

소아 알레르기비염에서 호기호흡농축물 내의 류코트리엔 E4를 이용한 치료 효과와 염증 평가

곽병옥,¹ 박용민²

¹건국대학교 의학전문대학원 미생물학교실, ²건국대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 건국대학교병원 소아청소년과

Assessment of leukotriene E4 in exhaled breath condensate as a marker of inflammation and therapeutic effect in allergic rhinitis children

Byung Ok Kwak,¹ Yong Mean Park²

¹Department of Microbiology, Konkuk University School of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Recent studies have shown that the cysteinyl leukotriene (cysLT) of exhaled breath condensate (EBC) could be predictive of inflammatory status and effectiveness of treatment in allergic disease. The aim of this study was to evaluate the inflammation and therapeutic effectiveness of cysLT in EBC in pediatric patients with allergic rhinitis (AR).

Methods: We enrolled 34 healthy children (median age, 4 years 10 months) and 67 AR children (median age, 5 years 1 month). All of the AR patients received intranasal steroid (fluticasone furoate) once daily for 2 weeks. After 2 week of fluticasone furoate treatment, they were classified into 2 groups: the fluticasone furoate (F) and montelukast (M) groups. We treated each group for another 8 weeks. To evaluate the therapeutic effectiveness, we used symptom score (SS) and EBC leukotriene E4 (LTE4). EBC samples were collected with RTube. Each parameter was checked at 0, 2, and 10 weeks of therapy.

Results: Most of the AR patients showed clinical improvement with 2- and 10-week fluticasone therapy (F group: 0-week SS, 5.6; 2-week SS, 3.6; 10-week SS, 2.1; $P < 0.01$; M group: 0-week SS, 4.8; 2-week SS, 3.2; 10-week SS, 1.9; $P < 0.01$). LTE4 levels were higher in AR patients than in control subjects (0 week: 87 pg/mL vs. 18 pg/mL) and were reduced after 2 weeks of fluticasone treatment (F group: 90 → 51.6 pg/mL, $P < 0.01$; M group: 84 → 46.1 pg/mL, $P < 0.01$). After 10 weeks of treatment, there was no significant difference in the LTE4 level between the F and M groups.

Conclusion: LTE4 in EBC may be useful for evaluating inflammation and therapeutic effectiveness in patients with allergic rhinitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:47-51)

Keywords: Allergic rhinitis, Exhaled breath condensate, Leukotriene, Child

서론

최근 소아 알레르기 질환 중에서도 알레르기비염 환자의 수는 지난 20년간 지속적으로 증가하고 있다. 국내에서 연구한 국제 소아천식 및 알레르기질환 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)에 의하면 알레르기비염 유병률은 1995년 15.5%, 2000년 20.4%, 2010년 37%로 증가하고 있는 추

세이다.¹⁻³

1990년대부터 알레르기 질환의 염증반응 기전이 밝혀지면서 지속적 염증 치료가 강조되었다. 특히 천식과 비염의 병태생리에 대한 연구, 대단위 역학 연구와 약물의 작용 기전에 대한 연구를 통하여 하부기도 질환인 천식과 상부기도 질환인 비염이 구분되는 것이 아니라 하나의 기도에 생긴 염증의 연장선상에서 서로 긴밀히 연결되어 있음이 확인되어 “one airway, one disease” 또는 “united air-

Correspondence to: Yong Mean Park <http://orcid.org/0000-0002-2586-584X>
Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine,
120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: +82-2-2030-7555, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: pymcko@marathoner.kr
• This paper was written as part of Konkuk University's research support program for its faculty on sabbatical leave in 2009.

Received: January 4, 2017 Revised: January 9, 2017 Accepted: January 10, 2017

way disease” 개념으로 알려지고 있다.⁴ 호흡기 알레르기 질환은 비강이나 기관지와 같은 특정 부위에 국한된 것이 아니라 호흡기 전체에 나타나며 임상적으로 비염에서부터 천식에 이르기까지 다양한 형태를 취한다는 것이 밝혀졌다.^{5,6}

그러나 실제 임상에서는 이러한 염증반응이 중요한 병인기전임에도 불구하고 주로 임상 증상에 의존하여 치료 효과와 중증도를 평가하여 왔다. 특히 어린 소아 알레르기비염 환자들에게 객담검사나 침습적인 비점막 생검술을 시행하지 못한다는 점을 감안하면 소아 알레르기비염 환자들은 전적으로 임상 양상을 가지고 병의 경과를 판정하고 있는 실정이다.

1990년대 말부터 소아 천식 환자에서 기도 내 염증 물질을 비침습적으로 채취하여 약물 효과와 염증 정도를 알아보는 방법이 소개되었는데,⁷ 특히 기도 내 호기호흡농축물(exhaled breath condensate, EBC)을 측정한 문헌들이 많이 발표되고 있다.⁸ 현재 EBC로 측정할 수 있는 물질들은 pH, nitrite/nitrate, H₂O₂, 8-isoprostane, ammonia, nitrotyrosine 등이 있으며 최근에는 알레르기 질환에서 관심의 대상이 되고 있는 시스티닐 류코트리엔(cysteinyl leukotriene, cysLT; LTC₄, LTD₄, LTE₄)과 함께 각종 사이토카인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{9,10} 비강 내 알레르겐 유발시험 이후 EBC 내 8-isoprostane과 류코트리엔이 증가하였고,¹¹ 계절성 알레르기비염 환자를 대상으로 한 연구에서는 꽃가루가 왕성한 시기에 EBC 내의 LTB₄와 LTE₄가 증가한다고 하였다.¹⁰ 그러나 이와 같은 EBC를 이용한 검사법은 여러 가지 변수로 인하여 측정값이 일정하지 않고 현재까지 염증 물질의 정상치가 규명되지 않았으며 검사법의 표준화도 필요한 실정이다.¹² 또한 국내에서는 현재 소아 알레르기비염 대상으로 한 치료 약물에 따른 EBC 내 류코트리엔에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다.

이번 연구에서는 천식과 비염이 “united airway diseases” 또는 “one airway, one disease”라는 점을 이용하여 비침습적 방법인 EBC 내의 LTE₄를 측정하여 소아 알레르기비염 환자의 염증 정도와 치료 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 6월부터 2014년 5월까지 건국대학교병원에서 처음으로 알레르기비염 진단받은 소아 환자들을 대상으로 시행하였다. 2010 Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 가이드라인 기준에 따라 반복적이면서 장기간 지속되는 맑은 콧물, 코막힘, 재채기, 코가려움증 증상 중 한 가지 이상이 있는 환자 중에서 알레르기 질환 가족력이 있고 특이 IgE 항체에 한 가지라도 양성 반응이 있는 경우를 알레르기비염으로 진단하였고 천식 치료 약물을 사용 중인 환자는 제외시켰다. 시험군인 알레르기비염 환자를 치료

약물에 따라 fluticasone furoate군과 montelukast군으로 구분하였다. 대조군으로는 알레르기 질환 병력이 전혀 없고 위장관 증상으로 본원에 방문한 환자를 대상으로 하였다.

2. 알레르기 검사

시험군과 대조군 모두 혈액을 채취하여 총 IgE와 총호산구 수를 측정하였고 특이 항원에 대한 감작 여부를 확인하기 위하여 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, animal mixture, cockroach, fungus mixture, tree pollen mixture, grass pollen mixture, weed pollen mixture 등을 ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)를 이용하여 검사하였다. 항원값이 0.35 kU/L를 초과한 경우 해당 항원에 대한 양성 반응으로 판정하였다.

3. 알레르기비염 치료

알레르기비염 환자는 첫 2주 동안 1일 1회 fluticasone furoate (Avamys, GSK, Seoul, Korea) 스프레이로 치료를 받은 후 8주 동안 한 군은 1일 1회 fluticasone furoate 스프레이로 치료를 하였고 다른 군은 1일 1회 경구로 montelukast (Singulair, MSD Korea, Seoul, Korea)를 복용하였다.

4. 알레르기비염 증상 점수

알레르기비염 환자가 호소하는 콧물, 코막힘, 재채기, 코가려움증 4가지 항목마다 증상이 없으면 0점, 경증 1점, 중등증 2점, 중증 3점으로 하여 증상 총점을 0점부터 12점까지 산출하였다.

알레르기비염 증상 점수를 환자의 첫 방문 시, 치료 2주 후, 치료 종료 후에 각각 측정하였다.

5. 호기호흡농축물 측정

EBC는 RTube (Respiratory Research, Charlottesville, VA, USA)를 이용하여 측정하였다. 연구 대상자는 RTube의 마우스피스에 입에 물고 평상호흡을 10분 동안 진행한 다음 수집된 EBC를 -70°C에 냉동 보관한 후 LTE₄ (enzyme immunoassay kits, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 측정하였다.

EBC 측정은 시험군과 대조군 모두 환자의 첫 방문 시, 치료 2주 후, 치료 종료 후에 각각 측정하였다.

6. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하여 분석하였고 결과값은 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 시험군과 대조군 간의 비교는 Student *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, chi-square test를 이용하였다. 치료 약물군 간의 EBC 내 LTE₄ 수치도 Student *t*-test로 검정하였고 각 약물군의 치

로 전후 증상 점수와 EBC내 LTE4 수치 변화는 repeated measures of analysis of variance를 이용하였다. 시험군에서 LTE4 수치와 증상 점수간의 상관관계는 Pearson 상관분석으로 검정하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자

이번 연구에 모집된 시험군은 67명, 대조군은 34명이었고 성비는 시험군의 경우 남자 38명, 여자 29명, 대조군의 경우는 남자 19명, 여자 15명이었다. 시험군의 평균 연령은 6세 2개월(중간값 5세 1개월, 범위 2세 8개월-13세 3개월), 대조군의 평균 연령은 6세 8개월(중간값 4세 10개월, 범위 3세 1개월-14세 6개월)이었다. 알레르기 질환 가족력, 특이 IgE 양성률, 총 IgE, 총호산구 수, EBC LTE4 수치 모두 통계적으로 유의하게 시험군에서 높았다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the allergic rhinitis and control group

Characteristic	Allergic rhinitis (n=67)	Control (n=34)	P-value
Age (yr)	5.1±1.8	4.10±1.2	0.271
Sex, male:female	38:29	19:15	0.611
Family history of allergic diseases	67	2	<0.01
Specific IgE (+)	67	8	<0.01
Total IgE (kU/L)	216.3±65.1	20.2±7.5	<0.01
Total eosinophil count (/μL)	548.2±134.4	54.5±37.6	<0.01
EBC LTE4 (pg/mL)	87.0±24.2	18.0±5.0	<0.01

Values are presented as mean±standard deviation or number.
EBC, exhaled breath condensate; LTE4, leukotriene E4.

Table 2. Characteristics of the 2 treatment groups

Characteristic	Fluticasone (n=34)	Montelukast (n=33)	P-value
Age (yr)	5.5±1.7	4.8±0.6	0.317
Sex, male:female	21:13	17:16	0.523
Family history of allergic diseases	34	33	
Specific IgE (+)	34	33	
Total IgE (kU/L)	210.2±55.1	220.2±88.4	0.547
Total eosinophil count (/μL)	536.1±126.8	580.3±143.0	0.260
EBC LTE4 (pg/mL)			
0 wk	90.0±21.2	84.0±26.3	0.781
2 wk	51.6±14.2	46.1±12.8	0.445
10 wk	48.3±11.9	44.5±10.4	0.712
Symptom score			
0 wk	5.6±1.1	4.8±1.2	0.684
2 wk	3.6±0.7	3.2±0.4	0.593
10 wk	2.1±0.3	1.9±0.3	0.841

Values are presented as mean±standard deviation or number.
EBC, exhaled breath condensate; LTE4, leukotriene E4.

2. 증상 점수

시험군 중 fluticasone furoate 치료군(F)은 34명이었고 montelukast 치료군(M)은 33명이었으며 두 군 간에는 연령, 성비, 알레르기 질환의 가족력, 특이 IgE 양성률, 총 IgE, 총호산구 수, EBC 내 LTE4, 증상 점수 등이 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

알레르기비염 증상 점수는 두 치료군 모두 치료 2주 후와 10주 후에 증상이 통계적으로 의미 있게 호전되었다(F군 5.6점 → 3.6점 → 2.1점; M군 4.8점 → 3.2점 → 1.9점, $P<0.01$) (Fig. 1). 그러나 두 가지 다른 약물로 치료한 군 간의 시기별 증상 점수는 통계학적으로 차이가 없었다(Table 2).

3. 호기호흡 농축물 내 LTE4 측정

시험군은 대조군보다 EBC 내에 높은 LTE4 수치를 나타내었다($P<0.01$) (Table 1). 대조군 중 특이 IgE 양성 반응을 보인 8명과 음성 반응군인 26명의 EBC 내 LTE4 수치는 차이가 없었다(특이 IgE(+)군 $22±8$ pg/mL vs. 특이 IgE(-)군 $16±4$ pg/mL, $P=0.058$).

시험군의 치료 시작 전, 2주 후, 10주 후 각각의 증상 점수와

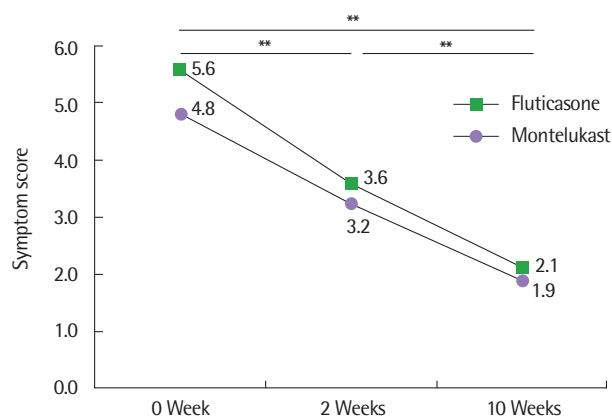


Fig. 1. Changes of symptom score after treatment. ** $P<0.01$.

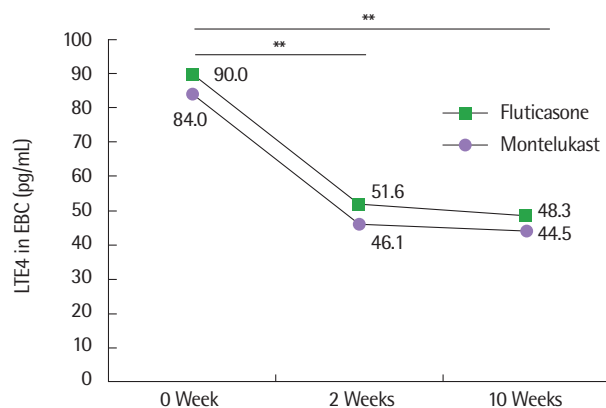


Fig. 2. Changes of leukotriene E4 level in exhaled breath condensate after treatment. ** $P<0.01$.

LTE4 수치 간에는 통계학적으로 상관관계가 없었다(0주, $P=0.460$; 2주, $P=0.225$; 10주, $P=0.561$).

두 치료군 모두 치료 시작한 지 첫 2주에서는 통계학적으로 의미 있게 LTE4 수치가 감소하였으나($P<0.01$), 8주 추가 치료 후의 LTE 수치는 치료 2주와 비교하여 유의한 차이가 없었다($P=0.284$) (Fig. 2). 또한 두 치료군 간의 시기별 EBC 내 LTE4 수치의 차이가 없었다(Table 2).

고 찰

이번 연구에서는 천식 염증반응을 규명하는 방법 중 하나인 EBC 내 LTE4를 이용하여 소아 알레르기비염 치료의 효과와 염증 상태를 규명하고자 하였다.

하기도의 알레르기 염증을 반영하는 대표적인 물질로는 류코트리엔, FeNO, H_2O_2 , 아데노신(adenosine) 등이 있다. 한 연구에서는 천식 동반 유무와 상관없이 알레르기비염 환자에게 트리암시놀론(triamcinolone) 스프레이를 사용하였더니 치료 전후로 FeNO와 H_2O_2 수치가 매우 감소하였음을 밝혀내어 하기도와 상기도는 하나의 기도이고 알레르기비염 염증 상태를 하기도 염증 물질로 파악할 수 있다고 하였다.¹³ 천식이 없는 성인 알레르기비염 환자에서 정상인에 비해서 EBC 내 높은 수치의 아데노신이 검출되었고 FeNO와 매우 의미 있는 상관관계를 나타내었으므로 향후 현증 천식으로 발전할 수 있다고 예견하였다.¹⁴ 따라서 이번 연구에서와 같이 하기도 알레르기 염증 물질인 류코트리엔 측정은 천식 환자뿐만 아니라 알레르기비염 환자에서도 유용하게 사용할 수 있다. 그러나 EBC 내 LTE4 수치와 알레르기비염 증상 중증도와와의 관계를 연구한 논문은 현재까지 없었고 이번 연구에서도 시험군에서 LTE4와 증상 점수 간에 유의한 상관관계를 규명하지 못하였다.

성인 계절성 알레르기비염 환자를 대상으로 한 연구에서는 정상인에 비해서 LTB4와 LTE4 수치가 높았고 특히 꽃가루가 유행하는 시기에 더욱 높았다.¹⁰ 그러나 다른 연구에서는 꽃가루 유행시기는 EBC 내 염소 성분에만 영향을 미치고 류코트리엔과는 무관하다고 하였다.¹⁵ 이번 연구에서는 3년 동안 모집한 알레르기비염 환자를 대상으로 하였고 꽃가루 유행 시기를 고려하지 않은 점은 제한점으로 생각한다.

성인 알레르기비염 환자에서 fluticasone propionate 스프레이를 2주 동안 사용한 결과 류코트리엔이 감소하였다고 보고한 연구도 있고,¹⁶ 2주 동안 budesonide 스프레이를 사용한 결과 동반되었던 경증 천식 증상이 호전된 것은 비염 치료로 인해 천식 염증 물질들이 감소하였다고 해석하였다.¹⁷ 이번 연구에서도 첫 2주 치료 후 스테로이드 스프레이를 사용 후 LTE4가 감소하였으나 8주 후의 추가 치료에는 약물 종류에 상관없이 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 치료 각 시점에서의 EBC 내 LTE4 수치 차이뿐만 아니라 각 군

의 paired sample을 이용하여 시간에 따른 차이를 LTE4 수치의 delta 값을 이용하여 분석하였었는데 통계학적으로 차이가 없었다(data not shown) (0-2주 delta=0.426 vs. 0.442; 2-10주 delta=0.059 vs. 0.041; $P=0.285$). 현재 ARIA 가이드라인에서는 알레르기비염 중증도에 따라 약간의 차이는 있지만 최소 4-8주 동안 꾸준히 치료를 권장하고 있는데 현재까지 발표되어 있는 연구는 2주 정도만 치료한 후 효과를 비교한 것들이 대부분이고 이번 연구와 같이 총 10주를 치료하였거나 스테로이드 스프레이 없이 류코트리엔 조절제만을 사용하여 치료한 후 EBC 내 염증 물질을 비교한 연구는 없었다. 지금까지의 연구 결과들을 종합하여 보면 첫 2주의 알레르기비염 치료가 LTE4 등과 같은 염증 물질을 감소시키는 데 중요한 시점으로 생각한다. 그러나 첫 2주 치료 이후 두 가지 약물 모두 증상 점수는 호전시켰는데 염증 물질은 차이가 없는 것은 추후 여러 가지 추가적인 연구를 통해서 밝혀내야 하겠다. 총 2달 동안의 알레르기비염 치료가 끝난 후 일정한 시간이 지난 다음의 LTE4 수치의 변화를 측정하는 것도 알레르기비염 염증 변화를 예측하는데 도움이 될 것이라 생각한다. 또한 첫 2주 비염 치료 약물로 스테로이드 스프레이와 류코트리엔 조절제 사용한 후 EBC 내 LTE4 수치의 변화를 이용하여 두 약물의 염증 치료 효과를 비교할 수 있고 더 나아가서는 스테로이드 스프레이와 류코트리엔 조절제에 적합한 예측 인자를 밝히는 것이 중요하다.

EBC를 수집할 때 코를 클립으로 막고 구강 평상호흡을 통해서 얻은 EBC와 코 클립을 사용하지 않고 입과 코로 숨을 들이마신 후 수집한 EBC의 양을 비교하면 코 클립을 사용하지 않은 경우가 훨씬 많은 양의 EBC를 얻을 수 있다고 한다.¹⁸ 이와 같은 수집 방법의 차이는 건강한 사람에서는 의미가 없지만 알레르기비염과 같이 비강호흡이 자유롭지 못한 사람들에게는 EBC에서 측정하고자 하는 물질 양의 오차를 유발할 수도 있다고 한다.¹⁸ 또한 아데노신과 같은 특정 염증 물질은 구강호흡보다는 비강호흡을 통해서 EBC를 수집하는 것이 보다 더 높은 수치를 얻을 수 있다는 연구도 있다.¹⁴ 이번 연구에서는 코 클립을 사용하지 않고 비강과 구강호흡을 통해 들어온 EBC로 LTE4를 측정하였고 코막힘 증상 점수는 너무 주관적이기 때문에 이를 결과값에 보정하지는 않았다. 그리고 소아를 대상으로 진행한 연구였기에 구강으로 10분 동안 숨을 쉬는 것도 지루해하는 경향이 있어 비강만으로 호흡을 하는 연구 방법은 시행할 수가 없었다. 일부에서는 연구에서는 최대비강흡입유속(peak nasal inspiratory flow, PNIF)을 측정하여 코막힘의 정도와 EBC 내 cysLT와의 상관관계를 규명하였지만,¹⁹ PNIF은 연령에 따라 편차가 매우 큰 검사법이므로 이번 연구에서는 시행하지 않았다.

흡연을 하는 알레르기비염 환자에서 EBC 내 LTB4 수치가 비흡연 알레르기비염 환자보다 높았다는 연구보고가 있지만,²⁰ 이번 연구의 대상이 되었던 환자들의 평균 연령이 약 6세 정도인 것으로 보아 흡연에 대한 LTE4 수치의 영향은 거의 없다고 생각한다. 향후 청

소년을 대상으로 이와 같은 연구를 진행할 경우 흡연력을 고려하여야 할 것이다.

이번 연구의 제한점으로는 앞에서 언급한 바와 같이 꽃가루 유행 시기를 고려하지 않고 환자를 모집한 것이다. 최근 일산화질소(NO)에 대한 관심이 급증하면서 FeNO 수치에 따른 기도 내 염증 상태를 알아보는 연구들이 많이 진행되고 있다. 일부 연구에서는 이와 같은 FeNO와 함께 EBC 내 염증 물질을 동시에 측정하여 상관관계를 규명하는 것이 보다 더 정확하게 염증 상태를 반영한다고 하였다.^{21,22} 그러나 이번 연구에서는 FeNO를 동시에 측정하지 못한 제한점도 있다.

결론으로 이번 연구 저자들은 EBC 내 LTE4를 이용하여 소아 알레르기비염의 염증 상태와 치료 효과를 확인할 수 있었다. 향후 보다 표준화된 방법의 EBC 연구를 통해 각종 알레르기비염 약물의 치료 효과를 파악하는 것이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Lee SI, Shin MH, Lee HB, Lee JS, Son BK, Koh YY, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J Korean Med Sci* 2001;16:155-64.
2. Hong SJ, Lee MS, Sohn MH, Shim JY, Han YS, Park KS, et al. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1556-62.
3. Ahn K, Kim J, Kwon HJ, Chae Y, Hahm MI, Lee KJ, et al. The prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in Korean children: nationwide cross-sectional survey using complex sampling design. *J Korean Med Assoc* 2011;54:769-78.
4. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111(2 Suppl):11S-16S.
5. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:176-85.
6. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:19-43.
7. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000;16:1008-15.
8. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, et al. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1068-74.
9. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:28-34.
10. Cáp P, Pehal F, Chládek J, Malý M. Analysis of exhaled leukotrienes in nonasthmatic adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:171-6.
11. Serrano CD, Valero A, Bartra J, Roca-Ferrer J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, et al. Nasal and bronchial inflammation after nasal allergen challenge: assessment using noninvasive methods. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:351-6.
12. Rosias PP, Dompeling E, Hendriks HJ, Heijmans JW, Donckerwolcke RA, Jöbsis Q. Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:4-19.
13. 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.
14. Vass G, Huszár E, Augusztinovicz M, Baktai G, Barát E, Herjavec I, et al. The effect of allergic rhinitis on adenosine concentration in exhaled breath condensate. *Clin Exp Allergy* 2006;36:742-7.
15. Davidsson A, Soderstrom M, Sjosward KN, Schmekel B. Chlorine in breath condensate: a measure of airway affection in pollinosis? *Respiration* 2007;74:184-91.
16. Failla M, Biondi G, Provvidenza Pistorio M, Gili E, Mastruzzo C, Vancheri C, et al. Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2006;36:325-30.
17. Scichilone N, Arrigo R, Paternò A, Santagata R, Impellitteri S, Braidò F, et al. The effect of intranasal corticosteroids on asthma control and quality of life in allergic rhinitis with mild asthma. *J Asthma* 2011;48:41-7.
18. Vass G, Huszár E, Barát E, Valyon M, Kiss D, Péntes I, et al. Comparison of nasal and oral inhalation during exhaled breath condensate collection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:850-5.
19. Zagórska W, Grzela K, Kulus M, Sobczyński M, Grzela T. Increased cyste leukotrienes in exhaled breath condensate and decrease of PNIF after intranasal allergen challenge support the recognition of allergic rhinitis in children. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013;61:327-32.
20. Tanou K, Koutsokera A, Kiropoulos TS, Maniati M, Papaioannou AI, Georga K, et al. Inflammatory and oxidative stress biomarkers in allergic rhinitis: the effect of smoking. *Clin Exp Allergy* 2009;39:345-53.
21. Mäkinen T, Lehtimäki L, Kinnunen H, Nieminen R, Kankaanranta H, Moilanen E. Bronchial diffusing capacity of nitric oxide is increased in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:154-60.
22. De Prins S, Marcucci F, Sensi L, Van de Mieroop E, Nelen V, Nawrot TS, et al. Exhaled nitric oxide and nasal tryptase are associated with wheeze, rhinitis and nasal allergy in primary school children. *Biomarkers* 2014;19:481-7.