

Wpływ bronchoskopii na stężenie tlenku azotu w powietrzu wydechowym

Influence of bronchoscopy on nitric oxide in exhaled air

Katarzyna Hildebrand, Rafał Krenke, Tadeusz Przybyłowski, Adam Fangrat,
Katarzyna Górską, Ryszarda Chazan.

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii. AM w Warszawie.
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. R. Chazan.

Summary: Nitric oxide has been extensively studied as a noninvasive marker of airway inflammation, especially in asthma. Assuming, bronchoscopy can produce not only systemic but also local inflammatory response we hypothesized that bronchofiberscopy can be responsible for an increase in nitric oxide synthesis with resulting increase in fractional concentration of exhaled nitric oxide (FE_{NO}).

Seventeen subjects (10 M, 7 F), at mean age of 53.8 ± 14.1 yrs undergoing diagnostic bronchoscopy participated in the study. The indications for bronchoscopy were as follows: lung cancer ($n=5$; 29%), interstitial lung diseases ($n=3$; 18%), slowly resolving pneumonia ($n=3$; 18%), hemoptysis ($n=3$; 18%), differential diagnosis of asthma/dyspnea ($n=3$; 18%). During bronchoscopy bronchial washing ($n=7$) and bronchoalveolar lavage (BAL) ($n=10$) has been performed. FE_{NO} has been analyzed on-line with chemiluminescence analyzer (NIOX, Aerocrine, Sweden) according to American Thoracic Society guidelines, before and at 1, 2, 3 and 24 hours after bronchoscopy.

Mean FE_{NO} before bronchoscopy was 19.7 ± 4.5 ppb (mean \pm SEM), post – bronchoscopy a decrease with a nadir at second hour (12.1 ± 1.5 ppb, $p < 0.05$) was observed, FE_{NO} 24 hours after bronchoscopy was not different than baseline (18.4 ± 2.5 ppb). There were no differences in the FE_{NO} profile in BAL patients when compared to those in whom only the bronchial washing has been performed. Conclusions: Bronchoscopy leads to a significant decrease in exhaled nitric oxide. The underlying mechanisms are unclear. Future studies including analysis of other inflammatory markers are needed to explain these changes.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 26:31

Key words: exhaled nitric oxide, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage (BAL), inflammatory response

Wstęp

Tlenek azotu (NO) pełni szereg istotnych funkcji w ludzkim organizmie. Odpowiada między innymi za napięcie mięśni gładkich układu oddechowego, krążenia, pokarmowego, jest przekaźnikiem w centralnym i obwodowym układzie nerwowym, uczestniczy również w mechanizmach obronnych. Endogenny NO powstaje z L – argininy i tlenu przy udziale enzymu syntazy tlenku azotu (NOS). Znane są trzy izoformy NOS: dwie tzw. konstytutywne zależne od wysokich stężeń zjonizowanego wapnia i kalmoduliny: NOS1 i NOS3 oraz tzw. indukowalna postać NOS (NOS2), której aktywność nie zależy od stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego (20).

W 1991 r. Gustafsson i wsp. wykazali obecność tlenku azotu w powietrzu wydychanym u świnek morskich, królików i ludzi, co zapoczątkowało szybki rozwój badań nad wydychanym NO. Stężenie NO w powietrzu wydechowym (*fractional concentration of exhaled nitric oxide* – FE_{NO}) mierzy się obecnie najczęściej z wykorzystaniem czuj-

ników chemiluminescencyjnych metodą on-line, co oznacza, że wynik uzyskiwany jest bezpośrednio po zakończeniu badania. Zastosowanie odpowiedniej techniki badania pozwala na oddzielenie powietrza wydychanego przez usta od powietrza pochodzącego z jamy nosa, gdzie stężenie NO jest wielokrotnie większe.

Dokładne pochodzenie komórkowe wydychanego NO nie zostało jednoznacznie określone. Wydaje się jednak, iż podstawowym miejscem jego powstawania są komórki nabłonka oskrzeli, a nie pęcherzyków płucnych czy śródbleńka naczyń płucnych (17, 21). Układ oddechowy jest miejscem ekspresji wszystkich trzech izoform NOS, a cytokiny prozapalne takie, jak $TNF\alpha$ czy IL-1 β poprzez zwiększenie ekspresji NOS2 w komórkach nabłonka oddechowego mogą być odpowiedzialne za zwiększenie FE_{NO} .

Jednym z bodźców mogących wywołać zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych takich, jak $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6 z makrofagów pęcherzykowych jest zabieg bronchoskopii (14, 27). Ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna może objawiać się bólami

głowy, mięśni oraz podwyższeniem ciepłoty ciała. Ocenia się, że jeżeli podczas bronchoskopii wykonuje się płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), to objawy takie mogą wystąpić u 1-30% badanych (3, 28). Zakładając, że badanie bronchofiberoskopowe, a szczególnie BAL, może wywoływać nie tylko ogólnoustrojową reakcję zapalną, ale również, jeżeli nie przede wszystkim, miejscową odpowiedź zapalną, przyjęliśmy hipotezę, że bronchofiberoskopia może być bodźcem pobudzającym syntezę NO w nabłonku układu oddechowego i, co za tym idzie, być czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększenie jego stężenia w powietrzu wydechowym.

Celem pracy była ocena wpływu badania bronchofiberoskopowego na stężenie NO w wydychanym powietrzu.

Material

Badanie przeprowadzono w grupie 17 chorych (10 M, 7 K) hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie. Podstawowe informacje na temat badanej grupy przedstawiono w tabeli I, a wskazania do bronchoskopii w tabeli II.

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka badanej grupy.
Table I. Baseline characteristics of the patients.

Zmienna / Variable	Średnia±SD Mean ± SD
Wiek (lata) / Age (years)	53,8±14,0
BMI (kg/m ²)	24,5±5,3
Palacze tytoniu / current smokers n (%)	4 (24%)
FVC (% wartości należnej)	101,2±17
FEV ₁ (% wartości należnej)	87,6±23,9
FEV ₁ %FVC	70±14,3

wartość należna – predicted value

Tabela II. Wskazania do bronchoskopii.
Table II. Indications for bronchoscopy.

Wskazanie / Indication	n	%
Podejrzenie raka płuca (suspicion of lung cancer)	5	29
Przedłużające się zapalenie płuc (slowly resolving pneumonia)	3	18
Śródmiąższowe choroby płuc (interstitial lung diseases)	3	18
Krwiooplucie (hemoptysis)	3	18
Diagnostyka astmy (differential diagnosis of asthma)	3	18

Metoda

Badania bronchofiberoskopowe prowadzono przy użyciu bronchofiberoskopów Pentax EB-1830T2, FB19-TV lub Olympus BF-1T30. Wszyscy chorzy przed badaniem otrzymywali domięśniowo premedykację (10 mg diazepam oraz 0,5 mg siarczanu atropiny). Do miejscowego znieczulenia dróg oddechowych wykorzystywano 10% oraz 2% aerozol lidokainy, całkowita dawka lidokainy zawierała się pomiędzy 300 a 500 mg. Podczas bronchoskopii oprócz wzrokowej oceny drzewa oskrzelowego wykonywano BAL (n=10), popłuczyny oskrzelowe (n=7); dodatkowo u 3 chorych po zakończeniu płukania oskrzelowo-pęcherzykowego pobierano również wycinki z błony śluzowej oskrzeli.

Do pomiaru FE_{NO} wykorzystano zestaw Niox (Aerocrine, Szwecja) działający w oparciu o metodę chemiluminescencji w systemie on-line. Badania prowadzono zgodnie z zaleceniami ATS (1), przepływ wydechowy utrzymywano w zakresie 0,045 – 0,055 l/s, a za wynik końcowy przyjmowano wartość średnią z 3 pomiarów nieróżniących się między sobą o więcej niż 10%. Stężenie NO w powietrzu wydechowym oceniano przed badaniem endoskopowym a następnie po 1, 2, 3 i 24 godzinach od jego zakończenia. Plan badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną AM w Warszawie (175/2004).

Analiza statystyczna.

Do porównania zmian FE_{NO} wykorzystano test ANOVA – układ z powtarzanymi pomiarami. Po stwierdzeniu istotnych różnic w zależności od czasu, posłużono się testem post hoc Newmana – Keuls'a. Za znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$. Wartości FE_{NO} podane są jako średnia ± standardowy błąd średniej (SE), pozostałe parametry statystyki opisowej zaprezentowane zostały jako średnia ± odchylenie standardowe.

Wyniki

Kobiety z badanej grupy charakteryzowały się niższą wartością wskaźnika należnej masy ciała – BMI (21,0±5,3 vs. 26,7±4,5 kg/m²; $p < 0,05$) oraz nieco niższym stężeniem hemoglobiny (12,6±1,1 vs. 14,1±1,5 g%, $p < 0,05$). W żadnym z analizowanych punktów czasowych nie stwierdzono istotnych różnic w FE_{NO} pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Średnia wartości FE_{NO} przed badaniem bronchoskopowym wynosiła 19,7±4,5 ppb. W 1 godzinie po bronchoskopii FE_{NO} uległo zmniejszeniu do 14,7±2,4 ppb, a w drugiej godzinie do 12,1±1,5 ppb. Po 24 godzinach od zakończenia bronchoskopii stężenie NO w powietrzu wydechowym wynosiło 18,4±2,5 ppb. Istotność statystyczną osiągnęły jedynie zmiany w drugiej godzinie po bronchoskopii (ryc. 1).

Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu zmian FE_{NO} pomiędzy chorymi, u których wykonano BAL oraz grupą chorych, u których pobrano jedynie popłuczyny z drzewa oskrzelowego (tab. III). Analizując korelacje pomiędzy poszczególnymi parametra-

Rycina 1 Zmiany FE_{NO}
Figure 1 Changes in FE_{NO}

Tabela III. Zmiany FE_{NO} u chorych po BAL oraz chorych,
u których pobierano popłuczyny oskrzelowe.
Table III. FE_{NO} profile after BAL and after bronchial washing.

FE_{NO} (ppb)	Średnia \pm SE / mean \pm SE	
	BAL (n=10)	Popłuczyny oskrzelowe / bronchial washing (n=7)
Przed bronchoskopią / Before bronchoscopy	19,9 \pm 5,6	19,3 \pm 8,2
1 godz. po / 1 h after	12,3 \pm 1,9	18,1 \pm 5,1
2 godz. po / 2 h after	11,7 \pm 2,2	12,7 \pm 1,9
3 godz. po / 3 h after	12,4 \pm 2,1	15,1 \pm 2,7
24 godz. po / 24 h after	18,4 \pm 3,9	18,3 \pm 2,8

mi stwierdzono istnienie znamiennej zależności pomiędzy FE_{NO} pierwszej godziny od zakończenia badania bronchoskopowego a wartością natężonej pojemności życiowej (FVC) oraz natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) wyrażonymi w litrach lub odsetku wartości należnej (Ryc. 2, 3).

Omówienie

Pomiar FENO traktowany jest jako prosta i nieinwazyjna metoda oceny nasilenia stanu zapalnego dróg oddechowych, przede wszystkim u chorych na astmę (31). Szereg autorów obserwowało w tej grupie chorych istotne korelacje pomiędzy FE_{NO} i liczbą granulocytów kwasochłonnych w płwocinie indukowanej (13), liczbą granulocytów kwasochłonnych w BALF (30), czy wykładnikami aktywacji granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej (29). Należy jednak zaznaczyć, że zależność pomiędzy FE_{NO} a liczbą granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej oskrzeli nie jest przez wszystkich jednoznacznie akceptowana (15). W ostatnim czasie pojawiły się również propozycje

Rycina 2 Zależność pomiędzy FE_{NO} i natężoną pojemnością życiową wydechową (FVCex)
Figure 2 Relationship between FE_{NO} and forced expiratory vital capacity (FVCex)

Rycina 3 Zależność pomiędzy FE_{NO} i FEV_1
Figure 3 Relationship between FE_{NO} and FEV_1

wykorzystania seryjnych pomiarów FE_{NO} do oceny kontroli astmy, stosowania się chorego do zaleceń lekarskich (dotyczy to przede wszystkim przyjmowania leków o działaniu przeciwzapalnym) oraz dla wykrycia zbliżającego się zaostrzenia astmy (8, 24). FE_{NO} wykorzystywane jest również w diagnostyce różnicowej przewlekłego kaszlu (6), przy podejrzeniu

niu zespołu Kartagenera (16) oraz w monitorowaniu przebiegu innych przewlekłych chorób, między innymi POChP, rozstrzeni oskrzeli (7, 32).

Przeszukując dostępną bazę piśmiennictwa Medline autorzy nie znaleźli innych opracowań dotyczących zmian FE_{NO} po bronchoskopii. Należy więc stwierdzić że interpretacja wyników jest trudna, a mechanizm odpowiedzialny za zmiany FE_{NO} nie jest jasny. Analizując stężenie NO w powietrzu wydechowym należy wziąć także pod uwagę czynniki zewnętrzne mogące mieć wpływ na $FENO$, takie jak wiek i płeć badanego, stosowana dieta oraz czas, jaki upłynął od ostatniego posiłku, palenie tytoniu, choroby współistniejące, w tym także zakażenia układu oddechowego, oraz stosowane aktualnie leki (1). W badanej przez nas grupie nie obserwowaliśmy istotnych zależności FE_{NO} od wieku, płci czy nawyku palenia tytoniu. Przed badaniem oraz co najmniej 2 godziny po jego zakończeniu chorzy pozostawali na czczo, nie wydaje się więc, aby te czynniki mogły odegrać istotną rolę w obserwowanych przez nas zmianach.

Analizując przyczyny odpowiedzialne za zmiany FE_{NO} po bronchoskopii należy wziąć pod uwagę udział co najmniej kilku czynników związanych z samą procedurą zabiegu: 1) lidokainy stosowanej do znieczulenia miejscowego, 2) hiperwentylacji wywołanej sytuacją stresową oraz kaszlem podczas badania, 3) wpływu zmian parametrów badań czynnościowych wywołanych badaniem bronchoskopowym 4) „uwięzienia” cząsteczek tlenu azotu przez wydzielinę śluzową dróg oddechowych i/lub płyn stosowany w trakcie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz możliwość „wyplukiwania” NO podczas odsysania wydzieliny z dróg oddechowych, pobierania popłuczyn oskrzelowych lub płynu pęcherzykowo – oskrzelowego.

Bardzo interesująca, aczkolwiek nieudowodniona, wydaje się być możliwość wpływu lidokainy. Shiga i wsp. w badaniu przeprowadzonym w mysim modelu komórkowym wykazali, że lidokaina posiada zdolność do hamowania syntezy NO. Najbardziej wyraźny efekt widoczny był co prawda po zastosowaniu leku w stężeniu znacznie przekraczającym wartości określane u ludzi jako terapeutyczne, autorzy nie wykluczają jednak, że lidokaina w mniejszych stężeniach może zmniejszać aktywność indukowalnej postaci NOS (22). Pomimo wielu opracowań dotyczących miejscowych środków znieczulających, wpływ leków z tej grupy na wydychany tlenek azotu nie był do tej pory systematycznie badany (12). Z naszych wstępnych obserwacji przeprowadzonych w grupie 4 zdrowych, niepalących pracowników Kliniki

(dane niepublikowane) wynika, że po 30 minutach od miejscowego znieczulenia dróg oddechowych za pomocą lidokainy, przeprowadzonego zgodnie z protokołem stosowanym w pracowni bronchoskopii, dochodzi do zmniejszenia $FENO$ z wyjściowej wartości $13,7 \pm 2,7$ do $8,4 \pm 2,3$ ppb. Natomiast Qian i wsp. nie obserwowali, aby lidokaina lub tetrakaina stosowana na błonę śluzową nosa wywierała istotny wpływ na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos (19).

Rozważając wpływ hiperwentylacji wywołanej kaszlem, czy stresem związanym z badaniem można posłużyć się obserwacjami innych autorów, którzy analizowali wpływ manewru natężonego wydechu lub hiperwentylacji związanej z wysiłkiem na FE_{NO} . Związek pomiędzy badaniami czynnościowymi układu oddechowego a zmianami FE_{NO} był dość intensywnie badany w ostatnich latach (18,23). Niektóre grupy badaczy zarówno u zdrowych, jak i chorych na astmę obserwowały istotne obniżenie FE_{NO} po manewrze natężonego wydechu (9, 10). Warto jednak zauważyć, że w jednym z najnowszych opracowań przeprowadzonym u chorych na astmę nie wykazano istotnego wpływu badań czynnościowych, przede wszystkim manewru natężonego wydechu, na stężenie NO w powietrzu wydechowym (26). Autorzy tego opracowania poddali w wątpliwość konieczność zachowania, zalecanej do tej pory, kolejności wykonywania badań tj. najpierw pomiar FE_{NO} , a następnie badania czynnościowe. St. Croix i wsp. analizując zmiany stężenia NO przy zachowaniu stałej wartości przepływu wydechowego – 46 ml/s (co jest wartością bardzo zbliżoną do wykorzystywanej w naszej pracy) nie obserwowali istotnych zmian FE_{NO} ani po zakończeniu wysiłku o różnej intensywności, ani umiarkowanej oraz intensywnej dobrowolnej hiperwentylacji (25). Natomiast Gabriele i wsp. badając dzieci chore na astmę odnotowali istotne obniżenie FE_{NO} po 5-15 minutach od zakończenia testu 6 minutowego chodu, ale u większości z badanych po 30 minutach od zakończenia testu stężenie NO w powietrzu wydechowym powracała do wartości wyjściowych (11). Jest jednak bardzo mało prawdopodobne, aby hiperwentylacja podczas badania bronchoskopowego zbliżona była do reakcji na wysiłek fizyczny, co zmniejsza prawdopodobieństwo związku przyczynowo – skutkowego pomiędzy hiperwentylacją i zmianami FE_{NO} .

Belen i wsp. zaobserwowali, że bezpośrednio po bronchoskopii dochodzi do obniżenia pojemności życiowej, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz przepływu w środkowej części natężonego wydechu (5). Po upływie 4 h

od zakończenia bronchoskopii analizowane parametry powracały prawie całkowicie do wartości wyjściowych. Ze względu na fakt, że podstawowym źródłem wydychanego NO jest nabłonek dróg oddechowych, to zmniejszenie powierzchni dróg oddechowych z której NO przedostaje się do powietrza wydechowego może być odpowiedzialne za obniżenie FE_{NO} . Nie prowadziliśmy systematycznych badań spirometrycznych po zakończeniu bronchoskopii, więc nie możemy stwierdzić, czy w naszej grupie pojawiły się istotne zmiany objętości płuc. Warto jednak zauważyć, że za możliwością związku pomiędzy wykładnikami funkcji układu oddechowego a zmianami FE_{NO} może jednak przemawiać stwierdzenie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem tlenu azotu w pierwszej godzinie od zakończenia bronchoskopii a FVC oraz FEV_1 zarejestrowanymi przed bronchoskopią.

Według niektórych autorów nadmierna ilość wydzieliny drzewie oskrzelowym może wychwytywać cząsteczki NO i w tym mechanizmie zmniejszać jego stężenie w powietrzu wydechowym (4, 8). Taka możliwość wydaje się jednak mało prawdopodobna, gdyż nie stwierdzono istotnych różnic w zachowaniu się FE_{NO} pomiędzy chorymi, u których wykonywano BAL a tymi, u których pobieranie materiału podczas bronchoskopii ograniczone było jedynie do popłuczyn z drzewa oskrzelowego.

Piśmiennictwo:

1. American Thoracic Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930.
2. Bates C. A., Silkoff P. E. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 256–62.
3. Bauer T.T., Arosio C., Montón C. i wsp. Systemic inflammatory response after bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 274–280
4. Beier J., Beeh K.M., Kornmann O. i wsp. Sputum induction leads to a decrease of exhaled nitric oxide unrelated to airflow. *Eur Respir J* 2003; 22: 354–357
5. Belen J., Neuhaus A., Markovitz D. i wsp. Modification of the effect of fiberoptic bronchoscopy on pulmonary mechanics. *Chest* 1981; 79: 516 – 519.
6. Chatkin J.M., Ansarin K., Silkoff P.E. i wsp. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1810–1813.
7. Clini E., Bianchi L. Pagani M. i wsp.. Endogenous nitric oxide in patient with stable COPD correlates with severity of disease. *Thorax* 1998; 53: 881–883.
8. de Gouw H. W. F. M., Hendricks J., Woltman A. M. i wsp.. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 315 – 319.
9. Deykin A., Halpern O., Massaro A. F. i wsp. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry

Wnioski.

Badanie bronchoskopowe niezależnie od sposobu pobierania materiału prowadzi do przejściowego zmniejszenia stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony, ale wydaje się, że może mieć ono związek z lidokainą stosowaną do znieczulenia i/lub zmianami parametrów spirometrycznych wywołanymi bronchoskopią. W celu ustalenia przyczyny zaobserwowanych zmian konieczne może być rozszerzenie prowadzonych badań o ocenę aktywności innych wykładników stanu zapalnego w drogach oddechowych.

in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 769–775.

10. Deykin A., Massaro A. F., Coulston E. i wsp. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1237 – 1240.

11. Gabriele C., Pijnenburg M.W.H., Monti F. wsp. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 243–247

12. Hollmann, M. W., Durieux M. E. Local anesthetics and the inflammatory response. A new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858–75

13. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. i wsp. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738–743.

14. Krause A., Hohberg B., Heine F. i wsp. Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1793–1797

15. Lim S., Jatakanon A., Mech S., i wsp. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000; 55: 184–188

16. Lundberg J.O.N., Weitzberg E., Nordvall S.L. i wsp. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994; 7: 1501–1504

17. Moodley Y. P.: The role of inducible nitric oxide in health and disease. *Current Diagnostic Pathology* 2002; 8: 297-304
18. Piacentini G.L., Bodini A., Peroni D.G. i wsp. Reduction in exhaled nitric oxide immediately after methacholine challenge in asthmatic children. *Thorax* 2002; 57: 771-773
19. Qian W., Graciano A., Height J.S. i wsp. Nasal nitric oxide is not altered by topical anesthesia. *Am J Rhinol* 2000; 14: 121-124.
20. Ricciardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in airways. *Thorax* 2003; 58: 175-182
21. Sartori C., Lepowi M., Busch T. i wsp. Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 879-882
22. Shiga M., Nishina K., Mikawa K. i wsp.: The effects of lidocaine on nitric oxide Production from Activated Murine Macrophage Cell Line. *Anesth Analg* 2001; 92: 128-33
23. Silkoff P.E., Wakita S., Chatkin J. i wsp. Exhaled nitric oxide after β_2 -agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:940-944.
24. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.B., i wsp. Use of inhaled nitric oxide measurement to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163 - 2173
25. St. Croix C.M., Wetter T.J., Pegelow D.F., i wsp.: Assessment of nitric oxide formation during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1125-1133.
26. Tee A.K.H., Hui K.P. Effect of spirometric maneuver, nasal clip and submaximal inspiratory effort on measurement of exhaled nitric oxide level in asthmatic patients. *Chest* 2005; 127: 131-134
27. Terashima T., Amakawa K., Matsumaru A. i wsp. BAL induces an increase in peripheral blood neutrophils and cytokine levels in healthy volunteers and patients with pneumonia. *Chest* 2001; 119: 1724-1729
28. Um S-W., Choi C-M., Lee C-T., Prospective analysis of clinical characteristics and risk factors of postbronchoscopy fever. *Chest* 2004; 125: 945 - 952.
29. Van den Toorn L.M., Overbeek S.E., de Jongste J.C., i wsp. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107-2113,
30. Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. i wsp. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57: 383-387
31. Ziętkowski Z. Bodzenta-Lukaszyk A.: Stężenie tlenku azotu (NO) w powietrzu wydychanym w monitorowaniu leczenia chorych z zaostrzeniem astmy oskrzelowej. *Pol. Merk. Lek.* 2004. 16, 92, 111
32. Zióra D. Kałuska K., Rauer R. i wsp. Stężenia tlenku azotu w powietrzu wydechowym u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz rozstrzenie oskrzeli. *Pneumonol Alergol Pol* 2003, 71, 9-10, 418-427.

email: khildebr@amwaw.edu.pl