ปกิณกะ

การทดสอบลมหายใจ

อรรถพล ชีพสัตยากร* เรืองรอง ชีพสัตยากร**

จาก *So Sethaputra New Model English-Thai Dictionary* ฉบับปรับปรุง จัดพิมพ์โดยบริษัทพรีมาพับบลิชชิง จำกัด กรุงเทพฯ พ.ศ. ๒๕๔๘:

breath n. *ลมหายใจ (หน้า ๕๒)*

test n. *การทดสอบ (หน้า ๘๒๕)*

การทดสอบลมหายใจ (breath test) หมายถึง การตรวจวิเคราะห์ลมหายใจออกเชิงปริมาณ เพื่อแสดงปรากฏการณ์และปริมาณของแก๊สสารอินทรีย์บางชนิด ที่อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะผิดปกติของร่างกาย ในอดีตตั้งแต่สมัยของฮิปโปเครทีส[๑] แพทย์อาศัยการได้กลิ่นผลไม้หอมหวานของสารคีโทนช่วยวินิจฉัยภาวะคีโทแอซิโดสิสในผู้ป่วยเบาหวาน, กลิ่นสาบคาวปลาในผู้ป่วยโรคตับ, กลิ่นปัสสาวะในผู้ป่วยภาวะไตล้มเหลว และกลิ่นเน่าในผู้ป่วยโรคฝีในปอดหรือโรคโพรงอากาศข้างจมูกอักเสบเรื้อรัง ต่อมาได้มีผู้ใช้การวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก เช่น ฮัยโดรเจนเพอร์ออกไซด์ และไนตริกออกไซด์ ในการวินิจฉัยโรคหลายโรค ในปัจจุบันมีผู้นำการตรวจวิเคราะห์สารอินทรีย์ระเหยอื่นๆ อีกหลายตัวที่ถูกขับออกมาในลมหายใจ เช่นสารกลุ่มอัลเคนและเมธิย์ลอัลเคน ไปช่วยการวินิจฉัยโรค การตรวจผู้ดื่มสุราขับรถก็เป็นการทดสอบลมหายใจแบบหนึ่ง อย่างไรก็ดีเท่าที่ทราบ การทดสอบลมหายใจยังไม่ได้ใช้ในการตรวจประจำทางเวชกรรม มีเพียงการใช้อย่างกว้างขวางในงานศึกษาวิจัย

ในบทความของไมเคิลฟิลลิปส์[๑] ได้อ้างเกี่ยวกับนักวิทยาศาสตร์ชุดแรกที่ทำการตรวจวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก ว่าเมื่อ พ.ศ. ๒๓๒๗ Antoine Laurent Lavoisier นักวิทยาศาสตร์เคมีชาวฝรั่งเศส และ Pierre Simon Laplace นักฟิสิกส์คณิตศาสตร์ชาวฝรั่งเศส เป็นนักวิทยาศาสตร์ชุดแรกที่ตรวจแก๊สในลมหายใจหนูตะเภา

ผู้เขียนบทความเรื่องนี้ ในฐานะที่เป็นแพทย์ระบบการหายใจและพยาธิแพทย์มีความสนใจเป็นพิเศษต้องการทราบว่าแก๊สชนิดใดบ้างที่ขับออกจากร่างกายทางการหายใจนั้น มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพในร่างกายอย่างไร จึงทำการทบทวนวรรณกรรมเท่าที่หาได้จากวารสารวิชาการทั้งในประเทศและต่างประเทศ และจากเว็บไซต์จำนวนมากกว่า ๒๐๐ ชิ้น เพื่อทราบนัยดังกล่าว แต่เนื่องจากเรื่องนี้มีสาระข้อมูลมาก จึงขอตัดมาเสนอเป็นตอนๆ โดยในครั้งนี้จะขอเสนอข้อมูลเกี่ยวกับแก๊สไนตริกออกไซด์ในลมหายใจก่อน

ไนตริก ออกไซด์ (NO)

ไนโตรเจน เป็นธาตุลำดับที่ ๗ สัญลักษณ์ N เป็นอโลหะ ลักษณะเป็นแก๊ส มีปรากฏอยู่ในบรรยากาศประมาณร้อยละ ๘๐ มีความสำคัญต่อสิ่งมีชีวิต เพราะเป็นองค์ประกอบสำคัญของโปรตีนและกรดนิวคลีอิก[๒]

ไนตริกออกไซด์ เป็นสารที่สร้างขึ้นในร่างกายปรกติตามธรรมชาติ จากกรดแอมิโน L-arginine โดยเอนซัยม์ไนตริกออกไซด์ สิย์นเทส ซึ่งพบการสร้างในเนื้อปอดบริเวณถุงลมและระดับต่างๆ ของทางหายใจ ซึ่งรวมถึงโพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูก ปริมาณส่วนใหญ่ของแก๊สไนตริก-ออกไซด์ในลมหายใจออกของคนสุขภาพปรกติเป็นส่วนที่เกิดในทางหายใจส่วนต้น (โพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูก)[๓,๔,๕] Gustafsson และคณะ[๖] เป็นกลุ่มแรกแสดงว่าได้พบแก๊สไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกของมนุษย์และสัตว์หลายชนิดเมื่อ พ.ศ. ๒๕๓๔ ซึ่งทำให้มีการศึกษาต่อมาทั้งในคนสุขภาพปรกติและผู้ป่วยโรค Tsang และคณะ[๗,๘] (พ.ศ. ๒๕๔๔) ทำการวิจัยพบว่าผู้ชายจีนสุขภาพปรกติขับแก๊สไนตริกออกไซด์ออกในลมหายใจมากกว่าผู้หญิง (ค่า พี = ๐.๐๐๑); ปริมาณที่ขับออกสัมพันธ์กับขนาดร่างกาย

* ศูนย์วัณโรคเขต ๑๐ เชียงใหม่, สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ ๑๐, กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

** ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, จังหวัดเชียงใหม่

แต่ไม่สัมพันธ์กับอายุ มีรายงานว่ากระบวนการแปรรูปอณูของไนตริกออกไซด์ภายในร่างกายสัมพันธ์กับกำเนิดพยาธิของโรคระบบการหายใจ, โรคไต, โรคระบบประสาทวิทยา และโรคตับ จากงานวิจัยของ Tsang และคณะ[๙] (พ.ศ. ๒๕๔๕) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง ไม่พบระดับไนตริกออกไซด์แตกต่างจากคนปรกติ แต่พบระดับต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อโรคมีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อด้วย*ปีสิวโดโมแนส แอรุจิโนส้า* ผลงานนี้จึงค้านกับเหตุผลที่เสนอโดยกลุ่มนักวิจัยของ*ปีเตอร์ บาร์นส์*และคณะ[๑๐,๑๑] (ตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๓๘) ว่าระดับไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกสัมพันธ์กับกลวิธานการอักเสบ แต่ต่อมามีคำอธิบายจากการที่เอ็นซัยม์ของแบคทีเรียและเชื้อราสามารถย่อยสลายออกไซด์ ของไนโตรเจน ได้[๑๒] ทำให้ปริมาณลดลง

งานวิจัยเรื่องแก๊สไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกนี้หลังจาก Gustafsson และคณะ[๖] ได้แสดงว่าพบแก๊สนี้ในคนและสัตว์เมื่อ พ.ศ. ๒๕๓๔ ก็มีผลงานตีพิมพ์ออกมาเป็นจำนวนมาก มีทั้งที่ศึกษาในคนสุขภาพปรกติ และในผู้ป่วยโรคต่างๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหืดหลอดลมก็ไม่ต่ำกว่า ๔๐๐ ฉบับ[๑๓] โรคอื่นที่มีการศึกษาซึ่งแบ่งเป็นโรคที่ศึกษาแก๊สไนตริกออกไซด์ในลมจากทางหายใจส่วนต้น (nasal NO) ได้แก่โรค primary ciliary dyskinesia (PCD) ที่มีปริมาณแก๊สไนตริกออกไซด์ต่ำมากกว่าค่าในคนสุขภาพปรกติ[๔,๑๔-๑๖], cystic fibrosis (CF)[๑๗,๑๘], allergic rhinitis[๑๙-๒๑], sinusitis และ nasal polyposis; แต่ที่เป็นประโยชน์ชัดเจนคือการวินิจฉัยภาวะขนกวัดทำงานด้อยปฐมภูมิ ส่วนในภาวะอื่นนั้นการแปลผลการตรวจยังไม่ชัดเจน สำหรับการตรวจวิเคราะห์ไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกที่มีประโยชน์ชัดเจนในการตรวจรักษาผู้ป่วยโรคหืดแล้ว[๒๒] ก็มีผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการ PCD, โรคหลอดลมโป่งพอง, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, โรคปอดอินเตอร์สติเทียล, cystic fibrosis, โรคปอดติดเชื้อ (โดยเฉพาะในผู้ป่วยในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก, ผู้ป่วยถ่ายปลูกปอดที่มีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน[๒๓] และผู้ป่วยหลังศัลยกรรมเปลี่ยนทางหลอดเลือดโคโรนารีย์[๒๔]) แต่นอกจากโรคหืดแล้ว โรคอื่นที่กล่าวมายังไม่มีข้อสนับสนุนการใช้ที่แน่นอน และที่อ้างว่าการตรวจปริมาณไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกในผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจอาจใช้ช่วยติดตามการดำเนินโรคหรือติดตามผลการรักษา ก็ยังอยู่ในช่วงการศึกษายืนยัน

สรุปว่าการตรวจวิเคราะห์แก๊สไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกมีผลประโยชน์ยืนยันได้ในผู้ป่วยโรคหืดหลอดลมและกลุ่มอาการขนกวัดด้อยสมรรถภาพปฐมภูมิ แต่การนำไปใช้เป็นวิธีตรวจประจำทางเวชกรรมคงยังไม่เหมาะเนื่องจากความจำเป็น และความคุ้มทุน สำหรับวิธีการตรวจจะขอนำเสนอในโอกาสต่อไป

เอกสารอ้างอิง

๑. Phillips M. Breath tests in medicine. Scientific American July 1992. p. 74-9.

๒. พจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. ๒๕๔๒ พิมพ์ครั้งที่ ๑ กรุงเทพฯ : นานมีบุ๊คส์พับลิเคชั่นส์ ; ๒๕๔๖ หน้า ๖๐๐.

๓. Alving K, Weizberg E, Lundberg JM. Increased amounts of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur Respir J 1993;6:1368-70.

๔. Lunberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lunberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. Eur Respir J 1994;7:1501-4.

๕. Schedin U, Frostell C, Persson MG, Jakobsson J, Andersson G, Gustafsson LE. Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:327-32.

๖. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem Biophys Res Commun 1991;181:852-7.

๗. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, et al. Exhaled nitric oxide: effects of age, gender and body size. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:A50.

๘. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. Lung 2001; 179:83-91.

๙. Tsang KW, Leung R, Chin-Wan P, Chan SL, Tipoe GL, Ooi GC, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis. Chest 2002;121:88-94.

๑๐. Barnes PJ. Nitric oxide and airway disease. Ann Med 1995;27:389-93.

๑๑. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol Today 1995;16:128-30.

๑๒. Gaston B, Ratjen F, Vaughan JW, Malhotra NR, Canady RG, Snyder AH, et al. Nitrogen redox balance in the cystic fibrosis airway: effects of antipseudomonal therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:387-90.

๑๓. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3:131-45.

๑๔. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children : diagnostic use and pathophysiological significance. Thorax 2002;57:586-9.

๑๕. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszer E, Cole PJ, Kharitonov SA, et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. Thorax 2003;58:68-72.

๑๖. Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2003; 21:43-7.

๑๗. Balfour-Lynn I, Laverty A, Dinwiddle R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1996;75:319-22.

๑๘. Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma and cystic fibrosis. Arch Dis Child 1996;75:323-6.

๑๙. Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1997;27:358-62.

๒๐. Kharitonov S, Rajakullasingam K, O'Connor B, Durham S, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1997;99:58-64.

๒๑. Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:768-72.

๒๒. Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. J Allergy Clin Immunol 2003;111:256-62.

๒๓. Marczin N, Riedel B, Gal J, Polak J, Jacoub M. Exhaled nitric oxide during lung transplantation. Lancet 1997;350:1681-2.

๒๔. Marczin N, Kovesi T, Royston D. Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary bypass surgery. Br J Anaesthesia 2003; 90:101-4.

เอกสารอ่านเพิ่มเติม

๑. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children - 1999. Official statement of the American Thoracic Society adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:2104-17.

๒. American Thoracic Society/ European Respiratory 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;171:912-30.

๓. Baraldi E, Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Zacchello F. A simple flow-driven method for online measurement of exhaled NO starting at the age of 4 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1828-32.

๔. Beckman JS, Beckman TW, Chen J. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrate: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1620-4.

๕. Beckman JS . The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide-mediated injury. J Dev Physiol 1991;15:53-9.

๖. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. Ann Thorac Surg 1998;66:532-4.

๗. Brett SJ, Evans TW. Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:993-7.

๘. Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 1998;26:272-8.

๙. Busch T, Bartsch P, Pappert D, Grunig E, Hildebrandt W, Elser H, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:368-73.

๑๐. Byrnes CA, Dinarevic S, Busst C, Bush A, Shinebourne EA. Is nitric oxide in exhaled air produced at airway or alveolar level? Eur Respir J 1997;10:1021-5.

๑๑. Carlin RE, McGraw DJ, Camporesi EM, Hakim TS. Increased nitric oxide in exhaled gas is an early marker of hypovolemic states. J Surg Res 1997;69:362-6.

๑๒. Corradi M, Majori M, Cacciani GC. Increased exhaled nitric oxide in patients with satble chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999;54:572-5.

๑๓. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. Eur Respir J 1995; 8:1883-5.

๑๔. Cucchiaro G, Tatum AH, Brown MC, Camporesi EM, Daucher JW, Hakim TS. Inducible nitric oxide synthase in the lung and exhaled nitric oxide after hyperoxia. Am J Physiol 1999;277: L636-L644.

๑๕. Cuthbertson BH, Stott SA, Webster NR. Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary artery bypass surgery. Br J Anaesthesiol 2002;89:247-50.

๑๖. Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, Delacourt C, Laoud S, Cherqui D, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bromchial source during asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:332-7.

๑๗. Delen FM, Spipel JM, Osborne ML. Increased exhale nitric oxide in chronic bronchitis: comparison with asthma and COPD. Chest 2000; 117:695-701.

๑๘. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1237-40.

๑๙. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1597-601.

๒๐. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. Am J Otolaryngol 2001;22:19-32.

๒๑. Dotsch J, demirakca S, Terbrack HG. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 1996;9:2537-40.

๒๒. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Kaneko F, Hutte R, Stuehr DJ, Erzurum SC.

Nitric oxide synthesis in the lung: regulation by oxygen through a kinetic mechanism. J Clin Invest 1998;101:660-6.

๒๓. Fernandez-Mondejar E, Hambraeus-Jonzon K, Roneus A, Hedenstierna G. Nitric oxide increases dramatically in air exhaled from lung rregions with occluded vessdels. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:312-8.

๒๔. Gilain L, Bedu M, Jouaville L, Guichard C, Advenier D, Mom T, et al. Analysis of nasal and exhaled nitric oxide concentration in nasal polyposis. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2002;119:234-42. (English abstract).

๒๕. Girgis RE, Gugnani MK, Abrams J, Mayes MD. Paritioning of alveolar and conducting airway nitric oxide in scleroma lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1587-91.

๒๖. Girgis RE, Qureshi MA, Abrams J, Swerdlow P. Decreased exhaled nitric oxide in sickle cell disease: relationship with chronic lung involvement. Am J Hematol 2003;72:177-84.

๒๗. Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. Respir Physiol 1987;70: 113-20.

๒๘. Hall GL, Reimann B, Wildhaber JH, Frey U. Tidal exhaled nitric oxide in healthy unsedated newborn infants with prenatal tobacco exposure. J Appl Physiol 2002;92:59-66.

๒๙. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. Lancet 1993;342:1510-3.

๓๐. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. J Asthma 2004;41:471-6.

๓๑. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. Thorax 1998; 53: 680-4.

๓๒. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. Eur Respie J 1998;12:1290-4.

๓๓. Hogman M, Drca N, Ehrstedt C, Merilainen P. Exhaled nitric oxide partitioned into alveolar, lower airways and nasal contributions. Respir Med 2000;94:985-91.

๓๔. Hogman M, Ludviksdottir D, Anderson SD, George S, Hakansson L, Chan HK, et al. Inhaled mannitol shifts exhaled nitric oxide in opposite directions in asthmatic and healthy subjects. Respir Physiol 2001;124:141-50.

๓๕. Hogman M, Holmkvist T, Wegener T, Emtner M, Andersson M, Hedenstrom H, Merilainen P. Extended No analysis applied to patients with CIOPD, allergic asthma and allergic rhinitis. Respir Med 2002;96:24-30.

๓๖. Hogman M, Holmkvist T, Walinder R, Meriilainen P, Ludviksdottir D, Hakansson L, Hedenstrom H. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. Clin Sci (lond) 2002;103:15-9.

๓๗. Humpl T, Campbell R, Stephens D, Van Arsdell G, Benson LN, Hltby HM, et al. Levels of exhaled nitric oxide before and after surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:806-10.

๓๘. Hunt J. The informative complexity of exhaled nitrogen oxide chemistry. Thorax 2005;60:2-3.

๓๙. Husain M, Adrie C, Ichinose F, Kavosi M, Zapol WM. Exhaled nitric oxide as a marker for organic nitrate tolerance. Circulation 1994; 89:2498-2502.

๔๐. Hyde RW, Geigel EJ, Olszowka AJ, Krasney JA, Forster RE II, Utell MJ, et al. Determination of production of nitric oxide by lower airways of humans: theory. J Appl Physiol 1997;82:1290-6.

๔๑. Ishibe Y, Liu R, Hirosawa J, Kawamura K, Yamasaki K, Saito N. Exhaled nitric oxide

level decreases after cardiopulmonary bypass in adult patients. Crit Care Med 2000;28:3823-7.

๔๒. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, de Jongste JC. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. Thorax 2001; 56:285-9.

๔๓. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flanneery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:738-43.

๔๔. Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. Eur Respir J 2000;16:555-60.

๔๕. Karadag B, James AL, Gultekin E. Nsal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 1999;13:1402-5.

๔๖. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1889-93.

๔๗. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nitric oxde in exhaled air is a new marker of airway inflammation. Monaldi Arch Chest Dis 1996;51:533-7.

๔๘. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:454-7.

๔๙. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1997;10:1683-93.

๕๐. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of inflammation. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:217-24.

๕๑. Kharitonov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. Biomarkers 2002;7:1-32.

๕๒. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy adults and children. Eur Respir J 2003;21:433-8.

๕๓. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD. Nasal contribution to echaled nitric oxide at rest and during breath-holding in human. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:829-36.

๕๔. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, et al. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. Pediatr Pulmonol 2002;33:283-92.

๕๕. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta-2 agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. Pediatr Pulmonol 2002;34:203-8.

๕๖. Kovesi T, Royston D, Yacoub M, Marczin N. Basal and nitroglycerin-induced exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Br J Anaestheesiol 2003;90:608-16.

๕๗. Lanz MJ, Leung DY, McCormick DR, Harbeck R, Szefler SJ, White CW. Comparison of exhaled nitric oxide, serum eosinophilic catio protein, and soluble interleukin-2 receptor in exacerbations of pediatric asthma. Pediatr Pulmonol 1997;24:305-11.

๕๘. Lehtimaki L, Turjanmaa V, Kankaanranta H, Saarelainen S, Hahtola P, Moilanen E. Increased bronchial nitric oxide production in patients with asthma measured with a novel method of different exhalation flow rates. Ann Med 2000;32:417-23.

๕๙. Lehtimaki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Hahtola P, Jarvenpaa R, Koivula T, et al. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1557-61.

๖๐. Lehtimaki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Inhaled fluticasone

decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. Eur Respir J 2001;18:635-9.

๖๑. Lehtimaki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Hahtola P, Jarvenpaa R, Koivula T, et al. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1557-61.

๖๒. Lundberg JON, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. Nature Med 1995;1:370-3.

๖๓. Lunberg JON, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. Eur Respir J 1996;9:2671-80.

๖๔. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. Eur Respir J 1996;9:2671-80.

๖๕. Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man. Thorax 1999;54:947-52.

๖๖. Lundberg JO, Maniscalco M, Sofia M, Lundblad L, Weitzberg E. Humming, nitric oxide, and paranasal sinus obstruction. JAMA 2003;289:302-3.

๖๗. Marhado RF, Londhe Nerkar MV, Dweik RA, Hammel J, Janocha A, Pyle J, et al. Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension. Free Radic Biol Med 2004;37:1010-7.

๖๘. Maestrelli P, Ferrazzoni S, Visentin A, Marian E, Dal Borgo D, Accordino R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide in healthy adults. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007;24:65-9.

๖๙. Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, et al. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:252-6.

๗๐. Malmstrom RE, Tornberg D, Settergren G, Liska J, Angdin M, Lundberg JO, Weitzberg E. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:114-120.

๗๑. Maniscalco M, Weitzberg E, Sunberg J, Sofia M, Lundberg JO. Assessment of nasal and sinus nitric oxide output using single-breath humming exgalations. Eur Respir J 2003;22:323-9.

๗๒. Mattes J, Strom van's Graevesande K, Reining U. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. Eur Respir J 1999;13:1391-5.

๗๓. Marczin N, Riedel B, Royston D, Yacoub M. Intravenous nitrate vasodilators and exhaled nitric oxide. Lancet 1997;349:1742.

๗๔. Maziak W, Loukides S, Culpitt S. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:998-1002.

๗๕. Massaro AF, Mehta S, Lilly CM. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1510-4.

๗๖. Massaro AF, Drazen JM. Exhaled nitric oxide during exercise : site of release and modulation by ventilation and blood flow. J Appl Physiol 1996;80:1863-4.

๗๗. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M, Watanabe F, Takenaka K, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. Ann Intern Med 1995;123:110-3.

๗๘. Mehta S, Javeshgani D, Datta P, Levy RD, Magder S. Porcine endotoxemic shock is associated with increased expired nitric oxide. Crit Care Med 1999;27:385-93.

๗๙. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide

in hepatopulmonary syndrome cirrhotic rats. J Respir Crit Care Med 2001; 164: 879-85.

๘๐. Ojoo JC, Mulrennan A, Kastelik JA, Morice AH, Redington AE. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. Yhorax 2005;60:22-6.

๘๑. Ozkan M, Dweik RA, Laaskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. Lung 2001;179: 233-43.

๘๒. Palm JP, Graf P, Lunberg JO, Alving K. Characterization of exhaled nitric oxide: introducing a new reproducible method for nasal nitric oxide measurements. Eur Respir J 2000;16: 236-41.

๘๓. Paredi P, Leckie MJ, Horvath I, Allegra L, Kharitonov SA, Barnes PJ. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. Eur Respir J 1999;13:48-52.

๘๔. Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. Chest 1999;115:1352-6.

๘๕. Pedroletti C, Zetterquist W, Nordvall L, Alving K. Evaluation of exhaled nitric oxide in schoolchildren at different exhalation flow rates. Pediatr Res 2002;52:393-8.

๘๖. Persson MG, Agvald P, Gustafsson LE. Detection of nitric oxide in exhaled air during administration of nitroglycerin in vivo. Br J Pharmacol 1994;111:825-8.

๘๗. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. Eur Respir J 1999;13:1386-90.

๘๘. Pietropaoli AP, Perillo IB, Torres A, Perkins PT, Frasier LM, Utell MJ, et al. Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans. J Appl Physiol 1999;87:1532-42.

๘๙. Riley MS, Porszasz J, Miranda J, Engelen MP, Brundage B, Wasserman K. Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. Chest 1999; 111: 45-50.

๙๐. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. Hepatology 1997;26:842-7.

๙๑. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cir rhotic patients before and after liver transplantation. Ann Intern Med 1998;129:375-8.

๙๒. Runer T, Cervin A, Linberg S, Uddman R. Nitric oxide is a regulator of muco-ciliary activity in the upper respiratory tract. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;107:40-6.

๙๓. Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54:576-80.

๙๔. Salome CM, Roberts AM, Brown NJ. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:911-6.

๙๕. Sartori C, Lepori M, Busch T, Duplain H, Hildebrandt W, Bartsch P, et al. Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:879-82.

๙๖. Schmetterer L, Strenn K, Kastner J, Eichler HG, Wolzt M. Exhaled NO during graded changes in inhaled oxygen in man. Thorax 1997;52:736-8.

๙๗. Shin HW, Rose-Gotton CM, Sufi RS, Perez F, Cooper DM, Wilson AF, et al. Flow-independent nitric oxide exchange parameters in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;165: 349-57.

๙๘. Shin HW, Rose-Gittron CM, Cooper DM, Hill M, George SC. Impact of high-intensity exercise on nitric oxide excghnage in healthy adults. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 995-1003.

๙๙. Shin HW, Rose-Gottron CM, Cooper DM, Newcombe RL, George SC. Airway diffusing capacity of nitric oxide is not impacted by steroid therapy in asthma. J Appl Physiol 2004; 96:65-75.

๑๐๐. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:260-7.

๑๐๑. Silkoff PE, Robbins RA, Gaston B, Lunberg JO, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:438-48.

๑๐๒. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel M, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: role in pulmonary function and bronchial responsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1218-28.

๑๐๓. Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, Myles C, Zhu S, Goodman RB, et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:503-10.

๑๐๔. Soderman C, Leone A, Furst V, Persson MG. Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1997;32:591-7.

๑๐๕. St. Croix CM, Wetter TJ, Pegelow DF, Meyer KC, Dempsey JA. Assessment of nitric oxide formation during exercise. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1125-33.

๑๐๖. Stewart TE, Valenza F, Ribeiro SP, Wener AD, Volgyesi G, Mullen JB, et al. Increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:713-8.

๑๐๗. Sumino H, Sato K, Sakamaki T, Masuda H, Nakamura T, Kanda T, Nagai R. Decreased basal production of nitric oxide in patients with heart disease. Chest 1998;113;317-22.

๑๐๘. Tassiopoulos AK, Carlin RE, Gao Y, Pedoto A, Finck CM, Landas SK, et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities. J Vasc Surg 1997;26:647-56.

๑๐๙. Tornberg DC, Bjorne H, Lundberg JO, Weitzberg E. Multiple single-breath measurements of nitric oxide in the intubated patients. Am J Respir Crit Care Med Zlung) 2003; 168:1210-5.

๑๑๐. Tsuchiya M, Tokai H, Takehara Y, Haraguchi Y, Asada A, Utsumi K, Inoue M. Interrelation between oxygen tension and nitric oxide in the respiratory system. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1257-61.

๑๑๑. Tworetzky W, Moore P, Bekker JM, Bristow J, Black SM, Fineman JR. Pulmonary blood flow alters nitric oxide production in patients undergoing device closure of atrial septal defects. J Am Coll Cardiol 2000;35:463-7.

๑๑๒. van der Lee I, van den Bosch JM, Zanen P. Reduction of variability of exhaled nitric oxide in healthy volunteers. Respir Med 2002;96: 1014-20.

๑๑๓. Vandivier RW, Eidsath A, Banks SM, Preas HL, Leighton SB, Godin PJ, et al. Down-regulation of nitric oxide by ibuprofen in human volunteers. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289:1398-403.

๑๑๔. Weitzberg E, Lundberg JO. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. Nitric Oxide 1998;2:1-7.

๑๑๕. Weitzberg E, Lundberg JO. Humming greatly increases nasal nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:144-5.

๑๑๖. Wildhaber JH, Hall GL, Stick SM. Measurements of exhaled nitric oxide with the single-breath technique and positive expiratory pressure in infants. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:74-8.

๑๑๗. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC Jr, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. Circ Res 1993;73:205-9.

๑๑๘. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A. Exhaled nitric oxide (NO) in patients with respiratory tract diseases. Pol Merkur Lekarski 2004;16:115-8. (English abstract).