

Czubaj-Kowal Marta, Kurzawa Ryszard, Nowicki Grzegorz. Impact of air pollution on the concentration of nitric oxide in the exhaled air (FeNO) in children - a review of the literature on the subject. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(1):92-105. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.01.007>
<https://zenodo.org/record/5842002>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 1, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 1 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.12.2021. Revised: 25.12.2021. Accepted: 12.01.2022.

Wpływ zanieczyszczenia powietrza na stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) u dzieci – przegląd literatury

Impact of air pollution on the concentration of nitric oxide in the exhaled air (FeNO) in children - a review of the literature on the subject

Marta Czubaj-Kowal¹⁻², Ryszard Kurzawa³, Grzegorz Józef Nowicki⁴

¹ Oddział Pediatriczny, Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Kraków, Polska
Department of Paediatrics, Stefan Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland

² Katedra Pediatrii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Polska

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University in Krakow, Poland

³ Klinika Alergologii i Pulmonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabka-Zdrój, Polska
Department of Allergology and Pneumology, Institute of Tuberculosis and Lung Disorders, Rabka-Zdrój, Poland

⁴ Zakład Pielęgniarstwa Geriatrycznego i Rodzinnego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Department of Family and Geriatric Nursing, Medical University of Lublin, Poland

Autor korespondencyjny: Marta Czubaj-Kowal, e-mail: martacz58@gmail.com

Streszczenie: Obciążenie chorobami związanymi z zanieczyszczeniem powietrza ma poważne znaczenie dla zdrowia ludzi na całym świecie. Wpływ zanieczyszczenia powietrza na organizm człowieka zawiera bardzo szerokie spektrum objawów od najłagodniejszych aż do zgonu. Dzieci, zwłaszcza najmłodsze, ze względu na okres rozwojowy oraz związaną z tym niedojrzałość, są w większym stopniu niż dorośli narażone na wnikanie, koncentrację i toksyczne skutki zanieczyszczeń powietrza w drogach oddechowych. Pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) jest cenną i prostą metodą diagnostyczną dostarczającą istotnych informacji o procesach chorobowych toczących się w układzie

oddechowym. Jest uznanym biomarkerem oraz wyznacznikiem ilościowym w wykrywaniu oraz monitorowaniu stanu zapalnego górnych i dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza zapalenia eozynofilowego, astmy oraz alergicznego nieżytu nosa. Celem pracy jest przedstawienie pomiaru stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) jako prostej metody przydatnej w ocenie stanu pacjenta pediatrycznego oraz ukazanie wpływu zanieczyszczeń powietrza na poziom FeNO na podstawie dostępnej literatury. Wiele prac badawczych wykazało związek pomiędzy poziomem FeNO a zanieczyszczeniem powietrza. Potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ gazowych i pyłowych zanieczyszczeń powietrza na poziom FeNO.

Słowa kluczowe: tlenek azotu, FeNO, zanieczyszczenie powietrza, choroby układu oddechowego, dzieci

Abstract: The health burden related air pollution has serious implications for human health around the world. Air pollution affecting the human body includes a broad scope of health signs, starting from the mildest symptoms and ending up with death. Children, especially the youngest, due to their developmental period and associated immaturity of their systems, are more vulnerable to the penetration and concentration of air pollutants in the respiratory tract, as well as to their toxic effects. The measurement of concentration of nitric oxide in the exhaled air (FeNO) is a valuable and quite simple diagnostic method providing significant information on pathological processes in the respiratory system. This is a valuable biomarker and determinant in detecting and monitoring the upper and lower respiratory tract inflammation, especially eosinophilic inflammation, asthma and allergic rhinitis. The aim of this work is to present the measurement of the concentration of nitric oxide in the exhaled air (FeNO) as a simple method useful in the health assessment of a paediatric patient, as well as to indicate how air pollutants affect the FeNO concentration levels based on the available professional literature. Numerous research papers have revealed a correlation between the FeNO concentration levels and air pollution. It is of key importance to carry out further studies in order to assess the impact of gaseous and particulate air pollutants on the FeNO concentration levels.

Key words: nitric oxide, FeNO, air pollution, respiratory system diseases, children

Wstęp

Obciążenie chorobami związanymi z zanieczyszczeniem powietrza ma poważne znaczenie dla zdrowia ludzi na całym świecie. Zdrowie osób podatnych i wrażliwych może być naruszone nawet w dni o niskim zanieczyszczeniu powietrza. Krótkotrwałe zanieczyszczenie powietrza jest związane z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP), kaszlem, dusznością, świszczącym oddechem, astmą, chorobami układu oddechowego i wyższym wskaźnikiem hospitalizacji. Długofalowe skutki narażenia na zanieczyszczenia powietrza to przewlekła astma, niewydolność płuc, choroby układu sercowo-naczyniowego [1]. Badania kohortowe ze Szwecji wykazały, że cukrzyca także może być wywołana długotrwałym narażeniem na zanieczyszczenie powietrza [2]. Ponadto, zanieczyszczenie powietrza wydaje się mieć różne szkodliwe skutki zdrowotne we wczesnym okresie życia człowieka, takie jak

zaburzenia układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, psychicznego czy komplikacji okołoporodowych [3], prowadząc do śmiertelności lub chorób przewlekłych w dorosłym życiu [4].

Zanieczyszczeni definiowane jest jako wprowadzenie do środowiska substancji szkodliwych dla ludzi i innych organizmów żywych. Zanieczyszczenia to szkodliwe ciała stałe, ciecze lub gazowe wytwarzane w wyższych niż zwykle stężeniach, które obniżają jakość środowiska.¹ Zanieczyszczenia powietrza składają się ze składników gazowych i cząsteczek stałych (ang. *particulate matter*, PM). Pierwsze obejmują ozon (O₃), lotne związki organiczne (ang. *volatile organic compounds*, VOCs), tlenek węgla (CO) i tlenek azotu (NO_x), które są dobrze znanymi bodźcami zapalnymi w drogach oddechowych. Jeżeli chodzi o PM można je podzielić na frakcje w zależności od wielkości cząstek czyli aerodynamiczną średnicę zastępczą (ang. *aerodynamic equivalent diameter*, AED). I tak wyróżniamy PM₁₀, PM_{2.5} i Ultra-Fine ParticulateMatter (UFPM).

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) podaje, że zanieczyszczonym powietrzem oddycha 9 na 10 osób na świecie, co przyczynia się do około 7 milionów zgonów rocznie. Tylko 8% ludzi mieszka w miastach, gdzie jakość powietrza odpowiada normom WHO, ponad 50% jest narażona na zanieczyszczenia powietrza minimum 2-krtonie wyższe niż dopuszczalne przez WHO. Ponad 90% dzieci na świecie oddycha toksycznym powietrzem każdego dnia, 300 milionów mieszka w obszarach o zanieczyszczeniu przekraczającym 6-krotnie normy, 1,7 mln umiera z powodu smogu, w tym jedno na 10 poniżej 5 roku życia. W czasie alarmów smogowych wzrasta liczba hospitalizowanych pacjentów z zawałem serca (o 12%), z udarami mózgu (o 16%), z zatorami płucnymi (o 18%) oraz z chorobami układu oddechowego. Roczne koszty smogu w Polsce szacuje się na 26 mld euro [5-7].

Wpływ zanieczyszczenia powietrza na organizm człowieka zawiera bardzo szerokie spektrum objawów od najłagodniejszych aż do zgonu, które można przedstawić w postaci piramidy. U podstawy piramidy znajdują się zmiany najczęstsze i najłagodniejsze a na szczycie najrzadsze i najcięższe. Zanieczyszczenia powietrza indukują stres oksydacyjny i stan zapalny doprowadzając do upośledzenia wydajności płuc oraz rozwoju ostrych i przewlekłych chorób układu oddechowego jak problemy z oddychaniem, podrażnienie oczu, nosa i gardła, kaszel, katar, częste infekcje dróg oddechowych w tym zapalenia oskrzeli i płuc, zaostrzenia astmy, POCHP, rak płuc. Szerokie spektrum innych objawów obejmuje zawał serca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu, niewydolność serca, problemy z pamięcią i koncentracją, niepokój, depresja, zmiany anatomiczne w mózgu, udar mózgu. Wykazano niekorzystny wpływ na płód wiążący się z niską wagą urodzeniową, przedwczesnym porodem, obumarciem płodu, uszkodzeniem układu oddechowego [8-10].

Dzieci, zwłaszcza najmłodsze, ze względu na okres rozwojowy oraz związaną z tym niedojrzałość, są w większym stopniu niż dorośli narażone na wnikanie, koncentrację i toksyczne skutki zanieczyszczeń powietrza w drogach oddechowych. Dotyczy to szczególnie dzieci żyjących w regionach przemysłowych i wielkich aglomeracjach miejskich. Z ekspozycją na zanieczyszczenie powietrza, zwłaszcza w okresie prenatalnym i najmłodszym wieku wiąże się znaczący wzrost w ostatniej dekadzie występowania u dzieci chorób alergicznych jak astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, czy alergie pokarmowe. W kohortowych badaniach „Children’s Health Study” (CHS) w Kalifornii

wykazano gorszy rozwój układu oddechowego u dzieci, które przeprowadziły się do miejsc o większym zanieczyszczeniu, a długie 13-letnie badania wykazały, iż poprawa jakości powietrza ma pozytywny efekt na rozwój płuc [11,12].

Bezpośredni związek zanieczyszczenia powietrza z chorobami układu oddechowego w populacji dziecięcej wykazało wiele badań epidemiologicznych już od lat 50-XX wieku, gdy w 1951 roku londyński smog w ciągu 5 dni przyczynił się do zgonu ok. 4000 osób, głównie małych dzieci. Łatwiejsza podatność dzieci na szkodliwe działanie zanieczyszczeń jest spowodowana między innymi: warunkami anatomicznymi, większą wentylacją minutową, niedojrzałością układu oddechowego i immunologicznego oraz słabszymi mechanizmami detoksykacji [8,9]. Przy długotrwałej ekspozycji dochodzi do przebudowy dróg oddechowych i przewlekłego zapalenia oraz nieodwracalnych zmian strukturalnych [8,13,14]. Uszkodzenie płuc zanieczyszczonym powietrzem w okresie rozwojowym powoduje zmniejszenie ilości pęcherzyków płucnych i słabszą sprawność wentylacyjną płuc w życiu dorosłym, obniża szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*, PEF) oraz jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zwiększonej chorobowości, śmiertelności oraz rozwoju raka płuc. Choroby układu oddechowego w tym zapalenie płuc, oskrzeli oraz astma i jej zaostrzenie u dzieci w wieku szkolnym, zwłaszcza zamieszkałych w rejonach o dużym zanieczyszczeniu powietrza stanowią jedną z głównych przyczyn absencji szkolnej, zgłaszania się do lekarza oraz hospitalizacji w oddziałach szpitalnych. Potwierdzonym szkodliwym działaniem pyłu zawieszzonego na zdrowie dzieci jest fakt, iż w skali światowej, szczególnie w krajach uprzemysłowionych, chorobowość astmy wyraźnie wzrasta (3-krotnie) i jest to obecnie najczęstsza choroba przewlekła u dzieci. Poprawa jakości powietrza wpływa na zmniejszenie zapaleń górnych i dolnych dróg oddechowych oraz astmy [15].

Celem pracy jest przedstawienie pomiaru stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) jako prostej metody przydatnej w ocenie stanu pacjenta pediatrycznego oraz ukazanie wpływu zanieczyszczeń powietrza na poziom FeNO na podstawie dostępnej literatury.

Tlenek azotu w wydychanym powietrzu

Tlenek azotu (ang. *nitrogen oxide*, NO) jest bezbarwnym, bezwonny, nieorganiczny, biologicznie czynnym gazem. Odpowiada on w organizmie człowieka za wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe przekazywanie informacji. W niskich stężeniach reguluje homeostazę układu krwionośnego, oddechowego, odpornościowego i przewodnictwo w układzie nerwowym. W wysokich stężeniach działa prozapalnie i cytotoksycznie bezpośrednio lub przez aktywne metabolity. W 1998 roku Furchgott, Ignarro i Murad otrzymali Nagrodę Nobla za odkrycie „znaczenia tlenu azotu jak sygnału przekaźnikowego w układzie sercowo-naczyniowym”. Funkcja tlenu azotu jest niezwykle ważna dla układu oddechowego. NO jest produkowany przez różne komórki układu oddechowego jak komórki śródbłonna, nabłonkowe, nerwowe, makrofagi, neutrofile i mastocyty. Tlenek azotu powstaje w wyniku syntezy tlenu z L-argininą (oksydacji L-argininy do L-cytruliny jako produkt uboczny) przy udziale syntazy tlenu azotu (ang. *nitric oxide synthase*, NOS) oraz kofaktorów, którymi są fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowy (ang. *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*, NADP), mononukleotyd flawinowy (FMN), dwunukleotyd flawinowy (FAD), tetrahydrobiopteryna oraz hem. NOS posiada 3 izoformy: 2 konstytutywne nNOS, eNOS produkujące znikome ilości NO oraz indukowaną iNOS, która produkuje większe ilości NO,

jest wrażliwa na działanie glikokortykosteroidów. Na aktywności NOS działają zarówno czynniki wewnętrzne jak zewnętrzne, zwłaszcza cytokiny (IL-1 β , INF- γ , TNF- α), bakterie, alergen, oksydanty (zanieczyszczenia atmosferyczne, np. ozon i dwutlenek azotu). W astmie iNOS nasila proces zapalny poprzez produkcję dużych ilości NO. Wpływ NO na układ oddechowy zależy od produkcji enzymów, stresu oksydacyjnego i antyoksydantów. W procesach zapalnych NO pełni rolę rodnika tlenowego podtrzymującego kaskadę zapalną, powoduje wzrost przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych, zwiększenie wydzielania śluzu, uszkodzenie i złuszczenie komórek nabłonka oskrzeli, surfaktantu, upośledzenie pobierania tlenu przez pneumocyty² i wyzwała nadreaktywność oskrzeli. Te szkodliwe dla organizmu człowieka działania związane są głównie z powstaniem wolnych rodników azotowych i nadtlenoazotynu. Nadmiar lub niedobór NO w organizmie jest symptomatyczny dla niektórych jednostek chorobowych. Podwyższone stężenie NO stwierdzamy w astmie, alergicznym nieżycie nosa, atopii, eozynofilowym zapaleniu, chorobach śródmiąższowych płuc, zakażeniach dróg oddechowych, rozstrzeniach oskrzeli, POCHP, nowotworach płuc, odrzuceniu przeszczepu płuc. Zdolność NO do obniżania oporu naczyniowego jest wykorzystywana w leczeniu nadciśnienia płucnego i tętniczego, wstrząsu septycznego, niedokrwiennej choroby serca [16,17].

Spośród szerokiego zakresu działania NO na organizm człowieka szczególne znaczenie ma jego rola w układzie oddechowym. Podwyższone stężenie NO w powietrzu wydychanym świadczy o stanie zapalnym w drogach oddechowych, a prostą metodą diagnostyczną służącą do pomiaru jego stężenia i wykazania zapalenia eozynofilowego jest pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (ang. *nitric oxide concentration in exhaled air*, FeNO). NO w górnych drogach oddechowych jest markerem stanu zapalnego błony śluzowej nosa u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Stężenie NO wydychanego z górnych dróg oddechowych jest wyższe niż z dolnych. NO wydychany z dolnych dróg oddechowych jest podwyższony w astmie, eozynofilowym zapaleniu, POCHP czy nowotworach płuc. Podwyższone wartości FeNO stwierdza się w astmie, alergicznym nieżycie nosa, atopii, infekcjach wirusowych dróg oddechowych, w nowotworach płuc, odrzucaniu przeszczepu płuc, diecie bogatej w nitraty. Obniżone stężenie FeNO rejestruje się w nadciśnieniu płucnym, mukowiscydozie, zespole dyskinezy rzęsek, zespole niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), HIV, u palaczy tytoniu, po wysiłku fizycznym, skurczu oskrzeli, badaniu spirometrycznym [17,18].

Metodologia pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO)

Pomiar FeNO jest cenną i prostą metodą diagnostyczną dostarczającą istotnych informacji o procesach chorobowych toczących się w układzie oddechowym. Jest uznanym biomarkerem oraz wyznacznikiem ilościowym w wykrywaniu oraz monitorowaniu stanu zapalnego górnych i dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza zapalenia eozynofilowego, astmy oraz alergicznego nieżyty nosa. W astmie wykorzystywane jest do rozpoznania i monitorowania choroby oraz określenia zapotrzebowania na leczenie przeciwzapalne glikokortykosteroidami. Dzięki tej metodzie można korygować dawki leków oraz przewidywać i zapobiegać zaostrzeniom choroby. FeNO wykorzystuje się w badaniach klinicznych do oceny skuteczności nowych leków przeciwzapalnych. Pomiar FeNO jest metodą diagnostyczną, której początek datuje się na koniec XX wieku. Obecność tlenu azotu w powietrzu

wydechany po raz pierwszy wykazał Gustafsson w 1991 roku a pierwsze wytyczne dotyczące metody pomiaru FeNO opublikowało w 1999 roku Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ATS). Zasady wykonywania pomiarów, normy i zakresy wartości, interpretacja wyników oraz przydatność kliniczna FeNO zawarte są w wytycznych ATS i innych towarzystw naukowych [19]. Test pomiaru FeNO polega na spokojnym wdechu i wydechu przez jednorazową głowicę z filtrem antybakteryjnym. Jest badaniem nieinwazyjnym, szybkim, tanim i bardzo prostym do wykonania nawet dla najmłodszych, współpracujących dzieci. Wyniki podawane są w liczbie części na miliard (ang. *parts per billion*, ppb) czyli zapisie bezwymiarowym stosunku dwóch wartości. Ogólnie przyjęte normy wg. ATS/ERS wynoszą: niskie < 25 ppb dorośli i < 20 ppb dzieci, wysokie > 50 ppb dorośli i > 35 ppb dzieci, pośrednie 25-50 ppb dorośli i 20-35 ppb dzieci [20,21].

Sposoby pomiaru FeNO to pomiar bezpośredni (*on-line*) lub pośredni (*off-line*). Pomiar *on-line* opiera się na wykorzystaniu chemiluminescencji i rejestracji w czasie rzeczywistym reakcji ozonu i tlenku azotu w wyniku czego powstaje elektron wzbudzony i dwutlenek azotu. Gdy elektron przechodzi w energetyczny stan podstawowy zostaje wyemitowane promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali 600-3000 nm, którą rejestruje fotopowielacz i przetwarza ją na sygnał wyświetlany na monitorze. Metoda ta jest bardzo czuła, rejestruje stężenia do 1 ppb. Aparaty pomiarowe są stacjonarne i muszą spełniać rygorystyczne wymogi określone przez ATS. Metoda pomiaru pośredniego (*off-line*) polega na gromadzeniu powietrza w specjalnych zbiornikach i opiera się na analizie elektrochemicznej. Wartość FeNO jest odwrotnie proporcjonalna do wartości przepływu wydechowego - zależność stężenia od przepływu (ang. *flow dependence*). Wynika to z faktu, iż NO przechodzi do wydechanego powietrza wskutek dyfuzji z dróg oddechowych. ATS standaryzuje FeNO dla przepływu 50ml/sek. Domieszkę NO z górnych dróg oddechowych eliminuje zastosowanie specjalnych analizatorów, które wytwarzają dodatnie ciśnienie w czasie wydechu zamykające światło gardła przez podniebienie miękkie. Można wykonać pomiar oskrzelowy (natężenie przepływu 50ml/s), pęcherzykowy (50, 100, 150 ml/s) lub nosowy (350 ml/s). Badany pacjent wykonuje maksymalny wdech a następnie maksymalny wydech, minimum 2 razy. Aparat jest funkcjonalny, przenośny i badanie można wykonać w dowolnym pomieszczeniu [16,17].

Pomiar FeNO ze względu na swoją prostotę, bezpieczeństwo i nieinwazyjność ma szerokie zastosowanie u dzieci. Jest badaniem powtarzalnym, może być wykonane wielokrotnie u każdego współpracującego dziecka i umożliwia bezpośrednie monitorowanie stopnia reakcji zapalnej w drogach oddechowych. Pomiar FeNO ma przewagę, nad metodami trudnymi, czasochłonnymi, kosztownymi i inwazyjnymi jak bronchofiberoskopia, badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (ang. *bronchoalveolar lavage*, BAL), badanie indukowanej płwociny, ocenie nadreaktywności drzewa oskrzelowego. Metoda FeNO jest uznana i szczególnie wykorzystywana w diagnostyce oraz ocenie zaostrzeń i kontroli leczenia astmy [16,17,22]. W ostatnich latach pojawiają się liczne doniesienia dotyczące związku między poziomem FeNO i zanieczyszczeniem powietrza. Pomiar FeNO jako łatwa, nieinwazyjna metoda wykrywania procesu zapalnego i uszkodzenia dróg oddechowych jest przydatnym narzędziem do badań nad toksycznym wpływem zanieczyszczenia powietrza na rozwijający się układ oddechowy dzieci.

Zanieczyszczenia powietrza a poziom FeNO

Nasilenie odczynu zapalnego w drogach oddechowych i znamieny wzrost wartości FeNO jako biomarkera zapalenia obserwuje się u dzieci z rejonów w których mieszczą się obszary lub duże zakłady przemysłowe emitujące zanieczyszczenia. Badania potwierdzające ten fakt obejmują zarówno populację dzieci z astmą, alergią jak i zdrowe [23-25]. W analizie 1066 dzieci w Południowej Kalifornii oceniono związek wpływu na układ oddechowy dzieci szkolnych bliskości dużego kolejowego placu przeładunkowego. Badanie przeprowadzono w 2 szkołach, usytuowanej blisko i 7 mil dalej. Mierzono FeNO, szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*, PEF) i oceniano objawy ze strony układu oddechowego. Dzieci ze szkoły bliżej usytuowanej wykazywały częściej cechy restrykcji oddechowej z nieprawidłowym PEF (<80%): PR=1.59 (95%CI 1.19-2.12), częstsze choroby układu oddechowego i częściej miały podwyższone wartości FeNO (> 20 ppb) sugerujące zapalenie [26]. Również u 1 326 dzieci z Estonii w wieku 8-9 lat mieszkających niedaleko zakładów przetwórstwa ropy naftowej wykazano związek FeNO z objawami ze strony układu oddechowego i astmą a zanieczyszczeniem powietrza benzenem, fenolem, formaldehydem i węglowodorami niemetanowymi. Zaobserwowano, że objawy ze strony układu oddechowego i ataki astmy oraz wyższe wartości FeNO (> 30 ppb) były wyższe i częstsze 2-4 razy u dzieci mieszkających do 5 km od zakładu, niż u tych, które mieszkały dalej [23]. W badaniu FeNO u 387 dzieci w wieku 13-18 lat w 3 szkołach zlokalizowanych w różnej odległości (3,3 km; 8,8 km i 27,7 km) od największych zakładów produkcji żelaza i stali w Turcji wykazano, że stężenie FeNO u dzieci jest odwrotnie proporcjonalne do odległości od zakładów. Najwyższe FeNO odnotowano u dzieci ze szkół najbliższej fabryki, a najniższe z najdalej położonych [26,27].

PM_{2,5} a poziom FeNO

PM_{2,5} to cząsteczki drobne o średnicy $\leq 2,5\mu\text{m}$ ze źródeł naturalnych lub wskutek spalania drewna, paliw kopalnych, emisji spalin, procesów technologicznych i przemysłowych czy dymu tytoniowego. Składają się między innymi z chemikaliów, azotanów, siarczanów, metali, kurzu czy cząstek gleby. Są bardziej szkodliwe niż PM₁₀, ponieważ penetrują głębiej do organizmu, wnikają głęboko do płuc, przenikają do pęcherzyków płucnych i krwioobiegu uszkadzając układ oddechowy, sercowo-naczyniowy, nerwowy i inne. PM_{2,5} wywołują stres oksydacyjny z odczynem zapalnym płuc, konsekwencją czego jest przebudowa dróg oddechowych i przewlekłe zapalenie prowadzące do rozwój lub zaostrzenia astmy oraz POCHP. WHO dopuszcza stężenie dobowe dla PM_{2,5} $25\mu\text{g}/\text{m}^3$. Badania wykazują wzrost śmiertelności związanej z układem oddechowym o 1,78% przy wzroście stężenia PM_{2,5} o $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ [23,29]. Ryzyko losowe (95%CI) dla PM_{2,5} wynosi świszczącego oddechu 1,4 (0,97-2,03) a astmy 1 (0,97-1,03) [41]. W badaniu kalifornijskim oceniającym skutki zanieczyszczeń z ruchu drogowego, odległości od dróg i autostrad oraz zanieczyszczeń regionalnych na układ oddechowy 1 811 dzieci wykazano silny wpływ stężenia PM_{2,5}, PM₁₀, O₃, NO₂, na FEV₁ i FVC. Wpływ NO₂ był słabszy niż PM [30]. W innym kalifornijskim badaniu 45 dzieci szkolnych z astmą w wieku 9-18 lat wykazano dodatnią korelację między dwudniowym średnim stężeniem zanieczyszczeń a FeNO. Korelacja z PM_{2,5} i węgla organicznego była znamienna u dzieci biorących kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled*

glucocorticosteroids, ICS) [31]. W kanadyjskim badaniu przekrojowym 2 328 dzieci szkolnych w wieku 9-12 lat wykazano związek z ruchem drogowym 3,9% wzrost poziomu FeNO z $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ wzrostem stężenia $\text{PM}_{2,5}$ a każdy km od drogi w promieniu 200 m korelował ze wzrostem o 6,8% FeNO i spadkiem o 0,70% FVC. Określono FeNO czulszym wskaźnikiem wpływu zanieczyszczenia powietrza na układ oddechowy dzieci niż spirometria. [32]. W badaniu 812 dzieci duńskich z astmą ze szkół i domów odległych 400 m od autostrady wykazano, iż krótkotrwała ekspozycja na wzrost $\text{PM}_{2,5}$ powodowała przejściowy wzrost stężenia FeNO jako markera zapalenia w drogach oddechowych. Autorzy podkreślają, że dzieci mieszkające w rejonach o wysokim zanieczyszczeniu powietrza i/lub okolicach nasilonego ruchu drogowego mają przewlekłe podwyższone wartości FeNO [33]. W prospektywnym rocznym badaniu 600 dzieci z Afryki w wieku szkolnym mieszkających w 4 rejonach o różnym stopniu zanieczyszczenia powietrza wykazano synergistyczny wpływ zanieczyszczenia i stężenia pyłków na występowanie nowych przypadków i zaostrzeń astmy. Rejestrowano stężenia PM, NO, SO_2 , O_3 i pyłków drzew, traw, chwastów, które skorelowano z objawami astmy, spirometrią, FeNO i atopią [34]. W 7-letnim kalifornijskim badaniu przekrojowym wśród 3 607 uczniów wykazano wpływ średniego rocznego stężenia $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} i NO_2 na wzrost wartości FeNO kolejno u 31,1%, 2,6% i 7,6% dzieci [35]. Również inne kalifornijskie badania 211 uczniów, w wieku 5-6 lat wykazało, że średnie roczne stężenia $\text{PM}_{2,5}$ i NO_2 wpływają na zmiany FeNO u dzieci, niezależnie od narażenia krótkiego i stanu astmy. Ci sami autorzy już we wcześniejszym badaniu 2 240 uczniów w wieku 5-7 lat wykazali dodatnią korelację $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} i O_3 z FeNO. Silniejszy związek, niezależny od astmy i alergii był w porze cieplej niż zimnej [36]. W badaniu 507 dzieci 5-letnich, z jednego z najbardziej zanieczyszczonych chińskich miast Taiyuan, mającego najwyższe stężenie NO_2 na świecie, wykazano statystycznie znamiennej korelację FeNO ze stężeniem $\text{PM}_{2,5}$ oraz z występowaniem świszczącego oddechu i zapaleń płuc. Wyższe FeNO zanotowano u chłopców [24].

PM₁₀ a poziom FeNO

PM_{10} to cząsteczki o średnicy 2,5 -10 μm , są drobinami mineralnymi powstającymi podczas prac konstrukcyjnych i spalania, oraz drobinami biologicznymi jak zarodniki grzybów czy pyłki roślin. Wywołują one objawy ze strony układu oddechowego z zaostrzeniem astmy i POCHP, infekcji dróg oddechowych z kaszlem, świszczącym oddechem i dusznością. Badania wykazują iż ekspozycja dzieci zdrowych na PM_{10} 25-85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ obniża parametry czynnościowe płuc, a dla 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zwiększa hospitalizacje z powodu ciężkich zapaleń oskrzelików i płuc o 1,5% [37,38]. WHO dopuszcza stężenie dla PM_{10} wynoszące 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. W Polsce normy dla PM_{10} to: poziom dopuszczalny 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, poziom informowania 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i poziom alarmowy 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ czyli 4-krotnie i 6-krotnie przekraczający wytyczne WHO. Przekrojowe badanie 2 203 dzieci szkolnych w wieku 8-10 lat w trzech okręgach o różnym poziomie zanieczyszczenia powietrza w Hongkongu wykazało związek średniego rocznego stężenia u PM_{10} u chłopców, a PM_{10} , jak i NO_2 u dziewczynek z objawami infekcji układu oddechowego [39]. W duńskim badaniu 812 dzieci z astmą ze szkół i domów zlokalizowanych 400 m od autostrady wykazano związek między zanieczyszczeniem powietrza i wysokimi FeNO. Badano krótko i długoterminowe narażenie.

Dodatnią korelację wykazano między FeNO i PM₁₀ w dniu pomiaru w zakresie dziennego wzrostu stężenia PM₁₀ 44 μg/m³. Znaczący związek wykazano między FeNO i nasileniem ruchu drogowego u dzieci z astmą. Wzrost FeNO przy krótkotrwałej ekspozycji na PM₁₀ znacząco korelował ze spalaniem masy zanieczyszczeń [33]. Badania kalifornijskie 2 240 uczniów w wieku 5-7 lat wykazały korelację stężenia poziomu zanieczyszczeń PM_{2,5}, PM₁₀ i O₃ z wysokim stężeniem FeNO. Silniejszy efekt zapalenia dróg oddechowych był w porze cieplej niż zimnej, niezależnie od astmy i alergii [30]. Również w grupie 105 zdrowych dzieci w wieku 9-13 lat w Ahvaz w Iranie wykazano podwyższenie FeNO i spadek FVC przy wysokim stężeniu PM₁₀. Pomiar FeNO i spirometrię wykonywano w dni z/bez dużego zanieczyszczenia-burzy piaskowej, gdy PM₁₀ było > 250ug/m³. Różnica wartości FeNO i FVC w tych 2 okresach była istotny statystycznie. Średnia wartość w normalny i burzowy dzień wynosiła 14,23 ppb i 20,3 ppb [40].

NO₂ a poziom FeNO

Dwutlenek azotu jest brunatnym, słabo rozpuszczalnym w wodzie gazem o silnym zapachu zbliżonym do chloru powstającym w wyniku spalania paliw płynnych i jest uważany za główny składnik zanieczyszczeń z ruchu drogowego. Wywołuje on świszczący oddech, kaszel, podatność na infekcje jak przeziębienie, grypę, zapalenie oskrzeli i płuc. Doprowadza również do zaostrzenia astmy i zmniejszenia wydolności płuc, zwłaszcza u dzieci. W badaniu 45 dzieci szkolnych z astmą w wieku 9-18 lat w Południowej Kalifornii wykazano dodatnią korelację między dwudniowym średnim stężeniem zanieczyszczeń a FeNO. Silniejsza korelacja występowała z węglem pierwiastkowym a słabsza z NO₂. Stężenie PM_{2,5} i węgla organicznego były znamienne u dzieci biorących ICS. Na modelach dwóch zanieczyszczeń najsilniejszą korelację wykazano dla węgla organicznego i NO₂ [31]. W kalifornijskiej analizie badano zależność FeNO od średniego rocznego stężenia NO, NO₂ i NO związanego z ruchem drogowym w grupie 2 143 dzieci w wieku 7-11 lat. Wzięto pod uwagę 5 czynników w każdym rejonie: odległość od autostrad i głównych dróg, długość wszystkich dróg z ruchem samochodowym w rejonie, zagęszczenie ruchu samochodowego, średnia roczna emisja tlenków azotu z autostrad i nie autostrad, przewidywane średnie roczne NO, NO₂ i NO_x z rejonów badanych. Długość drogi była wskaźnikiem narażenia na zanieczyszczenia związane z ruchem drogowym korelującym ze wzrostem FeNO u dzieci z astmą [41]. W wykonanych pomiarach FeNO u 120 zdrowych dzieci w wieku 11 lat w rejonie przemysłu petrochemicznego w Malezji stężenia PM_{2,5}, NO₂, SO₂ i VOCs w klasach szkolnych i domach w grupie badanej były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Poziom FeNO istotnie różnicował grupę badaną i grupę kontrolną. Znamienne statystycznie korelacje wykazano zwłaszcza dla NO₂ i SO₂ [27]. W amerykańskim badaniu 271 dzieci 4 - 13 letnich z astmą z 37 szkół oceniano wpływ stężenia NO₂ w pomieszczeniach szkolnych na zaostrzenie choroby i zachorowalność w zależności od wartości BMI (ang. *Body Mass Index*). Wśród badanych dzieci 50% miało prawidłową wagę, 15% nadwagę a 35% otyłość. W ciągu roku szkolnego monitorowano u tych dzieci objawy astmy, zachorowalność, zapalenia płuc, funkcje płuc w spirometrii oraz FeNO. Wykazano istotne nasilenie objawów astmy przy podwyższonych stężeniach NO₂ u dzieci otyłych w stosunku do dzieci z prawidłowym BMI. Jednak związek między wartościami NO₂ a parametrami spirometrii i FeNO nie wykazały statystycznie znamiennej różnicy w zależności od wartości BMI. Poziom FeNO w subpopulacji dzieci

otyłych był istotnie niższy niż u dzieci z prawidłową masą ciała, pomimo korelacji FeNO z dodatnimi testami skórnymi potwierdzającymi atopię [42].

SO₂ a poziom FeNO

Dwutlenek siarki pochodzi głównie ze spalania paliw kopalnych w elektrowniach i zakładach przemysłowych. Działa drażniąco na układ oddechowy, oczy i błony śluzowe. Doprowadza do spadku wydolności płuc. Przekrojowe badanie porównawcze 204 dzieci zdrowych, bez schorzeń układu oddechowego w wieku 11 lat w Malezji wykazało istotną korelację między przemysłowym zanieczyszczeniem powietrza a podwyższonymi wartościami FeNO świadczącymi o zapaleniu dróg oddechowych. Badano FeNO w 2 grupach, do 5 km i powyżej od rejonu przemysłowego oraz stężenia PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, SO₂ i lotne związki organiczne. Poziom FeNO były istotnie wyższe u dzieci z grupy I niż II. W I grupie przy wysokim stężeniu PM_{2,5} i NO₂ u dzieci 5-krotnie częściej stwierdzano wysokie wartości FeNO, a przy wysokim SO₂, FeNO było wysokie 4 razy częściej [43]. W badaniu holenderskim 82 dzieci w wieku 8-13 lat wykazano wpływ zanieczyszczenia powietrza związanego z natężeniem ruchu samochodowego na układ oddechowy. Badano też 2 grupy dzieci, ze szkoły przy ruchliwej autostradzie w Utrechcie i z zielonego miasteczka Bilthoven. Porównywano stężenia CO, O₃, NO, NO₂, SO₂, i PM₁₀ z objawami ze strony układu oddechowego - PEF, FeNO oraz markery zapalne w próbkach z popłuczyn nosowych, jak: IL-8, albuminy, mocznik, kwas moczowy i metabolity NO. Wartości mierzonych zanieczyszczeń powietrza były wyższe w Utrechcie niż w Bilthoven. Dzieci z Utrechtu miały wyższe wartości FeNO, niższe PEF i wyższe poziomy markerów zapalnych niż z Bilthoven. Wykazano, że ekspozycja na wyższe stężenia NO₂, SO₂, PM₁₀ u dzieci z rejonu o większym zanieczyszczeniu powietrza wiąże się z większym wzrostem FeNO, spadkiem PEF i wzrostem markerów stanu zapalnego w próbkach z popłuczyn nosowych [44].

CO a poziom FeNO

Tlenek węgla jest trującym, bezwonny i bezbarwnym gazem wytwarzanym w procesie spalania. Powoduje zmniejszenie dostarczania tlenu w organizmie i może doprowadzić do zgonu. Badania przeprowadzone w Polsce i na Słowacji wśród dzieci szkolnych w wieku 8-9 lat, wykazały związek między stężeniem FeNO a zanieczyszczeniem powietrza. Wyższym poziomom zanieczyszczeń odpowiadały wyższe wartości FeNO. Badanie poziomu FeNO u dzieci w wieku 8-9 lat, przeprowadzone w latach 2017-2018 w 119 szkołach podstawowych w Krakowie wykonano w 2 okresach: wiosna/lato (5 460 dzieci) i jesień/zima (4 580 dzieci). Analizie poddano wyniki FeNO u 4 580 dzieci, które uczestniczyły w obu okresach. Wykazano znamienne korelację między FeNO i zanieczyszczeniem powietrza. Najsilniejsze dodatnie zależności dotyczyły CO_{8h}, C₆H₆, PM₁₀ oraz PM_{2,5} [45].

Podsumowanie

Wyniki badań wskazują, że pomiar stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) jest bardzo prostym, ekonomicznym i użytecznym narzędziem do badań populacyjnych celem wczesnego wykrywania, często subklinicznych zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci narażonych na zanieczyszczenie powietrza. Wczesne wychwycenie tych zmian zapalnych może wyłonić grupę dzieci wyższego ryzyka oraz poddać je dalszej obserwacji i

analizie diagnostycznej. Pozwoli to też na wdrożenie działań profilaktycznych ochrony dróg oddechowych przed skutkami zanieczyszczeń powietrza i w koniecznych przypadkach leczenie. Potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ gazowych i pyłowych zanieczyszczeń powietrza na poziom FeNO.

Piśmiennictwo

1. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020;8:14.
2. Eze IC, Schaffner E, Fischer E, Schikowski T, Adam M, Imboden M, Tsai M, Carballo D, von Eckardstein A, Künzli N, Schindler C, Probst-Hensch N. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int*. 2014; 70: 95-105.
3. USGCRP (2009). Global Climate Change Impacts in the United States. In: Karl TR, Melillo JM, Peterson TC, editors. *Climate Change Impacts by Sectors: Ecosystems*. New York, NY: United States Global Change Research Program. Cambridge University Press.
4. Kelishadi R, Poursafa P. Air pollution and non-respiratory health hazards for children. *Arch Med Sci*. 2010; 6(4): 483-495.
5. Malec K, Bednarek M, Bartkiewicz-Skrabania P, Piórowska N. Wpływ stężenia pyłu zawieszonego w powietrzu (PM_{2,5} i PM₁₀) na nagłe zachorowania oraz zaostrzenia chorób przewlekłych u dzieci w aglomeracji krakowskiej, na podstawie zgłoszeń do Izby Przyjęć Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego (IP WSSzD) w Krakowie. *Nowa Pediatr*. 2016; 4: 168-173.
6. Główny Inspektorat Ochrony Środowiska. Normy dla pyłów drobnych w Polsce. <http://www.ios.gov.pl/pl/aktualnosci/294-normy-dla-pylow-drobnych-w-polsce>
7. World Health Organization. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016. <http://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/> (dostęp 20.10.2020)
8. Carlsten C. Air pollution and children's respiratory health. *Can Respir J*. 2015; 22(5): 256.
9. Madsen C, Haberg SE, Magnus MC, Aamodt G, Stigum H, London SJ, Nystad W, Nafstad P. Pregnancy exposure to air pollution and early childhood respiratory health in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *BMJ Open*. 2017; 7(12): e015796.
10. Jedrychowski WA, Perera FP, Camann D, Spengler J, Butscher M, Mroz E, Majewska R, Flak E, Jacek R, Sowa A. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015; 22(5): 3631-3639.
11. Bharadwaj P, Zivin JG, Mullins JT, Neidell M. Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1475-1482.
12. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res*. 2017; 159: 519-530.
13. Pijnenburg MW. The Role of FeNO in predicting asthma. *Front Pediatr*. 2019 Feb 21;7:41.
14. Kowalska M. Relationship between quality of ambient air and respiratory diseases in the Polish population. *WIT Transactions on Ecology and The Environment* 2016; 207: 195-202.

15. Biuro ds. Ochrony Zdrowia Urzędu Miasta Krakowa. Raport o zdrowiu mieszkańców miasta Krakowa i jego uwarunkowaniach. Kraków, 2016 Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mpz.mz.gov.pl>
16. Rachel M, Biesiadecki M, Aebisher D, Galiniak S. Exhaled nitric oxide in pediatric patients with respiratory disease. *J Breath Res.* 2019; 13(4): 046007.
17. Mierzejewska A, Jodłowska M, Kućko A, Rybak K, Sołtysiak M, Sroka S, Kalicki B. Przydatność określania stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu w ocenie stopnia ciężkości astmy u dzieci. *Pediatr Med. Rodz* 2015; 11(2): 186-196.
18. Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J.* 2017; 4(1): 1356160.
19. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; 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(5): 602-615.
20. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, Zelman M. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Paediatr Child Health.* 2015; 20(7): 353-371.
21. British Thoracic Society. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma 2016. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/> (dostęp 20.10.2020)].
22. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11): CD011439.
23. Idavain J, Julge K, Rebane T, Lang A, Orru H. Respiratory symptoms, asthma and levels of fractional exhaled nitric oxide in schoolchildren in the industrial areas of Estonia. *Sci Total Environ.* 2019; 650(Pt 1): 65-72.
24. Zhang X, Fan Q, Bai X, Li T, Zhao Z, Fan X, Norbäck D. Levels of fractional exhaled nitric oxide in children in relation to air pollution in Chinese day care centres. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(7): 813-819.
25. Acat M, Aydemir Y, Yazıcı O, Turğut M, Çörtük M, Çakar M, Yaşar Z, Deniz S, Çetinkaya E. Comparison of the Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels in Adolescents at Three Schools Located Three Different Distances from a Large Steel Mill. *Can Respir J.* 2017: 6231309.
26. Spencer-Hwang R, Soret S, Ghamsary M, Rizzo N, Baum M, Juma D, Montgomery S. Gender Differences in Respiratory Health of School Children Exposed to Rail Yard-Generated Air Pollution: The ENRRICH Study. *J Environ Health.* 2016; 78(6): 8-16.
27. Yusoff AF, Jalaludin J, Suhaimi NF. Association between air pollutants with FeNO among primary school children at petrochemical industries. *International Journal of Applied Chemistry* 2016; 12(1): 34-38
28. Ratajczak A., Feleszko W et al. Compendium for pediatricians, Philips Poland 2017
29. Kim HH, Lee CS, Yu SD, Lee JS, Chang JY, Jeon JM, Son HR, Park CJ, Shin DC, Lim YW. Near-road exposure and impact of air pollution on allergic diseases in elementary school children: a cross-sectional study. *Yonsei Med J.* 2016; 57(3): 698-713.

30. Berhane K, Zhang Y, Salam MT, Eckel SP, Linn WS, Rappaport EB, Bastain TM, Lurmann F, Gilliland FD. Longitudinal effects of air pollution on exhaled nitric oxide: the Children's Health Study. *Occup Environ Med.* 2014; 71(7): 507-513.
31. Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K, George SC, Kleinman MT. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(11): 1736-1743.
32. Dales R, Wheeler A, Mahmud M et al. The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environ Health Perspect.*, 2008;116:1423-7.
32. Dales R, Wheeler A, Mahmud M, Frescura AM, Smith-Doiron M, Nethery E, Liu L. The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(10): 1423-1427.
33. Graveland H., VanRoosbroeck S.A.H., Rensen W.M. et al. Air pollution and exhaled nitric oxide in Dutch schoolchildren. *Occupational and Environmental Medicine*, 2010, vol.68, no8 ;551-556.
33. Graveland H, Van Roosbroeck SA, Rensen WM, Brunekreef B, Gehring U. Air pollution and exhaled nitric oxide in Dutch schoolchildren. *Occup Environ Med.* 2011; 68(8): 551-556.
34. Olaniyan T, Jeebhay M, Rössli M, Naidoo R, Baatjies R, Künzli N, Tsai M, Davey M, de Hoogh K, Berman D, Parker B, Leaner J, Dalvie MA. A prospective cohort study on ambient air pollution and respiratory morbidities including childhood asthma in adolescents from the western Cape Province: study protocol. *BMC Public Health.* 2017; 17(1): 712.
35. Zhang Y, Berhane K, Eckel SP, Muchmore P, Molshatzki NB-A, Rappaport EB, Linn WS, Habre R, Gilliland FD. Adverse effects of annual fluctuations in air pollution on feno in children: a longitudinal study. Mini Symposium. May 2019. San Diego Convention Center.
36. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. *Environ Res.* 2017; 159: 519-530.
37. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut.* 2017; 230: 1000-1008.
38. Kim HH, Lee CS, Yu SD, Lee JS, Chang JY, Jeon JM, Son HR, Park CJ, Shin DC, Lim YW. Near-road exposure and impact of air pollution on allergic diseases in elementary school children: a cross-sectional study. *Yonsei Med J.* 2016; 57(3): 698-713.
39. Gao Y, Chan EY, Li L, Lau PW, Wong TW. Chronic effects of ambient air pollution on respiratory morbidities among Chinese children: a cross-sectional study in Hong Kong. *BMC Public Health.* 2014; 14: 105.
40. Neisi A, Vosoughi M, Idani E, Goudarzi G, Takdastan A, Babaei AA, Ankali KA, Hazrati S, Shoshtari MH, Mirr I, Maleki H. Comparison of normal and dusty day impacts on fractional exhaled nitric oxide and lung function in healthy children in Ahvaz, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017; 24(13): 12360-12371.
41. Eckel SP, Berhane K, Salam MT, Rappaport EB, Linn WS, Bastain TM, Zhang Y, Lurmann F, Avol EL, Gilliland FD. Residential traffic-related pollution exposures and

- exhaled nitric oxide in the children's health study. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(10): 1472-1477.
42. Permaul P, Gaffin JM, Petty CR, Baxi SN, Lai PS, Sheehan WJ, Camargo CA Jr, Gold DR, Phipatanakul W. Obesity may enhance the adverse effects of NO₂ exposure in urban schools on asthma symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(4): 813-820.e2.
43. Kamaruddin AS, Jalaludin J, Hamedon TR, Hisamuddin AH. FeNO as a biomarker for airway Inflammation due to exposure to air pollutants among school children nearby industrial areas in Terengganu. *Pertanika J. Sci.&Technol.* 2019; 27(2): 589-600
44. Steerenberg PA, Nierkens S, Fischer PH, van Loveren H, Opperhuizen A, Vos JG, van Amsterdam JG. Traffic-related air pollution affects peak expiratory flow, exhaled nitric oxide, and inflammatory nasal markers. *Arch Environ Health.* 2001; 56(2): 167-174.
45. Czubał-Kowal M, Kurzawa R, Mazurek H et al. Relationship between Air Pollution and the Concentration of Nitric Oxide in Exhaled Air (FeNO) in 8-9-Year-Old School Children in Krakow. *Int.J. Environ.Res.Public Health* 2021,18,6690. [Doi.org/10.3390/ijerph18136690](https://doi.org/10.3390/ijerph18136690)
45. Czubał-Kowal M, Kurzawa R, Mazurek H, Sokołowski M, Friediger T, Polak M, Nowicki GJ. Relationship between air pollution and the concentration of nitric oxide in the exhaled air (feno) in 8-9-year-old school children in Krakow. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13): 6690.