

# Uloga izdahnutog dušikova oksida u kontroli astme

## The role of exhaled nitric oxide in asthma control

Silvije Šegulja\*, Milica Zvonarek-Valković, Daniel Buljević

**Sažetak.** Porast prevalencije alergijskih bolesti uzrokovan modernim načinom življenja zahtijeva što bržu dijagnozu i kontrolu tih bolesti. Kontrola podrazumijeva što dulje remisije bolesti uz što manju potrebu za lijekovima, osobito kortikosteroidima u slučaju astme. Frakcija izdahnutog dušikova oksida (NO) koristi se kao biomarker u dijagnozi i praćenju bolesti, odnosno kao indikator uspješnosti liječenja astme u odraslih i djece. Astmatičari imaju povišene vrijednosti frakcije izdahnutog dušikova oksida. Ova je pretraga jednostavna za izvođenje, a izuzetna je pomoć pri postavljanju dijagnoze astme, procjene odgovora na terapiju i njene reevaluacije. Broj studija koje govore o vrijednosti testa izdahnutog dušikova oksida je u eksponencijalnom porastu od početka primjene testa, no još se uvijek radi o malom broju ispitanika, te su potrebna daljnja istraživanja.

**Ključne riječi:** alergijske bolesti, astma, frakcija izdahnutog dušikova oksida

**Abstract.** The rate of allergic diseases is increasing which is caused by the modern way of life. Therefore it is crucial to have better control and faster diagnosis of these diseases. The disease is under control if remission persists as long as possible combined with minimal use of drugs such as corticosteroids. The fraction of exhaled nitric oxide is very significant in the diagnosis and follow-up in treatment of allergic diseases in adults and children. This test is simple to perform and has great value in diagnosing asthma, evaluation of drug response and re-evaluation of drugs in use. The number of studies show exponential growth over the years of using this test, but the number of subjects in studies is still rather modest so it requires furthermore research.

**Key words:** Allergic diseases, astma, fraction of exhaled nitric oxide

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju  
Thalassotherapia Crikvenica, Dječji odjel

Primljeno: 8. 12. 2009.  
Prihvaćeno: 29. 1. 2010.

Adresa za dopisivanje:  
**\*Silvije Šegulja, dr. med.**  
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju  
Thalassotherapia Crikvenica, Dječji odjel,  
Gajevo šetalište 21, 51260 Crikvenica  
e-mail: silvije005@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Porast prevalencije alergijskih bolesti kao što su alergijski rinitis, atopijski ekcem i astma do čak 11.9 %<sup>1</sup> uzrokovan je modernim načinom življenja te zahtijeva što bržu dijagnozu, odnosno kontrolu tih bolesti. Kontrola podrazumijeva što dulje remisije bolesti uz što manju potrebu za lijekovima. Mjerenje izdahnutog dušikova oksida (NO) uvelike pomaže u postizanju tog cilja. Dušikov oksid plin je koji produciraju određene stanice tijekom

Porast prevalencije alergijskih bolesti kao što su alergijski rinitis, atopijski ekcem i astma do čak 11.9 %, uzrokovan modernim načinom življenja, zahtijeva što bržu dijagnozu, odnosno kontrolu tih bolesti. Kontrola podrazumijeva što dulje remisije bolesti uz što manju potrebu za lijekovima, osobito kortikosteroidima u slučaju astme.

upalnog odgovora. Frakcija izdahnutog NO koristi se kao biomarker u dijagnozi i praćenju bolesti, odnosno kao indikator uspješnosti liječenja u odraslih i djece koja boluju od astme. Iako su aparati za mjerenje izdahnutog NO značajni financij-



**Slika 1.** Aparat za mjerenje izdahnutog nitritova oksida s integriranim ultrazvučnim protočnim mjerčem (Analyzer CLD 88 sp)

**Figure 1.** Device for exhaled NO testing with integrated ultrasonic flow meter (Analyzer CLD 88 sp)

ski izdatak za medicinske ustanove, ova metoda postupno postaje standardna u svim specijaliziranim odnosno bolje opremljenim medicinskim ustanovama.

## POVIJESNI OSVRT

Osamdesetih godinama prošlog stoljeća uvidjela se uloga NO kao endotelijalnog čimbenika dilatacije krvnih žila, odnosno kao signalne molekule i neurotransmitera<sup>2,3</sup>. Određivanje NO u izdahnutom zraku 1991. godine ubrzo je dovelo do daljnjih istraživanja, tako da je već 1993. godine Karolinska institut u Stockholmu (Švedska) prvi objavio rezultate u kojima su vidljive statistički značajno povećane vrijednosti NO u astmatskih bolesnika<sup>4</sup>. Danas se ova pretraga koristi ne samo dijagnostički kod alergijskih bolesti, nego i terapijski u stanjima kao što su akutna plućna hipertenzija te akutni respiratorni distress sindrom.

## PATOFIZIOLOGIJA

Dušikov oksid sastavni je dio izdahnutog zraka, a njegove povišene vrijednosti ukazuju na upalna stanja dišnih puteva. Nastaje iz L-arginina pomoću tri enzima nitrit oksid sintaze: inducibilne, endotelijalne i neuronalne sintaze<sup>5,6</sup>. U upalnim stanjima uz pomoć citokina dolazi do aktivacije inducibilne nitrit sintaze u eozinofilima, pa tako NO postaje koristan biljeg upale<sup>7</sup>.

## POSTUPAK PRETRAGE

Postupak određivanja koncentracije dušikova oksida uglavnom ovisi o vrsti uređaja (slika 1) koji se razlikuju svojim tehničkim karakteristikama i cijenom. Najviše se koristi metoda kemiluminescentne reakcije. NO u izdahnutom zraku reagira s ozonom i formira dušikov dioksid u aktivnom stanju. Kada se spoj vrati u stanje mirovanja, emitira svjetlo koje je svojom kvantitetom proporcionalno količini izdahnutog NO.

Postoje takozvane *online* i *offline* metode koje mjere direktni izdah (*online* metoda) ili izdah u spremnik i kasnije mjerenje (*offline* metoda). Za optimalne i vrijedne rezultate treba potpuna suradnja bolesnika pa je najniža dob bolesnika četiri godine, iako se pretraga nekim uređajima može izvoditi i u dojenčadi starije od 6 mjeseci.

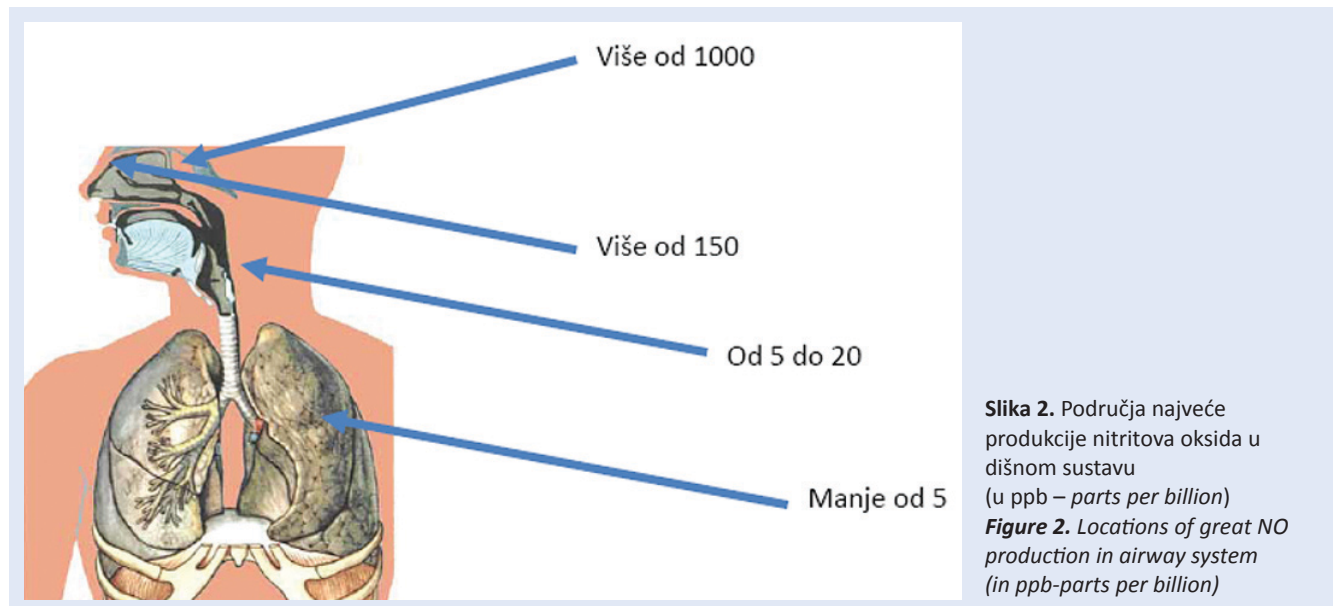
**Tablica 1.** Tumačenje vrijednosti izdahnutog NO**Table 1.** Interpretation of results in exhaled NO testing

Vrijednost NO (ppb)	Tumačenje rezultata
> 70	izrazito visoke vrijednosti – sigurna atopijska bolest
20 – 70	povišene vrijednosti – dodatna obrada
5 – 20	normalne vrijednosti
< 5	niske vrijednosti – dodatna obrada

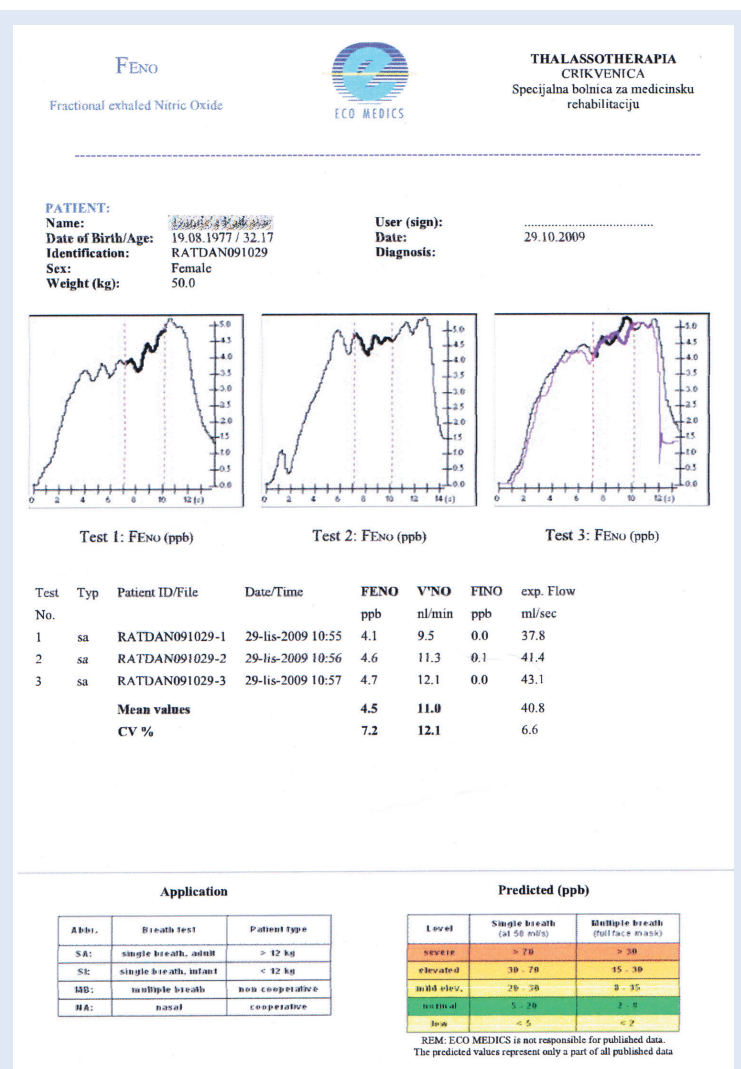
Postupak je vrlo jednostavan. Po izdahnutom zraku na usni nastavak udiše se zrak bez NO te se potom polako izdahne (do 12 sekundi) u usni nastavak uređaja. Taj se postupak ponavlja tri puta. Uređaj uzima najbolji rezultat (ovisno o duljini izdaha) za interpretaciju, tj. izradu nalaza. Postupak je sličan i kod nazalnog mjerenja koje je također moguće provesti na prikazanom uređaju. Nosni kateter plasira se u jednu nosnicu, udahne se na drugu te mjeri izdah kroz kateter u znatno kraćem razdoblju, do 20 sekundi (za uređaj Spireware V2.0, ECO MEDICS, Švicarska). Referentne vrijednosti izdahnutog NO, odnosno njihova osnovna interpretacija, navedena je u tablici 1. Vrijednosti

u intervalu 5 – 20 ppb (*parts per billion*) smatraju se normalnim nalazom, a sve veće vrijednosti zahtijevaju dodatnu obradu. Vrijednosti veće od 70 ppb smatraju se sigurno pozitivnim nalazom u smislu atopije<sup>8-11</sup>. Nalazi niži od 5 ppb također zahtijevaju obradu, no treba pripaziti i na moguće čimbenike koji utječu na rezultat (tablica 2). Dio izdahnutog NO proizvede se i u sluznici sinusa (slika 2), no njegov utjecaj na konačni rezultat je minimalan.

Ovi uređaji trebali bi zadovoljavati kriterije preporuka koje je izdao ATS (*American Thoracic Society*) SAD-a i ERS (*European Respiratory Society*) Europske unije iz 2005. godine<sup>12</sup>.

**Tablica 2.** Neki uzroci smanjenja odnosno porasta vrijednosti izdahnutog NO**Table 2.** Some causes of increased/decreased values in exhaled NO testing

Čimbenici koji smanjuju vrijednosti izdahnutog NO	Čimbenici koji povećavaju vrijednosti izdahnutog NO
Spirometrija (prije testa)	Pušenje (sat prije testa)
Lijekovi	Hrana bogata nitritima, nitratima (dva sata prije testa)
Droge	Akutna respiratorna infekcija



**Slika 3.** Primjer nalaza urednih vrijednosti testa izdahnutog NO  
**Figure 3.** Example of results within normal values in exhaled NO testing

### INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE

Mnogo je indikacija za upotrebu ovog testa, kao što su primjerice sva nejasna stanja kroničnog kašlja, sumnja na astmu, odnosno sumnja na atopijsku bolest, kontrola dijagnosticirane astme te pomoć u reevaluaciji terapije astme. Kontraindikacija zapravo i nema, ako je bolesnik u mogućnosti

Frakcija izdahnutog nitritova oksida koristi se kao biomarker u dijagnozi i praćenju bolesti, odnosno kao indikator uspješnosti liječenja astme u odraslih i u djece. Broj studija koje proučavaju izdahnuti NO od polovice devedesetih godina prošlog stoljeća gotovo se eksponencijalno povećao.

pravilno izvesti test, odnosno nema zabranu izvođenja sličnih testova na dah.

### RASPRAVA

Bolesnici od astme imaju povišene vrijednosti izdahnutog NO u usporedbi s bolesnicima koji nemaju astmu. Drugi parametar upale kod astme, broj eozinofila u sputumu direktni je pokazatelj inflamacije u dišnim putevima i korelira s povišenim vrijednostima izdahnutog NO. Stanja kao što su akutni respiratorni infekti i inhalacija alergena te aciditet dišnih puteva povisuju razinu izdahnutog NO<sup>13,14</sup>, dok upotreba lijekova kao što su glukokortikoidi i antagonisti leukotrienskih receptora smanjuju razinu izdahnutog NO<sup>15</sup> (tablica 2).

Broj studija koje proučavaju izdahnuti NO od polovice devedesetih godina prošlog stoljeća gotovo se eksponencijalno povećao. Smatra se da u reevaluaciji terapijskog pristupa, odnosno odabiru lijekova, izdahnuti NO ima značajnu ulogu u smislu smanjenja doze kortikosteroida u stalnom liječenju. Treba imati na umu da su ranije testovi plućne funkcije, spirometrija te simptomi bili osnova u odluci o dozi i vrsti terapije. Izdahnuti NO kao metoda probira za bolesnike s astmom prihvatljiviji je nego testovi plućne funkcije<sup>16-18</sup>. Isto je tako moguće usporediti testove bronhijalne aktivnosti (bronhoprovokacije) s testom izdahnutog NO, no uz oprez s obzirom na to da se radi o manje osjetljivom testiranju<sup>19</sup>. Bronhoprovokacija mjeri indirektne posljedice inflamacije dišnih puteva koji uzrokuju nestabilnost stjenke dišnog puta, odnosno njegovu preopodražljivost na razne stimulanse. Osim toga, bronhoprovokacija je komplicirana, dugotrajna i skupa procedura s potencijalnom opasnošću. Treba naglasiti da je izdahnuti NO vrjedniji u isključivanju astme kao dijagnoze nego u njenoj potvrdi<sup>20</sup>.

Izdahnuti NO jednostavan je i brz test koji se koristi pri nesigurnoj anamnezi za alergijsku astmu, pri urednom nalazu spirometrije, pri negativnom Ventolinskom testu, pri pojavi simptoma alergijskog rinitisa da bi procijenili postoji li astma u skladu s konceptom bolesti ujedinenog dišnog puta. Pomaže i u kontroli inflamatorne komponente astme, pa nam može reći jesu li početne doze inhalacijskih kortikosteroida dovoljne, primjenjuju li se kortikosteroidi dovoljno dugo,

mogu li se neki lijekovi izostaviti iz kontinuirane terapije odnosno treba li neki lijek nakon ukidanja ponovno uvesti da bi se spriječila egzacerbacija bolesti. Kod virusnih se infekcija, kao što je već spomenuto, povisuju vrijednosti izdahnutog NO, pa se ne smije samo na temelju ovog nalaza re-evaluirati terapija. Njegova vrijednost može se očitovati i u procjeni uspješnosti rehabilitacijskog liječenja astme mjereći vrijednosti izdahnutog NO na početku i na kraju liječenja.

Kao nedostatke metode izdahnutog NO treba navesti nemogućnost ove metode da zamijeni mjerenje plućne funkcije – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) u egzacerbaciji, jer ne kolerira sa stupnjem težine egzacerbacije. Isto tako ne može prepoznati egzacerbaciju astme u pušača. Nije moguće isključiti astmu bez kliničkog pregleda, iako je FEV1 uredan. Postoje također i bolesnici s jasnom astmom koji od početka smetnji imaju normalne vrijednosti izdahnutog NO, a isti im ne raste niti u egzacerbaciji, iako FEV1 pada.

## ZAKLJUČAK

Od početka devedesetih godina prošlog stoljeća određivanje izdahnutog dušikova oksida počinje zauzimati sve veću ulogu u dijagnozi, odnosno kontroli astme. Vrlo je značajna njegova vrijednost u smislu jednostavnosti, brzine izvođenja i pomoći kod određivanja kontinuiranog liječenja bolesnika s astmom, u najvećem slučaju kortikosteroidnog liječenja. No, isto tako treba napomenuti da se istraživanja u ovom području, iako u eksponencijalnom rastu, provode još uvijek na malim skupinama ispitanika<sup>21</sup> te postoji još puno pitanja koja treba istražiti.

## LITERATURA

1. Variations in the prevalence of respiratory, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95
2. 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* Dec 1991;181: 852-7
3. Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1992;258:1861
4. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* Oct 1993;6:1368-70
5. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horal F, Legg J et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is

the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004;9:757-60

6. De Sanctis GT, Mehta S, Kobzik L, Yandava C, Jiao A, Huang PL et al. Contribution of type I NOS to expired gas NO and bronchial responsiveness in mice. *Am J Physiol* Oct 1997;273:L883-8
7. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38: 246-59
8. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:70-6
9. Fujimura M, Ohkura N, Abo M, Furusho S, Waseda Y, Ichikawa Y et al. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma. *Respirology* 2008;13:359-64
10. Shin HW, Shelley DA, Henderson EM, Fitzpatrick A, Gaston B, George SC. Airway nitric oxide release is reduced after PBS inhalation in asthma. *J Appl Physiol* March 2007;102:1028-33.
11. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:238-42
12. 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
13. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1272-6
14. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TAE et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:694-9
15. Shin HW, Shelley DA, Henderson EM, Fitzpatrick A, Gaston B, George SC. Airway nitric oxide release is reduced after PBS inhalation in asthma. *J Appl Physiol* 2007;102:1028-33.
16. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
17. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231-7
18. Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen P, O' Connor G, Morgan W et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
19. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;58:494-9
20. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:70-6
21. Patsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006340