

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRËNDSHME**

**VLERA E MATJES SË NO TË FRAKSIONUAR NË AJRIN E EKSPIRUAR
(FENO) NË DIAGNOZËN DHE TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE
PULMONARE**

Disertanti: Eugerta Dilka

Udhëheqësi Shkencor: Prof. Dr. Perlat Kapisyzi FCCP

TIRANË 2021

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

Znj. EUGERTA DILKA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: PNEUMOLOGJI

TEMA: “VLERA E MATJES SË NO TË FRAKSIONUAR NË AJRIN E EKSPIRUAR (FENO) NË DIAGNOZEN DHE TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE PULMONARE”

MBROHET NË DATË: 20/01/2021. PARA JURISË:

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Prof. Dr. ETLËVA QIRKO | KRYETAR |
| 2. Prof. Dr. SILVANA BALA | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Dr. GENC BURAZERI | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Dr. JUL BUSHATI | ANËTAR |
| 5. Prof. Dr. ADRIANA BABAMETO | ANËTAR |

Parathënie

Në sëmundje të ndryshme pulmonare jo rrallë ka vështirësi në përcaktimin e diagnozës, riakutizimit ose jo të sëmundjes, në përcaktimin e shkallës së procesit inflamator dhe në përzgjedhjen dhe vazhdimin e mjekimit me antinflamatorë.

Studime të ndryshme kanë treguar që një rritje e FENO mund të përdoret si markues i inflamacionit eozinofilik në pacientët me sëmundje respiratore. Rritja e vlerave të FENO mendohet se zbulon riakutizimin e sëmundjes, korrelohet me gravitetin e sëmundjes. Matja e vlerave të FENO është një metodë shumë e vlefshme për diferencimin e astmës nga patologji të tjera pulmonare dhe përdoret si mjet për monitorimin e efikasitetit të mjekimit anti-inflamator. Konkluzionet e studimeve të ndryshme shpesh janë kontradiktore, duke sygjerruar që studimi i vlerave të FENO të ngelet një studim i kohës.

Meqënëse studimi i vlerës së matjes së nivelit të FENO është një risi, realizimi i këtij punimi në rrugëtimin e tij ka patur mjaft vështirësi si në sigurimin e aparatit NIOX MINO që realizoi matjen e FENO, ashtu dhe në përpjekjen për të ndërgjegjësuar mjekët për rolin dhe rëndësinë bashkëkohore të kryerjes së këtij egzaminimi.

Rezultatet e dala nga ky punim janë të shumta dhe domethënëse, duke ndikuar sado pak në rezultatet kontradiktore të dala nga studimet e tjera Europiane dhe Botërore.

Realizimi i këtij studimi është i një rëndësie të veçantë pasi duke treguar vlerën e kryerjes së këtij egzaminimi do të shtohet dhe një egzaminim tjetër bashkëkohor në praktikën tonë të përditshme klinike gjë e cila do të ndihmojë mjekët klinikistë në përcaktimin e saktë të diagnozës, diagnozat diferenciale dhe në monitorimin dhe trajtimin sa më adekuat të dy sëmundjeve me peshë në spitalin tonë si Astma dhe SPOK-u.

Falenderim

Falenderoj udhëheqësin tim shkencor Prof. Dr. Perlat Kapisyzi FCCP për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën e tij të gjatë dhe bashkëkohore në fushën e Pneumologjisë si dhe kolegët që më mbështetën.

Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor dhe në veçanti djalin tim, Anteus që shpesh e kam privuar nga përkushtimi në kohë.

INDEKSI I SHKURTIMEVE

ACE - enzimë angiotensin-konvertaza
ACOS - sindromi i mbivendosjes astma dhe SPOK
AMP - adenosinë 5 monofosfat
ATS - Shoqata Amerikane Torakale
BAL - lavazhi bronkoalveolar
BHR - hiperreaktiviteti bronkial
BMI - indeksi i masës trupore
Calv - përqëndrimi alveolar gjatë ekspirimit
cGMP - ciklik guanosinë monofosfatase
CO - oksidi i karbonit,
DLCO - faktor transferimi për CO nëpër membranën alveolo - kapilare
EDRF - faktor relaksues i derivuar nga endoteliumi
eNOS - NO sintazë endoteliale
ERS - Shoqata Europiane Respiratore
FENO - oksidi nitrik i fraksionuar në ajrin e ekspiruar
FENO₅₀ - FENO në 50 ml/ sekonde
FEV₁ - volumi i ekspiruar në forcim në sekondën e parë
FEV₁/FVC- indeksi Tiffeneau - Pinelli
FEF₂₅₋₇₅ - Fluksi ekspirator i sforcuar në 50% dhe në mes 25 dhe 75% të kapacitetit vital të sforcuar
FVC - kapaciteti vital i sforcuar
GCS - glukokortikosteroid
GER - refluksi gastroezofagal
GERD - sëmundja e refluksit gastroezofagal
GOLD- Nisma Globale për Sëmundjen Obstruktive Kronike Pulmonare
Hb - hemoglobinë
HDAC - histone deacetilazë
HTP - hipertension pulmonar
ICS - kortikosteroid inhalator
IFN γ -interferon gama
IgE - imunoglobulina E
IL-1 - interleukina 1
iNOS - NO sintazë induktive
ITGV- volumi gazor intratorakal
LABA - β_2 agonist me veprim të gjatë
L -NAME - Nitroargininë methyl ester
L -NMMA - Monomethyl argininë citrate
MEF₂₅ - rrjedha maksimale ekspiratore në 25% të kapacitetit vital të sforcuar
MEF₅₀- rrjedha maksimale ekspiratore në 50% të kapacitetit vital të sforcuar
MEF₇₅ - rrjedha maksimale ekspiratore në 75% të kapacitetit vital të sforcuar
NADPH - adeninë nicotinamide dinukleotidi fosfat
NANC - non-adrenergjik non-cholinergjik
NO - oksidi nitrik
NOS - NO synthasë
ONOO - peroxynitrite
PC₂₀ - Përqëndrimi i provokimit që shkakton një rënie prej 20% të FEV₁
PCO₂- presioni arterial i dioksidit të karbonit
PDE5 - inhibitorët e phosphodiesterase type 5

PFR - prova funksionale respiratore
PGE2 - Prostaglandina E2
PGF2 - Prostaglandina F2
pH- ph acido bazik
PO₂ - presioni arterial i oksigjenit
ppb - pjesë për billion
PPI- frenusit e pompës protonike
PSAP- presioni i ateries pulmonare
Raw - rezistenca në rrugët ajrore
ROC- kurba karakteristike e operatorit marrës
RV - volumi rezidual pulmonar
RV/TLC - raporti i volumit rezidual pulmonar /kapacitetit pulmonar total
SABA - β₂- agonist me veprim të shkurtër
SAK - sëmundje e arterieve koronare
SMA - sëmundje të rrugëve të vogla ajrore
SO₂ - saturimi i oksigjenit
SPOK - Sëmundje Pulmonare Obstruktive Kronike
TNF_α - faktori alfa tumor nekrotik
TNF₁ - faktori 1 tumor nekrotik
TRP - potenciale të receptorëve tranzitor
TLC - kapaciteti total pulmonar

Përmbajtja	
PARATHËNIE	3
FALENDERIM	4
INDEKSI I SHKURTIMEVE	5
PËRMBAJTJA	7
ABSTRAKT	14
I HYRJE	15
1.0 TË PËRGJITHSHME	15
1.1. PËRSE LIND DOMOSDOSHMERIA E MATJES SË FENO	15
1. 2. Ç'FARE ËSHTË NO	16
1.3. BURIMI QELIZOR DHE BIOSINTEZA E NO	16
1.4. ORIGJINA E NO TË EKSPIRUAR	17
1.4.1. Burimet qelizore në rrugët e frymëmarrjes	17
1.4.2. Burimet jo enzimatike të NO.....	17
1.4.3. Origjina anatomike e NO të ekspiruar	17
1.4.4. Matja e NO në varesi të shpejtësisë së rrjedhjes.....	18
1.5. ROLI I FENO NË ORGANIZËM.	18
1.6 FAKTORËT QË NDIKOJNË NË MATJET E FENO	19
1.7. VLERAT E REFERENCËS TË FENO	19
2.0 ASTMA DHE VLERAT E FENO	21
2. 1 TË DHËNA TË PËRGJITHSHME	21
2. 1. 1. Vlerësimi i inflamacionit bronkial dhe roli i FENO në astmë.....	21
2.2.1. Atopia dhe FENO	23
2. 2. 2. Fenotipet e tjerë të astmës dhe FENO.....	24
2.3. KORRALCIONI I FENO ME METODAT E TJERA TË MONITORIMIT TË ASTMËS.	25
2.3.1. FENO dhe eozinofilet	25
2.3.2. Vlerat e FENO dhe IgE totale	25
2.3.3. Vlerat e FENO dhe provat funksionale pulmonare, hiperreaktiviteti bronkial.....	25
2.4. FENO DHE STADET E ASTMËS.	26
2.5. ROLI I MATJES SË FENO NË PARASHIKIMIN E ACARIMIT TË ASTMËS.	26
2.6. ROLI I FENO NË TRAJTIMIN E ASTMËS.	27
2.7. ROLI I MATJES SË VLERAVE TË FENO NË KONTROLLIN E ASTMËS.....	28
2 .7. 1. Matja e FENO ofron titrimin e dozës së steroidit për mbajtjen në kontroll të astmës.	29
2. 7. 2. Matja e FENO ofron njoftimin e humbjes së kontrollit.....	29
2. 7. 3. Matja e FENO ofron identifikim të shpejtë të mosrespektimit të trajtimit.....	29
2. 8. ROLI I FENO NË MONITORIMIN E TRAJTIMIT TË ASTMËS ME B ₂ –AGONISTËT.	30
3.3. KORELACIONI I FENO ME TË DHËNAT SPIROMETRIKE DHE MARKUESIT E TJERË NË SPOK.....	33
3.4. ROLI I FENO NË TRAJTIMIN E SPOK-UT.	34
3.5. UDHËZUESIT E ATS/ERS (VITI 2011) PËR PËRDORIMIN E FENO NË SPOK ⁽²¹⁰⁾	35
4.0 ASTHMA- SPOK , SINDROMI I MBIVENDOSJES (ACOS)	35
5.0. HIPERTENSIONI PULMONAR (HTP) DHE FENO	35
6.0 BRONKEKTAZIA DHE FENO	36
7.0 SARKOIDOZA DHE FENO	37
7.1.TË PËRGJITHSHME	37

7.2. VLERAT E FENO DHE STADET E SARKOIDOZËS.....	38
7.3. VLERAT E FENO DHE AKTIVITETI I SARKOIDOZËS	38
7.4 KORRELACIONI I VLERAVE TË FENO ME FUNKSIONIN PULMONAR NË SARKOIDOZË ..	39
7. 5. ROLI I FENO NË FILLIMIN E TRAJTIMIT TË SARKOIDOZËS.....	39
8.0 FENO NË DISA PATOLOGJI QË SHOQËROHEN ME OBSTRUKSION TË RRUGËVE TË VOGLA AJRORE	39
8.1 TË PËRGJITHSHME.....	39
8.1.1 Matja e funksionit të rrugëve të vogla ajrore	40
8. 2. SPOK DHE OBSTRUKSIONI I RRUGËVE TË VOGLA AJRORE.....	41
8. 3. ASTMA DHE OBSTRUKSIONI I RRUGËVE TË VOGLA AJRORE.....	41
8. 4. SARKOIDOZA DHE OBSTRUKSIONI I RRUGËVE TË VOGLA AJRORE.....	41
8.5. REFLUKSI GASTROEZOFAGAL (GERD) DHE OBSTRUKSIONI I RRUGËVE TË VOGLA AJRORE.....	42
8.5.1.Mekanizmat e sëmundjes respiratore në GERD.....	42
8. 5. 2. Manifestimet klinike të GERD	43
8. 5. 3. Diagnoza e manifestimeve pulmonare ne GERD.....	43
8. 5. 4. Menaxhimi i GERD në pacientët me manifestime pulmonare.....	44
II METODOLOGJIA.....	45
2.1 QËLLIMI	45
2.2 OBJEKTIVAT.....	45
2.3 HIPOTEZAT E STUDIMIT.....	45
3.0 MATERIALI DHE METODA	45
4. 0 METODOLOGJIA E ANALIZËS STATISTIKORE	49
III REZULTATET.....	50
3.1. ANALIZA E TË DHËNAVE PËR TË GJITHA RASTET QË JANË MARË NË STUDIMIN	50
3. 2. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME ASTMA BRONKIALE ...	53
3. 3. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME SPOK	67
3. 4. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME ASTMA BRONKIALE DHE SPOK (SINDROMI I MBIVENDOSJES)	82
3. 5. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME HTP SEKONAR.....	87
3. 6. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME BRONKEKTAZI	88
3. 7. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME SARKOIDOZË.....	91
3.8. REZULTATET E ANALIZËS SË TË DHËNAVE PËR PACIENTËT ME KOLLË NGA GERD QË SHOQËROHET ME OBSTRUKSION TË RRUGËVE TË VOGLA AJRORE	94
IV DISKUTIMI.....	97
4.1. DISKUTIMI I REZULTATEVE PËR PACIENTËT ME ASTMA BRONKIALE	97
4. 4. DISKUTIMI I REZULTATEVE PËR PACIENTËT ME HIPERTENSION PULMONAR.....	105
4. 5. DISKUTIMI I REZULTATEVE PËR PACIENTËT ME BRONKEKTAZI	105
4. 6. DISKUTIMI I REZULTATEVE PËR PACIENTËT ME SARKOIDOZË.....	106
4.7. DISKUTIMI I REZULTATEVE PËR PACIENTËT ME KOLLË NË GERD QË SHOQËROHET ME OBSTRUKSION TË RRUGËVE TË VOGLA AJRORE	107
V. KONKLuzionet	108
VI REKOMANDIME.....	111
VII SHTOJCA.....	112
VIII BIBLIOGRAFIA	114

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Statistika e përmbledhur e moshës.....	50
Tabela 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas karakteristikave sociodemografike dhe diagnozave	51
Tabela 3. 3 Vlera mesatare e FENO sipas diagnozave	52
Tabela 3. 4 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet	53
Tabela 3. 5 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial.....	55
Tabela 3. 6 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet	55
Tabela 3. 7 Vlera e FENO në stade të ndryshme të astmës bronkiale	56
Tabela 3. 8 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet	57
Tabela 3. 9 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin e shpejtë dhe të vonuar (% dhe ml).....	57
Tabela 3. 10 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe IgE totale, FEV1 (%) për IgE pozitive dhe IgE normal.....	60
Tabela 3. 11 Vlera e FENO në astma bronkiale sipas tipit të Insuficiencës respiratore dhe krahasimi midis tyre.....	61
Tabela 3. 12 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe variablave të mëposhtëm në pacientët me astma bronkiale.....	62
Tabela 3. 13 Pacientët me astma bronkiale me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore	63
Tabela 3. 14 Krahasimi i vlerave të FENO për pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL dhe $IgE \geq 240$ ng/ mL sipas gradës së obstruksionit bronkial.....	66
Tabela 3. 15 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet për pacientët me astma bronkiale sipas gradës së obstruksionit bronkial me $IgE \geq 240$ ng/ mL.....	67
Tabela 3. 16 Vlera e FENO në SPOK sipas stadeve të ndryshme të sëmundjes	68
Tabela 3. 17 Shpërndarja e rasteve me SPOK sipas gradës së obstruksionit bronkial.....	69
Tabela 3. 18 Krahasimi i vlerave të FENO në pacientët me SPOK para dhe pas përdorimit të ventolinës	70
Tabela 3. 19 Korrelacionet e FENO me variablat e mëposhtëm në pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.....	70
Tabela 3. 20 Korrelacionet e FENO me variablat e mëposhtëm	71
Tabela 3. 21 Vlera e FENO në SPOK sipas tipit të Insuficiencës respiratore dhe krahasimi midis tyre.....	76
Tabela 3. 22 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe SO_2 , pO_2 , CO_2 , pH në pacientët me SPOK	77
Tabela 3. 23 Numëri i pacientëve sipas stadi të sëmundjes.....	82
Tabela 3. 24 Vlera e FENO sipas stadi të sëmundjes	83
Tabela 3. 25 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial.....	83
Tabela 3. 26 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm.....	84
Tabela 3. 27 Vlerat e FENO sipas stadi të HTP	87
Tabela 3. 28 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial dhe restriksionit në bronhektazi.....	89

Tabela 3. 29 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm.....	90
Tabela 3. 30 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm në bronkektazi të shoqëruar me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore	90
Tabela 3. 31 Numëri i pacientëve dhe vlera e FENO në pacientët me sarkoidozë me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.....	93
Tabela 3. 32 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm.....	93
Tabela 3. 33 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm në sarkoidozë që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore	93
Tabela 3. 34 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm.....	95
Tabela 3. 35 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet	96

Lista e figurave

Figura 1. 1 Formula kimike e NO	16
Figura 1.2 Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në rritjen e vleravë të FENO.20	
Figura 1.3 Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në rritjen e vlerave të FENO...20	
Figura 1.4 Faktorët dhe patologjitë për të cilat ka rezultate kontradiktore në ndikimin në FENO	21
Figura 1.5. Rruga klinike për përfshirjen e monitorimit të FENO në vazhdimin e menaxhimit të astmës.	30
Figura 2.1 Egzaminimi për matjen e FENO.....	46
Figura 3. 1 Histogrami i moshës	50
Figura 3. 2 Krahasimi i moshës sipas gjinisë.....	51
Figura 3. 3 Krahasimi i vlerave të FENO	52
Figura 3. 4 Kurba ROC e sensitivitetit dhe specificitetit	53
Figura 3. 5 Numëri i pacientëve me astma bronkiale sipas	54
Figura 3. 6 Vlera e FENO tek pacientët me eozinofile.....	54
Figura 3. 7 Korrelacioni i ndërmjet % së eozinofileve	54
Figura 3. 8 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial	55
Figura 3. 9 Korrelacioni midis gradës së obstruksionit	56
Figura 3. 10 Vlera e FENO në stadet e astmës bronkiale	57
Figura 3. 11 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (%).....	58
Figura 3. 12 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (ml).....	58
Figura 3. 13 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar (%).....	58
Figura 3. 14 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar (ml).....	59
Figura 3. 15 Vlerat mesatare e FENO në astmën bronkiale me IgE normale.....	59
Figura 3. 16 Korrelacioni i FENO me IgE totale.....	59
Figura 3. 17 Korrelacioni midis vlerave të FENO	60
Figura 3. 18 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe FEV1 (%).....	60
Figura 3. 19 Vlera e FENO në astmën bronkiale sipas.....	61
Figura 3. 20 Korrelacioni i vlerave të FENO me FEV1(%)	61
Figura 3. 21 Korrelacioni i vlerave të FENO me.....	62
Figura 3. 22 Korrelacioni i vlerave të FENO me PEF (%)	63
Figura 3. 23 Korrelacioni i vlerave të FENO me Raw (%)	63
Figura 3. 24 Korrelacioni i vlerave të FENO me MEF 50(%) në.....	64
Figura 3. 25 Vlerat e FENO në fillim dhe në.....	64
Figura 3. 26 Korrelacioni i ndryshimit të PEF(%) me FENO	65
Figura 3. 27 Korrelacioni i ndryshimit të FENO pas trajtimit me reversibilitetin bronkial të shpejtë (%) në astma bronkiale.....	65
Figura 3. 28 Korrelacioni i ndryshimit të FENO me reversibilitetin.....	65
Figura 3. 29 Krahasimi i vlerave të FENO tek pacientët.....	66
Figura 3. 30 Krahasimi i vlerave të FENO tek pacientët.....	67

Figura 3. 31 Kurba ROC e sensitivitetit dhe specificitetit	68
Figura 3. 32 Vlera e FENO tek pacientët me SPOK me.....	68
Figura 3. 33 Krahasimi i vlerave të FENO sipas	69
Figura 3. 34 Korrelacioni i vlerave të FENO sipas.....	69
Figura 3. 35 Krahasimi i vlerave të FENO para dhe pas ventolinës.....	70
Figura 3. 36 Korrelacioni i vlerave të FENO me FEV1(%)	71
Figura 3. 37 Korrelacioni i vlerave të FENO me FVC (%).....	71
Figura 3. 38 Korrelacioni i vlerave të FENO me FEV1/ FVC (%)	72
Figura 3. 39 Korrelacioni i vlerave të FENO me PEF (%).....	72
Figura 3. 40 Korrelacioni i vlerave të FENO me TLC (%)	72
Figura 3. 41 Korrelacioni i vlerave të FENO me RV(%)	73
Figura 3. 42 Korrelacioni i vlerave të FENO me ITGV(%)	73
Figura 3. 43 Korrelacioni i vlerave të FENO me RV/TLC (%).....	73
Figura 3. 44 Korrelacioni i vlerave të FENO me Raw(%)	74
Figura 3. 45 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin e shpejtë në %	74
Figura 3. 46 Korrelacioni i vlerave të FENO.....	74
Figura 3. 47 Korrelacioni i vlerave të FENO me.....	75
Figura 3. 48 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin	75
Figura 3. 49 Vlera e FENO me reversibilitet të pjesshëm $\geq 8\%$	75
Figura 3. 50 FENO në reversibilitetin bronkial të pjesshëm	76
Figura 3. 51 Krahasimi i vlerave të FENO sipas	76
Figura 3. 52 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe SO ₂	77
Figura 3. 53 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe PCO ₂	77
Figura 3. 54 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe PO ₂	78
Figura 3. 55 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe pH	78
Figura 3. 56 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe MEF75(%) për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.....	78
Figura 3. 57 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe MEF50(%).....	79
Figura 3. 58 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe MEF25 (%).....	79
Figura 3. 59 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj	80
Figura 3. 60 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj	80
Figura 3. 61 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj	80
Figura 3. 62 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj	81
Figura 3. 63 Krahasimi i vlerave të FENO para dhe.....	81
Figura 3. 64 Ndryshimi i PEF(%) me FENO.....	81
Figura 3. 65 Krahasimi i FENO me tre kategoritë e duhanpirjes	82
Figura 3. 66 Krahasimi i vlerave të FENO në pacientët	82
Figura 3. 67 Krahasimi i nivelit të FENO sipas stadi të sëmundjes	83
Figura 3. 68 Krahasimi i nivelit të FENO para dhe pas trajtimit.....	84
Figura 3. 69 Korrelacioni i FENO me IgE totale.....	85
Figura 3. 70 Korrelacioni i FENO me eozinofilet (%) në gjak.....	85
Figura 3. 71 Korrelacioni i FENO me FEV1(%) tek.....	85
Figura 3. 72 Korrelacioni i FENO me PEF(%).....	86
Figura 3. 73 Korrelacioni i ndryshimit të FENO me	86

Figura 3. 74 Korrelacioni i ndryshimit të FENO pas.....	86
Figura 3. 75 Korrelacioni midis ndryshimit të PEF(%) dhe FENO.....	87
Figura 3. 76 Korrelacioni i FENO me PSAP.....	87
Figura 3. 77 Vlerat e FENO sipas stadi të HTP.....	88
Figura 3. 78 Korrelacion midis vlerave të FENO	88
Figura 3. 79 Krahasimi i vlerave të FENO sipas	88
Figura 3. 80 Krahasimi i nivelit të FENO sipas tipit të bronhektazisë	89
Figura 3. 81 Krahasimi i vlerave të FENO sipas gradës.....	89
Figura 3. 82 Korrelacion midis vlerave të FENO dhe TLC(%).....	90
Figura 3. 83 Korrelacion midis vlerave të FENO dhe MEF50 (%).....	91
Figura 3. 84 Vlera e FENO ne fillim dhe pas trajtimit	91
Figura 3. 85 Korrelacioni i FENO me eozinofilet në gjak.....	92
Figura 3. 86 Krahasimi i vlerave të FENO sipas stadi të sarkoidozës.....	92
Figura 3. 87 Krahasimi i vlerave të FENO sipas	92
Figura 3. 88 Korrelacioni i FENO me MEF 25(%) në	94
Figura 3. 89 Korrelacioni i FENO me ACE	94
Figura 3. 90 Krahasimi i nivelit të FENO sipas.....	95
Figura 3. 91 Krahasimi i nivelit të FENO sipas diagnozave.....	95

Abstrakt

Hyrje: Monitorimet jo invazive ndihmojnë në diagnozën diferenciale të sëmundjeve pulmonare, vlerësimin e gravitetit të sëmundjes dhe reagimin ndaj trajtimit. Analiza e biomarkerave në ajrin e ekspiruar kohët e fundit ka interes të madh në diagnozën, trajtimin dhe monitorimin e shumë sëmundjeve respiratore. Qëllimi i studimit është përcaktimi i vlerës së FENO në sëmundje të ndryshme pulmonare për diagnostikimin, përcaktimin e riakutizimit ose jo të sëmundjes, stadi të sëmundjes dhe të mjekimit me antiinflamatorë.

Materiali dhe metoda: Studimi është i tipit prospektiv i kryer gjatë periudhës maj 2010 - janar 2016. Në studim janë përfshirë pacientë të rritur me sëmundje pulmonare të cilat kanë: inflamacion eozinofilik, trajtohen me kortikoterapi, që ndikohen në fispatologji nga NO. Pacientët janë diagnostikuar dhe trajtuar në Spitalit Universitar “Shefqet Ndroqi” Tiranë si dhe pacientë ambulatorë në Shërbimin e Konsultave pranë këtij spitali. Në studim janë përfshirë gjithsej 478 pacientë.

Rezultate: Niveli i FENO tek pacientët me astma bronkiale është i rritur 41.7 (± 36.6), në krahasim me patologjitë e tjera. Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë shumë të rëndë obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera. Ka korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe IgE totale ($p < 0.01$). Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas tipit të Insuficiencës respiratore (ANOVA F-ratio=0.5 $p=0.7$). Vlera mesatare e FENO para trajtimit tek pacientët me SPOK është 11.9 (± 7.5) ndërsa pas trajtimit është 8.2 (± 3.3) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.2$ $p=0.02$). Në pacientët me bronhektazi u vërejt korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak (%) ($r=0.41$ $p=0.02$). Rezultoi korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm negativ i FENO me TLC(%) ($r=-0.39$ $p=0.05$) dhe për pacientët me bronhektazi me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm pozitiv i FENO me MEF 50(%) ($r=0.48$ $p=0.03$). Përsa i përket krahasimit të vlerave të FENO sipas sindromave disventilatore vlera më e madhe e FENO është në tipin restriktiv mesatar $M=28.5$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipat e tjera (ANOVA F-ratio=2.6 $p=0.03$). Në pacientët me sarkoidozë vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak ($r=0.39$ $p=0.01$). Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astmë që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha patologjitë e tjera që shoqërohen me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore si SPOK, bronhektazi, sarkoidozë, kollë nga refluksi gastroezofagal (ANOVA F-ratio=13.5 $p < 0.01$).

Konkluzion: Matja e vlerave të FENO është e rëndësishme në diagnozën e inflamacionit eozinofilik bronkial, është një egzaminim që do të përdoret si egzaminim plotësues në vendosjen e saktë të diagnozës së astmës bronkiale sidomos në rastet kur nuk ka alterim të provave funksionale pulmonare, ka vlerë në diagnozën diferenciale të astmës me patologjitë e tjera që shoqërohen me sindrom obstruktiv të rrugëve të vogla ajrore.

Fjalët kyç: FENO, sëmundje pulmonare, inflamacion eozinofilik

I HYRJE

1.0 Të përgjithshme

1.1. Përse lind domosdoshmëria e matjes së FENO

Monitorimet jo invazive ndihmojnë në diagnozën diferenciale të sëmundjeve pulmonare, vlerësimin e gravitetit të sëmundjes dhe reagimin ndaj trajtimit. Duke qënë teknika krejtësisht jo invazive, ato mund të përdoren në mënyrë të përsëritur për të dhënë informacion: në lidhje me kinetikën, monitorimin e sëmundjes në pacientët me sëmundje të rëndë me vështirësi në monitorimin e inflamacionit ⁽¹⁾.

Analiza e biomarkerave në ajrin e ekspiruar kohët e fundit ka interes të madh në diagnozën, trajtimin dhe monitorimin e shumë sëmundjeve respiratore. Ndër këto metoda të reja matja e FENO është studiuar më gjerësisht ⁽²⁾. Matja e saj është jo invazive, e lehtë dhe e riprodhueshme. Teknika është e standardizuar nga Shoqata Amerikane Thorakale dhe Shoqata Europiane Respiratore. Disponueshmëria e paisjeve të lira, portative dhe të besueshëm ka bërë të mundur përdorimin në klinika nga mjekë të përgjithshëm dhe në të ardhmen e afërt në shtëpi nga pacientët ⁽²⁾.

Matja FENO ka shtuar një tjetër dimension në përcaktimin e efekteve negative respiratore për shkak se ajo lejon zbulimin e përgjigjeve inflamatore në mungesë të dëmtimeve funksionale ⁽³⁾.

Anomalitë në NO e ekspiruar janë dokumentuar në disa sëmundje të mushkërive ⁽⁴⁾, veçanërisht astma ⁽⁴⁻⁶⁾. Matja e FENO ka qënë i dobishëm në astma, sëmundjen kronike obstruktive pulmonare (SPOK), fibrozën cistike dhe bronkoektazi ⁽³⁾.

Vlerësimi i biomarkerave jo invazive në astmë dhe SPOK është një zonë e investigimeve intensive. Ekziston nevoja për të identifikuar biomarker për sëmundjet obstruktive bronkiale, sidomos për diagnozën diferenciale të tyre. Asnjë nga biomarkerat aktualë janë treguar të jenë më të mirë se NO në astma ⁽⁷⁾.

Astma dhe SPOK janë sëmundje të zakonshme globale dhe në Shqipëri. Diagnoza diferenciale e këtyre sëmundjeve nuk është gjithmonë e qartë dhe këto sëmundje shpesh mund të bashkëjetojnë, ose pacientët mund të paraqiten me simptoma me karakteristika të astmës ose SPOK-ut, por nuk plotësojnë kriteret diagnostike të të dyja sëmundjeve ⁽⁸⁾.

FENO është një markues i mirë zëvendësues për inflamacion eozinofilik të bronkeve. Kjo nuk është unike për astmën pasi mund të jetë i rritur në pacientët me atopi, rinit alergjik ⁽⁹⁾ dhe bronkit eozinofilik pa astmë ^(10,11). Nivelet e larta të FENO mund të përdoren për të dalluar patologjitë eozinofilike nga jo- eozinofilike ⁽¹²⁾.

Inflamacioni eozinofilik i bronkeve është reagues ndaj steroideve. Matjet e FENO mund të përdoren me sukses për të identifikuar pacientët që kanë nevojë ose jo për trajtim të vazhdueshëm me steroid inhalator dhe për të monitoruar përgjigjen steroide dhe menaxhimin e sëmundjeve të rrugëve respiratore ⁽¹²⁾.

Monitorimi i NO është duke u bërë testim rutinë në praktike. Megjithatë, një numër çështjesh ende duhet të zgjidhen, duke përfshirë përdorimin e vlerave të referencës kundrejt profileve individuale të FENO në menaxhimin e pacientëve me astmë të rënda ⁽¹²⁾.

Vlera e përcaktimit të FENO:

- Vlerësimin korrekt të diagnozës së astmës në pacientët të ndjeshëm nga kortikosteroidët ⁽¹³⁻¹⁶⁾;
- Diagnozën e kollës kronike ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾;
- Diferencimin e SPOK-ut nga astma ⁽²⁰⁾;
- Tregues i përgjigjes së favorshme ndaj kortikosteroidëve në subjektet me astma ⁽²¹⁻²³⁾, SPOK ⁽²⁴⁾ ose simptoma respiratore jospesifikë ⁽²⁵⁾;
- Dozimin e medikamentit antinflamator në pacientët me astma ⁽²⁶⁻³¹⁾;

- Arritja dhe ruajtja e kontrollit të astmës ⁽²³⁾ ;
- Paralajmërim i acarimit të pashmangshëm të astmës ⁽³²⁻³⁵⁾ ;
- Monitorimin e zbatimit të trajtimit të astmës ⁽³⁶⁻³⁸⁾ .

1. 2. Ç'fare është NO

NO, një radikal i lirë, është një molekulë pro-inflamatore prodhuar nga një familje e

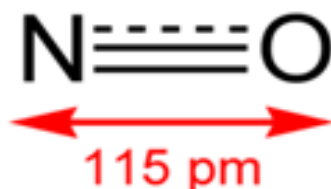


Figura 1. Formula kimike e NO së bashku me masën e molekulës (115 pm).

NO sinthasës në lloje të caktuara të inflamacionit dhe mund të shërbejë si një biomarker të atij inflamacioni (Figura 1.1 ⁽³⁹⁾). Në vitin 1991, Lars Gustafsson nga Instituti Karolinska publikoi raportin e parë të NO në ajrin e ekspiruar ⁽⁴⁰⁾ dhe në vitin 1993 Alving et al ⁽⁴¹⁾.

1.3. Burimi qelizor dhe biosinteza e NO

Formimi i NO në traktin respirator ndodh

Figura 1. 2 Formula kimike e NO

në shumëllojshmëri të gjerë qelizash, duke përfshirë qelizat epiteliale, nervore të rrugëve të frymëmarrjes, qelizat inflamatorë (makrofagët, neutrofilet, mast cells) dhe qelizat endoteliale vaskulare, qelizat e muskujve të lëmuar, trombocitet. Duke pasur parasysh vendet e shumta nga të cilat NO mund të prodhohet, aktiviteti i tij i saktë fiziologjik në çdo pjesë të caktuar të mushkërive mund të jetë e vështirë për tu përcaktuar ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Oksidi nitrik është prodhuar në rrugët ajrore nga konvertimi i L-argininës në L-citrullinë, e cila është katalizuar nga enzimat e njohura si NO sintasë (NOS) ⁽⁴⁵⁾, në prani të një shumëllojshmëri bashkëfaktorësh ⁽⁴⁶⁾.

NOS ekziston në katër izoforma kryesore: (1) konstitutive neural NOS (NOS -I ose nNOS); (2) i induktueshëm NOS (NOS -II ose iNOS); (3) konstitutive endothelial NOS (NOS -III ose eNOS) dhe (4) NOS4 ^(45, 47).

Të tre izoformat NOS (nNOS, iNOS, eNOS) janë zbuluar në traktin respirator tek njeriu. Të dhënat për të gjitha izoformat ende nuk janë raportuar për mushkëritë ⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

Prodhimi i nNOS, eNOS duket të jetë përgjegjës për efektet fiziologjike të NO, duke përfshirë tonusin vazodilatator, neurotransmesionin, rregullimin e funksioneve të ndryshme të muskujve të lëmuar të frymëmarrjes, traktet gastrointestinale dhe genitourinare; kontraktimin kardiak dhe agregimin e trombociteve. iNOS, tipi II gjendet në disa lloje qelizash nga ekspozimi ndaj cytokinave të caktuara, duke përfshirë TNF- α , IFN- γ dhe IL-1, endotoksinat proinflamatorë si dhe infeksionet virale dhe induksioni i saj është i bllokuar nga glukokortikoidët ^(46,53,54). Rritet në sëmundjet inflamatorë dhe është përgjegjës për rritjen e përqëndrimit të NO gjatë përgjigjes inflamatorë ^(42,44,55). iNOS është mbizotëruese në epitheliumin e rrugëve ajrore ⁽⁵⁰⁾ dhe është përcaktuesi kryesor i niveleve të NO në ajrin e ekspiruar ⁽⁵⁶⁾.

Makrofagët alveolarë janë burim potencial i iNOS në sëmundjet intersticiale të mushkërive ^(57,58). Enzima iNOS është sistemuar plotësisht dukshëm në epitelin e rrugëve ajrore të subjekteve me astmë dhe është më i ulët në astmatikët që trajtohen me steroidë ⁽⁶⁰⁾. Kjo izoformë enzimes, ndryshe nga izoformat konstitutive, pengohet nga kortikosteroidët ⁽⁶¹⁾. Geni për iNOS ndodhet në kromozomin 17q11.2 - Q12 në një rregjion ku është raportuar një lidhje mes atopisë dhe astmës dhe një polimorfizmi intron 4(GT)n përsëritës të gjenit iNOS është raportuar që të lidhet me gravitetin e astmës dhe me eozinofilinë ^(62, 63).

Në pacientët me astmë të lehtë ka një shoqërim të madh në mes të gjatësisë së polymorfism AAT të përsëritur në intronit 20 të gjenit eNOS dhe nivelit të NO të ekspiruar⁽⁶⁴⁾. Studime të tjera kanë identifikuar një shoqërim në mes polymorfismave të tjera në gjenin eNOS dhe astmës^(64,65). Nivelet e FENO pasqyrojnë aktivitetin NOS⁽⁶¹⁾.

1.4. Origjina e NO të ekspiruar

1.4.1. Burimet qelizore në rrugët e frymëmarrjes

Burimi qelizor i gazit NO në traktin e poshtëm respirator ende nuk është e sigurt. Origjina e NO të ekspiruar vjen nga zona alveolare, më tepër se nga qarkullimi pulmonar⁽⁶⁶⁾ dhe mund të rrjedhin nga eNOS e ndodhur në muret alveolarë të mushkërive normale⁽⁴⁹⁾.

Qelizat epiteliale të rrugëve ajrore mund të shprehin të dyja eNOS dhe nNOS dhe për këtë arsye mund të kontribuojë në NO e traktit të poshtëm respirator^(67, 68).

Ka disa shprehje të iNOS edhe në qelizat epiteliale të rrugëve ajrore nga subjektet normale⁽⁶⁹⁾, dhe iNOS duket të jetë një izoformë e rëndësishme një kontribues në NO e ekspiruar në minjtë e shëndetshëm⁽⁷⁰⁾. Në sëmundjet inflamatore të tilla si astma rritja e NO së ekspiruar reflekton induksionin e iNOS në përgjigje të nxitësve inflamatorë siç janë citokinat proinflamatorë⁽⁷¹⁾. Në pacientët astmatikë ka prova për rritjen e shprehjes së iNOS në qelizat epiteliale të rrugëve ajrore⁽⁵⁰⁾. iNOS mund të shprehet në lloje të tjera të qelizave të tilla si makrofagët alveolarë, eozinofilet dhe qelizat e tjera inflamatorë⁽⁶²⁾. Dëshmi të tjera se rritja e NO të ekspiruar rrjedh nga rritja e shprehjes së iNOS është vëzhguar që kortikosteroidët pengojnë induksionin inflamator të iNOS në qelizat epiteliale^(72, 73), ulin shprehjen në biopsitë bronkiale të pacientëve astmatikë⁽⁶²⁾ si dhe të zvogëlojë përqëndrimin e NO të ekspiruar në pacientët astmatikë⁽⁷⁴⁾. Kortikosteroidët mund të zvogëlojnë përqëndrimin e NO duke penguar drejtpërsëdrejti induksionin e iNOS apo frenuar citokinat pro-inflamatorë që nxisin iNOS⁽⁷⁵⁾. Autorë të tjerë thonë se kortikosteroidët ushtrojnë një efekt të tërthortë me ndalimin e citokineve inflamatorë ose një reduktim në qelizat inflamatorë të depërtuar në rrugët e frymëmarrjes⁽⁷⁶⁾.

1.4.2. Burimet jo enzimatike të NO

NOS nuk është burimi i vetëm i NO në ajërin e ekspiruar, NO mund të gjenerohet në mënyrë jo enzimatike nga disa burime kimike të tilla si S-nitrosothiols dhe nitratet organike⁽⁷⁷⁾. Rreth 70 deri në 90% e NO çlirohet nga S-nitrosothiols, të cilat për këtë arsye ofrojnë një burim të rëndësishëm të NO në inde⁽⁷⁸⁾. S-nitrosothiols janë relaksantë të fuqishëm të rrugëve ajrore të njeriut dhe mund të luajë një rol të rëndësishëm në sekuestrimin, lëshimin dhe transportimin e NO në vendin e tij të veprimit⁽⁷⁹⁾. NO në ajërin e ekspiruar mund të rrjedhin nga protonation nitrate për të formuar acid nitrous, e cila lëshon gazin NO me acidifikimin⁽⁸⁰⁾. Kjo rrugë e lidhura me pH ndodh në astmën akute, kur pH në ajërin e ekspiruar është i ulët⁽⁸¹⁾ NO reagon me oxyhemoglobinen për të formuar methemoglobin⁽⁸²⁾.

Pas prodhimit të saj, NO mund të ekspirohet, metabolizohet në nitrate dhe nitrite⁽⁴⁴⁾ ose mund të ndërveprojnë me superoxide për të formuar peroxynitrite (ONOO-)⁽⁸³⁾.

1.4.3. Origjina anatomike e NO të ekspiruar

NO është prodhuar përgjatë gjithë rrugëve ajrore, me njëqind - fish përqëndrime më të larta nga rrugët e sipërme se rrugët e poshtme të frymëmarrjes, kryesisht nga zgavrat e hundës⁽⁸⁴⁾. Teknikat moderne të matjes përjashtojnë NO e hundës kur matin NO e ekspiruar. NO matur në gojë bie në 1-500 ppb me origjinë nga NO sinthasa në qelizat, psh. qelizat epiteliale, qelizat endoteliale, neuronet e murit të pemës bronkiale dhe

qelizat inflamatore. Përveç kësaj, në situata acide, mund të prodhohet NO jo enzimatisht nga reduktimi i NO metabolitëve të NO⁽⁸⁵⁾.

Pjesa periferike e pulmonit mund të jetë gjithashtu një burim i NO dhe nivelet e matura të FENO tregojnë vlera të ulura në subjektet e shëndetshme në 1-5 ppb. Përqëndrimi i NO në pemën bronkiale në individin e shëndetshëm është rreth 10 ppb duke përdorur teknika matëse standarde, por rreth 3 deri në 5 ppb në zonën alveolare ku difuzionon jashtë nga indi pulmonar përreth dhe veçanërisht në gjakun e ndodhur. Përqëndrimet e FENO janë të ndikuar nga përqëndrime të larta të NO në ajrin e inhaluar⁽⁸⁶⁾.

Marrja e mostrave të drejtpërdrejta nëpërmjet bronkoskopisë fiberoptik në subjektet normale tregon një nivel të ngjashëm të NO në trake dhe bronket kryesore me atë që është rregjistruar në gojë, duke treguar kështu se ka NO të derivuar nga rrugët e poshtme të frymëmarrjes^(87, 88).

Rrugët ajrore konduktore sekretojnë NO në lumen, e cila përzihet me NO alveolare gjatë ekspirimit, duke rezultuar në përqëndrimin ekspirator të vërtetuar. Burimi i NO në traktin e poshtëm respirator është me origjinë të përzier dhe mund të rrjedhin nga rrugët ajrore dhe qelizat epiteliale alveolare, të cilat shprehin eNOS dhe nNOS. Kontributi i NO të derivuar nga endoteli është minimale^(62, 89, 90), pa asnjë efekt në qarkullimin sistematik, pra NO e ekspiruar është më shumë gjasa të jetë i epitelit se me origjinë endoteliale dhe shumica e NO rrjedh nga rrugët e frymëmarrjes dhe jo nga alveola^(87, 91).

Edhe pse NO është formuar nga mekanizma të ndryshëm dhe nga lloje të ndryshme të qelizave, bronket e mëdha centrale besohet të jenë burimi kryesor i NO të ekspiruar në njerëzit^(92,93).

1.4.4. Matja e NO në varesi të shpejtësisë së rrjedhjes

Nivelet FENO₅₀ nuk japin ndonjë informacion në lidhje me lokalizimin e prodhimit të NO (ose inflamacionin) në rrugët e frymëmarrjes. Modelet matematikore të dinamikës së NO sygjerojnë se kontributi periferik (alveolar) dhe qendror (bronkial) i rrugëve ajrore në vlerën e FENO mund të llogaritet në bazë të matjeve të NO në shpejtësinë e rrjedhjes së ekspirimit të shumëfishtë⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾. Ekziston një lidhje e fortë e anasjelltë ndërmjet përqëndrimit të NO të ekspiruar dhe rrymës së ekspiruar^(98,99). Ekziston dhe një marrëdhënie pozitive mes normës së eliminimit të NO (produkt i përqëndrimit dhe rrymës) dhe rrymës së ekspiruar⁽⁹⁹⁾.

Një ekspirim i vetëm me shpejtësi rrjedhje të ulët, p.sh. 50 ml s⁻¹ (ATS / standarde ERS) kryesisht reflekton NO e sekretuar të rrugëve ajrore dhe është i ndjeshëm ndaj sëmundjeve të rrugëve respiratore, p.sh. astma⁽¹⁰⁰⁾.

1.5. Roli i FENO në organizëm.

Që kur NO u përshkrua për herë të parë si faktor relaksues i derivuar nga endoteliumi (EDRF) në vitin 1987⁽¹⁰¹⁾, ka pasur prova bindëse se NO është një molekulë e përfshirë në shumë procese biologjike^(42-44,46, 94, 102-104). Prova të shumta tregojnë për një rol të rëndësishëm të NO në rregullimin e funksionit të pulmoneve si dhe në sëmundjet pulmonare⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

NO gjithashtu është e implikuar në disa kushte patologjike si shok septik, atherosclerosis, hipertension, ishemia, dëmtimi i reperfusionit dhe karcinogenezës. NO me spektër të gjerë të aktivitetit në fiziologjinë e njeriut ka fituar titullin e 'Molekula e Vitit' në 1992⁽¹⁰⁵⁾.

Rëndësia patofiziologjike e NO nuk është ende sqaruar në detaje⁽⁸⁶⁾. Ajo ka disa role në pulmon⁽⁴²⁾ të përmendura në vijim. NO është një bronkodilatator i dobët, por një vasodilatator fuqishëm⁽⁸⁶⁾, ndikon në hiperreaktivitetin bronkial (BHR)⁽¹⁰⁶⁾.

NO endogjen ka një efekt stimulator në gjëndërat e sekretimit submukozal të rrugëve ajrore dhe shpeshësinë e rrahjeve ciliare, duke ndihmuar pastrimin e rrugëve të frymëmarrjes nga grimcat e inhaluara, duke përfshirë bakteriet^(107, 108).

Për rolin e NO si neurotransmetues ka të dhëna se NO rregullon refleksin bronkokonstriktor⁽¹⁰⁹⁾. Meqënëse nervat bronkodilatator NANC janë e vetmja rrugë nervore bronkodilatatore në rrugët ajrore të njeriut⁽¹¹⁰⁾, është e mundur që mund të ketë një defekt në funksion nga këto nerva në sëmundjet e rrugëve të frymëmarrjes. NO ndikon në shtimin e muskulit të lëmuar të rrugëve ajrore. Administrimi ekzogjen i NO nga donatorët e NO rezulton në reduktimin e sintezës së ADN-së dhe përhapjen e mediatorëve në qelizat e muskujve të lëmuar të rrugëve ajrore të ndërmjetësuar përmes dy cGMP, të pavarur dhe të varur të rrugëve ajrore^(111, 112).

NO është një mediator i rëndësishëm i përgjigjes inflamatorë^(6, 42). Në inflamacion, NO ka veprime të shumta, të dyja të dobishme dhe të dëmshme^(113, 114). NO prodhuar në sasi të vogla lokalisht nga aktivizimi i eNOS mund të jetë e dobishme në relaksim të muskulit të lëmuar në rrugët ajrore, por mund të ketë efekte të dëmshme kur prodhohen në përqëndrime shumë më të larta nga iNOS⁽¹¹⁵⁾.

Nivelet e larta të NO (dhe llojet reaktive të nitrogjenit), duke ndjekur rritjen e shprehjes së iNOS mund të shoqërohet me citotoksicitet dhe efekte të dëmshme, duke përfshirë veprimet pro-inflamatorë si vazodilatacionin dhe ekstravazimin plazmatik të qarkullimit bronkial, rritjen e sekrecioneve të rrugëve ajrore, lëvizshmëri të dëmtuar ciliare, ndihmojnë mediatorët qelizorë Th2, inflamacionin eozinofilik, nekrozën dhe apoptozën (e cila mund të jetë mbrojtëse)⁽⁴⁷⁾.

NO ka shumë të dokumentuar veti anti mikrobiale⁽¹¹⁶⁾ dhe nivelet e larta të NO mbizotëruese në inflamacion mund të ushtrojnë efekte citotoksike jo vetëm kundër mikroorganizmave invaduese por edhe kundër qelizave pritese⁽¹¹⁷⁾. NO ndikon në grumbullimin e rruazave të bardha dhe mbrojtjen kundër mikroorganizmave specifike⁽⁸⁶⁾. NO ndikon në ndalimin e aktivizimit dhe agregimin e trombociteve⁽⁸⁶⁾, është lizues i qelizës tumorale^(42- 44, 94, 102), ndikon në hemostazë, peristaltikën⁽¹¹⁸⁾. Ka një ekuilibër kompleks mes efekteve të dobishme dhe të dëmshme të NO në rrugët respiratore⁽¹¹⁴⁾.

1.6 Faktorët që ndikojnë në matjet e FENO

Matja e (FENO) ndikohet nga një numër faktorësh dhe ndryshon në sëmundje dhe te personat e shëndetshëm (Figura 1.2, Figura 1.3, Figura 1.4). Është e nevojshme për të treguar vëmendje të veçantë ndaj teknikës. Rekomandimet nga Shoqata Amerikane e Kraharorit (ATS) dhe Shoqata Europiane Respiratore (ERS), kanë standardizuar procedurat për matjet e FENO⁽¹⁰⁰⁾.

Për më tepër, miratimi i një pajisje portative për monitorimin e FENO nga Administrata e Ushqimit dhe Medikamenteve të Shteteve të Bashkuara në vitin 2003 rriten disponueshmërinë klinike dhe përdorimin e kësaj teknologjie⁽¹¹⁹⁾.

Disa faktorë, përveç procedurave të studimit, ndikojnë në nivelet e FENO dhe kjo mund të ketë pasoja në interpretimin e rezultateve. Vlerat e referencës të cilat marrin parasysh këta faktorë kanë qenë publikuar⁽¹²⁰⁻¹²³⁾.

Të gjithë këta faktorë ndikues (konfondues) merren parasysh gjatë vlerësimit të niveleve të FENO në mjedis klinik, sepse ato mund të ndikojnë në vlerat e FENO dhe rrjedhimisht të menaxhimit të pacientit^(124, 125).

1.7. Vlerat e referencës të FENO

Mjekët dhe studiuesit që kërkojnë të zbatohen matjet e FENO në praktikën e përditshme janë të interesuar të dihen se cilat janë vlerat normale të FENO në subjekte të shëndetshëm, por shumë pak përpjekje janë bërë për të krijuar vlera të tilla

- Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në rritjen e vlerave të FENO**
- Atopia (121,122,126)
 - Ushqimet me përbërës të lartë të nitrateve (127 -130)
 - Marrëla, rreпка (91,100)
 - Uji (131)
 - Albuterol (në ICS terapi) (132)
 - B2 agonistët (133)
 - Bosentan (134)
 - L -arginina (130,135 - 137)
 - Testet alergjike (138-140)
 - Infeksionet e traktit të sipërme respirator (141 -144)
 - Rinitit alergjik (145)
 - Astma (76) , Astma me atopi (146)
 - Atopi pa astma (147,148)
 - Riaktivizimi i SPOK (149)
 - Bronkektazia (150)
 - Cirroza hepatike (151)
 - Transplanti pulmonar, flakja akute (152)
 - Bronkioliti obliterant post transplantit pulmonar (153)
 - Kanceri pulmonar primar (154)
 - Infeksionet rinovirale (155)
 - Lupusi sistematik eritematoz (156)
 - Infeksi i tuberkulozit pulmonar (157)
 - Mbjajtja e frymës (91, 142, 158)
 - Dioksidi i klorit (159-162)
 - Kontaminimi NO nazal (100)
 - Papaverina (163)
 - Sodium nitroprusside (164)
 - ACE inhibitors (enalapril) (165)
 - Ajri i ambientit (NO, ozon) (160)
 - Fluori, pluhuri (166), Goma lateks (167)
 - Ekspozimi ndaj Formaldehide (168)
 - Fusha elektromagnetike nga telefonat celular (nasal NO) (169)

Figura 1.2 Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në rritjen e vlerave të FENO

dhe astmatike përjashtojnë zbatimin rutinë të vlerave të referencës të FENO në praktikën klinike dhe sugjerohet se do të ishte më mirë të merret në konsideratë një

- Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në uljen e vlerave të FENO**
- Fytyra e meparshme dhe e tanishme e duhanit (170 - 174)
 - Ekspozimi pasiv ndaj tymit të duhanit (124,132, 175, 176)
 - Alkoholi (177 - 179)
 - Glukokortikosteroidet inhalatore ose orale (74, 87, 90, 170, 180-186)
 - Antagonistët e receptoreve leukotriene (130,183, 184)
 - Antitropa anti-IgE monoklonale -omalizumab (10,185)
 - B2 - agonistët (SABA) (132,133, 186)
 - L -NMMA dhe L -NAME (74)
 - Nedocromil (187)
 - Theofilina (187)
 - Testet e Methacholines, tretesirat hipertonsike dhe 5' monophosphate (AMP) (188, 189)
 - Induksioni i sputumit (190, 191)
 - Shpëlarja e gojës me një solucion alkaline të tilla si bikarbonat natriumi apo me një larës goje antibakteriale para matjes (47, 192)
 - Sindromi i disfunksionit ciljar (193- 195)
 - Fibroza cistike (196, 197)
 - Hemorragjia difuze alveolare (198)
 - Infeksi i HIV (199)
 - Hipertensioni pulmonar (200)
 - Sindromi Kartagenes (200)
 - Shpejtësia e lartë e ekspirimit dhe anisjalitas (201)
 - Inhibitorët e NOS (163, 186, 202)
 - Temperatura e lartë (203)
 - Pas ekspirimit të sforcuar (133)
 - Perseritja e spirometrisë (133, 204)
 - Oximetazoline (163, 186)
 - Inspirimi i 100% O2 (205)
 - Lartësia mesatare (206)
 - Avulli i ujit, CO2, nitrous oxide, heptane (206)

Figura 1.3 Faktorët dhe patologjitë që ndikojnë në rritjen e vlerave të FENO

referuese, dhe gjetjet eksperimentale janë zakonisht vetëm të krahasuar me ato të vëzhguara në kontrollet e shëndetshëm të marrë për ndonjë studim të veçantë (201). Disa karakteristika të mëdha ndikojnë në vlerat referuese. Shkalla e këtyre efekteve qëndron në rendin e 10%, kështu që edhe vlerat e vetme cut-off mund të jenë të dobishme (207). FENO mund të ndikohet nga disa faktorë të lidhur me subjektin, të tjerë nga inflamacioni eozinofilik dhe këto duhet të regjistrohen. Vlerat e referencës të cilat marrin parasysh këta faktorë kanë qenë tashmë publikuar (170, 208, 209).

Problemi i faktorëve të shumtë konfundues dhe mbivendosja mes popullsisë të shëndetshme

"më të mirën" individuale, duke marrë parasysh kontekstin në të cilin matja është marrë dhe historia klinike e pacientit (210). Vlerat e FENO janë shumë të riprodhueshme në një individ, në mënyrë që ajo mund të jetë më i suksesshëm të përdoret vlera cut-off e personalizuar për çdo subjekt, në vend që të përdoret një vlerë e vetme cut-off për të gjithë pacientët (231). Nuk është e mundur për të dhënë vlera standarte referuese normale për pacientët astmatikë; kështu, matjet individuale seriale mund të parashikojë vlera "periudhë të qëndrueshme" për astmatikët (232). Udhëzimet sygjerojnë

Faktorë dhe patologji për të cilat ka rezultate kontradiktore që mund të ulin, të rrisin ose nuk ndikojnë në vlerat e FENO.

- Moshë: - kontradiktore (10, 31)
- rritet me moshën (126)
- e pavarur (211, 212)
- Gjinia: - me të larta tek meshkujt (120, 122, 123, 213, 214)
- të ulëta tek femrat (122, 123, 214, 215)
- e pavarur nga gjinia (201, 121, 126, 211, 212)
- Të dhënat antropometrike: - Të varur nga gjatësia (121), rritet me gjatësinë (126)
- nuk lidhen me vlerat antropometrike (1)
- e pavarur nga BMI (216)
- e varur nga BMI (217)
- Kafeina është e diskutueshme (218): - pijet që përmbajnë kafeinë mund të rrisin (127), - pijet që përmbajnë kafeinë nuk mund të rrisin (218, 219).
- B2 – agonist me veprim të zgjatur (LABA) nuk ka ndikim (132)
- Formoterol dhe salmeterol nuk e rrisin (127, 132)
- Procedura e spirometrisë: - E pavarur nga procedura (211, 212)
- Ulet nga procedura e spirometrisë (138, 133, 188, 204)
- Ushtrimet fizike: - rezultate kontradiktore (220-223)
- rritje të vlerave (222, 223)
- rritje të vlerave (91)
- Shtatzënia dhe cikli menstrual (23, 77, 79, 224, 225)
- SPOK-u stabil: - kontradiktore (226, 227)
- nuk e rrisin (228)
- e rrisin (229, 230)

Figura 1.4 Faktorët dhe patologjitë për të cilat ka rezultate kontradiktore në ndikimin në FENO

përdorimin e cut –points më tepër se vlerat e referencës për interpretimin e vlerave të FENO⁽²³³⁾

- Rekomandohet që vlerat e FENO < 25 ppb (20 ppb në fëmijët) përdoren për të treguar se inflamacioni eozinofilik dhe përgjigja ndaj kortikosteroidëve është më pak e mundshme.

- Rekomandohet që vlerat e FENO > 50ppb (35 ppb në fëmijët) përdoren për të treguar se inflamacioni eozinofilik dhe në pacientët me simptoma përgjigja ndaj kortikoterapisë është e mundshme.

- Rekomandohet që vlerat e FENO midis 25 ppb dhe 50 ppb (20–35 ppb në fëmijët) duhet të interpretohet me kujdes në lidhje me kontekstin klinik⁽²¹⁰⁾.

2.0 Astma dhe vlerat e FENO

2. 1 Të dhëna të përgjithshme

Gjatë viteve 2013-2015 numri i pacientëve me astma të shtruar në Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" Tiranë është 827, që janë 5.5 % të gjithë pacientëve të shtruar gjatë kësaj periudhe, sipas të dhënave nga Sektori i Statistikës të këtij spitali.

Astma është një sëmundje kronike inflamatore e rrugëve të frymëmarrjes që çon në ngushtim dhe hiperreaktivitet bronkial⁽²³⁴⁾.

Rritja e njohurive për bashkëveprim të thellë në mes të rrugëve pathofiziologjike të inflamacionit kronik të bronkeve dhe remodelimit në astmë ka çuar për ta konsideruar astmën një sëmundje heterogjene, që kërkon informacion mbi biomarkers të shumtë për diagnozën dhe menaxhimin^(235, 236).

2. 1. 1. Vlerësimi i inflamacionit bronkial dhe roli i FENO në astmë

Metodat standarte për diagnostikimin dhe monitorimin e astmës tradicionalisht fokusohen në simptomat dhe ngushtim të bronkeve⁽²³⁷⁾. Standarti i artë (biopsia bronkiale) është shumë invazive për përdorim klinik, ka rreziqe të konsiderueshme dhe vështirësi për pacientin dhe nuk mund të përsëritet shpesh. FENO ishte i pari marker i dobishëm jo-invaziv i inflamacionit të rrugëve ajrore në astma dhe ende është më e përdorur gjerësisht^(235, 236, 238).

Inflamacioni i rrugëve ajrore është i pranishëm në astmën aktive e pavarur nga graviteti i sëmundjes. Ajo është gjetur edhe në astmën e lehtë^(239, 240) dhe kur astma është në remisio⁽²⁴¹⁾. Vlerësimi i saktë dhe monitorimi i inflamacionit në astmë është i rëndësishëm për menaxhimin optimal të pacientëve të tillë, ndërsa simptomat e astmës, duke përfshirë wheezing dhe dispnenë janë jo-spezifike dhe mund të mos pasqyrojnë domosdoshmërisht procesin inflamator bazë. Ato gjithashtu mund të jenë rezultat i bashkekzistencës së sëmundjeve të tjera, të tilla si riniti, refluksi gastroezofageal, hyperventilimi nga ankthi dhe efektet respiratore të obezitetit. Matja e FENO ka treguar të jetë superior në shumicën e testeve konvencionale të rekomanduara në udhëzimet ndërkombëtare për diagnostikimin e astmës në pacientët

simptomatikë ⁽²³⁷⁾. Në vitin 2011 ATS/ERS publikuan një rishikim të plotë të literaturës në një udhëzues klinik praktik që miratoi (rekomandim të fortë; provë e dobët) përdorimin e FENO si një metodë sasiore, jo invazive, të thjeshtë dhe të sigurt të matjes të inflamacionit të bronkeve dhe jep udhëzime klinike në përdorimin e saj për diagnozën dhe menaxhimin e astmës ⁽²¹⁰⁾.

Përafërsisht 50% e rasteve me astmë i atribuohen inflamacionit eozinofilik të rrugëve ajrore ^(242- 244). Inflamacioni eozinofilik i rrugëve të frymëmarrjes nga aktivizimi i mast cells dhe qelizat antigjen-specifike Th2 duke rezultuar në prodhimin e citokinave dhe rregullimin plotësisht të NO induktive epiteliiale ⁽²⁴⁵⁾.

Kuptimi pathofiziologjik është ende e paqartë ⁽⁴⁸⁾, por është treguar se nivelet e NO në ajërin e ekspiruar janë më të larta në astmatikët se në personat e shëndetshëm ⁽²⁴⁶⁾.

Nivelet e rritura të NO të ekspiruar në astmë kanë një origjinë predominuese nga bronket e poshtme ^(87, 88), janë të lidhura me inflamacionin eozinofilik të bronkeve ⁽²⁴⁷⁾ dhe NO prodhohet vazhdimisht në bronket nga NOS ⁽²⁴⁸⁾. Niveli i FENO në pacientët me astmë rrjedh kryesisht nga NOS induktive ⁽²⁰²⁾ në epitelin e bronkeve të murit bronkial ^(50, 62, 249) me kontributin e mundshëm nga qelizat T inflamatore dhe makrofagët ^(50, 249, 250). Megjithatë, mund të jetë një kontribut i vogël nga nNOS pasi polimorfizmi i gjenit nNOS është i lidhur me NO e ekspiruar ⁽⁶⁴⁾. NOS është plotësisht rregulluar transkriptuar nga citokinat inflamatore në rrugët ajrore të pacientëve me astma ^(50, 251).

Nivelet e larta të FENO është shumë sugjестive për astma ⁽²⁵²⁾. Studimet kanë treguar se një rritje në FENO ofron një tregues sensitiv të inflamacionit ^(13, 237) dhe në kontekstin e duhur mund të ofrojnë një qasje për diagnostikimin e astmës, monitorimin e simptomave dhe verifikimin e reagimit me terapi medikamentoze, si dhe përshtatjen e dozave të kortikosteroidëve ^(30, 253, 254).

FENO është e rritur në pacientët me astma me inflamacion eozinofilik të bronkeve, por në përgjithësi mbetet i ulët në pacientët me astma jo eozinofilike ⁽²⁵⁵⁾. Një test pozitiv FENO mund të jetë e dobishme për të vendosur një diagnozë të astmës. Megjithatë një test negativ mund të mos jetë i dobishëm ta hedhë poshtë atë ⁽²⁵⁶⁾. Rrugët qëndrore duket të jenë lokalizimi kryesor i prodhimit të NO në pacientët astmatikë, si në ata të stabilizuar dhe gjatë përkeqësimeve ⁽²⁵⁷⁾.

Kohët e fundit është treguar gjithashtu se niveli i NO alveolar është i rritur dhe në pacientë me astmë të lehtë ⁽²⁵⁸⁾.

2.2. Fenotipet e astmës dhe FENO

Astma është një sëmundje komplekse karakterizuar nga patofiziologji bazë të ndryshme. Ky heterogjenitet biologjik përkthehet në praktikën klinike në fenotipe të ndryshme të sëmundjes. Fenotipet klinike të astmës janë nënndarë sipas karakteristikave të tilla si simptomat, inflamacioni, funksioni i mushkërive dhe përgjigja ndaj trajtimit ⁽²³⁵⁾. Identifikimi i nëngrupit të pacientëve është thelbësor për të hartuar një plan strategji të trajtimit dhe për të përmirësuar përgjigjen ndaj trajtimit, duke arritur kontrollin e sëmundjes. Fillimisht astma është klasifikuar në astmë atopike (ose extrinseke ose alergjike) dhe joatopike (ose intrinseke ose jo alergjike) ⁽²³⁵⁾, që nga viti 1947, kur Rackeman ka futur konceptet e astmës extrinseke dhe intrinseke në bazë të dallimeve në fenotipin klinik të sëmundjes ^(235, 259). Kohët e fundit janë identifikuar fenotipe të tjera të astmës, duke përfshirë fillimi i hershëm i astmës alergjike, astma e induktuar nga ushtrimet dhe astma jo e lidhur me Th2 (astma neutrofileke, astma e lidhur me obezitetin dhe astma e duhanit) ⁽²⁶⁰⁾.

2.2.1. Atopia dhe FENO

FENO lidhet ngushtë me atopinë që demonstrohet nga testet kutane ^(122, 147, 261 -263) dhe IgE totale dhe specifike ^(147, 263). Studime të mëdha kohort kanë konfirmuar ndikimin e atopisë në vlerat e FENO ^(121, 122).

Subjektet atopike pa astmë i kanë të rritura nivelet e FENO krahasuar me subjekte jo atopikë, duke treguar më tej lidhjen e ngushtë midis atopisë dhe FENO. Këto të dhëna mbështesin hipotezën se inflamacioni bazë i rrugëve ajrore ndodh edhe në mungesë të simptomave të astmës ⁽²⁴¹⁾. FENO madje mund të jetë një parashikues i sëmundjeve të mëvonshme të frymëmarrjes ⁽²⁶⁴⁾. Duke marrë parasysh lidhjen e ngushtë mes inflamacionit alergjik të rrugëve të sipërme dhe të poshtme të frymëmarrje, nivelet e larta të FENO në subjektet jo astmatikë atopik përfaqësojnë një markues të mundshëm për zhvillimin e ardhshëm të astmës. Është e njohur se vlera e lartë e FENO mund të ndodhë në subjekte me "format subklinike të astmës", (dmth ata me funksionin normal të mushkërive, teste negative bronkodilatatore dhe përqëndrime të larta të proteinës kationike eozinofilike në sputum) ⁽²⁶⁰⁾.

Raportimi i vlerave të larta të FENO në subjekte me rinit alergjik pa simptoma të traktit të poshtëm respirator apo në subjekte me atopi pa simptoma respiratore ^(126, 148, 265) i ka bërë disa kritikë të mendojnë që FENO është thjeshtë një veçori e atopisë sesa e inflamacionit apo e sëmundjes së rrugëve ajrore ⁽²⁶⁶⁾.

Një tjetër studim që përdori monitorimin e përditshëm të FENO në shtëpi gjatë sezonit të poleneve tregoi se FENO u rrit ndjeshëm gjatë sezonit të poleneve, por vetëm një rritje e vogël në simptoma u raportua dhe nuk u panë ndryshime të flukseve të pikut dhe në spiometri, duke konfirmuar se FENO është e dobishme si një detektor i hershëm i inflamacionit të rrugëve ajrore, e mjaftueshme për të shkaktuar simptoma ⁽²⁶⁷⁾. Është çështje debati nëse vet sensitivizimi pa manifestim të ndonjë sëmundje alergjike të rrugëve ajrore mund të çojë në rritjen e FENO. Studimet e bazuara në popullatën e përgjithshme kanë gjetur vlera më të larta tek subjektet atopikët krahasuar me ata jo atopikë ^(126, 265, 268) si dhe subjektet atopikë pa astma ose simptoma të ngjashme me të astmës por me rinit alergjik kanë treguar vlera të rritura të FENO ^(269, 270). Një studim i madh i popullsisë së përgjithshme zbuloi atopinë si një parashikues të rëndësishëm të FENO edhe pas përjashtimit të subjekteve me astmë apo simptoma të astmës aktuale gjatë muajve të kaluar. Popullata në studim përfshinte edhe subjekte me një histori të simptomave kronike ose të përsëritura të frymëmarrjes, dhe atopia ishte përcaktuar duke matur IgE totale ⁽¹²⁶⁾.

Nivele të larta të FENO raportohen si biomarker për një fenotip alergjik astmë ⁽²¹⁰⁾. Studime të ndryshme tregojnë se FENO është e rritur në individë atopikë me dhe pa astmë, duke sugjeruar se atopia dhe astma mund të jenë bashkëfaktorë në vendosjen e niveleve të larta të FENO ^(271- 273).

Sinjifikanca e NO në astmë është e paqartë. Investigimet e fundit kanë implikuar NO në mekanizmin e hiperaktivitetit bronkial ⁽²⁷⁴⁾. Dihet se trashja e murit bronkial, i cili rezulton nga remodelimi i bronkeve, është një faktor i rëndësishëm shkaktar i hiperreaktivitetit bronkial ⁽²⁷⁵⁾.

Edhe pse astma atopike dhe jo atopike ndan karakteristikat e zakonshme imunopathologjike ⁽²⁷⁶⁾, disa ndryshime janë zbuluar në modelin e tyre qelizor të inflamacionit ^(277, 278) dhe në prodhimin e tyre të citokinave ^(277, 279). Atopia dhe inflamacioni i bronkeve janë dimensione të veçanta të astmës ⁽²⁸⁰⁾.

Inflamacioni i bronkeve me rritjen e numrit të eozinofileve dhe mast cells është një tipar i astmës atopike dhe jo atopike, por biopsia e studimeve nga Amin dhe bashkëpunëtorët kanë gjetur infiltrim të eozinofileve në mukozën e bronkeve të jetë më e theksuar në astmën atopike se në atë jo atopike ⁽²⁷⁷⁾. Në të kundërt, studimet me biopsi

nga Karjalainen dhe bashkë-punëtorët nuk gjetën asnjë ndryshim në profilin e qelizave inflamatore mes astmës atopike të dhe astmës jo atopike⁽²⁸¹⁾.

Në astma atopike, prodhimi spontan i IFN- γ , që ulin prodhimin e IgE, është gjetur të jetë i dobët⁽²⁷⁹⁾.

Vëzhgimi i parë i rritjes së FENO në astmatikët atopikë ishte në vitin 1993⁽⁴¹⁾. Që atëherë, studime të shumta kanë konfirmuar se astma atopike steroid - naive është e lidhur me rritjen e FENO⁽²⁸²⁾, ndërsa studime mbi astmën jo atopike kanë raportuar rezultate kontradiktore, disa raportojnë rritje të FENO^(283, 284), në të tjerët asnjë ndryshim nga nivelet në grupin e kontrollit të shëndetshëm^(269, 285, 286).

Rritja e nivelit të FENO janë përshkruar në pacientët me astmë krahasuar me grupin e shëndetshëm të kontrollit^(41, 74) dhe në veçanti prania e atopisë duket të jetë e lidhur me rritje të nivelit të NO të ekspiruar^(269, 285). FENO mund të përdoret për të identifikuar subjektet me atopi, sepse astmatikët jo atopikë kanë normale NO e ekspiruar⁽²⁸⁵⁾. Astmatikët atopikë kanë nivele shumë më të larta të FENO se subjektet me astma jo atopike^(269, 287).

Ndërsa disa studime kanë treguar që FENO është e rritur në të dy pacientët me astmë alergjike dhe jo alergjike, edhe pse FENO është më e lartë në alergjikët⁽²⁸⁸⁾.

Gjithashtu është vënë re se gjatë vlerësimit të pacientëve me simptomat që sugjerojnë astmë, vlerat e larta të FENO kanë gjetur vlerë si në astmën atopike dhe në atë jo atopike⁽²⁸⁹⁾.

Një marrëdhënie e rëndësishme klinike është treguar mes niveleve FENO dhe inflamacionit eozinofilik⁽²⁸²⁾, por janë vërejtur një sasi e konsiderueshme fals negative dhe pozitive⁽²⁹⁰⁾. Edhe pse matja e FENO mund të japë informacion në lidhje me aktivitetin e sëmundjes të karakterizuar nga inflamacioni eozinofilik i bronkeve, ajo nuk është e dobishme në forma më të rënda të sëmundjes sidomos në praninë e inflamacionit neutrofilik⁽²³²⁾.

Rezultatet tregojnë se vetëm subjektet atopike që kanë qenë kohët e fundit të ekspozuar ndaj alergenëve përkatëse kanë nivele të larta të FENO. Subjektet atopikë që nuk janë ekspozuar ndaj alergenëve ose që nuk kanë përjetuar simptoma të astmës apo rhinit paraqesin vlera normale të FENO. Këto të dhëna tregojnë që FENO lidhet me inflamacionin e rrugëve ajrore tek atopikët⁽²⁹¹⁾.

FENO mund të jetë brënda kufijve normalë në pacientët astmatike jo atopikë të lehtë⁽⁶⁷⁾ ose në pacientët tashmë që marrin ICS terapi. Në këto situata, një nivel normal i FENO nuk përjashton astmën⁽¹⁷⁰⁾.

2. 2. 2. Fenotipet e tjerë të astmës dhe FENO

Kohët e fundit është treguar se nivelet bazë të FENO janë të larta në fëmijët me bronkokonstriksion nga nxitja e ushtrimeve dhe korrelojnë me shkallën e bronkokonstriksionit post ushtrimor, duke sugjeruar se FENO mund të jetë një parashikues i hipereaktivitetit bronkial ndaj ushtrimeve, veçanërisht në fëmijët astmatikë të ndjeshëm nga alergenët e brëndshëm⁽²⁹²⁾.

Shumë studime kanë vlerësuar marrëdhëniet mes FENO dhe obezitetit në pacientët astmatikë dhe kanë treguar asnjë lidhje të rëndësishme midis FENO dhe indeksit të masës trupore (BMI) në subjektet astmatikë dhe duke sugjeruar se obeziteti në fëmijëri nuk është i lidhur me rritjen e inflamacionit në bronke^(201, 271, 293, 294).

Meqënëse astma është një sëmundje heterogjene janë sugjeruar detajet e fenotipizmit, kjo mund të lejojë objektivin e suksesshëm të terapisë për ata pacientë me më shumë gjasa për të arritur përmirësim^(295, 296).

Ka një ndryshim të madh në nivelet e FENO midis individëve, të cilat mund të pasqyrojnë heterogjenitetin e zakonshëm në aktivitetin bazë të NOS epiteliiale dhe/ose

kontributi i faktorëve të tjerë jo eozinofilik në aktivitetin e NOS epiteliale. Variacioni interindividual në FENO kombinohet me heterogjenitetin e pandarë të astmës rrit zërat në përfundimet e arritura, që e bën FENO një mjet relativisht të pandjeshëm për udhëzimin në terapi në të gjithë astmatikët ⁽²⁹⁷⁾.

2.3. Korrelacioni i FENO me metodat e tjera të monitorimit të astmës.

2.3.1. FENO dhe eozinofile

Vlera e FENO është tepër i rritur në astmën bronkiale dhe kjo rritje lidhet në mënyrë pozitive me shkallën e inflamacionit eozinofilik në rrugët ajrore ⁽²⁹⁸⁾, hiperreaktivitetin e rrugëve ajrore dhe simptomat ⁽²⁾.

Nuk ka asnjë korrelacion midis eozinofileve në BAL dhe infiltrimit eozinofilik subepitelial, duke sugjeruar se BAL dhe biopsia endobronkiale mund të masë inflamacionin në pjesë të ndryshme ⁽²⁹⁹⁾.

Marrëdhënia midis FENO dhe inflamacionit të rrugëve ajrore është ende e pasigurt ⁽¹⁾, dhe në studime më të vogla është parë se nuk ka marrëdhënie të rëndësishme mes NO të ekspiruar dhe eozinofileve në biopsinë bronkiale ose lavazhin bronkoalveolar ⁽³⁰⁰⁾.

Kjo mund të tregojë se është rritja e NO të ekspiruar që pasqyron disa, por jo të gjitha, aspektet e inflamacionit bronkial, dhe punë të mëtejshme është e nevojshme për të përcaktuar se si ajo lidhet me disa markues të tjere të inflamacionit bronkial ⁽¹⁾.

Vlerat e FENO korrelojnë me eozinofilinë periferike (në gjak) ⁽³⁰¹⁾, urinë ⁽³⁰²⁾ tek pacientët me astma në forma të ndryshme të sëmundjes, veçanërisht tek subjektet atopikë ^(124, 292, 301).

Ekziston lidhje e fortë midis FENO dhe eozinofilisë në gjak në astmën e lehtë ^(301, 303).

2.3.2. Vlerat e FENO dhe IgE totale

Në pacientët me astma është konstatuar një korrelacion i fortë midis rritjes së FENO dhe IgE totale ⁽⁹⁾, për më tepër ekziston lidhje e fortë midis FENO dhe IgE totale ⁽¹⁴⁷⁾ në astmën e lehtë.

2.3.3. Vlerat e FENO dhe provat funksionale pulmonare, hiperreaktiviteti bronkial

Nivelet e rritura të FENO mund të zbulohen para se të mund të përcaktohet ndonjë përqëndrim i ndjeshëm në hiperreaktivitetin bronkial, ndryshimeve në parametrat e funksionit pulmonar ^(304, 305).

Janë krahasuar matjet e FENO me testet konvencionale (matjet e PEF, spirometri) për diagnozën e astmës në pacientë me simptoma që sugjerojnë për astmë, dhe gjetën sensitivitet për testet konvencionale (0-47 %) të jetë më e ulët se për FENO (88 %) kur përveç simptomave, BHR ose përgjigja nga bronkodilatacioni ose që të dy ishin kriteret diagnostikuese. Vlerat e rritura të FENO (cut off: 20 ppb) kanë rezultuar me një sensitivitet më të lartë (88%) dhe një vlerë parashikuese negative më të lartë se ulja FEV₁ ose vlerat FEV₁/FVC në astmë (sensitivitet 29% dhe 35%, vlera parashikuese negative 71% dhe 73%) ⁽²³⁷⁾.

Ka korrelacion të dobët midis FENO dhe testeve funksionale pulmonare në pacientët me astma ⁽¹⁴⁾.

Niveli i FENO korrelohet me frekuencën e simptomave dhe përdorimin e bronkodilatatorëve, por jo me FEV₁ ⁽³⁰⁶⁾. Nuk ka korrelacion sinjifikant midis FENO dhe FEV₁ në pacientët me astma ^(15, 16, 230, 283, 307, 308). Megjithatë ndryshimet longitudinale në FENO korrelojnë në mënyrë sinjifikante me funksionin pulmonar ⁽³²⁾.

Ndërsa në një studim tjetër është gjetur korrelacion sinjifikant midis FENO dhe FEV₁ (p<0.0059, r=0.468) dhe midis FENO dhe FEF₂₅₋₇₅ (p<0.0098, r=0.439) ⁽³⁰⁹⁾.

Në një studim pacientët me astma nuk ka korrelacion sinjifikant midis FENO dhe SaO₂, RV/ TLC ⁽²³⁰⁾.

Nuk ka korrelacion midis FENO dhe raportit FEV₁/FVC në pacientët me astma ⁽³¹⁰⁾. Ndërsa Brindicci *et al.*, kanë treguar një korrelacion sinjifikant midis NO alveolar (Calv,NO) dhe FEV₁ dhe FEV₁/FVC, e cila nuk është parë në subjektet e shëndetshëm dhe në astmën e lehtë ⁽²²⁹⁾. Niveli i FENO korrelohet në mënyrë sinjifikante me reversibilitetin bronkial ^(283, 311-313).

FENO në pacientët me astmë korrelohet me ndryshueshmërinë e PEF ^(247, 300, 311, 314).

2.4. FENO dhe stadet e astmës.

Rritja e FENO nuk ka lidhje me gravitetin e astmës ^(13, 307), niveli i FENO nuk ndryshon midis gradëve të astmës ⁽³¹⁵⁾.

Studime të tjera kanë treguar nivele "normal" të NO alveolar në astmën e lehtë dhe të moderuar por nivele të larta në astmën e rëndë dhe asaj të natës ^(93, 316-318).

Ndërsa një studim tjetër ka treguar që nivelet e FENO mund të pasqyrojnë rëndimin e sëmundjes ⁽³⁰⁵⁾.

Matjet e FENO në flukse të ndryshme tregojnë se rritja e NO në periferi është e lidhur shpesh me gravitetin e sëmundjes ⁽²²⁹⁾.

Ka edhe disa mosmarrëveshje nëse ndryshimet në FENO të njëpasnjëshme janë dëshmi e rëndësishme e humbjes së kontrollit të astmës apo thjesht për shkak të gabimeve në matje ose ndryshueshmërisë natyrore të inflamacionit në rrugët ajrore me kalimin e kohës ⁽³¹⁹⁾. FENO rritet gjatë simptomave akute dhe ka korrelacion të dobët me provat funksionale dhe gravitetin e astmës siç përcaktohet dhe nga udhëzuesit. FENO nuk mund të parashikojë gravitetin e astmës ⁽³¹²⁾.

Një FENO e rritur mund të gjendet në pacientët me forma "subklinike" të astmës (funksion normal pulmonar, teste negative të bronkodilatacionit bronkial) ^(288, 320).

Nivele të larta të NO në pacientët me astmë "subklinike" nuk bien ndesh me specificitetin e FENO si një markues për të diagnostikuar astmën, ndërsa mungesa e simptomave aktuale të astmës nuk e përjashton diagnozën e astmës. Ndoshta, ky inflamacion subklinik i rrugëve ajrore, i cili është reflektuar nga nivele të larta të FENO, në pacientët asimptomatikë adoleshentë me përmirësim të astmës ⁽³²¹⁾, duhet të trajtohet me kortikosteroidë për të parandaluar rrezikun për t'u bërë përsëri klinikisht i manifestueshëm. Kjo kategori e pacientëve me forma "subklinike" të astmës, veçanërisht fëmijët, mund të jenë të predispozuar për të zhvilluar astmë në të ardhmen ⁽²⁸⁷⁾.

2.5. Roli i matjes së FENO në parashikimin e acarimit të astmës.

Frekuenca e acarimit parashikon rënie të funksionit të mushkërive. Rënia e FENO gjatë trajtimit me steroidë për astmë paraprin përmirësimin e simptomave, të FEV₁, dhe në mënyrë të ngjashme, një rritje në FENO mund të zbulojë përkeqësimin e kontrollit të astmës para zbulimit të ndryshimeve të rëndësishme në ndryshueshmërinë e PEF ose spirometri ⁽²⁰⁸⁾. FENO rritet kur inflamacioni i rrugëve ajrore përkeqësohet ^(304, 322, 323). Një numër i madh studimesh ka konfirmuar një rritje të FENO gjatë acarimit të astmës ⁽³²⁴⁻³²⁶⁾.

Hawkins *et al.* gjetën se FENO ishte paralajmëruesi më i mirë i acarimit të astmës brenda një periudhe 2 javore kur krahasohen me matjen fillestare dhe që variablat e tjera (simptomat, konsumi i β2-agonist, leximi i PEF, spirometria dhe një pyetësor i cilësisë së jetës) kanë dështuar të jenë paralajmërues sinjifikant të acarimit ⁽³⁴⁾.

2.6. Roli i FENO në trajtimin e astmës.

Inflamacioni eozinofilik në veçanti është një parashikues i reagimit ndaj glukokortikosteroidëve (GCS) në astmë (dhe ndoshta edhe në sëmundje të tjera të tilla si subtype të SPOK-ut) dhe identifikimi i këtij tipari ka të ngjarë të ketë një ndikim të rëndësishëm në marrjen e vendimeve klinike në pacientët që paraqiten me simptomat astmatike ⁽³²⁷⁾. Vlerësimi i inflamacionit të rrugëve ajrore në praktikën klinike do të jetë i dobishëm, pasi në pacientët me simptoma të astmës dhe shenjat e inflamacionit të bronkeve, por me funksion normal të mushkërive janë raportuar të përfitojnë nga trajtimi me steroidë ⁽³²⁸⁾.

Duke pasur parasysh marrëdhënien midis inflamacionit eozinofilik dhe reagimit ndaj steroidëve në sëmundje të bronkeve, FENO është markues i besueshëm për të parashikuar reagimin ose jo ndaj terapisë me kortikosteroidë orale ⁽¹⁹⁾ dhe inhalatorë në pacientët me astmë ^(20 - 23, 210, 329).

Matjet e FENO përbëjnë një markues jo invaziv që mund të jetë një alternativë e dobishme për rregullimin e trajtimit me kortikosteroid inhalator ^(330, 331). Vlerat e FENO janë të rritura në astmën e ndjeshme ndaj steroidëve ⁽⁴¹⁾ dhe ulen shpejt pas fillimit të terapisë me anti-inflamator steroid oral sistemik dhe inhalator ^(36, 74, 208, 305), me përmirësimin e inflamacionit të rrugëve ajrore ^(313, 332).

Studimet klinike kanë parë që përcaktimi i trajtimit të astmës bazuar në vlerat FENO është më mirë se sa kujdesi tradicional, në të cilën terapia përcaktohet nga simptomat dhe rezultatet e testeve të funksionit të mushkërive ^(333, 334). Matja FENO identifikon saktë dhe më mirë se spirometria ose variabiliteti i PEF se kush përgjigjet ndaj steroidëve ⁽²⁵⁾.

Shumë studime kanë treguar se fluksi NO bronkiale, (NO që vjen nga rrugët e mëdha të frymëmarrjes) është i rritur në astmë dhe se trajtimi me ICS mund të zvogëlojë fluksin e NO bronkiale. Për NO alveolare rezultatet janë më kontradiktore, por ka të dhëna që tregojnë se NO alveolar është e rritur në formën e rëndë të astmës, por nuk është e ndryshme krahasuar me grupin e kontrollit të shëndetshëm me ata me formë të lehtë dhe të moderuar të astmës ^(93, 317, 318, 335).

FENO përgjigjet më shpejt se çdo markues tjetër ndaj ndryshimeve nga ^(336, 337) përdorimi i steroidëve. FENO sillet si një markues "përgjigje e shpejtë", e cila është jashtëzakonisht e ndjeshme ndaj trajtimit me steroidë, pasi mund të ulet në mënyrë të konsiderueshme edhe pas 6 orë pas një trajtimi të vetëm me kortikosteroid me nebulizator ⁽³³⁸⁾, ose gjatë 2 deri 3 ditëve pas trajtimit me kortikosteroid inhalator ⁽³⁰⁵⁾. Një reduktim gradual të FENO është parë gjatë javës së parë të trajtimit të rregullt ^(29, 4, 32) duke arritur efektin maksimal pas 2 deri 4 javë pas trajtimit ^(36, 181, 208, 300, 339).

Reduktimi është i shpejtë dhe varet nga doza, midis dozës së steroidit inhalator dhe rënies së nivelit të FENO ^(26, 27, 181, 208, 314), por deri tani nuk ka të dhëna të mjaftueshme për përfitimet duke përdorur FENO në krahasim me simptomat klinike në përshtatjen e dozës së ICS për të mbështetur përdorimin e rregullt të FENO për këtë qëllim ⁽³⁴⁰⁾.

Inflamacioni subklinik i rrugëve ajrore, që reflektohet nga nivelet e larta të FENO në pacientët asimptomatikë adoleshentë me remision të astmës, duhet të trajtohet me kortikosteroidë për të parandaluar rrezikun e vazhdueshëm për t'u manifestuar klinikisht përsëri ⁽³²¹⁾.

Kortikosteroidët sistemikë dhe oralë nuk kanë efekte në FENO në subjektet normale, por ata zvogëlojnë nivelin e saj në pacientët me astmë ^(32, 336). Kjo sugjeron se FENO në subjektet normale vjen nga NO konstitutive (nuk ndikohet nga steroidët), ndërsa nivelet e rritura në astmë shkaktohen nga iNOS e cila pengohet nga glukokortikoidët. Është një diskutim i vazhdueshëm që kortikosteroidët inhalatorë (ICS), nuk mund të

arrijnë rrugët periferike të frymëmarrjes dhe për pasojë nuk do të ketë ndryshim në NO alveolare pas trajtimit me ICS. Kortikosteroidët sistemikë mund të arrijnë më mirë rrugët e frymëmarrjes periferike dhe në këtë mënyrë të zvogëlojnë NO alveolare. Kjo mbështetet në studime që tregojnë një reduktim të NO alveolare pas trajtimit me kortikosteroidë oralë, por jo nga ICS^(317, 341, 342).

Kohët e fundit, është treguar se nivelet e NO lidhen me përmirësimin e përqindjes së FEV₁ nga vlera bazë në atë vlerë post bronkodilatacionit post steroid (30 mg/d prednisolon për 14 dite)⁽²¹⁾.

Megjithatë është ende e paqartë nëse FENO është i dobishëm për të përcaktuar ndryshimet në terapinë e astmës⁽²⁵⁾.

Një FENO e rritur nuk është specifike për astmën. Megjithatë, ajo hedh dritë mbi etiologjinë e simptomave jo specifike (inflamacion eozinofilik i bronkeve) dhe në mënyrë kritike, është një parashikues i përgjigjes ndaj steroidëve. Në këtë drejtim ajo është më e ndjeshme se spirometria, hiperreaktiviteti bronkial dhe përgjigja nga bronkodilatatorët⁽²⁵⁾.

2.7. Roli i matjes së vlerave të FENO në kontrollin e astmës.

Qëllimi i trajtimit të astmës është arritja e kontrollit të simptomave dhe inflamacionit të rrugëve ajrore dhe ruajtja e funksionit të mushkërive⁽³⁴³⁾. Kontrolli i astmës monitorohet zakonisht nga shpeshtësia e simptomave, matjet e njëpasnjëshme të PEF ose spirometrisë. Për më tepër, në format e lehta, funksioni pulmonar mund të jetë normal edhe para fillimit të ICS-së, duke mos lënë vend për përmirësim⁽¹²⁾.

Monitorimi i gravitetit të sëmundjes dhe përgjigja ndaj trajtimit duke vlerësuar inflamacionin e rrugëve ajrore mund të mundësojë një kontroll më të mirë të sëmundjes⁽³⁴⁴⁾.

FENO është gjithnjë e duke u përdorur për të monitoruar kontrollin e sëmundjes inflamatore bazë dhe veçanërisht në formën e rëndë të astmës, për të udhëzuar nëse ekziston apo jo nevoja për trajtimin me kortikosteroid sistemik⁽³⁴⁵⁾.

Dëshmitë tregojnë se protokollet e astmës të bazuara në vlerat e FENO ofrojnë kontroll më të saktë në krahasim me protokollet e trajtimit tradicional të astmës⁽²⁾.

Studimet për lidhjen e FENO dhe kontrollit të astmës gjithashtu tregojnë rezultate kontradiktore. Rritjet e nivelit të FENO janë shoqëruar me një përkeqësim në kontrollin e astmës në disa studime^(32, 346), ndërsa të tjerë nuk kanë gjetur asnjë korrelacion midis kontrollit të astmës dhe FENO^(347, 348). Edhe pse nivelet e FENO janë normale në pacientë me astmë të moderuar të trajtuar me kortikosteroid⁽⁷⁴⁾, vlerat e rritura janë vërejtur në pacientët me astmë të rëndë, pavarësisht trajtimit me kortikosteroid orale^(349, 350).

Mospërputhja në korrelacion mes FENO dhe markuesve të tjerë të sëmundjeve të rrugëve ajrore mund të jetë për shkak të metodologjisë së ndryshme të përdorur, apo për natyrën komplekse të sëmundjes së astmës me shumë fenotipe të ndryshme brenda popullatës së astmës^(295, 351).

FENO përgjigjet më shpejt se spirometria ndaj ndryshimeve në inflamacion që pason ekspozimi ndaj alergjenit, duke e bërë atë një markues më të ndjeshëm të sëmundjes. Spirometria dhe FENO janë matje të pavarura të aspekteve të ndryshme të sëmundjes^(140, 352). Për këtë arsye mund të shërbejë si një paralajmërim i hershëm i humbjes së kontrollit⁽³¹⁴⁾.

Vetëm matja e vlerave të FENO nuk mund të rekomandohet për të vlerësuar kontrollin e astmës⁽²¹⁰⁾.

2.7.1. Matja e FENO ofron titrimin e dozës së steroidit për mbajtjen në kontroll të astmës.

Disa studime kanë konfirmuar se monitorimi rutinë i nivelit të FENO si një markues për inflamacionin bën të mundur për të titruar dozën e steroidit sipas nevojës specifike të pacientit ^(29, 30). Matja e FENO është udhëzues potencial në uljen e dozës së steroidit inhalator ^(30, 284).

Në pacientët tashmë nën steroid, doza mund të reduktohet gradualisht pikërisht deri në pikën në të cilën niveli i FENO fillon të rritet. Pastaj doza e steroidit duhet të ngrihet vetëm sa për të mbajtur nivelin e FENO stabil. Krahasuar me udhëzimet konvencionale të trajtimit, titrimi i steroidëve bazuar në FENO dhe simptomat përmirëson prognozën e astmës (matur si përmirësim i hiperreaktivitetit bronkial dhe më pak inflamacionit) ⁽²⁹⁾.

FENO mund të jetë më e përshtatshme për pakësimin se për rritjen e trajtimit me anti-inflamatorë dhe mund të përdoret kryesisht si një tregues i përputhshmërisë së pacientit me terapinë e caktuar ⁽²³⁸⁾. Një çështje e rëndësishme në menaxhimin e astmës është për të parandaluar mbitrajtimin e pacientëve me steroidë. Sensitiviteti i lartë i FENO për trajtim me kortikosteroidë është një avantazh, pasi doza më të larta të steroidit inhalator nuk janë të nevojshme për të përmirësuar kontrollin e astmës, p.sh. , në astmën persistente të lehtë ⁽⁴⁾.

2.7.2. Matja e FENO ofron njoftimin e humbjes së kontrollit

Mungesa e komplaincës është një faktor i rëndësishëm për të mos arritur kontrollin e astmës. Një tjetër arsye mund të jetë se kortikosteroidët inhalatorë nuk arrijnë rrugët e vogla të frymëmarrjes apo se inflamacioni në bronke nuk është i ndjeshëm nga steroidi. Individët me fenotipe të ndryshme të astmës mund të përfitojnë nga llojet e ndryshme të trajtimit, duke theksuar nevojën për një kuptim më të mirë të sëmundjes të astmës dhe mekanizmat e saj themelore ⁽³⁵³⁾.

Vlera e FENO rritet edhe para fillimit të simptomave apo humbjes së kontrollit. Kjo e bën matjen e FENO një mjet të dobishëm parashikues të ndjeshëm në humbjen e kontrollit ^(32, 354) dhe të vlerësimit të përputhjes me steroidin inhalator ⁽³⁷⁾.

FENO është e rritur në pacientët të cilët mbeten simptomatikë pavarësisht steroidit nga goja dhe të cilët kanë një rezistencë relative ndaj steroidëve, dhe për këtë arsye mund të jetë e dobishme për të matur rezistencën steroide në astmë ⁽³⁴⁾.

Udhëzimet e tanishme për diagnostikimin dhe trajtimin e astmës janë fokusuar veçanërisht në menaxhimin e astmës sipas konceptit të kontrollit në vend të gravitetit të sëmundjes si e tillë. FENO ka të bëjë me kontrollin e astmës në vend se sa për acarimin e astmës ⁽⁴⁾ dhe se matjet në seri të NO në të njëjtët pacientë me kalimin e kohës mund të jetë e dobishme për të identifikuar pacientët që kërkojnë ndryshime në terapi ⁽³⁵⁵⁾.

2.7.3. Matja e FENO ofron identifikim të shpejtë të mosrespektimit të trajtimit

Matja e FENO ofron lehtësi në përdorimin dhe monitorimin e zbatimit të trajtimit me steroidë ^(37, 356). Një FENO e rritur do të thotë që është një regjim i papërshtatshëm antiinflamator, mënyrë e gabuar e administrimit ose një dozë shumë e vogël e medikamentit ⁽³⁷⁾, ekspozimi kronik ndaj alergjenit, apo inflamacion bronkial jo-eozinofilik si shkak i astmës. Vetëm rallë ndonjë pacient astmatik mund të jetë me të vërtetë steroid rezistent. Reduktimi i niveleve të FENO pas fillimit të terapisë mund të sigurojë një mjek që trajtimi është marrë ^(349, 357).

Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të marrë më të besueshme vlerat e cut-off të FENO për vendimet e trajtimit ⁽³⁵⁸⁾.

Vazhdimi i monitorimit dhe algoritmi i vendimit mbështetës për të udhëhequr përdorimin e FENO në menaxhimin afatgjatë të astmës dhe për të informuar për vendimet dhe përshkrimin e recetave pas diagnozës është paraqitur në Figurën 1.5⁽³⁵⁹⁾ Megjithatë matjet rutinë nuk do të jenë të dobishme, pasi FENO nuk është e rritur në të gjithë astmatikët, rritja e FENO nuk është e barabartë me inflamacionin eozinofilik, dhe inflamacioni në astmë nuk është gjithmonë eozinofilik. Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të identifikuar nëngrupe që përfitojnë nga menaxhimi i astmës me bazë FENO dhe për të zhvilluar një algoritëm të saktë për këtë qëllim⁽³⁵⁹⁾.

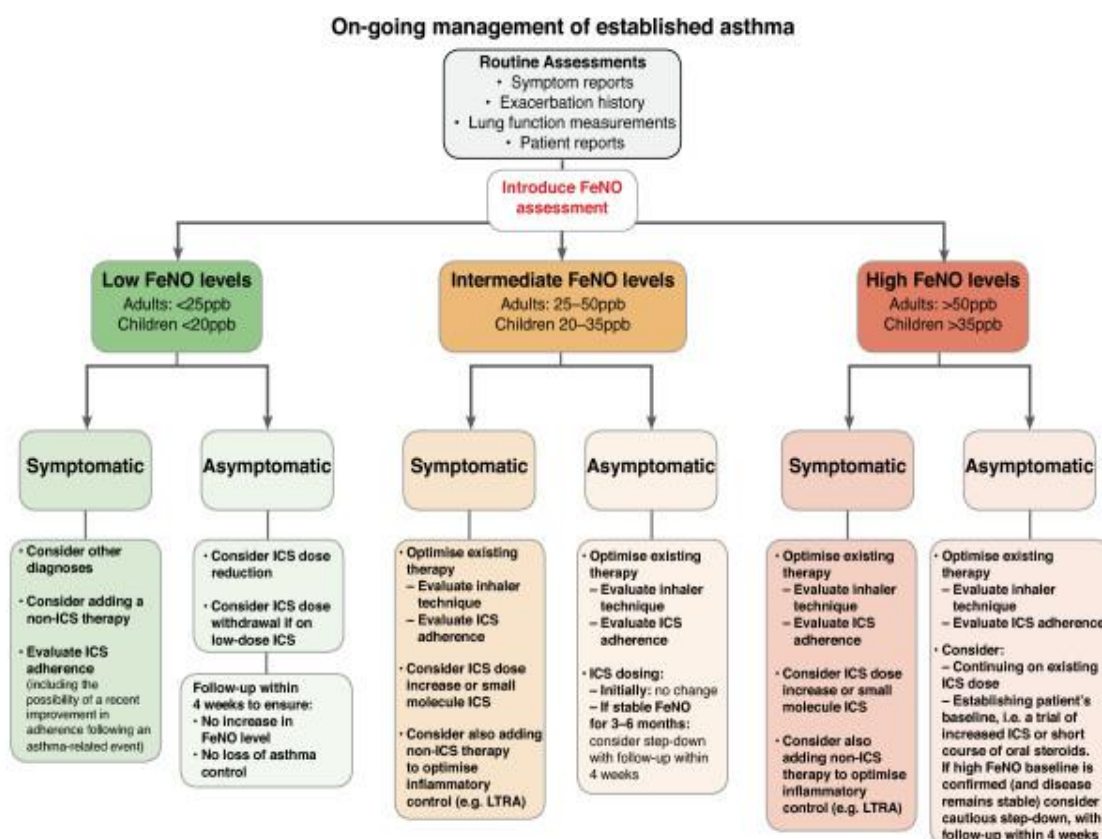


Figura 1.5. Rruga klinike për përfshirjen e monitorimit të FENO në vazhdimin e menaxhimit të astmës. Algoritmi fillestar i vlerësimit. Algoritmi për monitorim në vazhdimësi dhe mbështetja e vendimit⁽³⁵⁹⁾.

2. 8. Roli i FENO në monitorimin e trajtimit të astmës me β_2 -agonistët.

β_2 -agonistët me veprim të shkurtër^(317, 318, 355, 360, 361) si dhe ata me veprim të gjatë^(317, 355, 360, 362, 363) nuk ulin FENO^(364 - 366) sepse ata nuk kanë asnjë efekt antiinflamator

në astmë, edhe pse është treguar se trajtimi i rregullt me formoterol inhalator redukton qelizat inflamatorë në mukozën e pacientëve astmatikë⁽³⁶⁷⁾.

Por mund të jetë dhe një rritje për kohë të shkurtër në FENO pas β_2 -agonistit, i cili mund të jetë për shkak të hapjes së rrugëve të frymëmarrjes⁽⁶¹⁾.

3.0 SPOK dhe matja e vlerave të FENO

3.1. Të dhëna të përgjithshme

SPOK është një sëmundje kryesore në shëndetin botëror, duke qënë një nga katër shkaqet kryesore të vdekshmërisë në botë⁽³⁶⁸⁾ dhe parashikohet të rritet e treta në 2020 pas SAK dhe sëmundjeve cerebrovaskulare⁽³⁶⁹⁾. Gjatë viteve 2013-2015 numri i

pacientëve me SPOK të shtruar në Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" Tiranë është 2023, që zënë 13.5 % të gjithë pacientëve të shtruar gjatë kësaj periudhe, sipas të dhënave nga Sektori i Statistikës të këtij spitali.

Pavarësisht natyrës multikomponente të sëmundjes diagnoza e saj vendoset me anë të evidentimit të obstruksionit të rrugëve ajrore në spirometri ⁽²⁶⁶⁾.

Kohët e fundit është rritur interesi për përdorimin e metodave jo invazive në vlerësimin e inflamacionit në një gamë të gjërë të sëmundjeve të rrugëve ajrore duke përfshirë edhe SPOK-un ^(368, 370).

Inflamacioni i rrugëve ajrore në SPOK karakterizohet nga rritja e makrofagëve, neutrofileve dhe T-limfociteve CD8 + citotoksike. Inflamacioni eozinofilik është më shpesh i hasur në astmën bronkiale por haset edhe në disa pacientë me SPOK ⁽²⁶⁶⁾ dhe gjatë riakutizimeve numri i tyre rritet edhe më shumë ⁽³⁷¹⁾.

Roli i FENO në SPOK është më pak i qartë. Ka vetëm pak studime që përshkruajnë nivelet e FENO në pacientë me SPOK dhe raportet e publikuara janë konfliktuale në përfundimet e tyre ^(234, 372, 373).

Pak të dhëna egzistojnë për përdorimin e FENO në përcaktimin e diagnozës së SPOK-ut, stadifikimin e akoma më pak të dhëna në parashikimin e përgjigjes pas përdorimit të kortikosteroidëve ⁽³⁷⁴⁾.

FENO në pacientët me SPOK stabil është raportuar të variojë nga e ulët deri në vlera të larta kur e krahason me FENO në subjekte të shëndetshëm si dhe studime të ndryshme që raportojnë mungesë diference midis këtyre grupeve ^(226, 227, 229, 230, 234, 266, 306, 370-382). Ky variabilitet mund të shpjegohet nga natyra heterogjene e sëmundjes, me faktorë të shumtë që influencojnë në FENO ⁽³⁸²⁾.

Ka të dhëna që sygjerojnë se faktorët që çojnë në vlera të larta të FENO në SPOK janë të ndryshme nga ato që hasen tek astma ^(382, 383).

Matja e FENO në SPOK ka vlerë të limituar për shkak të efekteve të duhanpirjes në komponentin inflamator të rrugëve ajrore si pasojë edhe në formimin e NO ⁽³⁸⁰⁾.

FENO rritet në pacientët me SPOK, një rritje që influencohet nga ndryshimet strukturore si pasojë e duhanpirjes. Edhe pse shumë studime sugjerojnë se vlerat e FENO rriten në SPOK, përfundimet konfundojnë nga masa e vogël e kamponit të marrë në studim, përfshirja në studim e fumatorëve aktualë si dhe e atyre pacientëve që vuajnë nga riakutizime akute ⁽³⁸²⁾, përdorimi i grupeve të pacientëve me sëmundje në shkallë të ndryshme të rëndësës dhe përfshirja apo përjashtimi i fumatorëve aktualë në analizë mund të shpjegojë diferencat në vlerat e FENO në pacientët me SPOK. Përfshirja e pacientëve të cilët janë nën trajtim me steroidë dhe në të cilët FENO mund të reduktohet është një tjetër shpjegim ⁽³⁸⁴⁾.

Autorët e studimeve më të hershme sugjerojnë një alterantivë tjetër për rritjen e FENO në pacientët me dëmtim difuz të parenkimës pulmonare, nga duhanpirja kronike për shumë vjet. NO është një substancë kimike me reaktivitet të lartë me gjysmëjetë të gjatë. Në nivelet alveolare ajo lidhet me hemoglobinën dhe si pasojë pastrohet nga qarkullimi i gjakut në nivel kapilar. Në prani të çrregullimit të raportit ventilim /perfuzion, ky pastrim do të jetë me pak efektiv duke çuar në nivel më të lartë të FENO të eliminuar me expirim ⁽²²⁹⁾. Në fakt më shumë se një dekadë me parë, Borland edhe Higinbottam ⁽³⁸⁵⁾ raportuan matjet e kapacitetit difuzues duke përdorur NO në vend të CO si gaz difuzues ⁽³⁸²⁾. Kjo tregon që nivelet e FENO mund të jenë një indikator i vetëm dhe i hershëm i shkallës së dëmtimit pulmonar (mospërputhje ventilim /perfuzion) pra në diagnostikimin e hershëm të inflamacionit periferik në SPOK ^(229, 310).

Meqënëse në qendër të fizpatologjisë së SPOK-ut janë rrugët e vogla dhe parenkima pulmonare, teknikat që përfshijnë matjen e FENO nga rrugët e mëdha mund të mos e

masin në mënyrë të saktë. Teknikat e vetme ekspiratore masin kryesisht vlerat e FENO që derivojnë nga rrugët e mëdha dhe reflektojnë në mënyrë të pjesëshme inflamacionin periferik^(372, 386).

FENO mund të jete akoma edhe më e dobishme nëse matet tek pacientët me SPOK në kohë të ndryshme të ekspiracionit⁽³⁸⁷⁾. Koha e ekspirimit mund të na përcaktojë edhe zonën nga është origjina e inflamacionit; studimet besojnë se matjet në fillim të ekspirimit japin informacion për rrugët e mëdha dhe të mesme ndërsa matjet në fund të ekspirimit japin më shumë informacion për rrugët e vogla dhe alveolat. Pajisjet aktuale në treg që masin vlera të mesme përgjatë ekspirimit, janë të mjaftueshëm për të treguar diferencën midis individëve të ndryshëm, për të diferencuar tipat e ndryshëm të SPOK-ut, për të treguar ndryshimet që ndodhin gjatë riakutizimeve dhe sigurisht përgjigjen ndaj glukokortikoidëve⁽³⁷⁴⁾.

Gjetja më sinjifikante në një studim është se FENO është e rritur në pacientët jo fumatorë, jo atopikë me SPOK të stabilizuar dhe se kjo rritje është më e pakët se ajo e gjetur tek pacientët me astëm^(229, 230).

Në pacientët me SPOK ka një grumbullim të sekrecioneve inflamatore eksudative në lumen si dhe infiltrim të pareteve të rrugëve të vogla ajrore me qeliza inflamatore paralelisht me progredimin e sëmundjes^(226, 372). Haset një nivel i rritur i iNOS prezente në makrofagët e sputumit, paretet alveolarë, epitheliumin e rrugëve të vogla dhe muskulaturën e lëmuar vaskulare të këtyre pacientëve^(227, 377, 386, 388). Kjo mund të rezultojë edhe në një rritje të prodhimit të NO dhe llojeve të NO të lidhur në periferi të parenkimës pulmonare. Një tjetër shpjegim për rritjen e FENO tek pacientët me SPOK është mundësia e kolonizimit të pemës bronkiale me mikroorganizma të cilët simulojnë sintezën e NO nëpërmjet NOS dhe që çon në rritje të FENO^(229, 389). Shpjegim tjetër është dhe rritja e inflamacionit neutrofilik dhe mosbalancimit oxidant antioxidant. Eozinofilet të cilat kanë aftësi të shprehin NOS2 dhe prodhojnë NO janë prezente në riakutizimet e SPOK –ut⁽³⁹⁰⁾.

FENO në pacientët me SPOK të stabilizuar^(306,310,388) janë më të ulta në krahasim me astmatikët fumator apo jo⁽²⁴⁾ dhe nuk kanë diferencë nga popullata e shëndetshme. Kjo ulje e FENO vjen si pasojë e efekteve të duhanpirjes në eNOS⁽³⁰⁵⁾ dhe si rrjedhim në reduktimin e FENO⁽³⁸⁸⁾. Në lidhje me efektin e duhanpirjes një vlerë relativisht e ulur e FENO në SPOK mund të reflektojë më shumë inflamacionin periferik se sa në astëm, uljen e shprehjes së iNOS⁽³⁰⁶⁾ dhe rritjen e stresit oxidativ që mund të konsumojë NO në prodhimin e peroxynitrite⁽¹⁸¹⁾. Duhani njihet si një reduktues i vlerave të FENO nga rregullimi i eNOS dhe iNOS^(391, 392).

Pak studiues europiane kanë investiguar një gamë të përdorimeve të FENO në SPOK, duke filluar që në parashikimin e përgjigjes ndaj glukokortikoidëve e deri në identifikimin e riakutizimeve. Ata akoma nuk kanë arritur në një rezultat përfundimtar por sidoqoftë investiguesit sugjerojnë se FENO mund të jetë një mjet i përdorshëm klinik në SPOK për pacientë të caktuar "matja e FENO nuk është perfekte por mund të jetë në qoftë se ti i drejtohesh asaj në kontekstin e duhur e duke bërë pyetjet e duhura"⁽³⁷⁹⁾.

FENO ka një rol të vogël në vlerësimin e SPOK-ut por mund të ketë rëndësi në diferencimin e astmës, bronkitit eozinofilik dhe SPOK-ut⁽⁷⁾.

Ka një korrelacion midis përdorimit të kortikosteroidëve dhe niveleve të FENO në astma^(24, 181, 305, 371, 373, 378), një lidhje e tillë nuk gjendet në SPOK^(230, 382).

3.2. Vlera e FENO në SPOK-n stabël dhe të riakutizuar

Subjektet që kanë SPOK të stabilizuar kanë në mënyrë sinjifikante vlera më të larta të FENO se rastet e kontrollit, por kjo rritje është më e pakët se në subjektet astmatikë (229, 310).

Studimet përpiqen të tregojnë korrelacionin midis FENO dhe gravitetit të SPOK-ut dhe kanë arritur në të dhëna konfliktuale, ndërkohë që disa raportojnë vlera të rritura disa të tjera tregojnë vlera të pandryshuara apo dhe të ulura të FENO në pacientët me SPOK stabël (226, 230, 393).

Rritja e vlerave të FENO është raportuar gjatë riakutizimeve të SPOK-ut ose në progresionin e mëtejshëm të sëmundjes që stabilizohet disa muaj më vonë kur stabilizohet klinika dhe ky variabilitet mund të shpjegohet pjesërisht nga natyra heterogjene e sëmundjes ose faktorët e shumtë që ndikojnë në FENO (39, 149).

Në mënyrë specifike graviteti i sëmundjes mund të jetë një faktor i rëndësishëm që kur rritja e niveleve të FENO është parë në pacientët e hospitalizuar për riakutizime të SPOK-ut, më pas është parë që këto vlera pas disa muajsh nga dalja nga spitali nuk kanë diferencë nga ato të grupit të kontrollit (149).

Në pacientët me SPOK ka një gamë të gjerë të vlerave të FENO dhe një variabilitet të lartë të FENO me kalimin e kohës që lidhet pozitivisht me numrin e riakutizimeve (394).

Pacientët me SPOK të pastabilizuar kanë vlera të larta të NO krahasuar me fumatorët stabël ose me ex fumatorët me SPOK (228).

Disa autorë besojnë se alterimi i ventilim / perfuzionit është një faktor i rëndësishëm në rritjen e FENO në SPOK, por mund të ndikojnë edhe faktorë të tjerë të panjohur që janë të lidhur me gravitetin e sëmundjes. Pacientët me SPOK kanë një kolonizim kronik të rrugëve bronkiale të poshtme me mikroorganizma edhe në kohët kur janë të stabilizuar klinikisht. Kjo mund të kontribuojë në stimulimin e sintezës së NO (230).

Pra matja e FENO është e dobishme për të parë riakutizimet e SPOK-ut, në qoftë se dikush është stabël dhe nuk ka simptoma, por kur vlerat e FENO fillojnë të rriten atëherë kjo mund të jetë një parashikues i riakutizimeve në ditët apo javët pasuese (374).

Rritja e vlerave të FENO mund të flasi për një riakutizim (149).

3.3. Korelacioni i FENO me të dhënat spirometrike dhe markuesit e tjerë në SPOK

Studime të ndryshme janë përpjekur të gjejnë korrelacionin midis FENO dhe gravitetit të SPOK-ut dhe kanë arritur në rezultate konfliktuale (226, 230, 393).

Nivelet e FENO korrelojnë me gravitetin e sëmundjes (226). Është gjithashtu e njohur se progredimi i shkallës së SPOK-ut sipas GOLD nga stadet A në D korrelojnë me trashjen e murit të rrugëve të vogla ajrore nga procese riparimi e rimodelimi të tyre (372). Rritja e NO periferike është e lidhur me gravitetin e SPOK-ut dhe ecurinë e mëtejshme të sëmundjes, duke qënë se ajo është i pa ndjeshëm ndaj duhanpirjes mund të jetë një biomarker jo invaziv në inflamacionin e SPOK-ut (370, 395).

Brindicci et al duke matur FENO në flukse ekspiratore të shumta kanë treguar se NO alveolar është i rritur duke korreluar me stadet e GOLD-it (229).

Disa studime kanë treguar se në SPOK ka një lidhje mes vlerave të FENO dhe matjes konvencionale të funksionit pulmonar por këto kanë ngelur të kufizuara në vlerat e matjeve të dhëna nga spirometria (230).

FENO në mënyrë të anasjelltë korrelojnë me FEV₁, DLCO dhe SaO₂ dhe ka një korrelacion pozitiv me RV/ TLC (230).

Vlerat e FENO në pacientët me SPOK kishin vlera të anasjellta me raportin FEV₁/FVC (310).

Është sugjeruar se CalvNO në pacientët me SPOK mund të reflektojë inflamacionin periferik dhe rimodelimin duke çuar në një rritje të rezistencës periferike. Kjo

nënkupton se nivelet e FENO mund të jenë një indikator i hershëm dhe i shpejtë në shkallën e dëmtimit pulmonar (mospërputhje ventilim/qarkullim) dhe për më tepër një mjet potencial në diagnostikimin në stadi të hershme të inflamacionit periferik në pacientët me SPOK ⁽³¹⁰⁾.

Të dhëna të hershme hedhin dritë për një lidhje midis vlerave të FENO dhe reversibilitetit të obstrukcionit bronkial ⁽³⁹⁾. Studime të tjera kanë treguar se pacientët që kanë reversibilitet nga bronkodilatatorët kanë vlera bazë më të larta të FENO se sa subjektet pa reversibilitetet ⁽³⁹⁶⁾.

Asnjë studim nuk ka krahasuar me dataje funksionin pulmonar në pacientët me SPOK dhe astmë në mënyrë konkurruese, për të vlerësuar më pas se si variabla të ndryshëm në të dy këto patologji ndikojnë në vlerat e FENO. Kështu studime të ndryshme kanë publikuar të dyja si vlera të larta ashtu dhe normale të FENO në pacientët me SPOK dhe kanë sugjeruar të dyja anët si pozitive edhe negative të korrelacionit midis FENO dhe shkallës së obstrukcionit bronkial ⁽²³⁰⁾.

3.4. Roli i FENO në trajtimin e SPOK-ut.

Parashikimi i përgjigjes ndaj terapisë me steroid në pacientët me SPOK është i vështirë. Kjo përgjigje është e lidhur me inflamacionin eozinofilik në bronke dhe mund të parashikohet nga markeri i tij zëvendësues, FENO. FENO është një prediktor i dobët i përgjigjes për një kohë të shkurtër ndaj terapisë me steroid oral në SPOK, dobia e tij është kufizuar vetëm në parashikimin e rritjes së FEV₁ ⁽³⁹⁷⁾. Meqenëse FENO e matur në teknikat konvencionale tregon më shumë inflamacionin nga rrugët e mëdha bronkiale, nuk paraqet në mënyrë të plotë inflamacionin nga rrugët periferike që është prezente në pacientët me SPOK, e cila mund të bëhet e mundur me përdorimin e teknikave që përdorin ritme fluksesh të shumta. Ky komponent periferik i FENO është parë të jetë jo sensitiv ndaj terapisë me steroidë. Sidoqoftë kjo mund ta bëjë atë të papërdorshëm kur qëllimi i matjes së FENO është për të parë përgjigjen ndaj steroidëve ⁽³⁹⁸⁾.

Në përgjithësi, patologjia e rrugëve respiratore në SPOK është e pandjeshme nga terapia me glukokortikoidë, por SPOK është një sëmundje heterogjene me disa subgrupe të pacientëve që mund të përfitojnë nga trajtimi me steroidë dhe disa pacientë e kanë atë të dëmshme ^(399, 400).

Një nga tiparet më të përdorshme të matjes së FENO është aftësia për të parashikuar përgjigjen ndaj ICS apo kortikosteroidëve oral në pacientët me SPOK ⁽¹⁸⁰⁾. Pacientët me SPOK mund të përgjigjen në mënyrë të ndryshme ndaj terapisë, në varësi të niveleve të FENO ⁽³⁹⁶⁾.

Një pjesë e vogël e pacientëve është parë t'i përgjigjen terapisë me kortikosteroidë dhe këta pacientë është parë që kanë më shumë gjasa të kenë bashkekistencë të astmës ⁽⁴⁰¹⁾. Këta pacientë kanë gjithashtu edhe një rritje të FENO ⁽³⁹⁶⁾. Kjo sugjeron se FENO mund të jetë e përdorshme për të parë se cilët pacientë me SPOK do të përgjigjen terapisë mbajtëse me kortikosteroidë inhaler ⁽⁴⁰¹⁾.

Matja e nivelit të FENO mund të ndikojë në parashikimin e përgjigjes ndaj terapisë në pacientët me SPOK të riakutizuar ^(2, 402, 403). Shumë studime tregojnë vlera të rritura të FENO në pacientë me riakutizime të SPOK-ut por sidoqoftë SPOK është heterogjen dhe përgjigjia e pacientëve ndaj glukokortikoidëve dhe bronkodilatatorëve është variable ⁽⁴⁰³⁾.

Vlerat e larta të FENO bien kur fillon trajtimi me glukokortikoidë ^(180, 181, 305). Këto vlera të reduktuara të FENO mund të përdoren për të dokumentuar rënien e inflamacionit dhe ka vlerë të mëtejshme për të përcaktuar progresin dhe dozën e glukokortikoidëve ⁽³⁷⁴⁾.

Një terapi me kortikosteroid oral ka rezultuar në një përmirësim të FEV₁ në pacientët me SPOK me obstruksion bronkial fiks të cilët kanë pasur eozinofile të rritura në gjakun periferik ^(20, 404).

Ka një korrelacion pozitiv midis vlerave të FENO në riakutizimin e SPOK-ut (në fillim të shtrimit në spital) dhe rritjes post terapisë të FEV₁, ashtu siç ka edhe midis ndryshimit të FENO gjatë trajtimit dhe përmirësimit të parametrave të funksionit pulmonar ⁽⁴⁰²⁾. Sidoqoftë nivelet e FENO në riakutizim dhe ndryshimet e tyre gjatë trajtimit nuk korrelojnë me rritjen e FVC, PaO₂ dhe SaO₂ pas trajtimit ⁽⁴⁰⁵⁾.

Edhe pse është parë një korrelacion midis përdorimit të steroidëve dhe niveleve të FENO në astmë ^(180, 181, 305), një lidhje e tillë nuk është provuar të ekzistojë në SPOK ⁽²³⁰⁾.

3.5. Udhëzuesit e ATS/ERS (viti 2011) për përdorimin e FENO në SPOK ⁽²¹⁰⁾

Roli i saktë i matjeve të FENO në pacientët me SPOK ngelet për tu përcaktuar. Në një numër të rëndësishëm pacientësh është gjetur një sindrom mbivendosje që përfshin karakteristikat e astmës dhe SPOK -ut ⁽²⁰⁾.

Infiltrati inflamtor i rrugëve bronkiale mund të jetë miks duke përfshirë edhe inflamacionin eozinofilik. Studimet kanë treguar se përgjigja ndaj terapisë me steroidë qoftë edhe për një kohë të shkurtër ka gjasa të jetë më e madhe në pacientët me SPOK të cilët kanë eozinofile në sputum ^(404, 406) ose FENO të lartë ⁽²⁴⁾. Kjo e rrit mundësinë që matjet e FENO të përdoren për të parashikuar përgjigjen ndaj steroidëve në pacientët me SPOK ⁽²¹⁰⁾.

Në një studim të realizuar nga Zietkowski dhe bashkëpunëtorët e tij u raportua një korrelacion i fortë mes FENO dhe FEV₁ pas dy muajsh trajtim me budesonide 800mg/dite inhaler ⁽⁴⁰⁷⁾. de Laurentiis dhe kolegët e tij ⁽³⁹⁴⁾ raportuan vlera më të larta varabiliteti të FENO në pacientët me SPOK të cilët bënin riakutizime. Për më shumë, kohët e fundit vlerat bazë të FENO janë gjetur të jenë si një prediktor për ndryshimet në obstruksionin bronkial por jo në përmirësimin e kapacitetit të efortit fizik apo në kualitetin e jetës me kortikoterapi ⁽⁴⁰⁸⁾. Ka disa të dhëna që tregojnë se rritja e FENO në pacientët me SPOK parashikon përgjigjen që ka FEV₁ nga terapia me ICS ^(397, 398).

4.0 Asthma- SPOK, sindromi i mbivendosjes (ACOS)

Astma - SPOK, sindromi i mbivendosjes është karakterizuar nga ngushtimi bronkial persistent me disa karakteristika të zakonshme që lidhen me astmën dhe me disa karakteristika të zakonshme që lidhen me SPOK-un. Prandaj, ACOS identifikohet nga karakteristikat që ajo ndan me të dyja astmën dhe SPOK-un ⁽⁴⁰⁹⁾.

Në një numër të rëndësishëm pacientësh është gjetur një sindrom mbivendosje që përfshin karakteristikat e të dy astmës dhe SPOK -ut ⁽²⁰⁾.

Edhe pse inflamacioni në SPOK është neutrofilik se sa eozinofilik vlerat e FENO janë raportuar të rritura mesatarisht në pjesën më të madhe të studimeve ^(370, 372, 376). Kjo probabilitet pasqyron situatat në të cilën është një sindrom mbivendosje ⁽⁴¹⁰⁾.

5.0. Hipertensioni pulmonar (HTP) dhe FENO

Patogjeneza e HTP ngelet akoma jo shumë mirë e qartë. Vazokonstriksioni mendohet të jetë faktori kryesor në stadi fillestare dhe një reduktim në NO endogjen mund të kontribuojë në zhvillimin e HTP ⁽¹⁾.

Përveç vazodilatacionit NO rregullon angiogjenezën edhe proliferimin e qelizave endoteliale, duke mbajtur kështu shëndetin e vazave ^(411, 412).

Nivele të ulura të FENO janë raportuar në pacientë me HTP ^(413, 414).

Terapitë që ndërhyjnë në rrugën e metabolizmit të NO kanë revolucionarizuar trajtimin e kësaj sëmundjeje duke përfshirë përdorimin e gjërë të inhibitorëve të

phosphodiesterase type 5 (PDE5), të cilët parandalojnë shkatërimin e molekulës efektore të NO 39,59-cyclic guanosinë monophosphate (cGMP), duke zgjatur kështu efektin e NO në nivel indor⁽⁴¹²⁾. Në pacientët me HTP, mungesa e NO gjithashtu mund të përmirësohet edhe me anë të terapive të tjera që nuk shijnestrujnë direkt rrugët e metabolizmit të NO, prostaciklinat dhe antagonistët e receptorëve të endothelinës^(415, 416). Kjo është parë të ketë një sinjifikancë prognostike për të përmirësuar mbijetesën e pacientëve të cilët i përgjigjen terapisë duke rritur nivelet e NO, në krahasim me ata që nuk reagojnë në këtë mënyrë⁽⁴¹⁷⁾.

Reaksionet biokimike të prodhimit të NO në pacientët me HTP primar janë në lidhje të zhdrejtë me vlerat e tensionit arterial në arteriet pulmonare dhe me vitet e kaluara nga momenti i diagnostikimit⁽⁴¹³⁾. Kjo mund të reflektojë dhe shprehjen e ulur të eNOS në pacientët me HTP primar^(418 - 420).

Interpretimi i vlerave të ulura të NO duhet bërë me kujdes duke patur parasysh dhe ndikimin e mundshëm të Hb në NO. Edhe stimulimi i sekretimit të NO nga endoteli vaskular pulmonar nga faktorët stresant nuk është një përcaktues i rëndësishëm në prodhimin e NO. Vlerat e ulura të NO në pacientët me HTP mund të jenë të lidhura me një rishpërndarje të fluksit nga kapilarët septal alveolar tek vazat extra-alveolare dhe një zvogëlim i sipërfaqes ose një ndikim negativ si pasojë e mbifryrjes në endotelin kapilar pulmonar në prodhimin e NO ose rritjes së Hb NO pastruese. Është e vështirë të përdorësh ndryshimet e FENO si një matje e saktë për prodhimin indor pulmonar të NO⁽⁴²¹⁾.

Inhalimi i NO është efektive për të kundërshtuar vazokonstriksionin hypoksik pulmonar dhe ka avantazh madhor se nuk ka efekt vazodilatator sistemik duke i dhënë avantazh ndaj linjave të tjera të trajtimit (sic është prostaciklina) të HTP. Në këtë mënyrë përmirësohet raporti i përputhshmërisë ventilim/perfusion. Kurse administrimi sistemik e rrit akoma më shumë mospërputhjen ventilim/perfuzion⁽³⁹⁰⁾.

HTP ka efekt të kundërt. Pacientët me SPOK me cor pulmonar kanë nivele më të ulura të FENO, e cila mund të reflektojë çlirimin e kufizuar të NO nga endoteli vaskular⁽⁴²²⁾. Në nivel alveolar NO kombinohet shpejt me Hb e reduktuar (400 herë më shpejt se sa CO) dhe pastrohet nga qarkullimi kapilar pulmonar. Në prezencë të një alterimi mospërputhje ventilim/ perfuzion ky pastrim është më pak efikas. Shkatërrimi i qelizave të epitelit alveolar është më i rëndë në pacientët me SPOK të rëndë dhe mund të influencojë në prodhimin e NO në rrugët bronkiale dhe zhvillimi i Cor pulmonar në SPOK-un e rëndë mund të reduktojë FENO, me sa duket si një reflektim i dëmtimin endotelial⁽²⁶⁶⁾.

6.0 Bronhektazia dhe FENO

Bronhektazia karakterizohet nga një inflamacion kronik në një ose më shumë bronke, por shkalla e inflamacionit është e vështirë për tu monitoruar. Gjatë viteve 2013-2015 numri i pacientëve me bronhektazi të shtruar në Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" Tiranë është 613, që janë 4.1 % të gjithë pacientëve të shtruar gjatë kësaj periudhe, sipas të dhënave nga Sektori i Statistikës të këtij spitali.

FENO në bronhektazi mund të pasqyrojë inflamacionin aktiv në rrugët e poshtme respiratore dhe mund të përdoret për të monitoruar aktivitetin e sëmundjes⁽²⁰⁰⁾. Kjo është mbështetur nga rritja e shprehjes iNOS në mushkëri nga pacientët me bronhektazi. Në bronhektazi ka disa prova për shprehjen iNOS në makrofagët e mushkërive të infektuara⁽⁵¹⁾.

Bronhektazia e patruar është e lidhur me një rritje të FENO dhe se kjo është e lidhur me gravitetin e sëmundjes, ndërsa pacientët e trajtuar me steroidë inhaler kanë nivele të FENO brenda kufijve normalë⁽⁴²³⁾.

Ka raportime kontradiktore të një rritje të FENO që lidhet me infeksionet e traktit të poshtëm respirator ⁽⁴¹⁾. Një shpjegim i mundshëm për rritjen është mundësia e kolonizimit me mikroorganizma të cilat stimulojnë NOS dhe çojnë në nivele më të larta të FENO ⁽³¹⁰⁾.

Në një tjetër studim, FENO nuk ishte e rritur në pacientët klinikisht të qëndrueshëm me bronhektazi në krahasim me subjektet normalë dhe u sugjerua se NO është ose bllokuar në sekrecionet e trasha bronkiale ose largohet nga veprimi me mikroorganizma patogjene oksigjen ndërveprues ⁽⁴²⁴⁾.

Një rritje në FENO është gjetur në bronhektazi dhe niveli i saj është raportuar të lidhet me shkallën e sëmundjes të matur nga një pikëzim tomografik kompjuterik ⁽⁴²³⁾.

Nivelet e FENO janë dukshëm më të ulët në pacientët me bronhektazi të cilët janë trajtuar me glukokortikoid inhalator, duke sugjeruar se steroidi i inhaluar ul NO ⁽⁴²⁵⁾.

7.0 Sarkoidoza dhe FENO

7.1. Të përgjithshme

Sarkoidoza është një sëmundje sistematike granulomatoze me etiologji të papërcaktuar që karakterizohet nga një prezantim klinik dhe ecuri të ndryshme. Edhe pse inflamacioni granulomatoz mund të ndodhë në çdo sistem organesh, më shumë se 90% e pacientëve me sarkoidozë kanë prekje pulmonare ⁽⁴²⁶⁾. Gjatë viteve 2013-2015 numri i pacientëve me sarkoidozë të shtruar në Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" Tiranë është 167, që janë 1,1 % të gjithë pacientëve të shtruar gjatë kësaj periudhe, sipas të dhënave nga Sektori i Statistikës të këtij spitali.

Reagimi i hershëm i sarkoidit karakterizohet nga grumbullimi i rritjes së numrit të qelizave T të aktivizuara dhe makrofagët në vendin e inflamacionit të vazhdueshëm, veçanërisht në mushkëri. Limfocitet T të sarkoidit mbajnë fenotipin CD4 helper dhe spontanisht çlirojnë interleukinën 2 dhe interferon gama (IFN γ), e cila është në gjëndje për të nxitur rrugën e NOS ⁽⁴²⁷⁾. Makrofagët alveolarë të sarkoidit çlirojnë një larmi të madhe të citokinave duke përfshirë faktorin alfa tumor nekrotik (TNF α), e cila mund të rregullojë aktivizimin e iNOS ⁽⁵⁸⁾.

Në sarkoidozë, makrofagët dhe granulomat e sarkoidit janë konsideruar të jenë një burim potencial i NO ⁽⁴²⁸⁾.

Kharitonov dhe Barnes kanë arritur në përfundimin se nivelet e FENO që janë raportuar në sarkoidozë janë kontradiktore ⁽⁷⁵⁾.

Rritja e përqendrimit të FENO në subjektet me sarkoidozë është relativisht më i vogël se ato që është raportuar për pacientët me astmë ⁽⁶¹⁾. Shin dhe George kanë arritur në përfundimin se shumica e NO të lirë në mukus është për shkak të përhapjes së NO të lirë nga qelizat epiteliale dhe se këto janë burimi kryesor i FENO ⁽⁴²⁹⁾. Moodley et al. sugjeruan se vendndodhja subepiteliale e granulomave në pacientët me sarkoidozë mund të rezultojë në përhapjen e dëmtuar të NO në rrugët respiratore, në dallim nga ajo që është vërejtur në astmë ⁽⁴²⁸⁾.

Në bronket e vogla, përhapja e NO është e shpejtë dhe nuk ka kohë të mjaftueshme për reaksion kimik me superoxide. Autorët mendojnë se kjo është një mekanizëm potencial për ulje të përqendrimit FENO në sarkoidozë ⁽³⁸⁹⁾.

Moodley et al. sugjeruan dy arsye për vlerat normale të FENO në grupin e tyre të studimit: mungesën e iNOS në inflamacionin alveolar në sarkoidozë ose paaftësia për të zbuluar prodhimin e tepërt të NO në ajërin e ekspiruar ⁽⁴²⁸⁾. Jones et al. tregoi se mungesa e një rritje të FENO nuk e përjashton mundësinë e NO pjesëmarrëse në proceset inflamatorë ⁽⁴³⁰⁾.

7.2. Vlerat e FENO dhe stadet e sarkoidozës.

Studimet tregojnë se FENO është e lartë në pacientët me sarkoidozë, FENO ishte i ngjashëm në pacientë me stade radiologjike të ndryshme të sëmundjes⁽⁴³¹⁾. FENO në pacientët me infiltrim parenkimal (fazat II dhe III) nuk ndryshon nga ato në pacientët vetëm me limfadenopati hilare (faza I). Faza e dytë dhe e tretë e sarkoidozës janë karakterizuar nga procese inflamatore parenkimale kronike, në të cilën një numër i rritur i qelizave, sidomos qeliza të tipit-1 T-helper, T-limfocitet dhe makrofagët janë përfshirë. Këto qeliza çlirojnë citokina, të cilat mund të nxitin shprehjen e iNOS dhe rritin nivelin e FENO⁽⁵⁸⁾.

O'Donnell et al. tregoi asnjë ndryshim të rëndësishëm në FENO mes pacientëve me vetëm adenopati hilare dhe ata me prekje intersticiale por grupi i studimit ka qënë i kufizuar⁽⁴³²⁾.

Në dy studime është investiguar nëse FENO mund të jetë i rritur në pacientët me sarkoidozë dhe nëse kjo rritje mund të jetë e lidhur me shtrirjen e sarkoidozës dhe kanë treguar rezultate të kundërta. Studimet u kryen në një grup të vogël të pacientëve me sarkoidozë^(428, 432).

7.3. Vlerat e FENO dhe aktiviteti i sarkoidozës

Citokinat inflamatore të gjetura në bronket e sarkoidozës pulmonare aktive rritin nivelet e TNF α dhe IFN γ , ka shumë të ngjarë të rregullojnë aktivitetin e iNOS në çrregullimin granulomatoz. TNF α dhe IFN γ , janë të rritur në sarkoidozën pulmonare aktive duke lënë të kuptohet që nivelet e FENO duhet të ngrihen^(428, 433 - 436).

Madhësia e rritjes së FENO në sarkoidozë mund të jetë e lidhur me veprimtarinë e sëmundjes. Dy studime kanë arritur në përfundime kontradiktore që raportojnë FENO të rritur⁽⁴²⁸⁾ ose normal⁽⁴³²⁾ në pacientët me sarkoidozë aktive të mushkërive.

Nuk ka dallim të madh në FENO midis pacientëve me sëmundje aktive dhe joaktive⁽⁴³¹⁾. Moodley et al.⁽⁴²⁸⁾, nuk ka gjetur një korrelacion domethënës ndërmjet FENO dhe CD4: CD8 në BAL. Është konstatuar se FENO në pacientët me sarkoidozë është i rritur, por nuk ka korrelacion me aktivitetin e sëmundjes. Sarkoidoza pulmonare aktive, ku makrofagu ka qënë gjithashtu i implikuar si qelizë dominuese ndërmjetësuese e përgjigjes inflamatore, nuk rezulton në nivele të rritura të FENO, as në rritje të nitrateve / nitriteve në BAL⁽⁴³²⁾.

Studim tjetër ka treguar se FENO është i rritur në pacientët të sapo diagnostikuar me sarkoidozë pulmonare aktive dhe e ulët në mënyrë të konsiderueshme pas 6 javë të trajtimit me kortikosteroidë. Imunohistokimia ka treguar iNOS në granulomat sarkoide pulmonare të këtyre pacientëve⁽⁴²⁸⁾. Gjithashtu iNOS u gjet në bazën e granulomës kazeoze të biopsisë të mushkërive të pacientëve me tuberkuloz pulmonar aktiv. Kjo sugjeron rregullimin e iNOS në inflamacionin granulomatoz pulmonar dhe shpjegon rritjen e FENO të vërejtur në sarkoidozën aktive⁽⁴²⁸⁾. Biopsia e indit pulmonar nga pacientët me sarkoidozë dhe tuberkuloz aktiv pulmonar tregojnë fuqishëm për NOS në epitelin respirator, makrofagët dhe limfocitet brënda granulomave në studim⁽⁴³⁷⁾.

Nivelet e FENO në pacientët me sarkoidozë nuk janë gjithmonë të rritura. Lokalizimi subepitelial i granulomave, një burim kryesor i NO, mund të rezultojë në prodhimin e shtuar të NO në rrugët respiratore dhe kjo mund të shpjegojë nivelet e ndryshueshme në sarkoidozë. Ky studim ka treguar se rregullimi i iNOS në sarkoidozë me siguri shpjegon nivelet e rritura të FENO. Rënia e mëvonshme e FENO pas terapisë me kortikosteroidë mund të mos pasqyrojë frenimin e iNOS nga ky medikament në pacientët me alveolitis sarkoid aktiv⁽⁴²⁸⁾.

Mungesa e korrelacionit midis niveleve të FENO dhe markuesit konvencional të aktivitetit të sëmundjes sugjeron se iNOS është një përgjigje ndaj proceseve inflamatorë të sarkoidozës në rrugët e frymëmarrjes dhe mund të mos pasqyrojë ngarkesën granulomatoze dhe as ndryshimet strukturore që ndodhin në mushkëri⁽⁴²⁸⁾.

7.4 Korrelacioni i vlerave të FENO me funksionin pulmonar në sarkoidozë

Anomalitë në testet e funksionit pulmonar janë të pranishme në ~ 20% të pacientëve në stadin e parë radiografik të sarkoidozës dhe në 40 deri 80% e pacientëve me infiltrate parenkimale (faza II, III ose IV)^(438 - 444).

Një sindrom restriktiv me volume pulmonare të reduktuar p.sh., kapaciteti vital (CV) dhe kapaciteti pulmonar total (TLC) është karakteristike⁽⁴³⁸⁾.

Obstruksioni i bronkeve, p.sh., reduktimi i FEV₁ ndodh në 30 deri në 50% të pacientëve me sarkoidozë pulmonare^(441, 444 - 447). Pacientët me sarkoidozë pulmonare të avancuar (faza radiografike III ose IV) mund të shfaqin pakësim të rëndë në FEV₁/FVC^(442, 448).

Nuk ka korrelacion midis FENO dhe FVC ose FEV₁⁽⁴³¹⁾, në përputhje me studimin e Moodley et al.⁽⁴²⁸⁾. Është e mundur që kjo mungesë korrelacioni është për shkak të gamës të vogël të FVC dhe FEV₁ në shumicën e pacientëve me sarkoidozë⁽⁴³¹⁾.

7. 5. Roli i FENO në fillimin e trajtimit të sarkoidozës.

Madhësia e rritjes së FENO në sarkoidozë mund të jetë e lidhur me veprimtarinë e sëmundjes dhe është reduktuar nga terapia me steroidë^(428, 432). Përqëndrimi i eNO nuk ndryshojnë midis pacientëve me dhe pa indikacion për terapi⁽⁴³¹⁾.

8.0 FENO në disa patologji që shoqërohen me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

8.1 Të përgjithshme.

Ka një interes në rritje në sëmundjet që shoqërohen me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore dhe disa njohuri të reja janë fituar në lidhje me kontributin e këtyre rrugëve të vogla respiratore në shfaqjen klinik të sëmundjeve respiratore⁽⁴⁴⁹⁾. Termi sëmundje të rrugëve të vogla përfshin zakonisht një entitet sëmundjesh pulmonare që është pak i njohur që mund të jetë primar i rrugëve të vogla ose sekondar nga sëmundje që prekin në mënyrë primare bronket e mëdha ose parenkimën pulmonare. Ndryshimet histologjike mund të jenë konfunduese por për shkak se trajtimet dhe prognoza varion, diagnoza korrekte e patologjisë është e rëndësishme⁽⁴⁵⁰⁾.

Zona e rrugëve të vogla ajrore u referohet atyre rrugëve me diametër (diametër të brendshëm tek të rriturit) më të vogël se 2 mm⁽⁴⁵¹⁾ dhe nisin nga gjenerata 8 duke përfshirë një pjesë të rrugëve përçuese dhe të gjitha ato acinare deri tek bronkiolat terminale (rrugët më të vogla ajrore pa alveola) dhe bronkiolat respiratore të cilat hapen në aparatit e shkëmbimit të gazeve (alveola), referuar edhe si rrugët e frymëmarrjes periferike⁽⁴⁵²⁾.

Vështirësia e vëzhgimit të rrugëve të vogla tek njerëzit janë përgjegjëse për njohjen e limituar të rolit të rëndësishëm fizpatologjik të rrugëve të vogla të cilat janë cilësuar si "zona e heshtur"⁽⁴⁵³⁾. Rrugët e vogla duken mjaft vulnerabël pasi mjaft grimca të vogla dhe agjentë infeksiozë mund të depozitohen këtu dhe për shkak se lumeni i tyre i ngushtë i bën ato më të prirura për obstruksion të plotë krahasuar me rrugët e mëdha⁽⁴⁵³⁾. Këto arsyetime shpjegojnë pse:

1) përfshirja e rrugëve të vogla ndodh në shumë sëmundje të izoluara ose të shoqëruara me patologji të rrugëve të mëdha ose të alveolave.

2) rrugët e vogla përfaqësojnë lokalizimin më të madh të kufizimit të fluksit të ajrit në shumicën e sëmundjeve të rrugëve ajrore ⁽⁴⁵⁴⁾.

Obstruksioni i rrugëve të vogla ajrore mund të ndodhë nëpërmjet mekanizmave të ndryshëm duke përfshirë këtu ngushtimin e lumenit nga mukusi, reduktimi i diametrit të lumenit nga infiltrate inflamatore, hipertrofia e muskulaturës së lëmuar ose trashja e murit të rrugëve ajrore. Përveç kësaj, humbja e strukturave mbështetëse të rrugëve ajrore, nxit kolapsin e rrugëve ajrore ⁽⁴⁵⁵⁾.

Rrugët e vogla ajrore janë të lokalizuara mes rrugëve të mëdha dhe intersticiumit pulmonar çka i bën ato shumë të prirura për tu prekur nga një numër i madh gjëndjesh patologjike ⁽⁴⁵³⁾, për më tepër në SPOK dhe astma ⁽⁴⁵⁵⁾.

Rrugët e vogla ajrore janë shpesh të përfshira që në stadet e hershme të sëmundjes me ndryshime patologjike domethënëse shpesh përpara vendosjes së simptomave apo alterimeve të dukshme spirometrike dhe imazherike. Pavarësisht rëndësisë, ato janë relativisht të vështira për tu studiuar, kjo pjesërisht i detyrohet pamundësisë relative që ato të arrihen nga biopsia dhe përmasave të vogla që kanë, gjë që vështirëson dokumentimin imazherik të tyre. Provat tradicionale të funksionit të mushkërive tregojnë anomali vetëm kur ka një ngarkesë domethënëse të sëmundjes në to ⁽⁴⁵⁵⁾. Ndonëse është përparuar shumë në njohjen e patologjive të rrugëve të vogla ajrore, diagnoza mbetet ende e vështirë. Trajtimi i tyre nuk është i mirë përcaktuar për shkak të shumëllojshmërisë të gjerë të faktorëve që ndikojnë dhe diagnostikimit të vonshëm. Identifikim më i mirë dhe më i hershëm do të përmirësojë mundësitë për një trajtim më të hershëm ⁽⁴⁵³⁾.

Vitet e fundit janë zhvilluar teste më të specializuara të cilat mund të çojnë në zbulim më të hershëm të sëmundjes duke ofruar më shumë mundësi diagnostikimi dhe ndërhyrje më të shpejtë ⁽⁴⁵⁵⁾.

8.1.1 Matja e funksionit të rrugëve të vogla ajrore

Për fat të keq, nuk ka provë ende në dispozicion që ka të gjitha karakteristikat e kërkuara për të diagnostikuar, dhe monitoruar sëmundjet e rrugëve të vogla ajrore (SMA) në praktikën klinike ⁽⁴⁴⁹⁾. Sëmundjet që prekin SMA janë të vështira për të zbuluar nga testet diagnostike tradicionale ⁽⁴⁵⁶⁾.

Obstruksioni i rrugëve të vogla mund të çojë në reduktim të rrymës së ajrit, rritje të rezistencës së rrugëve ajrore, gas trapping dhe humbje të homogjenitetit të ventilimit. Për pasojë testet fiziologjike që i masin këto variabla mund të çojnë në zbulimin dhe matjen e shkallës së sëmundjes së rrugëve të vogla ⁽³⁷⁾.

Sëmundja e rrugëve të vogla mund të identifikohet duke përdorur provat funksionale të mushkërive ⁽⁴⁵⁷⁾. Gjithsesi ndonjëherë është e vështirë të vlerësosh rrugët e vogla nëpërmjet PFR dhe ka shumë diskutime mbi parametrat më të dobishëm të PFR që duhen përdorur për të vlerësuar sa më saktë rrugët e vogla ⁽⁴⁵⁸⁾. Fluksi ekspirator i sforcuar (FEF) në 50% (FEF₅₀) dhe në mes 25% dhe 75% të kapacitetit vital të sforcuar (FVC), (FEF₂₅₋₇₅) janë matjet e cituara më shpesh në patologjitë e rrugëve të vogla ^(458, 459).

Vlerësimi nëpërmjet pletizmografisë i volumeve pulmonare mundëson një matje me sensitivitet të mirë të burgosjes së ajrit dhe mbifryrjes së pulmonit. Volumi rezidual (RV) është një matës i mirë i disfunksionit të rrugëve të vogla ndaj dhe mund të vërehet përpara shfaqjes së anomalive në spirometri në astëm ^(460, 461). RV përkon me shkallën e ndryshimeve inflamatore në rrugët e vogla në SPOK ⁽⁴⁶²⁾ dhe me rezistencën e rrugëve periferike në astëm ⁽⁴⁶³⁾.

Rezistenca e rrugëve ajrore nuk është specifike për rrugët e vogla çka kufizon përdorimin në diagnostikimin dhe monitorimin e sëmundjeve të rrugëve ajrore distale⁽⁴⁶⁴⁾.

FENO është përdorur për të vlerësuar respektivisht inflamacionin dhe fiziologjinë/dinamikën e rrugëve të vogla⁽⁴⁵⁸⁾. Inflamacioni periferik i rrugëve ajrore mund të shqyrtohet nga matja e FENO gjatë shpejtësive të ndryshme të fluksit të ajrit⁽⁴⁶⁵⁾. FENO ka varësi me shpejtësinë e fluksi të ajrit, me një korrelacion të zhdrejtë ndërmjet shpejtësisë së fluksit dhe FENO⁽⁴⁶⁶⁾. Në kushte të fluksit të ulët, FENO reflekton gjerësisht rrugët centrale ndërkohë që në flukse më të larta përfaqëson oksidin nitrik alveolar. Kjo mund të ndihmojë në lokalizimin e inflamacionit në mushkëri^(465, 467, 468).

Pacientët me kollë kronike, që nuk i atribuohet astmës kanë vlera më të ulët të FENO se pacientët me astmë^(469, 470), duke përfshirë edhe ato me kollë të shkaktuara nga refluksi gastroezofagal (GERD)⁽⁴⁷¹⁾.

8. 2. SPOK dhe obstrukcioni i rrugëve të vogla ajrore.

Rrugët e vogla janë vend lokalizimi kryesor i obstrukcionit të rrymës së ajrit si në SPOK dhe në astëm^(472- 474). SPOK shkaktohet nga një bashkekzistencë mes sëmundjes së rrugëve të vogla ajrore (bronkiti obstruktiv) dhe shkatërrimi i indit të parenkimës pulmonare (emfizema). Kontributi relativ i këtyre dy gjëndjeve patologjike ndryshon nga një pacient tek tjetri. Fenotipizimi i pacientëve në grupe ku dominon sëmundja e rrugëve të vogla ajrore apo emfizema mund të ndikojë në menaxhimin klinik të rasteve^(475, 476).

SPOK karakterizohet në mënyrë dominante nga infiltrate inflamatore të rrugëve të vogla me predominim limfocitar dhe neutrofilik⁽⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹⁾. Krahas kësaj ka rimodelim të rrugëve ajrore me fibrozë peribronkiale, hipertrofi të muskulaturës së lëmuar, okluzion të lumenit nga mukusi^(480, 481).

Shkatërrimi emfizematoz i indit pulmonar mund të prekë dhe rrugët e vogla nëpërmjet këputjes së fibrave elastikë që mbështesin muret e rrugëve ajrore^(472, 473).

8. 3. Astma dhe obstrukcioni i rrugëve të vogla ajrore.

Në astëm, rrugët e vogla ajrore janë të trashura me infiltrate inflamatore që prekin të gjitha shtresat e rrugëve ajrore⁽⁴⁸²⁾. Ndryshimet inflamatore janë të pranishme si në rrugët e mëdha dhe ato të vogla ndonëse me ndryshime në shtrirjen dhe përmbajtjen e infiltrateve inflamatore. Rrugët e vogla janë vendlokalizimi kryesor i inflamacionit në astëm^(483, 484) me infiltrate inflamatore me përbërje eozinofilike, limfocitesh T, neutrofile dhe makrofagë. Përveç kësaj ka trashje të muskulaturës së lëmuar dhe okluzion të lumenit nga mukusi⁽⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷⁾.

Kuptimi i rolit të rrugëve të vogla në SPOK dhe astëm është mjaft i rëndësishëm teksa bëhet i domosdoshëm në dallimin e fenotipeve të sëmundjes. Kjo do të çojë në një vlerësim më të saktë dhe trajtimin e pacientëve me qëllim përmirësimin e funksionit dhe simptomave⁽⁴⁸⁸⁾.

8. 4. Sarkoidoza dhe obstrukcioni i rrugëve të vogla ajrore.

Sëmundja e rrugëve të vogla ajrore mund të ndodhë në sarkoidozë⁽⁴⁸⁹⁾. Bronkioliti qelizor karakterizohet nga rekrutimi i qelizave inflamatore në muret e rrugëve të vogla. Në disa raste infiltrati qelizor mund të tregojë një organizim specifik (p.sh granulomat ose folikulat limfoide) duke çuar në emërtime specifike p.sh (bronkioliti granulomatoz ose bronkioliti folikular). Bronkioliti granulomatoz vërehet në sarkoidozë⁽⁴⁵³⁾. Pra obstrukcioni periferik i rrugëve ajrore me përfshirjen e rrugëve të

vogla ajrore mund të shkaktohet nga formimi i granulomave në një shpërndarje perilimfatike përgjatë tufës bronkovaskulare ^(490, 491).

Stenoza bronkiale reversible ose jo reversible ndodh zakonisht në stadin e fundit të fibrozës pulmonare, por mund të ndodhë dhe në stadin e lehtë të sëmundjes ^(492- 494).

Kompresimi mediastinal dhe ose limfadenopatia bronkopulmonare është rrallë një shkak i stenozave bronkiale ^(495,496). Pacientët me sarkoidozë bronkiale paraqesin dispne, kollë dhe wheezing që shpesh ngatërrohet me astmën ⁽⁴⁹⁷⁾. Simptomat në përgjithësi janë progresive dhe nuk reagojnë ndaj trajtimit me bronkodilatatorë dhe kortikoterapi ⁽⁴⁹⁸⁾.

8.5. Refluksi gastroezofagal (GERD) dhe obstrukcioni i rrugëve të vogla ajrore.

Klinicistët torakale zakonisht e pranojnë një lidhje mes çrregullimeve ezofageale dhe sëmundjeve respiratore gjithsesi kjo lidhje është komplekse dhe mund të manifestohet me shfaqje të ndryshme klinike ⁽⁴⁹⁹⁾.

Një studim i kohëve të fundit tregon për një lidhje rastësore mes GERD dhe astmës, kollës kronike dhe laringitit posterior ndërkohë që natyra dhe mundësia e lidhjes mes sëmundjeve të tjera pulmonare dhe GERD nuk është vlerësuar plotësisht ⁽⁵⁰⁰⁾. Njohja e sindromës mund të krijojë një numër të madh mundësish terapeutike për pacientë të cilësuar si të patrajtueshëm ⁽⁵⁰¹⁾.

Shumica e episodeve të refluksit janë të shkurtra dhe asimptomatike dhe ndodhin pas vakteve në ezofagun distal ⁽⁵⁰²⁾.

GER është një gjëndje fiziologjike ndërsa GERD është kur GER shoqërohet me simptoma digjestive dhe ekstra digjestive ose një kombinim të të dyjave bashkë me komplikacione që nuk zgjidhen në mënyrë spontane ^(502, 503).

Lidhja mes GER dhe sëmundjeve pulmonare është kontroverse. Nuk ka dyshim që mushkëritë mund të vuajnë dëmtimin si rezultat i drejtpërdrejtë i aspirimit të përmbajtjes gastrike duke shkakuar dëmtim kimik. GER mund të jetë shkak i primar i simptomave respiratore sic është kollja kronike dhe mund të komplikojë sëmundjet respiratore ekzistuese ⁽⁵⁰¹⁾. Shkalla më e lartë e lidhjes vërehet me regurgitim të sa me pirozën ⁽⁵⁰⁴⁾.

8.5.1. Mekanizmat e sëmundjes respiratore në GERD

Ka prova për ndikimin e refluksit në disa patologji pulmonare por gjithsesi në shumë raste mekanizmi i saktë nuk është i mirëpërcaktuar. Strukturat respiratore të afërta janë të rrezikuara nga materiali i nxjerrë nga ezofagu proksimal si rezultat i dështimit të barrierave fiziologjike dhe anatomike ⁽⁵⁰¹⁾.

Kolla mund të jetë me origjinë vagale ⁽⁵⁰⁵⁾.

GER mund të jetë mekanizmi primar por mund të jetë dhe thjesht faktor agravues që kontribuon në një refleks kolle anormal. Deri në 50 episode GER janë brënda limiteve të normës, por vetëm një episod refluksi që arrin laringofarinks mund të jetë i mjaftueshëm për të prodhuar simptoma në rrugët e sipërme ⁽⁵⁰⁶⁾.

Refluksi arrin rrugët e ajrit si rezultat i sensitivitetit të qënësishëm në persona që nuk kanë mekanizma fiziologjikë mbrojtës. Disa komponentë të përmbajtjes gastrike kanë potencial për të stimuluar receptorët e ndjeshmërisë dhe për të acaruar simptomat pulmonare ⁽⁵⁰¹⁾.

Mekanizmi nëpërmjet të cilit refluksi jep simptoma respiratore dhe veçanërisht kollë kronike ka mundësi të jetë kombinimi i sensitivitetit të lartë ndaj stimujve të kollës dhe nxitjes rekurente nga episodet e refluksit. Kolla është mekanizëm mbrojtje fiziologjik i cili mendohet të jetë neurologjikisht ndërmjetësuar nëpërmjet

potencialeve të receptorëve tranzitorë (TRP) të kanalve jonikë në neuronet e ndjeshmërisë në rrugët ajrore ⁽⁵⁰¹⁾.

Ka dy mekanizma të ndryshëm që ndodhin veçmas ose të kombinuar nëpërmjet të cilave GERD shkakton kollë kronike :

1) aciditeti në ezofagun distal duke stimuluar refleks vagal të kollës ezofago-trakeobronkiale

2) mikro ose makro aspirimet e përmbajtjes ezofageale në larings dhe pemën trakeobronkiale ^(507, 508)

Gjithashtu është e mundur që ndryshimet fiziologjike të astmës, të përfshijnë presion ezofageal më të ulët, ndikimi mekanik i një diafragme të ulur shkaktuar nga mbifryrja dhe kollë e ndërmjetësuar nga rritja e presionit abdominal, mund të kontribuojë në GER në një farë shkalle. Ka mendime që GER më shumë e ndikon sesa e shkakton patologjinë kronike të aparatit të frymëmarrjes ⁽⁵⁰⁹⁾.

Kolla kronike e shkaktuar nga ndryshimet në gradientin e presionit mes kaviteteve torakale dhe abdominale gjatë kollës mund të precipitojë refluksin dhe të çojë në një rreth vicioz kollë refluks ⁽⁵¹⁰⁾.

8. 5. 2. Manifestimet klinike të GERD

GER jep shfaqje të ndryshme klinike. Së pari, shfaqet sëmundja pulmonare primare ku presioni i kavitetit torakal është negativ krahasuar me atë abdominal dhe varion gjatë ciklit respirator. Si e tillë inkompetenca e sfinkterit të poshtëm preekzistuese mund të përkeqësohet nga faktorë që rrisin gradientin e presionit transezofageal, siç mund të ndodhë në sëmundjet pulmonare. Së dyti vendosja e simptomave bëhet nga rritja e presionit abdominal. Së fundmi vendosja e simptomave bëhet nga faktorë që prekin muskulaturën intrinseke të ezofagut si psh sëmundje primare miopatike, si sklerodermia apo barna të caktuara të cilat prekin funksionin e sfinkterit të poshtëm ezofageal duke nxitur/acaruar GER ⁽⁵¹¹⁾.

Grupi i konsensusit të GERD në Montreal 2006 njohin regurgitim dhe pirozën si simptoma tipike të sëmundjes së refluksit, gjithashtu cilëson se GERD përfshin dhe sindromat ekstra ezofageale ⁽⁵⁰⁵⁾.

Sindroma e kollës nga refluksi, sindroma e laringitit nga refluksi dhe sindroma e astmës nga refluksi janë cilësuar si sindroma ekstra ezofageale me një lidhje të mirë përcaktuar me GERD ⁽⁵¹²⁾. Simptoma e refluksit të rrugëve të ajrit përfshijnë ngjirje zëri, kollë kronike (shpesh dhe pa praninë e djegies retrosternale ⁽⁵¹³⁾), ekspektorat, wheezing, stridor, dispne, ndjesinë e trupit të huaj, disfoni dhe nevoja për pastrim të fytit ^(505, 514, 515), këto simptoma nuk janë specifike ⁽⁵¹⁵⁻⁵¹⁷⁾. Vazhdon të jetë problem mosnjohja si shkak i kësaj klinike i refluksit tek rrugët e ajrit ⁽⁵⁰⁵⁾.

Irritimet lokale të ezofagut mund të shkaktojnë simptoma që variojnë nga mostretja si diskomfort i kraharorit dhe dhimbje barku. Kur acidi gastrik arrin pjesën e pasme të fytit shkakton shijë të hidhur në gojë dhe ose aspirim të aciditetit gastrik në mushkëri. Acidi mund të shkaktojë irritim të fytit, rrjedhje posteronazale dhe ngjirje të zërit si dhe kollë rekurente, kongestion të kraharorit, inflamacion të mushkërisë duke çuar në astma, bronkit dhe pneumoni ⁽⁵⁰⁹⁾.

8. 5. 3. Diagnoza e manifestimeve pulmonare ne GERD.

Duhet të parashikohet kolla për shkak të GERD në këto kategori pacientësh: ata që nuk marin ACE inhibitor, jo fumatorët, ata me radiografi toraxi normale, ata me test negativ bronko provokativ për astëm dhe ata me kollë persistente pavarësisht trajtimit të efektshëm për sekrecionet postero nazale ⁽⁵¹⁸⁾. Simptomat e pacientit që sugjerojnë refluks përfshijnë kollën natën, përkeqësimin e simptomave të astmës pas një vakti të bollshëm, pirja e alkoolit ose qëndrimi në pozicion shtrirë ⁽⁵⁰⁹⁾. Pacientët me kollë

kronike duhet të kenë anamnezë dhe ekzaminim fizik për të vlerësuar shkaqet e zakonshme të kollës (astma, sinusit, GERD, ACE inhibitor) si dhe grafi toraxi. GERD duhet të meret në konsideratë nëse ka simptoma gastro-intestinale tipike ose në qoftë se kolla mbetet e pashpjeguar pas ekzaminimeve standarte. Diagnoza GERD si shkak i kollës mund të vendoset me siguri kur kolla qetësohet me terapi specifike antirefluks. Problemi komplikohet më tej nga fakti që GERD është një çrregullim mjaft i zakonshëm që mund të bashkekzistojë me simptomat respiratore thjesht rastësisht ⁽⁵⁰⁹⁾ .

8. 5. 4. *Menaxhimi i GERD në pacientët me manifestime pulmonare.*

Trajtimi i GERD synon të reduktojë kthimin mbrapsht ose refluksin acid në ezofag duke parandaluar dëmtimin e ezofagut ose duke ndihmuar në shërimin e tij në qoftë se dëmtimi tashmë ka ndodhur, duke parandaluar rekurenat e GERD-it dhe duke parandaluar komplikacionet e GERD-it ⁽⁵⁰⁹⁾ .

Mjekimet për GERD përfshijnë frenusit e pompës protonike (PPI) dhe bllokusit e H₂. Mjekimi afatgjatë zakonisht është i nevojshëm për të trajtuar simptomat persistente të rënda ose komplikacionet e GERD ⁽⁵⁰⁹⁾ . Një herë në ditë terapi me PPI përmirëson kollën kronike në pacientët me GERD dhe efekti i PPI në përmirësimin e kollës dhe simptomave të refluksit vazhdon pasi trajtimi ndërpritet. Ka fakte që 2 muaj me PPI mjafton për të reduktuar kollën në pacientët me GERD ⁽⁵¹⁹⁾ .

Studime të tjera kanë dokumentuar përmirësim në parametrat objektivë të funksionit pulmonar me trajtimin e GERD ⁽⁵²⁰⁾ . Është parë gjithashtu që kontrolli i GERD përmirëson morbiditetin dhe redukton nevojën për terapi ndaj astmës ⁽⁵²¹⁾ .

Nuk ka gold standart për të konfirmuar ndikimin e refluksit tek rrugët ajrore ose për të diferencuar qartë atë nga shkaqet e tjera të simptomave respiratore. Duke nxjerrë tiparet karakteristike klinike me një gjykim empirik të mjekimit të refluksit e kthejmë këtë në shtyllën kryesore të procedurave diagnostike aktuale ⁽⁵⁰¹⁾ . Një reagim i suksesshëm ndaj PPI me doza të larta konsiderohet diagnostik dhe rekomandohet në udhëzimet e trajtimit të kollës kronike ⁽⁵²²⁾ .

Matja e oksidit nitrik të ekspiruar parashikon saktë përgjigjen ndaj terapisë me ICS për kollën kronike. Pacientët me testin e oksidit nitrik të ekspiruar pozitiv kanë gjasa të forta për përgjigje ndaj terapisë me ICS, ndërsa me testin negativ ndodh e anasjellta. Këto gjetje mund të kenë ndikim se si duhen vlerësuar dhe trajtuar pacientët me kollë kronike ⁽⁵²³⁾ .

Duke ditur se nivelet e NO ndikohen nga shumë faktorë dhe nuk mund të konsiderohet si një markues i mirëfilltë i inflamacionit bronkial prandaj duhet të interpretohen me kujdes. "Matja e FENO-së nuk është e përsosur, por është e dobishme nëse e shikoni atë në kontekstin e duhur dhe parashtrohet pyetjen e duhur " ka thënë D.Robin Taylor, MD, PhD, FRCP, profesor i mjekësisë respiratore në Universitetin e Otago në Dunedin, New Zealand ⁽³⁷⁴⁾ .

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Përcaktimi i vlerës së FENO në sëmundje të ndryshme pulmonare për diagnostikimin, përcaktimin e riakutizimit ose jo të sëmundjes, stadi të sëmundjes dhe të mjekimit me antiinflamatorë.

2.2 Objektivat

- Diagnoza diferenciale në sëmundje të ndryshme pulmonare nëpërmjet përcaktimit të vlerave të FENO.
- Vlera cut off e FENO në riakutizimin e sëmundjes.
- Vlerësimi i korrelacionit të FENO me përqindjen e eozinofileve në gjakun periferik.
- Vlerësimi i shkallës së obstruksionit bronkial, parametrave të tjerë të funksionit pulmonar dhe të dhënave të hemogazanalizës në sëmundje pulmonare nëpërmjet përcaktimit të vlerave të FENO.
- Vlerësimi i stadi të sëmundjeve pulmonare nëpërmjet përcaktimit të vlerave të FENO.
- Vlera e FENO në diagnozën diferenciale midis astmës atopike dhe jo atopike.
- Vlera e FENO në diagnozën etiologjike të sëmundjeve që shoqërohen me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.
- Vlerësimi i efikasitetit të trajtimit me antiinflamatorë steroidë në vartësi të përcaktimit të vlerave të FENO në astma bronkiale, SPOK, astma dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes).

2.3 Hipotezat e studimit.

Hipoteza 0

Vlerat e FENO nuk ndryshojnë në sëmundje të ndryshme pulmonare dhe sipas stadeve të sëmundjes.

3.0 Materiali dhe Metoda

❖ Tipi i studimit

Studimi është i tipit prospektiv

❖ Periudha e studimit

Studimi është kryer gjatë periudhës maj 2010 - janar 2016

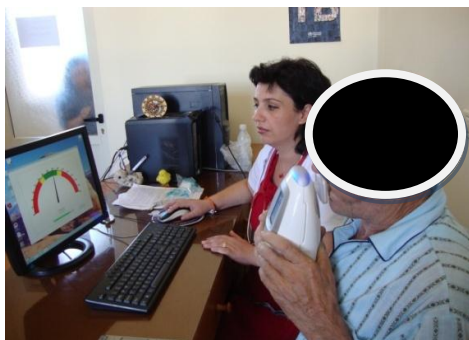


Figura 2.1 Egzaminimi për matjen e FENO

❖ **Popullata në studim**

➤ **Kriteret e përfshirjes në studim**

Në studim janë përfshirë pacientë të rritur me sëmundje pulmonare si: astma bronkiale, SPOK, astma bronkiale et SPOK (sindromi i mbivendosjes), bronhektazi, sarkoidozë

- të riakutizuar ,
- pa sëmundje bashkëshoqëruese,
- që ndikohen në fispatologji nga NO, hipertension pulmonar sekondar dhe pacientë të diagnostikuar me GERD me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore .

Pacientët janë diagnostikuar dhe trajtuar në Spitalit Universitar “Shefqet Ndroqi” Tiranë si dhe paciente ambulatorie që janë paraqitur në Shërbimin e Konsultave pranë këtij spitali.

Në studim janë përfshirë gjithsej 478 pacientë.

Sipas patologjive në studim kanë marrë pjesë:

- 122 pacientë me astma bronkiale
- 41 pacientë me astma bronkiale dhe SPOK, sindrom i mbivendosjes
- 52 pacientë me bronhektazi
- 29 pacientë me hipertension pulmonar sekondar
- 55 pacientë me GERD
- 39 pacientë me sarkoidozë
- 112 pacientë me SPOK
- 28 pacientë me SPOK me hipertension pulmonar

➤ **Kriteret e përjashtimit nga studimi**

Në studim nuk janë përfshirë: pacientët me sëmundje pulmonare si: astma bronkiale, SPOK, astma bronkiale et SPOK (sindromi i mbivendosjes), bronhektazi, sarkoidozë të cilat janë :

- në gjëndje stabël
 - me sëmundje bashkëshoqëruese,
- dhe pacientët me sëmundje të tjera pulmonare të cilat nuk ndikohen në fispatologji nga NO.

❖ **Metodat diagnostikuese**

Për diagnostikimin e sëmundjes janë përdorur një kombinim i metodave laboratorike dhe imazherike

➤ **Llojet e ekzaminimeve**

- Niveli i NO të fraksionuar në ajrin e ekspiruar (FENO) është matur nga aparati NIOX MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden) me shpejtësi të rrymës 0,05 l/minutë. Është aprovuar nga S. Food and Drug Administration për përdorimin klinik. Udhëzimet e ATS/ERS për matjen e FENO janë publikuar dhe janë standartizuar tashmë ^(100, 524). Kështu pacientët kanë shmangur ushqimin, pijen dhe efortin 4 orë para egzaminimit. Pacientët nuk kanë konsumuar ditën e egzaminimit ushqim të pasur me nitrate. Matja e FENO është bërë gjatë orës 09.00 - 12.00 për të minimizuar efektin e mundshëm cirkadian. Duke ditur që përdorimi i kortizonikut redukton nivelin e FENO dhe përdorimi i β 2-agonistit rrit nivelin e FENO të gjithë pacientët e

përfshirë në këtë studim nuk kanë përdorur për të paktën 12 orë më parë këto medikamente.

- Parametrat e funksionit respirator: FEV₁, FVC, FEV/FVC, PEF, RV, TLC, RV/TLC, Raw, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅ janë matur duke përdorur Bodyplethysmografin JAEGER.

Spirometria dhe Body plethysmografia është kryer pas matjes së FENO dhe sipas udhëzimeve të ATS/ERS⁽⁵²⁵⁾ sepse procedura e spirometrisë mund të reduktojë vlerën e FENO^(133, 189). Vlerat janë paraqitur në përqindje të vlerës së prediktit⁽⁵²⁶⁾.

- Testi i reversibilitetit është realizuar 15 minuta pas inhalimit të 0.4 mg salbutamol. Vlerësuar reversibël rritja e FEV₁ ≥12% dhe ose 200 ml⁽³⁰⁶⁾. Rritjet e 8% (ose, 150 ml) ka të ngjarë të jenë brenda ndryshueshmërisë së matjes^(527, 528).

- Egzaminimi i gjakut me formulë leukocitare (eozinofile pozitive >4%)

- Hemogazanaliza

- Matja në gjak e angiotenzimë konvertazës (vlera normale 8.6 - 10 mg/ dL)

- Matja në gjak e Imunoglobulinës E totale (IgE). Vlerësohet pozitive vlera e IgE ≥ 240 ng/mL

- Egzaminimi i fibrobronkosisë për biopsi për konfirmimin citologjik

- Egzaminime histopatologjike

Biopsia

Citologjia

➤ **Ekzaminimi imazherik**

- Radiografi thoraxi

- CT thoraxi

- Eko e zemres

Hipertensioni pulmonar është matur nëpërmjet ekos kardiake duke matur presionin në arterien pulmonare dhe është vlerësuar severiteti i lehtë: PSAP 25-40 mmHg, mesatar 41-55 mmHg dhe i rëndë > 55 mmHg⁽⁵²⁹⁾.

Pacientët me astma bronkiale kanë qënë të diagnostikuar sipas udhëzimeve të fundit të bazuar në simptomat klinike dhe testi i reversibilitetit bronkial. Stadet e astmës bronkiale janë përcaktuar sipas GINA^(409, 530 - 533). Pacientët me astma bronkiale kanë qënë në gjëndje acarimi.

- Pacientët me SPOK kanë qënë të diagnostikuar dhe stadifikuar sipas GOLD^(534- 539). Pacientët me SPOK kanë qënë në gjëndje riakutizimi.

- Pacientët me astma bronkiale dhe SPOK, sindrom i mbivendosjes kanë qënë të diagnostikuar sipas GOLD^(537- 539).

- Pacientët me sarkoidozë kanë qënë të diagnostikuar me Tomografi te Kompjuterizuar (Skaner toraksi) dhe me biopsi të realizuar me fibrobronkoscopi⁽⁵⁴⁰⁾.

- Pacientët me bronjektazi kanë qënë të diagnostikuar me Tomografi të Kompjuterizuar (Skaner toraksi)^(541- 543).

- Pacientët me GERD kanë qënë të diagnostikuar me parë nga mjeku gastrohepatolog me këtë diagnozë dhe paraqesnin klinikë me kollë.

Pacientët me astma bronkiale persistente formë e lehtë, e mesme dhe e rëndë, me SPOK stadi C, D janë trajtuar me kortikoterapi inhalatore budezonide 200 mcg dy herë në ditë dhe me prednisone 25 mg nga goja në ditë për 14 ditë për të parë ndryshimin e vlerave të FENO pas trajtimit me kortikoterapi.

❖ **Parametrat e studiuar**

Fillimisht u hartua një pyetësor-kartelë e detajuar nëpërmjet së cilës janë mbledhur variablat:

- Sociodemografike: moshë; gjinia
- Vendbanimi
- Pësha dhe gjatësia dhe llogaritja e BMI
- Statusi i duhanpirjes dhe i konsumit të alkoolit
- Historiku i sëmundjes
- Stadi i sëmundjes
- Sëmundjet shoqëruese
- Të dhënat e ekzaminimit të Bodyplethysmografisë: para ventolinës, pas ventolinës dhe në fund pas trajtimit
- Mjekimi me kortizon
- Administrimi i kortizonit
- Kohëzgjatja e mjekimit
- Mjekim me bronkodilatator
- Lloji i bronkodilatatorit
- Mjekimi me antibiotik
- Kohëzgjatja e mjekimit me antibiotik

❖ **Përkufizimet e variablave të studimit**

❖ **Jane konsideruar si variabla kategorike:**

Gjinia

Diagnoza

Stadi i sëmundjes

Grada e obstruksionit bronkial

❖ **Jane konsideruar si variabla sasiorë të vazhdueshëm:**

Moshë e pacientëve në vite.

FENO

Eozinofilet në gjak

Angiotenzinë konvertazë (ACE)

FEV₁

FEV₁/FVC

FVC

IgE totale

HTP

ITGV

MEF₂₅

MEF₅₀

MEF₇₅

PCO₂

PEF

pH

PO₂

SO₂

Raw

Reversibilitet i shpejtë

Reversibilitet i vonuar

RV

RV/TLC

TLC

Metoda e përdorur në studim

➤ Metoda përshkruese eksplorative

Nëpërmjet mbledhjes dhe përshkrimit të detajuar të gjithë rasteve lidhur me variablat sociodemografike, të dhënat klinike, diagnostikuese – ekazminimet laboratorike, të dhënat e trajtimit dhe ecurisë së pacientëve.

➤ Analitike

Me anë të këtij studimi janë identifikuar mardhënia dhe korrelacionet e FENO me variablat e tjerë të studimit.

4.0 Metodologjia e analizës statistikore

Të dhënat janë analizuar me programin statistikor SPSS 16.0. U krijua një databazë për hedhjen e të dhënave për të bërë të mundur kontrollin e të dhënave. Pas hedhjes së të dhënave, u bë pastrimi i tyre duke siguruar vlefshmërinë duke kontrolluar dublikimin e të dhënave.

Variablat e vazhduar janë paraqitur si mesatare (M) dhe deviacion standard (SD) dhe statistika deskriptive e tyre: u raportuan madhësitë e prirjes qëndrore (mesatarja aritmetike, mediana dhe moda) dhe madhësitë e dispersionit (varianca, deviacioni standard)

Për variablat kategorike: u raportuan frekuencat absolute dhe relative përkatëse.

U përdoren testet:

Kolmogorov-smirnov: për testimin e shpërndarjes së variablave të vazhduar

Hi-katror (χ^2): për krahasimin e përqindjes së variablave kategorikë

ANOVA one way me post hoc Tuckey Kramer dhe testi i studentit t për krahasimin e mesatares së variablave të vazhduar

Regresioni linear për vlerësimin e mardhënies ndërmjet variablave të vazhduar.

Korrelacioni parametrik i Pearson për vlerësimin e lidhjes ndërmjet variablave të vazhduar.

Është përdorur analiza e kurbave ROC për vlerësimin e vlerave cut off me sensitivitetin dhe specificitetin për parashikimin e riakutizimit të sëmundjes.

Vlera e $p \leq 0.05$ u konsiderua statistikisht e rëndësishme. Testet statistikore janë të dyanshme. Janë përdorur tabela dhe grafikë për vizualizimin e të dhënave.

III REZULTATET

3.1. Analiza e të dhënave për të gjitha rastet që janë marë në studimin

Në studim morën pjesë 478 pacientë me moshë mesatare 53.7 (± 16.2), ku vlerat varionin nga 14 vjeç deri në 87 vjeç maksimumi dhe moshë mediane 57 vjeç. 210 (43.8%) pacientë ishin femra ndërsa 268 (56.2%) meshkuj.

Tabela 3. 1 Statistika e përmblodhur e moshës

Numri i rasteve	478
Minimumi	14
Maksimumi	87
Mesatarja	53.7
Intervali i besimit 95%	52.2 – 55.1
Mediana	57
SD	16.2

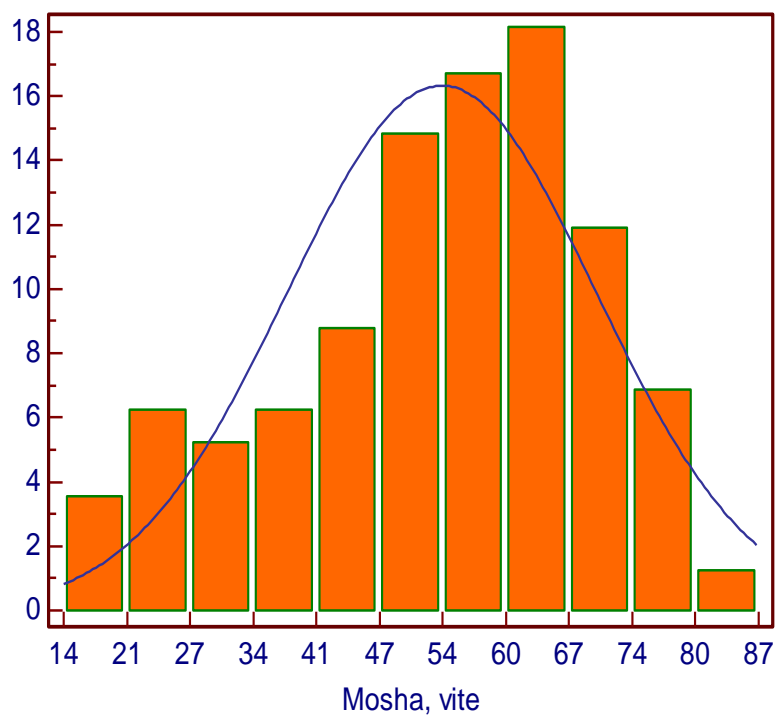
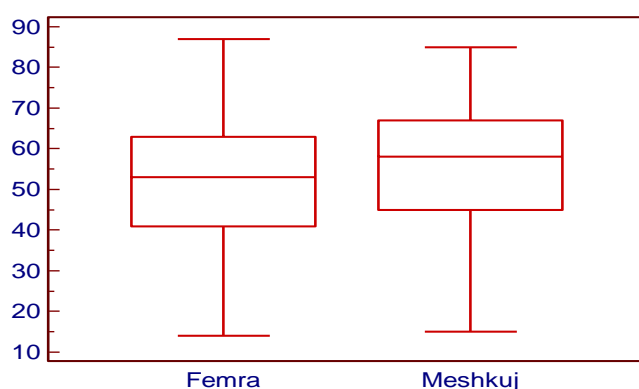


Figura 3. 1 Histogrami i moshës

Tabela 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas karakteristikave sociodemografike dhe diagnozave

Variablat	N	%
Gjinia		
Femra	210	43.8
Meshkuj	268	56.2
Mosha, M (SD)	53.7 (16.2)	
BMI	29.7 (5.7)	
Diagnoza		
Astma bronkiale	122	25.5
Astma bronkiale dhe SPOK	41	8.6
Bronhektazi	52	10.9
Hipertension pulmonar sekondar	29	6.1
Kollë nga refluksi gastroezofagal (GERD)	55	11.5
Sarkoidozë	39	8.2
SPOK	112	23.4
SPOK me hipertension pulmonar	28	5.9

Numri i pacientëve që morën pjesë sipas diagnozave është: astma bronkiale 122 (25.5%) pacientë, SPOK 112 (23.4%) pacientë, SPOK me Hipertension pulmonar 28 (5.9%) pacientë, astma bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes) 41 (8,6%) pacientë, bronhektazi 52 (10.9%) pacientë, sarkoidozë 39 (8.2%) pacientë, Hipertension pulmonar sekondar 29 (6,1) pacientë, pacientë me kollë të shkaktuar nga



refluksi gastroezofagal të shoqëruar me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore 55 (11.5%). Mosha mesatare e meshkujve është 55.4 (± 16.4) vjeç (rangu 15–85 vjeç) ndërsa mosha e femrave është 51.6 (± 15.8) vjeç (rangu 14–87 vjeç) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.5$ $p=0.01$).

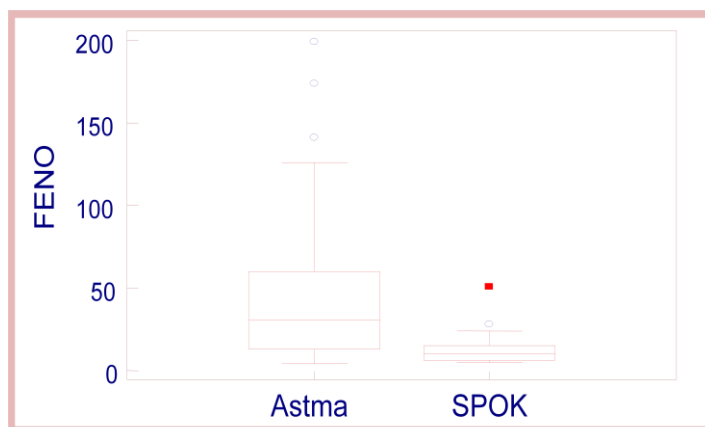
Figura 3. 2 Krahasimi i moshës sipas gjinisë

Tabela 3. 3 Vlera mesatare e FENO sipas diagnozave

Diagnoza	N	Mean	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Astma bronkiale	122	41.7	36.6	30.5	4	199	13.0 - 60.0
Astma bronkiale dhe SPOK	41	39.4	52.7	21	5	291	13.5 - 41.7
Bronhektazi	52	12.1	7.9	10	5	51	6.5 - 15.0
Hipertension pulmonar sekondar	29	12.9	8.3	10	4	46	8.0 - 19.0
GERD	55	12.7	6.4	10	4	32	9.0 - 15.7
Sarkoidoze	39	11.1	4.7	11	4	25	8.0 - 13.0
SPOK	112	11.9	7.5	9.5	4	41	7.0 - 14.5
SPOK me hipertension pulmonar	28	8.5	4.4	11	4	20	5.0 - 15.0

Vërehet ndryshim statistikisht i rëndësishëm i vlerës së FENO sipas patologjive (ANOVA F-ratio=21.2 p<0.01)

Vërehet që vlera e FENO tek patologjitë: (3) bronhektazia, (4) hipertensioni pulmonar sekondar, (5) kolla nga refluksi gastroezofagal, (6) sarkoidoza, (7) SPOK dhe (8) SPOK me hipertension pulmonar është më e ulët krahasuar me vlerën e FENO tek (1) astma bronkiale dhe (2) astma bronkiale dhe SPOK me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre; ndërsa nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerës së FENO tek pacientët me (1) astma bronkiale dhe (2) astma bronkiale dhe SPOK.



Vlera mesatare e FENO në astma dhe SPOK është $41.4 \pm 36,7$ SD dhe 11.9 ppb ± 7.5 SD respektivisht. Ka diferencë statistikisht të rëndësishme ndërmjet tyre (p < 0.01)

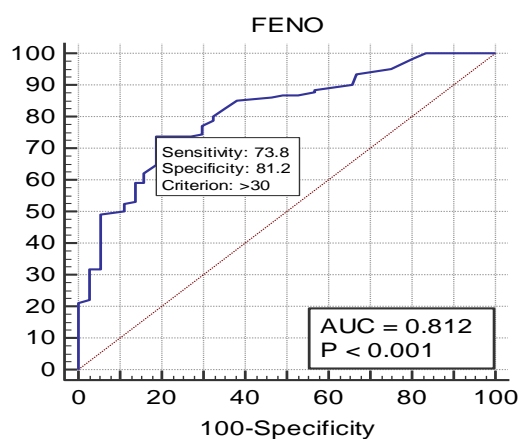
Figura 3. 3 Krahasimi i vlerave të FENO në astma bronkiale dhe SPOK

Tabela 3. 4 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet

Patologjia	N	M	Me ndryshim (P<0.05) nga patologji nr:
(1) Astma Bronkiale	122	41.7	(3)(4)(5)(6)(7)(8)
(2) Astma Bronkiale dhe SPOK	41	39.4	(3)(4)(5)(6)(7)(8)
(3) Bronhektazi	52	12.1	(1)(2)
(4) Hipertension Pulmonar Sekondar	29	12.9	(1)(2)
(5) Kollë nga Refluksi gastroezofagal (GERD)	55	12.7	(1)(2)
(6) Sarkoidozë	39	11.1	(1)(2)
(7) SPOK	112	11.9	(1)(2)
(8) SPOK, Hipertension Pulmonar	28	10.7	(1)(2)

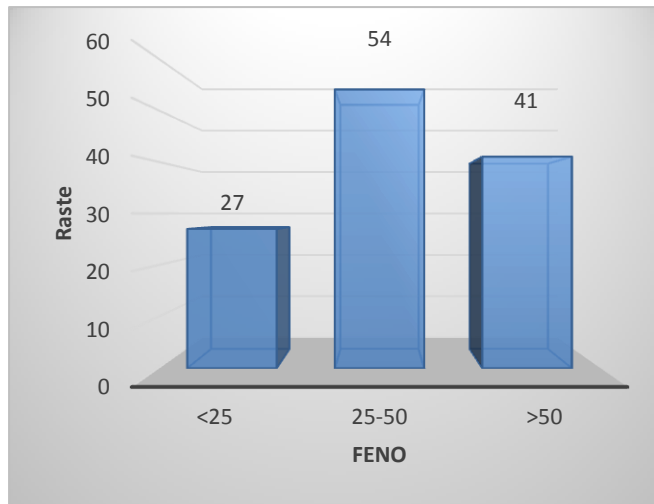
3. 2. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me astma bronkiale

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astma bronkiale është M=41.7 (±36.6).



Vlera cut off >30ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale me sensitivitet 73.8% dhe specificitet 81.2%, (AUC=0.812 p<0.001).

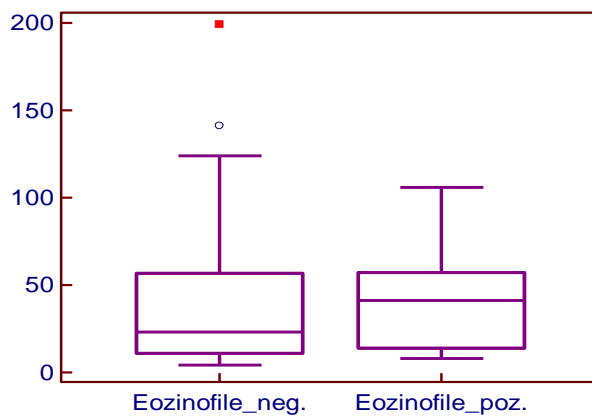
Figura 3. 4 Kurba ROC e sensitivitetit dhe specificitetit të FENO për acarimin e astmës bronkiale



22.1% të pacientëve me astma bronkiale kanë vlerë të FENO < 25ppb, 44.3% kanë vlerë FENO 25-50 ppb dhe 33.6% kanë vlerë > 50 ppb

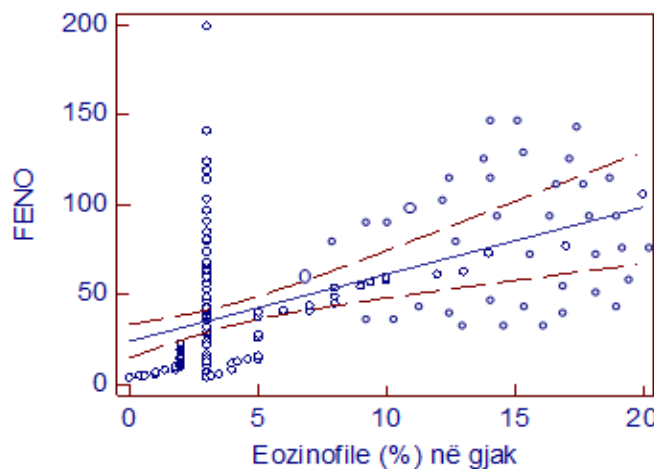
Figura 3. 5 Numëri i pacientëve me astma bronkiale sipas vlerave të FENO të udhëzuesit të përdorimit klinik

U matën vlerat e FENO tek pacientët me eozinofile në gjak pozitiv dhe në pacientët me eozinofile negativ.



Rezultoi që vlera mesatare e FENO tek pacientët me eozinofile pozitive në gjak është 46.2 (± 24.9) ndërsa tek pacientët me eozinofile negative në gjak është 37.8 (± 36.2) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.2$ $p=0.03$),

Figura 3. 6 Vlera e FENO tek pacientët me eozinofile në gjak pozitiv dhe në ata me eozinofile negativ



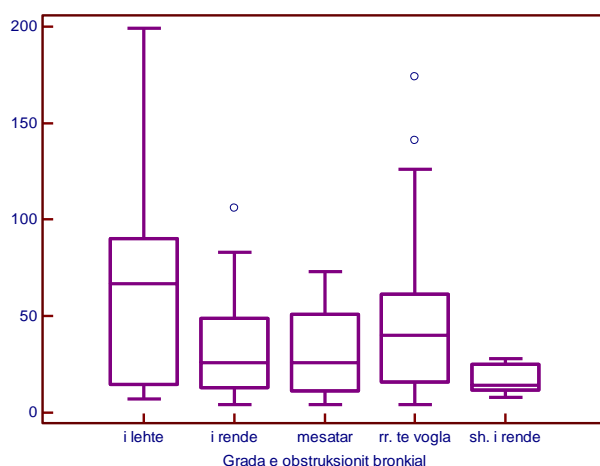
Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm ndërmjet % së eozinofileve në gjak dhe vlerës së FENO ($r=0.38$ $p<0.01$).

Figura 3. 7 Korrelacioni i ndërmjet % së eozinofileve në gjak dhe vlerës së FENO

U analizuan vlerat e FENO tek pacientët me astma bronkiale sipas gradës së obstruksionit bronkial.

Tabela 3. 5 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial

Grada e obstruksionit	N	Mean	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Rrugët e vogla	53	45.4	38.6	40	4	174	15.7 - 61.2
I lehtë	17	61.4	51.9	67	7	199	14.5 - 90.2
Mesatar	27	30.8	21.3	26	4	73	11.2 - 51.0
I rëndë	20	35.9	28.6	26	4	106	13.0 - 49.0
Shumë i rëndë	5	17.4	8.2	14	8	28	11.7 - 25.0



Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të rrugëve të vogla është 45.4 (± 38.6), me obstruksion bronkial të lehtë 61.4 (± 51.9), mesatare 30.8 (± 21.3) të rëndë 35.9 (± 28.6) dhe me gradën shumë të rëndë 17.4 (± 8.2), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA $F=2.7$ $p=0.03$)

Figura 3. 8 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial

Tabela 3. 6 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet

Grada e obstruksionit	n	M	E ndryshme (P<0.05) nga grada nr
(1) Rrugët e vogla	53	45.49	(2)(3)(4)(5)
(2) I lehtë	17	61.41	(1)(3)(4)(5)
(3) Mesatar	27	30.81	(1)(2)(5)
(4) I rëndë	20	35.90	(1)(2)(5)
(5) Shumë i rëndë	5	17.40	(1)(2)(3)(4)

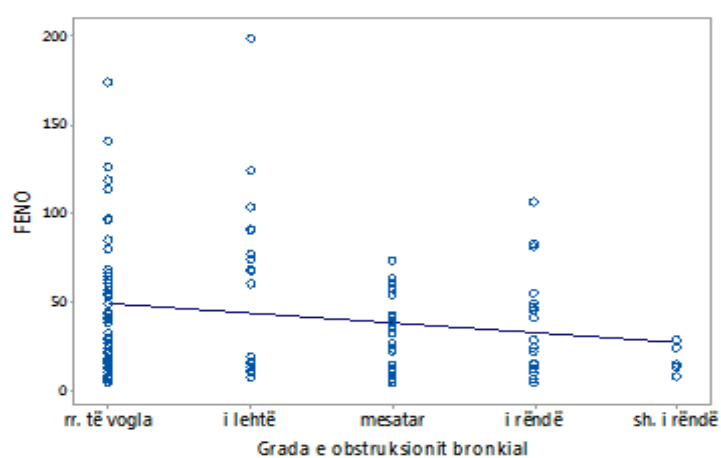
Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të rrugëve të vogla ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të lehtë ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë mesatare obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla, gradën e lehtë dhe shumë të rëndë;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë të rëndë obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla, gradën e lehtë dhe shumë të rëndë;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë shumë të rëndë obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;



Vërehet korrelacion negativ statistikisht i rëndësishëm i rënies së vlerës së FENO me rritjen e gradës së obstruksionit bronkial ($r = -0.19$ $p = 0.03$)

Figura 3. 9 Korrelacioni midis gradës së obstruksionit bronkial dhe FENO

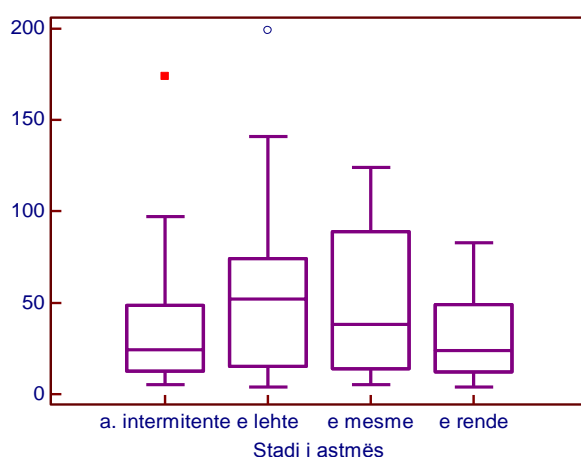
Vlerat e FENO u analizuan sipas stadeve të astmës bronkiale dhe rezultatet janë të paraqitura në tabelën 3.7

Tabela 3. 7 Vlera e FENO në stade të ndryshme të astmës bronkiale

Stadi i sëmundjes	N	M	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Intermitente	28	36.1	35.3	24.5	5	174	12.5 - 48.5
E lehtë	34	54.1	46.1	52	4	199	15.0 - 74.0
E mesme	19	49.3	39.1	38	5	124	14.0 - 88.7
E rëndë	41	31.7	22.4	24	4	83	12.0 - 49.0

Tabela 3. 8 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet

Stadi	N	M	E ndryshme (P<0.05) nga stadi nr
(1) A. intermitente	28	36.14	(2)(3)
(2) E lehtë	34	54.1	(1)(4)
(3) E mesme	19	49.3	(1)(4)
(4) E rëndë	41	31.75	(2)(3)



Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astma intermitente ishte 36.1 (± 35.3), tek pacientët me stad të lehtë 54.1 (± 46.1), me stad të mesme 49.3 (± 39.1) dhe me stad të rëndë 31.7 (± 22.4), pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F=2.9 p=0.04)

Figura 3. 10 Vlera e FENO në stadet e astmës bronkiale

Vlerat e FENO në stadin intermitent ndryshojnë në mënyrë sinjifikante me ato në stadin e lehtë dhe të mesëm;

Vlerat e FENO në stadin e lehtë ndryshon në mënyrë sinjifikante me ato në stadin intermitent dhe të rëndë;

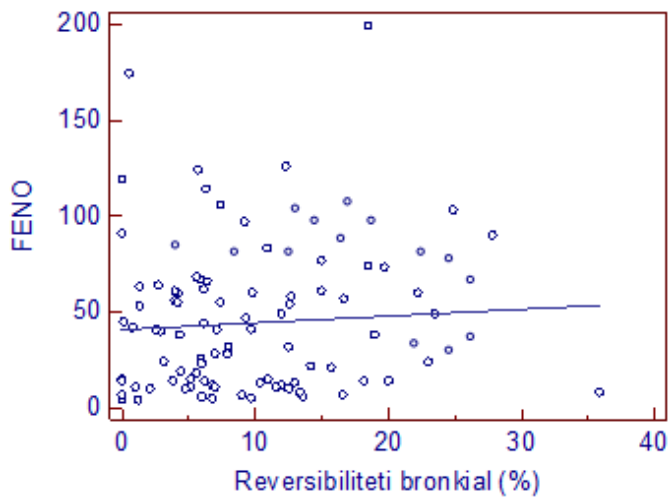
Vlerat e FENO në stadin e mesëm ndryshon në mënyrë sinjifikante me ato në stadin intermitent dhe të rëndë;

Vlerat e FENO në stadin e rëndë ndryshon në mënyrë sinjifikante me stadin e lehtë dhe të mesëm.

Pacientët me astma bronkiale kanë realizuar reversibilitetin bronkial të shpejtë dhe të vonuar dhe u analizua korrelacioni i vlerave të FENO me ndryshueshmërinë e FEV₁ (% dhe ml), me reversibilitetin bronkial të shpejtë dhe në atë të vonuar (Tabela 3.9)

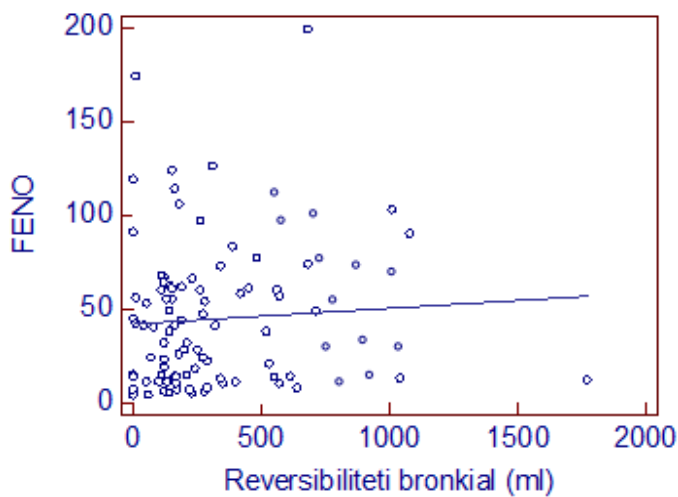
Tabela 3. 9 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin e shpejtë dhe të vonuar (% dhe ml)

Variablat	r	95%CI	P
Reversibiliteti i shpejtë (%)	0.06	-0.14 - 0.21	0.5
Reversibiliteti i shpejtë (ml)	0.06	0.15 - 0.26	0.6
Reversibiliteti i vonuar (%)	0.07	-0.26 - 0.388	0.7
Reversibiliteti i vonuar (ml)	0.2	-0.16 - 0.488	0.3



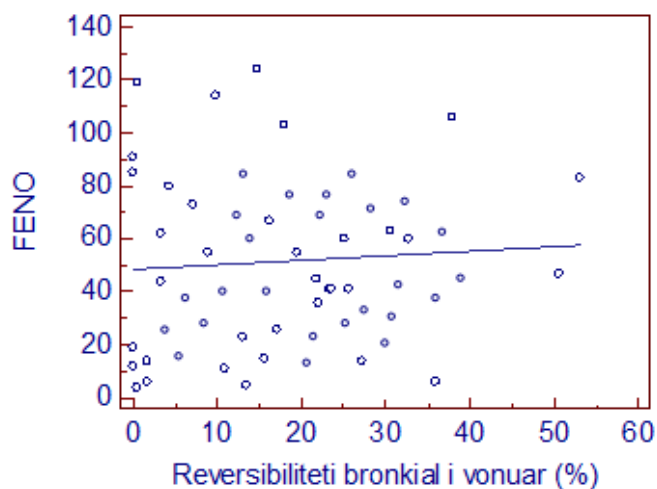
Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit të shpejtë në % ($r=0.06$ $p=0.5$) (Fig. 3.9)

Figura 3. 11 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (%)



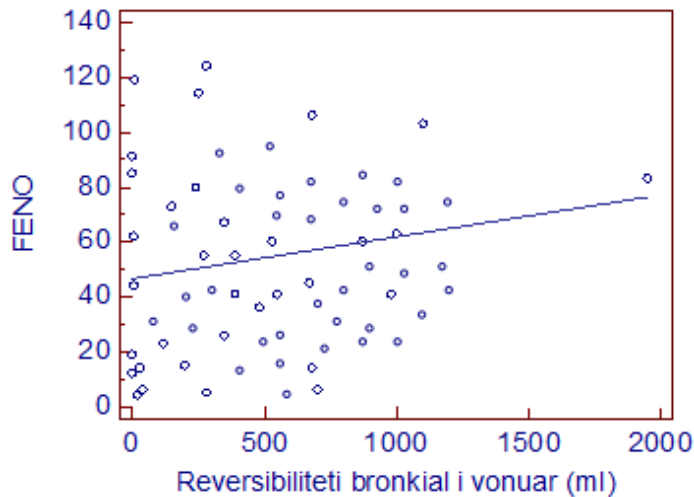
Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në ml ($r=0.06$ $p=0.6$)

Figura 3. 12 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (ml)



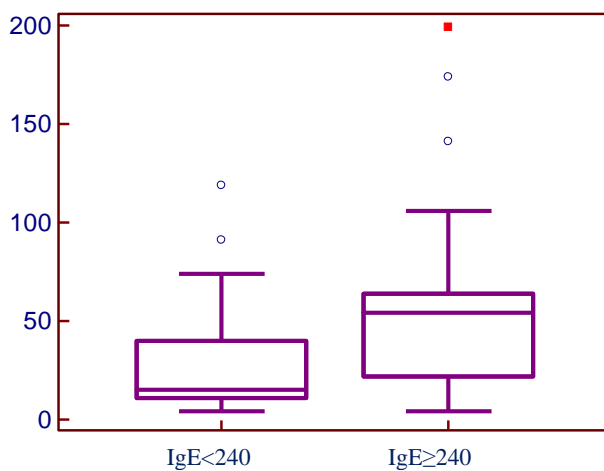
Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit të vonuar në % ($r=0.07$ $p=0.7$)

Figura 3. 13 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar (%)



Vërehet korrelacionin i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit të vonuar në ml ($r=0.2$ $p=0.3$)

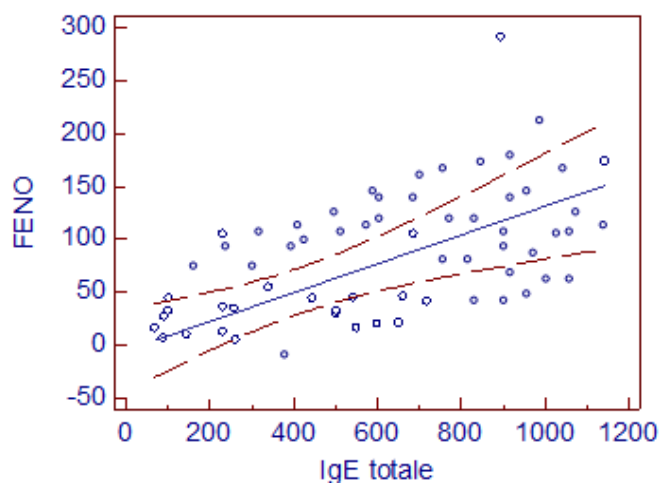
Figura 3. 14 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar (ml)



U realizua matja e IgE totale për 93 paciente me astma bronkiale dhe rezultoi që 59 pacientë ishin me IgE pozitive (≥ 240 ng/ mL) dhe 34 pacientë ishin me IgE normale (< 240 ng/mL).

Vlerat mesatare e FENO në astmën bronkiale me IgE normale është 26.7 (± 26.8) ndërsa në astmën me IgE pozitive është 53.9 (± 44.7) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=3.1$ $p<0.01$).

Figura 3. 15 Vlerat mesatare e FENO në astmën bronkiale me IgE normale (< 240 ngU/ mL) në krahasim me ata me IgE të lartë (≥ 240 ng/ mL)



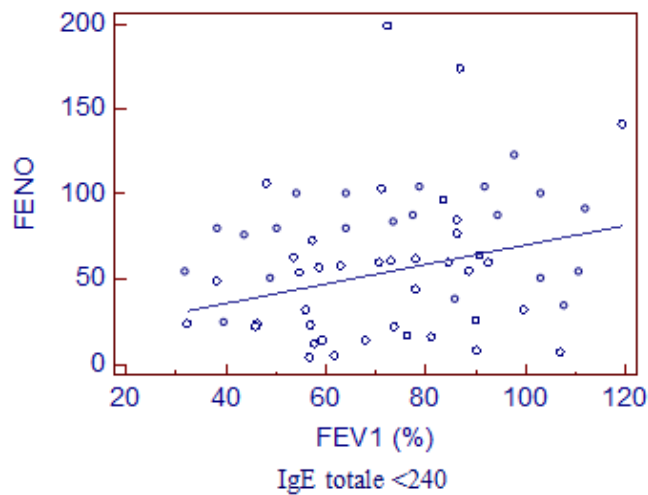
Vërehet korrelacionin mesatar statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO dhe IgE totale ($r=0.4$ $p<0.01$).

Figura 3. 16 Korrelacioni i FENO me IgE totale

Tabela 3. 10 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe IgE totale, FEV₁ (%) për IgE pozitive dhe IgE normal

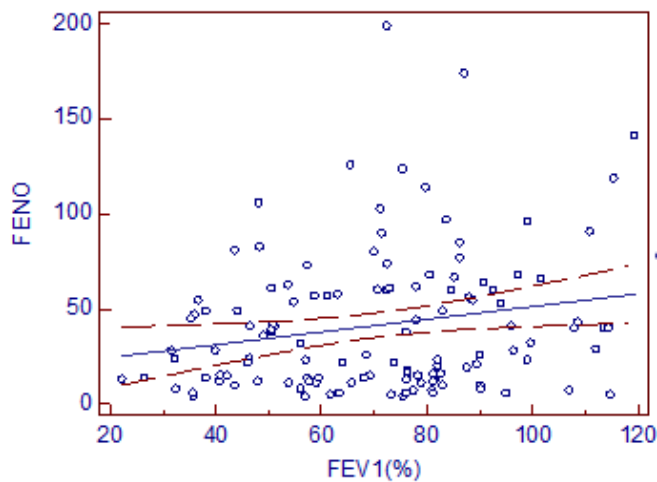
Variablat	r	95%CI	p
IgE totale	0.4	0.1636 - 0.5652	<0.01*
FEV ₁ (%) (IgE <240 ng/ mL)	0.4	0.07160 - 0.6638	0.01*
FEV ₁ (%) (IgE ≥240 ng/mL)	0.2	-0.07637 - 0.5203	0.1

(*ndryshim statistikisht i rëndësishëm)



Vërehet korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe FEV₁(%) për IgE totale < 240 ng/ mL (r=0.4 p=0.01)

Figura 3. 17 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe FEV₁ (%) për IgE<240 ng/ mL

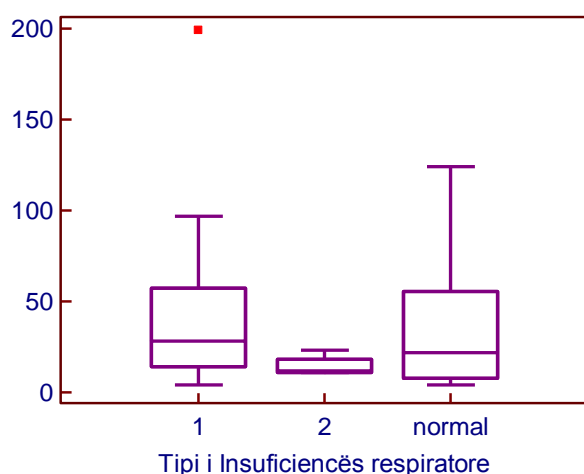


Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe FEV₁(%) për IgE totale ≥240 ng/ mL (r=0.2 p=0.1)

Figura 3. 18 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe FEV₁ (%) për IgE ≥240 ng/ mL

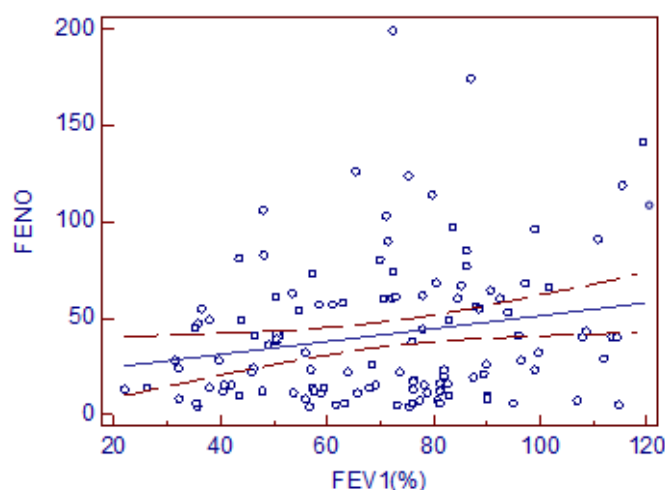
Tabela 3. 11 Vlera e FENO në astma bronkiale sipas tipit të Insufiçencës respiratore dhe krahasimi midis tyre.

Tipi i Insufiçences	N	M	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Normal	21	36.2	36.3	22	4	124	7.7 - 55.5
Insufiçencë respiratore tipi 1	21	40.9	43.1	28	4	199	14.0 - 57.2
Insufiçencë respiratore tipi 2	4	14.5	5.7	12	11	23	11.0 - 18.0



Vlera mesatare e FENO tek pacientët pa insufiçencë respiratore është 36.2 (\pm 36.3), me insufiçencë respiratore të tipit 1 është 40.9 (\pm 43.1), me insufiçencë respiratore të tipit 2 është 14.5 (\pm 5.7) pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA $F=0.7$ $p=0.4$)

Figura 3. 19 Vlera e FENO në astmën bronkiale sipas tipit të Insufiçencës respiratore



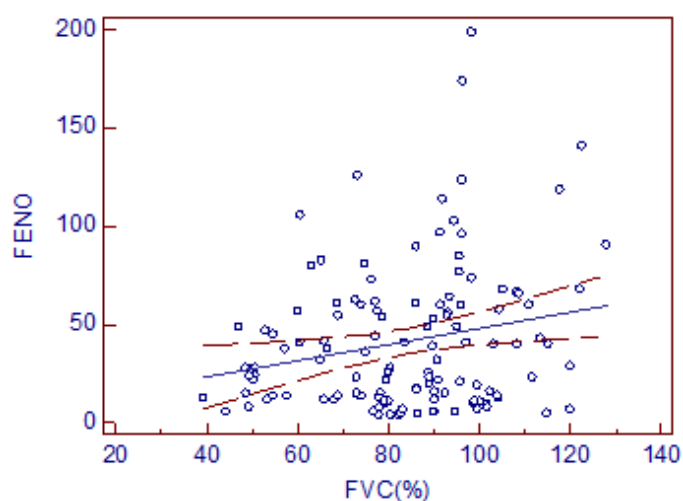
Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet FENO me $FEV_1(\%)$ ($r=0.20$ $p=0.3$). Me rritjen e $FEV_1(\%)$ rritet edhe FENO.

Figura 3. 20 Korrelacioni i vlerave të FENO me $FEV_1(\%)$ në pacientët me astma bronkiale

Tabela 3. 12 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe variablave të mëposhtëm në pacientët me astma bronkiale

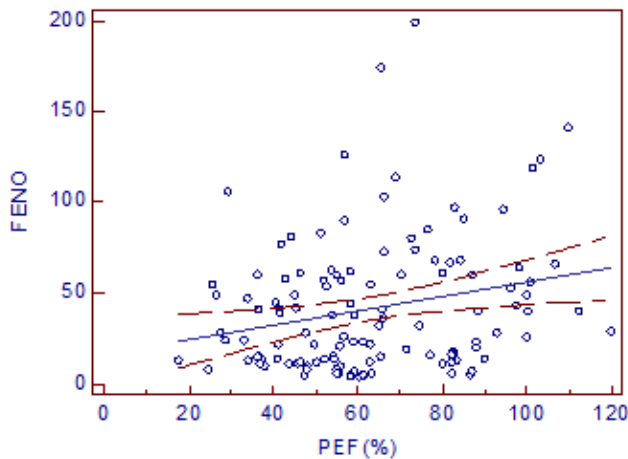
Variablat	r	95%CI	p
FEV ₁ (%)	0.20	0.03048 - 0.3712	0.3
FVC (%)	0.21	0.04170 - 0.3809	0.1
FEV ₁ /FVC (%)	0.129	-0.04919 - 0.3005	0.1
PEF (%)	0.2374	0.06230 - 0.3984	<0.01*
TLC (%)	-0.05898	-0.3193 - 0.2096	0.6
RV (%)	-0.1397	-0.3905 - 0.1305	0.3
ITGV %_	0.01269	-0.2535 - 0.2771	0.9
RV/TLC (%)	-0.2147	-0.4541 - 0.05367	0.1
R aw %	-0.2653	-0.4957 - -0.04343	0.05*
IgE totale	0.400	0.1636 - 0.5652	<0.01*
SO ₂	0.1119	-0.1811 - 0.3867	0.4
CO ₂	-0.1429	-0.4131 - 0.1504	0.3
Ph	-0.04654	-0.3293 - 0.2439	0.7
PO ₂	-0.07576	-0.3552 - 0.2161	0.6

(*ndryshim statistikisht i rëndësishëm)



Vërehet korrelacionin e dobët jo sinjifikant rëndësishëm ndërmjet FENO me FVC (%) ($r=0.21$ $p=0.1$).

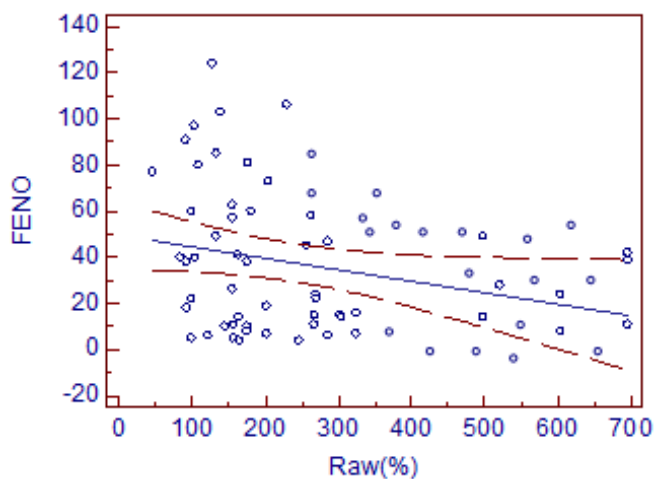
Figura 3. 21 Korrelacioni i vlerave të FENO me FVC (%) në pacientët me astma bronkiale



Vërehet korrelacionin i dobët statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO me PEF (%) ($r=0.23$ $p<0.01$).

Figura 3. 22 Korrelacioni i vlerave të FENO me PEF (%) në pacientët me astma bronkiale

Në pacientët me astma bronkiale nuk u vu re korrelacionin sinjifikant i FENO me FEV₁/FVC (%) ($r=0.13$ $p=0.1$), TLC (%) ($r=-0.05$ $p=0.6$), RV (%) ($r=-0.14$ $p=0.3$), ITGV(%) ($r=0.013$ $p=0.9$), RV/TLC (%) ($r=-0.21$ $p=0.1$).

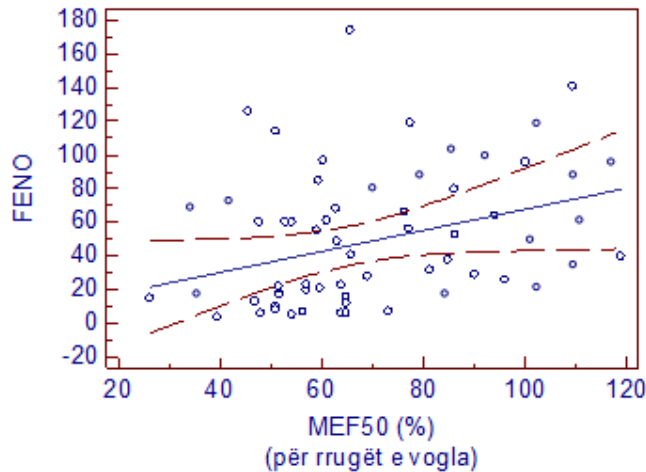


Vërehet korrelacionin i dobët negativ statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO dhe Raw (%) ($r= -0.26$ $p=0.05$).

Figura 3. 23 Korrelacioni i vlerave të FENO me Raw (%) në pacientët me astma bronkiale.

Tabela 3. 13 Pacientët me astma bronkiale me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

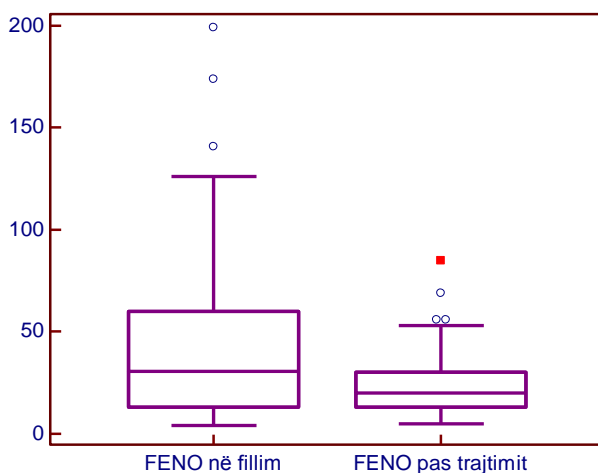
Variablat	r	95%CI	P
MEF ₇₅ (%)	0.2525	-0.03737 - 0.5032	0.08
MEF ₅₀ (%)	0.2857	-0.001591 - 0.5294	0.05*
MEF ₂₅ (%)	0.03437	-0.2553 - 0.3184	0.8
RV(%)	0.07	-0.4231 - 0.5343	0.8
RV/TLC(%)	-0.1116	0.5621 - 0.3900	0.6



Vërehet korrelacionin i dobët statistikisht të rëndësishëm ndërmjet FENO dhe MEF₅₀ (%) ($r=0.28$ $p=0.05$).

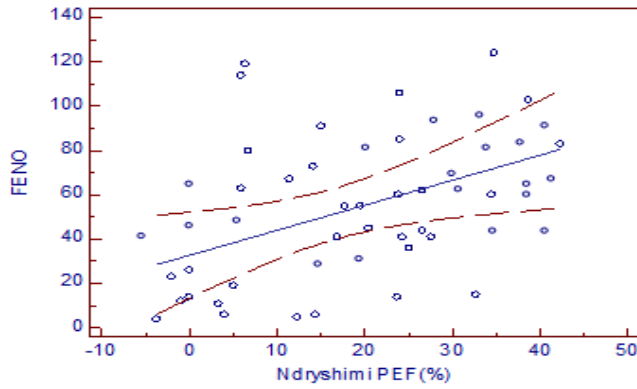
Figura 3. 24 Korrelacioni i vlerave të FENO me MEF₅₀(%) në pacientët me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore në astma bronkiale

Për pacientët me astma bronkiale që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore u gjet korrelacion pozitiv jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe MEF₇₅(%) ($r= 0.25$ $p=0.08$) (afër sinjifikancës), MEF₂₅ (%) ($r=0.034$ $p=0.8$). Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet FENO dhe RV(%) ($r=0.07$ $p=0.8$). Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet FENO dhe RV/TLC(%) ($r=-0.111$ $p=0.6$).



Në studim është matur vlera e FENO në fillim të terapisë e cila rezultoi $M=41.7$ (± 36.7) dhe 14 ditë pas trajtimit me steroid inhalator (Budezonide 1,6 mcg dy herë në ditë) dhe prednison 25 mg nga goja në ditë që rezultoi $M=25.4$ (± 18.9) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.5$ $p=0.01$).

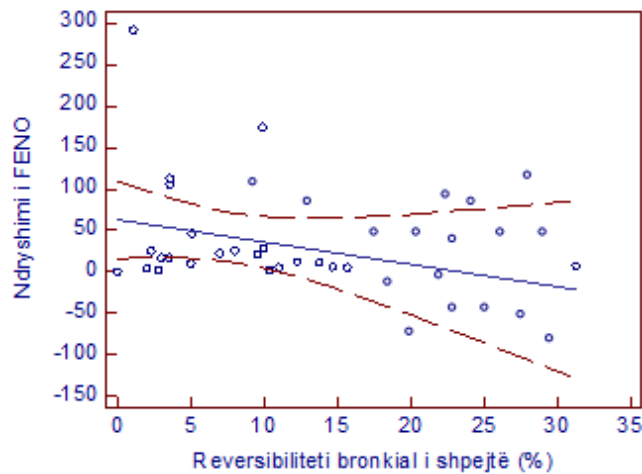
Figura 3. 25 Vlerat e FENO në fillim dhe në fund të trajtimit me steroid



Vërehet korrelacion statistikisht i rëndësishëm i ndryshimit të PEF(%) pas trajtimit me FENO ($r=0.39$ $p=0.01$)

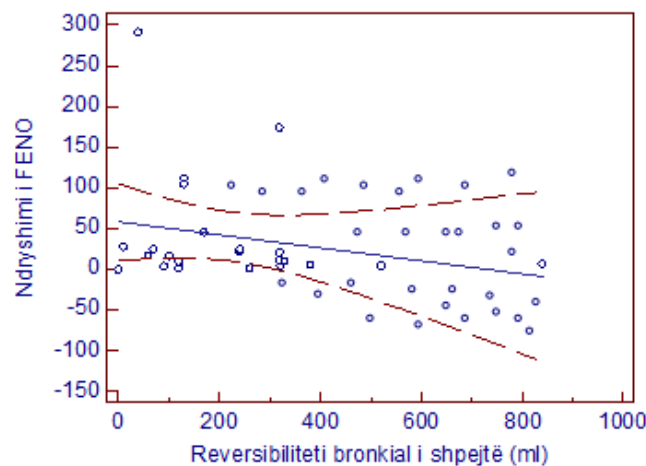
Figura 3. 26 Korrelacioni i ndryshimit të PEF(%) me FENO

Në studim u analizua korrelacioni ndryshimit të FENO pas trajtimit me steroid me reversibilitetin bronkial të shpejtë.



Vërehet korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë (%) ($r= -0.26$ $p=0.2$).

Figura 3. 27 Korrelacioni i ndryshimit të FENO pas trajtimit me reversibilitetin bronkial të shpejtë (%) në astma bronkiale



Vërehet korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë (ml) ($r= -0.21$ $p=0.3$).

Figura 3. 28 Korrelacioni i ndryshimit të FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (ml) në astma bronkiale

Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO pas trajtimit me steroid dhe reversibilitetit bronkial të vonuar në përqindje (%) ($r=0.29$ $p=0.2$) dhe në ml ($r=0.23$ $p=0.3$).

Tabela 3. 14 Krahasimi i vlerave të FENO për pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL dhe $IgE \geq 240$ ng/ mL sipas gradës së obstruksionit bronkial

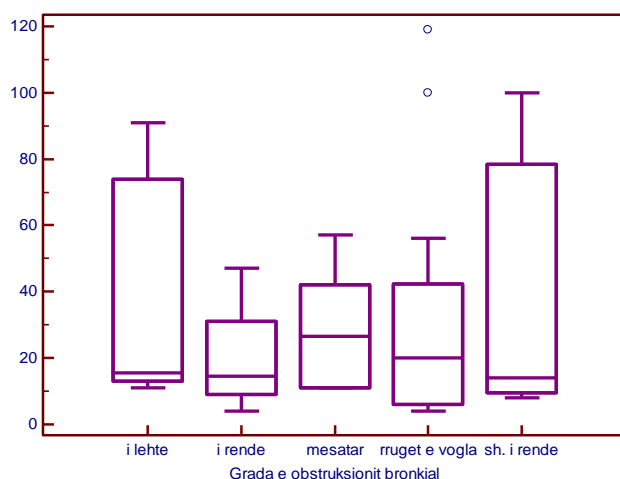
Grada e obstruksionit Bronkial	IgE<240		IgE≥240		t	P
	M	SD	M	SD		
i lehtë	36.6	35.94	109.75	62.07	2.3	0.04*
i rëndë	20	18.67	50.25	39.14	1.4	0.2
Mesatar	29	19.62	34.08	25.25	0.4	0.6
rrugët e vogla	27.2	30.94	57.27	44.98	1.7	0.04*
shumë i rëndë	11	4.24	24		0.5	0.6

(*ndryshim statistikisht i rëndësishëm)

Vlera e FENO me gradë të lehtë të obstruksionit bronkial tek pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL është $M=36.6$ (± 35.9) ndërsa tek pacientët me $IgE \geq 240$ ng/ mL është $M=109.7$ (± 62.1) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.3$ $p=0.04$).

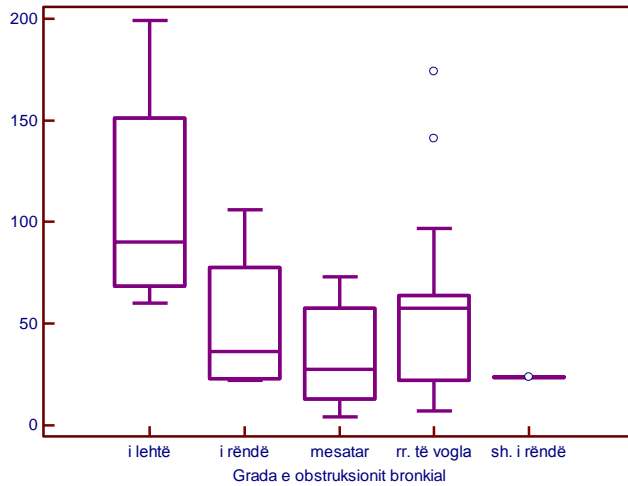
Vlera e FENO me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore tek pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL është $M=27.2$ (± 30.9) ndërsa tek pacientët me $IgE \geq 240$ ng/ mL është $M=57.2$ (± 44.9) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.7$ $p=0.04$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përse i përket gradëve të tjera të obstruksionit bronkial.



Për pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial (ANOVA F-ratio=0.2 $p=0.9$)

Figura 3. 29 Krahasimi i vlerave të FENO sipas gradëve të obstruksionit bronkiale tek pacientët me $IgE < 240$ ng/ mL



Për pacientët me IgE ≥ 240 ng/mL vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial (ANOVA F-ratio=2.7 p=0.04)

Figura 3. 30 Krahasimi i vlerave të FENO sipas gradëve të obstruksionit bronkiale tek pacientët me IgE ≥ 240 ng/ mL

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të rrugëve të vogla ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të lehtë ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni mesatare ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla dhe gradën e lehtë;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të rëndë ndryshon në mënyrë sinjifikante me gradën e lehtë;

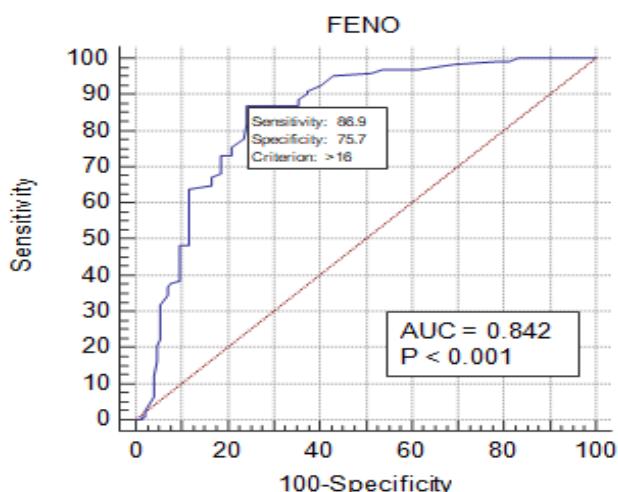
Vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni shumë të rëndë ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla dhe gradën e lehtë;

Tabela 3. 15 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet për pacientët me astma bronkiale sipas gradës së obstruksionit bronkial me IgE ≥ 240 ng/ mL

Grada e obstruksionit	N	M	E ndryshme (P<0.05) nga grada nr
(1) Rrugët e vogla	53	45.49	(2)(3)(4)(5)
(2) I lehtë	17	61.41	(1)(3)(4)(5)
(3) Mesatar	12	34.08	(1)(2)
(4) I rëndë	4	50.25	(2)
(5) Sh. i rëndë	1	24.00	(1)(2)

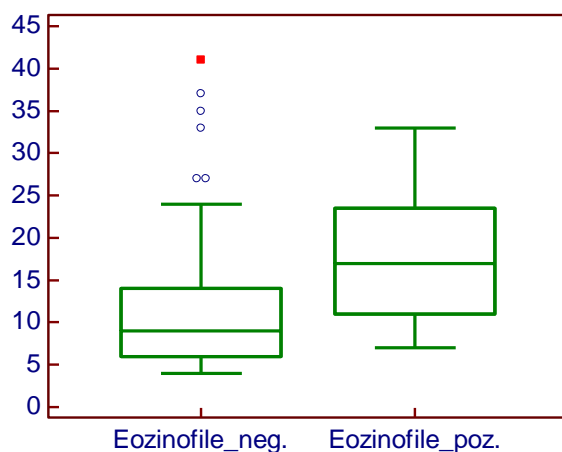
3. 3. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me SPOK

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me SPOK është M=11.9 (± 7.5)



Vlera cut off >16 ppb e FENO për riakutizimin e SPOK ka aftësi parashikuese me sensitivitet 86.9% dhe specificitet 75.7%, (AUC=0.842 p<0.001)

Figura 3. 31 Kurba ROC e sensitivitetit dhe specificitetit të FENO për riakutizimin e SPOK



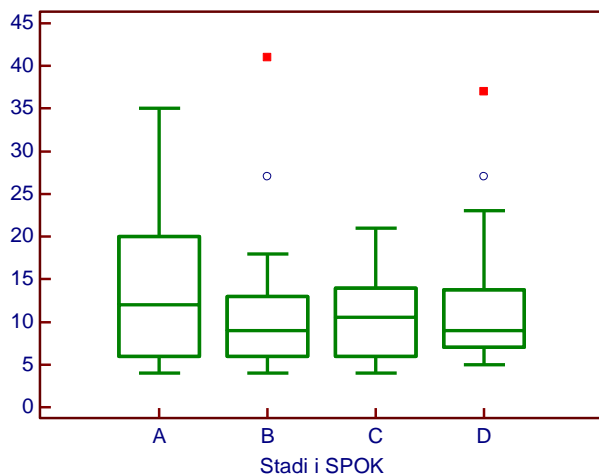
Vlera mesatare e FENO tek pacientët me eozinofile pozitive në gjak është 17.8 (± 8.7) ndërsa tek pacientët me eozinofile negative në gjak është 11.7 (± 7.4) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.2$ $p=0.02$).

Figura 3. 32 Vlera e FENO tek pacientët me SPOK me eozinofile në gjak pozitiv dhe në ata negativ

Në studim u analizuan vlerat e FENO në pacientët me SPOK sipas stadi të sëmundjes.

Tabela 3. 16 Vlera e FENO në SPOK sipas stadeve të ndryshme të sëmundjes

FENO	Stadi i sëmundjes			
	A	B	C	D
N	30	29	10	43
Mean	13.83	11.13	10.9	11.39
SD	8.99	7.675	5.820	6.73
Median	12.0	9.0	10.5	9.0
Minimum	4.0	4.0	4.0	5.0
Maximum	35.0	41.0	21.0	37.0
25 - 75 P	6.0 - 20.0	6.0 - 13.0	6.0 - 14.0	7.0- 13.75



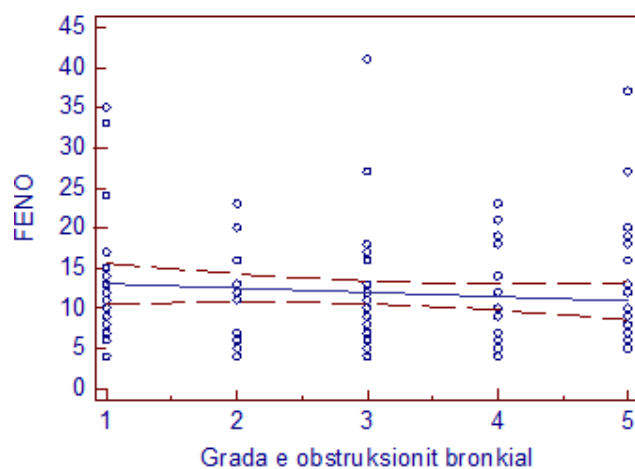
Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas stadi të SPOK (ANOVA F-ratio=0.4 p=0.5)

Figura 3. 33 Krahasimi i vlerave të FENO sipas stadeve të SPOK-ut

Nuk vërehet ndryshim sinjifikant i numrit të pacientëve sipas gradës së obstruksionit bronkial ($\chi^2 = 4.1$ p=0.3).

Tabela 3. 17 Shpërndarja e rasteve me SPOK sipas gradës së obstruksionit bronkial.

Grada e obstruksionit Bronkial	N	%
Rrugët e vogla (1)	24	21.4
I lehtë (2)	14	12.5
Mesatar (3)	26	23.2
I rëndë (4)	23	20.5
Shumë i rëndë (5)	25	22.3
Total	112	100.0

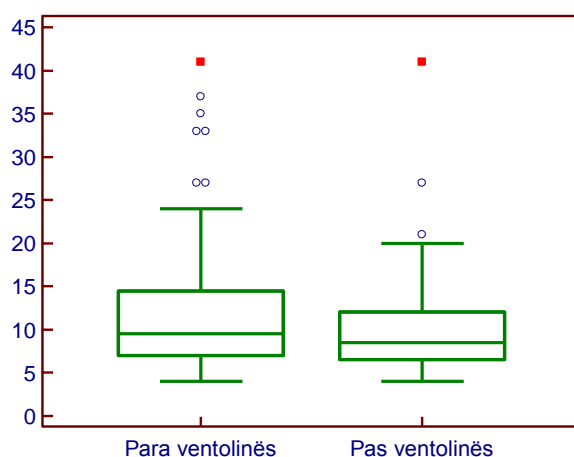


Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial ($r = -0.103$ p=0.3).

Figura 3. 34 Korrelacion i vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial

Tabela 3. 18 Krahasimi i vlerave të FENO në pacientët me SPOK para dhe pas përdorimit të ventolinës

Grada e obstruksionit	Para ventolinës	Pas ventolinës	t	p
	M (SD)	M (SD)		
rrugët e vogla	13.8 (9.3)	9.0 (3.3)	1.2	0.2
i lehtë	11.8 (6.1)	13.2 (6.1)	0.4	0.6
Mesatar	11.5 (8.0)	20.2 (14.2)	1.9	0.06
i rëndë	11.0 (5.7)	9.3 (4.5)	1	0.3
shumë i rëndë	11.6 (7.7)	8.6 (3.0)	1.1	0.2
Total	11.9 (7.6)	10.7 (6.8)	0.9	0.3



Vlera mesatare e FENO para ventolinës tek pacientët me SPOK është 11.9 (\pm 7.6) ndërsa pas ventolinës është 10.7 (\pm 6.8) pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=0.9 p=0.3).

Figura 3. 35 Krahasimi i vlerave të FENO para dhe pas ventolinës

Në studim u realizuan korrelacionet e FENO me parametrat e matura në Bodyplethysmografi tek pacientët me SPOK.

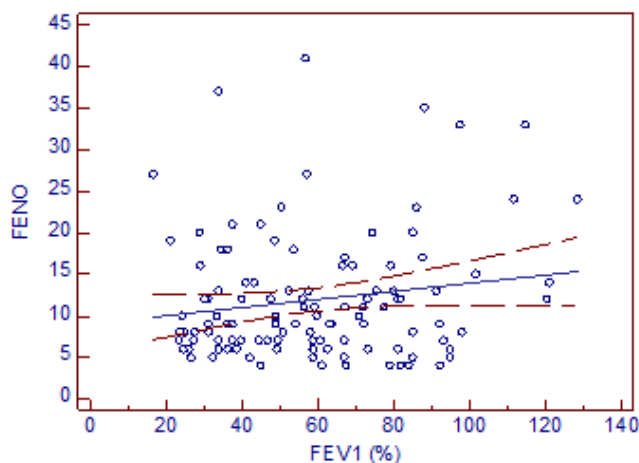
Tabela 3. 19 Korrelacionet e FENO me variablat e mëposhtëm në pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.

Variablat	r	95%CI	p
MEF ₇₅ (%)	0.23	-0.2467 - 0.6219	0.3
MEF ₅₀ (%)	0.4	-0.05585 - 0.7278	0.08
MEF ₂₅ (%)	0.3	-0.1749 - 0.6659	0.2
RV(%)	0.07824	-0.6630 - 0.7420	0.8
RV/TLC(%)	0.2407	-0.5588 - 0.8083	0.5

Tabela 3. 20 Korrelacionet e FENO me variablat e mëposhtëm

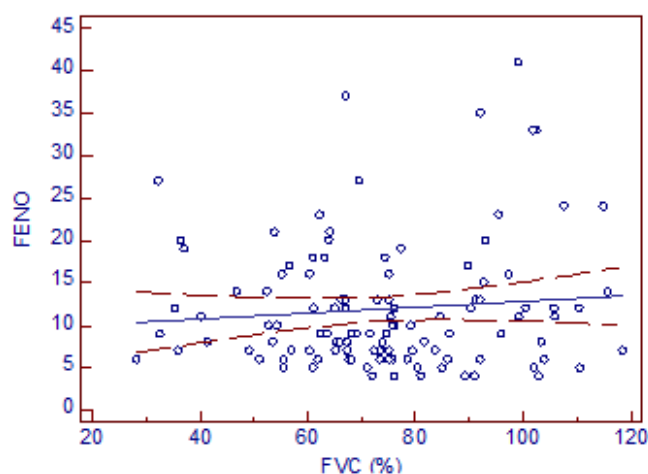
Variablat	r	95%CI	p
FEV ₁ (%)	0.16	-0.02169 - 0.3397	0.08
FVC (%)	0.09	-0.09548 - 0.2726	0.3
FEV ₁ /FVC (%)	0.14	-0.04653 - 0.3175	0.1
PEF (%)	0.13	-0.04780 - 0.3164	0.1
TLC (%)	0.12	-0.1219 - 0.3658	0.3
RV (%)	0.06	-0.1840 - 0.3094	0.6
ITGV (%)	0.09	-0.2411 - 0.2584	0.9
RV/TLC (%)	-0.06	-0.2539 - 0.2416	0.9
Raw%	-0.034	-0.2795 - 0.2155	0.7
Reversibiliteti i shpejtë në %	0.06	-0.1471 - 0.2725	0.5
Reversibiliteti i shpejtë në ml	0.06	-0.1503 - 0.2695	0.6
Reversibiliteti i vonuar në %	0.37	0.2487 - 0.7828	0.03*
Reversibiliteti i vonuar në ml	0.31	0.15004 - 0.6392	0.04*

(*ndryshim statistikisht i rëndësishëm)



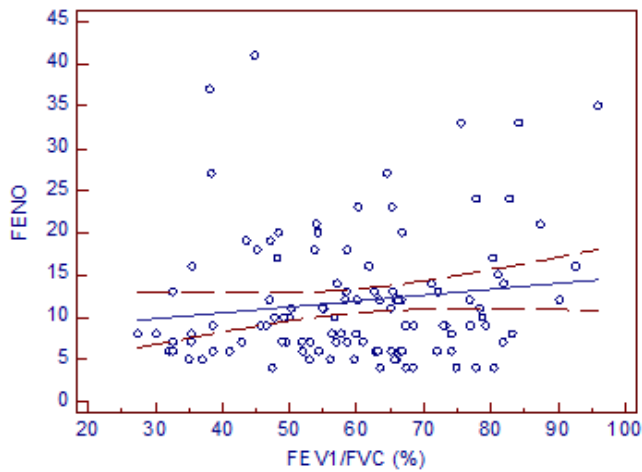
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe FEV₁(%) (r=0.16 p=0.08).

Figura 3. 36 Korrelacioni i vlerave të FENO me FEV₁(%)



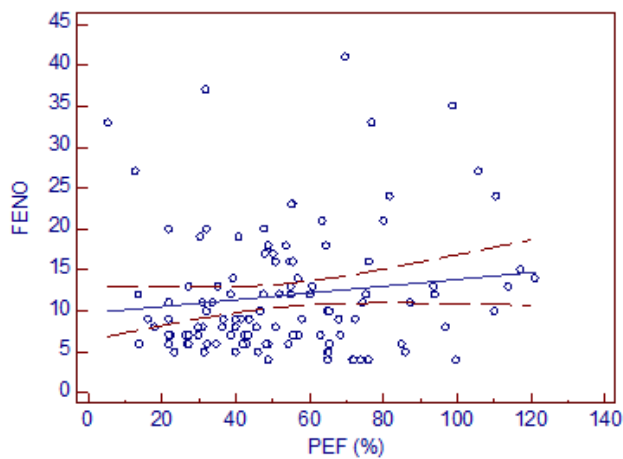
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe FVC (%) (r=0.09 p=0.3).

Figura 3. 37 Korrelacioni i vlerave të FENO me FVC (%)



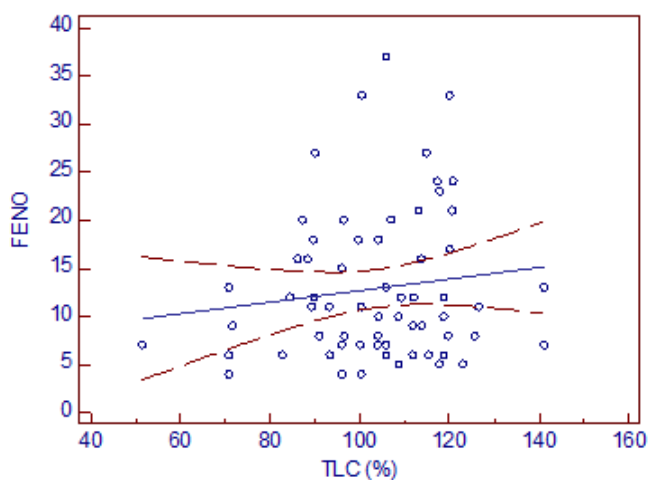
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe FEV₁/FVC(%) ($r=0.14$ $p=0.1$).

Figura 3. 38 Korrelacioni i vlerave të FENO me FEV₁/ FVC (%)



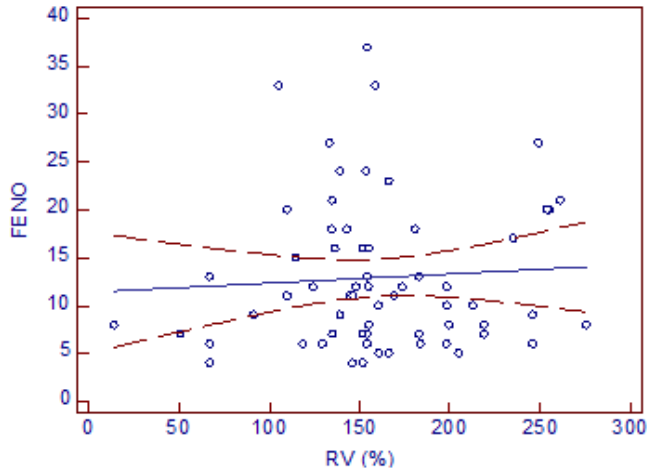
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe PEF(%) ($r=0.13$ $p=0.1$).

Figura 3. 39 Korrelacioni i vlerave të FENO me PEF (%)



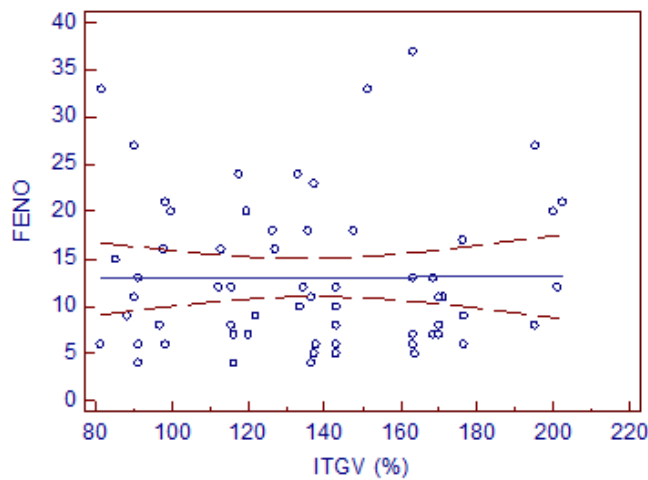
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe TLC (%) ($r=0.12$ $p=0.3$).

Figura 3. 40 Korrelacioni i vlerave të FENO me TLC (%)



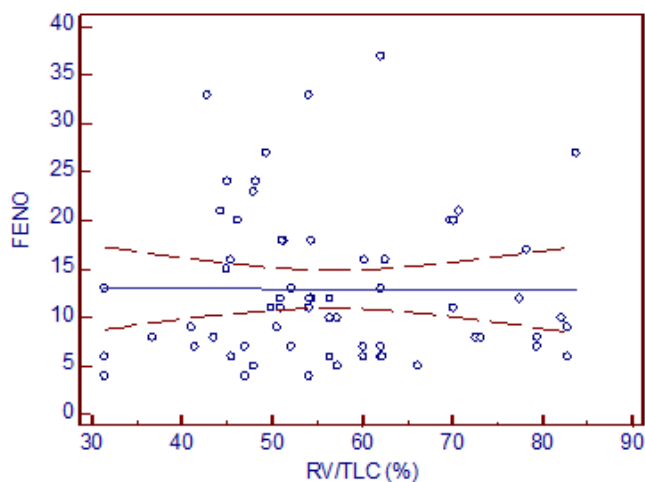
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe RV (%) ($r=0.06$ $p=0.6$). Me rritjen e RV rritet dhe FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.

Figura 3. 41 Korrelacioni i vlerave të FENO me RV(%)



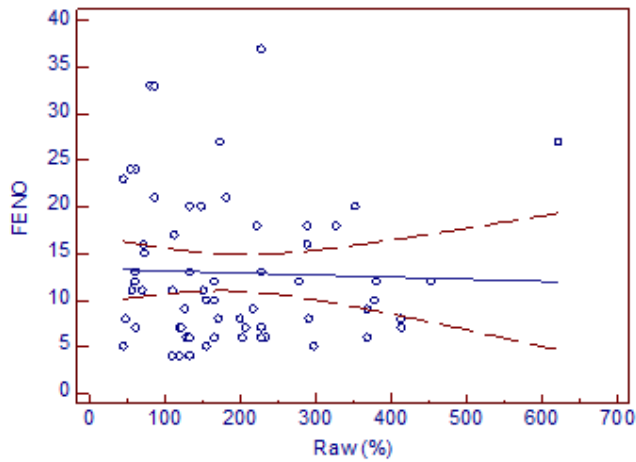
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe ITGV(%) ($r=0.09$ $p=0.9$). Me ndryshimin e vlerave të ITGV(%) vlerat e FENO pothuajse nuk ndryshojnë fare.

Figura 3. 42 Korrelacioni i vlerave të FENO me ITGV(%)



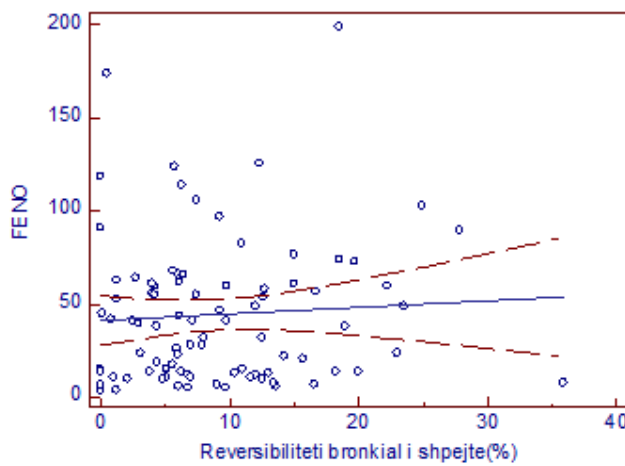
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe RV/TLC (%) ($r=-0.06$ $p=0.9$). Kur rriten vlerat e RV/TLC (%) ulen vlerat e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.

Figura 3. 43 Korrelacioni i vlerave të FENO me RV/TLC (%)



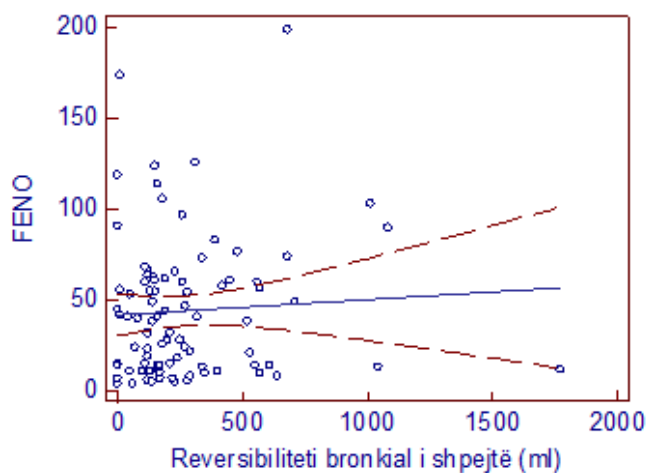
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe Raw(%) ($r=-0.03$ $p=0.7$)

Figura 3. 44 Korrelacioni i vlerave të FENO me Raw(%)



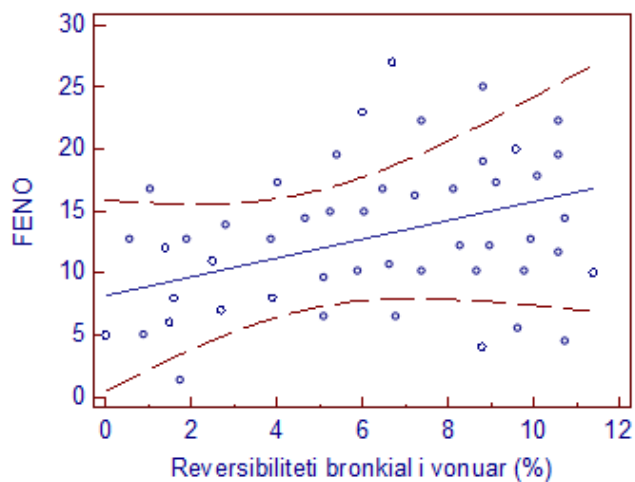
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në (%) ($r=0.06$ $p=0.5$)

Figura 3. 45 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin e shpejtë në %



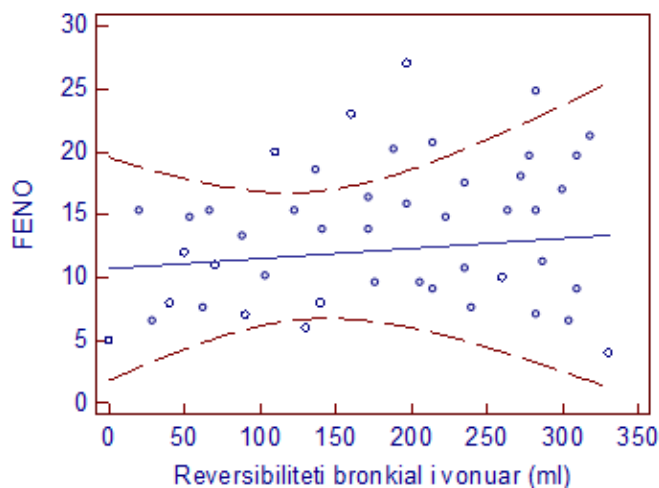
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në (ml) ($r=0.06$ $p=0.6$)

Figura 3. 46 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin e shpejtë në ml



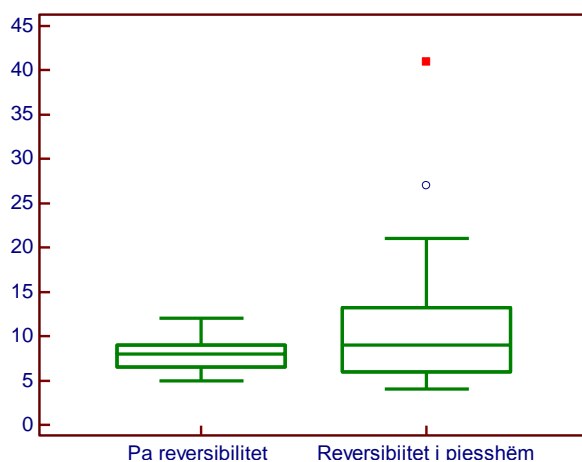
Vërehet korrelacionin i moderuar statistikisht i rëndësishëm i vlerave të FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar në % ($r=0.37$ $p=0.03$).

Figura 3. 47 Korrelacioni i vlerave të FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar në %



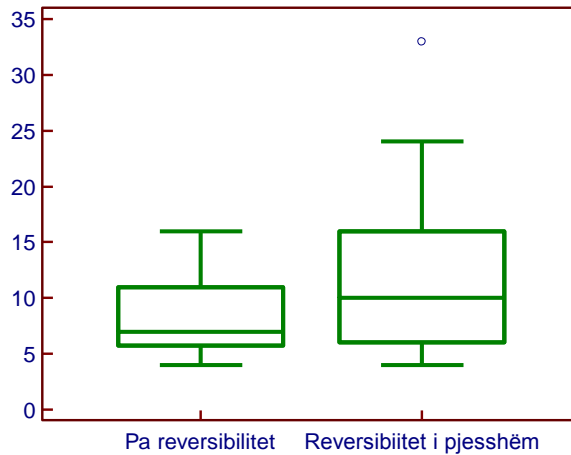
Gjithashtu, vërehet korrelacionin i moderuar statistikisht i rëndësishëm i vlerave të FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar në ml ($r=0.31$ $p=0.04$).

Figura 3. 48 Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar në ml



Vlera mesatare e FENO tek pacientët me reversibilitet bronkial të pjeshëm të shpejtë në % është $10.8 (\pm 7.4)$ ndërsa tek pacientët pa reversibilitet është $8.0 (\pm 2.5)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=3.8$ $p=0.03$).

Figura 3. 49 Vlera e FENO me reversibilitet të pjeshëm $\geq 8\%$ dhe me $< 12\%$) në krahasim me atë pa reversibilitet

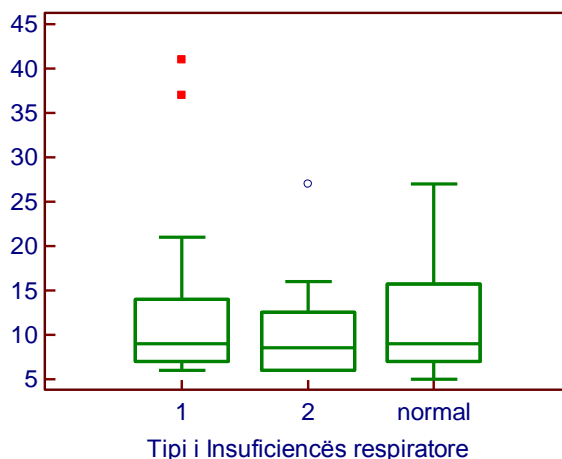


Vlera mesatare e FENO tek pacientët me reversibilitet bronkial të pjesshëm në ml është 12.5 (± 11.9) ndërsa tek pacientët pa reversibilitet është 10.4 (± 4.9) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=3.7$ $p=0.04$).

Figura 3. 50 FENO në reversibilitetin bronkial të pjesshëm (≥ 150 ml dhe $me < 200$ ml) në krahasim me atë pa reversibilitet

Tabela 3. 21 Vlera e FENO në SPOK sipas tipit të Insuficiencës respiratore dhe krahasimi midis tyre.

Tipi i Insuficiencës	N	M	SD	Me	Min	Max	25 - 75 P
1	30	12.26	8.4	9	6	41	7.0 - 14.0
2	12	10.5	6.12	8.5	6	27	6.0 - 12.5
Normal	19	11.68	6.4	9	5	27	7.0 - 15.7



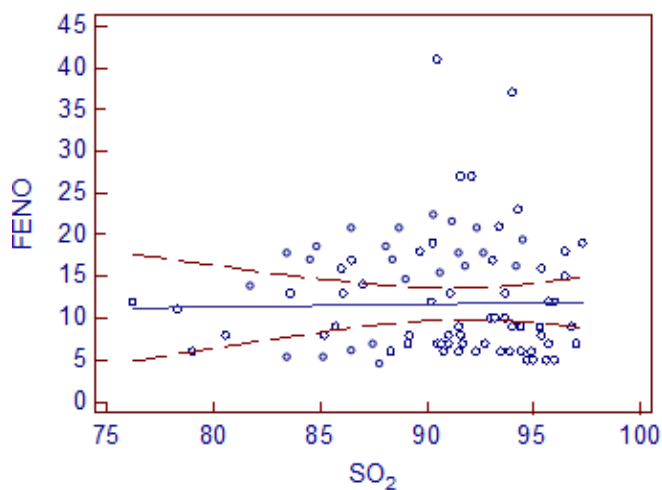
Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas tipit të Insuficiencës respiratore (ANOVA F-ratio=0.5 $p=0.7$)

Figura 3. 51 Krahasimi i vlerave të FENO sipas tipit të Insuficiencës respiratore

Tabela 3. 22 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe SO₂, pO₂, CO₂, pH në pacientët me SPOK

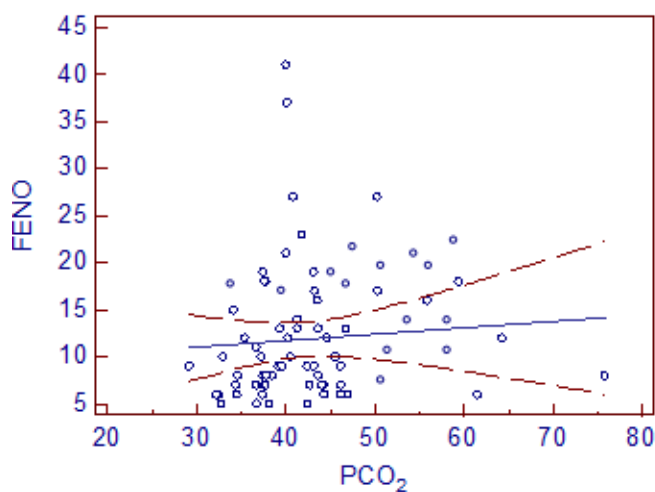
Variablat	R	95%CI	P
SO ₂	0.019	-0.2317 - 0.2676	0.8
PCO ₂	0.074	-0.1765 - 0.3164	0.5
PO ₂	0.007	-0.2409 - 0.2546	0.9
pH	-0.11	-0.3587 - 0.1385	0.3

(*ndryshim statistikisht i rëndësishëm)



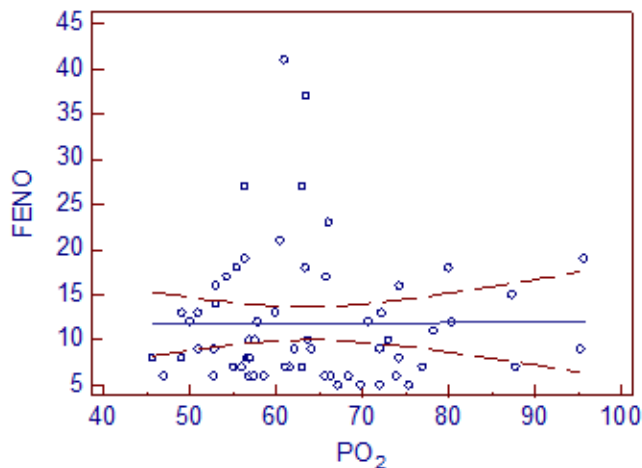
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe SO₂ ($r=0.02$ $p=0.8$).

Figura 3. 52 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe SO₂



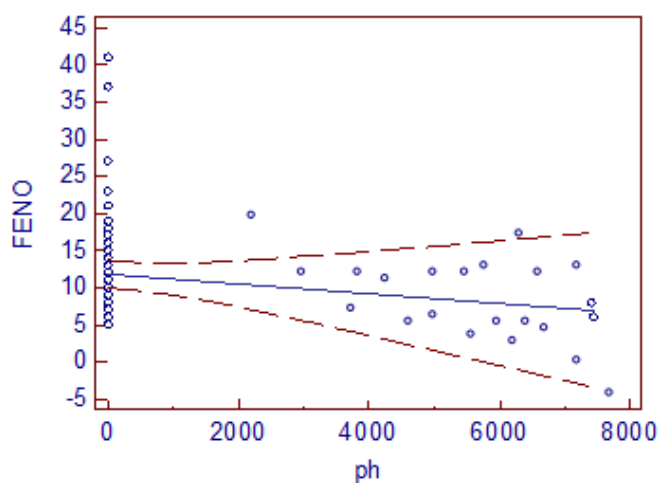
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe PCO₂ ($r=0.07$ $p=0.5$).

Figura 3. 53 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe PCO₂



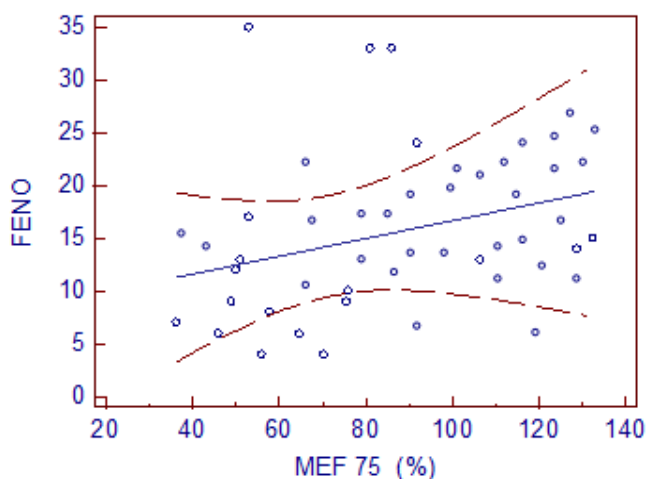
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe PO_2 ($r=0.07$ $p=0.9$).

Figura 3. 54 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe PO_2



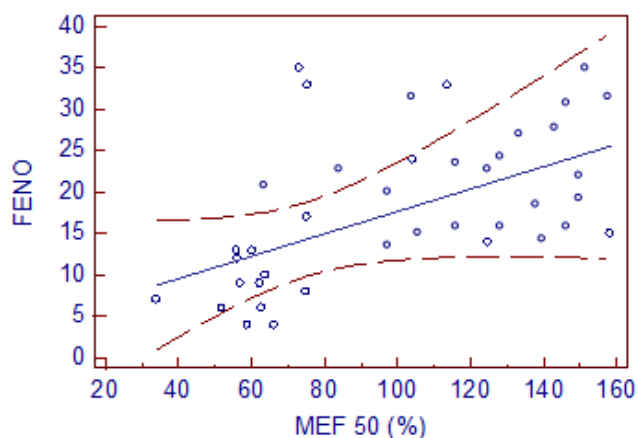
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe pH ($r=-0.11$ $p=0.3$).

Figura 3. 55 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe pH



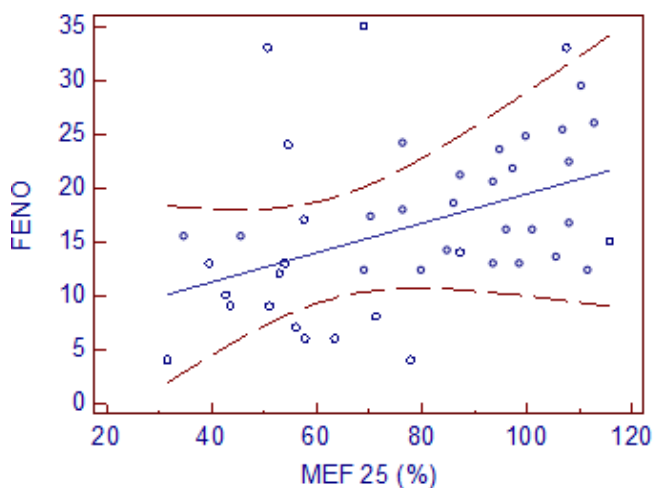
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe $MEF_{75}(\%)$ për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore ($r=0.23$ $p=0.3$).

Figura 3. 56 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe $MEF_{75}(\%)$ për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore



Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe MEF₅₀ (%) për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore ($r=0.4$ $p=0.08$).

Figura 3. 57 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe MEF₅₀(%) për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

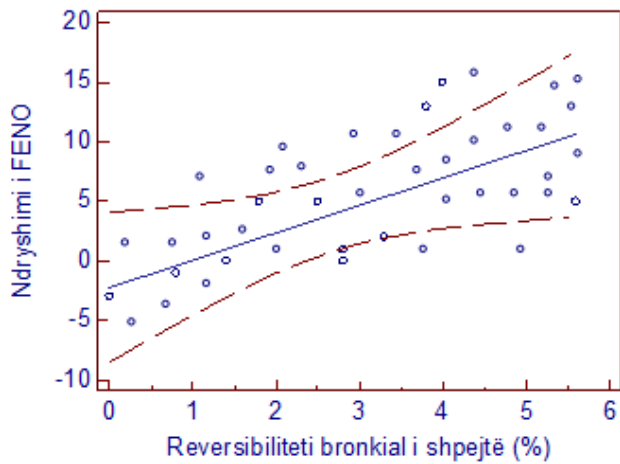


Nuk vërehet korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe MEF₂₅ (%) për pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore ($r=0.3$ $p=0.2$).

Figura 3. 58 Korrelacioni midis vlerave të FENO dhe MEF₂₅ (%) për pacientet me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

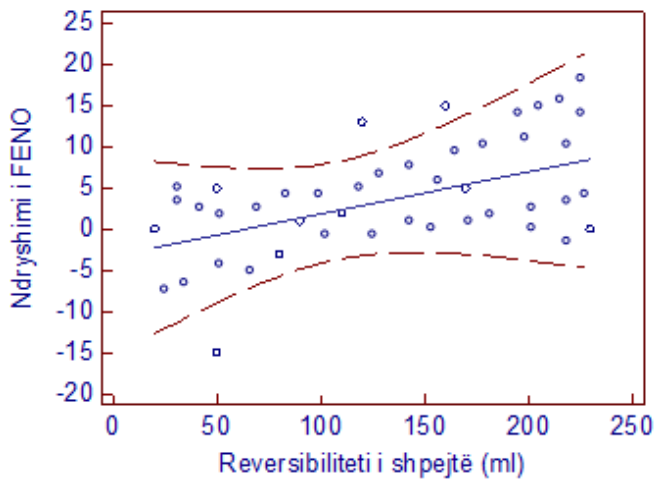
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet RV(%) dhe FENO tek pacientët me SPOK me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore. Me rritjen e RV (%) rritet dhe FENO por mardhënia nuk është sinjifikante ($r=0.07824$ $p=0.8$).

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet RV/TLC(%) dhe FENO. Me rritjen e RV/TLC(%) rritet dhe FENO por mardhënia nuk është sinjifikante ($r=0.2407$ $p=0.5$).



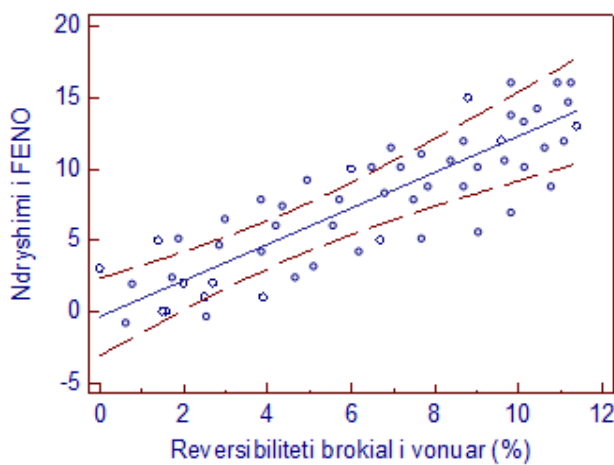
Vërehet një mardhënie statistikisht e rëndësishme e ndryshimit të vlerave të FENO reversibilitetin bronkial të shpejtë në % ($y = -2.1939 + 2.2963x$ F-ratio=6.2 p=0.03)

Figura 3. 59 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj reversibilitetit bronkial të shpejtë (%)



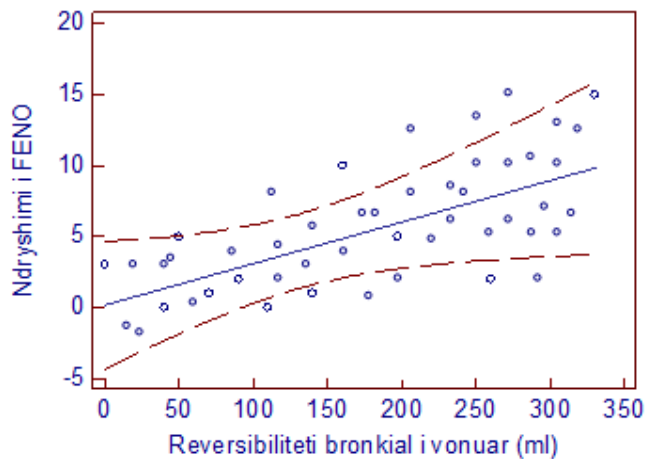
Vërehet një mardhënie statistikisht e rëndësishme e rritjes së ndryshimit të FENO me rritjen e reversibilitetit bronkial të shpejtë në ml ($y = -3.9607 + 0.08945x$ F-ratio=12.8 p<0.01)

Figura 3. 60 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj reversibilitetit bronkial të shpejtë (ml)



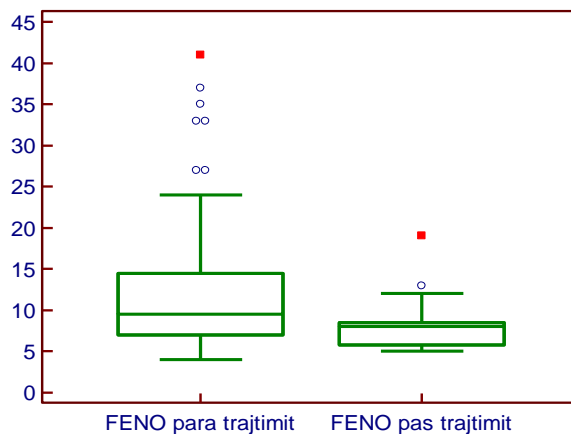
Vërehet një mardhënie statistikisht e rëndësishme e rritjes së ndryshimit të FENO me rritjen e reversibilitetit bronkial të vonuar në % ($y = -0.3608 + 1.2683x$ F-ratio=34.2 p<0.01)

Figura 3. 61 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj reversibilitetit bronkial të vonuar (%)



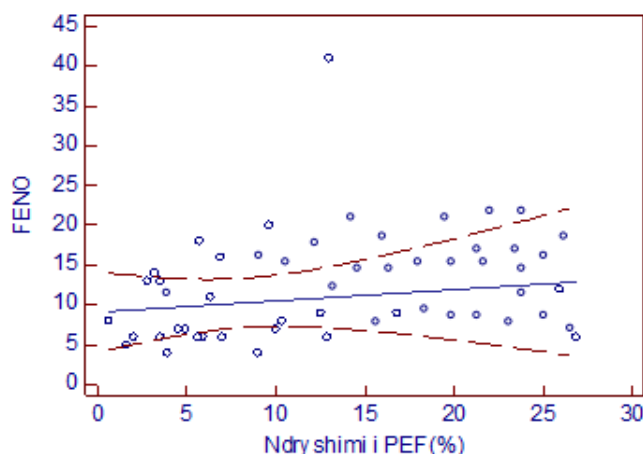
Vërehet një mardhënie statistikisht e rëndësishme e rritjes së ndryshimit të FENO me rritjen e reversibilitetit bronkial të vonuar në ml ($y = 0.1514 + 0.02926 x$ F-ratio=5.7 p=0.04)

Figura 3. 62 Regresioni i ndryshimit të FENO ndaj reversibilitetit bronkial të vonuar (ml)



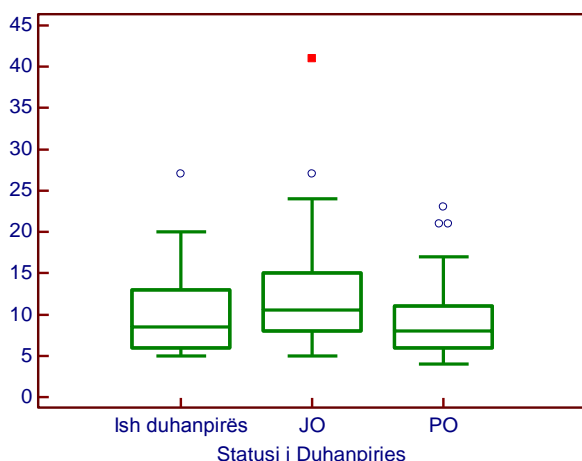
Vlera mesatare e FENO para trajtimit me kortikosteroid tek pacientet me SPOK është 11.9 (± 7.5) ndërsa pas trajtimit është 8.2 (± 3.3), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.2$ p=0.02).

Figura 3. 63 Krahasimi i vlerave të FENO para dhe pas trajtimit me kortikosteroid



Nuk vërehet korrelacion sinjifikant i vlerave të ndryshimit të PEF(%) dhe FENO ($r=0.124$ 95%CI - 0.2744 - 0.4898 p=0.5. Me rritjen e vlerave të ndryshimit të PEF(%) rritet vlera e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.

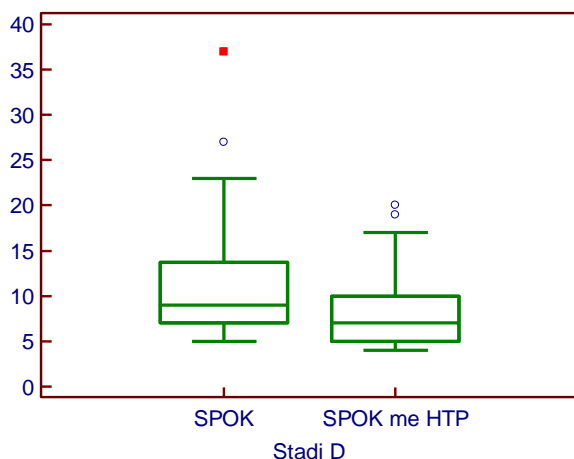
Figura 3. 64 Ndryshimi i PEF(%) me FENO



Vlera mesatare e FENO tek pacientët jo duhanpirës është $M=12.5 (\pm 7.3)$, më e lartë krahasuar me duhanpirësit $M=8.8 (\pm 4.2)$ dhe me ish duhanpirësit $M=10.5 (\pm 6.3)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=4.8 p=0.01).

Figura 3. 65 Krahasimi i FENO me tre kategoritë e duhanpirjes

Në studim u krahasuan vlerat e FENO në 43 pacientët me SPOK stadi D me 28 pacientët me SPOK stadi D të shoqëruar me Hipertension pulmonar.



Vlera mesatare e FENO tek pacientët me SPOK stadi D është $11.4 (\pm 6.7)$ ndërsa tek pacientët me SPOK me HTP është $8.5 (\pm 4.4)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=2.0$ p=0.04).

Figura 3. 66 Krahasimi i vlerave të FENO në pacientët me SPOK dhe në SPOK me HTP

3. 4. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me astma bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes)

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK është $M=39.4 (\pm 52.7)$. Vlera cut off >26 ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes) me sensitivitet 83% dhe specificitet 79.5%, (AUC=0.816 p<0.01).

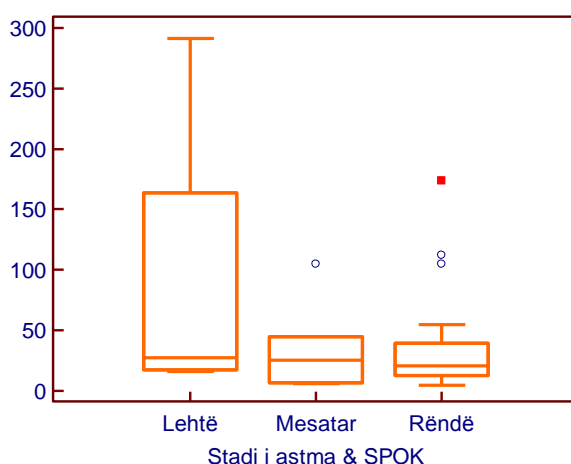
Tabela 3. 23 Numëri i pacientëve sipas stadi të sëmundjes

Stadi i sëmundjes	N	%
I lehtë	4	9.8
Mesatar	6	14.5
E rëndë	31	75.7
Total	41	100.0

Mbizotërojnë pacientët në stadin “e rëndë” me 31(75.7%) raste me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me stadet e tjera ($\chi^2=33.1$ $p<0.01$)

Tabela 3. 24 Vlera e FENO sipas stadi të sëmundjes

Stadi i sëmundjes	M	SD	Me	Min	Max	25 - 75 P
I lehtë	90.5	133.9565	27.5	16	291	16.000 - 291.0
Mesatar	35.667	36.9955	25.5	6	105	6.000 - 105.00
E rëndë	33.548	36.0221	21	5	174	5.000 - 156.95



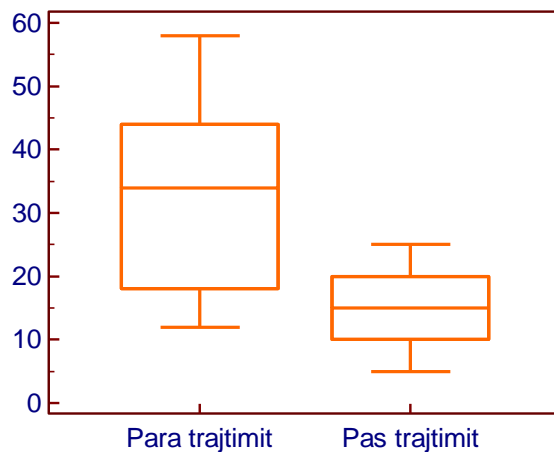
Nuk vërehet ndryshim sinjifikant i vlerave të FENO sipas stadi të Astma dhe SPOK (ANOVA F-ratio=2.1 $p=0.1$)

Figura 3. 67 Krahasimi i nivelit të FENO sipas stadi të sëmundjes

Tabela 3. 25 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial

Grada e obstruksionit bronkial	M	SD	Me	Min	Max	25 - 75 P
rrugët e vogla	28.5	10.6	28.5	21	36	21.0 - 36.0
i lehtë	81.3	108.5	33	7	291	19.0 - 105.0
Mesatar	33.2	44.1	20	6	174	12.0 - 35.0
i rëndë	38.4	32.9	31	5	112	14.0 - 44.
shumë i rëndë	16.8	8.2	17.5	5	27	10. - 24.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial (ANOVA F-ratio=1.04 $p=0.4$)



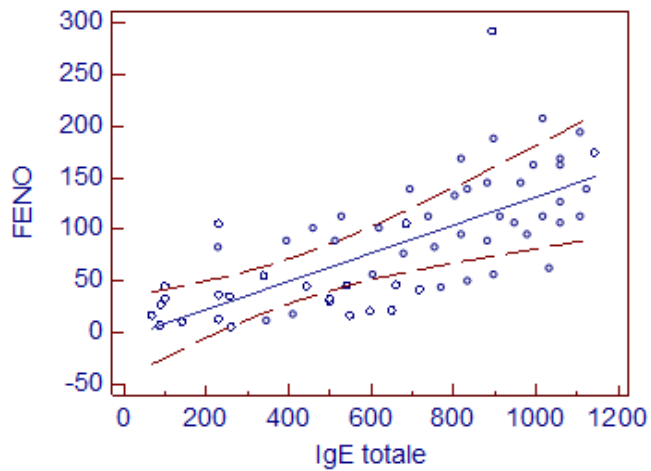
Vlera mesatare e FENO para trajtimit me kortikosteroid është 32.4 (± 14.5) ndërsa pas trajtimit është 14.7 (± 6.7), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=4.1$ $p<0.01$)

Figura 3. 68 Krahasimi i nivelit të FENO para dhe pas trajtimit tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK

Tabela 3. 26 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm

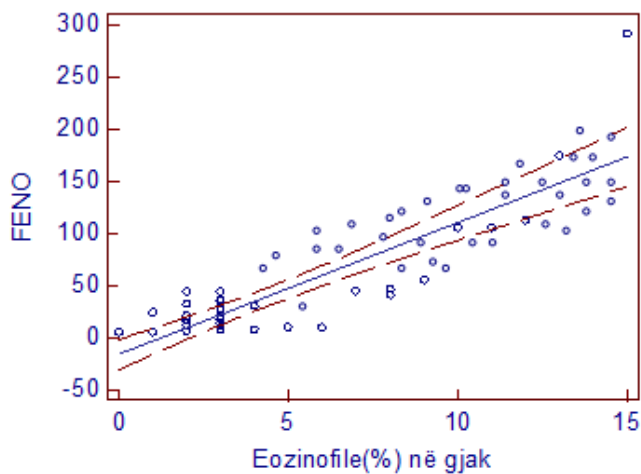
Variablat	R	95%CI	p
Reversibiliteti bronkial i shpejtë në %	-0.3057	-0.6376 - 0.1219	0.1
Reversibiliteti bronkial i shpejtë në ml	-0.236	-0.5907 - 0.1952	0.2
Reversibiliteti bronkial i vonuar në %	0.1557	-0.3513 - 0.5920	0.5
Reversibiliteti bronkial i vonuar në ml	0.2497	-0.3011 - 0.6756	0.3
Eozinofile në gjak (%)	0.642	0.3329 - 0.7172	<0.01*
IgE totale	0.6131	0.2787 - 0.8150	<0.01*
FEV ₁ (%)	0.276	0.07729 - 0.6128	0.1
FVC (%)	0.2673	-0.04399 - 0.5313	0.09
FEV ₁ /FVC (%)	0.1532	-0.1621 - 0.4401	0.3
PEF (%)	0.5294	0.2648 - 0.7198	<0.01*
TLC (%)	0.3023	-0.1367 - 0.6421	0.1
RV (%)	0.02289	-0.4026 - 0.4403	0.9
ITGV (%)	0.1224	-0.3155 - 0.5174	0.5
RV/TLC (%)	-0.1299	-0.5229 - 0.3086	0.5

(*ndryshimi është statistikisht i rëndësishëm)



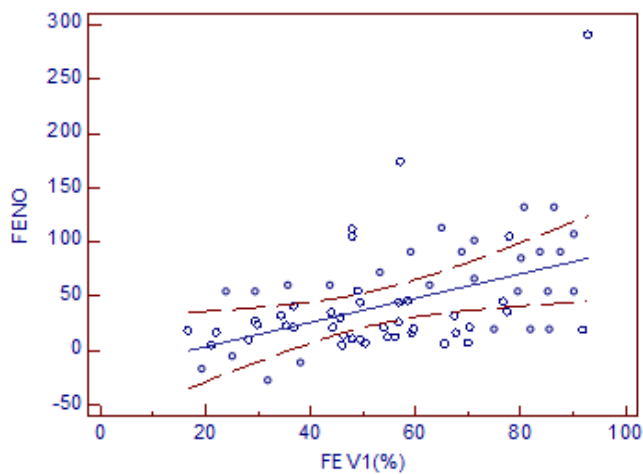
Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO dhe IgE totale ($r = -0.61$ $p < 0.01$).

Figura 3. 69 Korrelacioni i FENO me IgE totale tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK



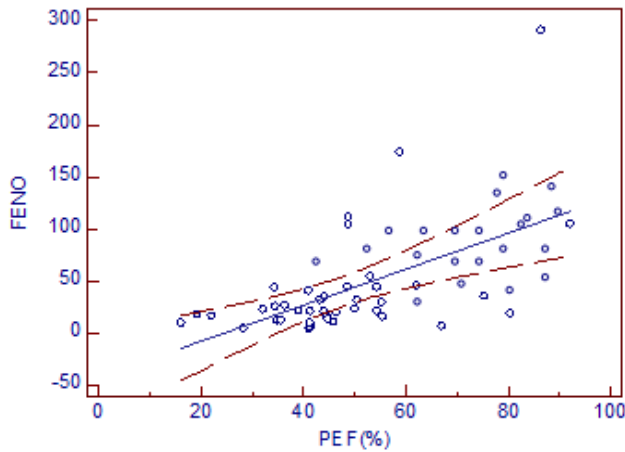
Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO me eozinofilet (%) në gjak ($r = 0.64$ $p < 0.01$).

Figura 3. 70 Korrelacioni i FENO me eozinofilet (%) në gjak tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK



Vërehet korrelacion mesatar jo sinjifikant ndërmjet FENO dhe FEV₁(%) totale ($r = 0.27$ $p = 0.1$).

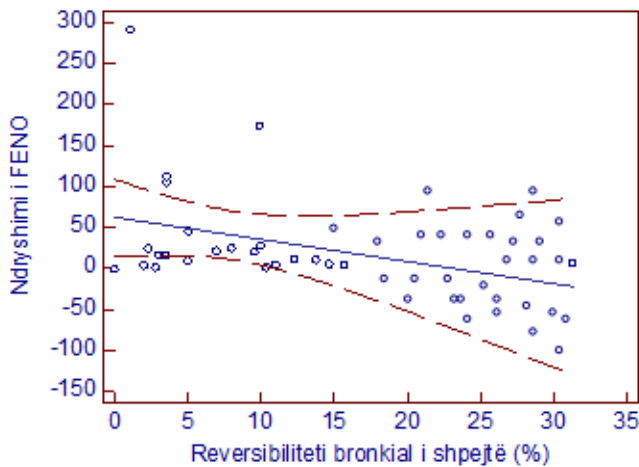
Figura 3. 71 Korrelacioni i FENO me FEV₁(%) tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK



Vërehet korrelacion statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO dhe PEF(%) ($r= 0.52$ $p<0.01$).

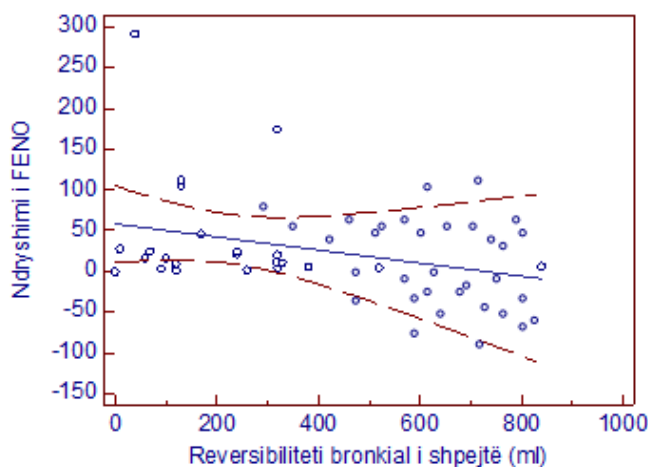
Figura 3. 72 Korrelacioni i FENO me PEF(%)

Nuk vërehet korrelacion midis FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në % ($p=0.1$) dhe në ml ($p=0.2$), reversibilitetit bronkial të vonuar në % ($p= 0.5$) dhe në ml ($p=0.3$), FVC (%) ($p=0.09$), FEV₁/FVC (%) ($p =0.3$), TLC (%) ($p= 0.1$), RV (%)



($p=0.9$), ITGV (%) ($p= 0.5$), RV/TLC (%) ($p=0.5$) Vërehet korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë (%) ($r=-0.26$ $p=0.2$).

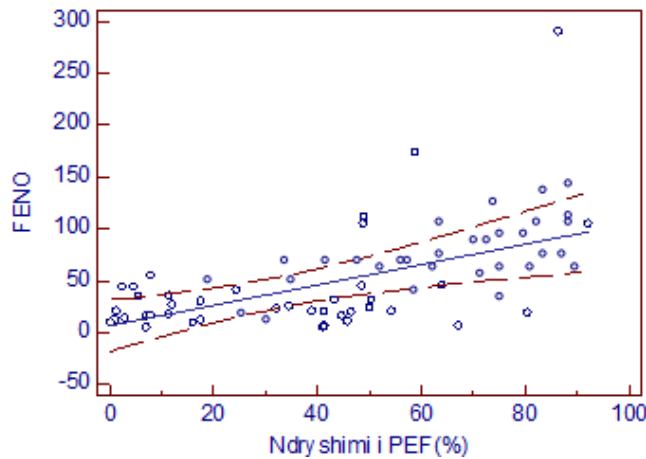
Figura 3. 73 Korrelacioni i ndryshimit të FENO me reversibilitetin bronkial të shpejtë (%)



Vërehet korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë (ml) ($r=-0.21$ $p=0.3$).

Figura 3. 74 Korrelacioni i ndryshimit të FENO pas trajtimit me reversibilitetin bronkial të shpejtë (ml)

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të vonuar (%) ($r=0.29$ $p=0.2$). Me rritjen e vlerës së reversibilitetit të vonuar (%) rritet dhe FENO por mardhënia nuk është sinjifikante. Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe reversibilitetit bronkial të vonuar (ml) (0.2395 $p=0.4$). Me rritjen e vlerës së reversibilitetit të vonuar (%) rritet dhe FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.



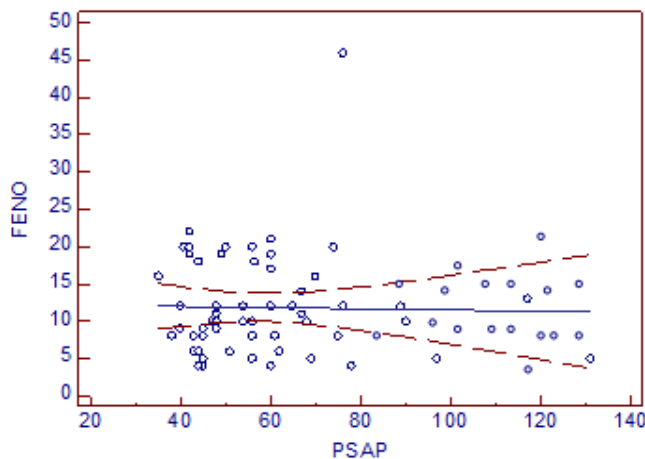
Vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të PEF(%) dhe FENO ($r=0.468$ 95%CI 0.1877 - 0.6783 $p=0.02$). Me rritjen e vlerës së ndryshimit të PEF(%) rritet dhe FENO

Figura 3. 75 Korrelacioni midis ndryshimit të PEF(%) dhe FENO tek pacientët me astma bronkiale dhe SPOK

3. 5. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me HTP sekondar

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me HTP është $M=12.9$ (± 7.9)

Vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet FENO dhe eozinofileve në gjak ($r=0.04$ $p=0.7$).

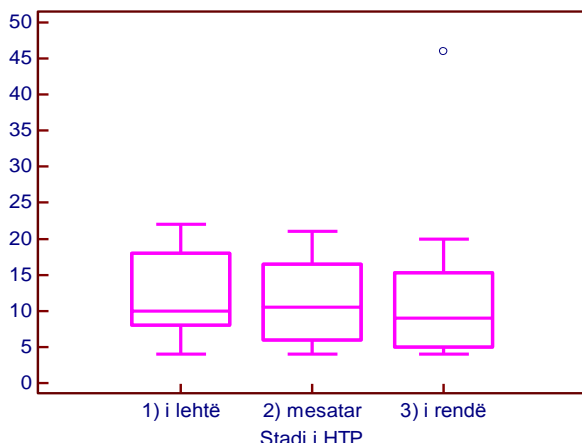


Vërehet korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet FENO dhe PSAP ($r=-0.01$ $p=0.8$).

Figura 3. 76 Korrelacioni i FENO me PSAP

Tabela 3. 27 Vlerat e FENO sipas stadi të HTP

Stadi i sëmundjes	M	SD	Med	Min	Max	25 - 75 P
i lehtë	11.9	5.3	10	4	22	8.0 - 18.0
mesatar	11.5	5.6	10.5	4	21	6.0 - 16.5
e rëndë	13.0	12.0	9	4	46	5.0 - 15.2

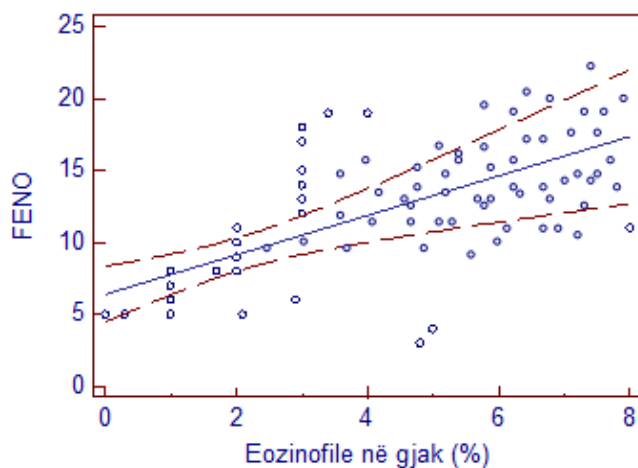


Vlera e FENO në stadin e lehtë është $M=11.9 (\pm 5.3)$, në stadin mesatar është $M=11.5 (\pm 5.6)$ dhe në stadin e rëndë është $M=13.0 (\pm 5.6)$, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=0.23 p=0.7)

Figura 3. 77 Vlerat e FENO sipas stadi të HTP

3. 6. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me bronhektazi

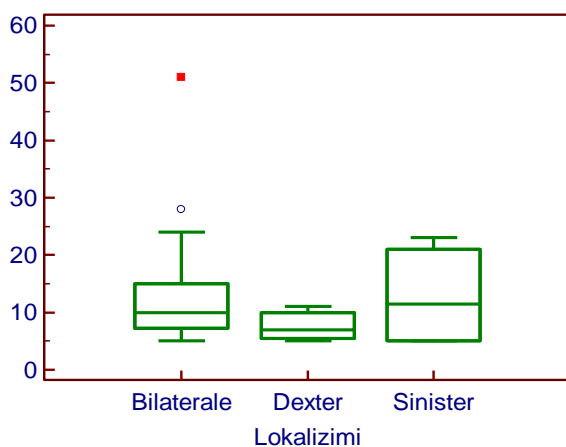
Vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronhektazi është $M=12.1 (\pm 7.9)$.



Vlera cut off >11ppb e FENO ka aftësi parashikuese për riakutizimin e bronhektazisë me sensitivitet 41.1% dhe specificitet 81%, (AUC=0.569 p=0.3).

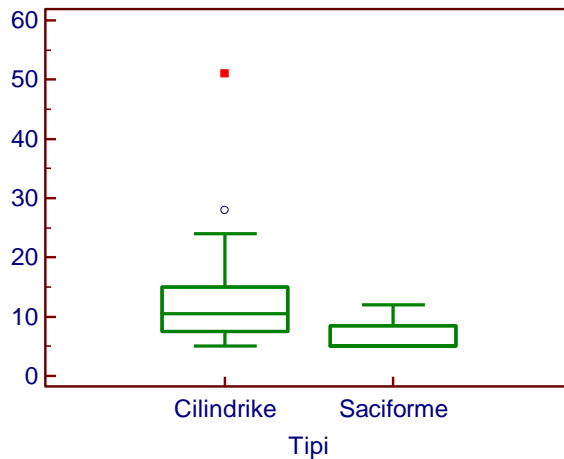
Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak (%) ($r=0.41$ p=0.02)

Figura 3. 78 Korrelacion midis vlerave të FENO dhe eozinofileve (%) në gjak



Vlera e FENO në lokalizimin bilateral është $M=12.3$, në lokalizimin dexter është $M=7.6$ dhe në lokalizimin sinistër është $M=12.8$, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=0.4 p=0.6)

Figura 3. 79 Krahasimi i vlerave të FENO sipas lokalizimit të bronhektazisë

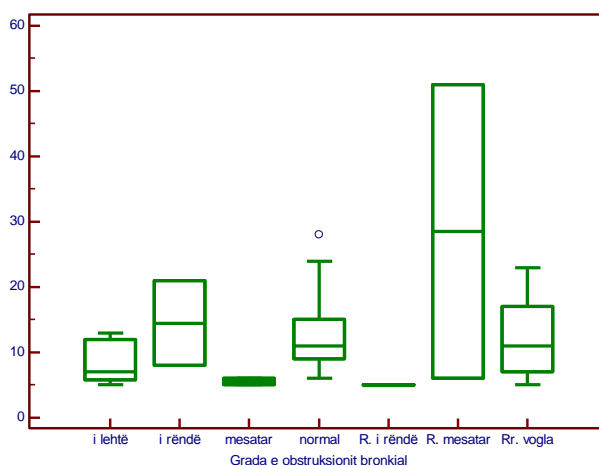


Vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronjektazi cilindrike është 12.6 ($\pm 80.$) ndërsa tek pacientët me bronjektazi saciforme është 6.7 (± 3.5) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.4$ $p=0.04$).

Figura 3. 80 Krahasimi i nivelit të FENO sipas tipit të bronjektazisë

Tabela 3. 28 Vlera e FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial dhe restriksionit në bronjektazi

Grada e obstruksionit bronkial dhe restriksionit	M	SD	Med	Min	Max	25 - 75 P
normal	13.0	6.14	11	6	28	9.0 - 15.0
rrugët e vogla	12.1	5.8	11	5	23	7.0 - 17.0
i lehtë	8.2	3.2	7	5	13	5.75 - 12.0
mesatar	5.5	0.70	5.5	5	6	5.0 - 6.0
i rëndë	14.5	9.1	14.5	8	21	8.0 - 21.0
Restriktiv mesatar	28.5	31.81	28.5	6	51	6.0 - 51.0
Restriktiv i rëndë	5	1.2	5	2	5	5.0 - 5.0



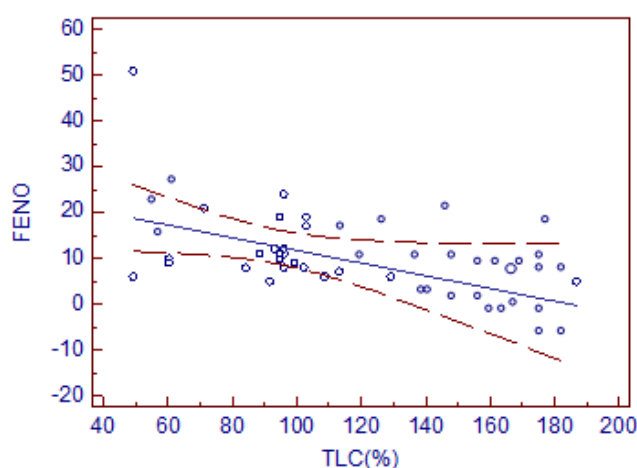
Vlera më e madhe e FENO është në tipin restriktiv mesatar $M=28.5$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipet e tjera (ANOVA F -ratio=2.6 $p=0.03$)

Figura 3. 81 Krahasimi i vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial dhe restriksionit

Tabela 3. 29 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm

Variablat	r	95%CI	P
FEV ₁ (%)	0.03	-0.2389 - 0.3063	0.7
FVC (%)	-0.1748	-0.4273 - 0.1030	0.2
FEV ₁ /FVC (%)	0.2	-0.06963 - 0.4544	0.1
PEF (%)	-0.03	-0.3011 - 0.2442	0.8
TLC (%)	-0.3954	-0.6837 - 0.03361	0.05*
RV (%)	-0.3767	-0.6718 - 0.02167	0.06
ITGV (%)	-0.3587	-0.6603 - 0.04245	0.07
RV/TLC (%)	-0.3189	-0.6341 - 0.08724	0.1

(*ndryshimi është statistikisht i rëndësishëm)



Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm negativ i FENO me TLC(%) (r=-0.39 p=0.05)

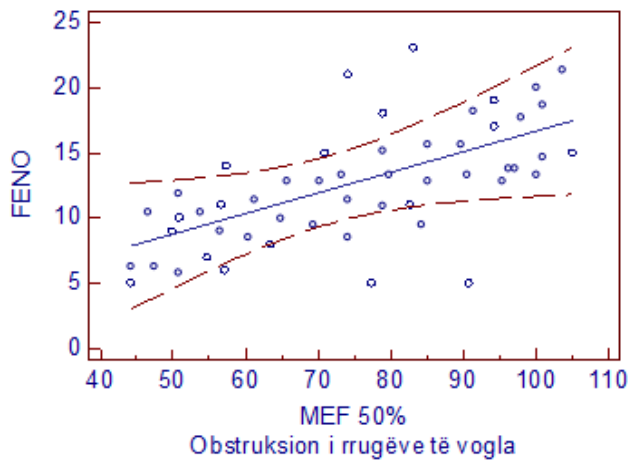
Figura 3. 82 Korrelacion midis vlerave të FENO dhe TLC(%)

Tabela 3. 30 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm në bronhektazi të shoqëruar me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

Variablat	r	95%CI	P
MEF ₇₅ (%)	0.33	0.1535 - 0.6949	0.1
MEF ₅₀ (%)	0.48	0.02747 - 0.7777	0.03*
MEF ₂₅ (%)	-0.1049	-0.5451 - 0.3806	0.6
RV(%)	-	-0.8367 - 0.7830	0.8
	0.07827		
RV/TLC(%)	-0.2897	-0.8916 - 0.6823	0.5

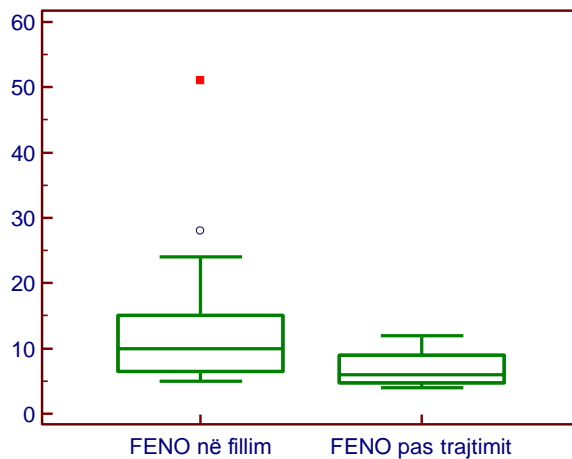
Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe RV(%) (-0.07827 p=0.8). Me rritjen e vlerës së RV(%) ulet vlera e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO dhe RV/TLC(%) (-0.289 p=0.5). Me rritjen e vlerës së RV/TLC(%) ulet vlera e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.



Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm pozitiv i FENO me MEF₅₀(%) (r=0.48 p=0.03)

Figura 3. 83 Korrelacion midis vlerave të FENO dhe MEF₅₀ (%) për pacientët me bronhektazi me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

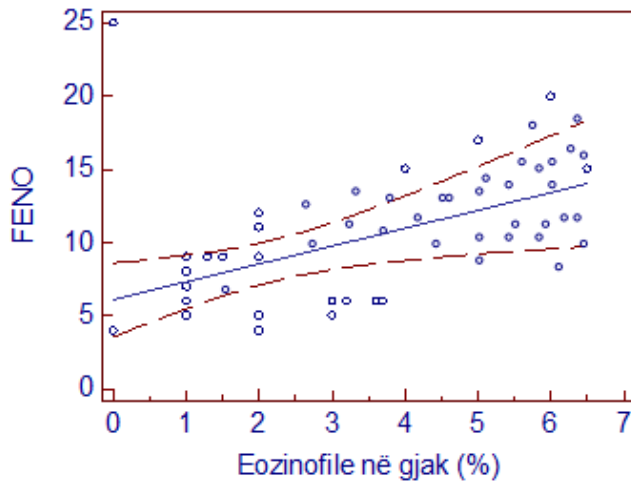


Vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronhektazi në fillim të trajtimit me antibiotik është 12.1 (±7.9.) ndërsa pas trajtimit është 7.0 (±3.1), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=4.4 p=0.01).

Figura 3. 84 Vlera e FENO ne fillim dhe pas trajtimit

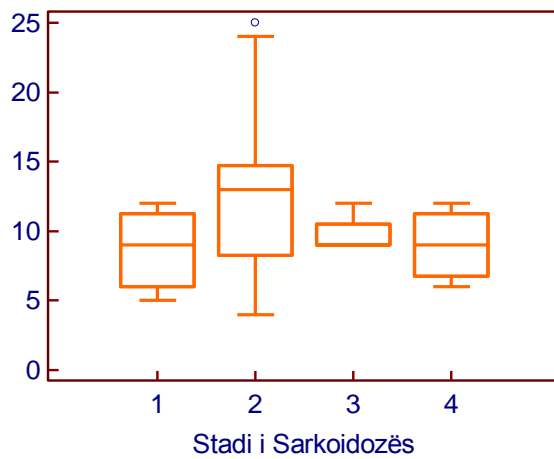
3. 7. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me sarkoidozë.

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me sarkoidozë është M=11.1 (±4.7)
 Vlerë cut off >8ppb e FENO ka aftësi parashikuese për akutizimin e sarkoidozës është me sensitivitet 41.4% dhe specificitet 53.3%, (AUC=0.511 p=0.4)



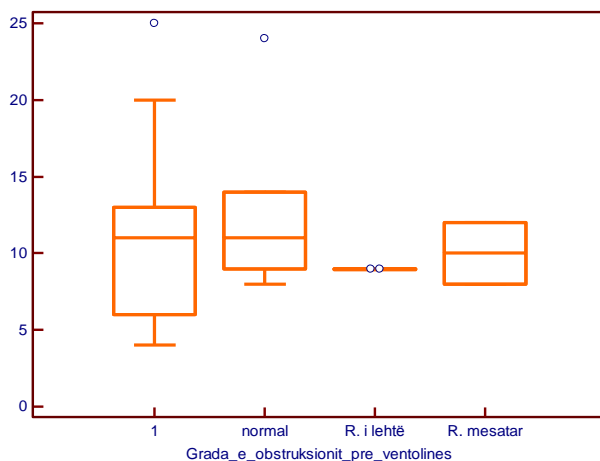
Vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak ($r=0.39$ $p=0.01$).

Figura 3. 85 Korrelacioni i FENO me eozinofilet në gjak



Vlera e FENO në stadin 1 të sëmundjes është $M=8.6$ (± 2.6), në stadin 2 është $M=12.5$ (± 5.5), në stadin 3 është $M=9.7$ (± 1.5) dhe në stadin 4 është $M=9.0$ (± 3.0), pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=1.9 $p=0.1$)

Figura 3. 86 Krahasimi i vlerave të FENO sipas stadiit të sarkoidozës



Nuk vërehet ndryshim sinjifikant i vlerës së FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial (ANOVA F-ratio=0.8 $p=0.5$)

Figura 3. 87 Krahasimi i vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial

Tabela 3. 31 Numëri i pacientëve dhe vlera e FENO në pacientët me sarkoidozë me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore.

FENO	Vlerat
N	24
Mesatare	11.375
SD	5.0803
Mediana	11.5
Minimum	4
Maximum	25
25 - 75 P	7.500 - 13.500

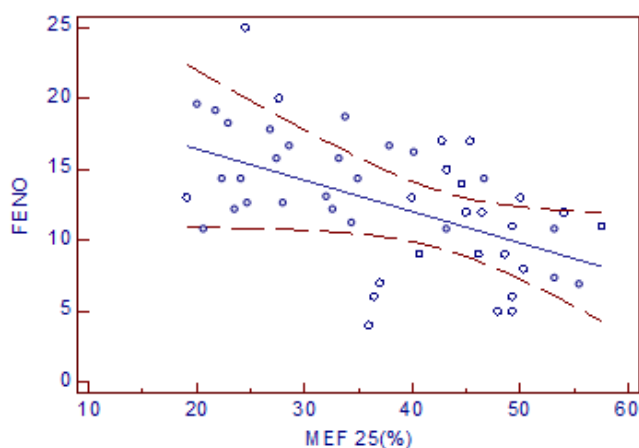
Tabela 3. 32 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm

Variablat	r	95%CI	p
FEV ₁ (%)	-0.004	-0.3199 - 0.3112	0.9
FVC (%)	-0.10	-0.4081 - 0.2253	0.5
FEV ₁ /FVC (%)	0.08	-0.2410 - 0.3864	0.6
PEF (%)	-0.01	-0.3330 - 0.2978	0.9
TLC (%)	-0.21	-0.5424 - 0.1747	0.2
RV (%)	-0.08	-0.4449 - 0.2965	0.6
ITGV (%)	-0.16	-0.5050 - 0.2242	0.4
RV/TLC (%)	0.08	-0.2985 - 0.4432	0.6
Angiotensin konvertazë (ACE)	0.28	-0.4157 - 0.7775	0.4

(*ndryshimi është statistikisht i rëndësishëm)

Tabela 3. 33 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm në sarkoidozë që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

Variablat	r	95%CI	p
MEF ₇₅ (%)	0.10	-0.3097 - 0.4894	0.6
MEF ₅₀ (%)	-0.13	-0.5120 - 0.2821	0.5
MEF ₂₅ (%)	-0.40	-0.6924 - 0.2923	0.05*
RV(%)	0.03903	-0.5101 - 0.4501	0.8
RV/TLC(%)	0.3051	-0.2057 - 0.6853	0.2

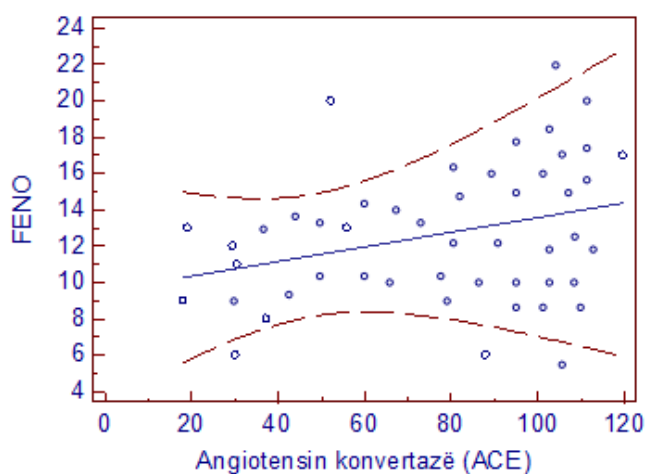


Vërehet korrelacion mesatar negativ statistikisht i rëndësishëm i FENO me MEF₂₅ (%) për rrugët e vogla (r= -0.40 p=0.05).

Figura 3. 88 Korrelacioni i FENO me MEF₂₅ (%) në pacientët me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet FENO dhe RV(%) (r=-0.03903 p=0.8). Me rritjen e vlerës së RV(%) ulet vlera e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet FENO dhe RV/TLC(%) (r=0.3051 p=0.2). Me rritjen e vlerës së RV/TLC(%) rritet vlera e FENO por mardhënia nuk është sinjifikante.



Nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet FENO dhe Angiotensin konvertazë (ACE) (r=0.28 p=0.4).

Figura 3. 89 Korrelacioni i FENO me ACE

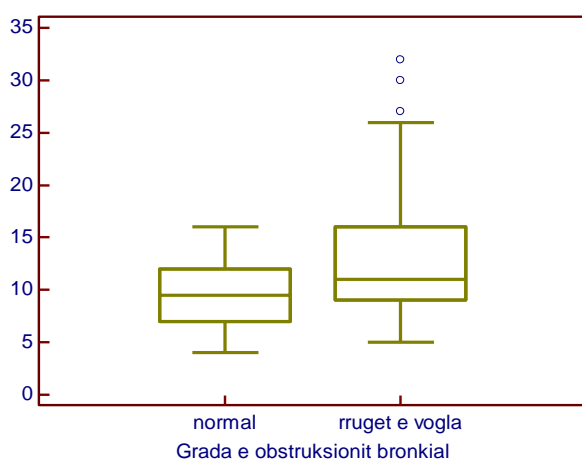
3.8. Rezultatet e analizës së të dhënave për pacientët me kollë nga GERD që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

Numëri i pacientëve me kollë nga GERD që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore është 55 dhe vlera mesatare e FENO tek këta pacientë është M= 12.7 (±6.5).

Tabela 3. 34 Korrelacioni i FENO me variablat e mëposhtëm

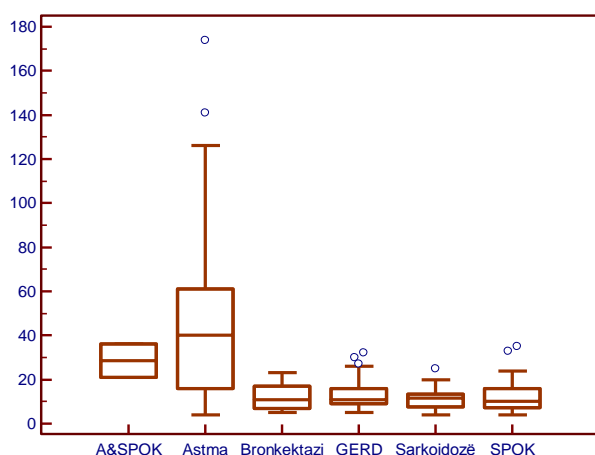
Variablat	r	95%CI	p
Eozinofilet në gjak (%)	0.20	-0.1536 - 0.5086	0.2
RV (%)	-0.37	-0.6718 - 0.02167	0.06
RV/TLC (%)	-0.31	-0.6341 - 0.08724	0.1
MEF ₇₅ (%)	0.15	-0.1324 - 0.4229	0.2
MEF ₅₀ (%)	-0.021	-0.3037 - 0.2644	0.8
MEF ₂₅ (%)	-0.16	-0.4262 - 0.1284	0.2

Nuk vërehet korrelacion sinjifikant i FENO me variablat e mësipërm.



Vlera mesatare e FENO pa obstrukcion bronkial është 8.8 (± 3.9) ndërsa me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore është 13.6 (± 6.6), pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.7$ $p=0.09$).

Figura 3. 90 Krahasimi i nivelit të FENO sipas gradës së obstrukcionit bronkial



Vlera e FENO është më e lartë tek pacientët me astmë bronkiale $M=45.49$ me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera (ANOVA F-ratio=13.5 $p<0.01$)

Figura 3. 91 Krahasimi i nivelit të FENO sipas diagnozave që shoqërohen me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore

Tabela 3. 35 Testi Tukey-Kramer për të gjitha krahasimet

Patologjia	N	M	Me ndryshim (P<0.05) nga patologjia
(1) Astma	53	45.49	(2)(3)(4)(5)(6)
(2) Astma&SPOK	2	28.50	(1)(3)(5)
(3) Bronhektazi	18	12.16	(1)(2)
(4) Kollë, Reflux	44	13.56	(1)
(5) Sarkoidozë	24	11.37	(1)(2)
(6) SPOK	15	13.60	(1)

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (1) astmë ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha patologjitë e tjera;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (2) astma dhe SPOK ndryshon në mënyrë sinjifikante me (1)astmën, (3) bronhektazinë dhe (5) sarkoidozën;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (3) bronhektazi ndryshon në mënyrë sinjifikante me (1) astmën dhe (2) astma dhe SPOK;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (4) kollë nga refluksi gastroezofagal ndryshon në mënyrë sinjifikante me (1) astmën;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (5) sarkoidozë ndryshon në mënyrë sinjifikante me (1) astmën dhe (2) astma dhe SPOK;

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me (6) SPOK ndryshon në mënyrë sinjifikante me (1) astmën.

IV DISKUTIMI

4.1. Diskutimi i rezultateve për pacientët me astma bronkiale

- Astma është një sëmundje heterogjene që karakterizohet nga inflamacioni kronik dhe obstrukcion reversibël i rrugëve ajrore ⁽⁵³³⁾.

Në pacientët me astma rritja e vlerave të FENO mendohet të rezultojnë nga rritja e shprehjes dhe aktivitetit të iNOS në epitelin bronkial dhe qelizat inflamatore ^(247, 283, 544).

Në këtë studim u krahasuan vlerat e FENO në astma në krahasim me sëmundjet e tjera si SPOK, astma bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes), hipertensionin pulmonar sekondar, bronhektazi, sarkoidozë. Niveli i FENO tek pacientët me astma bronkiale është i rritur 41.7 (± 36.6), që ndryshon statistikisht rëndësishëm në krahasim me vlerat e FENO në patologjitë e tjera (ANOVA F-ratio=21.2 $p < 0.01$). Ky rezultat del në përputhje me studimet e tjera që kanë treguar vlera të larta të FENO në astma bronkiale ^(74, 545) duke treguar që nivelet e larta të FENO janë shumë sugjестive për astma ⁽²⁵²⁾ si tregues i inflamacionit eozinofilik ⁽²⁴⁷⁾.

Ka të dhëna që tregojnë se faktorët që udhëheqin në rritjen e FENO në astma janë të ndryshme nga ato në SPOK ⁽²³⁰⁾. Ka ndryshim midis vlerave të FENO në astmë dhe SPOK pasi inflamacioni në rrugët ajrore në astma është eozinofilik dhe/ose neutrofilik kurse në SPOK është neutrofilik \pm eozinofilik ⁽⁵³³⁾. Një shpjegim tjetër i mundshëm për vlera më të ulëta të FENO në SPOK është se duhanpirja redukton vlerat e FENO probabilitisht nga dëmtimi i eNOS dhe iNOS ^(546, 547). Gjithashtu meqënëse në qëndër të fizpatologjisë së SPOK-ut janë rrugët e vogla dhe parenkima pulmonare, teknikat që përfshijnë matjen e FENO nga rrugët e mëdha mund të mos e masin në mënyrë të saktë. Teknikat e vetme ekspiratore masin kryesisht vlerat e FENO që derivojnë nga rrugët e mëdha dhe reflektojnë në mënyrë të pjesëshme inflamacionin periferik ^(372, 386).

Në studimin tonë rezultoi që nuk ka ndryshim midis vlerave të FENO në astma dhe astma me SPOK pasi inflamacioni i rrugëve ajrore në këto patologji është eozinofilik dhe /ose neutrofilik ⁽⁵³³⁾.

- Inflamacioni i bronkeve me rritjen e numrit të eozinofileve dhe mast cells është një tipar i astmës atopike dhe jo atopike, por biopsia e studimeve nga Amin dhe bashkë-punëtorët kanë gjetur infiltrim të eozinofileve në mukozën e bronkeve të jetë më e theksuar në astmën atopike se në ato jo atopike ⁽²⁷⁷⁾. Në të kundërt, studimet me biopsi nga Karjalainen dhe bashkë-punëtorët ⁽²⁸¹⁾ nuk gjetën asnjë ndryshim në profilin e qelizave inflamatore mes astmës atopike të sapo diagnostikuar dhe astmës jo atopike. FENO është e rritur në pacientët me astma me inflamacion eozinofilik të bronkeve, por në përgjithësi mbetet i ulët në pacientët me astma jo eozinofilike ⁽²⁵⁵⁾. Pra një test pozitiv FENO mund të jetë e dobishme për të vendosur një diagnozë të astmës. Megjithatë një test negativ mund të mos jetë i dobishëm ta hedhë poshtë atë ⁽²⁵⁶⁾. Kështu u analizua korrelacioni midis FENO dhe % së eozinofileve në gjak dhe rezultoi statistikisht i rëndësishëm ($p < 0.01$) si dhe krahasuam dhe vlerat e FENO tek pacientët me përqindje të eozinofileve pozitive në gjak [46.2 (± 24.9)] me pacientët me përqindje të eozinofileve negative në gjak [37.8 (± 36.2)] me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.2$ $p=0.03$), pasi FENO është një tregues i inflamacionit eozinofilik ⁽²⁴⁷⁾. Rezultat ky i gjetur dhe në studime të tjera ⁽³⁰¹⁾.
- Nivelet e rritura të FENO mund të zbulohen para se të mund të përcaktohet ndonjë ndryshim në parametrat e funksionit pulmonar ^(304, 305). Udhëzuesit e fundit rekomandojnë diagnozën dhe trajtimin e astmës bazuar në simptomat dhe

spirometria (FEV₁)⁽³⁵³⁾. Shpesh ka pak ose jo korrelacion midis simptomave dhe obstrukcionit të rrugëve të mëdha ajrore (FEV₁) ose midis FEV₁ dhe inflamacionit bronkial^(125, 303, 548, 549) në astma. Ka korrelacion të dobët midis FENO dhe testeve funksionale pulmonare në pacientët me astma⁽¹⁴⁾. Ndërsa ndryshimet longitudinale në FENO korrelojnë në mënyrë sinjifikante me funksionin pulmonar⁽³²⁾. Niveli i FENO korrelon me frekuencën e simptomave dhe përdorimin e bronkodilatatorëve, por jo me FEV₁⁽³⁰⁶⁾. Në studime të ndryshme është treguar që nuk ka korrelacion sinjifikant midis FENO dhe FEV₁ në pacientë me astma^(15, 16, 230, 283, 307, 308, 349), ndërsa në një studim tjetër është gjetur korrelacion sinjifikant midis FENO dhe FEV₁ (p<0.0059, r=0.468) dhe midis FENO dhe FEF₂₅₋₇₅ (p<0.0098, r=0.439)⁽³⁰⁹⁾. FEV₁ është parametri më i përdorur në diagnozën dhe monitorimin e trajtimit në pacientët astmatikë. Disa autorë janë të dyshimtë në lidhje me rëndësinë e FEV₁, vlerësimi, sidomos në pacientët me astmë të lehtë⁽¹⁵⁾.

Në studimin tonë kanë marrë pjesë pacientë në stadet e ndryshme të astmës. Kështu ne shqyrtuam lidhjen midis vlerave të FENO dhe funksionit pulmonar dhe ndryshimi i këtyre vlerave pas përdorimit të β₂-agonistit me veprim të shkurtër. Në këtë studim vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet FENO me FEV₁(%) (p=0.3), me FVC (%) (r=0.21 p= 0.1) dhe korrelacion i dobët statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO dhe PEF (%) (p<0.01) dhe korrelacion i dobët negativ statistikisht i rëndësishëm me R_{aw} % (p=0.05).

Literatura ka treguar se nuk ka korrelacion midis FENO dhe raportit FEV₁/FVC në pacientët me astma⁽³¹⁰⁾, nuk ka korrelacion sinjifikant midis FENO dhe (RV/TLC)⁽²³⁰⁾, dhe korrelon me ndryshueshmërinë e PEF^(247, 300, 311, 314). Ndërsa Brindicci *et al.*, kanë treguar një korrelacion sinjifikant midis NO alveolar (CalvNO) dhe FEV₁ dhe FEV₁/FVC, e cila nuk është parë në subjektet e shëndetshëm dhe në astmën e lehtë⁽²²⁹⁾. FENO në pacientët me astmë korrelon me ndryshueshmërinë e PEF^(247, 300, 311, 314). Niveli i FENO korrelon në mënyrë sinjifikante me reversibilitetin bronkial^(283, 311-313). Në këtë studim nuk u konstatua korrelacion midis FENO dhe FEV₁/FVC (%) (p=0.1), TLC (%) (p=0.6), RV (%) (p=0.3), ITGV % (p=0.9), RV/TLC (%) (p= 0.1), kjo mund të shpjegohet me faktin që burgosja e ajrit dhe FENO janë përcaktues të pavarur për hiperinflacionin pulmonar në astma⁽⁵⁵⁰⁾.

- FEV₁ nuk është sensitive ndaj disfunkcionit të rrugëve të vogla ajrore^(551, 552) ndaj në astmën e shoqëruar me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore nuk mund të realizohet monitorimi. Në një studim korrelacion sinjifikant është gjetur midis FENO dhe FEF₂₅₋₇₅⁽³⁰⁹⁾. Tek ky studim në pacientët me astma bronkiale që shoqërohej me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore rezultoi korrelacion i dobët statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO me MEF₅₀ (%) (r=0.28 p=0.05), por nuk kishte korrelacion me MEF₇₅ (%) (p=0.08) dhe MEF₂₅ (%) (p=0.8)
- Korrelacioni i FENO me reversibilitetin bronkial është pak i qartë⁽⁵⁵³⁾. Në disa studime niveli i FENO korrelon në mënyrë sinjifikante me reversibilitetin bronkial^(283, 311-313). Është treguar që FENO korrelon me reversibilitetin bronkial vetëm tek personat atopikë⁽⁵⁵⁴⁾. Në këtë studim vërehet korrelacion i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit të shpejtë në % (p=0.5) dhe në ml (p=0.6) kjo për faktin se β₂ agonistët me veprim të shkurtër^(317, 318, 355, 360, 361) si dhe ata me veprim të gjatë^(317, 355, 360, 362, 363) nuk ulin FENO^(364 - 366) dhe kjo lidhet me faktin se ata nuk kanë asnjë efekt antiinflamator në astmë, edhe pse është treguar se trajtimi i rregullt me formoterol inhalator redukton qelizat inflamatore në mukozën e pacientëve astmatikë⁽³⁶⁷⁾. Por mund të jetë dhe një rritje për kohë të

shkurtër në FENO pas β 2-agonistit, i cili mund të jetë për shkak të hapjes së rrugëve të frymëmarrjes⁽⁶¹⁾.

Në këtë studim u gjend dhe korrelacioni i dobët jo sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe reversibilitetit të vonuar në % ($p=0.7$) dhe në ml ($p=0.3$).

FENO përgjigjet me shpejt se rezultatet e spirometrisë ndaj ndryshimeve që ndodhin në inflamacionin e rrugëve ajrore⁽³⁵²⁾. Mospërputhja mes FENO dhe funksionit pulmonar është ndoshta për shkak të mungesës së homogjenitetit të ndryshëm të grupit të popullsisë të studiuar, me kritere të ndryshme të përfshirjes, në lidhje me gravitetin e astmës, prania e atopisë⁽⁵⁵⁵⁾. Spirometria dhe FENO janë matje të pavarura të aspekteve të ndryshme të sëmundjes. Pra ky studim mbështet rezultatin që ka pak korrelacion midis niveleve FENO dhe testet e funksionit pulmonar në pacientët me astma^(140, 352).

- Ky studim rezultoi me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet gradëve të obstrukcionit bronkial (ANOVA $F=2.7$ $p=0.03$). Vlera mesatare 45.4 (± 38.6) e FENO tek pacientët me gradë obstrukcioni të rrugëve të vogla ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera. Ky konkluzion mbështet faktin që FEV₁ nuk është sensitive ndaj disfunkcionit të rrugëve të vogla ajrore^(551,552) ndaj në astmën e shoqëruar me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore monitorimi mund të realizohet nëpërmjet FENO.
- Vlera mesatare 17.4 (± 8.2) e FENO tek pacientët me gradë shumë të rëndë obstrukcioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera të obstrukcionit bronkial. Ky studimi tregoi se sa më shumë i rëndë është obstrukcioni bronkial aq më e ulët është vlera e FENO. Ky korrelacion shpjegohet me faktin se obstrukcioni i rëndë shkakton ulje të ventilimit së bashku me FENO^(98,99), prandaj është rekomanduar që në prani të kufizimit të rëndësishëm të rrymës së ajrit ose dëmtimit të funksionit pulmonar, nivele të larta të oksidit nitrik duhet të interpretohen me kujdes⁽³⁸²⁾.
- Në pacientët me astma nuk ka korrelacion sinjifikant midis FENO dhe SaO₂⁽²³⁰⁾. Po kështu ka rezultuar dhe në këtë studim ku SO₂ ($p=0.4$), CO₂ ($p=0.3$), Ph ($p=0.7$), PO₂ ($p=0.6$) nuk korrelojnë me vlerat e FENO.
- Inflamacioni i rrugëve ajrore është i pranishëm në astmën aktive e pavarur nga graviteti i sëmundjes^(239,240). Mendime të ndryshme ka në lidhje me vlerat e FENO me gravitetin e astmës. Rritja e FENO nuk ka lidhje me gravitetin e astmës^(13,307), niveli i FENO nuk ndryshon midis gradëve të astmës⁽³¹⁵⁾, nuk mund të parashikojë gravitetin e astmës⁽³¹²⁾. Kështu një FENO e rritur mund të gjendet në pacientët me forma "subklinike" të astmës (funksion normal pulmonar, teste negative të bronkodilatacionit bronkial)^(260, 288, 320). FENO nuk është e dobishme në forma më të rënda të sëmundjes sidomos në praninë e inflamacionit neutrofilik⁽²³²⁾. Kjo mund të tregojë se është rritja e NO të ekspiruar që pasqyron disa, por jo të gjitha, aspektet e inflamacionit bronkial⁽¹⁾. Studime të tjera kanë treguar nivele "normal" të NO alveolar në astmën e lehtë dhe të moderuar por nivele të larta në astmën e rëndë dhe asaj të natës^(93, 316-318). Por ekziston një studim që ka treguar se nivelet e FENO mund të pasqyrojnë severitetin e sëmundjes⁽³⁰⁵⁾. Matjet e FENO në flukse të ndryshme tregojnë se rritja e NO në periferi është e lidhur shpesh me gravitetin e sëmundjes⁽²²⁹⁾. Në studimin tonë rezultoi vlera mesatare e FENO tek pacientët me astma intermitente ishte 36.1 (± 35.3), tek pacientët me stad të lehtë 54.1 (± 46.1), me stad të mesme 49.3 (± 39.1) dhe me stad të rëndë 31.7 (± 22.4), pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA $F=2.9$ $p=0.04$).

Këto të dhëna përputhen me rezultatet e tjera që tregojnë se FENO nuk ka lidhje me gravitetin e astmës ^(13, 307), niveli i FENO nuk ndryshon midis gradëve të astmës ⁽³¹⁵⁾ dhe nuk mund të parashikojë gravitetin e astmës ⁽³¹²⁾.

- Ka të dhëna për një mardhënie shkaktuese midis alergenëve dhe faktorëve përcaktues të astmës në gjetjet epidemiologjike duke treguar një lidhje të fortë midis antitropave të imunoglobulinave specifike E (IgE), ose totale IgE dhe astmës ⁽⁵⁵⁶⁻⁵⁶¹⁾. Në pacientët astmatikë rritja e FENO është shenjë e inflamacionit bronkial dhe në subjektet atopikë rritja e FENO është më e theksuar krahasuar me astmatikët ⁽²⁷¹⁾. FENO ka lidhje të fortë me atopinë që demonstrohet nga IgE specifike dhe totale ^(147, 263). IgE totale në gjak ka qënë treguar të jetë e lidhur me aspektet e ndryshme të astmës duke përfshirë dhe përgjigjen ndaj trajtimit ⁽²²⁾. Astmatikët atopikë kanë nivele shumë më të larta të FENO se subjektet me astma jo atopike ^(269, 287).

Disa studime kanë treguar që FENO është e rritur në të dy pacientët me astmë alergjike dhe jo alergjike, edhe pse FENO është më e lartë në alergjikët ⁽²⁸⁸⁾. Gjithashtu është vënë re se gjatë vlerësimit të pacientëve me simptomat që sugjerojnë astmë, vlerat e larta të FENO janë gjetur si në astmën atopike dhe në atë jo atopike ⁽²⁸⁹⁾.

Në astma një korrelacion pozitiv ekziston midis FENO dhe niveleve të IgE në gjak ⁽²⁹³⁾. Kështu në studium korrelacionin e FENO me IgE totale. Gjetëm që vlera mesatare e FENO në astmën bronkiale me IgE total normale është 26.7 (± 26.8) ndërsa në astmën bronkiale me IgE totale pozitive është 53.9 (± 44.7) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=3.1$ $p<0.01$). Pasi në astma atopike, prodhimi spontan i IFN- γ , që ulin prodhimin IgE, është gjetur të jetë i dobët ⁽²⁷⁹⁾. Atopia dhe inflamacioni i bronkeve janë dimensione të veçanta të astmës ⁽²⁸⁰⁾. Ka korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe IgE totale ($p<0.01$). Për pacientët me IgE totale <240 IU/ mL rezultoi korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe FEV₁(%) ($p=0.01$), gjë e cila nuk rezultoi për pacientet me IgE totale ≥ 240 ng/ mL ($p=0.1$)

- Udhëzimet sygjerojnë përdorimin e cut –points më tepër se vlerat e referencës për interpretimin e vlerave të FENO ⁽²³³⁾. Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të marrë më të besueshme vlerat e cut-off të FENO për vendimet e trajtimit ⁽³⁵⁸⁾. Në studimin tonë vlera cut off >30 ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale me sensitivitet 73.8% dhe specificitet 81.2%, (AUC=0.812 $p<0.001$).

FENO korrelohet me inflamacionin eozinofilik të rrugëve ajrore, i cili i përgjigjet trajtimit me steroidë ⁽²²²⁾. Reduktimi i FENO pas kortikosteroidit inhalator (ICS) fillon brënda disa orësh dhe është i plotë pas 14 ditësh ⁽⁵⁶²⁾. Rritja e FENO është lidhur me shprehjen e shtuar të iNOS në epitelin e rrugëve ajrore në subjektet astmatikë ^(52,63) dhe trajtimi i astmës me kortikosteroidë rezultoi në reduktimin e FENO për shkak të efekteve të steroidëve si reduktues të inflamacionit bazë të rrugëve ajrore në astmë dhe efekteve frenues në shfaqjen e vete iNOS ⁽³⁰⁵⁾. Kortikosteroidët mund të zvogëlojnë NO e ekspiruar duke penguar direkt induktimin e NOS2 ⁽⁷¹⁾ ose duke frenuar citokinat proinflamatore që nxisin NOS2. Vihet re pengimi i imunoreaktivitetit NOS2 nga trajtimi me kortikosteroid inhalator në pacientët astmatikë dhe një reduktim paralel në imunoreaktivitetin për nitrotyrosinën, e cila mund të reflektojë prodhimin lokal të peroxynitriteve nga një ndërveprim i NO dhe anioneve superoxide ⁽⁶³⁾. Vlerat e FENO bien shpejt pas fillimit të barnave antiinflamatore, p.sh. steroidëve inhalatorë ^(17, 18, 26, 27, 36, 74, 90, 182, 208, 305, 563), steroidëve sistemik oral ^(41, 564, 565), me përmirësimin e inflamacionit

të rrugëve ajrore ^(313, 332). Një ulje e FENO prej të paktën 20% në pacientët në gjëndje jo stabil tregon efikasitetin e trajtimit me anti-inflamator ⁽¹¹⁹⁾. Ndryshimet në vlerat e FENO, sesa pikat absolute cut-off mund të jenë kuptimplotë për vlerësimin longitudinal të kontrollit të astmës ⁽³⁵⁴⁾. Një reduktim 40% në FENO është provuar të jetë një parashikues i besueshëm i kontrollit optimal të astmës. Studimet për lidhjen e FENO dhe kontrollit të astmës gjithashtu tregojnë rezultate kontradiktore. Rritjet e nivelit të FENO janë shoqëruar me një përkeqësim në kontrollin e astmës në disa studime ^(32, 346), ndërsa të tjerë nuk kanë gjetur asnjë korrelacion midis kontrollit të astmës dhe FENO ^(347, 348). Edhe pse nivelet e FENO janë normale në pacientë me astmë të moderuar të trajtuar me kortikosteroid ⁽⁷⁴⁾, vlerat e rritura janë vërejtur në pacientët me astmë të rëndë, pavarësisht trajtimit me kortikosteroid orale ^(349, 350). Kështu ne analizuam efektin e trajtimit me kortizonik nëpërmjet matjes së FENO. Në këtë studim është matur vlera e FENO në fillim të terapisë e cila rezultoi M=41.7 (±36.7) dhe 14 ditë pas trajtimit me steroid inhalator (budesonide 1,6 mcg dy herë në ditë dhe prednison 25 mg nga goja në ditë) që rezultoi M=25.4 (±18.9) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (p=0.01). Kemi një ulje prej 60 % të vlerave të FENO. Megjithatë, një numër çështjesh ende duhet të zgjidhen, duke përfshirë përdorimin e vlerave të referencës kundrejt profileve individuale të FENO në menaxhimin e pacientëve me astmë të rënda ⁽¹²⁾. Është ende e paqartë nëse FENO është i dobishëm për të përcaktuar ndryshimet në terapinë e astmës ⁽²⁵⁾.

- Vërehet korrelacion statistikisht i rëndësishëm i ndryshimit të PEF(%) pas trajtimit me FENO (r=0.39 p=0.01), rezultat i gjetur dhe në studime të tjera ^(247, 300, 311, 314) dhe tregon përsëri se matja e FENO identifikon saktë dhe më mirë se spirometria ose variabiliteti i PEF se kush përgjigjet ndaj steroidëve ⁽²⁵⁾. Gjithashtu u konstatua korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet ndryshimit të FENO pas trajtimit dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në % (p=0.2), dhe në ml (p=0.3) si dhe reversibilitetit bronkial të vonuar në përqindje (%) (p=0.2) dhe në ml (p=0.3).

4. 2. Diskutimi i rezultateve për pacientët me SPOK

- Ka interes në përdorimin e metodave jo invazive për vlerësimin e inflamacionit të rrugëve të ajrore në SPOK. Siç u përmend dhe më lart roli i FENO në SPOK është më pak i qartë. Ka vetëm pak studime që përshkruajnë nivelet e FENO në pacientët me SPOK dhe raportet e publikuara janë konfliktuale në përfundimet e tyre ^(234, 372, 373) gjë e cila shpjegohet nga natyra heterogjene e sëmundjes, me faktorë të shumtë që influencojnë në FENO ⁽³⁸²⁾ dhe efekti reduktues i duhanit të FENO ⁽³⁹⁵⁾. Në këtë studim vlera mesatare e FENO tek pacientët me SPOK është M=11.9 (±7.5). Vlera cut off >16 ppb e FENO ka aftësi parashikuese për riakutizimin e SPOK me sensitivitet 86.9% dhe specificitet 75.7%, (AUC=0.842 p<0.001). Një shpjegim për rritjen e FENO tek pacientët me SPOK të riakutizuar është mundësia e kolonizimit të pemës bronkiale me mikroorganizma të cilët simulojnë sintezën e NO nëpërmjet NOS dhe që çon në rritje të FENO ^(229, 310). Shpjegim tjetër është dhe rritja e inflamacionit neutrofilik dhe mosbalancimit oxidant antioxidant. Eozinofilet të cilat kanë aftësi të shprehin NOS2 dhe prodhojnë NO janë prezente në riakutizimet e SPOK –ut ⁽³⁷¹⁾.
- Eozinofilet janë prezente në rrugët respiratore në pacientët me SPOK por gjatë riakutizimeve numëri i tyre rritet së tepërmi ⁽³⁷¹⁾. Në këtë studim u konstatua ndryshim statistikisht i rëndësishëm i FENO midis pacientëve me SPOK me

eozinofile pozitive në gjak në krahasim me ata me eozinofile negative në gjak ($t=2.2$ $p=0.02$).

- Ekziston një marrëdhënie midis niveleve të FENO në SPOK dhe parametrave jo normale të funksionit pulmonar⁽²³⁰⁾. Në studime të tjera ka rezultuar që nivelet e FENO në riakutizim dhe ndryshimet e tyre gjatë trajtimit nuk korrelojnë me rritjen e FVC, PaO₂ dhe SaO₂ pas trajtimit⁽⁴⁰⁵⁾. FENO në mënyrë të anasjelltë korrelohet me FEV₁ dhe SaO₂ dhe ka një korrelacion pozitiv me volumin rezidual pulmonar /kapacitetin pulmonar total (RV/ TLC)⁽²³⁰⁾. Vlerat e FENO në pacientët me SPOK kishin vlera të anasjellta me raportin FEV₁/FVC⁽³¹⁰⁾. Në studim rezultoi korrelacion jo sinjifikant midis FENO dhe FEV₁ (%) ($p=0.08$), FVC (%) ($p=0.3$), FEV₁/FVC (%) ($p=0.1$), PEF (%) ($p=0.1$), TLC (%) ($p=0.3$), RV (%) ($p=0.6$), ITGV (%) ($p=0.9$), RV/TLC (%) ($p=0.9$), Raw % ($p=0.7$). Kjo mund të shpjegohet me faktin që provat funksionale pulmonare dhe FENO janë përcaktues të pavarur për SPOK-un.
- Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas tipit të Insuficiencës respiratore (ANOVA F-ratio=0.5 $p=0.7$) dhe korrelacion jo sinjifikant të FENO me parametrat përcaktues të Insuficiencës respiratore: SO₂ ($p=0.8$), PCO₂ ($p=0.5$), PO₂ ($p=0.9$), pH ($p=0.3$) pavarësisht se mendohet që acidoza që është prezente në riakutizime mund të çlirojë NO⁽⁸¹⁾.
- Studime të ndryshme kanë sugjeruar të dyja anët si pozitive dhe negative të korrelacionit midis FENO dhe shkallës së obstruksionit bronkial. Kështu që në prezencën e një obstruksioni bronkial sinjifikant ose alterimeve të funksionit pulmonar nivelet e FENO duhet të interpretohen me kujdes⁽²³⁰⁾. Në këtë studim nuk vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe gradës së obstruksionit bronkial ($p=0.3$) pasi grada e obstruksionit e përcaktuar nga provat funksionale pulmonare dhe FENO janë matje të pavarura të aspekteve të ndryshme të sëmundjes.
- β_2 -agonisti (SABA) është parë që të ulë vlerën e FENO^(132,186,133). Efekti i β_2 -agonistit në inflamacionin bronkial është i diskutueshëm. In vitro, β_2 -agonisti pengon çlirimin e histaminës dhe leukotrieneve nga mast cells, të cilat marrin pjesë në përgjigjen inflamatorë akute alergjike⁽⁵⁶⁶⁾ dhe β_2 -agonisti inhalator mund gjithashtu të stabilizojë mast cells in vivo^(365, 567). Megjithatë, β_2 -agonistët kanë pak ose nuk kanë efekt të dobishëm në përgjigjen kronike inflamatorë e cila nënkupton hipereaktivitetin bronkial dhe astmën kronike. Në këtë studim vlera mesatare e FENO para ventolinës tek pacientët me SPOK është 11.9 (± 7.6) ndërsa pas ventolinës është 10.7 (± 6.8) pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=0.9$ $p=0.3$). SPOK karakterizohet nga obstruksioni i rrugëve ajrore që zakonisht është vetëm minimalisht reversibël^(1,2). Në pacientët me reversibilitet të konsiderueshëm, por të pjesshëm, të obstruksionit bronkial pas një kursi të shkurtër me trajtim me steroide, SPOK ndan disa anomali patologjike me astmën, veçanërisht inflamacionin bronkial eozinofilik^(5, 6). Megjithatë, një studim ka treguar se në pacientët me emfizemë pulmonare, eosinofilia e rrugëve ajrore lidhet me reversibilitetin e obstruksionit bronkial pas një trajtimi të shkurtër me steroide⁽⁶⁾. Ende debatohen mekanizmat e saktë që bazojnë praninë ose mungesën e obstruksionit bronkial pjesërisht reversibël^(28, 29). Të dhënat sugjerojnë një përfshirje të mundshme të mekanizmave inflamatorë në patogjenezën e reversibilitetit bronkial, inflamacionin eozinofilik. Prania e këtij inflamacioni në pacientët me reversibilitet të pjesshëm bronkial mendohet se është ndoshta burimi kryesor i përqëndrimeve të rritura të NO-ve të shprehura në këto subjekte⁽³⁹⁶⁾. Të dhëna të hershme tregojnë për një lidhje midis vlerave të FENO dhe reversibilitetit

të obstrukcionit bronkial ⁽³⁹⁾. Studime kanë treguar se pacientët që kanë reversibilitet nga bronkodilatatorët kanë vlera bazë më të larta të FENO se sa subjektet pa reversibilitet ⁽³⁹⁶⁾. Reversibiliteti bronkial i pjesshëm është treguar që të korrelojë me rritjen e FENO. Nivelet e FENO janë më të larta në pacientët me SPOK me obstrukcion bronkial me reversibilitet të pjesshëm se në ata pa reversibilitet ⁽³⁹⁶⁾. Në këtë studim nuk u vu re korrelacion sinjifikant midis vlerave të FENO dhe reversibilitetit bronkial të shpejtë në (%) ($p < 0.5$) dhe në ml ($p = 0.6$) por u konstatua se vlera mesatare e FENO tek pacientët me reversibilitet bronkial të pjesshëm të shpejtë në % është $10.8 (\pm 7.4)$ ndërsa tek pacientët pa reversibilitet është $8.0 (\pm 2.5)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t = 3.8$ $p = 0.03$) dhe në ml vlera mesatare e FENO tek pacientët me reversibilitet bronkial të pjesshëm është $12.5 (\pm 11.9)$ ndërsa tek pacientët pa reversibilitet është $10.4 (\pm 4.9)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t = 3.7$ $p = 0.04$).

- Pak të dhëna egzistojnë për përdorimin e FENO në stadifikimin e akoma më pak të dhëna në parashikimin e përgjigjes pas përdorimit të kortikosteroidëve ⁽³⁷⁴⁾. Është studiuar korrelacioni midis FENO dhe gravitetit të SPOK-ut dhe kanë arritur në rezultate konfliktuale ^(226, 230, 393). NO alveolar në SPOK mund të reflektojë inflamacionin periferik dhe remodelimin duke rezultuar në rritje të rezistencave periferike. Kështu nivelet e FENO mund të jenë një indikator i vetëm dhe i hershëm i shkallës së dëmtimit pulmonar (mospërputhje ventilim/perfuzion) pra në diagnostikimin e hershëm të inflamacionit periferik në SPOK ^(229, 230, 310). Progredimi i shkallës së SPOK-ut sipas GOLD nga stadet A në D korrelohet me trashjen e murit të rrugëve të vogla ajrore nga procese riparimi e rimodelimi të tyre ⁽³⁷²⁾. Për shkak se patologjia në SPOK është kryesisht në rrugët e vogla ajrore dhe në parenkimë teknikat që përfshijnë matjen e FENO nga rrugët ajrore më të mëdha mund të nënvlerësojnë nivelet. Teknika e vetme ekspiruese mat kryesisht NO që rrjedh nga rrugët ajrore të mëdha dhe mund të reflektojnë vetëm pjesërisht inflamacionin periferik ^(228, 392). Kur FENO është matur në flukse ekspiratore të shumta ⁽²²⁹⁾ është treguar se FENO alveolar është i rritur duke korreluar me stadet e GOLD-it. Zbatimi i rreptë i rekomandimeve të ATS/ ERS të lëshuar kohët e fundit për matjen e FENO mund të çojë në standardizimin e metodave dhe, rrjedhimisht, rezultate të krahasueshme ⁽¹⁰⁰⁾. Studimet e fundit tregojnë që nivelet e FENO korrelojnë me gravitetin e sëmundjes ⁽²²⁶⁾. Në studimin tonë nuk rezultoi ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas stadeve të SPOK-ut (ANOVA F-ratio=0.4 $p = 0.5$).
- Matja e FENO në SPOK ka vlerë të limituar për shkak të efekteve të duhanpirjes në komponentin inflamator të rrugëve të ajrit si pasojë edhe në formimin e NO ⁽³⁸⁰⁾. Në këtë studim vlera mesatare e FENO tek pacientët jo duhanpirës është $M = 12.5 (\pm 7.3)$, më e lartë krahasuar me duhanpirësit $M = 8.8 (\pm 4.2)$ dhe me ish duhanpirësit $M = 10.5 (\pm 6.3)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=4.8 $p = 0.01$). Kjo për shkak se duhani njihet si një reduktues i vlerave të FENO nga rregullimi i NO sintazë endoteliale (eNOS) dhe induktimi (iNOS) ^(391, 392).
- Studimet e fundit kanë treguar se pacientët me SPOK të cilët kanë disa karakteristika patologjike të astmës, sidomos eozinofili endobronkiale, shfaqin obstrukcion pjesërisht reversibël pas një trajtimi të shkurtër me steroidë orale ^(5, 6); prandaj, ata përfitojnë nga trajtimi me kortikosteroid ⁽³⁵⁾. Si pasojë, FENO në SPOK mund të parashikojë obstrukcionin bronkial me reversibilitet të pjesshëm që shoqërohet me inflamacion eozinofilik të rrugëve ajrore dhe mund të ndihmojë në identifikimin e pacientëve me SPOK të cilët mund të reagojnë ndaj trajtimit

farmakologjik⁽³⁹⁶⁾. Dobia e FENO është kufizuar vetëm në parashikimin e rritjes së FEV₁ pas trajtimit⁽³⁹⁷⁾. Është gjetur se ka një shoqërim të ngushtë mes përgjigjes së FEV₁ dhe FENO, pas përdorimit të kortikosteroidëve⁽⁵⁶⁸⁾. Kështu në këtë studim vërehet korrelacion i moderuar statistikiisht i rëndësishëm i vlerave të FENO me reversibilitetin bronkial të vonuar në % (p=0.03) dhe në ml (p=0.04).

- Një terapi me kortikosteroid oral ka rezultuar në një përmirësim të FEV₁ në pacientët me SPOK me obstrukcion fikse të cilët kanë pasur eozinofile të rritura në sputumin e tyre ose në gjakun periferik^(20, 404). Ka një korrelacion pozitiv midis vlerave të FENO në riakutizimin e SPOK-ut (në fillim të shtrimit në spital) dhe rritjes post terapisë të FEV₁, ashtu siç ka dhe midis ndryshimit të FENO gjatë trajtimit dhe përmirësimit të parametrave funksional pulmonar⁽⁴⁰²⁾. Në përgjithësi, patologjia e rrugëve respiratore në SPOK është e pandjeshme nga terapia me glukokortikoidë, por SPOK është një sëmundje heterogjene me disa subgrupe të pacientëve që mund të përfitojnë nga trajtimi me steroid dhe disa pacientë e kanë atë të dëmshme^(399, 400). Pacientët me SPOK mund të përgjigjen në mënyrë të ndryshme ndaj terapisë, në varësi të niveleve të FENO⁽³⁹⁶⁾. Makrofagët alveolarë në pacientët me SPOK tregojnë një reduktim në aktivitetin e histone deacetylazës (HDAC) një inhibitor i prodhimit të citokinave, kjo shpjegon dhe rezistencën e glukokortikoidëve në disa pacientë me SPOK, ndërsa steroidët ushtrojnë vetitë antiinflatore nëpërmjet aktivizimit të HDAC^(164, 569). Vlera mesatare e FENO para trajtimit tek pacientët me SPOK është 11.9 (±7.5) ndërsa pas trajtimit është 8.2 (±3.3) me ndryshim statistikiisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=2.2 p=0.02). Rezultat i cili është parë dhe në studime të tjera të cilat kanë konkluduar që vlerat e larta të FENO bien kur fillon trajtimi me glukokortikoidë^(180, 181, 305). FENO e matur me teknikën konvencionale pasqyron inflamimin e rrugëve të frymëmarrjes kryesisht në rrugët e mëdha, kështu që nuk mund të përfaqësojë plotësisht inflamacionin më periferik të pranishëm në SPOK. Ky komponent periferik i FENO, më mirë i zbuluar duke përdorur një teknikë të normave të rrymave të shumta, është treguar i pandjeshëm ndaj trajtimit steroid, dhe kështu mund të jetë i pazbatueshëm kur qëllimi i matjes FENO është të identifikojë reaguesit e mundshëm steroide. Niveli i lartë i fluksit NO bronkial është raportuar të lidhet me lehtësimin e simptomave dhe përmirësimin e FEV₁ pas trajtimit me steroid, ndërsa asnjë korrelacion i tillë nuk është zbuluar në lidhje me NO alveolare⁽³⁹⁸⁾. Vërehet një marrëdhënie statistikiisht e rëndësishme e rritjes së ndryshimit të FENO pas trajtimit me rritjen e reversibilitetit bronkial të shpejtë në ml ($y = -3.9607 + 0.08945x$ F-ratio=12.8 p<0.01) dhe në % ($y = -2.1939 + 2.2963x$ F-ratio=6.2 p=0.03)
- Vlera mesatare e FENO tek pacientët me SPOK stadi D pa HTP është 11.4 (±6.7) ndërsa tek pacientët me SPOK stadi D me HTP është 8.5 (±4.4) me ndryshim statistikiisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=2.0 p=0.04). Pra pacientët me SPOK me cor pulmonar kanë nivele më të ulura të FENO, që mund të reflektojnë çlirimin e kufizuar të NO nga endoteli vaskular⁽⁴²²⁾.

4. 3. Diskutimi i rezultateve për pacientët me astma bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes)

- ACOS identifikohet nga karakteristikat që ajo ndan me të dyja astmën dhe SPOK⁽⁴⁰⁹⁾, ku në inflamacionin që e shoqëron neutrofilik dhe eozinofilik vlerat e FENO janë raportuar të rritura mesatarisht në pjesën më të madhe të studimeve^(370, 372, 376). Siç e përmendëm dhe më lart udhëzimet sygjerojnë përdorimin e cut -points më tepër se vlerat e referencës për interpretimin e

vlerave të FENO ⁽²³³⁾. Në sindromin e mbivendosjes vlera cut off >26ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale dhe SPOK me sensitivitet 83% dhe specificitet 79.5%, (p<0.01).

- Nuk rezultoi ndryshim sinjifikant i vlerave të FENO sipas gradës së obstrukcionit bronkial (ANOVA F-ratio=1.04 p=0.4) pasi grada e obstrukcionit e përcaktuar nga provat pulmonare funksionale dhe matja e FENO janë matje të pavarura të aspekteve të ndryshme të sëmundjes.
- U vu re një korrelacion midis vlerave të FENO dhe eozinofileve në gjak (%) (<0.01), IgE totale (<0.01). U vu re një korrelacion midis FENO dhe PEF (%) (<0.01) pasi ekziston një lidhje e fortë ndërmjet përqëndrimit të NO të ekspiruar dhe rrymës së ekspiruar ^(98, 99), por jo me parametrat e tjerë të provave funksionale pulmonare si dhe me reversibilitetin gjë e cila mund të shpjegohet me faktin që provat funksionale pulmonare dhe FENO janë përcaktues të pavarur.
- Nuk vërehet ndryshim sinjifikant i vlerave të FENO sipas stadiit në pacientët me astma dhe SPOK (p=0.1)
- Vlera mesatare e FENO para trajtimit është 32.4 (±14.5) ndërsa pas trajtimit është 14.7 (±6.7), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=4.1 p<0.01) pasi siç e përmendëm është i shtuar inflamacioni eozinofilik dhe kortikosteroidët mund të zvogëlojnë NO e ekspiruar duke penguar drejtpërsëdrejti inductimin e NOS2 ⁽⁷¹⁾ ose duke frenuar citokinat proinflatore që nxisin NOS2. Vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të PEF (%) pas trajtimit dhe FENO (p=0.02), pra me rritjen e vlerës së ndryshimit të PEF (%) rritet dhe FENO.

4. 4. Diskutimi i rezultateve për pacientët me Hipertension pulmonar

NO është një nga mediatorët më të rëndësishëm të fizpatologjisë të HTP ^(418, 570). Hipertensionin pulmonar besohet të jetë pasojë e reduktimit të prodhimit të substancave vasodilatore si oksidi nitrik dhe FENO i matur me kalimin e kohës mund të përdoret si shënues jo invaziv i ashpërsisë së hipertensionit arterial pulmonar (HTP) dhe përgjigjes ndaj terapisë ^(134, 417).

- Në këtë studim rezultoi korrelacion i dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet FENO dhe vlerave të PSAP (r=-0.01 p=0.8) pasi reaksionet biokimike të prodhimit të NO në pacientët me HTP primar janë në lidhje të zhdrejtë me vlerat e presionit arterial në arteriet pulmonare ⁽⁴¹³⁾.
- Nivelet e FENO janë gjetur të lidhen me shkallën e PAH të vlerësuar nga studimet Echo-Doppler ⁽⁴²²⁾. Vlera e FENO në stadin e lehtë është M=11.9 (±5.3), në stadin mesatar është M=11.5 (±5.6) dhe në stadin e rëndë është M=13.0 (±5.6), pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=0.23 p=0.7). Në studim është vlerësuar hipertensionin pulmonar sekondar por duhet patur parasysh heterogjenitetin e patologjive që e kanë shkatuar atë dhe numërin jo shumë të madh të rasteve të marë në studim.

4. 5. Diskutimi i rezultateve për pacientët me bronhektazi

Vlera cut off >11ppb e FENO ka aftësi parashikuese për riakutizimin e bronhektazisë me sensitivitet 41.1% dhe specificitet 81%, (AUC=0.569 p=0.3), jo sinjifikative.

- Në pacientët me bronhektazi u vërejt korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak (%) ($r=0.41$ $p=0.02$)
- Është raportuar që niveli i FENO të lidhet me shkallën e sëmundjes të matur nga një tomografi kompjuterike score ⁽⁴²³⁾, ndërsa në këtë studim rezultoi se vlera e FENO në lokalizimin bilateral është $M=12.3$, në lokalizimin dexter është $M=7.6$ dhe në lokalizimin sinistër është 12.8 , pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=0.4 $p=0.6$).
- Përsa i përket ndryshimit të vlerave të FENO sipas tipit anatomik të bronhektazisë rezultoi që vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronhektazi cilindrike është $12.6 (\pm 8.0)$ ndërsa tek pacientët me bronhektazi saciforme është $6.7 (\pm 3.5)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=1.4$ $p=0.04$), kjo për shkak se në bronhektazinë saciforme alteracioni anatomik është i rëndësishëm sa e bën të pa mundur njohjen e strukturës bronkiale bazë.
- Në korrelacionin që u bë midis vlerave të FENO dhe parametrave të provave funksionale respiratore rezultoi korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm negativ i FENO me TLC(%) ($r= -0.39$ $p=0.05$) dhe për pacientët me bronhektazi me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm pozitiv i FENO me MEF₅₀ (%) ($r=0.48$ $p=0.03$). Përsa i përket krahasimit të vlerave të FENO sipas sindromave disventilatore vlera më e madhe e FENO është në tipin restriktiv mesatar $M=28.5$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipat e tjera (ANOVA F-ratio=2.6 $p=0.03$).
- Në studime të ndryshme është konstatuar një rritje e vlerave të FENO në fazën e infeksionit dhe një shpjegim i mundshëm për këtë rritje është mundësia e kolonizimit me mikroorganizma të cilat stimulojnë NOS dhe çojnë në nivele më të larta të FENO ⁽³¹⁰⁾. Kështu në këtë studim vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronhektazi në fillim para trajtimit me antibiotik është $12.1 (\pm 7.9)$ ndërsa pas trajtimit është $7.0 (\pm 3.1)$ me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($t=4.4$ $p=0.01$).

4. 6. Diskutimi i rezultateve për pacientët me sarkoidozë

Vlerë cut off >8ppb e FENO ka aftësi parashikuese për akutizimin e sarkoidozës është me sensitivitet 41.4% dhe specificitet 53.3%, (AUC=0.511 $p=0.4$), jo sinjifikative.

Në pacientët me sarkoidozë vërehet korrelacion mesatar statistikisht i rëndësishëm i FENO me eozinofilet në gjak ($r=0.39$ $p=0.01$).

- Vlera e FENO në stadin e parë të sëmundjes është $M=8.6 (\pm 2.6)$, në stadin e dytë është $M=12.5 (\pm 5.5)$, në stadin e tretë është $M=9.7 (\pm 1.5)$, dhe në stadin e katërt është $M=9.0 (\pm 3.0)$, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre (ANOVA F-ratio=1.9 $p=0.1$), rezultat ky i arritur dhe në studime të tjera ^(58, 431).
- Nuk u vërejt korrelacion midis vlerave të FENO dhe ACE ($r=0.28$ $p=0.7$). Mungesa e korrelacionit midis niveleve të FENO dhe markuesit konvencional të aktivitetit të sëmundjes sugjeron se iNOS është një përgjigje ndaj proceseve inflamatore të sarkoidozës në rrugët respiratore dhe mund të mos pasqyrojë ngarkesën granulomatoze as ndryshimet strukturore që po ndodhin në mushkëri ⁽⁴²⁸⁾.
- Nuk u vu re korrelacion midis vlerave të FENO dhe parametrave të provave funksionale pulmonare si dhe gradës së obstrukcionit bronkial, gjë e cila është konstatuar dhe në studime të mëparshme ⁽⁴²⁸⁾.

- Nuk vërehet ndryshim sinjifikant i vlerës së FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial (ANOVA F-ratio=0.8 p=0.5). Ndërsa në pacientët me sarkoidozë me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore vërehet korrelacion mesatar negativ statistikisht i rëndësishëm i FENO me MEF₂₅ (%) (r= -0.40 p=0.05).

4.7. Diskutimi i rezultateve për pacientët me kollë në GERD që shoqërohet me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore

GERD mund të jetë shkaku primar i simptomave respiratore siç është kolla kronike ⁽⁵⁰¹⁾.

Vlera mesatare e FENO tek pacientët me GERD pa obstruksion bronkial është 8.8 (±3.9) ndërsa me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore është 13.6 (±6.6), pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (t=1.7 p=0.09).

Gjetjet e një rritje të FENO është ndihmuese në vlerësimin korrekt të diagnozës së astmës (13-16) dhe në këtë studim vlera e FENO është më e lartë tek pacientët me astmë bronkiale të shoqëruar me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore, M=45.49 me ndryshim sinjifikant me diagnozat e tjera që shoqërohen me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore (ANOVA F-ratio=13.5 p<0.01).

Vlera mesatare e FENO tek pacientet me kollë nga refluksi gastroezofagal ndryshon në mënyrë sinjifikante me astmën pasi shkaku i kollës tek këto dy patologji është i ndryshëm.

V. KONKLUZIONET

- Proçedura e matjes së FENO ishte jo invazive, e shpejtë dhe e lehtë për tu realizuar nga të gjithë pacientët, qoftë dhe me insuficiencë respiratore.
- Matja e FENO është një egzaminim i rëndësishëm në diagnozën e inflamacionit eozinofilik bronkial dhe ka korrelacion mesatar statistikisht të rëndësishëm ndërmjet % së eozinofileve në gjakun periferik dhe vlerës së FENO në astma bronkiale, SPOK, astma bronkiale dhe SPOK (sindromi i mbivendosjes, bronhektazi, sarkoidozë. Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astma, SPOK me eozinofile pozitive në gjak ndryshon statistikisht rëndësishëm me atë të pacientëve me eozinofile negative në gjak.
- Niveli i FENO tek pacientët me astma bronkiale është i rritur 41.7 (± 36.6), që ndryshon statistikisht rëndësishëm në krahasim me vlerat e FENO në patologjitë e tjera, duke treguar që nivelet e larta të FENO janë shumë sugjestive për astma. FENO është një biomarker premtues për vendosjen e diagnozës së astmës pasi vlerat e larta të FENO janë shumë sygjestive për këtë diagnozë pasi ka një diferencë sinjifikante statistikisht të rëndësishme midis vlerave mesatare të FENO në astmë, astma dhe SPOK dhe patologjive të tjera si: bronhektazi, hipertension pulmonar sekondar, kolla nga refluksi gastroezofagal, sarkoidozë, SPOK, SPOK me HTP.
- Vlera cut off >30ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale me sensitivitet 73.8% dhe specificitet 81.2% ($p < 0.001$).
- Në astma bronkiale vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të rrugëve të vogla ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera; vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë obstruksioni të lehtë ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera; vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë mesatare obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla, gradën e lehtë dhe shumë të rëndë; vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë të rëndë obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me rrugët e vogla, gradën e lehtë dhe shumë të rëndë; vlera mesatare e FENO tek pacientët me gradë shumë të rëndë obstruksioni ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha gradët e tjera;
- Në astma bronkiale ka korrelacion negativ statistikisht i rëndësishëm të uljes së vlerës të FENO me rritjen e gradës së obstruksionit në astma. Pra në astmën me obstruksion të rëndë vlerat e FENO nuk tregojnë shkallën e inflamacionit.
- Ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm të vlerave të FENO ndërmjet stadeve të astmës. Vlerat e FENO në stadin intermitent ndryshojnë në mënyrë sinjifikante me ato në stadin e lehtë dhe të mesëm. Vlerat e FENO në stadin e lehtë ndryshon në mënyrë sinjifikante me ato në stadin intermitent dhe të rëndë. Vlerat e FENO në stadin e mesëm ndryshon në mënyrë sinjifikante me ato në stadin intermitent dhe të rëndë. Vlerat e FENO në stadin e rëndë ndryshon në mënyrë sinjifikante me ato në stadin e lehtë dhe të mesëm.
- Vlerat mesatare e FENO në astmën bronkiale me IgE totale normale ndryshojnë statistikisht rëndësishëm me ato në astmën me IgE totale pozitive.
- Ka korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe IgE totale.
- Në pacientët me astma me IgE totale <240 ng/ mL ka korrelacion mesatar sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO dhe FEV1(%).

- Vlerat e FENO në gradën e lehtë të obstruksionit bronkial tek pacientët me astma me IgE totale <240 ng/ mL ndryshojnë statistikisht rëndësishëm me ato të pacientëve me IgE totale ≥240 ng/ mL.
- Në pacientët astmatikë me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore me IgE totale <240 ng/ mL vlera e FENO ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm me ato të pacientëve me IgE totale ≥240 ng/ mL.
- Në pacientët me astma me IgE ≥ 240 ng/ mL ka ndryshim sinjifikant ndërmjet vlerave të FENO sipas gradës së obstruksionit bronkial.
- Ka korrelacion të dobët statistikisht të rëndësishëm ndërmjet FENO dhe PEF dhe korrelacioni i dobët negativ statistikisht i rëndësishëm me Raw.
- Në pacientët me astma bronkiale me obstruksion të rrugëve të vogla ajrore ka korrelacion të dobët statistikisht i rëndësishëm ndërmjet FENO me MEF₅₀.
- Niveli i FENO është një parashikues i mire i përgjigjes ndaj trajtimit me kortizonik, pasi ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet vlerave të FENO të matura në fillim dhe pas trajtimit me kortikoterapi.
- Në pacientët astmatikë ka korrelacion statistikisht të rëndësishëm ndërmjet ndryshimit të PEF pas trajtimit me kortikoterapi me FENO, pra FENO është si një mjet plotësues me testin e funksionit pulmonar për përmirësimin e astmës pas trajtimit me steroid.
- FENO është një biomarker në diagnozën diferenciale midis astmës dhe SPOK-ut pasi ka një ndryshim sinjifikant midis vlerave mesatare të FENO në astma dhe SPOK.
- Vlera cut off >16 ppb e FENO ka aftësi parashikuese për riakutizimin e SPOK me sensitivitet 86.9% dhe specificitet 75.7%, (p<0.001).
- Nuk ka ndryshime sinjifikante midis vlerave të FENO dhe staveve të SPOK-ut, parametrave të funksionit pulmonar, me gradën e obstruksionit bronkial, tipit të insuficiencës respiratore dhe parametrave të hemogazanalizës
- Në pacientët me SPOK ka korrelacion të moderuar statistikisht të rëndësishëm me reversibilitetin bronkial të vonuar.
- Vlera mesatare e FENO tek pacientët me reversibilitet bronkial të pjesshëm të shpejtë ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm me ato tek pacientët pa reversibilitet.
- FENO është një biomarker në parashikimin e përgjigjes ndaj steroidëve për pacientët me SPOK pasi tek pacientët me SPOK ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet vlerave mesatare të FENO para dhe pas trajtimit.
- Ka një mardhënie statistikisht të rëndësishëm midis ndryshimit të vlerave të FENO pas trajtimit me reversibilitetin bronkial të shpejtë dhe të vonuar në pacientët me SPOK.
- Tek pacientët me SPOK ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm të vlerave mesatare të FENO ndërmjet pacientëve jo duhanpirës, duhanpirës dhe me ish duhanpirësit.
- Ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet vlerave mesatare të FENO tek pacientët me SPOK stadi D dhe pacientët me SPOK me HTP.
- Në sindromin e mbivendosjes vlera cut off >26ppb e FENO ka aftësi parashikuese për acarimin e astmës bronkiale dhe SPOK me sensitivitet 83% dhe specificitet 79.5%, (p<0.01).
- Në sindromin e mbivendosjes ka korrelacion midis FENO dhe IgE totale.
- Në sindromin e mbivendosjes ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet vlera mesatare të FENO para trajtimit me ato pas trajtimit.

- Në sindromin e mbivendosjes vërehet korrelacion sinjifikant ndërmjet ndryshimit të PEF(%) dhe FENO.
- Në pacientët me HTP ka korrelacion të dobët negativ jo sinjifikant ndërmjet FENO dhe PSAP.
- Vlera mesatare e FENO në bronhektazinë cilindrike ndryshon statistikisht rëndësishëm me atë të bronhektazisë saciforme.
- Ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm midis vlerave të FENO në bronhektazinë që shoqërohet me sindrom disventilator restriktiv dhe atyre me sindrom disventilator obstruktiv ose normal.
- Në pacientët me bronhektazi ka korrelacion mesatar statistikisht të rëndësishëm negativ të FENO me TLC.
- Në pacientët me bronhektazi që shoqërohen me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore ka korrelacion mesatar statistikisht të rëndësishëm pozitiv i FENO me MEF₅₀.
- Vlera mesatare e FENO tek pacientët me bronhektazi në fillim të trajtimit me antibiotik ka ndryshim statistikisht të rëndësishëm me atë pas trajtimit.
- Në pacientët me sarkoidozë që shoqërohet me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore ka korrelacion mesatar negativ statistikisht të rëndësishëm i FENO me MEF₂₅.
- Pacientët me kollë kronike që nuk i atribuohet astmës, ku përfshihet dhe kollat e shkaktuar nga GERD, kanë vlerë më të ulët të FENO se pacientët me astma.
- Vlera mesatare e FENO tek pacientët me astmë që shoqërohet me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore ndryshon në mënyrë sinjifikante me të gjitha patologjitë e tjera që shoqërohen me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore si SPOK, bronhektazi, sarkoidozë, kollë nga refluksi gastroezofagal.

VI REKOMANDIME

Matja e vlerave të FENO :

- është e rëndësishme në diagnozën e inflamacionit eozinofilik bronkial;
- është një egzaminim që do të përdoret si egzaminim plotësues në vendosjen e saktë të diagnozës së astmës sidomos në rastet kur nuk ka alterim të provave funksionale pulmonare;
- ka vlerë në diagnozën diferenciale të astmës me patologjitë e tjera që shoqërohen me sindrom obstruktiv bronkial;
- nuk duhet të përdoret për të treguar shkallen e inflamacionit, gradën e obstrukcionit bronkial, reversibilitetin bronkial si dhe stadin e astmës apo të SPOK-ut;
- vlerat e rritura të FENO në astma dhe në sindromin e mbivendosjes do të shërbejnë për të diferencuar astmën atopike nga ajo jo atopike.
- duhet të përdoret për të parashikuar përgjigjen ndaj trajtimit me kortikosteroid të astmës, SPOK-ut dhe sindromit të mbivendosjes. Vlerat e rritura të FENO do të jenë një tregues shtesë për fillimin e trajtimit me steroid në SPOK, krahas indikacionit të fillimit të kortikoterapisë sipas stadeve të GOLD-it;
- duhet të përdoret për të parashikuar ndryshimin e PEF pas trajtimit në astma dhe në sindromin e mbivendosjes;
- ndryshimi i vlerave të FENO pas trajtimit me kortikoterapi mund të përdoret për të vlerësuar reversibilitetin e shpejtë dhe të vonuar në SPOK;
- mund të jetë një procedurë e dobishme egzaminimi për pacientët me kollë kronike dhe me vlerë që të identifikojnë ata pacientë me kollë të shkaktuara nga astma;
- kur rezulton e rritur nuk është specifike për diagnozën e astmës, por mund të jetë e dobishme në diferencimin e astmës nga shkaqe të tjera të kollës kronike të shoqëruara me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore, sidomos nga refluksi gastroezofagal. Diagnostikimi i saktë dhe i hershëm i sëmundjeve që shoqërohen me obstrukcion të rrugëve të vogla ajrore do të përmirësonte mundësitë për të propozuar fillimin ose jo të hershëm dhe të duhur të trajtimit me kortikosteroid.

VII SHTOJCA

Skeda e Pacientit

Mosha	MEF ₅₀ pre ventolinës %	PEF post ventolinës ml
Gjinia	MEF ₂₅ pre ventolinës %	MEF ₇₅ post ventolinës ml
Vendbanimi	TLC pre ventolinës %	MEF ₅₀ post ventolinës ml
Profesioni	ITGV_pre ventolinës %	MEF ₂₅ post ventolinës ml
Pesha	RV pre ventolinës %	TLC post ventolinës ml
Gjatësia	Raw pre ventolinës %	ITGV post ventolinës ml
BMI	RV/TLC pre ventolinës %	RV post ventolinës ml
Duhan	FEV ₁ pre ventolinës ml	Raw post ventolinës ml
Nr i cigareve	FVC pre ventolinës ml	Grada_e_obstruksionit_pas_ventolinës
Vite	PEF pre ventolinës ml	Reversibiliteti_i_shpejtë_në_%
paketë_vite	MEF ₇₅ pre ventolinës ml	Reversibiliteti_i_shpejtë_në_ml
Exduhanxhi	MEF ₅₀ pre ventolinës ml	FEV ₁ pas trajtimit %
Alkool	MEF ₂₅ pre ventolinës ml	FVC_pas trajtimit %
Ex alkoolist	TLC pre ventolinës ml	FEV ₁ /FVC pas trajtimit %
Dieta	ITGV pre ventolinës ml	PEF pas trajtimit %
Diagnoza	Raw pre ventolinës ml	MEF ₇₅ pas trajtimit %
Historiku i sëmundjes	Grada e obstruksionit pre ventolinës	MEF ₅₀ pas trajtimit %
Stadi i sëmundjes	FEV ₁ post ventolinës %	MEF ₂₅ pas trajtimit %
Sëmundje shoqëruese	FVC post ventolinës %	TLC pas trajtimit %
Gjak Leukocit	FEV ₁ /FVC post ventolinës %	ITGV pas trajtimit_%
Gjak Sediment	PEF post ventolinës %	RV pas trajtimit %
Gjak Polimorfonuklearët	MEF ₇₅ post ventolinës %	Raw pas trajtimit %
Gjak eozinofile %	MEF ₅₀ post ventolinës %	RV/TLC pas trajtimit %
Sput_eozinofile	MEF ₂₅ post ventolinës %	FEV ₁ pas trajtimit ml
Sput_flore_banale	TLC post ventolinës %	FVC pas trajtimit ml
IgE totale	ITGV post ventolinës %	PEF pas trajtimit ml
FEV ₁ pre ventolinës %	RV post ventolinës %	MEF ₇₅ pas trajtimit ml
FVC pre ventolinës %	Raw post ventolinës %	MEF ₅₀ pas trajtimit ml
FEV ₁ /FVC pre ventolinës %	RV/TLC post ventolinës %	MEF ₂₅ pas trajtimit ml
PEF pre ventolinës %	FEV ₁ post ventolinës ml	TLC pas trajtimit _ml
MEF ₇₅ pre ventolinës %	FVC post ventolinës ml	ITGV pas trajtimit ml
RV pas trajtimit ml	TLC pas trajtimit post ventolinës ml	Administrimi_i_kortizonikut

Raw pas trajtimit ml	ITGV pas trajtimit post ventolinës ml	Lloji i antibiotikut
Grada e obstruksionit pas trajtimit	RV pas trajtimit post ventolinës ml	Kohëzgjatja_e_mjekimit_me_antibiotik
Reversibiliteti i vonuar në %	Raw pas trajtimit post ventolinës ml	Muaji i matjes së FENO
Reversibiliteti i vonuar në ml	Reversibilitet i_shpejtë pas trajtimit në %	Ora e matjes së FENO
FEV ₁ pas trajtimit post ventolinës %	Reversibilitet i_shpejtë pas trajtimit në ml	Vlera e FENO
FVC pas trajtimit post ventolinës %	pH në fillim	Vlera e FENO pas ventolinës
FEV ₁ /FVC pas trajtimit post ventolinës %	PO2 në fillim	Vlera e FENO pas trajtimit
PEF pas trajtimit post ventolinës %	PCO2 në fillim	FENO pas ventolines pas trajtimit
MEF ₇₅ pas trajtimit post ventolinës %	SO2 në fillim	
MEF ₅₀ pas trajtimit post ventolinës %	Tipi i insuficiencës respiratore në fillim	
MEF ₂₅ pas trajtimit post ventolinës %	pH pas trajtimit	
TLC pas trajtimit post ventolinës %	PO2 pas trajtimit	
ITGV pas trajtimit post ventolinës %	PCO2 pas trajtimit	
RV pas trajtimit post ventolinës %	SO2 në dalje	
Raw pas trajtimit post ventolinës %	Tipi i insuficiences respiratore në dalje	
RV/TLC pas trajtimit post ventolinës %	Enzime_konvertuese_e_Angiotenzines_ACE	
FEV ₁ pas trajtimit post ventolinës ml	PSAP	
FVC pas trajtimit post ventolinës ml	Ca_emi	
PEF pas trajtimit post ventolinës ml	Stadi i sëmundjes	
MEF ₇₅ pas trajtimit post ventolinës ml	Tipi i bronkodilatatorit	
MEF ₅₀ pas trajtimit post ventolinës ml	Tipi i kortizonikut	

VIII BIBLIOGRAFIA

1. Sergei A. Kharitonov and Peter J. Barnes. Exhaled Markers of Pulmonary Disease. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 163. pp 1693–1722, 2001.
2. Antus B, Horváth I. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and monitoring of lung diseases. PMID: 17604261. [PubMed - indexed for MEDLINE]
3. Habib SS. Exhaled nitric oxide: an emerging marker of inflammation in respiratory diseases. PMID: 19082216
4. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000;16:781–792.
5. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir J* 1999;9:212–218.
6. Gustafsson LE. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998;26:49S–52S.
7. Noora Louhelainen, Marjukka Myllärniemi, et al. Airway biomarkers of the oxidant burden in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Current and future perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* >v.3(4); Dec 2008
8. Marsh SE, Travers J, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-767.
9. Heffler E, Guida G, Marsico P, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. 100:1981–1987
10. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58:528–532
11. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1506–1511
12. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-827
13. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. 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; 165:1597–1601
14. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123:751–756
15. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473–478
16. Malmberg LP, Pelkonen AS, et al. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58:494–499
17. Chatkin J, Ansarin K, Silkoff P, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1810–1813
18. Li AM, Lex C, et al. Cough frequency in children with stable asthma: correlation with lung function, www.chestjournal.org CHEST / 133 / 5 / MAY, 2008 1239
19. Hahn P, Morgenthaler T, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1350–1355
20. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:418–424
21. Little SA, Chalmers GW, et al. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000; 55:232–234

22. Szeffler S, Phillips BR, Martinez F, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *2005; 115:233–242*
23. Zeiger RS, Szeffler SJ, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol 2006; 117:45–52*
24. Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med 2005; 99:816–824*
25. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:453–459*
26. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax 2002; 57:889–896*
27. Silkoff PE, McClean P, Spino M, et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest 2001; 119:1322–1328*
28. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:1077–1082*
29. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:831–836*
30. Smith AD, Cowan JO, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med 2005; 352:2163–2173*
31. Prieto L, Bruno L, et al. Airway responsiveness to adenosine 5-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest 2003; 124:1325–1333*
32. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:738–743*
33. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, et al. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest 2006; 129:1492–1499*
34. Harkins M, Fiato K, Iwamoto G. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma 2004; 41:471–476*
35. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax 2005; 60:215–218*
36. Silkoff P, McClean P, et al. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma 1998; 35:473*
37. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J 2002; 19:1015–1019*
38. Katsara M, Donnelly D, Iqbal S, et al. Relationship between exhaled nitric oxide levels and compliance with inhaled corticosteroids in asthmatic children. *Respir Med 2006; 100:1512–1517*
39. Wikipedia
40. 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: 852–857.*
41. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J 1993; 6: 1368-70.*
42. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax 1993; 48:1034–43.*

43. Jorens PG, Vermeire PA, Herman AG. L-arginine-dependent nitric oxide synthase: a new metabolic pathway in the lung and airways. *Eur Respir J* 1993;6:258–66.
44. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538–51.
45. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78: 915–8.
46. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:103–142.
47. Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*. 2003;58:175-182.
48. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84:731-765.
49. Kobzik L, Brecht DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Ant Respir Cell Mol Biol* 1993;9:371-7.
50. Hamid Q, Springall DR, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993;342:1510–1513.
51. Tracey WR, Xue C, et al. Immunocytochemical detection of inducible NO synthase in human lung. *Am J Physiol* 1994;266:L722-7.
52. Ward JK, Belvisi MG, Springall DR, Abelli L, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Human iNANC bronchodilatation and nitric oxide-immunoreactive nerves are reduced in distal airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13: 175-84.
53. Gillissen A, Loseke S, Hippeli S, Jewase M. Inducible nitric oxide synthase and its product in human lung. *Curr Pneumonol* 1997;1:7–20.
54. Miyakawa H, Sato K, Shinbori T, et al. Effects of inducible nitric oxide synthase and xanthine oxidase inhibitors on SEB-induced interstitial pneumonia in mice. *Eur Respir J* 2002;19:447–457.
55. Barnes PJ. Transcription factors and inflammatory disease. *Hosp Pract* 1996;31:93–96.
56. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59: 757–60.
57. Pechkovsky DV, Zissel G, et al. Human alveolar epithelial cells induce nitric oxide synthase-2 expression in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 2002;19:672–683.
58. Hunninghake GW, Costabel U, Masayuki A, et al. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736–755.
59. Quinn AC, Petros J, Vallance P. Nitric oxide: an endogenous gas. *Br J Anaesth* 1995;74:443–451.
60. Redington AE, Meng QH, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 2001; 56: 351–7.
61. Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:247–250.
62. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998;12:929–937.

63. Batra J, Sing TP, Mabalijaran U, Sinha A, Prasad R, Gosh B. Association of inducible nitric oxide synthase with asthma severity, total serum immunoglobulin E and blood eosinophil levels. *Thorax* 2007;62:16-22.
64. Wechsler ME, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in patients with asthma: association with NOS1 genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2043–2047.
65. Gao PS, Kawada H, et al. Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 genes in asthmatics. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:761–763.
66. Cremona G, Higenbottam TW, Takao M, Hall L, Bower EA. Exhaled nitric oxide in isolated pig lungs. *J Appl Physiol* 1995;78:59–63.
67. Shaul PW, North AJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. *J Clin Invest* 1994;94:2231–2236.
68. Mannick JB, Asano K, Izumi K, Kieff E, Stamler JS. Nitric oxide produced by human B lymphocytes inhibits apoptosis and Epstein-Barr virus reactivation. *Cell* 1994;79:1137–1146.
69. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FB, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7809–7813.
70. Steudel W, Kirmse M, et al. Exhaled nitric oxide production by nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1262–1267.
71. Belvisi MG, Barnes PJ, et al. Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung diseases. *Eur J Pharmacol* 1995;283:255–258.
72. Xie Q, Kashiwarbara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF- κ B/ Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1994;269:4705–4708.
73. Robbins RA, Barnes PJ, et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:209–218.
74. Kharitonov SA, Yates DH, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133–135.
75. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693–1722.
76. Donnelly LE, Barnes PJ. Expression and regulation of inducible nitric oxide synthase from human primary airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:144–151.
77. Marteus H, Törnberg DC, et al. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. *Thorax* 2005;60:219-225.
78. Sheu FS, Zhu W, Fung PC. Direct observation of trapping and release of NO by glutathione and cysteine with electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Biophys J* 2000;78:1216–1226.
79. Stamler JS, Simon DI, et al. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:444–448.
80. Klebanoff SJ. Reactive nitrogen intermediates and antimicrobial activity: role of nitrite. *Free Radic Biol Med* 1993;14:351–360.
81. Hunt JF, Fang K, et al. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:694–699.
82. Belvisi MG, Miura M, Stretton D, Barnes PJ. Endogenous vasoactive intestinal peptide and nitric oxide modulate cholinergic neurotransmission in guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 231: 97–102.
83. Kerwin JF Jr, Heller M. The arginine-nitric oxide pathway: a target for new drugs. *Med. Res. Rev.* 1994; 14: 23–74.

84. Lundberg JON, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K: Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J* 1996;9:2671-2680.
85. Gaston B, Kelly R, et al. 2006 Buffering airway acid decreases exhaled nitric oxide in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118 817–22.
86. Xaver Baur, Lioubov Barbinova. Determination of Exhaled Nitric Oxide in Respiratory Diseases. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(12): A 790–6.
87. Kharitonov SA, Chung FK, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1773–1780.
88. Massaro AF, Mehta S, et al. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1510–1514.
89. Sartori C, Lepori M, et al. Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:879–882.
90. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892–896.
91. Persson MG, Wiklund NP, Gustafsson LE. Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1210–1214.
92. Hyde RW, Geigel EJ, et al. Determination of production of nitric oxide by lower airways of humans-theory. *J Appl Physiol.* 1997;82:1290–1296.
93. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:260–7.
94. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-206.
95. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1218-1228. 86
96. Högman M, Drca N, Ehrstedt C, Merilainen P. Exhaled nitric oxide partitioned into alveolar, lower airways and nasal contributions. *Respir Med.* 2000;94:985-991.
97. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol.* 1998;85:653-666.
98. Högman M, Stromberg S, Schedin U, Frostell C, Hedenstierna G, Gustafsson LE. Nitric oxide from the human respiratory tract efficiently quantified by standardized single breath measurements. *Acta Physiol Scand.* 1997;159:345-346.
99. Tsoukias NM, Tannous Z, et al. Single-exhalation profiles of NO and CO₂ in humans: effect of dynamically changing flow rate. *J Appl Physiol.* 1998;85:642-652.
100. 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.
101. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
102. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *NEnglJ Med* 1993; 329: 2002-12.
103. Vallance P, Collier J. Biology and clinical relevance of nitric oxide. *BM3r* 1994; 309: 454-7.
104. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *BiochemJ'* 1994; 298: 249-58.

105. Culotta E, Koshland DE Jr. NO news is good news. *Science* 1992; 258: 1862–5.
106. Black PN, Brodie SM. Nitric oxide and response to inhaled bradykinin in severe asthma. *Lancet* 1998;351:449–50.
107. Hollenberg SM, Cinel I. Bench-to-bedside review: nitric oxide in critical illness—update 2008. *Crit Care*. 2009;13:218.
108. Pendino K, Punjabi C, Lavnikova N. Inhalation of ozone stimulates nitric oxide production by pulmonary alveolar and interstitial macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A650.
109. Bai TR, Bramley AM. Effect of an inhibitor of nitric oxide synthase on neural relaxation in human bronchi. *Am J Physiol* 1993; 8: 425-30.
110. Lammers JWJ, Barnes PJ, Chung KF. Non-adrenergic, non-cholinergic airway inhibitory nerves. *Eur Respir J* 1992;5:239-46.
111. Hamad AM, Johnson SR, Knox AJ. Antiproliferative effects of NO and ANP in cultured human airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1999;277:L910–8.
112. Patel HJ, Belvisi MG, Donnelly LE, et al. Constitutive expressions of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB J* 1999;13:1810–6.
113. Szabo C. Pathophysiological roles of nitric oxide in inflammation Nitric oxide: Biology and pathobiology: LJ Ignarro, Academic Press, San Diego; 2000:841-872.
114. Hollenberg SM, Cinel I. Bench-to-bedside review: nitric oxide in critical illness—update 2008. *Crit Care*. 2009;13:218.
115. Ialenti A, Ianaro A, Moncada S, Di Rosa M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1992;221:177-82.
116. Fang FC. Perspectives series: host/pathogen interactions. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest*. 1997;99:2818-2825.
117. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1781-1785.
118. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med*. 1993; 329: 2002–12
119. Silkoff PE, Carlson M, et al. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1241–56.
120. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir. Res*. 2006; 7: 94.
121. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131: 1852–6.
122. Travers J, Marsh S, 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.
123. Taylor DR, Mandhane P, Greene JM, Hancox RJ, Filsell S et al. Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respir. Res*. 2007; 8: 82.
124. La Grutta S, Ferrante G, et al. Environmental effects on fractional exhaled nitric oxide in allergic children. *J Allergy (Cairo)* 2012, 2012:916926.
125. Pijnenburg MWH, De Jongste JC: Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:246-259.
126. Olin A-C, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130:1319–1325.
127. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J* 2006; 28:748–755

128. Zetterquist W, Pedroletti C, Lundberg JON, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1999;13:327-333
129. Vints AM, Oostveen E, et al. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest* 2005, 128:2465-2470.
130. McKnight GM, Smith LM, et al. Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nitrate in humans. *Gut* 1997; 40:211–214.
131. Byrnes CA, Dinarevic S, et al. Effect of measurement conditions on measured levels of peak exhaled nitric oxide. *Thorax* 1997 , 52:697-701.
132. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483-1488.
133. Silkoff PE, Wakita S, et al. Exhaled nitric oxide after β_2 -agonist agonist and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:940–4.
134. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, Johns RA, Permutt S et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 352–7.
135. Kharitonov SA, Lubec G, Lubec B, Hjelm M, Barnes PJ. L-arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subjects. *Clin Sci* 1995; 88:135–139.
136. Sapienza MA, Kharitonov SA, et al. Effect of inhaled L-arginine on exhaled nitric oxide in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1998;53:172–175.
137. Loukides S, Kharitonov SA, et al. Effect of L-arginine on mucociliary function in primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1998;352:371–372.
138. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:769-775
139. Thomassen MJ, Raychaudhuri B, Dweik RA, Farver C, Buhrow L et al. Nitric oxide regulation of asthmatic airway inflammation with segmental allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1174–82.
140. Ihre E, Gyllfors P, et al. Early rise in exhaled nitric oxide and mast cell activation in repeated lowdose allergen challenge. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1152–9.
141. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. *J Appl Physiol.* 1988;64:1050–4. doi: 10.1063/1.342476.
142. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995c;8:295-297.
143. Murphy AW, Platts-Mills TAE, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest* 1998;114:452-456
144. Ferguson EA, Eccles R. Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta Otolaryngol* 1997;117:614–617.
145. Rolla G, Guida G, Heffler E, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest* 2007; 131:1345–1352
146. Sacco O, Sale R, Silvestri M, et al. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:475–481
147. Ho L-P, Wood FT, Robson A, et al. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000; 118:1327–1331

148. Horva'th I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1276–1280
149. Agusti AG, Villaverde JM, Togores B, et al. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14:523–528
150. Kharitonov SA, Wells A, O'Connor B. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1889–1893
151. Soderman C, Leone A, Furst V, et al. Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:591–597
152. Silkoff P, Cameroni M, Tremblay L. Exhaled nitric oxide in human lung transplantation: a noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1822–1828
153. Gabbay ELI, Haydn Walters E, et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2182–2187
154. Liu C, Wang C, Chen T. Increased level of exhaled nitric oxide and up-regulation of inducible nitric oxide synthase in patients with primary lung cancer. *Br J Cancer* 1998;78:534–541
155. de Gouw H, Gru'nberg K, Schot R, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinoviral infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11:126–132
156. Rolla G, Brussino L, Bertero M, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:1066–1071
157. Wang C, Liu C, Lin H. Increase exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1998;11:809–815
158. Kimberly B, Nejadnik B, et al. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:829 – 836
159. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flowdependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:260–267
160. Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1999;54:1061–1069.
161. Olin AC, Ljungkvist G, Bake B, Hagberg S, Henriksson L, Toren K. Exhaled nitric oxide among pulp mill workers reporting gassing incidents involving ozone and chlorine dioxide. *Eur Respir J* 1999; 14:828–831.
162. van Amsterdam JG, Verlaan BP, et al. Air pollution is associated with increased level of exhaled nitric oxide in nonsmoking healthy subjects. *Arch Environ Health* 1999;54:331–335.
163. Holden WE, Wilkins JP, et al. Temperature conditioning of nasal air: effects of vasoactive agents and involvement of nitric oxide. *J Appl Physiol* 1999;87:1260–1265
164. Runer T, Cervin A, et al. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:278–287.
165. Sumino H, Nakamura T, et al. Effect of enalapril on exhaled nitric oxide in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 2000;36:934–940.
166. Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers? *Occup Environ Med* 2000;57:274–278.

167. Allmers H, Chen Z, et al. Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges]. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:181–186.
168. Franklin P, Dingle P, Stick S. Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1757–1759.
169. Paredi P, Kharitonov SA, Hanazawa T, Barnes PJ. Local vasodilator response to mobile phones. *Eur Respir J* 2000;16:40S.
170. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dosedependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002;57:889-896
171. McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, Livingston E, Fraser I et al. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 88–93.
172. Kharitonov SA, Robbins R, Yates DH, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:609–612
173. Su Y, Han W, et al. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19:819-825.
174. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 203–8.
175. Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1043–6.
176. Laoudi Y, Nikasinovic L, et al. Passive smoking is a major determinant of exhaled nitric oxide levels in allergic asthmatic children. *Allergy* 2010; 65:491-497
177. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, et al. The effect of alcohol ingestion on exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1996; 9:1130–1133
178. Persson MG, Gustafsson LE. Ethanol can inhibit nitric oxide production. *Eur Respir J* 1992;224:99–100.
179. Jones WA, Fransson M, Maldonado-Holmertz E. Does consumption of ethanol distort measurements of exhaled nitric oxide? *Resp Med* 2005;99:196-199.
180. Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:816–24.
181. van Rensen EL, Straathof KC, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyper-responsiveness, sputum eosinophils and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax.* 1999;54:403–8.
182. Baraldi E, Azzolin NM, et al. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J. Pediatr.* 1997; 131: 381–5.
183. Bisgaard H, Loland L, Anhøj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-1231
184. Sandrini A, Ferreira IM, et al. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003;124:1334-1340
185. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal antiimmunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113:e308-312
186. Sippel JM, Giraud GD, Holden WE. Nasal administration of the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME induces daytime somnolence. *Sleep* 1999;22:786–788.

187. Carra S, Gagliardi L, et al. Budesonide but not nedocromil sodium reduces exhaled nitric oxide levels in asthmatic children. *Resp Med* 2001;95:734-739
188. Piacentini GL, Bodini A, et al. Reduction in exhaled nitric oxide immediately after methacholine challenge in asthmatic children. *Thorax* 2002; 57: 771-3.
189. de Gouw HW, Hendriks J, Woltman AM, Twiss IM, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 315-9.
190. Piacentini GL, Bodini A, et al. Exhaled nitric oxide is reduced after sputum induction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:430-433.
191. Beier J, Beeh KM, Kornmann O, Buhl R. Sputum induction leads to a decrease of exhaled nitric oxide unrelated to airflow. *Eur Respir J* 2003;22:354-357
192. Chartrain NA, Geller DA, et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1994;269:6765-6772.
193. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, 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
194. Karadag B, James AJ, Gultekin E, et al. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999; 13:1402-1405
195. Narang I, Ersu R, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002; 57:586-589.
196. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:259-262.
197. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12:1290-1294.
198. Rolla G, Heffler E, Guida G, et al. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. *Thorax* 2005; 60:614-615
199. Loveless M, Phillips C, Giraud G, et al. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection. *Thorax* 1997; 52:185-186
200. *Thorax* 1996;51:233-237. Exhaled nitric oxide: a new lung function test
Downloaded from <http://thorax.bmj.com/> on January 24, 2016 - Published by group.bmj.com
201. Buchvald F, Baraldi E, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1130-6.
202. Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:247-250.
203. Pendergast DR, Krasney JA, DeRoberts D. Effects of immersion in cool water on lung-exhaled nitric oxide at rest and during exercise. *Respir Physiol* 1999;115:73-81.
204. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled NO following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1237-1240.
205. Tsuchiya M, Tokai H, et al. Interrelation between oxygen tension and nitric oxide in the respiratory system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1257-1261.
206. Guzel NA, Sayan H, Erbas D. Effects of moderate altitude on exhaled nitric oxide, erythrocytes lipid peroxidation and superoxide dismutase levels. *Jpn J Physiol* 2000;50:187-190.

207. Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas HT, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;13:301-6.
208. Jatakanon A, Kharitonov A, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999a;54:108-114
209. Jones SL, Herbison P, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose response relationship. *Eur Respir J* 2002;20:601-608
210. Dweik RA, Boggs PB, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications: An official ATS clinical practice guideline: interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:602-615.
211. Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A, Zacchello F. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6–15 years old. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:54–58.
212. Ekroos H, Tuominen J, Sovijarvi AR. Exhaled nitric oxide and its longterm variation in healthy non-smoking subjects. *Clin Physiol* 2000; 20:434–439.
213. Jilma B, Kastner J, Mensik C, Vondrovec B, et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci.* 1996; 58: 469–76.
214. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001; 179: 83–91.
215. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, Malerba M. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Resp Res* 2006;7:94
216. Singleton MD¹, Sanderson WT, Mannino DM. Body mass index, asthma and exhaled nitric oxide in U.S. adults, 2007-2010. *J Asthma.* 2014 Sep;51(7):756-61. doi: 10.3109/02770903.2014.912302. Epub 2014 May 15.
217. Mustafa Erkoçoğlu, Ayşenur Kaya, Celal Ozcan, Can Naci Kocabas. The Effect of Obesity on the Level of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology* 162(2):58-64 · July 2013
218. Taylor ES, Smith AD, et al. Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1019-1021
219. Turner SW, Craig LCA, Harbour PJ, et al. Carbonated drink consumption and increased exhaled nitric oxide in atopic children. *Eur Respir J* 2007; 30:1463–1464
220. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F et al. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1047–50.
221. Riley MS, Porszasz J, et al. Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 111: 44– 50.
222. Phillips CR, Giraud GD, Holden WE. Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow. *J. Appl. Physiol.* 1996; 80: 1865–71.
223. Gabriele C, Pijnenburg MWH, et al. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:243–247
224. Kharitonov SA, Logan-Sinclair RB, et al. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J* 1994;72:243–245
225. Kirsch EA, Yuhanna IS, Chen Z, German Z, Sherman TS, Shaul PW. Estrogen acutely stimulates endothelial nitric oxide synthase in H441 human airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;20: 658–666.
226. Clini E, Bianchi L, Pagani M, Ambrosino N. Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD: Correlates with severity of disease. *Thorax.* 1998;53:881–3.

227. Rutgers SR, van der Mark TW, et al. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:566–80.
228. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998–1002
229. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:52–9.
230. Ansarin K, Chatkin J M, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function *Eur Respir J* 2001; 17 934–8.
231. Wadsworth SJ, Sin DD, Dorscheid DR: Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011,4:77-86
232. Reddel HK, Taylor DR, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
233. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100:167-173.
234. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002. Available from: <http://www.ginasthma.com>
235. Giuliana Ferrante Velia Malizia, Roberta Antona, et al. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8:50 doi:10.1186/2049-6958-8-50
236. Wadsworth SJ, Sin DD, Dorscheid DR: Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011,4:77-86
237. Smith AD, Cowan JO, et al. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:473-8.
238. Dodig S, Richter D, Zrinski-Topic R: Inflammatory markers in childhood asthma. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49:587-599.
239. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1993; 147: 697–704.
240. Boulet LP, Turcotte H, et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162:1308–13.
241. van den Toorn LM, Overbeek SE, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164: 2107–13.
242. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R: How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999, 54:268–272. PubMedView Article
243. Douwes J, Gibson Pekkanen P, Pearce N: Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002, 57:643–648. PubMedView Article
244. McGrath KW, Icitovic N, et al. Asthma clinical research network of the national heart, lung, and blood institute.: a large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:612–619.
245. NHLBI/WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995. Publication No. 95–3659

246. Kharitonov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers*. 2002;7:1–32.
247. Jatakanon A, Sim L, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53:91-5.
248. Silkoff P, Robbins R, Gaston B, et al. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:438–448
249. Lane C, Knight D, Burgess S, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59:757–760
250. Dweik R. Nitric oxide, hypoxia, and superoxide: the good, the bad and the ugly. *Thorax* 2005; 60:265–267
251. Guo FH, Comhair SA, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000;164:5970–5980.
252. Silkoff PE. Monitoring nitric oxide: here to stay for bench and bedside. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 949–50.
253. Kharitonov SA, Gonio F, et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003;21:433–8
254. de Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide driven asthma treatment. *Eur Respir J.* 2005;26:379-81.
255. Berry M, Morgan A, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007,62:43–49. View Article
256. Turner S (February 2008). "Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma". *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8 (1): 70–6. doi:10.1097/ACI.0b013e3282f3b4b0. PMID 18188021.
257. Gruetter CA, Childers CC, Bosserman MK, et al. Comparison of relaxation induced by glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate and sodium nitroprusside in bovine airways. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1192–7.
258. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-57.
259. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947;33:601-606
260. Xie M, Wenzel SE: A global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chin Med J* 2013, 126:166-174.
261. van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S et al. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 187–91.
262. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 313–20.
263. Saito J, Inoue K, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin. Immunol.* 2004;114:512–6
264. Latzin P, Kuehni CE, et al. Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1292–8
265. Franklin PJ, Stick SM, et al. Measuring exhaled nitric oxide levels in adults. The importance of atopy and airway hyperresponsiveness. *Chest* 2004;126:1540-1545
266. Annamari Rouhos. Clinical aspects of exhaled nitric oxide in adults: Associations with atopy, bronchial hyperresponsiveness, smoking and chronic obstruction

ACADEMIC DISSERTATION The Faculty of Medicine of the University of Helsinki, on 11th June 2010, Helsinki 2010

267. 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.
268. Salome CM, Roberts AM, et al. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:911–916.
269. Gratziou C, Lignos M, Dassiou M, et al. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897–901.
270. Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 301–6.
271. Cibella F, Cuttitta G, et al. Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:407-412
272. Hervas D, Milan JM, Garde J: Differences in exhaled nitric oxide in atopic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36:331-335.
273. Scott M, Raza A, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010, 65:258-262.
274. De Sanctis, G. T., MacLean, J. A., Hamada, K. et al. (1999) Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J. Exp. Med.* 189, 1621±1630.
275. Boulet, L., Belanger, M. and Carrier, G. (1995) Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma Received 17 May 1999/1 October 1999; accepted 25 November 1999 with or without fixed airway obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, 865±871
276. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;11:528-533
277. Amin K, Lúdvíksdóttir D, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and non-atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2295-2301.
278. Amin K, Janson C, Boman G, Venge P. The extracellular deposition of mast cell products is increased in hypertrophic airways smooth muscles in allergic asthma but not in nonallergic asthma. *Allergy* 2005;60:1241-1247.
279. Bettiol J, Bartsch P, et al. Cytokine production from peripheral whole blood in atopic and nonatopic asthmatics: relationship with blood and sputum eosinophilia and serum IgE levels. *Allergy* 2000;55:1134-1141.
280. Leung TF, Wong GWK, et al. Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis. *Thorax* 2005;60:822-826
281. Karjalainen EM, Lindqvist A, et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly detected atopic and nonatopic asthma. *Resp Med* 2003;97:1045-1051
282. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-827.
283. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:239–246
284. Malinowski A, Janson C, et al. Both allergic and nonallergic asthma are associated with increased FENO levels, but only in never-smokers. *Allergy* 2009;64:55-61.

285. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma: BHR-Study Group. *Respir Med* 1999; 93:552–556.
286. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:221-226. 85
287. Adisesh LA, Kharitonov SA, et al. Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:876–880.
288. Withers NJ, Bale KL, Laszlo G. Levels of exhaled nitric oxide as a screening tool for undiagnosed asthma: results of a pilot study. *Eur Respir J* 1998;12:393S.
289. Malmberg LP, Turpeinen H, et al. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 2005;60:464-468
290. Berry MA, Shaw DE, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1175-1179.
291. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. February 2010. Source: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987301>
292. Chinellato I, Piazza M, et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1190-1196
293. Santamaria F, Montella S, et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:965-967.
294. Verhulst SL, Aerts L, et al. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents. *Chest* 2008, 134:1169-1175.
295. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-813.
296. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:54-59
297. Holz O, Magnussen H: Cutoff values for FENO-guided asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:281-282.
298. P Martins, I Caires, J Rosado . Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases. Source: [http://www.thoracicmedicine.org/article.asp?issn=1817-1737; year=2009; volume =4; issue=4; spage=173; epage=181; aulast=Abba](http://www.thoracicmedicine.org/article.asp?issn=1817-1737;year=2009;volume=4;issue=4;spage=173;epage=181;aulast=Abba)
299. Lex C, Ferreira F, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 1286–91
300. Lim S, Jatakanon A, et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:22–30.
301. Silvestri M, Spallarossa D, Yourukova VF, Battistini E, Fregonese B, Rossi GA. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J* 1999;13:321–326.
302. Mattes J, vonStorm G, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, Kuehr J. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391–1395.
303. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:883-892.
304. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:64-72.
305. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996b;153:454-457.

306. Pellegrino R, Viegi G, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968
307. Stirling RG, Kharitonov SA, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53:1030–1034
308. Spergel J, Fogg M, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005; 42:879–883
309. del Giudice MM, Brunese FP, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma*. 2004 Oct;41(7):759-65.
310. Mohammed F. S. Beg, Mohammad A. Alzoghaibi, Abdullah A. Abba,¹ and Syed S. Habib. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. Received September 1, 2008; Accepted October 20, 2008.
311. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:894–898.
312. Sippel JM, Holden WE, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:645-50.
313. Covar RA, Szeffler SJ, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild to- moderate asthma. *J Pediatr* 2003, 142:469-475.
314. Kharitonov SA, Yates D, et al. Changes in the dose of inhaled steroid effect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996a;9:196-201.
315. Moore W, Bleecker E, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405–413.
316. Hogman M, Holmkvist T, et al. 2002 Extended no analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis *Respir. Med.* 96 24–30.
317. Berry M, Hargadon B, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91
318. Brindicci C, Ito K, et al. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. *Chest*. 2007;131:1353-1362.
319. Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly*. 2004;134:175-92.
320. Sovijärvi ARA, Saarinen A, et al. Increased nitric oxide in exhaled air in patients with asthmatic symptoms not fulfilling the functional criteria of asthma. *Eur Respir J* 1998;12:431S.
321. van Den Toorn LM, Prins JB, et al. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162: 953–7.
322. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:406-12.
323. Deykin A, Lazarus S, Fahy J, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:720–727
324. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Ani Respir CnGt Care Med* 1995;151:1894-9.

325. Massaro AF, Gaston B, et al. Expired nitric oxide levels during treatment for acute asthma. *Anm Y Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
326. Kharitonov SA, Yates D, et al. Endogenous nitric oxide is increased in the exhaled air of asthmatic patients. *Anti] Respir Crit Care Med* 1994;149:A198.
327. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1375–84.
328. Ryttilä P, Metso T, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J* 2000;16:824-830
329. Buchvald F, Hermansen MN, et al. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest* 2005;128:1964–1967
330. Payne DN, Adcock IM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
331. Piacentini GL, Bodini A, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999, 6:1386–1390.
332. Van Den Berge M, Kerstjens HAM, Meijer RJ, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1127–1132.
333. Exhaled Nitric Oxide and its role in the treatment of Asthma Part I
Source: <http://www.healthcentral.com/asthma/c/907259/97668/exhaled-treatment>
334. Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma
Source: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/352/21/2163>.
335. Högman M, Holmkvist T, Wegener T, et al. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Respir Med.* 2002;96:24-30.
336. Massaro AF, Gaston B, et al. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
337. Tsai YG, Lee MY, et al. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 2001;139:433-7.
338. Kharitonov SA, Barnes PJ, O'Connor BJ. Reduction in exhaled nitric oxide after a single dose of nebulized budesonide in patients with asthma [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A799.
339. Kharitonov SA, Donnelly LE, Corradi M, Montuschi P, Barnes PJ. Dose-dependent onset and duration of action of 100/400 mcg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in mild asthma [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:A186.
340. Petsky HL, Cates CJ, Li A, 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.* 2009:CD006340.
341. Gelb A F, Taylor C F, et al. 2004 Alveolar and airway sites of nitric oxide inflammation in treated asthma *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 737–41.
342. Lehtimäki L, Kankaanranta H, et al. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18:635-639.
343. Waibel V, Ulmer H, Horak E: Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 2012, 47:113-118.
344. Pizzichini E, Pizzichini MM, Hargreave FE. Induced sputum in the management of asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;19:581-592.
345. Taylor DR, Pavord ID. Biomarkers in the assessment and management of airways diseases. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84: 628–34.

346. Robroeks CM, van de Kant KD, Jobsis Q, et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1303-1311.
347. Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:107-114.
348. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy*. 2009.
349. Kharitonov SA, Yates D, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–5.
350. Jatakanon A, Uasuf CG, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532–1539.
351. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:712-719.
352. Piacentini GL, Bodini A, et al. Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1323-4.
353. Global Initiative for Asthma GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2009. Available at <http://www.ginasthma.com>.
354. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur. Respir. J*. 2008; 31: 539–46.
355. Bateman ED, Hurd SS, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
356. Delgado-Corcoran C, Kisson N, et al. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004 Vol.5, No.1.
357. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax* 2001;56:345-50.
358. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, et al. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatr Respir Rev* 2012,13:178-83
359. David Price, Dermot Ryan, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. *Clinical and Translational Allergy* 2013;3:37.
360. Kobayashi H, Takahashi Y, et al. Decreased exhaled nitric oxide in mild persistent asthma patients treated with a leukotriene receptor antagonist, pranlukast. *Jpn J Physiol* 1999;49:541–544.
361. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Dempsey OJ, Lipworth BJ. Antiasthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1297–1301.
362. Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM: Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003, 58:1048-1052.
363. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I, Wilson AM. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long-acting beta(2)-agonist in asthmatic patients with the glycine-16 beta(2)-adrenoceptor genotype. *Am J Med* 2000;109:114–121.
364. Yates DH, Kharitonov SA, et al. Short and long acting P2-agonists do not alter exhaled nitric oxide in asthma. *Ant J Respir Crit Care Med* 1995;151:A129.
365. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of a β 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.

366. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1006-11.
367. Gomez FP, Barbera JA, Roca J, Iglesia R, Ribas J, Barnes PJ, Rodriguez- Roisin R. Effect of nitric oxide synthesis inhibition with nebulized L-NAME on ventilation-perfusion distributions in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1998;12:865–871.
368. WHO The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008a
369. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990- 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
370. Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. PMID: 16113434
371. Saetta M, Di SA, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646–1652.
372. Hogg JC, Chu F, et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*. 2004;350:2645–53.
373. Ziora D, Kaluska K, Rauer R, Kozielski J. Concentration of nitric oxide in exhaled air in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Pneumonol Alergol Pol*. 2003;71:418–27.
374. Colleen Mullarkey. Exhaled Nitric Oxide Shows Promise For COPD. March 8, 2010. Source:<http://respiratory-care-sleep-medicine.advanceweb.com/Features/Article-2/Exhaled-Nitric-Oxide-Shows-Promise-For-COPD.aspx>
375. Borrill ZL, Roy K, Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. PMID: 18669788 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free Article. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1238. PMID: 18669788
376. Corradi M, Majori M, et al. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:572-575
377. Delen FM, Sippel JM, et al. Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: Comparison with asthma and COPD. *Chest*. 2000;117:695–701
378. Maziak W, Loukides S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:998–1002. [PubMed]
379. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-1689
380. Bednarek M, Maciejewski J, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-407
381. Vollmer WM, Gislason P, et al. for the BOLD Collaborative Research Group. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:588-597.
382. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185
383. Maestrelli P, Paska C, et al. 2003 Decreased haem oxygenase-1 and increased inducible nitric oxide synthase in the lung of severe COPD patients *Eur Respir J* 21 971–6.
384. Celli BR, Cote CG, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.

385. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 638–44.
386. Ichinose M, Sugiura H, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:701–6.
387. Hillas G, Loukides S, Kostikas K, et al. Biomarkers obtained by non-invasive methods in patients with COPD: where do we stand, what do we expect? *Curr Med Chem.* 2009;16(22):2824-38.
388. Paska C, Maestrelli P, Formichi B. Increased expression of inducible NOS in peripheral lung of severe COPD patients. *Eur Respir J.* 2002;20:38,95s.
389. Shin HW, George SC. Microscopic modeling of NO and S-nitrosoglutathione kinetics and transport in human airways. *J Appl Physiol* 2001;90:777–788.
390. Rossaint R, Falk RJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl Jf Med* 1993;328:399-405.
391. Robbins RA, Floreani AA, et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am J Respir Care Med.* 1996;153:1631–5.
392. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest.* 2001;120:496–501. [PubMed]
393. Bhowmik A, Seemungal TAR, et al. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:1009–1015.
394. de Laurentiis G, Maniscalco M, et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:689–693.
395. Barnes PJ, Chowdhury B, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2006a;174:6-14
396. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1773-7.
397. Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis CE, Smith AD, Taylor DR. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:846–852.
398. Lehtimäki L, Kankaanranta H, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J* 2010;35:72–78.
399. Yang IA, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD002991
400. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-2416
401. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999;115:697–702.
402. Colleen Mullarkey. FeNO may predict treatment response in COPD exacerbations. February 26 2010. *Rev Port Pneumol.* ;11 (6 Suppl 1):22-3, 16362102
403. ANTUS, B, BARTA, I, HORVATH, I and CSISZER, E. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations. *Respirology* Volume 15, Issue 3, April 2010,472–477
404. Brightling CE, Monteiro W, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to Prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000, 356:1480–1485.

405. Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, et al. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Chest* 2002; 122:151–159
406. Pizzichini E, Pizzichini MM, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511–1517.
407. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID: Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000, 15:682–686.
408. Smith AD, Cowan JO, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453–459.
409. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. Available from: www.ginasthma.org
410. Sterk PJ, de Gouw HWFM, Ricciardolo FLM, et al. Exhaled nitric oxide in COPD: glancing through a smoke screen. *Thorax* 1999;54:565–7.
411. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research “Work in progress”. *Circulation* 2000;102:2781–2791.
412. Dweik R. Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator. *Lancet* 2002;360:886.
413. Kaneko FT, Arroliga AC, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:917–923.
414. Riley MS, Porszasz J, Miranda J, et al. Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;111:44–50
415. Ozkan M, Dweik RA, et al. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001;179:233–243.
416. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, Johns RA, Permutt S, Sylvester JT. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:352–357.
417. Machado RF, Londhe Nerkar MV, et al. Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1010–1017.
418. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
419. Hislop AA, Springall DR, et al. Endothelial nitric oxide synthase in hypoxic newborn porcine pulmonary vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F16–22
420. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:208S–212S.
421. Berg JT, Deem S, Kerr ME, Swenson ER. Hemoglobin and red blood cells alter the response of expired nitric oxide to mechanical forces. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2947–H2953.
422. Clini E, Cremona G, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale: correlates with echo-Doppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:446–450.
423. Kharitonov SA, Wells AU, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889–93.
424. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:1290–1294.

425. Ferrer M, Jarque A, Tosca R, Michavila A: Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide? Treating the patient or the data. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011, 39:280-283.
426. Morgenthau AS¹, Teirstein AS. Sarcoidosis of the upper and lower airways. *Expert Rev Respir Med.* 2011 Dec;5(6):823-33. doi: 10.1586/ers.11.66.
427. Bilyk C, Holt PG. Cytokine modulation of the immunosuppressive phenotype of pulmonary alveolar macrophage population. *Immunology* 1995;86:231–237.
428. Moodley YP, Chetty R, Laloo UG. Nitric oxide in exhaled air and inducible nitric oxide synthase immunolocalisation in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;14:822–827.
429. Shin HW, George SC. Microscopic modeling of NO and S-nitrosoglutathione kinetics and transport in human airways. *J Appl Physiol* 2001;90:777–788.
430. Jones KL, Bryan TW, Jinkins PA, et al. Superoxide released from neutrophils causes a reduction in nitric oxide gas. *Am J Physiol* 1998;275:L1120–L1126.
431. D. Ziora, K. Kahuska, J. Kozielski. An increase in exhaled nitric oxide is not associated with activity in pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2004.
432. O'Donnell DM, Moynihan J, Finlay GA, et al. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/nitrate in active pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:11892–11896.
433. Boros DL. Granulomatous inflammation. *Prog Allergy* 1978; 24: 183±267.
434. Adams DO. The granulomatous inflammatory response. A review. *Am J Pathol* 1976; 84: 164±191.
435. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Sihlaak M, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF- α release from Alveolar Macrophages and Serum Level of sIL2R are Prognostic Markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1586±1592.
436. Menshall EM, Tscopoulos A, Yasrael Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034±2039.
437. Hwang KH, Wang CH, et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase from alveolar macrophages and increased level of exhaled nitric oxide in patients with active tuberculosis (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A335.
438. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:755–785.
439. Neville E, Walker A, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983;52(208):525–533.
440. Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull* 1982;29:27–32.
441. Alhamad EH, Lynch JP III, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med* 2001;22:715–750 ix
442. Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis: a study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988;94:343–346.
443. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(6 Pt 1):1598–1600
444. Subramanian I, Flaherty K, Martinez F. Pulmonary function testing in sarcoidosis. In: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis*. New York: Taylor and Francis Group; 2006;210:415–433.
445. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis: a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85:59–64
446. Mc Cann BG, Harrison BD. Bronchiolar narrowing and occlusion in sarcoidosis: correlation of pathology with physiology. *Respir Med* 1991;85:65–67.

447. Stjernberg N, Thunell M. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1984;215: 121–126
448. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993;6:349–353.
449. Van den Berge M. , H. T. ten Hacken N , Cohen J, Douma R., Postma D. Small Airway Disease in Asthma and COPD. *CHEST* 2011;139(2):412 – 423
450. Timothy Craig Allen, MD, JD. Pathology of Small Airways Disease
451. Ranga V, Kleinerman J. Structure and function of small airways in health and disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1978; 102: 609_17.
452. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 80–95.
453. Pierre-Re´gis Burgel, Anne Bergeron, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *European Respiratory Review*, Jun 2013
454. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709–721.
455. William McNulty and Omar S. Usmani. Techniques of assessing small airways dysfunction. *European Clinical Respiratory Journal* October 17, 2014
456. Hansell, D.M.(2001, June 1). Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *European Respiratory Journal*, Vol 17 no.6,1294-1313
457. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration.* 2012; 84: 177_88.
458. Jeffrey I. Stewart; Gerard J. Criner The Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Disclosures *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(2):109-115.
459. Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S . (2003). Comparison of maximal midexpiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity in children . *Chest.* 2003 ;123(3):731-735
460. Jain VV, Abejie B, et al. Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and demographic variables in adult asthma. *J Asthma.* 2013; 50: 600_5.
461. Perez T, Chanez P, et al. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med* 2013;107: 1667-74.
462. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe´ B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 105-10.
463. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1551-6.
464. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-68.
465. Tsoukias NM, George SC (1998). A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol.*; 85 (2): 653-666.
466. Silkoff PE, McClean PA, et al.(1997). Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 260-7.
467. Eckel SP, Linn WS, et al. Estimation of parameters in the two-compartment model for exhaled nitric oxide. *PLoS One.* 2014; 9: e85471.
468. Paredi P, Kharitonov SA, Meah S, Barnes PJ, Usmani OS. A novel approach to partition central and peripheral airway nitric oxide. *Chest.* 2014; 145: 113-9.
469. Chatkin JM, Ansarin K, et al. (1999). Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*;159:1810–1813.

470. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. (1998). Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*;157: 894–898.
471. Parameswaran K, Kamada D, Borm A, Efthimiadis A, Allen C, Anvari M, Hargreave FE. (1998). Sputum cell counts and exhaled nitric oxide in patients with non-asthmatic cough and gastro-esophageal reflux. *Eur Respir J* 1998;12:248S.
472. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278:1355– 1360.
473. Yanai M, Sekizawa K, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 1016-23.
474. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 447-52.
475. Kauczor HU, Wielputz MO, et al. Computed tomographic imaging of the airways in COPD and asthma. *J Thorac Imaging* 2011; 26:290–300.* An excellent review that discusses the use of CT imaging in obstructive lung disease.
476. Vestbo J, Hurd SS, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2012. doi 10.1164/rccm.201204-0596PP.
477. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe´ B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 105-10.
478. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8_T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 822-6.
479. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 122: 265-21.
480. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004; 364: 709-21.
481. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4: 435-59.
482. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012; 84: 4-11.
483. De Magalha~es Simo~es S, dos Santos MA, et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 602-11.
484. Hamid Q, Song Y, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 44-51.
485. James AL, Pare´ PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 242-6.
486. Saetta M, Di Stefano A, et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 138-43.
487. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 405-10.
488. Usmani OS. Treating the small airways. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012; 84: 441-53.
489. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, et al. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 102–120.
490. Davies, C. W, Tasker, A. D, et al. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function. *Clin Radiol*. (2000). Mar., 55(3), 217-21.

491. Burgel, P. R. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev.* (2011). Mar 1; 20(119), 23-33.
492. Hadfield, J. W, Page, R. L, Flower, C. D, & Stark, J. E. Localised airway narrowing in sarcoidosis. *Thorax.* (1982). Jun; 37(6), 443-7.
493. Yamada, G, Aketa, K, Takahashi, H, Satoh, M, & Abe, S. Endobronchial lesions of sarcoidosis. *Intern Med.* (2005). Aug; 44(8), 909-10.
494. Chambellan A, Turbie P, et al. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evolution. *Chest.* (2005). Feb; A study that discusses endobronchial sarcoidosis., 127(2), 472-81.
495. Olsson, T, Bjornstad-pettersen, H, & Stjernberg, N. L. Bronchostenosis due to sarcoidosis: a cause of atelectasis and airway obstruction simulating pulmonary neoplasm and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.*(1979). Jun; 75(6), 663-6
496. Mendelson, D. S, Norton, K, et al. Bronchial compression: an unusual manifestation of sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr.* (1983). Oct; 7(5), 892-4.
497. Polychronopoulos, V. S, & Prakash, U. B. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest.*(2009). Nov; A review article that discusses airway involvement in sarcoidosis, 136(5), 1371-80.
498. Adam S. Morgenthau. Airways Disease in Sarcoidosis. *Medicine "Pulmonology" "Sarcoidosis"*, book edited by Yoshinobu eishi, March 13, 2013
499. R.S. Morehead. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 233–243
500. Napierkowski J, Wong RKH. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326: 285–299.
501. Ian D. Molyneux¹ and Alyn H. Morice² Airway Reflux, Cough and Respiratory Disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011 Jul; 2(4): 237–248.
502. Vandenplas Y, Rudolph CD, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-547.
503. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):99-115.
504. Ford AC, Forman D, et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006;61:975-9.
505. Adalberto Pacheco-Galván, Simon P. Hart, Alyn H. Morice. Relationship Between Gastro-Oesophageal Reflux and Airway Diseases: The Airway Reflux Paradigm. *Arch Bronconeumol.* 2011 Apr;47(4):195-203.
506. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:1114-6.
507. Jaqueline Cavalcanti de Albuquerque Ratier, Emilio Pizzichini, Marcia Pizzichini Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? *J. bras. pneumol.* vol.37 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2011
508. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma: The two are directly related. *Am J Med.* 2000;108:153S–8S.
509. Gajanan S. Gaude. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease

510. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varennes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:449-64.
511. R.S. Morehead. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 233–243
512. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of the gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20.
513. Jaspersen D., Labenz J., et al. (2006) Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Dig Liver Dis* 38:233-38
514. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;125(4):e925-30.
515. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):99-115.
516. Vandenplas Y, Rudolph CD, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-547.
517. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(6):759-64.
518. Phua SY, McGaray LPA, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-esophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60:488–91.
519. Joachim L, Mac N, et al. Prospective follow up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457–62
520. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of GERD-related asthma and chronic cough. *Am J Med.* 2003;115:65–71.
521. Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, Maronian N, Pope CE, Pellegini CA. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg.* 2001;181:466–70.
522. Morice A.H., Fontana G.A., et al. (2007) ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 29: 1256–1276
523. Hahn PY¹, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin. Proc.* 2007 Nov;82(11):1350-5.
524. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104–2117.
525. Clausen JL, Coates AL, Quanjer PH. Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS/ERS workshop. *Eur Respir J.* 1997;10:1205–6. doi: 10.1183/09031936.97.10061205.
526. Viljanen AA, Halttunen PK, Kreuz K-E, Viljanen BC. Spirometric studies in nonsmoking, healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1982;159:5-20
527. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949–1952.

528. Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429–436
529. Galie N. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219–63.
530. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. Available from: www.ginasthma.org
531. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012. Available from: www.ginasthma.org
532. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. Available from: www.ginasthma.org
533. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. Available from: www.ginasthma.org
534. SPIROMETRY FOR HEALTH CARE PROVIDERS Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org>
535. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://goldcopd.org/>.
536. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://goldcopd.org/>.
537. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://goldcopd.org/>.
538. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://goldcopd.org/>.
539. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org/>.
540. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736–755
541. Milliron B, Henry TS, Veeraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics*. 2015 Jul-Aug. 35 (4):1011-30.
542. Nicki R. Colledge; Brian R. Walker; Stuart H. Ralston, eds. (2010). Davidson's principles and practice of medicine. illustrated by Robert Britton (21st ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-7020-3085-7.
543. Hill, Adam T; Pasteur, Mark; et al. (1 January 2011). "Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis". *Primary Care Respiratory Journal*. 20(2): 135–40.
544. Bousquet J, Chané P, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990; 323:1033-6.
545. Persson MG, Zetterstrom O, et al. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994;343:146–147.
546. Hutchison SJ, Sievers RE, et al. Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothelium dependant relaxation. *Chest*. 2001;120:2004–12.

547. Hoyt JC, Robbins RA, et al. Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2003;29:17–28.
548. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax.* 2003;58:242-245. 89
549. Shirai T, Furuhashi K, et al. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:608-613.
550. Dweik RA, Sorkness RL, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1033-41.
551. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med.* 1978;298:1277-1281.
552. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:S181-183.
553. S. Kuhrana, M. Larj,B. Saatian. Correlation Of Bronchodilator Reversibility With Exhaled Nitric Oxide Levels And Asthma Severity.. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:A4474.
554. Michela Silvestri, Federica Sabatini, Rosa Sale, Last Giovanni Rossi. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. Article in *Pediatric Pulmonology* 35(5):358-63 · May 2003.
555. Green RJ, Klein M, et al Disagreement among common measures of asthma control in children. *Chest* 2013, 143:117-122.
556. Sporik R, Holgate ST, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 3231990502507.
557. Sunyer J, Antó JM, et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(3):699-706.
558. Burrows B, Martinez FD, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 3201989271277
559. Sears MR, Burrows B, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325199110671071
560. Sporik R, Ingram JM, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. *Am J Respir Crit Care Med* 151199513881392
561. E. PLATTS-MILLS A. THOMAS. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. DOI: 10.1164/ajrccm.164.supplement_1.2103024 PubMed: 11704610 Accepted: May 16, 2001
562. Sutherland TJ, Cowan JO, et al. The association between obesity and asthma interactions between systemic and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:469-75.
563. Gaston B, Drazen JM, Jansen A, et al. Relaxation of human bronchial smooth muscle by S-nitrosothiols in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;268:978–84.
564. Jansen A, Drazen J, Osborne JA, et al. The relaxant properties in guinea pig airways of S-nitrothiols. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:154–60.
565. Gaston B, Reilly J, et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10957–61.

566. Church MK, Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 421–429.
567. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilating effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1204–1208.
568. Kunisaki KM, Rice KL, et al. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Thorax* 2008;2(2):55-64.
569. Barnes PJ. Reduced histone deacetylase in COPD. *Chest* 2006b;129:151-155.
570. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S2–S8.