

ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΠΡΟΛΑΒΟΥΜΕ ΤΟ ΑΣΘΜΑ;

Κατερίνα Χαϊδοπούλου

Επικ. Καθ. Παιδιατρικής Πνευμονολογίας Α.Π.Θ.

Το βρογχικό άσθμα είναι το συχνότερο χρόνια νόσημα της παιδικής ηλικίας. Είναι γενικά παραδεκτό ότι οφείλεται στη σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπου επιπλέον παίζουν ρόλο διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι πρόσφατες μεγάλες μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος υποδεικνύουν τη σημασία των γονιδίων που εμπλέκονται στη σηματοδότηση της βλάβης του επιθηλίου και της έμφυτης (μη ειδικής) ανοσιακής απάντησης, αλλά και των θεωρούμενων ως κλασσικών πλέον αλλεργικών οδών φλεγμονής.

Οι μεγάλες διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στον επιπολασμό του άσθματος σε παγκόσμια κλίμακα και η σημαντική αύξηση της συχνότητάς του μέσα σε σύντομα σχετικά χρονικά διαστήματα, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς μεταναστών, δηλώνουν πως το άσθμα δεν αποτελεί το αναπόφευκτο αποτέλεσμα μιας γενετικά καθοριζόμενης προδιάθεσης. Επιπλέον, στις περισσότερες περιπτώσεις το άσθμα ξεκινά νωρίς, από την προσχολική ηλικία γεγονός που εισηγείται ότι οι σημαντικότερες των αλληλεπιδράσεων λαμβάνουν χώρα στην πρώτη παιδική ηλικία ή ακόμη και στην ενδομήτρια ζωή. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς εκτιμάται πως υπάρχει ένα κρίσιμο χρονικό διάστημα «window of opportunity» κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της βρεφικής και πρώτης παιδικής ηλικίας όπου η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων είναι καθοριστική για τη μελλοντική ανάπτυξη άσθματος και επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο πρόληψης του άσθματος, μέσω μέτρων παρέμβασης σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Υπάρχουν διάφορες μορφές πρόληψης που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε ένα τέτοιο σενάριο: Πρωτογενής, δευτερογενής και τριτογενής.

Η τριτογενής πρόληψη, είναι αυτή που στην πράξη εφαρμόζουμε στην καθημερινή κλινική πράξη αντιμετωπίζοντας ήδη εγκατεστημένη νόσο (άσθμα). Περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιασθματικής φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τα μέτρα ελέγχου περιβάλλοντος στα πλαίσια της προσπάθειας να τροποποιήσουμε παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο, πχ αποφυγή αλλεργιογόνων έναντι των οποίων το παιδί είναι ευαίσθητοποιημένο.

Η δευτερογενής πρόληψη εστιάζεται στην εφαρμογή παρεμβάσεων που αποτρέπουν την εξέλιξη νοσημάτων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος. Οι περισσότερες από τις μελέτες σε αυτό το πεδίο, έχουν εστιάσει στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του εκζέματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και του συριγμού της προσχολικής ηλικίας.

Η πρωτογενής πρόληψη είναι η απόπειρα παρέμβασης πολύ πριν την εκδήλωση οιασδήποτε νόσου. Περιλαμβάνει γενικά μέτρα που μπορούν εύκολα να προταθούν για το σύνολο του πληθυσμού και ειδικότερα μέτρα υπό συζήτηση μόνο για τα παιδιά υψηλού κινδύνου (πχ παιδιά γονέων με άσθμα).

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος.

Σε γενικές γραμμές διακρίνονται σε παράγοντες από την πλευρά του ξενιστή και περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Παράγοντες του ξενιστή

1. Γονίδια

Αρκετοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη άσθματος μέχρι σήμερα. Οι πρόσφατες μελέτες σύνδεσης στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος δίνουν έμφαση σε γονίδια του χρωματοσώματος 17 (17q21) όπως ORMDL3, GSDMB και ZBP2 και άλλα γονίδια (IL1RL1/IL18, TSLP, HLA-DQ, IL2RB, SLC22A5, RORA, IL33 και SMAD3).

2. Οικογενειακό ιστορικό άσθματος

Η παρουσία θετικού ιστορικού για άσθμα της μητέρας αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος στα παιδιά από το θετικό ιστορικό για άσθμα από την πλευρά του πατέρα. Το γεγονός δηλώνει ότι το ενδομήτριο περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στην πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος.

3. Φύλο

Πριν την εφηβεία, το άσθμα εκδηλώνεται συχνότερα στα αγόρια ενώ μετά την εφηβεία, το άσθμα είναι συχνότερο και σοβαρότερο στα κορίτσια. Για τις διαφορές αυτές πιθανά ευθύνονται ορμονικές μεταβολές που επηρεάζουν το μέγεθος των αεραγωγών, τις συνθήκες φλεγμονής και τη λειτουργία των αγγείων και των λείων μυϊκών ινών.

4. Φυλή

Μελέτες εισηγούνται αυξημένο κίνδυνο άσθματος και βαρύτητα σε αφροαμερικανούς και ισπανόφωνους από το Πουέρτο Ρίκο.

5. Προωρότητα

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία συνηγορούν ότι η προωρότητα αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος, ιδιαίτερα στα πολύ πρόωρα νεογνά. Η πιθανότητα εμφάνισης άσθματος μειώνεται όσο αυξάνει η διάρκεια κύησης.

6. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αναγνωρίζεται πλέον ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για την εκδήλωση του άσθματος, αλλά και για σοβαρότερη κλινική και ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή πορεία. Πιθανότατα παίζουν ρόλο παράγοντες και από την πλευρά του ξενιστή αλλά και από το περιβάλλον. Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί σε επίπεδο πληθυσμών εάν η μείωση βάρους και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας θα μειώσει την πιθανότητα

εκδήλωσης άσθματος στα παιδιά, δεδομένου ότι προσφέρεται ως μέτρο εφαρμόσιμο στα πλαίσια στρατηγικής προαγωγής της δημόσιας υγείας.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί παράγοντες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον κατ' εξοχήν για την εφαρμογή μέτρων πρωτογενούς πρόληψης, είναι η διατροφή, η αλλεργική ευαισθητοποίηση, η αλληλεπίδραση με διάφορους μικροοργανισμούς, η ποιότητα του ατμοσφαιρικού αέρα και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως το στρες.

1. Διατροφή

Μητρικός θηλασμός

Οι πρώτες μελέτες που διερεύνησαν το ρόλο του θηλασμού στην ανάπτυξη βρογχικού άσθματος ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικές, καθώς έδειξαν μείωση της συχνότητας συριγμού στην προσχολική ηλικία κατά 20-25%, ιδιαίτερα δε σε βρέφη που θήλασαν αποκλειστικά τους πρώτους 4 μήνες της ζωής.

Τα πρόσφατα δεδομένα όμως είναι ιδιαίτερα αντιφατικά καθώς ο προστατευτικός ρόλος του θηλασμού στη μετέπειτα ανάπτυξη άσθματος δεν επιβεβαιώθηκε από πρόσφατες μεγάλες μελέτες κοόρτης. Προφανώς τα ευεργετικά αποτελέσματα του θηλασμού τροποποιούνται από την αλληλεπίδραση περισσοτέρων παραγόντων, γενετικών και περιβαλλοντικών.

Μεταξύ των πιθανών προστατευτικών μηχανισμών που πιθανολογούνται ότι εμπλέκονται είναι οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των ω-3 λιπαρών οξέων του μητρικού γάλακτος, όπως επίσης και η προστασία έναντι των ατμοσφαιρικών ρύπων. Η αρχική υπόθεση, είναι ότι ο θηλασμός προστατεύει από το συριγμό της προσχολικής ηλικίας και κατ' επέκταση από την ανάπτυξη του άσθματος, αλλά η πρόσφατη βιβλιογραφία έθεσε το δεύτερο σκέλος της υπόθεσης υπό αμφισβήτηση.

Συμπερασματικά, αν και δεν μπορούμε να επικαλεσθούμε στις οικογένειες ότι ο θηλασμός θα αποτρέψει την εκδήλωση άσθματος στα παιδιά τους, προφανώς θα τον συστήσουμε ανεπιφύλακτα δεδομένου του συνόλου των πλεονεκτημάτων του, όπως η υψηλή διατροφική αξία, η συμβολή στη μεταφορά μητρικών αντισωμάτων και ο προστατευτικός του ρόλος απέναντι στα λοιμώδη νοσήματα. Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα και συστάσεις για την αποφυγή αλλεργιογόνων τροφών από τις εγκύους και θηλάζουσες μητέρες προκειμένου να αποφευχθεί η εκδήλωση άσθματος στα παιδιά τους.

Εξανθρωποποιημένα γάλατα πρώτης βρεφικής ηλικίας

Εάν ο μητρικός θηλασμός δεν επαρκεί ή δεν είναι εφικτός, τα βρέφη που ανήκουν σε υψηλού κινδύνου ομάδες (γονείς/αδέρφια με άσθμα) συστήνεται προληπτικά να λάβουν υδρολυμένο γάλα για τους πρώτους 4 μήνες της ζωής, ενώ για τα υπόλοιπα βρέφη προτείνεται κανονικό εξανθρωποποιημένο γάλα πρώτης βρεφικής ηλικίας. Υπάρχουν δεδομένα για την πρόληψη της τροφικής αλλεργίας και του εκζέματος με αυτή τη στρατηγική, όχι όμως για την αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα. Μετά την ηλικία των 4 μηνών προτείνεται κανονικό γάλα και για τα βρέφη της ομάδας υψηλού κινδύνου.

Εισαγωγή στερεών τροφών

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα εισηγούνται ότι η εφαρμογή διαιτητικών περιορισμών στα βρέφη υψηλού κινδύνου μετά την ηλικία των 4 μηνών δεν προλαμβάνει την εκδήλωση τροφικής αλλεργίας; αντίθετα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα και την πιθανότητα εκδήλωσης αλλεργικών νοσημάτων όπως το άσθμα. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για την καλύτερη ηλικία εισαγωγής συγκεκριμένων τροφών, υπάρχει ομοφωνία ότι θα πρέπει να γίνεται οπωσδήποτε μετά την ηλικία των 4 μηνών, σε όλα τα βρέφη, ανεξαρτήτως παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, ακόμη και για τις ιδιαίτερα αλλεργιογόνες τροφές, όπως π.χ. το φυστίκι προτείνεται η πρόωμη και όχι η καθυστερημένη εισαγωγή τους στο διαιτολόγιο, καθώς η πιθανότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης αυξάνεται όταν εφαρμόζεται, όπως στο παρελθόν, η τακτική της καθυστερημένης εισαγωγής. Φαίνεται επίσης, ότι η πρόωμη εισαγωγή ορισμένων τροφών στο διαιτολόγιο, όπως τα φρούτα, τα πράσινα λαχανικά και τα ψάρια και γενικότερα η ύπαρξη ποικιλίας τροφών στο διαιτολόγιο του μικρού βρέφους μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά. Είναι γενικά γνωστό, ότι η μεσογειακή δίαιτα, πλούσια σε λαχανικά και φρούτα, λειτουργεί προστατευτικά για την εκδήλωση άσθματος.

Θρεπτικά συστατικά

Πολλά στοιχεία της διατροφής, ιδιαίτερα οι βιταμίνες, και ο ρόλος τους στην πρόληψη του άσθματος έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια, καθώς η αύξηση της συχνότητας του άσθματος στα τέλη του 20^{ου} αιώνα παραλληλίσθηκε με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των οικογενειών αλλά και με τη δυνατότητα εφαρμογής στρατηγικής προληπτικής χορήγησης ιχνοστοιχείων στις εγκύους.

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία εντοπίζει ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση προσχολικού συριγμού και άσθματος τη χαμηλή πρόσληψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από τη μητέρα μόνη ή σε συνδυασμό με ανεπαρκή πρόσληψη κατά την πρώτη παιδική ηλικία: βιταμίνης C, βιταμίνης E, βιταμίνης A, βιταμίνης D, σελήνιου, σιδήρου, ψευδαργύρου, μαγνησίου, φρέσκων φρούτων και λαχανικών.

Βιταμίνη D

Πρόσφατα, το ενδιαφέρον εστιάζεται στη βιταμίνη D καθώς διαπιστώθηκε ότι η ανεπαρκής πρόσληψή της κατά την εγκυμοσύνη ή τα χαμηλά επίπεδά της στο αίμα της μητέρας και ή στον ομφάλιο λώρο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση άσθματος, ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα και έκζεμα. Αν και γενικότερα οι μελέτες συγκλίνουν για τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D, τα ευρήματα δεν επιβεβαιώνονται στο σύνολο της βιβλιογραφίας και γενικότερα υπάρχουν αντιφάσεις. Εκτιμάται ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο ανοσορυθμιστικό ενώ επιπλέον προάγει τη διαδικασία της κυψελιδοποίησης και την παραγωγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Προς το παρόν, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αρκούν προκειμένου να δοθούν συστάσεις σχετικές με το ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη του άσθματος, αναμένονται τα αποτελέσματα από μελέτες παρέμβασης (χορήγηση βιταμίνης D σε εγκύους) που είναι σε εξέλιξη.

ω3 Λιπαρά οξέα

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των πολυακόρεστων ω3 και ω6 λιπαρών οξέων (τα δεύτερα λειτουργούν ως προφλεγμονώδεις παράγοντες) της τροφής έχει συσχετισθεί με σοβαρότερα συμπτώματα και αυξημένους δείκτες ασθματικής φλεγμονής. Η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης λιπαρών ψαριών, πλούσιων σε ω3 λιπαρά οξέα σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης άσθματος. Η προληπτική χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων σε ενήλικες με άσθμα βρέθηκε να βοηθά ενώ η χορήγησή τους σε εγκύους, μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης εκζέματος στα βρέφη τους. Προς το παρόν δεν μπορούν να δοθούν οδηγίες για τη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής για την πρωτογενή πρόληψη του άσθματος.

2. Αλλεργική ευαισθητοποίηση

Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

Στα περισσότερα παιδιά σχολικής ηλικίας και στους ενήλικες με άσθμα συνυπάρχει αλλεργική ευαισθητοποίηση. Η πρώιμη ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (1^{ος}-2^{ος} χρόνος ζωής) θεωρείται καθοριστικός παράγοντας για την αρχή του άσθματος. Την αμφισβητούμενη υπόθεση αίτιο – αιτιατό μεταξύ αλλεργικής ευαισθητοποίησης και άσθματος υποστηρίζει η παρατήρηση ότι η αλλεργική ευαισθητοποίηση προηγείται χρονικά του ιογενούς συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Επιπλέον, αναφέρεται δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ αλλεργικής ευαισθητοποίησης και άσθματος, καθώς ο αριθμός των αλλεργιογόνων έναντι των οποίων υπάρχει ευαισθητοποίηση και τα επίπεδα της ειδικής για το αλλεργιογόνο ανοσοσφαιρίνης IgE σχετίζονται και με τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος αλλά και τη βαρύτητα των παροξυσμών.

Η ευαισθητοποίηση σε ενδοοικιακά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα θεωρείται περισσότερο σημαντική για την εκδήλωση άσθματος σε σχέση με τα εξωοικιακά. Υπάρχουν δεδομένα που σχετίζουν την αλλεργική ευαισθητοποίηση και την εκδήλωση άσθματος με τα επίπεδα σκόνης οικιακών ακάρεων στο περιβάλλον του σπιτιού. Η ευαισθητοποίηση του βρέφους σε ενδοοικιακά αλλεργιογόνα μπορεί να αρχίσει ακόμη και ενδομήτρια.

Η έκθεση σε κατοικίδια είναι περισσότερο σύνθετο φαινόμενο. Υπάρχουν μελέτες που καταγράφουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος και αλλεργιών όταν υπάρχει πρώιμη έκθεση σε σκύλο ή γάτα. Πρόσφατη ανασκοπική μελέτη σε μεγάλο παιδικό πληθυσμό στην Ευρώπη, δεν διαπίστωσε συσχετισμούς ανάμεσα στην ύπαρξη κατοικιδίων στο σπίτι κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και της συχνότητας εμφάνισης άσθματος.

Μελέτες παρέμβασης

Σε πρόσφατη ανασκόπηση σχολιάζονται έξι μελέτες παρέμβασης, από τις οποίες στις δύο η στρατολόγηση ξεκίνησε προγεννητικά. Σκοπός ήταν η μείωση της έκθεσης σε οικιακά ακάρεα με την εφαρμογή μέτρων ελέγχου περιβάλλοντος (ειδικά καλύμματα, ακαρεοκτόνα, εκπαίδευση). Τα παιδιά παρακολούθηθηκαν για την εμφάνιση άσθματος και η αλλεργική ευαισθητοποίηση ανιχνεύθηκε με δερματικές δοκιμασίες νυγμού. Συνοπτικά, αν και τα μέτρα περιόρισαν την έκθεση στα οικιακά ακάρεα, αυτό δεν άλλαξε σημαντικά την αλλεργική ευαισθητοποίηση ούτε την πιθανότητα εμφάνισης άσθματος.

Μελέτες που ακολούθησαν πολύπλευρα μέτρα αποφυγής αλλεργικής ευαισθητοποίησης (μέτρα ελέγχου περιβάλλοντος για περιορισμό της σκόνης οικιακών ακάρεων και διαιτητικές παρεμβάσεις) είχαν καλύτερα αποτελέσματα, καθώς σε δύο από αυτές διαπιστώθηκε μειωμένη συχνότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης και πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος.

Συμπερασματικά, δεν έχουμε στη διάθεσή μας αρκετά στοιχεία ώστε να ενθαρρύνουμε ή να αποθαρρύνουμε προσπάθειες για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ενδοοικιακά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τα πρώτα χρόνια της ζωής προκειμένου να προλάβουμε την αλλεργική ευαισθητοποίηση και την εμφάνιση άσθματος.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η εφαρμογή πολύπλευρων μέτρων αποφυγής μπορεί να προστατέψει από την ανάπτυξη άσθματος, θα πρέπει όμως να διερευνηθεί περαιτέρω και σε συνδιασμό με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και παράγοντες του ζενιστή όπως το γενετικό υπόστρωμα και ο φαινότυπος του άσθματος.

3. Ατμοσφαιρικοί ρύποι & Παθητικό κάπνισμα

Παθητικό κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι το αντικείμενο πολλών μελετών που έχουν αποδείξει ότι η έκθεση σε καπνό τσιγάρου τόσο προγεννητικά όσο και μετά τη γέννηση σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος στην παιδική ηλικία. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι ο καπνός του τσιγάρου επιδρά στην ανάπτυξη των αεραγωγών του εμβρύου και κατ' επέκταση στην πνευμονική λειτουργία κατά τη σχολική ηλικία, στη συχνότητα των αναπνευστικών λοιμώξεων, αυξάνει την πιθανότητα συριγμού, νυκτερινού βήχα, άσθματος μετά από άσκηση, άσθματος και αλλεργικής ευαισθητοποίησης. Οι διαφορές στην πνευμονική λειτουργία νεογνών ηλικίας 4 εβδομάδων είναι σημαντικές μεταξύ αυτών με μητέρες καπνίστριες και μη. Τα βρέφη των καπνιστριών έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συριγμού στον πρώτο χρόνο της ζωής.

Η σημαντικότερη οδός προγεννητικής έκθεσης σε καπνό τσιγάρου είναι το κάπνισμα της εγκύου. Το κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης περισσότερο επιβαρυντικό για τη μετέπειτα εκδήλωση άσθματος και σε μικρότερη ηλικία, από το κάπνισμα μετά τη γέννηση. Στη συσχέτιση αυτή φαίνεται να παίζουν ρόλο και γενετικοί παράγοντες, όπως ο γονότυπος του παιδιού για το γονίδιο GSTM1, που σχετίζεται με την πνευμονική λειτουργία κατά τη βρεφική ηλικία.

Το κάπνισμα της μητέρας, του πατέρα και της γιαγιάς έχουν όλα αποδειχθεί επιβλαβή. Ο κίνδυνος εκδήλωσης άσθματος μπορεί να μεταβιβασθεί μεταξύ δύο γενεών, ιδιαίτερα όταν καπνίζει η γιαγιά και ο κίνδυνος αυξάνει περισσότερο όταν και η γιαγιά και η μητέρα καπνίζουν στην εγκυμοσύνη.

Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου στην προσχολική και παιδική ηλικία είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης συριγμού και άσθματος. Η προσπάθεια εφαρμογής μέτρων για τον περιορισμό της έκθεσης των παιδιών στον καπνό του τσιγάρου, τόσο ενδομήτρια αλλά και σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους αποτελεί παγκόσμιας κλίμακας μέσο για υγιείς πνεύμονες και την πρόληψη πολλών νοσημάτων.

Ατμοσφαιρικοί ρύποι

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι αποτελούν σημαντική αιτία φλεγμονής των αεραγωγών. Η έκθεση ασθενών με άσθμα σε υψηλές συγκεντρώσεις τους, αυξάνει τον κίνδυνο

παροξυσμού και βλάπτει την πνευμονική λειτουργία των παιδιών. Υπάρχουν μελέτες που εισηγούνται συσχετισμούς μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης του άσθματος και των ρύπων που σχετίζονται με την κίνηση τροχοφόρων. Παιδιά που κατοικούν κοντά σε δρόμους μεγάλης κυκλοφορίας, έχουν αυξημένες εισαγωγές για κρίση άσθματος, μειωμένη πνευμονική λειτουργία και αυξημένη συχνότητα συριγμού και αλλεργικής ρινίτιδας.

Μεταξύ των διάφορων ατμοσφαιρικών ρύπων, ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την πρόληψη του άσθματος εμφανίζουν τα αιωρούμενα μικροσωματίδια, το όζον και τα οξείδια του αζώτου. Τα σωματίδια από την καύση πετρελαίου παίζουν ιδιαίτερο ρόλο, καθώς ενισχύουν τις πιθανότητες εμφάνισης άσθματος. Βεβαίως, κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες παίζουν ρόλο, καθώς τα πτωχά παιδιά που προέρχονται από μειονότητες είναι κατά κανόνα εκείνα που διαβιών σε περιοχές με μεγάλη ρύπανση. Υπάρχουν επίσης δεδομένα, ότι η διαβίωση της εγκύου κοντά σε αυξημένη τροχαία κίνηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άσθματος στο παιδί της, γεγονός που εισηγείται τη σημασία της αθροιστικής έκθεσης σε ατμοσφαιρικούς ρύπους και της εκδήλωσης άσθματος.

4. Αλληλεπιδράσεις με μικροοργανισμούς

Ιώσεις

Οι ιογενείς λοιμώξεις αναπνευστικού τους πρώτους μήνες της ζωής συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος. Ιδιαίτερα ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) και ο ανθρώπιος ρινοϊός (RV) ενοχοποιούνται ως ιδιαίτερα σημαντικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του άσθματος. Κατ' επέκταση, το μέγεθος της οικογένειας, η σειρά γέννησης, η παρακολούθηση παιδικού σταθμού είναι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την έκθεση ενός παιδιού σε λοιμώξεις και κατ' επέκταση να αυξάνουν τις πιθανότητες συριγμού στην πρώτη παιδική ηλικία αλλά να μειώνουν αντίστοιχα το ενδεχόμενο επίμονου άσθματος στη σχολική ηλικία.

Σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζει σχέση αίτιο-αιτιατό ανάμεσα στη λοίμωξη από RSV και τις υποτροπές συρίττουσας αναπνοής και συσχετίζει τη βαρύτητα της RSV βρογχολίτιδας με τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος και τη βαρύτητά του. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν επιβεβαιώσει μηχανισμούς με τους οποίους η RSV λοίμωξη προκαλεί άσθμα. Τέλος, μια τυχαιοποιημένη μελέτη προληπτικής χορήγησης παλιβιζουμάμπης σε μεγάλα, οριακά πρόωρα νεογνά διαπίστωσε σημαντική μείωση υποτροπιάζουσας συρίττουσας αναπνοής στην ομάδα των βρεφών που έλαβαν θεραπεία. Δεν γνωρίζουμε κατά πόσον αυτό σημαίνει και πρόληψη του παιδικού άσθματος.

Η πρόσφατη βιβλιογραφία εισηγείται ότι η εκδήλωση βρογχολίτιδας από ρινοϊό αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για άσθμα (10πλασιασμός κινδύνου) στη σχολική ηλικία από ότι ο συριγμός στα πλαίσια ίωσης από RSV. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται περαιτέρω σε παιδιά με προηγούμενη αλλεργική ευαισθητοποίηση. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και εκδήλωσης συριγμού κατά τη διάρκεια λοίμωξης από ρινοϊό στην παιδική ηλικία, κάτι που δεν διαπιστώθηκε για τον RSV. Έχουν προταθεί μηχανισμοί με τους οποίους η λοίμωξη από ρινοϊούς μπορεί να οδηγήσει σε άσθμα και έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν στελέχη τους που είναι ιδιαίτερα παθογόνα για τα βρέφη, αλλά ο ακριβής τους ρόλος στην έναρξη του άσθματος δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί. Καθώς μέχρι

σήμερα δεν υπάρχει διαθέσιμος τρόπος πρόληψης της λοίμωξης από ρινοϊούς, δεν υπάρχουν δεδομένα από μελέτες παρέμβασης.

Ο αντιγριππικός εμβολιασμός συστήνεται ως προφύλαξη σε παιδιά με σοβαρό άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα που να εισηγούνται ρόλο του στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του άσθματος.

Πρώιμη έκθεση σε βακτήρια (Θεωρία της υγιεινής)

Η αρχική παρατήρηση ήταν ότι παιδιά που μεγάλωσαν σε φάρμες της Κεντρικής Ευρώπης εμφάνιζαν σημαντικά λιγότερο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος, κάτι που στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες. Δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ακριβής μηχανισμός προστασίας, ωστόσο εκτιμάται ότι παίζει ρόλο η πρώιμη έκθεση σε βακτήρια και τα προϊόντα τους. Φαίνεται πως η έκθεση στο περιβάλλον της φάρμας προστατεύει ανεξάρτητα και από την αλλεργική ευαισθητοποίηση και από την εκδήλωση συριγμού στην προσχολική ηλικία. Εκτιμάται ότι τα βακτήρια και τα προϊόντα τους επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση των παιδιών έναντι όχι μόνο των αλλεργιογόνων αλλά και των μικροοργανισμών. Η άποψη ενισχύεται από το εύρημα ότι η έκθεση σε τριχωτά κατοικίδια πριν τον 1^ο χρόνο της ζωής προστατεύει από εκδήλωση άσθματος, γεγονός που επίσης παραπέμπει στην έκθεση σε βακτηριακό φορτίο.

Μικροβιακή χλωρίδα

Η θεωρία της μικροβιακής χλωρίδας αποτελεί πρόσφατη επέκταση της θεωρίας της υγιεινής και υποστηρίζει ότι η το είδος και η ποικιλότητα της μικροβιακής χλωρίδας στα πρώτα χρόνια της ζωής μπορεί να προστατεύσει από την εκδήλωση βρογχικού άσθματος.

Η έκθεση σε βακτήρια προγεννητικά και κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο, ευεργετικό ή επιβλαβή, στην εκδήλωση άσθματος στο παιδί. Ευρήματα μελετών εισηγούνται ότι η γέννηση με καισαρική τομή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ατοπίας και άσθματος. Πιθανολογείται ότι η έκθεση του νεογέννητου στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου της μητέρας κατά τον τοκετό δρα ευεργετικά τροποποιώντας την ανοσιακή του απάντηση και προλαμβάνει την εκδήλωση αλλεργικών νοσημάτων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η εντερική μικροβιακή χλωρίδα των βρεφών διαφέρει ανάλογα με το αν γεννήθηκαν με καισαρική ή κολπικό τοκετό.

Η διαχείριση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας με τη διαίτα επηρέασε την εμφάνιση άσθματος σε πειραματόζωα (ποντίκια). Υπάρχει ισχυρό ενδιαφέρον για τη δυνατότητα τροποποίησης της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας μέσω της διαίτας στους πρώτους μήνες της ζωής ως ένα μέτρο πρωτογενούς πρόληψης του άσθματος. Οι μέχρι σήμερα διαθέσιμες μελέτες παρέμβασης διαπραγματεύτηκαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης πρεβιοτικών, προβιοτικών και προϊόντων λύσης βακτηρίων. Τα ευρήματα μέχρι τώρα είναι αντιφατικά, τα θετικά αποτελέσματα αφορούν κυρίως την πρόληψη εκζέματος σε βρέφη υψηλού κινδύνου.

Προβιοτικά

Έχει διερευνηθεί ο ρόλος της χορήγησης προβιοτικών στην πρόληψη του εκζέματος. Δεν διαπιστώθηκε αποτελεσματικότητα στα βρέφη χωρίς παράγοντες

κινδύνου, εκτός από τις περιπτώσεις που η χορήγησή τους έγινε ή ξεκίνησε προγεννητικά. Σε μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε μείωση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης και της ολικής IgE στον ορό, καμιά όμως επίπτωση στην εκδήλωση συριγμού και άσθματος.

Αν και υπάρχουν θέματα που δεν έχουν απαντηθεί, τα προβιοτικά διαφαίνονται μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση πρόληψης. Θα πρέπει να διευκρινισθεί ο ρόλος των στελεχών και των πιθανών συνδυασμών τους και η χορήγησή τους πριν ή μετά τη γέννηση.

Πρεβιοτικά

Μια πρόσφατη μεταανάλυση διερεύνησε το ρόλο των πρεβιοτικών στην πρόληψη του άσθματος εντοπίζοντας τέσσερις μελέτες που πληρούσαν κριτήρια. Αν και υπήρχαν αντικρουόμενα ευρήματα, διαπιστώθηκε προστατευτικός ρόλος των πρεβιοτικών για την εκδήλωση εκζέματος, όχι όμως και για την εκδήλωση συριγμού ή άσθματος.

Συμπερασματικά, η θέση των πρεβιοτικών και των προβιοτικών στην πρόληψη του άσθματος δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί και δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιτρέπουν την έκδοση οδηγίας για τη χορήγησή τους.

Προϊόντα λύσης βακτηρίων

Τα περισσότερα δεδομένα για το ρόλο των προϊόντων λύσης βακτηρίων στην πρόληψη των αλλεργικών προέρχονται κυρίως από επιδημιολογικές και προκλινικές μελέτες και ελάχιστες μελέτες παρέμβασης.

Τα επίπεδα των λιποπολυσακχαριτών στα στρώματα των παιδιών σχετίζονται αρνητικά με τη συχνότητα εκδήλωσης άσθματος και ατοπίας, γεγονός που δηλώνει την πιθανή επαγωγή ανοσολογικής ανοχής στα παιδιά με πρώιμη έκθεση. Η από του στόματος χορήγηση ενός προϊόντος λύσης βακτηρίων σε υγιή νεογνήτα για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής οδήγησε σε μειωμένη συχνότητα εκζέματος στα βρέφη με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ατοπία αλλά δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά στην αλλεργική ευαισθητοποίηση ή άλλα αλλεργικά νοσήματα.

5. Φάρμακα

Η πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών σχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος στην παιδική ηλικία, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ευρέως φάσματος αντιβιοτικά κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής. Ο κίνδυνος πολλαπλασιάζεται όταν χορηγηθούν περισσότερα από 4 σχήματα αντιβιοτικών και διπλασιάζεται όταν χορηγούνται για λοιμώξεις που δεν αφορούν το αναπνευστικό σύστημα. Οι συσχετισμοί αφορούν όλα τα συνήθη αντιβιοτικά όπως αμοξυκιλλίνη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδες εκτός από τη σουλφοναμίδη.

Η συχνή χορήγηση παρακεταμόλης τόσο από τα παιδιά όσο και από τις εγκύους έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης βρογχικού άσθματος.

6. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Η φτώχεια, η βία, το άγχος της μητέρας και του παιδιού αντιπροσωπεύουν στρεσογόνους παράγοντες στα πρώτα χρόνια της ζωής και μπορεί να επιδράσουν

στην ανάπτυξη και την ωρίμανση των πνευμόνων, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση άσθματος αλλά και ασθματικών παροξυσμών. Το στρες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι επηρεάζει τον προγραμματισμό διαφόρων συστημάτων του εμβρύου (νευροενδοκρινικό, αυτόνομο, ανοσιακό), μπορεί να μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά και σχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Πρώιμη χορήγηση αντιφλεγμονώδους (προφυλακτικής) αγωγής σε παιδιά με συριγμό της προσχολικής ηλικίας

Σύμφωνα με την οδηγία του ERS Task Force παιδιά με επεισοδιακή συρίττουσα αναπνοή πρέπει να αντιμετωπίζονται με διαλείπουσα αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Τα ευρήματα από τις μελέτες εισηγούνται ότι η τακτική της πρώιμης (με την έναρξη των συμπτωμάτων της ίωσης) διαλείπουσας χορήγησής τους αποδίδει ως προς τον έλεγχο και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι προστατεύει από την ανάπτυξη άσθματος.

Η συνεχής χορήγηση αντιφλεγμονώδους αγωγής σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με επίμονα συμπτώματα έχει επίσης διαπιστωθεί αποτελεσματική ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των παροξυσμών και τη διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας. Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής οδηγεί σε επιδείνωση, και η πιθανότητα επιμονής των συμπτωμάτων στη σχολική ηλικία δεν αλλάζει.

Θεραπεία άλλων αλλεργικών νοσημάτων με στόχο την πρόληψη άσθματος

Ενδορινικά στεροειδή στην αλλεργική ρινίτιδα

Η θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας ως μέσου πρόληψης του άσθματος έχει εξετασθεί σε λίγες μελέτες όπου στρατολογήθηκαν κυρίως παιδιά ευαίσθητοποιημένα σε γύρεις. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα αναφέρουν θετικά αποτελέσματα για την βρογχική υπεραπαντητικότητα, αμφίβολα όμως για την πρόληψη του άσθματος.

Αντιϊσταμινικά για το έκζεμα και / ή την τροφική αλλεργία

Στη δεκαετία του 1990, μελέτες ανέφεραν ότι η χρήση του αντιϊσταμινικού κετοτιφαίνιο σε παιδιά με έκζεμα είχε προστατευτικό αποτέλεσμα για την εμφάνιση βρογχικού άσθματος, γεγονός που όμως δεν επαληθεύθηκε σε επόμενες μελέτες. Η χορήγηση της σετιριζίνης είχε προστατευτικό αποτέλεσμα για την ευαίσθητοποίηση σε γρασίδια και οικιακά ακάρεα, αλλά δεν επηρέασε τη συχνότητα εκδήλωσης άσθματος, ενώ ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από τη δοκιμή της λεβοσετιριζίνης.

Μαλακτικά για την πρόληψη ατοπικού εκζέματος, αλλεργικής ευαίσθητοποίησης και άσθματος.

Σύμφωνα με την πρόσφατη θεώρηση ότι η ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού παίζει σημαντικό ρόλο για την εκδήλωση εκζέματος, τροφικής αλλεργίας και άσθματος (αλλεργική παρέλαση), η ενίσχυση της λειτουργίας του μπορεί να

λειτουργήσει ευεργετικά. Μια πρώτη πιλοτική μελέτη εισηγείται πιθανό προστατευτικό ρόλο των μαλακτικών για την εκδήλωση εκζέματος.

Ανοσορυθμιστικοί παράγοντες

Το ειδικό αντι-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα για την αντιμετώπιση του σοβαρού αλλεργικού άσθματος, με καλά αποτελέσματα και σημαντική μείωση της συχνότητας των παροξυσμών. Είναι ένα ακριβό φάρμακο, που χορηγείται ενδομυϊκά σε διαστήματα 2-4 εβδομάδων. Έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγησή του οδηγεί σε μείωση της ελεύθερης IgE και στη συνέχεια των υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας για την IgE (Fc RI) που εκφράζονται στα μαστοκύτταρα, βασεόφιλα και δενδριτικά κύτταρα. Διατυπώνεται το ερώτημα εάν και κατά πόσον η χορήγησή του σε παιδιά υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να προλάβει την αλλεργική ευαισθητοποίηση και να καθυστερήσει ή και να αποτρέψει την εκδήλωση βρογχικού άσθματος. Προς αυτή την κατεύθυνση συνηγορούν τα αποτελέσματα μιας μελέτης όπου διαπιστώθηκε μετά την παρατεταμένη χρήση του, διατήρηση του προστατευτικού του αποτελέσματος ακόμη και μετά τη διακοπή του, γεγονός που εισηγείται το ενδεχόμενο αλλαγής της φυσικής πορείας του άσθματος. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η ομαλιζουμάμπη περιορίζει την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών επιδρώντας στην ηωσινοφιλική φλεγμονή και τη ρύθμιση του πάχους της δικτυωτής βασικής μεμβράνης των αεραγωγών.

Γίνεται επίσης η προσπάθεια βελτίωσης της ανοσιακής απάντησης απέναντι στις ιογενείς λοιμώξεις των παιδιών με ανοσολογική διαταραχή, όπως η μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης γ ή δυσλειτουργία των Toll-like υποδοχέων με τη χορήγηση εισπνεόμενης ιντερφερόνης γ ή TLR αγωνιστών. Προς το παρόν δοκιμάζονται ως μέσα θεραπείας, αλλά έχουν θεωρητικά τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν και ως μέσα πρόληψης καθώς αναμένεται να ελέγξουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των παροξυσμών. Ο ρόλος τους πάντως στην μακροχρόνια πρόγνωση παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστος, ιδιαίτερα εάν αποδειχθούν αποτελεσματικοί για την πρόληψη των λοιμώξεων από ρινοϊούς.

Συμπεράσματα

- Το βρογχικό άσθμα είναι το συχνότερο νόσημα της παιδικής ηλικίας
- Η εκδήλωση του άσθματος καθορίζεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Η «θεωρία της υγιεινής» εισηγείται ότι η πρόωμη έκθεση των παιδιών σε μικροοργανισμούς μπορεί να προστατεύει από την εκδήλωση άσθματος
- Αντίθετα, συγκεκριμένες ιώσεις στη βρεφική ηλικία (οξεία βρογχολίτιδα) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο άσθματος. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα η εμφάνιση άσθματος σχετίζεται περισσότερο με συριγμό στα πλαίσια λοίμωξης από ρινοϊό παρά από τον RSV.
- Η έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, και ιδιαίτερα στον καπνό του τσιγάρου (ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος.
- Ο θηλασμός πρέπει να συστήνεται, ακόμη και εάν η αποτελεσματικότητά του ως μέσο πρόληψης του άσθματος αμφισβητείται, για όλα τα άλλα προφανή του πλεονεκτήματα

- Δεν υπάρχει λόγος να καθυστερεί η εισαγωγή των στερεών τροφών μετά την ηλικία των 4-6 μηνών καθώς η πρώιμη εισαγωγή μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά.
- Η έκθεση σε κατοικίδια στα πρώτα χρόνια της ζωής δεν σχετίζεται με την εκδήλωση του άσθματος. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις (σκύλος) ίσως λειτουργεί προστατευτικά.
- Η χρήση αντιβιοτικών και παρακεταμόλης στα βρέφη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο άσθματος στην παιδική ηλικία.
- Το στρες (της εγκύου και του μικρού παιδιού) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος.
- Οι πολύπλευρες παρεμβάσεις έχουν αποτελέσματα για την πρόληψη του άσθματος, ενώ οι μονόπλευρες όχι.
- Υποστηρίξτε το φυσιολογικό τοκετό
- Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και η διατήρηση του σωματικού βάρους έχει θέση στην πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση του άσθματος
- Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα για την πρωτογενή πρόληψη είναι λίγα, διαφαίνεται πως τα πρώτα χρόνια της ζωής αποτελούν ένα κρίσιμο χρονικό πλαίσιο όπου η πρώιμη παρέμβαση είναι εφικτή.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση άσθματος

Ξενιστής		
	Γονίδια	
	Οικογενειακό ιστορικό άσθματος	
	Φύλο	
	Φυλή	
	Προωρότητα	
	Παχυσαρκία	
Περιβάλλον		
	Διατροφή	
		Θηλασμός
		Εισαγωγή στερεών τροφών
		Βιταμίνη D
		Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
		Προβιοτικά
	Αλλεργική ευαισθητοποίηση	
		Τροφικά αλλεργιογόνα
		Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα
	Ατμοσφαιρικοί ρύποι	
		Κάπνισμα
		Αέριοι ρύποι
	Μικροοργανισμοί	
		Ιώσεις
		Βακτήρια
		Μικροβίωμα
		Αντιβιοτικά
	Φάρμακα	
	Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες	
		Stress

Βιβλιογραφία

1. Jackson D., Hartert, T., Martinez F., et al. Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 (Suppl3): S139-S145.
2. Propp Ph, Becker A. Prevention of asthma: where are we in the 21st century? *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(12): 1267-1278.
3. Sharma S., Chhabra D., Kho AT et al. The genomic origins of asthma. *Thorax* 2014; 69: 481-487.
4. Nieto A., Wahn U., Bufe A., et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 516-533.
5. Oddy WH, Pal S, Kusel MM et al. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(1): 4–10.
6. Van Der Aa LB, Van Aalderen WM, Heymans HS et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011; 66(2): 170–177.
7. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS ONE* 2012; 7(8), e43214.
8. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(4), 457–463.
9. Henderson AJ, Newson RB, Rose-Zerilli M, et al. Maternal Nrf2 and glutathione-S-transferase polymorphisms do not modify associations of prenatal tobacco smoke exposure with asthma and lung function in school-aged children. *Thorax* 2010; 65 (10): 897–902.
10. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(7), 667–672.
11. Dreger LC, Kozyrskyj A, Hayglass KT, et al Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(1): 116–122.
12. Van Schayck OCP, Mass T, Kaper J et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1323–1328.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *Pediatrics.* 2014 Dec 1. pii: peds.2014-0596. [Epub ahead of print]
14. British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax.* 2014; 69 Suppl 1:1-192.
15. Been JV, Nurmatov UB, Cox B et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014; 383:1549-60.
16. Jackson DJ. Early-life viral infections and the development of asthma: a target for asthma prevention? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 4(2):131-6.
17. West CE. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17(3):261-6.