



Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Γ΄ Παιδιατρική Κλινική

Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Ν. Τσανάκας



# Παράγοντες της παιδικής ηλικίας που οδηγούν σε χρόνια πνευμονοπάθεια

**Μπαλτζή Δημόκλεια**

**Σιούλη Χρυσή**

**Συμεωνίδου Ελισάβετ**

**Επιβλέπουσα:**

**Ελπίδα Χατζηαγόρου**

Επίκουρη καθηγήτρια Παιδιατρικής Πνευμονολογίας ΑΠΘ



Οκτώβριος 2016



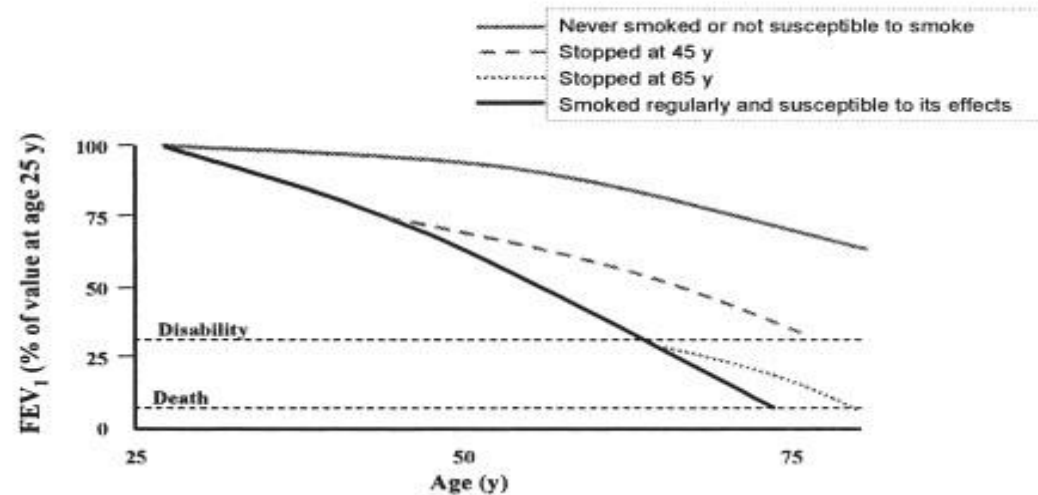
# Εισαγωγή

## Αντικείμενο Ενδιαφέροντος

1. Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία των παιδιών - ενηλίκων;
2. Ποιοι επηρεάζουν το έμβρυο;
3. Πως επηρεάζουν οι λοιμώξεις;
4. Πως το περιβάλλον;

5. Ποιες οι μεταγενέστερες επιπτώσεις;

## Age-Related Decline in FEV<sub>1</sub>

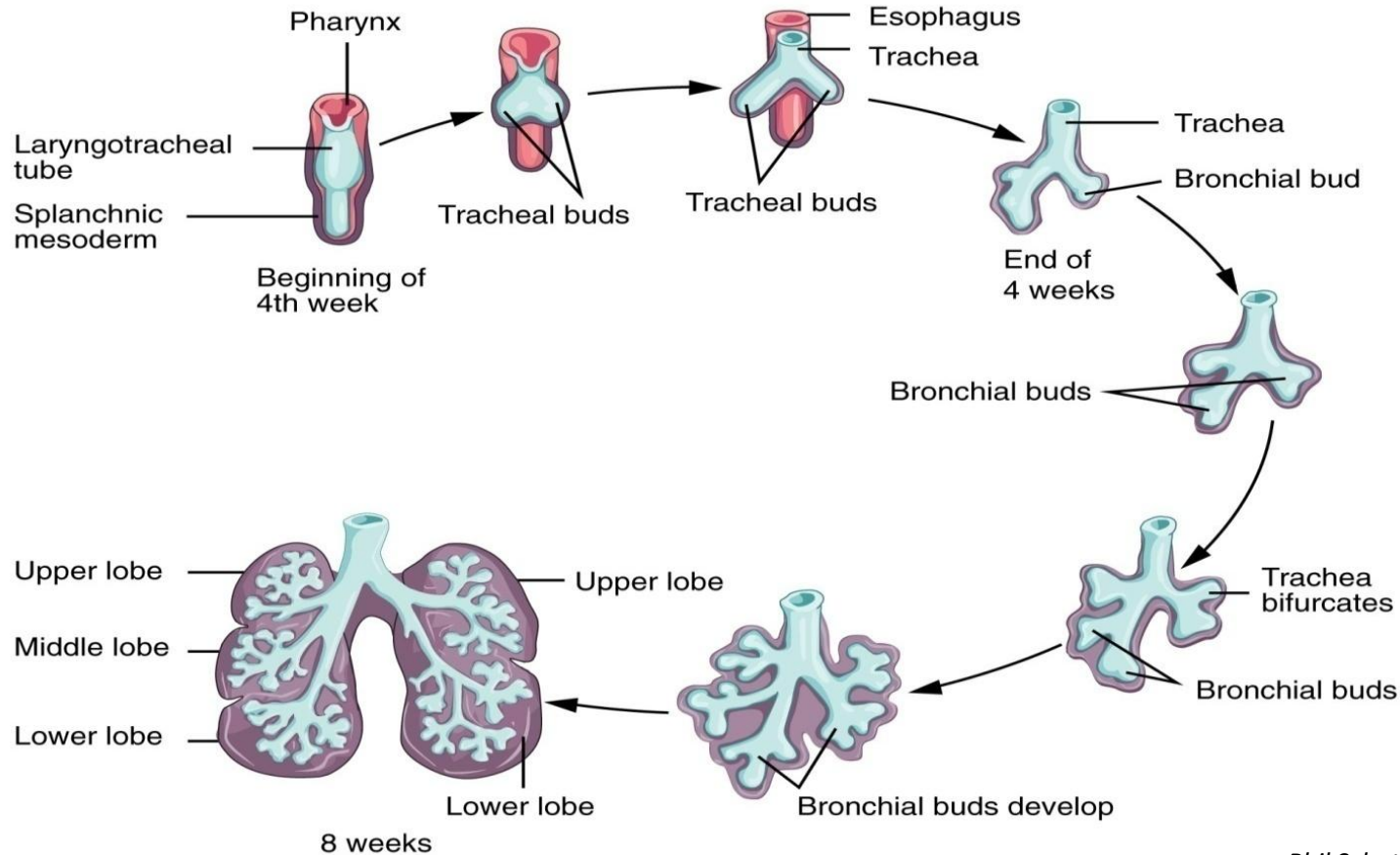


*Semin Respir Crit Care Med 2005*

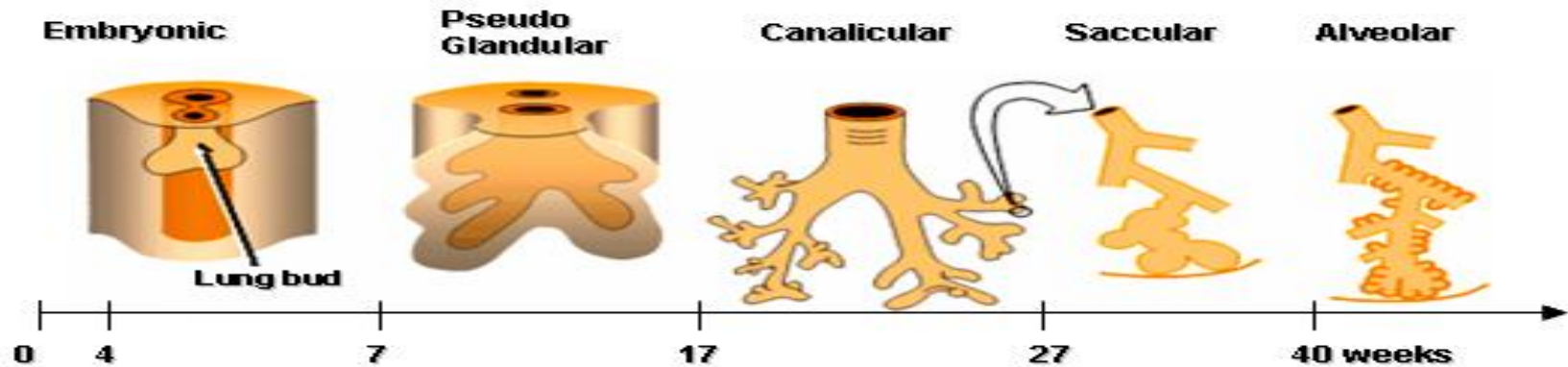




# Διάπλαση Αναπνευστικού



# Στάδια ανάπτυξης πνευμόνων



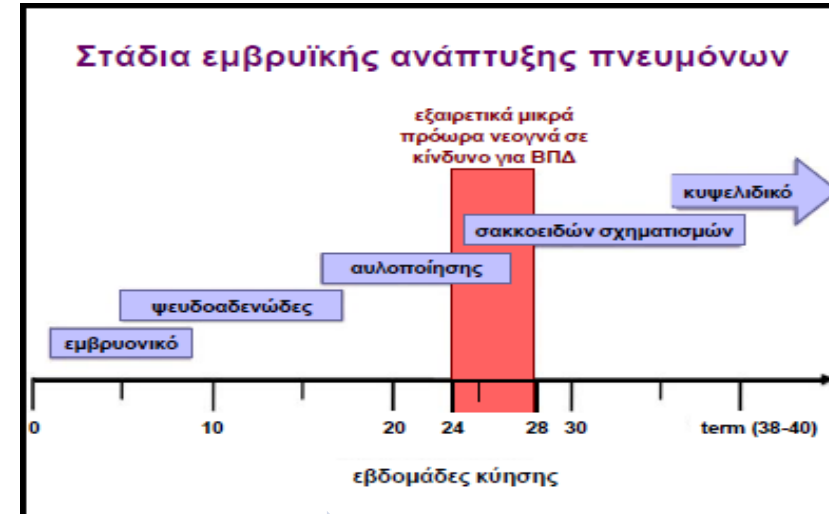
Ψευδοαδενική	Σωληνώδης	Τελικών σάκων	Κυψελιδική	Αγγειακής ωρίμανσης
6-16 E	16-26 E	26 E-γέννηση	Γέννηση-παιδική ηλικία	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα σπουδαιότερα στοιχεία, εκτός από την ανταλλαγή αερίων</li> <li>• Αναπνοή αδύνατη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 διαιρέσεις βρογχικού δέντρου</li> <li>• Αγγείωση</li> <li>• Αναπνοή δυνατή (τέλος περιόδου)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανάπτυξη τελικών σάκων</li> <li>• Πνευμονοκυττάρα I και II</li> <li>• Τριχοειδή αγγεία γύρω από τις κυψελίδες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ωρίμανση κυψελίδων</li> <li>• Τριχοειδή αγγεία σε στενή επαφή με τις κυψελίδες</li> <li>• 1/8-1/6 ώριμων κυψελίδων στη γέννηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Λέπτυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων</li> <li>• Ο φραγμός αίματος - αέρα πιο λειτουργικός</li> </ul>



# Διάπλαση Αναπνευστικού

## Παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα

- ✓ Περί την 20<sup>η</sup> εβδομάδα
- ✓ Είναι ένα πολύπλοκο μείγμα λιπιδίων & ειδικών αποπρωτεϊνών
- ✓ Παράγεται από τα πνευμονοκύτταρα II
- ✓ Καλύπτει την κυψελιδική επιφάνεια του πνεύμονα
- ✓ Διατηρεί την χαμηλή επιφανειακή τάση των πνευμόνων



PNEUMON 2007

Έλλειψη  
επιφανειοδραστικού  
παράγοντα

- Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ)



# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Παθογένεια ΒΠΔ



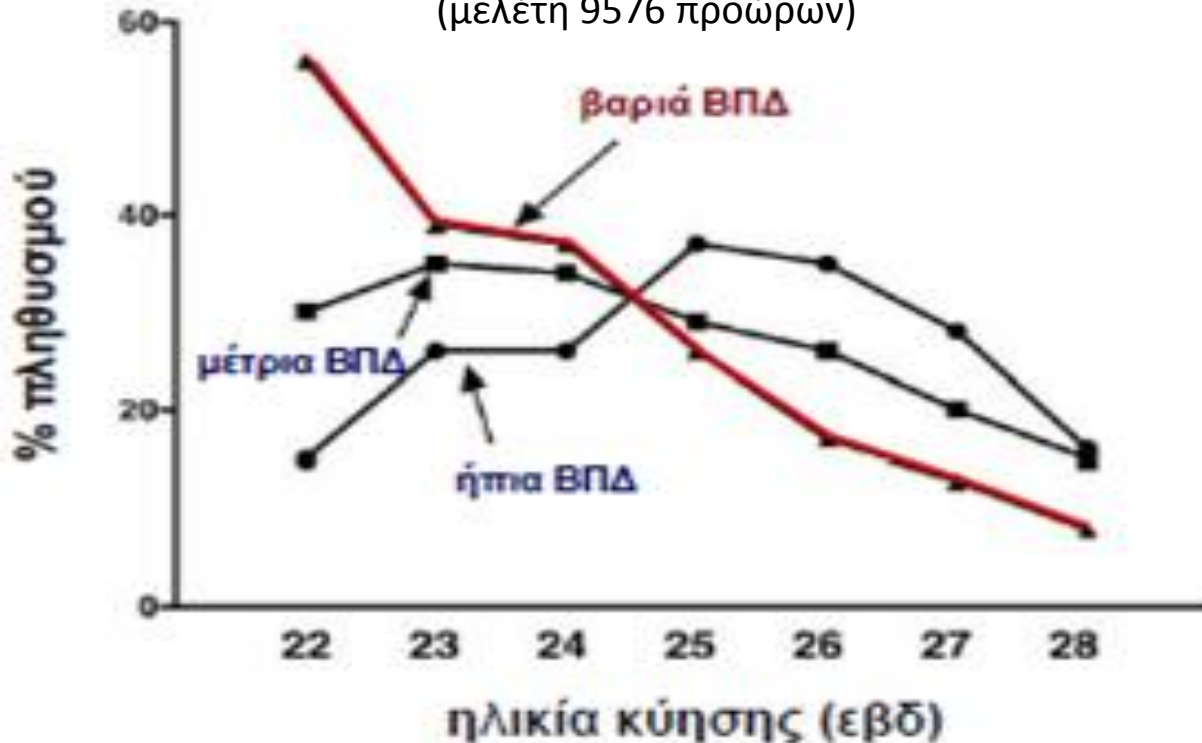




# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία(ΒΠΔ)

Συχνότητα και βαρύτητα ΒΠΔ  
(μελέτη 9576 προώρων)





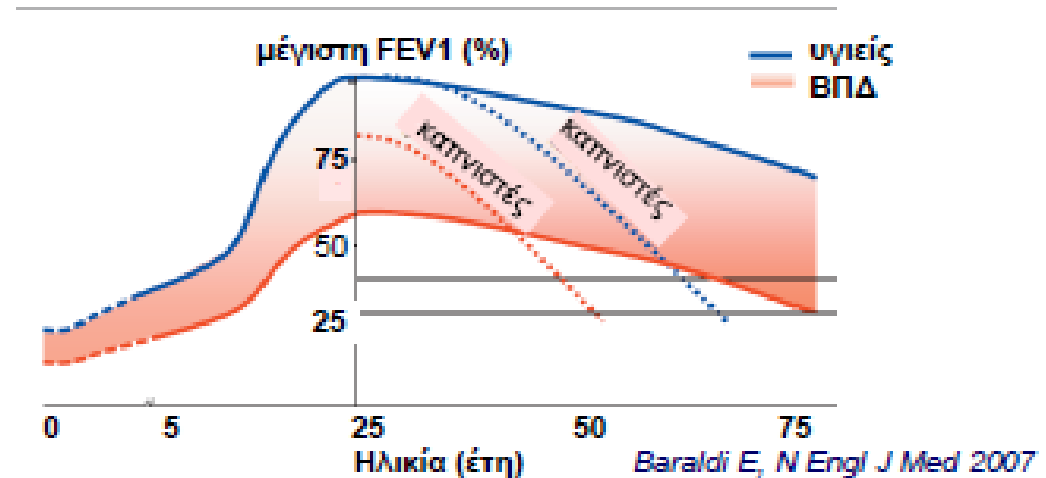
# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία (ΒΠΔ)

- Η πιο συχνή επιπλοκή στα πρόωρα νεογνά
- Χρόνια νόσος του πνεύμονα

### Έκβαση προώρων με ΒΠΔ:

- Επανεισαγωγή στο νοσοκομείο
- Παθολογική πνευμονική λειτουργία
- Αυξημένος κίνδυνος για ΧΑΠ
- Πνευμονική Υπέρταση (8-25%)







# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Πρωρότητα

Λόγω του πρόωρου τοκετού το αναπνευστικό σύστημα του εμβρύου δεν έχει αναπτυχθεί πλήρως

Ανάπτυξη αναπνευστικών προβλημάτων

Κάποια διατηρούνται και στη μετέπειτα ζωή

## Μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση

30 μελέτες που περιλαμβάνουν 1.5 εκατομμύριο παιδιά:

→ Παιδιά <37W είχαν 46% αυξημένη πιθανότητα για άσθμα ή συριγμό

→ Παιδιά <32W είχαν 3πλάσιο κίνδυνο από τα τελειόμνηνα

*PLoS Medicine, 2014*





# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Πρωρότητα-Μελέτες

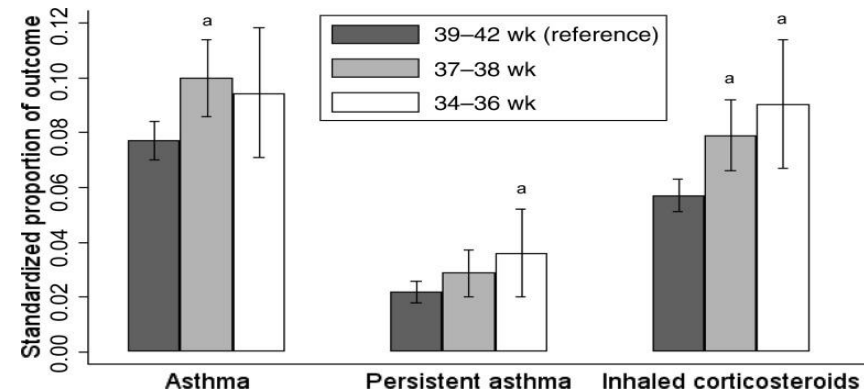
Παιδιά στις 37-38W εμφάνισαν **πιο έντονα συμπτώματα από το αναπνευστικό**, τα οποία **ΔΕ** σχετίζονται με ατοπία ή το είδος του τοκετού.

*The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015



Από 7925 παιδιά 18μηνών τα πρόωρα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για :

- 1) Επίμονο άσθμα
- 2) Χορήγηση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών
- 3) Οξεία αναπνευστικά προβλήματα



*American Academy of Pediatrics*, Oct 2011  
(Neera K. Goyal, Alexander G. Fiks, Scott A. Lorch)



# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Καισαρική

### Μελέτη

Από 67,613 παιδιά (5-7 ετών) άσθμα:

Επιθυμητή καισαρική (RR 1.33) > Φυσιολογικός τοκετός, Επείγουσα καισαρική

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2016, September 2016

### Μελέτη

Από 12.367 παιδιά:

1.387 με καισαρική

10.980 με φυσιολογικό τοκετό

Αποτελέσματα: Παιδιά με καισαρική είχαν μικρή συσχέτιση με την εκδήλωση άσθματος (OR 1.16) ή συριγμού (OR 0.95)

*Clinical and Experimental Allergy, 2004*

Καισαρική;

Δεν επαρκούν  
μελέτες για  
συσχέτιση



# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη

**Νικοτίνη**

Μόλυβδος

Αρσενικό

CO

- Μη ολοκληρωμένη ανάπτυξη αναπνευστικού συστήματος

- Άσθμα
- Συριγμός
- Συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού
- Μειωμένος FEF



*«Όταν καπνίζετε... καπνίζει και το παιδί σας!»*

*American Pregnancy Association*



# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη

Παιδιά με σοβαρό άσθμα:

**3.6 φορές πιθανότερο** να εκτέθηκαν σε κάπνισμα της μητέρας από τα παιδιά με πιο ήπιο άσθμα

292 παιδιά:

9.2% κάπνισμα στην εγκυμοσύνη

Συνολικά εκτέθηκαν:

11% από τα παιδιά με σοβαρό άσθμα

6% από τα παιδιά με ηπιότερο άσθμα



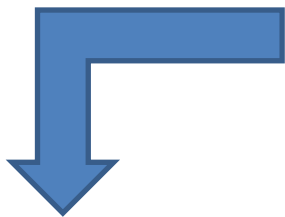


# Επιβαρυντικοί παράγοντες κατά την κύηση

## Παθητικό κάπνισμα

Έμβρυα που εκτίθενται έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για:

- Άσθμα
- Συχνότερες λοιμώξεις αναπνευστικού



### Μελέτη

39.306 γυναίκες → 2641 ασθματικά παιδιά

- ❑ Υψηλή συσχέτιση καπνίσματος γονέων-άσθματος παιδιού (OR 3.7)
- ❑ Πιο υψηλή σε κάπνισμα από τον πατέρα (OR 2.9)



# Λοιμώξεις-Μικροβιακές

## Μηχανισμός δράσης

- Πρόκληση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης (υπόθεση φαύλου κύκλου)
- Αύξηση ανοσιακής απάντησης-καπνός τσιγάρου, ενήλικη ζωή
- Πρόκληση υπερευαισθησίας - επαγωγή βρογχικής υπεραντιδραστικότητας
- Αναστολή της ανάπτυξης του πνεύμονα

↓ FEV1 ενήλικης ζωής

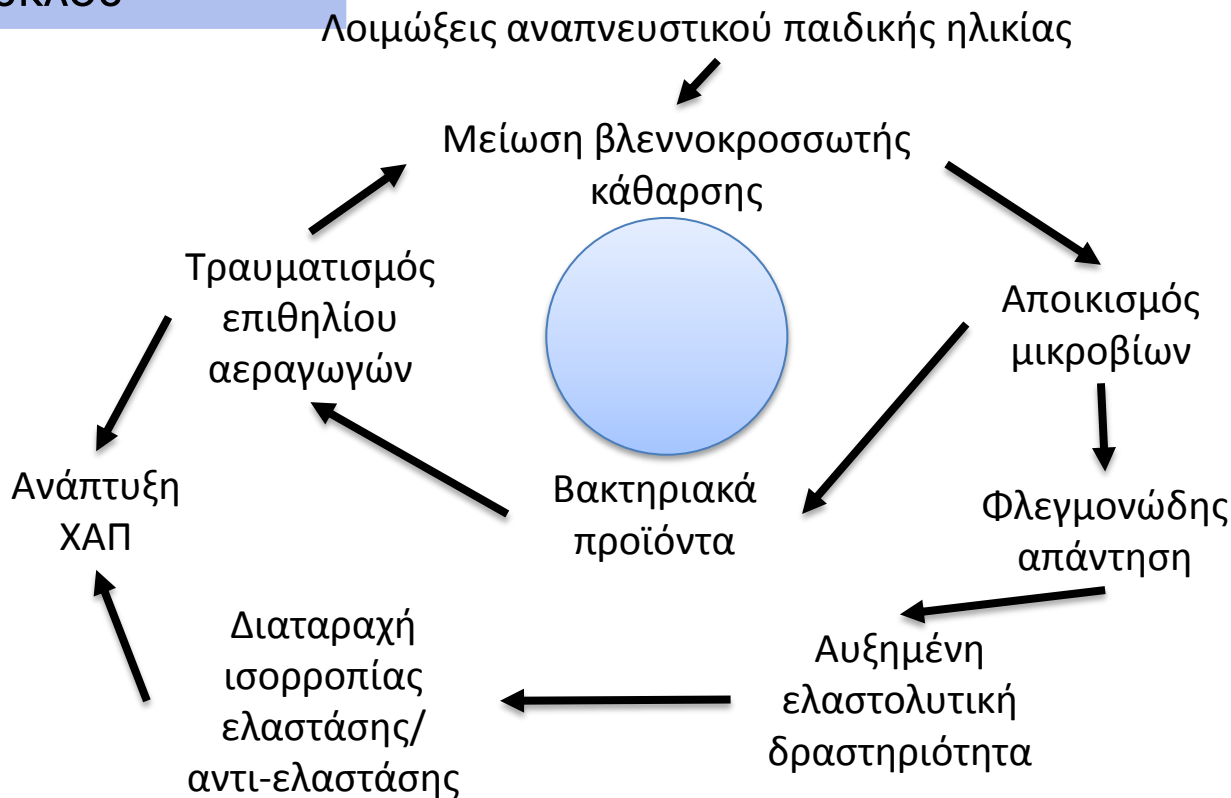






# Λοιμώξεις-Μικροβιακές

## Υπόθεση Φαύλου Κύκλου





# Λοιμώξεις-Μικροβιακές

## Βακτήρια και θέση δράσης

Θέση Δράσης	Βακτήριο	Μηχανισμός
↓ Βλεννοκροσώτη κάθαρση  Βλάβη επιθηλίου	Haem. Influenza, Pseudomonas	Διέγερση ουδετεροφίλων-παραγωγή ελαστάσης
Φλεγμονή αεροφόρων οδών	Haem. Influenza	LOS → ↑ IL-6, IL-8, TNF-α → ↑ χημειοταξία ουδετεροφίλων
Βρογχικές εκκρίσεις	Haem. Influenza, S. pneumonia, Pseudomonas	Υπερπαραγωγή γλυκοπρωτεϊνών



# Λοιμώξεις-Μικροβιακές

## Επίδραση στον FEV<sub>1</sub>

Sanjay Sethi, CHEST 2000; 117:286–291

Μελέτη: Συγγραφέας / Έτος	n	Λοίμωξη Κατώτερου Αναπνευστικού Παιδικής Ηλικίας (Haem. Infl, Strept.pneum.)	Ηλικία Follow-up (Ετη)	Επίδραση στον FEV <sub>1</sub> (mL)
Barker et al3/1991	639 (μόνο άρρενες)	Βρογχίτιδα / Πνευμονία στο 1 <sup>ο</sup> έτος	59-67	↓200
Shaheen et al4/1994	618	Βρογχίτιδα/ Πνευμονία στα 2 πρώτα χρόνια	67-94	↓650 (πνευμονία)
Johnston et al5/1998	1392	Πνευμονία/ Whooping cough στα πρώτα 7 χρόνια	34-35	↓102 (πνευμονία στα 2 πρώτα χρόνια)
Shaheen et al6/1998	239	Βρογχίτιδα/ Πνευμονία στα πρώτα 14 χρόνια	57,6+ 4,3	↓390 (πνευμονία στα 2 πρώτα χρόνια) ↓130 (βρογχίτιδα στα 2 πρώτα χρόνια)

# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## Αδενοϊός

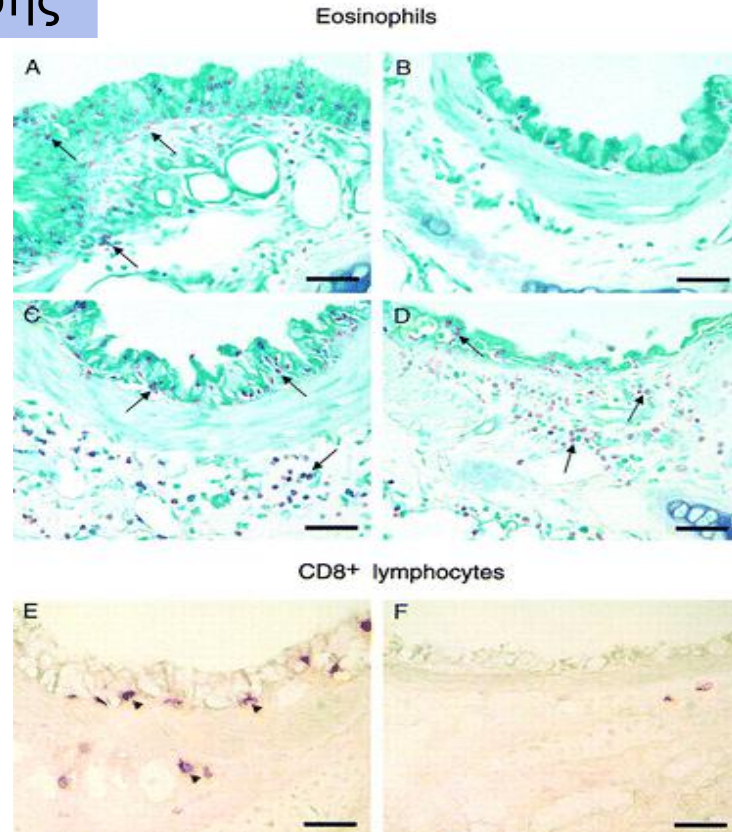
- DNA με διπλή έλικα
- 13,9% ιογενών λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού παιδικής ηλικίας
- Περισσότεροι από 40 φαινότυποι



# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## Αδενοϊός-μηχανισμός δράσης

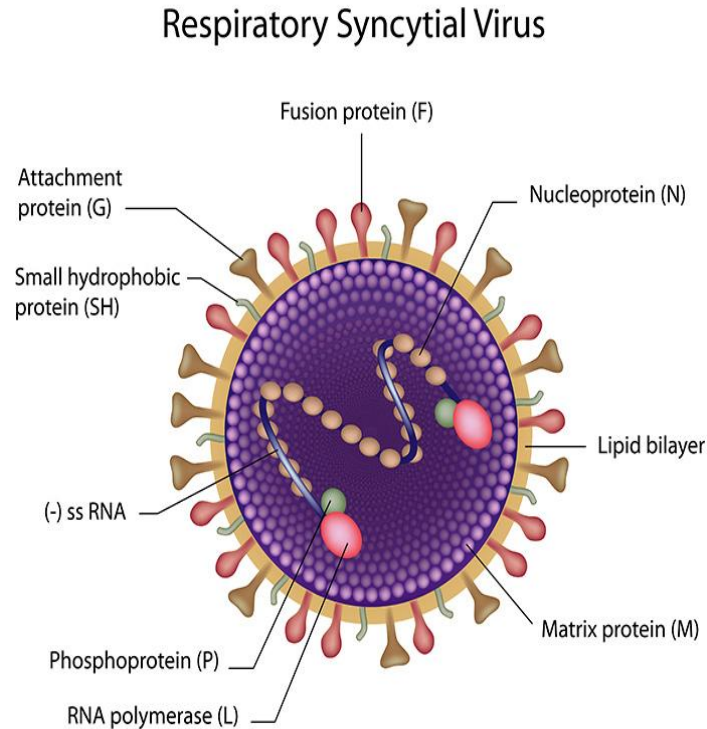
- Λανθάνουσα λοίμωξη μέσω πρωτεΐνης E1A ( $\uparrow$ CD8+)
- Αυξημένη ανοσιακή απάντηση στον καπνό στην ενήλικη ζωή
- Αντίσταση ηωσινόφιλων στη δράση στο στεροειδών-δυσχέρεια στη θεραπεία



# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## RSV

- RNA παραμυξοϊός
- 50% ιογενών λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού παιδικής ηλικίας
- 2 υπότυποι: A και B
- Προσβολή συνήθως στα 2 έτη
- Δεκέμβριος - Μάρτιος





# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## RSV- μηχανισμός πρόκλησης βλάβης

- **Διέγερση CD4+ T- λεμφοκυττάρων τύπου Th2**  
υπερπαραγωγή IL-4, IL-5 → αυξημένη παραγωγή IgE → προσέλκυση ηωσινοφίλων
- **Διέγερση υποδοχέα TLR-4**  
ενεργοποιείται και από τη σπιτική μούχλα
- **Υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών**  
μέσω παράγοντα NGF
- **Αναστολή ωρίμανσης κυψελίδων**







# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## Μελέτη

- Kuopio University Hospital Department of Pediatrics
- 127 παιδιά (77 αγόρια, 50 κορίτσια)
- 1 Σεπτ 1981- 31 Αυγ 1982-  
λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού
- <2 ετών
- 81: RSV (64%)



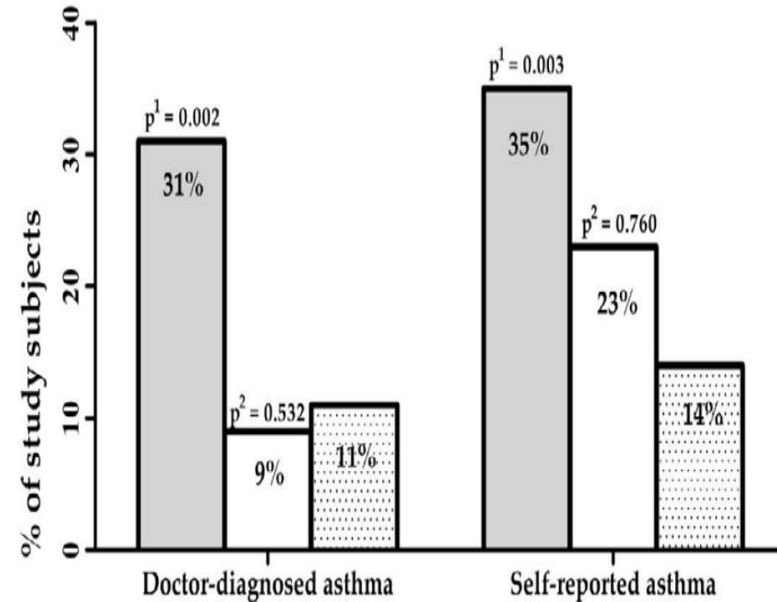
- Μέτρηση εκπνεόμενου NO
- Σπυρομέτρηση (FVC, FEV1, FEV1/FVC)
- Σπυρομέτρηση μετά από  
βρογχοδιασταλτικά
- Δερματικές δοκιμασίες για ατοπία
- Μέτρηση PEF κατ' οίκον για 2  
εβδομάδες



# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## Αποτελέσματα

- Σημαντική επίπτωση άσθματος μετά από RSV βρογχιολίτιδα
- Ασήμαντη επίπτωση μετά από RSV πνευμονία



Asthma in three study groups

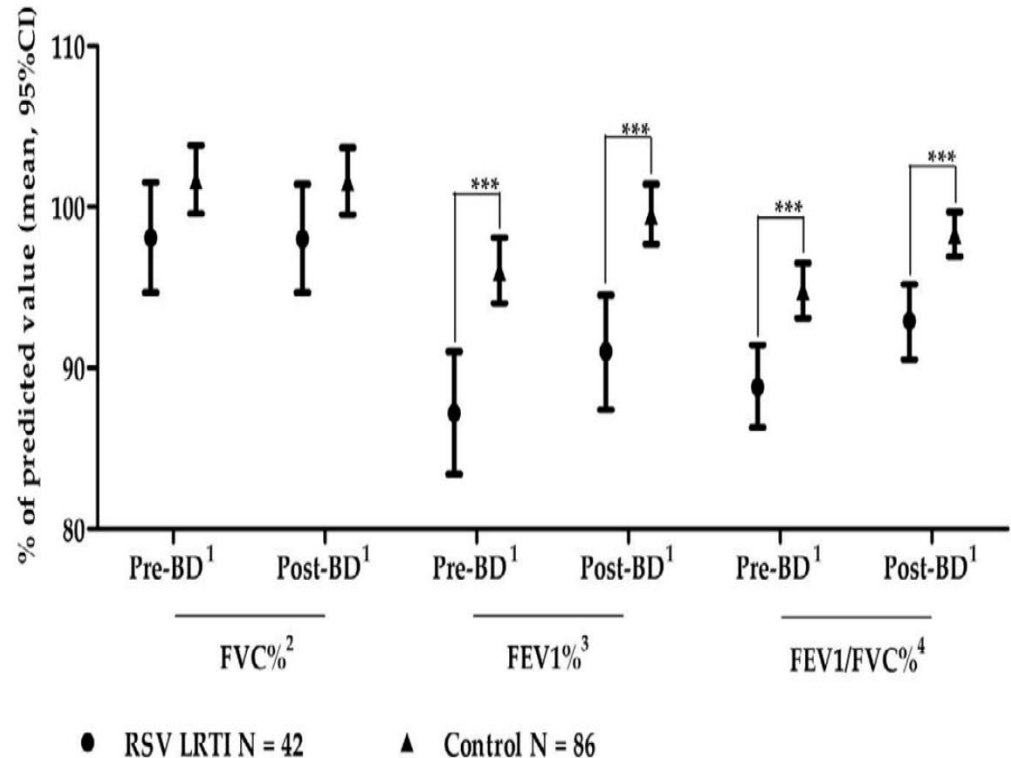
■ Bronchiolitis N = 48   ■ Pneumonia N = 22   ■ Control N = 138



# Λοιμώξεις-Ιογενείς

## Αποτελέσματα

- Μείωση (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC) μετά από RSV βρογχιολίτιδα
- Μείωση FEV<sub>1</sub> μετά από RSV πνευμονία



# Παθητικό Κάπνισμα

## Secondhand smoke

είναι ο καπνός που εκπνέει ο καπνιστής και αυτός που προκύπτει από την άκρη του καίόμενου τσιγάρου.

4,000 χημικά

- 3\* περισσότερο CO
- 10-30\* νιτροσαμίνες
- 15-300\* αμμωνία



## Third hand smoke

είναι ο καπνός και οι επιβλαβείς τοξίνες που μένουν σε μέρη που προηγουμένως κάπνιζαν (μπαρ, αυτοκίνητο, μαλλιά).



American Academy Pediatrics (AAP)



# Παθητικό Κάπνισμα

## Επιδημιολογία

- 26% ενήλικου πληθυσμού καπνιστές
- Επίπεδα κοτινίνης ούρων παρόντα σε 50-75% ενήλικων μη καπνιστών
- 50-66% παιδιών <5ετών εκτίθενται



## Διάγνωση

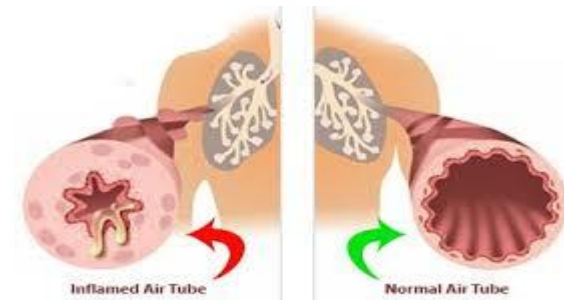
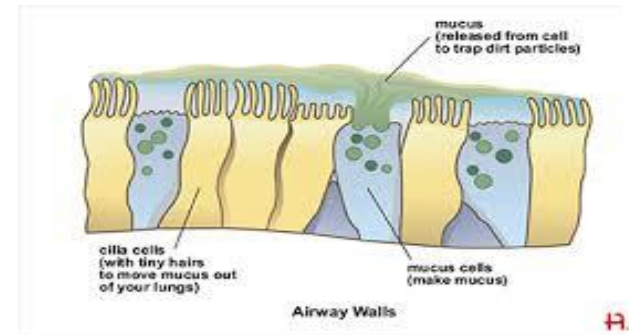
- Ιστορικό
- Ερωτηματολόγια
- Επίπεδα κοτινίνης ούρων



# Παθητικό Κάπνισμα

## Παθοφυσιολογία

- Αυξημένη παραγωγή βλέννης
- Ελαττωμένη κινητικότητα κροσσών
- Αυξημένη παραγωγή WBC
- Ευαισθησία σε αλλεργιογόνα
  - αύξηση ολικής και ειδικής IgE
  - ηωσινοφίλων



Χρόνια φλεγμονή  
αεραγωγών



# Παθητικό Κάπνισμα

## Παιδιά

- Βρογχίτιδα
- Βρογχολίτιδα
- Πνευμονία
- Άσθμα
- Λοίμωξη ανώτερων αεραγωγών
- Μέση ωτίτιδα
- Ιγμορίτιδα
- Αιφνίδιο θάνατο



## Ενήλικες

- ΧΑΠ- εμφύσημα
- Στεφανιαία νόσο
- Καρκίνο







# Παθητικό Κάπνισμα

## Οξεία ασθματική κρίση

Εκτεθειμένα παιδιά:

- Παραπομπή στα ΤΕΠ
- Βαρύτητα ασθματικής κρίσης
- Wheeze
- Ελαττωμένος λόγος FEV1/ FVC

✓ **2X πιθανότητα εισαγωγής**



Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115(5):396-401.e2.

Μετά την εφαρμογή του αντικαπνιστικού νόμου στην Αγγλία

- ✓ **Μείωση των νοσηλειών κατά 8,9%**
- ✓ - 6802 παιδιά <14 ετών τα 3 πρώτα χρόνια

Μείωση μέσης ωτίτιδας και αναπνευστικών λοιμώξεων (Αμερική)



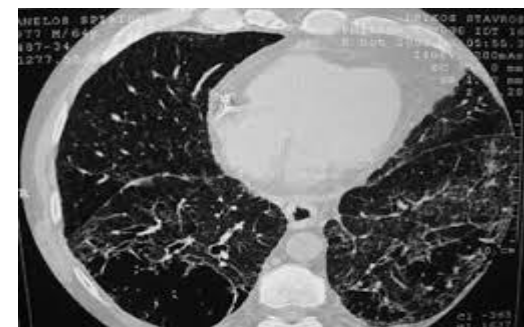
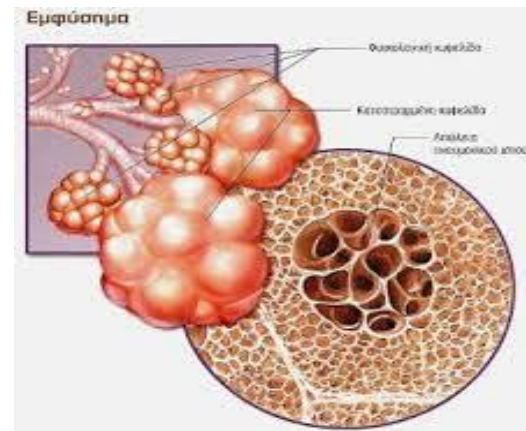
Pediatrics.2013 Feb;131(2):e495-501

Prev Med. 2016 Aug;89:278-85

# Παθητικό Κάπνισμα

## Εμφύσημα σε ενήλικες

- Βλάβη στα τοιχώματα των κυψελίδων
- Δεδομένα από Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)
- 45-84 ετών, ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου, μη καπνιστές, CT
- Έκθεση παιδιών - αυξημένο κίνδυνο εμφυσήματος σε ενήλικες μη καπνιστές με ορατές διαφορές στη CT.





# Παθητικό Κάπνισμα

## Πνευμονική Λειτουργία

- ✓ Έφηβοι-νεαροί ενήλικες
  - Ερωτηματολόγια
  - Κοντινή ούρων, CCR ratio
  - Όγκοι, σπιρομετρικές παράμετροι
  - DLCO
- ✓ **25% μείωση FVC και DLCO**
- ✓ Κάπνισμα στην κύηση- ανεξάρτητος παράγοντας, μείωση αθροιστικά όλων των παραμέτρων





# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Κάπνισμα
- Ιογενείς λοιμώξεις αναπνευστικού
- Οικιακή καύση
- Εισπνεόμενα χημικά
- Υγρασία, μούχλα
- Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα
- Ατμοσφαιρική ρύπανση
- Παράγωγα βιομηχανικής καύσης
- Αντιβιοτικά- Παρακεταμόλη
- Φωτιές, πυροτεχνήματα
- Ηλεκτρική σκούπα
- Κλιματιστικά, υγραντήρες

Άσθμα και Συριγμό  
Ηλικίες έως 9 ετών





# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Οικιακή καύση

- Μικροσωματίδια (PM<sub>2.5</sub>)
- Αιθάλη (black carbon)

Εκπνευστικό συριγμό  
5-7 ετών



- Καύση βιομάζας

Άσθμα  
Λοιμώξεις αναπνευστικού

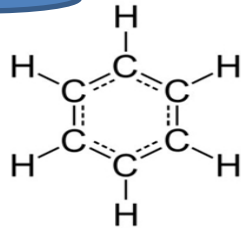
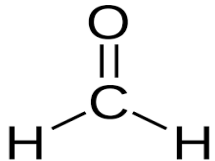


# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Εισπνεόμενα χημικά

- Φορμαλδεΐδη
- Βενζόλιο
- Πολυβινυλοχλωρίδιο PVC
- Πυρένιο

## Άσθμα



- Πτητικές οργ. Ουσίες

Οξέα επεισόδια  
βρογχόσπασμου (1-2 ετών)



Cien Saude Colet. 2011 Sep;16(9):3845-52  
Eur Respir J. 2002 Aug;20(2):403-8  
Environ Health Perspect 2008 Jul; 116(7): 845–853.

Int J Hyg Environ Health. 2003 Jun;206(3):173-9  
Thorax 2004 Sep; 59(9): 746–751.





# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Υγρασία- μούχλα

- ✓ Αλλεργική ρινίτιδα
- ✓ Άσθμα
- ✓ Wheezing



## Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα

- Έκθεση στους πρώτους 3-6 μήνες (γέννηση φθινόπωρο ή χειμώνα):
  - ✓ Άσθμα 7 ετών
  - ✓ Wheezing 2 ετών
  - ✓ Αλλεργική ρινίτιδα
  - ✓ Πυρετός εκ χόρτου







# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Ατμοσφαιρική Ρύπανση

- NO<sub>2</sub>
- CO
- Νιτρικό οξύ
- Όζον
  
- SO<sub>2</sub>
  
- Ιστορικό βρογχολίτιδας

Άσθμα

Wheezing  
(5 ετών)



- Μακροχρόνια έκθεση:
  - ✓ Ρινικές ανωμαλίες
  - ✓ Εμφύσημα
  - ✓ Διάμεση πνευμονία
  - ✓ Ήπια παθολογική σπιρομέτρηση
  - ✓ Διαταραχή κυτταροκινών

Χρόνια πνευμονική νόσο στη  
ενήλικη ζωή



# Επιβαρυντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Ατμοσφαιρική Ρύπανση- παθοφυσιολογία

- ✓ SO<sub>2</sub> μεγάλους αεραγωγούς
- ✓ NO<sub>2</sub> και νιτρικό οξύ μικρούς
- ✓ Κορίτσια

Environ Int. 2009 Jan;35(1):178-86

- Cr, Ni, Mg:

- ✓ Μείωση FVC
- ✓ Οξειδωτική βλάβη

J Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Jan-Feb;23(1):67-72



- ✓ Στενότεροι αεραγωγοί
- ✓ Εισπνοή μεγαλύτερης ποσότητας αέρα σε σχέση με το βάρος

Environ Res. 2012 Aug;117:36-45

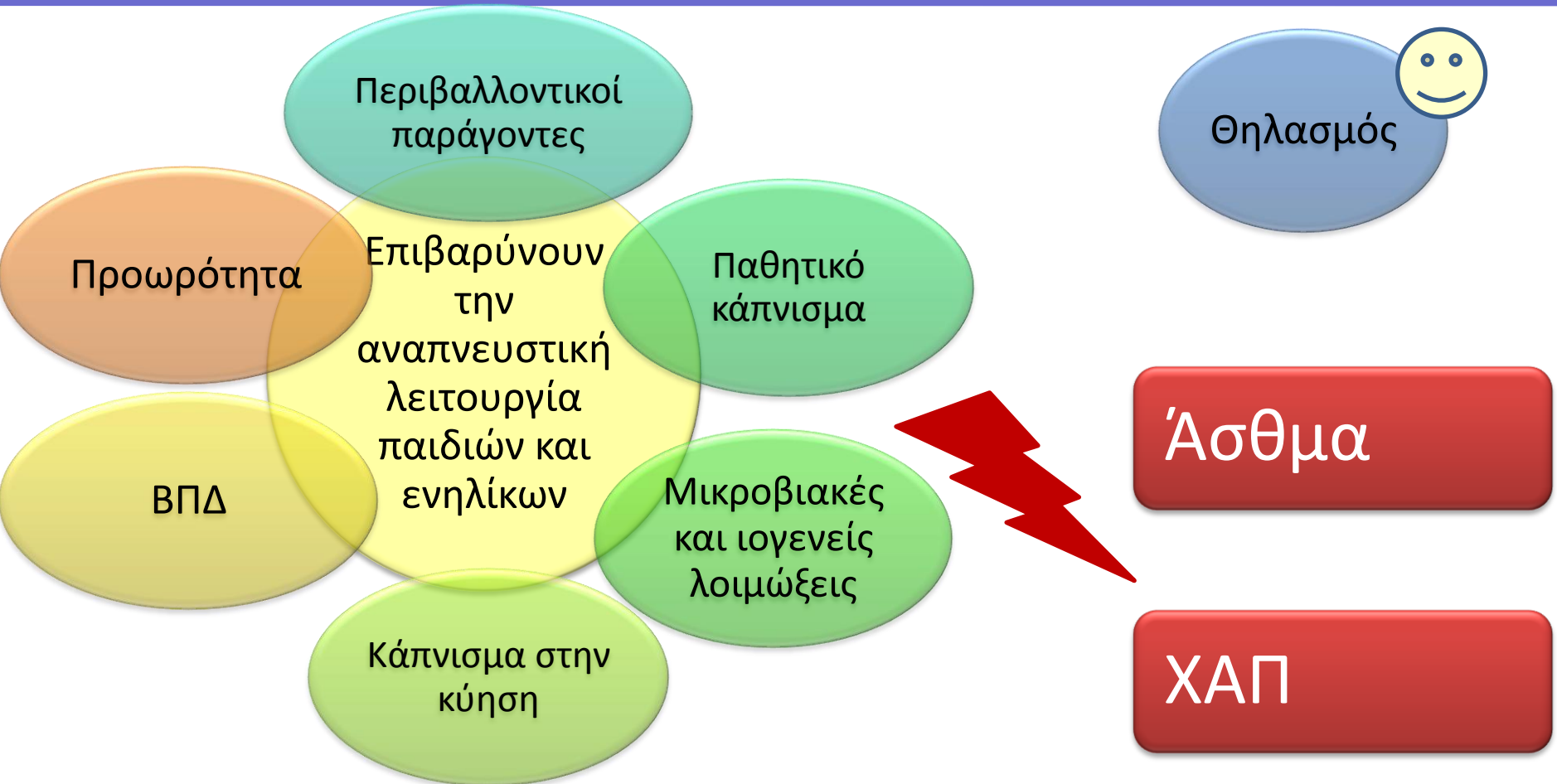


# Θηλασμός

- Προστατευτικός ρόλος αποκλειστικού θηλασμού  $\geq 4$  μήνες σε σχέση με το άσθμα και την ατοπία.
- **Μηχανισμοί:**
  - Αποκλεισμός γάλατος ξένης προέλευσης και άρα των πιθανών αλλεργικών συστατικών του.
  - Παροχή ανοσορυθμιστικών, αντιφλεγμονωδών και θρεπτικών συστατικών
- Η ηλικία εισαγωγής του ξένου γάλατος και όχι η διάρκεια του θηλασμού σχετίζονται με άσθμα ή ατοπία <6 ετών.



# Συμπεράσματα





# Βιβλιογραφία

- S Dick et al., *BMJ Open* 2014;4:e006554
- Halterman JS et al, *Pediatrics*. 2008 122(6):1277-83
- Gajewska E et al, *Przegl Lek*. 2008. 65(10):709-11
- Wang Z et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):396-401.e2
- Millett C et al, *Pediatrics*.2013 Feb;131(2):e495-501
- Hawkins SS et al, *Prev Med*. 2016 Aug;89:278-85
- Lovasi GS et al, *Am J Epidemiol*. 2010 Jan 1;171(1):54-62
- Rizzi M et al., *Chest*. 2004 Apr;125(4):1387-93
- Jung KH et al, *Environ Int*. 2012 Sep 15; 45: 44–50
- Padhi BK et al, *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1140:209-17
- McGwin G Jr et al, *Cien Saude Colet*. 2011 Sep;16(9):3845-52
- Rumchev KB et al, *Eur Respir J*. 2002 Aug;20(2):403-8
- Jaakkola JJ, Knight TL, *Environ Health Perspect* 2008 Jul; 116(7): 845–853.
- Diez U et al, *Int J Hyg Environ Health*. 2003 Jun;206(3):173-9
- Rumchev K et al, *Thorax* 2004 Sep; 59(9): 746–751.
- Tischer C, Chen CM, Heinrich J, *Eur Respir J*. 2011 Oct;38(4):812-24
- Tischer CG et al, *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1570-9
- Erbas B, *Clin Exp Allergy*. 2013 Mar;43(3):337-43



# Βιβλιογραφία

- W H Oddy et al, BMJ 1999 Sep 25; 319(7213): 815–819
- Keith L.Moore, The Developing Human-Clinically Oriented Embryology, 8<sup>th</sup> edition
- Martin O. Edwards, The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015;135(3):e581-587
- Neera K. Goyal, American Academy of Pediatrics, 2011 Oct; 128(4): e830–e838
- Esteban Burchard MD, Pediatrics, Sep 2011, 128 (3) e623-e630
- Maijakaisa Harju, BMC Public Health, May 2016; 16: 428
- Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, USA Pulmonary Circulation 2012 Apr;2(2):170-181
- Jason Gien, MD, John P.Kinsella, MD, Curr Opin Pediatr.2011 Jun; 23(3): 305-313
- Barbara J.Stoll, MD, Pediatrics. 2010 Sep; 126(3): 443–456
- Sanjay Sethi, MD CHEST 2000; 117:286–291
- James C. Hogg American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 164 :71-75
- Eija Piippo-Savollainen, Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(11):1070-1076
- Calderón-Garcidueñas L et al, Pediatr Pulmonol. 2003 Aug;36(2):148-61.
- Zheng G et al, J Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Jan-Feb;23(1):67-72
- Gasana J et al, Environ Res. 2012 Aug;117:36-45
- Kim BJ et al, Allergy. 2013 Apr;68(4):517-23
- Clinical and Experimental Allergy. 2004 Sep;34(9):1349–1355



# Ευχαριστούμε για την προσοχή σας

