

המעורר: **דורון טלמור, ת.ז. 028638526**
באמצעות ב"כ עוה"ד אריאל פרייברג ו/או ניצן בן צבי
מרח' אבא הלל 7, רמת גן
טל': 03-7412358, פקס: 077-3180983
דוא"ל: office@freiberg-law.com

- נ ג ד -

המשיב: **משרד הביטחון - קצין התגמולים**
ע"י ב"כ מפרקליטות מחוז ירושלים (אזרחי)
רח' מח"ל 7, ת.ד. 49333, ירושלים 91493
טל': 02-5419566; פקס: 02-5419581

כתב ערעור
בזיקה להליך ע"נ 40376-04-16

א. פתח דבר:

כתב הערעור המקורי הוגש בחודש אפריל 2016 ונדון בהליך ע"נ 40376-04-16 **טלמור נ' קצין התגמולים** (להלן: "**ההליך המקורי**").



ב. ההליך המקורי עניינו ערעור על החלטת המשיב הדוחה את תביעת המערער להכיר במחלת IgA Nephropathy (להלן: "**המחלה הכלייתית/מחלת הכליות**") ממנה סובל המערער לבין שירותו הצבאי.

ג. במסגרת ההליך המקורי, לאחר שהוגשו חוות דעת, במסגרתן עלה נושא מחלת האסטמה ממנה סובל המערער והוחמרה משמעותית בזמן וכתוצאה משירותו, ולאחר שניתנה החלטת הוועדה הנכבדה בדבר מתן מועדים לקיומו של הליך הוכחות, הגיש המשיב בקשה למחיקת ההליך על הסף.

ד. ביום 5/12/2018 ניתנה החלטת הוועדה הנכבדה לפיה: **"...לפיכך, הננו מקבלים את הבקשה למחיקה על הסף של הערעור. המערער יפעל לפי האמור בהחלטה זו ולאחר מכן ניתן יהיה לברר את הערעור דנן בהתאם לתוצאות שיתקבלו בהליך שיבחן את טענת ההחמרה במחלת האסטמה כתוצאה מהשירות הצבאי."** (ההחלטות לא במקור-ח"מ).

(פסקה 10 לחלטת הוועדה הנכבדה בהליך המקורי).

להלן פסקאות 8 – 10 מהחלטת הוועדה הנכבדה כאמור :

8. אין מקום ל"קפנדריה" ולדילוג על הליכים רלוונטיים. יש לדון קודם כל בשאלה האם הייתה החמרה של מחלת האסטמה של המערער כתוצאה מתנאי השירות הצבאי ורק לאחר מכן לדון בשאלה האם החמרה זו גרמה להתלקחות המחלה הכלייתית; במאמר מוסגר ייאמר שיש חשיבות רבה לכך שיוחלט בשאלת ההחמרה במחלת האסטמה כתוצאה מתנאי השירות הצבאי בטרם הדיון בשאלה אם ההחמרה במחלת האסטמה גרמה למחלה הכלייתית, מפני שלדאבון הלב, מאז המחלה הכלייתית גרמה לכך שהמערער עבר השתלת כליה והתפתחו אחרי ההשתלה סיבוכים שונים שכוללים אי ספיקת לב, APLA, סוכרת, השמנה פתולוגית. כך שיש לפנינו מצב פוטנציאלי בו תופיע טענה שהסיבוכים השונים זוהי נכות מוסבת מהשתלת הכליה שנבעה מהמחלה הכלייתית שגרמה לה החמרה במחלת האסטמה. לכן, חייבים לבדוק היטב קודם לכל את טענת ההחמרה במחלת האסטמה ולאחר מכן להיזקק לערעור דן שהמחלה הכלייתית מקורה בהחמרת מחלת האסטמה.
9. במסגרת הדיון בטענת ההחמרה במחלת האסטמה, יהיה על המשיב לברר את טענות המערער לפיהן שירת במקום בו יהיה אוורור לקוי ומועט, חשיפה לאסבסט, שירות בסביבה מקוררת בטמפרטורות נמוכות ולחץ נפשי, והאם אלו הובילו להחמרת מחלת האסטמה ממנה סבל בטרם השירות; או שמא החמרת מחלת האסטמה ככל שהייתה החמרה כזו לא נגרמה כחלק מהתפתחות המחלה. לאחר מכן יקוים הדיון בערעור זה שאמור לברר האם מחלת הכליות שבה לוקה המערער נבעה מההחמרה במחלת האסטמה.
10. לפיכך, הננו מקבלים את הבקשה למחיקה על הסף של הערעור. המערער יפעל לפי האמור בהחלטה זו ולאחר מכן ניתן יהיה לברר את הערעור דן בהתאם לתוצאות שיתקבלו בהליך שיבחן את טענת ההחמרה במחלת האסטמה כתוצאה מהשירות הצבאי.



ה. כמצוות החלטת הוועדה הנכבדה הגיש המערער תביעה להכרה במחלת האסטמה, תביעתו נדחתה ועל החלטת המשיב הוגש ערעור שהתנהל בפני המותב הנכבד בהליך ע"נ 7125-09-20 פלוני (המערער) נ' קצין התגמולים.

ו. בתאריך 9/5/2023 ניתן פסק דינה של הוועדה הנכבדה (להלן: "הליך ההכרה במחלת האסטמה") במסגרתו התקבלה חוות דעת המומחה מטעם המערער, פרופ' פרוכטר, במלואה, הוועדה הנכבדה אימצה את מסקנותיו של המומחה מטעמו של המערער ונקבע כי:

"מחלת האסטמה ממנה סבל בילדותו הוחמרה בזמן השירות בשל תנאי השירות שבהן עבד המערער".
(שורות 32-33 לפסק דינה של הוועדה הנכבדה מיום 9/5/2023).

רצ"ב פסק דינה של הוועדה הנכבדה, מסומן "כנספח 1".

רצ"ב חוות דעת פרופ' פרוכטר על נספחיה, מסומנת "כנספח 2".

ז. יצוין כי המשיב הגיש ערעור על החלטה זו ולאחר שהתקבל הערעור הוחזר התיק לוועדה רפואית אשר קבעה את נכותו של המערער כתוצאה משירותו בגין מחלת האסטמה בשיעור של 20% לצמיתות (מתוך 30%).

רצ"ב החלטת המשיב מיום 12/5/2024, מסומנת "כנספח 3".

ח. לאור האמור, בשים לב לפסק דינה של הוועדה הנכבדה והחלטת הוועדה הנכבדה כמפורט בסעיף ד' לעיל, מוגש ערעור זה.

ט. כפי שצויין לעיל, ובהתחשב בהליכים שהתנהלו ולכתבי הטענות שהוגשו המערער לא ילאה את הוועדה הנכבדה בהעלאת נימוקים וטענות שנטענו בהליך המקורי וכתב הערעור המתוקן אשר הוגש בהליך המקורי יצורף כנספח לכתב הערעור בהליך דנן.

רצ"ב כתב הערעור המתוקן בהליך המקורי, מסומן "כנספח 4".

י. בנוסף לטענות ולנימוקים שנטענו בהליך המקורי יבקש המערער לטעון ולציין נימוקים נוספים שעלו במסגרת ניהול הליך ההכרה במחלת האסטמה.

יא. כאמור, בנוסף לטענותיו במסגרת ההליך המקורי המערער יוסיף ויטען כדלקמן:

"עובדה שאין עליה ויכוח היא שזיהומים בדרכי נשימה עליונות יכולים להביא להתפרצות המחלה..." (עמ' 2 לחוות דעת המומחה מטעמו של המשיב, ד"ר שטורד, מתאריך 8/10/2017).



1. בזמן שירותו וכתוצאה ממנו לקה המערער בזיהומים בדרכי הנשימה, (עמ' 68 ש' 8-14, עמ' 69 ש' 17-22, עמ' 5 ש' 5-8 לפסק דינה של הוועדה הנכבדה מיום 09/05/2023), הקשר בין זיהומים בדרכי הנשימה לבין מחלת הכליות הינו מובהק, לשיטת המומחים כולם, לשיטת מומחה המשיב דהיום, ד"ר שטורד, וגם לשיטת מומחה המשיב בתחום הכליות בעבר, פרופ' היינה ז"ל. בשים לב לאופיו של חוק הנכים ולהלכה השלטת עסקינן במקרה בו אירעה מחלה בזמן השירות וכתוצאה ממנו ודי בכך כדי להביא לתוצאה של קבלת הערעור כמבוקש.

2. המערער יוסיף ויטען כי תנאי השירות בהם שירת, תנאים הכוללים שהות ממושכת בסביבה לא מאוררת, סביבה מקוררת, שרות בתנאי דחק ועבודות רס"ר במשרפה, חשיפה לאסבסט וחשיפה לנגיפים/זיהומים לא נבחנו ע"י המשיב עת התקבלה ההחלטה מושא הערעור ואילו היו מובאים בחשבון הייתה מתקבלת החלטה להכיר במחלה הכלייתית כאמור.

3. המערער ידגיש כי הקשר בין מחלת האסטמה לבין מחלת הכליות ידוע וכאמור, כפי שגם נטען במסגרת ההליך ומקבל חיזוק בשלב זה של ההליך, המשיב עצמו מכיר בקשר בין התפרצות/החמרה במחלת האסטמה לבין מחלת הכליות ומשנקבע קשר סיבתי כאמור דין הערעור להתקבל.

4. כפי שצויין לעיל, במסגרת ההליך להכרה במחלת האסטמה צורפה חוות דעת פרופ' פרוכטר, מומחה למחלות ריאה ולרפואה פנימית, אשר נתן חוות דעתו מטעמו של המערער, העיד ונחקר, ובפסק דינה של הוועדה הנכבדה אומצה חוות דעתו במלואה.

5. בחוות דעתו מתייחס פרופ' פרוכטר לקשר בין מחלת האסטמה לבין מחלת הכליות תוך אזכור וצירוף תימוכין וקובע כדלקמן:

"יש לציין כי אסטמה בייחוד עם החמרות חוזרות נמצאה כגורם סיכון משמעותי להתפתחות מחלות כליה כרוניות (ראה מבואות 3 – 4), (4-5 – הח"מ). בעבודה שבחנה מעל 140,000 חולים באסטמה (מבואה 3) (4-ח"מ) נמצא כי שכיחות מחלות כליה כרוניות הייתה פי 1.5 (hazard ratio) מאשר באוכלוסיית הביקורת גם לאחר תיקון ושקלול גורמים מסיחים כדוגמת יתר לחץ דם, יתר שומנים בדם ועוד.

המנגנון המשוער הוא הגברה בתהליך הדלקתי הסיסטמי בייחוד המתווך על ידי חלבון NLRP3 בחולים עם אסטמה בייחוד אלה שעוברים החמרות שונות. לאור כך העובדה שהחולה פיתח IGA nephropathy עשויה להיות קשורה לפחות בחלקה לאסטמה ולהחמרה בה. עבודה דומה פרוספקטיבית על אוכלוסייה של 3,000 חולים (מבואה 4) (5-ח"מ) מצאה יחס סיכון (odds ratio) דומה של 1.49 "

6. מכל המפורט לעיל עולה כי המחלה הכלייתית בה לקה נגרמה, או לכל הפחות הוחמרה/התלקחה/הוחרפה כתוצאה משירותו כאמור.

7. בנסיבות המקרה ובשים לב לקביעות המומחים, לממצאים הקליניים ולנתונים העולים מפרטי המקרה מתקבל מאוד על הדעת כי מתקיים קשר סיבתי בין המחלה הכלייתית לבין שירותו – וכי תנאי שירותו ו/או החמרת מחלה האסטמה, בפני עצמם ו/או יחדיו, הם הגורמים למחלה הכלייתית על השלכותיה הקשות.

יב. כל טענות המערער נטענות ביחד ו/או לחוד ו/או לחילופין, הכל פי הקשר העניין ו/או בגין הדברים אשר גרמו במישרין ו/או בעקיפין לפגימותיו של המערער.

יג. מכל האמור, מתבקשת הוועדה הנכבדה, לקבל את הערעור ולקבוע כי מתקיים קשר סיבתי בין המחלה הכלייתית בה לקה המערער, לבין שרותו, כמו כן, להשית הוצאות הערעור ושכ"ט עו"ד על המשיב.

16
אריאל פרייברג, עו"ד
ב"כ המערער



תוכן הנספחים (עמוד 1 מתוך 1)

שם המסמך	עמוד
נספח 1: פסק דין (עמודים 8 עד 14)	8
נספח 2: חוות דעת פרופ פרוכטר (עמודים 16 עד 66)	16
נספח 3: פרוטוקול והחלטת המשיב (עמודים 68 עד 72)	68
נספח 4: כתב ערעור מתוקן + נספחים (עמודים 74 עד 134)	74



נספח 1 :

פסק דין

(עמודים 8 עד 14)



בפני וועדת הערעורים לפי חוק הנכים (תגמולים ושיקום) תשי"ט-1959

1

ע"נ 7125-09-20

בפני כבוד השופט בדימוס יואל צור-יו"ר הוועדה
ד"ר הדר ירדני, חברת הוועדה
גב' עדנה גרוס, נציגת ציבור

מערער פלוני
ע"י ב"כ עוה"ד אריאל פרייברג ואח'

נגד

משיב קצין התגמולים-משרד הבטחון-אגף השיקום
ע"י ב"כ עוה"ד תום עופר

פסק דין

1. הערעור שלפנינו הוא על החלטת המשיב מיום 29.10.2020 בה קבע המשיב כדלהלן: **"בקשתך נדחית, לאחר שהגעת למסקנה כי ההחמרה הקלה במחלת האסטמה סמוך לגיוסך חלפה מבלי להותיר נכות הקשורה בתנאי השירות. החלטתי התקבלה על בסיס החומר העובדתי והרפואי שעמד בפניי ולרבות חוות הדעת מיום 1.9.20 ד"ר פרופ' קיוויתי. אין בכך כדי לאשר את הטענות העובדתיות שהועלו על ידך"**.

יצוין כי קדמה להחלטה הנ"ל החלטת המשיב מיום 17.3.20 בה קבע המשיב כדלהלן: **"הנני להודיעך כי בקשתך נדחית, לאחר שהגעת למסקנה, כי לא הוכח קשר סיבתי בין תנאי שירותך לבין מחלת האסטמה. החלטתי התקבלה על בסיס החומר העובדתי והרפואי שעמד בפניי ולרבות חוות הדעת מיום 21.1.20 של פרופ' קיוויתי, שקבע כי לא נראה שמצבך החמיר עקב תנאי השירות אם כי לא ניתן לשלול זאת. יובהר כי עפ"י הפסיקה ניתן להכיר בקשר סיבתי רק אם הקשר הסיבתי מוכח ברמה של 'מתקבל מאד על הדעת' ולכן לא ניתן להכיר בבקשתך על בסיס חוות הדעת הרפואית האמורה. יחד עם זאת ולמען הסר ספק, בדעתי לבקש מהמומחה הבהרות לחוות דעתו, וככל שיחול שינוי במסקנתו, נודיעך דבר. יובהר כי אין באמור בהחלטה זו כדי לאשר את הטענות העובדתיות שהועלו על ידך באשר לתנאי שירותך"**.

2. יצוין כי הערעור שלפנינו מקורו בהחלטת וועדת הערעורים בתיק ע"נ 40376-04-16 שעסקה בתביעה להכרה בזכויות לפי חוק הנכים **במחלת הכליות** שבה לקה המערער. הקשר בין אותו ערעור לתיק שלפנינו יובהר בהמשך הדברים.

ע"נ 7125-09-20

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

3. להלן כמה פרטים עובדתיים אודות המערער

- א. המערער יליד שנת 1971 (הוא כיום כבן 52 כיום);
- ב. המערער התגייס בתאריך 4.10.89 ;
- ג. המערער עבר טירונות בבה"ד 4 וכן עבר קורס הכשרה בתכנות מחשבים ושובץ ב-5/1990 כמתכנת מחשבים ביחידת מודיעין בגלילות ;
- ד. המערער גויס בפרופיל 65 בשל אסטמה ; הפרופיל הרפואי שלו הורד ל-45 ובהמשך ל-31 ;
- ה. המערער סיים שירות סדיר והתגייס לשירות קבע עד 1.10.1995 ;
- ו. המערער סבל מאסטמה מגיל 10 וטופל בונטולין ויש דיווח שמגיל 18 עישן בין 1/2 חפיסה לחפיסה שלמה של סיגריות בכל יום ;

4. החליף בתיק ע"נ 40376-04-16 והקשר שלו לערעור שלפנינו

- א. במהלך שירותו הצבאי המערער חלה במחלת כליות והגיש בגין מחלה זו תביעה להכרה כנכה לפי חוק הנכים בשל מחלת הכליות וזאת במסגרת הליך שהיה בתיק ע"נ 40376-04-16 ; באותו תיק קבעה הוועדה, בין היתר, כדלהלן :

"אין מקום לקפנדרייה ולדילוג על הליכים רלוונטיים. יש לדון קודם כל בשאלה האם הייתה החמרה של מחלת האסטמה של המערער כתוצאה מתנאי השירות הצבאי ורק לאחר מכן לדון בשאלה האם החמרה זו גרמה להתלקחות המחלה הכלייתית" וועדת הערעורים הבהירה מדוע יש לדון קודם כל בשאלת ההחמרה במחלת האסטמה וכך כתבה :
"....ייתאמר שיש חשיבות רבה לכך שיוחלט בשאלת ההחמרה במחלת האסטמה כתוצאה מתנאי השירות בטרם הדיון בשאלה אם ההחמרה במחלת האסטמה כתוצאה מתנאי השירות הצבאי, בטרם הדיון בשאלה אם ההחמרה במחלת האסטמה גרמה למחלה הכלייתית, מפני שלדאבון הלב, מאז המחלה הכלייתית...המערער עבר השתלת כליה והתפתחו אחרי ההשתלה סיבוכים שונים שכוללים אי ספיקת לב, APLA, סוכרת, השמנה פתולוגית. כך שיש לפנינו מצב פוטנציאלי בו תופיע טענה שהסיבוכים השונים זוהי נכות מוסבת מהשתלת הכליה שנבעה מהמחלה הכלייתית שגרמה לה ההחמרה במחלת האסטמה ולאחר מכן להיזקק לערעור זנן שהמחלה הכלייתית מקורה בהחמרה במחלת האסטמה".

- ב. בהליך הנ"ל קבעה הוועדה את הנושאים שעל המשיב לברר לעניין ההחמרה במחלת האסטמה (ולמעשה אלו הנושאים שיובהרו במסגרת הערעור דנן) :
- "במסגרת הדיון בטענת ההחמרה במחלת האסטמה, יהיה על המשיב לברר את טענות המערער לפיהן שירת במקום בו היה אוורור לקוי ומועט, חשיפה לאסבסט, שירות בסביבה מקוררת בטמפרטורות נמוכות ולחץ נפשי, והאם אלו הובילו להחמרת מחלת



ע"נ 7125-09-20

1 האסטמה ממנה סבל בטרם השירות; או שמא החמרת מחלת האסטמה ככל שהייתה
2 החמרה כזו לא נגרמה כחלק מהתפתחות המחלה. לאחר מכן יקוים הדיון בערעור זה
3 שאמור לברר האם מחלת הכליות שבה לקה המערער נבעה מההחמרה במחלת
4 האסטמה".

5. חוות הדעת של המומחים מטעם כ"א מהצדדים

8 במסגרת ההליך דנן נכתבו ע"י פרופ' קיויתי, המומחה מטעם המשיב 3 חוות דעת רפואיות
9 כדלהלן:

10
11 א. בחוות הדעת הראשונה מיום 21.1.20 כתב כך: "לא ניתן לשלול החמרה קלה שאירעה
12 בתחילה לאחר שהחל עבודתו. אך בהסתמך על מצב ריאתו כיום לא נראה כי מצבו
13 המשיך להחמיר, ואף לא נזקק לטיפול יום יומי במשאפים שיכלו להצביע על מצב
14 אסטמה קשה ולא יציב. אי לכך ממליץ על החמרה קלה באסטמה עם 20% ממה
15 שייקבע יהיה על חשבון השירות".

16
17 ב. בחוות דעתו השנייה מיום 1.9.20 לאחר שפירט את מחלותיו של המערער שפרט למחלת
18 הכליות כוללים אי ספיקת לב, APLA, סוכרת הוא כתב כך: "איני קושר בין מחלות אלו
19 מלבד העובדה שיייתכן וקיים רקע גנטי שיייתכן והיה אחראי לכל. בל נשכח כי מר ט' גם
20 עישן. מה שיכול להחמיר מחלות דרכי הנשימה, מחלות כלי דם ועוד. אין לנו דרך
21 להעריך מה הייתה מידת התרומה של העישון למחלות אלו, אך בהחלט תרומתה מוכרת
22 ואין עליה עוררין.....". בהמשך הוא שוב מצטט חלק מקביעתו המופיעה בהחלטתו
23 הראשונה שהוזכרת בס"ק א' דלעיל, והוא מסיים בהמלצה אחרת במילים "אי לכך איני
24 ממליץ לתת לו אחוזי נכות על החמרה או שינוי במצב הנשימתי".

25
26 ג. בהמשך, כתב המומחה מטעם המשיב מסמך שכותרתו "מענה לשאלה על שינוי בחוות
27 דעתי מיום 1.9.20" וכך כתב באותו מסמך:

28
29 "אציין כי בשתי חוות הדעת הדגשתי והבהרתי כי ייתכן והייתה החמרה קלה בפעילות
30 מחלת האסטמה שאירעה בתחילה לאחר שהחל עבודתו. יחד עם זאת, בהסתמך על
31 מצב ריאתו כיום, לא מדובר היה בהתדרדרות שהשאירה עקבות. כלומר לא היה שינוי
32 או ירידה בתפקוד הנשימתי וכן המשיכה האסטמה להיות קלה בלבד. על כן הגעתי
33 למסקנה כי מחלת הריאה הינה קלה, וגם אם הייתה החמרה קלה וחולפת, לא נראה לי
34 כי מומלצת במקרה שלו אחוז נכות שכן האסטמה לא הוסיפה או החמירה את הנכות.
35 לגבי התייחסות לאוורור, סביבה מקוררת ולחץ נפשי-ייתכן וכל אלה היו אחראים
36 להחמרה הקלה ששוב לא השאירה בהמשך סימנים כלשהם. כלומר מצבים אלו לא היו
37 כה חזקים ומשמעותיים בכדי להשפיע על מהלך מחלתו, כך שמחלתו נשארה קלה
38 ומגיבה היטב לטיפול. למעשה כל חולה אסמטי חווה בשינויים, בין קלים לקשים יותר



ע"נ 7125-09-20

1 וזה מהלך מקובל כחלק מהתנודות הטבעיות של המחלה הכרונית. במקרה של מר ט'
2 לא נמצאה כל עדות לשינוי במצב האסטמה. בסיכום: מחלת האסטמה נשארה קלה
3 ומגיבה היטב לטיפול, כך שתנאי השטח (אוויר, תנאי שטח ומצבו הנפשי) לא גרמו
4 להתדרדרות משמעותית".

6 חוות הדעת מיום 20.6.21 של פרופ' אורן פרוכטר, המומחה מטעם המערער:

7
8 פרופ' פרוכטר מציין בחוות דעתו מספר גורמים שידועים כגורמים להחמרה במחלת האסטמה:

- 9
10 א. "זיהומים חוזרים בדרכי הנשימה העליונות כגון זיהומים ויראליים שידועים
11 כגורמים להחמרה של האסטמה";
12 ב. "חשיפה לתנאי קור ידועה כגורמת להחמרה במחלת האסטמה. קור ובייחוד קור באוויר
13 יבש ללא לחות מהווה טריגר ידוע להתליך דלקתי ושחרור מדיטורים (מתווכים
14 דלקתיים) המביאים להחמרה ידועה במחלת אסטמה קיימת. במקרה הנוכחי מדובר
15 בחולה שנחשף בצורה אינטנסיבית יום יומית ממושכת לתנאי קור יבש";
16 ג. "בנוסף, אותו חולה נחשף לחומרים מגרי דרכי אוויר שנוצרו בשל שריפה של חומרים
17 במשרפה-עשן ותוצרי בעירה משמעותית ביותר וללא אותן חשיפות במהלך השירות
18 הייתה צפויה להישאר שקטה לאורך השנים";
19 ד. בהמשך קשר פרופ' פרוכטר בין מחלת האסטמה למחלת הכליות (וזה אינו הנושא בערעור
20 שלפנינו).
21 ה. לבסוף סיכם פרופ' פרוכטר כך: "על בסיס הנכתב לעיל, ועל יסוד תקנות משרד הביטחון
22 (חוק הנכים וקובץ התקנות עדכון 2000) אני קובע את נכות החולה מבחינה ריאתית
23 כמפורט להלן: אסטמה פעילה הדורשת טיפול קבוע במשאפים משולבים הכוללים
24 סטירואידים נשאפים במינון בינוני גבוה עם התקפים בתדירות של מעל 1 לשבוע - 30%
25 לפי 5(ח) 3-4 מותאם. מכלל נכות זו 2/3 (20%) הינם על רקע החמרה בגין תנאי השירות
26 שפורטו לעיל".

27
28 דיון

- 29
30 6. לאחר עיון בחוות הדעת הרפואיות, בחקירת המומחים, בחקירת המערער ובתיק הרפואי
31 של המערער, בטענות הצדדים ובסיכומיהם הנו מחליטים לקבל את הערעור. להלן יובאו
32 טעמינו להחלטה זו.
33 א. המומחה מטעם המשיב לא היה קוהרנטי בקביעותיו. בחוות הדעת הראשונה
34 שקטעים ממנה צוטטו לעיל הוא המליץ על החמרה וייחס קשר ישיר בין השירות לבין
35 החמרת האסטמה. בחוות הדעת השנייה הוא שינה עמדה זו.
36 ב. אמנם אין מחלוקת על כך שהמערער סבל מאסטמה קלה בילדותו, אך היה זה ללא
37 שימוש במשאפים, למעט לאחר מאמץ גופני קיצוני. המערער ציין שהיה פעיל מאד

ע"נ 7125-09-20

- 1 בתקופת חיותו נער. הוא השתתף בחוגי סיור [ראו פרוט' עמ' 14 ש' 1-13]; המערער
- 2 ציין בעדותו שבטרם הגיוס היה שימוש בונטולין לאחר מאמץ קשה בלבד ואילו
- 3 במהלך השירות השימוש בונטולין היה באופן קבוע [ראו פרוט' עמ' 32 ש' 18-24];
- 4 ג. הוכח שהמערער סבל ממחלות ויראליות [ראו פרו' עמ' 38-36].
- 5 ד. המומחה מטעם המשיב הודה שהיו למערער בתקופת שירותו זיהומים בדרכי
- 6 הנשימה [ראו פרוט' עמ' 68 ש' 14-8 ועמ' 69 ש' 17-22]; ובדיקת בעניין זה כתב
- 7 פרופ' פרוכטר שאחד מגורמי הסיכון להחמרת מחלת האסטמה הם "זיהומים
- 8 חוזרים בדרכי בדרכי הנשימה העליונות כגון זיהומים ויראליים";
- 9 ה. המערער טען ללחצים נפשיים בהתייחס לחומר שהגיע אליו ושהיה עליו לטפל בו
- 10 ביחידה בה עבד ודבריו לא הופרכו: "...בערך 80% מהחומר של 8200 כאשר היו
- 11 מערכות מפוזרות בכל מיני מקומות בארץ הכול היה מגיע למרכז שזה היה אחריות
- 12 שלי" [פרוט' עמ' 42 ש' 2-5]; בהמשך עדותו העיד המערער על הקפצות שהיה שותף
- 13 להן [ראו פרוט' עמ' 42 ש' 12-21]; המומחה מטעם המשיב, לאחר חקירה לא קצרה
- 14 הודה ש"לחץ נפשי יכול לגרום לתחושה של קוצר נשימה" [ראו פרו' עמ' 96 ש' 17];
- 15 ו. המערער נחשף לשינויים בטמפרטורה ביותו בחדר העבודה בהיותו במיזוג וביציאה
- 16 ממנו. המומחה מטעם המשיב הודה בכך ש"לקור יש לו השפעה אקוטית" [ראו
- 17 פרוט' עמ' 92 ש' 16];
- 18 ז. לאחר חקירה לא קצרה, הודה המומחה מטעם המשיב שעשן של ביעור דפים מזיק
- 19 לאנשים הסובלים מאסטמה [ראו פרו' עמ' 113 ש' 7-8];
- 20 ח. המומחה מטעם המשיב לא יכול היה לכמת את השפעת כל אחד מהגורמים שטען
- 21 להם המערער ופטר עצמו בכך שאמר: "כל הדברים האלה, סביר שכל אחד תרם
- 22 משהו, אני לא יודע כמה..." [ראו פרוט' עמ' 122 ש' 9-12]; בחקירתו הודה המומחה
- 23 מטעם המשיב שכל הגורמים שציין המערער, היינו סביבה מקוררת, ולחץ נפשי
- 24 "...הייתה להם תרומה משמעותית" להחמרה [ראו פרוט' עמ' 126 ש' 12];
- 25 ט. לאחר חקירה נגדית מאומצת, מומחה המשיב מאשר בחקירתו את דבר ההחמרה
- 26 בכך שלפני הגיוס נזקק המערער לונטולין אך במהלך השירות התווסף טיפול עם
- 27 סטרואידים (תרופת הבדיקורט) שנשארה עד עתה אם כי בהפסקות שמשכן לא
- 28 הוכח [ראו פרוט' עמ' 114 ש' 1-6];
- 29
- 30 7. על בסיס מכלול החומר שלפנינו הננו קובעים שהמערער עמד בכל הדרישות שנקבעו בפסק
- 31 הדין בתיק ע"נ 40376-04-16 וכן עמד בנטל הראייתי המוטל עליו ש"מתקבל מאז על
- 32 הדעת" (כדרישת הפסיקה של ביהמ"ש העליון) שמחלת האסטמה ממנה סבל בילדותו
- 33 הוחמרה בזמן השירות בשל תנאי השירות שבהן עבד המערער. הננו מקבלים במלואה את
- 34 חוות דעתו של פרופ' פרוכטר שבמקרהו של המערער התקיימו כל הנסיבות עליהן הצביע
- 35 פרופ' פרוכטר ודהיינו: זיהומים חוזרים בדרכי הנשימה העליונות, חשיפה לתנאי
- 36 קור ובייחוד קור באוויר יבש, חשיפה לחומרים מגרי דרכי אוויר שנוצרו בשל שריפה של
- 37 חומרים במשרפה ולחצים בעבודה. לכן אנו מאמצים את מסקנתו ההגיונית של פרופ'



ע"נ 7125-09-20

- 1 פרוכטר שנכותו של המערער עומדת על 30% ובשל העובדה שבילדותו סבל מאסטמה יש
- 2 לייחס להחמרה רמה של 20% שנגרמו בשל תנאי שירותו.
- 3
- 4 8. לסיכום, הערער מתקבל. המשיב יישא בהוצאות שכ"ט המערער בסכום של 10,000 ₪
- 5 ובנוסף לכך, ישלם למערער את שכ"ט המומחה פרופ' פרוכטר הן באשר לחוות
- 6 דעתו הכתובה והן באשר להופעתו בפני הוועדה למתן עדות. ב"כ המערער ימציא למשיב
- 7 קבלות על התשלומים ששילם לפרופ' פרוכטר ולאחר המצאתן, יקבל כיסוי של הוצאות
- 8 אלו ע"י המשיב.
- 9

חתום	חתומה	חתומה
יואל צור, שופט	ד"ר הדר ירדני	גב' עדנה גרוס
יו"ר הוועדה	חברת הוועדה	נציגת ציבור



ע"נ 7125-09-20

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

ניתן היום, י"ח אייר תשפ"ג, 09 מאי 2023, בהעדר הצדדים.



יואל צור, שופט בדימוס

29
30



נספח 2 :

חוות דעת פרופ פרוכטר

(עמודים 16 עד 66)



פרופ' אורן פרוכטר
 מומחה למחלות ריאה ולרפואה פנימית
 מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
 מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
 נייד 054-2518445
 פקס 03-6354174
 prof.fruchter@gmail.com
 www.prof-fruchter.co.il

תל אביב יום ראשון 20 יוני 2021

חוות דעת רפואית

טלמור דורון 028638526

אני החתום מטה, פרופ' אורן פרוכטר, מרח' אליהו ברלין 1 תל אביב נותן בזאת את חוות דעתי
 המקצועית בעניין מר טלמור דורון ת.ז. 028638526

ואלה פרטי השכלתי וניסיוני המקצועי

תואר בוגר במדעי הרפואה, האוניברסיטה העברית ו"הדסה" ירושלים (1990)
 לימודי רפואה, האוניברסיטה העברית ו"הדסה" ירושלים מספר רישיון: 26306 (1994)
 חבר סגל בדרגת פרופ' חבר קליני, בית הספר לרפואה של אוניברסיטת תל אביב (2015-נוכחי)
 מומחה לרפואה פנימית (בהצטיינות) מספר רישיון מומחה: 20770 (2004)
 מומחה ברפואת ריאות (בהצטיינות) מספר רישיון מומחה: 25688 (2008)
 רופא בכיר, המחלקה לרפואה פנימית "ג" מרכז רפואי רמב"ם (2004-2006)
 רופא בכיר, המכון למחלות ריאה, מרכז רפואי רמב"ם (2008-2009)
 מנהל השירות לרפואת ריאות פולשנית מרכז רפואי "רבין" קמפוס "בילינסון" (2009-2014)
 ס.מנהל המכון למחלות ריאה מרכז רפואי "רבין" קמפוס "בילינסון" (2014-2015)
 מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי, מרכז רפואי וולפסון (2015-נוכחי)
 מרצה למשפטים בתחום רשלנות רפואית, בית הספר ללימודי המשך, הפקולטה לרפואה תל
 אביב

פוסק מוסמך מטעם המוסד לביטוח לאומי (2005)

חבר בהנהלת האיגוד הישראלי לרפואת ריאות (2016-נוכחי)

פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

1 **נתבקשתי על ידי משרד עו"ד פרייברג לחוות דעתי לעניין המחלה הריאתית של מר טלמור**
2 **(להלן גם "החולה"), לעניין נכויות רפואיות הנגזרות ממצב זה בתחום מחלות הריאה, ולעניין**
3 **קשר סיבתי אפשרי בין המחלה או החמרה בה ובין תנאי שירותו הצבאי.**

4 לצורך כתיבת חוות הדעת, ראיינתי ובדקתי את החולה ביום 1.6.21, עיינתי בספרות הרפואית
5 הרלבנטית כפי שתפורט בהמשך, ונעזרתי בחומר הרפואי הרלבנטי לתחום התמחותי שהועמד
6 לרשותי כדלקמן:

- 7 • חוות דעת מטעם משרד הביטחון פרופ' קויתי 1.9.20
- 8 • מענה לשאלות הבהרה מטעם משרד הביטחון פרופ' קויתי 30.3.21
- 9 • תיק רפואי משרד הביטחון אגף השיקום
- 10 • תיק רפואי צבאי
- 11 • תיעוד תנאי שירות מפקד היחידה 2.6.94
- 12 • תצהיר מפי החולה 30.5.94

13

14

להלן סיפור המקרה

15

16 החולה יליד 1971 (כיום בן 50). עורך דין במקצועו ברקע IGA nephropathy לאחר השתלת
17 כלייה מהחי 2009. יתר לחץ דם. סוכרת. מחלת לב איסכמית. APLA. אי ספיקת לב לאחר
18 השתלת ICD.

18

עישון מגיל 18 עד היום כחצי חפיסה עד חפיסה ליום.

19

20 אסטמה מגיל ילדות. היה שקט לאורך תקופת בית הספר ועד הגיוס. התקפים נדירים ללא
21 אשפוזים.

21

התגייס בתאריך 4.10.89 בפרופיל 65.

פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

שירות חובה של 3.5 שנים ובהמשך שירות קבע של 2.5 שנים .

לאחר טירונות בה"ד 4 רובאי 02 שובץ לקורס ובהמשך לשירות כתוכניתן .

במסגרת שירותו ישב בחדר תת קרקעי סמוך לחדר המחשבים הראשי שבו שרר קור קבוע של 16-

18 מעלות -24 שעות ביממה. היה מבצע משמרות בין השעות 0800-1730 בחדר קטן כשקירותיו

עשויים מאסבסט מחורר בו בוצעו לפרקים עבודות קידוח.

בנוסף, אחת לשלושה חודשים שובץ לעבודות רס"ר ביום ושמידות בלילה. במסגרת עבודות

הרס"ר הוצב במשרפת הבסיס שם עבד במשך 5 ימים כל פעם. תוך חשיפה אינטנסיבית לעשן ללא

מיגון נשימתי.

במהלך שירות קבע ירד פרופיל ל 45 בגין אסטמה שהחמירה ובהמשך ירד ל 31.

תלונות החולה ומצב נוכחי

קוצר נשימה במאמץ שיעול לפרקים. נוטל סימביקורט כטיפול קבוע ובנוסף משאך ונטולין לפי

הצורך.

בדיקה

גובה 180 משקל 105 ק"ג. מספר נשימות 14 סטורציה 97% ללא התאלות אצבעות. חזה :

התפשטות שווה סימטרית ריאות : בניקוש הדיות יתר . נשימה בועית עם אקספיריום מוארך

בשאר שדות הריאה

תפקודי נשימה (% מחזוי)

תאריך	FEV1	FEV1/FVC	FVC
1.6.21	91	0.84	97

פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

1



פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

דיון

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

מדובר בגבר שחווה החמרה משמעותית במחלת האסטמה במהלך ועקב תנאי השירות הצבאי.
מחלתו החמירה הן קלינית והן לפי נתוני צה"ל עצמו שבצדק הוריד את הפרופיל של החייל מ 65
ל 45 ובהמשך ל 31 .

במהלך שירותו הצבאי נחשף למספר גורמים שידועים כגורמים להחמרה במחלת האסטמה :
זיהומים חוזרים בדרכי נשימה עליונות כגון זיהומים וריאליים שידועים כגורמים להחמרה של
אסטמה.
חשיפה לתנאי קור ידועה כגורמת להחמרה במחלת האסטמה. קור ובייחוד קור באוויר יבש ללא
לחות מהווה טריגר ידוע לתהליך דלקתי ושחרור מדיאטורים (מתווכים דלקתיים) המביאים
להחמרה יודעה במחלת אסטמה קיימת. במקרה הנוכחי מדובר בחולה שנחשף בצורה
אינטנסיבית יום יומית ממושכת לתנאי קור יבש .
ראה ציטוט ממבואה 1 שמתארת את השפעת הקור על מערכת הנשימה

Patients with bronchial hyperreactivity are at risk of
bronchospasm as a result of suddenly breathing cold air
due to a variation in the inner balance of lower airways.

When air temperature drops quickly without any
gradual adaptation, even for changes as low as 2°–3°, but
especially for changes greater than 5°, there are possible
negative consequences on their respiratory system and
the patient is at risk of severe exacerbation of the symp-
toms of their obstructive respiratory disease (asthma and
COPD).

13

14

פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

1 מנגנון משוער נוסף הינו כיווץ כלי דם בתת רירית דרכי האוויר בשל הקור ובהמשך הרחבה
2 פתאומית עם גודש ובצקת בדופן המביאה לחסימה של דרכי האוויר. מנגנון משוער אחר הינו
3 ייבוש שכבת הרירית עם היפראוסמולריות וכתגובה שפעול תאים המביאים לתגובה של הפרשת
4 מדיאטורים דלקתיים.

5 בנוסף אותו חולה נחשף לחומרים מגרי דרכי אוויר שנוצרו בשל שריפה של חומרים במשרפה –
6 עשן ותוצרי בערה מהווים גם הם טריגרים ידועים להחמרה באסטמה קיימת.

7 אין מדובר במהלך הטבעי של מחלת האסטמה שבמקרה של החולה הנוכחי הייתה ברמיסה
8 קלינית משמעותית ביותר ולולא אותן חשיפות במהלך השירות הייתה צפויה להשאר שקטה
9 לאורך השנים.

10 חשוב לציין שהעובדה שהחולה עישן מגיל 18 אינה אמורה להשפיע על החמרה במחלת האסטמה
11 בגיל 20-21 בשל משך חשיפה קצר מצטבר.

12 יש לציין כי אסטמה בייחוד עם החמרות חוזרות נמצאה כגורם סיכון משמעותי להתפתחות
13 מחלות כליה כרוניות (ראה מבואות 3-4). בעבודה שבחנה מעל 140000 חולים באסטמה (מבואה
14 3) נמצא כי שכיחות מחלות כליה כרוניות הייתה פי 1.5 (hazard ratio) מאשר באוכלוסיית
15 הביקורת גם לאחר תיקון ושקלול גורמים מסיחים כדוגמת יתר לחץ דם, יתר שומנים בדם ועוד.
16 המנגנון המשוער הוא הגברה בתהליך הדלקתי הסיסטמי בייחוד המתווך על ידי חלבון NLRP3
17 בחולים עם אסטמה בייחוד אלה שעוברים החמרות שונות. לאור כך העובדה שהחולה פיתח IGA
18 nephropathy עשויה להיות קשורה לפחות בחלקה לאסטמה ולהחמרה בה. עבודה דומה
19 פרוספקטיבית על אוכלוסייה של 3000 חולים (מבואה 4) מצאה יחס סיכון (odds ratio) דומה
20 של 1.49.

21

קביעת זרזת נכות

על בסיס הנכתב לעיל, ועל יסוד תקנות משרד הביטחון (חוק הנכים וקובץ התקנות עדכון 2000)
אני קובע את נכות החולה מבחינה ריאתית כמפורט להלן:
אסטמה פעילה הדורשת טיפול קבוע במשאפים משולבים הכוללים סטרואידים נשאפים במינון
בינוני גבוה עם התקפים בתדירות של מעל 1 לשבוע – 30% לפי 5 (ח) 3-4 מותאם. מכלל נכות זו
2/3 (20%) הינם על רקע החמרה בגין תנאי השירות שפורטו לעיל.

ספרות

1. D'Amato M, Molino A, Calabrese G, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health. Clin Transl Allergy. 2018 May 30;8:20. doi: 10.1186/s13601-018-0208-9. PMID: 29997887; PMCID: PMC6031196.
2. Koskela HO. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. Int J Circumpolar Health. 2007 Apr; 66(2):91-100. doi: 10.3402/ijch.v66i2.18237. PMID: 17515249.
3. Huang HL, Ho SY, Li CH, Chu FY, Ciou LP, Lee HC, Chen WL, Tzeng NS. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. BMC Pulm Med. 2014 May 8; 14: 80. doi: 10.1186/1471-2466-14-80. PMID: 24885269; PMCID: PMC4022436.
4. Liu DW, Zhen XG, Liang Y, Jing XG, Zhang TS, Zhang GJ, Liu ZS. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma. Chin Med J (Engl). 2013 Nov; 126(21): 4093-9. PMID: 24229680.

פרופ' אורן פרוכטר

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
prof.fruchter@gmail.com

1 הריני מצהיר בזאת, כי ידוע לי עניין החוק הפלילי בדבר מתן עדות שקר בשבועה בבית המשפט,
2 דין חוות דעת זאת כשהיא חתומה על ידי, כדין עדות בשבועה שנתתי בבית משפט.

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

בזאת אני בא על החתום,

13



פרופ' אורן פרוכטר
מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי
מרכז רפואי וולפסון
מנהל 26308

14

15

16

פרופ' אורן פרוכטר

17

מנהל מחלקת ריאות וטיפול נמרץ נשימתי

18

מרכז רפואי וולפסון ואוניברסיטת תל אביב



Original Contribution

New-Onset Asthma and Combat Deployment: Findings From the Millennium Cohort Study

Anna C. Rivera*, Teresa M. Powell, Edward J. Boyko, Rachel U. Lee, Dennis J. Faix, David D. Luxton, and Rudolph P. Rull, for the Millennium Cohort Study Team

* Correspondence to Anna C. Rivera, Deployment Health Research Department, Naval Health Research Center, 140 Sylvester Road, San Diego, CA 92106 (e-mail: anna.c.rivera4.ctr@mail.mil).

Initially submitted January 4, 2018; accepted for publication May 23, 2018.

Recent reports suggest US military service members who deployed in support of the recent conflicts in Iraq and Afghanistan have higher rates of new-onset asthma than those who did not deploy. However, it is unknown whether combat experiences, in addition to deployment, contribute to new-onset asthma risk. This study aimed to longitudinally determine the risk factors for developing asthma, including combat deployment (categorized as deployed with combat experience, deployed without combat experience, or nondeployed), among participants in the Millennium Cohort Study from 2001 to 2013. A total of 75,770 participants completed a baseline survey and at least 1 triennial follow-up survey on deployment experiences, lifestyle characteristics, and health outcomes. Complementary log-log models stratified by sex were used to estimate the relative risk of developing asthma among participants who reported no history of asthma at baseline. In models with adjustments, those who deployed with combat experience were 24%–30% more likely to develop asthma than those who did not deploy. Deployed personnel without combat experience were not at a higher risk for new-onset asthma compared with nondeployers. Further research is needed to identify specific features of combat that are associated with greater asthma risk to inform prevention strategies.

asthma; combat disorders; longitudinal studies; military personnel; occupational exposure; respiratory system; veterans

Abbreviations: BMI, body mass index; CTS, Contingency Tracking System; OEF, Operation Enduring Freedom; OIF, Operation Iraqi Freedom; PTSD, posttraumatic stress disorder.

Over 2 million US service members have deployed in support of Operation Enduring Freedom (OEF), Operation Iraqi Freedom (OIF), and Operation New Dawn (1). Self-reported respiratory illnesses accounted for a large proportion of non-combat-related diagnoses, second only to diarrhea, in troops deployed in support of OEF/OIF (2). Asthma can have a negative impact on combat readiness by reducing service members' ability to perform military duties. For example, symptoms may interfere with essential activities (such as wearing a protective mask), require medications and treatments that are limited in a combat environment, and contribute to absence due to the need for medical attention, including potential evacuation and redeployment (2–5).

OEF, OIF, and Operation New Dawn are not the only conflicts during which respiratory complaints were reported by service members. Respiratory conditions have been a topic of

interest among Gulf War veterans (6–13) and continue to be a relevant concern. Several studies have been conducted, with mixed results, to determine whether deployment in support of OEF/OIF was associated with new-onset asthma (3, 4, 13–23). Those who deployed in support of the recent conflicts in Iraq and Afghanistan were found to have a significantly higher risk of new-onset asthma than their stateside counterparts (4, 21). On the other hand, one study of military medical records reported that the incidence of asthma diagnosis decreased by 6.3 cases per 10,000 person-years from 2001 to 2013 in all branches of the military, regardless of deployment status (24). However, this study was limited to active-duty service members and may have missed asthma diagnoses among personnel in the Reserve and National Guard components, as well as veterans.

Prospective epidemiologic studies investigating the incidence of asthma among US service members and veterans of

the current conflicts in Iraq and Afghanistan are lacking. The Millennium Cohort Study is a longitudinal study, including participants from all branches of the US military who are active-duty and Reserve/National Guard personnel. The survey includes a wide range of outcomes, exposures, and covariates that other studies have not been able to account for. Leveraging this large longitudinal population study, the present study investigated the relationship between combat deployment in support of OEF/OIF and new-onset asthma over a 12-year follow-up period.

METHODS

Study population and survey methods

The Millennium Cohort Study, the largest prospective cohort study in a military population, was launched in 2001 with the primary goal of evaluating the potential consequences that deployment and other military exposures may have on health (25, 26). Of the invited sample, the initial panel (Panel 1) enrolled 77,047 (35.9%) participants, who were randomly chosen from active US military rosters in October 2000, with oversampling of Reserve and National Guard personnel, women, and those who had been recently deployed. The second accession, Panel 2, enrolled 31,110 (25.3%) participants, who were randomly selected military personnel with 1–2 years of service as of October 2003. Panel 3, the third accession, enrolled 43,440 (28.2%) participants, who were randomly selected military personnel with 1–3 years of service as of October 2006. Panels 2 and 3 were oversampled for women and Marines. The Millennium Cohort Study survey consists of questions on lifestyle characteristics, military experiences, and health outcomes and behaviors. In addition to the baseline survey, participants are asked to complete a follow-up survey approximately every 3 years. Additional participant data were provided by the Defense Manpower Data Center, including sex, birth date, race/ethnicity, deployment in support of the recent operations in Iraq and Afghanistan, pay grade, service component, service branch, primary and duty occupations, date of separation from military service, and previous deployment experience to Southwest Asia, Bosnia, or Kosovo between 1998 and 2001 (27). A more detailed description of the study's sampling and methodology has been described elsewhere (25, 26). All participants provided informed consent, and the study was approved by the Naval Health Research Center Institutional Review Board.

Study design

Our study included Millennium Cohort Study participants from Panels 1, 2, and 3, from 2001 to 2013, who completed the baseline survey and at least the first triennial follow-up survey, and who were not missing covariate, exposure, or outcome data. Participants who reported a prior diagnosis of asthma on the baseline survey were excluded from the study population. Participants remained in the study until their final survey, defined as the survey at which new-onset asthma was reported or the last survey completed—whichever came first. Fixed covariates were measured at baseline, and time-varying covariates were measured at the survey prior to the final survey. The main exposure, combat deployment, was measured over the entire

follow-up period (from earliest available data until the follow-up survey prior to the final survey).

The outcome of interest, new-onset asthma, was obtained from the Millennium Cohort Study survey. At baseline, asthma was assessed with the following yes/no question, with asthma listed as one of several health conditions: "Has your doctor or other health professional ever told you that you have any of the following conditions?" At triennial follow-up, a similar question was asked, but the time frame was restricted to "the last 3 years" as opposed to "ever." New-onset asthma was defined by participants not reporting being diagnosed with asthma at baseline and then reporting being diagnosed with asthma in a subsequent survey.

The exposure of interest was combat deployment in support of OEF/OIF during the entire follow-up period, categorized as nondeployed, deployed without combat, and deployed with combat. Combat deployment was assessed using a combination of combat experiences endorsed on the Millennium Cohort Study survey, and deployment dates were obtained from the Contingency Tracking System (CTS) database maintained by the Defense Manpower Data Center. Combat experience was determined by asking participants whether they were personally exposed to any of the following combat items (excluding television, video, movies, computers, or theater): witnessing death, witnessing physical abuse, dead and/or decomposing bodies, maimed soldiers or civilians, or prisoners of war or refugees. The CTS provided in- and out-of-theater dates in support of OEF/OIF since 2001. Deployments in support of OEF/OIF included deployments to Iraq and Afghanistan as well as non-combat zones (e.g., Japan and Germany) and sea locations (e.g., Persian Gulf). A deployment based on the CTS in conjunction with endorsement of experiencing combat was defined as "deployed with combat." A deployment reported in the CTS in the absence of endorsement of any of the combat items was categorized as "deployed without combat." Participants who did not deploy during the study period, according to CTS data, were categorized as "nondeployed." Combat deployment was assessed at baseline and each follow-up prior to the final survey (follow-up period). Once a participant was categorized as deployed with combat, this status was retained for the entire follow-up period. Similarly, in the absence of being deployed with combat, being deployed without combat was carried forward. This carry-forward method was used to ensure that the association between exposure and new-onset asthma could be measured without restricting the exposure to only the 3 years prior to new-onset asthma.

Additional covariates included demographic factors, military characteristics, smoking status, environmental exposures, enrollment panel, number of life stressor events, and posttraumatic stress disorder (PTSD) status. Demographic characteristics included birth year, sex, race/ethnicity, marital status, and education. Body mass index (BMI) was calculated as self-reported weight in kilograms divided by height in meters, squared (kg/m^2). Service branch, service component, military occupation, military service status, and prior deployment completed the set of military characteristics. Smoking status was classified as nonsmoker, former smoker, or current smoker. Current smokers were those who reported smoking at least 100 cigarettes (5 packs) in their lifetime and had not quit successfully, while former smokers were those who reported



smoking at least 100 cigarettes in their lifetime and successfully quit. Nonsmokers were those who answered “no” to smoking at least 100 cigarettes in their lifetime. Environmental exposures were ascertained from report of being personally exposed to: 1) occupational hazards requiring protective equipment, such as respirators or hearing protection; 2) routine skin contact with paint, solvent, and/or substances; 3) pesticides, including creams, sprays, or uniform treatments; and 4) pesticides applied in the environment or around living facilities in the last 3 years. Potential responses were “yes,” “no,” or “don’t know.” As a result of high collinearity, the pesticide questions (items 3 and 4) were combined into one variable. If a participant answered “yes” to either item, then “yes” was retained for the combined variable. If either item was answered as “don’t know,” the combined variable retained the “don’t know” response. Otherwise, the combined variable was set as “no.” Life stress events were assessed at baseline as ever experienced and at follow-up as experienced in the last 3 years. Life stress was categorized as no event, 1 event, or more than 1 event from the following list: divorce or separation, financial problems, sexual assault, sexual harassment, physical assault, or suffered a disabling illness or injury. PTSD status was based on the PTSD Checklist–Civilian Version, using the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, sensitive diagnostic criteria. In an analysis of Millennium Cohort Study data, the PTSD Checklist–Civilian Version had high internal consistency (Cronbach’s $\alpha = 0.94$) (28). All covariates were assessed at baseline; BMI, military service status, smoking status, environmental exposures, number of stressful life events, and PTSD status were also updated at each available follow-up prior to the final survey.

Additional deployment characteristics were assessed for those participants who had been deployed during the follow-up period. Multiple deployments was defined as having more than 1 deployment during the entire follow-up period, and duration of deployment was defined as the cumulative number of days deployed during the entire follow-up period.

Statistical analysis

Bivariate analyses, including χ^2 tests of association, were performed to investigate the relationship between new-onset asthma and combat deployment as well as occupational, demographic, and behavioral risk factors. Analyses were stratified by sex because women are known to have a higher prevalence of adult asthma compared with men (29). Because new-onset asthma was reported at the time of follow-up survey administration rather than at the time of diagnosis, discrete-time survival analysis was used to investigate the association of combat deployment with new-onset asthma that occurred during each follow-up time interval. The analysis assumes an underlying continuous-time proportional hazards model, and a complementary log-log model was fitted. Time at risk was calculated from study entry (baseline survey completion) until the outcome was measured or the last completed survey—whichever came first. Relative risks were estimated, and 95% confidence intervals were reported.

Collinearity was assessed using the variance inflation factor, where a value >4 indicates possible collinearity. All covariates remained in the model, regardless of significance, to facilitate

comparisons between results among men and women. All 3 panels were pooled for these analyses. Additional analyses, restricted to those who deployed during the follow-up period, assessed whether new-onset asthma was associated with multiple deployments or the cumulative number of days deployed. Data management and statistical analyses were performed using SAS, version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

The eligible study population consisted of participants who submitted at least a baseline and first follow-up survey ($n = 94,241$) and screened negative for lifetime asthma diagnosis at baseline ($n = 87,914$). Participants whose surveys were missing asthma status at first follow-up ($n = 2,668$), had undetermined combat deployment status at baseline ($n = 241$), or had missing covariate data ($n = 9,235$) were excluded, resulting in a final study population of 75,770 participants.

Population characteristics are shown in Table 1. During follow-up, 1,452 (2.7%) men and 1,055 (4.6%) women developed asthma, and those who were not deployed had the highest proportion of new-onset asthma (3.1% and 5.0%, respectively), followed by those who deployed with combat experience (2.7% and 4.4%, respectively) and those who deployed without combat experience (1.6% and 3.0%, respectively). Women consistently had higher rates of new-onset asthma than did men for all categories of characteristics listed in Table 1. Among both men and women, older participants, those who were divorced/widowed/separated, those with a higher BMI, those in the Army, those of enlisted rank, those with more than 1 stressful life event, those with PTSD, and those who did not know whether they had been personally exposed to occupational hazards requiring protective equipment had higher rates of new-onset asthma. Results also indicated higher incidence of new-onset asthma among those who self-reported routine skin contact with paints/solvents/substances and pesticides, including creams, sprays, and uniform treatments, and exposure to pesticides applied in the environment/surroundings (Table 1).

Men and women who deployed with combat experience during the follow-up period had a higher risk of new-onset asthma compared with those who did not deploy, after adjusting for covariates (for men, relative risk = 1.30, 95% confidence interval: 1.14, 1.47; for women, relative risk = 1.24, 95% confidence interval: 1.05, 1.46) (Table 1). Among both men and women, Hispanic ethnicity, being overweight or obese, Army service, experiencing more than 1 stressful life event, PTSD, and health care or other technical and specialty (e.g., mapping, weather, ordnance disposal, or diving) occupations were risk factors for new-onset asthma in mutually adjusting models. Among men, additional risk factors included active-duty status, enlisted rank, experiencing 1 stressful life event, and occupations in functional support and service and supply. Additional risk factors among women included Asian/Pacific Islander race/ethnicity, being divorced/widowed/separated, separation from military service, non-occupations (e.g., patients, prisoners, and students) and communications/intelligence occupations, and answering “yes” to being personally exposed to pesticides, including creams, sprays, and uniform treatments, and pesticides applied in the environment/surroundings.

Table 1. Descriptive Characteristics of the Study Population, Incidence of New-Onset Asthma, and Adjusted Relative Risk of Self-Reported New-Onset Asthma According to Sex, Millennium Cohort Study, United States, 2001–2013

Characteristic	Men ^{a,b} (n = 52,826)				Women ^{a,c} (n = 22,944)			
	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI
Exposure of interest								
Combat deployment during follow-up ^d								
Not deployed	29,237	3.1	1.00	Referent	15,678	5.0	1.00	Referent
Deployed without combat experience	8,922	1.6	0.97	0.83, 1.15	3,577	3.0	0.97	0.80, 1.18
Deployed with combat experience	14,667	2.7	1.30	1.14, 1.47	3,689	4.4	1.24	1.05, 1.46
Demographic factors								
Race/ethnicity								
White, non-Hispanic	41,880	2.7	1.00	Referent	15,895	4.4	1.00	Referent
Black, non-Hispanic	4,484	3.1	1.01	0.85, 1.20	3,692	5.1	1.06	0.90, 1.24
Asian/Pacific Islander	1,899	2.1	0.91	0.67, 1.22	1,051	4.6	1.44	1.12, 1.86
Hispanic	3,414	3.7	1.28	1.08, 1.53	1,701	5.5	1.37	1.13, 1.66
Other	1,149	2.5	0.84	0.59, 1.20	605	5.1	1.15	0.82, 1.61
Birth year								
1980 or later	14,454	2.0	1.00	Referent	9,435	3.4	1.00	Referent
1970–1979	15,078	2.8	0.94	0.78, 1.14	6,754	5.0	1.14	0.96, 1.36
Before 1970	23,294	3.2	0.96	0.77, 1.21	6,755	5.9	1.19	0.96, 1.48
Marital status								
Never married	14,362	2.1	0.88	0.77, 1.01	9,257	4.4	1.13	0.99, 1.30
Married	34,164	3.0	1.00	Referent	9,841	4.3	1.00	Referent
Divorced/widowed/separated	4,300	3.2	0.89	0.75, 1.05	3,846	6.0	1.19	1.02, 1.38
Education								
High school degree/GED or less	9,686	2.5	0.95	0.79, 1.15	3,296	4.1	0.9	0.71, 1.14
Some college or associate degree	26,452	3.0	1.02	0.88, 1.19	12,142	4.9	1.13	0.95, 1.34
Bachelor degree or higher	16,688	2.5	1.00	Referent	7,506	4.3	1.00	Referent
BMI ^{e,f}								
Underweight/normal (<25.0)	14,872	2.2	1.00	Referent	13,182	4.1	1.00	Referent
Overweight (25.0–29.9)	28,516	2.8	1.30	1.14, 1.47	7,498	5.2	1.36	1.20, 1.53
Obese (≥30.0)	9,438	3.4	1.88	1.62, 2.18	2,264	5.6	1.68	1.42, 2.00
Enrollment panel ^g								
2001–2003	32,852	3.2	1.00	Referent	10,878	5.8	1.00	Referent
2004–2006	8,016	2.6	0.97	0.81, 1.16	5,024	4.3	1.01	0.85, 1.20
2007–2008	11,958	1.7	0.74	0.59, 0.92	7,042	2.9	0.76	0.62, 0.95
Military service								
Service branch								
Army	23,206	3.5	1.00	Referent	10,464	5.5	1.00	Referent
Navy/Coast Guard	9,354	2.4	0.79	0.69, 0.91	4,309	4.4	0.96	0.82, 1.12
Marine Corps	4,877	2.0	0.68	0.55, 0.84	676	4.4	0.98	0.70, 1.39
Air Force	15,389	2.1	0.69	0.61, 0.79	7,495	3.5	0.79	0.69, 0.91
Service component								
Active duty	32,986	2.7	1.00	Referent	13,354	4.5	1.00	Referent
Reserve/Guard	19,840	2.8	0.83	0.74, 0.93	9,590	4.8	0.93	0.82, 1.05

Table continues

Table 1. Continued

Characteristic	Men ^{a,b} (n = 52,826)				Women ^{a,c} (n = 22,944)			
	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI
Occupation								
Infantry, gun crews, seamen (combat specialist)	12,285	2.5	1.00	Referent	1,429	3.4	1.00	Referent
Electrical repair	5,703	2.4	1.11	0.92, 1.34	1,512	3.3	0.93	0.65, 1.33
Communication/intelligence	4,263	3.1	1.17	0.96, 1.43	1,951	5.4	1.56	1.14, 2.15
Health care	3,745	3.2	1.26	1.03, 1.55	5,002	4.8	1.41	1.05, 1.88
Other technical and specialty	1,475	3.3	1.54	1.18, 2.03	698	4.7	1.51	1.01, 2.25
Functional support	7,403	3.1	1.34	1.14, 1.58	6,664	4.7	1.21	0.91, 1.62
Electrical/mechanical equipment repair	9,041	2.7	1.17	0.99, 1.38	1,734	3.8	1.00	0.70, 1.42
Craft workers	1,878	2.7	1.26	0.96, 1.65	422	4.0	0.97	0.58, 1.62
Service and supply	4,503	3.2	1.30	1.08, 1.57	2,318	5.7	1.32	0.96, 1.81
Non-occupation	2,530	1.7	0.85	0.63, 1.16	1,214	4.5	1.63	1.14, 2.32
Pay grade								
Enlisted	40,620	2.9	1.25	1.05, 1.49	17,984	4.8	1.14	0.93, 1.39
Officer ^h	12,206	2.3	1.00	Referent	4,960	4.0	1.00	Referent
Military service status ^f								
Currently serving	44,404	2.9	1.00	Referent	19,450	4.6	1.00	Referent
Former service member	8,422	1.9	1.00	0.87, 1.16	3,494	4.4	1.37	1.17, 1.59
Prior deployment ⁱ								
Yes	12,082	3.0	0.96	0.84, 1.09	1,429	5.6	0.98	0.79, 1.21
No	40,744	2.7	1.00	Referent	21,515	4.5	1.00	Referent
Behavioral factors								
Smoking status ^f								
Nonsmoker	30,367	2.7	1.00	Referent	14,553	4.3	1.00	Referent
Former smoker	13,540	2.8	0.93	0.83, 1.05	5,163	5.0	1.11	0.97, 1.27
Current smoker	8,919	2.9	1.01	0.88, 1.16	3,228	5.3	1.09	0.92, 1.28
Environmental exposures								
Occupational hazards requiring protective equipment ^f								
Yes	27,680	3.0	0.97	0.86, 1.09	7,358	5.4	1.13	0.99, 1.29
No	24,104	2.5	1.00	Referent	15,139	4.2	1.00	Referent
Don't know	1,042	3.4	1.09	0.80, 1.50	447	5.6	1.11	0.76, 1.63
Routine skin contact with paints/solvents/substances ^f								
Yes	13,011	3.4	1.11	0.98, 1.26	2,881	5.7	1.00	0.84, 1.19
No	37,463	2.5	1.00	Referent	19,271	4.4	1.00	Referent
Don't know	2,352	3.7	1.17	0.93, 1.47	792	5.1	0.93	0.68, 1.27
Pesticides, including creams, sprays, and uniform treatments, and applied in the environment/surroundings ^f								
Yes	19,133	3.2	1.08	0.96, 1.21	6,238	5.7	1.18	1.03, 1.35
No	29,579	2.4	1.00	Referent	14,732	4.1	1.00	Referent
Don't know	4,114	3.2	1.01	0.84, 1.21	1,974	5.0	0.99	0.80, 1.21
Stressors								
Life stressor events ^{f,j}								
None	40,568	2.2	1.00	Referent	14,243	3.5	1.00	Referent
1 event	9,401	4.2	1.31	1.16, 1.47	5,231	5.4	1.11	0.97, 1.27
>1 event	2,857	5.6	1.37	1.15, 1.62	3,470	8.0	1.31	1.12, 1.52

Table continues

Table 1. Continued

Characteristic	Men ^{a,b} (n = 52,826)				Women ^{a,c} (n = 22,944)			
	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI
PTSD ^{f,k}								
Yes	2,840	4.8	1.82	1.55, 2.15	1,506	7.8	1.56	1.30, 1.88
No	49,986	2.6	1.00	Referent	21,438	4.4	1.00	Referent

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; GED, General Educational Development certificate; PTSD, posttraumatic stress disorder; RR, relative risk.

^a Univariate analyses were performed separately for men and women. For both sexes, combat deployment, birth year, marital status, education, BMI, enrollment panel, service branch, occupation, pay grade, environmental exposures, life stressor events, and PTSD were significantly associated with new-onset asthma ($\alpha = 0.05$). Models were fitted separately for men and women; both models adjusted for all variables in the table.

^b Among men, race/ethnicity and military service status were also significantly associated with new-onset asthma ($\alpha = 0.05$).

^c Among women, smoking status was also significantly associated with new-onset asthma ($\alpha = 0.05$).

^d Deployment was defined as being deployed in support of Operation Enduring Freedom or Operation Iraqi Freedom. Combat was defined as reporting personal exposure to ≥ 1 of the following: witnessing death, witnessing physical abuse, dead and/or decomposing bodies, maimed soldiers or civilians, or prisoners of war or refugees. Combat deployment was assessed over the entire follow-up period.

^e BMI was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared.

^f Time-varying covariates were measured at the survey prior to the final survey (the survey at which new-onset asthma was reported or the last survey completed, whichever came first).

^g This study used 3 panels of Millennium Cohort Study participants. Participants completed their baseline survey during the listed years (Panel 1: 2001–2003, Panel 2: 2004–2006, Panel 3: 2007–2008).

^h Officer includes commissioned and warrant officers.

ⁱ Prior deployments to Bosnia, Kosovo, or Southwest Asia between January 1, 1998, and September 1, 2001.

^j Categorized number of endorsements of the following events: divorce or separation, financial problems, sexual assault, sexual harassment, physical assault, or suffered a disabling illness or injury.

^k Based on the PTSD Checklist–Civilian Version, using sensitive diagnostic criteria from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition*.

Among the 31,152 participants who deployed, 23,797 (76.4%) were men and 7,355 (23.6%) were women (Table 2). Among this group, 547 (2.3%) men and 272 (3.7%) women developed asthma during the follow-up period. No significant association was found between multiple deployments and new-onset asthma (Table 2). A significant association was found between deployment duration and new-onset asthma, after adjusting for covariates; however, deployment duration was not independently significantly associated with new-onset asthma. No collinearity was observed between the independent variables included in the models shown in Tables 1 and 2.

DISCUSSION

Our study results indicate that combat deployment was associated with a 24%–30% higher risk of new-onset asthma, after adjusting for demographic and military characteristics, smoking status, environmental exposures, number of life stressor events, and PTSD status. This finding suggests an elevated risk of asthma in a population of deployed military personnel who are considered to be healthier than those who did not deploy (healthy deployer effect). In addition to combat deployment, other demographic and military characteristics, environmental exposures, and stressors were associated with new-onset asthma.

Demographic characteristics significantly associated with asthma included race/ethnicity, marital status, and BMI. We

observed that Hispanic men and women were 28%–37% more likely to develop asthma than non-Hispanic white personnel. We also observed, among women in our sample, that Asian/Pacific Islander women were 44% more likely to report new-onset asthma than non-Hispanic white women. This finding is inconsistent with reports of lower prevalence of asthma among Asian Americans, especially among those born outside the United States (30). However, this lower prevalence among Asian Americans may be driven by nativity, given that foreign-born Asian Americans would be less likely to enter the military than those born in the United States (31). Consistent with other clinical, epidemiologic, and systematic studies evaluating body size and asthma, the risk for new-onset asthma was associated with increasing BMI in our analysis (32–36). In our study, the highest risk for asthma among men and women, when adjusted for all covariates, was among those having a BMI of 30 or above (68%–88% higher risk).

Military characteristics significantly associated with asthma included service branch, service component, occupation, pay grade, and military service status. Differences in exposure among men deployed to ground operations may explain the observed differences in risk of new-onset asthma by service branch, service component, and pay grade. Among men, Army service conferred the highest risk of new-onset asthma among the service branches; enlisted personnel had a 25% higher risk compared with officers, and Reserve/National Guard had a 17% lower risk compared with their active-duty counterparts. Certain occupations, including health care, have been associated

Table 2. Multiple Deployments, Deployment Duration, and Adjusted Relative Risk of New-Onset Asthma According to Sex Among Deployed Personnel (*n* = 31,152), Millennium Cohort Study, United States, 2001–2013

Characteristics	Men ^a (<i>n</i> = 23,797)				Women ^a (<i>n</i> = 7,355)			
	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI	No.	New-Onset Asthma, %	RR	95% CI
Multiple deployments ^{b,c}								
Yes	6,452	2.1	0.99	0.82, 1.20	1,442	3.3	0.95	0.70, 1.28
No	17,345	2.4	1.00	Referent	5,913	3.8	1.00	Referent
Deployment duration ^{b,d}								
1–200 days	10,231	2.1	1.00	Referent	3,555	3.4	1.00	Referent
201–400 days	9,521	2.4	1.08	0.88, 1.32	2,979	4.3	1.16	0.89, 1.53
401–600 days	2,683	2.8	1.35	1.02, 1.78	575	2.3	0.71	0.41, 1.22
>600 days	1,362	1.8	0.91	0.59, 1.37	246	4.5	1.54	0.85, 2.80

Abbreviations: CI, confidence interval; PTSD, posttraumatic stress disorder; RR, relative risk.

^a Models were fitted separately for men and women. Both models mutually adjusted for race/ethnicity, birth year, marital status, education, body mass index, panel, service branch, service component, occupation, pay grade, separation from the military, and prior deployment to Bosnia, Kosovo, or Southwest Asia between January 1, 1998, and September 1, 2001; smoking status, occupational hazards requiring protective equipment, routine skin contact with paints/solvents/substances, and exposure to pesticides, including creams, sprays, and uniform treatments, and pesticides applied in the environment/surroundings; life stressor events; and PTSD.

^b Separate models were fitted for multiple deployments and deployment duration.

^c Multiple deployments were defined as deploying in support of Operation Iraqi Freedom or Operation Enduring Freedom more than once during the follow-up period.

^d Deployment duration was defined as the cumulative number of days deployed in support of Operation Iraqi Freedom or Operation Enduring Freedom during the follow-up period.

with a higher risk of new-onset asthma in nonmilitary populations (37). Compared with combat specialists, health care was significantly associated with asthma in our study.

Among women, new-onset asthma was associated with self-reported exposure to pesticides, but, due to the broad wording of the survey question, we were unable to distinguish whether this was attributable to specific uses, chemical classes, or application methods. In numerous Periodic Occupational and Environmental Monitoring Summary reports of environmental hazards at operating bases in theater, permethrin and other insecticides, rodenticides, and herbicides were used for pest control at bases (38). While not available for study participants in this analysis, in-country region of deployment or base location could serve as a proxy for environmental exposures. Several studies have investigated the association between pesticides and adult asthma but have reported inconsistent findings (39).

Although smoking has been associated with exacerbation of asthma symptoms, a recent review indicated there was insufficient evidence to infer a causal relationship with new-onset asthma (40). We observed no significant association between asthma and smoking status in our study population.

Prolonged exposure to stress may trigger or exacerbate the symptoms of asthma (41). Allostatic load (the wearing down of the body following repeated stress) (42) has been found to be associated with higher asthma risk (43) and may explain the observed association between combat deployment and new-onset asthma. Our results also suggest a possible dose-dependent increase in asthma risk among those experiencing more than 1 stressful life event compared with those who

experienced only 1 stressful life event. The observed associations between new-onset asthma and PTSD and stressful life events may also be manifestations of allostatic load.

One of the limitations of this analysis is that the findings may be susceptible to recall and reporting bias due to our reliance on self-reported survey data. However, the survey instruments employed were validated and consistently administered over follow-up surveys (28). In addition, Oksanen et al. (44) observed high validity of self-reported physician diagnoses of incident asthma (63% sensitivity and 91% specificity) and prevalent asthma (91% sensitivity and 97% specificity) when compared with health records. Electronic military medical records were not used because this information is available only for active-duty and activated Reserve or National Guard personnel; these data are not available for separated personnel and inactivated Reserve or National Guard personnel. However, we did compare self-reported asthma endorsements with medical record diagnoses among 4,477 eligible individuals. We found 50.4 positive agreement and 97.6 negative agreement, consistent with a prior Millennium Cohort analysis for acute conditions that included asthma and a Finnish public-sector employee study (45). The measurement of stressful life events is limited in the Millennium Cohort Study because the items focus on several general categories and do not measure all types of stressors or the subjective experience of stress. Because self-reported asthma diagnosis was based on the 3 years preceding completion of the follow-up survey, the exact timing of asthma development and combat exposure could not be determined. Furthermore, the 5-item combat questions were not necessarily specific to a particular deployment. However,

the longitudinal nature of this study did eliminate many of the limitations that previous cross-sectional studies have encountered and allowed for investigation of the temporal associations between combat deployment and asthma.

Despite these limitations, the large sample size and population-based design with up to 12 years of prospective follow-up allowed us to identify incident asthma cases among participants from all branches of the military, including active-duty and Reserve/National Guard personnel and those who separated from military service. This design also allowed us to exclude prevalent cases of asthma at baseline. In addition, important covariates, such as smoking and BMI, were also available in these prospective data.

To our knowledge, this is the only longitudinal, prospective epidemiologic study that has examined the association between combat deployment and new-onset asthma with over a decade of follow-up. These findings indicate a higher risk of new-onset asthma among those who deployed and experienced combat compared with those who did not deploy, but there was no observed change in risk among those who deployed without combat experience compared with those who did not deploy. This implies that specific attributes of combat or other deployment exposures and experiences may drive the association with elevated risk of new-onset asthma. Further research is needed to identify specific aspects of combat deployment that are associated with greater asthma risk, the knowledge of which can form the basis for prevention strategies among military service members.

ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: The Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine, Inc., Bethesda, Maryland (Anna C. Rivera, Teresa M. Powell); Seattle Epidemiologic Research and Information Center, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington (Edward J. Boyko); Department of Epidemiology, University of Washington School of Public Health, Seattle, Washington (Edward J. Boyko); Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Naval Medical Center San Diego, San Diego, California (Rachel U. Lee); and Deployment Health Research Department, Naval Health Research Center, San Diego, California (Dennis J. Faix, David D. Luxton, Rudy P. Rull).

This work was supported by the Military Operational Medicine Research Program (work unit 60002).

We thank the Millennium Cohort Study participants.

In addition to the authors, the Millennium Cohort Study Team includes Dr. Richard Armenta; Lauren Bauer, MPH; Dr. Deborah Bookwalter; Satbir Boparai, MBA; Ania Bukowski, MPH; Carlos Carballo, MS; Dr. Adam Cooper; James Davies; Alex Esquivel, MPH; Dr. Susan Farrish; Toni Rose Geronimo, MPH; Gia Gumbs, MPH; Isabel Jacobson, MPH; Dr. Zeina Khodr; Claire Kolaja, MPH; Cynthia LeardMann, MPH; William Lee; Gordon Lynch; Chris Lo; Denise Lovec-Jenkins; Dr. Rayna Matsuno; Dr. Chipping Nieh; Anet Petrosyan; Dr. Jacqueline Pflieger; Dr. Chris Phillips; Dr. Ben Porter; Dr. Sabrina Richardson; Kimberly

Roenfeldt, MAS; Beverly Sheppard; Steven Speigle; Dr. Valerie Stander; Evelyn Sun, MPH; Dr. Daniel Trone; Daniel Vaughan; Jennifer Walstrom; Steven Warner, MPH; Dr. Marleen Welsh; and Kelly Woodall, MPH, from the Deployment Health Research Department, Naval Health Research Center, San Diego, California. We appreciate the support from the Management Information Division, US Defense Manpower Data Center, Seaside, California, and the Military Operational Medicine Research Program, US Army Medical Research and Materiel Command, Fort Detrick, Maryland.

A portion of this work was presented at the American Public Health Association Annual Meeting and Expo, October 29 to November 2, 2016, Denver, Colorado; at the Military Health System Research Symposium, August 27–30 2017, Kissimmee, Florida; at the American Academy of Allergy Asthma and Immunology/World Allergy Organization Joint Congress, March 2–5, 2018, Orlando, Florida; and at the Navy and Marine Corps Public Health Conference, March 20–22, 2018, Norfolk, Virginia.

I am a military service member (or employee of the US Government). This work was prepared as part of my official duties. Title 17, U.S.C. §105 provides the “Copyright protection under this title is not available for any work of the United States Government.” Title 17, U.S.C. §101 defines a US Government work as work prepared by a military service member or employee of the US Government as part of that person’s official duties. Report No. 18-38 was supported by the Military Operational Medicine Research Program under work unit no. 60002. The views expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect the official policy or position of the Department of the Navy, Department of the Army, Department of the Air Force, Department of Veterans Affairs, Department of Defense, or the US Government. Approved for public release; distribution unlimited. Human subjects participated in this study after giving their free and informed consent. This research has been conducted in compliance with all applicable federal regulations governing the protection of human subjects in research (Protocol NHRC.2000.0007).

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

1. Committee on the Assessment of the Readjustment Needs of Military Personnel, Veterans, and Their Families; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Returning Home from Iraq and Afghanistan: Assessment of Readjustment Needs of Veterans, Service Members, and Their Families*. Washington, DC: The National Academies Press; 2014.
2. Sanders JW, Putnam SD, Frankart C, et al. Impact of illness and non-combat injury during Operations Iraqi Freedom and Enduring Freedom (Afghanistan). *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73(4):713–719.
3. Roop SA, Niven AS, Calvin BE, et al. The prevalence and impact of respiratory symptoms in asthmatics and nonasthmatics during deployment. *Mil Med*. 2007;172(12):1264–1269.
4. Szema AM, Peters MC, Weissinger KM, et al. New-onset asthma among soldiers serving in Iraq and Afghanistan. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):67–71.



5. Sessions CK. Asthma, active component, US Armed forces, 1999–2008. *MSMR*. 2009;16(7):5.
6. Karlinsky JB, Blanchard M, Alpern R, et al. Late prevalence of respiratory symptoms and pulmonary function abnormalities in Gulf War I Veterans. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2488–2491.
7. Gray GC, Callahan JD, Hawksworth AW, et al. Respiratory diseases among US military personnel: countering emerging threats. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):379–385.
8. Gray GC, Kaiser KS, Hawksworth AW, et al. Increased postwar symptoms and psychological morbidity among US Navy Gulf War veterans. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(5):758–766.
9. Richards AL, Hyams KC, Watts DM, et al. Respiratory disease among military personnel in Saudi Arabia during Operation Desert Shield. *Am J Public Health*. 1993;83(9):1326–1329.
10. Young RC, Jr, Rachal RE, Huguley JW, 3rd. Environmental health concerns of the Persian Gulf War. *J Natl Med Assoc*. 1992;84(5):417–424.
11. Coker WJ, Bhatt BM, Blatchley NF, et al. Clinical findings for the first 1000 Gulf war veterans in the Ministry of Defence's medical assessment programme. *BMJ*. 1999;318(7179):290–294.
12. Iowa Persian Gulf Study Group. Self-reported illness and health status among Gulf War veterans: a population-based study. The Iowa Persian Gulf Study Group. *JAMA*. 1997;277(3):238–245.
13. Weese CB, Abraham JH. Potential health implications associated with particulate matter exposure in deployed settings in Southwest Asia. *Inhal Toxicol*. 2009;21(4):291–296.
14. Abraham JH, DeBakey SF, Reid L, et al. Does deployment to Iraq and Afghanistan affect respiratory health of US military personnel? *J Occup Environ Med*. 2012;54(6):740–745.
15. Baird CP, DeBakey S, Reid L, et al. Respiratory health status of US Army personnel potentially exposed to smoke from 2003 Al-Mishraq Sulfur Plant fire. *J Occup Environ Med*. 2012;54(6):717–723.
16. Morris MJ, Zacher LL, Jackson DA. Investigating the respiratory health of deployed military personnel. *Mil Med*. 2011;176(10):1157–1161.
17. Rose CS. Military service and lung disease. *Clin Chest Med*. 2012;33(4):705–714.
18. Smith B, Wong CA, Boyko EJ, et al. The effects of exposure to documented open-air burn pits on respiratory health among deployers of the Millennium Cohort Study. *J Occup Environ Med*. 2012;54(6):708–716.
19. Smith B, Wong CA, Smith TC, et al. Newly reported respiratory symptoms and conditions among military personnel deployed to Iraq and Afghanistan: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(11):1433–1442.
20. DeVecchio SP, Collen JF, Zacher LL, et al. The impact of combat deployment on asthma diagnosis and severity. *J Asthma*. 2015;52(4):363–369.
21. Abraham JH, Eick-Cost A, Clark LL, et al. A retrospective cohort study of military deployment and postdeployment medical encounters for respiratory conditions. *Mil Med*. 2014;179(5):540–546.
22. Barth SK, Dursa EK, Peterson MR, et al. Prevalence of respiratory diseases among veterans of Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom: results from the National Health Study for a New Generation of US Veterans. *Mil Med*. 2014;179(3):241–245.
23. Piccirillo AL, Packnett ER, Cowan DN, et al. Epidemiology of asthma-related disability in the US Armed Forces: 2007–2012. *J Asthma*. 2016;53(7):668–678.
24. Abraham JH, Clark LL, Sharkey JM, et al. Trends in rates of chronic obstructive respiratory conditions among US military personnel, 2001–2013. *US Army Med Dep J*. 2014:33–43.
25. Gray GC, Chesbrough KB, Ryan MA, et al. The Millennium Cohort Study: a 21-year prospective cohort study of 140,000 military personnel. *Mil Med*. 2002;167(6):483–488.
26. Ryan MA, Smith TC, Smith B, et al. Millennium Cohort: enrollment begins a 21-year contribution to understanding the impact of military service. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(2):181–191.
27. Defense Manpower Data Center, US Department of Defense. Personnel data. https://www.dmdc.osd.mil/appj/dwp/personnel_data.jsp. Accessed October 01, 2016.
28. Smith TC, Smith B, Jacobson IG, et al. Reliability of standard health assessment instruments in a large, population-based cohort study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):525–532.
29. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the united states, 2001–2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(94):1–8.
30. Bhan N, Kawachi I, Glymour MM, et al. Time Trends in Racial and Ethnic Disparities in Asthma Prevalence in the United States From the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Study (1999–2011). *Am J Public Health*. 2015;105(6):1269–1275.
31. Batalova J. Immigrants in the US Armed Forces. <https://www.migrationpolicy.org/article/immigrants-us-armed-forces>. Published May 15, 2008. Accessed October 18, 2016.
32. Barros R, Moreira P, Padrão P, et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1068–1074.
33. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):8–21.
34. Leinaar E, Alamian A, Wang L. A systematic review of the relationship between asthma, overweight, and the effects of physical activity in youth. *Ann Epidemiol*. 2016;26(7):504–510.e6.
35. Çelebi Sözen Z, Aydın Ö, Mungan D, et al. Obesity-asthma phenotype: effect of weight gain on asthma control in adults. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(4):311–317.
36. Urban N, Boivin MR, Cowan DN. Fitness, obesity and risk of asthma among Army trainees. *Occup Med (Lond)*. 2016;66(7):551–557.
37. Kim JL, Torén K, Lohman S, et al. Respiratory symptoms and respiratory-related absence from work among health care workers in Sweden. *J Asthma*. 2013;50(2):174–179.
38. US Army Public Health Center. Periodic Occupational and Environmental Monitoring Summary (POEMS). <https://phc.amedd.army.mil/topics/envirohealth/hrasm/Pages/POEMS.aspx>. Accessed May 1, 2017.
39. Prince Edward Island Canada Health and Wellness. *Pesticides and Human Health. Part 2: PEI Health and Pesticide Use*. Prince Edward Island, Canada: Prince Edward Island Canada Health and Wellness; 2015.
40. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, et al. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking—50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer*. 2014;120(13):1914–1916.
41. Rod NH, Kristensen TS, Lange P, et al. Perceived stress and risk of adult-onset asthma and other atopic disorders: a longitudinal cohort study. *Allergy*. 2012;67(11):1408–1414.
42. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2–16.
43. Bahreinian S, Ball GD, Vander Leek TK, et al. Allostatic load biomarkers and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):144–152.
44. Oksanen T, Kivimäki M, Pentti J, et al. Self-report as an indicator of incident disease. *Ann Epidemiol*. 2010;20(7):547–554.
45. Smith B, Chu LK, Smith TC, et al. Challenges of self-reported medical conditions and electronic medical records among members of a large military cohort. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:37.

REVIEW

Open Access



The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health

Maria D'Amato¹, Antonio Molino¹, Giovanna Calabrese¹, Lorenzo Cecchi², Isabella Annesi-Maesano³ 
and Gennaro D'Amato^{4*}

Abstract

The increasing use, and sometimes the abuse, particularly in industrialized countries of air conditioning at home, in car, hotel and shopping centres has highlighted new emerging public health issues, resulting from exposure of the airways to cool air or, more properly, resulting from sudden temperature changes. This is part of a wider problem, relating to air quality in indoor environment, such as homes or offices, where people spend more than 90% of their time. In particular, if indoor exposure occurs quickly and without any gradual adaptation to a temperature 2°–3° lower than the external temperature and especially with a 5° difference (avoiding indoor temperature below 24°) and an humidity between 40 and 60%, there is a risk of negative consequences on the respiratory tract and the patient risks to be in a clinical condition characterized by an exacerbation of the respiratory symptoms of his chronic respiratory disease (asthma and COPD) within a few hours or days. Surprisingly, these effects of cold climate remain out of the focus of the media unless spells of unusually cold weather sweep through a local area or unstable weather conditions associated with extremely cold periods of increasing frequency and duration. Moreover, the energy consumed by air conditioning induces an increase of CO₂ in atmosphere with increase of global warming. There is a need to better define the consequences of repeated exposure to cold air and the mechanisms by which such exposure could modify airway function and affect the outcomes of patients with pre-existing airway disease. This could help to promote adequate policy and public health actions to face the incoming challenges induced by climate change and global warming.

Keywords: Bronchial asthma, Airway hyperreactivity in asthma and COPD, Cold induced respiratory diseases, Climate change, Global warming and health, Air conditioning and asthma and COPD

Background

It is common knowledge that the winter season, especially in the higher latitudes, is the difficult part of year for patients with chronic respiratory diseases and that inhalation of cold air has negative effects on the lungs for people with respiratory diseases and in particular on asthma patients. However, surprisingly these effects of cold climate remain out of the focus of the media except in the case of unusually cold weather spells or unstable

weather conditions associated with extremely cold periods of increasing frequency and duration.

During warmer months, cold air continues to be a problem with the overuse of air conditioning and a question is on the effects of its abuse, particularly when it is regulated at very cold temperature, which is a frequent event in some countries. The increasing use, in particular in industrialized countries, of air conditioners at home, in car, hotel and shopping centres has highlighted new emerging public health issues, resulting from exposure of the airways to cool air or, more properly, resulting from sudden temperature changes. This is part of a wider problem, relating to air quality in enclosed environments, in homes or offices, where people spend more than 90% of their time.

*Correspondence: gdamatomail@gmail.com

⁴ Department of Respiratory Diseases, High Specialty Hospital 'A. Cardarelli' and University of Naples Federico II, School of Specialization in Respiratory Diseases, Rione Sirlignano, 10, 80121 Naples, Italy
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

In recent years more discussion has taken place on "Indoor Air Quality" and more attention is being paid to related pathologies, from simple thermal discomfort to real pathologies such as sickness building syndrome [1] or aggravation of asthma and COPD.

The purpose of the present work is to better understand the consequences of repeated exposure to cold air by exploring the mechanisms by which such exposure could modify airway function and affect health outcomes of patients with pre-existing airway disease. In regards to health, we will describe the effects of cold air at first in healthy people like athletes and successively in respiratory patients. In regards to exposure, we will take into account the various risk factors interacting with cold temperature and air conditioning such as other meteorological variables, air pollution, biocontaminants and tobacco smoking, and their impact on respiratory health. The final aim of our work is to contribute to the promotion of adequate policy and public health actions to face the incoming challenges induced by climate change and global warming.

Cold and air conditioning impact on respiratory health

Clinical discomfort due to respiratory illnesses can be exacerbated by indoor cold temperatures due to air conditioning. For chronic patients with precarious respiratory balances there is a risk of worsening of symptoms. Respiratory infections can be caused by cold air through increased bronchial inflammation caused by association of trigger factors such as cold and infections are both able to destabilize the patient.

Other trigger factors to consider, associated with cold and infectious agents, are cigarette smoke, urban pollution, inhalation of pollutants and irritants present in the air and in the working environments.

Patients with bronchial hyperreactivity are at risk of bronchospasm as a result of suddenly breathing cold air due to a variation in the inner balance of lower airways.

When air temperature drops quickly without any gradual adaptation, even for changes as low as 2°–3°, but especially for changes greater than 5°, there are possible negative consequences on their respiratory system and the patient is at risk of severe exacerbation of the symptoms of their obstructive respiratory disease (asthma and COPD).

Cold-induced airway damage is not only due to the direct effect of temperature, but also depends on the hyperventilation. Cooling of the airways is enhanced by increasing the airflow within the airways. Breathing of +20 °C air at 15 l/min decreases the tracheal temperature to 34 °C whereas breathing similar air at 100 l/min decreases this temperature to 31 °C. Therefore,

hyperpnea of temperate air shares similar effects to the inhalation of cold air [2].

Airways are lined by a thin layer of liquid, the airway surface fluid (ASL). Hyperpnea of cold air may cause the ASL to evaporate more rapidly than it can be replaced [3, 4], leading to drying and hypertonicity of the ASL. Of note, the absolute water content of subfreezing air is always near zero regardless of the level of saturation [5–7]. Therefore, while the effect of cold air on the skin is mainly cooling, the effect on the airways is both cooling and drying.

Under normal conditions, nasal breathing compensates in part for the effects of the cold air, and therefore, at rest and during light exercise the possible trigger sites for cold air-provoked respiratory symptoms include the facial skin and the nasal mucosa but not the lower airways.

The response mechanisms of airway inhalation of cold air go beyond changes of the ASL and involve a complex integrated system including the ASL but also mucosa, smooth muscle and blood vessels. Alveolar air, under normal conditions, is at a temperature of 37 °C and alveolar gas is fully saturated with water vapor at this temperature, properly humidified and heated by the components of the upper respiratory tract walls [8]. The role of these walls is not only to allow gaseous exchange, but it provides a large contact surface with the outside, it must also ensure adequate protection, in particular from dehydration and cooling. Inhalation of cold air induces activation of the epithelium to generate proinflammatory substances and that epithelial injury, determines activation of any exposed peripheral nerves. Vasomotor control in the airways is mediated by parasympathetic and sympathetic nerves, that through the release of neuropeptides such as Substance P and Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) [9], which can induce powerful vasodilation. Substances used for inhalation tests such as histamine, methacholine or substances locally released such as prostaglandins, produced locally by cells such as mast cells or eosinophils act on bronchial blood flow. Vasodilation of bronchial vessels has been shown to cause thickening of the airway mucosa and should antagonize the effects of hyperventilation, but also helps to stimulate bronchial hyperresponsiveness that can trigger asthma attacks in predisposed subjects.

Mechanisms of cold air effects in athletes

The respiratory system may be particularly affected by cold air exposure as inspired air has to be conditioned before participating in peripheral lung gas exchange, with an associated loss of heat and water. During exercise, a shift from nose to combined nose-and-mouth breathing takes place when the ventilation level exceeds approximately 30 l/min [7]. In such conditions, the possible



trigger sites provoking respiratory symptoms include nasal mucosa, pharynx, larynx and the lower airways [6].

During physical exercises, nasal breathing quickly switches to mouth breathing, particularly at minute ventilations above 40 l/min, with the involvement of intrathoracic airways in this conditioning process [10].

Although exercising in cold air has minimal influence on the airways of normal individuals, it can induce a bronchoconstriction in asthmatic subjects and worsen airway obstruction in those with obstructive pulmonary diseases [11–13]. Winter athletes can be particularly affected by these environmental conditions, and an increased prevalence of airway hyperresponsiveness, asthma and chronic cough has been described in this population [14–18]. Bronchial biopsies of winter athletes have shown evidence of airway remodelling, possibly due to repeated cold-air and hyperventilation damage to the airways, although more research is needed on this influence on airway function [19, 20]. The mechanism of bronchoconstriction as a response to exercise-induced hyperpnoea, particularly in cold air, has been studied and appears primarily related to an increase in airway fluid osmolarity following hyperpnoea, although heat loss may be a modulator of this response, as well as a possible post-exercise “rewarming” of the airways [21].

Even in subjects without respiratory diseases, cold air can induce changes in the airways. Exposure to cold air can increase the number of granulocytes and macrophages in the lower airways [22]. Furthermore, cold-related impairment of respiratory mucociliary function can inhibit the clearance of pollutants [23]. Finally, in extreme cold temperatures, people tend to gather indoors and crowding can promote the transmission of infectious agents with ensuing airway inflammatory events.

Repeated cooling and drying of the airways are likely to take place in endurance athletes who frequently exercise at elevated ventilation levels. Indeed, a high prevalence of respiratory symptoms and airway hyperresponsiveness has been found in skiers, swimmers and long-distance runners. Studying the inflammatory infiltrate of the mucosa of the athletes with long and repeated exposure to cold air, identified a cell population different from asthma, with a greater number of neutrophils and a lesser number of eosinophils, mast cells and macrophages [22]; this further confirms that asthma and cold related diseases are two different entities, which, however, can influence each other.

Cold air alone or in combination with other factors

Cold and meteorological variables

The effect of cold temperature is modulated by other ambient conditions, too. As an example, cold damp air was reported by asthmatic patients to cause more

symptoms than cold dry air, while a control group reported very few respiratory symptoms [11]. However, we need to consider combinations of several meteorological variables able to act on airways. Such combinations are referred to as “synoptic air masses”, where humidity, visibility, cloud cover, air pressure, wind speed and others are added into the equation and are known to influence mortality and morbidity [24–26].

Cold and air pollution

Climate change and air pollution due to anthropogenic activities are intrinsically connected with many greenhouse gases and particulate air pollutants originate from the same source, such as fossil fuel combustion [1].

Nitrate particles and organic carbon aerosols have a cooling effect on the climate. Sulfur dioxide partly converts to sulfate particles, which also have cooling potential, so they partly react with black carbon, neutralizing its strong warming effect [27].

Some studies, including the paper of Carder et al. [28] highlight that cold temperature in conjunction with black smoke concentrations increase respiratory mortality. Since extremes of cold and particulate pollution may coexist, for example during temperature inversion during winter, these results may have important public health implications. Cold is related to various acute or long term airways diseases. General exposure to cold exacerbates chronic bronchitis and triggers Raynaud's phenomenon of the lung (constriction of the pulmonary arteries and reduction of pulmonary blood volume in subjects with primary Raynaud phenomenon). Moreover, breathing very cold air at very high ventilation levels can lead to acute pulmonary oedema or to frozen lungs [8]. It was also shown that inhalation of cold air causes vasodilation and thus increasing blood flow to the central airways in contrast to vasoconstriction in the intraparenchymal area [29]. In subjects who repeatedly hyperventilate very cold air, repeated episodes of significant variations in bronchial blood flow can lead to alterations in walls of bronchi and of pulmonary arteries, leading to faster than average decrease of lung function and increased thickness of walls of pulmonary arteries (Eskimo lung) [29]. According to a more recent classification, it is possible to classify cold-related diseases of the airways into three types: the short term responses are those that develop within minutes in response to sudden cooling of the airways, subjects with asthma or rhinitis are especially prone to these response; the long-term responses are those that develop in response to repeated and longstanding cooling and drying of the airway, usually in endurance athletes; finally, there are the physiological, reflex-mediated lower airway responses to cooling of the skin or upper airways [2].



There is no “universal” numerical value of air temperature that can be accepted as cut-off point for “cold”. It is rather the magnitude of downward temperature change below the mean seasonal range for a given area that challenges the adaptive ability of people. Mortality increased to a greater extent with given fall of temperature in regions with warm winters, in populations with cooler homes, and among people who wore fewer clothes and were less active outdoors. As adaptive capacity shrinks with age, it is the elderly who are mostly affected. Thus, it has been documented that cold temperatures are associated with a 3–4% increase in daily mortality and hospitalization for respiratory causes in the population over 75 years old for each degree Celsius decrease in minimum temperature or minimum apparent temperature (defined as a combined indicator of temperature and humidity above a city specific threshold level ranging from 23 to 29 °C) [30].

To obtain information on the extent and severity of asthmatic symptoms during daily life in winter, a simple questionnaire was sent to 57 asthmatic patients and a control group of 180 age-matched men and women in Göteborg (Sweden), where the average winter temperature is at about the freezing point. About two-thirds of the asthmatic patients reported cold to be a factor causing breathing difficulties. In 37%, these symptoms made the patients avoid going out during the winter [11].

Air conditioning, cold and cigarette smoke

Pathophysiological aspects in which repeated exposure to cold stimuli determines anatomical and functional alterations of the respiratory tract have been also discussed in the literature [1]. Cold air, that is temporarily inhaled, induces excessive secretions of airway mucus and elicits ciliary ultrastructural anomalies. The only exposure to cold stimuli, can defect, turn on the cold-mediated activation of the TRPM8 channel and determine mucus hypersecretion with excessive MUC5AC secretion, and obstacle mucociliary clearance through numerical and structural anomalies of the ciliary apparatus. The inhalation of cold air, however, can only activate the TRPM8 receptor, but cannot determine the baseline overexpression of this receptor in patients with COPD. Probably cigarette smoke, that is also the main risk factor for COPD, is the etiological factor for the elevated expression of the TRPM8 channel in these patients, and so they are predisposed and hypersensitive to cold stimulus, even as air conditioning [30]. The synergistic effect between smoking and exposure to cold air was also observed in other studies, evaluating changes in impedance in the respiratory tract after exposure to cold in young smokers and nonsmokers: a broncho-constricting effect extending largely into the small peripheral airways can be

demonstrated by impedance measurement in a group of asymptomatic young smokers which is not observed in normal subjects after cold-air challenge [31, 32].

Role of the upper airways in health and asthma

Breathing cold air has been long recognized to trigger bronchoconstriction in asthmatics. In a classical experiment Shturman-Ellstein et al. [33] demonstrated that if subjects with asthma breathed only through the nose during the exercise challenge, an almost complete inhibition of the post exercise bronchoconstrictive airway response was observed [33, 34]. However, as the nose is serving as outermost filter for the inspired air, it is exposed to environmental hazards with consequent high frequency of morbidity. Adding to the atopic predisposition, it is likely that asthmatic subjects have concomitant rhinitis, which does not allow proper conditioning of the inspired air with negative impact on the asthmatic condition. The cross-talk and interplay between upper and lower airways has been a center point in the philosophy of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) initiative and has been reconfirmed over the years [35, 36].

The upper airways mucosal structures are particularly sensitive to cold air influences. Challenges with cold dry air have been proposed to assess the state of nasal responsiveness in both allergic and non-allergic rhinitis. This line of research is substantiating the importance of cold weather as trigger in the pathogenesis of rhinitis, which in turn is a recognized risk factor for the development of asthma. Cold weather spells as a characteristic feature of changing climate will need to be considered in assessing the risk for asthma, especially since heterogeneous human populations may adapt differently to them [36].

The microclimate refers to the complex temperature parameters, relative humidity, and air velocity, which affect the heat exchange between the individual and the environment. The values of these parameters must be maintained within very narrow ranges to maintain the ideal environmental conditions so that the subject can perceive so-called thermal well-being [1]. In this context it is necessary that all the parameters of the microclimate are appropriately adjusted: The human body is equipped with sophisticated thermoregulatory systems which, however, can be altered by environmental conditions [1].

When it is too hot, the thermoregulation system triggers a number of mechanisms that can deliver heat to the outside, while when it is too cold, it works by limiting the heat dispersion. Microclimate can affect heat exchanges between individuals and the environment and in some situations hinder the thermoregulation mechanisms. For example, high humidity values in the summer can



increase the heat-related discomfort: the high presence of water vapor in the air hampers the evaporation of the water contained in the sweat, which is the fundamental process for the human body to disperse excess heat. This explains why, in the presence of sultriness, a climatic situation characterized by a high relative humidity value, the human body tolerates less heat discomfort and the perceived temperature than the actual ambient temperature. The reason why the wind can increase the discomfort associated with a cold feeling is related to the fact that it increases the rate at which the body loses heat. The so-called perceived temperature, that is, the feeling of “hot” or “cold”, is therefore tied not only to the actual temperature but also to the other environmental conditions [1].

In buildings with natural ventilation, the outside air penetrates through existing openings in the building enclosure, such as joints or cracks in the walls, intersect around the doors (infiltration) and through the opening of doors and windows. The outside air can be introduced in a closed environment through mechanical, or forced, ventilation system that can also perform the functions of heating or cooling the air inlet, depending on the season (thermal ventilation systems).

In recent years, driven by economic and environmental motivations, thermally insulated buildings, where indoor climate conditions are closely regulated by ventilation and air conditioning systems are most frequently built. Nevertheless, in many countries there are no rigid rules to regulate the construction of ventilation systems, and although there are many studies on the possibility of using sensors within indoor environments [6, 37], there are no defined values and no environments closed monitoring systems [37].

The Sick Building Syndrome (SBS): indicates a well-defined symptomatic picture, manifested in a large number of occupants of modern or recently renovated buildings, equipped with mechanical ventilation and global air conditioning systems (without supplying fresh air from the outside) and used in offices, schools, hospitals, homes for seniors, civilian homes; a still unknown, probably multifactorial etiology, linked to factors related to buildings, air conditioning and ventilation systems, maintenance programs, type and organization of work and personal factors [38].

Regarding the pathologies more specifically associated with the use of conditioning systems, they may be related to the failure to achieve microclimatic targets or because they can be dangerous sources of biological or chemical pollution, especially if they are badly designed, in poor state of cleaning and maintenance [39]. Nasal breathing of cold air induces an engorgement of the venous sinuses in the submucosa [5, 10],

which leads to congestion, sneezing and, especially, rhinorrhea both in healthy and rhinitic subjects [13]. However, these responses are greater in subjects with rhinitis than in healthy subjects [40] and greater in subjects with asthma and rhinitis than in subjects with rhinitis alone [41]. Yet in a short time, cold air hyperpnea provokes bronchoconstriction in asthmatic subjects [42], especially in children and young adults [43, 44]. The pathophysiological mechanism beyond this response has been a matter of considerable debate: studies on the effect of cooling on the airways smooth muscle have been conflicting results [45–48]. Certain lower airway sensory receptors can be sensitive to cold and capable of inducing bronchoconstriction in animals [49, 50]. A fundamental role is certainly played by vasoconstriction, as already described before. It does not seem to be involved in a response mediated by eosinophils [51]. Besides bronchoconstriction, cold air hyperventilation also provokes coughing in susceptible people. Coughing and bronchoconstriction seem to be independent responses since pre-treatment with salbutamol blocks cold air-provoked bronchoconstriction but has no effect on cold air provoked coughing [52].

The long-term responses to cold exposure, include all those airways alterations, also anatomical, in part already described previously, comprising an increase in bronchoalveolar lavage fluid granulocytes in healthy humans [22], loss of ciliated epithelium, thickening of the lamina propria with increased concentrations of inflammatory cells, hyperresponsiveness and airway obstruction [53–57].

The last group finally includes reflex bronchoconstriction due to cold trigger of the skin or upper airway. It seems that the reflex bronchoconstriction provoked by facial or upper airway cooling is too mild to cause breathing difficulties in a person with near normal lung function. However, for a subject with severely impaired lung function these responses may be of clinical significance [58].

We do not know much about the molecular mechanisms underlying respiratory cold-related symptoms, but a role appears played by the receptor TRPM8. The discovery of thermosensitive ion channels of the transient receptor potential (TRP) family has demonstrated an underlying molecular mechanism for temperature detection. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) is a non-selective calcium permeable cation channel, that seems overexpressed and upregulated on the epithelium of patients with chronic lung disease and therefore, probably, is involved on hypersensitivity of this population to cold-related triggers [59] in association with phosphorylation of MARCKS-PSD [60].



Air conditioning and respiratory infections

Exposure to air conditioners with very cold air, induces alterations of the respiratory airways that, mostly with pre-existing respiratory conditions such as asthma and COPD, may form a susceptible group, also in young adults [14], which not only can determine cold-related symptoms, as shortness of breath, wheezing, phlegm production, but also a greater susceptibility to infections. Indoor air can be an important vehicle for a variety of human pathogens airborne spread, already in normal conditions, as vegetative bacteria (staphylococci and legionellae), fungi (*Aspergillus*, *Penicillium*, and *Cladosporium* spp and *Stachybotrys chartarum*), enteric viruses (norovirus and rotaviruses), respiratory viruses (influenza and coronaviruses), mycobacteria (tuberculous and nontuberculous), and bacterial spore formers (*Clostridium difficile* and *Bacillus anthracis*) which can have pathogenic action on human health, together with exposure to other agents as noxious chemicals, particulates, pollen and other allergens [61]. Because these agents can infect a susceptible host, they must survive the prevailing environmental conditions, determined by air temperature, relative humidity (RH), turbulence, that are just a few of the factors involved, since a generalization is difficult considering the biological diversity of microorganisms. So it is obvious the role played by air conditioning, cold or warm. Various studies have shown that among the viruses, for example, rotavirus survived best at midrange RH but not at high temperature; among bacteria, staphylococci has ability to survive over a wide range of temperatures, RH, and exposure to sunlight [61].

As ubiquitous microorganisms, fungi pose a health threat in indoor environments. Fungal infections can be particularly serious in immunocompromised patients, especially airborne spores of *Aspergillus* spp that are blown in from natural ventilation sources. Fungal spores are aerosolized from municipal water supplies and dust and can be effectively transported over long distances by wind and air currents. The evolution of the fungal spore has enabled them to travel long distances and be more capable of withstanding environmental insults. The most important factor for fungal growth in indoor environments is humidity. In fact, results of many studies, showed that airborne fungal concentrations were not correlated to the diseases or personnel density, but were related to seasons, temperature, and relative humidity. There were similar dominant genera in all wards. They were *Aspergillus* spp *Penicillium* spp and *Alternaria* spp. Therefore, attention should be paid to improve the filtration efficiency of particle size of 1.1–4.7 µm for air conditioning system of wards. It also should be targeted to choose appropriate antibacterial methods and equipment for daily hygiene and

air conditioning system operation management [62]. In fact, the risk of air conditioning-caused infections is increased when, to save on air cooling costs, especially with regard to the air conditioning of rooms with large volumes of air to cool (department stores, ships, airplanes, etc.), instead of cooling hot air coming from the outside, it is preferable to keep the air cooled previously cooled from the inside (recirculation function) cool. This, however, significantly reduces air exchange in the environments while increasing the concentration of pollutants (irritants, fumes, allergenic pollens, etc.) and infectious agents (viruses and bacteria) that can add to their pathogenic activity already in itself represented by the particular physical characteristics of an artificially cold and dry air. Much work is directed at the need to use air filters for the control of respiratory diseases, especially of an allergic type, by applying filtering systems that regulate the level of pollution [63].

Conclusions

There is a need to better define the consequences of repeated exposure to cold air and the mechanisms by which such exposure could modify airway function and affect the outcomes of patients with pre-existing airway disease [1]. This could help to promote adequate policy and public health actions to face the incoming challenges. By all means distinction should be drawn between effects on individuals and effects on populations, as populations are heterogeneous in their susceptibility, for example, a different response to cold exposure was studied by race [63], but reversible and irreversible effects should be identified.

Authors' contributions

All the authors have contributed to the drafting, writing and reviewing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Respiratory Department, 'Federico II University' – Division of Respiratory Medicine and Allergy, Hospital Dei Colli, Naples, Italy. ² Interdepartmental Center of Bioclimatology, University of Florence, Florence, Italy. ³ Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases Department, IPLESP, INSERM & Sorbonne Université, Medical School Saint-Antoine, Paris, France. ⁴ Department of Respiratory Diseases, High Specialty Hospital 'A. Cardarelli' and University of Naples Federico II, School of Specialization in Respiratory Diseases, Rione Sirignano, 10, 80121 Naples, Italy.

Acknowledgements

"The authors are indebted to Amir Moustafa for having managed the manuscript and its submission".

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.



Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 10 November 2017 Accepted: 27 April 2018

Published online: 30 May 2018

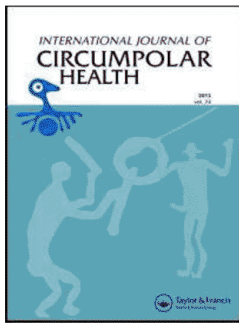
References

- D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, Al-Enezi F, Al-Muhsen S, Ansotegui I, Baena-Cagnani CE, Baker DJ, Bayram H, Bergmann KC, Boulet LP, Buters JT, D'Amato M, Dorsano S, Douwes J, Finlay SE, Garrasi D, Gómez M, Haahtela T, Halwani R, Hassani Y, Mahboub B, Marks G, Michelozzi P, Montagni M, Nunes C, Oh JJ, Popov TA, Portnoy J, Ridolo E, Rosário N, Rottem M, Sánchez-Borges M, Sibanda E, Sienra-Monge JJ, Vítale C, Annesi-Maesano I. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):25. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0073-0>.
- Koskela HO. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanism and management. *Int J Circumpolar Health*. 2007;66(2):91–100.
- Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Mathematical modeling of heat and water transport in human respiratory tract. *J Appl Physiol*. 1990;69:362–72.
- Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1101–7.
- Cole P, Forsyth R, Haight JS. Effects of cold air and exercise on nasal patency. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:196–8.
- Sundell J, Levi H. Ventilation rates and health: multidisciplinary review of the scientific literature. *Indoor Air*. 2011;21(6):442–53.
- Anderson SD, Togias AG. Dry air and hyperosmolar challenge in asthma and rhinitis. In: Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma and rhinitis*. 1st ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1995. p. 1178–95.
- Regnard J. Cold and the Airways. *Int J Sports Med*. 1992;13:S182–4.
- Matran R. Neural control of airway vasculature: involvement of classical transmitters and neuropeptides. *Supplementum: Acta Physiol Scand*; 1990.
- McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M, et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol*. 2000;88:1043–50.
- Millqvist E, Bengtsson U, Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics—a questionnaire survey. *Eur Respir J*. 1987;71:444–9.
- Marino C, de Donato F, Michelozzi P, D'Ippoliti D, Katsouyanni K, Analitis A, et al. Effects of cold weather on hospital admissions: results from 12 European cities within the PHEWE project. *Epidemiology*. 2009;20:S67–8.
- Driessen JM, van der Palen J, van Aalderen WW, de Jongh FH, Thio RJ. Inspiratory airflow limitation after exercise challenge in cold air in asthmatic children. *Respir Med*. 2012;106(10):1362–8.
- Hyrkas H, Jaakkola MS, Ikaheimo TM, Hugg TT, Jaakkola JJK. Asthma and allergic rhinitis increase respiratory symptoms in cold weather among young adults. *Res Med*. 2014;108:63–70.
- Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjerner L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:2086–91.
- Carlsen KH. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *Br J Sports Med*. 2012;46:796–9.
- Turmel J, Poirier P, Bougault V, Blouin E, Belzile M, Boulet LP. Cardio respiratory screening in elite endurance sports athletes: the Quebec study. *Phys Sports Med*. 2012;40:55–65.
- Langdeau J-B, Turcotte H, Thibault G, Boulet LP. Comparative prevalence of asthma in different groups of athletes: a survey. *Can Respir J*. 2004;11:402–6.
- Koskela HO. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int J Circumpolar Health*. 2007;66(2):91–100.
- Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet PL. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J*. 2009;33:740–6.
- Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med*. 2012;46:397–401.
- Larsson K, Tornling G, Gavhed D, Müller-Suur C, Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J*. 1998;12:825–30.
- Clary-Meinesz CF, Cosson J, Huitorel P, Blaive B. Temperature effect on the ciliary beat frequency of human nasal and tracheal ciliated cells. *Biol Cell*. 1992;76:335–8.
- World Health Organization and World Meteorological Organization. Global climate change and human health: from science to practice. *Atlas of Climate Change and Health*. 2012. <http://www.who.int/globalchange/publications/atlas/report/en/index.html>. Accessed 20 Oct 2016.
- Health Protection Agency. Public health adaptation strategies to extreme weather events (PHASE). <http://www.phaseclimatehealth.eu/>. Accessed 16 June 2014.
- Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, Baccini M, Forsberg B, Bisanti L. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1397–408.
- <https://earthobservatory.nasa.gov/Features/Aerosols/2010/page3.php>. Accessed 10 Sept 2015.
- Carder M, McNamee R, Beverland I, Elton R, Van Tongeren M, Cohen GR, et al. Interacting effects of particulate pollution and cold temperature on cardiorespiratory mortality in Scotland. *Occup Environ Med*. 2008;65:197–204.
- Schaefer O, Eaton RD, Timmermans FJ, Hildes JA. Respiratory function impairment and cardiopulmonary consequences in long-term residents of Canadian Arctic. *Can Med Ass J*. 1980;123(10):997–1004.
- Li MC. The pathophysiological mechanisms underlying mucus hypersecretion induced by cold temperatures in cigarette smoke-exposed rats. *Int J Mol Med*. 2014;33:83–90.
- Quaedvlieg M, Wouters E, Verdana F. Early airway obstruction in young asymptomatic smokers after cold-air challenge. *Respiration*. 1990;57:299–303. <https://doi.org/10.1159/000195860>.
- Decramer M, Demedts M, van de Woestijne KP. Isocapnic hyperventilation with cold air in healthy non-smokers, smokers and asthmatic subjects. *Bull Eur Physiol Pathol Respir*. 1984;20(3):237–43.
- Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:65–73.
- Van Gerven L, Boeckstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope*. 2012;122:2615–20.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147–334.
- Cruz A, Popov TA, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Interactions between the upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62(Suppl 84):1–41.
- Marques G, Pitarna R. An indoor monitoring system for ambient assisted living based on internet of things architecture. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1152.
- Hodgson M. The Sick building syndrome. *Occup Med*. 1995;10(1):167–75.
- Seppänen O, Kurnitski J. WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. WHO publication; 2009.
- Braat JPM, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1748–55.
- Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:26–31.
- Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:621–8.



43. Koskela HO, Rasanen SH, Tukiainen HO. The diagnostic value of cold air hyperventilation in adults with suspected asthma. *Respir Med*. 1997;91:470–8.
44. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with cold versus dry air in 2- to 5-year-old children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:238–41.
45. Souhrada M, Souhrada JF. The direct effect of temperature on airway smooth muscle. *Respir Physiol*. 1981;44:311–23.
46. Jongejans RC, De Jongste JC, Raatgeep RC, Bonta IL, Kerrebijn KF. Effect of cooling on responses of isolated human airways to pharmacologic and electrical stimulation. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:369–74.
47. Freed AN, Fuller SD, Stream CE. Transient airway cooling modulates dry-air-induced and hypertonic aerosol-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:358–62.
48. Mustafa SM, Pilcher CW, Williams KI. Cooling-induced bronchoconstriction: the role of ion-pumps and ion-carrier systems. *Pharmacol Res*. 1999;39:125136.
49. Jammes Y, Barthelemy P, Delpierre S. Respiratory effects of cold air breathing in anesthetized cats. *Respir Physiol*. 1983;54:41–54.
50. Giesbrecht GG, Pisarri TE, Coleridge JCG, Coleridge HM. Cooling the pulmonary blood in dogs alters activity of pulmonary vagal afferents. *J Appl Physiol*. 1993;74:24–30.
51. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1302–7.
52. Banner AS, Chausow A, Green J. The tussive effect of hyperpnea with cold air. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:362–7.
53. Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:785–9.
54. Davis MS, Schofield B, Freed AN. Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:608616.
55. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med*. 2005;35:565–74.
56. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjerrmer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:2086–91.
57. Davis MS, Schofield B, Freed AN. Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:608616.
58. Koskela HO, Koskela AK, Tukiainen HO. Broncho constriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest*. 1996;110:632–6.
59. Li M, Yang G, Kolosov VP, Perelman JM, Zhou XD. Cold temperature induced mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):626–34. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.032>.
60. Li MC, Julliy M. Role of phosphorylation of MARCKS-PSD in the secretion of MUC5AC induced by cold temperatures in human airway epithelial cells National Natural Science Foundation of China (81070031) and China Cooperation Research Foundation 2012—(81011120108).
61. Khalid Ijaz M, Zargar B, Wright KE, Rubino JR, Sattar SA. Generic aspects of the airborne spread of human pathogens indoors and emerging air decontamination technologies. *Am J Infect Control*. 2016;44:S109–20.
62. Sublett JL. Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases: a review of the recent literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:395–402.
63. Farnell GS, Pierce KE, Collinsworth TA, Murray LK, Demes RN, Juvancic-Heltzel JA. The influence of ethnicity on thermoregulation after acute cold exposure. *Wilderness Environ Med*. 2008;19:238–44.





Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management

Heikki Olavi Koskela

To cite this article: Heikki Olavi Koskela (2007) Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management, International Journal of Circumpolar Health, 66:2, 91-100, DOI: [10.3402/ijch.v66i2.18237](https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237)

To link to this article: <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>



© 2007 The Author(s). Published by Taylor & Francis.



Published online: 01 Apr 2007.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 11504



View related articles [↗](#)



Citing articles: 39 View citing articles [↗](#)



REVIEW

COLD AIR-PROVOKED RESPIRATORY SYMPTOMS: THE MECHANISMS AND MANAGEMENT

Heikki Olavi Koskela

Department of Respiratory Medicine, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

Received 8 January 2007; Accepted 19 March 2007

ABSTRACT

Objectives. To describe the mechanisms and management of cold air-provoked respiratory symptoms.

Study design. A literature review.

Methods. The review includes human epidemiological studies, human and animal experimental studies, as well as human studies about management of the cold air-provoked respiratory symptoms.

Results. Cold air is unlikely to be a causal factor initiating respiratory diseases but a symptom trigger. In the present review, the airway responses beyond these symptoms were divided into three types. The short-term responses are those that develop within minutes in response to sudden cooling of the airways. Subjects with asthma or rhinitis are especially prone to these responses. The long-term responses are those that develop in response to repeated and long-standing cooling and drying of the airways, usually in endurance athletes. Finally, there are the physiological, reflex-mediated lower-airway responses to cooling of the skin or upper airways.

Conclusions. The mechanisms beyond cold air-provoked respiratory symptoms vary considerably and mainly depend on the individual's susceptibility and the ventilation level during the cold exposure. An understanding of these mechanisms is essential for successful management of the symptoms. (*Int J Circumpolar Health* 2007; 66(2) 91-100)

Keywords: cold climate, signs and symptoms, respiratory, rhinitis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease



INTRODUCTION

Cold air-provoked respiratory symptoms are frequent in countries with a cold climate. Approximately 50% of healthy and allergic subjects report cold air-induced rhinorrhea ("the skier's nose") (1,2). In Lapland, the northernmost province of Finland, 10-19% of healthy subjects experience shortness of breath (SOB) during exercise in cold weather, with smoking being an important risk factor (3). The prevalence of such symptoms is markedly higher among subjects with respiratory disorders. In Lapland, 78-82% of asthmatic subjects experience SOB during exercise in cold weather and similar prevalence rates have been reported in Sweden (4). Among subjects with chronic bronchitis living in Lapland, 27-59% experience SOB during exercise in cold weather (3). At present, there are no epidemiological studies about the prevalence of cold air-provoked SOB in subjects with moderately to severe chronic obstructive lung disease (COPD).

Given the high prevalence of breathing difficulties in cold weather, one might assume that obstructive lung diseases might be more common in areas with cold climates compared with areas with more temperate climates. However, this seems not to be the case. Physician-diagnosed asthma is as common in the southernmost part of Finland compared to Lapland (5). Neither do international comparisons support the assumption that asthma would be extraordinarily prevalent in countries with a cold climate (6,7). A study in Canadian Arctic region suggested that cold climate might cause a condition similar to COPD (8), but later studies have shown that differences in COPD prevalence rates mainly reflect smoking habits of the populations investigated (5,9).

Taken together, it seems that cold climate may not be a causal factor initiating lung diseases but a symptom trigger. Therefore, the present review focuses on the various ways that cold ambient air under normobaric conditions may provoke respiratory symptoms. Several physiologic responses to cold air (effects on respiratory rate and mucociliary function, etc.) are not discussed. In this review, adequate clothing and normothermia of the body is assumed. Hypothermia-induced changes in respiratory function have been reviewed elsewhere (10).

EFFECTS OF COLD AIR ON THE SKIN AND THE AIRWAYS

Cooling of the skin can be enhanced not only by cooling of the ambient air but also by increasing the movement of air across the skin (11). In the airways, the equivalent for wind is hyperpnea; the cooling of the airways is enhanced by increasing the airflow within the airways. Breathing of +20°C air at a minute-ventilation level of 15 l/min decreases the tracheal temperature to 34°C whereas breathing similar air at 100 l/min decreases this temperature to 31°C (12). Therefore, hyperpnea of temperate air shares similar effects to the inhalation of cold air.

The special feature of an airway is that it is lined by a thin layer of liquid, the airway surface fluid (ASL). Hyperpnea of cold air may cause the ASL to evaporate more rapidly than it can be replaced (13,14). This would lead to drying and hypertonicity of the ASL. Of note, the absolute water content of subfreezing air is always near zero regardless of the level of saturation (15). Therefore, while the effect of cold air on the skin is mainly cooling, the effect on the airways is cooling and drying. It



is often impossible to define which one of the two phenomena is the final trigger for various airway responses.

THE POSSIBLE TRIGGER SITES FOR COLD AIR-PROVOKED AIRWAY RESPONSES

For an adequately clothed person, only the skin on the face is exposed to subfreezing temperatures. Cooling of the facial skin down to 10°C takes place at -5°C ambient temperature with 5 m/s wind (16). At rest and during light exercise, humans preferentially breathe through the nose (17). Even subfreezing air is almost completely saturated and warmed to near body temperature when it has passed the nasal cavity (15,18,19). Therefore, at rest and during light exercise the possible trigger sites for cold air-provoked respiratory symptoms include the facial skin and the nasal mucosa but not the lower airways (20).

Exercise is associated with hyperpnea. A shift from nose to combined nose-and-mouth breathing takes place when the ventilation level exceeds approximately 30 l/min (21). When the ventilation level further increases, incompletely conditioned air can reach the pharynx,

larynx and lower airways (12). Therefore, during heavy exercise the possible trigger sites for cold air-provoked respiratory symptoms include facial skin, nasal mucosa, oral mucosa, pharynx, larynx and the lower airways.

CLASSIFICATION OF COLD AIR-PROVOKED AIRWAY RESPONSES

In this review, the potentially harmful cold air-provoked airway responses are divided into three types (Table I). The magnitude and nature of the responses depend on the level of ventilation during the exposure, the frequency of the exposure and the susceptibility of the subject.

COLD AIR-PROVOKED SHORT-TERM RESPONSES

Nasal breathing of cold air induces an engorgement of the venous sinuses in the submucosa (22,23), which leads to congestion, sneezing and, especially, rhinorrhea both in healthy and rhinitic subjects (1,24). However, these responses are greater in subjects with rhinitis than in healthy subjects (25) and greater in subjects with asthma and rhinitis than in subjects with rhinitis alone (26). The cold



Table I. Classification of the potentially harmful cold air-provoked airway responses.

Type	Trigger	Response
1. Cold air-provoked short term responses	Nasal breathing of cold air	Rhinorrhea, congestion, sneezing
	Cold air hyperpnea	Bronchoconstriction in asthmatic subjects, cough
2. Cold-air-provoked long term responses	Repeated cold air hyperpnea	Damage of the airway epithelium and changes in airway wall structure and function
3. Cold air-provoked reflex lower airway responses	Cooling of the facial skin	Slight bronchoconstriction
	Cooling of the upper airways	Slight bronchoconstriction (?)

air-provoked nasal congestion is reversed by exercise due to the vasoconstrictor effects of circulating noradrenaline and adrenaline (22). Unfortunately, exercise does not inhibit the cold air-provoked rhinorrhea (1), probably due to the fact that this symptom is partly mediated via a neural reflex which is independent of the state of the venous sinuses (2).

Cold air-provoked nasal symptoms can be effectively treated by nasal decongestants (22), but their long-term use is discouraged. Anti-cholinergic nasal sprays markedly decrease cold-air-provoked rhinorrhea (1,24,27) but do not affect nasal congestion or sneezing. These drugs are well tolerated even in long-term use and are therefore suitable for cold air-provoked rhinorrhea. The cold air-provoked nasal symptoms are poorly controlled by histamine-1 receptor antagonists (28) and topical corticosteroids (29).

Cold air hyperpnea provokes bronchoconstriction in asthmatic subjects (30), especially in children and young adults (31,32). The pathophysiological mechanism beyond this response has been a matter of considerable debate. Studies about the direct effect of cooling on the airway's smooth muscle have been conflicting (33-37). Certain lower-airway sensory receptors can be sensitive to cold and capable of inducing bronchoconstriction in animals (38,39). Cooling of the lower airways may induce vasoconstriction in the bronchial mucosa, followed by reactive hyperemia and edema, which would narrow the airways after hyperpnea (40,41). Perhaps the most popular hypothesis suggests that cold air hyperpnea leads to hyperosmolarity of the ASL, which induces a mediator release from cells within or along the airway mucosa (42-44). The cells that respond to hyperosmolarity could be the eosinophilic cell or the mast cell and the

mediators may be leukotrienes, prostaglandins and histamine. Importantly, exercise-provoked bronchoconstriction does not induce eosinophilic airway inflammation or non-specific airway hyperresponsiveness in subjects with asthma (45). This finding suggests that regular exercise does not worsen asthma over time.

Cold air hyperpnea-provoked bronchoconstriction can be effectively attenuated by heat- and moisture-retaining masks. These masks may be regarded as the best physiological way to treat this problem: as the user exhales, heat and moisture are trapped within the mask. During the subsequent inhalation, cold air is warmed and humidified as it travels through the mask. These masks are as effective as a pre-treatment with inhaled β_2 -adrenergic agonists (46,47), and when combined they virtually abolish the response (46).

Among the various anti-asthma drugs, inhaled β_2 -adrenergic agonists (46,48-50), nedocromil sodium (50-52) and leukotriene receptor antagonists (49,53,54) are capable of attenuating cold-air hyperventilation-provoked bronchoconstriction. The histamine-1 receptor antagonists (55,56) and anticholinergic drugs (57) seem to be rather ineffective in this setting. A long-term treatment with inhaled corticosteroids attenuates the response to cold air (58-61), indicating that this response is associated with the degree of asthmatic inflammation in the lower airways.

As inhaled long-acting β_2 agonists rapidly lose their protective effect on exercise-provoked asthma when used on a regular basis (62-64), their use may not be advocated in subjects who exercise regularly in cold weather. For those subjects, leukotriene receptor antagonists may be more suitable since they are as effective as long-acting β_2 agonists in this setting (49,65)



and do not lose their protective effect when used on a regular basis (63-65). In addition, the response to rescue short-acting β_2 agonists after exercise is fully maintained during regular treatment with leukotriene receptor antagonists, which may not be true during treatment with regular β_2 agonists (65,66).

Besides bronchoconstriction, cold air hyperventilation also provokes coughing in susceptible persons (48,67). Coughing and bronchoconstriction seem to be independent responses since pre-treatment with salbutamol blocks cold air-provoked bronchoconstriction but has no effect on cold air-provoked coughing (48). One study suggested that inhaled ipratropium bromide might be more effective than salbutamol in relieving cold air-provoked coughing in asthmatic subjects (68).

COLD AIR-PROVOKED LONG-TERM RESPONSES

In horses, exercise at cold ambient temperatures induces an increase in epithelial cells in bronchoalveolar lavage fluid (69). Accordingly, in humans, nasal cold air breathing increases the number of epithelial cells in nasal lavage fluid (70). Furthermore, cold exposure induces an increase in bronchoalveolar lavage fluid granulocytes in healthy humans (71). Animal studies have shown that repeated cooling and desiccation of peripheral airways leads to a loss of ciliated epithelium, thickening of the lamina propria with increased concentrations of inflammatory cells, hyperresponsiveness and airway obstruction (72,73). Thus, experimental studies suggest that cooling and drying can damage the airway epithelium and, if repeated, can lead to changes in the airway's wall structure and function. These phenomena

may represent a physiological adaptive response to an abnormal stress on airways (74).

Repeated cooling and drying of the airways are likely to take place in endurance athletes who frequently exercise at elevated ventilation levels. Indeed, a high prevalence of respiratory symptoms and airway hyperresponsiveness has been found in skiers, swimmers and long-distance runners (75). Endobronchial biopsies of elite, competitive skiers demonstrate elevated numbers of clustered lymphocytes, neutrophils and macrophages (76,77). The increased expression of tenascin possibly reflects ongoing healing and repair processes and remodeling of the airways (77). The mucosal cellular infiltrate in the skiers' airways differs from that in asthma, with a greater number of neutrophils and a lesser number of eosinophils, mast cells and macrophages (77). Therefore, the term "ski asthma" (78) should probably be avoided. In this review, the term "athletes' airway disorder" is used.

Recreational skiing was not associated with asthma or respiratory symptoms in a large epidemiological study (3), probably reflecting the lesser intensity of the cold exposures. Also, outdoor work in cold weather seems not to increase the risk of asthma (3). However, there are studies reporting a high prevalence of non-specific respiratory symptoms and airflow limitation among subjects with daily exposure to a cold occupational environment (3,79).

A randomized, double-blind, placebo-controlled study failed to show any benefit from inhaled budesonide on elite skiers' respiratory symptoms and airway hyperresponsiveness (80). In another high quality study, a leukotriene receptor antagonist, montelukast, failed to affect ice hockey players' respiratory symptoms, airway hyperresponsiveness,



sputum inflammatory cell counts and exhaled nitric oxide concentration (81). As these drugs are effective in asthma, these negative studies again highlight the differences in the pathophysiology between athletes' airway disorder and asthma.

A study with competitive swimmers suggested that stopping high-level training decreases airway hyperresponsiveness (82). An experimental study with dogs showed that virtually all structural airway changes induced by repeated dry air challenges vanished after cessation of the challenges (73). Furthermore, a large questionnaire study showed that the prevalence of asthma and other airway disorders in former elite endurance athletes is less than that in controls (83). These findings consistently suggest that stopping the high-level training can reverse the structural and functional abnormalities associated with the athletes' airway disorder.

COLD AIR-PROVOKED LOWER-AIRWAY REFLEX RESPONSES

It has been known for decades that cooling of the facial skin by ice packs triggers slight bronchoconstriction in humans (84,85). Facial cooling caused by -5 to -20°C ambient air combined with wind provokes an immediate 3-10 % fall in FEV₁ in healthy subjects as well as in subjects with asthma and COPD (16,20,86). Thus, this response can be considered a physiological response to a physiological stimulus. The facial cooling-provoked bronchoconstriction seems to increase with age (87), possibly due to age-related loss of function of the inhibitory muscarinic M₂ receptors, which has been reported in the human heart (88).

The studies on the effect of nasal cooling

on the lower airways are contradictory. Some investigators have found cooling of the nose to provoke a slight bronchoconstriction (89-91). The magnitude of the increase in airway resistance in response to nasal breathing of cold air was found to be equal between healthy subjects, asthmatic subjects and subjects with COPD (89,92,93). This again highlights the physiological nature of the reflex responses to cold air. However, other investigators have not detected any changes in FEV₁ in response to nasal breathing of subfreezing air (20,23). This discrepancy may reflect different methods to cool the nose and to measure the bronchoconstriction. The fact that nasal breathing instead of oral breathing strongly diminishes cold air hyperventilation-provoked bronchoconstriction in asthmatic subjects (23,94) suggests that the possible nasal cooling-provoked lower-airway reflex bronchoconstriction is of minor clinical importance.

Cooling of the oral cavity seems not to be capable of provoking bronchoconstriction (89) but cooling of the pharynx and larynx provokes bronchoconstriction in cats (38). The larynx is a densely innervated organ and cold-sensitive receptors have been identified there (95). However, the fact that upper-airway local anesthesia does not attenuate cold air hyperpnea-provoked bronchoconstriction in asthmatic subjects (96) suggests that the possible laryngeal cooling-provoked lower-airway reflex bronchoconstriction is of minor clinical importance.

It seems that the reflex bronchoconstriction provoked by facial or upper-airway cooling is too mild to cause breathing difficulties in a person with near-normal lung function. However, for a subject with severely impaired lung function these responses may be of clin-



ical significance (86). In subjects with moderate to severe COPD, an exercise challenge at -20°C has been shown to provoke more dyspnea than that at 24°C. This was accompanied by facial cooling-provoked reflex bronchoconstriction and significantly lower exercise capacity at a cold ambient temperature (97).

Animal studies have shown that facial cooling-provoked bronchoconstriction can be prevented by atropine and bilateral vagotomy (98). Human studies have shown that nasal cooling-provoked bronchoconstriction can be prevented by inhalation of ipratropium bromide (93). Thus, these responses are probably mediated through the vagus nerve and the muscarinic receptors (98). Therefore, symptoms secondary to cold air-provoked reflex bronchoconstriction may respond to covering the face and to treatment with inhaled anticholinergic drugs. More studies are needed to confirm these suggestions.

Conclusions

Cold ambient air is unlikely to be a causal factor initiating lung diseases but a symptom trigger. The mechanisms beyond cold air-provoked respiratory symptoms vary considerably and mainly depend on the individual susceptibility and the ventilation level during the cold exposure. Understanding of these mechanisms is essential for successful management of the symptoms. In future, the role of the cold air-provoked reflex lower-airway responses should be studied in more detail. The mechanisms of cold air-provoked coughing merit investigation. Also, more studies are needed on the prevalence, mechanisms and management of cold air-provoked excessive exercise dyspnea among subjects with COPD.

REFERENCES

1. Silvers WS. The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32-36.
2. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:999-1016.
3. Kotaniemi JT, Latvala J, Lundback B, Sovijarvi A, Hassi J, Larsson K. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? *Int J Circumpolar Health* 2003;62:142-157.
4. Millqvist E, Bengtsson U, Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics – a questionnaire survey. *Eur J Respir Dis* 1987;71:444-449.
5. Kotaniemi JT, Pallasaho P, Sovijarvi AR, Laitinen LA, Lundback B. Respiratory symptoms and asthma in relation to cold climate, inhaled allergens, and irritants: a comparison between northern and southern Finland. *J Asthma* 2002;39:649-658.
6. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9: 687-695.
7. ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
8. Schaefer O, Eaton RD, Timmermans FJ, Hildes JA. Respiratory function impairment and cardiopulmonary consequences in long-time residents of the Canadian Arctic. *Can Med Ass J* 1980;123:997-1004.
9. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000;117: 1S-4S.
10. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *Qjm* 2002;95:775-785.
11. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1996.
12. McFadden ER, Jr., Pichurko BM, Bowman HF, Ingenito E, Burns S, Dowling N et al. Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:564-570.
13. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Mathematical modeling of heat and water transport in human respiratory tract. *J Appl Physiol* 1990;69:362-372.
14. Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1101-1107.
15. Cole P. Further observations on the conditioning of respiratory air. *J Laryngol Otol* 1953;67:669-681.
16. Gavhed D, Mäkinen T, Holmer I, Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:449-456.
17. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. *Crofton & Douglas's Respiratory Diseases*. 4th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1989.



18. Webb P. Air temperatures in respiratory tracts of resting subjects in cold. *J Appl Physiol* 1951;4:378-382.
19. Ingelstedt S. Studies on the conditioning of air in the respiratory tract. *Acta Otolaryngol* 1956;131 (Suppl):1-80.
20. Koskela H, Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:2088-2093.
21. Anderson SD, Togias AG. Dry air and hyperosmolar challenge in asthma and rhinitis. In Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma and Rhinitis*. 1st ed. Boston: Blackwell Scientific Publications 1995. pp. 1178-1195.
22. Cole P, Forsyth R, Haight JS. Effects of cold air and exercise on nasal patency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:196-198.
23. McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol* 2000;88:1043-1050.
24. Bonadonna P, Senna G, Zanon P, Cocco G, Dorizzi R, Gani F, et al. Cold-induced rhinitis in skiers – clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: a randomized controlled trial. *Am J Rhinol* 2001;15:297-301.
25. Braat JPM, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1748-1755.
26. Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy* 2006;36:26-31.
27. Cruz AA, Togias AG, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D, Naclerio RM. Local application of atropine attenuates the upper airway reaction to cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:340-346.
28. Togias A, Proud D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Lichtenstein L, Naclerio R. The effect of a topical tricyclic antihistamine on the response of the nasal mucosa to challenge with cold, dry air and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:599-604.
29. Cruz AA, Togias AG, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D, Naclerio RM. Steroid-induced reduction of histamine release does not alter the clinical nasal response to cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:761-765.
30. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:621-628.
31. Koskela HO, Rasanen SH, Tukiainen HO. The diagnostic value of cold air hyperventilation in adults with suspected asthma. *Respir Med* 1997;91:470-478.
32. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with cold versus dry air in 2- to 5-year-old children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:238-241.
33. Souhrada M, Souhrada JF. The direct effect of temperature on airway smooth muscle. *Respir Physiol* 1981;44:311-323.
34. Jongejans RC, De Jongste JC, Raatgeep RC, Bonta IL, Kerrebijn KF. Effect of cooling on responses of isolated human airways to pharmacologic and electrical stimulation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:369-374.
35. Freed AN, Fuller SD, Stream CE. Transient airway cooling modulates dry-air-induced and hypertonic aerosol-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:358-362.
36. Freed AN, Stream CE. Airway cooling: stimulus specific modulation of airway responsiveness in the canine lung periphery. *Eur Respir J* 1991;4:568-574.
37. Mustafa SM, Pilcher CW, Williams KI. Cooling-induced bronchoconstriction: the role of ion-pumps and ion-carrier systems. *Pharmacol Res* 1999;39:125-136.
38. Jammes Y, Barthelemy P, Delpierre S. Respiratory effects of cold air breathing in anesthetized cats. *Respir Physiol* 1983;54:41-54.
39. Giesbrecht GG, Pissarri TE, Coleridge JCG, Coleridge HM. Cooling the pulmonary blood in dogs alters activity of pulmonary vagal afferents. *J Appl Physiol* 1993;74:24-30.
40. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER, Jr. Heat and water flux in the intrathoracic airways and exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1987;63:1681-1691.
41. McFadden ER, Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990;335:880-883.
42. Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish JE, Adkinson NF, Jr., Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. *J Clin Invest* 1985;76:1375-1381.
43. Togias AG, Naclerio RM, Peters SP, Nimmagadda I, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Local generation of sulfidopeptide leukotrienes upon nasal provocation with cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1133-1137.
44. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:660-665.
45. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1302-1307.
46. Millqvist E, Bengtsson U, Lowhagen O. Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000;55:672-675.
47. Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006;129:1188-1193.
48. Banner AS, Chausow A, Green J. The tussive effect of hyperpnea with cold air. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:362-367.
49. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER, Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:500-506.



50. Pflieger A, Eber E, Weinhandl E, Zach MS. Effects of nedocromil and salbutamol on airway reactivity in children with asthma. *Eur Respir J* 2002;20:624-629.
51. Wonne R, Monkhoff M, Ahrens P, Hofmann D. [Study of the protective action of nedocromil sodium with bronchial cold-air provocation in children with bronchial asthma]. *Pneumologie* 1990;44:1193-1195.
52. Oseid S, Mellbye E, Hem E. Effect of nedocromil sodium on exercise-induced bronchoconstriction exacerbated by inhalation of cold air. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5:88-93.
53. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-190.
54. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005;39:232-236.
55. Wiebicke W, Poynter A, Montgomery M, Chernick V, Pasterkamp H. Effect of terfenadine on the response to exercise and cold air in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:225-229.
56. Gong H, Jr., Tashkin DP, Dauphinee B, Djahed B, Wu TC. Effects of oral cetirizine, a selective H1 antagonist, on allergen- and exercise-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:632-641.
57. Poppius H, Sovijärvi ARA, Tammilehto L. Lack of protective effect of high-dose ipratropium on bronchoconstriction following exercise with cold air breathing in patients with mild asthma. *Eur J Respir Dis* 1986;68:319-325.
58. Claussen M, Sill V. [Modification of nonspecific bronchial hyperreactivity to cold air hyperventilation and carbachol by nedocromil and budesonide]. *Pneumologie* 1993;47:209-214.
59. Pennings HJ, Wouters EF. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on isocapnic hyperventilation with cold air in asthmatics, measured with forced oscillation technique. *Eur Respir J* 1997;10:665-671.
60. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-1506.
61. Koskela HO, Hyvarinen L, Brannan JD, Chan HK, Anderson SD. Sensitivity and validity of three bronchial provocation tests to demonstrate the effect of inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 2003;124:1341-1349.
62. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994;88:363-368.
63. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-553.
64. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
65. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004;98:1051-1062.
66. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1068-1070.
67. Cho YS, Park SY, Lee CK, Lee EY, Shin JH, Yoo B, et al. Enhanced cough response to hyperpnea with cold air challenge in chronic cough patients showing increased cough sensitivity to inhaled capsaicin. *Allergy* 2003;58:486-491.
68. Laitinen LA, Poppius H, Haahtela T. Comparison of ipratropium bromide and salbutamol in a long-term trial in asthmatic and bronchitic patients in a cold climate. *Scand J Respir Dis* 1979;103:163-169.
69. Davis MS, Lockard AJ, Marlin DJ, Freed AN. Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Vet J* 2002; (Suppl):413-416.
70. Cruz AA, Naclerio RM, Proud D, Togias A. Epithelial shedding is associated with nasal reactions to cold, dry air. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1351-1358.
71. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, Muller-Suur C, Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J* 1998;12:825-830.
72. Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:785-789.
73. Davis MS, Schofield B, Freed AN. Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:608-616.
74. Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, Riccobono L, Bonanno A, Profita M et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin Exp Allergy* 2003;33:14-21.
75. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 2005;35:565-574.
76. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A, Laitinen A, Laitinen LA, Naess AB et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:597-601.
77. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Björmer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2086-2091.
78. Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Björmer L. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma." *Eur Respir J* 1999;13:626-632.



79. Jammes Y, Delvolgo-Gori MJ, Badier M, Guillot C, Gazazian G, Parienti L. One-year occupational exposure to a cold environment alters lung function. *Arch Environ Health* 2002;57:360-365.
80. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Björmer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000;67:417-425.
81. Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttilä P, Sarna S et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004;59:39-44.
82. Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:962-968.
83. Kujala UM, Sarna S, Kaprio J, Koskenvuo M. Asthma and other pulmonary diseases in former elite athletes. *Thorax* 1996;51:288-292.
84. Josenhans WT, Melville GN, Ulmer WT. The effects of facial cold stimulation on airway conductance in healthy man. *Can J Physiol Pharmacol* 1968;47:453-457.
85. Berk JL, Lenner KA, McFadden ER, Jr. Cold-induced bronchoconstriction: role of cutaneous reflexes vs. direct airway effects. *J Appl Physiol* 1987;63:659-664.
86. Koskela HO, Koskela AK, Tukiainen HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996;110:632-636.
87. Koskela H. Effects of cold air on lung function in obstructive lung diseases. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. Thesis. Kuopio University, Kuopio 1997.
88. Brodde OE, Korschak U, Becker K, Ruter F, Poller U, Jakubetz J et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest* 1998;101:471-478.
89. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996;81:1739-1743.
90. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Naso-bronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med* 2000;94:1119-1122.
91. Millqvist E, Johansson A, Bende M, Bake B. Effect of nasal air temperature on FEV1 and specific airways conductance. *Clin Physiol* 2000;20:212-217.
92. Fontanari P, Zattara-Hartmann MC, Burnet H, Jammes Y. Nasal eupnoic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:2250-2254.
93. On LS, Boonyongsunchai P, Webb S, Davies L, Calverley PM, Costello RW. Function of pulmonary neuronal M(2) muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1320-1325.
94. Griffin MP, McFadden ER, Jr., Ingram RH. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:354-359.
95. Widdicombe JG. Sensory innervation of the lungs and airways. *Prog Brain Res* 1986;67:49-64.
96. Caire N, Cartier A, Ghezzi H, L'Archeveque J, Malo JL. Inhaled lignocaine does not alter bronchial hyperresponsiveness to hyperventilation of dry cold air in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1989;19:65-70.
97. Koskela H, Pihlajamäki J, Pekkarinen H, Tukiainen H. Effect of cold air on exercise capacity in COPD: increase or decrease? *Chest* 1998;113:1560-1565.
98. Melville GN. Cold II: Nervous pathways in the respiratory response to facial cold. *Environ Physiol Biochem* 1972;2:179-187.



Heikki Koskela, MD
 Department of Respiratory Medicine
 Kuopio University Hospital
 P. O. Box 1777, 70211 Kuopio
 FINLAND
 Email: heikki.koskela@kuh.fi

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease

Hui-Ling Huang^{1,2}, Shinn-Ying Ho^{1,2}, Chien-Hsun Li^{1,3}, Fang-Ying Chu¹, Li-Ping Ciou¹, Hua-Chin Lee¹, Wen-Liang Chen^{1,2} and Nian-Sheng Tzeng^{4*}

Abstract

Background: Bronchial asthma influences some chronic diseases such as coronary heart disease, diabetes mellitus, and hypertension, but the impact of asthma on vital diseases such as chronic kidney disease is not yet verified. This study aims to clarify the association between bronchial asthma and the risk of developing chronic kidney disease.

Methods: The National Health Research Institute provided a database of one million random subjects for the study. A random sample of 141 064 patients aged ≥ 18 years without a history of kidney disease was obtained from the database. Among them, there were 35 086 with bronchial asthma and 105 258 without asthma matched for sex and age for a ratio of 1:3. After adjusting for confounding risk factors, a Cox proportional hazards model was used to compare the risk of developing chronic kidney disease during a three-year follow-up period.

Results: Of the subjects with asthma, 2 196 (6.26%) developed chronic kidney disease compared to 4 120 (3.91%) of the control subjects. Cox proportional hazards regression analysis revealed that subjects with asthma were more likely to develop chronic kidney disease (hazard ratio [HR]: 1.56; 95% CI: 1.48-1.64; $p < 0.001$). After adjusting for sex, age, monthly income, urbanization level, geographic region, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and steroid use, the HR for asthma patients was 1.40 (95% CI: 1.33-1.48; $p = 0.040$). There was decreased HRs in steroid use (HR: 0.56; 95% CI: 0.62-0.61; $p < 0.001$) in the development of chronic kidney disease. Expectorants, bronchodilators, anti-muscarinic agents, airway smooth muscle relaxants, and leukotriene receptor antagonists may also be beneficial in attenuating the risk of chronic kidney disease.

Conclusions: Patients with bronchial asthma may have increased risk of developing chronic kidney disease. The use of steroids or non-steroidal drugs in the treatment of asthma may attenuate this risk.

Keywords: Bronchial asthma, Chronic kidney diseases, National Health Insurance Research Dataset

Background

Bronchial asthma is a chronic inflammatory lung disease with exacerbations, which may be a factor in its morbidity and mortality. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2004 report states that nearly 300 million people suffer from asthma worldwide [1,2] and asthmatic patients in Taiwan account for 2.6% [1]. The report also states that urban living [3] and lower income [1] are risk factors for asthma and that the environment, regardless of indoor or outdoor, also impacts on patients with asthma [3].

Bronchial asthma also influences other chronic diseases involving the cardiovascular and carbohydrate metabolism systems. Patients with asthma have higher risks of coronary heart disease (CHD) [4], diabetes mellitus [5], and hypertension [3], although the impact of asthma on other vital organs are not yet verified.

Chronic kidney disease (CKD) is a major global problem. Patients who progress to end-stage renal disease (ESRD) need dialysis or transplantation, which cause heavy medico-economic burden. In 2010, there were 651 000 patients with ESRD in the United States whose care cost around US \$28.3 billion. In Taiwan, there were approximately 11.93% with CKD, about one eighth for Taiwanese. Recent studies have found that predictors of CKD include metabolic syndrome [6], obesity [7], vascular diseases [8], hyperlipidemia

* Correspondence: pierrens@mail.ndmctsg.hsu.edu.tw

⁴Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, School of Medicine and Student Counseling Center, National Defense Medical Center, #325, Sec 2, Cheng-Gong Rd/Nei-Hu District, Taipei City, Taiwan

Full list of author information is available at the end of the article

[9] and cardiovascular diseases [10], hypertension [11], diabetes mellitus [11], and heart disease [12] (OR: 1.95 [1.32-2.87]). However, there is no report on the association between asthma and kidney diseases.

This study used the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) to determine the association of asthma and CKD in a three-year follow-up period (2003–2007). The National Health Insurance (NHI) Program, began in Taiwan in 1995, had enrolled 22 928 190 people as of June 2009, exceeding 99% of the population. The NHI also has a contract with 97% of the medical providers in Taiwan [13]. The diagnostic coding used for the NHI in Taiwan is according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) diagnostic criteria [14]. Each diagnosis of asthma was made by board-certified internists, clinical immunologists, pulmonologists, or other medical experts. The Bureau of National Health Insurance randomly reviews the charts of 1 per 100 ambulatory and 1 per 20 in-patient claim cases to verify the accuracy of the diagnosis [15]. In Taiwan, the diagnosis of CKD follows the criteria of “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”. CKD is defined as kidney damage as albumin-to-creatinine ratio >30 mg/g in two of three spot urine specimens or glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² for 3 months or more, irrespective of the cause [16]. The diagnosis of bronchial asthma bases on characteristic clinical history such as intermittent breathlessness, wheezing, troublesome night time cough and chest tightness, aided by lung function tests in some cases [17,18], which is similar to criteria of the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines [19,20].

Methods

Population data

This research used the Longitudinal Health Insurance Database (LHID) 2005 derived from NHI program [21]. The LHID covered more than 25 million Taiwanese, or approximately 98% of the citizens [22] who lived in Taiwan more than four months.

The longitudinal database was a subset of the National Health Insurance Research Database (NHIRD) and consisted of 1 million Taiwanese enrolled in the database in 2005 [23]. It contained home care visits, ambulatory care, out-patient care, prescription drugs, and medical record that was encoded by using the International Classification of Disease, 9- revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) [24].

The Internal Review Board encrypted the database to remove any personal identification before the release of the dataset for public access. In this study, both the study and control cohorts had no significant difference in sex and age distribution and were selected randomly

from LHID2005. Patients aged ≥ 18 years old who were first diagnosed with asthma (ICD-9-CM: 493) between January 1, 2004 and the end of 2007 were included in the study cohort and their date of diagnosis was their index date. The control cohort consists of the patients having no history of bronchial asthma or CKD from 2000 to 2010. These patients were randomly chosen by matching the gender and age of the study cohort with a ratio of 1:3. In addition, the middle date of the same month with that of the index date in the study cohort was assigned to the index date of the corresponding patient in the control cohort.

The patients were followed-up for three years from the index date until the patient was diagnosed with CKD (ICD-9-CM: 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 753, 403, 404, 2504, 2741, 4401, 4421, 4473, 5724, 6421, and 6462) or until the end of 2010. Patients with missing data were excluded, as well as those with CKD before asthma. The final study and control cohorts had 35 086 and 105 258 patients, respectively. The follow-up interval of the subjects and controls for developing chronic kidney disease during is in a three-year follow-up period.

The covariates considered included diabetes mellitus (ICD-9-CM 250, 357.2, 362.0x, and 366.41), hypertension (ICD-9-CM 362.11, 401.x-405.x, and 437.2), hyperlipidemia (ICD-9-CM 272.x), heart disease (ICD-9-CM 410–429 and A codes A270, A279-A281, and A289) and obesity (ICD codes: 278.00, 278.01, 278.02, 278.03). Data on intake of steroids, anti-asthma drugs, and other drugs like expectorants, bronchodilators, anti-muscarinic agents, and airway smooth muscle relaxants, were collected.

Ethical approval

The Institutional Review Board of Changhua Christian Hospital approved the study (IRB/CCH, No. 121007).

Statistical analysis

The SPSS software version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. The chi-square test was used for the descriptive analyses concerning distribution of population, level of urbanization (i.e., provinces, counties, districts, and urban villages), geography (northern, central, southern, and eastern), income (<18000 , between 18000 and 35000, and ≥ 35000), co-morbidities (e.g., diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease) and medications.

Multiple logistic regression analyses were performed to estimate hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs) of bronchial asthma associated with CKD after controlling for age, sex, levels of urbanization and income. Statistical significance was set at $p < 0.05$.



Results

The asthma subjects ($n = 35086$) and non-asthmatic controls ($n = 105258$) both had a mean age of 47.72 years (Table 1). There was no significant difference in distributions of sex, age, urbanization, geography, and economic status between the two groups. The patients with asthma had higher prevalences of diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, heart disease and obesity compared to the

Table 1 Distribution of sex, age, urbanization, geography, income, co-morbidity, and medication of individuals with asthma and without asthma

Characteristic	No. (%) of individuals		p value
	With asthma $n = 35086$	Without asthma $n = 105258$	
Age, yr, mean (SD)	47.72 $\pm$ 17.73	47.72 $\pm$ 17.73	1
Sex			
Male	15460 (44.1%)	46380 (44.1%)	
Female	19626 (55.9%)	58878 (55.9%)	
Age Group			1
18-29	6534 (18.6%)	19602 (18.6%)	
30-39	6307 (18.0%)	18921 (18.0%)	
40-49	6411 (18.3%)	19233 (18.3%)	
50-59	5751 (16.4%)	17253 (16.4%)	
≥ 60	10083 (28.7%)	30249 (28.7%)	
Urbanization			<0.05
Provinces	8777 (25.0%)	28167 (26.8%)	
Counties	2568 (7.3%)	8464 (8.0%)	
Districts	8988 (25.6%)	26504 (25.2%)	
Urban villages	14753 (42.0%)	42123 (40.0%)	
Geography			<0.05
North	18559 (52.9%)	52460 (49.8%)	
Central	6502 (18.5%)	18653 (17.7%)	
South	9151 (26.1%)	31605 (30.0%)	
East	874 (2.5%)	2540 (2.4%)	
Income			<0.05
<18000	15880 (45.3%)	49785 (47.3%)	
18000-35000	14363 (40.9%)	40763 (38.7%)	
>35000	4843 (13.8%)	14710 (14.0%)	
Co-morbidity			
Diabetes	1457 (4.2%)	2811 (2.7%)	<0.05
Hypertension	2472 (7.0%)	4467 (4.2%)	<0.05
Hyperlipidemia	1629 (4.6%)	2983 (2.8%)	<0.05
Heart Disease	2115 (6.0%)	3152 (3.0%)	<0.05
Obesity	91 (0.3%)	105 (0.1%)	<0.05
Medication			
Steroids	19720 (56.2%)	24373 (23.2%)	<0.05

controls. More than 50% of the asthma patients ($n = 19720$, 56.2%) used steroids as treatment for asthma.

On Kaplan Meier (KM) survival curve, two years would have produced significant CKD ($p < 0.001$) (Figure 1). Thus, a follow-up time of three years would have been more suitable in this study.

Subjects with asthma (2196 in 35086) were more likely have CKD compared to controls (4125 in 105258) (HR: 1.56, 95% CI: 1.48-1.64; $p < 0.001$) (Table 2).

After adjusting for sex, age, and co-morbidities, including obesity, patients with asthma developed CKD (HR: 1.13 [1.07-1.19], $p < 0.001$) compared to HR before the adjustments (HR: 1.56 [1.48-1.64], $p < 0.001$) (Table 3). Male asthma patients were more likely to have CKD than female asthma patients (HR: 1.16 [1.11-1.22], $p < 0.001$). Patients with co-morbidities, including diabetes mellitus (HR: 1.42 [1.33-1.51], $p < 0.001$), hypertension (HR: 15.52 [14.18-16.99], $p < 0.001$), hyperlipidemia (HR = 1.55 [1.45-1.65], $p < 0.001$), and heart disease (HR: 1.86 [1.71-1.98], $p < 0.001$), had high risks of CKD. Hypertension was the co-morbidity with the highest risk of developing CKD. After adjusting for steroid treatment, the adjusted HR of developing CKD was 1.40 in asthma subjects. Patients who used steroids had lower risk of developing CKD (HR: 0.50 [0.47-0.53], $p < 0.001$).

Asthma patients taking steroids were compared to patients not taking steroids (Table 4). In the subgroup with steroid treatment ($n = 26236$), 1038 (3.96%) developed CKD in the longitudinal follow-up within three years. In the subgroup without steroid treatment ($n = 8850$), 1158 (13.08%) developed CKD in the same follow-up period. The HR of the steroid treatment subgroup was 0.56 (95% CI: 0.522-0.61, $p < 0.001$) after adjusting for co-morbidities of diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease. Steroid treatment attenuated the risk of developing CKD (HR: 0.56, 95% CI: 0.62-0.61; $p < 0.001$) after adjusting for co-morbidities (Table 5).

Non-steroidal drugs for treatment of asthma were grouped into five classes: expectorants, bronchodilators, anti-muscarinic agents, airway smooth muscle relaxants, and leukotriene receptor antagonists. After adjusting for co-morbidities, all of these drugs attenuated the HRs of developing CKD. Regardless of adjustments for co-morbidities and steroid use, expectorants and bronchodilators attenuated the risk for developing CKD.

Discussion

This prospective case control study analyzed the relationship between asthma and CKD (HR: 1.56 [1.48-1.64], $p < 0.001$) using population-based data (LHID) in Taiwan. In the dataset, patients first diagnosed with asthma and without CKD between 2000 and 2003 were analyzed. The Kaplan-Meier survival curve showed a time-to-event of two years, such that patients with

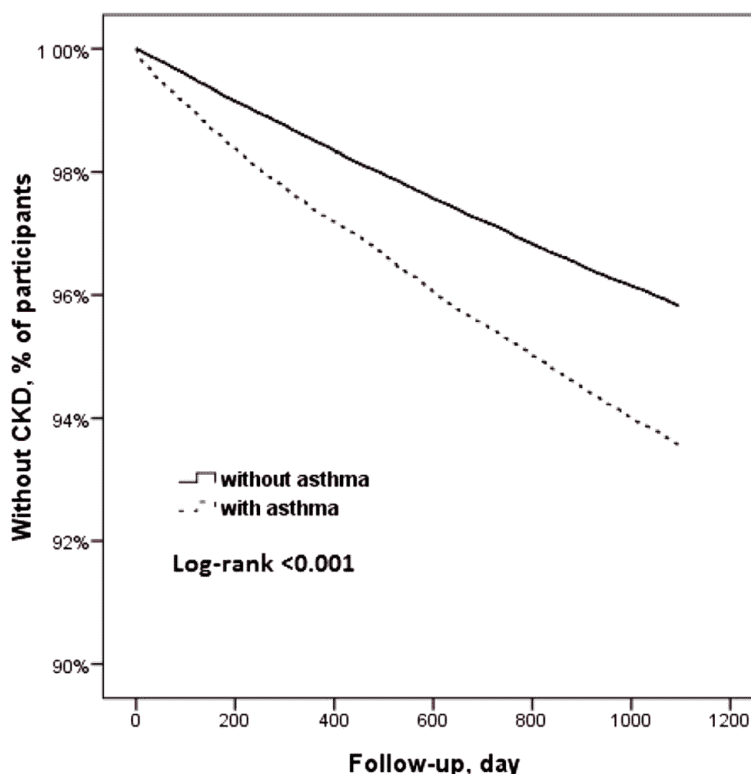


Figure 1 Survival curves of patients with and without asthma.

asthma would develop CKD in around two years ($p < 0.001$). As such, a follow-up time of three years was a sufficient follow-up period for this study.

Most researches report that patients with older age have increased risk of developing CKD [25]. Moreover, patients with hypertension [3], heart disease [4], diabetes [5], hyperlipidemia [9] and obesity [26-28] also have high risk of CKD. However, after adjusting for sex, age, and these co-morbidities, subjects with asthma still have significant and independent high risk of CKD (HR: 1.13 [1.07-1.19], $p < 0.001$).

Except for some rare case reports [29,30], there are very few studies investigating the interactions between asthma and CKD. To date, this is the first study to show that asthma patients are prone to developing CKD in

comparison to non-asthma patients. Some patients with exercise-induce asthma seldom exercise [31] and several researches report that aerobic exercise may improve CKD [32,33]. Limited exercise may be one of the reasons for the higher risk of CKD in some types of asthma from the perspective of health behaviours.

Recently, one study of 2354 asthma patients from a retrospective cohort in China indicates that there is 9.6% incidence of CKD in a period of six-year follow-up, in which the group of persistent asthma has independent, higher risk of CKD than the non-persistent group. In addition, patients with three traits together of long history of asthma > 20 years, having no well-controlled asthma and persistent stage of asthma, have significant risk as high as OR = 3.39 (95% CI 1.36-8.73), compared to patients without these traits [34]. This study finds an association between asthma and later CKD using a large cohort comprising asthma subjects ($n = 35086$) and non-asthma controls ($N = 105258$) in a three-year period of follow-up. Steroid and other medication treatment might decrease the risk of CKD associated with asthma. The suggestion of the two studies is similar that the value of well-controlled asthma is high not only to preserve the respiratory function but also to benefit other organs.

Furthermore, one common pathophysiology, inflammation, may provide some preliminary explanations. Recent

Table 2 Individuals with and without asthma as a predictor of chronic kidney disease, identified by Cox regression

Characteristic	No. (%) of individuals	
	With asthma n = 35086	Without asthma n = 105258
With chronic kidney disease	2196	4125
Without chronic kidney disease	32890	101106
Hazard ratio	1.56 (1.48-1.64) [‡]	

[‡] $p < 0.001$ for comparison between patients with asthma and the controls.

Table 3 Independent predictors of chronic kidney disease, by Cox regression analysis

Variable	Adjusted HR* (95% CI)	Adjusted HR** (95% CI)
Asthma	1.13 (1.07-1.19) [‡]	1.40 (1.33-1.48) [‡]
Female	reference	reference
Male	1.16 (1.11-1.22) [‡]	1.16(1.10-1.22) [‡]
Age group		
18-29	reference	reference
30-39	1.51 (1.30-1.76) [‡]	1.52 (1.31-1.77) [‡]
40-49	1.91 (1.66-2.19) [‡]	1.99 (1.73-2.28) [‡]
50-59	2.02 (1.76-2.31) [‡]	2.14 (1.86-2.45) [‡]
≥60	2.08 (1.83-2.38) [‡]	2.23 (1.96-2.55) [‡]
Co-morbidity		
Diabetes	1.42 (1.33-1.51) [‡]	1.42 (1.33-1.52) [‡]
Hypertension	15.52 (14.18-16.99) [‡]	15.24 (13.92-16.68) [‡]
Hyperlipidemia	1.55 (1.45-1.65) [‡]	1.53 (1.43-1.64) [‡]
Heart Disease	1.84 (1.71-1.98) [‡]	1.92 (1.78-2.06) [‡]
Obesity	1.3 (1.07-1.58) [‡]	1.39 (1.14-1.69) [‡]
Medication		
Steroid (used in 56.2% asthma subjects)		0.50(0.47-0.53) [‡]

Note: [‡] $p < 0.05$ for comparison between patients with asthma and without asthma; [‡] $p < 0.001$ for comparison between patients with asthma and without asthma.

HR*, each variable was adjusted for every other variable listed except for medication.

HR**, each variable was adjusted for every other variable listed.

advances in the study of leucine-rich repeat protein 3 (NLRP3) inflammasome may also provide a potential link between asthma and CKD. The NLRP3 inflammasome contributes to the progression of CKD by promoting renal inflammation [35] and plays a role in the human rhinovirus-related primary bronchial cell inflammation [36].

Table 4 Steroid use in patients with asthma as a predictor of chronic kidney disease, by Cox regression analysis

Characteristics	No. (%) of individuals	
	With steroid use n = 19720	Without steroid use n = 15366
With chronic kidney disease	1038	1158
Without chronic kidney disease	18682	14208
Hazard ratio	0.74 (0.70-0.78) [‡]	
Hazard ratio*	0.56 (0.53-0.589) [‡]	

Note: [‡] $p < 0.001$ for comparison between patients who used steroids and those who did not.

Hazard Ratio*, Adjusted for diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease.

In our study, the recruited subjects with asthma are in older age as 47.72 ± 17.73 years. Several studies showed that asthma could develop at age after childhood, adolescence or young adult stage, and several genetic factors, air pollution or obesity could be related to later onset of bronchial asthma [37-39]. One study of 504 asthmatic patients (303 males and 201 females) in Taiwan indicates that 29% developed asthma at age 25–44 years old, 21% developed asthma at age 45–65 years old, and 8% developed asthma beyond age of 64 [40]. The recent study indicates that the age of onset asthma is 45.4 ± 10.4 years, which is also similar to our study of 47.72 ± 17.73 years [34].

Aside from co-morbidities, drugs used in the treatment of asthma also influence the development of CKD. These include steroids and non-steroidal anti-asthma drugs. In this study, 56.2% of patients with asthma take steroids. Steroid use is associated with lower risk of CKD after adjusting for sex, age, and co-morbidities. Steroids can decrease inflammatory reactions and are used to treat inflammatory diseases. After adjusting for steroid use, the HR of asthma increased, indicating that asthma directly impacts on CKD. This also supports the hypothesis that chronic inflammation in asthma patients may be related to the higher risk of developing CKD. Proper steroid treatment for asthma may significantly reduce the risk of CKD.

Non-steroidal drugs used for asthma were also analyzed. In this study cohort, only patients with asthma were included. Classes of non-steroidal drugs were expectorants, bronchodilators, anti-muscarinic agents, airway smooth muscle relaxants, and leukotriene receptor inhibitors. After adjusting for diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease, all of these non-steroidal drugs could attenuate the development of CKD. Nonetheless, regardless of adjustments for co-morbidities or steroid use, expectorants and bronchodilators can attenuate the risk for CKD. Although leukotriene receptors have anti-inflammatory properties, they have low potential of attenuating the risk for CKD [41]. However, the biological mechanisms involved warrant further investigations.

This study has some limitations. Although the LHID 2005 in Taiwan has benefits in analyzing disease and is commonly used in research because of its reliability, it has some limitations. First, the selected data might exclude samples because of missing data, making the data here incomplete. Second, the diagnostic code is made by doctors. However, sometimes the code is not final, especially in ambulatory settings. Third, the presence of diseases was base on ICD-9-CM. The precision of this system and its impact on outcome could not be determined. Furthermore, no information about cigarette smoking, which is a risk factor of CKD [42], is available in the NHIRD database. However, we have

Table 5 Hazard ratios (HRs) of asthma patients by drug used compared to patients without drug use

Variables	n (%)	HR (95% CI)	HR* (95% CI)	HR** (95% CI) With steroid	HR*** (95% CI) Without steroid	HR**** (95% CI)
Steroid						
Yes (n = 19720)	1038 (5.3%)	0.68 (0.62-0.73) [‡]	0.56 (0.52-0.61) [‡]	N/A	N/A	N/A
No (n = 15366)	1158 (7.5%)					
Expectorant						
Yes (n = 6818)	339 (5.0%)	0.74 (0.66-0.83) [‡]	0.59 (0.53-0.67) [‡]	0.63 (0.54-0.74) [‡]	0.65 (0.55-0.78) [‡]	0.64 (0.57-0.72) [‡]
No (n = 28268)	1857 (6.6%)					
Bronchodilators						
Yes (n = 19933)	1157 (5.8%)	0.84 (0.77-0.91) [‡]	0.67 (0.61-0.72) [‡]	0.78 (0.68-0.89) [‡]	0.78 (0.69-0.88) [‡]	0.78 (0.71-0.85) [‡]
No (n = 15153)	1039 (6.9%)					
Anti-muscarinic agents						
Yes (n = 4298)	264 (6.1%)	1.00 (0.88-1.14)	0.72 (0.63-0.82) [‡]	0.87 (0.75-1.01)	0.86 (0.64-1.14)	0.87 (0.76-0.99) [‡]
No (n = 30788)	1932 (6.3%)					
Airway smooth relaxant						
Yes (n = 19222)	1245 (6.5%)	1.07 (0.99-1.17)	0.75 (0.69-0.82) [‡]	0.88 (0.77-1.02)	0.91 (0.81-1.03)	0.90 (0.82-0.99) [‡]
No (n = 15864)	951 (6.0%)					
Leukotriene receptor antagonist						
Yes (n = 1432)	46 (3.2%)	0.48 (0.36-0.65) [‡]	0.59 (0.44-0.79) [‡]	0.72 (0.52-1.00)	0.62 (0.32-1.20)	0.69 (0.52-0.93) [‡]
No (n = 33654)	2150 (6.4%)					

Note: HR*, each factor was adjusted for diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and heart disease.

CI, confidence interval; n (%), number of participants with CKD and% of participants.

[‡]p < 0.05 for comparison between patients with asthma and without asthma; [‡]p < 0.001 for comparison between patient with asthma and without asthma.

Hazard ratios (HRs) of asthma patients by drug used. In each drug, the HR was compared with patients without drug. (a) Crude HR (95% CI) for each drug. (b) HR * (95% CI) for each drug, adjusted for co-morbidities. (c) Patients with steroid HR ** (95% CI) for each drug, adjusted for co-morbidities. (d) Patients without steroid use HR *** (95% CI) for each drug, adjusted for co-morbidities. (e) HR **** (95% CI) for each drug, adjusted for co-morbidities and steroid use.

adjusted other metabolic risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and obesity.

Conclusions

Asthma patients have higher risk of developing CKD. Although interactions between asthma and CKD are still unclear, behavioural or biological factors such as limited exercise, inflammation, and other unknown factors can contribute to the interactions between asthma and kidney diseases. Steroids and some non-steroidal anti-asthma drugs can attenuate this risk and the proper medical treatment for asthma may be beneficial in reducing the risk of CKD.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

NST conceived of the study, participated in its design and coordination, data interpretation and drafted the manuscript. HLH participated in the design of the study, data interpretation, performed the statistical analysis, data collection and drafting of the manuscript. SYH participated in the design of the study and participated in data interpretation. CHL participated in the design of the study, data interpretation and drafting of the manuscript. FYC participated in the design of the study, literature search, data collection, and performed the statistical analysis. LPC participated in data collection and data interpretation. HCL and WLC participated in the design of the study and data interpretation. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by National Science Council of Taiwan under the contract number NSC-101-2627-B-009-003, and "Center for Bioinformatics Research of Aiming for the Top University Program" of the National Chiao Tung University and Ministry of Education, Taiwan, R.O.C. for the project 102 W962. This work was also supported in part by the UST-UCSD International Center of Excellence in Advanced Bioengineering sponsored by the Taiwan National Science Council I-RICE Program under Grant Number: NSC-101-2911-4-009-101. Authors thank Ms Wei-Shan Jessie Chiang for her assistance in the administrative work and proofreading of the manuscript.

Author details

¹Institute of Bioinformatics and Systems Biology, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan. ²Department of Biological Science and Technology, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan. ³Department of Surgery, Division of Neurosurgery, National Taiwan University Hospital Hsin-Chu Branch, Hsinchu City, Taiwan. ⁴Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, School of Medicine and Student Counseling Center, National Defense Medical Center, #325, Sec 2, Cheng-Gong Rd/Nei-Hu District, Taipei City, Taiwan.

Received: 31 October 2013 Accepted: 6 May 2014

Published: 8 May 2014

References

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, **59**(5):469-478.
- Mueller NT, Koh WP, Odegaard AO, Gross MD, Yuan JM, Pereira MA: Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013, **99**(2):192-199.
- Johnson M, Nriagu J, Hammad A, Savoie K, Jamil H: Asthma, Environmental Risk Factors, and Hypertension Among Arab Americans in Metro Detroit. *J Immigr Minor Health* 2010, **12**(5):640-651.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD: Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart

- Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. *Am J Epidemiol* 2012, **176**(11):1014-1024.
- Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A: Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer. *Diabetes Care* 2010, **33**(1):55-60.
- Chen W, Liu Q, Wang H, Chen W, Johnson RJ, Dong X, Li H, Ba S, Tan J, Luo N, Liu T, He H, Yu X: Prevalence and risk factors of chronic kidney disease: a population study in the Tibetan population. *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**(5):1592-1599.
- Kawashima M, Wada K, Ohta H, Terawaki H, Aizawa Y: Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2011, **12**(31). doi: 10.1186/1471-2369-12-31.
- Zhang QL, Brenner H, Koenig W, Rothenbacher D: Prognostic value of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease: Role of estimating equations. *Atherosclerosis* 2010, **211**(1):342-347.
- Post JB, Jegede AB, Morin K, Spungen AM, Langhoff E, Sano M: Cognitive Profile of Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients without Dementia. *Nephron Clin Pract* 2010, **116**(3):C247-C255.
- Edwards NC, Ferro CJ, Kirkwood H, Chue CD, Young AA, Stewart PM, Steeds RP, Townsend JN: Effect of Spironolactone on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients With Early Stage Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol* 2010, **106**(10):1505-1511.
- Ooi QL, Tow FKNH, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY, Mohamad N, Colville D, Hutchinson A, Savage J: The Microvasculature in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephro* 2011, **6**(8):1872-1878.
- Ryoo JH, Kim SG, Suh BS, Kim DI, Park SK: Relationship between Chronic Kidney Disease and Risk of Coronary Heart Disease in Korean Men. *J Korean Med Sci* 2011, **26**(6):753-758.
- Ho Chan W: Taiwan's healthcare report 2010. *EPMA J* 2010, **1**(4):563-585.
- Chinese Hospital Association: ICD-9-CM English-Chinese Dictionary. Taipei, Taiwan: Chinese Hospital Association Press; 2000.
- Bureau of National Health Insurance Regulations. http://www.nhi.gov.tw/resource/bulletin/421_0890036465-19.doc.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005, **67**(6):2089-2100.
- Yeh KW, Chiang LC, Chen SH, Huang JL: Survey of the clinical practice of physicians in the management of asthma in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006, **24**(1):1-8.
- Yeh KW, Chiang LC, Huang JL: Epidemiology and current status of asthma and associated allergic diseases in Taiwan- ARIA Asia-Pacific Workshop report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008, **26**(4):257-264.
- National Institutes of Health NH, Lung, and, Institute B: Diagnosis and classification. In *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002:67-79.
- Global Initiative for Asthma Program: Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2012 Update. http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/37.
- Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL: Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation-A nation wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011, **217**(1):292-295.
- Chiang YY, Lin HW: Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol* 2012, **26**(1):59-65.
- Chung SD, Lin HC: Increased Risk of Benign Prostatic Enlargement Among Patients With Liver Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Study. *J Androl* 2011, **32**(2):159-164.
- Lin HY, Lai J, Lai YC, Lin PC, Chang SC, Tang GJ: Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study. *Uppsala J Med Sci* 2011, **116**(2):155-159.
- Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH: Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Resp Crit Care* 2011, **184**(10):1147-1152.
- Wickens KBD, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, Crane J: Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax* 2005, **60**(1):7-12.

27. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP: **Obesity and asthma: a specific phenotype?** *Chest* 2008, **134**(2):317–323.
28. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ: **Association between obesity and asthma in 4–11 year old children in the UK.** *Thorax* 2001, **56**(2):133–137.
29. Dubchak I, Gomolka M, Niemczyk S: **Rapid course of Churge-Strauss syndrome—since appearance of asthma till development of renal failure and neurological complication.** *Pol Merkur Lekarski* 2012, **32**(189):170–172.
30. Aarset H, Aasarod K, Bergan U, Angelsen A: **Acute renal infarction in a woman with slight asthma.** *Nephrol Dial Transplant* 2001, **16**(8):1711–1712.
31. Small I, Moreira A, Couto M: **Practical approach to managing exercise-induced asthma in children and adults.** *Prim Care Respir J* 2013, **22**(1):126–129.
32. Moinuddin I, Leehey DJ: **A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease.** *Adv Chronic Kidney Dis* 2008, **15**(1):83–96.
33. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, Cooper C, Edwards LC, Smith BM, Collins EG: **Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study.** *Cardiovasc Diabetol* 2009, **8**:62.
34. Liu DW, Zhen XG, Liang Y, Jing XG, Zhang TS, Zhang GJ, Liu ZS: **Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma.** *Chin Med J (Engl)* 2013, **126**(21):4093–4099.
35. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, Wang W, Chin R, Hirota S, Li Y, Clark SA, Tschoop J, Trpkov K, Hemmelgarn BR, Beck PL, Muruve DA: **The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD.** *J Am Soc Nephrol* 2010, **21**(10):1732–1744.
36. Triantafyllou K, Kar S, van Kuppeveld FJ, Triantafyllou M: **Rhinovirus-Induced Calcium Flux Triggers NLRP3 and NLR5 Activation in Bronchial Cells.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013, **49**(6):923–934.
37. Jeebhay MF, Ngajilo D, le Moual N: **Risk factors for nonwork-related adult-onset asthma and occupational asthma: a comparative review.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, **14**(2):84–94.
38. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, Radon K, Norback D, Toren K, Olivieri M, Urrutia I, Cazzoletti L, Jacquemin B, Benke G, Kromhout H, Mirabelli MC, Mehta AJ, Schlünssen V, Sigsgaard T, Blanc PD, Kogevinas M, Antó JM, Zock JP: **Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II.** *Eur Respir J* 2014, **43**(2):374–386.
39. Lee YL, Hsue TR, Lee CH, Su HJ, Guo YL: **Home exposures, parental atopy, and occurrence of asthma symptoms in adulthood in southern Taiwan.** *Chest* 2006, **129**(2):300–308.
40. Hsu JY, King SL, Kuo BI, Chiang CD: **Age of onset and the characteristics of asthma.** *Respirology* 2004, **9**(3):369–372.
41. Papierniak ES, Lowenthal DT, Harman E: **Novel Therapies in Asthma: Leukotriene Antagonists, Biologic Agents, and Beyond.** *Am J Ther* 2013, **20**(1):79–103.
42. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamazaki M, Honda R, Yamada Y: **Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase (GGT) Activity and the Development of Chronic Kidney Disease (CKD) in Cigarette Smokers.** *Nephro-urology monthly* 2013, **5**(5):967–973.

doi:10.1186/1471-2466-14-80

Cite this article as: Huang et al.: Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 **14**:80.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Original article

Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma

LIU Dong-wei, ZHEN Xing-gang, LIANG Yan, JING Xiao-gang, ZHANG Tie-shuan, ZHANG Guo-jun and LIU Zhang-suo

Keywords: *persistent asthma; chronic kidney disease; odds ratios*

Background Chronic kidney disease (CKD) is a growing public health problem with well-established risk factors. Other contributing factors, however, remain to be identified. Systemic inflammation in asthma plays a significant role in the development of other diseases. We therefore initiated a study to assess whether the growing prevalence of asthma is associated with an increase in the risk of CKD.

Methods We conducted a retrospective cohort study using data from 3015 patients with asthma aged 14 years and older who were registered and followed up in Asthma Control Study at the Department of Respiratory Medicine of three medical centers from 2005 to 2011. History, asthma control test (ACT), and asthma stage were used to assess the traits of asthma. **CKD was defined as proteinuria and/or reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)** in two consecutive follow-up surveys. We used logistic regression models, adjusting for age, sex, and other confounding factor to determine associations between the traits of asthma and CKD. Kaplan–Meier curves were used to analyze patient outcomes.

Results A total of 2354 subjects with complete data were recruited for this study with mean age (45.4 ± 10.4) years. After 6 years of follow-up, 9.6% ($n=227$) of the analytic cohort developed proteinuria and 3.1% ($n=72$) progressed to $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. The patients with >20 years asthma history, not well-controlled or persistent asthma patients had higher incidence of proteinuria and reduced eGFR compared with patients with ≤ 20 years asthma history, at least well-controlled or remission asthma, respectively. The multivariable adjusted OR for proteinuria and reduced eGFR in participants with persistent asthma was 1.49; (95% confidence interval (CI) 1.17–1.91) and 2.07 (95% CI 1.34–4.42). Compared to patients with no asthma traits, there was a significant risk (OR, 3.39; 95% CI 1.36–8.73) for those who met all three traits, including asthma history >20 years, not well-controlled and persistent stage, after adjusting for potential confounding factors.

Conclusions In this retrospective cohort study, we found that persistent asthma was associated with an increased risk of CKD, which was independent of obesity, diabetes, hypertension, and other well-established risk factors. Future studies should be directed to elucidate the mechanisms underlying the association between asthma and CKD.

Chin Med J 2013; 126 (21): 4093-4099

Chronic kidney disease (CKD) is a growing public health problem, with an estimated eight million adults in the US diagnosed with the disease defined as a glomerular filtration rate (GFR) of less than $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$.^{1,2} And studies of population from Europe and Africa with these GFR levels show an approximate 3% prevalence of CKD.³⁻⁵ In China, approximately 11.3% adults aged 40 years or older from a community in Beijing and 12.1% adults 20 years or older in Guangzhou city had at least one indicator of kidney damage.^{6,7} The latest studies showed that the overall prevalence of CKD in Chinese citizen was 10.8% (10.2%–11.3%).⁸

The course of CKD is variable. To date, several risk factors have been identified for the development and progression of CKD, such as older age, obesity, cigarette smoking, diabetes, and hypertension.³⁻⁸ However, CKD research is a relatively recent field, with most of the significant findings published within the past ten years. Therefore, in addition to well-known risk factors, there might be other previously underestimated or unrecognized risk factors not yet discovered.

A growing number of studies over the last two decades have shown that airway inflammation and obstruction is an important contributor to other common causes of morbidity and mortality. Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are more than two times at risk for cardiovascular mortality.^{9,10} A recent study showed that both moderate and severe COPD were independently associated with an increased risk of long-term mortality in patients with CKD.¹¹ Another study confirmed that Microalbuminuria can be seen in patients with COPD.¹² A key mechanism underlying this association is the extended

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131431

Department of Nephrology (Liu DW, Liang Y, Jing XG, Zhang GJ and Liu ZS), Department of Respiratory Medicine (Zhang TS), First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Department of Respiratory Medicine, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450052, China (Zhen XG)

Correspondence to: LIU Zhang-suo, Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China (Email: zhangsuoliu@sina.com)

This study was supported by a grant from the National Basic Research Program of China "973" Program (No. 2012CB517606).



inflammation that accompanies COPD. Growing asthma,^{13,14} which is another type of airway inflammation, is also characterized by an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious or sensitized particles and gases. Consequently, we speculate that asthma might be also associated with CKD. Moreover, we hypothesized that poor control and persistence of asthma would be two critical factors, and that the association would be independent of diabetes, hypertension, and other confounding factors. Therefore, we conducted this retrospective study in a large representative sample from multicenter to investigate whether asthma increases the risk of CKD.

METHODS

Study design

We used a retrospective cohort study design using data from medical records of Asthma Control Study at the Department of Respiratory Medicine from two medical centers. We included data from the records of all patients aged 14 years and older on Jan. 1, 2005, and we followed patients till December 31, 2011. The protocol was approved by the ethical committee of Zhengzhou University. Informed and written consent was obtained from all participants.

Study cohort

The cohort included all people who visited a doctor of respiratory medicine in the Department of Respiratory Medicine, the First and Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 1, 2005 to December 31, 2011. The date of the first visit to an ophthalmologist was designated as the date of entry to the cohort. Original cohort included 3015 patients with physician-diagnosed asthma. We included people who had at least one year of information about asthma control and records of renal function. Patients were excluded from the study population if they had a past or present history of CKD, serious cardiac or lung function injury at baseline ($n=146$), were missing data ($n=67$), or failed to complete the follow-up surveys, including a follow-up that had occurred at least 6 years later and/or once every three months ($n=448$). After these exclusions, a total of 2354 participants (aged 14–79 years old) were selected.

Data sources

All subjects had medical records of Asthma Control Study from a questionnaire at the start of the study, and then completed a similar survey at the follow-up. The questionnaire covered socio-demographic status (e.g. age, sex), personal and family health history (e.g. hypertension, diabetes, and kidney disease) and lifestyle behavior (e.g. smoking). Personal smoking habits were assessed by an initial question to all participants: “Do you smoke?” Two follow-up questions were then directed to only the smokers: “How often do you smoke?” and “How much do you smoke?” Those who answered “Smoking on weekends or at parties” were categorized as occasional smokers, while those who answered “Daily” or “Almost daily” were classified as daily smokers. Asthma was determined based

on the response to the question “Has a doctor ever told you that you had asthma?” In this analysis, two special variables, the asthma control test (ACT) and asthma staging, were used. The ACT consisted of five items; for each item, five options were provided that pertained to asthma control during the 4 weeks prior to the study. Each item was scored according to a 5-point scale, and the item scores were totaled, with higher total scores indicating better asthma control. Well-controlled asthma was defined as an ACT score of ≥ 20 , and asthma that was not well-controlled was defined as an ACT score of ≤ 19 .¹⁵ The stage of asthma contained the persistent and clinical remission period based on the combined assessments of symptoms and lung function. Anthropometric measurements were obtained using standard protocols and techniques.

The databases also contain other records about anthropometric and biochemical measurements, such as Blood pressure (BP), body weight and height, routine urine, serum creatinine (Scr), plasma glucose levels, etc. BP was measured according to the guidelines presented in the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure (JNC VII).¹⁶ Three readings were taken at 5 min intervals. The mean of the three readings was calculated (unless the difference between the readings was >10 mmHg, in which case the mean of the two closest measurements was used). Hypertension was defined as systolic BP ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg, or use of anti-hypertensive medication in the previous 2 weeks irrespective of BP, or self-reported diagnosis of high BP and use of anti-hypertensive medication. Body weight and height were measured in light clothes without footwear on a dedicated calibrated scale and stand-alone stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by height squared (in square meters). BMI scores were defined as obese (BMI ≥ 30 kg/m²) or non-obese (BMI <30 kg/m²), according to the criteria of the current international classification. The results of the routine urinalysis were interpreted by well-trained medical personnel and were recorded as (–), (±), (1+), (2+), (3+), and (4+). Scr was measured in a fasting blood sample taken in the morning by means of an enzymatic method on a Hitachi 7170 autoanalyzer (Hitachi, Tokyo, Japan). Plasma glucose levels were measured enzymatically through a glucose oxidase method using the Hitachi 7170 autoanalyzer (Hitachi, Tokyo, Japan).

Outcomes

CKD was defined as proteinuria and/or reduced eGFR (<60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²) in two consecutive follow-up surveys. Because of poor discrimination between negative and trace-positive dipstick readings, protein levels of (–) or (±) or were regarded as normal. Proteinuria was defined as the presence of $\geq 1+$ protein (equivalent to ≥ 30 mg/dl). The estimated GFR (eGFR) was calculated using the MDRD equation,¹⁷ which was modified for data from Chinese CKD patients as follows: $\text{eGFR (ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}) = 175 \times \text{Scr (mg/dl)}^{-1.234} \times \text{age (year)}^{-0.179} \times (\text{female} \times 0.79)$.



Statistical analysis

EpiData version 3.0 was used for data entry and management. Data are presented as mean $\pm$ standard error (SE) for continuous variables and as proportions for categorical variables. Differences between subjects were analyzed by χ^2 tests for categorical data. To assess the effect of asthma history (≤ 20 years or >20 years), asthma control index (at least well-controlled or not well-controlled), asthma stage (persistent or remission) on incidence of proteinuria, we used Kaplan-Meier plot and log-rank test. Survival analyses were also made using the Kaplan-Meier survival curve and the log-rank test model. Renal survival was determined from the baseline examination, the endpoint was defined as eGFR $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Logistic regression was used to determine the odds ratio (OR) for protein as a function of the asthma. First, we conducted unadjusted analyses using asthma history (≤ 20 years or >20 years), asthma control index (at least well-controlled or not well-controlled), or asthma stage (persistent or remission), as the independent variable, respectively. In multivariable models, we justed potentially confounding factors, such as age, gender, hypertension, diabetes, hypertension, diabetes, BMI, obesity and personal smoking habits. The results were presented as OR and 95% CI. The OR for eGFR was evaluated by similar procedures. All analyses were performed using SPSS version 13.0 (SPSS Inc, USA). A P value <0.05 was considered statistically significant differences.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 2354 subjects with complete data were recruited for this study. The mean age of the study participants was (45.4 ± 10.4) years; of the 2354 subjects, 1510 (64.2%) were female, and 844 (35.8%) were male. The baseline characteristics of the study participants are listed in Table 1. Hypertension, diabetes, and obesity were observed in 19.6%, 5.4% and 38.9% of subjects, respectively. Those subjects received treatment with glucocorticoid more frequently; every patient once received glucocorticoid treatment more or less. However, nearly 30% of asthma patients in the population were not well-controlled, and 19.3% showed persistent asthma.

Incidence of CKD

The 227 patients of the analytic cohort developed proteinuria during the follow-up, 53 in the asthma history ≤ 20 years group and 174 in the asthma history >20 years group, 137 in the at least well-controlled group and 90 in the not well-controlled group, and 56 in the persistent group and 171 in remission group base on asthma history, control and stage (Figure 1). In patients with asthma history >20 years, the incidence of proteinuria was higher compared to subjects with asthma history ≤ 20 years (Log rank, $P=0.020$). Meanwhile, the not well-controlled and persistent asthma patients also had higher incidence of proteinuria compared with patients with at least well-controlled and remission asthma (Log rank, $P<0.0001$ and $P=0.001$, respectively). At the end of follow-up, the prevalence of proteinuria was 9.7%. The proportion of the patients who developed proteinuria was different between patients with asthma history ≤ 20 years and >20 years (7.5% versus 10.6%, $P=0.019$, Figure 2). And we also found that the higher proportion of patients with not well-controlled and persistent asthma developed proteinuria compared with patients with at least well-controlled and remission asthma (12.9% versus 8.3%, $P=0.001$; 13.8% versus 8.8%, $P=0.002$, respectively).

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Items	Values (n=2354)
Female (n (%))	1510 (64.2)
Age (years)	45.36 $\pm$ 10.43
Systolic blood pressure (mmHg)	122.17 $\pm$ 17.54
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.04 $\pm$ 10.01
Asthma control test (points)	23.86 $\pm$ 2.01
Body mass index (kg/m ²)	25.97 $\pm$ 3.44
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	70.12 $\pm$ 14.93
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.31 $\pm$ 1.07
Occasional smokers (n (%))	359 (15.3)
Daily smokers (n (%))	187 (7.9)
Obese (n (%))	916 (38.9)
Hypertension (n (%))	362 (15.4)
Diabetes (n (%))	126 (5.4)
Asthma history (n (%))	
≤ 20 years	710 (30.2)
>20 years	1644 (69.8)
Asthma control (n (%))	
At least well-controlled	1656 (70.3)
Not well-controlled	698 (29.7)
Asthma stage (n (%))	
Persistent	407 (17.3)
Remission	1947 (82.7)

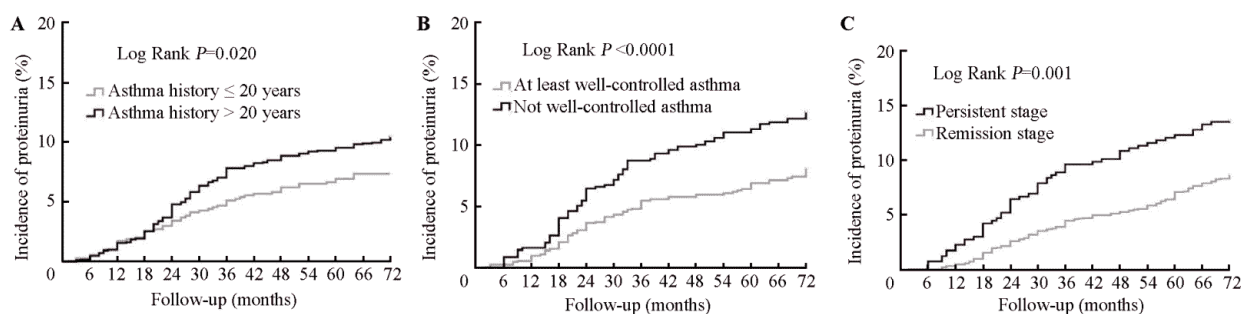


Figure 1. Incidence of proteinuria during the follow-up according to asthma history (A), control (B) and stage (C).

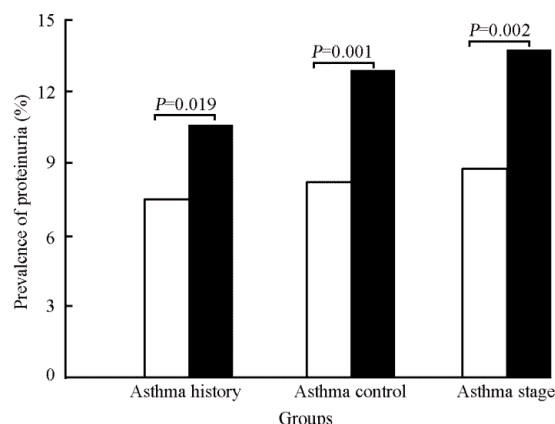


Figure 2. Prevalence of proteinuria according to asthma history, control and stage. For history: gray represents ≤ 20 years, black represents >20 years; for control: gray represents at least well-controlled, black represents not well-controlled; for stage: gray represents remission, black represents persistent.

A total of 3.1% ($n=72$) of the analytic cohort had progressed to $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ after 6 years of follow-up. The renal survival during the flow-up according to asthma history, control and stage were shown in Figure 3. Compared with patients with at least well-controlled asthma, patients with asthma that was not well-controlled had a significantly higher prevalence of reduced eGFR (4.6% versus 2.4%, $P=0.005$, Figure 4). The prevalence of reduced eGFR also differed significantly between groups that were classified by history of asthma (3.7% versus 1.7%, $P=0.011$) and stage (5.2% versus 2.6%, $P=0.007$).

Risk for CKD

In unadjusted analyses, the risk for proteinuria and reduced eGFR associated with asthma history, such that those whose asthma history >20 years had a slightly greater risk

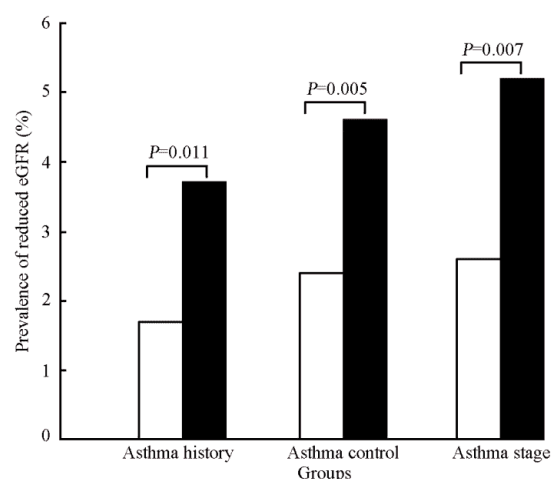


Figure 4. Prevalence of reduced eGFR according to asthma history, control and stage. For history: gray represents ≤ 20 years, black represents >20 years; for control: gray represents at least well-controlled, black represents not well-controlled; for stage: gray represents remission, black represents persistent.

for proteinuria and reduced eGFR compared with those whose asthma history ≤ 20 years (OR , 1.47; 95% CI 1.07–2.02 and OR , 2.20; 95% CI 1.18–4.12). However, the risk varied modestly by confounding factor (Table 2). We also found that not well-controlled and persistent stage were associated with a significantly increased risk for proteinuria (OR , 1.64; 95% CI 1.24–2.18; OR , 1.66; 95% CI 1.20–2.29, respectively). And the risk did not substantially differ by age, gender, hypertension, diabetes, hypertension, diabetes, BMI, obesity and personal smoking habits. The increased risk for reduced eGFR was observed among individuals with persistent stage asthma (OR , 3.12; 95% CI 1.51–6.44) in unadjusted analyses. After adjustment for demographic factors and additional adjustment for hypertension, diabetes,

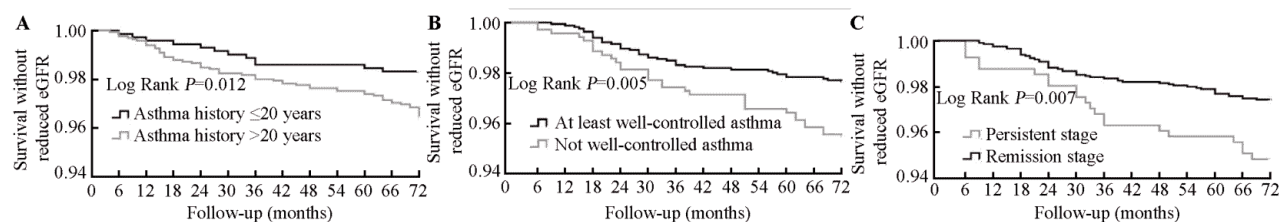


Figure 3. Renal survival during the flow-up according to asthma history (A), control (B) and stage (C).

Table 2. OR for CKD by history, control and stage of asthma (OR (95% CI))

Items	Proteinuria		Reduced eGFR	
	Unadjusted	Multivariable adjusted*	Unadjusted	Multivariable adjusted*
Asthma history				
≤ 20 years	1.00	1.00	1.00	1.00
> 20 years	1.47 (1.07–2.02)	1.19 (0.80–1.95)	2.20 (1.18–4.12)	1.46 (0.85–2.68)
Asthma control				
At least well-controlled	1.00	1.00	1.00	1.00
Not well-controlled	1.64 (1.24–2.18)	1.39 (1.14–1.67)	1.94 (1.20–3.61)	1.50 (0.90–5.11)
Asthma stage				
Remission	1.00	1.00	1.00	1.00
Persistent	1.66 (1.20–2.29)	1.49 (1.17–1.91)	3.12 (1.51–6.44)	2.07 (1.34–4.42)

*Adjusted for age, gender, hypertension, diabetes, hypertension, diabetes, BMI, obesity and personal smoking habits.

hypertension, diabetes, BMI, obesity and personal smoking habits, the increased risk for reduced eGFR (*OR*, 2.07; 95% *CI* 1.34–4.42) remained significant.

We then assessed whether the association between asthma and CKD was related to the number of asthma traits, including asthma history >20 years, not well-controlled and persistent stage. Relative to those with no asthma traits, there was a significant risk for those who exhibited all three traits, with a more than three-fold increased risk for CKD (*OR*, 3.39; 95% *CI* 1.36–8.73) after adjustment for potential confounding factors.

DISCUSSION

In this study, we demonstrated that persistent asthma was associated with an increased risk for CKD, which is defined as proteinuria and/or eGFR $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. The risk was independent of potential confounding factors, such as age, gender, hypertension, diabetes, BMI, and personal smoking habits. Moreover, the increased risk for CKD was associated with an increased number of asthma traits, even after adjusting for demographic factors and additional adjustment.

In this study, the overall prevalence of CKD (12.0%) was lower than that detected in Chinese from Beijing and Guangzhou.^{6,7} The best explanation might be that isolated haematuria in this population was not considered as a diagnostic criteria of CKD. However, the prevalence of proteinuria and reduced eGFR in the present study was modestly higher compared to other surveys among general population from China. We found a 9.7% prevalence of proteinuria among patients with asthma, which is very close to the levels (9.4%) reported by Zhang et al,⁸ but higher than that observed in northern Chinese from Beijing (6.2%)⁶ and adult population from southern China (6.6%, 95% *CI* 5.5%–7.6%).⁷ The prevalence of reduced eGFR in the present study was estimated to be 3.1%, which was higher than that among general population reported in previous epidemiological investigation. In 2007, Zhang et al⁶ reported that 1.7% of adults aged 40 years or older from a community in Beijing had eGFR values $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Chen et al⁷ reported that 2.53% of Chinese adults aged 35–74 years had reduced renal function in a national representative population. In a latest survey of 47 204 Chinese adults, the adjusted prevalence of eGFR less than $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ was 1.7% (95% *CI* 1.5–1.9) which was published in *lancet*.⁸ Moreover, our study provides new and important information about the relationship between the persistent asthma and risk for proteinuria (*OR* 1.49; 95% *CI* 1.17–1.91) and reduced eGFR (*OR* 2.07; 95% *CI* 1.34–4.42) in a representative sample of the asthma patients. One explanation might be that our definition of proteinuria was slightly different to previous study. Another possible explanation of our findings might be heterogeneity of research objects. Our population was composed by patients with asthma, all cases were strictly selected by diagnosis standard, exclusion and

inclusion criteria. They have own unique characteristics and particular features, especially, the systemic inflammatory state.

Asthma has been generally considered to be a type of chronic airway inflammation, and pro-inflammatory cytokines have been shown to play a central role in the pathogenesis of asthma.¹⁸ However, the inflammation is not only restricted to the lungs, but also extends systemically. Two studies have shown increased levels of biomarkers of systemic inflammation (CRP and interleukin-6) in asthmatic groups.^{19,20} This systemic inflammation could have a significant effect on initiating and aggravating other disease processes, including kidney disease,^{18,21} in which the cytokines and inflammatory mediators associated with asthma play a modifying role in renal disease. For example, interleukin-6 has the potential to modulate T-helper 2 (Th2) immunity in asthma,²² which is also independently associated with kidney dysfunction in participants 65 years of age and older, as reported in the Cardiovascular Health Study.²⁰ Tumor necrosis factor- α (TNF- α), a mediator of the acute phase reaction of the early inflammatory response, is considered to be a multifunctional cytokine involved in airway inflammation²³ and also increases airway contractility in asthma.²⁴ In the kidney, TNF- α contributes to the chronic inflammation that often precedes interstitial matrix deposition and is also implicated in obstruction-induced renal injury.²⁵ Serum levels of TNF- α have been shown to be elevated in patients with chronic kidney failure, with a general increase with declining renal function.²⁶ A recent study suggested that TNF- α inhibition could reduce renal injury in DOCA-salt hypertensive rats.²⁷ Likewise, leptin levels are elevated during asthma, and also increased in patients with end-stage renal disease, suggesting that this factor may be relevant to systemic inflammation.^{28,29} In our study, approximately one-third of patients reported asthma as not well-controlled, and more than 17% showed severe persistent asthma. Poorly controlled and persistent asthma are inevitably accompanied by high-grade systemic inflammation, which might exacerbate the development of kidney disease. Although the not well-controlled asthma was not found to be a significant risk factor for CKD, it still had the potential to contribute to increased risk for CKD based on the analysis assessing the association between the number of asthma traits and CKD.

The high prevalence of hypertension, diabetes, and obesity in this study group, which are proven risk factors for CKD, may play a moderate role in the morbidity of CKD.^{3–6} In particular, obesity is a modifiable risk factor for many chronic diseases, including cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, asthma, and CKD. The association between obesity and a higher prevalence of asthma has previously been suggested in a number of studies.^{30–32} A recent study demonstrated that obesity is one of risk factors for difficult-to-treat asthma.³⁰ In CKD, obesity is a key risk factor and is implicated in the development of focal segmental glomerulosclerosis and glomerulomegaly.^{33–35}



Inflammation and oxidative stress were two key risks in obesity-related glomerulopathy.³⁶

In addition, hyperventilation, hypoxemia, blood sticks consistency heighten and acidosis caused by acute exacerbation and severe persistent of asthma tend to result in kidney damage.³⁷ The potential mechanism underlying these processes could be an effect on renal capillary permeability due to inflammatory mediators, such as TNF- α and interleukins. Several studies have reported microalbuminuria associated with hypoxia in normal subjects and COPD patients.^{7,38,39} *In vitro* studies have shown a relationship between glomerular size and a decrease in arterial PaO₂.⁴⁰

There were several limitations as seen with retrospective studies. First, not all data about albuminuria test and dose of anti-asthma drugs were available. So, proteinuria had to be defined as the presence of $\geq 1+$ protein in routine urianalysis. And we could not examine the relationship between anti-asthma drugs and CKD, especially, the association between glucocorticoid and CKD. Second, because of the nature of the data, we could not verify every case of asthma. Although all the cases were diagnosed by a doctor of respiratory medicine, the possibility of misclassification still exists. In addition, Data on markers of inflammation were not available. Hence, the proposed mechanism that inflammation might be the underlying link between asthma and CKD could not be examined.

In conclusion, we found that persistence of asthma was associated with an increased risk for CKD in this study, which was independent of obesity, diabetes, hypertension, and other confounding factors. The associated inflammation that occurs in asthma could be a responsible factor in the increased rate in kidney disease. Future studies should be directed to elucidate the mechanisms underlying the association between asthma and CKD as well as investigate the implication that improvement of asthma control may reduce the risk for CKD. These findings have important clinical and public health implications because the asthma and CKD is common in China.

REFERENCES

- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- Cepoi V, Onofriescu M, Segall L, Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 213-220.
- Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly: the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3286-3295.
- Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: The ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes Metab* 2012; 38: 558-566.
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2798-2805.
- Zhang L, Zuo L, Xu G, Wang F, Wang M, Wang S, et al. Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1093-1099.
- Chen W, Chen W, Wang H, Dong X, Liu Q, Mao H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1205-1212.
- Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379: 815-822.
- Engström G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555-2560.
- Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
- van Gestel YR, Chonchol M, Hoeks SE, Welten GM, Stam H, Mertens FW, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2763-2767.
- Bulcun E, Ekici M, Ekici A, Kisa U. Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013; 10: 186-192.
- Akinbami L, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. The state of childhood asthma, United States, 1980-2005. *Adv Data* 2006; 12: 1-24.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010; 103: 98-106.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
- Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825-857.
- Ford ES. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults. *J Asthma* 2003; 40: 733-739.
- Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-92.
- García-Sánchez O, López-Hernández FJ, López-Novoa JM.



- An integrative view on the role of TGF-beta in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 950-955.
22. Heijink IH, Vellenga E, Borger P, Postma DS, de Monchy JG, Kauffman HF. Interleukin-6 promotes the production of interleukin-4 and interleukin-5 by interleukin-2-dependent and -independent mechanisms in freshly isolated human T cells. *Immunology* 2002; 107: 316-324.
 23. Thomas PS. Tumour necrosis factor-alpha: the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 132-140.
 24. Sukkar MB, Hughes JM, Armour CL, Johnson PR. Tumour necrosis factor-alpha potentiates contraction of human bronchus *in vitro*. *Respirology* 2001; 6: 199-203.
 25. Negri AL. Prevention of progressive fibrosis in chronic renal diseases: antifibrotic agents. *J Nephrol* 2004; 17: 496-503.
 26. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, et al. et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol* 1995; 154: 882-892.
 27. Elmarakby AA, Quigley JE, Imig JD, Pollock JS, Pollock DM. TNF-alpha inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R76-R83.
 28. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 191-197.
 29. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, von zur Mühlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 846-850.
 30. Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 738-746.
 31. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: 93-104.
 32. Leone N, Courbon D, Berr C, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study. *Obesity* 2012; 20: 628-635.
 33. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 59-74.
 34. Camici M, Galetta F, Abraham N, Carpi A. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review. *Front Biosci* 2012; 4: 1058-1070.
 35. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35: 176-182.
 36. Tang J, Yan H, Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 608397.
 37. Rosenberger C, Goldfarb M, Shina A, Bachmann S, Frei U, Eckardt KU, et al. Evidence for sustained renal hypoxia and transient hypoxia adaptation in experimental rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1135-1143.
 38. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, Aguirre-Jaime A, Toledo P, Cordoba E, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1004-1010.
 39. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicierioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
 40. Yan SF, Ogawa S, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia-induced modulation of endothelial cell properties: regulation of barrier function and expression of interleukin-6. *Kidney Int* 1997; 51: 419-425.

(Received May 31, 2013)
 Edited by SUN Jing



נספח 3 :

פרוטוקול והחלטת המשיב

(עמודים 68 עד 72)





היחידה להכרה וקביעת זכויות



מדינת ישראל



משרד הבריאות

ד' אייר תשפ"ד, 12/05/2024

מספר זהות: 028638526

לכבוד

טלמור דורון

בן טבאי 4 שכ' סן סימון

ירושלים 9359104

שלום רב,

הנדון: בקשתך להכרת זכות נכה מתאריך 10/04/2019 - החלטה
סימוכין: החלטת קצין תגמולים מתאריך 27/06/2023

הריני מתכבד להודיעך כי הועדה הרפואית בישיבתה בתאריך 14/04/2024 קבעה את דרגת נכותך ל- 20%, לפי הפירוט הבא:

הערות	תוקף	אחוז	תאור הפגימה
מתוך 30%	לצמיתות	20.00%	קצרת התקפים קלים בהפסקות ארוכות סיבוך קל

דרגת נכות זו תשאר בתוקפה כקבועה מתאריך 10/04/2019 תאריך הגשת בקשה.

הינך רשאי לערער על קביעה זו תוך 45 יום מתאריך קבלת הודעה בפני הועדה הרפואית העליונה, שבסמכותה לאשר את ההחלטה, לבטלה או לשנותה.

הריני להביא לידיעתך כי הממונה על הועדה הרפואית העליונה רשאי להאריך ב-60 יום את המועד האמור לאחר בקשה מפורטת בכתב.

את הערעור ניתן להגיש ע"ג טופס מיוחד, שאותו תוכל לקבל במרפאה המחוזית לפי הכתובת: רח' בית"ר 2 או ע"ג מכתב ולשלחו למרפאה.

בהתאם לדרגת הנכות שנקבעה לך הינך זכאי לתגמול חודשי רק לאחר בדיקת זכאותך על פי הוראות החוק. הריני להודיעך כי לפי הוראות סעיף 14 לחוק הנכים, ינוכו מתגמולך דמי חברות בארגון נכי צה"ל.

באם הנך מתנגד לניכויים אלה, עליך להודיע על כך בכתב לקצין התגמולים, בכתובת: משרד הביטחון, היחידה לתגמולים והטבות – תחום תגמולים, דרך זאב ז'בוטינסקי 94 פתח תקווה 4929251, והניכוי יופסק בתום חודש מיום קבלת ההודעה.

במידה ותזדקק לטיפול רפואי, או לשירות אחר, תוכל לפנות ללשכתנו/מרפאתנו המחוזית. מצ"ב פרוטוקול הוועדה.

הריני להפנות תשומת לבך שחוברת זכויות נכה קיימת לנוחיותך באתר האינטרנט של אגף שיקום נכים.

בכבוד רב,

רויטל שקלים
קצין תגמולים
ראש תחום מחלות כלליות

העתק:

מחוז ירושלים נכים

עו"ד אריאל פרייברג אבא הלל 7 רמת גן 5252204+העתק פרוטוקול ועדה

בית החולים שיבא

פרוטוקול ועדה רפואית מחוזית

ועדה ראשונה

משרד הביטחון
MINISTRY OF DEFENSE

אגף שיקום נכים
היחידה לועדות רפואיות



0041981329

מתאריך: 14/04/2024 נערך ל: דורון טלמור

תאריך לידה: 01/06/1971 שם האב: אמיר

מספר זהות: 028638526 מס תיק: 360864005

1. הצהרות הנבדק ובא כוחו

זכאי לא נכח בוועדה



בית החולים שיבא
פרוטוקול ועדה רפואית מחוזית
ועדה ראשונה

מתאריך: 14/04/2024 נערך ל: דורון טלמור
תאריך לידה: 01/06/1971 שם האב: אמיר
מספר זהות: 028638526 מס תיק: 360864005

2. בדיקות הנבדק ובדיקות עזר

ללא נוכחותו

3. דיון הוועדה

הוועדה עברה על המסמכים בתיק הממוחשב:

01/06/2021 חוות דעת פרופ' אורן פרוכטר.

הזכאי יליד 1971, הוכר על החמרת מחלת האסטמה כתוצאה משירותו. מדובר באסטמה פעילה הדורשת טיפול קבוע במשאפים משולבים הכוללים סטראואידים משאפים במינון גבוה עם התקפים בתדירות של מעל 1 לשבוע.



4. בקשת הוועדה לצורך השלמת הדיון

5. החלטת הוועדה ונימוקה

וועדה קובעת דרגת נכות מתאריך: 10/04/2019.

בגין ליקוי: אסטמה

לפי סעיף ביניים: 5(ח)(3) בשיעור של 30% לצמיתות.
לפי מכתב קצין התגמולים החמרה של מחלת האסטמה בשיעור של 2/3 (66%) ע"ח השירות.

6. בדיקות גדרשות לדיון עתידי בנכות זמנית

בית החולים שיבא
פרוטוקול ועדה רפואית מחוזית
ועדה ראשונה



מתאריך: 14/04/2024 נערך ל: דורון טלמור
תאריך לידה: 01/06/1971 שם האב: אמיר
מספר זהות: 028638526 מס תיק: 360864005

סעיפי מבחן

סעיף מבחן	תיאור	ע"ח שירות	לע"ח שירות	תוקף	ק	מ	ב	דיון מיום
05 ח 3	קצרת התקפים קלים בהפסקות ארוכות סיבוך קל	20%	10%	לצמיתות			כן	14/04/2024

סך הכל אחוזי נכות: 20%

חתימות ואישור הפרוטוקול



מס רופא	שם ומשפחה	מומחיות	חתימה
062406	ד"ר קונסטנטין יסב	פנימי	יסב

תפקיד	תז מזכירה	שם ומשפחה	תאריך	חתימה
מזכירה	040326738	עוזרי טלי	14/04/2024	א
יו"ר ועדה		ד"ר שמואל	18.4.24	י

נספח 4 :

כתב ערעור מתוקן + נספחים

(עמודים 74 עד 134)



ע"נ 40376-04-16
בפני כב' השופט י. צור

בית משפט השלום
 בשבתו כועדה לערעורים עפ"י חוק הנכים
בירושלים

דורון טלמור, ת.ז. 028638526
 באמצעות ב"כ עוה"ד אריאל פרייברג ו/או ניצן בן צבי
 מרחוב יגאל אלון 65, תל אביב
 טל': 03-6243338, פקס: 03-6243522

המערער:

- נ ג ד -

משרד הביטחון - קצין התגמולים
 ע"י ב"כ מפרקליטות מחוז ירושלים (אזרחי)
 רח' מח"ל 7, ת.ד. 49333, ירושלים 91493
 טל': 02-5419566; פקס: 02-5419581

המשיב:

כתב ערעור מתוקן

בהמשך להחלטת כב' בית המשפט הנכבד מיום 6.4.17 מתכבד המערער להגיש בזאת כתב ערעור מתוקן.

א. פתח דבר



המערער נבדק ע"י ד"ר צ. ברנע, מומחה בתחום הנפרולוגיה אשר נתן חוות דעת שהוגשה לבית המשפט הנכבד ביום 30.6.16.

רצ"ב חוות דעת ד"ר צ. ברנע, מסומנת "1".

ביום 21.3.17, ולאחר שנבדק ע"י ד"ר ש. שטורדך, מטעם המשיב, ניתנה החלטת המשיב, לפיה, חוות הדעת אשר הוגשה מטעם המשיב (חוות הדעת של ד"ר ברנע) הינה "ראיה חדשה".

המשיב ממשיך ומציין כי "מבדיקה עניינית של חוות הדעת הרפואית מיום 24.2.17 (חוות הדעת של ד"ר שטורדך), אין מקום לשנות את החלטת המשיב לפיה אין קשר בין מחלת הכליות מסוג IgA Nephropathy (להלן: "**המחלה הכלייתית**") ממנה סובל המערער לבין תנאי שירותו הצבאי" (להלן: "**החלטת המשיב**").

רצ"ב החלטת המשיב וחוות הדעת מטעמו, מסומנות "2 – 3".

המערער יטען כי יש לקבל את תביעתו מכמה טעמים אשר יפורטו בקצרה כדלקמן ובאריכות בגוף הערעור:

1) טעה המשיב בכך שלא קיבל את הטענה לפיה, תנאי שירותו של המערער אשר כללו איוורור לקוי ומועט, חשיפה לאסבסט, שירות בסביבה מקוררת בטמפרטורות נמוכות ולחץ נפשי הם אלו אשר הובילו להתפרצות/התלקחות/החמרת המחלה הכלייתית ממנה סובל המערער.

- (2) טעה המשיב כשהחליט לדחות את תביעתו של המערער בהסתמך על חוות דעת לא מבוססת מבחינה רפואית ואשר לא עומדת בכפיפה אחת עם מדע הרפואה בתחום מחלתו של המערער ועם החלטות קודמת של המשיב.
- (3) חוות הדעת של ד"ר שטורך אשר הוגשה מטעמו של המשיב (להלן: "חו"ד ד"ר שטורך") מציגה תמונה חסרה, חלקית ולא מדויקת ואף לא נכונה מבחינה רפואית.
- (4) טעה המשיב בהסתמכו על חוות דעתו של ד"ר שטורך אשר עומדת בסתירה לקביעות רפואיות של רופאי המשיב הקודמים.
- (5) ד"ר שטורך בחוות דעתו מתעלם במופגן מטענות רפואיות בעניינו של המערער ואינו מתמודד עם חוות הדעת אשר הוגשה מטעמו של המערער, ממצאיה ומסקנותיה.
- (6) חוות דעת ד"ר שטורך הינה מגמתית, מציגה מצג שווא ומעלימה פרטים חשובים מהמשיב ומהמערער.
- (7) בחוות דעתו מסתיר ד"ר שטורך מידע רפואי שיש לו מתוקף תפקידו כרופא המשיבה ו/או מתוקף תפקידו כרופא מומחה בתחום הנפרולוגיה ולא מתייחס למידע רפואי הקשור לטענות המערער, אשר יש בו כדי להביא לקבלת תביעתו של המערער.
- (8) טעה המשיב בכך שבחר להתבסס על חו"ד ד"ר שטורך, אשר לוקה בחסר ולא מתמודדת עם טיעוני המערער כפי שבאו לידי ביטוי בחוות הדעת אשר הוגשה מטעמו.
- (9) טעה המשיב בכך שדחה את תביעתו של המערער, שעה שמומחה אחר מטעמו של המשיב, פרופ' יינה, קבע כבר בעבר כי לא ניתן לשלול קשר סיבתי בין מחלת האסטמה וזיהומים בדרכי הנשימה לבין המחלה הכליתית ממנה סובל המערער והכל כפי שיפורט בהרחבה להלן.
- (10) טעה המשיב בכך שקיבל החלטה לא מבוססת דיה, בניגוד להחלטותיו הקודמות במקרים דומים למקרה של המערער.

ב. מדוע יש להעדיף את חוות הדעת של המערער:

1. המערער נבדק ע"י ד"ר צ. ברנע, מומחה רפואי בתחום הנפרולוגיה, אשר נתן את חוות דעתו ביום 28.6.16.
2. ד"ר ברנע מציין בחוות דעתו את פרטי המקרה, את תנאי שירותו של המערער ואת סביבת עבודתו.
3. ד"ר ברנע מציין, בהסתמך על רשומותיו הרפואיות של המערער בתקופת היותו חייל, כי במהלך ולאורך שירותו, סבל המערער ממספר התקפי אסתמה ודלקות בדרכי הנשימה העליונים בתכיפות עולה וגוברת עם התקדמות שירותו.
4. בחוות דעתו, מציין ד"ר ברנע כי המערער שירת בתפקיד הכרוך בלחצים נפשיים אדירים.
5. עוד מציין ד"ר ברנע, כי בשנת 1991, במהלך מלחמת המפרץ, עבדה היחידה בה שירת המערער (יחידת מודיעין מסווגת) באופן מאוד אינטנסיבי, עבודה שכללה לחץ נפשי אדיר, שעות מרובות ולא שגרתיות.

6. ד"ר שטורך, התעלם בחוות דעתו לחלוטין מתנאי השירות של המערער ומהלחץ הנפשי הרב בו היה נתון לאורך שירותו.

7. בחוות הדעת של ד"ר שטורך, אין התייחסות לסביבת עבודתו של המערער, שהתבצעה במבנה תת קרקעי תוך חשיפה לאסבסט, בטמפרטורות נמוכות עם איורור לקוי ו/או מועט, וכן לא מוזכרת פעם אחת המילה "לחץ נפשי".

8. ד"ר שטורך מציין בחוות דעתו כדלקמן:

"אשר לנושא של עבודה בסביבה של אסבסט. אין שום פרסום רפואי שקושר את האזבסט למחלת ה- IgA Nephropathy!!! אסבסט גורם לחלה אחת לגמרי בראות שנקראת אזבסטוזיס, וכמו כן לסרטון קרום הריאה Mesotheliona. אני חוזר ומדגיש כי לא קיים בספרות שום קשר בין אסבסט למחלת כליות" (סימני הקריאה והשגיאות במקור – הח"מ).

9. המערער יטען כי ד"ר שטורך טועה ומטעה את המשיב ואת בית המשפט הנכבד. ד"ר שטורך מתעלם לחלוטין ובאופן בוטה מטענת המערער כי קיים קשר בין דלקות זיהומים בדרכי הנשימה העליונים לבין IgA Nephropathy. הקשר בין זיהומים ודלקות בדרכי הנשימה למחלה הכלייתית צוין לא אחת בספרות הרפואית והתעלמות מטענה זו ואי ציונה היא כשלעצמה סיבה מדוע יש להעדיף את חוות דעתו של המערער על פני חוות הדעת של המשיב.

10. ד"ר שטורך מציין בחוות דעתו את האיטיולוגיה (גורם אפשרי למחלה) של המחלה ורושם כדלקמן:

"ציטוט: הגורם המחולל למחלת IgA Nephropathy אינה ידועה ברוב המקרים. האפשרות שזיהומים תורמים להתפתחותה של המחלה כמו גם אפשרות לאחרונה הועלתה האפשרות שלגורמים גנטיים יש חשיבות בהתפתחות המחלה..."

11. הנה כי כן, ד"ר שטורך עצמו מצטט ספרות רפואית לפיה זיהומים תורמים להתפתחות המחלה. אך, ד"ר שטורך בוחר להתמקד בהמשך הציטוט שמדבר על גורמים גנטיים.

12. למעשה, ד"ר שטורך מודע ומציין בעצמו שיש קשר בין זיהומים לבין התפרצות/התלקחות/החמרת המחלה כפי שצוין ד"ר ברנע בחוות הדעת מטעם המערער, אך, הוא בוחר להתעלם מכך ועושה מניפולציה שמביאה אותו לתוצאה שאסתמה לא גורמת למחלה.

13. המערער בחוות דעתו לא טוען שאסתמה גורמת למחלה, אלא, שאסתמה מתמירה כתוצאה מזיהומים בדרכי הנשימה, אותם זיהומים אשר קיים קשר בינם לבין המחלה הכלייתית, וכי מחלת האסתמה עשויה להיות "טריגר" למחלה הכלייתית וכי קיים קשר בין אסתמה לבין המחלה הכלייתית.

14. אסתמה היא תסמונת אשר התקפיה פורצים בד"כ על רקע זיהום בדרכי הנשימה העליונות. זיהומים בדרכי הנשימה העליונות הם טריגר להתפרצות המחלה הכלייתית כמו שיובא להלן:

א. באתר הרפואי uptodate.com בהקדמה לערך Treatment and prognosis of IgA nephropathy מצויין כדלקמן:

"There are two major clinical presentations of IgA nephropathy: gross hematuria, often recurrent, following shortly after an upper respiratory

infection or athletic exertion; and persistent asymptomatic microscopic hematuria with or without mild to moderate proteinuria [5]. The diagnosis requires a kidney biopsy, which, as described below, often provides prognostic information."

תרגום: "יש שני מצגים קליניים של המחלה הכלייתית. ההמטוריה בד"כ מופיעה בעקבות זמן קצר לאחר זיהומים בדרכי הנשימה העליוניים או פעילות אתלטית..."

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי, מסומן "4".

ב. באתר הרפואי MeDscape (אחד מהאתרים המובילים בתחום הרפואה) תחת הערך Iga Nephropthy Clinical Presentation מצויין כדלקמן:

"Two common presentations of patients with IgA nephropathy are episodic gross hematuria and persistent microscopic hematuria. Recurrent macroscopic hematuria, usually associated with an upper respiratory tract infection, or, less often, gastroenteritis is the most frequent clinical presentation and is observed in 40-50% of presenting patients."

תרגום החלק הרלוונטי: "שני מצגים נפוצים של חולים עם המחלה הכלייתית עם המטוריה ... בד"כ קשורים לזיהומים בדרכי הנשימה העליונים..."

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי, מסומן "5".

ג. באתר העמותה הלאומית הישראלית למושתלי כליה ומטופלי הדיאליזה דנים במחלה הכלייתית. תחת הכותרת "איך מקבלים IgAN?" מצוין האתר כדלקמן:



"נכון להיום, אין יודעים איך המחלה נוצרת, או איך היא מתפתחת, או איך להגן על עצמו מפניה. מה שידועים הוא שהמחלה אינה מידבקת. התפתחות המחלה יכולה להיות קשורה באפשרות פגם גנטי – תורשתי במערכת החיסונית המגיבה לפינוי חומרי החיסון הנוצרים עקב זיהום. חומרי החיסון עצמם אינם גורמים למחלה. סוגי אנטיגנים חייבים להיות נוכחים בגוף, חידק (סטרפטוקוקוס), או נגיף (שפעת מסוג מסוים), או אנדוגנים (חמרים המיוצרים ע"י הגוף עצמו). מיפוי גנטי יכול לאבחן מקרים מסוימים העלולים לפתח IgAN, כאשר הקיימת חשיפה לאנטיגנים.

נדיר מאד, שלחולים אשר יש להם IgAN, יש גם היסטוריה משפחתית של מחלות כליה. לעיתים קרובות, לעומת זאת, יש היסטוריה אישית או משפחתית של הפרעות במערכת החיסון, כמו פסוריאזיס, אסטמה או מחלת צליאק (ליקוי בספיגה), במיוחד אצל חולים שטופלו בתרופות מדכאי מערכת החיסון (כמוקורטיקו-סטרואידים). אם ההיסטוריה הרפואית המשפחתית כוללת הפרעות כאלה, או שקרובי משפחה אחרים חוו "שתן חום" או עייפות יתר, מומלץ לכל המשפחה לערוך מעקב של לחץ דם ובדיקות שתן." (ההדגשות לא במקור – הח"מ).

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי מהאתר, מסומן "6".

ד. באתר The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) תחת הכותרת "מה גורם למחלה הכלייתית נכתב:

Scientists think that IgA nephropathy is an autoimmune kidney disease, meaning that the disease is due to the body's immune system harming the kidneys.

People with IgA nephropathy have an increased blood level of IgA that contains less of a special sugar, galactose, than normal. This galactose-deficient IgA is considered "foreign" by other antibodies circulating in the blood. As a result, these other antibodies attach to the galactose-deficient IgA and form a clump. This clump is also called an immune complex. Some of the clumps become stuck in the glomerulus of the nephron and cause inflammation and damage.

For some people, IgA nephropathy runs in families. Scientists have recently found several genetic markers that may play a role in the development of the disease. IgA nephropathy may also be related to respiratory or intestinal infections and the immune system's response to these infections

<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/iga-nephropathy>

תרגום הסיפא מהפסקה האחרונה: "המחלה הכלייתית יכולה גם להיות קשורה לזיהומים בדרכי הנשימה ולתגובה של המערכת החיסונית לאותם זיהומים".

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי, מסומן "7".

ה. בערך של IgA Nephropathy באתר ויקיפדיה, תחת הפרק של סימנים וסימפטומים מצויין כדלקמן:

The classic presentation (in 40–50% of the cases) is episodic hematuria, which usually starts within a day or two of a non-specific upper respiratory tract infection (hence *synpharyngitic*), as opposed to post-streptococcal glomerulonephritis, which occurs some time (weeks) after initial infection



תרגום החלק הרלוונטי: "המצב הקלאסי הוא המטוריה שבד"כ מתחילה יום או יומיים אחרי זיהומים לא ספציפיים בדרכי הנשימה העליונים..."

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי, מסומן "8".

ו. באתר Iga Nephropathy cure עלתה שאלה האם יש קשר כלשהו בין המחלה הכלייתית לבין אסתמה. והנה תשובת האתר:

Question: I have IgA Nephropathy. I have noticed whenever I seem to have a flare up, my asthma gets worse. I am just wondering if they are actually connected.

Answer: Asthma is a chronic lung disease that inflames and narrows the airways. Many factors can trigger asthma, one of which is respiratory infections. IgA Nephropathy is an autoimmune disease, which can causes IgA immune complexes depositing in the kidneys. It usually flares up when you have respiratory infections as well. Then, you know the connection between IgA Nephropathy and asthma. Both of them can be induced by respiratory infections. That is why when you have a flare up of IgA Nephropathy, you asthma gets worse.

תרגום: "שאלה: אני חולה במחלה הכליתית ושמתי לב שבזמן התלקחות האסתמה שלי מחרפה. אני תוהה אם יש קשר בין השתיים.

תשובה: אסתמה היא מחלת ריאות כרונית שמדליקה ומצרה את דרכי האוויר. הרבה גורמים יכולים להוות טריגר לאסתמה, אחד מהם הוא זיהומים בדרכי הנשימה. המחלה הכליתית היא מחלה אוטו-אימונית אשר גורמת לנוגדן IGA לשקוע בכליות. זה בד"כ מחמיר גם בעת זיהומים בדרכי הנשימה. עתה, אתה מבין את הקשר בין השתיים. המחלה הכליתית ומחלת האסתמה שתייהן מושרות ע"י זיהומים בדרכי הנשימה."

רצ"ב העתק החלק הרלוונטי, מסומן "9".

15. מכל המקובץ אנו למדים כי קיים קשר ישיר ומובהק בין דלקות וזיהומים בדרכי הנשימה, וכן, אסתמה, לבין המחלה הכליתית וזהו אחד הגורמים המשמעותיים ביותר. וכי דלקות וזיהומים בדרכי הנשימה מהווים גורם להתפרצות/התלקחות/גרימת המחלה הכליתית.

16. אתרים מהמובילים בעולם הרפואה ובתחום מציניים קשר מובהק, קשר שצויין בחוות הדעת מטעם המערער אשר זכתה להתעלמות מוחלטת בחוות הדעת של המשיב.

17. במצב דברים זה, תמוה עד מאוד מדוע ד"ר שטורד, אשר ציין בחוות דעתו את הקשר בין זיהומים למחלה הכליתית, התעלם ו/או לא מצא לנכון להתייחס לקשר הכל כך מובהק הזה. הרי לא יעלה על הדעת כי ד"ר שטורד אינו מודע לקשר הנ"ל, אשר כאמור לעיל, שנה תמימות דעים בין המומחים באשר לקיומו.

האם תנאי השרות בהם שירת המערער מהווים גורם להתלקחות דלקות וזיהומים בדרכי הנשימה?



18. אסבסט – לאסבסט ישנן השפעות רבות על גוף האדם והוא גורם למספר רב של מחלות ונזקים. ד"ר שטורד מציין בחוות דעתו את העיקריים שבהם, אך, אסבסט גורם למספר רב של מחלות ונזקים רפואיים, אשר לא באו לידי ביטוי בחוות דעתו של ד"ר שטורד.

19. האגודה האוסטרלית למחלות האסבסט מציינת רשימת מחלות הנגרמות כתוצאה מאסבסט (רשימת מחלות רבה מזו שציין ד"ר שטורד) (להלן קישור: <http://www.asbestosdiseases.org.au/asbestos-caused-diseases.html>).

רצ"ב העתק הרשימה, מסומן "10" ומהווה חלק בלתי נפרד מהודעת הערעור.

20. באתר <http://www.lung.org.il> העוסק במחלות ריאה נכתב כדלקמן:

" אסבסט גורם נזק לריאה

ככל הנראה, אסבסט גורם נזק לריאה על ידי פגיעה ישירה בתאים. חשיפת תאי הריאה לאסבסט גוררת תגובה דלקתית עם שחרור של חומרים מעודדי דלקת המכונים ציטוקינים.

בנוסף לתגובה הדלקתית, אסבסט גורם ליצירה של "רדיקלים חופשיים" בריאה. רדיקלים חופשיים הם חומרים מחמצנים הידועים ביכולתם לפגוע בתאים, להזיק לדנ"א, ולגרור התמרות סרטניות.

נזקים שעלולים לקרות עקב חשיפה לאסבסט למערכת הנשימה

באופן כללי, אפשר לחלק את הנזקים הנגרמים מאסבסט לשלוש קבוצות עיקריות: מחלת האסבסטוזיס, השייכת לקבוצת מחלות ריאה הנגרמות מחשיפה סביבית ונקראות "פנוימוקניוזיס" (pneumoconioses), מחלות הפגועות בשכבת הפלוארה, המקיפה את הריאה, וגידולים סרטניים המופיעים לאחר חשיפה לאסבסט.

רצ"ב העתק, מסומן "11".

21. בויקיפדיה באנגלית, תחת הערך של Asbestos-related diseases מצויין כדלקמן:

" **Asbestos-related diseases** are disorders of the lung and pleura caused by the inhalation of asbestos fibres. Asbestos-related diseases include non-malignant disorders such as asbestosis (pulmonary fibrosis due to asbestos), diffuse pleural thickening, pleural plaques, pleural effusion, rounded atelectasis and malignancies such as lung cancer and malignant mesothelioma.

People who worked in jobs with high asbestos dust exposure are at the highest risk of developing asbestos-related disease. However, exposure to asbestos may also occur in the worker's home due to dust that has accumulated on the worker's clothing (para-occupational exposure). Asbestos-related diseases can also occur as a result of non-occupational, environmental exposure. Asbestos was extensively used in many building materials, therefore large quantities of asbestos still remain in buildings that were built prior to the restriction of asbestos use that applies in many countries. The weathering and aging of such buildings may cause asbestos fragments to be released in the air and create a potential hazard. Anyone who disturbs the asbestos-containing material during home maintenance and renovation can be affected,^[1] although the exact risks are difficult to quantify."

רצ"ב העתק, מסומן "12".

22. מיותר לציין שבשנת 1984 אסרה מדינת ישראל על השימוש באסבסט (למעט שימוש ברפידות בלמים ומצמדים) ובהמשך נחקקו דברי חקיקה נוספים למניעת מפגעי אסבסט.

23. **אסתמה** – באתר <http://www.mayoclinic.org> נכתב כדלקמן:

Asthma triggers

Exposure to various irritants and substances that trigger allergies (allergens) can trigger signs and symptoms of asthma. Asthma triggers are different from person to person and can include:

- Airborne substances, such as pollen, dust mites, mold spores, pet dander or particles of cockroach waste
- Respiratory infections, such as the common cold
- Physical activity (exercise-induced asthma)
- Cold air
- Air pollutants and irritants, such as smoke

- Certain medications, including beta blockers, aspirin, ibuprofen (Advil, Motrin IB, others) and naproxen (Aleve)
 - Strong emotions and stress
 - Sulfites and preservatives added to some types of foods and beverages, including shrimp, dried fruit, processed potatoes, beer and wine
 - Gastroesophageal reflux disease (GERD), a condition in which stomach acids back up into your throat
- <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma/basics/causes/con-20026992>

רצ"ב העתק, מסומן "13"

24. באתר הרפואי WebMd לדוגמא, פורסם הקשר (המובהק) בין אסתמה והתקררות. נכתב שם במפורש כי הצטננות לחולי אסתמה, יש בה כדי להחמיר ולגרום להתלקחות הסימפטומים. כנטען בחוות הדעת מטעם המערער, הזיהומים בדרכי הנשימה אשר גורמים להתלקחות/החמרת המחלה הכלייתית גרמו גם להתקפי אסתמה רבים.

http://www.webmd.com/cold-and-flu/cold-guide/asthma_colds#1

רצ"ב העתק, מסומן "14".

25. במקרה של המערער היו בתנאי שירותו כמה וכמה טריגרים אפשריים מהטריגרים המצויינים לעיל, איוורור לקוי ומועט, אוויר קר, לחץ נפשי וגורמים מזהמים ומעודדי אלרגיה.

26. כאמור לעיל וכאמור בחוות דעתו של ד"ר ברנע, במהלך שירותו סבל המערער מהתקפים רבים של מחלת האסטמה.

27. טעה המשיב כאשר לא קיבל את תביעתו של המערער, במיוחד נוכח העובדה שהקשר בין זיהומים ומחלות בדרכי הנשימה ואסתמה לבין המחלה הכלייתית צויין במקרים דומים בעבר והוכר על ידי פרופ' יינה אשר עבד, בין היתר, כמומחה מטעם המשיב.

האם שהות ממושכת בתנאי קור גורמת לזיהומים בדרכי הנשימה העליונים?

28. חוות דעת ד"ר שטורד מטעם המשיב מתעלמת לחלוטין מגורם זה בתנאי שירותו של המערער.

29. המערער שירת בסמוך למחשב המרכזי (בלעז: Mainframe) אשר מצוי במתחם תת קרקעי והטמפרטורה במקום שירותו הייתה דרך קבע נמוכה מאוד.

30. מספר רב של מחקרים מצביע על כך שעבודה בתנאי קור מחלישה את המערכת החיסונית ומעודדת זיהומים בדרכי הנשימה ואת חומרתם.

רצ"ב מספר כתבות ומאמרים, מסומנים "15 - 16".

31. אוויר קר, כמו זה בו שירת המערער גורם להתלקחות של מערכת הנשימה, גורם להופעת וירוסים ומחלות ולהתלקחות והחמרה במחלת האסתמה.

<http://allergicliving.com/2010/07/02/asthma-cold-air-and-exercise>

רצ"ב ומסומן "17".

32. נושא זה והקשר המובהק כאמור מופיע במאות מחקרים (אם לא יותר) ומביא לתוצאה חד משמעית כנטען. תנאי שירותו של המערער גרמו למחלה הכלייתית, ולכל הפחות, להחמרתה.

33. בע.נ. (י-ם) 92/04 דורי גרוסמן נ' ק' התגמולים ציין ד"ר סלוטקין מטעם המערער (שם) כדלקמן:

"המחלה IgA Nephropathy הינה מחלה לא נדירה שמתבטאת בשתי צורות. כמו במקרה דנן, מאופיינת בהתקפים חוזרים של המטוריה מקרוסקופית ולעיתים בלווי הפרשת חלבון בשתן והפרעה בתפקוד הכלייתי. התקפים עלולים להופיע בזמן מחלות חום ובמיוחד במן דלקות בדרכי הנשימה העליונה ובגרון.

המחלה מופיעה לראשונה בילדים ובמבוגרים צעירים.

הצורה השניה של התפרצות המחלה, הוא ממצא של דם ו/או חלבון בבדיקה אקראית של השתן. לעיתים שתי הצורות נצפות כמו במקרה דנן בתקופה בין הפריצה הראשונה של המחלה במאי 1999 לבין מאי 2000 בו השתן נמצא תקין. אחרי ההתקף השני באפריל 2001 הממצאים בשתן הפכו להיות קבועים.

הסיבות להתפרצות המחלה לא ברורות אך ישנן מספר רב של תאוריות שמבוססות על מועדי פריצת המחלה. כאמור לעיל, המחלה עלולה לפרוץ בזמן דלקות בגרון ובדרכי הנשימה העליונה. כמון כן, תוארו מקרים שהופיעו אחרי התקף אסטמה (2), זיהום בדרכי השתן, ובעקבות דלקת בקיבה ובמעיים (2). נסיבות אלה מעלות החשד שתגובה אימונית חריגה היא שמפעילה את הדלקת בכליות.

גורמי סיכון נוספים הם התקפים חוזרים של דלקת שקדים בשנה שקדמה להתפרצות IgA Nephropathy, אוכל עתיר מלח, אכילת אורז בכמויות גדולות ואוכל עתיר חומצות שומן לא רווי (FUFA).".

פרופ' יינה אשר ייצג את קצין התגמולים (המשיב -שם וכאן) ציין כדלקמן: "אין אפשרות לשלול קשר סיבתי בין אסטמה וזיהומים חוזרים בדרכי הנשימה והתפתחות המחלה."

34. פס"ד (גרוסמן נ' קצין התגמולים) שהובא לעיל מסוכם במסקנה "הנה כי כן – גם לדעת המומחה של המערער "הטריגר" האפשרי למחלתו הם התקפי האסטמה." (ההדגשה אינה במקור – הח"מ).

רצ"ב העתק פסה"ד, מסומן "18".

35. פרופ' יינה מטעם המשיב אמר במפורש ובאופן שאינו משתמע לשני פנים כי "אין אפשרות לשלול קשר סיבתי בין אסטמה וזיהומים חוזרים בדרכי הנשימה והתפתחות המחלה", במצב דברים זה, לפיו גם המומחה מטעם המערער וגם המומחה מטעם המשיב אשר קדם לד"ר שטורד, ציין כדלהלן יש להעדיף את חוות הדעת מטעם המערער.

36. הקשר בין זיהומים בדרכי הנשימה לבין אסתמה ולבין המחלה הכלייתית הוא מובהק והוצג במספר רב של מאמרים ומחקרים כפי שהובאו לעיל ושצורפו לכתב הערער.

37. בנוסף, קיימים מחקרים אשר מציגים את התגובה חיסונית של עובדי נמל שנחשפו לאסבסט. אחד מהנוגדנים שמושפע מהחשיפה לאסבט הוא נוגדן ה-IgA אשר שקיעתו והצטברותו מביאה להתפרצות/התלקחות המחלה הכלייתית ממנה סובל המערער. מחקרים נוספים מצביעים על מנגנון חיסוני כאמור לאחר חשיפה לאסבסט.

38. התקפי האסתמה מהם סבל המערער היו כה משמעותיים שאף הוחלט להוריד לו פרופיל בשל כך.

39. במצב דברים זה, וכפי שצויין בהרחבה לעיל, קיים קשר ברור בין זיהומים ומחלות בדרכי הנשימה העליונים, ובין אסתמה למחלה הכלייתית.

40. כמו כן, קיים קשר בין לחץ נפשי ותנאי שירותו של המערער, לבין התקפי האסתמה הרבים מהם סבל המערער ובין התפרצות המחלה הכלייתית.

41. על אף הקשר המובהק שהוצג כאמור, וגם אם ביהמ"ש הנכבד יסבור אחרת, נקבע לא אחת "כי בדונו בחוקי נכים על בית המשפט לגלות יחס של רוחב לב לתביעה, שאם לא יעשה כן תסוכל מטרת החיקוק הבא להיטיב עם מי שנושא בסיכון מיוחד למען המדינה. על כן נפסק, שאם קיימות במדע הרפואה שתי אסכולות מנוגדות על האטיולוגיה של מחלה מסויימת, כאשר על פי אסכולה אחת נגרמה המחלה עקב שירותו הצבאי של החייל, ואילו על פי האסכולה השנייה מתבקשת מסקנה הפוכה, הרי במצב כזה יד הנכה חייבת להיות על העליונה."

ראו עוד: ד"נ 3/70 קצין תגמולים נ' בוסאני, פ"ד כ"ד (637, 643); פרשת זילברשטיין, 854-856; ע"א בוסאני, 217, 220. וכך, בתהליך המיון והברירה של הקשר הסיבתי-המשפטי מתוך נבכי הקשר הסיבתי-העובדתי, נטו בתי-המשפט להקל עם הנכה ושלא להחמיר עימו.

42. עוד נאמר כי "הנטיה להקל עם חיילים שנפגעו בתקופת שירותם באה לידי ביטוי בולט בנושא התפרצותן של מחלות קונסטיטוציונליות. ההלכה שנתקבלה היא, כי מחלה קונסטיטוציונלית שהתפרצה תוך כדי השירות, ונמצא כי יש קשר סיבתי-עובדתי בין השירות לבין התפרצות המחלה, מייחסים את המחלה במלואה לשירות, הגם שהחייל בא אל השירות כשהוא נושא את המחלה בגופו, באורח רדום כמובן."

הנשיא שמגר סיכם את ההלכה בפרשת רוט (ע"א 472/89 קצין התגמולים נ' רוט, פ"ד מה (203) (5) וכה היו דבריו (שם, 210):

לסיכום

1. חוות הדעת שצורפה מטעם המשיב מגמתית, לוקה בחסר, לא מתמודדת עם האמור בחוות הדעת שצורפה מטעם המערער ולו מן הטעם הזה, יש ליתן לה משקל אפסי ולקבל את חוות הדעת מטעם המערער.

2. כפי שהוצג לעיל, מחקרים רבים ומומחים (לרבות מטעם המשיב) מצביעים על קשר ישיר בין דלקות בדרכי הנשימה לבין המחלה הכלייתית.

3. הקשר בין חשיפה לאסבסט והשפעה על מערכת החיסון ועל דרכי הנשימה והריאות גם הוא קיים ונכתב עליו רבות.

4. לאור האמור לעיל, ישנו קשר בין תנאי השירות בהם שירת המערער למחלות בדרכי הנשימה ומחלת האסתמה קשורות אחת לשניה ומשפיעות על המחלה הכלייתית כאמור.

5. ככל ולא תתקבל טענתו של המשיב כי המחלה הכלייתית נגרמה כתוצאה משירותו הצבאי, יטען המערער כי מחלתו הוחמרה כתוצאה מכך, ואלמלא שירותו הצבאי בתנאים בהם שירת הפרוגנוזה של המחלה הייתה פחות גרועה ומפאת שירותו הצבאי הוחמרה המחלה בצורה כה אגרסיבית.

6. במצב דברים זה, החלטה זולת החלטה לפיה מחלתו של המערער נגרמה/הוחמרה כתוצאה משירותו הצבאי ובזמן שירותו הצבאי, תחטא לאמת, לפסיקות בתי המשפט ולהלכות החלות על מקרה דוגמת המקרה נשוא הערעור.

אר
אריאל פרייברג, עו"ד
ב"כ המערער



ד"ר צבי ברנע

נפרולוג, לוי אשכול 112/15, תל אביב

טל - 054-2002005, פקס - 03-5028293

דואר אלקטרוני - burbea@yahoo.com

28.06.2016

חוות דעת רפואית

בעניינו של מר טלמור דורון 02863852-6

שם המומחה: ד"ר צבי ברנע, לוי אשכול 112/15, תל אביב, נפרולוג בכיר, המרכז הרפואי וולפסון.

אני החתום מטה נתבקשתי על ידי עו"ד אריאל פרייברג - לחוות דעתי המקצועית בעניינו של טלמור דורון בנוגע לתביעתו להכרה כנכה צה"ל.

אני נותן חוות דעתי זו במקום עדות בבית המשפט ואני מצהיר בזאת כי ידוע לי היטב, שלעניין הוראות החוק הפלילי בדבר עדות שקר בשבועה בבית המשפט, דין חוות דעתי זו כשהיא חתומה על ידי, כדין עדות בשבועה שנתתי בבית המשפט.

אלה פרטי השכלתי:

בוגר רפואה בטכניון ב 1981, מומחה לנפרולוגיה ולחץ דם משנת 1990, בהדסה עין כרם. השתלמות בנפרולוגיה בשנים 1985 עד 1987 ב Brigham & Women Hospital, Harvard University, Boston. ב 2005 קיבלתי מינוי של Adjunct Assistance Professor of Medicine בטכניון חיפה.

ואלה פרטי ניסיוני:

התמחות ברפואה פנימית משנת 1982 ועד 1985, השלמת התמחות בנפרולוגיה ויתר לחץ דם עד 1990, מנהל רפואי בניסויים קליניים ב"טבע" משנת 1990 עד 1992, רופא ראשוני ונפרולוג ב"מכבי" משנת 1993 עד 1999 ונפרולוג מומחה באספ הרופא. משנת 1999 עד 2007 נפרולוג בכיר בבית חולים רמב"ם. בשנת 2006 גם הייתי מנהל רפואי במכון מחקר "אמית" בטכניון. משנת 2007 ועדיין עד היום, נפרולוג בכיר בבית חולים וולפסון, חולון. נפרולוג בכיר - מאוחדת מחוז תל אביב.

המסמכים אשר עמדו לרשותי:

- מסמכי בדיקות רפואית מלשכת גיוס טרום הגיוס
- תיק רפואי צבאי
- קובץ מסמכי פרופיל צבאי
- סיכום מכון הלב בי"ח שיבא
- סיכום מכון ליפידים בי"ח שיבא
- סיכום מכון לקרישת דם, בי"ח שיבא
- סיכום מרפאת מושתלי כליה, בי"ח שיבא
- סיכום מרפאת רשתית, בי"ח שיבא
- תוצאות בדיקות מעבדה

פרטי המקרה:

יליד 1971, בתאריך 04.10.1989, התגייס לצה"ל עם ממצאים של אסטמה, קוצר נשימה לאחר מאמץ קל שחלפו עם משאפי וונטולין או מנוחה, סטייה במחיצת אף וסעיפי ליקוי נוספים שאינם רלוונטיים למקרה דנן, ונקבע לו פרופיל 65. לאחר טירונות כלל צה"לית ומעבר קורס תכנות מחשבים, שובץ לחיל המודיעין. שירת בחדר בגודל 2.8X4 מטר עם עוד שלושה תוכניתנים. לחדר שני חלומות קטנים יחסית, קירות החדר עשויים אסבסט צבוע בפולי-סיד, אך, קירות אלה מחוררים ולא אחידים, החדר מצוי בתוך אולם מחשב תת קרקעי (בור).

במהלך שירותו הצבאי היו מספר התקפי אסטמה שתכיפותם גברה בגלל תנאי השירות במשרד הנמצא באולם מחשב תת קרקעי אשר קירותיו אסבסט והאוורור בו היה מועט ולקוי.

יש לציין שבבדיקות צבאיות בלשכת גיוס מ 15.06.1988, היה התפקוד הכלייתי תקין ללא דופי ובבדיקות לא נמצא חלבון, דם וסוכר בשתן או כל סימן אחר למחלת כליה. מאז גיוסו, במהלך השנים הראשונות לשירותו היו התקפים רבים של אסטמה אשר טופלו במשאפי וונטולין ומשאפים סטרואידים. תנאי השירות נשארו כפי שתוארו והיה וניסיון למניעת היחשפות לאבק בעת ביצוע משימות שמירה ואבטחה. בשנים 1989 – 1993 נרשמו למעלה מ-10 ביקורי רופא בגלל החמרה באסטמה וצורך באינהלציה. ראוי לציין לדוגמא, כי במהלך מלחמת המפרץ הראשונה ב 1991, עבדה יחידתו באופן אינטנסיבי ונטל העבודה ושעות העבודה היו מרובות ולא שגרתיות (בהתאם לצורך). במהלך תקופת שירות זו היו לו מספר רב של התקפי אסטמה ודלקת דרכי

נשימה עליונים וטופל במשאפים; וונטלין וסטראידים. בעקבות ההחמרה במחלת האסטמה הורד לדורון הפרופיל הצבאי בתאריך 26.08.1993 ל-45. במהלך אוקטובר 1993, הופנה לניתוח תיקון סטיית מחיצת האף. טרם הניתוח בוצעה לו בדיקת שתן לכללית ונמצא דם וחלבון בשתן. הניתוח בוטל והופנה לברור נפרולוגי. נמצא כי יש לו פרוטאינוריה משמעותית של 1.8 – 2 גרם של חלבון בשתן ביממה והמטוריה (דם בשתן). בינואר 1994, במסגרת הברור הנפרולוגי נעשתה לו ביופסיית כליה ונמצא כי יש לו IgA Nephropathy. הפרופיל הצבאי הורד ונקבע על 31. הפרוטאינוריה המשיכה להיות מאסיבית ובאופן הדרגתי התפתחה אי ספיקת כליות ויתר לחץ דם מהמחלה ובשנת 2008 הגיעה לכלל אי ספיקת כליות סופית והוחל בטיפול המודיאליזה. בתאריך 31.03.2009 עבר השתלת כליה מתורם חי. מאז התפתחו לו מחלות נוספות כמפורט, אשר הן תולדה וסיבוכים של אי ספיקת כליות והשתלה כמו סוכרת, מחלת לב איסכמית עם אוטם בשריר הלב ולחץ דם גבוה.

בדיקה: בן 45, לאחר השתלת כליה, לחץ דם 128/80, ללא קוצר נשימה, ראש צוואר ללא ממצא מיוחד. דופק לב תקין, ללא אוושות, ראות נשימה בועית עם אקספיריום מוארך (אמפיזמה?). צלקת ניתוחית בבטן. גפיים ללא ממצא מיוחד. תפקוד הכליה כעת עם CKD דרגה 1-2 ו CR של 1.24 – 1.3 מ"ג לדציליטר. יש לציין עודף משקל, הפרעה בשומני דם המטופלת בקרסטור 40 מ"ג ליום ויתר לחץ דם המטופל במספר ב 5 תרופות;

Vasodip 10 mg x2/day, Cardiloc 10 mg x2/day, Normopressan 0.15 mg x2/day, Tritace 5mg x2/day, Eplerenone 25 mg/day .

סביב השתלת הכליה עלה מאוד במשקל (כ 20 ק"ג) ונשאר כך. לאחר ההשתלה אובחנה מחלת לב איסכמית, עבר אוטם שריר הלב בקיר תחתון במרץ 2011. עבר צנתור והוחדר תומכן. בבדיקות אקו לב באקו לב מקטע פליטה של 40%. ממצאים שנשארו כמעט ללא שינוי בבדיקות חוזרת שנעשו עד סוף 2015. מיפוי תליום במאמץ ב 01/2014, נצפתה עדות לאוטם קטן בינוני תחתון עם איסכמיה מזערית מסביבו. החל מ 2012 נצפית עליה הדרגתית בהמוגלובין המסוכרר שהגיע ל 6.7% ומאז עולה בהדרגה וכעת 7.6%. מטופל בגלוקופאג' 850 מ"ג פעמיים ליום בשל כך. הופעת הסוכרת על רקע העדר הסיפור המשפחתי, מיוחסת לטיפול בפרדניזון 5 מ"ג כנגד דחיית השתל. לאחר האוטם בשריר הלב נמצא APLA. מטופל בשל כך באופן קבוע בקומדין עם INR, סביב 2 ובנוסף מקבל גם אספירין 100 מ"ג ליום. בינואר 2016 נמצא דימום ברשתית בעין ימין.

תרופות:

Tab. Predison 5 mg x 1/day
Tab. Myfortic (Mycophenolate mofetyl) 360 mg x2 /day
Tab. Certican (Everolimus) 0.75 mg x4/day
Tab. Losec (Omeprazol) 20 mg x2/day
Tab. Crestor 40 mgx1/day
Tab. Vasodip (Lercandipin) 10 mg x2/day
Tab. Cardiloc 10 mg x2/day
Tab. Normopressan 0.15 mg x2/day
Tab. Tritace (Ramipril) 5 mg x2/day
Tab. Inspra 25 mg x1/day
Tab. Glucophage (Metformin) 850 mg x2/day
Tab. Aspirin (Acetyl salicylic acid) 100 mg/day
Tab. Coumadin 90mg/week
Tab. Ezetrol 10mg x1/day
Inhal Budicort 200 mcg x2/day
Inhal Ventolin x2/day
S.C. saxenda 3mg x1/day
Tab. fusid x1/day
Tab. Folic Acid 5mg x1/day
Drop Vit D 2000U x4/day



אבחנות:

KIDNEY REPLACED BY TRANSPLANT (2009)
HYPERTENSION
ISCHEMIC HEART DISEASE, S/P INFERIOR WALL MI (2011)
S/P PTCA AND STENT TO CIRCUMFLEX, HEART FAILURE, EF 35- 40%
DIABETES MELLITUS
APLA 07/11/2011
RIGHT RETINAL HEMORRHAGE (01/2016)
OBESITY

HYPERLIPIDEMIA
FATTY LIVER NON ALCOHOLIC
VITAMIN D DEFICIENCY

דיון:

בעת שירות הצבאי של מר טלמור החל משנת 1989, סבל בעת השירות מהתקפים של אסטמה וזיהומים דרכי נשימה עליונים. במהלך השנים 1989 ו 1993, נרשמו למעלה מ-10 ביקורים במרפאה הצבאית בגלל התקפי אסטמה. בתאריך 26.08.1993 אף הורד לו הפרופיל הצבאי בשל כך. בד בבד עם שירותו והתקפי אסטמה, הופיעה למר טלמור מחלת כליה שהתגלתה באוקטובר 1993, בעקבות בדיקות שתן רוטינית לפני ניתוח תיקון מחיצת האף. המחלה התייצגה בהפרשה מרובה של חלבון בשתן כ-2 גרם ליממה ומיקרו המטוריה (דם בשתן) ובתחילת 1994, נעשתה ביופסיית כליה ונקבעה האבחנה IgA Nephropathy.

IgA Nephropathy הנקראת גם Berger's Disease, תוארה לראשונה עם ממצאיה ההיסטולוגיים בשנת 1968 על ידי Berger ו Hinglais כמחלה עם שקיעה של נוגדנים מהערכת החיסונית (שהם למעשה סוג של חלבונים) בין הקפילרות (כלי הדם הקטנים ביותר) של פקעיות הכליה. במהלך העשורים שלאחר מכן, הוכרה גלומרולונפריטס (דלקת פקעיות הכליה) זו כמחלת הכליה השכיחה ביותר. בעוד שבשנים הראשונות לגילוייה סברו שמדובר במחלה אידיופטית המתמקדת בכליות, הוכר שהיא נובעת מתהליכים סיסטמיים בהם הכליה נפגעת כנוסע תמים - Innocent Bystander. בתחילה סברו שהפרוגנוזה של המחלה טובה ועם השנים התברר שזוהי מחלה רב גונית אשר יכולה לבוא לידי ביטוי בדרגות חומרה שונות ואף להגיע לאי ספיקת כליות סופנית. לעיתים קרובות המחלה מתאפיינת בנוסף בעליה חדה בלחץ הדם. זאת ועוד מעבר לפגיעות הנרכשת של הנפגע, נמצאו טריגרים שונים אשר יכולים לגרום להתפרצות המחלה ואף להשפיע בצורה מכרעת על מהלכה ותוצאותיה. המנגנון נקראה Multi Hit Mechanism ובו הופעת המחלה וחומרתה נקבעת ע"י "מספר מכות" ביולוגיות שניחתות על הנפגע. בבסיס יש את הפגיעות הראשונית שיכולה להיות על רקע גנטי או אפי-גנטי (שינויים בגנים מפגיעות הסביבה או חשיפה לרעלנים מבחוץ) וזוהי המכה הראשונה. אחריה באה המכה השנייה המאופיינת חשיפה לגורמים פוגעים הקובעים את טבעה.

זיהומים בדרכי נשימה עליונים וברירי המעי, הם מהגורמים הבולטים המביאים להתפרצות המחלה, בערתה, מהלכה ותוצאותיה. נמצא כי באנשים הנוטים לקבל

זיהום בדרכי נשימה עליונות עם מחלה זו, מניעת זיהומים מפחיתה את ההתפרצויות ומשפרת את התוצאה הסופית. נמצא אם כן קשר אמיץ בין זיהומים לבין התפרצות של IgA Nephropathy. בהקשר זה יש לזכור שיש מספר ביטויים למחלה. היא יכולה להישאר מחלה עם תוצאות שפירות לטווח ארוך מבחינת תפקוד הכליות, המחלה יכולה להתקדם באופן כרוני לקראת אי ספיקת כליות ויכולה להתבטא בהחמרות מתפרצות שלעיתים קשורות בזיהומים שונים כמו זיהומי דרכי הנשימה.

בשרות הצבאי בשנים 1989 ולפחות עד 1993, שרת מר טלמור בתנאי סביבת עבודה מלחיצים שיש בהם כדי להביא ללחץ נפשי רב. עבודתו הייתה בחדר בתוך אולם מחשב תת קרקעי אשר קירות החדר עשויים מאזבסט והיו מחוררים, עם אוורור מועט והאוורור שהיה בו, היה לקוי. אוורור לקוי ו/או מועט, יוצר אוויר מיון ומעורר תהליכים דלקתיים ובמיוחד בדרכי הנשימה. רבות נכתב על השפעת האזבסט על הבריאות. האזבסט שהוא תמהיל טבעי של 6 סוגים של תרכובות סילקה, יוצר סיבים המשמשים לבידוד ובעבר היה בו שימוש נרחב לקירות. למרות תכונותיו הטובות כחומר לבניה, נמצא שסיבי אזבסט נפלטים משחיקה או שבירה יוצרים "אבק אזבסט". לאבק האזבסט הנשאף מיוחסת רשימה ארוכה של מחלות ריאה הכוללות דלקות, האזבסטוזיס וסרטן הריאה, וזאת, בגלל שאיפה של חלקיקי האבק הקטנים אל תוך הריאות. הקשר בין התפרצויות אסטמה ושהות בין קירות אזבסט ידוע זה מכבר. תנאי השירות שצוינו לעיל, אכן התאפיינו במספר רב של התקפי אסטמה אצל מר טלמור. תוך כך נתגלתה לו מחלת IgA Nephropathy עם דם וחלבון בשתן אשר לא היו בבדיקות לשכת גיוס שנעשו לו טרום גיוס ותועדו. אנו למדים מכך שההתפרצות הראשונה של המחלה הייתה לאחר מספר שנים של שירות בתנאים שתוארו ואשר גרמו לזיהומים בדרכי נשימה והתקפי אסטמה אשר השרו את מחלת IgA Nephropathy וליבו אותה. המחלה התקדמה לאי ספיקת כליות. להתקפי האסטמה האמורים תפקיד מכריע בהתפרצות המחלה ובקביעת חומרתה לאי ספיקת כליות והשתלת כליה.

בשלב ראשון, בשנת 2008, החל בטיפול המודיאליזה עד מרץ 2009 ואז עבר השתלת כליה מתורם חי. הן בתקופת מחלת הכליה הכרונית טרום ההשתלה והן לאחר השתלת הכליה, התפתחו למר טלמור סיבוכים מסוכנים שהם תולדה ישירה של אי ספיקת הכליות, ההשתלה והטיפול בה. יתר לחץ דם עקשני ביותר שנדרשות לו 5 תרופות נגד לחץ דם (יתר לחץ דם הדורש 3 תרופות לטיפול, נחשב לעקשני, 5 תרופות הוא עקשני ביותר עם סיכונים גבוהים), היווה את הסיבוך הראשוני של אי

ספיקת הכליות מבחינת בדיקה פיסיקלית. השמנה (למעלה מ 20 קילוגרם!) וסוכרת
הן תולדה של הטיפול שקיבל ומקבל נגד דחיית שתל:
סטרואידים:

T. Predison 5 mg x 1/day

T. Myfortic (Mycophenolate) 360 mg x2 /day

T. Certican (Everolimus) 0.75 mg x4/day

אוטם שריר הלב שעבר בשנת 2011 ומחלת הלב האיסכמית שלו, הם תוצאה של
הסיבוך בסוכרת והחמרה ברמת שומני הדם המתלווה לסוכרת ולטיפול נוגד
ההשתלה שמקבל.

המהלך לאחר השתלת הכליה דורש מעקב רפואי קפדני וצמוד אחר תפקודי כליות,
בדיקות שתן חוזרות, ספירת דם, סוכר ושומנים בדם, ויטמין D, צפיפות עצם, ומעקב
אחר רמות התרופות שהוזכרו לעיל, המשמשות לדיכוי חיסוני כדי למנוע דחיית שתל.
הדבר החמור יותר מבחינת תופעות לוואי של התרופות שעליו ליטול בעקבות השתלת
הכליה, בראש וראשונה הן אלה הנובעות מסטרואידים – פרדניזון עם אינדוקציה
לסוכרת כפי שאכן קרתה למר טלמור. התקף לב כפי שהתפתח אצלו לאחר
ההשתלה. השמנה שהוגברה בעקבות ההשתלה אצל מר טלמור, תופעות עוריות,
שינויי מצב רוח, דכאון קשה עד פסיכוזה, מועדות לזיהומים ואפילו קשים ביותר,
ספיגת עצם, אוסטאופורוזיס ועוד. נדרשים מעקבי סוכר ושומני הדם, מעקבי ויטמין D
וצפיפות עצם, וחלבון בשתן. כל ממצא חריג מחייב טיפול בהתאם - למניעת דחיית
השתל, למניעת זיהומים, למניעת אוסטאופורוזיס, איתור ממאירויות ומחלות
קרדיווסקולריות השכיחות יותר אצל מושתלי כליה. התרופה Evrolimus יכולה לגרום
ליתר לחץ דם ב 90%, סוכרת בשיעור ניכר של 70%, פגיעות גבוהה לזיהומים בעיקר
ל CMV, תת רמה של המלחים מגנזיום ופוספט, בצקות ובכלל זה בצקת ריאות, נוזל
בחלל האדר (Pleural Fluid) שיכול לסכן את הנשימה, פגיעות לבביות שונות ובגלל
זה הפרעות קצב – חלקן עם סיכון חיים מיידי, דלקת הכפורת (Pericarditis) פגיעה
בריפוי פצעים, כאבי מפרקים, אנמיה קשה, ירידה בתאי דם לבנים (נוגדי דלקת),
ירידה בטסיות דם לכדי דימומים, ערור ממאירויות של תאי דם - post-transplant
lymphoproliferative disorder (PTLD), כאבי ראש, רעד, שינויי מערכת העיכול
הכוללים הפרעות בתפקודי כבד (בנוסף לאלה שכבר קרו לו) , דלקת בושט, מחלת
מעיי ושלשול, יתר שומני דם, גרד, רגישות לאור, ירידה בתפקוד כליתי, נדודי שינה.

ניתוח להשתלת כליה הוא ניתוח רווי בסיכונים למושתל, העיקרי הוא דחייה של
השתל, סיכון הקיים תמיד, ועל כן מושתלי כליה נוטלים טיפול תרופתי של מדכאי

תגובה חיסונית כל חייהם. כתוצאה מהטיפול בעזרת מדכאי תגובה חיסונית קיים סיכון ללקות בפתולוגיות מסכנות חיים (מחלות זיהומיות, אלח דם ומחלות ממאירות), או במגוון פתולוגיות אחרות שאינן מסכנות חיים. בנוסף, המהלך לאחר השתלת הכליה דורש מעקב רפואי קפדני וצמוד אחר תפקודי כליות, בדיקות שתן חוזרות, ספירת דם, סוכר ושומנים בדם, ויטמין D, צפיפות עצם, ומעקב אחר רמות התרופות המשמשות בדיכוי החיסוני הנדרש. כמו כן, ישנן תופעות לוואי רבות וקשות הנובעות מהטיפול התרופתי לרבות: סוכרת – שאכן התפתחה, השמנה, תופעות עוריות, שינויי מצב רוח (עד פסיכוזה), מועדות לזיהומים קשים ומגוונים, ספיגת עצם, אוסטאופורוזיס, בצקת ריאות, יתר לחץ דם, פגיעה בריפוי פצעים, כאבי מפרקים, אנמיה, בצקות ועוד. אין לדעת מה מכל הבעיות הללו, בנוסף לבעיות מהן סובל היום, יתפתחו אצל מר טלמור, ואם הטיפול בו יצליח ועד כמה ואיזה נזקים יישארו, אולם ברור שכל פעם שיתפתח סיבוך יכול מצבו להתדרדר לתקופה מסוימת לנכות מלאה או חלקית ולצורך בסיוע מלא או חלקי בתקופות אלה עד להתאוששות מלאה או חלקית. הצפוי הוא שתהיה התדרדרות הדרגתית או בקפיצות לפי החותם שישאיר סיבוך זה או אחר. אומנם מר טלמור עבר השתלת כליה, ששיפרה את תוחלת חייו, אולם הוא נותר עם שורה של בעיות, כמפורט. כמו כן חיי כליה מושתלת הם זמניים, הממוצע כעת הוא כ 7 שנים. הסיבות העיקריות הן דחייה, אך תיתכן גם פיברוזיס והישנות המחלה בכליה המושתלת.

לענין תוחלת החיים, תוחלת החיים לאחר ניתוח שכזה תלויה בעיקר בגיל המושתל והסיבה בגינה בוצעה ההשתלה, כמו גם בסיבוכים. למרות הצמצום במקרי המוות בשלב המוקדם שלאחר הניתוח (5 השנים הראשונות), אחוזי השרידות ל- 10 שנים לאחר הניתוח, נמוכים משמעותית בקרב מושתלי כליה בהשוואה לאוכלוסייה הכוללת. במאמר שבדק את תוחלת החיים של חולי כליה שעברו השתלה בהשוואה לחולים שלא עברו השתלה ובהשוואה לאוכלוסייה הכללית נמצא כי תוחלת החיים של מושתלי כליה עומד על 60% עד 68.5% מתוחלת החיים הצפויה לבני גילם שאינם חולי כליה (Erica L. Hartmann, 2009).

ד"ר צבי ברנע

סיכום:

מר טלמור התגייס לצבא בשנת 1989, כאשר כליותיו תקינות ואין כל סימן למחלת כליה. בבדיקות לשכת הגיוס אין לו דם ואין חלבון בשתן. מר טלמור שרת בצבא משנת 1989 בתנאים קשים של שהות באולם מחשב תת קרקעי (בור) בתוך האדמה עם אוורור מועט ולקוי ובקירות אסבסט מחוררים ולא אחידים. בתנאים אלה הופיעו לו התקפי אסטמה רבים וקשים. התקפים שהיוו "טריגר" להתפרצות מחלת כליה, IgA Nephropathy והחמרתה. מחלה זו אשר יש אנשים מסוימים שמועדים לה יכולה לקבל ביטויי חומרה שונים, ממחלה פשוטה עם חיים רגילים ועד למחלת כליה סופנית על כל סיבוכיה. התקפי האסטמה שהיו למר טלמור כתוצאה מתנאי שירותו הצבאי כפי שתוארו, היוו גורם מכריע לקביעת התוצאה העגומה והקשה של מחלת הכליה בה לקה.

למר טלמור צפויים חיים מרובי סיבוכים, תחלואה קשה וקיצור תוחלת חיים. השתלת הכליה מאריכה מעט את תוחלת חייו, לא משנה את העובדה כי הוא לוקה במחלה אשר אמנם אפשר לטפל ולטייב אותה במעט, אך זוהי מחלה חשוכת מרפא עם קיצור תוחלת חיים. הסיבוכים בהם לקה – אי ספיקת לב, APLA, סכרת, השמנה פתולוגית, ועוד הממחישים את מצבו העגום.

צורתה ומאפייניה של המחלה נקבעו באופן משמעותי מהתקפי האסטמה שקרו לו בעת שירותו הצבאי וכתוצאה מתנאי שרות אלה. לדעתי חלה אחריות של שלטונות הצבא על התפתחות זו ועליו להיחשב לנכה צה"ל כתוצאה משירותו הצבאי. העובדה שייתכן ולמר טלמור הייתה מועדות למחלה, אין בה כדי לקבוע את תוצאותיה החמורות שנקבעו משירותו הצבאי ועל כך יש להשית את האחריות על הצבא.

בכבוד רב,

ד"ר צבי ברנע,
מומחה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם



חתימה:

תאריך: 28.06.2016

ביבליוגרפיה:

1. Wines BD1, Hogarth PM, IgA receptors in health and disease. Tissue Antigens. 2006 Aug;68(2):103-14.
2. Baradaran A, Nasri H, Significance of immunostaining data in IgA nephropathy patients; current knowledge and new concepts. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014 Jun;13(3):218-9
3. Novak J, Julian BA, Tomana M, et al . IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008;28:78-87. Am J Nephrol. 2013;38(4):321-32.
4. Barratt J1, Eitner F, Feehally J, Floege J. Immune complex formation in IgA nephropathy: a case of the 'right' antibodies in the 'wrong' place at the 'wrong' time? Nephrol Dial Transplant. 2009 Dec;24(12):3620-3.
5. Asthma Attack, Mayo clinic web page:
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma-attack/basics/causes/con-20034148>
6. Levey et al., NKF National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003 Jul 15;139(2):137-47
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. VOL 3 | ISSUE 1 | JANUARY (1) 2013

8. Mayo clinic web page: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/kidney-transplant/basics/results/prc-20014007>
9. Chantrel eta I., Survival and mortality in ESRD patients. Nephrol Ther. 2013 Sep;9 Suppl 1:S127-37.
10. Erica L. Hartmann, Renal Transplantation in the Older Adult. 2009
The American Society of Nephrology





בכל בירור/פניה נא לציין מספר תיק
כ"ג אדר תשע"ז
21 מרץ 2017

מספר תיק: 360864005
מספר זהות: 028638526

לכבוד
טלמור דורון
בן טבאי 4 שכ' סן סימון
ירושלים 9359104
נכבדי,

הנדון: בקשתך להכרת זכות נכה - עיון נוסף

פנייתך מתאריך 14.8.2016

הריני להודיעך כי החלטתי לראות בחוות הדעת הרפואית שהגשת למשרדנו מתאריך 28.6.2016 משום "ראיה חדשה".
בבדיקה עניינית ולאור חוות הדעת הרפואית מתאריך 24.2.2017 אין מקום לשנות את החלטתנו הקודמת לפיה אין קשר בין מחלת הכליות מסוג IgA Nephropathy ממנה הנך סובל לביון תנאי שרותך הצבאי.

הנך רשאי לערער על ההחלטה האמורה בפני ועדת הערעורים תוך 30 יום מיום קבלתה.

את הערעור יש להגיש ב- 4 העתקים למזכירות ועדת הערעורים, לפי הכתובת:

יו"ר ועדת הערעורים לפי חוק הנכים

בימ"ש השלום ירושלים, חשין 6, מגרש הרוסים חדר 229 א

מצ"ב חוות דעת רפואית

דלית דניאל
קצין תגמולים
קצין תגמולים

העתק:

מחוז שיקום ירושלים

עו"ד אריאל פרייברג יגאל אלון 65 תל אביב-יפו 67443- בצרף חו"ד



ד"ר שטורק שמעון מנהל המכון הנפרולוגי מרכז רפואי בני-ציון חיפה.
מומחה ברפואה פנימית מומחה בנפרולוגיה וביתר לחץ דם.

24/2/17

חוות דעת רפואית- טלמור דורון ת.ז. 028638526

שם המומחה: ד"ר שטורק שמעון, מומחה ברפואה פנימית, מומחה בנפרולוגיה, וביתר לחץ דם.

תפקיד ומקום עבודה: מנהל המכון הנפרולוגי מרכז רפואי בני-ציון, חיפה.

ואלה פרטי השכלתי וניסיוני:

רופא מומחה בנפרולוגיה ורפואה פנימית.
 1982- בוגר ביה"ס לרפואה של הטכניון בחיפה.
 1987-1990- התמחות בנפרולוגיה ב:
 Mount Sinai Medical Center New-York, NY, U.S.A
 1992- סיום התמחות ברפואה פנימית במרכז הרפואי כרמל, חיפה.
 1993-1995- מנהל רפואי של הדיאליזה ונפרולוג מן המניין ב-
 Holy – Family Hospital Manitowoc Wisconsin
 1990-1995 - נפרולוג בכיר מרכז רפואי הלל-יפה חיפה.
 1997- מנהל המכון לנפרולוגיה ויל"ד מרכז רפואי בני-ציון חיפה.
 רשיון לעסוק ברפואה מס 0244
 רשיון מומחה ברפואה פנימית מס 000061
 רשיון מומחה בנפרולוגיה מס 000062
 חבר האיגוד הישראלי לנפרולוגיה וביתר לחץ דם.
 חבר האיגוד הישראלי לביתר לחץ דם.
 חבר האיגוד הבינלאומי לנפרולוגיה.
 חבר בוועדת ערר למימון שירותי בריאות במדינות חוץ משרד הבריאות

המסמכים שעמדו בפני בעת הכיני את חוות הדעת.

תיקו הרפואי בצבא בקופת חולים, ומכתבי סיכום מאשפוזים בבתי חולים של מר טלמור ארנון
 חוות דעת רפואית של דר צבי ברנע מה 28/6/16
 חוות דעת רפואית בנושא התביעה של פרופ' יונה מתאריך ה 25/8/94 ומשנת 2004
 פסק הדין בנושא מתאריך 28/10/2007

בדקתי את מר טלמור דורון בתאריך ה 18/12/16

בן 45 . מושטל כליה . סובל מעודף משקל . לחץ דם 140/80 .

לדבריו: טוען לקשר בין שירותו הצבאי והתפתחות מחלת הכליה שלו מסוג IgA Nephropathy שאובחנה בשנת 1994 בביופסיה . בשנת 2008 החל בטיפול דיאליזה ובשנת 2009 עבר השתלת כליה מתורם חי . מר טלמור סובל מסיבוכים בעקבות מחלת הכליה וההשתלה כמו יתר לחץ דם , סוכרת מחלת לב איסכמית והשמנת יתר בעקבות הטיפול בסטרואידים למניעת דחיה . מר טלמור טוען שכל הסיבוכים הנ"ל הן כתוצאה ישירה ממחלת הכליות שלו והצורך בהשתלת הכליות , שכאמור נגרמו עקב שירותו הצבאי

תולדות המחלה

מר טלמור התגייס ב 4/10/89 בפרופיל 65 עקב אסתמה

ב 2/4/93 חתם קבע בפרופיל 65

בתאריך 26/8/93 הפרופיל הופחת ל 45

בתאריך 2/3/94 הפרופיל הופחת ל 31

שוחרר בפרופיל 21

כאמור מר טלמור התגייס לצה"ל בתאריך ה 04/10/89 בפרופיל 65 . לאחר טירונות כלל צהלית שתואמת את הפרופיל שלו עבר קורס מתכנת מחשבים ושובץ לחיל המודיעין .

בגיוסו התפקוד הכלייתי היה תקין ולא הייתה עדות לדם או חלבון בשתן .

במהלך שירותו סבל מהתקפי אסתמא שטופלו במשאפי וונטולין וסטרואידים . בשנת 93 הופנה לניתוח מחיצת האף . טרם הניתוח בוצעה לו בדיקת שתן לכללית ונמצא כי יש לו פרוטאינוריה של 1.8 2- גרם והמטוריה . החל במעקב נפרולוגי ובשנת 1944 נעשתה ביופסיית כליה שהראתה אבחנה של IgA Nephropathy . הפרופיל הרפואי הורד ונקבע על 31 . מחלתו התקדמה ובשנת 2008 הגיע למצב של אי ספיקת כליות סופנית והחל בטיפול בהמודיאלזה . כאמור בשנת 2009 עבר השתלת כליות מתורם חי כעת קראטינין 1.2-1.3 . סובל מסיבוכים רבים בעקבות השתלת הכליות שהם : סוכרת , מחלת לב איסכמית , מצב אחרי אוטם בשריר הלב ולחץ דם גבוה .



דיון:

מר טלמור תבע בעבר את קצין התגמולים ופסק הדין בעניינו מתאריך 28/10/2007 ופסק הדין קבע כי אין קשר סיבתי בין השירות הצבאי לבין מחלת הכליות שלו.

מר טלמור מערער על ההחלטה בטענה שמאז יש עדות חדשה בספרות הרפואית על הקשר בין מחלת האסתמה ממנה סבל לבין מחלת הכליות שפיתח דהיינו IgA nephropathy.

אוכיח להלן כי אין כל קשר נסיבתי ברור בין מחלת האסתמה לבין מחלת ה IgA nephropathy.

באתר הרפואי המצוטט ביותר ברפואה הפנימית שמתעדכן אחת לשנתיים ומשמש כיום כ"מורה הנבוכים" של הרפואה הפנימית בפרק על IgA nephropathy שנכתב על ידי גדולי החוקרים במחלה (מצורף לחוות הדעת) יש שני פרקים שדנים בנושא על הקשר האפשרי בין מחלת האסתמה לבין מחלת ה IgA Nephropathy.

1. מבחינת קשר קליני בין המחלות כלומר האם שתי המחלות מופיעות באותם חולים: Clinical Association

2. גורם אפשרי ישיר למחלה Etiology

1. הפרק דן בנושא Clinical Association בעמודים 7-10 (מודגשים בטקסט)

הכותבים מציינים בפרוש רשימת מחלות שמופיעות ביחד עם מחלת IgA Nephropathy אצוין רק את שמות המחלות מבלי להיכנס לפרטים, אך אסתמה כרונית אינה מופיע ביניהם, אפילו לא בשכיחות נמוכה או נמוכה מאוד!!!

להלן רשימת המחלות

1. Liver Cirrhosis
2. Celiac disease
3. HIV
4. Ankylosing spondylitis),
5. Small-cell carcinoma
6. Lymphoma (Hodgkin's lymphoma and T-cell lymphomas)
7. mycosis fungoides
8. Disseminated tuberculosis,
9. Bronchiolitis obliterans,
10. Inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis)

2. בפרק הדן בגורם אפשרי למחלה Etiology : עמודים 24-26 (מודגשים בטקסט)

ETIOLOGY — The etiology of IgA nephropathy is unknown in the great majority of cases. The possibility that infections contribute to the underlying pathogenesis of this disorder has been explored, as have genetic associations.

It has also been suggested that IgA nephropathy results from hypersensitivity to food antigens, in view of its association with celiac disease. There is, however, no evidence for widespread hypersensitivity to food antigens in IgA nephropathy [86].

ציטוט: הגורם המחולל למחלת IgA Nephropathy אינה ידועה ברוב המקרים. האפשרות שזיהומים תורמים להתפתחותה של המחלה כמו גם אפשרות לאחרונה הועלתה האפשרות שלגורמים גנטיים יש חשיבות בהתפתחות המחלה.

הועלתה האפשרות שמחלת IgA Nephropathy נגרמת על ידי רגישות יתר לאנטיגנים מהמזון עקב שכיחות יתר של המחלה בחולי מילת צליאק אבל גם תאוריה זו לא הוכחה עדיין.

כלומר עדיין נכון להיום אין הוכחה ודאית בספרות המדעית על הסיבה להתלקחות מחלת IgA Nephropathy יש תיאוריות וספקולציות שעדיין לא הוכחו.

כמו בפרק הקודם כל קשר שהוא בין מחלת IgA Nephropathy לבין מחלת אסתמה אינה מוזכר כלל.

בפרק מוסברות האפשרויות השונות למחלה ביניהם גורמים גנטיים שהם נושא המחקר שמקבל את תשומת הלב הרבה ביותר. אם הם הגורם המוביל בהתפתחות המחלה אזי בוודאי אין כל קשר בין מחלתו של מר טלמור והשירות הצבאי!

אבל אתרכז בנושא הזיהומים אשר מתוארים באסוציאציה עם המחלה כאמור אין הוכחה ודאית שהם גורמים למחלה.

1. מחוללים מסוג Cytomegalovirus, Hemophilus Parainfluenzae, Staphylococcus aureus (S. aureus), and Toxoplasmosis have been implicated.

בביופסיות כליה של חולי IgA Nephropathy נמצא במחקר יפני נמצא אנטיגן של חידייק מסוג S. aureus בשכיחות גבוהה אך הוא נמצא גם בביופסיות של חולי כליה המחלות אחרות. כך שאין פה כל הוכחה חותכת שהוא אכן הגורם למחלה.

במחקר יפני אחר וירוס בשם Haemophilus Parainfluenzae בודד מהאף של חולי IgA Nephropathy בשכיחות גבוהה ואותם חוקרים חושבים שלפחות ביפן יש לוורוס חשיבות בהתלקחות המחלה.

בד בבד כותבים המחברים באתר (מצורף) שהאפשרות שווירוסים מחוללים את המחלה בעייתית מכיוון שחלבון שנקרא MX ונוצר על ידי חלבון האינטרפרון שמשופעל בזמן זיהומים ווירליים לא נמצא ברקמות חולי IgA Nephropathy עובדה מאוד בעייתית בנוגע לאפשרות שמחולל ווירלי גורם למחלה.

מר טלמור סבל מאסתמה כרונית אין כל תיעוד בתיקו הרפואי על מאורעות של זיהומים ראטיים קשים או אשפוזים בבתי חולים עם דלקות ראיות שבעקבותיהם התעוררה מחלתו, להיפר מחלתו התגלתה באופן אקראי כהכנה לניתוח.

אשר לנושא של עבודה בסביבה של אסבסט. אין שום פרסום רפואי שקושר את האזבסט למחלת ה IgA Nephropathy. אסבסט גורם לחלה אחת לגמרי בראות שנקראת אזבסטוזיס, וכמו כן לסרטן קרום הריאה Mesothelioma. אני חוזר ומדגיש כי לא קיים בספרות שום קשר בין קשר בין אסבסט למחלת כליות.



בהתייחסות לחוות דעתו של דר ברנע

ד"ר ברנע מצטט מספר מאמרים בנוגע לקשר שהוא טוען שקיים בין מחלת האסתמה שהוחמרה בזמן השירות הצבאי לבין מחלת ה IgA Nephropathy

להלן המאמרים :

1. wines וחבריו: מאמר זה הוא מאמר בתחום המחקר הבסיסי שסוקר את כל התאוריות העכשוויות למחלת IgA Nephropathy. אחת התאוריות קושרת בין המחלה ובין מולקולות שמשופעות במודלים של אסתמה בחולדות. מדובר במחקר של מדע בסיסי בחולדות ללא מסקנה נחרצת, אין שום קורלציה קלינית לחולי אסתמה.

2. Baradaran וחבריו: זהו מכתב למערכת על האפשרות שמחלת IgA Nephropathy היא בעלת רקע אימונולוגי. המילה אסתמה לא מוזכרת כלל במכתב, בכל מקרה זה מאמר דעה שמעלה ספקולציה מסוימת.

3. Novac וחבריו: כנ"ל מכתב למערכת בתגובה למאמר על ההרכב המולקולרי של הקומפלקסים ששוקעים בכליה, לא מוזכרת המילה אסתמה במאמר אין כל קורלציה קלינית לחולי אסתמה וכל ששוקעים בכליה, לא מוזכרת המילה אסתמה במאמר אין כל קורלציה קלינית לחולי אסתמה וכל

4. Asthma attack הינו אתר פרסומי של בית חולים מיוקליניק בארה"ב שמסביר לציבור באופן כללי על מחלת האסתמה. לא נוגע כלל לענייננו. אין בפרסום שום קשר בין מחלת האסתמה לבין מחלת IgA Nephropathy

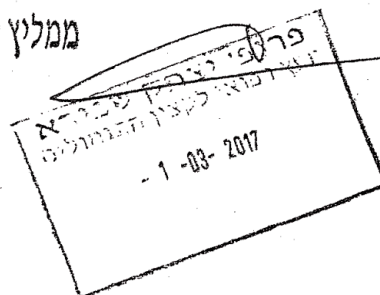
ציטוטים מס' 6-10 נוגעים לסיבוכי השתלת הכליות.

בסיכום להתייחסות לחוות דעתו של דר ברנע כל המאמרים שמביא דר ברנע אינם רלוונטיים למקרה שלפניו, רובם בתחום הספקולציה בלבד, לא מזכירים כלל את מחלת האסתמה פרט למחקר אחד מס' 1. שהוא מחקר בחולדות ללא שום קורלציה קלינית לחולי אסתמה.

לא אתייחס למצבו כרגע מבחינת סיבוכי השתלת הכליות כי אינני רואה קשר בין מחלת הכליות שגרמה לו את הצורך בהשתלת הכליות לשירות הצבאי.

ליסיכום: אין כל קשר בין השירות הצבאי של מר טלמור לבין מחלת הכליות מסוג IgA Nephropathy שממנה מר טלמור סבל ובעקבותיה נזקק להשתלת כליה.

ד"ר שמעון שטורך
ממליץ לקבל מסקנות חו"ד



מראי מקום

UP TO DATE (מצורף)

1. Authors:

Jonathan Barratt, PhD, FRCP

John Feehally, DM, FRCP

Section Editors:

Richard J Glassock, MD, MACP

Fernando C Fervenza, MD, PhD

Deputy Editor:

Albert Q Lam, MD

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: Jan 2017. | **This topic last updated:** Jul 24, 2015.



Treatment and prognosis of IgA nephropathy

Authors

Daniel C Cattran, MD
Gerald B Appel, MD

Section Editors

Richard J Glassock, MD, MACP
Fernando C Fervenza, MD, PhD

Deputy Editor

Albert Q Lam, MD

INTRODUCTION

IgA nephropathy is the most common cause of primary (idiopathic) glomerulonephritis in the developed world [1-6]. Although this disorder was initially thought to follow a benign course, it is now recognized that slow progression to end-stage renal disease occurs in up to 50 percent of affected patients [7], often over 20 to 25 years of observation. The remaining patients enter a sustained clinical remission or have persistent low-grade hematuria and/or proteinuria. Although the prognosis may be difficult to predict in some individuals, important risk factors for progressive renal disease have been identified. (See '[Clinical predictors of progression](#)' below.)

There are two major clinical presentations of IgA nephropathy: gross hematuria, often recurrent, following shortly after an upper respiratory infection or athletic exertion; and persistent asymptomatic microscopic hematuria with or without mild to moderate proteinuria [5]. The diagnosis requires a kidney biopsy, which, as described below, often provides prognostic information. (See '[Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy](#)' and '[Histologic predictors of progression](#)' below.)

The renal prognosis and treatment of IgA nephropathy will be reviewed here. The pathogenesis of IgA nephropathy and the outcomes in patients who undergo renal transplantation are discussed separately. (See '[Pathogenesis of IgA nephropathy](#)' and '[IgA nephropathy: Recurrence after transplantation](#)'.)

RENAL PROGNOSIS

Patients with IgA nephropathy who have little or no proteinuria (less than 500 to 1000 mg/day) usually have a low risk of progression. However, progressive proteinuria and renal insufficiency develop in a substantial proportion of patients over the long term [7-12]. Among patients who develop overt proteinuria and/or an elevated serum creatinine concentration, progression to end-stage renal disease is approximately 15 to 25 percent at 10 years and 20 to 30 percent at 20 years [3,4,11-14].

The rate of progression is typically slow with the glomerular filtration rate (GFR) often falling by as little as 1 to 3 mL/min per year, a change not associated with an elevation in the serum creatinine concentration in the short term. Thus, a stable and normal serum creatinine concentration does not necessarily indicate stable disease. The frequency with which this occurs has been evaluated in studies in which repeat renal biopsy was used to assess the frequency of progressive disease [15,16]. In one report, repeat renal biopsies were performed at five years in 73 patients with persistent proteinuria and a normal or near-normal initial serum creatinine [15]. Histologic improvement occurred in only 4 percent, with 41 percent remaining stable and 55 percent showing progressive glomerular and secondary vascular and tubulointerstitial injury. An increase in serum creatinine to more than 1.5 mg/dL (133 micromol/L) was associated with major pathologic lesions.

Subscribers [log in here](#)

To continue reading this article, you must [log in](#) with your personal, hospital, or group practice subscription. For more information or to purchase a personal subscription, click below on the option that best describes you:

Medical
Professional or

Hospital or
Institution

Group Practices



This site is intended for healthcare professionals

Medscape

IgA Nephropathy Clinical Presentation

Updated: Jul 23, 2016

Author: Mona Brake, MD; Chief Editor: Vecihi Batuman, MD, FASN [more...](#)

PRESENTATION

History

Two common presentations of patients with IgA nephropathy are episodic gross hematuria and persistent microscopic hematuria. Recurrent macroscopic hematuria, usually associated with an upper respiratory tract infection, or, less often, gastroenteritis is the most frequent clinical presentation and is observed in 40-50% of presenting patients. In 30-40% of patients, the disease is asymptomatic, with erythrocytes (RBCs), RBC casts, and proteinuria discovered on urinalysis. Patients with IgA nephropathy can also present with acute kidney injury or chronic kidney disease.

Gross hematuria

Many patients present with episodes of recurrent macroscopic hematuria, as follows:

- Eighty percent of these episodes are associated with upper respiratory tract infections, mainly acute pharyngotonsillitis; this synchronous association of pharyngitis and macroscopic hematuria has been dubbed synpharyngitic nephritis
- Gross hematuria usually appears simultaneously or within the first 48-72 hours after the infection begins; persists less than 3 days; and, in about a third of patients, is accompanied by loin pain, presumably due to renal capsular swelling
- Urine is usually brown rather than red, and clots are unusual



Episodes of gross hematuria in IgA nephropathy have been associated with a variety of other infections, as follows:

- Urinary tract infections
- Pneumonia
- Staphylococcal sepsis
- Staphylococcal osteomyelitis
- Acute gastroenteritis
- Influenza
- Infectious mononucleosis

Gross hematuria has also occurred after the following:

- Tonsillectomy
- Vaccinations
- Strenuous physical exercise
- Trauma

Episodic, grossly visible hematuria is a more common presentation in younger people, whereas that of abnormal urine sediment is more frequent in older individuals. Between episodes of gross hematuria, many patients have persistent microhematuria, proteinuria, or both.

"IgA Nephropathy - Immuno-globulin A Nephropathy" מחלת ברגר - הנפוצה ביותר ממחלות הכליה.

כמעט כל מה שרצית לדעת אודות "מחלת ברגר" תורגם ונערך מתוך אתר IgA Nephropathy Support Network ע"י אברהם פ. חבר "העמותה".

איך "מקבלים? IgAN"

נכון להיום, אין יודעים איך המחלה נוצרת, או איך היא מתפתחת, או איך להגן על עצמנו מפניה. מה שידועים הוא שהמחלה אינה מידבקת. התפתחות המחלה יכולה להיות קשורה באפשרות פגם גנטי – תורשתי במערכת החיסונית המגיבה לפינוי חומרי החיסון הנוצרים עקב זיהום. חומרי החיסון עצמם אינם גורמים למחלה. סוגי אנטיגנים חייבים להיות נוכחים בגוף, חיידק (סטרפטוקוקוס), או נגיף (שפעת מסוג מסוים), או אנדוגנים (חמרים המיוצרים ע"י הגוף עצמו). מיפוי גנטי יכול לאבחן מקרים מסוימים העלולים לפתח IgAN, כאשר הקיימת חשיפה לאנטיגנים. נדיר מאד, שלחולים אשר יש להם IgAN יש גם היסטוריה משפחתית של מחלות כליה. לעיתים קרובות, לעומת זאת, יש היסטוריה אישית או משפחתית של הפרעות במערכת החיסון, כמופסוריאזיס, אסטמה או מחלת צליאק (ליקוי בספיגה), במיוחד אצל חולים שטופלו בתרופות מדכאי מערכת החיסון (כמוקורטיקו-סטרואידים). אם ההיסטוריה הרפואית המשפחתית כוללת הפרעות כאלה, או שקרובי משפחה אחרים חוו "שתן חום" או עייפות יתר, מומלץ לכל המשפחה לערוך מעקב של לחץ דם ובדיקות שתן.

קישור:



<http://www.klayot.org.il/igan-immuno-globulin-a-nephropathy-%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA-%D7%91%D7%A8%D7%92%D7%A8-%D7%94%D7%A0%D7%A4%D7%95%D7%A6%D7%94-%D7%91%D7%99%D7%95%D7%AA%D7%A8-%D7%9E%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9B%D7%9C%D7%99%D7%94>



National Institute of
Diabetes and Digestive
and Kidney Diseases

IgA Nephropathy

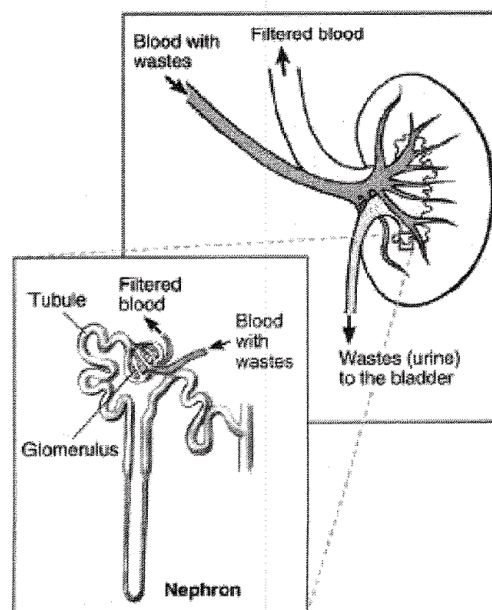
What is immunoglobulin A (IgA) nephropathy?

IgA nephropathy, also known as Berger's disease, is a kidney disease that occurs when IgA deposits build up in the kidneys, causing inflammation that damages kidney tissues. IgA is an antibody—a protein made by the immune system to protect the body from foreign substances such as bacteria or viruses. Most people with IgA nephropathy receive care from a nephrologist, a doctor who specializes in treating people with kidney disease.

How does IgA nephropathy affect the kidneys?

IgA nephropathy affects the kidneys by attacking the glomeruli. The glomeruli are sets of looping blood vessels in nephrons—the tiny working units of the kidneys that filter wastes and remove extra fluid from the blood. The buildup of IgA deposits inflames and damages the glomeruli, causing the kidneys to leak blood and protein into the urine. The damage may lead to scarring of the nephrons that progresses slowly over many years. Eventually, IgA nephropathy can lead to end-stage kidney disease, sometimes called ESRD, which means the kidneys no longer work well enough to keep a person healthy. When a person's kidneys fail, he or she needs a transplant or blood-filtering treatments called dialysis.

More information is provided in the NIDDK health topic, [Glomerular Diseases Overview](#).



The glomeruli are sets of looping blood vessels in nephrons—the tiny working units of the kidneys that filter wastes and remove extra fluid from the blood.

What causes IgA nephropathy?

Scientists think that IgA nephropathy is an autoimmune kidney disease, meaning that the disease is due to the body's immune system harming the kidneys.

People with IgA nephropathy have an increased blood level of IgA that contains less of a special sugar, galactose, than normal. This galactose-deficient IgA is considered “foreign” by other antibodies circulating in the blood. As a result, these other antibodies attach to the galactose-deficient IgA and form a clump. This clump is also called an immune complex. Some of the clumps become stuck in the glomerulus of the nephron and cause inflammation and damage.

For some people, IgA nephropathy runs in families. Scientists have recently found several genetic markers that may play a role in the development of the disease. IgA nephropathy may also be related to respiratory or intestinal infections and the immune system's response to these infections.

How common is IgA nephropathy and who is more likely to get the disease?



IgA nephropathy is one of the most common kidney diseases, other than those caused by diabetes or high blood pressure.¹

IgA nephropathy can occur at any age, although the first evidence of kidney disease most frequently appears when people are in their teens to late 30s.² IgA nephropathy in the United States is twice as likely to appear in men than in women.³ While found in people all over the world, IgA nephropathy is more common among Asians and Caucasians.⁴

A person may be more likely to develop IgA nephropathy if

- he or she has a family history of IgA nephropathy or Henoch-Schönlein purpura—a disease that causes small blood vessels in the body to become inflamed and leak
- he is a male in his teens to late 30s
- he or she is Asian or Caucasian

What are the signs and symptoms of IgA nephropathy?

In its early stages, IgA nephropathy may have no symptoms; it can be silent for years or even decades. Once symptoms appear, the most common one is hematuria, or blood in the urine.

IgA nephropathy

From Wikipedia, the free encyclopedia

IgA nephropathy (IgAN), also known as **IgA nephritis**, **Berger disease** (/bɛərˈʒeɪ/) (and variations), or **synpharyngitic glomerulonephritis**, is a disease of the kidney (or nephropathy), specifically it is a form of glomerulonephritis or an inflammation of the glomeruli of the kidney.

IgA nephropathy is the most common glomerulonephritis worldwide.^[1] Primary IgA nephropathy is characterized by deposition of the IgA antibody in the glomerulus. There are other diseases associated with glomerular IgA deposits, the most common being IgA vasculitis (formerly known as Henoch–Schönlein purpura [HSP]), which is considered by many to be a systemic form of IgA nephropathy.^[2] HSP presents with a characteristic purpuric skin rash, arthritis, and abdominal pain and occurs more commonly in young adults (16–35 years old). HSP is associated with a more benign prognosis than IgA nephropathy. In IgA nephropathy there is a slow progression to chronic kidney failure in 25–30% of cases during a period of 20 years.

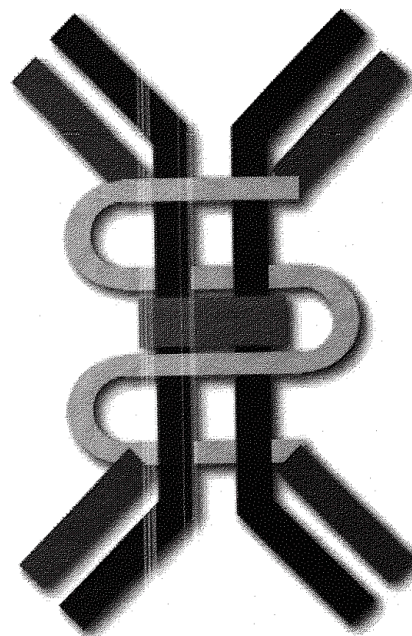
Contents

- 1 Signs and symptoms
- 2 Diagnosis
- 3 Morphology
- 4 Pathophysiology
 - 4.1 Natural history
- 5 Therapy
- 6 Prognosis
- 7 Epidemiology
 - 7.1 Genetics
- 8 History
- 9 References
- 10 External links

Signs and symptoms

The classic presentation (in 40–50% of the cases) is episodic hematuria, which usually starts within a day or two of a non-specific upper respiratory tract infection (hence *synpharyngitic*), as opposed to post-streptococcal glomerulonephritis, which occurs some time (weeks) after initial infection. Less commonly gastrointestinal or urinary infection can be the inciting agent. All of these infections have in common the activation of mucosal defenses and hence IgA antibody production. Groin pain can also occur. The gross hematuria resolves after a few days, though microscopic hematuria may persist. These episodes occur on an irregular basis every few months and in most patients eventually subsides, although it can

IgA nephropathy



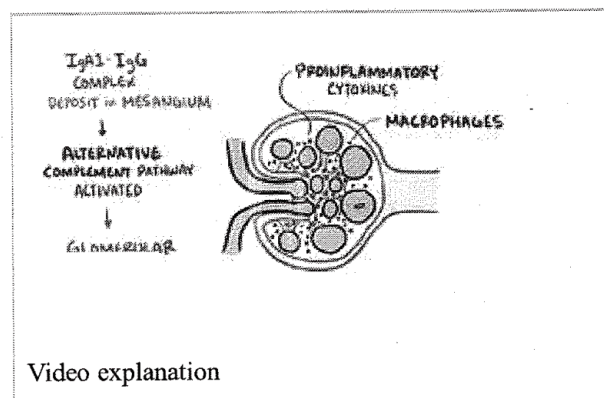
Immunoglobulin A dimer

Classification and external resources

Specialty	urology
ICD-10	N02.8 (http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/N02.8)
ICD-9-CM	583.9 (http://www.icd9data.com/getICD9Code.aspx?icd9=583.9)
OMIM	161950 (https://omim.org/entry/161950)
DiseasesDB	1353 (http://www.diseasesdatabase.com/ddb1353.htm)
MedlinePlus	000466 (https://medlineplus.gov/ency/article/000466.htm)
eMedicine	med/886 (http://www.emedicine.com/med/topic886.htm)
MeSH	D005922 (https://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2017/MB_cgi?field=uid&term=D005922)

take many years. Renal function usually remains normal, though rarely, acute kidney failure may occur (see below). This presentation is more common in younger adults.

A smaller proportion (20-30%), usually the older population, have microscopic hematuria and proteinuria (less than 2 gram/day). These patients may not have any symptoms and are only clinically found if a physician decides to take a urine sample. Hence, the disease is more commonly diagnosed in situations where screening of urine is compulsory (e.g., schoolchildren in Japan).



Very rarely (5% each), the presenting history is:

- Nephrotic syndrome (3-3.5 grams of protein loss in the urine, associated with a poorer prognosis)
- Acute kidney failure (either as a complication of the frank hematuria, when it usually recovers, or due to rapidly progressive glomerulonephritis which often leads to chronic kidney failure)
- Chronic kidney failure (no previous symptoms, presents with anemia, hypertension and other symptoms of kidney failure, in people who probably had longstanding undetected microscopic hematuria and/or proteinuria)

A variety of systemic diseases are associated with IgA nephropathy such as liver failure, celiac disease, rheumatoid arthritis, reactive arthritis, ankylosing spondylitis and HIV. Diagnosis of IgA nephropathy and a search for any associated disease occasionally reveals such an underlying serious systemic disease. Occasionally, there are simultaneous symptoms of Henoch–Schönlein purpura; see below for more details on the association. Some HLA alleles have been suspected along with complement phenotypes as being genetic factors.

Diagnosis

For an adult patient with isolated hematuria, tests such as ultrasound of the kidney and cystoscopy are usually done first to pinpoint the source of the bleeding. These tests would rule out kidney stones and bladder cancer, two other common urological causes of hematuria. In children and younger adults, the history and association with respiratory infection can raise the suspicion of IgA nephropathy. A kidney biopsy is necessary to confirm the diagnosis. The biopsy specimen shows proliferation of the mesangium, with IgA deposits on immunofluorescence and electron microscopy. However, patients with isolated microscopic hematuria (i.e. without associated proteinuria and with normal kidney function) are not usually biopsied since this is associated with an excellent prognosis. A urinalysis will show red blood cells, usually as red cell urinary casts. Proteinuria, usually less than 2 grams per day, also may be present. Other renal causes of isolated hematuria include thin basement membrane disease and Alport syndrome, the latter being a hereditary disease associated with hearing impairment and eye problems.

Other blood tests done to aid in the diagnosis include CRP or ESR, complement levels, ANA, and LDH. Protein electrophoresis and immunoglobulin levels can show increased IgA in 50% of all patients.

Morphology

Histologically, IgA nephropathy may show mesangial widening and focal and segmental inflammation. Diffuse mesangial proliferation or crescentic glomerulonephritis may also be present. Immunofluorescence shows mesangial deposition of IgA often with C3 and properdin and smaller amounts of other immunoglobulins (IgG or IgM). Early components of the classical complement pathway (C1q or C4) are usually not seen. Electron microscopy confirms electron-dense deposits in the mesangium that may extend to the subendothelial area of adjacent capillary walls in a small subset of cases, usually those with focal proliferation.

9



IgA Nephropathy Cure

Whatsapp: 008615033420788

Go

If you have any question, please click here for live help.

[Online Doctor](#) | [Contact Us](#) | [Site Map](#)

- [Home Home](#)
- [IgA Nephropathy IgA Nephropathy](#)
- [fsgs fsgs](#)
- [Nephrotic Syndrome Nephrotic Syndrome](#)
- [Our Treatment Our Treatment](#)
- [Patient Story Patient Story](#)
- [Online Community Online Community](#)
- [About Us About Us](#)

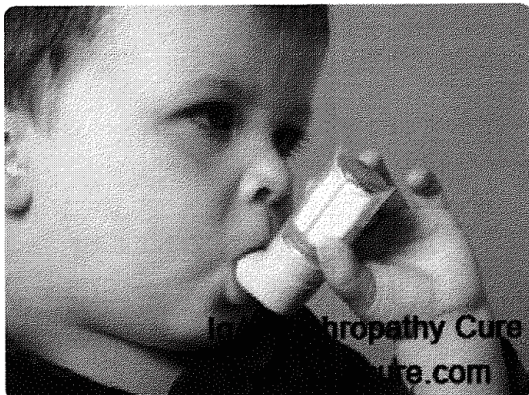
IgA Nephropathy

- Explore:
- [Basics](#)
- [Symptoms&Complications](#)
- [Treatment](#)
- [Healthy Living](#)

[Home](#) > [IgA Nephropathy](#) > [IgA Nephropathy Basics](#) >
Font Size [A](#) [A](#) [A](#)

Is There Any Connection Between IgA Nephropathy and Asthma

Question: I have [IgA Nephropathy](#). I have noticed whenever I seem to have a flare up, my asthma gets worse. I am just wondering if they are actually connected.



Answer: Asthma is a chronic lung disease that inflames and narrows the airways. Many factors can trigger asthma, one of which is respiratory infections. IgA Nephropathy is an autoimmune disease, which can cause IgA immune complexes depositing in the kidneys. It usually flares up when you have respiratory infections as well. Then, you know the connection between IgA Nephropathy and asthma. Both of them can be induced by respiratory infections. That is why when you have a flare up of IgA Nephropathy, your asthma gets worse.

How to reduce the respiratory infections for patients with IgA Nephropathy and asthma?

To reduce the respiratory infections, you should strengthen your immunity to prevent it. In Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, we use [Immunotherapy](#) to treat IgA Nephropathy. This therapy is a combined medical treatment of Chinese medicine and western medicine. The combination makes up respective

shortcomings to achieve a better therapeutic effect. It can help clear the cycling immune complexes from the blood to reduce their deposition on kidneys. It can also increase the kidneys' tolerance to immune complexes so that even if there are immune complexes, they do not trigger the relapse of IgA Nephropathy. Besides, it can block abnormal immune reaction to reduce the production of immune complexes. And it can help strengthen your immunity to help you fight against the disease. After a period of treatment, your kidney function will improve and your whole body will become harmonious and balanced. As a result, you control both IgA Nephropathy and asthma well.

 If you have any question, please click here for live help.

Is there any connection between IgA Nephropathy and asthma? Yes, there is. If you are interested in the above treatment we referred to just now, you can contact [online doctor](#) or leave a message below. We will have renal experts to give you a personalized guidance on treatment.

Tag: [IgA Nephropathy](#)[IgA Nephropathy Basics](#)

previous: [How Respiratory Tract Infection Related to IgA Nephropathy](#)

Next: [How to Prolong Life Without Dialysis for IgA Nephropathy Patients](#)

Hope the above information is helpful for you. If you have any other questions on kidney disease or want to get more personalized and professional treatment suggestions, please leave a message below.

leave a message

Free medical answers from experts within 24 hours.

Name

Country

Email*

Phone*

Description

Related Articles

Important information in one quick click. Related Articles on IgA Nephropathy are designed to provide accurate and timely information in a short and easy to understand format. Choose the topics of interest to you and read, print or take to your next doctor visit.

[Is Yogurt Good for IgA Nephropathy Patients](#)

[What Can I Do with Creatinine 11 and IgA Nephropathy](#)

[Is IgA Nephropathy A Dangerous Disease](#)

10



Asbestos Diseases Society
of Australia Inc.

[Home](#) [Asbestos Info](#) [Services](#) [Raffles](#) [News and Events](#) [Contact](#) [Help Us](#)

[ADSA Walk Galleries](#)

[ADSA Walk for Research and Awareness](#)

[Newsletters](#)

[General News and Information](#)

[Events](#)

[ADSA Supporters](#)

[Photo Gallery](#)

[Message of Hope](#)

[Asbestos Awareness Week](#)

Asbestos Aware
20 November 2017 to 2
Asbestos Kills – There is no safe level

Donate Please
Tax Deductible

Tweet Now! Follow Us on Facebook

Asbestos Caused Diseases

Asbestos related diseases characteristically develop over a long period of time. The first symptoms may not appear for anything from 10-50 years. Peak mortality rates are expected between the years 2010 and 2020.

The list of diseases include:

1. Mesothelioma
2. Asbestosis
3. Lung Cancer
4. Laryngeal Cancer
5. Ovarian Cancer
6. Testes Cancer
7. Pleural plaques
8. Pleural thickening
9. Pleural effusion

Mesothelioma

Is a form of cancer of the lining of the lungs and abdomen so far only known to be caused by asbestos. It occurs due to Some inhaled fibres penetrate to the lung walls and cause cancer in the lining of the lung (pleura). If swallowed fibres can penetrate the stomach or bowels and cause cancer in the lining of the abdomen (peritoneum). Mesothelioma has:

- High association with amphibole asbestos (brown and blue)
- Can take up to 45 years to develop after initial exposure
- Extremely aggressive ("Turbo charged") cancer
- No relation to smoking
- Death usually occurs within 6-18 months after diagnosis
- **There is no cure**

Mesotheliom cancer encompassing the lungs over a series of xrays.

Asbestos Diseases Society of Australia Inc

219 Main Street
Osborne Park WA 6017

PO BOX 1394
Osborne Park WA 6916

Telephone:
1800 646 690 (National Toll Free)
(08) 9344 4077 (Perth Callers)
+61 8 9344 4077 (International Callers)

Fax:
(08) 9345 0422
+61 8 9345 0422 (International Faxes)

Email: [Click here](#)



מחלות ריאה

הריאות בגוף האדם הן איבר הנשימה העיקרי ותפקידן הוא לשאוף את האוויר בכדי לקלוט חמצן אשר עובר אל מערכת הדם שלנו. התאים בגוף זקוקים לחמצן כדי להתפתח ולצמוח כשורה.

הידעתם כי במהלך יום שגרתי אדם בריא נושם כמעט 25,000 פעמים? כאשר אדם נושם פחות מהמספר הנקוב הרי שחל שינוי בתפקוד הריאה שלו והוא עלול לחלות במחלת ריאה.

אותו האדם יחווה קשיי נשימה בדרגות שונות, תלוי בסוג ובחומרת המחלה. פגיעות חמורות של הריאות בגוף אדם עלולות להיות מסוכנות מאוד ואף לגרום למוות.

על הריאות שלנו

שתי הריאות ממוקמות בבית החזה ומתחילות מעצם הבריה ועד הסרעפת כאשר לריאה הימנית שלוש אונות ואילו לריאה השמאלית שתי אונות. הסיבה לכך שאינן שוות בגודלן, והריאה השמאלית קטנה יותר היא כדי להכיל את הלב.

קנה הנשימה הינו צינור המתחיל מהגרון ומסתיים בבית החזה ומתפצל לשני סימפונות שמטרתם להעביר אוויר אל הריאות.

כאשר נאדיה (שלפוחיות אוויר המתחברות לסימפונות הקשורות לסימפונות) מלאה באוויר שנשאף מפעפע חמצן אל הדם שבנימים ובמקביל מפעפע פחמן דו חמצני החוצה מנימי הדם אל האוויר שבנאדיות.

זוהי פעולת נשיפה הנחשבת תקינה כאשר חמצן ופחמן דו חמצני מפעפעים במקביל ממערכת הגוף שלנו.

בשאיפת אוויר שאינו נקי כמו עשן הסיגריות, אנו מסתכנים בשיבוש תהליך הנשימה והשאיפה וכך למעשה עלולה להיווצר במהרה פגמים בריאה שעלולים להוביל למחלות שונות.

הגורמים למחלות ריאה

קיימים גורמים רבים למחלות הריאה שהעיקריים שביניהם הם הנזקים שאנו בני האדם גורמים לעצמנו – חלה מנזקי העישון ועד תוצרים של העולם המערבי המתועש כגון מזון ואורח חיים לא בריא.

אולם לא רק גורמים סביבתיים עלולים לגרום למחלות הנוראיות הללו אלא גם גורמים גנטיים אשר עוברים בתורשה או קשורים למכסת גיל מסוים כאשר הגוף אינו יכול להכיל יותר מזהמים וחידקים.

גורם זיהום סביבתי מספר אחד – עישון



אחת מחלות הריאה הקשות ביותר הינה סרטן הריאות שלרוב נגרם מגורם הזיהום העיקרי, עישון סיגריות. לרוב יחלו במחלה המעשנים הכבדים, האקטיביים – אולם אין להוציא מן הכלל את החשופים פסיבית לזיהום העשן וסיכון לסרטן הריאות גם כן.

עשן הסיגריות גורם נזק אדיר לריאה וגורם לשקיעת גורמים מעודדים התפתחות מחלת הסרטן (קרצינוגנים). פעולת שאיפה זו מעודדת שינויים במחזור התאים וחלוקתם באופן תקין.

לא רק סרטן הריאות הינה מחלה הנגרמת בעיקר בשל עישון אלא מחלות כגון נפחת, אסתמה, בرونכיטיס כרונית הנגרמות מחשיפה ישירה או עקיפה של עשן הסיגריות.

חשוב לציין שלא כל המעשנים הכבדים עלולים לחלות במחלות אלו ועל ידי **גמילה מעישון מוקדם ככל האפשר** וטיהור הגוף מעשן הסיגריות יכול לגרום להפחתת הסיכון לחלות במחלות הללו.

גנטיקה ותורשה הגורמים למחלות ריאה

כפי שצינו לעיל, הריאות לא יספקו לגוף את החמצן הדרוש לו במקרה של הרס בתהליכי הנאדיות. כמו כן, חוסר היכולת לסלק את הפחמן דו חמצני מן הגוף עלול להוביל למצבים קריטיים של קוצר נשימה ושיבוש חיי השגרה כליל.

סיסטיק פיברוזיס הינה דוגמא למחלה תורשתית-גנטית שנובעת מתפקוד חלבוני לקוי של תאי האפיתל שאינם מצליחים לאזן את המלחים בגוף וגורמים לזיהומים בריאות, שיעול וצפצופים. המחלה תוקפת בעיקר תינוקות שהוריהם בעלי כרמוזום 7 והם נשאים של המחלה (אך לא בהכרח חולים בה). דוגמא אחרת היא בעלי מערכת חיסונית חלשה שחלו בעקבות זאת גם במחלות הריאה השונות. הסיבה נעוצה בכך שבשל היותם מוחלשים חיסונים הם חשופים ברמה גבוהה מהשאר לחיידקים, וירודים ומזהמים אשר עלולים ליצור אצלם בעיות תפקוד וקשיי נשימה.

דרכי טיפול והתמודדות עם מחלות ריאה.

באופן כללי קשה לסווג את דרכי הטיפול של מחלות הריאה בכללותן. מחלות בריאה הן שונות ומגוונות והטיפול בהן נקבע בהתאם לסוג המחלה וחומרתה:

- **סרטן הריאות** – לאחר איבחון המחלה קובעים את הדירוג בו נמצא הגידול אשר חיוני להמשך טיפול נאות במחלה. ככל שדרגת הטיפול גבוהה יותר כך הטיפול בו יהיה קשה יותר וסיכויי ההחלמה יהיו נמוכים. על כן יש חשיבות גדולה לאבחנה המוקדמת והפסקת העישון מהר ככל האפשר.
- **דלקת ריאות** – במידה ומדובר בדלקת חיידקית משתמשים בטיפול אנטיביוטי המחסל אותם. במקרים קשים יותר נוטים לאשפז חולים עד שהדלקת חולפת ובנוסף מספקים חמצן להקלת הנשימה.

- **אסתמה** – אסתמה הינה מחלה המשפיעה על היצרות דרכי האוויר ומהווה קושי נשימתי לסובלים ממנה. הטיפול במחלה הינו סימפטומי בלבד ובעזרת הטיפול מתבצע על ידי משאפים המכילים מרחיבי סימפונות וסטרואידים. טיפול דומה ניתן לחולים בברונכיאקטזיס.
- **מחלות ריאה חסימתיות (copd)** – מחלות הריאה החסימתיות הן נפחת וברונכיטיס כרונית בהן סובלים החולים מקשיים בנשימה ובעיות בשחלוף הגזים. למחלות אלו אין טיפול המרפא אותן כיוון שמדובר בנזק שנגרם לריאה והוא אינו הפיך. אולם ישנם טיפולים המקלים על הסימפטומים ועוזרים להמשך תקין של חיי השגרה.
- **מחלות ריאה ווסקולריות** – מחלות המושפעות מכלי הדם בריאה כגון בצקת ריאות ותסחיף ריאתי. אי שמירה על אורח חיים בריא גורם למחלות הללו ומלבד טיפולים להקלה בסימפטומים אין טיפול המרפא אותן לחלוטין.
- **סיסטק פיברוזיס** – הטיפול המוצע למחלה זו הם בעיקר הקלה על הסימפטומים של המחלה ולא מיגור שלה. הטיפולים מקלים על מערכת הנשימה והעיכול על ידי מתן חמצן, סטוריאידין ותפריט תזונתי מוקפד.
- **אטלקטז (תמת הריאות)** – מחלה זו נגרמת עקב אובדנו של נפח הריאה כתוצאה מחוסר היכולת להרחיב את חלל האוויר. הטיפול הראשוני המוצע הינו הרחבת הריאות ובמקרים קשים יותר פרוצדורה ניתוחית להסרת האיזור הנגוע.
- **שעלת ושחפת** – כיום ישנם חיסונים מגיל צעיר הניתנים לתינוקות ולכן, מחלות ריאה אלו נחשבות כנדירות.

על האתר

המידע באתר "בריאות הריאות" הינו אתר מידע שמטרתו הבנה בסיסית של המושגים הרחבים בכל הנוגע לנושא מחלות הריאה.

הכתוב באתר אינו מתיימר להחליף ייעוץ רפואי ולכל בעיה ושאלה מומלץ לפנות לרופא המשפחה בהקדם ולא רק להסתמך על הכתוב באתר זה.

<http://www.lung.org.il>



12 Asbestos-related diseases

From Wikipedia, the free encyclopedia

Asbestos-related diseases are disorders of the lung and pleura caused by the inhalation of asbestos fibres. Asbestos-related diseases include non-malignant disorders such as asbestosis (pulmonary fibrosis due to asbestos), diffuse pleural thickening, pleural plaques, pleural effusion, rounded atelectasis and malignancies such as lung cancer and malignant mesothelioma.

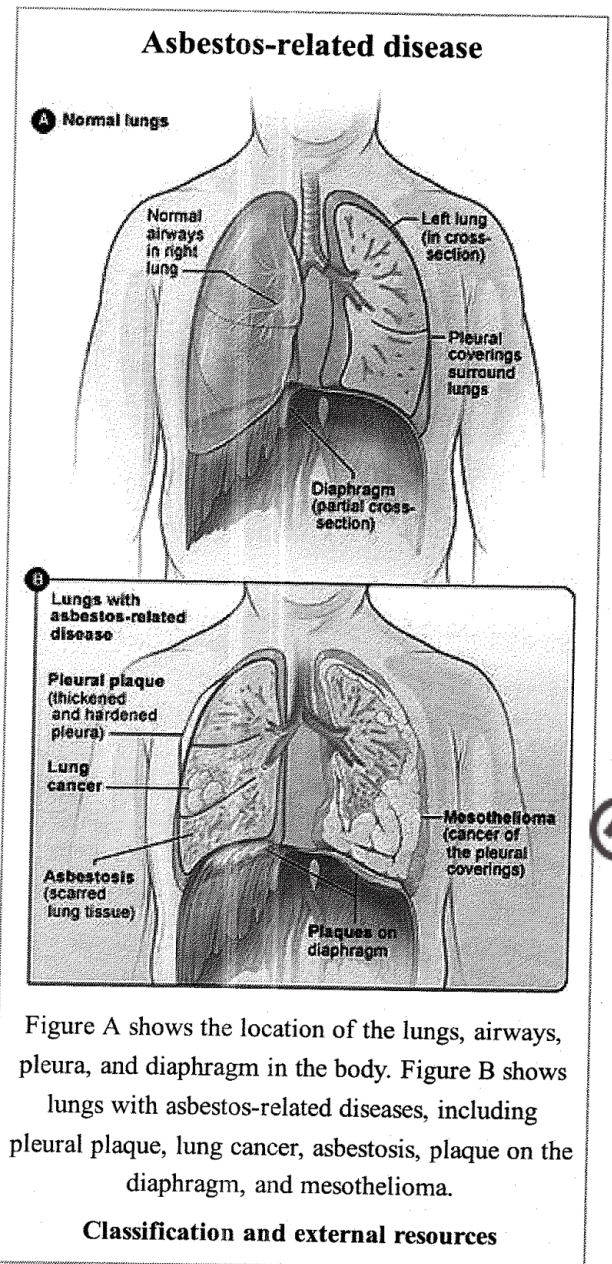
People who worked in jobs with high asbestos dust exposure are at the highest risk of developing asbestos-related disease. However, exposure to asbestos may also occur in the worker's home due to dust that has accumulated on the worker's clothing (para-occupational exposure). Asbestos-related diseases can also occur as a result of non-occupational, environmental exposure. Asbestos was extensively used in many building materials, therefore large quantities of asbestos still remain in buildings that were built prior to the restriction of asbestos use that applies in many countries. The weathering and aging of such buildings may cause asbestos fragments to be released in the air and create a potential hazard. Anyone who disturbs the asbestos-containing material during home maintenance and renovation can be affected,^[1] although the exact risks are difficult to quantify.

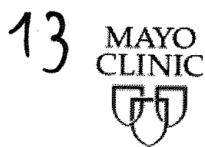
Contents

- 1 Pathophysiology
- 2 Non-malignant asbestos-related pleural diseases
 - 2.1 Pleural plaques
 - 2.2 Diffuse pleural thickening
 - 2.3 Benign asbestos pleural effusion
 - 2.4 Rounded atelectasis
- 3 Asbestosis
- 4 Malignant asbestos-related diseases
 - 4.1 Malignant mesothelioma
 - 4.2 Asbestos-related lung cancer
- 5 Asbestos disease medical articles
- 6 See also
- 7 References

Pathophysiology

Inhaled asbestos fibres enter the upper and lower respiratory tracts when asbestos is released into the air. Some of the inhaled fibers are cleared by the mucociliary clearance mechanism but long thin asbestos fibers may reach the lower airways and alveoli, and can be retained in the lungs for many years. Amphibole fibers are not cleared as effectively as serpentines and therefore accumulate more readily in the distal lung parenchyma.^[2] Asbestos fibres are recognised by the lungs as foreign bodies and cause the activation of the lung's local





[Request an Appointment](#)
[Log in to Patient Account](#)
[Find a Doctor](#)
[English](#)
[Find a Job](#)
[Give Now](#)
[PATIENT CARE & HEALTH INFO](#)
[DEPARTMENTS & CENTERS](#)
[RESEARCH](#)
[EDUCATION](#)
[FOR MEDICAL PROFESSIONALS](#)
[PRODUCTS & SERVICES](#)
[GIVING TO MAYO CLINIC](#)

Appointments at Mayo Clinic

Mayo Clinic offers appointments in Arizona, Florida and Minnesota and at Mayo Clinic Health System locations.

[Request Appointment](#)

Diseases and Conditions

Asthma

[Print](#)
[Basics](#)
[Care at Mayo Clinic](#)
[In-Depth](#)
[Expert Answers](#)
[Multimedia](#)
[Resources](#)
[News From Mayo Clinic](#)
[Definition](#)
[Symptoms](#)
[Causes](#)
[Risk factors](#)
[Complications](#)
[Preparing for your appointment](#)
[Tests and diagnosis](#)
[Treatments and drugs](#)
[Lifestyle and home remedies](#)
[Alternative medicine](#)
[Coping and support](#)
[Prevention](#)
[Products and services](#)
[The Mayo Clinic Diet](#)

What is your weight-loss goal?

[5-10 lbs »](#)
[11-25 lbs »](#)
[25+ lbs »](#)

Causes

By Mayo Clinic Staff

It isn't clear why some people get asthma and others don't, but it's probably due to a combination of environmental and genetic (inherited) factors.

Asthma triggers

Exposure to various irritants and substances that trigger allergies (allergens) can trigger signs and symptoms of asthma. Asthma triggers are different from person to person and can include:

- Airborne substances, such as pollen, dust mites, mold spores, pet dander or particles of cockroach waste
- Respiratory infections, such as the common cold
- Physical activity (exercise-induced asthma)
- Cold air
- Air pollutants and irritants, such as smoke
- Certain medications, including beta blockers, aspirin, ibuprofen (Advil, Motrin IB, others) and naproxen (Aleve)
- Strong emotions and stress
- Sulfites and preservatives added to some types of foods and beverages, including shrimp, dried fruit, processed potatoes, beer and wine
- Gastroesophageal reflux disease (GERD), a condition in which stomach acids back up into your throat

[Symptoms](#)
[Risk factors](#)
[Share](#)
[Tweet](#)

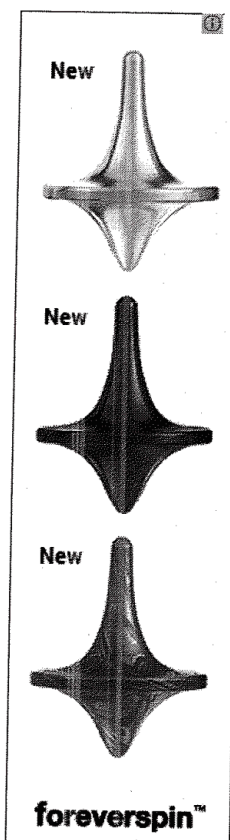
Aug. 30, 2016

[References](#)

Free E-newsletter

Subscribe to
Housecall

Advertisement



Mayo Clinic does not endorse companies or products. Advertising revenue supports our not-for-profit mission.

Advertising & Sponsorship

[Policy](#) | [Opportunities](#) | [Ad Choices](#)

Mayo Clinic Store

Check out these best-sellers and special offers on books and newsletters from



ADVERTISEMENT

**COLD, FLU, &
COUGH HOME**

Cold
Cough
Flu
News
Reference
Slideshows
Quizzes
Videos
Message Boards
Find a Doctor

COLD GUIDE

Overview & Facts
Symptoms &
Complications
Treatment & Care

**RELATED TO
COLD, FLU, &
COUGH**

Allergies
Allergy Relief Advisor
Bronchitis
Cold & Flu Map
Ear Infection
Flu Vaccine
Sinus Infection
Strep Throat
Drug Interaction Checker
More Related Topics

Cold, Flu, & Cough > Cold Guide >

Asthma and Colds



Listen



If you have asthma, catching a cold may worsen or trigger your symptoms. It's important to understand asthma symptoms and cold symptoms and to know which asthma medicines you need to use to prevent asthma flares and asthma attacks.

The information here about asthma can help you stay well when coping with asthma and a cold.

**What's the Difference Between
Asthma and Colds?**

Asthma is associated with inflammation of the lower airways inside your lungs called the bronchial tubes. Colds result

IN THIS ARTICLE

What's the Difference Between Asthma and Colds?

What Are the Symptoms of Asthma?

What Are the Symptoms of a Cold?

What Symptoms Indicate I May Have a More Serious Infection?

How Can I Prevent Colds if I Have Asthma?

What Can I Do When Asthma Symptoms Get Worse With Colds?

TODAY ON WEBMD

Sinus Headaches
Symptoms and treatments.



Too Sick to Work?
When to go in, when to stay home.



Natural Cold & Flu Remedies
15 tips to help you feel better.



Germ Patrol
Find out the dirtiest things you touch every day.



mainly affect your nose and throat. These are the upper airways.

You normally take air into your body through your nose and windpipe into your bronchial tubes, which go on to branch into smaller tubes. At the end of these tubes there are tiny air sacs called alveoli that deliver oxygen and remove carbon dioxide from the blood as we breathe.

During normal breathing, the bands of muscle that surround the airways are relaxed. Air moves freely. During an asthma attack, three main changes occur that stop air from moving easily through the airways:

1. The bands of muscle that surround the airways tighten. This makes the airways narrow. This tightening is called bronchospasm.
2. The lining of the airways becomes swollen or inflamed.
3. The cells that line the airways produce more mucus, which is thicker than normal.

All of these factors -- bronchospasm, inflammation, and mucus production -- cause asthma symptoms such as difficulty breathing, wheezing, coughing, breathlessness, and difficulty performing activities.

Colds are respiratory infections caused by viruses. Several hundred different viruses may cause your cold symptoms. These viruses can also affect your airways, sinuses, throat, voice box, and bronchial tubes.

What Are the Symptoms of Asthma?

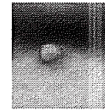
Not every person with asthma has the

RECOMMENDED FOR YOU



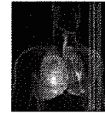
VIDEO

Post-Flu Shot Aches? What to Do



ARTICLE

What Causes Pustules on Your Skin?



VIDEO

How Do You Get Pneumonia?



VIDEO

Sinus Infections: What's Normal?



VIDEO

Foods to Boost Immunity



VIDEO

Got the Flu? Here's What to Do



VIDEO

Are Your Symptoms Strep Throat?



VIDEO

Do You Need an Antibiotic?



TOOLS & RESOURCES

Post-Flu Shot Blues?

Tips to Boost Your Immune System

What Causes Pneumonia?

Immunity-Boosting Foods

Do I Need an Antibiotic?

Get a Look Inside Your Nose

SUBSCRIBE TO WEBMD NEWSLETTERS

ADVERTISEMENT



Asthma and Colds

SUBSCRIBE

SEARCH



might be mild one time and severe another time.

Asthma does not cause a fever, chills, muscle aches, or sore throat. The most common asthma symptoms include:

- Frequent coughing
- Shortness of breath
- Wheezing
- Chest tightness

- ☐ Men's Health
- ☐ Weight Loss Wisdom

Enter email address

Subscribe

By clicking Submit, I agree to the WebMD Terms & Conditions & Privacy Policy and understand that I may opt out of WebMD subscriptions at any time.

1 2

View All



> NEXT PAGE

NEXT ARTICLE

Heart Disease and Colds >

Cold Guide >

- | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------|
| 1 | Overview & Facts | 3 | Treatment & Care |
| 2 | Symptoms & Complications | | |

SPONSORED ADS

Acute Severe	Best Asthma
Asthma Cough	Natural Asthma
Severe Asthma	Symptoms Of
Reduce Asthma	Home Remedies

TOP PICKS



Asthma and Colds

SUBSCRIBE

SEARCH



GET SUPPORT

DONATE

Search: ☒ Resources ☐ Community
[Home](#) [About AAFA](#) [Asthma](#) [Allergies](#) [Programs](#) [Advocacy](#) [Research](#) [Get Involved](#) [News](#) [Communities](#)
[Asthma Triggers](#) [Asthma Symptoms](#) [Asthma Diagnosis](#) [Asthma Treatment](#) [Asthma Prevention](#) [Living with Asthma](#)

ASTHMA TRIGGERS

Allergens and Allergic Asthma

Tobacco Smoke

Air Pollution

Respiratory Infections

Exercise

RESPIRATORY INFECTIONS

Pneumococcal Disease

Flu (Influenza)

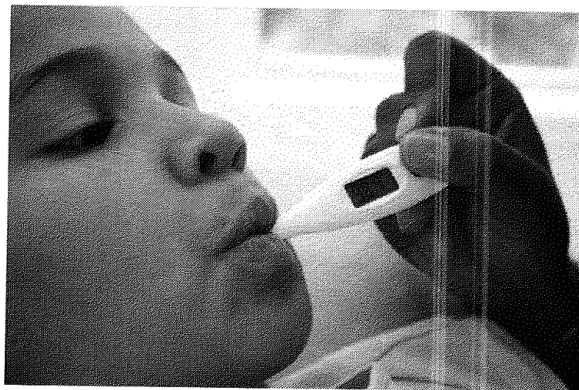
ASTHMA SUPPORT

Through AAFA's online support community, patients nationwide can connect with others, stay up-to-date on asthma and allergy news, and have just-in-time access to all of AAFA's free digital services.

SIGN UP NOW

Respiratory Infections

Respiratory infections include the common cold, [the flu](#) and other infections. These common illnesses can affect your lungs when you have asthma. They can cause inflammation (swelling) and narrowing of your airways. These changes could trigger asthma symptoms (an asthma episode or an asthma attack).



Respiratory illnesses are a common asthma trigger, especially in children



What Do I Do If I Have a Respiratory Illness?

It's always important to keep your asthma under control. It is particularly important when you're sick.

- [Follow your asthma action plan](#). Be sure that your asthma action plan tells you what to do in case of illness. If you get flu-like symptoms, see your doctor right away.
- Talk with your doctor about what over-the-counter medicines to use for a respiratory infection.
- Keep your [quick-relief medicine](#) with you at all times to treat asthma symptoms.
- Call your doctor if you have any symptoms that concern you.
- Call 911 immediately if you have any of these danger signs:
 - Trouble walking or talking due to shortness of breath
 - Blue or gray lips or fingernails
 - Fast breathing with chest retractions (skin sucks in between or around the chest plate and/or rib bones when inhaling)
 - [Other signs of a severe asthma attack](#)

How Can I Prevent Respiratory Infections?

Viruses cause most respiratory infections. To lower your chance of getting sick, take these steps:

- Wash your hands often with soap and warm water.
- Avoid touching your eyes, nose or mouth.
- Get a yearly flu vaccine.
- Keep your breathing equipment clean. This includes your asthma inhaler, asthma nebulizer, and nebulizer tubing and mouthpiece.
- Do not share your breathing equipment or medicines with others.

16

PubMed ▼

Format: Abstract**Full text links**Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Sep;11(9):938-43.

Exposure to cold and respiratory tract infections.

Mourtzoukou EG¹, Falagas ME.

Author information

Abstract

There is a constant increase in hospitalizations and mortality during winter months; cardiovascular diseases as well as respiratory infections are responsible for a large proportion of this added morbidity and mortality. Exposure to cold has often been associated with increased incidence and severity of respiratory tract infections. The data available suggest that exposure to cold, either through exposure to low environmental temperatures or during induced hypothermia, increases the risk of developing upper and lower respiratory tract infections and dying from them; in addition, the longer the duration of exposure the higher the risk of infection. Although not all studies agree, most of the available evidence from laboratory and clinical studies suggests that inhaled cold air, cooling of the body surface and cold stress induced by lowering the core body temperature cause pathophysiological responses such as vasoconstriction in the respiratory tract mucosa and suppression of immune responses, which are responsible for increased susceptibility to infections. The general public and public health authorities should therefore keep this in mind and take appropriate measures to prevent increases in morbidity and mortality during winter due to respiratory infections.



PMID: 17705968

[Indexed for MEDLINE]

Publication type, MeSH terms☐**LinkOut - more resources**☐**PubMed Commons**[PubMed Commons home](#)

0 comments

[How to join PubMed Commons](#)

17

(<http://allergicliving.com>)



Teens and Young Adults on Food Allergy Control

 **SEARCH** [HOME \(HTTP://ALLERGICLIVING.COM/\)](http://allergicliving.com/) [FOOD ALLERGY](#)  [CELIAC](#)  [MANAGING](#)  [INDOOR](#)  [OUTDOOR](#)  [ASTHMA](#)  [RECIPES](#)  [RESOURCES](#) 

[Home](#) > Cold Air, Exercise and Asthma

Cold Air, Exercise and Asthma

By: **Dory Cerny** (<http://allergicliving.com/author/dory-cerny/>)

in [Asthma \(http://allergicliving.com/category/asthma/\)](http://allergicliving.com/category/asthma/), [Basics \(http://allergicliving.com/category/asthma/asthma-basics/\)](http://allergicliving.com/category/asthma/asthma-basics/)

Published: July 2, 2010

 625

 (<mailto:?subject=Cold Air, Exercise and Asthma&body=http://allergicliving.com/2010/07/02/asthma-cold-air-and-exercise/>)



Share 76

Tweet

In winter, the pollen allergic breathe sighs of relief. Not so those who have **asthma triggered by cold air, exercise or indoor allergens**. But winter need not be a cruel season for the lungs.

How cold air affects asthma

A winter wind whips your face. What do you do? Probably squint and tear up because cold air dries out and irritates the delicate tissue of the eyes. Asthmatics can have a similar reaction in their lungs, one that literally takes their breath away. **Cold, dry air irritates hypersensitive lungs** that have become inflamed, causing bronchospasm. The muscles around the irritated bronchial tubes constrict and become even more narrow, making it difficult to breathe. An increase of mucus in the lungs also limits breathing, resulting in wheezing, coughing and tightness in the chest.

Dr. Mark Greenwald, a Toronto allergist, notes that even non-asthmatics can feel their breath catch in a frosty gust on extremely cold, dry days. "That's what the asthmatic feels, but it's triggered much easier and by air that's not as cold." He reminds, however, that with proper treatment, the asthmatic should be able to do everything the non-asthmatic can. "Be very aggressive with your asthma control," he says.

What should you do about cold air and asthma?

- You don't want to stay inside all winter: if you are experiencing symptoms from the cold, speak to your doctor soon about altering your medication plan.
- Wear a scarf loosely over your nose and mouth and breathe through your nose to warm and humidify the air you breathe. (This is easier on asthmatic lungs, reducing the likelihood of irritation.)
- Keep your inhalers close to your body, since warm medication is more easily distributed into the respiratory system.

Exercise and asthma

Greenwald points out that about 20 per cent of the winter Olympic team has asthma, and if they can handle strenuous workouts, you can exercise, too! It's a question again of managing your asthma medication plan.

Be aware that **if you have exercise-induced bronchoconstriction (EIB), it can flare during the winter** (even if controlled the rest of the year). This is due to the fact that when people exercise, they often breathe through their mouths rather than noses. When the air is cold and not warmed in the nose, that can irritate sensitive lungs. In a 2001 study, British researchers found that 70 per cent of asthma patients had symptoms triggered by a combination of cold air and exercise.

What should you do about exercise and asthma?

- Choose indoor activities like swimming or basketball if you find your symptoms are increasing outdoors.
- Speak to your doctor as soon as possible. He/she may suggest an increased dosage in your controller/preventive medications during the winter, or add a reliever medication to your routine. Then get out and ski or skate.
- Be sure to warm up and cool down slowly with vigorous activity.

Indoor allergens and asthma

Studies in recent years have found that the [air quality \(http://allergicliving.com/index.php/2010/06/30/asthma-and-air-home-air-quality-pt-1/\)](http://allergicliving.com/index.php/2010/06/30/asthma-and-air-home-air-quality-pt-1/) inside the average home is up to five times worse than that outside. And North Americans spend about 90 per cent of their time indoors during the winter.

Besides increasing exposure to asthma triggers such as chemicals and fumes from cleaning products, a building sealed tightly against the cold also provides an ideal environment for mould and dust mites. Add pet dander or cigarette smoke and asthma problems are compounded.

What should you do about indoor allergens and asthma?

- The best defence is a clean house. Use a HEPA-filtered vacuum on furniture, drapes and floors, and dust with a damp cloth.
- Never let anyone smoke in your home.
- Never let anything smoke in your house either: sorry, no fire in that fireplace.

Cold and Flu – Added Aggravation for Asthma

"Asthmatics are more reactive to colds," Greenwald says. In a study of students in Denver, researchers found that an upper respiratory infection doubled the likelihood that a child would have a full-blown asthma attack, and quadrupled the chance of a general increase in symptoms. Colds and chest infections are considered the most common trigger for a majority of asthmatics.

What should you do about colds and flu and asthma?

- Prevent colds and viruses by washing your hands frequently and keeping your distance from infected friends and co-workers.
- If you do get sick and your asthma symptoms worsen, ask your doctor about adjusting your medication.
- The good news: though still in early stages of research, British scientists found that a drug developed to treat multiple sclerosis also inhibits the replication of cold virus cells in the lungs of asthmatics. This group usually has a higher rate of replication than non-asthmatics.

Be In Control of Your Asthma

If your asthma is under control, you should not be experiencing symptoms – even on the coldest days or when exercising vigorously. Yet, a majority of asthmatics are not managing their disease well. Greenwald admonishes: "Too many still rely on emergency treatment, and that's not the way to go."

So if you know the cold causes you grief, speak to your doctor, amend your asthma action plan, and breathe easy.

First published in Allergic Living magazine. To subscribe affordably, click [here](http://allergicliving.com/subscribe.asp) (<http://allergicliving.com/subscribe.asp>).

SHARE

 (<http://allergicliving.com/2010/07/02/asthma-cold-air-and-exercise/>)

Share To

Tweet

 (<http://allergicliving.com/2010/07/02/asthma-cold-air-and-exercise/>)



**SUBSCRIPTIONS
STARTING AT \$19.99**



You May Also Like



Asthma: Medication is a Must (<http://allergicliving.com/2017/04/17/asthma-medication-is-a-must/>)



Allergic Living's Guide to Asthma (<http://allergicliving.com/2017/04/17/allergic-livings-guide-to-asthma/>)



ד"ר שמעון שטורך – מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
טל. 04-8359220 | פקס. 04-8359214
shimon.storch@b-zion.org.il | www.b-zion.org.il



8/10/17

לכבוד משרד הביטחון אגף שיקום נכים
חוות דעת מגיבה בעניינו של מר טלמור דורון ת.ז. 028638526

בהמשך לחוות דעתי הקודמת מתאריך 24/2/17
הגבתי כבר בחוות דעתי לחוות דעתו של דר ברנע בחוות דעתי הראשונה בתיק
חוות דעת זו היא בתגובה לכתב ערעור מתוקן מתאריך 9/7/17 של עורך דין אריאל פרייברג
עורך דין אריאל פרייברג בכתב הערעור מנסה שוב לטעון 3 טיעונים עיקריים:

- א. קשר בין אסבסט למחלה כלומר אסבסט הוא אחד ממחוללי מחלת ה IgA Nephropathy שממנה סבל מר טלמור
- ב. קשר בין מחלת האסתמה ממנה סבל מר טלמור למחלת ה IgA Nephropathy שממנה סבל מר טלמור
- ג. קשר בין מחלה ראייתית זיהומית למחלת ה IgA Nephropathy
- ד.

אתייחס לכל שלשלת הנקודות בנפרד

א. **האם אסבסט הוא מחולל של מחלת ה IgA nephropathy ?**

התעמקתי בנושא בחוות דעתי הראשונה ואדגיש שוב בספרות הרפואית אין כל מחקר רציני שמוצא קשר בין השניים. יתרה מזאת כשמקיימים בגוגל אסבסט ו IgA Nephropathy התשובה לשאלתה היא 0 תוצאות. תשובה נדירה כי בד"כ בגוגל תמיד אפשר למצוא קשר בין מחלות ומחוללים שונים אפילו בפרסומים שהם רק תיאורי מקרה או פרסומים נטולי כל חשיבות מדעית, אך פה מדובר על חוסר קשר מוחלט. כלומר לעובדה שמר טלמור שהה בחדר עם אסבסט אין כל קשר להיווצרות מחלת ה IgA Nephropathy. כמובן בכל הספרות הרפואית כולל ספרי הלימוד ולא מופיע כלל קשר בין אזבסטוזיס לבין IgA Nephropathy וכל הציטוטים שמביא עורך דין פרייברג בנושא הקשר בין אזבסטוזיס ל IgA Nephropathy הם אזוטריים ואינם מראים על כל קשר בין המחלות.

ב. **האם יש קשר בין מחלת אסתמה כרונית לבין מחלת IgA Nephropathy ?**

כפי שכתבתי בחוות דעתי הראשונה מחלת האסתמה איננה מופיע ברשימת הגורמים למחלת IgA Nephropathy באתר הרפואי המצוטט ביותר ברפואה הפנימית שמתעדכן אחת לשנתיים ומשמש כיום כ"מורה הנבוכים" של הרפואה הפנימית UpToDate בפרק על IgA nephropathy שנכתב על ידי גדולי החוקרים במחלה (מצורף לחוות הדעת הראשונה שלי) בפרקים המתייחס לאתילולוגיה שלה המחלה:

1. מבחינת קשר קליני בין המחלות כלומר האם שתי המחלות מופיעות באותם חולים: Clinical Association ?

הפרק דן בנושא Clinical Association בעמודים 10-7 (מודגשים בטקסט)
הכותבים מציינים בפרש רשימת מחלות שמופיעות ביחד עם מחלת IgA Nephropathy אציין רק את שמות המחלות מבלי להיכנס לפרטים, אך אסתמה כרונית אינה מופיע ביניהם, אפילו לא בשכיכות נמוכה או נמוכה מאוד!!!

להלן רשימת המחלות

1. Liver Cirrhosis
2. Celiac disease
3. HIV
4. Ankylosing spondylitis),
5. Small-cell carcinoma
6. Lymphoma (Hodgkin's lymphoma and T-cell lymphomas)
7. mycosis fungoides
8. Disseminated tuberculosis,
9. Bronchiolitis obliterans,
10. Inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis)

כלומר לא רק שאין קשר ברור ומוכח אין אפילו אסוציאציה קלינית!! עובדה זאת היא קלה מאוד לבדיקה. יש מיליוני חולים שחולים באסתמה, באם היה קשר בין השתיים, מחלתה ה IgA Nephropathy הייתה שכיכה יותר בקרב חולי האסתמה מאשר באוכלוסייה הכללית ולא כך הוא הדבר.
שוב אצטט את פרופ' יינה "באשר לאפשרות שמחלת האסתמה קשורה להתפתחות או שהיא אתראית למחלה הכלייתית אין לכך עדות בספרות וגם קשה לקשור התפתחות של המחלה הכלייתית להתקפי מחלת האסתמה."

ג. האם קיים קשר בין מחלה ראייתית זיהומית למחלת ה IgA Nephropathy ?

עובדה שאין עליה ויכוח היא שזיהומים בדרכי נשימה עליונות יכולים להביא להתפרצות המחלה, בד"כ זיהומים וירליים בדרכי נשימה עליונות. אבל אלינו להיצמד כאן לעובדות! מחלתו של מר טלמור דורון נתגלתה באופן אקראי כאשר התכוונן לתיקון מחיצת האף!! לא בזמן או מיד אחרי זיהום בדרכי נשימה עליונות מסוג ברוכטיס או דקת ראות או סתם זיהום וירלי חולי. כלומר לא ניתן כאן לטעון אפילו לקשר של "התפרצות של המחלה בעקבות זיהום"

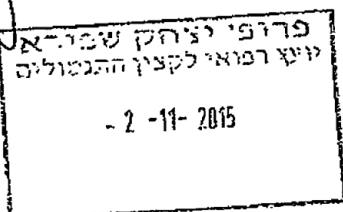
לסיכום אני שולל את האפשרות כאילו אסתמה כרונית או אזבסטוזיס גרמו למחלת IgA Nephropathy של מר טלמור דורון.

לכן אני מצטרף לחוות דעתו של פרופ' יינה כי אין כל קשר בין השירות הצבאי לבין מחלת ה IgA Nephropathy שממנה סבל מר טלמור.

בברכה

ד"ר שטורן

ד"ר שטורן
ממליץ לקבל מסקנות חוז"ד



ממליץ לקבל מסקנות חוז"ד

בתי המשפט

ענ 000092/04	ועדת הערעורים לפי חוק הנכים (תגמולים ושיקום) התשי"ט (1959) [נוסח משולב] שליד בית משפט השלום בירושלים
28/10/2007	

בפני: יו"ר - בן הדור אברהם, שופט (בדימ')
חבר - דר' שמחה
חבר - עוה"ד גלעד

בעניין: דורי גרוסמן המערער

נגד

ק' התגמולים המשיב

חקיקה שאוזכרה:

חוק הנכים (תגמולים ושיקום), תשי"ט-1959 [נוסח משולב]

החלטה

המשיב דחה ביום 25.10.04 את תביעת המערער להכרה כבעל זכויות לפי חוק הנכים (תגמולים ושיקום) תשי"ט-1959 (להלן: "החוק") בנימוק כי אין קשר בין המחלה הכלייתית ממנה הוא סובל והטיפול הרפואי. על החלטה זו הערער שבפנינו.

רקע

1. המערער גוייס לצה"ל בשנת 1999 עם פרופיל 45 עקב היותו חולה אסטמה.
2. ב- 4.4.99 החל בטירונות בבסיס ניצנים.
3. זמן קצר לאחר הגיוס - ב 19.4.99 נבדק המערער ע"י פרופ' שפרינגר - מומחה לריאות והומלץ על שלשה ימי מנוחה וטיפול בתרופות שונות.
4. ב 22.4.99 קבע אותו פרופ' כי המערער סובל מהתקף אסטמה והמליץ על שינה בחדר נטול אבק והמנעות ממאמץ גופני.
5. ב 27.4.99 השתתף המערער באימונים, מטווח ירי וכו' ובמהלכם חש ברע - רופא היחידה אליו הופנה הורה על עירוי. יום לאחר מכן נבדק שוב על ידי רופא הבסיס אשר הורה על מנוחה.
6. המערער לא חזר לאימונים של יחידתו וביום 29.4.99 (יומיים לאחר האימונים שצוינו) הגיע לביתו ונוכח כי צבע השתן כהה ועוד באותו יום אושפז בחדר מיון.
7. בבדיקות שנערכו לו במחלקה הנפרולוגית נקבע כי הוא סובל מהמטוריה חריפה, רמת השתן בדם עמדה על 4 + ללא חבלון והומלץ על מנוחה ממושכת.

8. בחודש יוני 99 חזר המערער לשירות והייה במעקב נפרולוגי – תוך המלצה על שתייה מרובה.
9. המערער ביקש לצאת לקורס קצינים וביוני המליץ הרופא לפטרו מיציאה לבה"ד 1 ולאפשר השלמה חיילית בלבד. _
- באוגוסט 2001 קבעה ועדה רפואית כי המערער כשיר להשתתף בקורס קצינים במתכונת כ"מ בהגבלות – המנעות מפעילות גופנית מאומצת; המנעות משהייה מרובה בחום ושתייה מרובה.
10. ב 5.3.01 קבע רופא החיל כי למערער כשירות לקורס קצינים במתכונת כ"מ ללא סייגים.
11. בחודש אפריל 2001 – לאחר ניווט יום פיתח חולשה כללית והרגשה רעה, בשתן נמצא חלבון והמערער אושפז בהדסה – אובחן - IgA Nephropathy. טופל בהתאם לאבחנה בשמן דגים ומעכב ACE.
12. המערער שוחרר עם פרופיל 21 על רקע מחלתו.

טענות המערער

1. לפני הגיוס לצה"ל לא הופיעו אצל המערער שתן דמי, חלבון בשתן, ופירורי כלייה והוא לא נטל תרופה כלשהי ביחס לכליות.
2. לפני הגיוס המערער לא סבל ממחלה כליתית.
3. המחלה התגלתה בסמוך לגיוס היינו פרצה בתקופת השרות ונגרמה עקב השרות ולחילופין – אף אם היתה רדומה התפרצותה אירעה במהלך השרות.

חוות הדעת הרפואיות

מטעם המערער הוגשה חוות דעתו של דר' סלוטקין – מנהל היחידה לנפרולוגיה מבוגרים בביה"ח שערי צדק – ירושלים.

דר' סלוטקין תיאר את המחלה וגורמייה –

"המחלה IgA Nephropathy הינה מחלה לא נדירה שמתבטאת בשתי צורות. כמו במקרה דנן, מאופיינת בהתקפים חוזרים של המטוריה מקרוסקופית ולעיתים בלווי הפרשת חלבון בשתן והפרעה בתפקוד הכלייתי. התקפים עלולים להופיע בזמן מחלות חום ובמיוחד במן דלקות בדרכי הנשימה העליונה ובגרון.

המחלה מופיעה לראשונה בילדים ובמבוגרים צעירים.

הצורה השנייה של התפרצות המחלה, הוא ממצא של דם ו/או חלבון בבדיקה אקראית של השתן. לעיתים שתי הצורות נצפות כמו במקרה דנן בתקופה בין הפריצה הראשונה של המחלה במאי 1999 לבין מאי 2000 בו השתן נמצא תקין. אחרי ההתקף השני באפריל 2001 הממצאים בשתן הפכו להיות קבועים.

הסיבות להתפרצות המחלה לא ברורות אך ישנן מספר רב של תאוריות שמבוססות על מועדי פריצת המחלה. כאמור לעיל, המחלה עלולה לפרוץ בזמן דלקות בגרון ובדרכי הנשימה העליונה. כמון כן, תוארו מקרים שהופיעו אחרי התקף אסטמה (2), זיהום בדרכי השתן, ובעקבות דלקת בקיבה ובמעיים (2). נסיבות אלה מעלות החשד שתגובה אימונית חריגה היא שמפעילה את הדלקת בכליות.

גורמי סיכון נוספים הם התקפים חוזרים של דלקת שקדים בשנה שקדמה להתפרצות IgA Nephropathy, אוכל עתיר מלח, אכילת אורז בכמויות גדולות ואוכל עתיר חומצות שומן לא רווי (FUFA)."

ד"ר סלוטקין פירט כי מחלתו הכליתית התיצבה לראשונה בסוף אפריל תחילת מאי 1999 (היינו פחות מחודש לאחר הגיוס). בבדיקה ב"הדסה" נקבע כי לחץ הדם והתפקוד הכליתי היו תקינים – והייה במעקב נפרולוגי.

עד 18.5.00 השתן היה תקין ובאפריל 2001 לאחר ניווט יום פיתח חולשה כללית ובבדיקה נמצא בשתן חלבון ואושפז ב"הדסה" ומסקנתו היא:

"מכל הנאמר לעיל ניתן לראות כי למר גרוסמן היו לפחות שני "מפעילים" (טריגרים) אפשריים למחלתו הכליתית שהם: התקפי אסטמה (האירוע הראשון), התקף הפרעה בקיבה (אירוע שני) ובמקרה של המערער יש סבירות גבוהה שבשני ההתקפים של המטוריה אחד משני הגורמים הנ"ל היה הטריגר להתקף".

מטעם המשיב הוגשה חוות דעתו של פרופ' יינה (מיום 7.9.04) בה ציין כי למערער מחלה כליתית כרונית גלומרולרית שאובחנה בביופספיה. לפני גיוסו לא היו סימנים מעבדתיים או אחרים המעידים על המחלה.

המחלה היא בד"כ ראשונית אידיופתית ואולם קיימים מקרים בהם יכולה להיות משנית לזיהומים.

ופרופ' יינה מסכם את דעתו:

**"אין אפשרות לשלול קשר סיבתי בין אסטמה וזיהומים חוזרים בדרכי הנשימה והתפתחות המחלה.
אין קשר בין שרותו הצבאי ומחלתו הכליתית. מיד עם הופעת הסימפטומים הכליתיים הי'ה במעקב צמוד נפרולוגי במרכז הרפואי "הדסה" בירושלים.
שלטונות צה"ל פעלו בהתאם לנדרש"**

דרי' יינה ציין כי אינו חולק על דעתו של דר' סלוטקין שסיבת המחלה הכליתית אינה קשורה לשרות עצמו וכי הוא מדבר על "טריגרים" הגורמים להתלקחות המחלה. כפי שציין לעיל אין אפשרות לשלול לחלוטין שהתקפי אסטמה קשים עם זיהום ריאתי יכולים להביא להתלקחות המחלה - ולאור כל הנ"ל אין פרופ' יינה רואה קשר בין המחלה לשירות.

המומחה מטעם המערער הדגיש כי קיימת אפשרות סבירה כי שני "טריגרים" (או אחד מהם) גרם לפרוץ המחלה.



הטריגר השני שציין הנו - התקף והפרעה בקיבה.

לא מצאנו בחומר הראיות התקף ממש והפרעה בקיבה שנגרמה תוך השירות - לכן לא נתייחס ל"טריגר" זה.

ביחס ל"טריגר" הראשון - "התקפי האסטמה".
כזכור המערער התגייס עם מחלת האסטמה וניתנו לו הקלות בשירות.
הטירונות החלה ב- 4.4.99 וב- 19.4.99 נבדק ע"י פרופ' שפרינגר מ"הדסה" - וזאת לאחר שנשלח ביום 11.4.99 לבדיקה תוך ציון כי מזה שנים מטופל ע"י פרופ' שפרינגר - ובתשובת הרופא נאמר כי טופל בעבר בסטרואידים ובמשאף. ניתנו לו 3 ימים ג' בבית, ובקורת לאחר מכן.

מספר ימים לאחר מכן ב- 29.4.99 אושפז המערער ב"הדסה" - במצב בינוני עד קשה על רקע סכנה לכליות בשל שתן דמי המכיל פרורי חלבון וכלייה - כבר בשלב זה התגלתה הבעיה "הכליתית" של המערער.

המעקב הנפרולוגי נמשך ועד ליום 18.5.00. השתן הייה תקין (חוות דעתו של דר' סלוטקין).

רק באפריל 2004 נמצא בשתן דם וחלבון. עולה מכאן שהתקפי אסטמה היו לפני הגיוס.

כי התקף אסטמה התרחש מיד או בסמוך לגיוס וזאת ללא גורם כלשהו הקשור בשירות שהביא לכך היינו השפעת התקף האסטמה שהתרחש בתחילת השירות חלף לחלוטין.

לא הוכח, כי הייה זיהום בדרכי הנשימה או תוצאה חמורה אחרת כתוצאה מאותו התקף – הנה כי כן גם לדעתו של דר' סלוטקין לא נמצא כי קיים גורם כלשהו הנובע מהשירות בצבא שגרם למחלה או שהחמיר אותה.

הקשר הסיבתי

שאלה זו נדונה בסדרה ארוכה של פס"ד ובין היתר – בדנ"א 5343/00 - קצין התגמולים נ' אורית אביאן. פ"ד נו(5), 732 – ממנו נצטט חלקים נרחבים המבהירים את הסוגייה שבפנינו:

"מכבר ידענו כי שאלת קיומו של קשר סיבתי במשפט תיחתך בשני שלבים עוקבים. בראש ובראשונה נבחן אם נתקיים קשר סיבתי-עובדתי בין אירוע פלוני לבין תוצאה פלונית. האם האירוע היה גורם או מן הגורמים לתוצאה

(sine qua non causa) משנמצא לנו כי יש קשר סיבתי-עובדתי בין אירוע פלוני לבין תוצאה פלונית, באים אנו אל השלב השני, והוא, לבחינת הקשר הסיבתי-המשפטי. פירוש: מחילים אנו על הקשר הסיבתי-העובדתי מיבחני-משפט הנועדים לסנן ולברור מבין הגורמים העובדתיים השונים אותם גורמים הנושאים עימהם - שמא נאמר: גורמים שנמצאו ראויים כי ישאו עימהם - אחריות משפטית. ראו והשוו: ע"א 145/80 ועקנין נ' המועצה המקומית בית שמש, פ"ד לו(113) 1; ע"א 358/83 שולמן ואח' נ' ציון חברה לביטוח ואח', פ"ד מב(844) 2, 862-866 (שניהם מפי השופט ברק). ומה ההבדל בין קשר סיבתי-עובדתי לבין קשר סיבתי-משפטי? אף אתה אמור: בעוד אשר קשר סיבתי-עובדתי מבקש ליתן ביטוי לקשר סיבתי פיזי - אובייקטיבי ברצף של אירועים, קשר סיבתי-משפטי אמור ליתן ביטוי להכרעה משפטית ערכית בהטלתה של אחריות משפטית. ומתוך שבערכים מדברים אנו, לא ייפלא מאיתנו כי שאלת הקשר הסיבתי-המשפטי תוכרע בדרך שונה בענפי משפט שונים; וכך, גם אם המושג העומד לפירוש - בחוקים שונים - אותו מושג הוא, דהיינו, המושג "עקב". אמרנו על-כך בפרשת זילברשטיין (שם, 814):

סוגיית הקשר הסיבתי הינה סוגיה קשה וסבוכה, הן במשפט הן בפילוסופיה. אם נרכז עצמנו אך במשפט, לא יקשה עלינו לגלות כי פתרון השאלה - אם נתקיים קשר סיבתי "משפטי" בין שני אירועים, או בין "מצב" לבין אירוע - נשתנה מענף משפט אחד לרעהו, וכי לא הרי קשר סיבתי משפטי בענף משפט פלוני כהרי קשר סיבתי משפטי בענף משפט פלמוני. לא נתקשה לגלות זאת - וגם לא נופתע זאת לגלות. בכל ענף מענפיה שואפת שיטת המשפט אל תכלית המאפיינת אותו ענף משפט - מאפיינת אותו ומייחדת אותו לעצמו. ומידענו כי התכלית והיעד הם הקובעים את תחום ההתפרסות ואת הגדרים והסייגים, נוסף ונדע כי אף הקשר הסיבתי ה"משפטי" בענף משפט פלוני ייגזר מתכליתו ומיעדו של אותו ענף. כך, למשל, כל עוד בנוי משפט הנזיקין על יסוד ה"אשם" ועל אפשרות צפייה (ראויה) מראש של נזק - וכמוהו, בשינויים המתחייבים, המשפט הפלילי אף הוא - יהיה זה בלתי ראוי אם נבקש ללמוד גזירה שווה והיקש מענפי משפט אלה אל ענף הביטוח הסוציאלי, ענף משפט שצמח והתפתח בשדה רעיונות חברתיים שונים לחלוטין.

ראו עוד: שם, 854 עד 856; פרשת שולמן, שם, 862 ואילך; דנג"ץ 4601/95 סרוסי נ' בית הדין הארצי לעבודה, פ"ד נב(825, 817, 4) ואילך, 834 ואילך.

מכאן: הנורמות הקובעות אם מתקיים קשר סיבתי-משפטי בין אירוע או מצב לבין אירוע או מצב אחרים, עשויות להשתנות מענף משפט אחד למשנהו. בעיקרם של דברים ייגזר הקשר הסיבתי-המשפטי מתכליתו ומיעדיו של הנושא, ואין בהכרח זהות בין קשר סיבתי-משפטי בענף משפט פלוני לבין קשר סיבתי-משפטי בענף משפט פלמוני.

15. אשר לחוקי הנכים - בהם חוק התגמולים - גישת בית-המשפט היא, מאז - ומקדם, כי יש לפרשם ברוחב-לב ולא ביד קמוצה, מתוך רצון להיטיב עם הנכה ושלא להקפיד עימו. חוקים אלה ייעודם הוא להיטיב עם הנכה - בענייננו: עם נכי צה"ל - להיטיב ולגמול טוב למי ששירתו את המדינה ונפגעו בעת שירותם ובקשר עם שירותם, ועל דרך זה יפורשו ויוח לו. אמר על-כך השופט זוסמן בע"א 55/69 קצין התגמולים נ' דורית שפירא, פ"ד כג (527, 1), וכה היו דבריו (שם, 530):

סיבות ששימשו קשר סיבתי היסטורי עוברות בידי בית-המשפט תהליך של צמצום ומיון עד שהן יכולות לעלות לכדי דרגת קשר סיבתי משפטי, ומלאכתו של בית - המשפט אינה תמיד מן הקלות. אך בדונו בחוקי הנכים - כך נראה לי - על בית המשפט לנהוג ברוחב לב, שלא לסכל את מטרת החיקוק הבא להיטיב עם אנשים הנושאים בסיכון מיוחד.

באותה רוח שח לנו השופט בך בפרשת הכט, שם, 655:

"... נקבע על ידי בית משפט זה, כי בדונו בחוקי נכים על בית המשפט לגלות יחס של רוחב לב לתביעה, שאם לא יעשה כן תסוכל מטרת החיקוק הבא להיטיב עם מי שנושא בסיכון מיוחד למען המדינה. על כן נפסק, שאם קיימות במדע הרפואה שתי אסכולות מנוגדות על האטיולוגיה של מחלה מסויימת, כאשר על פי אסכולה אחת נגרמה המחלה עקב שירותו הצבאי של החייל, ואילו על פי האסכולה השניה מתבקשת מסקנה הפוכה, הרי במצב כזה יד הנכה חייבת להיות על העליונה.

ראו עוד: ד"נ 3/70 קצין תגמולים נ' בוסאני, פ"ד כ"ד 637, 643 (1); פרשת זילברשטיין, 854-856; ע"א בוסאני, 220, 217. וכך, בתהליך המיון והברירה של הקשר הסיבתי-המשפטי מתוך נבכי הקשר הסיבתי-העובדתי, נטו בתי-המשפט להקל עם הנכה ושלא להחמיר עימו.

16. הנטיה להקל עם חיילים שנפגעו בתקופת שירותם באה לידי ביטוי בולט בנושא התפרצותן של מחלות קונסטיטוציונליות. ההלכה שנתקבלה היא, כי מחלה קונסטיטוציונלית שהתפרצה תוך כדי השירות, ונמצא כי יש קשר סיבתי-עובדתי בין השירות לבין התפרצות המחלה, מייחסים את המחלה במלואה לשירות, הגם שהחייל בא אל השירות כשהוא נושא את המחלה בגופו, באורח רדום כמובן.

הנשיא שמגר סיכם את ההלכה בפרשת רוט (ע"א 472/89 קצין התגמולים נ' רוט, פ"ד מה (203) (5) וכה היו דבריו (שם, 210):

... שיקולי מדיניות משפטית שביסוד החוק [הביאו] להתפתחותן של הלכות המקלות עם מי שמבקש להכיר בנכותו, בנסיבות מסוימות. בית-משפט זה קבע בשורת החלטות, כי מקום שמחלתו של התובע פרצה לראשונה בעת שירותו והוכח קשר סיבתי לשירות, הרי שלמרות קיומה - עוד בטרם השירות - של נטייה קונסטיטוציונלית אצל התובע ללקות במחלקה האמורה, רואים את המחלה כאילו נגרמה כולה עקב השירות, ולא רק הוחמרה על-ידיו.

כך גם שם, בעמ' 213-214. ראו עוד, לאחרונה: רע"א 8077/96 קריספיל נ' קצין התגמולים, פ"ד נא (821-822, 817) (2), מפי השופטת ביניש; רע"א 202/00 פלונית נ' קצין התגמולים, (טרם פורסם, בפסקה 10 לפסק דינה של השופטת דורנר). מכאן: הגם שהשירות אינו הגורם הבלבדי למחלה שהתפרצה תוך כדי השירות - אולי אף אינו הגורם העיקרי - בכל-זאת רואה ההלכה מחלה קונסטיטוציונלית שהתפרצותה באה עקב השירות כמחלה שנגרמה במלואה עקב השירות.

17. הלכה זו אינה מובנת מאליה, ומכאן חשיבות יתירה הנובעת לשיקולים הערכיים לעת קביעתו של הקשר הסיבתי-המשפטי. הקביעה הבינארית של "הכל או לא כלום" בנושאי קשר סיבתי, קביעה חריגה היא במשפט המודרני, בוודאי כך לאחר המצאת האשם התורם. הנה-כי-כן, יודעים אנו כי שני גורמים חברו ביניהם וגרמו למחלה הקונסטיטוציונלית שהתפרצה בתקופת השירות ובקשר סיבתי עם השירות: אחד, הגורם הגנטי שהיה חבוי בגופו של החייל, ושניים, תנאי השירות המיוחדים אשר הביאו להתפרצות המחלה. והגם שידענו כי שני גורמים הולידו את המחלה, חרף זאת רואה ההלכה לייחס את המחלה בשלמותה לשירות דווקא. שני טעמים עיקריים הועלו להצדקת ייחוסה של המחלה בשלמותה לשירות בצבא: אחד, כי לא היו גילויים של המחלה לפני השירות, ושניים, כי לא ידענו - גם לא נדע - אם המחלה הקונסטיטוציונלית הייתה פורצת לולא השירות בצבא: אפשר הייתה פורצת ואפשר לא הייתה פורצת ("אין אפשרות לאמת באופן פוזיטיבי את ההשערה הרפואית כי הנטיה לחלות במחלה הייתה יוצאת מן הכוח אל הפועל גם אלמלא השירות": הנשיא שמגר בפרשת רוט, 210-211) ראו עוד: פרשת רוט, 210-211; פרשת קריספיל, שם, 821; ע"א 519/71 מוסקוביץ נ' קצין התגמולים, פ"ד כו(614, 612) 2 (מפי מ"מ הנשיא השופט זוסמן).

"עקב שירותו" בחוק התגמולים

20. דבר החוק הוא, כי חייל יכול שיזכה בתגמולים בשל נכות שלקה בה אם יוכיח שני אלה: אחד, כי הנכות מקורה באירוע שאירע או במצב שהיה בתקופת שירותו הצבאי ("בתקופת שירותו"), ושניים, כי אותה נכות באה עליו "עקב שירותו". הנטל להוכחת קיומם של שני תנאים אלה על שיקמו של החייל מוטל הוא, ובהיעדר הוכחת אחד מאותם שני תנאים לא יזכה חייל בתגמולים. ענייננו עתה הוא בתנאי של "עקב שירותו", דהיינו: בשאלה אם הנכות שהחייל לקה בה קשורה קשר סיבתי-משפטי לשירותו בצבא. לקיומו של קשר סיבתי-משפטי על החייל להוכיח קשר סיבתי-עובדתי בין שירותו לבין הנכות שלקה בה, ומשמוכח קשר סיבתי-עובדתי כנדרש, על בית-המשפט להוסיף ולקבוע אם נתקיים גם קשר סיבתי-משפטי בין השירות לבין הנכות. קשר סיבתי-משפטי כורך - על-פי עצם טיבו - שיקולים ערכיים באשר לתחום התפרשותו הראוי של החוק, ובמקום זה רב לו ידו של בית-המשפט בקביעתו של הלכות הנסבות על-אודות עוצמתו של הקשר הסיבתי-המשפטי הנדרש.

21. כפי שראינו, הילכת בית-המשפט העליון היא כי יש לפרוש את הקשר הסיבתי - המשפטי פרישה רחבת-לב ולא צרת-עין. הלכה זו באה לידי ביטוי במערכי -עובדה שונים, בכל אחד מהם לעניינו ובדרכו. פסקי-הדין רבים מספור, ובעלי -הדין טרחו

ויגעו להציגם ולהעבירם לפנינו כבני-מרון. לא נמנה כרוכל כל אותם פסקי-דין אף לא את רובם. נעמוד על עיקרי העיקריים שבהם ונמצה מהם הלכות שקבעו.

22. כהוראת המושג "נכות" בחוק התגמולים (ראו לעיל, פסקה 10), בגין שלושה אלה שאירעו בתקופת שירותו ועקב שירותו יכול חייל שיזכה בתגמולים: בגין "מחלה", בגין "החמרת מחלה" ובגין "חבלה". ענייננו עתה אין הוא לא ב"החמרת מחלה" ולא ב"חבלה". ענייננו הוא אך-ורק ב"מחלה" שחייל לקה בה במהלך שירותו; ולא במחלה על דרך הסתם מדברים אנו אלא במחלה קונסטיטוציונלית בלבד, קרא: במחלה שקיננה רדומה בגופו של החייל קודם שהחל בשירותו אך התפרצה במהלך שירותו. והנה, הילכת-תשתית היא בעניינה של מחלה קונסטיטוציונלית, שבהימצא קשר סיבתי בין אירוע שאירע או מצב שהחייל היה נתון בו עקב שירותו לבין התפרצות המחלה, רואים את המחלה - ובמלואה - כמחלה שאירעה עקב השירות גם אם יכולה היתה המחלה להתפרץ - בהיותה מחלה קונסטיטוציונלית - לולא שירת החייל בצבא. וכלשונו של הנשיא שמגר בפרשת רוט (שם, 213-214):

סיכומם של דברים, הקו המנחה שיש לאמצו לאחר עיון בפסיקתו הענפה של בית משפט זה בסוגיה שלפנינו, הוא, כי אם לוקה החייל במחלה בעלת אופי קונסטיטוציונאלי - בין אם היא הייתה ידועה ובין אם הייתה חבויה ובלתי ידועה עד לאירוע בו פרצה - הרי פרוץ המחלה עקב אירוע הקשור בשירות יוצר את הקשר הסיבתי המשפטי בין השירות לבין המחלה.

העובדה שהמחלה יכלה להתפרץ או להתלקח גם שלא עקב השירות, איננה שוללת את הקשר הסיבתי. האפשרות התיאורטית האמורה איננה יכולה לשלול קשר סיבתי מקום בו היה אירוע בשירות שהאיץ את פריצתה של המחלה. מה שיוצר את הקשר בין השירות למחלה - דבר שתוצאתו היא הכרה בנכות - הוא שהמחלה פרצה במקרה נתון, בפועל, עקב השירות, והוא אף אם הייתה לחייל נטייה רדומה ללקות במחלה. בנסיבות כאלה החייל זכאי להכרה בנכותו, אפילו אם קיימת מן הבחינה הרפואית האפשרות התיאורטית שהמחלה הייתה פוקדת אותו גם מחוץ לשירות.

מקום בו השירות הצבאי גורם לפרוץ המחלה, אין באפשרות התיאורטית של פריצתה גם מחוץ לשירות כדי לשלול זכותו של החייל להכרה בנכותו (ההדגשה במקור - מ' ח').

כך אף הורתה אותנו השופטת ביניש בפרשת קריספיל (שם, 821-822):
... אם לוקה חייל במחלה בעלת אופי קונסטיטוציונלי שהייתה חבויה ובלתי ידועה עד לאירוע שבו פרצה, הרי פרוץ המחלה עקב אירוע הקשור בשירות יוצר לכאורה את

הקשר הסיבתי המשפטי בין השירות לבין המחלה. העובדה כי המחלה יכולה היתה להתפרץ או להתלקח גם שלא עקב השירות, איננה שוללת את הקשר הסיבתי.

כפי שאמרנו במקום אחר, בנושא יחוס המחלה בשלמותה לשירות יכול היה הדין להיפסק גם אחרת, אך משהורינו הלכה כפי שהורינו - ואין חולקים על ההלכה - שוב זו ההלכה אשר תורה אותנו הדרך. ואולם הלכה זו אינה אוצרת כוח לפתור את קושייתנו. שכן השאלה הטורדת את מנוחתנו אינה חוקרת בטיבה של המחלה הקונסטיטוציונלית אלא בשאלת הקשר הסיבתי-המשפטי, דהיינו: מה קשר סיבתי חייב שיתקיים בין השירות הצבאי לבין פרוץ המחלה עד שנאמר כי הוכח להנחת דעתנו קשר סיבתי-משפטי בין השירות הצבאי לבין פרוץ המחלה (הקונסטיטוציונלית)? מה עוצמת קשר סיבתי תספק אותנו ונאמר כי יש קשר סיבתי-משפטי בין אירוע שאירע לבין מחלה קונסטיטוציונלית שפרצה?".

הנה כי כן – גם לדעת המומחה של המערער "הטריגר" האפשרי למחלתו הם התקפי האסטמה.

מסקנתנו הנה כי התקף האסטמה לא נגרם עקב תנאי השירות וכי למעשה השפעתו חלפה – העולה מכאן הנו כי המערער לא הרים את נטל הראייה המוטל עליו.



ולאור זאת הערער נדחה.

בנסיבות אין צו להוצאות.

ניתנה היום _____ בהעדר הצדדים.

בן הדור אברהם 54678313-92/04
דר' שמחה בן הדור אברהם, שופט (בדימ') עו"ד גלעד

נוסח מסמך זה כפוף לשינויי ניסוח ועריכה