

GHID PRIVIND UTILITATEA DETERMINARII OXIDULUI NITRIC IN AERUL EXPIRAT (FeNO) IN PATOLOGIA RESPIRATORIE DIN ROMANIA

ACESTghid a fost redactat cu acordul si sprijinul:

1. Societatii Romane de Pneumologie
2. Societatii Romane de Alergologie si Imunologie Clinica
3. Societatii Romane de Pediatrie
4. Societatii Romane de Medicina Muncii

CUPRINS

1. Consideratii generale	pag. 2
2. I. Rolul măsurării FeNO în diagnosticul de astm	pag. 2
I.1. Valori-prag pentru diagnosticul de astm	pag. 3
I.2. Relația dintre valoarea FeNO și funcția pulmonară.....	pag. 4
3. II. Rolul FeNO în managementul terapeutic al astmului	pag. 6
II.1. Pacienți cu simptome respiratorii nespecifice	pag. 6
II.2. Pacienți cu astm ușor și moderat.....	pag. 6
II.3. Pacienți cu astm sever.....	pag. 7
4. III. Utilizarea FeNO în astmul profesional	pag. 9
III.1. Utilitatea informațiilor furnizate de măsurarea FeNO în cadrul testului de bronhoconstricție specific.....	pag. 9
III.2. Stabilirea diagnosticului ambulator în astmul profesional și în astmul legat de profesie.....	pag. 9
III.3. Utilitatea FeNO în managementul pacientului diagnosticat cu astm profesional sau legat de profesie.....	pag. 11
III.4. Utilizarea FeNO în monitorizarea lucrătorilor expuși la alergeni sau iritanți profesional.....	pag. 12
5. IV. Utilizarea FeNO în bolile interstițiale pulmonare profesionale	pag. 13

Consideratii generale

Oxidul nitric (NO) este o moleculă celulară endogenă, produsă în epiteliul respirator din L-arginină, în special sub acțiunea NO sintetazei inductibile printr-o reacție de oxidare NADPH-depedentă. Producția de NO este stimulată de citokine proinflamatorii (TNF alpha, IFN gama, IL-13) și este inhibată de glucocorticoizi.

I. Rolul măsurării FeNO în diagnosticul de astm

Diagnosticul de astm se bazează pe simptome clinice și dovezi ale variabilității obstrucției [1] care au ca substrat inflamația cronică a căilor aeriene. Sub acest diagnostic, sunt incluse mai multe fenotipuri, care, la rândul lor, sunt grupate în mai multe endotipuri. Identificarea fenotipului de astm, ar trebui făcută de la debutul bolii, sau cât mai precoce în evoluția acestuia, pentru a putea efectua un tratament personalizat. Din acest punct de vedere, ghidurile de tratament pentru astm definesc inflamația de tip 2 prin eozinofilia ≥ 150 celule/ μ l și/sau FeNO ≥ 20 ppb (părți pe miliard) [1].

Măsurarea FeNO este indicată în primul rând în diagnosticul astmului cu inflamație de tip 2. Obiectivarea clasică a acestui tip de inflamație se realizează prin identificarea unui procent $> 2-3\%$ de eozinofile în spută. În absența expectorației spontane, determinarea eozinofilelor în spută necesită inducerea tusei și a expectorației prin administrarea de soluție salină hipertona. Pentru că acești aerosoli au un potențial intrinsec de declanșare a bronhospasmului administrarea lor pentru inducerea sputei se contraindică, în principiu, la o valoare a VEMS (după bronhodilatație) $< 70\%$ [2]. De aceea, o metodă mai puțin invazivă, cum este măsurarea FeNO, poate reprezenta soluția de identificare a acestei forme de astm.

Indicația de utilizare a FeNO în diagnosticul astmului eozinofilic se sprijină pe mai multe categorii de dovezi:

- Măsurarea FeNO se corelează pozitiv cu procentul de eozinofile în spută. Sensibilitatea și specificitatea acestei asocieri este moderată [1,3] și variază în funcție de nivelul ales ca valoare prag pentru FeNO. La valori < 25 ppb, o treime din pacienții cu numeroase eozinofile în spută ar rămâne nediagnosticsați [4], dar dacă pragul este situat la 35.5-40 ppb, sensibilitatea crește la 65-69.2% și specificitatea la 70.6-79% [5,6].
- Nivelul ridicat de FeNO se asociază cu numărul crescut de eozinofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar [7,8].
- Nivelul FeNO a fost pozitiv asociat cu grosimea peretelui [9], fiind un element util în diagnosticul remodelării bronșice.

FeNO este o metodă cantitativă simplă, sigură, noninvazivă de dozare a NO în aerul expirat. Oxidul nitric poate fi măsurat cu precizie folosind metoda chemiluminescenței, prin care NO și ozonul reacționează pentru a forma NO₂. Această reacție fotochimică emite lumină infraroșie care poate fi detectată de un tub fotomultiplicator.

În prezent, există mai multe tipuri de dispozitive FeNO prezente pe piață.

Nivelul de FeNO la subiecți sănătoși variază în funcție de mai mulți factori, după cum urmează:

- Vârsta: nivelul FeNO crește liniar până la 6-14ani la fete și până la 6-16 ani la băieți, după care atinge un platou care se menține până în jurul vârstei de 45 de ani la femei și de 54 de ani la bărbați. După aceste vârste, nivelul crește din nou [10,11].

- Sex: valorile FeNO sunt mai mari la bărbați [12,13]
- Înălțime/greutate: FeNO crește odată cu creșterea indicelui de masă corporală [14]
- Fumat: fumătorii au un nivel mai mic de FeNO decât nefumătorii [12]. De altfel, măsurarea corectă presupune oprirea fumatului cu cel puțin o oră înaintea determinării FeNO.
- Dietă: suplimentele alimentare sau alimentele cu conținut ridicat în nitriți, cum sunt mai ales vegetalele cu frunze verzi (salată, spanac etc) cresc nivelul de FeNO [15]. De aceea, se recomandă să nu se consume alimente de acest tip, cafea sau băuturi carbogazoase cu cel puțin 1 h înainte de test [16].
- Poluarea atmosferică: a fost descrisă o relație directă între nivelul de poluare atmosferică și nivelul de FeNO, atât la copii [17], cât și la adulți [18,19]. Nu există tabele pentru interpretarea valorilor FeNO în funcție de gradul de poluare.
- Ritmul circadian: sunt studii care au arătat un grad de variație circadiană a FeNO [20], cu tendința de creștere a valorilor la astmatici ziua [21]. Nu există un consens privind amplitudinea acestei variații, de aceea, pentru practica medicală este recomandat ca, la același pacient, comparația să fie făcută cu determinări efectuate pe cât posibil în același interval orar.
- Infecțiile virale: În prezența unei infecții virale, nivelul de FeNO crește [22,23]. De aceea, pentru a fi reprezentative pentru diagnosticul de astm, valorile FeNO trebuie să fie determinate în absența unei patologii acute virale.
- Atopia se asociază cu valori crescute ale FeNO. Această relație este independentă de prezența astmului [24]. Totuși, la astmaticii cu teren atopic valorile FeNO sunt mai mari comparativ cu astmaticii non-atopici [25].
- Medicamentația antiinflamatoare: corticosteroizii, inclusiv cei administrați pe cale inhalatorie pot reduce nivelul FeNO; de aceea, determinarea inițială a FeNO trebuie făcută înaintea inițierii acestui tratament. Mai mult decât atât, nivelul FeNO este un bun predictor al răspunsului favorabil la corticoizi inhalatori [26].

I.1. Valori-prag pentru diagnosticul de astm

Datorită celor descrise mai sus, Societatea Toracică Americană afirmă că valori ale FeNO < 25 ppb la adulți și < 20 ppb la copii fac puțin probabil astmul eozinofilic, caracterizat prin inflamație Th2 [27,28]. În diferite ghiduri clinice (Tabel 1), valorile-prag ale FeNO sugestive pentru diagnosticul de astm nu sunt riguros identice, deși există totuși puncte de convergență comune. În general, valori ale FeNO > 40 ppb la pacienții adulți care nu au fost tratați cu corticoterapie inhalatorie (ICS), respectiv cele >25 ppb la cei sub tratament cu ICS [29,30] sunt înalt sugestive pentru astmul eozinofilic.

Avantajul măsurării FeNO constă în aceea că poate confirma astmul; dezavantajul FeNO este acela că nu poate exclude astmul la valori < 40 ppb [29]. Un studiu european recent, de tip prospectiv, multicentric, realizat pe un număr mare de pacienți a confirmat această afirmație, arătând că, FeNO > 50 ppb are o valoare predictivă pozitivă de 95%, dar o sensibilitate relativ mică (24%) [30].

Valorile prezentate în Tabelul 1 sunt rezultate ale măsurării FeNO în absența tratamentului corticoid. La pacienții la care nu s-a inițiat tratamentul ICS, un nivel al FeNO < 20 ppb are o sensibilitate de 79% și o specificitate de 77% în excluderea diagnosticului de astm [28]. Pentru pacienții cu astm sever, la care tratamentul inhalator cu corticoizi nu poate fi oprit, a fost propus pragul de 20 ppb pentru identificarea astmului Th2 [1].

FeNO poate fi utilizat ca unic biomarker al inflamației eozinofile. În acest sens, Societatea Europeană de Pneumologie nu recomandă utilizarea combinată de

biomarkeri pentru astmul eozinofilic (eozinofilia, IgE totale și FeNO), deoarece acuratețea diagnostică nu crește față de utilizarea unui singur test [29].

Tabel 1. Valori prag ale FeNO pentru diagnosticul de astm

Dg* = diagnostic; HRB = Hipereactivitate a; ERS = European Respiratory Society; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; CSI = corticosteroidi inhalatori; NICE = National Institute for Care Excellence; ppb = părți per miliard

Populație țintă	Valori FeNo	Semnificație	Organizație/referință
Adulți	>40 ppb sau 29-39 ppb + HRB	Dg* pozitiv	NICE ³²
Copii (5-6 ani)	>35 ppb	Dg* pozitiv	
Adulți	>40 ppb >25 ppb	Dg* pozitiv, pacienți netratați cu CSI Dg* pozitiv, pacienți în tratament cu CSI	Scottish consensus statement ³³
Adulți	> 50 ppb 25-50 ppb < 25 ppb	Inflamație eozinofilică foarte probabilă De evaluat dg de astm în context clinic; Inflamație eozinofilică puțin probabilă Astm non-eozinofilic, evaluați alte posibile diagnostice	NHLBI ²⁸
Copii	> 35 ppb 20-35 ppb < 20 ppb	Inflamație eozinofilică foarte probabilă De evaluat dg de astm în context clinic; Inflamație eozinofilică puțin probabilă Astm non-eozinofilic, evaluați alte posibile diagnostice	NHLBI ²⁸
Adulți	>40 ppb	Cea mai bună sensibilitate (61%) și specificitate (82%) pentru dg de astm	ERS ²⁹

Semnificații particulare ale valorilor FeNO în astmul au dus chiar la definirea unui fenotip particular, fenotipul de „astm cu nivel ridicat de FeNO”.

În comparație cu pacienții care au prezentat niveluri scăzute de FeNO, cei încadrați în fenotipul de astm cu nivel ridicat de FeNO se caracterizează prin: rinită, polipoză nazală, obstrucție mai severă, dar cu reversibilitate mai bună, eozinofilie mai accentuată (inclusiv frecvența ridicată a eozinofiliei > 300 celule/ μ L). Totodată, frecvența exacerbărilor este mai mare (≥ 3 /an) [34]. Această din urmă caracteristică a fost confirmată de un studiu multicentric care a inclus 1.716 pacienți în care forma severă de astm eozinofilic s-a caracterizat prin număr crescut de eozinofile în sângele periferic (≥ 150 celule/ μ L), polipoză nazală și FeNO ≥ 25 ppb [35].

I.2. Relația dintre valoarea FeNO și funcția pulmonară

Valorile prag menționate mai sus au fost stabilite, de cele mai multe ori, prin identificarea relației dintre valoarea FeNO și variabilitatea funcției ventilatorii, indiferent că a fost măsurată prin teste de brohoprovocare sau de bronhodilatație [35].

Există o relație directă între valoarea FeNO și răspunsul bronhodilatator. La astmatici, o valoare a FeNO ≥ 25 ppb, crește șansa de răspuns bronhodilatator de 2.36 ori [36]. Datorită acestei relații, experții sugerează determinarea FeNO ca test util în diagnostic la subiecții cu suspiciune de astm care nu pot efectua corect teste funcționale

respiratorii [28]. Totodată, același grup de experți precizează că FeNO nu poate reprezenta singurul test diagnostic și că valorile obținute trebuie coroborate cu datele clinice precum și cu prezența unor posibile influențe asupra nivelului de FeNO.

În afara utilizării FeNO pentru identificarea riscului de variabilitate bronhomotorie, valoarea ridicată a FeNO poate fi și un factor de prognostic negativ, respectiv un predictor al declinului mai rapid al funcției pulmonare. Valorile prag pentru predicția unui prognostic negativ variază de la un studiu la altul. O explicație pentru aceste diferențe provine din faptul că determinarea FeNO s-a făcut în momente evolutive diferite ale bolii (la diagnostic sau după o perioadă de evoluție, sau în perioade diferite de control a bolii). Astfel, într-un studiu prospectiv, de urmărire timp de 5 ani a pacienților cu astm nou diagnosticat, nivelurile de FeNO ≥ 57 ppb s-au asociat cu o scădere mai rapidă a funcției pulmonare [37]. Într-un alt studiu prospectiv, cu durata de monitorizare de 3 ani a unor pacienți cu astm stabil, controlat, nivelurile de FeNO > 40.3 ppb au avut sensibilitatea și specificitatea cea mai bună (43% și, respectiv, 86%) pentru identificarea pacienților cu o scădere rapidă a VEMS [38]. În astmul moderat-sever, valoarea FeNO ≥ 35 ppb a fost valoarea optimă a predicției declinului abrupt [39]. Totuși, valoarea predictivă FeNO nu a fost identificată în toate studiile [40].

În concluzie, FeNO este un test non-invaziv, disponibil în asistența medicală primară și ambulatorie care contribuie la diagnosticul fenotipic și se asociază direct cu caracterul variabil al obstrucției bronșice, elementul caracteristic astmului. Deși nu e indicat să se substituie spirometriei, el poate fi utilizat în demersul diagnostic, în special la pacienții care nu pot efectua corect probe funcționale respiratorii și la copii. O valoare a FeNO > 40 ppb reprezintă o evaluare obiectivă a inflamației eozinofilice din căile respiratorii. Nivelul crescut de FeNO se corelează cu alți markeri ai inflamației eozinofilice și poate anticipa evoluția, în general, mai severă, exprimată prin declinul funcțional respirator.

II. Rolul FeNO în managementul terapeutic al astmului

Măsurarea FeNO este utilă în diferite etape ale managementului terapeutic, respectiv în selecția terapiei, în identificarea complianței și monitorizarea tratamentului. FeNO poate identifica pacienții respondenți la corticosteroizi inhalatori (CSI). În acest sens, testul de supresie a FeNO, respectiv de reducere a valorii FeNO după 5-7 zile de tratament CSI este un mod de a proba atât aderența, cât și eficacitatea acestui tratament și, implicit, utilitatea continuării lui [41]. Nu există un prag care să fie unanim acceptat, deși o reducere cu < 42% (non-responders) față de nivelul inițial a fost considerată semnificativă pentru selecția subiecților pentru terapia biologică [42].

Măsurarea FeNO este recomandată condițional în mai multe consensuri de experți [28,32], ca parte a monitorizării pacientului astmatic, împreună cu alte instrumente precum Testul de Control al astmului sau Chestionarul de Control al astmului.

O meta-analiză nuanțează aceste recomandări, arătând că nivelul ridicat de FeNO înainte de inițierea terapiei cu ICS anticipează un răspuns pozitiv la acest tratament și că, pentru pacienții în tratament cu ICS, atingerea unui nivel redus de FeNO este totuși predictiv al reducerii exacerbărilor [43]. Anticiparea răspunsului pozitiv la ICS a fost identificat de mai multe meta-analize, care însă nu au confirmat și reducerea severității exacerbărilor [28, 44,45,46]. Variația prea mare a FeNO, între 28-45 ppb [43] nu permite un consens privind valoarea considerată semnificativă pentru prognosticul astmului tratat. De aceea, este nevoie de o evaluare mai cuprinzătoare, care să includă simptomele și funcția pulmonară [1,28,32]. Totodată, s-a evidențiat că dacă nivelul de FeNO este redus și nu se obține un control al astmului, creșterea dozei de ICS nu contribuie la o îmbunătățire a stării clinice [43].

În scopul definirii aplicabilității directe în practica medicală, răspunsul la ICS a fost analizat din perspectiva următoarelor grupuri țintă: pacienți cu simptome nespecifice respiratorii, pacienți cu astm ușor și moderat și pacienți cu astm sever.

II.1. Pacienți cu simptome respiratorii nespecifice

Pacienții cu simptome respiratorii nespecifice și valori ale FeNO ridicate pot beneficia de tratamentul cu CSI. Acest fapt este ilustrat de un studiu pe pacienți cu tuse cronică la care FeNO > 35.5 ppb a fost un factor de predicție al răspunsului la CSI [47]. Într-un studiu randomizat al pacienților cu simptomatologie respiratorie nespecifică (implicit, fără un diagnostic confirmat de astm) valoare FeNO > 50 ppb s-a asociat cu o îmbunătățire semnificativă a simptomelor după 4 săptămâni de tratament cu CSI [48].

În concluzie, sunt pacienți cu simptomatologie respiratorie nespecifică, persistentă, la care măsurarea FeNO poate fi indicată. Identificarea unei valori crescute este un argument pentru inițierea tratamentului cu CSI. Recomandarea nu are în prezent suficiente dovezi și contextul clinic al pacientului (atopia, prezența rinitei, ineficacitatea altor terapii, existența unor posibile contraindicații, etc) este important în această decizie.

II.2. Pacienți cu astm ușor și moderat.

Tratamentul corticoid inhalator are un efect rapid asupra nivelului FeNO la pacienții la care nivelul inițial este ridicat. Curba de răspuns a FeNO după administrarea de propionat de fluticazonă 100 μg/zi la pacienții naivi la steroizi a arătat o scădere a nivelului după doar 2 zile, scădere care atinge un maxim după aproximativ 7 zile și care se corelează cu îmbunătățirea simptomelor evaluată cu ajutorul scorului chestionarului de control al astmului (ACQ) [49]. Reversibilitatea la valorile inițiale se instalează după aproximativ 5 zile de la sistarea tratamentului [50].

În formele de astm ușor sau moderat, s-a constatat o reducere a FeNO după 12 luni de tratament de menținere cu budesonide sau cu asociere budesonid-formoterol la nevoie [51]. De altfel, o meta-analiză a arătat că scăderea nivelului de FeNO < 50 ppb la nefumătorii cu astm controlat, formă ușoară-moderată, permite reducerea treptată a dozei de ICS [52]. Totuși, nu există un consens cu privire la eficacitatea FeNO în managementul pacienților astmatici cu referire la ajustarea terapiei.

De aceea, în formele de astm bronșic ușor sau moderat utilizarea FeNO are valoare dacă este făcută în dinamică, confirmând sau nu eficacitatea tratamentului.

II.3. Pacienți cu astm sever

Astmul sever e definit prin absența controlului cu o doză maximală de ICS și LABA și managementul factorilor contributivi (sistarea expunerii la factorii delanșatori ai crizelor, managementul comorbidităților, administrarea corectă a medicației inhalatorii, aderența la tratament) sau prin reapariția exacerbărilor la reducerea tratamentului în doze maximale.

Nivelurile ridicate de FeNO în astmul sever identifică pacienții cu cea mai mare limitare și reversibilitate a fluxului de aer, cel mai mare număr de eozinofile din spută, cele mai multe vizite la secțiile de urgență și internări la secțiile de terapie intensivă [27].

Relația dintre variația FeNO și predictibilitatea răspunsului la corticoizi inhlatori crește pentru fiecare treaptă superioară de severitate a astmului [53], adică este mai mare în formele severe față de formele ușoare și medii.

Conform Ghidului GINA, un astm necontrolat necesită definirea fenotipului. Astfel, încadrarea în fenotipul de astm Th2 refractar la tratament se bazează pe unul sau altul din următorii biomarkeri: eozinofilie $\geq 150 \mu\text{g/dL}$, FeNO ≥ 20 ppb, eozinofile în spută $\geq 2\%$ [1]. Din perspectiva aceluiași ghid, oricare din acești biomarkeri, inclusiv FeNO poate departaja pacienții cu rezistență la tratament cu corticoizi dacă, în condițiile administrării unor doze mari de corticoizi pe cale inhalatorie și/sau sistemică, astmul nu poate fi controlat. Prin urmare, măsurarea FeNO oferă un instrument util în identificarea rezistenței la corticosteroizi în astmul sever.

Astmul non-Th2 reprezintă o provocare pentru tratament și, de multe ori, se manifestă ca o formă severă. Încadrarea pacienților în grupul cu inflamație non-Th2 se poate face pe baza măsurării eozinofilelor sanguine și a FeNO în dinamică: la momentul exacerbării, înainte de introducerea terapiei cortizonice sistemice și la 1-2 săptămâni de terapie cortizonică sistemică la doza minimă necesară controlului astmului [1].

Cazurile de astm Th2 refractar la tratament și unele forme de astm non-Th2 reprezintă indicația principală de terapie biologică cu anticorpi monoclonali anti-receptor IL-4 și anti-IL-13. Cum atât IL-4, cât și IL-13 sunt implicate în activarea iNOS determinarea valorii FeNO este perfect justificată fiziopatologic. În selectarea terapierilor biologice adecvate astmului sever, numărul de biomarkeri disponibili în prezent se limitează la IgE, eozinofilia sangvină, FeNO și periostină [54].

Utilitatea măsurării FeNO a fost demonstrată în majoritatea terapierilor biologice utilizate în astmul :

- *Tratamentul anti-IgE:* După instituirea acestui tratament, nivelul FeNO scade semnificativ, în acord cu îmbunătățirea clinică și funcțională respiratorie și cu reducerea tratamentului corticoid [55]. Mai mult decât atât, răspunsul pozitiv la tratamentul anti-IgE poate fi prezis de un nivel inițial al FeNO > 20 ppb [1]. De altfel, măsurarea FeNO înainte de inițierea tratamentului cu omalizumab poate identifica pacienții respondenți la terapie, reducând costurile cu aproximativ 50% [56].

- *Tratamentul cu blocanți ai receptorului alfa al IL-4 (dupilumab), eficacitatea este prezisă de niveluri ale eozinofilelor în sânge $\geq 150/\mu\text{l}$ sau ale FeNO ≥ 25 ppb. De altfel, indicația principală a dupilumab la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani este astmul sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO, care este inadecvat controlat cu doze mari de CSI plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere. Efectul cel mai bun a fost constatat dacă ambii biomarkeri (eozinofilele în sânge și FeNO) sunt la niveluri ridicate [57]. Ca și în cazul terapiei cu omalizumab, scăderea FeNO se corelează cu reducerea exacerbărilor și cu creșterea VEMS [58].*

La copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, Dupilumab este indicat ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Tratamentul cu anticorpi anti IL-5. Studiile clinice în care s-a utilizat terapia cu anticorpi anti IL-5 au dus la rezultate divergente în ceea ce privește evoluția FeNO sub tratament. Un studiu retrospectiv a arătat o scădere semnificativă a FeNO în urma tratamentului [59], în timp un altul nu a arătat acest efect [50]. Într-o analiză a pacienților tratați cu benralizumab sau cu mepolizumab, o parte din pacienți au prezentat chiar creșteri tranzitorii ale FeNO, în ciuda efectului clinic pozitiv [61].

În concluzie, FeNO este un indicator util în astmului sever, în special în stabilirea rezistenței la terapia cortizonică. De asemenea este un indicator al fenotipului de astm Th2 și un predictor al răspunsului favorabil la tratamentul anti-IgE și anti-receptor IL-4, fiind indicat în selecția pacienților care ar putea beneficia de tratament biologic. Utilitatea în tratamentul cu anticorpi anti IL-5 este incomplet definită.

III. Utilizarea FeNO în astmul profesional

Măsurarea FeNO este utilă pentru confirmarea caracterului profesional al astmului. Principiul pe care se bazează această confirmare se suprapune pe standardele de diagnostic actuale [1, 2], în sensul că măsoară cu cât se modifică un indicator de răspuns biologic după expunerea profesională față de nivelul lui pre-existent expunerii.

III.1. Utilitatea informațiilor furnizate de măsurarea FeNO în cadrul testului de bronhoconstricție specific

Testul de bronhoconstricție specific (TBS) este un argument important în favoarea diagnosticului de profesionalitate. Nu este, totuși, un test obligatoriu în diagnosticul de astm profesional (ABP) pentru că are inconveniente și limite de aplicare, care se referă la existența unei dotări tehnice adecvate pentru administrarea aerosolului (inclusiv la amenajarea tehnică necesară izolării camerei în care se face administrarea) și la posibilitatea de intervenție rapidă în cazul declanșării unei crize severe. Severitatea astmului sau prezența comorbidităților (cardiovasculare, neurologice, psihice etc) reprezintă o contraindicație [3].

Totuși, în cazurile la care se practică un TBS, se poate măsura FeNO înainte și după administrarea agentului suspectat a fi cauza astmului. Astfel, se poate aprecia diferența dintre nivelul inițial și cel de după TBS, atât în valoare absolută cât și în valoare procentuală. Este important de subliniat că, pentru a se stabili variația FeNO, a doua măsurătoare trebuie făcută la 24 h după expunere.

Măsurarea FeNO înainte și după administrarea alergenului, crește specificitatea, dar reduce sensibilitatea TBS [4,5]. În încercarea de a găsi raportul optim între sensibilitatea și specificitate, diferența (în valoare absolută) considerată semnificativă pentru diagnostic a variat destul de mult (între 10 ppb-50 ppb) de la un studiu la altul [4, 5, 6,7]. În articolele citate mai sus, sensibilitatea variației FeNO după TBS a variat între 36.8%-45.3% și specificitatea între 81.2% -100%. Cu cât valoarea prag a fost mai ridicată, cu atât a crescut specificitatea, ceea ce este un element important pentru susținerea diagnosticului de profesionalitate.

În situația în care valoarea inițială este ridicată, creșterea FeNO s-a apreciat în variație procentuală. Creșterea cu > 12% față de valoarea anterioară testului a fost considerată un criteriu pozitiv pentru astm [8].

Date recente au arătat că, într-un procent de până la 8.8% din cazurile de astm investigate prin TBS, variația FeNO cu ≥ 13 ppb s-a produs în absența modificării VEMS, crescând astfel șansa de diagnostic pozitiv de ABP [9]. Totuși, sensibilitatea relativ mică a FeNO (< 50%) pentru decelarea cazurilor de astm, nu permite utilizarea lui ca substitut al explorării funcționale (variația VEMS sau a pragului de hiperreactivitate bronșică nespecifică [10].

În concluzie, considerăm că măsurarea FeNO în cadrul TBS poate aduce o informație suplimentară în special în cazurile TBS negative.

III.2. Stabilirea diagnosticului ambulator în astmul profesional și în astmul legat de profesie

Monitorizarea ambulatorie a FeNO, în perioadele de expunere profesională și în perioadele în care nu există expunere este o investigație simplă, care aduce informații extrem de utile pentru diagnosticul de ABP sau a astmului legat de profesie (ABLPP). Este aplicabilă în aproape orice situație clinică, cu excepția celei în care pacientul nu poate a efectua corect măsurătoarea după un instructaj detaliat furnizat de personalul medical.

Oarecum, acest mod de diagnostic al ABP și al ABLP este asemănător măsurătorii seriate a PEF-ului.

Avantajul incontestabil al utilizării unei măsurători directe, în “viața reală” este acela că identifică acțiunea cumulată a tuturor factorilor nocivi prezenți la locul de muncă, probând etiologia profesională sau agravarea astmului preexistent. Dezavantajul inerent este că nu poate distinge factorul etiologic, în special în cazurile în care există mai mulți alergeni prezenți și, de aceea, reduce posibilitatea unei intervenții extrem de țintite la locul de muncă (evitarea unui singur factor de risc). Dezavantajul este unul relativ, deoarece în practica de medicina muncii existența unui singur posibil factor de risc este extrem de rară. De aceea, acest dezavantaj gnoseologic este, în cele mai multe cazuri, contrabalansat de utilitatea informației privind legătura cu profesia, care ar trebui să fie suficientă pentru schimbarea sau re-organizarea locului de muncă.

În prezent nu există un standard de aur pentru acest tip de monitorizare, nici în ceea ce privește momentul măsurării (intervalul de timp dintre momentul expunerii și momentul înregistrării), nici în ceea ce privește variația FeNO după expunere.

Variația FeNO în raport cu expunerea profesională este un indicator de efect biologic. Este indicat ca decizia momentului determinării valorii de referință (valoarea bazală) a pacientului respectiv, precum și a celei la care se face a doua măsurătoare (pentru aprecierea variației) să fie făcută de medicul de medicina muncii, în funcție de anamneza profesională (caracteristicile activității și corelația dintre simptome și activitatea depusă). Ideal, valoarea de referință ar trebui măsurată după o perioadă de concediu, pentru că menținerea nivelului FeNO-ului la valori mai mari decât nivel bazal a fost identificată și la 7 zile după o expunere într-un interval de timp limitat [11]. Dacă acest lucru nu e posibil, se poate determina nivelul bazal și după repaosul de la sfârșitul săptămânii de lucru.

Având în vedere că s-a descris o variabilitate diurnă atât în formele medii cât și în cele severe de astm [12,13], care este în medie de 12 ppb [13] este preferabil ca ambele măsurători să fie efectuate la aceeași oră. De asemenea, ar trebui să se țină cont că valoarea este aproape întotdeauna mai mare dimineața [12]. După cum se va vedea mai jos, acest aspect nu a fost întotdeauna respectat în măsurătorile seriate și ar putea să explice testul aparent negativ în unele cazuri. Dacă din profesiogramă reies anumite momente ale unei expuneri mai intense, măsurarea FeNO va fi raportată și la aceste momente.

În funcție de datele de anamneză se poate selecta una din variantele menționate până în prezent în literatura de specialitate:

- Măsurarea FeNO o singură dată/zi, timp de 1 lună care să cuprindă 2 săptămâni de concediu și 2 săptămâni de lucru. Măsurătorile din perioada de expunere au fost efectuate la sfârșitul schimbului de lucru. În cazurile de ABP, graficul măsurătorilor seriate este foarte sugestiv. Creșterea cu > 20 ppb în perioada de expunere față de referință este considerată semnificativă pentru diagnosticul de ABP. Totodată, se poate calcula și semnificația statistică a diferenței mediilor sau medianelor, după caz. O astfel de măsurătoare a fost verificată prin re-evaluarea diagnosticul de ABP de către experți pe baza elementelor clasice de diagnostic ale ABP (simptome, TBS, hiperreactivitate bronșică nespecifică, variația VEMS) și a fost concordant în 9 din 10 cazuri [14]. Măsurarea seriată, în paralel cu măsurarea seriată a PEF analizată computerizat [15] a arătat că o creștere > 14.7 ppb a FeNO în perioadele de expunere (la fumători) și una > 22.1 ppb (la nefumători) se corelează foarte bine cu hipereactivitatea bronșică nespecifică.
- Măsurarea în dinamică în timpul unei singure zile de lucru. Prima măsurare se efectuează la începutul zilei de lucru și a doua la 24 h de la inițierea expunerii.

Testul a fost considerat pozitiv dacă a apărut o creștere > 12% față de valoarea bazală a pacientului [16]. Un alt element interesant al acestui studiu a fost dovada asocierii dintre intensitatea expunerii la pulberi cu potențial alergizant și valoarea FeNO. Creșteri ale FeNO la sfârșitul schimbului de lucru au fost înregistrate și în alte studii [17,18]. Măsurarea FeNO la începutul și sfârșitul zilei de lucru ar putea, deci, completa diagnosticul la un subiect simptomatic, în special dacă variația este > 25 ppb.

- Măsurarea efectului unei săptămâni de lucru. Într-unul din studii, s-a măsurat valoarea FeNO la sfârșitul ultimei zile de lucru din săptămână (vineri seara) și apoi de două ori/zi în ambele zile de weekend [19]. Valori ridicate (>150 ppb) au fost identificate la persoanele sensibilizate, cu scădere variabilă ca intensitate în zilele de weekend. O abordare în oglindă (prima măsurătoare luni, în prima zi de expunere, a doua la sfârșitul zilei de lucru de vineri) a arătat, la astmaticii expuși la iritanți respiratori, o creștere semnificativă a FeNO, respectiv cu 26.6% față de valorile inițiale [20]. La pacienții fără astm, variația FeNO a fost nesemnificativă.

În concluzie, ținând cont de variabilitatea atât de mare a modului în care s-a făcut măsurarea seriată a FeNO, apreciem că pentru un diagnostic corect, medicul de medicina muncii trebuie să aibe o abordare individualizată în alegerea momentelor monitorizării seriate. În stabilirea orelor și zilelor în care se face măsurătoarea, medicul de medicina muncii va ține cont de expunere (intermitentă/permanentă, nivel constant/nivel variabil), de tipul de activitate și de relația cu simptomele, precum și de variațiile diurne și de creșterea valorii acestui indicator biologic după aproximativ 24h de la expunere. Indicația de măsurare a FeNO se stabilește de medicul de medicina muncii în funcție de prezența simptomelor clinice și/sau a modificărilor funcționale respiratorii.

III.3. Utilitatea FeNO în managementul pacientului diagnosticat cu astm profesional sau legat de profesie

Una din măsurile cele mai eficiente în ABP și în ABLP este sistarea expunerii profesionale. Acest lucru întâmpină de multe ori obstacole din partea angajatorului, și uneori chiar din partea angajatului. Existența unei modificări semnificative post expunere poate fi argumentul obiectiv pentru re-organizarea activității sau pentru sistarea expunerii (indicația de schimbare a locului de muncă). În cazul astmului alergic, re-organizarea locului de muncă pentru evitarea completă a expunerii la alergenul respectiv este rareori posibilă. Totuși, sunt și situații în care, în interiorul aceleiași unități economice, există niveluri foarte diferite de expunere la alergeni și transferul într-o altă activitate poate fi o soluție care merită a fi luată în considerare. Măsurarea FeNO după schimbarea locului de muncă poate obiectiva succesul sau insuccesul intervenției [21].

În cazul pacienților cu ABLP expuși la concentrații relativ mici de iritanți respiratori, măsurarea în dinamică a FeNO poate obiectiva decizia de schimbare a locului de muncă.

Există puține studii care au evaluat efectele tratamentelor cu anticorpi monoclonali la pacienții cu astm eozinofilic care nu au dorit să își schimbe locul de muncă, în ciuda recomandărilor medicului de medicina muncii și care au continuat să fie expuși la alergenii care au cauzat boala. Rezultate încurajatoare au fost totuși comunicate pentru tratamentul cu omalizumab [22,23], iar decizia de includere într-o astfel de terapie a fost făcută și pe baza măsurării FeNO.

De aceea, considerăm că în special măsurarea seriată a FeNO este utilă pentru obiectivarea necesității și a rezultatelor intervenției terapeutice.

III.4. Utilizarea FeNO în monitorizarea lucrătorilor expuși la alergeni sau iritanți profesionali

Măsurarea FeNO a fost utilizată și pentru prevenția secundară a ABP, a bronșitei sau a rinitei profesionale, în special în locuri de muncă despre care se știe că sunt generatoare ale acestor patologii. Această depistare activă presupune determinarea periodică a FeNO, în cadrul controlului medical la angajare sau al controlului medical periodic.

Există o serie de studii în literatura de specialitate privind acest mod de utilizare a FeNO, dar cele mai multe cuprind un număr relativ mic de subiecți, dintr-un singur tip de industrie și nu au fost reproduse în alte cercetări. De aceea, nivelul de evidență este scăzut. Probabil că cele mai largi studii au fost făcute în Franța, într-o cohortă de 441 ucenici în profesii cunoscute ca fiind generatoare de alergii profesionale, inclusiv de ABP. În publicațiile generate de această cohortă, care a fost urmărită timp de 2 ani, s-a arătat că ucenicii care au avut o creștere a FeNO în cursul vizitelor de monitorizare au dezvoltat și hiperreactivitate [24] fie că erau atopici, fie că erau non-atopici [25]. Nivelul FeNO s-a corelat foarte bine cu gradul de sensibilizare la alergeni profesionali [26].

Corelații cu nivelul de expunere la alergeni sau iritanți au fost raportate și pentru lucrători din industria cimentului [27], fermieri [28,29], operatori care manipulează boabe de grâu [30] lucrători în zootehnie [31], pescuit maritim [32], servicii de coafură/frizerie [33], laboranți care vin în contact cu animale de laborator [34], mineri expuși la pulberi din roci vulcanice [35]. De asemenea, a fost constatată și după expunerea la compuși organici volatili [36], tricloramină [37], micro- [38] sau nanoparticule [39], pulberi textile ([40] sau stiren [41]. Poluarea de interior din clădiri de birouri [42] sau cantitatea de spori fungici din aerul centrelor de îngrijire copii [43] au fost de asemenea corelate cu nivelul FeNO.

Sunt și cercetări care nu au găsit nicio asociere între expunerea profesională și FeNO, cum sunt cele care au avut ca populație țintă lucrătorii din ferme cu < 10 angajați [44], pe cei din fabrici de mobilă [45], personalul expus la pulberi de cafea și contaminanți ai acestor pulberi [46] sau care lucrează în transportul subteran urban [47].

În BPOC profesional sau legat de profesie, nivelul de FeNO este, în general scăzut, ca și în alte forme de BPOC. Astfel, rezultatele unei evaluări a înregistrărilor existente la nivel național în S.U.A., a arătat că expunerea pe termen lung la pulberi organice sau gaze degajate din procesele de combustie a determinat un risc crescut doar în grupul de subiecți cu FeNO ≤ 50 ppb. Totodată s-a arătat că relația dintre expunere și risc este de tip cantitativ [48]. Indirect, acest studiu este un argument pentru BPOC profesional secundar acestor expuneri și pentru identificarea unui nivel de FeNO scăzut.

Valorile FeNO au scăzut după încheierea schimbului de lucru într-un grup de persoane expuse la nanoparticule în care incidența simptomelor sugestive pentru bronșită cronică era semnificativ mai mare decât în lotul de control [49]. Rezultate similare s-au înregistrat și după expunere recentă la microparticule cu conținut de pulberi metalice [50]. La persoane expuse profesional la emisii Diesel, scăderea FeNO a fost corelată cu durata totală a expunerii [51].

Nivelul de evidență care reiese din aceste studii este scăzut și inițierea unor cercetări prospective, multicentrice este absolut necesară. Totuși, rezultatele prezentate mai sus pot servi ca argument pentru inițierea măsurării FeNO la persoanele

simptomatice sau, în cazul unei frecvențe ridicate a simptomatologiei în rândul lucrătorilor, a unor determinări la nivel de grup ocupațional. Design-ul acestor studii trebuie realizat de o echipă multidisciplinară, care să includă obligatoriu medici de medicina muncii și epidemiologi cu expertiză în domeniu, în așa fel încât să aducă rezultate concludente pentru locul de muncă respectiv, un element esențial în demararea unor măsuri de prevenție primară.

IV. Utilizarea FeNO în bolile interstițiale pulmonare profesionale

Semnificația FeNO ca biomarker pentru patologia interstițială pulmonară este un subiect mult mai controversat. De altfel, sunt patologii care au beneficiat de mai puține studii clinice.

În pneumonita de hipersensibilitate, Guillemineau și colab au descris un cutoff de 41 ppb pentru diagnostic pentru FeNO [52] însă nici acest cut off și nici măcar valoarea diagnostică a FeNO nu au fost însă confirmate în alte studii [53,54].

În industria producătoare de fulgi de porumb (popcorn) în care s-au identificat cazuri de bronșiolită obliterantă, s-a constatat o asociere inversă între expunere și nivelul FeNO [55]. În aceeași cercetare, pacienții cu simptome sistemice, asemănătoare formei acute de pneumonită de hipersensibilitate, au avut niveluri de FeNO scăzute. În schimb, în expunerea la fluidele de răcire și la contaminații acestora, nivelurile de FeNO au fost crescute [56].

Expunerea la pulberi de cărbune nu a influențat valoarea FeNO [57]; în schimb mediana FeNO la pacienții cu azbestoză sau plăci pleurale a fost semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși [58].

Deocamdată, sunt mai multe incertitudini decât argumente pentru utilizarea FeNO în patologia interstițială profesională. Probabil că principala cauză a rezultatelor negative este aceea că tehnica uzuală de măsurare a FeNO surprinde în principal concentrația acestuia din arborele bronșic și prea puțin concentrația din zonele alveolare. Acesta din urmă se poate estima prin diferite formule de calcul, dar presupune măsurători la 2 rate de flux, respectiv la 100 și 500 mL/s [59]. Valoarea și utilitatea acestui tip de determinare a FeNO, care s-ar suprapune mai bine pe procesele fiziopatologice care au loc în bolile interstițiale pulmonare rămâne un subiect deschis cercetării.

Referințe:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org
2. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*; 2013, 9 (4) 300-306; DOI: 10.1183/20734735.042912
3. Schmid J, Hviid-Vyff B, Skjold T, Hoffmann HJ. The usefulness of blood eosinophil count and FeNO to predict sputum eosinophilia in the diagnosis of severe eosinophilic asthma *Eur Resp J*. 2019, 54 (suppl 63) OA2150; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2150
4. Keulers L, Van Der Meer AN, Brinke AT. Sputum analysis reveals eosinophilic inflammation in difficult-to-control asthma patients with low blood eosinophils and FENO. *Eur Respy J*. 2020; 56 (suppl 64) 2254; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2254
5. Gao J, Chen Z, Jie X, Ye R, Wu F. Both fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophil were associated with uncontrolled asthma. *J Asthma Allergy*. 2018;11:73-79. doi: 10.2147/JAA.S155379
6. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;65:1039-1044.
7. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-387
8. Riise GC, Torén K, Olin AC. Subjects in a Population Study with High Levels of FENO Have Associated Eosinophil Airway Inflammation. *ISRN Allergy*. 2011; 2011:792613. doi: 10.5402/2011/792613
9. Nishimoto, K., Karayama, M., Inui, N. et al. Relationship between fraction of exhaled nitric oxide and airway morphology assessed by three-dimensional CT analysis in asthma. *Sci Rep*. 2017; 7, 10187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10504-w>
10. Jacinto T, Malinovsky A, Janson C, Fonseca J, Alving K. Evolution of exhaled nitric oxide levels throughout development and aging of healthy humans. *J Breath Res*. 2015 May 20;9(3):036005. doi: 10.1088/1752-7155/9/3/036005
11. Brody DJ, Zhang X, Kit BK, Dillon CF. Reference values and factors associated with exhaled nitric oxide: U.S. youth and adults. *Respir Med*. 2013;107(11):1682-91. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.006.
12. Torén, K, Murgia, N., Schiöler, L. et al. Reference values of fractional excretion of exhaled nitric oxide among non-smokers and current smokers. *BMC Pulm Med* 17, 118 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0456-9>
13. Bayram M, Akkoyunlu ME, Özçelik HK, Karakose F, Yakar F, Sezer M, Özkan D, Kart L. The difference of FENO levels according to gender in healthy subjects never smoked. *Eur Resp J*. 2014, 44 (Suppl 58) P1006.
14. Uppalapati A, Gogineni S, Espiritu JR. Association between Body Mass Index (BMI) and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(6):652-658. doi: 10.1016/j.orcp.2015.11.006
15. Allen, H and Hull, J and O'Hara, JP and Dickinson, J and Price, OJ. Dietary nitrate supplementation increases fractional exhaled nitric oxide: implications for the assessment of airway health in athletes. *Allergy*. 2019;74 (s106). pp. 5-6. ISSN 0105-4538 DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13957>
16. 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 Critical Care Med*. 2005;171(8):912-930.
17. Eckel SP, Zhang Z, Habre R, Rappaport EB, Linn WS, Berhane K, Zhang Y, Bastain TM, Gilliland FD. Traffic-related air pollution and alveolar nitric oxide in southern California children. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1348-56. doi: 10.1183/13993003.01176-2015
18. Zhang Z, Zhang H, Yang L, Chen X, Norbäck D, Zhang X. Associations between outdoor air pollution, ambient temperature and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) in university students in northern China - A panel study. *Environ Res*. 2022;212(Pt C):113379. doi: 10.1016/j.envres.2022.113379
19. Habre R, Zhou H, Eckel SP, Enebish T, Fruin S, Bastain T, Rappaport E, Gilliland F. Short-term effects of airport-associated ultrafine particle exposure on lung function and inflammation in adults with asthma. *Environ Int*. 2018;118:48-59. doi: 10.1016/j.envint.2018.05.031
20. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Moeller C, Moseler M, Brandis M, Kuehr J. Circadian variation of exhaled nitric oxide and urinary eosinophil protein X in asthmatic and healthy children. *Pediatr Res*. 2002;51(2):190-4. doi: 10.1203/00006450-200202000-00011
21. Wilkinson M, Maidstone R, Loudon A, Blaikley J, White IR, Singh D, Ray DW, Goodacre R, Fowler SJ, Durrington HJ. Circadian rhythm of exhaled biomarkers in health and asthma. *Eur Respir J*. 2019;54(4):1901068. doi: 10.1183/13993003.01068-2019
22. Malka J, Covar R, Faino A, Fish J, Pickering P, Ramamoorthy P, Gleason M, Spahn JD. The Effect of Viral Infection on Exhaled Nitric Oxide in Children with Acute Asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):913-9. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.029
23. Sinha A, Lutter R, Sterk P, Dierdorff B, Dekker T, Frey U, Eckert ED. Is the average exhaled nitric oxide concentration (FeNO) effective in detecting respiratory rhinovirus (RV) infections? *Eur Respir J*. 2020, 56 (suppl 64) 2387; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2387
24. van Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, van der Ent CK. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):59-65. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60406-1
25. Jang WN, Park IS, Choi CH, Bauer S, Harmin S, Seo SC, Choi IS, Choung JT, Yoo Y. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(3):155-61. doi: 10.4168/air.2013.5.3.155

26. Wang K, Verbakel J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Oke J, Pavord I, Thomas M. Prognostic value of FeNO-guided assessment to identify steroid-responsive respiratory symptoms. *Eur Resp J*. 2018, 52 (suppl 62) PA5052; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5052
27. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, Bleecker E, Busse W, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Israel E, Jarjour N, Moore W, Peters S, Teague G, Gaston B, Erzurum SC; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. 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):1033-1041. doi:10.1164/rccm.200905-06950C
28. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, Rigau D, Ten Brinke A, Buhl R, Loukides S, Kocks JWH, Boulet LP, Bourdin A, Coleman C, Needham K, Thomas M, Idzko M, Papi A, Porsbjerg C, Schuermans D, Soriano JB, Usmani OS. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. 2022;2101585. doi: 10.1183/13993003.01585-2021
29. Schneider A, Brunn B, Hapfelmeier A, Schultz K, Kellerer C, Jörres RA. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study. *EClinicalMedicine*. 2022;50:101533. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101533
30. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, et al. 2020 Focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention program coordinating committee expert panel working group. *J Allergy Clin Immunol*. (2020) 146(6):1217–70. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.003. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. (2021) 147(4):1528-153033280709
31. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management, 2021.
32. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter/Recommendations#objective-tests-for-diagnosing-asthma-in-adults-young-people-and-children-aged-5-and-over>.
33. Kuo CR, Spears M, Haughney J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med*. 2019;155:54-57. doi:10.1016/j.rmed.2019.07.010
34. Bertolini F, Sprio AE, Riccardi E, Baroso A, Carriero V, Ricciardolo FLM. Features of FeNO-high asthma phenotype. *European Respiratory Journal*. 2021, 58 (suppl 65) PA3711; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3711
35. Schneider, A., Tilemann, L., Schermer, T. et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement – results of a prospective diagnostic study. *Respir Res*. 2009;10(1):15. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-15>
36. Janson C, Malinovschi A, Amaral AFS, et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies *Eur Resp J*. 2019; 54 (3):1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019
37. Coumou H, Westerhof GA, de Nijs SB, Zwiderman AH, Bel EH. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma. *Eur Resp J*. 2018;51(2). doi:10.1183/13993003.01785-2017
38. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. *Allergol Int Off J Japanese Soc Allergol*. 2016;65(3):266-271. doi:10.1016/j.alit.2015.12.006
39. Pavord ID, Brusselle G, Jackson DJ, Brightling CEE, Papi A, Maspero JF, Rabe KF, Korn S, Zhang M, Djandji M, Hardin M, De Prado Gomez L, Jacob-Nara JA, Rowe PJ. FeNO as a Potential Prognostic and Predictive Marker of Lung Function Decline in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. B93. BREAKTHROUGHS IN PEDIATRIC AND ADULT ASTHMA CLINICAL TRIALS. May 1, 2022, A3418-A3418 <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1.MeetingAbstracts.A3418>
40. Kriti CY, Mohapatra AK, Manu MK, Kamath A. Comparison of fractional exhaled nitric oxide, spirometry, and Asthma Control Test, in predicting asthma exacerbations: A prospective cohort study. *Lung India*. 2020;37(5):394-399. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_546_19
41. Hetherington K, Costello R, Heaney LS. Fractional exhaled nitric oxide (feno) suppression to identify non-adherence in difficult asthma. *Thorax* 2016;71:A4-A5
42. Faruqi S, Zhou S, JThompson J, Robinson T, Watkins K, Cummings H, Jackson N, Prakash A, Crooks M. Suppression of FENO with observed inhaled corticosteroid therapy in severe asthma: is it a useful test in clinical practice? *ERJ Open Research*. 2019; 5 (4) 00123-2019; DOI: 10.1183/23120541.00123-2019
43. Lehtimäki L, Csonka P, Mäkinen E, Isojärvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Resp J*. 2016;48(3):706–14. doi: 10.1183/13993003.00699-2016
44. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(12):1110-1119. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211540
45. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, Lawson R, Everard ML. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Resp J*. 2016;47(3):751-68. doi: 10.1183/13993003.01882-2015
46. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011440. doi:10.1002/14651858.CD011440.pub2
47. Yi F, Chen R, Luo W, Xu D, Han L, Liu B, Jiang S, Chen Q, Lai K. Validity of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Diagnosis of Corticosteroid-Responsive Cough. *Chest*. 2016;149(4):1042-51. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.006
48. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):29-39. doi:10.1016/S2213-2600(17)30424-1

49. Anderson W, Short P, Williamson P, et al. The FENOTYPE Trial: Inhaled Corticosteroid Dose-Response Using Domiciliary Exhaled Nitric Oxide in Persistent Asthma. *Thorax* 2012;67:A5-A6
50. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1102-8. doi: 10.1164/rccm.201204-0587OC
51. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Pavord ID, Williams M, Weatherall M; Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2020-2030. doi: 10.1056/NEJMoa1901963
52. Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, Harada N, Atsuta R, Takahashi K, Mori K, Fujisawa T, Shirai T, Kawayama T, Inoue H, Lazarus S, Szeffler S, Martinez F, Shaw D, Pavord ID, Thomas M. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902150. doi: 10.1183/13993003.02150-2019.
53. Relația dintre variația FeNO și predictibilitatea răspunsului la corticoizi inhalatori crește. Neelamegan R, Saka V, Tamilarasu K, Rajaram M, Selvarajan S, Chandrasekaran A. Clinical Utility of Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) as a Biomarker to Predict Severity of Disease and Response to Inhaled Corticosteroid (ICS) in Asthma Patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):FC01-FC06. doi: 10.7860/JCDR/2016/20656.8950
54. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-249. doi: 10.2147/JIR.S269297
55. Cabrejos S, Moreira A, Ramirez A, Quirce S, Soto Campos G, Dávila I, Campo P. FENOMA Study: Achieving Full Control in Patients with Severe Allergic Asthma. *J Asthma Allergy*. 2020;13:159-166. <https://doi.org/10.2147/JAA.S246902>
56. Brooks EA, Massanari M, Hanania NA, Weiner DJ. Cost-effectiveness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in predicting response to omalizumab in asthma. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:301-307. doi: 10.2147/CEOR.S177207
57. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496
58. Wenzel SE. Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):809-821. doi: 10.1164/rccm.202009-3631CI.
59. Koistinen V, Kauppi P, Idänpään-Heikkilä J, Veijalainen L, Iso-Mustajärvi I, Ylisaukko-oja T, JMehtälä J, Viinanen A, Kilpeläinen M. Effectiveness of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: results from real-world clinical practice in Finland. *J Asthma*. 2022; 59:12, 2375-2385, DOI: 10.1080/02770903.2021.2020813
60. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9842):651-659. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
61. Pelletier G, Godbout K, Boulay MÈ, Boulet LP, Morissette MC, Côté A. Increase in FeNO Levels Following IL5/IL5R-Targeting Therapies in Severe Asthma: A Case Series. *J Asthma Allergy*. 2022;15:691-701. doi: 10.2147/JAA.S358877
62. Freidman-Jiménez, George, Petsonk, Edward L. Occupational Asthma in Stellman, Jeanne Mager (ed). *Encyclopedia of Health and Safety*, 4th Edition. Geneva, international Labour Office, 1998, ISBN 92-2-109203-8
63. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, Fishwick D, Hoyle J, Maestrelli P, Muñoz X, Moscato G, Sastre J, Sigsgaard T, Suuronen K, Walusiak-Skorupa J, Cullinan P; ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1573-87. doi: 10.1183/09031936.00180313
64. Beretta C, Riffart C, Evrard G, Jamart J, Thimpont J, Vandenplas O. Assessment of eosinophilic airway inflammation as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Allergy*. 2018;73(1):206-213. doi: 10.1111/all.13265.
65. Engel J, van Kampen V, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. Non invasive tools beyond lung function before and after specific inhalation challenges for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92(7):1067-1076. doi: 10.1007/s00420-019-01439-y.
66. Sastre J, Costa C, del Garcia Potro M, Aguado E, Mahillo I, Fernández-Nieto M. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):421-7.
67. Lemièrre C, D'Alpaos V, Chabouillez S, César M, Wattiez M, Chiry S, Vandenplas O. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest*. 2010;137(3):617-22. doi: 10.1378/chest.09-2081.
68. Lemiere C, NGuyen S, Sava F, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1063-7. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.017
69. Pedrosa M, Barranco P, López-Carrasco V, Quirce S. Changes in exhaled nitric oxide levels after bronchial allergen challenge. *Lung*. 2012 Apr;190(2):209-14. doi: 10.1007/s00408-011-9358-4
70. Engel J, van Kampen V, Lotz A, Abramowski J, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(7):799-809. doi: 10.1007/s00420-018-1325-4
71. Betancor D., Villalobos V., Valverde-Monge M., Barroso B., Sastre J. Exhaled nitric oxide is of limited value in the diagnosis of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 1726-1727
72. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest*. 2009;136(1):155-162. doi: 10.1378/chest.08-2338).
73. Anderson WJ, Short PM, Williamson PA, Lipworth BJ. Inhaled corticosteroid dose response using domiciliary exhaled nitric oxide in persistent asthma: the FENOTYPE trial. *Chest* 2012;142(06):1553-1561

74. Wang R, Alahmadi F, Niven R, Fowler SJ. Same-day repeatability of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2003391. doi: 10.1183/13993003.03391-2020
75. van Kampen V, Brüning T, Merget R. Serial fractional exhaled nitric oxide measurements off and at work in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Ind Med*. 2019;62(8):663-671. doi: 10.1002/ajim.22996.
76. Moore VC, Anees W, Jaakkola MS, Burge CB, Robertson AS, Burge PS. Two variants of occupational asthma separable by exhaled breath nitric oxide level. *Respir Med*. 2010 ;104(6):873-9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.01.007
77. Van der Walt A, Baatjies R, Singh T, Jeebhay MF. Environmental factors associated with baseline and serial changes in fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in spice mill workers. *Occup Environ Med*. 2016;(0):1-7
78. Westerlund J, Bryngelsson IL, Löfstedt H, Eriksson K, Westberg H, Graff P. Occupational exposure to trichloramine and trihalomethanes: adverse health effects among personnel in habilitation and rehabilitation swimming pools. *J Occup Environ Hyg*. 2019;16(1):78-88. doi: 10.1080/15459624.2018.1536825
79. Mirmohammadi SJ, Mehrparvar AH, Safaei S, Nodoushan MS, Jahromi MT. Across-shift changes of exhaled nitric oxide and spirometric indices among cotton textile workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(5):707-15. doi: 10.2478/s13382-014-0306-4)
80. Hewitt RS, Smith AD, Cowan JO, et al. Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy. *J Asthma* 2008;45:101-7
81. Suzuki RA, Irokawa T, Ogawa H, Ohkouchi S, Tabata M, Togashi S, Nakamura T, Ohisa N, Nikkuni E, Miura E, Yoshida K, Inomata H, Kurosawa H. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Spirometry as Indicators of Inhalation Exposure to Chemical Agents in Pathology Workers. *J Occup Environ Med*. 2017;59(5):467-473. doi: 10.1097/JOM.0000000000000976
82. van Kampen V, Mertens H, Brüning T, Merget R. Serial measurements of fractional exhaled nitric oxide at home and at work: A useful tool for monitoring workers with platinum salt allergy after exposure reduction. *Health Science Reports*. 2021;4(2):e299. DOI: 10.1002/hsr2.299
83. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, Leroyer C, Muller D, Tannous R, Mangiapan G, De Blay F. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy*. 2013;68(6):813-5. doi: 10.1111/all.12149)
84. Pérez Pimiento A, Bueso Fernández A, García Loria J, Rodríguez Cabrerros MI, Mosquera MR, García Cubero A. Effect of omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):490-1
85. Demange V, Zmirou-Navier D, Bohadana A, Wild P. Do airway inflammation and airway responsiveness markers at the start of apprenticeship predict their evolution during initial training? A longitudinal study among apprentice bakers, pastry makers and hairdressers. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):113. doi: 10.1186/s12890-018-0674-9
86. Tossa P, Paris C, Zmirou-Navier D, Demange V, Acouetey DS, Michaely JP, Bohadana A. Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 15;182(6):738-44. doi: 10.1164/rccm.200903-04150C
87. Wild P, Mével H, Penven E, Zmirou-Navier D, Barbaud A, Bohadana A, Paris C. FeNO levels increase with degree of sensitisation in apprentices at risk of occupational asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(11):1194-1200. doi: 10.5588/ijtld.16.0758
88. Meo SA, Alsaaran ZF, Alshehri MK. Effect of exposure to cement dust on Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in non-smoking cement mill workers. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 1458-1464
89. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Wouters IM. Exhaled nitric oxide in endotoxin-exposed adults: effect modification by smoking and atopy. *Occup Environ Med*. 2009;66(4):251-5. doi: 10.1136/oem.2008.042465. Epub 2008 Dec 5. PMID: 19060031.
90. Barrera C, Wild P, Dorribo V, Savova-Bianchi D, Laboussière A, Pralong JA, Danuser B, Krief P, Millon L, Reboux G, Niculita-Hirzel H. Exposure to field vs. storage wheat dust: different consequences on respiratory symptoms and immune response among grain workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(6):745-757. doi: 10.1007/s00420-018-1322-7.
91. Dorribo V, Wild P, Pralong JA, Danuser B, Reboux G, Krief P, Niculita-Hirzel H. Respiratory health effects of fifteen years of improved collective protection in a wheat-processing worker population. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(4):647-54. doi: 10.5604/12321966.1185768.
92. Ljubičić A, Varnai VM, Vučemilo M, Matković K, Milić D, Macan J. Exhaled breath condensate pH and FeNO as biomarkers of acute and chronic exposure to hazards at swine farms. *J Occup Environ Med*. 2014;56(9):946-52. doi: 10.1097/JOM.0000000000000151.
93. Shiryayeva O, Aasmoe L, Straume B, Bang BE. Respiratory symptoms, lung functions, and exhaled nitric oxide (FeNO) in two types of fish processing workers: Russian trawler fishermen and Norwegian salmon industry workers. *Int J Occup Environ Health*. 2015;21(1):53-60. doi: 10.1179/2049396714Y.0000000089.
94. Skoufi GI, Nena E, Kostikas K, Lialios GA, Constantinidis TC, Daniil Z, Gourgoulis K. Work-related respiratory symptoms and airway disease in hairdressers. *Int J Occup Environ Med*. 2013;4(2):53-60
95. Tafuro F, Selis L, Goldoni M, Stendardo M, Mozzoni P, Ridolo E, Boschetto P, Corradi M. Biomarkers of respiratory allergy in laboratory animal care workers: an observational study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(6):735-744. doi: 10.1007/s00420-018-1321-8.
96. Mamuya S, Sakwari G, Ngowi V, Moen B, Brätveit M. Dust Exposure, Fractional Exhaled Nitric Oxide and Respiratory Symptoms among Volcanic Rock Miners in Kilimanjaro, Tanzania. *Ann Glob Health*. 2018;84(3):380-386. doi:10.29024/aogh.2320.
97. Kwon JW, Park HW, Kim WJ, Kim MG, Lee SJ. Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation. *Environ Health*. 2018;17(1):65. doi:10.1186/s12940-018-0410-1.

98. Löfstedt H, Westerlund J, Graff P, Bryngelsson IL, Mölleby G, Olin AC, Eriksson K, Westberg H. Respiratory and Ocular Symptoms Among Employees at Swedish Indoor Swimming Pools. *J Occup Environ Med*. 2016;58(12):1190-1195. doi: 10.1097/JOM.0000000000000883
99. Mauer MP, Hoen R, Jourdeuil D. FENO concentrations in World Trade Center responders and controls, 6 years post-9/11. *Lung*. 2011;189(4):295-303. doi: 10.1007/s00408-011-9307-2.
100. Wu WT, Liao HY, Chung YT, Li WF, Tsou TC, Li LA, Lin MH, Ho JJ, Wu TN, Liou SH. Effect of nanoparticles exposure on fractional exhaled nitric oxide (FENO) in workers exposed to nanomaterials. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):878-94. doi: 10.3390/ijms15010878
101. Mirmohammadi SJ, Mehrparvar AH, Safaei S, Nodoushan MS, Jahromi MT. Across-shift changes of exhaled nitric oxide and spirometric indices among cotton textile workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(5):707-15. doi: 10.2478/s13382-014-0306-4
102. McCague AB, Cox-Ganser JM, Harney JM, Alwis KU, Blount BC, Cummings KJ, Edwards N, Kreiss K. Styrene-associated health outcomes at a windblade manufacturing plant. *Am J Ind Med*. 2015;58(11):1150-9. doi: 10.1002/ajim.22516.
103. Lim FL, Hashim Z, Md Said S, Than LT, Hashim JH, Norbäck D. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) among office workers in an academic institution, Malaysia--associations with asthma, allergies and office environment. *J Asthma*. 2016;53(2):170-8. doi: 10.3109/02770903.2015.1077861
104. Norbäck D, Cai GH, Kreft I, Lampa E, Wieslander G. Fungal DNA in dust in Swedish day care centres: associations with respiratory symptoms, fractional exhaled nitrogen oxide (FeNO) and C-reactive protein (CRP) in serum among day care centre staff. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89(2):331-40. doi: 10.1007/s00420-015-1076-4.
105. Kearney GD, Gallagher B, Shaw R. Respiratory Protection Behavior and Respiratory Indices among Poultry House Workers on Small, Family-Owned Farms in North Carolina: A Pilot Project. *J Agromedicine*. 2016;21(2):136-43. doi:10.1080/1059924X.2016.1143429.
106. Paraskevaidou K, Porpodis K, Kontakiotis T, Kioumis I, Spyrtos D, Papakosta D. Asthma and rhinitis in Greek furniture workers. *J Asthma*. 2019; 1-10. doi: 10.1080/02770903.2019.1674328.
107. Sakwari G, Mamuya SH, Brätveit M, Moen BE. Respiratory symptoms, exhaled nitric oxide, and lung function among workers in Tanzanian coffee factories. *J Occup Environ Med*. 2013;55(5):544-51. doi:10.1097/JOM.0b013e318285f453.
108. Bigert C, Alderling M, Svartengren M, Plato N, Gustavsson P. No short-term respiratory effects among particle-exposed employees in the Stockholm subway. *Scand J Work Environ Health* 2011;37(2):129-135. doi:10.5271/sjweh.3074
109. Huang YC, Yang MC. Associations between occupational inhalation risks and FeNO levels in airway obstruction patients: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3085-3093. doi: 10.2147/COPD.S146168
110. Pelclova D, Zdimal V, Komarc M, Vlckova S, Fenclova Z, Ondracek J, Schwarz J, Kostejn M, Kacer P, Dvorackova S, Popov A, Klusackova P, Zakharov S, Bello D. Deep Airway Inflammation and Respiratory Disorders in Nanocomposite Workers. *Nanomaterials (Basel)*. 2018;8(9):731. doi: 10.3390/nano8090731
111. Wang H, Duan H, Meng T, Yang M, Cui L, Bin P, Dai Y, Niu Y, Shen M, Zhang L, Zheng Y, Leng S. Local and Systemic Inflammation May Mediate Diesel Engine Exhaust-Induced Lung Function Impairment in a Chinese Occupational Cohort. *Toxicol Sci*. 2018;162(2):372-382. doi: 10.1093/toxsci/kfx259
112. Kim JY, Hauser R, Wand MP, Herrick RF, Amarasiriwardena CJ, Christiani DC. The association of expired nitric oxide with occupational particulate metal exposure. *Environ Res*. 2003;93(2):158-66. doi: 10.1016/s0013-9351(03)00017-3
113. Guilleminault L, Saint-Hilaire A, Favelle O, Caille A, Boissinot E, Henriot AC, Diot P, Marchand-Adam S. Can exhaled nitric oxide differentiate causes of pulmonary fibrosis? *Respir Med*. 2013;107(11):1789-96. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.007
114. Guerrero Zúñiga S, Sánchez Hernández J, Mateos Toledo H, Mejía Ávila M, Gochicoa-Rangel L, Miguel Reyes JL, Selman M, Torre-Bouscoulet L. Small airway dysfunction in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology*. 2017;22(8):1637-1642. doi: 10.1111/resp.13124
115. Ojanguren I, Cruz MJ, Villar A, Barrecheguren M, Morell F, Muñoz X. Utility of Exhaled Nitric Oxide Fraction for the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung*. 2016;194(1):75-80. doi: 10.1007/s00408-015-9824-5
116. Akpınar-Elci M, Stemple KJ, Elci OC, Dweik RA, Kreiss K, Enright PL. Exhaled nitric oxide measurement in workers in a microwave popcorn production plant. *Int J Occup Environ Health*. 2006;12(2):106-10. doi: 10.1179/oeh.2006.12.2.106.
117. Hashim N.M, Hashim Z, Hamat R.A., Kadir H. Exposure to Microbial Contaminants in Metalworking Fluids (MWF) and the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) Levels among Machining Industry Workers. *Mal J Med Health Sci*. 2019;15(SP4): 147-152).
118. Lee JS, Shin JH, Lee JO, Lee KM, Kim JH, Choi BS. Levels of Exhaled Breath Condensate pH and Fractional Exhaled Nitric Oxide in Retired Coal Miners. *Toxicol Res*. 2010;26(4):329-37. doi: 10.5487/TR.2010.26.4.329)
119. Sandrini A, Johnson AR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide concentration is increased in asbestosis and pleural plaques. *Respirology*. 2006;11(3):325-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00852.x
120. Fortuna AM, Balleza M, Calaf N, González M, Feixas T, Casan P. Determining the alveolar component of nitric oxide in exhaled air: procedures and reference values for healthy persons]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):143-147

