από την ένταση της κατά την συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες.

Η αδυναμία των κλασικών εργαλείων και τεχνικών για την επίλυση των προβλημάτων της ΧΑΠ έχουν οδηγήσει στην επιστράτευση διάφορων, σχετικά νέων εργαλείων όπως οι βιοδείκτες, με θετικό πρόσημο ως προς την βοήθεια τους, χωρίς ωστόσο να έχουν εδραιώσει την θέση και χρήση τους (Pantazopoulos κ.ά., 2022). Ούτε και στην περίπτωση του συμπτώματος της δύσπνοιας φαίνεται να έχουν βασικό ρόλο ακόμα. Σε αυτό ίσως συμβάλλει και το γεγονός ότι η έως τώρα έρευνα είναι ισχνή στο πεδίο συσχέτισης της δύσπνοιας με την διεργασία της φλεγμονής, που αποτελεί την βάση (αιτία) γέννησης της ΧΑΠ, μέσω της ανάπτυξης υπολογιστικών βιοδεικτών.

Συνεισφορά διδακτορικής διατριβής

Η σύνδεση ενός υποκειμενικού συμπτώματος, όπως είναι η δύσπνοια, με τις παθολογικές διεργασίες που συμβαίνουν μέσα στον πνεύμονα στην ΧΑΠ φαίνεται να παρουσιάζει δυσκολίες με τις έως τώρα μεθόδους διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας της νόσου. Ο εντοπισμός στοιχείων ή εργαλείων που θα μπορούν να αποδώσουν την οποιαδήποτε σχέση μεταξύ τους είναι μείζονος σημασίας για την αντιμετώπιση της νόσου. Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η μελέτη της συγκέντρωσης και του μεγέθους των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και η σχέση τους με την δύσπνοια σε άτομα με ΧΑΠ. Συγκεκριμένα έγινε μια προσπάθεια

1. Ανίχνευση πληροφοριών που συνδέουν υποκειμενικά στοιχεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) με αντικειμενικά ευρήματα με στόχο την πιθανή χρήση τους ως βιοδείκτες σε ευρύ φάσμα πρωτοκόλλων. Πιο συγκεκριμένα, το μεν υποκειμενικό στοιχείο είναι η δύσπνοια, που αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα της ΧΑΠ και τον παράγοντα εκείνο που θα οδηγήσει τον ασθενή να αναζητήσει βοήθεια. Η δύσπνοια είναι αποτέλεσμα μιας λειτουργικής συμπεριφοράς ανάμεσα στο καρδιοαναπνευστικό σύστημα και το νευρομυϊκό σύστημα του οργανισμού, προκειμένου να ενημερώσουν τον οργανισμό για τις αλλαγές που πραγματοποιούνται στην προκειμένη περίπτωση εξαιτίας της νόσου. Η δύσπνοια δεν αξιολογείται επαρκώς με το εργαλείο της σπιρομέτρησης που αποτελεί και τον χρυσό κανόνα για την διάγνωση της ΧΑΠ. Η εικόνα της αποδίδεται μέσα από μια σειρά εργαλείων που βασίζονται στην ικανότητα του ατόμου που πάσχει από ΧΑΠ να

αντιλαμβάνεται την δύσπνοια και να την αποδίδει ποσοτικά υπό μορφή δραστηριοτήτων. Τα δε αντικειμενικά ευρήματα είναι αυτά που προκύπτουν από την ανάλυση ενός σχετικά νέου στοιχείου στην πνευμονολογία, του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι ένα υλικό υγρό, πλούσιο σε στοιχεία, το οποίο παρέχει πληροφορίες για τις διεργασίες που πραγματοποιούνται στους αεραγωγούς των πνευμόνων και κυρίως της φλεγμονής, γεγονός το οποίο με τις έως τώρα ενδείξεις πιστεύετε ότι περιέχει πολλούς πιθανούς βιοδείκτες.

- S. Patsiris, I. Papanikolaou, G. Stelios, T. Exarchos & P. Vlamos (2021). 'Exhaled breath condensate and Dyspnea in COPD', *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 1337: 339 – 344, doi: 10.1007/978-3-030-78771-4_38.
- S. Patsiris, T. Exarchos & P. Vlamos (2022). 'Exhaled breath condensate study for biomarkers discovery'. *Bioinformatics and Biomedical Engineering: 9th International Work-Conference, IWBBIO 2022, Maspalomas, Gran Canaria, Spain, June 27–30, 2022, Proceedings, Part II*; pp: 83 – 89, doi: 10.1007/978-3-031-07802-6

2. Ανίχνευση πληροφοριών που συνδέουν την φλεγμονή, την διαδικασία που αποτελεί την βάση για την έναρξη, την ανάπτυξη και την πορεία της ΧΑΠ με την δύσπνοια και την κλινική εικόνα της πάθησης. Τα σωματίδια τα οποία περιέχονται στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με ΧΑΠ, προέρχονται από το υγρό που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια των αεραγωγών (airway lining fluid) και σχετίζονται με την φλεγμονή της περιοχής. Επίσης, τα σωματίδια με την σειρά τους μεταφέρουν στοιχεία και ενώσεις που είναι δείκτες φλεγμονής. Μελέτες έχουν δείξει ότι μεταβολές στο περιεχόμενο των σωματιδίων και συγκεκριμένα σε δείκτες φλεγμονής σχετίζεται με την κλινική εικόνα ασθενών με ΧΑΠ (χειροτέρευση ή βελτίωση) και την δύσπνοια. Ωστόσο αυτό που δεν είναι ξεκάθαρο είναι αν και τα ίδια τα σωματίδια, που αποτελούν το όχημα μεταφοράς των δεικτών της φλεγμονής, συνδέονται με την κλινική εικόνα στην ΧΑΠ.

- S. Patsiris, G. Stelios, I. Papanikolaou, T. Exarchos & P. Vlamos (2021). 'Exhaled breath condensate: a potential tool to evaluate the relationship between inflammation and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease'. *Journal of Lung Health and Diseases*; 5(1): 3 – 7, doi: 10.29245/2689-999X/2021/1.1168.

3. Άντληση πληροφοριών για το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στο χρόνιο στάδιο της ΧΑΠ. Η μελέτη του στοιχείου αυτού και συγκεκριμένα της σύστασης του, τόσο σε μέγεθος όσο και σε συγκέντρωση σωματιδίων, βοηθάει στην χαρτογράφηση του. Οι έως τώρα μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε μια σαφή εικόνα για τον αριθμό, την συγκέντρωση και το περιεχόμενο των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στο χρόνιο στάδιο της ΧΑΠ. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μεταβολές σε αυτό σχετίζονται με την φλεγμονή στους πνεύμονες. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι αύξηση σε ορισμένα από τα συστατικά του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα που εμπεριέχονται στα σωματίδια του, αντικατοπτρίζουν την χειροτέρευση της κλινικής εικόνας ασθενών με ΧΑΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι α) η συλλογή του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιείται με μη επεμβατικό τρόπο, με συνέπεια να το καθιστά ένα σημαντικό δείγμα αφού δεν υφίσταται αλλοιώσεις στην σύσταση του από εξωγενείς παράγοντες και β) είναι μοναδικό υλικό που αφορά μόνο τους πνεύμονες.

- S. Patsiris, T. Exarchos & P. Vlamos (2020). 'Exhaled Breath Condensate (EBC): Is it a viable source of biomarkers for lung diseases'. *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 1195: 13 – 18, doi: 10.1007/978-3-030-32633-3_2.

4. Ανίχνευση πληροφοριών για την δυνατότητα εκμετάλλευσης εξελιγμένων τεχνολογικών επιτευγμάτων. Συγκεκριμένα, η μελέτη και ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιείται με την συσκευή Accusizer και τα μοντέλα της 780SIS και FxNano αντίστοιχα. Πρόκειται για μια συσκευή ανάλυσης υγρών. Η συγκεκριμένη συσκευή χρησιμοποιείται για πρώτη φορά για τέτοιο σκοπό. Η επιλογή της στηρίζεται στο γεγονός ότι πραγματοποιεί υψηλή ανάλυση και είναι υψηλής ευαισθησίας καθώς μπορεί και μετράει ένα προς ένα τα διάφορα σωματίδια και με μεγάλη ακρίβεια. Το εύρος μέτρησης για το μοντέλο 780SIS είναι 0.5 έως 400 μm και για το FxNano είναι 0.15 έως 10+ μm . Και τα δύο μοντέλα χρησιμοποιούν την τεχνική της single particle optical sizing (SPOS) και χάρη στους αισθητήρες που διαθέτει η συσκευή μπορεί και πραγματοποιεί παράλληλα σκέδαση και διασπορά της ακτίνας τους για υψηλότερη ποιοτικά και ποσοτικά ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά της και η δυνατότητες της στην ανάλυση υγρών με υψηλή ακρίβεια αποτέλεσαν τους λόγους επιλογής της στην παρούσα μελέτη.

- S. Patsiris, N. Vaitsis, I. Nasoula, T. Exarchos & P. Vlamos (2023). ‘Detection and quantification of exhaled breath condensate and dyspnea correlation in stable COPD. A proof of concept study’. *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 1423: 21-30, doi: 10.1007/978-3-031-31978-5_3.

5. Ανίχνευση των δυνατοτήτων εκμετάλλευσης υλικών όπως το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, η απόκτηση των οποίων πραγματοποιείται με μη επεμβατικό τρόπο και ως εκ τούτου με μηδενικό αποτέλεσμα αλλοίωσης στην σύνθεση τους και η ενίσχυση της χρήσης τους σε πρωτόκολλα. Επίσης, ανίχνευση πληροφοριών στην ενίσχυση της μελέτης και βελτίωση της κατανόησης της ΧΑΠ, που θα οδηγήσει σε βοήθεια στην διάγνωση, παρακολούθηση και αντιμετώπιση της νόσου. Η συνδρομή του πιθανόν να βοηθήσει και την αναπνευστική φυσικοθεραπεία μέσα από την αναγνώριση στοιχείων έκβασης του τρόπου διαχείρισης της ΧΑΠ. Το συμπύκνωμα αποτελεί ένα υλικό υπό διερεύνηση, εξαιτίας του πλούσιου περιεχομένου του και χωρίς να έχει τυποποιηθεί η διαδικασία συλλογής και ανάλυσης του. Η ΧΑΠ, από την άλλη, είναι μια πάθηση με πολλούς φαινότυπους που χρήζει επιπλέον μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη όλο και περισσότερες πληροφορίες που αντλούνται από διάφορα εργαλεία και μέσα.

- S. Patsiris, A. Afthinos, L. Avgousti, K. Valsami, A. Dimitras, T. Exarchos & P. Vlamos (2023). ‘Stable COPD picture through Exhaled Breath Condensate, questionnaires and tests. A proof of concept study’. *Journal of Pulmonary & Respiratory Research*, 7: 032-039. doi: 10.29328/journal.jprr.1001049

6. Ενίσχυση της μελέτης του εκπνεόμενου αέρα και της συμβολής του στην μελέτη μεγάλου φάσματος παθήσεων πέρα των αναπνευστικών. Ο εκπνεόμενος αέρας είναι ένα υλικό, το οποίο περιέχει προϊόντα από διάφορες διεργασίες που πραγματοποιούνται στον οργανισμό τόσο φυσιολογικές όσο και παθολογικές. Αυτά τα προϊόντα δεν είναι σταθερά σε παρουσία και συγκέντρωση στην αποβαλλόμενη ποσότητα αέρα κατά την αναπνοή. Μεταβολές που σχετίζονται με την απουσία ή παρουσία τους καθώς και τον αριθμό τους στον εκπνεόμενο αέρα, έχει ήδη αποδειχθεί ότι μπορούν να αποτελέσουν εργαλείο μελέτης διαφόρων παθήσεων σε επίπεδο διάγνωσης, παρακολούθησης πορείας και θεραπείας. Παρά το γεγονός ότι η έως τώρα

έρευνα έχει επικεντρωθεί σε παθήσεις του γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος, υπάρχουν ενδείξεις ότι αλλαγές στην σύσταση του εκπνεόμενου αέρα παρατηρούνται και σε νοσήματα του νευρικού συστήματος και παρέχουν πληροφορίες για αυτές.

- S. Patsiris, A. Karpouza, T. Exarchos & P. Vlamos (2021). ‘Exhaled breath analysis in Neurodegenerative diseases’. Handbook of Computational Neurodegeneration; pp: 1 – 12, doi: 10.1007/978-3-319-75479-6_67-1
- S. Patsiris (2022). ‘Exhaled Breath and Mental Disorders: Is there any association?’. Abstracts of the 9th International Organisation of Physical Therapy in Mental Health Conference; doi: 10.21467/abstracts.140

Κεφάλαιο 1^ο

1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια - Ορισμός

Σύμφωνα με την Παγκόσμια πρωτοβουλία για την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια - ΧΑΠ (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD) (<https://goldcopd.org/>) πρόκειται για μια συχνή πάθηση του αναπνευστικού συστήματος που ορίζεται ως μια κατάσταση εμμένουσας απόφραξης των αεραγωγών, συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με μια υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Παρόμοιος είναι και ο ορισμός που δίνει τόσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))) όσο και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Centre for Diseases Control and Prevention – CDC) (<https://www.cdc.gov/copd/index.html>) που την αναφέρουν ως μια ομάδα παθήσεων που προκαλεί απόφραξη της ροής του αέρα και εμφάνιση προβλημάτων που σχετίζονται με την αναπνοή. Επίσης, χαρακτηρίζεται και ως σύνδρομο εξαιτίας των πολλών παραγόντων ανάπτυξης του καθώς και των πολλών διαφορετικών μηχανισμών της παθοφυσιολογίας του. Σήμερα, μπορεί πλέον να προβλεφθεί και να αντιμετωπιστεί.

Το ακρωνύμιο ΧΑΠ είναι ουσιαστικά ένας όρος ομπρέλα προκειμένου να συμπεριλάβει δυο χαρακτηριστικούς φαινότυπους της νόσου, την βρογχίτιδα και το εμφύσημα (<https://lungfoundation.com.au/patients-carers/living-with-a-lung-disease/copd/overview/>). Παρά το γεγονός ότι ο καθένας τους προσβάλλει διαφορετικό ανατομικό στοιχείο του πνεύμονα, έχουν κοινό παρανομαστή που είναι η σταδιακά αυξανόμενη δυσκολία στην ροή του αέρα με αύξηση στην αντίσταση του. Ωστόσο, το εμφύσημα χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των κυψελίδων ενώ η βρογχίτιδα από την φλεγμονή των αεραγωγών και την υπερβολική έκκριση βλέννας. Το βέβαιο είναι ότι η ΧΑΠ είναι μια ετερογενής νόσος που επηρεάζει πολλά οργανικά συστήματα και με μια ποικιλομορφία στην εικόνα της.

Παρά το γεγονός της εμφάνισης διαφορετικών φαινοτύπων, υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι πάσχοντες με ΧΑΠ και αυτά είναι η δύσπνοια, ο χρόνιος βήχας που συχνά είναι παραγωγικός, ο αναπνευστικός συριγμός και η δυσκολία στην αναπνοή. Αργότερα προστίθεται και η κόπωση.

α) Εμφύσημα

Το εμφύσημα είναι μια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μια μόνιμη, ανώμαλη διόγκωση των αναπνευστικών χώρων, συνοδευόμενη από καταστροφή των τοιχωμάτων τους χωρίς εμφανή ίνωση. Υπάρχει μια διάκριση με βάση το ανατομικό σημείο που προσβάλλουν σε τρεις τύπους εμφυσήματος: το κεντρολοβιώδες, το πανλοβιώδες και το παραδιαφραγματικό (Martini & Frauenfelder, 2020). Τα συμπτώματα εξαιτίας του εμφυσήματος αρχίζουν να γίνονται αντιληπτά όταν το 20% του πνεύμονα έχει επηρεαστεί (Durawa, Dziadziuszko, Jelitto-Górska & Szurowska, 2020).

β) Βρογχίτιδα

Η βρογχίτιδα είναι η λοίμωξη των βρόγχων. Διακρίνεται σε οξεία και χρόνια με τον δεύτερο τύπο να αποτελεί τον φαινότυπο της ΧΑΠ. Το γεγονός που θα οδηγήσει στον χαρακτηρισμό της βρογχίτιδας ως χρόνια είναι η διάρκεια του βήχα που πρέπει να είναι από τρεις μήνες και άνω κάθε χρόνο για διάστημα δύο ετών και παραγωγικός (Goodman & Fuller, 2021). Ωστόσο, η χρόνια βρογχίτιδα μπορεί να αποτελέσει και ξεχωριστή οντότητα (Kim & Criner, 2013).

1.2 Επιπολασμός

Η ΧΑΠ είναι μια νόσος που παρουσιάζει ανοδική πορεία στην παγκόσμια κατάταξη θνητότητας και θνησιμότητας, ωστόσο είναι αμφίβολο για το ποια ακριβώς θέση κατέχει. Υπάρχουν αναφορές που την τοποθετούν στην πέμπτη θέση (Blanco, Diego, Bueno, Casas-Maldonado & Miravittles, 2019). ενώ άλλες στην τρίτη (Jarhyan, Hutchinson, Khaw, Prabhakaran & Mohan, 2022). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας των Wang, Ye, Zhang και Ling (2022) η παγκόσμια επικράτηση της ΧΑΠ αυξήθηκε κατά 86% μεταξύ 1990 και 2019 καθώς επίσης και ο αριθμός των θανάτων εξαιτίας της ΧΑΠ σε ποσοστό 30%. Σχεδόν το 90% των θανάτων παρατηρείται σε χώρες μικρού ή μεσαίου βιοτικού επιπέδου (Adeloye, Song, Zhu, Campbell & Sheikh, 2022). Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της παγκοσμίως είναι περίπου 12,2% σε άτομα ηλικίας 40 ετών και άνω. Από αυτούς ήπια νόσο παρουσιάζει το 44,16%, μέτρια το 44,22% σοβαρή οι υπόλοιποι (Varmaghani κ.ά., 2019, Vieg, Maio, Fasola, & Baldacci, 2020).

Εντούτοις, υπάρχει δυσκολία στον ακριβή υπολογισμό των πασχόντων από ΧΑΠ (Polverino & Celli, 2018). Το γεγονός αυτό οφείλεται τόσο στις δυσκολίες διάγνωσης της νόσου στον γενικό πληθυσμό όσο και στις αδυναμίες των εκάστοτε συστημάτων να

συμβάλλουν στην εκτίμηση του εντοπισμού των νοσούντων είτε σε τοπικό είτε σε γενικό γεωγραφικό σημείο. Σε αυτό συμβάλλει και ο ανεπαρκής αριθμός των μελετών σε μεγάλο πληθυσμό στο συγκεκριμένο αντικείμενο και φυσικά τα πολλά αίτια ανάπτυξης της νόσου.

1.3 Αίτια - Παράγοντες κινδύνου

Πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της ΧΑΠ και είναι

- **Κάπνισμα.** Αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου εξαιτίας των πολλών βλαπτικών ουσιών που περιέχει (περίπου 7000). Η μεγάλη ποσότητα τσιγάρων και ο μεγάλος χρόνος καπνίσματος αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ. Η έκθεση στον καπνό μπορεί να είναι ενεργητική ή παθητική και ανεξάρτητη από το είδος και τον τύπο του τσιγάρου (Ruvuna & Sood, 2020).
- **Ρύπανση εσωτερικού χώρου.** Στην προκειμένη περίπτωση ενοχοποιείται η καύση βιομάζας και ο φτωχός αερισμός του εσωτερικού χώρου.
- **Ατμοσφαιρική ρύπανση.**
- **Έκθεση σε διάφορες οργανικές και μη οργανικές κόνεις, αέρια καθώς και χημικούς παράγοντες** λόγω επαγγελματικής ενασχόλησης (Murgia & Gambelunghe, 2022).
- **Ηλικία.**
- **Γενετικοί παράγοντες.** Οτιδήποτε σχετίζεται και με την ανάπτυξη των πνευμόνων. Έχουν βρεθεί και γονίδια που παίζουν το ρόλο τους στην εμφάνιση της ΧΑΠ. Χαρακτηριστικό είναι η περίπτωση της ανεπάρκειας της α1-αντιθρυψίνης.
- **Συχνές λοιμώξεις ειδικά σε παιδική ηλικία.**
- **Το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο.**
- **Ίσως και το άσθμα** (Huang κ.ά, 2019).

1.4 Παθολογία – Παθογένεση

Η χρόνια φλεγμονή των πνευμόνων αποτελεί το χαρακτηριστικό στοιχείο της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η ανάπτυξη της οφείλεται σε έναν πολύπλοκο δίκτυο μηχανισμών και διαδικασιών και περιλαμβάνει την φλεγμονώδη απόκριση, την ανισορροπία σε επίπεδο πρωτεασών και αντιπρωτεασών, το οξειδωτικό στρες, το νιτρογονικό στρες, την αυτοφαγία, την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία καθώς επίσης την απόπτωση και την γήρανση (Hadzica κ.ά, 2020, Qu, Yue, Gao & Yao, 2019). Όλες

αυτές οι διαδικασίες οδηγούν σε αλλοιώσεις σε κυτταρικό, δομικό και λειτουργικό επίπεδο, σε όλα τα ανατομικά στοιχεία των πνευμόνων, ωστόσο με διαφορετικό βαθμό επίδρασης.

- Κυτταρικές αλλοιώσεις.

Οφείλονται στην φλεγμονή στη ΧΑΠ. Η είσοδος στο αναπνευστικό σύστημα οποιουδήποτε βλαπτικού παράγοντα (σωματίδια και αέρια) και η παρουσία αντιγόνου ακολουθείται από μια αντίδραση στα πλαίσια της προστασίας του, μέσα από τον αμυντικό μηχανισμό που διαθέτει και που ονομάζεται ανοσία. Η ανοσία διακρίνεται σε έμφυτη και επίκτητη και το αποτέλεσμα της είναι η φλεγμονή, η οποία πραγματοποιείται με συμμετοχή διαφόρων διεργασιών, κυττάρων και μεσολαβητών (χημειοκίνες και κυτταροκίνες) με συγκεκριμένη ακολουθία (Gopallawa, Dehinwa, Bhatia, Gujar & Chirmule, 2023). Τα εμπλεκόμενα κύτταρα στην φλεγμονώδη διαδικασία στην περίπτωση της ΧΑΠ είναι τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα και ουδετερόφιλα), τα ηωσινόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα δενδριτικά, τα λεμφοειδή και τα φυσικά φονικά (έμφυτη ανοσία) καθώς επίσης τα Β και Τα λεμφοκύτταρα (επίκτητη). Επιπλέον, παρατηρείται συμμετοχή και δομικών κυττάρων (ινοβλάστες, επιθηλιακά και ενδοθηλιακά) (Barnes, 2016). Αξιοσημείωτη στον χρόνιο χαρακτήρα της ΧΑΠ, είναι η συμβολή των φλεγμονωδών μεσολαβητών διότι μέσω του ρόλου τους να προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα, ενισχύουν την διαδικασία της φλεγμονής και συμβάλλουν σε δομικές μεταβολές (Πανατζόπουλος κ.ά, 2015). Ανάλογα με το στάδιο της νόσου παρατηρείται και ανάλογος βαθμός φλεγμονής.

Επιθηλιακά κύτταρα. Είναι από τα πρώτα που έρχονται σε επαφή με τους βλαπτικούς παράγοντες και ουσιαστικά εκείνα που παίζουν τον ρόλο του ενορχηστρωτή. Η ενορχηστρωτική ικανότητα τους οφείλεται στους υποδοχείς αναγνώρισης (pattern recognition receptors – PRRs) που διαθέτουν, οι οποίοι ενεργοποιούνται είτε από μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) είτε βλαπτικά μοριακά μοτίβα (damage-associated molecular patterns – DAMPs) που σχετίζονται με στοιχεία από κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Τέτοιοι υποδοχείς είναι οι τύπου Toll (TLRs), τύπου NOD (NLRs) και οι τύπου C λεκτίνης (CLRs) (Hikichi, Mizumura, Maruoka & Gon, 2019). Η ενεργοποίησή τους οδηγεί σε απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, πρωτεασών και προ-φλεγμονωδών / φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως κυτοκίνες ή κυτταροκίνες και χημειοκίνες

(Burgoyne, Fisher & Borthwick, 2021, Zuo κ.ά, 2019). Πιο συγκεκριμένα τα επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν τους παρακάτω μεσολαβητές α) λιπιδικούς μεσολαβητές όπως την προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και το λευκοτριένιο B4 (LTB4), β) κυτοκίνες όπως οι ιντερλευκίνες IL-1β, IL-6, IL-18, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), ο παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων (GM-CSF) που χαρακτηρίζονται ως προφλεγμονώδεις και εκείνες που ανήκουν στην ομάδα των T-helpers όπως ιντερλευκίνες IL-4, IL-9 και IFN-γ, γ) χημειοκίνες των ομάδων CXC και CC όπως η CXCL8, CXCL5 και CCL5, δ) αυξητικούς παράγοντες όπως ο παράγοντας β (TGF-β) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός (VEGF), ε) πρωτεάσες όπως οι μεταλλοπρωτεάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMP-1, MMP-2) και οι καθεψίνες και στ) δραστικές μορφές οξυγόνου και τα προϊόντα τους όπως H₂O₂, 8-ισοπροστάνες, ρίζες ανιόντων υπεροξειδίου και μονοξειδίου του αζώτου (Angelis κ.ά, 2014, Arora, Dev, Agarwal, Das & Syeda, 2018, Gao κ.ά, 2015). Όλοι αυτοί θα οδηγήσουν στην πρόκληση φλεγμονής στους αεραγωγούς μέσω της στρατολόγησης και ενεργοποίησης συγκεκριμένων κυττάρων όπως των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων (De Rose, Molloy, Gohy, Pilette & Green, 2018).

Μακροφάγα. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί πληθυσμοί μακροφάγων στους πνεύμονες, τα κυψελιδικά μακροφάγα που είναι στις κυψελίδες και τα διάμεσα μακροφάγα που βρίσκονται στο υποεπιθηλιακό στρώμα του βλεννογόνου των αεραγωγών (Eapen, Myers, Walters & Sohal, 2017). Επίσης, διακρίνονται σε μακροφάγα τύπου 1 και τύπου 2 (Wu κ.ά, 2022, Finicelli, Digilio, Galderisi & Peluso, 2022). Χρησιμεύουν στην ομοιόσταση και την επίλυση της φλεγμονής μέσω της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης. Στην περίπτωση της ΧΑΠ, παρατηρείται αύξηση αυτών στους αεραγωγούς, στο παρέγχυμα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στα πτύελα. Τα μακροφάγα διαδραματίζουν τον δικό τους κεντρικό ρόλο στην φλεγμονή στην ΧΑΠ. Είναι εξίσου υπεύθυνα για την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών (τόσο κυτοκινών όσο και χημειοκινών) που εξυπηρετούν στην μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων. Επίσης, απελευθερώνουν ένζυμα όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), η καθεψίνη και η ουδετεροφιλική ελαστάση και δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species – ROS). Η ενεργοποίηση τους εξαρτάται από το είδος του ερεθίσματος που θα λάβουν (Akata & van Eeden, 2020). Φαίνεται ότι οι διαφορετικοί τύποι μακροφάγων έχουν και διαφορετικό ρόλο δράσης

όπως δείχνουν οι μελέτες των φαινότυπων τους εξαιτίας της πώλωσης τους. Συγκεκριμένα τα M1 μακροφάγα οδηγούν στην απελευθέρωση κυτοκινών (όπως η ιντερφερόνη γ και η IL-22) με επακόλουθο την τύπου 1 φλεγμονή μέσα από τον μεταβολισμό της L-αργινίνη σε μονοξείδιο του αζώτου ή σε ορνιθίνη μέσω της αργινάσης-1. Ενώ τα M2 μακροφάγα μέσω της απελευθέρωσης των κυτοκινών Th2 (όπως IL-4, IL-13 και IL-10) και της έκφρασης της αργινάσης-1 δημιουργούν μια αντιφλεγμονώδη απόκριση στους αεραγωγούς καθώς επιφέρουν επιδιόρθωση και αναδόμηση των ιστών (Hiemstra, 2013, Vlahos & Bozinovski, 2014). Η δράση των ενζύμων (μεταλλοπρωτεϊνάσες) και των ελεύθερων ριζών οδηγεί σε αλλοιώσεις στις κυψελιδικές δομές και θεωρούνται υπεύθυνα για την εξέλιξη του εμφυσήματος (Pappas, Papaioannou, Kostikas, & Tzanakis, 2013).

Ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν ένα από τα κλειδιά της παθογένεσης της ΧΑΠ καθώς είναι από τα πρώτα μεταναστευτικά κύματα κυττάρων που στρατολογούνται για την αντιμετώπιση μόλυνσης ή τραυματισμού στα πλαίσια της ανοσίας (van Eeden & Hogg, 2020). Έχουν χαρακτηριστεί ως δείκτες της σοβαρότητας της ΧΑΠ. Μεγάλη αύξηση στον αριθμό τους παρατηρείται στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στα πτύελα σε αντίθεση με το τοίχωμα των αεραγωγών και το παρέγχυμα όπου η αύξηση είναι ήπια. Η δράση τους είναι είτε άμεση μέσω μορίων της κυτταρικής επιφάνειας είτε έμμεση μέσω έκκρισης ποικιλίας μεσολαβητών (Mincham, Bruno, Singanayagam & Snelgrove, 2021). Τα ουδετερόφιλα αποτελούν πηγή κυτοκινών, μεσολαβητών λιπιδίων, μεταβολιτών δραστικών ριζών οξυγόνου, αντιβακτηριακών πεπτιδίων, καθώς και διάφορα ένζυμα βλαπτικά για τους ιστούς (Butler, Walton & Sapey, 2018). Χαρακτηριστική είναι η έκκριση πρωτεασών σερίνης όπως η ελαστάση (NE) και η καθεψίνη G, μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας (MMP), σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων λιποκαλίνη (NGAL) και μυελοϋπεροξειδάση (MPO), και χημειοκίνες όπως IL-1 και CXCL8/IL-8. Η κάθε μία διαδραματίζει το δικό της ρόλο στην φλεγμονή και στην έκβαση που έχει στους ιστούς (Wang, Xu, Meng, Adcock & Yao, 2018). Η μεταπλασία της βλέννης και η υπερέκκριση της καθώς και η καταστροφή του πνευμονικού ιστού στο εμφύσημα είναι διαδικασίες χαρακτηριστικές για την δράση των ουδετεροφίλων (Jasper, McIver, Sapey & Walton, 2019).

Ηωσινόφιλα. Στην περίπτωση των ηωσινόφιλων κυττάρων τα πράγματα δεν είναι ξεκάθαρα στην ΧΑΠ. Έχει παρατηρηθεί αύξηση τους στην έξαρση της ΧΑΠ καθώς

επίσης και σε περιπτώσεις συνύπαρξης της με το άσθμα. Τα πτύελα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και το αίμα δείχνουν μια αύξηση του αριθμού τους σε έναν ορισμένο αριθμό ασθενών με ΧΑΠ (περίπου το 1/3), ωστόσο η ακριβής αιτιολογία της παρουσίας τους δεν έχει εξακριβωθεί (Brightling & Greening, 2019). Ίσως οφείλεται σε μηχανισμούς που σχετίζονται σε συνδυασμό της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας. Αβέβαιος είναι και ο ρόλος που διαδραματίζουν στην ΧΑΠ. Γενικά τα ηωσινόφιλα ίσως είναι σημαντικά στην απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (David, Bafadhel, Koenderman & De Soyza, 2020, Tashkin & Wechsler, 2018).

Δενδριτικά. Η ομάδα των κυττάρων αυτών είναι μείζονος σημασίας διότι αποτελούν τον σύνδεσμο μεταξύ της φυσικής (έμφυτης) και επίκτητης ανοσίας (Freeman & Curtis, 2016). Το ανατομικό σημείο στο οποίο εντοπίζονται, βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια των αεραγωγών και του παρεγχύματος των πνευμόνων. Ο ρόλος τους σχετίζεται με την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα (B και T). Πιθανόν συνδέονται με την σοβαρότητα της ΧΑΠ (Upham & Xi, 2017).

Μαστοκύτταρα. Είναι ένας τύπος ανοσοκυττάρων με έναν αμφιλεγόμενο ακόμα ρόλο στην ανάπτυξη της ΧΑΠ. Υπάρχουν δύο υποομάδες μαστοκυττάρων α) του βλεννογόνου (mucosal mast cells) και β) του συνδετικού ιστού (connective tissue mast cells). Τα σημεία εντοπισμού τους είναι ο επιθηλιακός βλεννογόνος, τα αγγεία, οι λείοι μύες και οι αδένες που παράγουν βλέννα. Έχουν έναν πολυλειτουργικό ρόλο μέσα από μια πληθώρα μεσολαβητών που απελευθερώνουν όπως κυτοκίνες, πρωτεάσες αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών και αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα καθώς και εξειδικευμένους όπως η ισταμίνη και τα κυστεΐνυλολευκοτριένια. Αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων έχει βρεθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που ανήκουν στην ομάδα των εμφυσηματικών του κεντρολοβιόδους τύπου (Virk, Arthur & Bradding, 2016, Barnes, 2017). Πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και την αυξημένη ίνωση που παρατηρείται στους μικρούς αεραγωγούς με επακόλουθο την χειροτέρευση της πνευμονικής λειτουργίας (Poto κ.ά, 2022).

Λεμφοκύτταρα. Στην ανάπτυξη της φλεγμονής στην ΧΑΠ εμπλέκεται και η επίκτητη ανοσία μέσω των λεμφοκυττάρων. Οι ομάδες των λεμφοκυττάρων που συμμετέχουν είναι τα T, τα B και τα βοηθητικά T τύπου 17 (CD4+). Τα λεμφοκύτταρα βοηθούν στον συντονισμό της φλεγμονώδους απόκρισης όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα της ανοσίας

μέσα από την απελευθέρωση μεσολαβητών κυρίως κυτοκινών. Τα T λεμφοκύτταρα είναι εκείνα που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη αύξηση στον συνολικό αριθμό τους και εντοπίζονται στους περιφερικούς και κεντρικούς αεραγωγούς καθώς και στο πνευμονικό παρέγχυμα (Caramori κ.ά, 2016). Η κυριότερη ομάδα των T λεμφοκυττάρων στην περίπτωση της ΧΑΠ είναι τα CD8⁺ (Williams, Todd & Fairclough, 2020). Τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα προκαλούν κυτταρόλυση και απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων οδηγώντας σε καταστροφή του πνευμονικού ιστού. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της απελευθέρωσης των TNF-α, περφορινών και γρανζύμου B (πρωτεάση σερίνης). Η συσχέτιση ανάμεσα στα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα και των καταστροφικών λειτουργιών τους παρατηρείται στην περίπτωση του εμφυσήματος. Τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα ανάλογα με την κυτοκίνη που απελευθερώνουν διακρίνονται σε TC1 και TC2. Συγκεκριμένα, τα TC2 φαίνεται να προάγουν την καταστροφή του ιστού. Αύξηση στον αριθμό των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων παρατηρείται και στην περίπτωση της λοίμωξης των αεραγωγών ασθενών με ΧΑΠ. Τα βοηθητικά T τύπου 17 ή αλλιώς CD4⁺ λεμφοκύτταρα αυξάνουν σε αριθμό μικρότερο από τα CD8⁺ και φαίνεται να σχετίζονται με την ενορχήστρωση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής (Qin, Xu, Pang, Wang & Yu, 2021). Επίσης ρυθμίζουν την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων και είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των συγκεκριμένων κατά των ιών CD8⁺ λεμφοκυττάρων και γενικά την στρατολόγηση των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας. Τα CD4⁺ λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε λειτουργικά και ρυθμιστικά με τις υποομάδες τους με την κάθε μια να συμβάλει στην φλεγμονή.

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, στους μικρούς αεραγωγούς παρατηρείται αύξηση του αριθμού των B λεμφοκυττάρων και των λεμφοειδών ωοθυλακίων επίσης. Η αύξηση του αριθμού τους συνεπάγεται και αύξηση στα προϊόντα τους που είναι τα αυτοαντισώματα και τα αντισώματα (Rodrigues κ.ά, 2021). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αυξημένος αριθμός των B λεμφοκυττάρων και των λεμφοειδών ωοθυλακίων σχετίζεται με μείωση της πνευμονικής λειτουργίας. Όσον αφορά το ρόλος τους δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος στην ΧΑΠ (Ni & Dong, 2018), διότι μπορεί αφενός να προστατεύει από τον μικροβιακό αποικισμό αφετέρου μέσω του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων να στρέφεται κατά του πνευμονικού ιστού.

Φυσικά κύτταρα φονείς (NK). Στην ανάπτυξη της ΧΑΠ φαίνεται να εμπλέκονται και τα φυσικά κύτταρα φονείς. Τα φυσικά κύτταρα φονείς ανήκουν στην έμφυτη ανοσία και διαθέτουν αμυντικό ρόλο ενάντια στις λοιμώξεις (ιογενείς και βακτηριακές) και τους όγκους (Rao, Le, Xiong, Pei & Sun, 2021). Η δράση τους περιλαμβάνει είτε την καταστροφή βλαπτικών στοιχείων μέσω της κυτταροτοξικότητας τους είτε την στρατολόγηση άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού μέσω της παραγωγής μεσολαβητών όπως οι κυτοκίνες. Ο μηχανισμός και η δράση τους στην περίπτωση της ΧΑΠ (Cong & Wei, 2019) δεν έχει διευκρινιστεί όπως άλλωστε φαίνεται από την ασάφεια που παρουσιάζουν οι μελέτες για το αν αυξάνεται ή όχι ο αριθμός τους.

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Ο τρόπος δράσης και επικοινωνίας του δικτύου του ανοσοποιητικού συστήματος πραγματοποιείται με τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες όπως οι κυτοκίνες, οι χημειοκίνες, οι πρωτεάσες, οι αντιπρωτεάσες, τα λιπίδια, οι ελεύθερες ρίζες και οι αυξητικοί παράγοντες. Ο ρόλος τους θα μπορούσε να αποτελέσει κριτήριο ομαδοποίησης τους σχηματίζοντας την χημειοτακτική ομάδα που στοχεύει στην προσέλκυση από την κυκλοφορία φλεγμονωδών κυττάρων, την ομάδα που ενισχύει την φλεγμονώδη διαδικασία και την ομάδα που σχετίζεται με δομικές μεταβολές (Talman, Djamin, Grootenboers, Aerts & van der Eerden, 2019, Colarusso, Terlizzi, Molino, Pinto & Sorrentino, 2017). Χαρακτηριστικά παραδείγματα φλεγμονωδών μεσολαβητών που ανιχνεύονται σε σημαντικό βαθμό στην ΧΑΠ (Henrot, Prevel, Berger & Dupin, 2019, Chung, Caramori, Adcock & Di Stefano, 2014, Laddha & Kulkarni, 2019, King, 2015) παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Φλεγμονώδεις μεσολαβητές που ανιχνεύονται σε μεγάλο βαθμό στο συμπτύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα.

Κυτοκίνες	1 Προφλεγμονώδεις: παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ιντερλευκίνη 8 (IL-8), παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων ‘ μονοκυττάρων (GM-CSF) και παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF). 2 Βοηθητικού τύπου T 1: ιντερφερόνη γ (IFN-γ)
-----------	---

	3 Βοηθητικού τύπου T 2: ιντερλευκίνη 4 (IL-4), ιντερλευκίνη 9 (IL-9), ιντερλευκίνη 10 (IL-10) και ιντερλευκίνη 13 (IL-13).
Χημειοκίνες	1 α-χημειοκίνες (CXC): ιντερλευκίνη 8 (IL-8), χημειοκίνη που σχετίζονται με την ανάπτυξη κυττάρων (GRO-a), πρωτεΐνη της ιντερφερόνης γ 10 (IP-10) και χημειοκίνη που ελκύει τα ουδετερόφιλα και εκλύεται από τα επιθηλιακά κύτταρα (ENA-78). 2 β-χημειοκίνες (CC): εοταξίνες, χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων / μακροφάγων (MPC-1) και RANTES (ρυθμίζεται κατά την ενεργοποίηση, εκφράζονται και εκκρίνονται φυσιολογικά T κύτταρα).
Αυξητικούς Παράγοντες	Αγγειακό/ ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντα β (TGF-β) και επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)
Λιπίδια	1 Λευκοτριένια: λευκοτριένιο B4 (LTs B4) και λευκοτριένιο C4 (LTs C4) 2 Προσταγλανδίνες: προσταγλανδίνη E2 (PGE2) 3 Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)
Ελεύθερες ρίζες	1 Οξειδωτικό στρες: Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H ₂ O ₂), ανιόν οξειδίου (O ₂ ⁻) και ρίζες υδροξυλίου (HO [·]) 2 Νιτρώδες στρες: νιτρικό οξείδιο (NO)
Πρωτεάσες	1 Σερίνης: Ουδετεροφιλική ελαστάση, καθεψίνη G, τρυπτάση 2 Κυστεΐνης, 3 Μεταλλοπρωτεάσες: μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας 1 (MMP-1), μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας 9 (MMP-9), μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας 12 (MMP-12) και πρωτεΐνάση 3

	4 Ασπαρτικές
Αντιπρωτεϊνάσες	A1-αντιθρυψίνη

Οι κάθε ομάδα και ο κάθε μεσολαβητής ξεχωριστά έχουν ειδικές και γενικές λειτουργίες. Υπάρχει όμως ποικιλία στην επίδραση του καθενός γεγονός που καθιστά ορισμένες φορές ξεκάθαρο τον ρόλο τους στην ανάπτυξη της νόσου (Bhatt, Kanoujia, Nagappa & Pai, 2021).

Ένας από τους σημαντικότερους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που χρήζει αναφοράς είναι η αντιπρωτεϊνάση A1-αντιθρυψίνη (Strange, 2020). Ο κύριος ρόλος της είναι να προστατεύει των πνεύμονα από ιστική βλάβη εξαιτίας της φλεγμονής. Η αποτροπή της βλάβης γίνεται μέσω της παρεμπόδισης της δράσης της ουδετεροφιλικής ελαστάσης σε υγιή κύτταρα των πνευμόνων. Η ουδετεροφιλική ελαστάση είναι πρωτεάση που εκκρίνεται από τα ουδετερόφιλα στην φλεγμονή και μπορεί να προκαλέσει καταστροφή στον πνευμονικό ιστό. Η ανεπάρκεια της A1-αντιθρυψίνης είναι κληρονομική και σχετίζεται με την ανάπτυξη του εμφυσήματος.

Η διεργασίες των μηχανισμών ανάπτυξης της ΧΑΠ οδηγούν σε αλλοιώσεις τόσο στους αεραγωγούς όσο και στο πνευμονικό παρέγχυμα.

- Δομικές αλλοιώσεις.

Οι παθολογικές αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο (υπερτροφίες, μεταπλασίες και υπερπλασίες) οδηγούν σε διαταραχές των δομικών στοιχείων των πνευμόνων.

Αεραγωγοί. Όλοι οι αεραγωγοί επηρεάζονται από την φλεγμονή παρά το γεγονός ότι η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται ως νόσος των μικρών αεραγωγών (Brusasco & Martinez, 2014). Στην περίπτωση των κεντρικών χόνδρινων αεραγωγών με διάμετρο >2 mm παρουσιάζεται μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και διεύρυνση των υποβλεννογόνιων βρογχικών αδένων, μεταπλασία της επιθηλιακής πλακώδους στιβάδας τους με αποτέλεσμα να υπάρχει αύξηση στην παραγόμενη ποσότητα βλέννας. Η μεταπλασία των πλακωειδών κυττάρων επιφέρει δυσλειτουργία στην δράση του κροσσώτου επιθηλίου (βλεφαρίδες). Επιπλέον υπάρχει υπερτροφία τόσο των λείων μυών όσο και του συνδετικού ιστού. Στους δε περιφερικούς μη χόνδρινους αεραγωγούς με διάμετρο <2 mm εντοπίζεται προοδευτική περιβρογχική ίνωση και βρογχιολίτιδα, μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και της επιθηλιακής πλακώδους στιβάδας, φλεγμονώδη εξιδρώματα και προοδευτική στένωση τους. Η στένωση σχετίζεται και με

την διαδικασία της αναδόμηση τους ως αποτέλεσμα της φλεγμονής (Benlala, Laurent & Dournes, 2021).

Πνευμονικό παρέγχυμα. Όσον αφορά το πνευμονικό παρέγχυμα (κυψελίδες και αναπνευστικά βρογχιόλια), παρουσιάζεται καταστροφή του τοιχώματος των κυψελίδων που οδηγεί στην μη φυσιολογική διεύρυνση αυτών και την ανάπτυξη εμφυσηματικών αλλαγών. Αυτές εντοπίζονται ως μη φυσιολογικές διευρύνσεις των χώρων από το σημείο των βρογχολίων και περιφερικά αυτών (Higham, Quinn, Cançado & Singh, 2019). Κάθε σημείο παρουσιάζει την δική του αλλοίωση γεγονός που αποτελεί και το κριτήριο ταξινόμησης του εμφυσήματος. Γενικά υπάρχει απώλεια των ελαστικών στοιχείων στο παρέγχυμα (Berg & Wright, 2016).

Πνευμονικό Αγγειακό δίκτυο. Ανάμεσα στα δομικά στοιχεία που επηρεάζονται στην ΧΑΠ είναι και τα αγγεία των πνευμόνων. Οι παθολογοανατομικές μεταβολές που εντοπίζονται στα αγγεία είναι η αυξημένη ανελαστικότητα τους, η πάχυνση του τοιχώματος τους και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου τους κυρίως στα αρχικά στάδια. Τα γεγονότα αυτά σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση των αγγείων λόγω της φλεγμονής. Η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών είναι και αυτή χαρακτηριστικό των μεταβολών των αγγείων στη ΧΑΠ και συνοδεύεται με αυξημένη διήθηση των τοιχωμάτων τους με φλεγμονώδη κύτταρα (Karnati κ.ά., 2021). Επιπλέον τα τοιχώματα των βρόγχων παρουσιάζουν μεγαλύτερη αγγείωση στη ΧΑΠ σε σχέση με τον υγιή πνεύμονα. Στην ομάδα του εμφυσήματος παρατηρείται καταστροφή των τριχοειδών αγγείων. Όλα αυτά οδηγούν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (Blanco, Piccari & Barberà, 2016).

- Ανισορροπία Πρωτεασών – Αντιπρωτεασών

Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται διαταραχή στην δραστηριότητα των πρωτεασών και των αντιπρωτεασών και που σχετίζεται με την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και την ανάπτυξη εμφυσήματος (Berg & Wright, 2016). Οι πρωτεάσες είναι ένζυμα που απελευθερώνονται κατά την φλεγμονώδη απόκριση εξαιτίας βλαπτικών παραγόντων και έχουν καταστροφικό χαρακτήρα (ελαστολυτικό) για τα δομικά στοιχεία όπως το κολλαγόνο και την ελαστίνη καθώς επίσης και συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Επίσης, συμβάλλουν στην ρύθμιση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, την στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων, την αδρανοποίηση αντιμικροβιακών πρωτεϊνών και την

διατήρηση της φλεγμονής. Πηγή παραγωγής τους είναι τα φλεγμονώδη κύτταρα και υπάρχουν τέσσερις ομάδες πρωτεασών α) σερίνης β) κυστεΐνης γ) μεταλλοπρωτεάσες και δ) ασπαρτικές. Ο έλεγχος και η ρύθμιση της δράσης των πρωτεασών πραγματοποιείται από τις αντιπρωτεάσες (Pandey, De & Mishra, 2017, Dey, Kalita, Weldon & Taggart, 2018). Οι αντιπρωτεΐνάσες είναι και αυτά ένζυμα που βρίσκονται στο πλάσμα. Η ανισορροπία που παρουσιάζουν ανάμεσα τους στην περίπτωση της ΧΑΠ οφείλεται κυρίως στο οξειδωτικό στρες.

- Οξειδωτικό Στρες

Είναι μια κατάσταση όπου παρουσιάζεται διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις παραγόμενες δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS – Reactive oxygen species) και αζώτου και τις διαδικασίες αδρανοποίησης τους (ανισορροπία οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών) (Boukhenouna, Wilson, Bahmed & Kosmider, 2018). Αυτό οφείλεται είτε σε αύξηση της συγκέντρωσης των μορφών δραστικού οξυγόνου είτε σε μειωμένη αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η προέλευση των οξειδωτικών παραγόντων είναι α) εξωγενής και β) ενδογενής. Στην πρώτη περίπτωση οι πηγές τους σχετίζονται με το περιβάλλον και βλαπτικούς παράγοντες όπως ο καπνός και η έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρίπους και σωματίδια. Στην δεύτερη περίπτωση η πηγή τους είναι ο φυσιολογικός κυτταρικός μεταβολισμός (λειτουργία μιτοχονδρίων και διαδικασία φλεγμονώδους απόκρισης). Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες δραστικών μορφών οξυγόνου όπως ελεύθερες ρίζες, ιόντα, μόρια και συνδυασμός ελεύθερων ριζών και ιόντων. Οι πιο σημαντικές δραστικές μορφές οξυγόνου είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το ανιόν σουπεροξειδίου (O_2^-) και η ρίζα υδροξυλίου (OH) (McGuinness & Sapey, 2017). Όσον αφορά τις δραστικές μορφές αζώτου, η κυριότερη είναι η μονοξειδίου του αζώτου (NO) (Taniguchi, Tsuge, Miyahara & Tsukahara, 2021). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου έχουν διττό ρόλο άλλοτε ευεργετικό και άλλοτε βλαπτικό. Ο ρόλος τους με θετικό πρόσημο για τον οργανισμό επέρχεται όταν οι συγκεντρώσεις τους είναι χαμηλές ή και ελεγχόμενες και σχετίζεται με αμυντικές διεργασίες και κυτταρικές όπως κυτταρική επικοινωνία και μεταγωγή σήματος, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και απόπτωση και γονιδιακή μεταγραφή. Όταν όμως επέλθει ανισορροπία, η δράση καθίσταται βλαπτική οδηγώντας σε διαταραχές λόγω οξείδωσης των νουκλεϊκών οξέων (DNA), των πρωτεϊνών και των λιπιδίων. Ως συνέπεια διαταράσσονται κυτταρικές λειτουργίες και η σύσταση του διάμεσου ιστού

ενώ οι επανορθωτικοί μηχανισμοί παρεμποδίζονται (Barnes, 2020). Μέτρο αντιμετώπισης της βλαπτικής δράσης των δραστικών μορφών οξυγόνου είναι η παραγωγή αντιοξειδωτικών παραγόντων μέσα από ενζυμικούς και μη-ενζυμικούς μηχανισμούς. Τα κυριότερα αντιοξειδωτικά προερχόμενα από τους ενζυματικούς μηχανισμούς είναι υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση, η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) ενώ εκείνα που προέρχονται από τους μη-ενζυματικούς μηχανισμούς είναι μόρια με αντιοξειδωτικές ιδιότητες και σε αυτά ανήκουν οι βιταμίνες A, E και C, το ουρικό οξύ, τα φλαβονοειδή, το συνένζυμο Q10 και η γλουταθειόνη τα οποία χαρακτηρίζονται και ως διαιτητικά (Domej, Oetli & Renner, 2014).

Η εμπλοκή του οξειδωτικού στρες στην περίπτωση της ΧΑΠ είναι μείζονος σημασίας ωστόσο ακόμα είναι ενοχοποιητική (Choudhury & MacNee, 2016). Θεωρείται μηχανισμός της παθολογίας της ΧΑΠ καθώς επάγει την φλεγμονή, συμβάλλει στην κυτταρική γήρανση, συμμετέχει στην αυτοφαγία και την διαταραχή της επιδιόρθωσης των νουκλεϊκών οξέων, οδηγεί σε αυξημένη έκκριση βλέννας και επιδρά στην αντιφλεγμονώδη απόκριση των κορτικοστεροειδών μειώνοντας την.

1.5 Παθοφυσιολογία

Οι μεταβολές που παρουσιάζονται στους πνεύμονες εξαιτίας της φλεγμονής επιφέρουν

- Απόφραξη των αεραγωγών (δομικές αλλοιώσεις όπως ίνωση και καταστροφή των ελαστικών ινών που συγκρατούν ανοιχτούς τους αεραγωγούς και ίσως η παρουσία αυξημένης ποσότητας βλέννας) (Rabe & Watz, 2017).
- Υπερέκκριση βλέννας (αριθμητική αύξηση των εκκριτικών κυττάρων καθώς και αύξηση των υποβλεννογόνιων αδένων σε μέγεθος).
- Διαταραχή του κροσσώτου επιθηλίου (μεταπλασία πλακωειδών κυττάρων) (Hill, Button, Rubinstein & Boucher, 2022)
- εγκλωβισμό αέρα εντός των πνευμόνων που οδηγεί σε μείωση στην ποσότητα του εισπνεόμενου αέρα και διαταραχή της μυϊκής λειτουργίας των αναπνευστικών μυών
- υπερδιάταση του θωρακικού κλωβού (στατική και δυναμική) η οποία οδηγεί σε διαταραχή της σχέσης μήκους-τάσης των αναπνευστικών μυών και κατ' επέκταση των συσταλτικών ιδιοτήτων τους (Rossi κ.ά., 2015)

- διαταραχές στην διάχυση των αερίων (διαταραχές του παρεγχύματος, φτωχός αερισμός της περιοχής, διαταραχές της αιμάτωσης και κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα)

Στην εξέλιξη της νόσου παρουσιάζονται επίσης

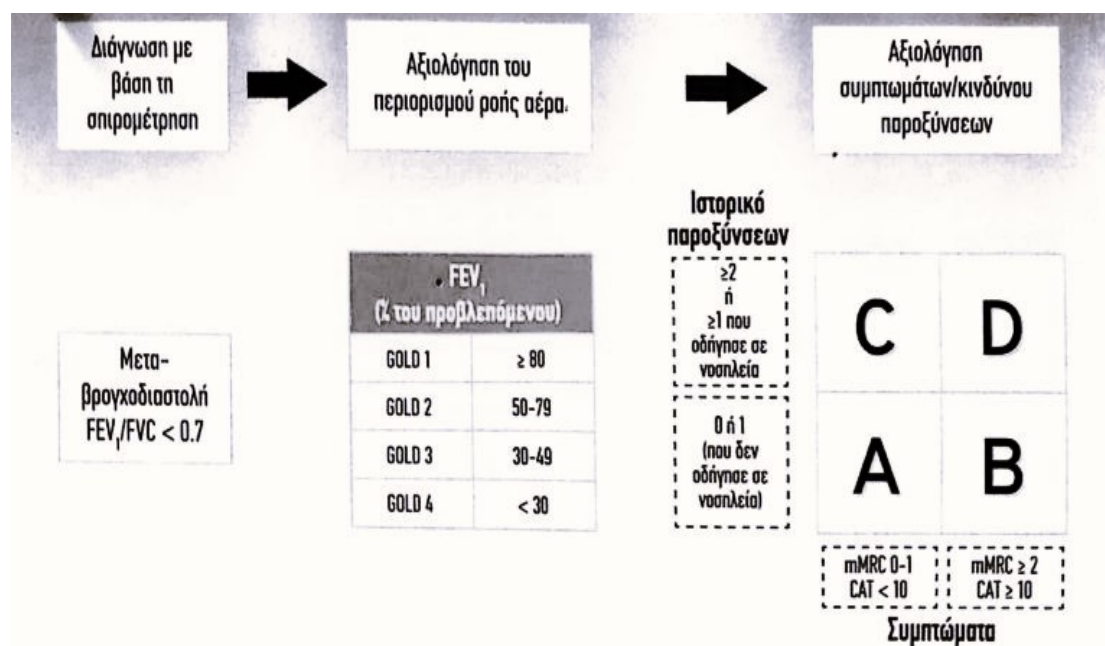
- Πνευμονική υπέρταση (στα προχωρημένα στάδια της νόσου)
- Συστημικές διαταραχές (μεταβολές στο μυοσκελετικό σύστημα, καχεξία, καρδιαγγειακά νοσήματα, καχεξία, οστεοπόρωση και κατάθλιψη) (Garvey & Criner, 2018)

1.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΧΑΠ είναι μια διαδικασία μείζονος σημασίας αφού είναι εκείνη που θα προσδιορίσει αν υπάρχει απόφραξη στους πνεύμονες, τον βαθμό της και την σταδιοποίηση του υποψήφιου πάσχοντα (Price & Brusselle, 2013). Μια απλή εξέταση που αποτελεί και τον χρυσό κανόνα για την διάγνωση της ΧΑΠ είναι η **σπιρομέτρηση** (Neder, de-Torres, Milne & O'Donnell, 2020). Η σπιρομέτρηση είναι η εξέταση εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας των πνευμόνων. Περιλαμβάνει την εκπνοή σε μια συσκευή που ονομάζεται σπιρόμετρο υπό την καθοδήγηση ειδικού. Η πραγματοποίηση της επαναλαμβάνεται κάποιες φορές (συνήθως τρεις) και περιλαμβάνει και την χρήση βρογχοδιαστολής για την ακριβή εκτίμηση του βαθμού απόφραξης. Τα στοιχεία που μελετώνται είναι η ποσότητα του αέρα που αποβάλλεται και η ταχύτητα του σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Οι σημαντικότεροι δείκτες που εκτιμώνται για την διάγνωση της ΧΑΠ μέσω της σπιρομέτρησης είναι ο βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (υπολογίζεται σε λίτρα) – FEV₁, ο συνολικός όγκος αέρα που αποβάλλεται με βίαιη εκπνοή μετά από μια βαθιά εισπνοή (βίαιη εκπνευστική χωρητικότητα) – FVC και ο δείκτης Gaesler και είναι το ποσοστό του συνολικού αέρα που εκπνέετε προς την ποσότητα που εκπνέετε σε ένα δευτερόλεπτο - (FEV₁/FVC). Υπάρχουν τιμές αναφοράς (φυσιολογικές τιμές) ανάλογα με το ύψος, την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα. Οι τιμές αυτές για τον δείκτη FEV₁ και τον δείκτη FVC είναι 80% της προβλεπόμενης και για τον δείκτη FEV₁/FVC 0,70. Τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης εμπλουτίζονται από πρόσθετες διαδικασίες διότι δεν είναι ικανή από μόνη της να παράσχει πληροφορίες πέραν της απόφραξης. Επιπλέον μπορεί η ερμηνεία τους να είναι λανθασμένη (Kakavas κ.ά., 2021).

Οι πρόσθετες διαγνωστικές δοκιμασίες που προστέθηκαν στην ΧΑΠ δίνουν μια πλήρη εικόνα της νόσου και βοηθούν στην ομαδοποίηση της και καλύτερη κλινική εκτίμηση της (Wang, Han & Labaki, 2022). Αυτές σχετίζονται με την αξιολόγηση των συμπτωμάτων της νόσου και ιδιαίτερα με την δύσπνοια. Τα εργαλεία που ευρύτατα χρησιμοποιούνται λόγω ευ χρηστότητας για την αξιολόγηση της είναι η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (COPD Assessment Test – CAT) και η τροποποιημένη κλίμακα δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC. Επίσης, χρησιμοποιούνται τόσο το Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) όσο και το αναπνευστικό ερωτηματολόγιο του Saint George (St. George Respiratory Questionnaire - SGRQ) (Vogelmeier κ.ά., 2020), που παρέχουν περισσότερες πληροφορίες για την γενικότερη εικόνα του ασθενή πέραν της δύσπνοιας.

Ο συνυπολογισμός των παραπάνω εξετάσεων έχει οδηγήσει στην σταδιοποίηση της ΧΑΠ όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την GOLD ((<https://goldcopd.org/>).



Εικόνα 1: Σταδιοποίηση της ΧΑΠ σύμφωνα με την GOLD (<https://goldcopd.org/>)

Άλλες εξετάσεις που πραγματοποιούνται για την διάγνωση της ΧΑΠ είναι ο ακτινολογικός έλεγχος (περιλαμβάνει ακτινογραφία ή και αξονική τομογραφία), κλινική εξέταση (Sheikh, Coxson & Parraga, 2015). Επιπλέον, αν υπάρχουν ενδείξεις

από τον παραπάνω έλεγχο ότι υπάρχει ΧΑΠ μπορεί να ζητηθούν επιπλέον εξετάσεις όπως αιματολογικές (έλεγχος ανεπάρκειας α1-αντιθριψίνης) και αναπνευστικής λειτουργίας (διάχυση αερίων και οξυμετρία) (Celli & Wedzicha, 2019).

Βιοδείκτες. Στην ολοκλήρωση της διάγνωσης, παρακολούθησης και ελέγχου της ΧΑΠ πλέον εμπλέκονται και οι βιοδείκτες. Ως βιοδείκτης ορίζεται το αντικειμενικά μετρήσιμο χαρακτηριστικό που αξιολογείται ως δείκτης τόσο φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών όσο και παθολογικών καθώς επίσης και ως απάντηση σε θεραπευτική παρέμβαση (Goncalves κ.ά., 2018). Η εφαρμογή της έννοιας του βιοδείκτη στην περίπτωση της ΧΑΠ έχει οδηγήσει στην μελέτη ποικίλων στοιχείων εξαιτίας της πολυπλοκότητας των μηχανισμών ανάπτυξης της ΧΑΠ και της ετερογένειας της. Το γεγονός των πολλών προσώπων της ΧΑΠ δεν έχει επιτρέψει την ανακάλυψη ενός μεμονωμένου βιοδείκτη που να μπορεί να αντιπροσωπεύει ολόκληρη την νόσο. Πιστεύετε ότι ο συνδυασμός στοιχείων που πιθανόν αποτελούν βιοδείκτες μπορεί να απεικονίσει σε μεγαλύτερο βαθμό την όποια εικόνα της ΧΑΠ (Mannino, 2018). Έως σήμερα έχουν προταθεί πολλά στοιχεία τα οποία θα μπορούσαν να παίξουν τον ρόλο βιοδείκτη στην ΧΑΠ και γενικά θα μπορούσαν να καταταγούν σε ομάδες που αφορούν βιοδείκτες επικινδυνότητας, διάγνωσης, πρόγνωσης, παρακολούθησης και πορείας, θεραπευτικής απόκρισης και ενδιάμεσου κλινικού τελικού σημείου. Οι υποψήφιοι βιοδείκτες εξετάζονται στο αίμα, στα πτύελα, στο μικροβίωμα, στον εκπνεόμενο αέρα και το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, στα γονίδια, στην λειτουργία και τον μηχανισμό της αναπνοής, στην διαδικασία ωρίμανσης του πνεύμονα, στα απεικονιστικά ευρήματα από διάφορες τεχνικές, και σε εξωγενείς – περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Κλινικοί δείκτες. Ο ευρύτερα χρησιμοποιημένος δείκτης για τη διάγνωση και εκτίμηση της πορείας της νόσου είναι η απόφραξη των αεραγωγών και η αξιολόγηση της με την σπιρομέτρηση (Shaw κ.ά., 2014). Αν και αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την περίπτωση της ΧΑΠ, δεν στερείται αδυναμιών καθώς δεν μπορεί να παράσχει πληροφορίες για τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που εκτυλίσσονται εντός των πνευμόνων ούτε και για εξωπνευμονικές διαταραχές αλλά ούτε και για την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Επίσης, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αδυνατεί να καλύψει ολόκληρο το εύρος των διαταραχών απόφραξης.

Από πλευράς δομικών μεταβολών, οι αλλοιώσεις στα τοιχώματα των αεραγωγών αποτελούν έναν δείκτη κυρίως στην περίπτωση του εμφυσήματος. Επίσης, η παρουσία του coronary artery calcification (CAT) ίσως να διαδραματίζει ρόλο δείκτη καθώς σχετίζεται με την σοβαρότητα του εμφυσήματος και την θνησιμότητα. Η απεικονιστική μέθοδος της αξονικής τομογραφίας έχει συμβάλλει σημαντικά στην μελέτη τους ενώ η διαρκής εξέλιξη χώρο της απεικονιστικής τεχνολογίας (Bhatt κ.ά., 2018) προσφέρει νέες δυνατότητες .

Επίσης, εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση, της δύσπνοιας και της γενικότερης κατάστασης της υγείας του ασθενή πιστεύετε ότι μπορούν να παίζουν τον ρόλο δεικτών. Τέτοια εργαλεία είναι η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (six minute walking test), ο δείκτη μάζας σώματος, απόφραξης ροής του αέρα, δύσπνοιας και άσκησης (**B**ody-Mass index, **A**irflow **O**bstruction, **D**yspnea and **E**xercise Capacity Index – BODE) και η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (COPD Assessment Test – CAT) (Mathioudakis, Chatzimavridou-Grigoriadou, Corlateanu, Mathioudakis & Calverley, 2013). Ο ρόλος τους ως δείκτες έγκειται στο γεγονός ότι σήμερα εμπλέκονται στην αξιολόγηση της ΧΑΠ.

Αιματολογικοί δείκτες. Η μελέτη των μηχανισμών της φλεγμονής στην ΧΑΠ έχει επίσης οδηγήσει στην ανεύρεση δεικτών, όμως με ποικιλία στις ενδείξεις ανάμεσα τους για τον ισχυρό ή όχι χαρακτήρα τους ως βιοδείκτες. Ένα στοιχείο με έντονη πεποίθηση ότι αποτελεί βιοδείκτη στην ΧΑΠ είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (Fermont κ.ά., 2019). Αν και αποτελεί έναν μη ειδικό δείκτη φλεγμονής παρουσιάζει αύξηση στα επίπεδα της στην ΧΑΠ. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της με την σταδιοποίηση κατά GOLD καθώς και αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικές νοσηλείες και θνητότητα. Η σχέση της όμως με την αναπνευστική λειτουργία δείχνει να είναι αντιστρόφως ανάλογη. Ωστόσο παρατηρείται διακύμανση των επιπέδων της όπως και κάποιες συσχετίσεις ασθενείς που εγείρουν ερωτήματα στον ρόλο της ως βιοδείκτης. Μια άλλη πρωτεΐνη που επίσης πιστεύετε ότι αποτελεί βιοδείκτη στην ΧΑΠ είναι το ινωδογόνο. Τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα του αίματος φαίνεται να συσχετίζονται με πολλούς διαγνωστικούς και προγνωστικούς παράγοντες όπως τα συμπτώματα, οι παροξύνσεις και η θνησιμότητα (Agusti & Sin, 2014). Επίσης, δείχνει να σχετίζεται και με τον δείκτη μάζας σώματος, απόφραξης ροής του αέρα, δύσπνοιας και άσκησης (BODE).

Ισχυρές ενδείξεις ότι μπορούν να ενταχθούν στην ομάδα των βιοδεικτών υπάρχουν για τις ιντερλευκίνες IL-6 και IL-8, το TNF-a, το CC16, το EGFR, το sRAGE, η βιταμίνη D, το SP-D καθώς μεταβολές στα επίπεδα τους σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου ενώ ορισμένες από αυτές παρουσιάζουν συσχέτιση και με την θνησιμότητα στη ΧΑΠ (Pantazopoulos κ.ά, 2022). Επίσης, τα ηωσινόφιλα φαίνεται να μπορούν να αποτελέσουν βιοδείκτη διότι έχει παρατηρηθεί υψηλή σχέση ανάμεσα σε χαμηλά επίπεδα τους με την θνησιμότητα και με το εμφύσημα.

Φαίνεται πάντως ότι ο συνδυασμός και ο συνεκτίμηση των παραπάνω δεικτών ανταποκρίνεται καλύτερα στα χαρακτηριστικά του ορισμού του βιοδείκτη. Συγκεκριμένα ο συνδυασμός των λευκών αιμοσφαιρίων, της CRP, του ινωδογόνου, του TNF-a, IL6 και IL8 γνωστός ως inflammome (Cherneva & Kostadinov, 2018) είναι ικανός να οδηγήσει σε αναγνώριση μοτίβου συστηματικής φλεγμονής και συσχετίζεται με την έκβαση της νόσου.

Δείκτες στα πτύελα. Η μελέτη των πτυέλων στη ΧΑΠ έχει αποτελέσει επίσης πηγή εντοπισμού υποψήφιων βιοδεικτών. Έχουν ανευρεθεί στοιχεία που σχετίζονται με τους μηχανισμούς της παθοφυσιολογίας της ΧΑΠ καθώς και μεταβολές στις συγκεντρώσεις τους. Συγκεκριμένα, η ουδετεροφιλική ελαστάση, η ηωσινοφιλική peroxidase, οι ιντερλευκίνες IL-6 και IL-8, TNF-a και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες MMP-8, MMP-9 και MMP-12 έχουν ανευρεθεί στα πτύελα και μεταβολές στην συγκέντρωσή τους στα πτύελα έχει παρατηρηθεί στην εξέλιξη της νόσου. Επίσης, υπάρχει συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης παρόξυνσης με αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων και μακροφάγων κυττάρων καθώς και αύξηση των επιπέδων των CXCL9, CXCL10, CXCL11 MCP-1, GM-CSF και TGF-β (Comes, Ianoși & Jimborean, 2016).

Μοριακοί – Γενετικοί δείκτες. Στην ανάπτυξη της ΧΑΠ πιστεύετε ότι εμπλέκονται και γονιδιακοί παράγοντες με αποτέλεσμα την προσπάθεια εντοπισμού δεικτών εντός του μοριακού πεδίου. Σήμερα οι μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν πολλές γενετικές παραλλαγές που αφορούν την μειωμένη πνευμονική λειτουργία και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ. Την εκδήλωσή τους επηρεάζουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Έντονο ενδιαφέρον παρατηρείται στην μελέτη γονιδίων και γενετικού πολυμορφισμού πρωτεϊνών που σχετίζονται με την καταστροφή του πνευμονικού ιστού όπως είναι η μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 12, με την ανάπτυξη των πνευμόνων και μεταβολικών διεργασιών όπως είναι η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης, με

διαταραχές της κάθαρσης του βλεννογόνου και της βρογχοσυστολής όπως είναι ο άλφα-νικοτινικός υποδοχέας ακετυλοχολίνης και διαταραχές στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και στην ανάπτυξη όπως είναι η αντιδρώσα πρωτεΐνη Hedgehog (Silverman, 2017). Ωστόσο, η πλέον αποδεκτή γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται ως βιοδείκτης είναι η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης. Η συντίθεται στο συκώτι και μέσω της κυκλοφορίας φθάνει στους πνεύμονες. Ανήκει στην ομάδα των αναστολέων πρωτεάσης σερίνης και ο ρόλος της είναι η διατήρηση της ισορροπίας πρωτεασών – αντιπρωτεασών και η αναστολή της δράσης της ουδετεροφιλικής ελαστάσης. Το γονίδιο SERPINA1 είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της α1-αντιθρυψίνης και γενετικές παραλλαγές του οδηγούν στην ανεπάρκεια της. Στην περίπτωση της σοβαρής ανεπάρκειας της α1-αντιθρυψίνης (Toumpanakis & Usmani, 2023). παρατηρείται κυρίως διαταραχή του γονότυπου PiZZ (ομοζυγωτία αλληλόμορφου Z).

Δείκτες στον εκπνεόμενο αέρα. Αν και ο εκπνεόμενος αέρας χαρακτηρίζεται ως μια πολλά υποσχόμενη πηγή βιοδεικτών στην περίπτωση της ΧΑΠ, έως σήμερα δεν υπάρχει κάποιο ή κάποια στοιχεία του που να μπορεί να αποτελέσει έναν χαρακτηριστικό βιοδείκτη. Η μελέτη του περιλαμβάνει δύο τμήματα α) αέρια μορφή και β) υγρή μορφή (συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα). Στην περίπτωση της αέριας μορφής, ένα μεγάλο τμήμα ερευνητικού ενδιαφέροντος επικεντρώνεται στο εκπνεόμενο κλασματικό μονοξείδιο του αζώτου (Fractional Exhaled Nitric Oxide – FENO). Ο ρόλος του σημαντικός καθώς συμμετέχει σε διάφορες διεργασίες ρύθμισης της λειτουργίας και αγγείωσης των αεραγωγών. Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένα αέριο που παράγεται από διάφορα τοπικά και φλεγμονώδη κύτταρα των μικρών και μεγάλων αεραγωγών και των κυψελίδων και εμπλέκεται στην φλεγμονή τους. Αυξητικές μεταβολές του αναδεικνύουν την ύπαρξη φλεγμονής στους αεραγωγούς. Ωστόσο, η χρήση του ως βιοδείκτης στην ΧΑΠ δεν είναι ξεκάθαρη. Αύξηση ή σταθερότητα στην συγκέντρωση του ανιχνεύεται στην σταθερή φάση της ΧΑΠ ενώ σε πολύ σοβαρή ΧΑΠ φαίνεται να μειώνεται. Εντούτοις, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι είναι σημαντική η εκτίμηση του στην περίπτωση του τύπου της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στη ΧΑΠ.

Όσον αφορά τα υπόλοιπα στοιχεία που έχουν εντοπιστεί κατά την ανάλυση της αέριας μορφής του εκπνεόμενου αέρα που έχουν εντοπιστεί εξαιτίας της συμμετοχής τους στις παθοφυσιολογικές διεργασίες των πνευμόνων (οργανικά οξέα, αλκοόλες, αλδεϋδες και

υδρογονάνθρακες) υπάρχει μεγάλη αμφισβήτηση ανάμεσα στα αποτελέσματα τους εξαιτίας της ποικιλομορφίας στις μελέτες (Ratnu, Ligor, Bocos-Bintintan, Mayhew & Buszewski, 2020, Christiansen, Davidsen, Titlestad, Vestbo & Baumbach, 2016). Χαρακτηριστικές είναι οι περιπτώσεις του μονοξειδίου του άνθρακα, του αιθανίου και του πεντανίου, που παρά το γεγονός της συμμετοχής τους στους μηχανισμούς της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Ejazi κ.ά., 2018) και των μεταβολών στα επίπεδα τους δεν είναι ξεκάθαρη η συγκέντρωσή τους.

Η ανάλυση της υγρής μορφής του εκπνεόμενου αέρα δηλαδή το συμπύκνωμα φαίνεται να συμπορεύεται με την αέρια μορφή. Υπάρχει μεγάλος αριθμός υποψήφιων βιοδεικτών, ωστόσο το ενδιαφέρον εστιάζεται κυρίως σε στοιχεία που παρουσιάζουν σταθερότητα στις παθοφυσιολογικές διεργασίες στην ΧΑΠ. Τέτοια είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου και η 8-ισοπροστένη (Kačeroná, Novotný, Boroň & Kačer, 2018). Πιστεύετε ότι αντικατοπτρίζουν την δραστηριότητα της νόσου καθώς παρουσιάζουν αύξηση στα επίπεδα τους στην σταθερή φάση της ΧΑΠ. Ίσως και το λευκοτριένιο B4 να μπορεί να αποτελέσει βιοδείκτη καθώς μεταβολές στην συγκέντρωσή του μπορούν να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών.

1.7 Θεραπεία - Αντιμετώπιση

Στην θεραπεία και διαχείριση της ΧΑΠ εμπλέκεται μια ομάδα πολλών επαγγελματιών υγείας (ιατρών, φυσικοθεραπευτών, ψυχολόγων, διατροφολόγων κ.α). Σκοπός είναι η προσφορά υπηρεσιών που μπορούν με βάση τα δεδομένα της εκάστοτε περίπτωσης να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα της πάθησης και να διατηρήσουν μια όσο το δυνατόν καλύτερη ποιότητα διαβίωσης (Jany κ.ά, 2019). Σημαντικό είναι ότι πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΧΑΠ εντάσσεται και η άσκηση μέσα από ειδικά προγράμματα αποκατάστασης. Τα οφέλη της άσκησης μέσα από την φυσικοθεραπευτική παρέμβαση (Subin, 2020) επιφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων της πάθησης κυρίως της δύσπνοιας και εκμάθηση της διαχείρισης τους.

Κεφάλαιο 2°

2. Δύσπνοια και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Η δύσπνοια περιγράφεται ως το αίσθημα δυσκολίας της αναπνοής. Χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικό σε περιπτώσεις που συνοδεύει έντονη σωματική δραστηριότητα. Εάν όμως εμφανίζεται και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει τέτοιου είδους δραστηριότητα τότε χαρακτηρίζεται ως παθολογικό εύρημα και μπορεί να σχετίζεται οργανικά προβλήματα του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος ή ακόμα και με την σφαίρα του ψυχισμού. Η ανάπτυξη της δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί ενώ οι έως τώρα μελέτες έχουν οδηγήσει στην εμπλοκή διαφόρων συστημάτων και σε ένα πάντρεμα μηχανισμών για την παθογένεια της (Miravittles & Ribera, 2017). Στην περίπτωση της ΧΑΠ, η δύσπνοια αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα της, καθιστώντας την ως κύρια αιτία αναζήτησης ιατρικής βοήθειας καθώς η δυσκολία που επιφέρει στην πραγματοποίηση δραστηριοτήτων είναι εκείνη που θα θορυβήσει το άτομο.

2.1 Ορισμός.

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη εταιρεία θώρακος (American Thoracic Society) (Parshall κ.ά, 2012) ως δύσπνοια ορίζεται η υποκειμενική εμπειρία δυσφορίας της αναπνοής που αποτελείται από ποιοτικώς διαφορετικά αισθήματα που ποικίλουν σε ένταση. Απορρέει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών παραγόντων φυσιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και περιβαλλοντικών.

Υπάρχουν διάφορα είδη δύσπνοιας. Δύο από τα κυριότερα που αφορούν και την περίπτωση της ΧΑΠ είναι η δύσπνοια οξείας έναρξης και η χρόνια. Ως χρόνια θεωρείται εκείνη της οποίας η διάρκεια είναι χρονικά περισσότερη από ένα μήνα (Berliner, Schneider, Welte & Bauersachs, 2016). Η περιγραφή της από το εκάστοτε άτομο ποικίλει ανάλογα με την ικανότητα αντίληψης και κατανόησης της. Υπάρχει στενή συσχέτιση της με την ποιότητα ζωής, την ικανότητα για άσκηση και χρησιμοποιείται ως δείκτης πρόγνωσης σε διάφορες παθήσεις συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

2.2 Μηχανισμοί της δύσπνοιας στην ΧΑΠ

Η δύσπνοια αποτελεί έντονο παράγοντα παρακώλυσης στην επίτευξη δραστηριοτήτων που απαιτούν σωματική συμμετοχή στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Το γεγονός αυτό είναι εμφανές κυρίως στο αρχικό στάδιο της νόσου, η εξέλιξη της οποίας όμως έχει σαν αποτέλεσμα την παρουσία της δύσπνοιας και σε χρονικές στιγμές ηρεμίας. Ο τρόπος ανάπτυξης της είναι πολυπαραγοντικός και επέρχεται από ένα μίγμα μεταβολών σε διάφορα συστήματα (O'Donnell & Neder, 2020) όπως το μυοσκελετικό, το καρδιοαναπνευστικό και το νευρικό.

Μυοσκελετικό σύστημα. Οι μεταβολές της λειτουργίας του μυοσκελετικού συστήματος τόσο στους ίδιους τους μυς του αναπνευστικού συστήματος όσο και τους περιφερικούς φαίνεται να αποτελούν αιτία ανάπτυξης της δύσπνοιας στην ΧΑΠ. Συγκεκριμένα, οι αλλοιώσεις στους πνεύμονες εξαιτίας της φλεγμονής οδηγούν στην πνευμονική υπερδιάταση που μπορεί να είναι στατική ή δυναμική. Κατά την στατική υπερδιάταση, η ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων μειώνεται χωρίς όμως να είναι αποτέλεσμα αλλαγών στις ελαστικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος. Ενώ η δυναμική υπερδιάταση εμφανίζεται κατά την διάρκεια δυναμικών δραστηριοτήτων όπως είναι η άσκηση και παρουσιάζει αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας σε σχέση με τις τιμές στην ηρεμία (Rossi κ.ά., 2015). Η νέα ανατομική θέση έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή των δεδομένων λειτουργίας των μυών και των οστών του θωρακικού κλωβού καθώς παρατηρείται διαταραχή στη σχέση μήκους – τάσης. Αυτό φαίνεται έντονα στον κυρίως εισπνευστικό μυ, το διάφραγμα, η δυσλειτουργία του οποίου είναι ορατή σε όλα τα στάδια της νόσου. Το διάφραγμα αποκτά μια θέση επιπέδωσης, η οποία οδηγεί σε βράχυνση του. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από δομικές αλλαγές όπως μετατροπή των μυϊκών ταχείας συστολής (τύπου II) σε βραδείας (τύπου I). και ατροφία. Ως συνέπεια, εμφανίζεται ελάττωση της μυϊκής δύναμης και της κινητικότητας διότι επηρεάζονται οι συσταλτικές ιδιότητες, μεταβολές στην μυϊκή αντοχή και κόπωση που συνάδουν με το μηχανικό μειονέκτημα που έχει δημιουργηθεί (Cao, Li, Wang, Liu & Wu, 2022) Οι αλλαγές αυτές διαταράσσουν την ικανότητα δημιουργίας ροής και πίεσης και καταλήγουν σε εξασθένηση της.

Εκτός από το διαταραγμένο κινητικό μοντέλο, η ίδια η φλεγμονή όπως και το οξειδωτικό στρες φαίνεται να συμβάλλουν στην διαταραχή της μυϊκής λειτουργίας. Η χρόνια φλεγμονή με την παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης φλεγμονωδών

μεσολαβητών συνοδεύεται από διαταραχές στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και τον μηχανισμό της απόπτωσης που οδηγούν σε αλλοιώσεις στο μυϊκό σύστημα. Πιο εμφανής είναι η δράση του οξειδωτικού στρες μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων πρωτεολυτικών οδών και την αύξηση της οξείδωσης των πρωτεϊνών που προάγουν την μυϊκή ατροφία (Gea, Pascual, Casadevall, Orozco-Levi & Barreiro, 2015). Τα παραπάνω εμβιομηχανικά ελαττώματα οδηγούν σε δυσλειτουργία κυρίως του διαφράγματος με συνεπακόλουθο την δύσπνοια.

Παράλληλα με τους αναπνευστικούς μυς και οι περιφερικοί μυς φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της δύσπνοιας. Ο τρόπος που συμβάλλουν στην εμφάνιση της δείχνει να είναι το αποτέλεσμα του περιορισμού της δραστηριότητας. Η μειωμένη δραστηριότητα έχει ως κατάληξη την μυϊκή ατροφία, μεταβολές στις φυσιολογικές ενζυματικές και πρωτεϊνικές διεργασίες στους μυς και ελάττωση της δύναμης τους. Με την σειρά τους και οι περιφερικοί μυς παρουσιάζουν μετατροπή από τύπου I σε τύπου II, διαταραχή σε συγκέντρωση μιτοχονδρίων σε επίπεδο μυϊκής ίνας και αραίωση της αγγείωσης τους (Barreiro & Ariel, 2018). Η όποια επικείμενη δραστηριότητα θα επιφέρει αλλαγές σε ενεργειακές απαιτήσεις, με αδυναμία του οργανισμού να ανταπεξέλθει εξαιτίας των διαταραχών που έχει επιφέρει η χρόνια φλεγμονή στην ΧΑΠ με κατάληξη την δύσπνοια.

Καρδιοαναπνευστικό σύστημα. Στον πνεύμονα παρατηρείται εγκλωβισμός αέρα και δυσκολία στην αποβολή του με συνέπεια την διαταραχή σε όγκο και χωρητικότητα. Επίσης, επέρχεται διαταραχή μεταξύ του αερισμού και της αιμάτωσης των περιοχών του πνεύμονα. Αυτά οδηγούν στην δημιουργία υποξίας με ποικίλου βαθμού υποξαιμία και υπερκαπνίας. Η υποξία επηρεάζει τους μυς επιφέροντας μείωση στην αερόβια ικανότητα τους και ιστολογικές αλλαγές. Από την άλλη, η υπερκαπνία σχετίζεται με αλλαγή του αναπνευστικού μοντέλου και την κόπωση των αναπνευστικών μυών. Την εικόνα συμπληρώνει το αναπνευστικό έργο με αυξημένο ρυθμό προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του οξυγόνου (Jacono, 2013). Το καρδιαγγειακό σύστημα συμπαρασύρεται παρουσιάζοντας και αυτό αλλαγές που συμβάλλουν στην δύσπνοια. Η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες επηρεάζουν την λειτουργία των αγγείων διότι επιφέρουν αλλοιώσεις στη δομή των αγγείων με επακόλουθο την μείωση της ελαστικότητάς τους και σε συνδυασμό με την παρουσία πολυκυτταραιμίας οδηγούν σε πνευμονική υπέρταση. Επιπρόσθετα, η δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού

συστήματος (Brassington, Selemidis, Bozinovski & Vlahos, 2019) σχετίζεται με την υπερδιάταση και την αυξημένη πνευμονική πίεση οδηγώντας σε ανεπάρκεια.

Νευρικό σύστημα και υποδοχείς. Το αίσθημα της δύσπνοιας γίνεται αντιληπτό εξαιτίας των πληροφοριών που αποστέλλονται στο αναπνευστικό κέντρο από τις αλλαγές που επέρχονται λόγω των παθολογικών διεργασιών στην ΧΑΠ. Οι πληροφορίες συλλέγονται από ένα δίκτυο υποδοχέων διάσπαρτο σε διάφορα συστήματα του οργανισμού όπως το μυοσκελετικό, το καρδιαγγειακό και το νευρικό. Οι υποδοχείς διακρίνονται σε χημειούποδοχείς και μηχανούποδοχείς (Fukushi, Pokorski & Okada, 2020). Η ομάδα των αναπνευστικών χημειούποδοχων περιλαμβάνει τους αρτηριακούς και τους κεντρικούς. Ο αρτηριακός αναπνευστικός χημειούποδοχός είναι υπεύθυνος για την αναγνώριση των μεταβολών κυρίως της μερικής πίεσης του οξυγόνου και δευτερευόντως του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα και βρίσκονται στα καρωτιδικά και στα αορτικά σωματίδια. Τα καρωτιδικά σωματίδια εδρεύουν στη θέση του διχασμού της κοινής καρωτίδας ενώ τα αορτικά σωματίδια στην κοίλη επιφάνεια του αορτικού τόξου. Οι κεντρικοί αναπνευστικοί χημειούποδοχείς βρίσκονται εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος και ενεργοποιούνται με αλλαγές στην μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα και στο pH στο εγγύς περιβάλλον. Και οι δύο ομάδες χρησιμεύουν στην ρύθμιση της αναπνοής μέσω των πληροφοριών που παρέχουν και η όποια αλλαγή στην αναπνοή μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια.

Η ομάδα των μηχανούποδοχων περιλαμβάνει υποδοχείς που βρίσκονται στον θώρακα, τους πνεύμονες και τους αεραγωγούς. Η δράση τους εγείρεται από μηχανικές μεταβολές στην πίεση, την ροή και τον όγκο – χωρητικότητα στο αναπνευστικό σύστημα. Διακρίνονται σε υποδοχείς του ανώτερου αναπνευστικού, τους πνευμονικούς και του θωρακικού τοιχώματος (Fukushi & Okada, 2019). Οι υποδοχείς του ανώτερου αναπνευστικού βρίσκονται στο πρόσωπο και τους ανώτερους αεραγωγούς, νευρώνονται από το τρίδυμο νεύρο και ενημερώνουν για τις αλλαγές στην ροή και την θερμοκρασία του εισπνεόμενου αέρα. Οι πνευμονικοί υποδοχείς περιλαμβάνουν τους υποδοχείς πνευμονικής διάτασης (αργής προσαρμογής υποδοχείς), τους υποδοχείς γρήγορης προσαρμογής και τις αμύελες προσαγωγές νευρικές ίνες C. Οι πρώτοι πληροφορούν για αύξηση του πνευμονικού όγκου μέσω της ενεργοποίησης τους από την παρουσία αυξημένης τάσης στα τοιχώματα των αεραγωγών και οι δεύτεροι παρέχουν πληροφορίες από ερεθίσματα που προέρχονται από βλαπτικούς παράγοντες

όπως εισπνοή σωματιδίων, χημικά ερεθίσματα, μηχανικά ερεθίσματα καθώς και από την αύξηση του πνευμονικού όγκου. Τέλος οι τρίτοι ενεργοποιούνται από μηχανικά και χημικά ερεθίσματα (όπως απελευθέρωση ισταμίνης και προσταγλανδινών) και η ανατομική θέση τους είναι ο μυϊκός χιτώνας των μικρών αεραγωγών και τα κυψελιδικά τριχοειδή (Shin, Kober, Yates, Wong & Miaskowski, 2023). Μια υπομάδα των υποδοχέων των ινών C είναι και οι J υποδοχείς που είναι στα κυψελιδικά διαφράγματα με συνεπικουρική δράση.

Μια επιπλέον ομάδα υποδοχέων εντοπίζεται στο θωρακικό τοίχωμα και συγκεκριμένα στις μυϊκές ατράκτους και στα τενόντια όργανα των αναπνευστικών μυών. Οι μυϊκές άτρακτοι λειτουργούν ως υποδοχείς τάσεως ενώ τα τενόντια όργανα είναι υπεύθυνα για τις αναπτυσσόμενες δυνάμεις στους ιστούς (Bordoni, Escher, Compalati, Mapelli & Toccafondi, 2023) και κατά συνέπεια οι πληροφορίες που παρέχουν σχετίζονται με την θωρακική διατασημότητα.

Εκτός από τους υποδοχείς φαίνεται να συνυπάρχουν δύο επιπλέον παράγοντες που συμβάλλουν στην αντίληψη του αισθήματος της δύσπνοιας και εντοπίζονται στο νευρικό σύστημα. Συγκεκριμένα, ο πρώτος παράγοντας αφορά το εγκεφαλικό στέλεχος, το οποίο εκτός από συντονιστής της ακούσιας κινητικής εντολής στους αναπνευστικούς μυς παρουσιάζει και ένα φαινόμενο γνωστό ως «παράπλευρη εκφόρτιση» (corollary discharge) κατά το οποίο αποστέλλει πληροφορίες στον αισθητήριο φλοιό σχετικά με την απαγωγική κινητήρια εντολή του. Το γεγονός αυτό θεωρείται ότι δίνει την δυνατότητα συνειδητής επίγνωσης της αναπνευστικής προσπάθειας. Ο δεύτερος παράγοντας περιλαμβάνει δομές του αισθητηριακού φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος όπως την αμυγδαλή, τον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, την νήσο του Reil και περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού (Betka, Adler, Similowski & Blanke, 2022).

Με βάση τις καταγραφές των παραπάνω διεργασιών οι κυριότερες θεωρίες για την ερμηνεία της δύσπνοιας είναι α) η θεωρία κινητικών εντολών (motor command theory), και β) η θεωρία της αναντιστοιχίας (mismatch theory) (Fukushi & Okada, 2019). Η θεωρία κινητικών εντολών βασίζεται στο φαινόμενο της παράπλευρης εκφόρτισης και σχετίζεται με τα “Αντίγραφα” του σήματος της κινητικής εντολής που έχει αποσταλεί από το εγκεφαλικό στέλεχος προς τους αναπνευστικούς μυς και η οποία μεταδίδεται στο μεταιχμιακό σύστημα και στον εγκέφαλο ως ένα είδος αίσθησης που αντανακλά το

μέγεθος της αναπνευστικής προσπάθειας. Η θεωρία της αναντιστοιχίας βασίζεται σε έναν νευρομηχανικό μηχανισμό ο οποίος αναφέρει ότι η δύσπνοια προκύπτει όταν αναπτύσσεται διαταραχή στη σχέση μεταξύ των εντολών δραστηριοποίησης που λαμβάνουν οι αναπνευστικοί μυς και των πληροφοριών που λαμβάνει το κεντρικό νευρικό σύστημα από τους υποδοχείς λόγω μεταβολών. Σχετίζεται με την αναντιστοιχία ανάμεσα στην ανάγκη για αερισμό και την αδυναμία κάλυψης της από το αναπνευστικό έργο.

Στην πολυπλοκότητα της ερμηνείας της δύσπνοιας προστίθενται δύο επιπλέον συνιστώσες α) η αισθητηριακή επίγνωση και β) η συναισθηματική επίγνωση (Hanania & O'Donnell, 2019). Η πρώτη σχετίζεται με τις αισθητηριακές πληροφορίες που ενεργοποιούν φλοιώδεις διεργασίες και οδηγούν στην δημιουργία αισθημάτων δύσπνοιας ποικίλης έντασης. Τα αισθήματα αυτά περιγράφονται ως αίσθημα «αυξημένου έργου/προσπάθειας» που συναντάται σε ασθενείς με αυξημένο αναπνευστικό έργο ή υπερδιάτασης, αίσθημα «δίψας για αέρα» και πρόκειται για ανικανοποίητη εισπνοή και το αίσθημα του «σφιξίματος στο στήθος». Στην συναισθηματική επίγνωση η αντίληψη της δύσπνοια σχετίζεται με τον ψυχισμό και αποδίδεται σε άγχος, στρες ή και φόβο – ανησυχία.

2.3 Αξιολόγηση της δύσπνοιας

Η αξιολόγηση της δύσπνοιας στην ΧΑΠ είναι μια διαδικασία που πραγματοποιείται με ερωτηματολόγια και κλίμακες που ως εργαλεία σκοπό έχουν αφενός να αναγνωρίσουν το πρόβλημα και την ένταση αυτού και αφετέρου να αποτελέσουν την βάση μιας κοινής γλώσσας επικοινωνίας. Υπάρχουν διάφορα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δύσπνοιας (Lewthwaite, Jensen & Ekström, 2021). Ορισμένα από αυτά είναι εργαλεία που σχετίζονται με την εκτίμηση της δύσπνοιας κατά την διενέργεια καθημερινών δραστηριοτήτων, άλλα με την άσκηση και κάποια αποτελούν τμήμα εργαλείων αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΧΑΠ.

Στην ομάδα των εργαλείων εκτίμησης της δύσπνοιας κατά την διενέργεια καθημερινών δραστηριοτήτων ανήκουν η τροποποιημένη κλίμακα δύσπνοιας του ιατρικού συμβουλίου έρευνας (modified Medical Research Council – mMRC), ο Βασικός (ή αρχικός) Δείκτης Δύσπνοιας (Baseline Dyspnea Index – BDI), ο Δείκτης Μεταβατικής Δύσπνοιας (Transitional Dyspnea Index – TDI), το διάγραμμα κόστους οξυγόνου (Oxygen Cost Diagram – OCD), το Ερωτηματολόγιο Δυσκολίας της Αναπνοής του

Πανεπιστημίου της California στο Σαν Ντιέγκο (University of California, San Diego – UCSD Shortness of Breath Questionnaire) και το Disability Related to COPD Tool (DIRECT) (Cazzola κ.ά., 2015).

- Η τροποποιημένη κλίμακα του ιατρικού συμβουλίου έρευνας αποτελείται από πέντε βαθμίδες και αποτιμά την δύσπνοια σε σχέση με προτυποποιημένες δραστηριότητες χωρίς να αποδίδει τον βαθμό της έντασης της.
- Ο βασικός δείκτης δύσπνοιας αποτελείται από τρεις κατηγορίες (functional impairment, magnitude of task και magnitude of effort) με 24 σημεία. Κάθε κατηγορία έχει πέντε επίπεδα σοβαρότητας της δύσπνοιας από το μηδέν έως το τέσσερα παρέχοντας την δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας της.
- Ο δείκτης μεταβατικής δύσπνοιας είναι παρόμοιο εργαλείο με τον βασικό δείκτη δύσπνοιας με την διαφορά ότι μετράει μεταβολές της δύσπνοιας και έχει διαφορετική βαθμονόμηση.
- Το διάγραμμα κόστους οξυγόνου είναι μια εικόνα μιας κλίμακας δέκα εκατοστών, στα πλάγια της οποίας υπάρχουν καθημερινές δραστηριότητες τοποθετημένες ανάλογα με το ενεργειακό κόστος του οξυγόνου. Το ζητούμενο της είναι η εκτίμηση του σημείου της δραστηριότητας εκείνης πέρα της οποίας εμφανίζεται η δύσπνοια.
- Το Ερωτηματολόγιο Δυσκολίας της Αναπνοής του Πανεπιστημίου της California στο Σαν Ντιέγκο Το UCSD SOBQ περιλαμβάνει είκοσιμία δραστηριότητες και αποσκοπεί στην εκτίμηση της σοβαρότητας της δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας μιας μέση ημέρα της περασμένης εβδομάδας. Η βαθμονόμηση είναι από το μηδέν που σημαίνει καθόλου έως το πέντε που σημαίνει το μέγιστο.
- Το Disability Related to COPD Tool αποτελείται από δώδεκα στοιχεία μέσα από τα οποία πραγματοποιείται η αξιολόγηση της αναπηρίας λόγω δύσπνοιας. Η βαθμονόμηση γίνεται σε μια κλίμακα Likert 4- (0 έως 3) ή 5 βαθμών (0 έως 4) (Regnault κ.ά, 2011).

Για την εκτίμηση της δύσπνοιας στην άσκηση χρησιμοποιούνται η κλίμακα Borg και η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale – VAS) (Laveneziana, Similowski & Morelot-Panzini, 2015). Στην πρώτη περίπτωση γίνεται μια προσπάθεια βαθμονόμησης της δύσπνοιας σε συνθήκες άσκησης με χρήση μιας δεκαβάθμιας

κλίμακας με συνδυασμό αριθμών και λεκτικών διευκρινίσεων της βαρύτητας της. Ενώ στην περίπτωση της οπτικής αναλογικής κλίμακας η δύσπνοια αποδίδεται επάνω σε μια γραμμή δέκα εκατοστών το ένα άκρο της οποίας χαρακτηρίζεται ως καθόλου και το άλλο ως μέγιστο σε επίπεδο έντασης της δύσπνοιας.

Τέλος, η εκτίμηση της δύσπνοιας εντάσσεται σε εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των νοσούντων. Τέτοια είναι το αναπνευστικό ερωτηματολόγιο του Saint George (Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ), η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (COPD Assessment Tool – CAT) και το Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) (Ekström, Sundh & Larsson, 2016).

- Το αναπνευστικό ερωτηματολόγιο του Saint George περιλαμβάνει δύο κατηγορίες που συνολικά απαριθμούν 50 στοιχεία. Η βαθμονόμηση του είναι από το μηδέν έως το εκατό.
- Το Chronic Respiratory Questionnaire αποτελείται από 20 στοιχεία και εκτιμά την δύσπνοια, την κόπωση, την συναισθηματική λειτουργία και τον έλεγχο της πάθησης.
- Η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ είναι ίσως το περισσότερο χρησιμοποιημένο εργαλείο. Περιλαμβάνει οκτώ στοιχεία σχετικά με την δύσπνοια και το αντίκτυπο της νόσου στις καθημερινές δραστηριότητες και την ευεξία.

Εκτός από τα παραπάνω ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της δύσπνοιας υπάρχουν και άλλα. Ωστόσο θεωρήθηκε ορθό να γίνει αναφορά σε εκείνα που είναι ευρείας χρήσης. Η επιλογή του κατάλληλου εργαλείου για την εκτίμηση της δύσπνοιας εξαρτάται από τον στόχο της έρευνας.

2.4 Αντιμετώπιση της δύσπνοιας στην ΧΑΠ

Η διαχείριση της δύσπνοιας στην ΧΑΠ επιτυγχάνεται με φαρμακευτική και μη φαρμακευτική παρέμβαση (O'Donnell, Milne, James, de Torres & Neder, 2019). Στην φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνονται η χρήση οξυγόνου που φαίνεται να επηρεάζει τους χημειούποδοχείς και την δυναμική υπερδιάταση, η χορήγηση οπιοειδών που επιδρούν στην αντίληψη της και στα προσαγωγά ερεθίσματα πρόκλησης της και τα βρογχοδιασταλτικά που δρουν στην λειτουργία των βρόγχων και βελτιώνοντας την μηχανική της αναπνοής κατ' επέκταση την αναπνευστική λειτουργία. Στην μη φαρμακευτική παρέμβαση κύριο λόγο έχει η φυσικοθεραπεία που μέσω α) της άσκησης

επιτυγχάνει την ενδυνάμωση τόσο των αναπνευστικών μυών όσο και των περιφερικών μυών βελτιώνοντας την απόδοσή τους, β) της εκπαίδευσης ειδικών αναπνευστικών τεχνικών που βοηθούν στην διαχείριση της δύσπνοιας τροποποιώντας την αναπνευστική λειτουργία και γ) της εκπαίδευσης ειδικών τεχνικών και χρήσης ειδικών μέσων διευκολύνοντας την απομάκρυνση της βλέννας και την διέλευση του αέρα καθώς και των φαρμάκων (Marchetti & Kaplan, 2018).

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 3^ο

3 Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα

Ένα βιολογικό υλικό που χρησιμοποιείται στην διάγνωση, πορεία και θεραπευτική αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων στην ιατρική επιστήμη αποτελεί ο εκπνεόμενος αέρας (Chen, Liu, Li, Zhao & Chen, 2021). Χρησιμοποιείται από την εποχή του Ιπποκράτη ενώ υπάρχουν αναφορές και στην κινέζικη ιατρική και σήμερα αποτελεί εργαλείο για πολλές διαδικασίες (Bruderer κ.ά., 2019). Υπάρχουν δύο τμήματα του που είναι εκμεταλλεύσιμα, το ένα είναι αέριο και το άλλο είναι υγρό. Η υγρή μορφή είναι γνωστή ως συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα.

- **Ορισμός**

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι το ένα από τα δύο κομμάτια που συνθέτουν τον εκπνεόμενο αέρα. Συγκεκριμένα, το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι ένα βιολογικό προϊόν του σώματος, υγρής μορφής, το οποίο μπορεί να συλλεχθεί μόνο αν ψυχθεί ο εκπνεόμενος αέρας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός της εφύγγρανσης και πύκνωσης του εκπνεόμενου αέρα κατά την αποβολή του, εξαιτίας του θερμότερου εσωτερικού περιβάλλοντος που διαθέτουν οι πνεύμονες (Hornáth κ.ά., 2017). Η μελέτη του ξεκίνησε την δεκαετία του 80, ωστόσο σήμερα πραγματοποιείται πληθώρα μελετών που σχετίζονται τόσο με την σύσταση του όσο και με την σχέση του με παθολογικές και μη καταστάσεις. Χαρακτηρίζεται ως μια μήτρα παραγωγής προϊόντων από διάφορες μεταβολικές διεργασίες στον οργανισμό και κυρίως στους πνεύμονες. Πιστεύετε ότι διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό στοιχείων που θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς βιοδείκτες.

- **Σύσταση - Περιεχόμενο**

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα αποτελείται από νερό και αερολυμένα σωματίδια που σχετίζονται με το υγρό επένδυσης των αεραγωγών (respiratory tract / airway lining fluid). Το νερό κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό (99%) του συμπυκνώματος αν και δεν αποτελεί το όχημα για την υπόλοιπη σύσταση του συμπυκνώματος (Maniscalco κ.ά., 2019) Campanella, De Summa & Tommasi, 2019). Το υπόλοιπο, δηλαδή τα σωματίδια, περιλαμβάνουν πτητικά και μη πτητικά μόρια. Τα

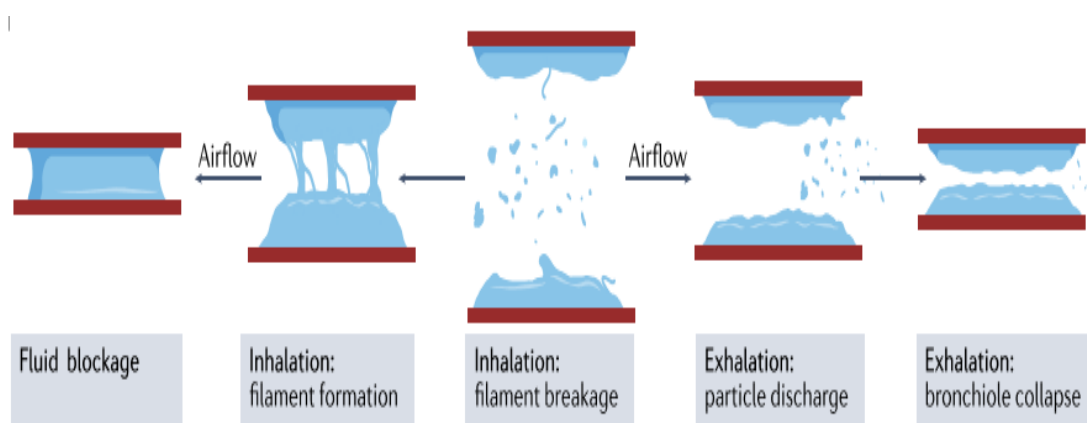
πτητικά μόρια είναι υδατοδιαλυτά και ο αριθμός τους ανέρχεται σε χιλιάδες. Παραδείγματα αυτών είναι το αιθάνιο, το μονοξειδίο του αζώτου, το διοξειδίο του άνθρακα και άλλοι υδρογονάνθρακες. Τα δε μη πτητικά μόρια είναι και αυτά με την σειρά τους πολλά και περιλαμβάνουν μακρομόρια, ανόργανα ανιόντα και κατιόντα, πρωτεΐνες, άλατα, πεπτίδια, νουκλεϊκά οξέα, ουρία, αμινοξέα και τα παράγωγά τους, επιφανειοδραστικές ουσίες και άλλα. Επίσης, περιέχει δείκτες φλεγμονής (ιντερλεφκίνες, προσταγλανδίνες, αδενοσίνες, λευκοτριένια) που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και δείκτες του οξειδωτικού και νιτρικού στρες (8-ισοπροστανή, 3-νιτροτυροσίνη) που με την σειρά τους σχετίζονται με την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Επιπλέον, έχει εντοπιστεί γενετικό υλικό (ανρθώπινο και μικροβιακό) καθώς επίσης και στοιχεία του επιγονιδιώματος. Οι ανιχνεύσιμες ποσότητες του δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) και του ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA) είναι μικρές, ωστόσο πιστεύετε ότι είναι μείζονος σημασίας καθώς μπορούν να παράσχουν πληροφορίες για αλλαγές στα κύτταρα που σχετίζονται με γονιδιακές μεταλλάξεις. (Campanella, De Summa & Tommasi, 2019). Το 90% περίπου είναι μη πτητικά άλατα και φωσφολιπίδια ενώ το υπόλοιπο 10% είναι οξειδωτικά, νουκλεοτίδια, πρωτεΐνες και άλλα συστατικά. Τέλος, έχουν εντοπιστεί στοιχεία της μικροβιακής χλωρίδας των πνευμόνων (βακτήρια, ιοί, μύκητες). Έως σήμερα, στο συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα έχουν ανευρεθεί περισσότερες από 2000 ενώσεις (Kačeroná, Novotný, Boroň & Kačer, 2018). Το συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα δεν περιέχει κύτταρα.

Η μεγάλη περιεκτικότητα σε νερό καθιστά το συμύκνωμα ένα δύσκολο υλικό στον ακριβή προσδιορισμό της σύστασης του καθώς παρατηρείται μεγάλη αραίωση. Επίσης, η ακριβής συγκέντρωση των πτητικών και μη πτητικών στοιχείων επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως τις διαφορετικές λειτουργίες της αναπνοής, την θερμοκρασία, την υγρασία, την άσκηση (Davis & Montpetit, 2018). Σε όλα αυτά προστείνοντε τόσο η διαφορετικότητα στην διαδικασία συλλογής και τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη της όσο και η μέθοδος ανάλυσης του.

• Δημιουργία & Προέλευση

Ο ακριβής μηχανισμός, ο οποίος οδηγεί στην δημιουργία των σωματιδίων του συμυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα δεν είναι εξακριβωμένος. Υπάρχουν δύο θεωρίες σχετικές με την δημιουργία του συμυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (Bake,

Larsson, Ljungkvist, Ljungström & Olin, 2019). Η πρώτη θεωρία σχετίζεται μόνο με την είσοδο και έξοδο του αέρα στους πνεύμονες και αναφέρει ότι η τυρβώδης ροή του αέρα κατά την διέλευση του στους αεραγωγούς οδηγεί στην δημιουργία των σωματιδίων. Η δεύτερη θεωρία γνωστή ως bronchiole fluid film burst model στηρίζεται στις αλλαγές των αεραγωγών που επιφέρει η αναπνοή. Η εξήγηση της έγκειται στο γεγονός ότι ορισμένοι αεραγωγοί κλείνουν κατά την εκπνοή οπότε και τα τοιχώματά τους συμπλησιάζουν και κατά την διάρκεια της εισπνοής επέρχεται το άνοιγμα τους που έχει ως αποτέλεσμα την αποκόλληση σωματιδίων από την υγρή στιβάδα των τοιχωμάτων τους και τον σχηματισμό του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (εικόνα 2). Πιθανολογείται ότι συνυπάρχουν και οι δυο μηχανισμοί και το ανατομικό σημείο καθορίζει την παρουσία τους.



Εικόνα 2: Δημιουργία συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα (Morawska L., Buonanno G., Mikszewski A. & Stabile L. (2022). The physics of respiratory particle generation, fate in the air, and inhalation. *Nature Reviews Physics*, 4: 723–734. doi: 10.1038/s42254-022-00506-7).

Όσον αφορά την προέλευση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, το τμήμα του που περιλαμβάνει το νερό και τα πτητικά στοιχεία προέρχεται από όλο το τραχειοβρογχικό δέντρο. Ο ακριβής μηχανισμός της εμπλοκής των πτητικών στοιχείων δεν είναι αποσαφηνισμένος αλλά πιστεύεται ότι οφείλεται στις υδατοδιαλυτές ιδιότητες τους (Kubáň & Foret, 2013). Στην περίπτωση των μη πτητικών στοιχείων, που και αυτά με την σειρά τους προέρχονται από ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα υπάρχουν ακόμα κάποια ερωτηματικά. Αυτά σχετίζονται κυρίως με το ακριβές

ανατομικό σημείο στο οποίο δημιουργούνται τα διάφορα σωματίδια. Απαντήσεις σε αυτό δίνονται τόσο από την σύσταση του συμπυκνώματος όσο και από το μέγεθος των σωματιδίων που περιέχει. Στην περίπτωση της σύστασης του και συγκεκριμένα το είδος των μη πτητικών στοιχείων του, το συμπύκνωμα αντανάκλα την σύσταση του υγρού επικάλυψης των αεραγωγών και τον κυψελίδων. Το υγρό αυτό έχει διαφορετική σύσταση στα διάφορα τμήματα του πνεύμονα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η επιφανειοδραστική πρωτεΐνη Α και η διπαλμιτόϋλο-φωσφατιδυλοχολίνη (DPPC). Οι δύο αυτές ενώσεις παράγονται στις κυψελίδες και συγκεκριμένα η δεύτερη από τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II. Και οι δύο ανευρίσκονται στο συμπύκνωμα γεγονός που αποδεικνύει την προέλευση του από τις κυψελίδες και τους μικρούς αεραγωγούς (Hussain-Alkhateeb κ.ά., 2021). Η προέλευση και η ανατομική θέση από την οποία αποκολλούνται τα σωματίδια σχετίζεται με το μέγεθος τους. Όσον αφορά το μέγεθος των σωματιδίων, μικρά σε μέγεθος προέρχονται κυρίως από τις κυψελίδες και τους μικρούς αεραγωγούς ενώ τα μεγαλύτερα σωματίδια από τους μεγάλους αεραγωγούς. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από την σύσταση των σωματιδίων καθώς παρατηρούνται διαφορές σε εκείνα που προέρχονται από τους μεγάλους αεραγωγούς σε σύγκριση με αυτά από τους μικρούς. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα σωματίδια διαφορετικού μεγέθους του συμπυκνώματος υπάρχουν σε κάθε λειτουργία που σχετίζεται με την αναπνοή (Almstrand κ.ά., 2010).

Το μέγεθος των σωματιδίων του συμπυκνώματος κυμαίνεται από 0.09 έως 3 μm . (Griese, 2004) με τον μέσο όρο να είναι στα 0.3 έως 0.8 μm (Schwarz, Biller, Windt, Koch & Hohlfeld, 2010). Στην περίπτωση της ήρεμης αναπνοής (tidal breathing) η περιεκτικότητα σε σωματίδια κυμαίνεται μεταξύ 0.1 έως 4 σωματίδια/ cm^3 (Konstantinidi, Lappas, Tzortzi & Behrakis, 2015). Ωστόσο, ο αριθμός των εκπνεόμενων σωματιδίων ποικίλλει ανάλογα με τη δραστηριότητα και το άτομο ακόμα και στην ίδια την επαναληψιμότητα μιας δραστηριότητας από το ίδιο άτομο. Στην περίπτωση του όγκου του συμπυκνώματος που συλλέγεται, αυτό εξαρτάται από τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (tidal volume) και τον κατά λεπτό όγκο της εκπνοής (Kazani & Israel, 2010).

- **Συλλογή:**

Η συλλογή του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα μπορεί να πραγματοποιηθεί με οποιαδήποτε συσκευή μπορεί να ψύξει τον εκπνεόμενο αέρα και να συλλέξει το υγρό

που δημιουργείται. Οι συσκευές συλλογής του εκπνεόμενου αέρα διακρίνονται σε αυτοσχέδιες και του εμπορίου (Konstantinidi κ.ά., 2015). Ωστόσο, όλες πρέπει να περιλαμβάνουν τα παρακάτω κομμάτια: ένα στόμιο, μια βαλβίδα κατεύθυνσης του αέρα και έναν σωλήνα στον οποίο ψύχεται ο εκπνεόμενος αέρας κατά την διέλευση του. Όλα τα τμήματα έχουν την σπουδαιότητα τους καθώς όλα επηρεάζουν τόσο την συγκέντρωση όσο και την σύσταση του συμπυκνώματος που συλλέγεται.

Οι συσκευές του εμπορίου είναι τέσσερις: η EcoScreen (Γερμανία) και η Ecoscreen2, η TURBO-DECCS (Ιταλία), η RTube (Αμερική) και η ANACON (Ισπανία). Η κάθε συσκευή έχει τα δικά της χαρακτηριστικά, τα δικά της τμήματα και τις δικές τις κατασκευαστικές ρυθμίσεις (Połomska, Bar & Sozańska, 2021). Αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορές ποιοτικές και ποσοτικές στο συμπύκνωμα που συλλέγουν.

- **Παράγοντες που επηρεάζουν την σύσταση**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Respiratory Society (2017) διάφοροι παράγοντες μπορούν να συντελέσουν στην μεταβολή του περιεχομένου του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Ορισμένοι από αυτούς σχετίζονται με την διαδικασία συλλογής ενώ άλλοι με το ίδιο το αναπνευστικό σύστημα και δραστηριότητες. Η ποικιλία σε συσκευές και τρόπους συλλογής επηρεάζει το περιεχόμενο. Επίσης, το περιβάλλον συλλογής και υγρασία του συμβάλλουν σε μεταβολές του. Η τροφή και τα υγρά πιθανολογείται ότι επηρεάζουν την συγκέντρωση συγκεκριμένων στοιχείων του. Υπάρχουν και ορισμένες ενδείξεις που δείχνουν ότι η σύσταση του φαίνεται να σχετίζεται με το φύλο και την ηλικία αλλά χωρίς ξεκάθαρη εικόνα. Αυτό που σίγουρα επηρεάζει την σύσταση είναι η δραστηριότητα και πιθανόν η εφαρμογή φυσικοθεραπευτικών τεχνικών. Γενικά οι σωματικές δραστηριότητες μέσα από τις αλλαγές που επιφέρουν στα συστήματα του οργανισμού οδηγούν σε μεταβολές στο περιεχόμενο του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (Sol & Quindry, 2022). Πιο άμεση σε μεταβολές στην σύσταση του φαίνεται να είναι και η εφαρμογή φυσικοθεραπευτικών τεχνικών όπως είναι η δόνηση και η πλήξεις (Sisson, Wyatt, Pavlik, Sarna, & Murphy, 2013, Dyachenko A.I., 2017). Οι δυνάμεις και η συχνότητα τους επιφέρουν αλλαγές στους ιστούς και την λειτουργία τους.

- **Ανάλυση**

Η ανάλυση της σύστασης του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιείται με πολλούς τρόπους τόσο για τα πτητικά στοιχεία του όσο και για τα μη πτητικά στοιχεία του. Γενικά οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε α) Οπτικές (optical). Στην ομάδα αυτή ανήκει η απορρόφηση (absorbance), ο φθορισμός (fluorescence) και η χημειοφωταυγείας (chemiluminescence), β) Ηλεκτροχημικές (electrochemical), γ) Διαχωρισμού (separation). Στην ομάδα αυτή ανήκει η χρωματογραφία (chromatography) και η ηλεκτροφόρηση (electrophoresis). Η χρωματογραφία διακρίνεται σε χρωματογραφία ιόντων (ion chromatography), υγρή χρωματογραφία (liquid chromatography) και αέρια χρωματογραφία (gas chromatography). Η δε ηλεκτροφόρηση διακρίνεται σε τριχοειδική ηλεκτροφόρηση (capillary electrophoresis) και ηλεκτροφόρηση γέλης (Gel electrophoresis). δ) Λοιπές όπως φασματογραφία μάζας κινητικότητα ιόντων (ion mobility mass spectrometry), δοκιμασίες που βασίζονται σε αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction-based assays), μέθοδοι που βασίζονται σε νανοσωματίδια (nanoparticle-based methods), μέθοδοι με ανοσοαισθητήρες επιφανειακών ακουστικών κυμάτων (surface acoustic wave immunosensors), τρανζίστορ υψηλής κινητικότητας ηλεκτρονίων (high electron mobility transistors) και μεταβολικές αναλύσεις βασισμένες σε πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (nuclear magnetic resonance-based metabolomic analyses). Οι εφαρμογή τους μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε συνδυασμό (Rahimpour, Khoubnasabjafari, Jouyban-Gharamaleki & Jouyban, 2018). Ο κυριότερος παράγοντας που θα ορίσει το ποια από τις παραπάνω τεχνικές θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα είναι το στοιχείο ή τα στοιχεία τα οποία πρόκειται να μελετηθούν. Ωστόσο, ο συνδυασμός των τεχνικών φαίνεται να αποδίδει το μέγιστο δυνατό.

Όλες οι παραπάνω μέθοδοι χαρακτηρίζονται από εξαιρετική ευαισθησία και ακρίβεια, απαιτούμενη στην προκειμένη περίπτωση διότι πρόκειται για υλικό με περιεκτικότητα σε στοιχεία σε πολύ μικρό βαθμό (Wallace & Pleil, 2018). Η επιλογή της οποιασδήποτε μεθόδου για την ανάλυση του συμπυκνώματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες εκ των οποίων ο κυριότερος είναι το στοιχείο που βρίσκεται υπό μελέτη και τα χαρακτηριστικά της ίδιας της μεθόδου ανάλυσης.

Η ανάλυση της περιεκτικότητας σε σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα προκειμένου να υπολογιστεί η συγκέντρωση και το μέγεθος τους

πραγματοποιείται με τεχνικές παρεμβατικές (intrusive) και μη παρεμβατικές (non-intrusive). Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι στην πρώτη ομάδα πραγματοποιείται δειγματοληψία και ακολουθεί η ανάλυση ενώ στην δεύτερη γίνεται απευθείας υπολογισμός. Οι κυριότερες επεμβατικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι α) Solid impaction, β) Droplet deposition analysis, γ) Optical particle counter και δ) Aerodynamic particle sizer ενώ από την ομάδα των μη επεμβατικών είναι α) High-speed photography, β) Digital inline holography και γ) Laser measurement techniques based on Mie theory (Merghani, Sagot, Gehin, Da & Motzkus, 2020). Υπάρχουν και άλλες τεχνικές που όμως έχουν χρησιμοποιηθεί ελάχιστα για τον ίδιο σκοπό. Η επιλογή της τεχνικής σχετίζεται τόσο με την ίδια την δημιουργία και αποβολή των σωματιδίων από το αναπνευστικό σύστημα προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν απώλεια από εξάτμιση τους όσο και από την πραγματοποίηση δειγματοληψίας ή όχι. Η κάθε μια τεχνική διαθέτει διαφορετικά τεχνικά χαρακτηριστικά, τα οποία καθορίζουν και την απόδοση της στην υπολογισμό της συγκέντρωσης και τους μεγέθους των σωματιδίων.

- **Χρήση**

Έως σήμερα η εκμετάλλευση αυτού του υλικού εντοπίζεται μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Η διάγνωση, η παρακολούθηση της πορείας της νόσου, ο διαχωρισμός ανάμεσα σε παθήσεις παρόμοιες ή και ακόμα σε διαφορετικούς φαινότυπους και η θεραπεία είναι πεδία χρήσης του (Konstantinidi κ.ά., 2015). Το πεδίο του ωστόσο φαίνεται να είναι ευρύ, καθώς αποτελεί υλικό που είναι μοναδικό για τον πνεύμονα και είναι πιο απλό σε σύνθεση από τα υπόλοιπα υλικά που χρησιμοποιούνται στην ιατρική.

- **Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα**

Το συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα χαρακτηρίζεται από σημαντικά πλεονεκτήματα που σχετίζονται τόσο με το ίδιο ως υλικό όσο και με την διαδικασία συλλογής του (Khoubnasabjafari, Rahimpour & Jouyban, 2018). Το κυριότερο αφορά την διαδικασία συλλογής του, η οποία είναι μη επεμβατική. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό καθώς δεν επέρχονται αλλοιώσεις στο υλικό που συλλέγεται καθιστώντας το 'αγνό'. Επίσης, δεν προκαλεί διαταραχές στην περιοχή από την οποία συλλέγεται κάνοντας το ασφαλές και αυξάνοντας το πεδίο εφαρμογής του σε όλες τις ηλικίες και σε όλα τα στάδια ενός νοσήματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η συλλογή του σε διασωληνωμένο ασθενή. Επιπλέον, η πραγματοποίηση της διαδικασίας συλλογής μπορεί να γίνει αρκετές φορές χωρίς να προκαλείται επιβάρυνση στον ασθενή. Δεν

απαιτείται ειδική εκπαίδευση προκειμένου να συλλεχθεί και δεν προκαλεί πόνο ή άγχος. Όσον αφορά το συμπύκνωμα ως υλικό, είναι σχεδόν αποκλειστικό για την μελέτη αναπνευστικών νοσημάτων και θεωρείται πιο απλό σε σχέση με τα υπόλοιπα βιολογικά υλικά του ανθρώπινου οργανισμού όπως το αίμα. Ωστόσο, υπάρχουν και μειονεκτήματα (Hashemzadeh, Rahimpour & Jouyban, 2023). Ίσως τα δύο πιο σημαντικά είναι η αραίωση του στο νερό που κάνει αδύνατη έως τώρα την ανάπτυξη μιας βάσης μέτρησης των συστατικών του και η έλλειψη standardization εξαιτίας της ποικιλίας σε τρόπους συλλογής και ανάλυσης του. Επίσης, η σύσταση του μπορεί να επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η υγρασία του χώρου. Η μικρή περιεκτικότητα του σε διάφορα στοιχεία συγκαταλέγεται στα μειονέκτημα του όπως και το γεγονός ότι παρατηρείται διαφορά στην συγκέντρωση του όγκου από ασθενή σε ασθενή. Στα μειονεκτήματα του συμπεριλαμβάνονται και οι διαδικασίες ανάλυσης, οι οποίες πραγματοποιούνται με μηχανήματα υψηλού κόστους και των οποίων η χρήση είναι ανέφικτη σε καθημερινή κλινική πράξη.

3.1 Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα και ΧΑΠ

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα έχει χρησιμοποιηθεί στην μελέτη της ΧΑΠ. Η εκμετάλλευση του στην συγκεκριμένη νόσο στηρίζεται στο γεγονός της δυνατότητας που παρέχει της μελέτης της διαδικασίας της φλεγμονής στους πνεύμονες. Η μέχρι τώρα εφαρμογή του στη ΧΑΠ έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι παρέχει πληροφορίες για τις παθολογικές διεργασίες που συμβαίνουν στους πνεύμονες και οι εικόνες που αποκομίζονται δείχνουν διαφορετικότητα στους φαινότυπους της. Ως αποτέλεσμα το περιεχόμενο του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα παρουσιάζει διαφορετικότητα ανάμεσα στην χρόνια από την οξεία φάση της νόσου, στις διαφορετικές ομάδες της ΧΑΠ κατά GOLD ακόμα και σε περιπτώσεις που εξωγενής παράγοντας που ενοχοποιείται για την πρόκληση της ΧΑΠ όπως το κάπνισμα δρα για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα (Lazar, Horváth, Vestbo & Bikov, 2018). Τα κυριότερα από τα στοιχεία του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στην ΧΑΠ είναι:

Το pH στο συμπύκνωμα. Ένα στοιχείο μελέτης του συμπυκνώματος στη ΧΑΠ είναι το pH. Το pH είναι μείζονος σημασίας διότι επιδρά σε κυτταρικό επίπεδο και στην λειτουργία των αεραγωγών (Davis & Hunt, 2012). Η μέση τιμή του είναι περίπου 6.6 στους αεραγωγούς υγιών ατόμων. Η διαταραχή του μπορεί να δώσει πληροφορίες για την οξύτητα των αεραγωγών, η οποία χαρακτηρίζεται σημαντική αφού σχετίζεται με

παθολογικές διεργασίες της νόσου όπως η δυσλειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου των αεραγωγών, αυξημένη παραγωγή βλέννας, διαταραχή των αμυντικών μηχανισμών με μείωση της αντιμικροβιακής δράσης τους και βρογχοσυστολή. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του φαίνεται να δείχνουν μια μείωση ή και καμία διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ σε χρόνιο στάδιο και σε υγιή πληθυσμό. Επίσης, δεν παρατηρείται κάποια διαφορά στις τιμές του στην χρόνια φάση και την φάση της παρόξυνσης. Ίσως συσχετίζεται και με μείωση στον FEV1. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρη η τιμή του καθώς επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και οι έως τώρα μελέτες διέθεταν ποικιλία στα ερευνητικά χαρακτηριστικά τους.

Το οξειδωτικό στρες στο συμπύκνωμα. Η μελέτη του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα δίνει πολλές πληροφορίες για το οξειδωτικό στρες στην ΧΑΠ και κατ' επέκταση της φλεγμονή στην περιοχή (Liang, Yeligar & Brown, 2012). Οι πιο χημικά σταθεροί δείκτες οξειδωτικού στρες, οι οποίοι έχουν αποτελέσει και στοιχεία πολυάριθμων μελετών, είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), η 8-ισοπροστάνη και η μηλονδιαλδεΐδη (MDA). Όσον αφορά το υπεροξείδιο του υδρογόνου παρουσιάζει αύξηση τόσο στη χρόνια φάση όσο και στην παρόξυνση της νόσου. Ίσως να υπάρχει μια έμμεση σχέση με την FEV₁, τα επίπεδα του όμως σχετίζονται με την συμπτωματολογία της νόσου όπως φαίνεται από την χρήση του εργαλείου εκτίμησης της ΧΑΠ (CAT) (Murata κ.ά., 2013). Η 8-ισοπροστάνη παρουσιάζει αύξηση στις δύο φάσεις της νόσου, επίσης. Έχει βρεθεί ότι αύξηση της 8-ισοπροστάνης σχετίζεται με την δυναμική υπερδιάταση και υψηλές τιμές του δείκτη BODE (Makris κ.ά., 2007, García-Rio κ.ά., 2011). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της συγκέντρωσης της 8-ισοπροστάνης και του εμφυσήματος αλλά μόνο σε μια μελέτη. Υπάρχει η πεποίθηση ότι οι δύο παραπάνω δείκτες σχετίζονται με την σοβαρότητα της ΧΑΠ. Παράλληλα με τα παραπάνω στοιχεία, η μελέτη του συμπυκνώματος έχει επικεντρωθεί και στην μηλονδιαλδεΐδη (MDA). Η μηλονδιαλδεΐδη ως σταθερός δείκτης του οξειδωτικού στρες φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση στην χρόνια φάση της ΧΑΠ και στην παρόξυνση χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά στην συγκέντρωση του ανάμεσα στις δύο τους. Επίσης φαίνεται να συσχετίζεται με την πνευμονική λειτουργία ασθενών με ΧΑΠ. Παρόλα αυτά και η δική του περίπτωση δεν φαίνεται να είναι ξεκάθαρη (Turcu κ.ά., 2022). Επιπλέον δείκτες του οξειδωτικού στρες που έχουν μελετηθεί είναι οι κυτοκίνες και η γλουταθιόνη.

Το νιτρικό στρες στο συμύκνωμα. Στο συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα εντοπίζονται και δραστικές ρίζες αζώτου με κυριότερες τα νιτρώδη, τα νιτρικά, την 3-νιτροτυροσίνη (3-NT) και την S-νιτροσοθειόλες (RS-NO). Όλα προέρχονται από το οξείδιο του αζώτου (NO). Σε αντίθεση με τους δείκτες του οξειδωτικού στρες, η μελέτη των δραστικών ριζών του αζώτου παρουσιάζει πιο θολερή εικόνα παρά το γεγονός της ύπαρξης αρκετών ενδείξεων για αύξηση τους (Bajaj & Ishmael, 2013).

Παράγωγα ή μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος στο συμύκνωμα. Από τα πιο σημαντικά παράγωγα του αραχιδονικού οξέος που εντοπίζονται στο συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι τα λευκοτριένια, οι ισοπροστάνες και τα προστανοειδή. Από την τελευταία ομάδα αξιοσημείωτα είναι οι προσταγλανδίνες και οι θρομβοξάνες (Kazeminasab, Emamalizadeh, Jouyban, Shoja & Khoubnasabjafari, 2020). Το λευκοτριένιο B₄ (LTB₄) ανήκει στην οικογένεια των λευκοτριένιων θεωρείται αξιόλογο καθώς είναι υπεύθυνο για την προσέλκυση ουδετερόφιλων κυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής και πιθανόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην παρακολούθηση της νόσου. Τα επίπεδα του αυξάνονται στην ΧΑΠ, κάτι όμως που δεν φαίνεται να συμβαίνει και στην φάση της παρόξυνσης. Οι προσταγλανδίνες που παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις είναι η E₂ (PGE₂) και η F₂ (PGF₂). Η κύρια δράση τους είναι η τροποποίηση της φλεγμονής και επηρεάζουν τα συμπτώματα της περιοχής όπως ο πόνος και το οίδημα. Παράλληλα με την δράση τους ως φλεγμονώδεις μεσολαβητές συμβάλλουν και στον βρογχόσπασμο. Ωστόσο, ούτε και αυτές μπορούν να χαρακτηριστούν ως βιοδείκτες διότι φαίνεται να μην έχει κατανοηθεί πλήρως η δράση τους στην ΧΑΠ.

Πρωτεΐνες στο συμύκνωμα. Οι πρωτεΐνες είναι επίσης στοιχεία που μπορούν να ανιχνευθούν στο συμύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα. Χαρακτηριστικές είναι οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες, οι οποίες παράγονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Οι περισσότερο μελετημένες κυτοκίνες στην περίπτωση της ΧΑΠ είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α), οι ιντελευκίνες β₁, 6 και 8 και η μεταλλοπρωτεΐνάση 8 και 9. Εντούτοις, η πολύ μικρή συγκέντρωσή τους και η μεγάλη ποικιλία στα ερευνητικά μοντέλα των μελετών δεν έχει ξεκαθαρίσει αν η συγκέντρωσή τους αυξάνεται, μειώνεται ή ακόμα αν παραμένει και σταθερή (Chhabra & Gupta, 2012). Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας α είναι μια επιπλέον πρωτεΐνη που ανιχνεύεται στο συμύκνωμα και είναι μείζονος σημασίας καθώς η προέλευσή της

είναι το πνευμονικό παρέγχυμα. Όπως και στις υπόλοιπες πρωτεΐνες, η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα α δεν έχει αποσαφηνιστεί (Kačeroná, Novotný, Boroň & Kačer, 2018).

Πουρινεργικοί μεσολαβητές. Η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) είναι και αυτή ανιχνεύσιμη στο συμπύκνωμα χωρίς όμως να παρουσιάζει διακυμάνσεις στην συγκέντρωσή της (Lazar κ.ά., 2018). Αυτό που παρουσίασε αύξηση ήταν η αδενοσίνη και η φαινυλαλανίνη στο συμπύκνωμα ασθενών με ΧΑΠ. Φαίνεται ότι οι πουρινεργικοί μεσολαβητές σχετίζονται με την σοβαρότητα της νόσου και πιθανόν να χρησιμεύσουν στην παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών.

3.2 Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα και δύσπνοια στην ΧΑΠ

Φαίνεται ότι το προφίλ της φλεγμονής σχετίζεται με τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς στο χρόνιο στάδιο της ΧΑΠ (Contoli κ.ά., 2019). Οι έως τώρα μελέτες έχουν δείξει ότι εκτίμηση της φλεγμονής στην ΧΑΠ μπορεί να πραγματοποιηθεί με την χρήση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Το γεγονός αυτό στηρίζεται στην πληθώρα των στοιχείων που έχουν ανιχνευθεί στο περιεχόμενο του, τα οποία είναι προϊόντα των παθοφυσιολογικών διεργασιών της ΧΑΠ (φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, ανισορροπία πρωτεασών – αντιπρωτεασών) που εμμένουν και στην χρόνια φάση της νόσου. Παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να αποτελέσει και εργαλείο εκτίμησης της σοβαρότητας της νόσου μέσα από την συσχέτιση του με την δύσπνοια καθώς και με άλλα αξιολογητικά εργαλεία.

- Συμπύκνωμα και η τροποποιημένη κλίμακα δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC).

Η συσχέτιση ανάμεσα στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και στη κλίμακα της δύσπνοιας mMRC είναι από τις πιο σημαντικά ευρήματα διότι η κλίμακα mMRC χρησιμοποιείται στην σταδιοποίηση των ασθενών με ΧΑΠ σε ομάδες σύμφωνα με την GOLD. Από τις πρώτες εργασίες που εντόπισαν αυτή την σχέση ήταν εκείνη των Kostikas, Papatheodorou, Psathakis, Panagou και Loukides (2003). Συσχέτιση ανάμεσα στην δύσπνοια και την κλίμακα mMRC διαπίστωσαν με την μεταγενέστερη εργασία τους οι Inonu κ.ά. (2012). Ωστόσο η συσχέτιση εντοπίστηκε μόνο ανάμεσα στην 8-ισοπροστάνη και την κλίμακα mMRC ενώ δεν γίνεται καμία αναφορά τέτοιας συσχέτισης με το H_2O_2 .

- Συμπύκνωμα και δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT)

Ένα ακόμα σημαντικό εργαλείο που συμπεριλαμβάνεται στην αξιολόγηση της ΧΑΠ (σύμφωνα πάντα με την GOLD) και που φαίνεται να συσχετίζεται με το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι το CAT. Τα αποτελέσματα της εργασίας των Murata κ.ά. (2014) έδειξαν σημαντική σχέση ανάμεσα στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και το CAT ενώ παράλληλα ενίσχυσαν την πεποίθηση της συμμετοχής του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της ΧΑΠ.

- Συμπύκνωμα και εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητα ζωής

Ένα από τα εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ είναι το ερωτηματολόγιο δύσπνοιας του Saint George. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της εργασίας των Παραϊοαννου κ.ά. (2009), το συγκεκριμένο εργαλείο παρουσιάζει χειροτέρευση της κλινικής εικόνας εκείνων των ασθενών με εμφανησιατική ΧΑΠ σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ενώ παράλληλα παρουσίασαν παρουσίασαν και αύξηση στους δείκτες 8-ισοπροστάνιο και TNF-α στο συμπύκνωμα τους.

- Συμπύκνωμα και BODE

Η 8-ισοροστάνη στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα φαίνεται να παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με την ημερήσια σωματική δραστηριότητα (Garcia-Rio κ.ά., 2009) μέσω της αξιολόγησης με το δείκτη BODE. Η χρήση του ίδιου εργαλείου στην μελέτη των Kazmierczak κ.ά. (2015) παρουσίασε επίσης συσχέτιση ανάμεσα σε αυτό και τον δείκτη 8-ισοπροστάνη.

- Συμπύκνωμα και pH

Αν και το pH αποτελεί έναν δείκτη μεταβολών στο περιβάλλον των αεραγωγών με την ύπαρξη πλέον δεδομένων φυσιολογικών τιμών (Kostikas, Koutsokera, Gourgoulis & Loukides, 2008), δεν φαίνεται να σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου μέσω από την εκτίμηση της με την FEV₁ (MacNee κ.ά., 2011). Εντούτοις, ίσως αυτό να μην είναι ακριβές και να μην ισχύει για όλες τις περιπτώσεις όπως για παράδειγμα όταν πρόκειται για ασθενείς που καπνίζουν. Το γεγονός αυτό φαίνεται από τα αποτελέσματα της εργασίας των Παραϊοαννου κ.ά. (2011), όπου και διαπίστωσαν το pH σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου μέσα από την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας και του εγκλωβισμού αέρα στους πνεύμονες.

- Συμπύκνωμα και αναπνευστική λειτουργία

Το H_2O_2 του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στην ΧΑΠ φαίνεται να συσχετίζεται με την FEV_1 τόσο στο χρόνιο στάδιο όσο και την παρόξυνση (Möller κ.ά., 2010, Nagaraja, Sagar, Manjunath, Shashibhushan & Asif, 2012). Όσον αφορά την 8-ισοπροστάνη οι Κο κ.ά. (2006) βρήκαν ότι όσο πιο σοβαρή είναι η ΧΑΠ με βάση την FEV_1 τόσο μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στην συγκέντρωση της. Η εργασία των Ashmawi, Dewdar, Mohamed και Elhefny (2018) έδειξε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην 8-ισοπροστάνη και την FEV_1 . Τα παραπάνω ευρήματα δεν έχουν επαληθευτεί από τα αποτελέσματα προηγούμενων εργασιών (Kostikas κ.ά., 2003, Montuschi κ.ά., 2000) ούτε όμως και από την χρονικά νεότερη εργασία των Makris κ.ά., (2008). Η ερμηνεία των τελευταίων για την απουσία συσχέτισης έγκειται στο ότι ο FEV_1 είναι δείκτης της λειτουργικής μηχανικής των πνευμόνων ενώ η 8-ισοπροστάνη είναι δείκτης παθοφυσιολογικής διεργασίας. Όσον αφορά την μαλονδιαλδεΐδη φαίνεται να συσχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου μέσω της σταδιοποίησης κατά GOLD όπως δείχνει η εργασία των Lee, Shin, Hwang, Baek και Choi (2014). Ένα επιπλέον στοιχείο, το νιτρώδες ιόν, με αυξημένα επίπεδα στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στην ΧΑΠ, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με δύο δείκτες της αναπνευστικής λειτουργίας, τον υπολειπόμενο όγκο αέρα (Residual Volume - RV) και ο ενδοθωρακικός όγκος αερίου (Intrathoracic Gas Volume - ITGV). Ο βαθμός της υπερδιάτασης περιγράφεται μέσα από τους δύο αυτούς δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας (Gessner κ.ά., 2007). Πιθανόν η διάταση του πνευμονικού παρεγχύματος να οδηγεί σε αύξηση απελευθέρωσης νιτρωδών. Αρνητική συσχέτιση με την FEV_1 παρουσιάζουν και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες MMP-9 και MMP-12, καθώς και ο TNF- α , στοιχεία που επίσης παρουσιάζουν αύξηση της συγκέντρωσης τους στο συμπύκνωμα όπως έδειξαν το 2019 με την εργασία τους οι Hao, Li, Zhang, Zhang και Wang και το 2017 οι Lin κ.ά., αντίστοιχα. Αυτό που ίσως είναι το πιο διαφορούμενο στοιχείο στην σχέση ανάμεσα στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και στην αναπνευστική λειτουργία είναι το pH. Ορισμένες μελέτες εντοπίζουν συσχέτιση μεταξύ των δυο όπως αυτή των Kostikas κ.ά. (2002) ενώ άλλες όχι όπως εκείνη των Borrill, Starkey, Vestbo και Singh (2005).

- Συμπύκνωμα και δομικές αλλαγές
Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα της εργασίας των Makris et al (2008) που παρουσίασαν συσχέτιση της 8-ισοπροστάνης με τον βαθμό του εμφυσήματος μέσα από απεικονιστικές μεθόδους.
- Συμπύκνωμα και αίμα και πτύελα
Πιθανόν οι δείκτες του οξειδωτικού στρες να είναι ανεξάρτητοι από εκείνους που ανιχνεύονται στο αίμα, γεγονός που φανερώνει την σημαντικότητα τους στα αναπνευστικά νοσήματα (Janicka, Kot-Wasik, Kot & Namieśnik, 2010). Επίσης, η παρουσία των αλλαγών των παθοφυσιολογικών διεργασιών που επέρχονται στους πνεύμονες εξαιτίας της φλεγμονής πιθανόν να προηγείται της ανίχνευσης τους στο αίμα (Chhabra & Gupta, 2012). Ωστόσο φαίνεται ότι ορισμένα στοιχεία όπως το H_2O_2 του συμπυκνώματος σχετίζεται με στοιχεία φλεγμονής στο αίμα (Grob, Aytakin & Dweik, 2008). Επίσης το H_2O_2 σχετίζεται με την συγκέντρωση των ουδετερόφιλων στα πτύελα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας των Kostikas κ.ά. (2003). Αύξηση στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, τα πτύελα και το αίμα παρουσιάζει και το 8-ισοπροστανό (Gonçalves κ.ά., 2018).

Τα υπόλοιπα στοιχεία που παρουσιάζουν αύξηση στην συγκέντρωση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα σε ασθενής με ΧΑΠ δεν φαίνεται να σχετίζονται με την σοβαρότητα της νόσου ή δεν έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πιθανόν λόγω της διαφορούμενης σχέσης τους στις παθοφυσιολογικές διεργασίες στην νόσο (Santini κ.ά., 2016).

3.3 Σκοπός έρευνας (ερευνητική υπόθεση)

Κατά την διάρκεια της εκπνοής παράλληλα με τον εξερχόμενο αέρα αποβάλλονται από τους πνεύμονες και σωματίδια. Τα σωματίδια αυτά όπως προαναφέρθηκε σχετίζονται με τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που πραγματοποιούνται στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Το περιεχόμενο τους είναι πλούσιο σε στοιχεία που είναι προϊόντα των μηχανισμών ανάπτυξης της ΧΑΠ όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η ανισορροπία πρωτεασών – αντιπρωτεασών. Επίσης, η μελέτη των στοιχείων φαίνεται να σχετίζεται με ένα από τα βασικότερα συμπτώματα της ΧΑΠ που είναι η δύσπνοια. Ωστόσο, τουλάχιστον εντός του φάσματος των εργασιών που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκε καμία αναφορά που να εξετάζει την σχέση ανάμεσα στα σωματίδια που

αποβάλλονται και την δύσπνοια στην ΧΑΠ. Αυτό αποτέλεσε και το έναυσμα για την διεξαγωγή τους παρούσας ερευνητικής μελέτης με σκοπό την πιθανή ανάδειξη βιοδεικτών μέσα από την συγκέντρωση και το μέγεθος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με ΧΑΠ και την συσχέτιση τους με την δύσπνοια και μέσα από μια σειρά εργαλείων της εκτίμησης της.

Κεφάλαιο 4^ο

4.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε μέσα από μια συλλογική προσπάθεια μιας ομάδας ειδικών της ιατρικής κοινότητας καθώς και αυτής της πληροφορικής μετά από την βιβλιογραφική ανασκόπηση των έως τώρα ερευνητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων στο αντικείμενο του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και της δύσπνοιας στην ΧΑΠ.

➤ Μέθοδοι και Υλικά

• Δείγμα

Στην πραγματοποίηση της μελέτης συμμετείχαν συνολικά 34 άτομα. Οι 17 ήταν ασθενείς με διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και αποτέλεσαν την ομάδα των ασθενών (ομάδα COPD) και οι υπόλοιποι 17 ήταν υγιείς και αποτέλεσαν την ομάδα των υγιών (ομάδα Control). Επίσης, η ομάδα των υγιών ήταν και η ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από την ομάδα παρακολούθησης του προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης που πραγματοποιούνταν στο τμήμα Φυσική Ιατρικής του γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας «Αγία Ειρήνη». Τα υποκείμενα της υγιούς ομάδας ανευρέθηκαν τόσο από το Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας όσο και από την κοινότητα.

Ομάδα ΧΑΠ – COPD. Απαρτίζονταν από 14 άντρες και 3 γυναίκες. Από αυτούς οι 5 (4 άντρες και 1 γυναίκα) ήταν καπνιστές παρά την πάθησή τους ενώ μόνο οι 6 ανέφεραν ότι παρουσίαζαν βήχα και πτύελα. Όσον αφορά την φυσική τους κατάσταση, οι δραστηριότητες τις οποίες συχνά ακολουθούσαν, ήταν περπάτημα (9 συμμετέχοντες), κολύμπι (1 συμμετέχοντας) και κηπουρική (1 συμμετέχοντας), χειρονακτικές εργασίες (1 συμμετέχοντας) και 6 τίποτα. Υπήρξαν και ορισμένοι που ακολουθούσαν συνδυασμό δραστηριοτήτων (2 συμμετέχοντες). Συνοδά προβλήματα υγείας που είχαν ήταν καρδιολογικά (πίεση 8 συμμετέχοντες), χοληστερίνη (1 συμμετέχοντας), ζάχαρο (1 συμμετέχοντας), προστάτη (1 συμμετέχοντας), θυροειδή (1 συμμετέχοντας) και ουρικό οξύ (2 συμμετέχοντες) για τα οποία λάμβαναν την κατάλληλη αγωγή παράλληλα με την αγωγή για την ΧΑΠ. Η φαρμακευτική αγωγή τους για την ΧΑΠ ήταν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2022) και αποτελούνταν από συνδυασμό

βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων (β2 διεγέρτες μακράς διάρκειας δράσης (long-acting β2-agonist – LABA), ανταγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων ή αντιχολινεργικά (long-acting muscarinic antagonist – LAMA) και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (inhaled corticosteroid – ICS). Επίσης, ένας συμμετέχοντας (γυναίκα) ήταν και υπό οξυγονοθεραπεία. Κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τα κριτήρια της GOLD δεν πραγματοποιήθηκε λόγω της συμμετοχής μικρού δείγματος.

Ομάδα ελέγχου - Control. Η ίδια αναλογία ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες ήταν και στην ομάδα των υγιών συμμετεχόντων. Από αυτούς οι 5 (4 άντρες και 1 γυναίκα) κάπνιζαν. Όσον αφορά την φυσική τους κατάσταση, οι συνηθισμένες δραστηριότητες τις οποίες ακολουθούσαν ήταν περπάτημα (15 συμμετέχοντες), ποδήλατο (3 συμμετέχοντες), κολύμπι (4 συμμετέχοντες) και 1 τίποτα. Υπήρξαν και ορισμένοι που ακολουθούσαν συνδυασμό δραστηριοτήτων (6 συμμετέχοντες). Συνοδά προβλήματα υγείας που είχαν ήταν καρδιολογικά (πίεση 7 συμμετέχοντες), προστάτη (3 συμμετέχοντες), ζάχαρο (1 συμμετέχοντας) και χοληστερίνη (5 συμμετέχοντες) για τα οποία λάμβαναν και την κατάλληλη αγωγή.

- Κριτήρια συμμετοχής

Οι ασθενείς οι οποίοι θα συμμετείχαν στην έρευνα έπρεπε να έχουν διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Να μην έχουν παρουσιάσει κάποια παρόξυνση της νόσου ή κάποια άλλη μεταβολή στην υγεία τους στους τελευταίους τρεις μήνες. Επίσης, να μην έχει υπάρξει κάποια αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν για το ίδιο χρονικό διάστημα. Τέλος να μην παρουσίαζαν κάποια συνοσηρότητα που δεν θα τους επέτρεπε να πραγματοποιήσουν τις δοκιμασίες της μελέτης.

Τα ίδια ακριβώς κριτήρια ίσχυαν και για την συμμετοχή των υγιών υποκειμένων.

- Κριτήρια αποκλεισμού

Οι συμμετέχοντες και από τις δύο ομάδες που αποκλείονταν από την έρευνα ήταν όσοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής.

➤ Εργαλεία – υλικά συλλογής και ανάλυσης δεδομένων

Τα εργαλεία – υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης ήταν μια συσκευή συλλογής του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, μια συσκευή ανάλυσης υγρών, ένα σπιρόμετρο, ερωτηματολόγια, ένα οξύμετρο, μια ζυγαριά ακριβείας, εργαστηριακά βαθμονομημένα σωληνάρια, ένα χρονόμετρο, ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής και γραφική ύλη.

- Συσκευή συλλογής συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα

Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για την συλλογή του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ήταν το RTube (εικόνα 3).

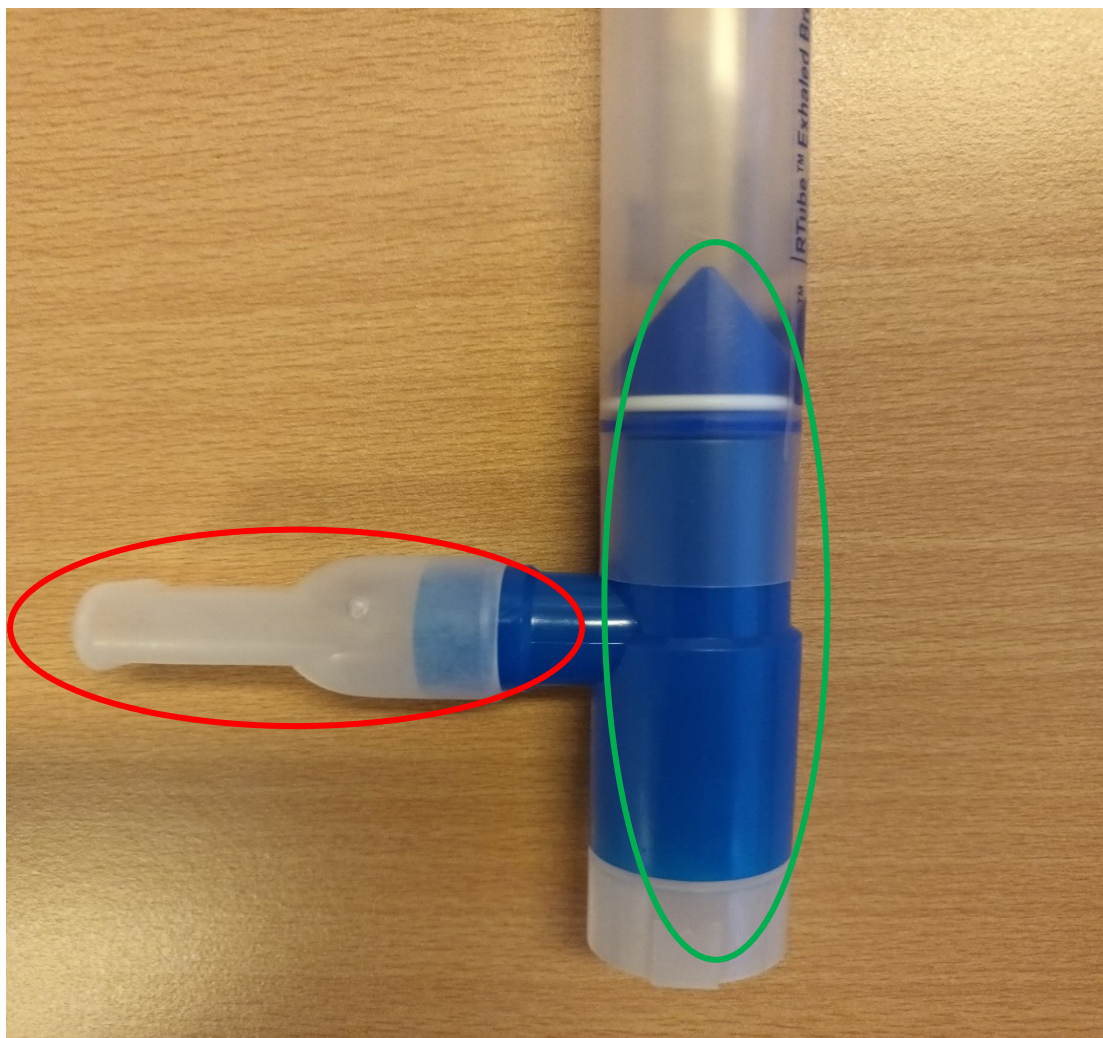


Εικόνα 3: RTube (Respiratory Research, Austin, TX, USA). Από τα δεξιά προς τα αριστερά: μονωτικό κάλυμμα, σωλήνας – θάλαμος RTube, 2 πώματα, χιτώνιο ψύξης και έμβολο.

Η συσκευή RTube είναι μια φορητή σταθμισμένη συσκευή που αποτελείται από τα παρακάτω τμήματα:

- ✓ Ένα σωλήνα – θάλαμο από συμπολυμερές πολυπροπυλένιο
- ✓ Ένα χιτώνιο ψύξης από αλουμίνιο
- ✓ Ένα μονωτικό κάλυμμα
- ✓ Δύο βαλβίδες μονής κατεύθυνσης προσαρμοσμένες στον σωλήνα (θάλαμο) για να οδηγούν τον εκπνεόμενο αέρα προς μία κατεύθυνση (πράσινος κύκλος) (εικόνα 4)
- ✓ Ένα επιστόμιο (κόκκινος κύκλος) (εικόνα 4)
- ✓ Δύο πώματα προκειμένου να εγκλωβιστεί το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα μετά την συλλογή του μέσα στον σωλήνα (θάλαμο)

- ✓ Ένα έμβολο από αλουμίνιο



Εικόνα 4: Rtube σωλήνας – θάλαμος και οι βαλβίδες

Οι διαστάσεις της συσκευής RTube φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 2: Διαστάσεις σωλήνα RTube

	Rtube w/Cooling Sleeve	Rtube Transportable Cartridge
Διαστάσεις	29.0 cm Tall x 3.5 cm Wide x 10.0 cm Long	22.2 cm Tall x 2.6 cm Wide x 2.6 cm Long
Βάρος	442 grams	17 grams

- Συσκευή Accusizer (780SIS and FxNano)

Η ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιήθηκε με την συσκευή Accusizer μοντέλο 780SIS και FxNano (εικόνα 5).



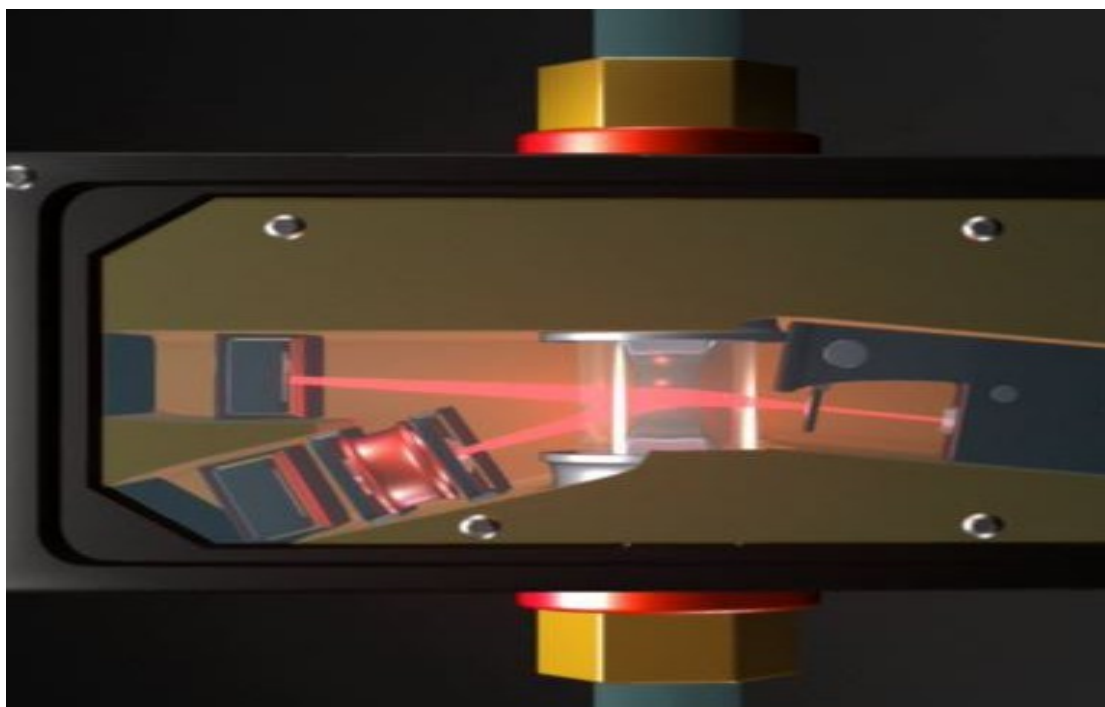
Εικόνα 5: Συσκευή Accusizer μοντέλο FxNano. Από τα αριστερά προς τα δεξιά: αναλυτής ύψους παλμών, οι δύο αισθητήρες (πάνω ο FxNano, κάτω ο LE-400-05) και το σύστημα αγωγών εισόδου και εξόδου των ρευστών

Το Accusizer είναι μια συσκευή ανάλυσης υγρών με σκοπό τον υπολογισμό τόσο του μεγέθους των σωματιδίων όσο και της συγκέντρωσης τους σε ένα ρευστό υλικό. Το σύστημα Accusizer αποτελείται από

- ✓ Έναν ή περισσότερους αισθητήρες
- ✓ Έναν αναλυτή ύψους παλμών (μετρητή)
- ✓ Σύστημα αγωγών που εξυπηρετούν την είσοδο και έξοδο των ρευστών στην συσκευή (Syringe Injection System – SIS)
- ✓ Έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή – επεξεργαστή που περιλαμβάνει ειδικό πρόγραμμα software και οθόνη

Τα συστήματα Accusizer χρησιμοποιούν την τεχνολογία του οπτικού προσδιορισμού μεγέθους μεμονωμένων σωματιδίων (Single Particle Optical Sizing – SPOS) προκειμένου να αποδώσουν εκτεταμένες πληροφορίες μεγέθους και συγκέντρωσης σωματιδίων σε υγρά. Πρόκειται για μια οπτική μέθοδος μέτρησης με την χρήση λέιζερ,

όπου μια δέσμη φωτός λέιζερ φωτίζει μια συγκεκριμένη περιοχή (κυψέλη) που οριοθετείται ανάμεσα στο σημείο εκπομπής της δέσμης φωτός λέιζερ και το σημείο ανίχνευσης της. Κατά την διέλευση του υγρού, οποιοδήποτε σωματίδιο περιέχεται σε αυτό, γίνεται δέκτης της δέσμης φωτός λέιζερ την οποία απορροφά και αντανακλά. Η διαδικασία αυτή ερμηνεύεται με την αρχή της απόσβεσης φωτός (light extinction) και την αρχή της σκέδασης φωτός (light scattering). Σύμφωνα με την πρώτη, κάθε σωματίδιο του υγρού διακόπτει την ροή της δέσμης φωτός του λέιζερ με αποτέλεσμα η δημιουργούμενη σκιά στο σημείο ανίχνευσης της να ερμηνεύεται ως μεταβολή του ρεύματος. Διάφορα κανάλια μεγέθους γίνονται αποδέκτες αυτών των σημάτων, και ανάλογα με τον αριθμό και την ισχύ τους τα μεταφράζουν σε αριθμό και μέγεθος σωματιδίων σε μια βαθμονομημένη κλίμακα. Αντίθετα, η δεύτερη αρχή αναφέρει ότι η πρόσκρουση της δέσμης φωτός λέιζερ επάνω στο σωματίδιο του υγρού προκαλεί διασκορπισμό αυτής (σκέδαση). Αυτή γίνεται αντιληπτή ως μεταβολή του ρεύματος, απορροφάται από κατάλληλους ανιχνευτές μόνο της σκέδασης και αποδίδεται ως μέγεθος του μετρούμενου σωματιδίου. Η διαφορά ανάμεσα στις δυο αυτές αρχές είναι ότι η δεύτερη μπορεί να αποδώσει μεγέθη μικρών σωματιδίων ενώ η πρώτη μεγαλύτερων. Ο κάθε αισθητήρας του συστήματος Accusizer σε λειτουργικό επίπεδο μπορεί να εκτελέσει απόσβεση φωτός, σκέδαση φωτός ή συνδυασμό μεταξύ τους. Ο συνδυασμός και των δύο επιφέρει υψηλότερη ανάλυση και μεγαλύτερη ευαισθησία γεγονός που βασίζεται στην αύξηση του ανώτερου όριου συγκέντρωσης των σωματιδίων ανά ml (10^6 σωματίδια / ml) εξαιτίας της εστιασμένης δέσμης φωτός λέιζερ και της μείωσης της περιοχής που επιθεωρεί.



Εικόνα 6: Αισθητήρας Accusizer με δέσμη λέιζερ.

Στην εικόνα 6 απεικονίζεται το εσωτερικό της συσκευής Accusizer με τους δυο αισθητήρες της.

Η συσκευή Accusizer που διαθέτει το εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας έχει δύο αισθητήρες, ο ένας ανήκει στο μοντέλο 780SIS και είναι ο LE-400-05 και ο άλλος είναι ο FxNano που ανήκει στο μοντέλο FxNano. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά του καθενός παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες 3 και 4.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά αισθητήρα LE-400-05 μοντέλο Accusizer 780SIS

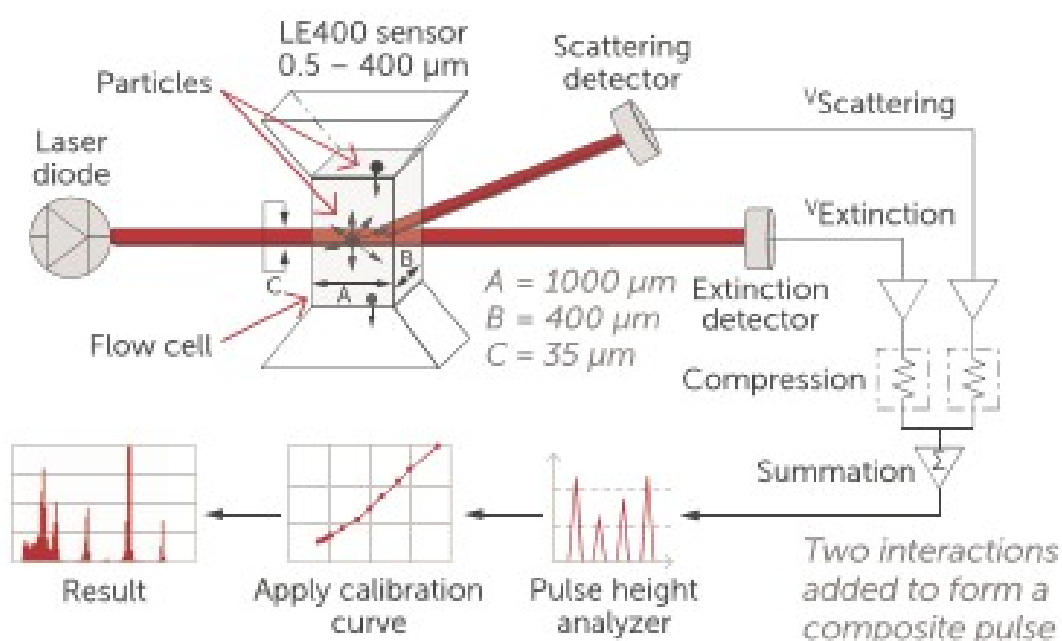
LE-400-05	Λειτουργία:	<i>Απόσβεση και Σκέδαση</i>
	Εύρος:	<i>0.5 – 400 μm</i>
	Όριο συγκέντρωσης:	<i>10.000 σωματίδια / ml</i>
	Ακρίβεια μεγέθους:	<i>2%</i>
	Ακρίβεια καταμέτρησης:	<i>10%</i>
	Ρυθμός ροής:	<i>Ακριβής μέτρηση ή προσαρμοσμένη</i>

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά αισθητήρα FxNano μοντέλο Accusizer FxNano

FxNano	Λειτουργία:	<i>Απόσβεση και Σκέδαση</i>
	Εύρος:	<i>0.15 – 200 μm</i>

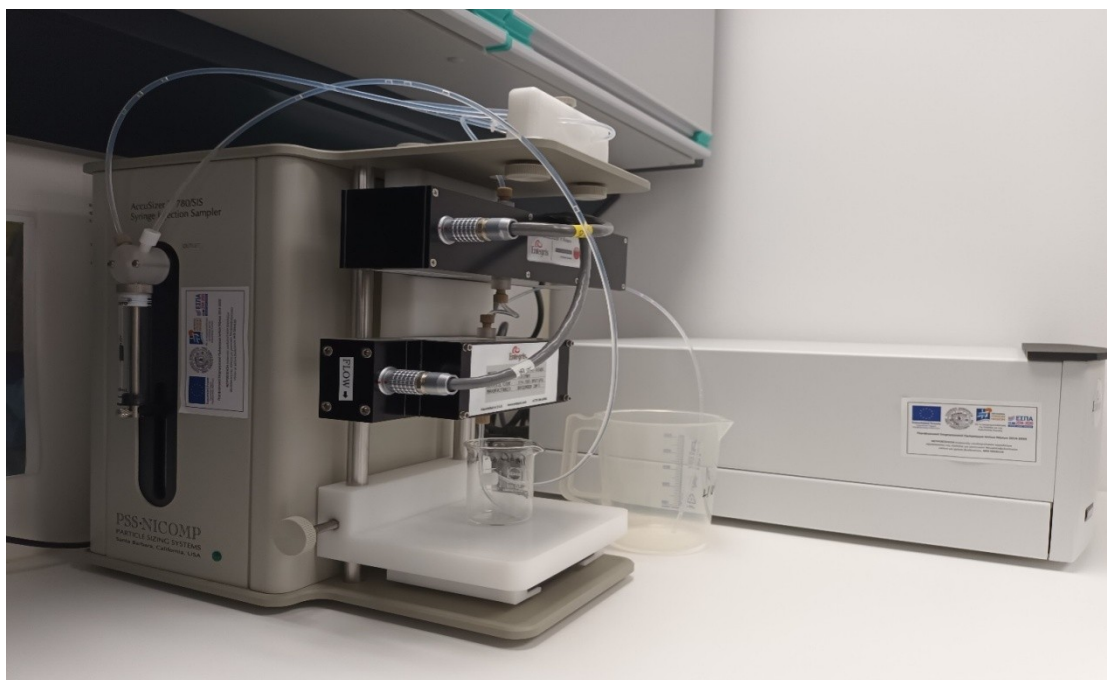
	Όριο συγκέντρωσης:	10^6 σωματίδια / ml
--	--------------------	-----------------------

Οι μετρητές που διαθέτει το σύστημα Accusizer είναι γρήγοροι, πολυκαναλικοί με αναλυτές ύψους παλμού που μπορεί να φθάσουν έως 512 ή και 1024 μονάδες μεγέθους. Κατά την διέλευση του υγρού από τους αισθητήρες, τα σωματίδια που περιέχονται σε αυτό αλληλεπιδρούν με την δέσμη φωτός λέιζερ και δημιουργούνται παλμοί. Ο κάθε παλμός αποδίδεται μέσω μιας βαθμονομημένης καμπύλης σε μέγεθος και συγκέντρωση σωματιδίων όπως φαίνεται στην εικόνα 7. Ο αριθμός των αναλυτών ύψους παλμού μπορεί να προκαθοριστεί ανάλογα με το σκοπό της ανάλυσης (εικόνα 9).



Εικόνα 7: Λειτουργία συσκευής Accusizer

Το σύστημα αγωγών (Syringe Injection System – SIS) που εξυπηρετούν την είσοδο και έξοδο των ρευστών στην συσκευή αποτελείται από μια σύριγγα το μέγεθος της οποίας μπορεί να είναι 0.5, 1, 2.5, 5, 10 και 25 ml (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Συσκευή Accusizer μοντέλο FxNano με τους αισθητήρες και το σύστημα αγωγών με την σύριγγα.

Η συσκευή Accusizer του εργαστηρίου Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας διαθέτει μια σύριγγα των 10 ml. Εκτός της σύριγγας υπάρχουν αγωγοί για την άντληση του υγρού για ανάλυση και την απομάκρυνση του κατά την ολοκλήρωση της. Δίνεται η δυνατότητα αυτόματης άντλησης ή στοχευμένης ποσότητας διαλύματος υγρού και ρύθμιση της ποσότητας που θα υποστεί ανάλυση. Παράλληλα με την ρύθμιση της ποσότητας μπορεί να οριστεί ο αριθμός των επαναλήψεων της ανάλυσης της (εικόνα 9).

Experimental Parameters

Volume Injectables

☒ Small Volume
☐ Large Volume

Number of Containers
Number of Pulls:
Volume of Pull ml
Volume of Container ml
Tare Volume ml
Prime Volume ml
☐ Include First Pull

Channel/Threshold Setting

CH.	Diam. (um)	Max. #/Vial
1	5.00	0
2	10.00	6000
3	25.00	600
4		0
5		0
6		0
7		0
8		0
9		0
10		0
11		0
12		0

Maximum Counts >

OK Cancel

Εικόνα 9: Πίνακας ρυθμίσεων ποσότητας και ανάλυσης υγρών της συσκευής Accusizer

Ο ηλεκτρονικός υπολογιστής είναι το μέσω στο οποίο υπάρχει το πρόγραμμα software για την απόδοση των αποτελεσμάτων. Τα προγράμματα software είναι δυναμικής ανάλυσης εικόνας.

Ίσως είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείται μια τέτοια συσκευή για μια τέτοια ανάλυση με βάση την έως τώρα γνώση μας στο αντικείμενο αυτό.

- Κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg

Πρόκειται για ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για την υποκειμενική αυτοεκτίμηση της δύσπνοιας κατά την διάρκεια προσπάθειας δραστηριότητας. Είναι μια δεκαβάθμια κλίμακα με αύξοντες αριθμούς και με λεκτικές διευκρινίσεις δίπλα τους που υποδεικνύουν την βαρύτητα της (εικόνα 10). Η κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg είναι χρήσιμη και στην περίπτωση εκτίμησης του επιπέδου κόπωσης κατά την δραστηριότητα. Έχει αποδοθεί στα ελληνικά.

	δύσπνοια
0	καθόλου
0.5	εξαιρετικά ελαφρά
1	πολύ ελαφρά
2	ελαφρά
3	ήπια
4	κάπως σοβαρή
5	σοβαρή
6	
7	πολύ σοβαρή
8	
9	πάρα πολύ σοβαρή
10	μέγιστη

Εικόνα 10: Η κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg (https://www.physio-pedia.com/Borg_Rating_Of_Perceived_Exertion)

Δεν απαιτείται ειδικός εξοπλισμός ούτε ειδικές δεξιότητες για την χρησιμοποίηση της. Η συμπλήρωση της είναι εύκολη αφού απαιτεί μόνο την επιλογή ενός αριθμός με την αντίστοιχη λεκτική διευκρίνιση.

- Τροποποιημένη κλίμακα της δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC)

Είναι ένα ακόμα υποκειμενικό εργαλείο αυτοεκτίμησης της δύσπνοιας. Χωρίζεται σε πέντε βαθμίδες με προτυποποιημένες δραστηριότητες και την αντιστοίχιση τους με αριθμούς (εικόνα 11). Σκοπός της είναι να αποδώσει την επίπτωση της δύσπνοιας μέσα από την εκτέλεση δραστηριοτήτων. Χρησιμοποιείται από την GOLD στην

σταδιοποίηση των ασθενών με ΧΑΠ. Επίσης, σχετίζεται με άλλες κλίμακες δύσπνοιας. Έχει μεταφραστεί στην ελληνική γλώσσα.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΒΡΕΤΑΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ - Modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale	
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΒΡΕΤΑΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ Modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale	
ΒΑΘΜΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ
0	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
1	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή σε μικρή ανηφόρα
2	Βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος
3	Σταματάω για μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου περπάτημα ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
4	Έχω τόσο δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι

Εικόνα 11: Κλίμακα δύσπνοιας mMRC και η αντιστοιχία βαθμών και δραστηριοτήτων (https://www.physio-pedia.com/Modified_Medical_Research_Council_Scale)

Δεν απαιτείται ειδικός εξοπλισμός ούτε ειδικές δεξιότητες για την χρησιμοποίηση της. Η συμπλήρωση της είναι εύκολη αφού απαιτεί μόνο την επιλογή ενός αριθμός που βρίσκεται δίπλα σε προτυποποιημένη δραστηριότητα.

- Δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT)

Η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ είναι ένα εργαλείο για την εκτίμηση της κατάστασης της υγείας ατόμων με ΧΑΠ και την επίπτωση της στην ζωή τους ενώ παράλληλα μπορεί με την επαναλαμβανόμενη χρήση του να παράσχει πληροφορίες για μεταβολές που αναπτύσσονται. Είναι αξιόπιστο και παρουσιάζει υψηλή επαναληψιμότητα. Είναι αξιόπιστο και παρουσιάζει υψηλή επαναληψιμότητα. Ως εργαλείο αποτελείται από 8 ‘σημεία’ - ερωτήσεις που θεωρούνται ικανές να αποδώσουν ένα ευρύ φάσμα επιπτώσεων της ΧΑΠ. Τα ‘σημεία’ – ερωτήσεις είναι τύπου Likert, λαμβάνουν τιμές από 0 έως 5 και το συνολικό άθροισμα του μπορεί να κυμανθεί από 0 έως 40 (εικόνα 12). Χρησιμοποιήθηκε η ελληνική έκδοση του.

Όνομα: _____

Ημερομηνία: _____



Πώς είναι η κατάσταση της υγείας σας λόγω της ΧΑΠ; Συμπληρώστε το Τεστ Αξιολόγησης για την ΧΑΠ (COPD Assessment Test™, CAT)

Αυτό το ερωτηματολόγιο θα βοηθήσει εσάς και το γιατρό σας να εκτιμήσετε την επίδραση που έχει η ΧΑΠ (Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) στην ευεξία και στην καθημερινή σας ζωή. Οι απαντήσεις σας, καθώς και η βαθμολογία από το τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν από εσάς και το γιατρό σας ως βοήθημα στη διαχείριση και βελτίωση της ΧΑΠ σας, ώστε να λάβετε τα μέγιστα δυνατά οφέλη από τη θεραπεία.

Για κάθε μια από τις παρακάτω δηλώσεις σημειώστε ένα Χ στο τετραγωνάκι που περιγράφει με τη μεγαλύτερη ακρίβεια την τρέχουσα κατάστασή σας. Βεβαιωθείτε ότι έχετε επιλέξει μία μόνο απάντηση για κάθε ερώτηση.

Παράδειγμα: Είμαι πολύ ευχαριστημένος/η

1	2	3	4	5
		X		

Είμαι πολύ στενοχωρημένος/η

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

Δεν βήχω ποτέ	1	2	3	4	5	Βήχω συνέχεια	1	2	3	4	5
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	1	2	3	4	5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	1	2	3	4	5
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	1	2	3	4	5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	1	2	3	4	5
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	1	2	3	4	5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	1	2	3	4	5
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	1	2	3	4	5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	1	2	3	4	5
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	1	2	3	4	5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	1	2	3	4	5
Κοιμάμαι ήρεμα	1	2	3	4	5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	1	2	3	4	5
Έχω πολλή ενέργεια	1	2	3	4	5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	1	2	3	4	5

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

--	--

Το ερωτηματολόγιο COPD αναπτύχθηκε από μια διεθνή πολυεπιστημονική ομάδα ειδικών στον τομέα της COPD με την υποστήριξη της GSK. Οι δράσεις της GSK όσον αφορά το ερωτηματολόγιο COPD εσπεύδονται από ένα διοικητικό συμβούλιο το οποίο απαρτίζεται από εξωτερικούς ειδικούς, ένας εκ των οποίων υπηρετεί ως πρόεδρος του συμβουλίου. Οι ονομασίες CAT, ερωτηματολόγιο COPD και το λογότυπο CAT είναι εμπορικά σήματα του ομίλου εταιρειών GSK. ©2009 GSK. Με την επιφύλαξη κάθε νόμιμου δικαιώματος.

Εικόνα 12: Η δοκιμασία αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT) (<https://www.catestonline.org/>)

Οι υψηλές βαθμολογίες υποδηλώνουν και επιδείνωση της κατάστασης ενώ η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας κατά 2 μονάδες θεωρείται ότι είναι κλινικής σημασίας. Ανάλογα με την βαθμολογία σχηματίζονται 4 ομάδες (χαμηλή, μέτρια, υψηλή και πολύ υψηλή) με την χαμηλή να παρουσιάζει μια καλή εικόνα και την πολύ υψηλή μια πολύ άσχημη εικόνα της νόσου με έντονα συμπτώματα.

- Αναπνευστικό ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ)

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ πραγματοποιείται με το ερωτηματολόγιο SGRQ. Ως εργαλείο αποτελείται από δυο μέρη και τρεις ενότητες. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει θέματα που αφορούν τα συμπτώματα της ΧΑΠ και την συχνότητα τους και το δεύτερο μέρος αντλεί πληροφορίες για θέματα που σχετίζονται με δραστηριότητες και την επίδραση της νόσου σε καθημερινό επίπεδο. Οι τρεις ενότητες του είναι: τα συμπτώματα (εμφάνιση, συχνότητα, σοβαρότητα), οι δραστηριότητες (δραστηριότητες που μπορεί να προκαλούν δύσπνοιας ή επηρεάζονται από αυτή) και οι επιπτώσεις τους (δραστηριότητες κοινωνικής και ψυχικής φύσεως και την επίπτωση της νόσου σε αυτές). Τέλος, υπολογίζεται και μια συνολική τιμή. Η ανάλυση του ερωτηματολογίου SGRQ πραγματοποιείται με το SGRQ excel calculator και το εύρος κυμαίνεται από 0 έως 100. Το αποτέλεσμα αποδίδεται ως ποσοστό της κατάστασης – επιδείνωσης του πάσχοντα όπου οι τιμές που συγκλίνουν προς το μέγιστος αριθμός 100 αντιπροσωπεύουν χειρότερη από πλευράς υγείας κατάσταση ενώ το οι τιμές που συγκλίνουν προς το 0 αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατάσταση.

➤ Ηθική και δεοντολογία

Η έρευνα εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ερευνητικής Ηθικής και Δεοντολογίας του Ιονίου Πανεπιστημίου (αριθμός εγγράφου έγκρισης 781/12-04-2023) καθώς και από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας (αριθμός εγγράφου έγκρισης 1187/27-09- 2019).

Όσον αφορά τα υποκείμενα που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής. Προηγήθηκε η πλήρης ενημέρωση τους γραπτώς από τον ερευνητή κ. Σ. Πατσίρη και τους δόθηκαν οι απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τη φύση του αντικειμένου της έρευνας καθώς και τα δικαιώματά τους.

Ολόκληρη η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον υποψήφιο διδάκτορα Σ. Πατσίρη. Το υπόλοιπο προσωπικό, το οποίο συμμετείχε στην πραγματοποίηση εξετάσεων για την

συλλογή των αναγκαίων για την μελέτη δεδομένων δεν γνώριζε για την φύση της και υπήρχε η πεποίθηση ότι είναι έλεγχος ρουτίνας.

Για την χρήση του ερωτηματολογίου CAT λήφθηκε ειδική άδεια από την ePROVIDE (<https://eprovide.mapi-trust.org>) ενώ για ερωτηματολόγιο αναπνοής του Saint George από το St. George's, University of London (<https://www.sgul.ac.uk>).

➤ Χώρος διεξαγωγής της μελέτης

Το κυρίως μέρος της μελέτης πραγματοποιήθηκε στο τμήμα φυσική ιατρικής του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρα «Αγία Ειρήνη». Η επιλογή του έγινε με βάση το γεγονός ότι ήταν ο κατάλληλος χώρος για την συλλογή των δεδομένων και την πραγματοποίηση των δοκιμασιών. Ο συγκεκριμένος χώρος διασφάλιζε ένα περιβάλλον σχεδόν σταθερό και ασφαλές τόσο για τους ασθενείς όσο και για την ποιότητα των δεδομένων που συλλέχθηκαν. Επίσης, ο χώρος αυτός βρισκόταν κοντά στην πνευμονολογική κλινική όπου και υπάρχει το δωμάτιο που πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία της σπιρομέτρησης. Το δεύτερο μέρος που χρησιμοποιήθηκε στην πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας ήταν το εργαστήριο «Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης ηλεκτροφυσιολογίας» που βρίσκεται εντός του Τμήματος πληροφορικής στο Ιόνιο Πανεπιστήμιο. Στο εργαστήριο αυτό πραγματοποιήθηκε η ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα καθώς εκεί υπάρχει η συσκευή 'Accusizer'.

➤ Διαδικασίες συλλογής δεδομένων έρευνας

Η συλλογή όλων των δεδομένων πραγματοποιήθηκε για τον κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά στην διάρκεια μιας ημέρας. Η διαδικασία συλλογής περιελάμβανε αυστηρά την ακολουθία συγκεκριμένων βημάτων προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα των δεδομένων συλλογής και η αποφυγή πιθανών αλλοιώσεων ή αλλαγών τους από εξωτερικούς παράγοντες όπως κόπωση ή λήψη τροφής. Αυτά ήταν τα ακόλουθα:

Στο τμήμα φυσική ιατρικής του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας «Αγία Ειρήνη»

- a Αιμοληψία
- b Συλλογή συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα
- c Συμπλήρωση ερωτηματολογίων
- d Σπιρομέτρηση
- e Εκτέλεση δοκιμασίας βάδισης

Στο εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας

- f Ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα

Αιμοληψία. Πραγματοποιήθηκε στο τμήμα εργαστηρίων του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας «Αγία Ειρήνη» από κατάλληλο προσωπικό. Το προσωπικό δεν γνώριζε για την πραγματοποίηση της μελέτης.

Συλλογή συμπτυνώματος εκπνεόμενου αέρα. Η συλλογή του συμπτυνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιήθηκε σε μια αίθουσα του τμήματος φυσικής ιατρικής και ήταν η ίδια σε κάθε συλλογή. Το κριτήριο επιλογής της ίδιας αίθουσας ήταν η διασφάλιση όσο το δυνατόν ίδιων συνθηκών συλλογής για τον κάθε συμμετέχοντα. Καταγραφή της θερμοκρασίας και της υγρασίας της αίθουσας γινόταν κατά την διαδικασία της συλλογής. Όσον αφορά την διαδικασία συλλογής, ακολουθήθηκαν οι οδηγίες που προτείνονται τόσο από την Ευρωπαϊκή Αναπνευστική Εταιρεία (European Respiratory Society – ERS, 2017) όσο και από την κατασκευαστική εταιρεία του RTube. Συγκεκριμένα, ο συμμετέχοντας αφού ξέπλενε το στόμα του με διάλυμα στείρου απεσταγμένου νερού (water for injection), λάμβανε μια αναπνευστική θέση σε κάθισμα εμπρός από ένα τραπέζι. Στην συνέχεια ένα κλιπ μύτη τοποθετούνταν στην μύτη του προκειμένου να αποφευχθεί η εισπνοή από εκεί. Αφού προσαρμοζόταν το μεταλλικό χιτώνιο ψύξης στον σωλήνα – θάλαμο, τοποθετούσε το RTube στο στόμα και ξεκινούσε την συλλογή. Το μεταλλικό χιτώνιο προκειμένου να ψυχθεί ήταν τοποθετημένο σε ειδικό ψυγείο σε θερμοκρασία -30 C° για 24 ώρες. Ο συμμετέχοντας ανέπνεε μόνο από το στόμα ενώ σε περίπτωση που χρειαζόταν να βήξει ή να αποβάλλει σάλια αφαιρούσε τον σωλήνα. Όλη η διαδικασία συλλογής διαρκούσε 15 λεπτά. Είχε ζητηθεί από τους συμμετέχοντες να μην λάβουν την πρωινή φαρμακευτική αγωγή για το αναπνευστικό πρόβλημα τους και παράλληλα να μην έχουν καταναλώσει τροφή ή υγρά μια ώρα πριν την συλλογή του συμπτυνώματος. Επίσης, τους είχε ζητηθεί να μην πραγματοποιήσουν κάποια αθλητική δραστηριότητα. Όλα αυτά σκοπό είχαν την αποφυγή αλλοίωσης του υγρού που επρόκειτο να συλλεχθεί.

Συμπλήρωση ερωτηματολογίων. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων έγινε στην ίδια αίθουσα που πραγματοποιήθηκε η συλλογή του συμπτυνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Χρονικό όριο δεν υπήρξε για την συμπλήρωση τους ενώ οι όποιες οδηγίες και διευκρινίσεις για κάθε ένα εργαλείο δόθηκαν πριν την έναρξη της συμπλήρωσης του.

Σπιρομέτρηση. Η σπιρομέτρηση έγινε σε δωμάτιο που βρίσκεται στην πνευμονολογική κλινική του Νοσοκομείου όπου και υπάρχει το σπιρόμετρο. Η πραγματοποίηση της έγινε από εξειδικευμένο προσωπικό ακολουθώντας τις απαραίτητες κατευθυντήριες οδηγίες.

Εκτέλεση δοκιμασίας βάρδισης. Η δοκιμασία βάρδισης των έξι λεπτών πραγματοποιήθηκε στο τμήμα φυσικής ιατρικής του Νοσοκομείου. Ο κάθε συμμετέχοντας κλήθηκε να εκτελέσει ένα περπάτημα σε έναν διάδρομο οριοθετημένο με ταινία μήκους 32 μέτρων, εντός του τμήματος, για 6 λεπτά. Κατά την δραστηριότητα ο συμμετέχοντας ενημερώνονταν για το χρόνο που διέθετε για την ολοκλήρωση της και παράλληλα έδινε πληροφορίες για την κατάσταση του. Η οδηγία για τον ρυθμός της βάρδισης ήταν να είναι μέτριας έντασης και στηρίζονταν στην ικανότητα του συμμετέχοντα. Πριν την εκτέλεση της δοκιμασίας δόθηκαν οι απαραίτητες οδηγίες για τον τρόπο εκτέλεσης της όπως η δυνατότητα διακοπής της σε περίπτωση κόπωσης ή δύσπνοιας και η συνέχιση της ή η πλήρης διακοπή της αν δεν ήταν εφικτή η ολοκλήρωση. Επίσης, πριν την έναρξη της και κατά την ολοκλήρωση της μετρήθηκε ο κορεσμός με οξύμετρο, η δύσπνοια με την κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg και η απόσταση που διένυσε ο συμμετέχοντας.

Ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Αυτή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Βιοπληροφορικής και Ανθρώπινης Ηλεκτροφυσιολογίας στο τμήμα Πληροφορικής του Ιονίου Πανεπιστημίου. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Accusizer μοντέλο 780SIS και το μοντέλο FxNano με βάση τις οδηγίες του αντιπροσώπου της κατασκευαστικής εταιρείας. Αρχικά το συμπύκνωμα εισήχθη σε δοκιμαστικό σωληνάριο βαθμονομημένο προκειμένου να υπολογιστεί η συγκέντρωση του. Στην συνέχεια εισήχθη σε ένα δεύτερο σωλήνα, ο οποίος περιείχε ήδη συγκεκριμένη ποσότητα διαλύματος στείρου απεσταγμένου νερού (water for injection). Η συνολική ποσότητα και των δύο μαζί ήταν 40 ml. Στην συνέχεια το δεύτερο σωληνάριο τοποθετούνταν στην συσκευή Accusizer για ανάλυση. Κάθε δείγμα είχε οριστεί να υφίσταται ανάλυση τρεις φορές και η ποσότητα άντλησης ήταν 10 ml για κάθε μια. Κατά την ολοκλήρωση της ανάλυσης το υλικό αποβαλλόταν σε δοχείο. Τα δεδομένα αποθηκεύονταν στον ηλεκτρικό υπολογιστή του εργαστηρίου κωδικοποιημένα.

Κεφάλαιο 5°

5.1 Στατιστική ανάλυση

Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων εκφράστηκαν χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις. Οι συσχετίσεις μεταξύ του EBC και όλων των δεικτών αξιολογήθηκαν με βάση το συντελεστή του Spearman's Rho. Πραγματοποιήθηκαν Independent samples t-tests για τις συγκρίσεις των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων. Οι διαφορές μεταξύ των μετρήσεων των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ανά διάμετρο ανάλυσης εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας Paired samples t-test. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05 και η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS v26.0.

5.2 Αποτελέσματα

Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 34 άτομα εκ των οποίων 17 (50%) έχουν διάγνωση ΧΑΠ. Για τους συμμετέχοντες καταγράφηκαν σωματομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικοί δείκτες, αλλά και η θερμοκρασία και η υγρασία του δωματίου όπου έγιναν οι μετρήσεις. Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται ανά ομάδα στους πίνακες 5, 6 και 7 που ακολουθούν.

Σύμφωνα με τον πίνακα 5 (Σωματομετρικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων), διαπιστώνουμε ότι για τη μεταβλητή "Ηλικία" ο μέσος όρος (Mean) στην ομάδα Control είναι 67,12 και η τυπική απόκλιση (Standard Deviation) είναι 6,05 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 71,71 και η τυπική απόκλιση είναι 8,82. Αντίστοιχα, για τη μεταβλητή "Ύψος", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 173,59 και η τυπική απόκλιση είναι 7,77 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 170,53 και η τυπική απόκλιση είναι 9,47. Για τη μεταβλητή "Βάρος", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 87,40 και η τυπική απόκλιση είναι 14,19 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 78,60 και η τυπική απόκλιση είναι 13,28. Τέλος, για τη μεταβλητή "BMI" (δείκτης μάζας σώματος – Body mass index - BMI), ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 28,82 και η τυπική απόκλιση είναι 3,42 και μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 26,67 και η τυπική απόκλιση είναι 3,05. Για τον υπολογισμό του t-test, θα χρησιμοποιήσουμε τη μηδενική υπόθεση (null hypothesis) ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Για τη μεταβλητή "Ηλικία" το p-value είναι 0,086, το οποίο είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας ($p = 0,05$). Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει

στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία μεταξύ των ομάδων Control και COPD. Επιπλέον, για τη μεταβλητή "Ύψος", το p-value είναι 0,311, το οποίο είναι επίσης μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ύψος μεταξύ των ομάδων. Για τη μεταβλητή "Βάρος", το p-value είναι 0,088, και πάλι, είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάρος μεταξύ των ομάδων. Τέλος, για τη μεταβλητή "BMI", το p-value είναι 0,082, και πάλι, είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο BMI μεταξύ των ομάδων. Συνολικά, από τα αποτελέσματα των t-test, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων Control και COPD.

	Group				
	Control		COPD		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
Ηλικία yr	67,12	6,05	71,71	8,82	,086
Ύψος cm	173,59	7,77	170,53	9,47	,311
Βάρος kgr	87,40	14,19	78,60	13,28	,088
BMI	28,82	3,42	26,67	3,05	,082

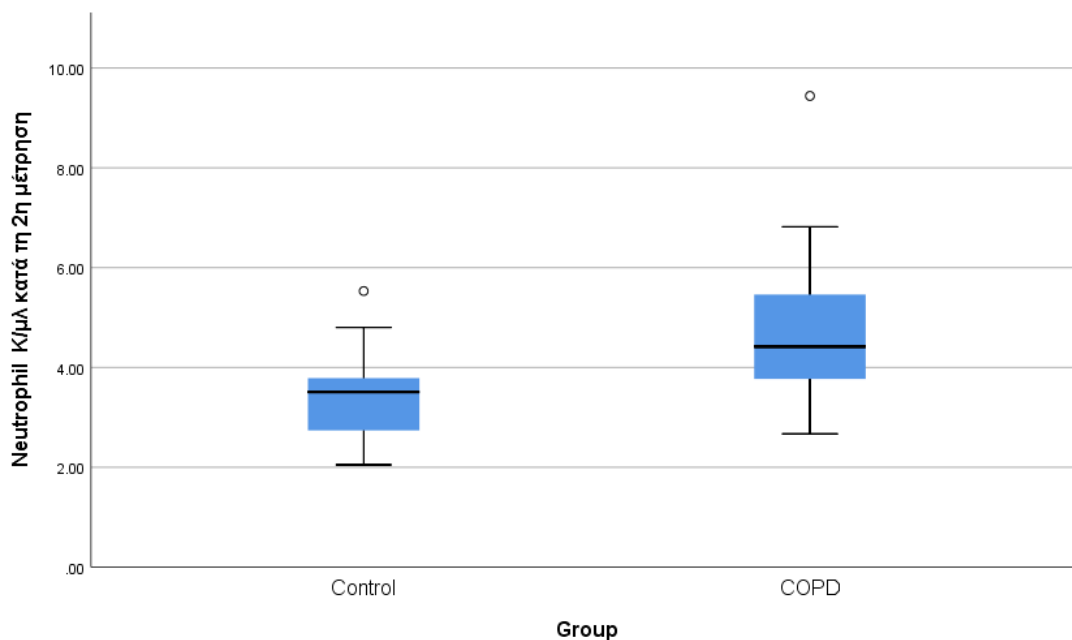
Πίνακας 5: Σωματομετρικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων. yr = year, cm = centimeter, kgr = kilogram

Από τον πίνακα 6 (Βιοχημικοί δείκτες συμμετεχόντων) συμπεραίνουμε ότι για τη μεταβλητή "CRP mg/dl", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 0,19 και η τυπική απόκλιση είναι 0,14 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 0,18 και η τυπική απόκλιση είναι 0,16. Για τη μεταβλητή "TKE mm", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 7,44 και η τυπική απόκλιση είναι 4,15 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 10,86 και η τυπική απόκλιση είναι 8,03. Επιπρόσθετα, για τη μεταβλητή "Ουδετερόφιλα K/μλ", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 3,42 και η τυπική απόκλιση είναι 0,94 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 4,98 και η τυπική απόκλιση είναι 1,73. Για τη μεταβλητή "Ηωσινόφιλα K/μλ", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 0,20 και η τυπική απόκλιση είναι 0,17 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 0,26 και η τυπική απόκλιση είναι 0,13. Για τον υπολογισμό των t-test, θα

χρησιμοποιήσουμε τη μηδενική υπόθεση (null hypothesis) ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Επομένως, διαπιστώνουμε ότι για τη μεταβλητή "CRP mg/dl" το p-value είναι 0,888, το οποίο είναι πολύ μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα CRP μεταξύ των ομάδων Control και COPD. Αντίστοιχα, για τη μεταβλητή "TKE mm", το p-value είναι 0,168, το οποίο είναι επίσης μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα TKE μεταξύ των ομάδων. Όμως, για τη μεταβλητή "Ουδετερόφιλα Κ/μλ" το p-value είναι 0,004, το οποίο είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των ουδετερόφιλων μεταξύ των ομάδων Control και COPD και συγκεκριμένα, η ομάδα ελέγχου έχει σημαντικά χαμηλότερες τιμές από την ομάδα COPD. Τέλος, για τη μεταβλητή "Ηωσινόφιλα Κ/μλ", το p-value είναι 0,289, το οποίο είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των ηωσινόφιλων μεταξύ των ομάδων. Συνολικά, από τα αποτελέσματα των t-test, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των ουδετερόφιλων Κ/μλ μεταξύ των ομάδων Control και COPD, ενώ δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες μεταβλητές. Η στατιστικά σημαντική διαφορά απεικονίζεται στο διάγραμμα 1 που ακολουθεί.

	Group				
	Control		COPD		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
CRP mg/dl	,19	,14	,18	,16	,888
TKE mm	7,44	4,15	10,86	8,03	,168
Neutrophil K/μλ	3,42	,94	4,98	1,73	,004
Eosinophil K/μλ	,20	,17	,26	,13	,289

Πίνακας 6: Βιοχημικοί δείκτες συμμετεχόντων. mg/dl = milligrams per decilitre, mm = millimeters, Κ/μλ = κύτταρα/μικρόλιτρο



Διάγραμμα 1: Επίπεδα ουδετερόφιλων K/μλ των συμμετεχόντων

Με βάση τον πίνακα 7 (Θερμοκρασία και υγρασία του δωματίου, για τη μεταβλητή "Θερμοκρασία δωματίου", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 23,88 και η τυπική απόκλιση είναι 3,36 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 25,20 και η τυπική απόκλιση είναι 3,06. Επίσης, για τη μεταβλητή "Υγρασία δωματίου", ο μέσος όρος στην ομάδα Control είναι 46,01 και η τυπική απόκλιση είναι 5,76 και ο μέσος όρος στην ομάδα COPD είναι 45,93 και η τυπική απόκλιση είναι 8,50. Για τον υπολογισμό των t-test, θα χρησιμοποιήσουμε τη μηδενική υπόθεση (null hypothesis) ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα, για τη μεταβλητή "Θερμοκρασία δωματίου" παρατηρούμε ότι το p-value είναι 0,266, το οποίο είναι μεγαλύτερο από 0,05. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θερμοκρασία του δωματίου μεταξύ των ομάδων Control και COPD. Το ίδιο παρατηρείται για τη μεταβλητή "Υγρασία δωματίου" με το p-value είναι ίσο με 0,974. Συνολικά, από τα αποτελέσματα των t-test, δεν υπάρχουν στατιστικές διαφορές στη θερμοκρασία και την υγρασία του δωματίου μεταξύ των ομάδων Control και COPD.

	Group		
	Control	COPD	

	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	p
Θερμοκρασία °C	23,88	3,36	25,20	3,06	,266
Υγρασία m/g ³	46,01	5,76	45,93	8,50	,974

Πίνακας 7: Θερμοκρασία και υγρασία του δωματίου. °C είναι μονάδα μέτρησης της θερμοκρασίας σε βαθμούς Κελσίου, g/m³ είναι μονάδα μέτρησης υγρασίας χώρου και είναι γραμμάρια ανά κυβικό μέτρο

Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των αποτελεσμάτων των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της δύσπνοιας και της κατάστασης της υγείας όλων των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 10 και 11, η ομάδα Control δεν παρουσιάζει κάποιου βαθμού δύσπνοια σε σύγκριση με την ομάδα COPD εκτός από την εκτίμηση της με την Borg όπου σε καμία ομάδα δεν εντοπίζεται δύσπνοια. Επιπλέον, η απόσταση που διανύθηκε από την ομάδα Control είναι μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη και από τις δυο μετρήσεις της ομάδας COPD. Όσον αφορά την ομάδα COPD, δεν παρατηρούνται αξιόλογες μεταβολές είτε σε αύξηση είτε σε μείωση των τιμών των αποτελεσμάτων στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν όπως φαίνεται στον πίνακα 8.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
CAT 1η μέτρηση	11.71	17	5.810	1.553	,840
CAT 2η μέτρηση	12.00	14	6.373	1.703	
6MWT m 1η μέτρηση	409.71	17	95.793	25.602	,338
6MWT m 2η μέτρηση	394.57	14	87.333	23.341	
Δύσπνοια mMRC 1η μέτρηση	1.353	17	.9315	.2259	,332
Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	1.706	14	1.1048	.2680	
Δύσπνοια Borg μετά το 6MWT	2.941	17	2.4359	.5908	.112
Δύσπνοια Borg μετά το 6MWT	1.765	14	1.8801	.4560	P

Πίνακας 8: Μέσος όρος και τυπική απόκλιση των εργαλείων mMRC, Borg πριν και μετά το 6MWT, CAT και 6MWT και των δυο των δυο μετρήσεων της ομάδας COPD. Mean = μέσος όρος, StD = standard deviation – τυπική απόκλιση.

Από τη σύγκριση των τιμών των παραμέτρων του πίνακα 8 για τους ασθενείς μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών προέκυψε ότι σε καμία από αυτές δε καταγράφονται στατιστικά σημαντικές διαφορές με τιμές p που παρουσιάζονται στην τελευταία στήλη του πίνακα.

Δείκτες έκβασης συσχετίσεις και διαφορές

Συσχετίσεις

Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman που εξετάστηκε για τη σχέση μεταξύ του συμπτωμάτος του εκπνεόμενου αέρα (σύνολο των σωματιδίων του) και των αποτελεσμάτων ενδιαφέροντος, συγκεκριμένα του FEV₁, του FEV₁/FVC, του CAT, του 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George για κάθε μία από τις δύο ομάδες, εμφανίζονται στον πίνακα 9 κατά την 1^η μέτρηση και στον πίνακα 10 κατά τη 2^η μέτρηση.

Correlations			
			Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα 1 ^η μέτρηση
Spearman's rho	FEV ₁ (L) 1η μέτρηση	Correlation Coefficient	-.098
		Sig. (2-tailed)	.708
		N	17
	FEV ₁ /FVC (%) 1η μέτρηση	Correlation Coefficient	.045
		Sig. (2-tailed)	.863
		N	17
	CAT 1η μέτρηση	Correlation Coefficient	-.340
		Sig. (2-tailed)	.181
		N	17
	6MWTD (m) 1η μέτρηση	Correlation Coefficient	-.216
		Sig. (2-tailed)	.406

	Symptoms 1η μέτρηση	N	17
		Correlation Coefficient	-.453
		Sig. (2-tailed)	.068
	Activity 1η μέτρηση	N	17
		Correlation Coefficient	.143
		Sig. (2-tailed)	.585
	Impacts 1η μέτρηση	N	17
		Correlation Coefficient	.017
		Sig. (2-tailed)	.948
	Total 1η μέτρηση	N	17
		Correlation Coefficient	-.001
		Sig. (2-tailed)	.996
		N	17

Πίνακας 9: Πίνακας συσχέτισης μεταξύ συμπτωμάτων εκπνεόμενου αέρα και FEV₁, FEV₁/FVC, CAT, 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George * $p < 0,05$ (1^η μέτρηση). L = liters, m = meters

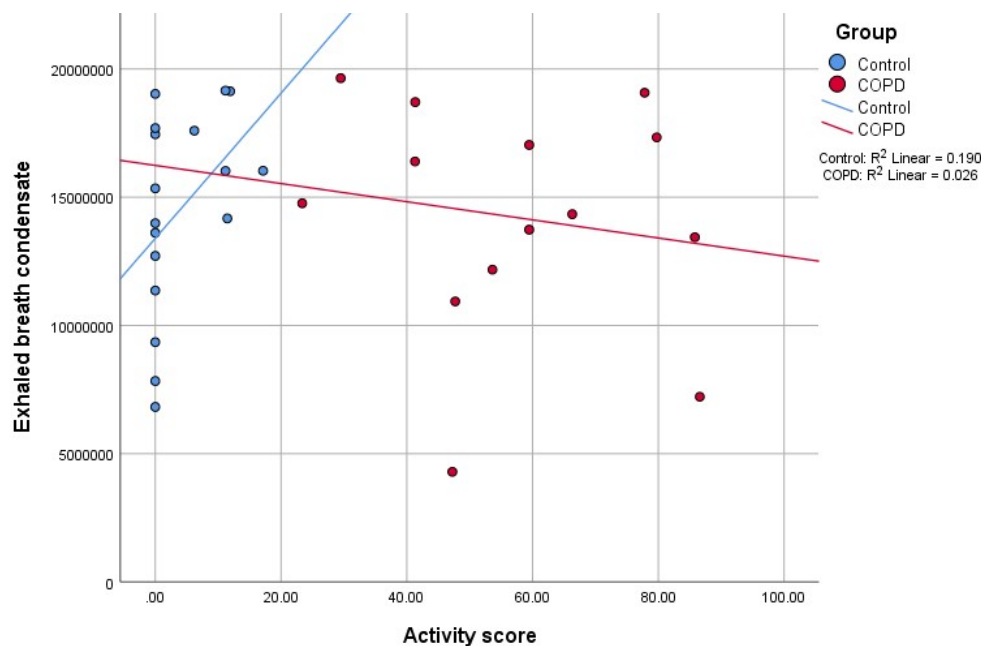
Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της 1^{ης} μέτρησης δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του συμπτωμάτων του εκπνεόμενου αέρα και FEV₁, FEV₁/FVC, CAT, 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George με $p > 0,050$ σε όλες τις περιπτώσεις.

			Group	Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα 2 ^η μέτρηση		
				Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	N
Spearman's rho	FEV ₁ (L) 2η μέτρηση		Control	,100	,713	16
			COPD	-,016	,957	13
	FEV ₁ /FVC (%) 2η μέτρηση		Control	,397	,128	16
			COPD	-,291	,334	13
	CAT 2η μέτρηση		Control	-,015	,955	17
			COPD	-,350	,220	14
	6MWTD (m) 2η		Control	-,002	,993	17

	μέτρηση	COPD	-,495	,072	14
	Symptoms 2η	Control	,115	,660	17
	μέτρηση	COPD	-,288	,318	14
	Activity 2η μέτρηση	Control	,501	,041	17
		COPD	-,227	,436	14
	Impacts 2η μέτρηση	Control	,256	,322	17
		COPD	-,446	,110	14
	Total 2η μέτρηση	Control	,456	,066	17
		COPD	-,363	,202	14

*Πίνακας 10: Πίνακας συσχέτισης μεταξύ συμπτωμάτων εκπνεόμενου αέρα και FEV₁, FEV₁/FVC, CAT, 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George ανά ομάδα. *p<0,05 (2^η μέτρηση)*

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της 2^{ης} μέτρησης έδειξε μια στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση μεταξύ του συμπτωμάτων του εκπνεόμενου αέρα και της βαθμολογίας της ενότητας activity για την ομάδα ελέγχου (Συντελεστής Spearman Rho = 0,501, p=0,041), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την ομάδα COPD (p=0,436). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια σχετικά ασαφής στατιστικά μη σημαντική, θετική συσχέτιση μεταξύ του συμπτωμάτων του εκπνεόμενου αέρα και της ενότητας total στην ομάδα ελέγχου (Συντελεστής Spearman Rho = 0,456, p=0,066), αλλά όχι στην ομάδα COPD (p=0,202). Οι συσχετίσεις αυτές παρουσιάζονται γραφικά μέσω του γραφήματος διασποράς 2.



Διάγραμμα 2: Συσχετίσεις μεταξύ του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και της βαθμολογίας της ενότητας activity για την ομάδα ελέγχου συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και ενότητας total στην ομάδα ελέγχου

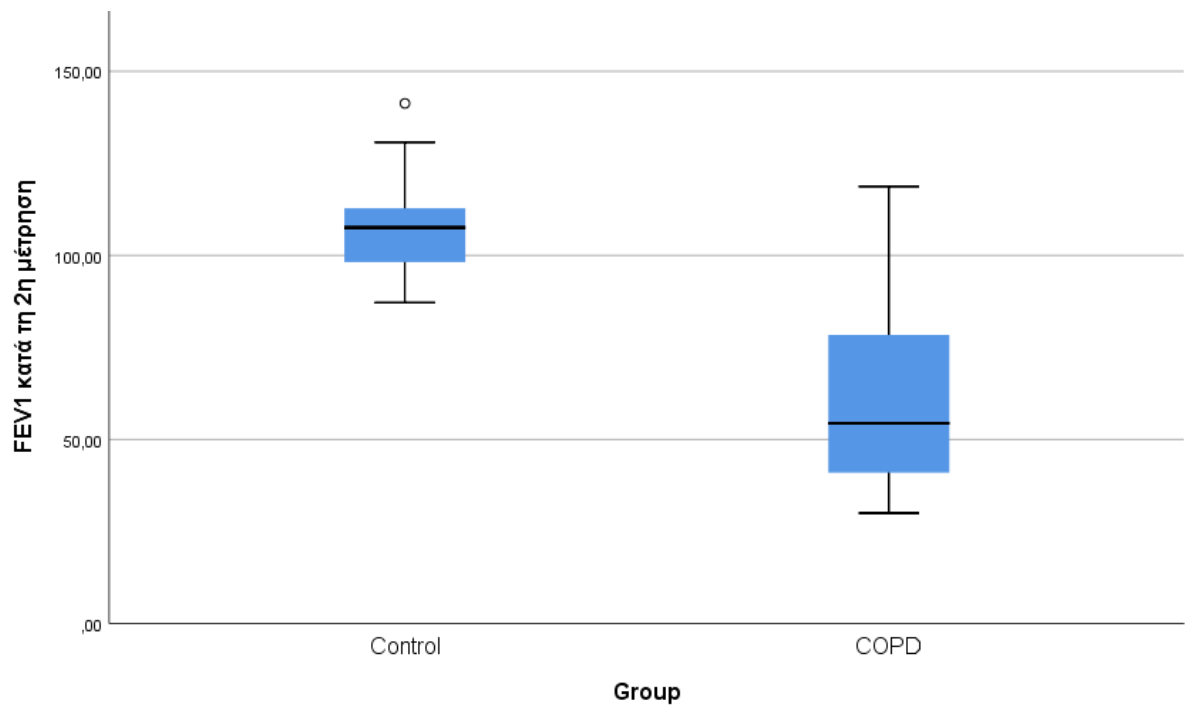
Διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων

Σύμφωνα με τον πίνακα 11 (Πίνακας διαφοροποιήσεων μεταξύ FEV_1 , FEV_1/FVC , CAT, 6MWTd και των δύο ομάδων), διαπιστώνουμε ότι για τη μεταβλητή " FEV_1 ", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 107,550 με τυπική απόκλιση 13,900 και στην ομάδα COPD στην 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 61,408 με τυπική απόκλιση 27,793. Για τη μεταβλητή " FEV_1/FVC ", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 74,963 με τυπική απόκλιση 7,142 και στην ομάδα COPD στην 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 54,335 με τυπική απόκλιση 16,202. Επιπλέον, για τη μεταβλητή "6MWTd m", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 464,118 με τυπική απόκλιση 45,811 και στην ομάδα COPD κατά την 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 394,571 με τυπική απόκλιση 87,333. Για τη μεταβλητή "CAT", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 2,588 με τυπική απόκλιση 2,476 και στην ομάδα COPD κατά την 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 12,000 με τυπική απόκλιση 6,373. Ειδικότερα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο FEV_1 μεταξύ των ομάδων Control και COPD ($p < 0,001$), με την ομάδα Control να έχει υψηλότερο μέσο FEV_1 από την ομάδα COPD.

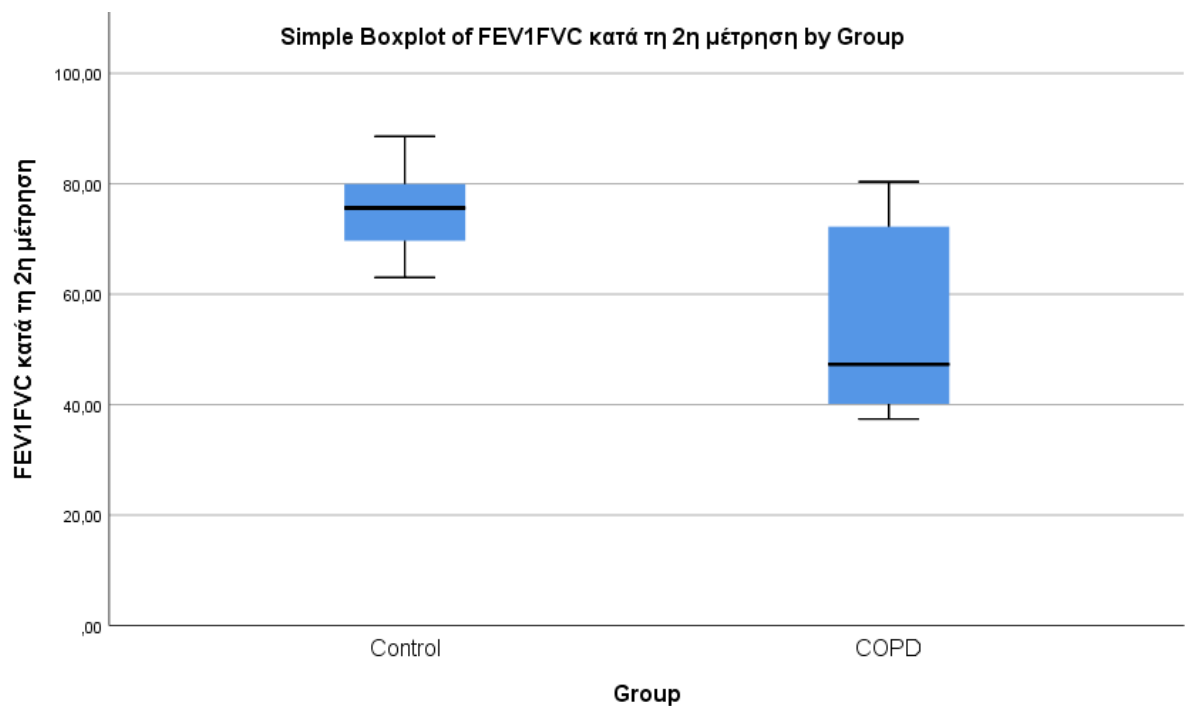
Επιπρόσθετα, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο FEV_1/FVC μεταξύ των ομάδων Control και COPD ($p = 0,001$), με την ομάδα Control να έχει υψηλότερο μέσο FEV_1/FVC από την ομάδα COPD. Υπάρχει, επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά στο 6MWTD μεταξύ των ομάδων Control και COPD ($p = 0,008$), με την ομάδα Control να έχει μεγαλύτερο μέσο όρο 6MWTD από την ομάδα COPD. Τέλος, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο CAT μεταξύ των ομάδων Control και COPD ($p < 0,001$), με την ομάδα Control να έχει χαμηλότερο μέσο όρο CAT από την ομάδα COPD. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων Control και COPD για τις μετρήσεις FEV_1 , FEV_1/FVC , 6MWTD και CAT, οι οποίες απεικονίζονται στα ακόλουθα διαγράμματα 3 έως 6.

Group Statistics					
	Group	N	Mean	Std. Deviation	p
FEV1 (L) (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	16	107,550	13,900	<0,001
	COPD	13	61,408	27,793	
FEV_1/FVC % (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	16	74,963	7,142	0,001
	COPD	13	54,335	16,202	
6MWTD (m)	Control	17	464,118	45,811	0,008
	COPD	14	394,571	87,333	
CAT (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	17	2,588	2,476	<0,001
	COPD	14	12,000	6,373	

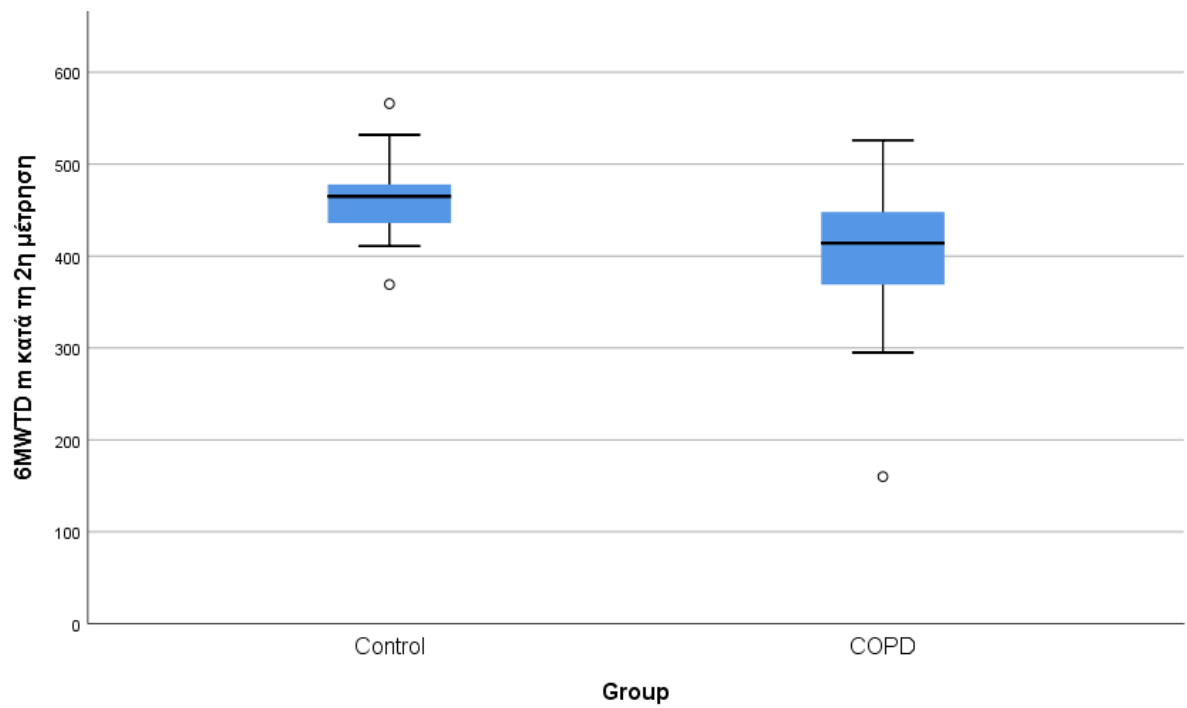
Πίνακας 11: Πίνακας διαφοροποιήσεων μεταξύ FEV_1 , FEV_1/FVC , CAT, 6mWTd και των δύο ομάδων



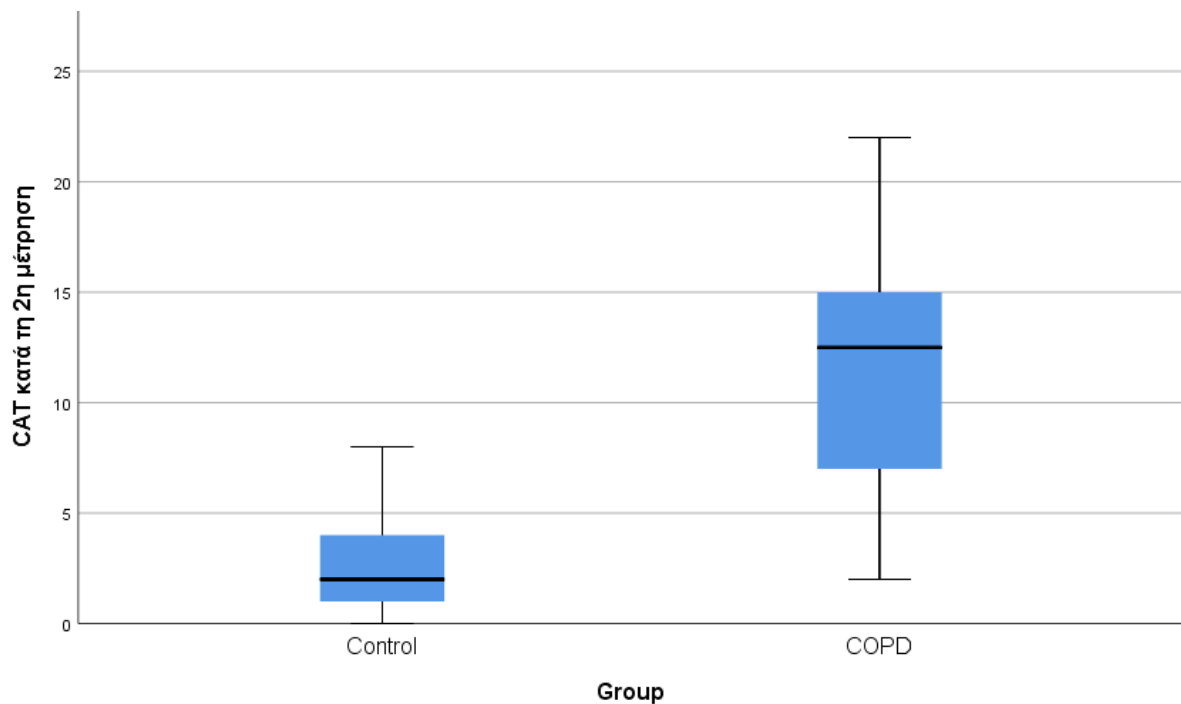
Διάγραμμα 3: Διαφοροποιήσεις στις τιμές FEV_1 μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 4: Διαφοροποιήσεις στις τιμές FEV_1/FVC μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 5: Διαφοροποιήσεις στις τιμές 6MWT μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 6: Διαφοροποιήσεις στις τιμές CAT μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD

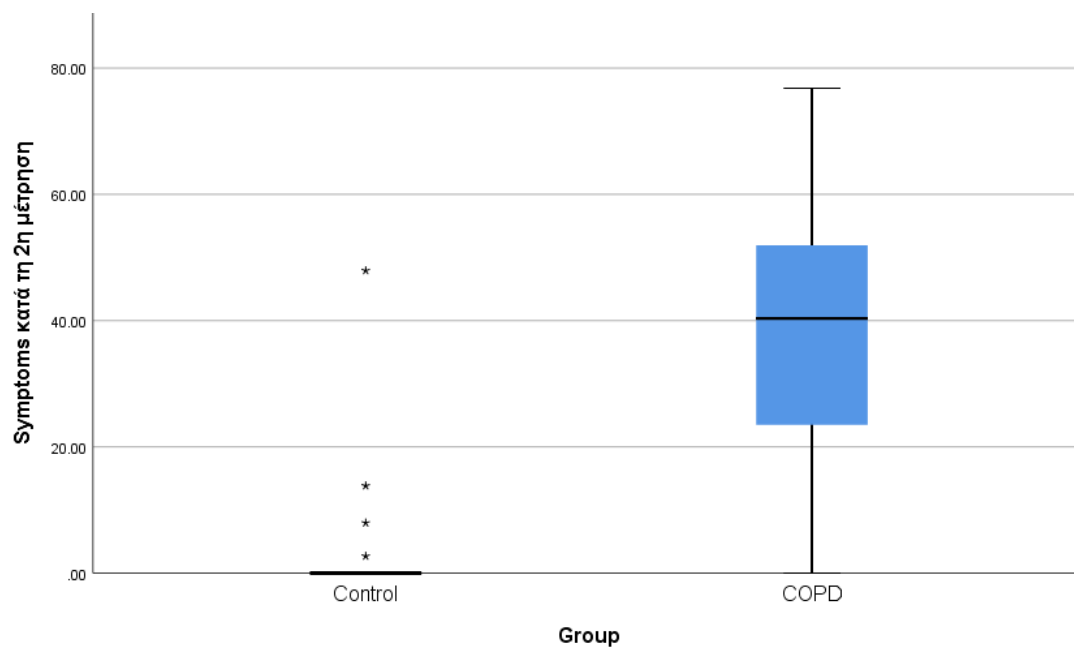
Σύμφωνα με τον πίνακα 12 (Διαφοροποιήσεις μεταξύ των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George και της μεταβλητής "συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα" με τις δύο ομάδες), διαπιστώνουμε ότι για την ενότητα "Symptoms", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 4,259 με τυπική απόκλιση 11,858 και στην ομάδα COPD στην 2η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 39,409 με τυπική απόκλιση 23,571. Για την ενότητα "Activity", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 4,061 με τυπική απόκλιση 5,991 και στην ομάδα COPD στην 2η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 57,090 με τυπική απόκλιση 20,243. Επίσης, για την ενότητα "Impacts", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 1,474 με τυπική απόκλιση 2,731 και στην ομάδα COPD στην 2η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 35,125 με τυπική απόκλιση 19,933. Για την ενότητα "Total", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 2,709 με τυπική απόκλιση 3,945 και στην ομάδα COPD κατά την 2η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 42,55 με τυπική απόκλιση 18,758. Τέλος, για τη μεταβλητή "συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα", στην ομάδα Control, ο μέσος όρος είναι 14.547.282,647 με τυπική απόκλιση 3.886.152,089 και στην ομάδα COPD στην 2η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 14.220.579,430 με τυπική απόκλιση 4.465.573.773. Καταλήγουμε, επιπλέον, στο συμπέρασμα ότι υπάρχει

στατιστικά σημαντική διαφορά στις ενότητες "Symptoms", "Activity", "Impacts" και "Total" του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George μεταξύ των ομάδων Control και COPD ($p < 0,001$ για όλες τις ενότητες). Οι ασθενείς με ΧΑΠ φαίνεται να έχουν υψηλότερες τιμές σε αυτές τις ενότητες σε σχέση με την ομάδα Control και οι διαφοροποιήσεις απεικονίζονται στα διαγράμματα 7 έως 11 που ακολουθούν. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβλητή "συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα" μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,829$).

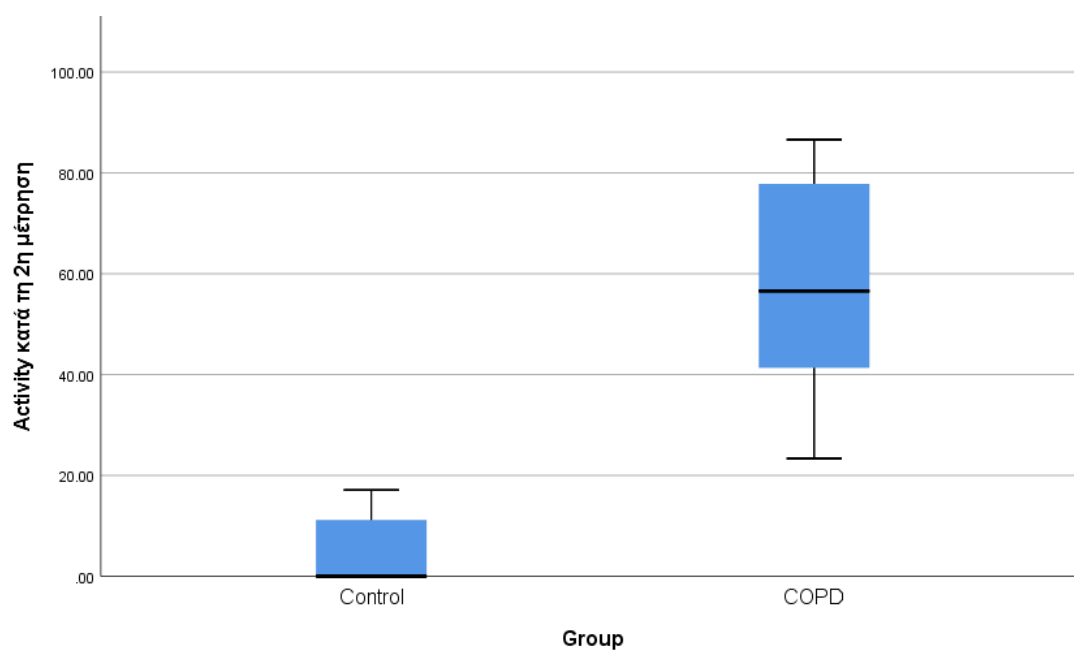
Group Statistics

	Group	N	Mean	Std. Deviation	p
Symptoms (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	17	4,259	11,858	<0,001
	COPD	14	39,409	23,571	
Activity (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	17	4,061	5,991	<0,001
	COPD	14	57.090	20.243	
Impacts (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	17	1,474	2,731	<0,001
	COPD	14	35.125	19.933	
Total (ομάδα COPD 2η μέτρηση)	Control	17	2,709	3,945	<0,001
	COPD	14	42.55	18.758	
Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ομάδα (COPD 2η μέτρηση)	Control	17	14547282,647	3886152,089	,829
	COPD	14	14220579.430	4465573.773	

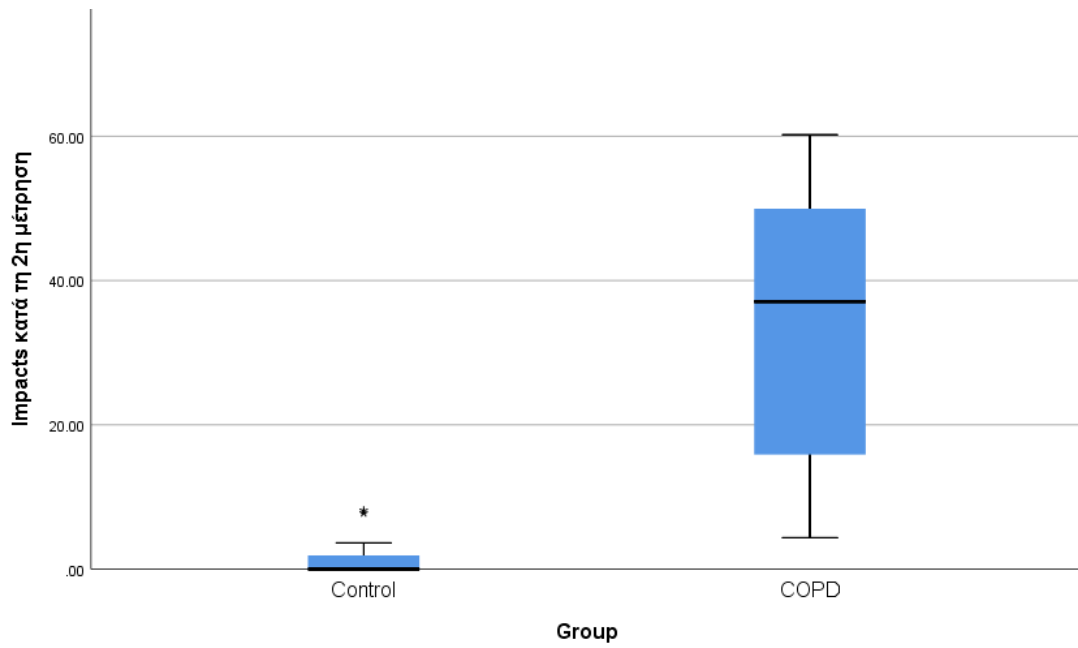
Πίνακας 12: Διαφοροποιήσεις μεταξύ των τεσσάρων ενότητων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου Αναπνευστικών του Saint George και της μεταβλητής συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



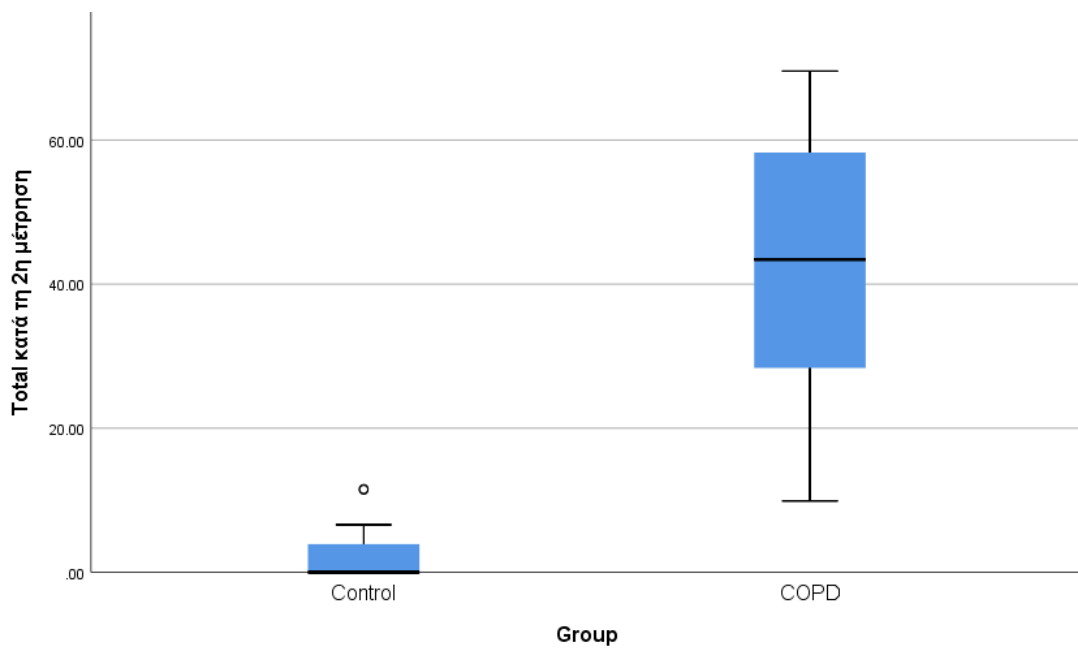
Διάγραμμα 7: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Symptoms* μεταξύ της ομάδας *Control* και της 2ης μέτρησης της ομάδας *COPD*



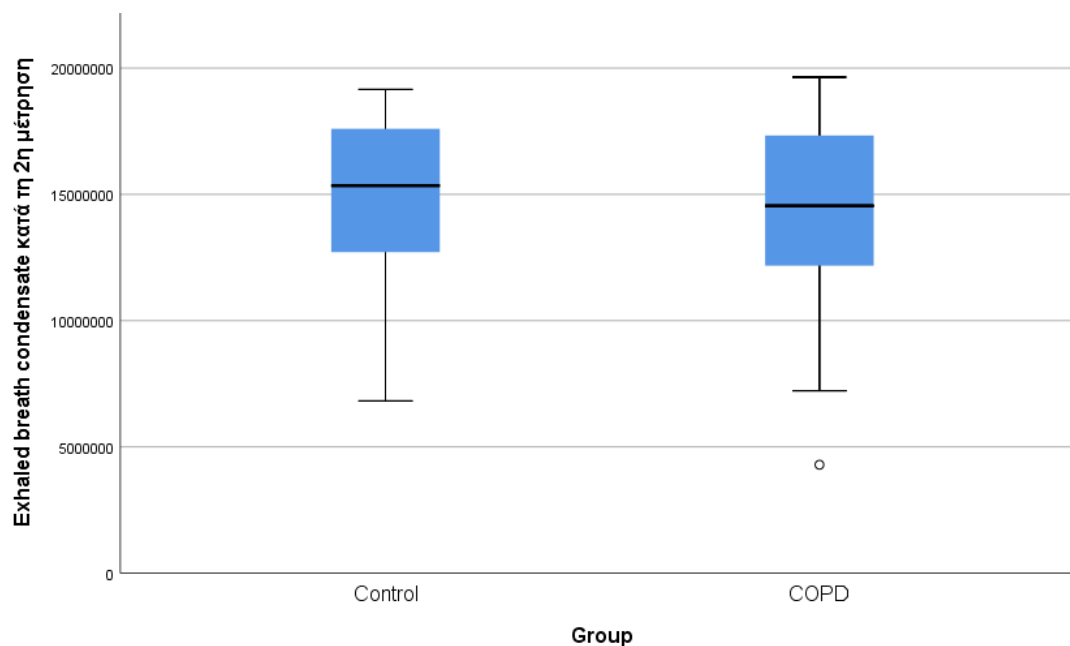
Διάγραμμα 8: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Activity* μεταξύ της ομάδας *Control* και της 2ης μέτρησης της ομάδας *COPD*



Διάγραμμα 9: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Impacts* μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 10: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Total* μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD



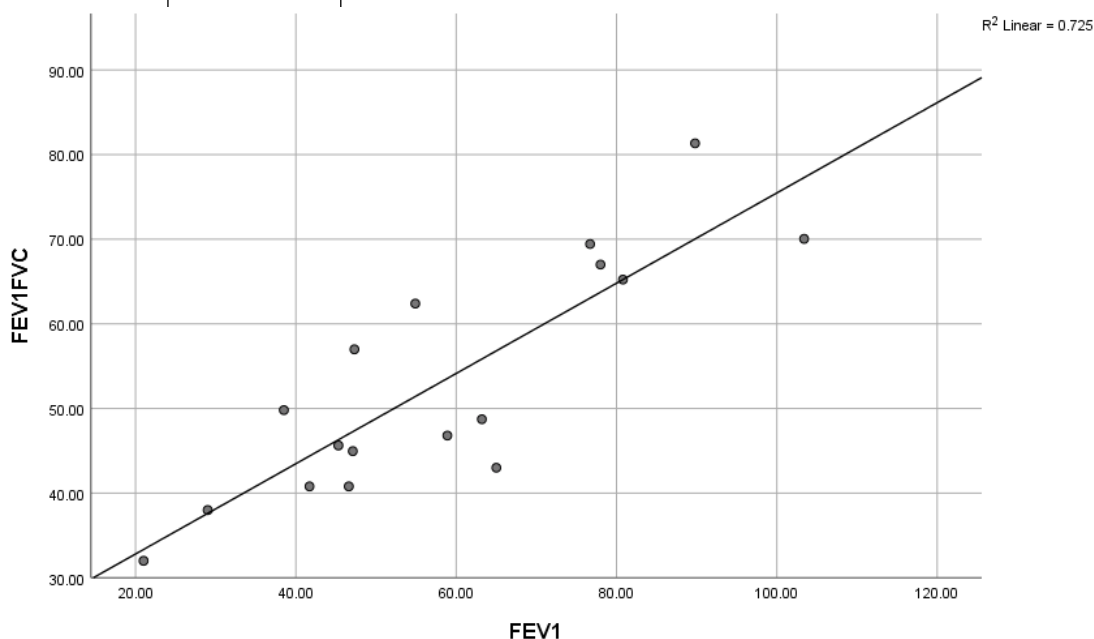
Διάγραμμα 11: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της μεταβλητής Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα μεταξύ της ομάδας Control και της 2ης μέτρησης της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 13 παρατηρούμε ότι κατά την 1^η μέτρηση της ομάδας COPD, η μεταβλητή FEV₁ συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη μεταβλητή FEV₁/FVC (Θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = 0,822, $p < 0,001$) και δεν επικρατεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη μεταβλητή CAT (Αρνητική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = -0,324, $p = 0,204$). Επιπλέον, η μεταβλητή 6MWD δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις μεταβλητές FEV₁/FVC (Θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = 0,416, $p = 0,097$) και CAT (Αρνητική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = -0,068, $p = 0,796$). Τέλος, η μεταβλητή CAT δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη μεταβλητή 6MWD. Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση απεικονίζεται στο διάγραμμα 12 που ακολουθεί.

			FEV ₁ /FVC	6MWD	CAT
Spearman's rho	FEV ₁ (L)	Correlation Coefficient	.822	.429	-.324
		Sig. (2-tailed)	.000	.086	.204
		N	17	17	17
	FEV ₁ /FVC (%)	Correlation Coefficient	1.000	.416	-.411
		Sig. (2-tailed)	.	.097	.101
		N	17	17	17

		N	17	17	17
	6MWT (m)	Correlation Coefficient	.416	1.000	-.068
		Sig. (2-tailed)	.097	.	.796
		N	17	17	17

Πίνακας 13: Συσχετίσεις μεταξύ FEV_1 , FEV_1/FVC , 6MWTD και CAT κατά την 1^η μέτρηση της ομάδας COPD



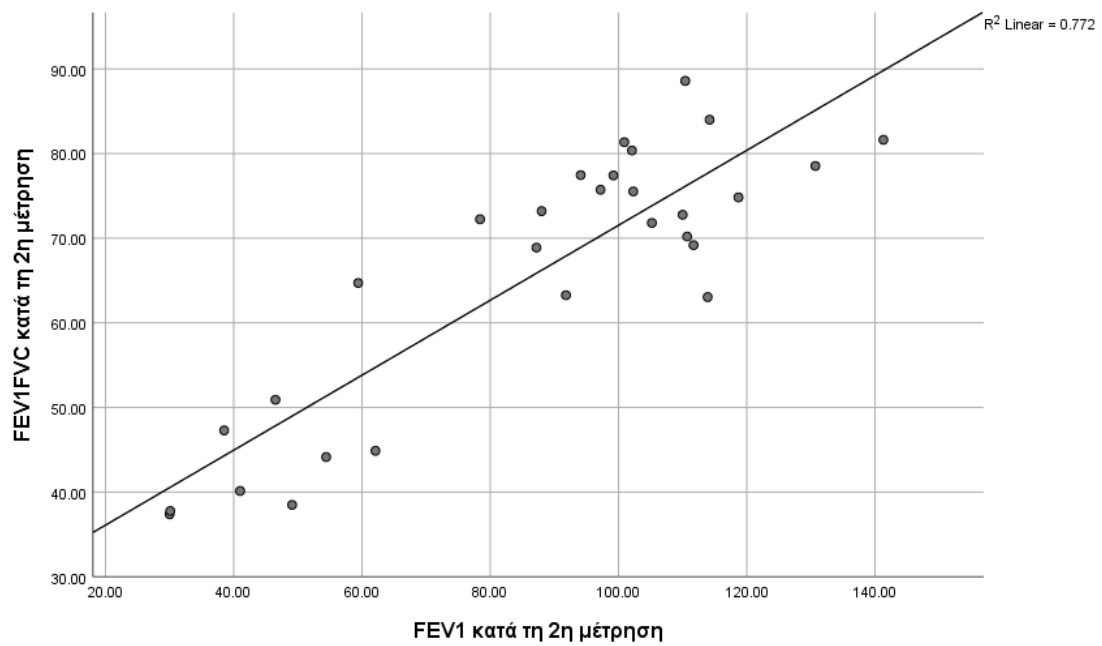
Διάγραμμα 12: Συσχέτιση της μεταβλητής FEV_1 με τη μεταβλητή FEV_1/FVC κατά την 1^η μέτρηση της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 14 παρατηρούμε ότι η μεταβλητή FEV_1 κατά τη 2^η μέτρηση της ομάδας COPD συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις μεταβλητές της ίδιας μέτρησης FEV_1/FVC (Θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = 0,739, $p < 0,001$), 6MWTD (Θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = 0,561, $p = 0,002$) και CAT (Αρνητική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = -0,543, $p = 0,002$). Επιπλέον, η μεταβλητή FEV_1/FVC κατά τη 2^η μέτρηση συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις μεταβλητές 6MWTD (Θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = 0,624, $p < 0,001$) και CAT (Αρνητική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης = -0,593, $p = 0,001$) στην ίδια μέτρηση. Η μεταβλητή 6MWTD κατά τη 2^η μέτρηση δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την μεταβλητή CAT κατά τη 2^η μέτρηση (Αρνητική συσχέτιση με

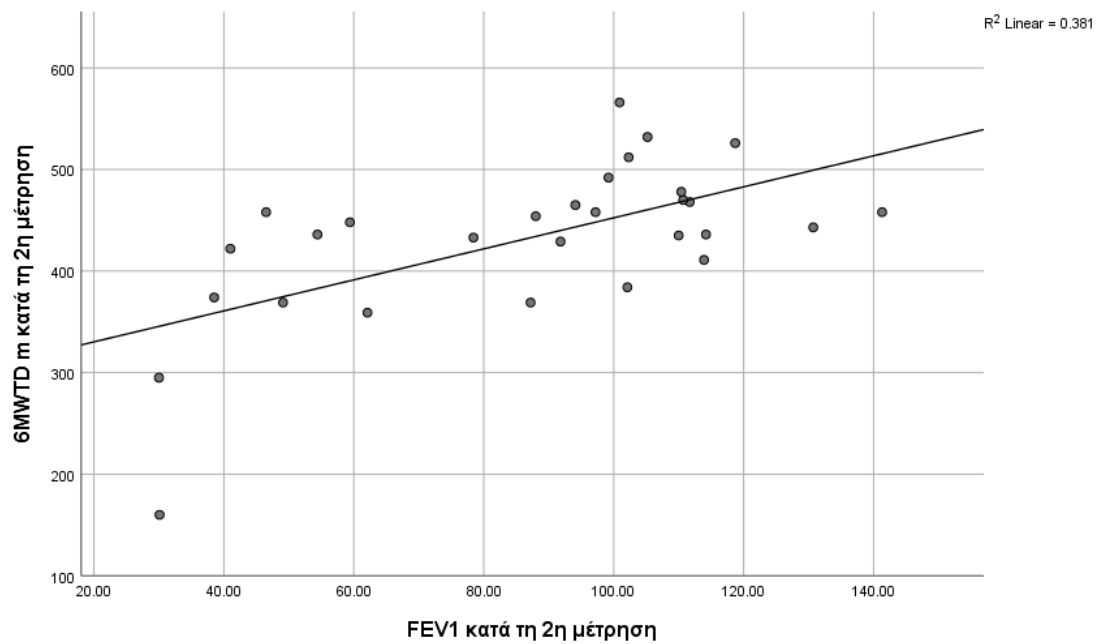
συντελεστή συσχέτισης = -0,306, $p = 0,094$). Συνολικά, παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών FEV₁, FEV₁/FVC, 6MWTD και CAT κατά τη 2^η μέτρηση της ομάδας COPD, που υποδηλώνουν σχέσεις μεταξύ αυτών των παραμέτρων. Οι συσχετίσεις απεικονίζονται στα διαγράμματα 13 έως 17 που ακολουθούν.

			FEV1FVC κατά τη 2η μέτρηση	6MWTD m κατά τη 2η μέτρηση	CAT κατά τη 2η μέτρηση
Spearman's rho	FEV1 (L) 2η μέτρηση	Correlation Coefficient	.739**	.561**	-.543**
		Sig. (2-tailed)	.000	.002	.002
		N	29	29	29
	FEV1/FVC (%) 2η μέτρηση	Correlation Coefficient	1.000	.624**	-.593**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.001
		N	29	29	29
	6MWTD (m) 2η μέτρηση	Correlation Coefficient	.624**	1.000	-.306
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.094
		N	29	31	31

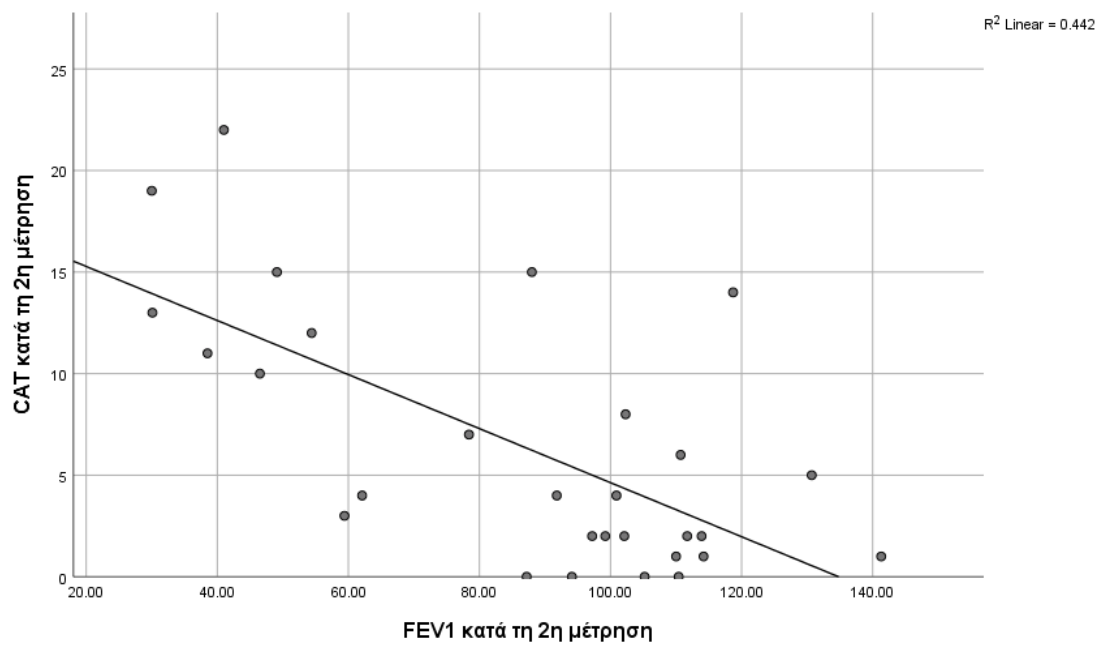
Πίνακας 14: Συσχετίσεις μεταξύ FEV₁, FEV₁/FVC, 6MWTD και CAT κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD



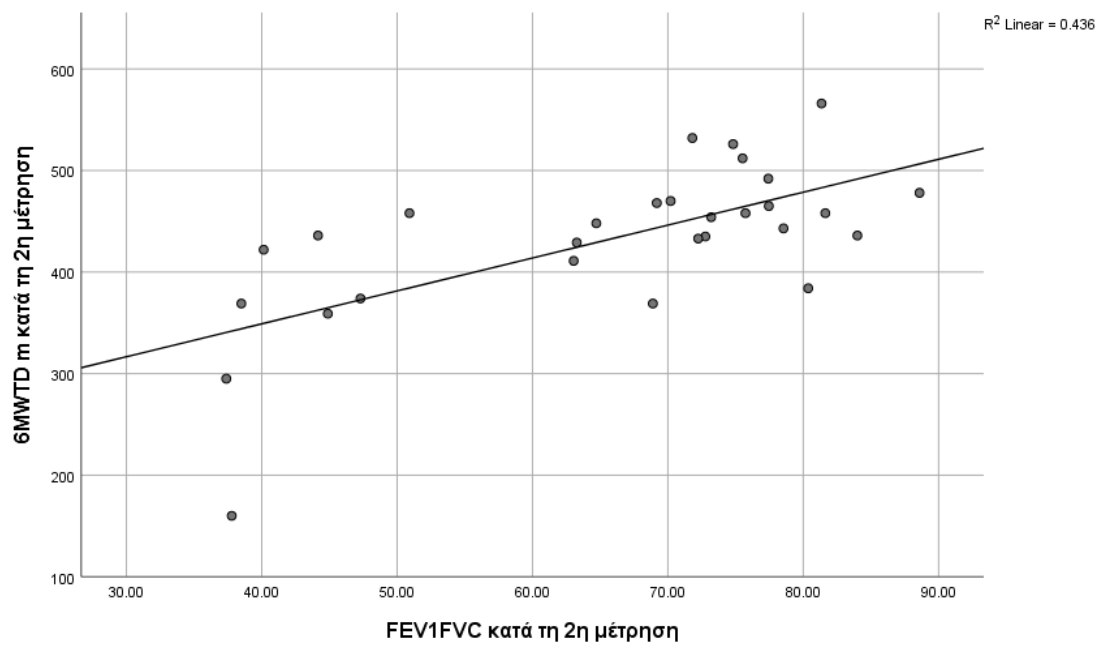
Διάγραμμα 13: Συσχέτιση της μεταβλητής FEV_1 με τη μεταβλητή FEV_1/FVC κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD



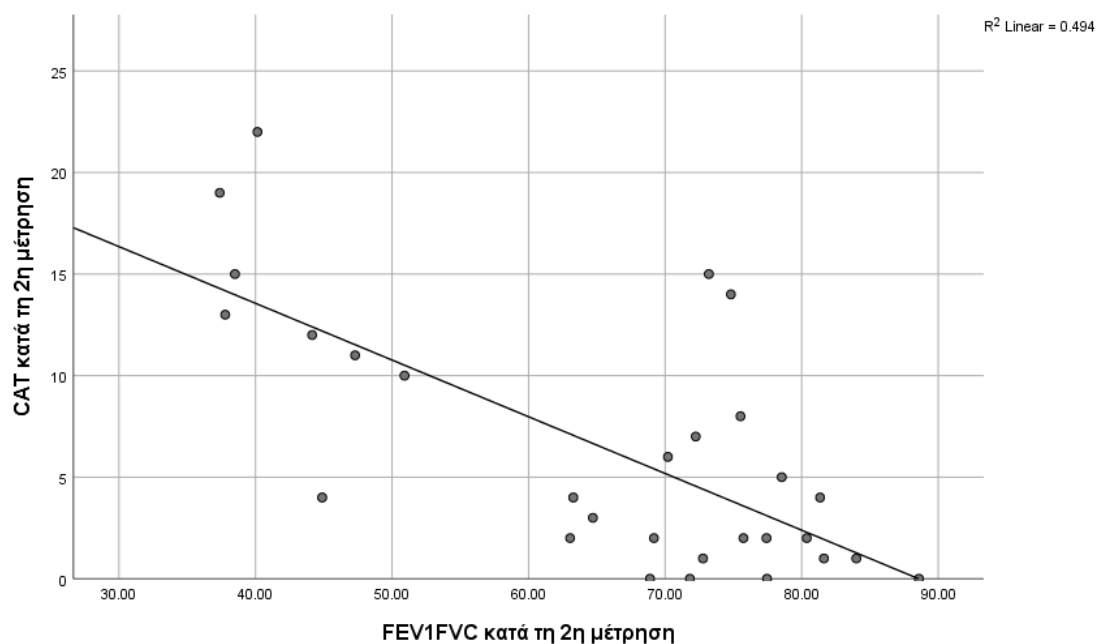
Διάγραμμα 14: Συσχέτιση της μεταβλητής 6MWT με τη μεταβλητή FEV_1/FVC κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD



Διάγραμμα 15: Συσχέτιση της μεταβλητής FEV_1 με τη μεταβλητή CAT κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD



Διάγραμμα 16: Συσχέτιση της μεταβλητής 6MWT με τη μεταβλητή FEV_1/FVC κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD



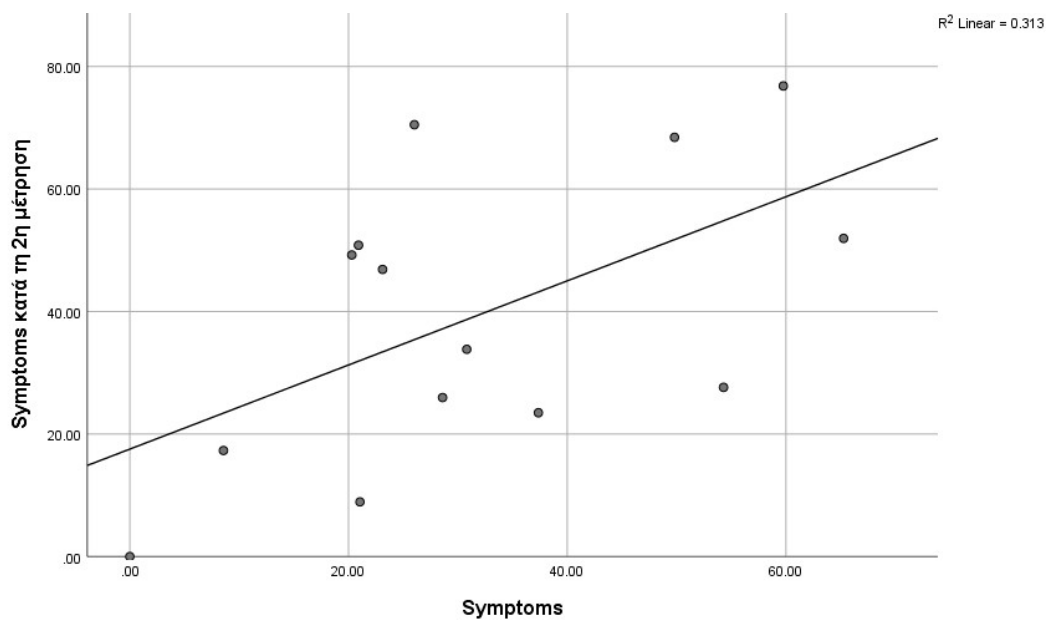
Διάγραμμα 17: Συσχέτιση της μεταβλητής CAT με τη μεταβλητή FEV₁/FVC κατά την 2^η μέτρηση της ομάδας COPD

Από τον Πίνακα 15 παρατηρούμε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ενότητας "Symptoms" κατά τη 1η μέτρηση και της ίδιας ενότητας κατά τη 2η μέτρηση. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho είναι 0,521 και το p-value είναι 0,056. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο μεταβλητών, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Επιπρόσθετα, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ενότητας "Activity" κατά τη 1η μέτρηση και της ίδιας ενότητας κατά τη 2η μέτρηση. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho είναι 0,84 και το p-value είναι <0,001, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές ενότητες. Υπάρχει, επίσης, θετική συσχέτιση μεταξύ της ενότητας "Impacts" κατά τη 1η μέτρηση και της ίδιας ενότητας κατά τη 2η μέτρηση. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho είναι 0,842 και το p-value είναι <0,001, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές ενότητες. Τέλος, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ενότητας "Total" κατά τη 1η μέτρηση και της ίδιας ενότητας κατά τη 2η μέτρηση. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho είναι 0,861 και το p-value είναι <0,001, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές ενότητες. Συνολικά, παρατηρούμε

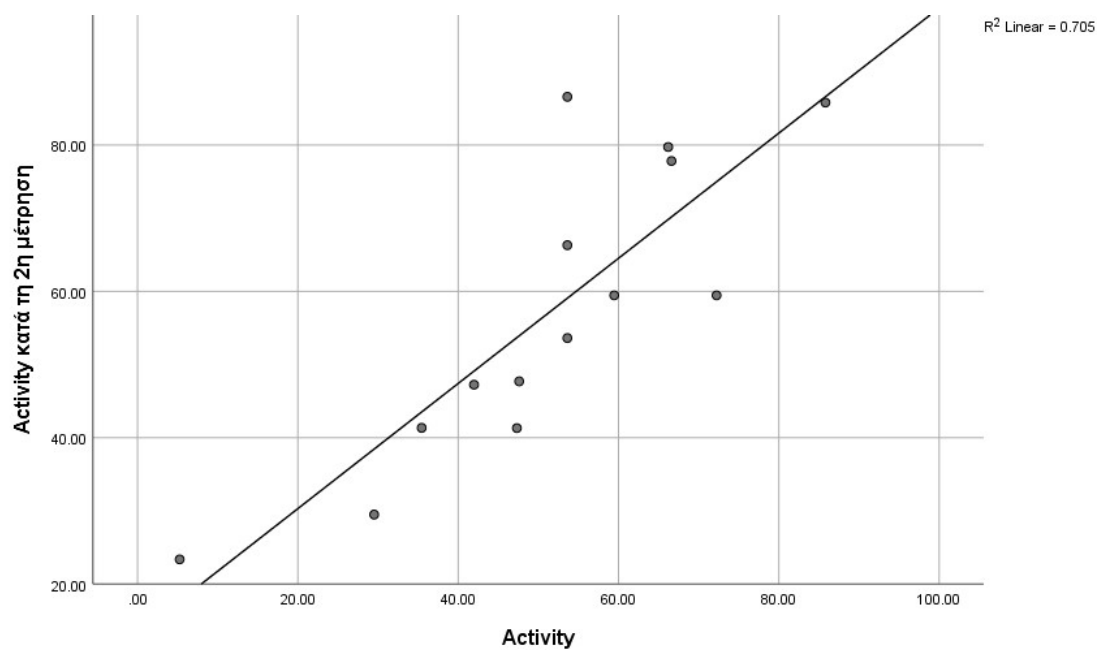
στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George κατά τις δύο χρονικές στιγμές, οι οποίες απεικονίζονται στα ακόλουθα διαγράμματα 18 έως 21.

			Symptoms
Spearman's rho	Symptoms 1η & 2η μέτρηση ομάδα COPD	Correlation Coefficient	0,521
		Sig. (2-tailed)	0,056
		N	14
			Activity
Spearman's rho	Activity 1η & 2η μέτρηση ομάδα COPD	Correlation Coefficient	0,84
		Sig. (2-tailed)	<0,001
		N	14
			Impacts
Spearman's rho	Impacts 1η & 2η μέτρηση ομάδα COPD	Correlation Coefficient	0,842
		Sig. (2-tailed)	<0,001
		N	14
			Total
Spearman's rho	Total 1η & 2η μέτρηση ομάδα COPD	Correlation Coefficient	0,861
		Sig. (2-tailed)	<0,001
		N	14

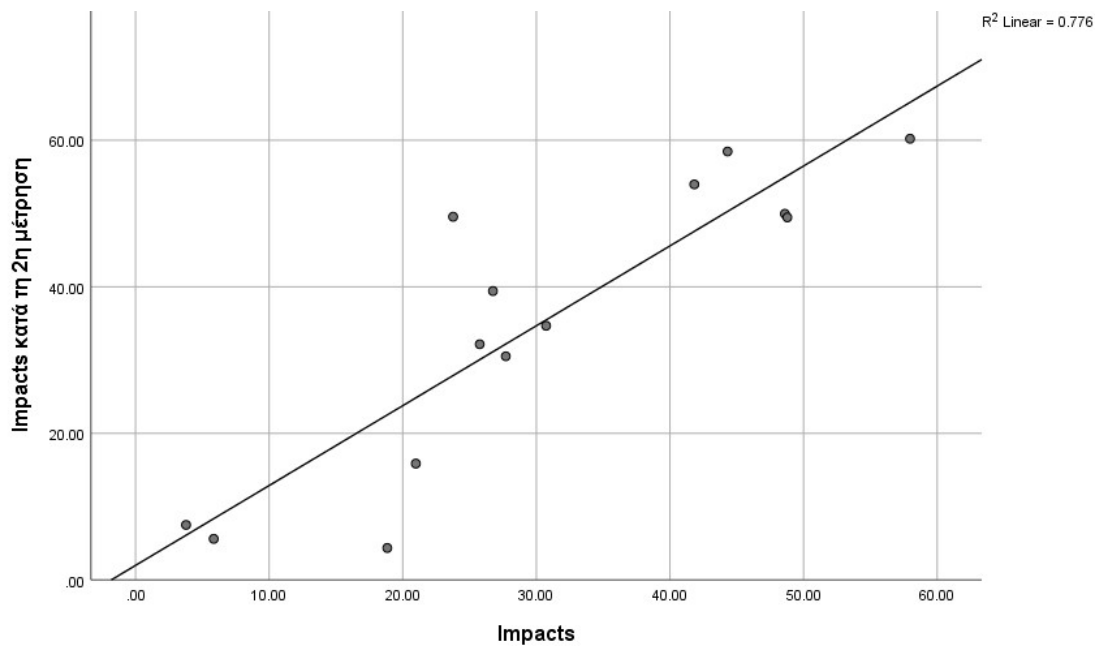
Πίνακας 15: Συσχετίσεις μεταξύ των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George κατά τις δύο χρονικές στιγμές της ομάδας COPD



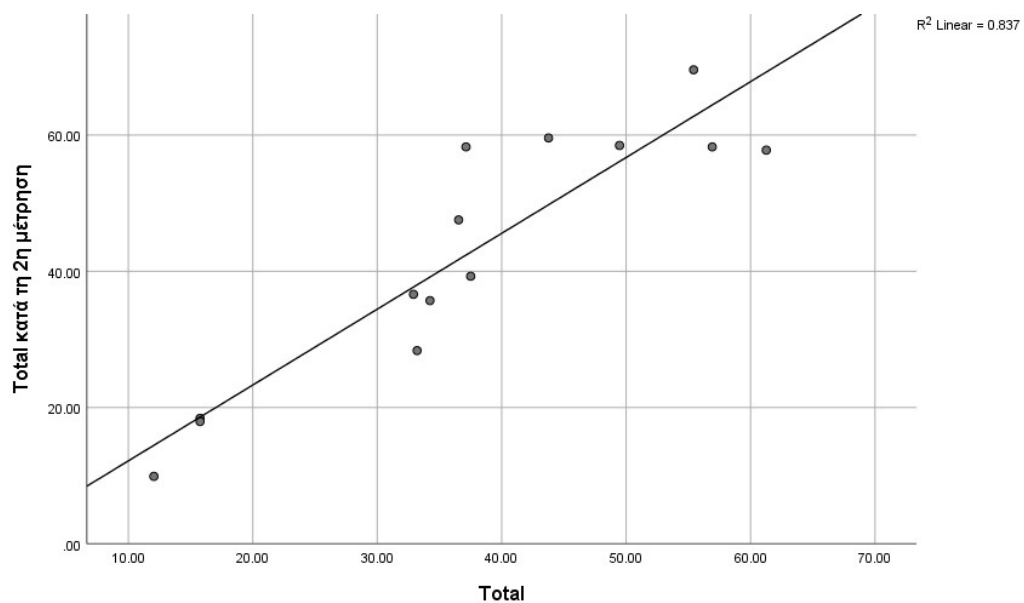
Διάγραμμα 18: Συσχέτιση της μεταβλητής ενότητας Symptoms μεταξύ 1^{ης} μέτρηση και 2^{ης} μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 19: Συσχέτιση της ενότητας Activity μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} μέτρησης της ομάδας COPD



Διάγραμμα 20: Συσχέτιση της ενότητας *Impacts* μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} μέτρησης της ομάδας COPD



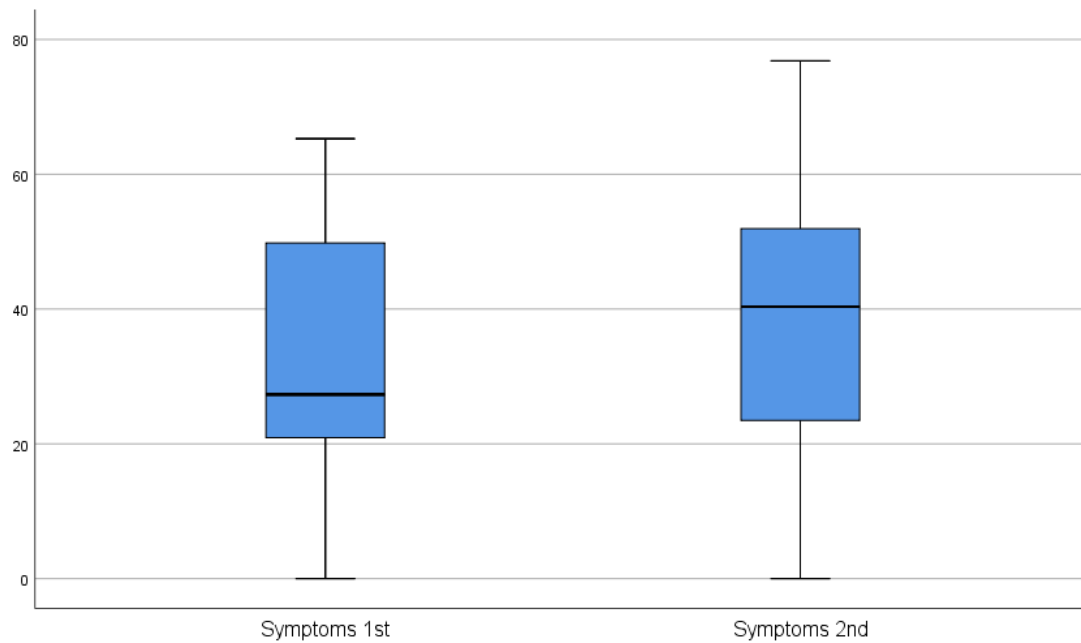
Διάγραμμα 21: Συσχέτιση της ενότητας *Total* μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} μέτρησης της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 16 παρατηρούμε ότι για την ενότητα "Symptoms" του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George, κατά τη 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 39,41 με τυπική απόκλιση 23,57 και στην 1^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 31,85 με τυπική απόκλιση 19,22. Για την ενότητα "Activity" του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του

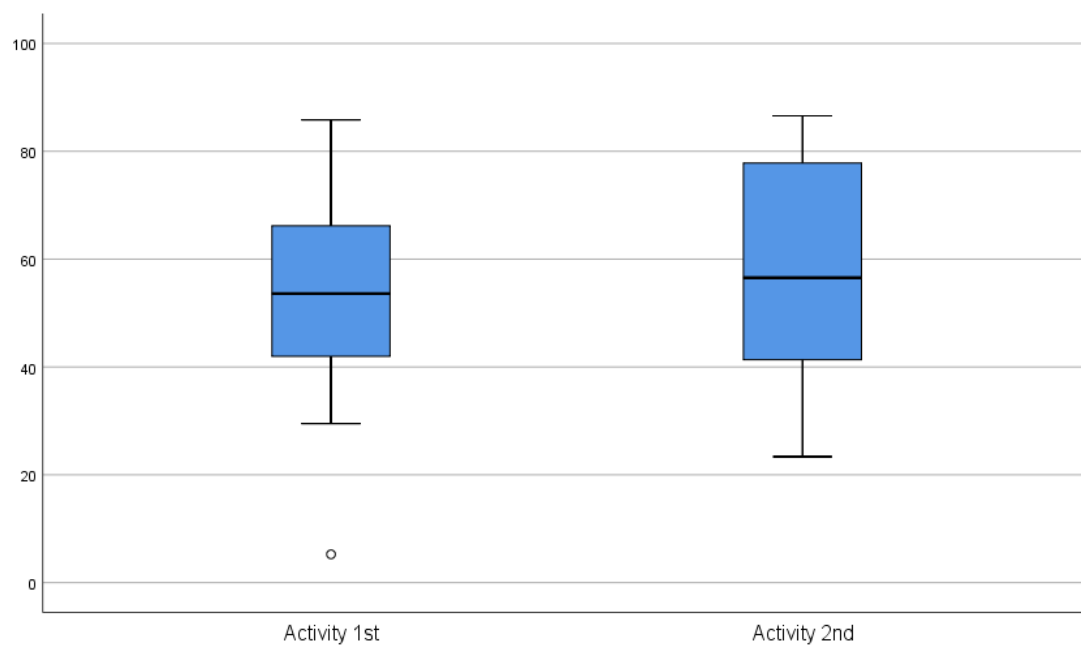
Saint George, κατά τη 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 57,09 με τυπική απόκλιση 20,24 και στην 1^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 51,30 με τυπική απόκλιση 19,87. Επιπλέον, για την ενότητα "Impacts" του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George, κατά τη 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 35,13 με τυπική απόκλιση 19,93 και στην 1^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 30,40 με τυπική απόκλιση 16,11. Για την ενότητα "Total" του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George, κατά τη 2^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 42,55 με τυπική απόκλιση 18,76 και στην 1^η μέτρηση, ο μέσος όρος είναι 37,28 με τυπική απόκλιση 15,41. Συνολικά, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια τάση αύξησης στις τιμές των ενοτήτων "Symptoms", "Activity", "Impacts" και "Total" κατά τη 2^η μέτρηση σε σχέση με την 1^η μέτρηση, αλλά οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($p > 0,05$), εκτός από την ενότητα "Total" όπου το p-value είναι 0,025, υποδηλώνοντας στατιστική σημαντικότητα. Οι διαφορές στις διαστάσεις απεικονίζονται στα διαγράμματα 22 έως 25 που ακολουθούν.

		Ομάδα COPD			
		Mean	N	Std. Deviation	p
Saint George Respiratory Questionnaire	Symptoms 2 ^η μέτρηση	39.41	14	23.57	0,190
	Symptoms 1 ^η μέτρηση	31.85	14	19.22	
	Activity 2 ^η μέτρηση	57.09	14	20.24	0,079
	Activity 1 ^η μέτρηση	51.30	14	19.87	
	Impacts 2 ^η μέτρηση	35.13	14	19.93	0,087
	Impacts 1 ^η μέτρηση	30.40	14	16.11	
	Total 2 ^η μέτρηση	42.55	14	18.76	0,025
	Total 1 ^η μέτρηση	37.28	14	15.41	

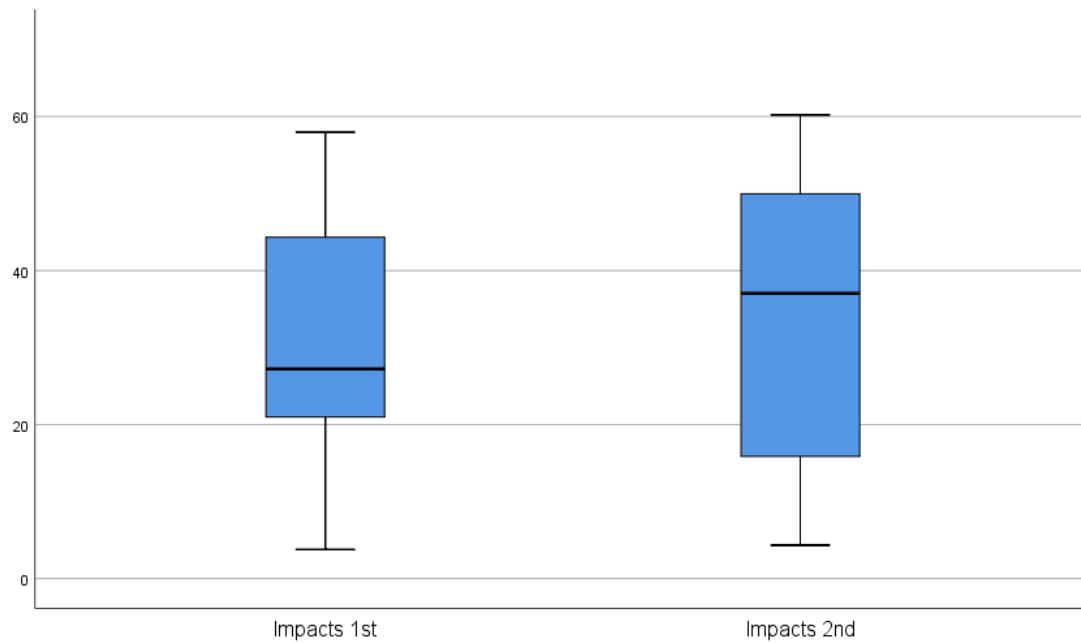
Πίνακας 16: Διαφοροποιήσεις μεταξύ των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George της ομάδας COPD στις 2 χρονικές μετρήσεις



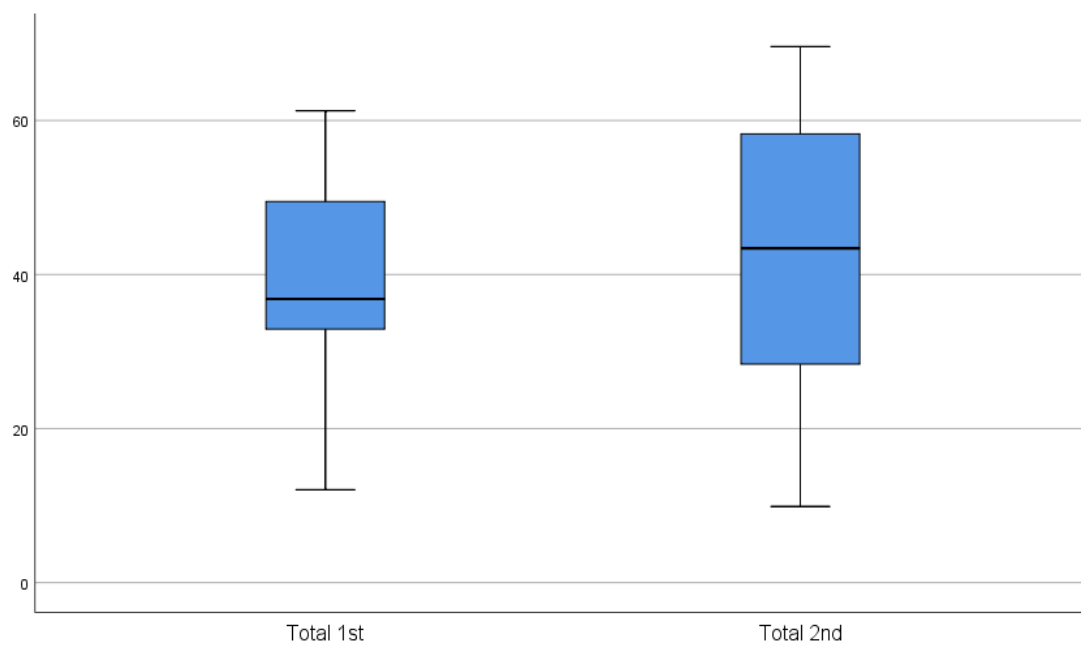
Διάγραμμα 22: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Symptoms* μεταξύ των 2 μετρήσεων της ομάδας COPD



Διάγραμμα 23: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Activity* μεταξύ των 2 μετρήσεων της ομάδας COPD



Διάγραμμα 24: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Impacts* μεταξύ των 2 μετρήσεων της ομάδας COPD



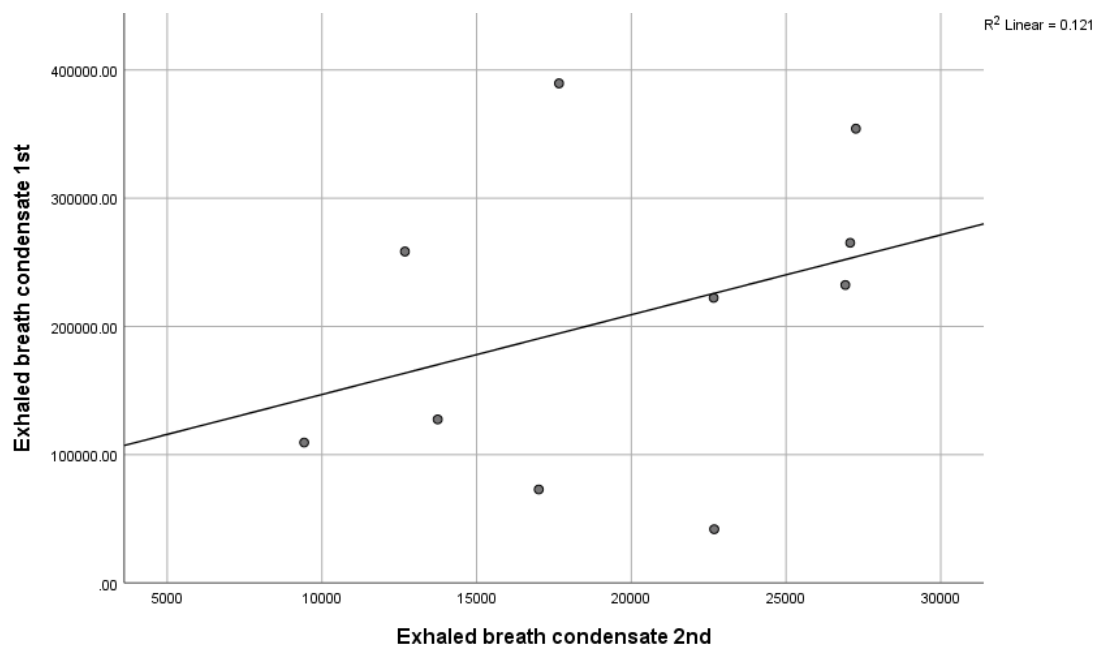
Διάγραμμα 25: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της ενότητας *Total* μεταξύ των 2 μετρήσεων της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 17 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητής "συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα" στην πρώτη μέτρηση και της ίδιας μεταβλητής

στη δεύτερη μέτρηση. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho είναι 0,382 και το p-value είναι 0,276. Η σχέση μεταξύ των δύο μετρήσεων παρουσιάζεται γραφικά μέσω του γραφήματος διασποράς 26.

Correlations			
			Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα
Spearman's rho	Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα	Correlation Coefficient	,382
		Sig. (2-tailed)	,276
		N	10

Πίνακας 17: Πίνακας συσχέτισης της μεταβλητής Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα στην πρώτη και στη δεύτερη μέτρηση της ομάδας COPD



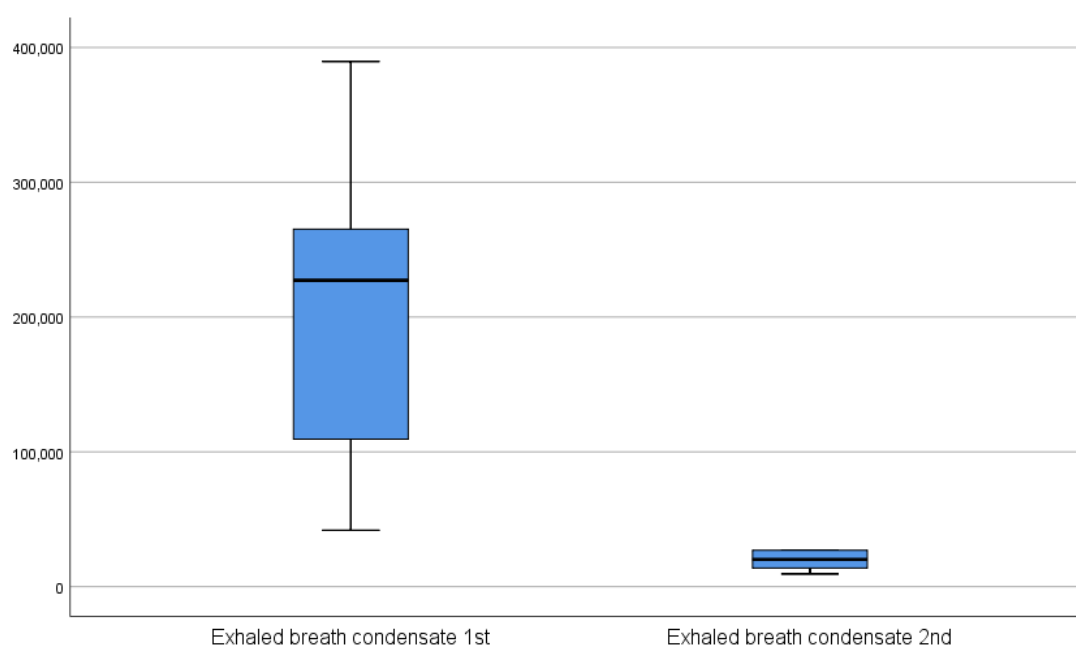
Διάγραμμα 26: Συσχετίσεις της μεταβλητής Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα μεταξύ των δυο μετρήσεων της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 18 παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της μεταβλητής "Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα" μεταξύ της πρώτης μέτρησης (μέσος όρος 207.374) και της δεύτερης μέτρησης (μέσος όρος 19.710) με p-value =0,001. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση στις τιμές της

μεταβλητής "Συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα" μεταξύ των δύο μετρήσεων και απεικονίζεται στο διάγραμμα 27 που ακολουθεί.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα 1 ^η μέτρηση	207.374	10	116.912	36.971	0,001
Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα 2 ^η μέτρηση	19.710	10	6.522	2.063	

Πίνακας 18: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της μεταβλητής Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα στην πρώτη και στη δεύτερη μέτρηση της ομάδας COPD



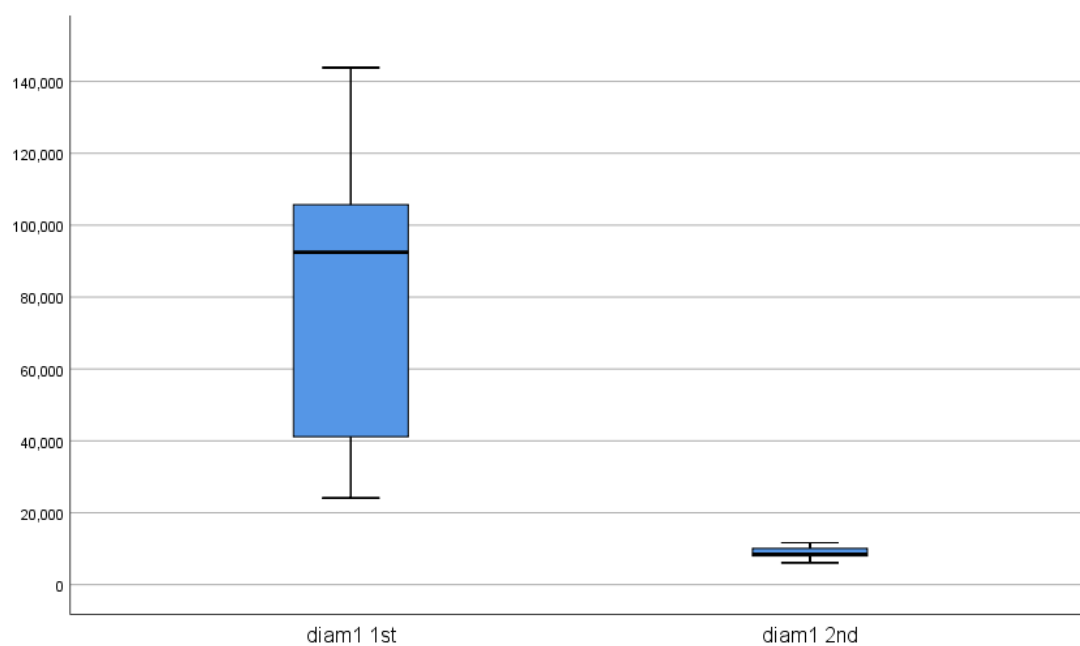
Διάγραμμα 27: Διαφοροποιήσεις στις τιμές της μεταβλητής Συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στην πρώτη (1st) και στη δεύτερη (2nd) μέτρηση της ομάδας COPD

Από τον πίνακα 19 παρατηρούμε ότι για το πρώτο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (dim 1: μοντέλο 780SIS εύρος 0,510 – 0,710 και μοντέλο FxNano εύρος 0,497 – 0,710), υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων κατά την πρώτη μέτρηση (μέση τιμή = 81.221) και κατά την δεύτερη μέτρηση (μέση τιμή = 8.850). Η τιμή t είναι 5,777, το p-value είναι <0.001, και οι βαθμοί ελευθερίας είναι 9. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής του συγκεντρωτικού αριθμού της δεύτερης μέτρησης με το μοντέλο FxNano με εύρος

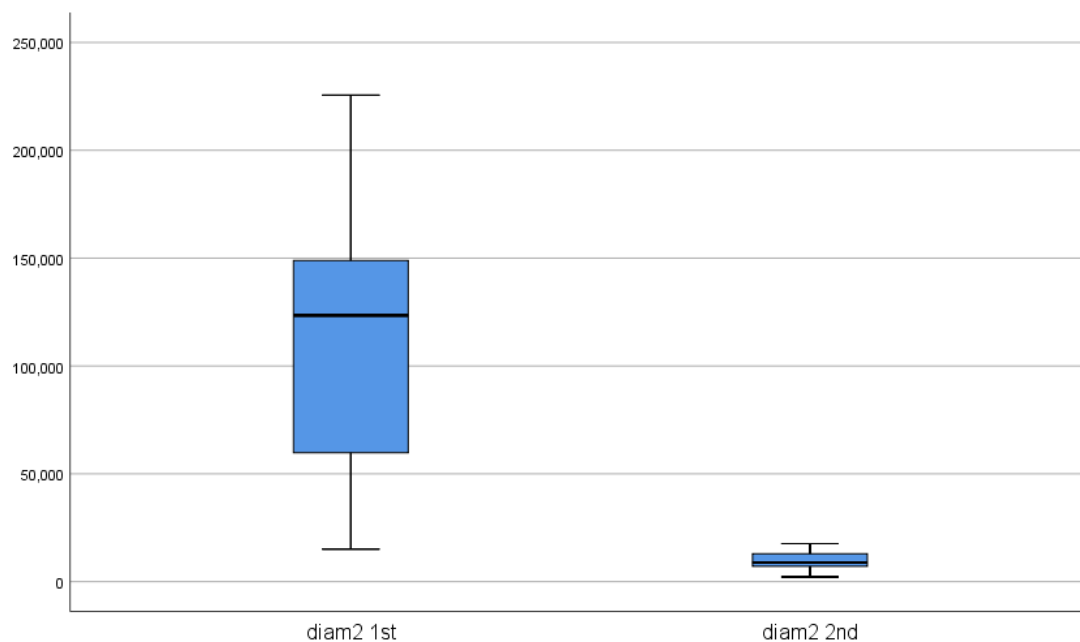
0,497 – 0,710. Επιπλέον, για το δεύτερο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (dim 2: μοντέλο 780SIS εύρος 0,750 – 2,460 και μοντέλο FxNano εύρος 0,753 – 2,470), υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων κατά την πρώτη μέτρηση (μέση τιμή = 114.163) και κατά την δεύτερη μέτρηση (μέση τιμή = 9.844). Το t είναι 4,741, το p-value είναι 0,001, και οι βαθμοί ελευθερίας είναι 9. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής του συγκεντρωτικού αριθμού της δεύτερης μέτρησης με το μοντέλο FxNano με εύρος 0,753 – 2,470. Τέλος, για το τρίτο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (dim 3: μοντέλο 780SIS εύρος 2,590 – 184,240 και μοντέλο FxNano εύρος 2,621 – 188,468), υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων κατά την πρώτη μέτρηση (μέση τιμή = 11.990) και κατά την δεύτερη μέτρηση (μέση τιμή = 1.016). Το t είναι 4,825, το p-value είναι 0,001, και οι βαθμοί ελευθερίας είναι 9. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής του συγκεντρωτικού αριθμού της δεύτερης μέτρησης με το μοντέλο FxNano με εύρος 2,621 – 188,468. Οι διαφοροποιήσεις των τιμών στις δυο μετρήσεις απεικονίζονται στα διαγράμματα 28 έως 30 που ακολουθούν.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	t	df	p
μοντέλο 780SIS εύρος 0,510 – 0,710 (dim 1)	81221	10	39587	12519	5,777	9	<0,001
μοντέλο FxNano εύρος 0,497 – 0,710 (dim 1)	8850	10	1774	561			
μοντέλο 780SIS εύρος 0,750 – 2,460 (dim 2)	114163	10	71488	22606	4,741	9	0,001
μοντέλο FxNano εύρος 0,753 – 2,470 (dim 2)	9844	10	5181	1638			
μοντέλο 780SIS εύρος 2,590 – 184,240 (dim 3)	11990	10	7313	2313	4,825	9	0,001
μοντέλο FxNano εύρος 2,621 – 188,468 (dim 3)	1016	10	798	252			

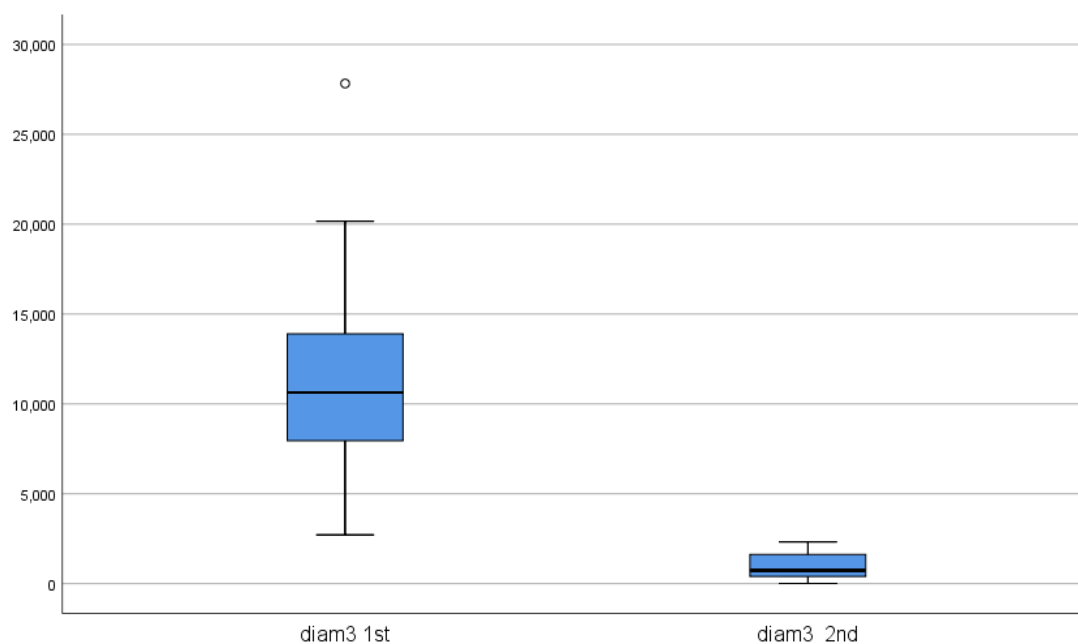
Πίνακας 19: Διαφοροποιήσεις μεταξύ των μετρήσεων των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ανά διάμετρο ανάλυσης και μοντέλο για την ομάδα COPD



Διάγραμμα 28: Διαφοροποιήσεις στις τιμές των μετρήσεων με μοντέλο 780SIS εύρος 0,510 – 0,710 και με μοντέλο FxNano εύρος 0,497 – 0,710 της ομάδας COPD (dim 1)

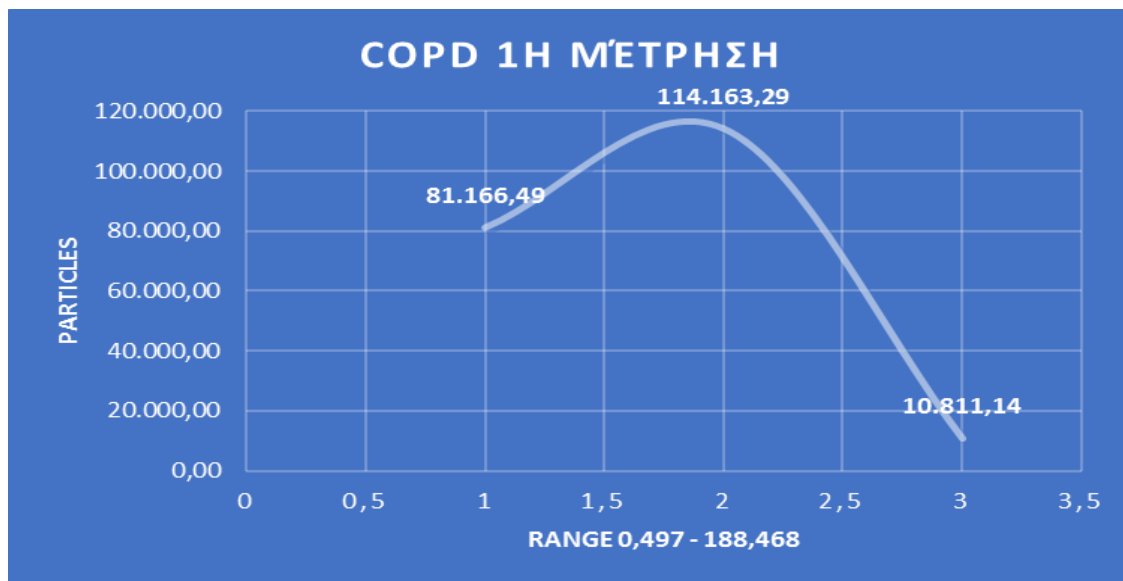


Διάγραμμα 29: Διαφοροποιήσεις στις τιμές των μετρήσεων με μοντέλο 780SIS εύρος 0,750 – 2,460 και με μοντέλο FxNano εύρος 0,753 – 2,470 της ομάδας COPD (dim 2)

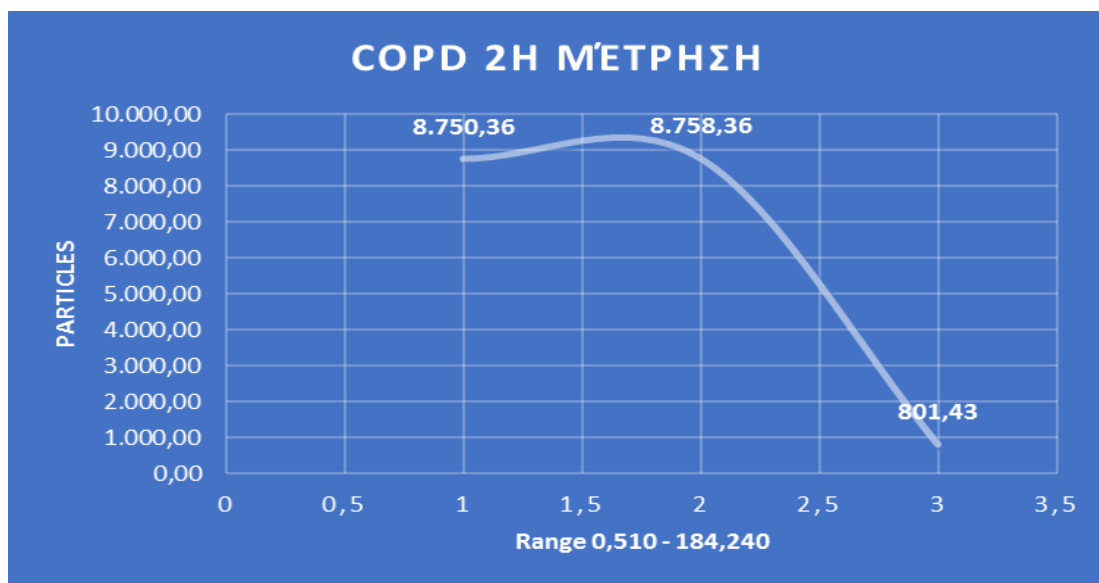


Διάγραμμα 30: Διαφοροποιήσεις στις τιμές των τιμών με μοντέλο 780SIS εύρος 2,590 – 184,240 και με μοντέλο FxNano εύρος 2,621 – 188,468 της ομάδας COPD (dim 3)

Τα αποτελέσματα του πίνακα 19 δείχνουν ότι η συγκέντρωση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στις δυο μετρήσεις παρουσιάζει μια αύξηση μέχρι το εύρος των 0,710 μm και μετά παρουσιάζει μια πορεία φθίνουσα για την συγκέντρωση των σωματιδίων όταν το εύρος του μεγέθους τους ξεπερνάει τα 0,7 μm . Επίσης, φαίνεται ότι όσο μεγαλώνει η διάμετρος τους τόσο μικραίνει η συγκέντρωσή τους. Αυτό απεικονίζεται και στα παρακάτω διαγράμματα.



Διάγραμμα 31: Συγκέντρωση σωματιδίων της ομάδας COPD το Accusizer μοντέλο 780SIS για εύρη διαμέτρων 0,510 – 0,710, 0,740 – 2,460 & 2,590 – 184,240 μm



Διάγραμμα 32: Συγκέντρωση σωματιδίων της ομάδας COPD το Accusizer μοντέλο FxNano για εύρη διαμέτρων 0,497 – 0,710, 0,753 – 2,470 & 2,621 – 188,468 μm

Από τον πίνακα 20 παρατηρούμε ότι για πρώτο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (μοντέλο 780SIS εύρος 0,510 – 0,710 και μοντέλο FxNano εύρος 0,497 – 0,710), η συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων κατά την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση είναι χαμηλή (0.006) και μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.987$). Για το δεύτερο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (μοντέλο 780SIS εύρος 0,750 – 2,460 και μοντέλο FxNano εύρος 0,753 – 2,470), η

συσχέτιση είναι επίσης χαμηλή (0.400) και δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.252$). Αυτό υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων αυτής της διαμέτρου κατά τη δεύτερη μέτρηση σε σχέση με την πρώτη. Τέλος, για το τρίτο εύρος διαμέτρων ανάλυσης (μοντέλο 780SIS εύρος 2,590 – 184,240 και μοντέλο FxNano εύρος 2,621 – 188,468), η συσχέτιση είναι και πάλι χαμηλή (0.205) και μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.569$). Συνολικά, οι συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων των διαμέτρων ανάλυσης δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

	N	Correlation	Sig.
μοντέλο 780SIS εύρος 0,510 – 0,710 και μοντέλο FxNano εύρος 0,497 – 0,710	10	.006	.987
μοντέλο 780SIS εύρος 0,750 – 2,460 και μοντέλο FxNano εύρος 0,753 – 2,470	10	.400	.252
μοντέλο 780SIS εύρος 2,590 – 184,240 και μοντέλο FxNano εύρος 2,621 – 188,468	10	.205	.569

Πίνακας 20: Συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ανά διάμετρο ανάλυσης με τα μοντέλα 780SIS και FxNano αντίστοιχα

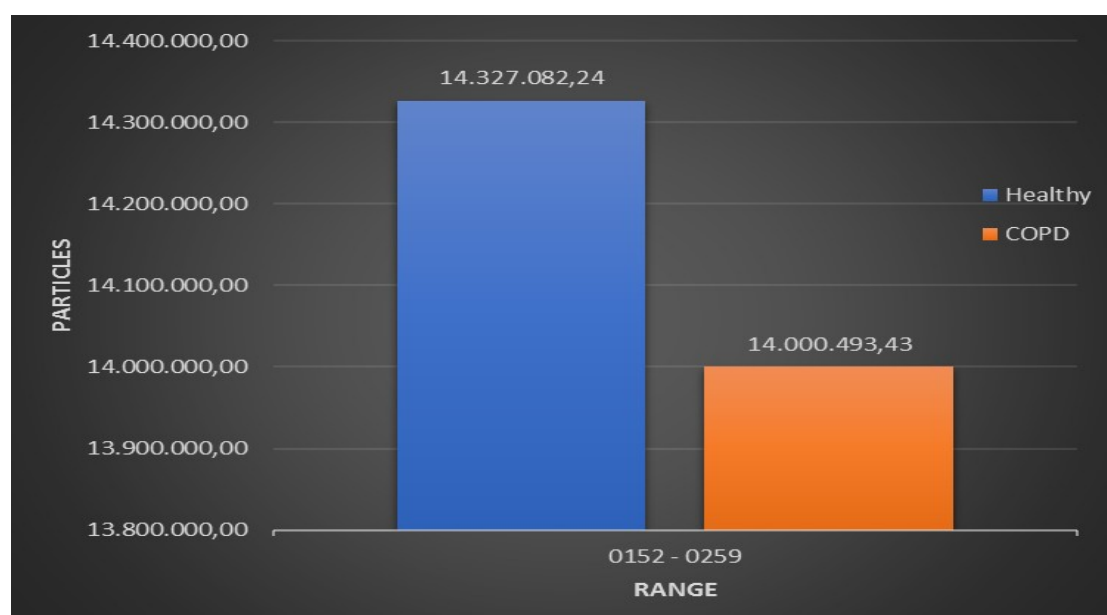
Στον πίνακα 21 παρουσιάζονται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση της συγκέντρωσης των σωματιδίων και τα αποτελέσματα της ανάλυσης του συμπυκνώματος με βάση την διάμετρο με το μοντέλο FxNano της συσκευής Accusizer μεταξύ της ομάδας των υγιών υποκειμένων και εκείνων με ΧΑΠ (2η μέτρηση) καθώς επίσης και η τιμή p . Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα, φαίνεται ότι για μικρού μεγέθους σωματίδια ($<0,260 \mu\text{m}$) η ομάδα Control παρουσιάζει μεγαλύτερη συγκέντρωση σε σχέση με την αντίστοιχη των COPD. Αυτό ωστόσο αντιστρέφεται για σωματίδια των οποίων το μέγεθος είναι $>0,328 \mu\text{m}$ έως και $2,470 \mu\text{m}$ όπου η ομάδα COPD παρουσιάζει μεγαλύτερη συγκέντρωση σε σχέση με την αντίστοιχη Control.

	Group	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
0152 - 0259 μm	Controls	17	14327082.2 4	3703089.44 3	898131.11 3	.822
	COPD	14	14000493.4 3	4309831.40 9	1151850.8 95	
0328 -	Controls	17	26180.53	10280.349	2493.351	.890

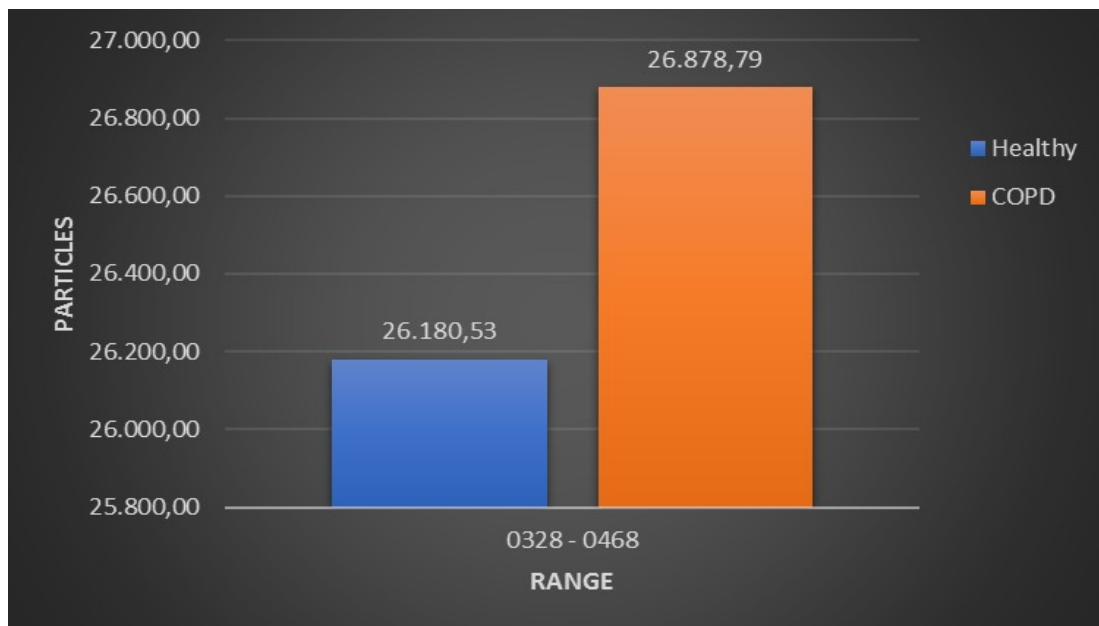
0468 μm	COPD	14	26878.79	17204.719	4598.155	
0560 - 2470 μm	Controls	17	17067.41	5887.539	1427.938	.842
	COPD	14	17496.14	5905.160	1578.220	

Πίνακας 21: Συγκέντρωση σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα των 2 ομάδων με το Accusizer μοντέλο FxNano για τρεις διαμέτρους.

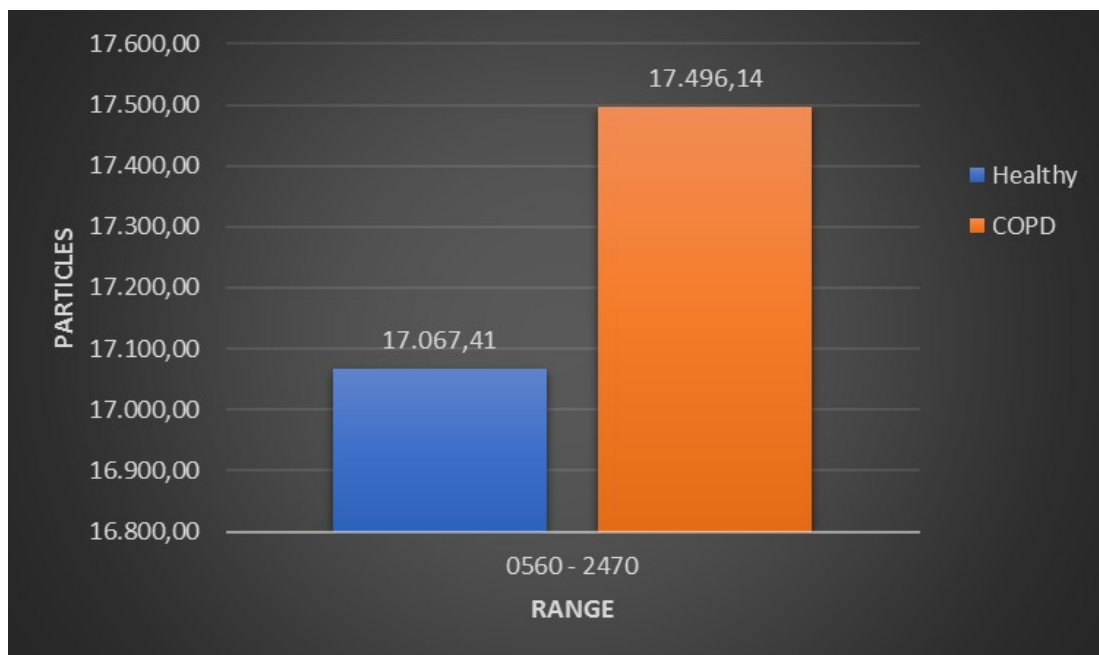
Στα παρακάτω διαγράμματα 33 έως 35 απεικονίζονται οι συγκεντρώσεις για σωματίδια που το εύρος του κυμαίνεται από 0,152 – 0,259 μm , 0,328 – 0,468 μm και 0,560 – 2,470 μm των ομάδων Control και COPD αντίστοιχα (2η μέτρηση)



Διάγραμμα 33: Συγκέντρωση σωματιδίων των ομάδων Control και COPD με το Accusizer μοντέλο FxNano με εύρος διαμέτρων 0,152 – 0,259 μm



Διάγραμμα 34: Συγκέντρωση σωματιδίων των ομάδων Control και COPD με το Accusizer μοντέλο FxNano με εύρος διαμέτρων 0,328 – 0,468 μm



Διάγραμμα 35: Συγκέντρωση σωματιδίων των ομάδων Control και COPD με το Accusizer μοντέλο FxNano με εύρος διαμέτρων 0,152 – 0,259 μm

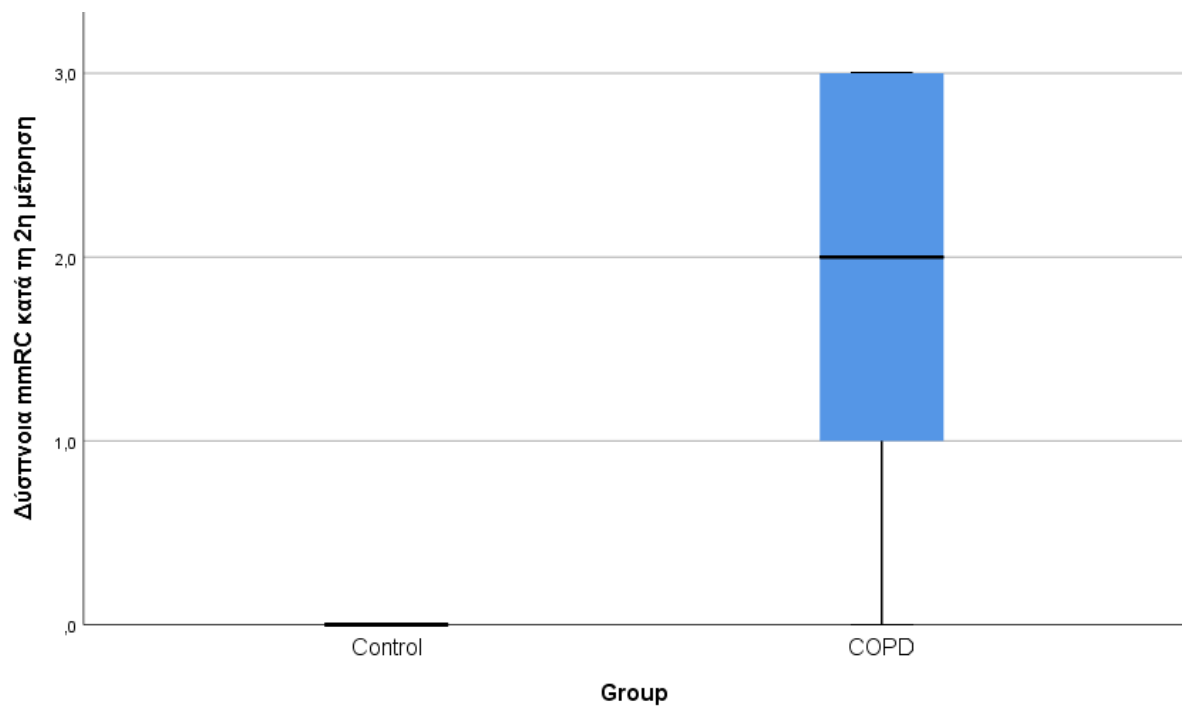
Από τη σύγκριση των τιμών των σωματιδίων μεταξύ των δύο ομάδων προέκυψε ότι σε καμία διάμετρο δε καταγράφονται στατιστικά σημαντικές διαφορές με τιμές p που παρουσιάζονται στην τελευταία στήλη του πίνακα 21.

Συσχετίσεις και διαφορές για την κλίμακα Borg και mMRC

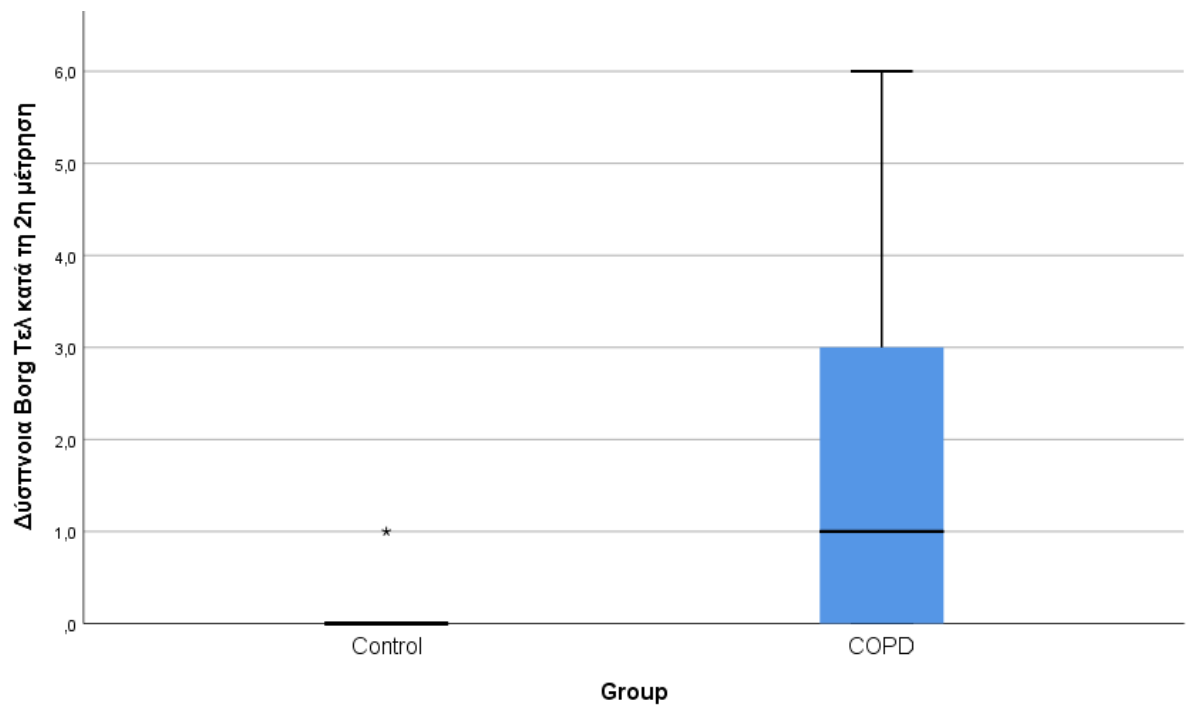
Στη συνέχεια εξετάζονται διαφοροποιήσεις των mMRC, της κλίμακας Borg πριν και μετά την ολοκλήρωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης αλλά και της μεταξύ τους παρατηρούμενης μεταβολής ανάμεσα στις δύο ομάδες. Για τη μεταβλητή "Δύσπνοια με mMRC" το p-value είναι $<0,001$, το οποίο είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας ($p = 0,05$). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκεκριμένη μεταβλητή μεταξύ των ομάδων Control και COPD (2^η μέτρηση) με μεγαλύτερες τιμές για τους ασθενείς. Επιπλέον, για τη μεταβλητή "Borg πριν την ολοκλήρωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης", το p-value είναι 0,316, το οποίο είναι μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκεκριμένη μεταβλητή μεταξύ των ομάδων. Για τη μεταβλητή "Borg μετά την ολοκλήρωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης", το p-value είναι 0,002, και είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων και η μεγαλύτερη τιμή εντοπίζεται στους ασθενείς. Τέλος, για τη μεταβλητή "Μεταβολή Borg μετά την ολοκλήρωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης", το p-value είναι 0,003, και πάλι, είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων και αναμένονται μεγαλύτερες μεταβολές για τους ασθενείς. Οι ακριβείς εκτιμήσεις και αποδίδονται στον πίνακα 22 και αποτυπώνονται γραφικά στα διαγράμματα 36, 37 και 38.

	Group				
	Control		COPD		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
Δύσπνοια με mMRC (COPD 2η μέτρηση)	,00	,00	1,71	1,10	<,001
Δύσπνοια Borg πριν το 6MWT (COPD 2η μέτρηση)	,06	,24	,24	,66	,316
Δύσπνοια Borg μετά το 6MWT (COPD 2η μέτρηση)	,06	,24	1,77	1,88	,002
Μεταβολή Borg (COPD 2η μέτρηση)	,00	,00	1,53	1,76	,003

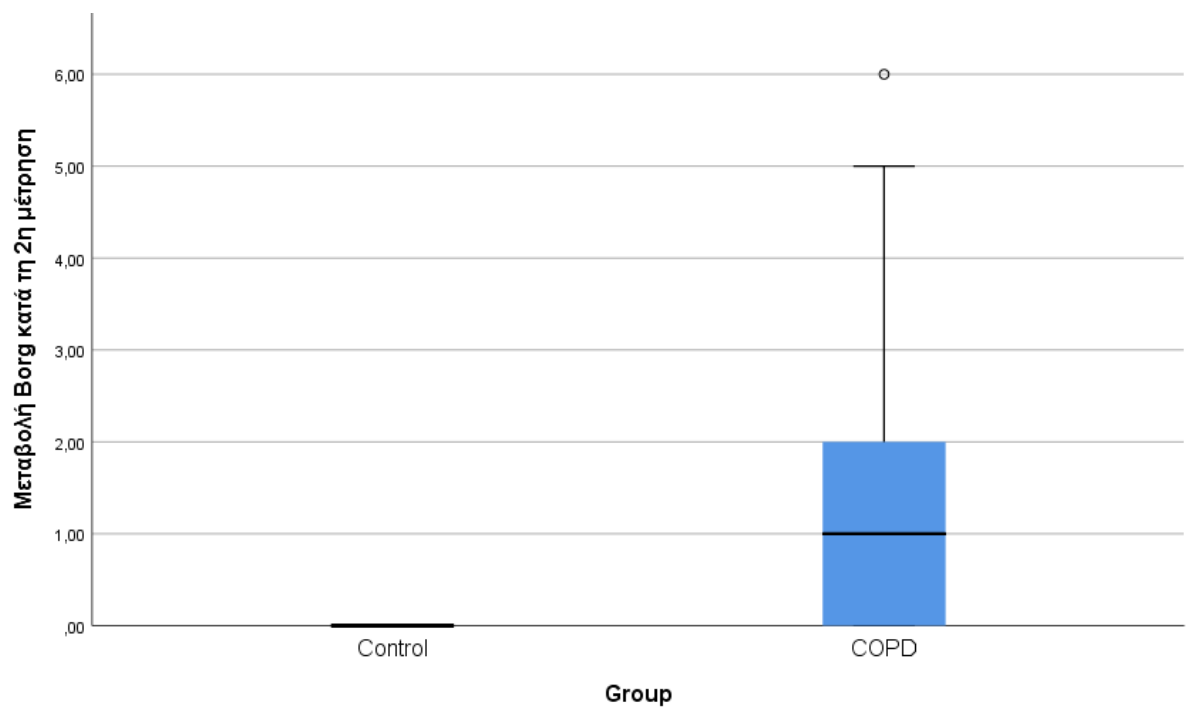
Πίνακας 22: Διαφορές στις μετρήσεις της δύσπνοιας με mMRC και Borg πριν και μετά: το 6MWT μεταξύ των δύο ομάδων



Διάγραμμα 36: Διαφορές στις μετρήσεις της δύσπνοιας mMRC μεταξύ της ομάδας Control και COPD (2^η μέτρηση)



Διάγραμμα 37: Διαφορές στις μετρήσεις της δύσπνοιας με Borg μετά το 6MWT μεταξύ της ομάδας Control και COPD (2^η μέτρηση)



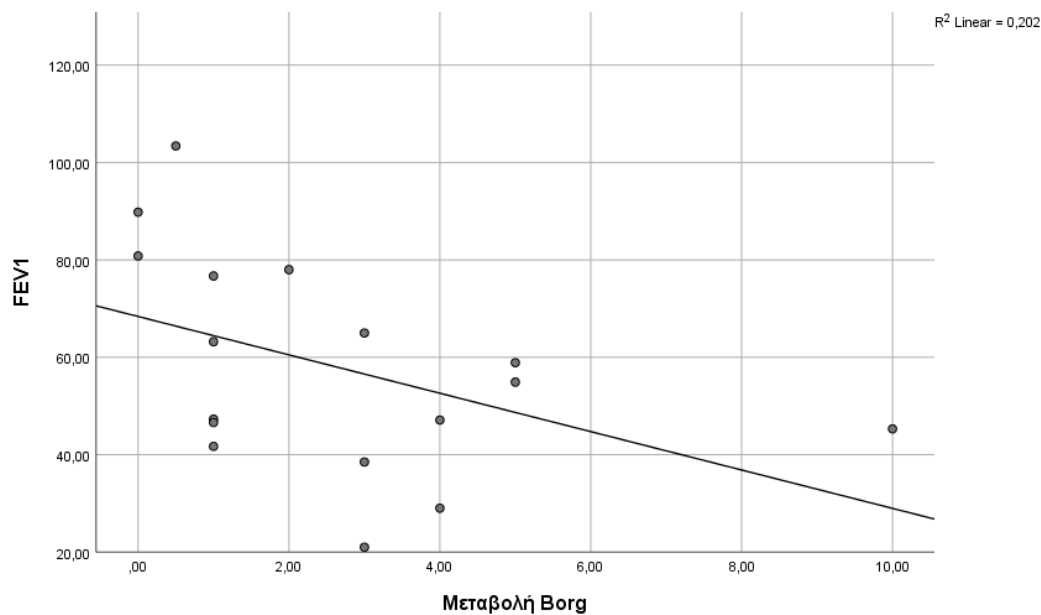
Διάγραμμα 38: Διαφορές στις μετρήσεις της μεταβολής της δύσπνοιας με Borg μεταξύ των δύο ομάδων

Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman που εξετάστηκε για τη σχέση μεταξύ της δύσπνοιας mMRC, της δύσπνοιας κατά Borg πριν και μετά την ολοκλήρωση της εξάλπετης δοκιμασίας βάδισης και της μεταβολής τους, με το σύνολο των παραμέτρων (Σύνολο των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και των αποτελεσμάτων ενδιαφέροντος, συγκεκριμένα του FEV₁, του FEV₁/FVC, του CAT, του 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George) για κάθε μία από τις δύο ομάδες, εμφανίζονται στον πίνακα 23 κατά την 1^η μέτρηση και στον πίνακα 24 κατά τη 2^η μέτρηση.

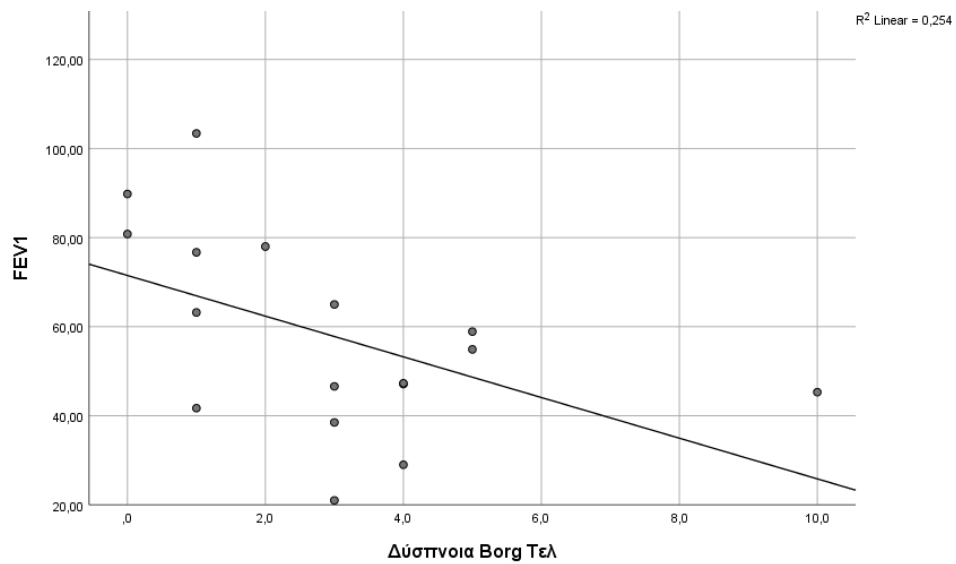
			Δύσπνοια mMRC	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT	Δύσπνοια Borg μετά 6MWT	Μεταβολή Borg
Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα	Rho		,062	-,013	-,222	-,284
	P		,814	,961	,392	,269
FEV ₁ (L)	Rho		-,361	,092	-,549	-,560
	P		,155	,725	,022	,020
FEV ₁ /FVC (%)	Rho		-,408	,091	-,441	-,481
	P		,104	,728	,076	,050
CRP mg/dl	Rho		,008	,297	,581	,421
	P		,976	,247	,015	,093
TKE mm	Rho		,132	,117	,136	,118
	P		,614	,656	,603	,653
Symptoms	Rho		,300	,068	,212	,285
	P		,241	,795	,415	,267
Activity	Rho		,751	,020	,306	,309
	P		,001	,938	,232	,228
Impacts	Rho		,359	,247	,359	,285
	P		,156	,339	,157	,267
Total	Rho		,585	,107	,365	,372
	P		,014	,683	,150	,142
CAT	Rho		,191	,390	,639	,445
	P		,462	,121	,006	,074

Πίνακας 23: Πίνακας συσχέτισης μεταξύ δύσπνοιας και των συμπτών του εκπνεόμενου αέρα, FEV_1 , FEV_1/FVC , CAT, 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George * $p < 0,05$ (1^η μέτρηση)

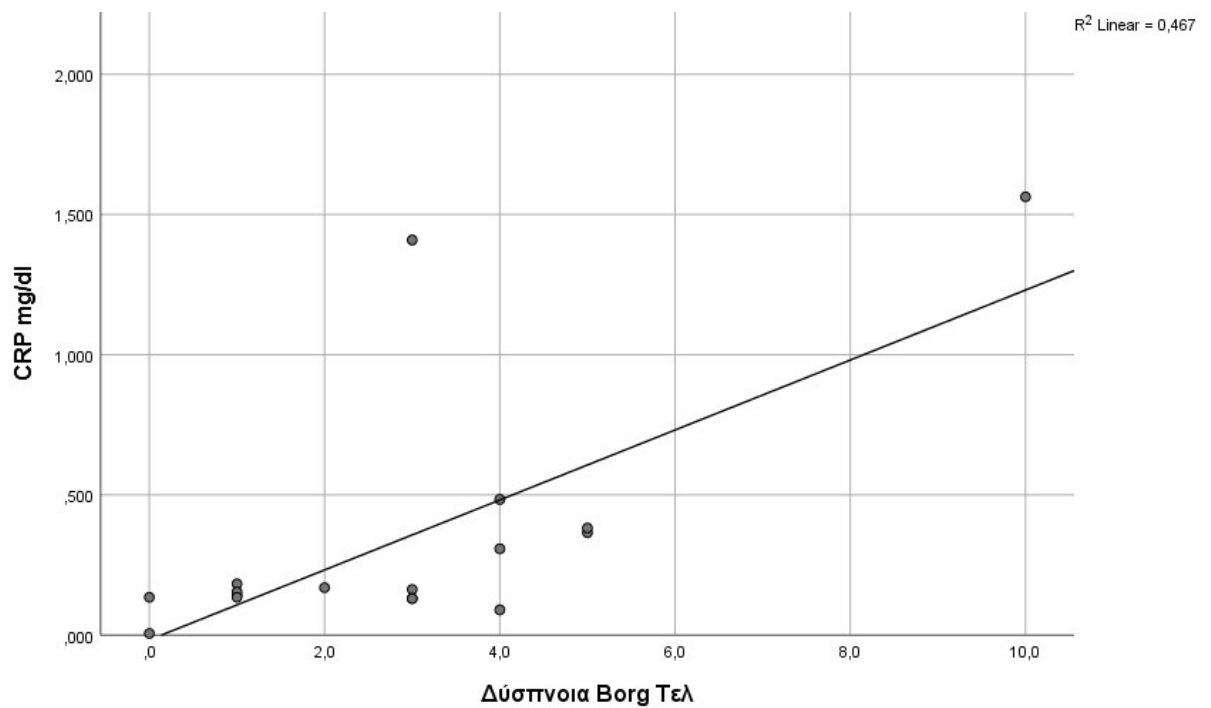
Η ανάλυση (κατά τη 1^η μέτρηση) έδειξε στατιστικά σημαντική και αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δύσπνοιας κατά Borg μετά το 6MWT αλλά και της μεταβολής Borg με την FEV_1 , με $Rho = -0,549$; $p = 0,022$ και $Rho = -0,560$; $p = 0,020$ αντίστοιχα που υποδεικνύουν ότι για μεγαλύτερες τιμές του FEV_1 αναμένονται μικρότερες τιμές της δύσπνοιας με Borg μετά το 6MWT και της μεταβολής του σε σχέση με την αρχική τιμή. Παράλληλα καταγράφηκαν τρεις στατιστικά σημαντικές και θετικές συσχετίσεις. Οι δύο αφορούν την τελική τιμή Borg με τη CRP και την CAT με $Rho = 0,581$; $p = 0,015$ και $Rho = 0,639$; $p = 0,006$ αντίστοιχα, αλλά και μεταξύ της δύσπνοιας mMRC και της ενότητας Total του Saint George με $Rho = 0,585$; $p = 0,014$. Οι σχέσεις που προέκυψαν αποδίδονται γραφικά από τα διαγράμματα διασποράς 39 έως 43.



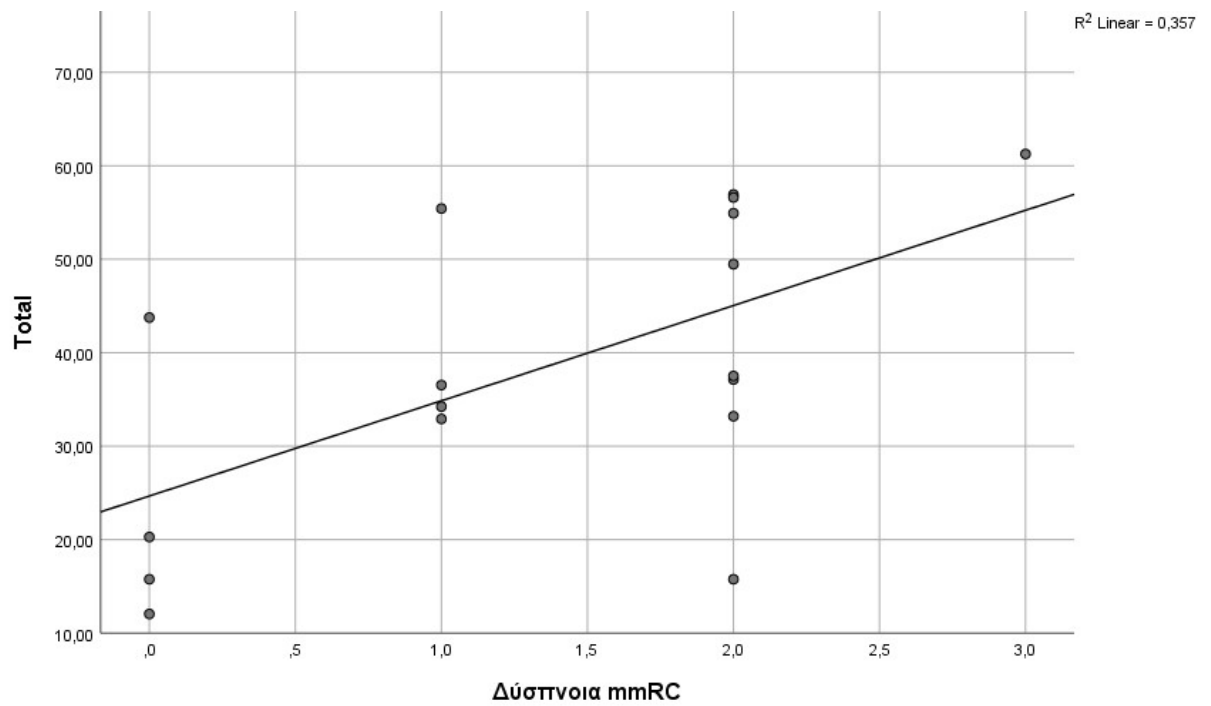
Διάγραμμα 39: Συσχέτιση μεταξύ του FEV_1 και της μεταβολής Borg



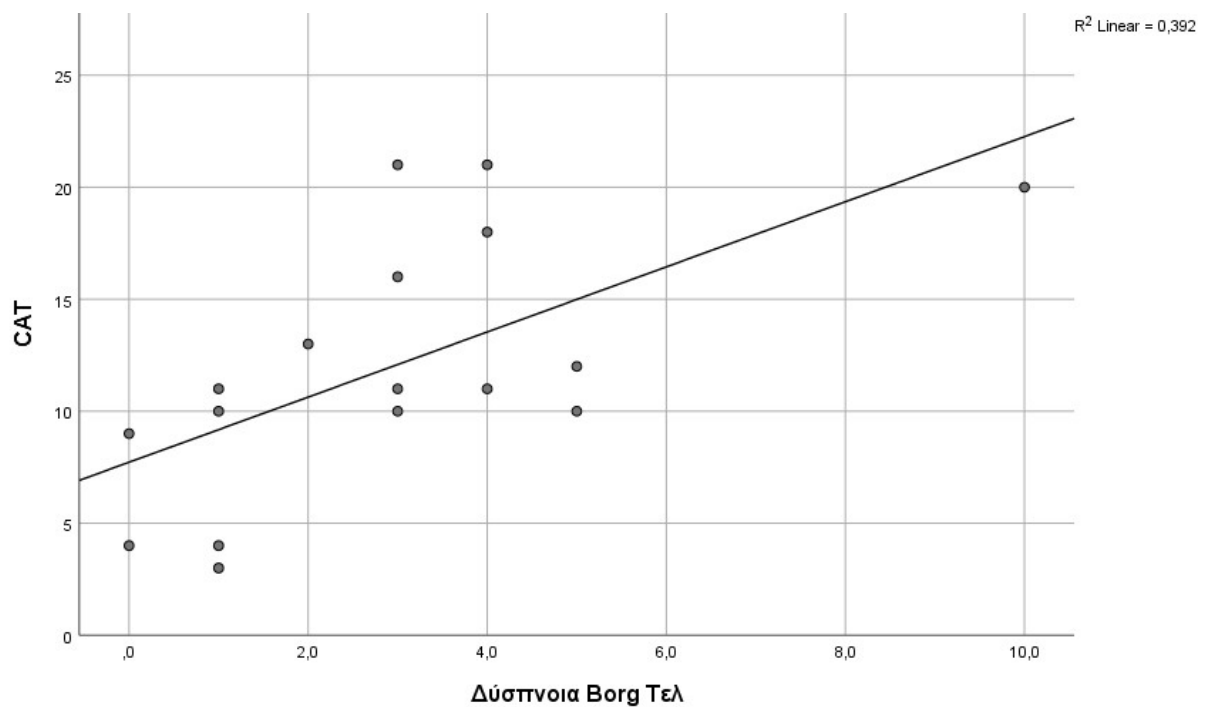
Διάγραμμα 40: Συσχέτιση μεταξύ του FEV₁ και της τιμής Borg μετά το 6MWT



Διάγραμμα 41: Συσχέτιση μεταξύ του CRP και της τιμής Borg μετά το 6MWT



Διάγραμμα 42: Συσχέτιση μεταξύ της ενότητας Total του SGQR και της δύσπνοιας mMRC



Διάγραμμα 43: Συσχέτιση μεταξύ του CAT και της τιμής Borg μετά το 6MWT

Η ανάλυση (κατά τη 2^η μέτρηση) έδειξε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μόνο για την ομάδα των ασθενών σε όλες τις περιπτώσεις. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του FEV₁ κατά τη 2^η μέτρηση με τη δύσπνοια mMRC και με την δύσπνοια κατά Borg μετά το 6MWT με τιμές $Rho = -0,603$, $p=0,029$ και $Rho = -0,667$, $p=0,013$ αντίστοιχα που υποδεικνύουν ότι αναμένεται να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές δύσπνοιας όπως εκφράζεται από αυτές τις δύο μεταβλητές για μικρότερες τιμές του FEV₁. Παράλληλα φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του FEV₁/FVC κατά τη 2^η μέτρηση με την δύσπνοια με Borg μετά το 6MWT με τιμή $Rho = -0,645$, $p=0,017$ που υποδεικνύει ότι αναμένεται να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές δύσπνοιας για μικρότερες τιμές του FEV₁/FVC. Καταγράφηκαν όμως και θετικές συσχετίσεις. Συγκεκριμένα βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ενότητας Symptoms κατά τη 2^η μέτρηση με την δύσπνοια με Borg μετά το 6MWT και με τη μεταβολή με τιμές $Rho = 0,695$, $p=0,006$ και $Rho = 0,631$, $p=0,016$ αντίστοιχα που υποδεικνύουν ότι αναμένεται να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές δύσπνοιας όπως εκφράζεται από αυτές τις δύο μεταβλητές για μεγαλύτερες τιμές της ενότητας Symptoms. Παράλληλα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ενότητας Activity κατά τη 2^η μέτρηση με την δύσπνοια με mMRC και της δύσπνοιας με Borg μετά το 6MWT, με τιμές $Rho = 0,535$, $p=0,049$ και $Rho = 0,626$, $p=0,006$ αντίστοιχα που υποδεικνύουν ότι αναμένεται να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές δύσπνοιας όπως εκφράζεται από αυτές τις δύο μεταβλητές για μεγαλύτερες τιμές της ενότητας Activity. Παράλληλα όλες οι μετρήσεις της δύσπνοιας αποδείχθηκε ότι έχουν θετική συσχέτιση με την ενότητα Impacts. Οι τρεις από τις θετικές συσχετίσεις που ισχύουν για την ενότητα Impacts ισχύουν και για την ενότητα Total με εξαίρεση τη δύσπνοια με mMRC, με τιμές $Rho = 0,558$, $p=0,038$ $Rho = 0,715$, $p=0,004$ και $Rho = 0,568$, $p=0,034$ αντίστοιχα. Τέλος φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του CAT κατά τη 2^η μέτρηση με την δύσπνοια με Borg μετά το 6MWT με τιμή $Rho = -0,603$, $p=0,023$ που υποδεικνύει ότι αναμένεται να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές δύσπνοιας για μεγαλύτερες τιμές του CAT κατά τη 2^η μέτρηση.

	Group		Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	N
FEV ₁ (L) 2η	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,196	,467	16

μέτρηση		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,196	,467	16
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	-,603	,029	13
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,456	,117	13
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,667	,013	13
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	-,518	,070	13
FEV ₁ / FVC (%) 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,252	,346	16
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,252	,346	16
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	-,550	,051	13
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,456	,117	13
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,645	,017	13
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	-,546	,054	13
6MWTD m 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,077	,770	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,077	,770	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	-,522	,056	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,304	,291	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,530	,051	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	-,459	,099	14
CRP mg/dl 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,028	,918	16
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,028	,918	16
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.183	.549	13
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-.057	.853	13
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.315	.294	13

		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.365	.220	13
TKE mm 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,028	,918	16
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,028	,918	16
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.381	.199	13
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-.086	.781	13
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-.200	.513	13
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	-.223	.463	13

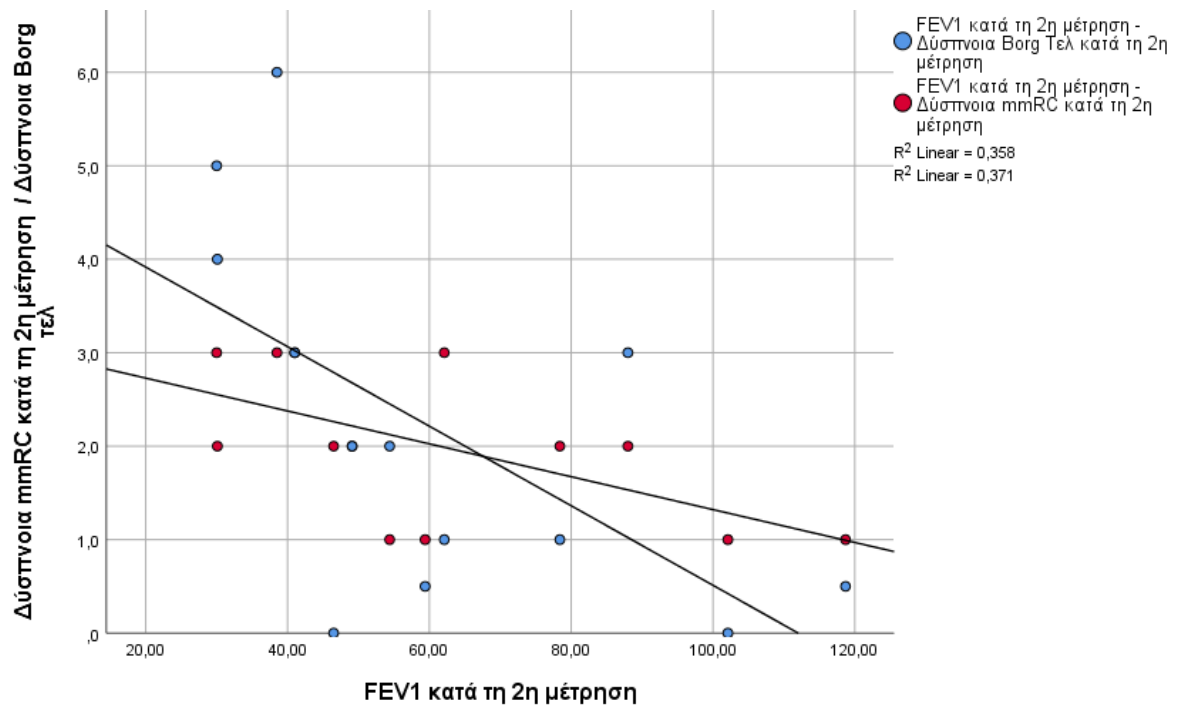
Πίνακας 24: Πίνακας συσχέτισης μεταξύ δύσπνοιας και συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα, FEV₁, FEV₁/FVC, CAT, 6MWT και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George * $p < 0,05$ (2^η μέτρηση)

Symptoms 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,137	,600	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,137	,600	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.401	.156	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	.506	.065	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.694	.006	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.631	.016	14
Activity 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,359	,158	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,359	,158	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.535	.049	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	.380	.180	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.629	.016	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.466	.093	14

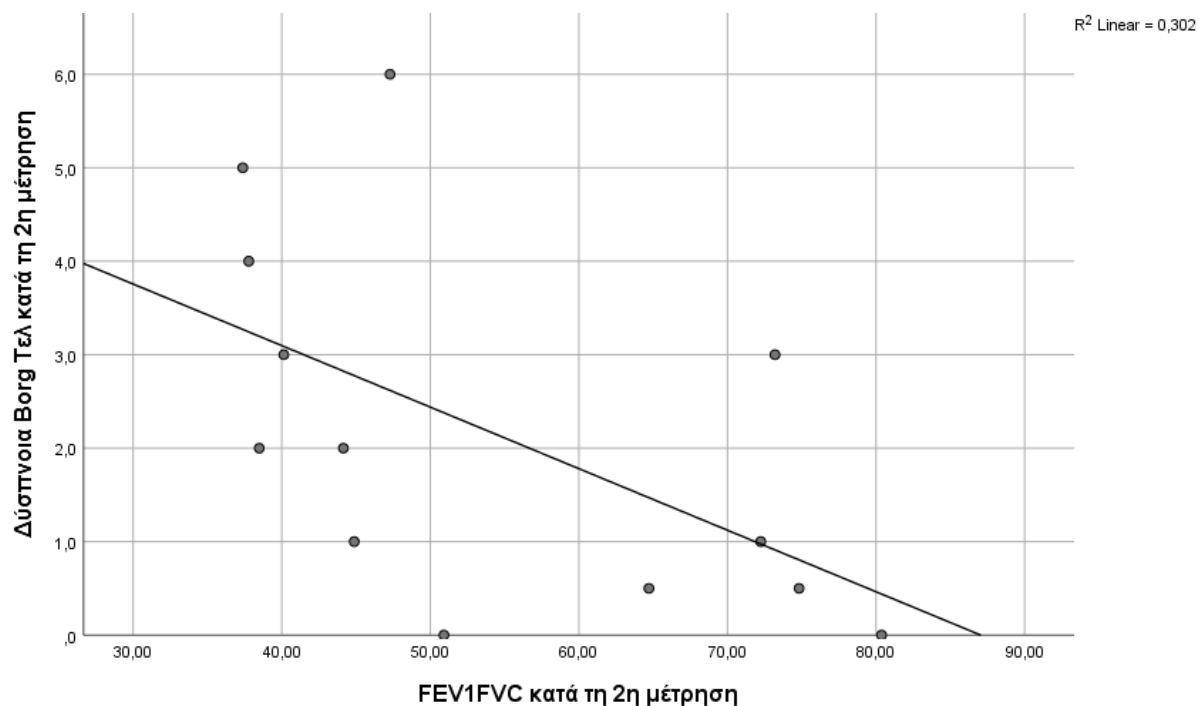
Impacts 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,254	,326	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,254	,326	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.587	.027	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	.557	.039	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.727	.003	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.564	.036	14
Total 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,276	,283	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,276	,283	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.508	.063	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.558	.038	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	.715	.004	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.568	.034	14
CAT 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,026	,921	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,026	,921	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	,476	,086	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	,355	,213	14
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	,603	,023	14
		Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	,528	,053	14
Συμπύκν ωμα εκπνεόμε νου αέρα 2η μέτρηση	Control	Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,051	,846	17
		Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-,051	,846	17
	COPD	Δύσπνοια mMRC 2η μέτρηση	.014	.962	14
		Δύσπνοια Borg πριν 6MWT 2η μέτρηση	-,354	.214	14

	Δύσπνοια Borg μετά 6MWT 2η μέτρηση	-.135	.645	14
	Μεταβολή Borg 2η μέτρηση	.016	.958	14

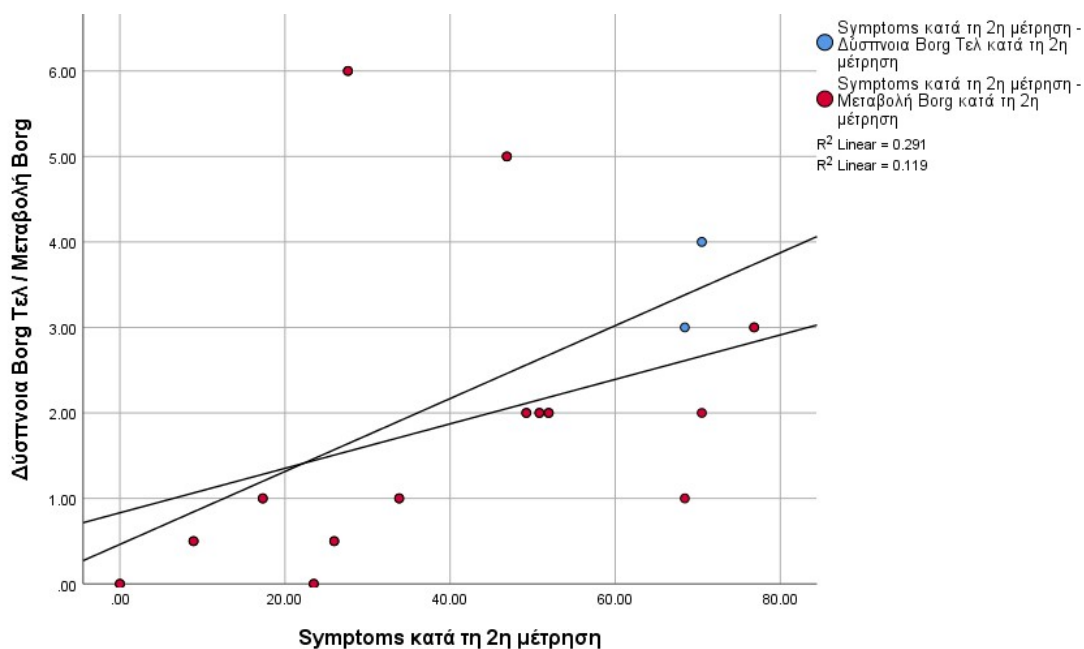
Πίνακας 24: Πίνακας συσχέτισης μεταξύ δύσπνοιας και συμπτώκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, FEV_1 , FEV_1/FVC , CAT, 6MWTD και των τεσσάρων ενοτήτων του Αναπνευστικού Ερωτηματολογίου του Saint George * $p < 0,05$ (2^η μέτρηση) (συνέχεια)



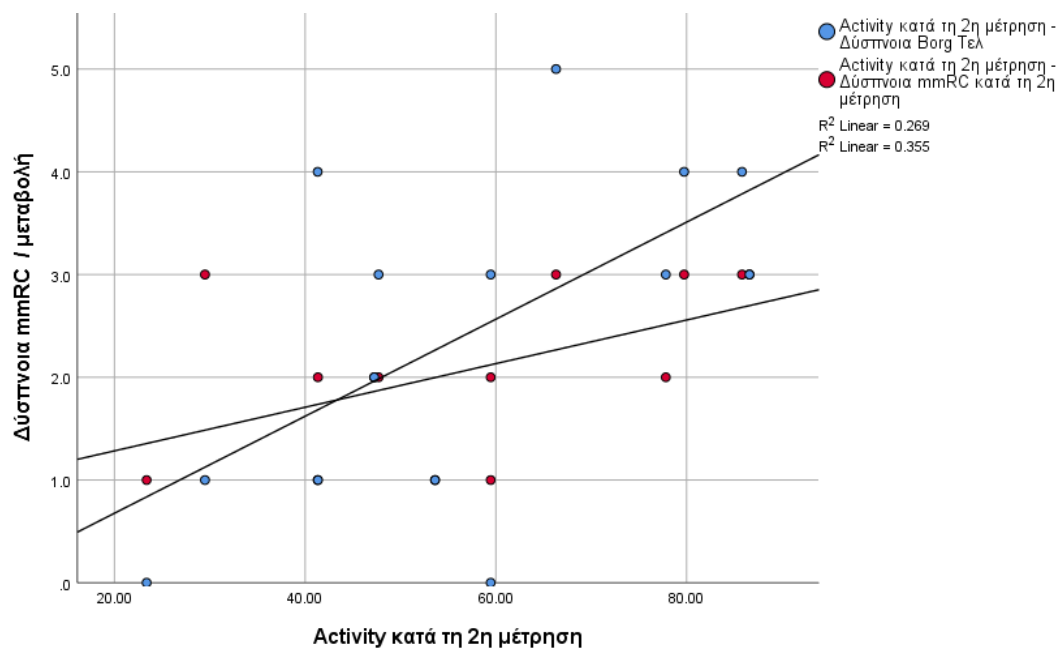
Διάγραμμα 44: Συσχετίσεις μεταξύ της τελικής δύσπνοιας και την Δύσπνοιας mMRC με την FEV_1 κατά τη 2^η μέτρηση



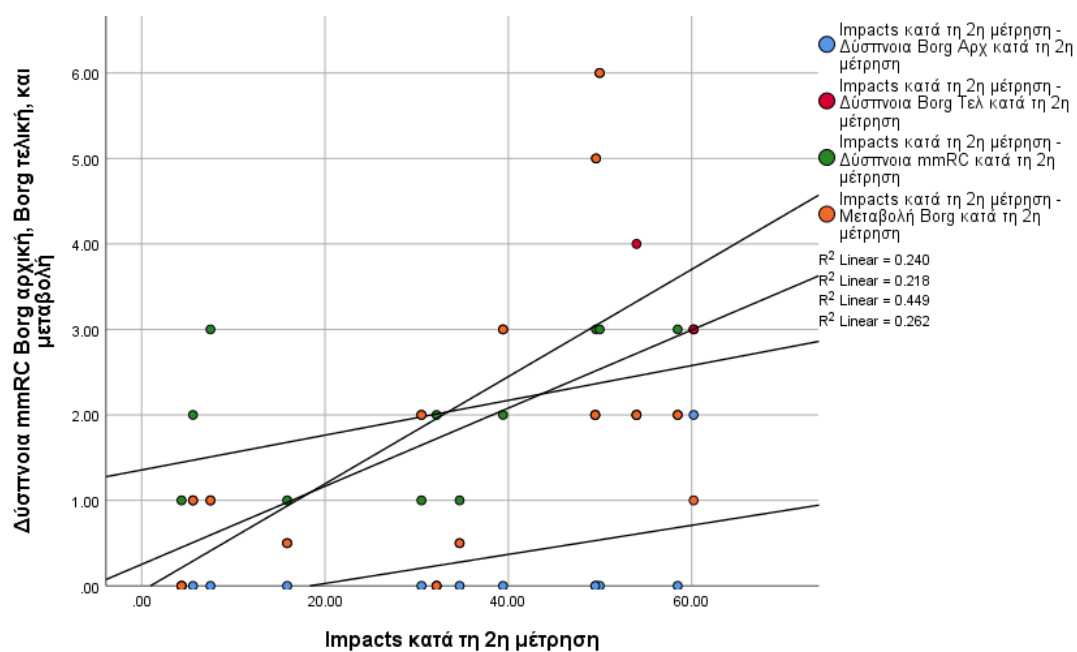
Διάγραμμα 45: Συσχετίσεις μεταξύ της τελικής δύσπνοιας με Borg με την FEV₁/FVC κατά τη 2^η μέτρηση



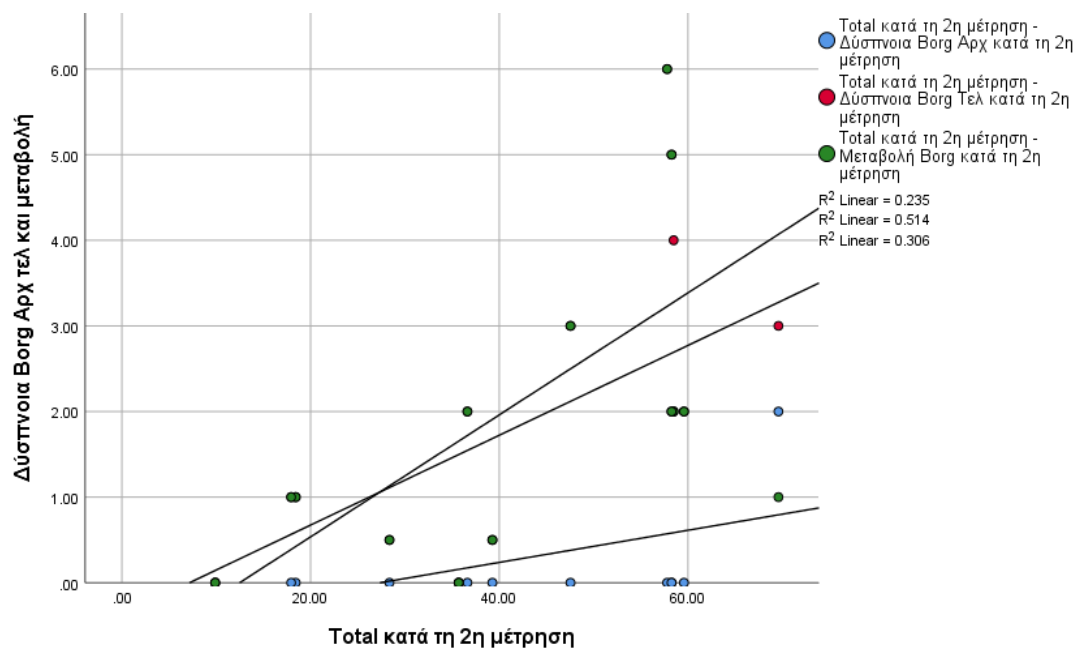
Διάγραμμα 46: Συσχετίσεις μεταξύ της τελικής δύσπνοιας και την μεταβολή με την ενότητα Symptoms κατά τη 2^η μέτρηση



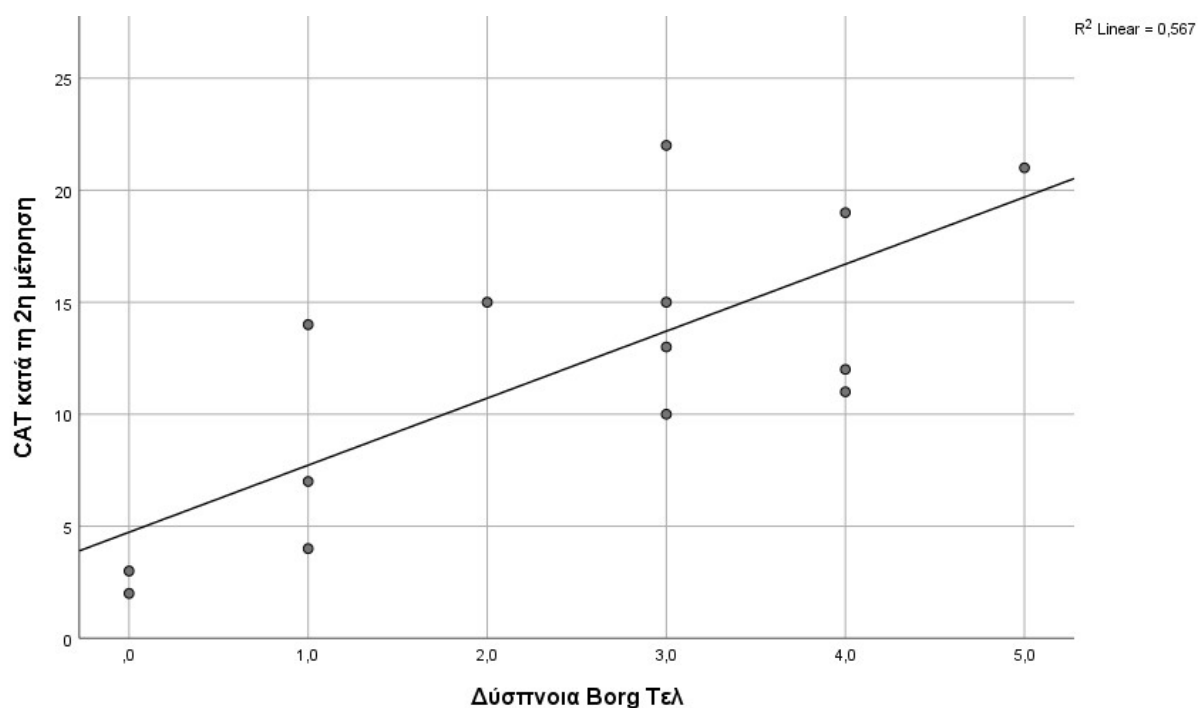
Διάγραμμα 47: Συσχετίσεις μεταξύ της δύσπνοιας mMRC και της μεταβολή με την ενότητα Activity κατά τη 2^η μέτρηση



Διάγραμμα 48: Συσχετίσεις μεταξύ της αρχικής και τελικής δύσπνοιας με την ενότητα Impacts κατά τη 2^η μέτρηση



Διάγραμμα 49: Συσχετίσεις μεταξύ της αρχικής και τελικής δύσπνοιας με την ενότητα Total του SGQR κατά τη 2^η μέτρηση



Διάγραμμα 50: Συσχέτιση της δύσπνοιας Borg με την CAT κατά τη 2^η μέτρηση

Κεφάλαιο 6

6.1 Συζήτηση – ερμηνεία αποτελεσμάτων

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 34 υποκείμενα που αποτέλεσαν δυο ομάδες, μια ομάδα 17 υποκειμένων που έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ομάδα COPD) και μια δεύτερη ομάδα επίσης 17 υποκειμένων που ήταν υγιή και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (ομάδα Control). Οι δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε μια σειρά δοκιμασιών α) συλλογή και ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης και του μεγέθους των σωματιδίων του, β) αξιολόγηση της δύσπνοιας μέσα από κατάλληλα τόσο ειδικά όσο και γενικά εργαλεία και δοκιμασίες εκτίμησης της, γ) έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας με την σπιρομέτρηση και αιματολογικό έλεγχο. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και του συμπτώματος της δύσπνοιας στην ΧΑΠ σε δυο διαδοχικές μετρήσεις.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στους πάσχοντες με ΧΑΠ και στα υγιή υποκείμενα σε όλες τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν. Αυτό όπως ήταν αναμενόμενο φάνηκε πρωτίστως στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής με την σπιρομέτρηση, όπου τόσο η FEV₁ όσο και ο λόγος FEV₁/FVC παρουσίασαν υψηλότερες τιμές στην ομάδα των υγιών υποκειμένων σε σχέση με τους πάσχοντες από ΧΑΠ, γεγονός που φανερώνει την απουσία απόφραξης στους αεραγωγούς και κατά συνέπεια την απουσία νόσησης. Επίσης, η ικανότητα για δραστηριότητα μέσα από την εκτίμηση της με την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης και την απόσταση που διένυσαν τα υποκείμενα ήταν μεγαλύτερη για τα υγιή υποκείμενα από ότι εκείνα με ΧΑΠ. Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στις αλλαγές που επέρχονται λόγω της νόσου, τόσο στο αναπνευστικό σύστημα όσο και στα υπόλοιπα συστήματα του οργανισμού όπως το καρδιαγγειακό και το μυοσκελετικό. Σε αυτό συμβάλλει και η υιοθέτηση διαφορετικού τρόπου ζωής με αποφυγή δραστηριοτήτων που θα επιδεινώσουν τα συμπτώματα της νόσου και κυρίως της δύσπνοιας. Χαρακτηριστικό είναι το αποτέλεσμα της εργασίας των Choi κ.ά. (2023) όπου αναδεικνύει τους παράγοντες που οδηγούν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής ασθενών με ΧΑΠ μέσα από την εκτίμηση της απόστασης που διανύουν στα πλαίσια της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης. Ένα επιπλέον εργαλείο, η ανάλυση των αποτελεσμάτων του οποίου παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, είναι το

CAT. Η ομάδα των υποκειμένων με ΧΑΠ παρουσίασε υψηλότερο μέσο όρο σε σχέση με την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Η εικόνα αυτή αποδίδεται στο ότι το συγκεκριμένο εργαλείο παρέχει πληροφορίες για την γενικότερη εικόνα των ασθενών μέσα από τα συμπτώματα και την γενικότερη κατάσταση τους. Σύμφωνα με τους Karloh κ.ά. (2016) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετο εργαλείο στο πλαίσιο της κλινικής αξιολόγησης και παράλληλα ως εργαλείο πρόγνωσης επιδείνωσης της κατάστασης, έξαρσης και θνησιμότητας. Παρόμοια αποτελέσματα για την εικόνα της νόσου έδειξε η στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν με το ερωτηματολόγιο της αναπνοής του Saint George. Όλες οι ενότητες του (συμπτώματα – symptoms, δραστηριότητα – activity, αντίκτυπος – impact και σύνολο – total) παρουσίασαν αυξημένες τιμές στους μέσους όρους τους. Τα δεδομένα του ερωτηματολογίου ανάμεσα στις δυο ομάδες φανερώνουν μια πάσχουσα κλινική εικόνα για τα υποκείμενα με ΧΑΠ, που αντικατοπτρίζει την γενικότερη κατάσταση των υποκειμένων με ΧΑΠ καθώς αποδίδει την παθολογική έκταση της νόσου. Η ευρεία χρήση του ερωτηματολογίου της αναπνοής του Saint George βασίζεται στο ότι παρέχει πολλές πληροφορίες για την επίδραση της νόσου στον πάσχοντα και στην αλλοίωση της ποιότητας ζωής του (Souto-Miranda, Rodrigues, Spruit & Marques, 2022). Η απόδοση της πάσχουσας κλινικής εικόνας που παρουσιάζουν τα υποκείμενα με ΧΑΠ σε σχέση με τα υγιή μέσα από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου της αναπνοής του Saint George και του CAT αποδεικνύουν ότι όντως η εικόνα είναι ορθή και αυτό διότι είναι παρόμοια εργαλεία, με την διαφορά ότι το CAT είναι πιο σύντομο, περιεκτικό, με λιγότερα στοιχεία και απαιτεί λιγότερο χρόνο συμπλήρωσης του. Αυτή η ομοιότητα ανάμεσα στα δύο εργαλεία παρουσιάζεται και μέσα από τα αποτελέσματα της εργασίας των Morishita-Katsu κ.ά. (2016). Παράλληλα με τα αποτελέσματα των παραπάνω εργαλείων, και εκείνα των βιοχημικών δεικτών συνηγορούν στην πάσχουσα εικόνα ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση των ουδετερόφιλων στο αίμα στην ομάδα των υποκειμένων με ΧΑΠ σε σχέση με τα υγιή. Τα ουδετερόφιλα είναι μια από τις κύριες ομάδες κυττάρων που εμπλέκονται στην φλεγμονή στην περίπτωση της ΧΑΠ. Η αύξηση στον συγκεκριμένο τύπο κυττάρων οφείλεται στους αίτια ανάπτυξης της φλεγμονής στην ΧΑΠ όπως το κάπνισμα και το οξειδωτικός στρες (Barnes, 2019). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας των Kapellos κ.ά. (2023), η παρουσία τους είναι εμφανής ακόμα και από τα αρχικά στάδια

της νόσου. Όσον αφορά το σύμπτωμα της δύσπνοιας, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των αμιγώς εργαλείων εκτίμησης της, δηλαδή την τροποποιημένη κλίμακα της δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC) και την κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg, τα υποκείμενα με ΧΑΠ παρουσίασαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τα υγιή. Ιδιαίτερα για την εκτίμηση της δύσπνοιας με την κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και φαίνεται ότι οι ασθενείς θα παρουσιάσουν μεγαλύτερες μεταβολές. Τόσο η τροποποιημένη κλίμακα της δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC) όσο και η κλίμακα της δύσπνοιας κατά Borg είναι δύο εργαλεία που χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την εκτίμηση της δύσπνοιας σε δραστηριότητα. Ιδιαίτερα η κλίμακα της δύσπνοιας της mMRC συμπεριλαμβάνεται από την GOLD στην φαρέτρα της ως αξιόλογο συμπλήρωμα στην διάγνωση της ΧΑΠ και την σταδιοποίηση της καθώς παρέχει πληροφορίες σημαντικές για το σύμπτωμα της δύσπνοιας (Vogelmeier & Alter, 2020). Η δε κλίμακα της δύσπνοιας της Borg θεωρείται από τα πιο αξιόπιστα εργαλεία εκτίμησης και ποσοτικού προσδιορισμού της δύσπνοιας κατά την ολοκλήρωση άσκησης (Lewthwaite, Jensen & Ekström, 2021). Η κλινική εικόνα της ομάδας των υποκείμενων της ΧΑΠ με βάση την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη μεταξύ των δυο μετρήσεων φαίνεται να μην παρουσιάζει ιδιαίτερες αλλαγές χωρίς εντούτοις να υπάρχουν και στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αυτό ίσως είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι στο διάστημα μεταξύ των δυο μετρήσεων δεν είχε παρουσιαστεί κάποια παρόξυνση της νόσου καθώς όπως δείχνουν τα στοιχεία της εργασίας των Hurst κ.ά. (2020) οι παροξύνσεις οδηγούν σε χειροτέρευση της πορείας της της νόσου. Σε αυτό φαίνεται να έχει συμβάλει και η διαχείριση τους με την ορθή αγωγή (Moradkhani κ.ά., 2021). Ορισμένες ωστόσο ελάχιστες μεταβολές που εντοπίστηκαν, σχετίζονταν με την δύσπνοια και την δραστηριότητα. Αυτό είναι κυρίως εμφανές μέσα από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου της αναπνοής του Saint George και των εννοτήτων του (δύσπνοια, δραστηριότητα, επίδραση και σύνολο) όπου παρουσιάζουν τάση αύξησης και με τη ενότητα ‘σύνολο’ να είναι και στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, οι τέσσερις ενότητες παρουσιάζουν ανάμεσα τους και θετική συσχέτιση. Γενικά, η εκτίμηση της κατάστασης της υγείας ασθενών με ΧΑΠ με την χρήση του ερωτηματολογίου SGRQ επιφέρει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση μέσα από

ένα πολυδιάστατο συμπύκνωμα πληροφοριών (Nishimura κ.ά., 2023). Η εκτίμηση της δύσπνοιας με την τροποποιημένη κλίμακα της δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC) επίσης παρουσίασε μια ελάχιστη αύξηση στον μέσο όρο της ανάμεσα στις δυο μετρήσεις. Η στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση ανάμεσα στην mMRC και τις ενότητες ‘δραστηριότητα’ και ‘επίδραση’ του ερωτηματολογίου SGRQ κατά την δεύτερη μέτρηση πιθανόν να δείχνουν την ύπαρξη μεταβολής στην κατάσταση των υποκειμένων με ΧΑΠ. Η παρατήρηση μιας ελάχιστης μείωσης στον μέσο όρο της απόστασης που διανύθηκε από τα υποκείμενα με ΧΑΠ μεταξύ των δυο μετρήσεων ίσως φανερώνει κάποια μεταβολή. Ωστόσο μεταβολή στην απόσταση κατά την ολοκλήρωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης μεγαλύτερη των 30 μέτρων παρατηρήθηκε μόνο σε έξι περιπτώσεις. Στις τέσσερις από αυτές υπήρξε μείωση της απόστασης ενώ στις υπόλοιπες δυο αύξηση. Σύμφωνα με τους Holland και Nici (2013) μεταβολή της κατάστασης της υγείας παρατηρείται όταν υπάρχει διακύμανση της απόστασης βάρδισης στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης ανάμεσα σε δυο μετρήσεις περίπου 30 μέτρων. Στατιστικά σημαντική και αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στο εργαλείο CAT και την απόσταση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης και στις δυο μετρήσεις. Παρόμοιο αποτέλεσμα εντόπισαν στην εργασία τους οι Konjeti, Gaikwad, Manjush και Saini (2022) και ο Amarnath (2021) όπου και επισήμαναν την σημαντικότητα των δυο αυτών εργαλείων στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Παρά το γεγονός ότι, ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων του CAT δεν παρουσιάζει αξιοσημείωτη μεταβολή μεταξύ των δυο μετρήσεων, στους περισσότερους συμμετέχοντες παρατηρήθηκε μια μεταβολή της τάξης των δυο ή και περισσότερων μονάδων, γεγονός που αναδεικνύει κάποιου βαθμού αλλαγή στην κατάσταση της υγείας τους. Σύμφωνα με τον οδηγό χρήσης του συγκεκριμένου εργαλείου, η μεταβολή κατά δυο ή περισσότερες μονάδες στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα θεωρείται ότι υποδηλώνει αλλαγή στην κατάσταση υγείας του εξεταζόμενου (<https://www.catestonline.org/hcp-homepage.html>). Αυτό φαίνεται να είναι ορθό διότι η μεταβολή που εντοπίζεται με το εργαλείο της CAT ανιχνεύεται και με το εργαλείο SGRQ και όπως προαναφέρθηκε τα δυο αυτά εργαλεία είναι παρόμοια. Τέλος, η εκτίμηση της δύσπνοιας με την κλίμακα της δύσπνοιας της Borg παρουσίασε αξιολογή μεταβολή με βάση τον μέσο όρο των αποτελεσμάτων. Μάλιστα παρουσίασε βελτίωση, γεγονός που δεν συνάδει και με την ελάχιστη μείωση στην απόσταση που διανύθηκε

κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Το συγκεκριμένο εργαλείο είναι αξιόπιστο και ευρύτατα χρησιμοποιημένο για την ένταση της δύσπνοιας κατά την ολοκλήρωση συγκεκριμένης δραστηριότητας στην προκειμένη περίπτωση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης. Μεταβολή στο αποτέλεσμα του κατά δυο μονάδες μεταξύ δυο μετρήσεων θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει και μεταβολή στην ικανότητα για άσκηση και γενικά στην φυσική κατάσταση (Crisafulli & Clini, 2010). Όσον αφορά τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης, ο δείκτης FEV_1 και η σχέση FEV_1/FVC παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση μεταξύ τους κατά τις δυο μετρήσεις. Και οι δυο μεταβλητές χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της πάθησης και στην περίπτωση της χρόνιας φάσης της θεωρούνται σταθερές εξ ορισμού (Holmner κ.ά., 2020). Η σχέση FEV_1/FVC δείχνει την απόφραξη ενώ ο FEV_1 αντικατοπτρίζει την σοβαρότητα της. Στην προκειμένη περίπτωση αναδεικνύουν την ύπαρξη του αναπνευστικού προβλήματος (Johns, Walters & Walters, 2014). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των συσχετίσεων των μεταβλητών FEV_1 και FEV_1/FVC με τα υπόλοιπα αξιολογητικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουν ποικιλία μεταξύ των δυο μετρήσεων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στη μεταβλητή FEV_1 και το εργαλείο CAT με αρνητική συσχέτιση και στις δυο μετρήσεις γεγονός που δηλώνει ότι όσο μεγαλύτερες οι τιμές στο εργαλείο CAT τόσο μικρότερες οι τιμές της FEV_1 . Η συσχέτιση ανάμεσα στην FEV_1 και το εργαλείο CAT εντοπίζεται σε αρκετές εργασίες (Miravittles κ.ά., 2019, Zhao κ.ά., 2020, Sarioglulua, Hismiogullari, Bilenc & Erel, 2016) όπου φανερώνουν την εξέλιξη της πάθησης μέσα από την σχέση της λειτουργίας των πνευμόνων και της επίδρασης της πάθησης. Αντίθετα ο δείκτης FEV_1/FVC παρουσιάζει μόνο στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το εργαλείο CAT στην δεύτερη μέτρηση, κάτι που ίσως να είναι αποτέλεσμα κάποιας μικρής μεταβολής της κατάστασης της υγείας. Η κλίμακα της δύσπνοιας της Borg έχει στατιστικά σημαντική και αρνητική συσχέτιση με τους δυο δείκτες της αναπνευστικής λειτουργίας FEV_1 και FEV_1/FVC , με τον δεύτερο όμως μόνο κατά την δεύτερη μέτρηση. Ίσως η ικανότητα για άσκηση των συμμετεχόντων να έχει υποστεί μεταβολή. Η εκτίμηση της δύσπνοιας με το συγκεκριμένο εργαλείο μέσα από την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αναδεικνύει την διαταραχή της ικανότητας των ατόμων με ΧΑΠ να ανταπεξέλθουν

στις καθημερινές δραστηριότητες (O'Donnell και Gebke, 2014) αναφορά activity restriction in mild copd.

Κατά την ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα με την συσκευή Accusizer (μοντέλο 780SIS και FxNano) βρέθηκαν σωματίδια των οποίων το εύρος ήταν σε μέγεθος μικρών δηλαδή 1/1000 mm. Οι συνθήκες συλλογής (θερμοκρασία και υγρασία δωματίου) του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα σε όλες τις μετρήσεις ήταν παρόμοιες σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση, σημαντική διαπίστωση καθώς ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες μεταβολής του περιεχόμενου του από εξωγενείς παράγοντες όπως επισημαίνεται από την εργασία των Dodig και Čerelak (2013). Τα αποτελέσματα μας είναι σύμφωνα με προγενέστερες εργασίες που αναφέρουν ότι τα σωματίδια που περιέχονται στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι τέτοιου μεγέθους (Haslbeck κ.ά., 2010). Στην περίπτωση της συγκέντρωσης των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, ο μέσος όρος τους φαίνεται να είναι σχετικά παρόμοιος ανάμεσα στις δυο ομάδες. Ωστόσο, η ομάδα των υποκειμένων της ΧΑΠ παρουσιάζει μικρότερη συγκέντρωση. Σύμφωνα με την εργασία ανασκόπησης των Bake κ.ά. (2019) αυτό φαίνεται να είναι ορθό εξαιτίας των αλλαγών που συμβαίνουν στους πνεύμονες που περιλαμβάνουν αλλοιώσεις στην μηχανική της αναπνοής και στα δομικά στοιχεία των αεραγωγών του τραχειοβρογχικού δέντρου και των κυψελίδων. Η παθοφυσιολογικές διεργασίες που εκτυλίσσονται οδηγούν σε απόφραξη των αεραγωγών κυρίως εκείνων με μικρή διάμετρο και καταστροφή των κυψελίδων ενώ ταυτόχρονα υπάρχουν και αλλαγές στον τρόπο αναπνοής καθώς επίσης και η παρουσία της υπερδιάτασης. Θεωρείται ότι και τα δυο συμβάλλουν στην μεταβολή στην δημιουργία των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της εργασίας των Schwarz κ.ά. (2014) έδειξαν ότι η ροή των σωματιδίων του συμπυκνώματος δεν επηρεάζεται από την απόφραξη.

Αυτό όμως που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι οι μεταβολές της συγκέντρωσης των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ανάλογα με το μέγεθος τους. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν τα εξής

- Ο μέσος όρος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, των οποίων το εύρος κυμαινόταν μεταξύ 0.152 και 0.259 ήταν μεγαλύτερος στα υγιή υποκείμενα (14.327.082,24) σε σχέση με τα υποκείμενα με ΧΑΠ (14.000.493,43).

- Ο μέσος όρος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, των οποίων το εύρος κυμαινόταν μεταξύ 0.328 και 0.468 ήταν μεγαλύτερος στα υποκείμενα με ΧΑΠ (26.878,79) σε σχέση με τα υγιή (26.180,53).
- Ο μέσος όρος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, των οποίων το εύρος κυμαινόταν μεταξύ 0.560 έως 2.470 ήταν μεγαλύτερος στα υποκείμενα με ΧΑΠ (17.496,14) σε σχέση με τα υγιή (17.067,41).
- Δεν εντοπίστηκαν σωματίδια των οποίων το εύρος ήταν μεταξύ 0.274 – 0.309 και 0.497 – 0.570 αντίστοιχα σε καμία από τις δύο ομάδες.

Ίσως η παρατήρηση αυτή να σχετίζεται με το γεγονός ότι διαφορετικά ανατομικά σημεία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή διαφορετικών σε μέγεθος σωματιδίων. Αν και ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί η ακριβής προέλευση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Υπάρχουν κάποιες παλαιότερες εργασίες όπως αυτή Bondesson, Jansson, Bengtsson και Wollmer (2009) που αναφέρουν ότι το συμπύκνωμα παράγεται κυρίως στους κεντρικούς αεραγωγούς ενώ οι νεότερες μελετώντας και την χημική σύσταση των σωματιδίων δείχνουν ότι προέρχεται και από τα περιφερειακά πνευμονικά τμήματα όπως τα βρογχιόλια και οι κυψελίδες όπως αυτή των Lärstad κ.ά. (2015) και των Larsson κ.ά. (2023). Τα σωματίδια που έχουν διάμετρο μικρότερη των 5 μm προέρχονται από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, εκείνα με διάμετρο μεταξύ 5 και 15 μm από τον λάρυγγα και τον φάρυγγα ενώ εκείνα με διάμετρο άνω των 15 μm από την στοματική κοιλότητα αντίστοιχα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας των Bagheri κ.ά. (2023). Επίσης, μπορεί να υπάρχει και σχέση με την μεταβολή στην μηχανική της αναπνοής διότι όπως έδειξε η εργασία των Pecchiari, Radovanovic, Santus και D'Angelo (2016) το κλείσιμο και το άνοιγμα των αεραγωγών σχετίζεται με την αλλαγή των αναπνεόμενων όγκων των πνευμόνων. Μεταβολή στην συγκέντρωση των σωματιδίων στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα παρατηρήθηκε και στην εργασία των Holmgren κ.ά. (2010) σε αναπνευστικές λειτουργίες με διαφορετικούς όγκους.

Ο αριθμός των σωματιδίων του εκπνεόμενου αέρα των υποκείμενων με ΧΑΠ δεν φάνηκε να συσχετίζεται με κανένα από τα εργαλεία εκτίμησης της δύσπνοιας που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο, μόνο στην περίπτωση των υγιών υποκειμένων βρέθηκε μια συσχέτιση, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική και θετική και αφορούσε τον αριθμό των σωματιδίων του συμπυκνώματος και την ενότητα

‘δραστηριότητα – Activity’ του ερωτηματολογίου SGRQ. Επιπλέον για την ίδια ομάδα, παρατηρήθηκε, αν και είναι ασαφής στατιστικής σημαντικότητας αλλά θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ενότητα ‘total’ και τα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στην αλλαγή που επιφέρει η άσκηση στον οργανισμό και στις μεταβολικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται στο εσωτερικό του όπως και στην κατάσταση υγείας. Χαρακτηριστική είναι η εργασία ανασκόπησης των Heaney και Henderson (2017) που αναδεικνύουν τις μεταβολές στον εκπνεόμενο αέρα μέσα από αθλητικές δραστηριότητες. Επιπλέον, οι Thornadtssona, Drca, Ricciardoloe και Hogman (2017) παρατήρησαν την ικανότητα προσαρμογής των πνευμόνων στην άσκηση μέσα από την μελέτη στοιχείου του εκπνεόμενου αέρα.

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής με την σπιρομέτρηση δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την συγκέντρωση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Η αδυναμία της συσχέτισης ανάμεσα στην αναπνευστική λειτουργία και τα σωματίδια του συμπυκνώματος ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η αναπνευστική λειτουργία αποδίδει της αλλαγές που αφορούν τις μηχανικές ιδιότητες της αναπνοής ενώ τα σωματίδια τις διεργασίες στους πνεύμονες.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δύο μετρήσεων για τα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα που πραγματοποίησαν τα υποκείμενα με ΧΑΠ δεν παρουσίασε κάποια συσχέτιση. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην διαφορετικού εύρους ανάλυση που πραγματοποιούν οι αισθητήρες των μοντέλων 780SIS και FxNano της συσκευής Accusizer. Αν και υπάρχουν πεδία που το εύρος συμπίπτει μεταξύ των δύο μοντέλων και πάλι η στατιστική ανάλυση δεν παρουσίασε κάποια συσχέτιση πιθανόν για τον ίδιο ακριβώς λόγο. Ωστόσο, παρά την αδυναμία της ποσοτικής σύγκρισης των αποτελεσμάτων των δυο μετρήσεων, η ποιοτική σύγκριση δείχνει ότι υπάρχει κάποια ομοιότητα ανάμεσα στις δυο μετρήσεις. Συγκεκριμένα ο μέσος όρος των σωματιδίων για τις τρεις ομάδες εύρους που μελετήθηκαν παρουσίασε μια τάση αύξησης ανάμεσα στο εύρος μεγέθους σωματιδίων 0,500 – 0,710 και 0,750 – 2,460 ενώ ανάμεσα στο εύρος 0,750 – 2,460 και 2,590 – 185,000 παρουσίασε μείωση και για τις δυο ομάδες. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι μπορεί να σχετίζεται με την δημιουργία του σωματιδίων συγκεκριμένου εύρους σε συγκεκριμένο ανατομικό σημείο. Όσον αφορά την συσχέτιση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και των

εργαλείων εκτίμησης της δύσπνοιας μεταξύ των δύο μετρήσεων δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω μπορούμε να πούμε ότι

A) Ανίχνευση πληροφοριών που συνδέουν αντικειμενικά ευρήματα όπως αυτά προκύπτουν από την ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με ΧΑΠ με το υποκειμενικό εύρημα της δύσπνοιας όπως εκτιμάται με ειδικά και γενικά εργαλεία και δοκιμασίες για την χρήση τους ως βιοδείκτες. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης έδειξε ότι η συγκέντρωση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα τόσο στην πρώτη μέτρηση όσο και στην δεύτερη μέτρηση δεν παρουσιάζει κάποια συσχέτιση τους με την δύσπνοια μέσα από την εκτίμηση της με την χρήση των αμιγώς εργαλείων της όπως η κλίμακα δύσπνοιας της Borg και η τροποποιημένη κλίμακα του ιατρικού συμβουλίου ερευνών (mMRC), ούτε και από γενικότερα εργαλεία εκτίμησης της κλινικής εικόνας της ΧΑΠ όπως είναι το CAT και του ερωτηματολογίου της αναπνοής του Saint George. Πιθανόν σε αυτό να συνέβαλλε α) ο μικρός αριθμός δείγματος και β) η ανομοιογένεια ανάμεσα τους.

Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι τα εργαλεία αυτά εκτιμούν την δύσπνοια το μεν πρώτο στην δραστηριότητα και το δε δεύτερο σε συγκεκριμένες δραστηριότητες ενώ το συμπύκνωμα συλλέχθηκε σε χρονική περίοδο ηρεμίας. Ίσως στην ίδια εξήγηση να βασίζεται και το ότι καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε ούτε με τα αποτελέσματα της απόστασης που διανύθηκαν μέσα από την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Συσχέτιση ανάμεσα στα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και την δύσπνοια μέσα από εργαλεία ελέγχου της ποιότητα ζωής ασθενών με ΧΑΠ όπως το CAT και του ερωτηματολογίου της αναπνοής του Saint George, επίσης δεν εντοπίστηκε. Αντίθετα, η ανάλυση έδειξε μια στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση ανάμεσα στα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και την ενότητα δραστηριότητα του ερωτηματολογίου αναπνοής του Saint George ενώ παρατηρήθηκε και μια ασαφής μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και τις υπόλοιπες ενότητες του ίδιου ερωτηματολογίου. Μια πιθανή εξήγηση είναι η παρουσία σωματιδίων σε όλες τις αναπνευστικές λειτουργίες. Κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς το ενδεχόμενο της χρήσης του για την εκτίμηση της δύσπνοιας στην ΧΑΠ. Επίσης, ούτε τα αποτελέσματα του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής φάνηκε να συσχετίζεται με

την συγκέντρωση των σωματιδίων του συμπυκνώματος πιθανόν λόγο του διαφορετικού στοιχείου που αξιολογούν.

Β) Ανίχνευση πληροφοριών που συνδέουν τη φλεγμονή στην ΧΑΠ με την δύσπνοια και την κλινική εικόνα. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η κλινική εικόνα των υποκείμενων με ΧΑΠ ανάμεσα στις δυο διαδοχικές μετρήσεις δεν παρουσίασε κάποια αξιόλογη μεταβολή. Η απουσία κάποιας μεταβολής στους γενικούς δείκτες φλεγμονής όπως η CRP ίσως εξηγεί και το γεγονός ότι δεν εντοπίστηκε κάποια συσχέτιση. Ίσως η ανάλυση του περιεχόμενου των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα να ήταν ικανή να ανιχνεύσει κάποια συσχέτιση ανάμεσα σε εκείνα, τον αριθμό των σωματιδίων και τα εργαλεία της δύσπνοιας, κάτι όμως που δεν αποτέλεσε αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Γ) Ανίχνευση πληροφοριών για την το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στο χρόνιο στάδιο της ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας

- Ενίσχυσαν την άποψη ότι υπάρχουν σωματίδια στον εκπνεόμενο αέρα τόσο ασθενών με ΧΑΠ όσο και υγιών ατόμων, όταν αυτά αναπνέουν με ήρεμη αναπνοή (σε επίπεδο αναπνεόμενου όγκου).
- Τα σωματίδια αυτά παρουσιάζουν ποικιλία σε μέγεθος και στις δυο ομάδες και παρά το γεγονός ότι είναι σχετικά παρόμοια, φαίνεται να υπάρχει ορισμένη διαφορά ανάμεσα τους όπως υποδηλώνεται και από άλλες εργασίες. Ποικιλία στο μέγεθος παρατηρήθηκε και ανάμεσα στις μετρήσεις της ίδιας ομάδας δηλαδή των υποκείμενων με ΧΑΠ. Επίσης, παρατηρήθηκαν ποιοτικά παρόμοιες μεταβολές στην συγκέντρωσή τους με βάση το μέγεθος τους ανάμεσα στις δυο μετρήσεις της ομάδας αυτής.
- Αξιοσημείωτο είναι ότι α) τα σωματίδια που είχαν διάμετρο μικρότερη 0,259 μm ήταν κατά μέσο όρο περισσότερα στα υγιή υποκείμενα ενώ εκείνα με διάμετρο 0,328 μm ήταν κατά μέσο όρο περισσότερα στα υποκείμενα με ΧΑΠ. Σωματίδια με διάμετρο πάνω από 0,560 μm παρουσίασαν αύξηση στην ομάδα ΧΑΠ επίσης. Τα διαστήματα μεταξύ 0.274 – 0.309 μm και 0.497 – 0.570 μm αντίστοιχα παρουσίασαν μηδενικές τιμές και για τις δυο ομάδες. Πιστεύουμε ότι αυτό σχετίζεται με το ανατομικό σημείο προέλευσής τους και ίσως με την εξελικτική πορεία της νόσου.

Δ) Ανίχνευση πληροφοριών για την δυνατότητα εκμετάλλευσης εξελιγμένων τεχνολογικών επιτευγμάτων. Ίσως είναι η πρώτη φορά που μια συσκευή τύπου

Accusizer μοντέλου 780 SIS και FxNano χρησιμοποιείται για την ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Η επιλογή της στηρίχθηκε στο γεγονός ότι αποτελεί ένα εργαλείο ανάλυσης υγρός που μπορεί να αποδώσει με μεγάλη ακρίβεια το μέγεθος και την συγκέντρωση σωματιδίων σε ένα ρευστό υλικό. Επιπλέον, χρησιμοποιεί την τεχνολογία Single Optical Particle Sizing, η οποία είναι μια από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και μέτρηση σωματιδίων σε υγρά. Συγκεκριμένα, η συσκευή Accusizer με την υψηλή ευαισθησία σε επίπεδο ανάλυσης που διαθέτει μας έδωσε την δυνατότητα της ανάλυσης ενός υλικού μικρής συγκέντρωσης σε σωματίδια. Ωστόσο το γεγονός αφενός της μιας μόνο μελέτης και αφετέρου ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων παρά τον ικανοποιητικό αριθμό αναλύσεων τους συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα που πραγματοποιήθηκαν, δεν δίνει την δυνατότητα της εγκαθίδρυσης της συσκευής ως ένα μόνιμο εργαλείο για έναν τέτοιο σκοπό. Αυτό που ίσως μπορούμε να πούμε είναι ότι η χρήση του μοντέλου FxNano φαίνεται να αποδίδει καλύτερα στην ανάλυση υλικών όπως το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα αφού το μέγεθος του περιεχόμενου τους είναι πολύ μικρού εύρους, κάτω των 0.5 μm .

Ε) Ανίχνευση των δυνατοτήτων εκμετάλλευσης υλικών όπως το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα. Τα αποτελέσματα των μελετών του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα δεν είναι ξεκάθαρα για την χρήση του σε ευρύ κλινικό επίπεδο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και ιδιαίτερα εκείνα που σχετίζονται με το μέγεθος των σωματιδίων ίσως συμβάλλουν στην ενίσχυση της άποψης ότι όντως υπάρχει διαφορά στο μέγεθος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα που σχετίζεται με το ανατομικό σημείο προέλευσης τους. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει τόσο σε επίπεδο ιατρικής και φαρμακευτικής παρέμβασης όσο και στην φυσικοθεραπεία, της οποίας οι πράξεις επιδρούν στο τράχειοβρογχικό δέντρο και στοχεύουν στην διαχείριση και αντιμετώπιση της δύσπνοιας. Φυσικά, ο δρόμος είναι μακρύς εξαιτίας α) του μικρού αριθμού μελετών, β) της ίδια της διαδικασίας συλλογής και ανάλυσης του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα που δεν έχει σταθμιστεί ακόμα και γ) ποικιλία στα ερευνητικά μοντέλα, γεγονότα που συμβάλλουν στην ποικιλία των αποτελεσμάτων.

ΣΤ) Ενίσχυση της μελέτης του εκπνεόμενου αέρα και της συμβολής του στην μελέτη μεγάλου φάσματος παθήσεων πέρα των αναπνευστικών νοσημάτων. Αν και το

αντικείμενο της μελέτης ήταν το συμπύκνωμα τους εκπνεόμενου αέρα στην ΧΑΠ, η δυνατότητα της μελέτης του εκπνεόμενου αέρα για πληθώρα νοσημάτων φαίνεται από το γεγονός ότι η βάση των νοσημάτων είναι η φλεγμονή, μια διαδικασία που είναι εφικτό να αποδοθεί μέσα από μεταβολές στο περιεχόμενο του εκπνεόμενου αέρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα νευρολογικά προβλήματα όπου μελέτες έχουν δείξει ότι είναι ανιχνεύσιμη μεταβολών στον εκπνεόμενο αέρα συσχετίζεται με παθοφυσιολογικές διαδικασίες που συμβαίνουν στον οργανισμό και σε διάφορα συστήματα του.

6.2 Περιορισμοί μελέτης

Ο κυριότερος παράγοντας περιορισμού της μελέτης ήταν η πανδημία COVID. Δυστυχώς, το χρονικό διάστημα που χτύπησε η πανδημία την πόρτα της κοινωνίας ήταν εκείνο το χρονικό σημείο όπου η έρευνα είχε ήδη διανύσει περίπου το 40% της. Το αποτέλεσμα του κορονοϊού ήταν το lockdown με συνέπεια την απαγόρευση μετακινήσεων οπότε και δεν επιτρεπόταν η προσέλευση συμμετεχόντων στο χώρο διεξαγωγής της μελέτης και την διακοπή οποιουδήποτε είδους εξετάσεων κυρίως εκείνων που σχετίζονταν με την αναπνοή για την αποφυγή μετάδοσης της νόσου καθώς επίσης και ο περιορισμός σε δραστηριότητες με την ανησυχία της διασποράς του ιού. Τέλος, το μεγαλύτερος και δυσκολότερος παράγοντας που έπρεπε να αντιμετωπιστεί ήταν ο φόβος που επέφερε η νόσος. Αυτό οδήγησε πολλά υποψήφια υποκείμενα τόσο με ΧΑΠ όσο και υγιή να αρνηθούν την συμμετοχή τους στην έρευνα με συνέπεια το μικρό δείγμα συμμετεχόντων. Επίσης, μικρότερης σημασίας σε επίπεδο δυσκολίας ήταν η εξέλιξη της συσκευής Accisuzer από μοντέλο 780SIS με έναν αισθητήρα σε μοντέλο FxNano με δυο αισθητήρες, που σε κάποιο βαθμό διατάραξε την διεξαγωγή της έρευνας χρονικά και ίσως ποιοτικά.

6.3 Προτάσεις μελλοντικών μελετών

Λαμβάνοντας υπόψη το μικρό αριθμό του δείγματος, σίγουρα γεννιέται το ερώτημα σχετικά με την φύση των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερο πληθυσμό. Επομένως, κρίνεται σκόπιμη η πραγματοποίηση νέων μελετών στο ίδιο αντικείμενο με μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων. Επίσης, συστήνεται η διεξαγωγή μελετών του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στην ΧΑΠ αλλά σε διαφορετικές χρονικές στιγμές όπως κατόπιν δραστηριότητας (μιας ώρας μετά) προκειμένου να μελετηθεί η συμπεριφορά τους ή ακόμα και κατά την διάρκεια αυτής. Παράλληλα, εκτός από την

περίπτωση της διάγνωσης, υπάρχει η πεποίθηση ότι θα μπορέσει να συμβάλλει και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου μετά από κάποια θεραπευτική παρέμβαση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η φυσικοθεραπεία, που με μια σειρά τεχνικών που εφαρμόζει σε ασθενείς με ΧΑΠ προκειμένου να διαχειριστεί το σύμπτωμα της δύσπνοιας, πιθανόν να επηρεάζει και το περιεχόμενο του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Τέλος, απαραίτητη κρίνεται και η παιρетаίρω μελέτη του συμπυκνώματος πρέπει να αυξηθεί σε συχνότητα αφενός για λεπτομερέστερη ανίχνευση του πλούσιου περιεχόμενου του και αφετέρου η στάθμιση του ως υλικό. Αυτό θα οδηγήσει και στην στάθμιση συγκεκριμένων εργαλείων για την συλλογή του όπως και στην ανάλυση του.

Κεφάλαιο 7ο

Συμπέρασμα

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορούμε να πούμε ότι το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι ένα υλικό που εντοπίζεται τόσο σε υγιή κατάσταση όσο σε και πάσχουσα όπως η ΧΑΠ. Αν και δεν φαίνεται να υπάρχει τεράστια διαφορά μεταξύ των δυο καταστάσεων όσον αφορά την συγκέντρωση του συνολικού αριθμού των σωματιδίων τους στο συμπύκνωμα, στην ΧΑΠ παρατηρείται μικρότερη συγκέντρωση. Επίσης, εντοπίζονται διαφορές ως προς το μέγεθος των σωματιδίων όπου και παρατηρούνται μεταβολές μεταξύ των δυο καταστάσεων. Μεταβολές φαίνεται να υπάρχουν στην συγκέντρωση τους και στο μέγεθος τους ακόμα και σε διαδοχικές μετρήσεις στην ίδια την πάσχουσα κατάσταση της ΧΑΠ με αλλαγές που ποιοτικά να είναι ομαλές για το χρόνιο στάδιο της νόσου. Ίσως η εξέλιξη της νόσου και τα ανατομικά σημεία που περισσότερο προσβάλλονται να επηρεάζουν και τον αριθμό και το μέγεθος των σωματιδίων του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα. Τέλος, φαίνεται ότι τα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης για την δύσπνοια στην περίπτωση της ΧΑΠ. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς δεδομένου ότι το δείγμα της μελέτης μας ήταν ανομοιογενές. Επιπλέον, ο εντοπισμός συσχέτισης του με την ενότητα ‘Activity’ του ερωτηματολογίου Saint George ίσως να προτρέπει στην μελέτη σε διαφορετικές χρονικά στιγμές με την εμπλοκή δραστηριοτήτων. Όσον αφορά την συσκευή Accusizer τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση ενός τέτοιου υλικού. Αυτά όμως απαιτούν, προκειμένου να εξαχθεί ένα πιο ορθό συμπέρασμα και να υπάρξει πιο σίγουρη άποψη στο συγκεκριμένο αντικείμενο, την διεξαγωγή περισσότερων μελετών με μεγαλύτερο δείγμα, ομοιόμορφο δείγμα και ίδιο τρόπο συλλογής και ανάλυσης του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα.

Περίληψη

Η δύσπνοια αποτελεί παράγοντα με σημαντική αξία στην ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια καθώς έχει περιοριστικό χαρακτήρα. Η ανάπτυξη της είναι αποτέλεσμα ενός δικτύου ανάμεσα στα συστήματα του οργανισμού (μυοσκελετικό, καρδιοαναπνευστικό και νευρικό), το οποίο λειτουργεί με βάση την συλλογή πληροφοριών που σχετίζονται με την αιτία της νόσου, δηλαδή την φλεγμονή και τις αλλαγές που επιφέρει στο αναπνευστικό σύστημα. Η πολυπλοκότητα των μηχανισμών δημιουργίας της και η συσχέτιση τους με τις παθολογικές αλλαγές δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί πλήρως. Μια μεγάλη ομάδα επαγγελματιών υγείας ιατροί, φυσικοθεραπευτές, νοσηλευτές κλπ καλείται να εργαστεί με σκοπό την διαχείριση και αντιμετώπιση της. Το ίδιο το αίσθημα της δύσπνοιας θα αποτελέσει την αιτία υποψίας για ΧΑΠ είτε κριτήριο εκτέλεσης και παρακολούθησης της πορείας της νόσου μέσα από θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως είναι οι διάφορες φυσικοθεραπευτικές τεχνικές. Ένα πολλά υποσχόμενο στοιχείο για την μελέτη της φλεγμονής και την σοβαρότητα στην ΧΑΠ είναι το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανίχνευση πιθανής σχέσης ανάμεσα στην συγκέντρωση και το μέγεθος των σωματιδίων του με την δύσπνοια στην ΧΑΠ. Στην μελέτη συμμετείχαν 34 υποκείμενα εκ των οποίων τα 17 είχαν διαγνωσθεί με ΧΑΠ. Η μελέτη περιελάμβανε δυο μετρήσεις για την ομάδα των πασχόντων προκειμένου να εντοπιστούν πιθανόν αλλαγές και μια για την ομάδα των υγιών. Η συλλογή και η ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα πραγματοποιήθηκαν με το RTube και την συσκευή Accusizer μοντέλο 780SIS και FxNano, αντίστοιχα. Ενώ για την εκτίμηση της δύσπνοιας και της γενικότερης κατάστασης της υγείας χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια (SGRQ, CAT, mMRC, κλίμακα της Borg) και δοκιμασίες (6MWT). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε κάποια αξιολογή αλλαγή στην κατάσταση της υγείας των υποκειμένων με ΧΑΠ, παρά κάποιες μικρές μεταβολές που δεν αποτελούν σημαντικά ευρήματα. Όσον αφορά τα σωματίδια του συμπυκνώματος, αν και ήταν σχετικά παρόμοια, στην περίπτωση της ομάδας της ΧΑΠ παρατηρήθηκε μικρότερη συγκέντρωση σε σχέση με την υγιή ομάδα. Σημαντική ήταν η παρατήρηση μεταβολών στην συγκέντρωση και το μέγεθος των σωματιδίων τόσο μεταξύ της υγιούς και της πάσχουσας με ΧΑΠ κατάστασης όσο και μεταξύ των δυο διαδοχικών μετρήσεων στην ομάδα με ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα των δυο μετρήσεων στους πάσχοντες με ΧΑΠ

φαίνεται ποιοτικά να παρουσιάζουν μια παρόμοια πορεία με αύξηση για σωματίδια μικρής διαμέτρου και μείωση όσο μεγάλωνε το μέγεθος τους. Η διαφορά ανάμεσα στις δυο μετρήσεις πιθανόν να σχετίζεται με τα διαφορετικά μοντέλα της συσκευής Accusizer που χρησιμοποιήθηκαν. Ωστόσο, αξιόλογο εύρημα θεωρείται η διαφορά που εντοπίστηκε ανάμεσα στα μεγέθη των σωματιδίων μεταξύ των δυο ομάδων. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση των σωματιδίων με μέγεθος μικρότερο του 0,260 μm ήταν μεγαλύτερη για τα υγιή υποκείμενα σε σχέση με εκείνη με ΧΑΠ και το αντίστροφο για σωματίδια με εύρος μεγαλύτερο των 0,328 μm όπου η συγκέντρωση ήταν μεγαλύτερη στα υποκείμενα με ΧΑΠ σε σχέση με τα υγιή υποκείμενα. Το γεγονός αυτό πιθανόν σχετίζεται με διαφορετικό ανατομικό σημείο προέλευσης τους καθώς και τις μεταβολές στην αναπνοή. Συσχέτιση ανάμεσα στα σωματίδια του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα και των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της δύσπνοιας δεν εντοπίστηκε για την ομάδα των ασθενών. Υπήρξε όμως συσχέτιση τους με μια ενότητα του ερωτηματολογίου του SGRQ στην υγιή ομάδα, που ίσως να σχετίζεται με την φυσική κατάσταση τους. Πιθανολογείται ότι το μικρό δείγμα συμμετεχόντων με ΧΑΠ και η ανομοιογένεια του να συνέβαλλαν στο αποτέλεσμα της παρούσας έρευνας. Σημαντικός περιοριστικός παράγοντας στην διεξαγωγή της έρευνας έπαιξε η πανδημία COVID. Η περαιτέρω μελέτη του αντικειμένου κρίνεται απαραίτητη με μεγαλύτερης κλίμακας συμμετέχοντες.

Abstract

Dyspnea is a significant factor in the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease, as it causes limitations in their daily activities. Its development is the result of a network between the body's systems (musculoskeletal, cardiorespiratory and nervous), which works by gathering information related to the cause of the disease, that is, inflammation and the changes it brings in the respiratory system. The complexity of the mechanisms of its generation and their correlation with pathological changes has not yet been fully established. A large team of health professionals such as doctors, physiotherapists, and nurses, is called upon to work on its management and treatment. The feeling of breathlessness itself will be the cause of suspicion for COPD or a criterion for performing and monitoring the course of the disease through therapeutic interventions, such as various physiotherapy techniques. Exhaled breath condensate is a promising element for studying inflammation and COPD severity. The aim of the present study was to detect a possible relationship between the concentration and particle size of exhaled breath condensate and dyspnea in COPD. The study included 34 subjects, 17 of whom were diagnosed with COPD. The study included two measurements for the affected group to identify possible changes, and one for the healthy group. The collection and analysis of the exhaled breath condensate were performed using RTube and Accusizer device model 780SIS and model FxNano, respectively. While for the assessment of dyspnea and general health status questionnaires (SGRQ, CAT, mMRC, Borg scale) and tests (6MWT) were used. The analysis of the results did not show any significant change in the health status of subjects with COPD, despite some small changes that do not constitute significant broad changes. Although the particles of the exhaled breath condensate were relatively similar, a lower concentration was observed in the COPD group than in the healthy group. The results of the two measurements in the sufferers seem to show a qualitatively similar trend, indicating that the larger the size of the particles, the lower their concentration. A significant observation was changes in particle concentration and size between the healthy and COPD patients as well as between the two consecutive measurements in the COPD group. The results of the two measurements in COPD patients appear to show a qualitatively similar pattern with an increase in small-diameter particles and a decrease with increasing particle size. The difference between the two measurements was probably related to the different models of Accusizer used. However, a noteworthy finding is the difference detected between the particle sizes of the two groups. Specifically, the concentration of particles smaller than $0.260\text{ }\mu\text{m}$ was greater in healthy subjects than in those with COPD and vice versa for particles larger than $0.328\text{ }\mu\text{m}$, where the concentration was greater in subjects with COPD than in healthy subjects. This is probably related to their different anatomical point of origin as well as the changes in respiration. The correlation between the particles of the exhaled breath condensate and the tools used to assess dyspnea was not identified for the group of patients. However, there was a correlation with the section of the SGRQ questionnaire in the healthy group, which may be related to their physical fitness. We

speculate that the small sample of participants with COPD and its heterogeneity may have contributed to the results of the present study. The COVID pandemic was an important limiting factor in the conduct of the study. Further study of this subject is deemed necessary with larger -scale participants.

Αναφορές

1. Adeloye, D., Song, P., Zhu, Y., Campbell, H. & Sheikh, A. (2022). Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*, 10: 447–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7
2. Agusti, A., & Sin, D. D. (2014). Biomarkers in COPD. *Clinics in Chest Medicine*, 35(1), 131–141. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.006
3. Akata, K., & van Eeden, S. F. (2020). Lung Macrophage Functional Properties in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 853. doi:10.3390/ijms21030853
4. Almstrand, A.-C., Bake, B., Ljungström, E., Larsson, P., Bredberg, A., Mirgorodskaya, E., & Olin, A.-C. (2010). Effect of airway opening on production of exhaled particles. *Journal of Applied Physiology*, 108(3), 584–588. doi:10.1152/japplphysiol.00873.20
5. Amarnath A.R.G. (2021). Evaluating Six Minute Walk Test as a Tool to Assess the Severity of COPD. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 9(6): 269-277. ISSN: 2347-2545
6. Angelis, N., Porpodis, K., Zarogoulidis, P., Spyrtos, D., Kioumis, I., Papaiwannou, A., Pitsiou, G., Tsakiridis, K., Mpakas, A., Arikas, S., Tsiouda, T., Katsikogiannis, N., Kougioumtzi, I., Machairiotis, N., Argyriou, M., Kessisis, G., & Zarogoulidis, K. (2014). Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*, 6(S1): S167-S172. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.07
7. Arora, S., Dev, K., Agarwal, B., Das, P. & Syeda, M.A. (2018). Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*. 223(4–5): 383-396. doi: 10.1016/j.imbio.2017.11.001
8. Ashmawi, S.S.A., Dewdar, I.A., Mohamed, N.A., & Elhefny, A.A. (2018). Measurement of 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 67(3): 226-230. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt_34_17
9. Bagheri G., Schlenczek O., Turco L., Thiede B., Stieger K., Kosub J.M., Clauberg S., Pöhlker M.L., Pöhlker C., Moláček J., Scheithauer S. & Bodenschatz E. (2023). Size, concentration, and origin of human exhaled particles and their dependence on human factors with implications on infection transmission. *Journal of Aerosol Science*, 168: 106102. doi: 10.1016/j.jaerosci.2022.106102

10. Bajaj, P., & Ishmael, F.T. (2013). Exhaled Breath Condensates as a Source for Biomarkers for Characterization of Inflammatory Lung Diseases. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, 3(1): 29149. doi:10.4236/jasmi.2013.31004
11. Bake, B., Larsson, P., Ljungkvist, G., Ljungström, E., & Olin, A.-C. (2019). Exhaled particles and small airways. *Respiratory Research*, 20(1). doi:10.1186/s12931-019-0970-9
12. Barnes, P.J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
13. Barnes, P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical Science*, 131(13), 1541–1558. doi:10.1042/cs20160487
14. Barnes P.J. (2019). Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*, 74(7): 1249-1256. doi: 10.1111/all.13760
15. Barnes, P. J. (2020). Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biology*, 33, 101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.10154
16. Barreiro, E., & Jaitov, A. (2018). Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. *Journal of Thoracic Disease*. 10(Suppl 12): S1415-S14. doi: 10.21037/jtd.2018.04.168
17. Benlala, I., Laurent, F., & Dournes, G. (2021). Structural and functional changes in COPD: What we have learned from imaging. *Respirology*, 26(8), 731–741. doi:10.1111/resp.14047
18. Berg, K., & Wright, J. L. (2016). The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140(12), 1423–1428. doi:10.5858/arpa.2015-0455-rs
19. Berliner, D., Schneider, N., Welte, T., & Bauersachs, J. (2016). The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Deutsches Aerteblatt Online*. doi:10.3238/arztebl.2016.0834
20. Betka, S., Adler, D., Similowski, T., & Blanke, O. (2022). Breathing control, brain, and bodily self-consciousness: Toward immersive digiceuticals to alleviate respiratory suffering. *Biological Psychology*. 171: 108329. doi: 10.1016/j.biopsycho.2022.108329
21. Bhatt, S. P., Washko, G. R., Hoffman, E. A., Newell Jr., J. D., Bodduluri, S., Diaz, A. A. (2018). Imaging Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from COPDGene. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*
22. Bhatt, S., Kanoujia, J., Nagappa, A.N., & K. Pai, K.S.R. (2021). Targeting Molecular and Cellular Mechanisms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Targeting*

- Cellular Signalling Pathways in Lung Diseases. Springer, Singapore. Doi: 10.1007/978-981-33-6827-9_5
23. Blanco, I., Piccari, L., & Barberà, J. A. (2016). Pulmonary vasculature in COPD: The silent component. *Respirology*, 21(6), 984–994. doi:10.1111/resp.12772
 24. Blanco, I., Diego, I., Bueno, P., Casas-Maldonado, F. & Miravittles, M. (2019). Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *European Respiratory Journal*, 54: 1900610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2019
 25. Bondesson, E., Jansson, L. T., Bengtsson, T., & Wollmer, P. (2009). Exhaled breath condensate—site and mechanisms of formation. *Journal of Breath Research*, 3(1): 016005. doi: 10.1088/1752-7155/3/1/016005
 26. Bordoni, B., Escher, A., Compalati, E., Mapelli, L., & Toccafondi, A. (2023). The Importance of the Diaphragm in Neuromotor Function in the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 18: 837–848. doi: 10.2147/COPD.S404190
 27. Borrill, Z., Starkey, C., Vestbo, J., & Singh, D. (2005). Reproducibility of exhaled breath condensate pH in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 25(2): 269–274. doi:10.1183/09031936.05.0008580
 28. Boukhenouna, S., Wilson, M. A., Bahmed, K., & Kosmider, B. (2018). Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–9. doi:10.1155/2018/5730395
 29. Brassington, K., Selemidis, S., Bozinovski, S., & Vlahos, R. (2019). New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science*, 133(7), 885–904. doi:10.1042/cs20180316
 30. Brightling, C., & Greening, N. (2019). Airway inflammation in COPD- progress to precision medicine. *European Respiratory Journal*, 1900651. doi:10.1183/13993003.00651-2019
 31. Bruderer, T., Gaisl, T., Gaugg, M. T., Nowak, N., Streckenbach, B., Müller, S., & Zenobi, R. (2019). On-Line Analysis of Exhaled Breath. *Chemical Reviews*. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00005
 32. Brusasco, V., & Martinez, F. (2014). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Comprehensive Physiology*, 1–31. doi:10.1002/cphy.c110037
 33. Burgoyne, R.A., Fisher, A.J. & Borthwick, L.A. (2021). The Role of Epithelial Damage in the Pulmonary Immune Response. *Cells*, 10, 2763. doi: 10.3390/cells10102763

34. Butler, A., Walton, G. M., & Sapey, E. (2018). Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1–13. doi:10.1080/15412555.2018.1476475
35. Campanella, A., De Summa, S., & Tommasi, S. (2019). Exhaled breath condensate biomarkers for lung cancer. *Journal of Breath Research*, doi:10.1088/1752-7163/ab2f9f
36. Cao, Y., Li, P., Wang, Y., Liu, X. & Wu, W. (2022). Diaphragm Dysfunction and Rehabilitation Strategy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, 13. doi: 10.3389/fphys.2022.872277
37. Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A. L., Di Stefano, A., & Adcock, I. (2016). COPD immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 38(4), 497–515. doi:10.1007/s00281-016-0561-5
38. Cazzola, M., Hanania, N., MacNee, W., Rudell, K., Hackford, C., & Tamimi, N. (2015). A review of the most common patient-reported outcomes in COPD – revisiting current knowledge and estimating future challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 725. doi:10.2147/copd.s77368
39. Celli, B. R., & Wedzicha, J. A. (2019). Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(13), 1257–1266. doi:10.1056/nejmra1900500
40. Chen, T., Liu, T., Li, T., Zhao, H., & Chen, Q. (2021). Exhaled breath analysis in disease detection. *Clinica Chimica Acta*, 515, 61–72. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.036
41. Cherneva, R. V., & Kostadinov, D. T. (2018). Biomarkers in COPD – Challenging, Real or Illusive. *Folia Medica*, 60(3), 351–363. doi:10.2478/folmed-2018-0018
42. Chhabra, S.K., & Gupta, M. (2012). Exhaled breath condensate analysis in chronic obstructive pulmonary disease. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*, 54(1): 27-37. PMID: 22779120
43. Choi T.C.M., Tsang H.C., Lui S.R., Yam T.F., Lee Y.S., To Y.L. & Choo K.L. (2023). An Initial Assessment of the Decline with Age for the 6-minute Walk Test (6MWT) in Chinese Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 5(2): 100262. doi: 10.1016/j.arrct.2023.100262
44. Choudhury, G., & MacNee, W. (2016). Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(1), 122–135. doi:10.1080/15412555.2016.1214948

45. Christiansen, A., Davidsen, J.R., Titlestad, I., Vestbo, J. & Baumbach, I. (2016). A systematic review of breath analysis and detection of volatile organic compounds in COPD. *Journal of Breath Research*. 10(3): 034002. doi: 10.1088/1752-7155/10/3/034002
46. Chung, K. F., Caramori, G., Adcock, I., & Di Stefano, A. (2014). Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 397. doi:10.2147/copd.s42544
47. Colarusso, C., Terlizzi, M., Molino, A., Pinto, A., & Sorrentino, R. (2017). Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Oncotarget*. 8(47): 81813–81824. doi: 10.18632/oncotarget.17850
48. Comes, A., Ianoși, E. S., & Jimborean, G. (2016). Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Interdisciplinary Medicine*, 1(1), 12–17. doi:10.1515/jim-2016-0004
49. Cong, J. & Wei H. (2019). Natural Killer Cells in the Lungs. *Frontiers in Immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01416
50. Contoli, M., Baraldo, S., Conti, V., Gnesini, G., Marku, B., Casolari, P., Scrigner P., Morelli P., Saetta M., Spanevello A. & Papi, A. (2019). Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: A longitudinal proof-of-concept cohort study. *Respirology*, doi:10.1111/resp.13607
51. Crisafulli, E., & Clini, E. M. (2010). Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 5(3): 202. doi: 10.1186/2049-6958-5-3-202
52. David, B., Bafadhel, M., Koenderman, L., & De Soyza, A. (2020). Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*, thoraxjnl–2020–215167. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
53. Davis, M. D., & Hunt, J. (2012). Exhaled Breath Condensate pH Assays. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 32(3), 377–386. doi: 10.1016/j.iac.2012.06.003
54. Davis, M. D., & Montpetit, A. J. (2018). Exhaled Breath Condensate. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, doi: 10.1016/j.iac.2018.06.002
55. De Rose, V., Molloy, K., Gohy, S., Pilette, C. & Green, C.M. (2018). Airway Epithelium Dysfunction in Cystic Fibrosis and COPD. *Mediators of Inflammation*, Article ID 1309746. doi: 10.1155/2018/1309746
56. Dey, T., Kalita, J., Weldon, S., & Taggart, C. (2018). Proteases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9), 244. doi:10.3390/jcm7090244

57. Dodig, S., & Čepelak, I. (2013). Exhaled breath condensate – from an analytical point of view. *Biochemia Medica*, 281–295. doi: 10.11613/bm.2013.034
58. Domej, W., Oetll, K., & Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1207. doi:10.2147/copd.s51226
59. Durawa, A., Dziadziuszko, K., Jelitto-Górska, M., & Szurowska, E. (2020). Emphysema – The review of radiological presentation and its clinical impact in the LDCT screening era. *Clinical Imaging*. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.018
60. Dyachenko, A.I. (2017). Biophysics of Chest Vibrations. *Journal of Applied and Theoretical Physics Research*, 1(2):14-19. doi:10.24218/jatpr.2017.09
61. Eapen, M.S., Myers, S., Walters, E.H. & Sohal, S.S. (2017). Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary diseases: a true paradox. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 11(10): 827-839. doi: 10.1080/17476348.2017.1360769
62. Ejazi, A., Shameem, M., Bhargava, R., Ahmad, Z., Akhtar, J., Khan, N.A., Alam, M., Alam, A. & Wafi, C.G.A. (2018). Correlation of exhaled carbon monoxide level with disease severity in chronic obstruction pulmonary disease. *Lung India*. 35(5): 401–406. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_11_18
63. Ekström, M., Sundh, J., & Larsson, K. (2016). Patient reported outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: Which to use? *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(3), 351–362. doi:10.1586/17476348.2016.1146595
64. Fermont, J. M., Masconi, K. L., Jensen, M. T., Ferrari, R., Di Lorenzo, V. A. P., Marott, J. M., Wood, A. M. (2019). Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, thoraxjnl–2018–211855. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211855
65. Finicelli, M., Digilio, F.A., Galderisi, U. & Peluso, G. (2022). The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function. *Antioxidants*, 11, 464. doi:10.3390/antiox11030464
66. Freeman, C. M., & Curtis, J. L. (2016). Lung Dendritic Cells: Shaping Immune Responses Throughout COPD Progression. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. doi:10.1165/rcmb.2016-0272tr
67. Fukushi, I., & Okada, Y. (2019). Mechanism of dyspnea sensation: A comprehensive review for better practice of pulmonary rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Neurosciences*. 191: 22-32. doi: 10.24799/jrehabilneurosci.180921

68. Fukushi, I., Pokorski, M., & Okada, Y. (2020). Mechanisms underlying the sensation of dyspnea. *Respiratory Investigation*. doi:10.1016/j.resinv.2020.10.00
69. Gao, W., Li, L., Wang, Y., Zhang, S., Adcock, I.M., Barnes, P.J., Huang, M. & Yao, X. (2015). Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*, 20(5): 722-9. doi: 10.1111/resp.12542
70. Garcia-Rio, F., Lores, V., Mediano, O., Rojo, B., Hernanz, A., López-Collazo, E., & Alvarez-Sala, R. (2009). Daily Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Mainly Associated with Dynamic Hyperinflation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(6): 506-12. doi: 10.1164/rccm.200812-1873OC
71. García-Rio, F., Romero, D., Lores, V., Casitas, R., Hernanz, A., Galera, R., Alvarez-Sala R., & Torres, I. (2011). Dynamic Hyperinflation, Arterial Blood Oxygen, and Airway Oxidative Stress in Stable Patients With COPD. *Chest*, 140(4): 961–969. doi:10.1378/chest.10-2788
72. Garvey, C., & Criner, G. J. (2018). Impact of Comorbidities on the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.002
73. Gea, J., Pascual, S., Casadevall, C., Orozco-Levi, M., & Barreiro, E. (2015). Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *Journal of Thoracic Disease*. 7(10): E418–E438. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04
74. Gessner, C., Hammerschmidt, S., Kuhn, H., Hoheisel, G., Gillissen, A., Sack, U., & Wirtz, H. (2007). Breath condensate nitrite correlates with hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 101(11), 2271–2278. doi: 10.1016/j.rmed.2007.06.024
75. Gonçalves, I., Guimarães, M. J., van Zeller, M., Menezes, F., Moita, J., & Simão, P. (2018). Clinical and molecular markers in COPD. *Pulmonology*, 24(4), 250–259. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.02.005
76. Goodman, C.C. & Fuller, K.S. (2021). *Goodman and Fuller's Pathology. Implication for the physical therapist*. (5th edition). Missouri, USA, Elsevier
77. Gopallawa, I., Dehinwa, R., Bhatia, V., Gujar, V. & Chirmule, N. (2023). A four-part guide to lung immunology: Invasion, inflammation, immunity, and intervention. *Frontiers in Immunology*, 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1119564

78. Griesse, M. (2004). Exhaled breath condensate. *Pediatric Pulmonology*, 37(S26), 14–15. doi:10.1002/ppul.70034
79. Grob, N. M., Aytakin, M., & Dweik, R. A. (2008). Biomarkers in exhaled breath condensate: a review of collection, processing and analysis. *Journal of Breath Research*, 2(3), 037004. doi:10.1088/1752-7155/2/3/037004
80. Hadzica, S., Wua, C.Y., Avdeevb, S., Weissmanna, N., Schermulya, R.T. & Kosanovic, D. (2020). Lung epithelium damage in COPD – An unstoppable pathological event?. *Cellular signaling*. 68: 109540. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109540
81. Hanania, N. A., & O'Donnell, D. E. (2019). Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14: 1127–1138. doi:10.2147/copd.s188141
82. Hao, W., Li, M., Zhang, C., Zhang, Y., & Wang, P. (2019). Inflammatory mediators in exhaled breath condensate and peripheral blood of healthy donors and stable COPD patients. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 1–7. doi:10.1080/08923973.2019.1609496
83. Hashemzadeh, N., Rahimpour, E., & Jouyban, A. (2023). Applications of Exhaled Breath Condensate Analysis for Drug Monitoring and Bioequivalence Study of Inhaled Drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 25: 391-401. doi: 10.18433/jpps33121.
84. Haslbeck, K., Schwarz, K., Hohlfeld, J. M., Seume, J. R., & Koch, W. (2010). Submicron droplet formation in the human lung. *Journal of Aerosol Science*, 41(5): 429–438. doi: 10.1016/j.jaerosci.2010.02.01
85. Heaney, L. M., & Lindley, M. R. (2017). Translation of exhaled breath volatile analyses to sport and exercise applications. *Metabolomics*, 13(11): doi: 10.1007/s11306-017-1266-z
86. Henrot, P., Prevel, R., Berger, P., & Dupin, I. (2019). Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2785. doi:10.3390/ijms20112785
87. Hiemstra, P. S. (2013). Altered Macrophage Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(Supplement), S180–S185. doi:10.1513/annalsats.201305-123aw

88. Higham, A., Quinn, A. M., Cançado, J. E. D., & Singh, D. (2019). The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respiratory Research*, 20(1). doi:10.1186/s12931-019-1017-y
89. Hikichi, M., Mizumura, K., Maruoka, S. & Gon, Y. (2019). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of Thoracic Disease*, (Suppl 17): S2129-S2140. doi:10.21037/jtd.2019.10.43
90. Hill, D.B., Button, B., Rubinstein, M., & Boucher, R.C. (2022). Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiological Reviews*, 102(4): 1757–1836. doi: 10.1152/physrev.00004.2021
91. Holland, A. E., & Nici, L. (2013). The Return of the Minimum Clinically Important Difference for 6-Minute-Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(4), 335–336. doi:10.1164/rccm.201212-2191ed
92. Holmgren, H., Ljungström, E., Almstrand, A.-C., Bake, B., & Olin, A.-C. (2010). Size distribution of exhaled particles in the range from 0.01 to 2.0µm. *Journal of Aerosol Science*, 41(5): 439–446. doi: 10.1016/j.jaerosci.2010.02.01
93. Holmner, Å., Öhberg, F., Wiklund, U., Bergmann, E., Blomberg, A., & Wadell, K. (2020). How stable is lung function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease when monitored using a telehealth system? A longitudinal and home-based study. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1). doi:10.1186/s12911-020-1103-6
94. Horváth, I., Barnes, P. J., Loukides, S., Sterk, P. J., Högman, M., Olin, A.-C., Amann A., Antus B., Baraldi E., Bikov A., Boots A.W., Bos L.D., Brinkman P., Bucca C., Carpagnano G.E., Corradi M., Cristescu S., de Jongste J.C., Dinh-Xuan A.T., Dompeling E., Fens N., Fowler S., Hohlfeld J.M., Holz O., Jöbsis Q., De Kant K.V., Knobel H.H., Kostikas K., Lehtimäki L., Lundberg J.O., Montuschi P., Muylem A.V., Pennazza G., Reinhold P., Ricciardolo F.L.M., Rosias P., Santonico M., van der Schee M.P., van Schooten F.J., Spanevello A., Tonia T., & Vink, T. J. (2017). A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *European Respiratory Journal*, 49(4), 1600965. doi:10.1183/13993003.00965-2016
95. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>
96. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
97. <https://www.cdc.gov/copd/index.html>

98. <https://lungfoundation.com.au/patients-carers/living-with-a-lung-disease/copd/overview/>
99. [https://www.physio-pedia.com/COPD_\(Chronic_Obstructive_Pulmonary_Disease\)](https://www.physio-pedia.com/COPD_(Chronic_Obstructive_Pulmonary_Disease))
100. Huang, X., Mu, X., Deng, L., Fu, A., Pu, E., Tang, T., & Kong, X. (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14: 1139–1158. doi: 10.2147/COPD.S203215
101. Hurst, J. R., Skolnik, N., Hansen, G. J., Anzueto, A., Donaldson, G. C., Dransfield, M. T., & Varghese, P. (2020). Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *European Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.014
102. Hussain-Alkhateeb, L., Bake, B., Holm, M., Emilsson, O., Mirgorodskaya, E., & Olin, A.C. (2021). Novel non-invasive particles in exhaled air method to explore the lining fluid of small airways—a European population-based cohort study. *BMJ Open Respiratory Research*, 8: e000804. doi:10.1136/bmjresp-2020-000804
103. Inonu, H., Doruk, S., Sahin, S., Erkorkmaz, U., Celik, D., Celikel, S., & Seyfikli, Z. (2012). Oxidative Stress Levels in Exhaled Breath Condensate Associated with COPD and Smoking. *Respiratory Care*, 57(3), 413–419. doi:10.4187/respcare.01302
104. Jacono, F. J. (2013). Control of ventilation in COPD and lung injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(2), 371–376. doi:10.1016/j.resp.2013.07.01
105. Janicka, M., Kot-Wasik, A., Kot, J., & Namieśnik, J. (2010). Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation: Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(11), 4631–4659. doi:10.3390/ijms11114631
106. Jany, B. H., Bals, R., Buhr-Schinner, H., Dreher, M., Koczulla, A. R., Jany, L., & Randerath, W. (2019). COPD: Rethinking Patient Management – How to Approach a Challenging Patient Group Successfully. *Respiration*, 1–6. doi:10.1159/000493759
107. Jarhyan, P., Hutchinson, A., Khaw, D., Prabhakaran, D. & Mohan, S. (2022). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 100(3): 216-230. doi: 10.2471/BLT.21.286870

108. Jasper, A.E., McIver, W.J., Sapey, E., & Walton, G.M. (2019). Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Res*, 8: F1000 Faculty Rev-557. doi: 10.12688/f1000research.18411.1
109. Johns D.P., Walters J.A.E., & Walters E.H. (2014). Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *Journal of Thoracic Disease*, 6(11): 1557–1569. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18
110. Kačerová, T., Novotný, P., Boroň, J., & Kačer, P. (2018). Molecular Diagnostics of Pulmonary Diseases Based on Analysis of Exhaled Breath Condensate. Biomarker - Indicator of Abnormal Physiological Process. doi:10.5772/intechopen.74402
111. Kakavas, S., Kotsiou, O. S., Perlikos, F., Mermiri, M., Mavrovounis, G., Gourgoulisanis, K., & Pantazopoulos, I. (2021). Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 31(1). doi:10.1038/s41533-021-00236-w
112. Kapellos T.S., Baßler K., Fujii W., Nalkurthi C., Schaar A.C., Bonaguro L., Pecht T., Galvao I., Agrawal S., Saglam A., Dudkin E., Frishberg A., Domenico E., Horne A., Donovan C., Kim R.Y., Gallego-Ortega D., Gillett T.E., Ansari M., Schulte-Schrepping J., Offermann N., Antignano I., Sivri B., Lu W., Eapen M.S., van Uelft M., Osei-Sarpong C., van den Berge M., Donker H.C., Groen H.J.M., Sohal S.S., Klein J., Schreiber T., Feißt A., ildirim A.O., Schiller H.B., Nawijn M.C., Becker M., Händler K., Beyer M., Capasso M., Ulas T., Hasenauer J., Pizarro C., Theis F.J., Hansbro P.M., Skowasch D. & Schultze J.L. (2023). Systemic alterations in neutrophils and their precursors in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Case Reports*, 42(6): 112525. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112525
113. Karloh, M., Fleig Mayer, A., Maurici, R., Pizzichini, M. M. M., Jones, P. W., & Pizzichini, E. (2016). The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far? *Chest*, 149(2): 413–425. doi: 10.1378/chest.15-1752
114. Karnati, S., Seimetz, M., Kleefeldt, F., Sonawane, A., Madhusudhan, T., Bachhuka, A., Kosanovic, D., Weissmann, N., Krüger, K. & Ergün, S. (2021). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.649512
115. Kazani, S., & Israel, E. (2010). Exhaled breath condensates in asthma: diagnostic and therapeutic implications. *Journal of Breath Research*, 4(4), 047001. doi:10.1088/1752-7155/4/4/047001

116. Kazeminasab, S., Emamalizadeh, B., Jouyban, A., Shoja, M. M., & Khoubnasabjafari, M. (2020). Macromolecular biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease in exhaled breath condensate. *Biomarkers in Medicine*, 14(11), 1047–1063. doi:10.2217/bmm-2020-0121
117. Kaźmierczak, M., Ciebiada, M., Pękala-Wojciechowska, A., Pawłowski, M., Nielepkowicz-Goździńska, A., & Antczak, A. (2015). Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart, Lung and Circulation*, 24(8), 817–823. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.019
118. Khoubnasabjafari, M., Rahimpour, E., & Jouyban, A. (2018). Exhaled breath condensate as an alternative sample for drug monitoring. *Bioanalysis*, 10(2), 61–64. doi:10.4155/bio-2017-0205
119. Kim, V., & Criner, G. J. (2013). Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(3), 228–237. doi:10.1164/rccm.201210-1843ci
120. King, P. T. (2015). Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clinical and Translational Medicine*, 4(1). doi:10.1186/s40169-015-0068-z
121. Ko, F. W. S., Lau, C. Y. K., Leung, T. F., Wong, G. W. K., Lam, C. W. K., & Hui, D. S. C. (2006). Exhaled breath condensate levels of 8-isoprostane, growth related oncogene α and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 100(4), 630–638. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.009
122. Konjeti O., Gaikwad N., Manjush R.M. & Saini M. (2022). Correlation of Six-Minute Walk Test and COPD Assessment Test (CAT) Scores with Spirometric Indices in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 6(14): 24-28. doi: 10.5455/IJMRCR.172-1646754928
123. Konstantinidi, E. M., Lappas, A. S., Tzortzi, A. S., & Behrakis, P. K. (2015). Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal*, 2015, 1–25. doi:10.1155/2015/435160
124. Kostikas, K., Papatheodorou, G., Ganas, K., Psathakis, K., Panagou, P., & Loukides, S. (2002). pH in Expired Breath Condensate of Patients with Inflammatory Airway Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(10), 1364–1370. doi:10.1164/rccm.200111-068oc

125. Kostikas, K., Papatheodorou, G., Psathakis, K., Panagou, P., & Loukides, S. (2003). Oxidative Stress in Expired Breath Condensate of Patients With COPD. *Chest*, 124(4): 1373–1380. doi:10.1378/chest.124.4.1373
126. Kostikas, K., Koutsokera, A., Gourgoulisanis, K., & Loukides, S. (2008). Biomarkers in the Exhaled Breath Condensate of Healthy Adults: Mapping the Path Towards Reference Values. *Current Medicinal Chemistry*, 15(6): 620–630. doi:10.2174/092986708783769768
127. Kubáň, P., & Foret, F. (2013). Exhaled breath condensate: Determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review. *Analytica Chimica Acta*, 805: 1–18. doi: 10.1016/j.aca.2013.07.049
128. Laddha, A. P., & Kulkarni, Y. A. (2019). VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respiratory Medicine*. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.003
129. Larsson, P., Holz, O., Koster, G., Anthony Postle, Anna-Carin Olin A-& Hohlfield J.M. (2023). Exhaled breath particles as a novel tool to study lipid composition of epithelial lining fluid from the distal lung. *BMC Pulmonary Medicine*, 23: 423. doi: 10.1186/s12890-023-02718-8
130. Lärstad, M., Almstrand, A.-C., Larsson, P., Bake, B., Larsson, S., Ljungström, E., Mirgorodskaya E. & Olin, A.-C. (2015). Surfactant Protein A in Exhaled Endogenous Particles Is Decreased in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: A Pilot Study. *PLOS ONE*, 10(12): e0144463. Doi: 10.1371/journal.pone.0144463
131. Laveneziana, P., Similowski, T., & Morelot-Panzini, C. (2015). Multidimensional approach to dyspnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 21(2): 127–132. doi:10.1097/mcp.0000000000000134
132. Lazar, Z., Horváth, I., Vestbo, J., & Bikov, A. (2018). Exhaled breath condensate in chronic obstructive pulmonary disease: methodological challenges and clinical application. *Minerva Respiratory Medicine*, 57(2): doi: 10.23736/s0026-4954.18.01816-3
133. Lee, J. S., Shin, J. H., Hwang, J.-H., Baek, J. E., & Choi, B.-S. (2014). Malondialdehyde and 3-Nitrotyrosine in Exhaled Breath Condensate in Retired Elderly Coal Miners with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Safety and Health at Work*, 5(2): 91–96. doi:10.1016/j.shaw.2014.03.001

134. Lewthwaite, H., Jensen, D. & Ekström, M. (2021). How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 16: 1581–1598. doi: 10.2147/COPD.S277523
135. Liang, Y., Yeligar, S. M., & Brown, L. A. S. (2012). Exhaled Breath Condensate: A Promising Source for Biomarkers of Lung Disease. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–7. doi:10.1100/2012/217518
136. Lin, X., Fan, Y., Wang, X., Chi, M., Li, X., Zhang, X., & Sun, D. (2017). Correlation Between Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. *The American Journal of the Medical Sciences*, 354(4): 388–394. doi:10.1016/j.amjms.2017.06.004
137. MacNee, W., Rennard, S. I., Hunt, J. F., Edwards, L. D., Miller, B. E., Locantore, N. W., & Tal-Singer, R. (2011). Evaluation of exhaled breath condensate pH as a biomarker for COPD. *Respiratory Medicine*, 105(7): 1037–1045. doi:10.1016/j.rmed.2011.02.009
138. Mahjoub Mohammed Merghani, K., Sagot, B., Gehin, E., Da, G., & Motzkus, C. (2020). A review on the applied techniques of exhaled airflow and droplets characterization. *Indoor Air*, 31(1), 7–25. doi:10.1111/ina.12770
139. Makris, D., Paraskakis, E., Korakas, P., Karagiannakis, E., Sourvinos, G., Siafakas, N. M., & Tzanakis, N. (2008). Exhaled Breath Condensate 8-Isoprostane, Clinical Parameters, Radiological Indices and Airway Inflammation in COPD. *Respiration*, 75(2), 138–144. doi:10.1159/000106377
140. Maniscalco, M., Fuschillo, S., Paris, D., Cutignano, A., Sanduzzi, A., & Motta, A. (2019). Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases. *Advances in Clinical Chemistry*, 121–149. doi:10.1016/bs.acc.2018.10.002
141. Mannino, D. M. (2018). Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and progression. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 1. doi:10.1097/mcp.0000000000000549
142. Marchetti, M. & Kaplan, A. (2018). Dyspnea and Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Impact on Physical Activity.

- Cleveland Clinic Journal of Medicine. 85(2 Suppl 1): S3-S10. doi: 10.3949/ccjm.85.s1.02.
143. Martini, K., & Frauenfelder, T. (2020). Advances in imaging for lung emphysema. *Annals of Translational Medicine*, 8(21): 1467–1467. doi:10.21037/atm.2020.04.44
 144. Mathioudakis, A.G., Chatzimavridou-Grigoriadou, V., Corlateanu, A., Mathioudakis, G.A. & Calverley, P.M.A. (2013). COPD Phenotypes and Biomarkers: Introducing Personalised Medicine. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 9: 372-378. doi: 10.2174/1573398X10666140527000115
 145. McGuinness, A., & Sapey, E. (2017). Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *Journal of Clinical Medicine*, 6(2), 21. doi:10.3390/jcm6020021
 146. Mincham, K.T., Bruno, N., Singanayagam, A., & Snelgrove, R.J. (2021). Our evolving view of neutrophils in defining the pathology of chronic lung disease. *Immunology*, 164(4): 701–721. doi: 10.1111/imm.13419
 147. Miravittles, M., & Ribera, A. (2017). Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respiratory Research*, 18(1). doi:10.1186/s12931-017-0548-3
 148. Miravittles, M., Koblizek, V., Esquinas, C., Milenkovic, B., Barczyk, A., Tkacova, R., Somfay A., Zykov K., Tudoric N., Kostov K., Zbozinkova Z., Svoboda M., Sorli J., Krams A., & Valipour, A. (2019). Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: The POPE study. *Respiratory Medicine*, 150: 141–148. doi: 10.1016/j.rmed.2019.03.007
 149. Möller, W., Heimbeck, I., Weber, N., Saba, G. K., Körner, B., Neiswirth, M., & Kohlhäufel, M. (2010). Fractionated Exhaled Breath Condensate Collection Shows High Hydrogen Peroxide Release in the Airways. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 23(3): 129–135. doi:10.1089/jamp.2009.0764
 150. Montuschi, P., Collons, J. V., Ciabattini, G., Lazzeri, N., Corradi, M., Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (2000). Exhaled 8-Isoprostane as an In Vivo Biomarker of Lung Oxidative Stress in Patients with COPD and Healthy

- Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(3), 1175–1177. doi:10.1164/ajrccm.162.3.2001063
151. Moradkhani B., Mollazadeh S., Niloofar P., Bashiri A. & Oghazian M.B. (2021). Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 7(1): 40. doi: 10.1186/s40780-021-00222-x
 152. Morawska L., Buonanno G., Mikszewski A. & Stabile L. (2022). The physics of respiratory particle generation, fate in the air, and inhalation. *Nature Reviews Physics*, 4: 723–734. doi: 10.1038/s42254-022-00506-7
 153. Murata, K., Fujimoto, K., Kitaguchi, Y., Horiuchi, T., Kubo, K., & Honda, T. (2013). Hydrogen Peroxide Content and pH of Expired Breath Condensate from Patients with Asthma and COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(1): 81–87. doi:10.3109/15412555.2013.830094
 154. Murgia, N. & Gambelungho, A. (2022). Occupational COPD—The most under-recognized occupational lung disease?. *Respirology*, 27(6): 399–410. doi: 10.1111/resp.14272
 155. Nagaraja, C., Sagar, Manjunath, P., Shashibhushan, B., & Asif, M. (2012). Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate: A clinical study. *Lung India*, 29(2): 123. doi:10.4103/0970-2113.95303
 156. Neder, J. A., de-Torres P., J., Milne, K. M., & O'Donnell, D. E. (2020). Lung Function Testing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3): 347–366. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.004
 157. Ni, L., & Dong, C. (2018). Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01431
 158. Nishimura K., Kusunose M., Sanda R., Mori M., Shibayama A. & Nakayasu K. (2023). Comparison of Predictive Properties between Tools of Patient-Reported Outcomes: Risk Prediction for Three Future Events in Subjects with COPD. *Diagnostics (Basel)*, 13(13): 2269. doi: 10.3390/diagnostics13132269

159. O'Donnell, D., & Gebke, K. (2014). Activity restriction in mild COPD: a challenging clinical problem. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 577. doi:10.2147/copd.s62766
160. O'Donnell, D. E., Milne, K. M., James, M. D., de Torres, J. P., & Neder, J. A. (2019). Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Advances in Therapy*. doi:10.1007/s12325-019-01128-9
161. O'Donnell, D.E. & Neder, J.A. (2020). The enigma of dyspnoea in COPD: A physiological perspective. *Respirology*, 25(2): 134-136. doi: 10.1111/resp.13736
162. Ong, K.C. (2020). Evaluating dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease. *Precision and Future Medicine*, 5(2): 62-68. doi: 10.23838/pfm.2020.00212
163. Pandey, K. C., De, S., & Mishra, P. K. (2017). Role of Proteases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 8. doi:10.3389/fphar.2017.00512
164. Pantazopoulos, I., Magounaki, K., Kotsiou, O., Rouka, E., Perlikos, F., Kakavas, S. & Gourgoulialis, K. (2022). Incorporating Biomarkers in COPD Management: The Research Keeps Going. *Journal of Personalized Medicine*. 12(3): 379. doi: 10.3390/jpm12030379
165. Papaioannou, A.I., Mazioti, A., Kiropoulos, T., Tsilioni, I., Koutsokera, A., Tanou, K., Nikoulis D.J., Georgoulis P., Zakynthinos E., Gourgoulialis K.I. & Kostikas, K. (2010). Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respiratory Medicine*, 104(2): 275–282. doi:10.1016/j.rmed.2009.09.016
166. Papaioannou, A. I., Loukides, S., Minas, M., Kontogianni, K., Bakakos, P., Gourgoulialis, K. I., Alchanatis M., Papiris S., & Kostikas, K. (2011). Exhaled breath condensate pH as a biomarker of COPD severity in ex-smokers. *Respiratory Research*, 12(1). doi:10.1186/1465-9921-12-67
167. Pappas, K., Papaioannou, A. I., Kostikas, K., & Tzanakis, N. (2013). The role of macrophages in obstructive airways disease: Chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Cytokine*, 64(3): 613–625. doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.010

168. Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., & O'Donnell, D. E. (2012). An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(4): 435–452. doi:10.1164/rccm.201111-2042st
169. Pecchiari, M., Radovanovic, D., Santus, P., & D'Angelo, E. (2016). Airway occlusion assessed by single breath N₂ test and lung P-V curve in healthy subjects and COPD patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 234: 60–68. doi: 10.1016/j.resp.2016.09.006
170. Połomska, J., Bar, K., & Sozańska, B. (2021). Exhaled Breath Condensate—A Non-Invasive Approach for Diagnostic Methods in Asthma. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12): 2697. doi:10.3390/jcm10122697
171. Polverino, F., & Celli, B. (2018). The Challenge of Controlling the COPD Epidemic: Unmet Needs. *The American Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.001
172. Poto, R., Loffredo, S., Palestra, F., Marone, G., Patella, V. & Varricchi, G. (2022). Angiogenesis, Lymphangiogenesis, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Cells*, 11, 1720. doi: 10.3390/cells11101720
173. Price, D., & Brusselle, G. (2013). Challenges of COPD diagnosis. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 7(6): 543–556. doi:10.1517/17530059.2013.842552
174. Qin, K., Xu, B., Pang, M., Wang, H. & Yu, B. (2021). The functions of CD4 T-helper lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, 54(2): 173–178. doi: 10.3724/abbs.2021009
175. Qu, J., Yue, L., Gao, J. & Yao, H. (2019). Perspectives on Wnt Signal Pathway in the Pathogenesis and Therapeutics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 369(3): 473-480. doi: 10.1124/jpet.118.256222
176. Rabe, K. F., & Watz, H. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 389(10082): 1931–1940. doi:10.1016/s0140-6736(17)31222-9

177. Rahimpour, E., Khoubnasabjafari, M., Jouyban-Gharamaleki, V., & Jouyban, A. (2018). Non-volatile compounds in exhaled breath condensate: review of methodological aspects. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, doi:10.1007/s00216-018-1259-4
178. Rao, Y., Le, Y., Xiong, J., Pei, Y. & Sun, Y. (2021). NK Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.666045
179. Ratiu, I. A., Ligor, T., Bocos-Bintintan, V., Mayhew, C. A., & Buszewski, B. (2020). Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath as Fingerprints of Lung Cancer, Asthma and COPD. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 32. doi:10.3390/jcm10010032
180. Regnault, A., Aguilaniu, Gonzalez-Bermejo, Dias-Barbosa, C., Arnould, Mueser, & Similowski. (2011). Disability related to COPD tool (DIRECT): towards an assessment of COPD-related disability in routine practice. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 387. doi:10.2147/copd.s20007
181. Rodrigues, S.O., Cunha, C.M.C., Soares, G.M.V., Silva, P.L., Silva, A.R., & Gonçalves-de-Albuquerque, C.F. (2021). Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals*, 14, 979. doi: 10.3390/ph14100979
182. Rossi, A., Aisanov, Z., Avdeev, S., Di Maria, G., Donner, C. F., Izquierdo, J. L., & Miravittles, M. (2015). Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respiratory Medicine*, 109(7): 785–802. doi: 10.1016/j.rmed.2015.03.010
183. Ruvuna, L., & Sood, A. (2020). Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3): 315–327. doi: 10.1016/j.ccm.2020.05.002
184. Santini, G., Mores, N., Shohreh, R., Valente, S., Dabrowska, M., Trové, A., Zini G., Cattani P., Fuso F., Mautone A., Mondino C., Pagliari G., Sala A., Folco G., Aiello M., Pisi R., Chetta A., Losi M., Clini E., Ciabattini G., & Montuschi, P. (2016). Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and

- healthy smokers. *Journal of Breath Research*, 10(1), 017102. doi:10.1088/1752-7155/10/1/017102
185. Sarioglu, N., Hismiogullari, A. A., Bilen, C., & Erel, F. (2016). Is the COPD assessment test (CAT) effective in demonstrating the systemic inflammation and other components in COPD? *Revista Portuguesa de Pneumologia* (English Edition), 22(1): 11–17. doi:10.1016/j.rppnen.2015.08.007
 186. Schwarz, K., Biller, H., Windt, H., Koch, W., & Hohlfeld, J.M. (2010). Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung—A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 23(6): 371–379. doi:10.1089=jamp.2009.0809
 187. Schwarz, K., Biller, H., Windt, H., Koch, W., & Hohlfeld, J. M. (2015). Characterization of Exhaled Particles from the Human Lungs in Airway Obstruction. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 28(1): 52–58. doi:10.1089/jamp.2013.1104
 188. Shaw, J.G., Vaughan, A., Dent, A.G., O'Hare, P.E., Goh, F., Bowman, R.V., Fong, K.M., Yang, I.A. (2014). Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, 6(11): 1532-47. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33
 189. Sheikh, K., Coxson, H. O., & Parraga, G. (2015). This is what COPD looks like. *Respirology*, 21(2): 224–236. doi:10.1111/resp.12611
 190. Shin, J., Kober, K.M., Yates, P., Wong, M.L., & Miaskowski, C. (2023). Multifactorial Model of Dyspnea in Patients With Cancer. *Oncology Nursing Forum*. 50(3): 397-415. doi: 10.1188/23.ONF.397-415
 191. Silverman, E. K. (2017). Genetics of COPD. *Annual Review of Physiology*, 82(1). doi:10.1146/annurev-physiol-021317-121224
 192. Sisson, J. H., Wyatt, T. A., Pavlik, J. A., Sarna, P. S., & Murphy, P. J. (2013). Vest Chest Physiotherapy Airway Clearance is Associated with Nitric Oxide Metabolism. *Pulmonary Medicine*, 1–6. doi:10.1155/2013/291375
 193. Sol, J.A. & Quindry, J.C. (2022). Application of a Novel Collection of Exhaled Breath Condensate to Exercise Settings. *International Journal of*

- Environmental Research & Public Health, 19(7): 3948. doi: 10.3390/ijerph19073948
194. Souto-Miranda S., Rodrigues G., Spruit M.A. & Marques A. (2022). Pulmonary rehabilitation outcomes in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 65(3): 101564. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101564
 195. Strange, C. (2020). Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3): 339–345. doi: 10.1016/j.ccm.2020.05.003
 196. Subin, S. (2020). Guidelines for the physiotherapy management of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiotherapy - The Journal of Indian Association of Physiotherapists*, 13(2): 66-72. doi:10.4103/PJIAP.PJIAP_46_18
 197. Talman, S., Djamin, R.S., Grootenboers, M.J.J.H., Aerts, J.G.J.V. & van der Eerden, M.M. (2019). Mediators of inflammation in COPD. *Journal of Pulmonary Medicine & Respiratory Research*, 5: 026. doi: 10.24966/PMRR-0177/100026
 198. Taniguchi, H., Morishita, M., Nishimura, K., Kimura, T., Kondoh, Y., Kataoka, K., Ogawa T., Watanabe F., Arizono S., Nishiyama O., Nakayasu K., Imaizumi K. & Hasegawa, Y. (2016). The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11: 1543–1551. doi:10.2147/copd.s104947
 199. Taniguchi, A., Tsuge, M., Miyahara, N. & Tsukahara, H. (2021). Reactive Oxygen Species and Antioxidative Defense in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)*. 10(10): 1537. doi: 10.3390/antiox10101537
 200. Tashkin, D. P., & Wechsler, M. E. (2018). Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13: 335–349. doi:10.2147/copd.s152291
 201. Thornadtsson, A., Drca, N., Ricciardolo, F., & Högman, M. (2017). Increased levels of alveolar and airway exhaled nitric oxide in runners. *Upsala*

- Journal of Medical Sciences, 122(2): 85–91. doi: 10.1080/03009734.2017.1317886
202. Toumpanakis, D. & Usmani, O.S. (2023). Small airways disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*. 211: 107222. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107222
 203. Turcu, V., Wild P., Hemmendinger, M., Sauvain, J.J., Bergamaschi, E., Hopf, N.B., & Canu, I.G. (2022). Towards Reference Values for Malondialdehyde on Exhaled Breath Condensate: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Toxics*, 10(5): 258; doi: 10.3390/toxics10050258
 204. Upham, J. W., & Xi, Y. (2017). Dendritic Cells in Human Lung Disease. *Chest*, 151(3): 668–673. doi:10.1016/j.chest.2016.09.030
 205. van Eeden, S.F. & Hogg, J.C. (2020). Immune-Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration*, 99(7): 550–565. doi: 10.1159/000502261
 206. Varmaghani, M., Dehghani, M., Heidari, E., Sharifi, F., Moghaddam, S.S. & Farzadfar, F. (2019). 1 prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 25(1): 47-57. doi: 10.26719/emhj.18.014
 207. Viegi, G., Maio, S., Fasola, S., & Baldacci, S. (2020). Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. doi: 10.1089/jamp.2019.1576
 208. Virk, H., Arthur, G., & Bradding, P. (2016). Mast cells and their activation in lung disease. *Translational Research*, 174: 60–76. doi:10.1016/j.trsl.2016.01.005
 209. Vlahos, R. & Bozinovski, S. (2014). Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Immunology*, 5, 435. doi: 10.3389/fimmu.2014.00435
 210. Vogelmeier, C. F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodríguez-Roisin, R., & Ferguson, G. T. (2020). Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory Medicine*, 105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938

211. Vogelmeier, C. F., & Alter, P. (2020). Assessing Symptom Burden. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3): 367–373. doi:10.1016/j.ccm.2020.06.005
212. Wallace, M. A. G., & Pleil, J. D. (2018). Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods and instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols. *Analytica Chimica Acta*, 1024: 18–38. doi:10.1016/j.aca.2018.01.069
213. Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., Adcock, I. M., & Yao, X. (2018). Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Volume 13, 3341–3348. doi:10.2147/copd.s176122
214. Wang, H., Ye, X., Zhang, Y. & Ling, S. (2022). Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019. *Front Physiology*, 13: 925132. doi: 10.3389/fphys.2022.925132
215. Wang, J.M., Han, M.K. & Labaki, W.W. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease risk assessment tools: is one better than the others? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28: 99–108. doi:10.1097/MCP.0000000000000833
216. Williams, M., Todd, I., & Fairclough, L. C. (2020). The role of CD8 + T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Inflammation Research*, 70(1): 11–18. doi:10.1007/s00011-020-01408-z
217. Wouters, E. F. M. (2019). The Medusa faces of dyspnoea in COPD. *European Respiratory Journal*, 53(4): 1900487. doi:10.1183/13993003.00487-2019
218. Wu, J., Zhao, X., Xiao, C., Xiong, C., Ye, X., Li, L., Fang, Y., Chen, H., Yang, W. & Du, X. (2022). The role of lung macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 205, 107035. doi:10.1016/j.rmed.2022.107035
219. Zhao, Y., Liu, C., Zeng, Y., Zhou, A., Duan, J., Cheng, W., Sun T., Li X., Ma L., Liu Q., Zhu Y., Chen M., Zhou M., & Chen, P. (2020). Modified and simplified clinically important deterioration: multidimensional indices of short-term disease trajectory to predict future exacerbations in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14: 175346662097737. doi: 10.1177/1753466620977376
220. Zuo, L., Prather, E.R., Stetsktiv, M., Garrison, D.E., Meade, J.R., Peace, T.I. & Zhou, T. (2019). Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4472. doi:10.3390/ijms20184472
221. Πανταζόπουλος, Ι., Καμπόλης, Χ., Αξιώτου, Κ., Λουκέρη, Α., Τσουκαλάς, Γ. & Κουτσούκου, Α. (2015). Φλεγμονώδεις μεσολαβητές στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ανασκόπηση των παθογενετικών μηχανισμών και της αποτελεσματικότητας των νέων στοχευμένων θεραπειών. *Archives of Hellenic Medicine*. 32(6): 701-712