

TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC KHÍ NITRIC OXIDE TRONG KHÍ THỞ RA (FeNO) VỚI ĐIỂM KIỂM SOÁT HEN (ASTHMA CONTROL TEST-ACT) VÀ VỚI CÁC CHỈ SỐ HÔ HẤP KÝ Ở BỆNH NHÂN HEN ĐANG ĐIỀU TRỊ TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Như Vinh* Trần Văn Ngọc** Nguyễn Thị Thu Ba***

TÓM TẮT:

Mở đầu: FeNO là chất chỉ điểm viêm đáng tin cậy và dễ sử dụng trong hen. Sự liên quan giữa FeNO với điểm số kiểm soát hen (ACT) và các chỉ số phản ánh độ nặng của hen (chức năng hô hấp ký) hiện chưa rõ.

Mục tiêu: Xác định mối tương quan giữa FeNO và điểm kiểm soát hen (ACT) và các chỉ số hô hấp ký.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả có phân tích trên bệnh nhân đang được quản lý hen tại phòng khám hen và COPD, bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 3/2015 đến tháng 3/2017.

Kết quả: 278 bệnh nhân với tuổi trung bình là 43,5 tuổi (18-76 tuổi), nữ chiếm 68% tham gia nghiên cứu và được đưa vào phân tích. Thời gian mắc bệnh hen trung bình là 10 năm. Mức FeNO trung bình của dân số nghiên cứu là 30,6 ppb và điểm ACT trung bình là 20,2 điểm. FeNO có tương quan nghịch và yếu với ACT ($r=-0,163$, $p=0,003$) và với các chỉ số hô hấp ký liên quan đến tình trạng tắc nghẽn như %FEV₁, FEV₁/FVC, %PEF và %FEF₂₅₋₇₅ với các hệ số r lần lượt là -0,187; -0,172; -0,120 và -0,259 (tất cả các $p<0,05$). FeNO không tương quan với chỉ số hô hấp đánh giá tình trạng hạn chế như %FVC.

Kết luận: FeNO tương quan với điểm kiểm soát hen ACT và các chỉ số hô hấp ký đánh giá tình trạng tắc nghẽn nên có thể là một công cụ hữu ích trong thực hành quản lý hen.

Từ khóa: Khí nitric oxide trong hơi thở ra, FeNO, Asthma Control Test, ACT, hô hấp ký.

ABSTRACT:

THE CORRELATION BETWEEN FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE (FeNO) WITH ASTHMA CONTROL TEST (ACT) SCORE AND WITH SPIROMETRY PARAMETERS IN ASTHMATIC ADULTS IN HO CHI MINH CITY

Background: FeNO is a reliable and applicable marker of airway inflammation in asthma. The relation-

ship between FeNO and indicators of asthma control or severity is not clear.

Objectives: To determine the correlation between FeNO and Asthma Control Test (ACT) score and spirometry parameters.

Method: A cross-sectional study conducted in Asthma and COPD clinic at University Medical Center (UMC), Ho Chi Minh City from 3/2015 to 3/2017.

Results: There were 278 asthmatic patients with mean age of 43.5 years (18-76 years) and 68% female were recruited and analyzed. The mean time of asthma history was 10 years and mean ACT score was 20.2. FeNO was significantly inversely correlated with the participants' ACT score ($r=-0.163$, $p=0.003$) and with spirometry parameters which indicates airway obstruction such as predicted FEV₁, FEV₁/FVC, predicted PEF and predicted FEF_{25-75%} with Pearson r were -0.187; -0.172; -0.120 and -0.259, respectively (all $p<0.05$).

Conclusion: There was an inverse correlation between FeNO and ACT score, and between FeNO and airway obstructive indicated spirometry parameters. FeNO may become a helpful tool in asthma management.

Keywords: Fractional exhaled nitric oxide, FeNO, asthma control test, ACT, spirometry

GIỚI THIỆU

Hen là một bệnh lý viêm mạn tính của đường thở và mục tiêu chính của điều trị hen là kiểm soát nền viêm này để giúp bệnh nhân đạt được kiểm soát hen.¹ Có nhiều phương pháp xác định tình trạng viêm theo hướng tăng eosinophil (là cơ chế viêm chủ yếu trong hen) trong đó FeNO đã được xem như là công cụ đơn giản nhưng tin cậy nhất trong thực hành lâm sàng.^{2,3} Năm 2011, Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) đã chấp thuận sử dụng FeNO như một chỉ điểm định lượng, không xâm lấn, đơn giản và an toàn để đo mức độ viêm của đường thở chủ yếu trong hen.⁴ Trong quản lý hen, 2 thành tố quan trọng được các bác sĩ lưu ý trong thực hành lâm sàng là mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen. Hô

1* ThS.BS.. Trung tâm Đào tạo Bác sĩ Gia đình, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh

2* PGS.TS.BS.Bộ môn Nội, khoa Y, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

3* PGS.TS.BS.Bộ môn Lao & Bệnh phổi, khoa Y, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Như Vinh, email: nguyennhuvinh@gmail.com, ĐT 0918141983

hấp được sử dụng như một chỉ số nói lên mức độ nặng của hen và ACT được xem là một công cụ đánh giá mức kiểm soát hen tương đối chính xác và được sử dụng phổ biến trên lâm sàng tại Việt Nam.^{5,6} Hiện tại có một số bằng chứng trên thế giới cho thấy FeNO có tương quan với điểm số kiểm soát hen ACT và các chỉ số hô hấp ký FEV1 nhưng tương quan này không hằng định qua nhiều nghiên cứu.^{7-10 11-14} Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu xem xét mối liên quan giữa FeNO với mức độ nặng của bệnh hen ở bệnh nhân hen người lớn đang được điều trị tại bệnh viện Đại học Y được thành phố Hồ Chí Minh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích với 278 bệnh nhân hen đang được quản lý tại phòng khám hen và COPD, bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD) từ 3/2015 – 3/2017. Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán hen theo tiêu chuẩn của GINA và đang được quản lý tại BV ĐHYD ít nhất 6 tháng được thu nhận.

Bệnh nhân bị loại ra khỏi nghiên cứu nếu có bất cứ một đặc điểm nào sau đây gồm nhập viện vì bệnh hen trong vòng 1 tháng trước nghiên cứu, bị nhiễm trùng đường hô hấp (trên hay dưới) trong vòng 1 tháng trước nghiên cứu, có bệnh hô hấp khác ngoài bệnh hen và/hoặc có biến dạng lồng ngực ảnh hưởng đến chức năng hô hấp, đang hút thuốc lá hay đã từng hút thuốc lá trên 10 gói-năm.

FeNO được đo bằng máy Niox mino của hãng Aerocrine (Thụy Điển) với lưu lượng 50 ml/s, được định chuẩn và chuẩn bị trước khi đo theo qui trình bảo trì và kiểm tra chất lượng của hãng.¹⁵ Việc tiến hành đo FeNO tuân thủ theo tiêu chuẩn đo FeNO của Hội Hô Hấp Châu Âu (ERS) và Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) năm 2005.¹⁶

Số liệu được nhập bằng phần mềm excel và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. Do FeNO không phân bố chuẩn nên logFeNO (phân phối chuẩn) được dùng để so sánh giữa các nhóm thay cho FeNO. Phép kiểm ANOVA được sử dụng để so sánh trung bình giữa 3 nhóm trở lên và student test được sử dụng để so sánh trung bình giữa 2 nhóm. Các giá trị p<0,05 được xem

là có ý nghĩa thống kê.

Đề cương nghiên cứu được đăng ký tại phòng Nghiên cứu khoa học, đại học Y được thành phố Hồ Chí Minh và được thông qua bởi hội đồng Y đức của trường này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Hầu hết bệnh nhân đều đo thành công FeNO với trung bình FeNO là 30,6 (±24,4) ppb với sự dao động từ 5 ppb đến 156 ppb và trung vị là 24 ppb. Nếu xếp loại FeNO theo Hội Lồng Ngực Hoa Kỳ thành 3 mức: thấp (<25ppb), trung bình (25-50ppb) và cao (>50ppb) thì đa số bệnh nhân có FeNO thấp với tỷ lệ lần lượt là 51,5%, 32% và 16,5% tương ứng với mức FeNO nêu trên.

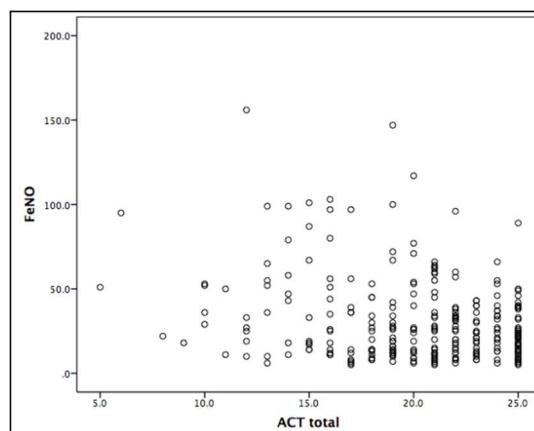
Sự tương quan giữa FeNO và ACT được trình bày ở biểu đồ phân tán (biểu đồ 1) và sự tương quan giữa FeNO với các chỉ số hô hấp được trình bày ở bảng 2 trong đó chỉ có %FEV1, FEV1/FVC, %PEF và %FEF25-75 là có tương quan với FeNO. Do vậy, chỉ có các chỉ số này được tiếp tục xem xét khi tìm hiểu sự khác biệt của FeNO giữa các nhóm bệnh nhân phân chia mức độ bất thường khác nhau như trình bày ở bảng 3.

Bảng 1: Đặc điểm cơ bản của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị	
Tuổi (năm), trung bình (SD)	43,5	(13,3)
Nữ giới, n (%)	188	(67,6)
Cân nặng (Kg), trung bình (SD)	57,4	(9,3)
Chiều cao (cm), trung bình (SD)	158,6	(7,5)
BMI (kg/m²), trung bình (SD)	22,8	(3,3)
Thời gian mắc bệnh hen (năm), trung bình (SD)	10,0	(14,7)
FeNO, trung bình (SD)	30,6	(24,4)
ACT, trung bình (SD)	20,2	(4,2)
%FEV₁, trung bình (SD)	87,5	(15,9)
%FVC, trung bình (SD)	90,0	(13,7)
FEV₁/FVC, trung bình (SD)	78,5	(9,5)
%PEF, trung bình (SD)	84,3	(17,7)
%FEF₂₅₋₇₅, trung bình (SD)	74,0	(28,4)

Bảng 2: Hệ số tương quan pearson giữa FeNO và các chỉ số hô hấp ký

Tham số	FeNO	
	r	p
% FVC	-0,023	0,350
% FEV1	-0,187	0,001
FEV1/FVC	-0,172	0,002
% PEF	-0,120	0,022
% FEF 25-75	-0,259	0,001



Biểu đồ 1: Biểu đồ phân tán mô tả mối tương quan giữa FeNO và ACT. Hệ số tương quan Spearman giữa FeNO và ACT là $r=-0.163$ ($P=0.003$).

Bảng 3: Mức FeNO trung bình ở các nhóm bệnh nhân có mức ACT, %FEV1, FEV1/FVC, %PEF và %FEF25-75 khác nhau

Chỉ số	Xếp loại	n (%)	Mức FeNO trung bình (SD)	p
Điểm số ACT	5-15	39 (14%)	44,5 (33)	<0,001
	16-19	66 (24%)	31,5 (29)	
	20-25	173 (62%)	27,0 (19)	
% FEV ₁	≥80%	193 (69%)	27,5 (20)	0,002
	60-79%	70 (25%)	36,0 (32)	
	<60%	15 (5%)	45,2 (27)	
FEV ₁ /FVC	≥ 70%	234 (84%)	19,7 (24)	0,164
	< 70%	44 (16%)	35,3 (26)	
% PEF	≥80%	173 (62%)	27,9 (23)	0,070
	60-79%	79 (28%)	35,0 (26)	
	<60%	26 (9%)	34,5 (29)	
% FEF25-75	<65%	115 (41%)	38,6 (30)	<0,001
	≥ 65%	163 (59%)	24,9 (17)	

BÀN LUẬN

Với tiêu chuẩn nhận vào là bệnh nhân hen đã được chẩn đoán ít nhất 6 tháng và đã đang trong quá trình điều trị nên khả năng chẩn đoán sai hầu như đã được loại trừ. Theo một hướng dẫn quốc gia của Anh quốc thì chẩn đoán hen sẽ trở nên chắc chắn hơn khi bệnh nhân được cho điều trị và theo dõi sau 6-8 tuần¹⁷ nên thời gian ít nhất 6 tháng theo dõi sau khi được chẩn đoán hen giúp chúng tôi loại trừ được những trường hợp nhầm lẫn với bệnh hen.

Phần lớn bệnh nhân hen (62%) trong nhóm nghiên cứu có hen được kiểm soát theo tiêu chí của ACT (ACT 20-25) và chỉ có 14% là không được kiểm soát (ACT 5-15 điểm) (xem bảng 3). Tuy nhiên mức độ FeNO trung bình của nhóm bệnh hen tương đối cao là 30,6 ppb chứng tỏ

tình trạng viêm trong đường thở vẫn còn cao cho dù hen đã được kiểm soát. Mức FeNO này cũng tương tự như một nghiên cứu mới thực hiện năm 2016 của Bilun Gemicioglu và cộng sự ở 416 bệnh hen đang được điều trị ghi nhận mức FeNO trung bình là 31,8 ppb¹⁸ với cùng một dụng cụ đo FeNO là Niox Mino và điểm số kiểm soát hen ACT trung bình là 19 điểm. Một vài nghiên cứu khác trên thế giới ở bệnh nhân đang được điều trị cũng có kết quả FeNO tương tự như nghiên cứu tại Mỹ¹⁹ (31,5 ppb), tại Nepal²⁰ (31 ppb) hay mới đây tại Ấn Độ¹¹ (38,4 ppb). Kết quả này cũng phù hợp với các bằng chứng khác cho thấy là chúng ta không thể không chế hết tình trạng viêm của đường thở cho dù bằng các biện pháp tối ưu nhất hay ngay

cả khi hen lui bệnh (tức không có triệu chứng hen và không điều trị gì cả trong một thời gian dài) thì mức độ viêm (đo bằng tình trạng tăng đáp ứng đường thở) cũng cao hơn ở người bình thường.²¹⁻²³ Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về FeNO ở bệnh nhân hen nên để có cái nhìn chung về mức FeNO của bệnh nhân hen đang điều trị trong nghiên cứu này, chúng tôi liệt kê một số số liệu về FeNO ở các đối tượng khác nhau tại Việt Nam để tham khảo. FeNO của người bình thường tại Lâm Đồng là 10,4 ppb²⁴ và tại thành phố Hồ Chí Minh là 15,7 ppb,²⁵ của bệnh nhân ACO là 31,1 ppb²⁵ và của bệnh nhân COPD là 18,8 ppb.²⁵ Sự so sánh này cho thấy mức FeNO ở bệnh nhân hen đang điều trị còn rất cao so với người bình thường hay bệnh nhân COPD.

Về mối tương quan giữa trị số FeNO và điểm số ACT, chúng tôi ghi nhận có sự tương quan nghịch và yếu giữa 2 biến số này (Spearman's $\rho = -0,163$, $p = 0,003$) trong nghiên cứu này. Sự tương quan nghịch và yếu này cũng được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu khác trước đó, tuy nhiên có 1 nghiên cứu tại Việt Nam với cỡ mẫu rất nhỏ là 42 bệnh nhân hen chưa kiểm soát thì Nguyễn Thị Bích Hạnh và cộng sự chưa ghi nhận mối tương quan này.²⁶ Các nghiên cứu khác trên thế giới với các đối tượng đã hay chưa điều trị đều ghi nhận mối tương quan này. Đối với các đối tượng chưa điều trị, nhiều nghiên cứu ghi nhận có sự tương quan yếu giữa FeNO và ACT như của Senna (2007)⁷ ($r = -0,69$, $p = 0,001$), Bernstein (2009)⁹ ($r = -0,48$, $p < 0,001$), Mohan (2016)²⁷ ($r = -0,75$, $p < 0,001$) và Kavitha (2017)¹¹ ($r = -0,76$, $p < 0,001$). Đối với các bệnh nhân đã điều trị thì các nghiên cứu ghi nhận như của Shirai (2008)¹⁰ ($r = -0,31$; $p = 0,003$), Gutierrez (2010)²⁸ ($r = -0,16$; $p < 0,01$), Habib (2014)²⁹ ($r = -0,581$; $p < 0,0001$), Gemicioglu (2014)¹⁸ ($r = -0,31$; $p = 0,002$), Mohan (2016)²⁷ ($r = -0,65$; $p < 0,001$) và Kavitha (2017)¹¹ ($r = -0,68$; $p < 0,001$). Tuy nhiên cũng có tác giả không ghi nhận mối tương quan này nhưng số nghiên cứu này ít hơn các nghiên cứu được liệt kê ở trên. Han³⁰ và Yangui³¹ không ghi nhận mối tương quan này trong nghiên cứu của mình còn Bernstein⁹ thấy có tương quan ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị nhưng không tương quan ở nhóm bệnh nhân đã

được điều trị với ICS.

Trong nghiên cứu này, khi tìm hiểu mối tương quan giữa FeNO và các chỉ số hô hấp ký, chúng tôi chỉ sử dụng tỷ lệ phần trăm của các chỉ số đo được so với dự đoán mà không sử dụng các giá trị tuyệt đối. Lý do là các giá trị tuyệt đối của các chỉ số hô hấp ký tùy thuộc rất nhiều vào đặc điểm nhân trắc của người đo (như giới tính, tuổi, cân nặng, chiều cao, chủng tộc) và không phản ánh được tình trạng bất thường hay bình thường về chức năng hô hấp của người đó. Chỉ khi so sánh chỉ số đo được với giá trị dự đoán thì tính chất và mức độ bất thường của các chỉ số hô hấp ký mới định lượng được. Trong các giá trị dự đoán này, chúng tôi ghi nhận hầu hết các chỉ số thông dụng như %FEV₁, chỉ số Gaensler (FEV₁/FVC), %PEF và %FEF25-75 có tương quan nghịch và yếu với FeNO (bảng 2). Trái ngược với kết quả của chúng tôi, Gemicioglu trong 2 năm 2014 và 2017 ghi nhận không có sự tương quan nào giữa FeNO và các chỉ số hô hấp ký.^{18,32} Trong các chỉ số hô hấp, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 chỉ số FEV₁ và FEF25-75 vừa tương quan với FeNO (bảng 3) vừa có mức FeNO khác biệt có ý nghĩa khi phân nhóm mức độ bất thường (bảng 3). Các chỉ số hô hấp còn lại như FVC, FEV₁/FVC, PEF chưa thấy có nghiên cứu nào ghi nhận có tương quan với FeNO.³³

Về tương quan giữa FeNO với FEV₁, Kavitha và cộng sự ghi nhận FeNO tương quan mạnh với FEV₁ ($r = -0,78$, $p < 0,001$)¹¹ hay Torre,¹² Leung,¹³ cũng như Sherlyana³⁴ ghi nhận FeNO tương quan với FEV₁ với hệ số tương quan lần lượt là $r = -0,2$ ($p = 0,03$) và $r = -0,221$ ($p = 0,014$) và $r^2 = 0,403$ ($p = 0,001$). Ở phụ nữ có thai bị hen, Nittner-Marszalska ghi nhận có tương quan giữa FeNO và FEV₁ ($r = -0,21$; $p = 0,0014$).¹⁴ Tuy nhiên, cũng có nhiều tác giả không tìm thấy mối tương quan này trong nghiên cứu của mình.^{7,31,33,35-37}

Các hướng dẫn hiện tại thường chỉ khuyến cáo sử dụng FEV₁ để đánh giá tình trạng giới hạn đường thở trong hen.¹ Tuy nhiên, ở bệnh nhân hen vẫn có thể xảy ra đường thở bị hiện tượng bẫy khí ngay cả khi FEV₁ bình thường³⁸ và tình trạng bẫy khí này được chứng minh có tương quan tốt với FEF25-75 hơn với FEV₁.³⁹ Do vậy tương quan giữa FeNO và FEF25-75 đã

được tìm hiểu trong một vài nghiên cứu trong những năm gần đây.⁴⁰ Ở trẻ em, Tosca và cộng sự báo cáo FeNO có tương quan với FEF25-75 ($r=-0,33$; $P=0,01$)⁴¹ hay del Giudice và cộng sự cũng ghi nhận có sự tương quan có ý nghĩa giữa FeNO và FEF25-75 ($p<0,0098$; $r=0,439$).⁴² Lim và cộng sự chia FEF25-75 ở trẻ em bị hen thành 2 nhóm (nhóm 1 có FEF25-75 bình thường, $\geq 65\%$ giá trị dự đoán, và nhóm 2 có FEF25-75 bất thường, $< 65\%$ giá trị dự đoán) thì nhận thấy FeNO có tương quan với FEF25-75 ở nhóm 2 ($r=-0,493$, $p=0,038$) mà không tương quan có ý nghĩa ở nhóm 1 ($r=-0,037$; $p=0,749$).⁴³ Ở người lớn, Malerba ghi nhận FeNO có tương quan với FEF25-75.⁴⁴ Tuy nhiên một vài nghiên cứu ở người lớn không thấy sự tương quan này như của Silkoff năm 2015³³ hay của Nishimoto năm 2007.³²

Như vậy, hiện vẫn có nhiều bằng chứng mâu thuẫn về tương quan giữa FeNO và các tiêu chí đánh giá kiểm soát hen như ACT hay đánh giá độ nặng của hen như hô hấp lý. Chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam để chúng tôi so sánh nhưng với kết quả nghiên cứu này, chúng tôi nhận định rằng mối tương quan này là hiện diện ở người Việt Nam tuy còn tương đối yếu.

Giới hạn của nghiên cứu này là chọn mẫu tại bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh nên không thể đại diện cho toàn bộ bệnh nhân tại thành phố Hồ Chí Minh. Ngoài ra nhiều yếu tố gây nhiễu đến FeNO như tình trạng ô nhiễm không khí chưa được loại trừ nên có thể ảnh hưởng đến quả nghiên cứu.

KẾT LUẬN

FeNO là một chỉ điểm viêm của đường hô hấp trong hen và có tương quan với điểm số kiểm soát hen ACT và các chỉ số hô hấp ký liên quan đến tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí. Do vậy, FeNO có thể ứng dụng trong quản lý hen bên cạnh các công cụ lâm sàng và xét nghiệm hiện có như ACT và hô hấp ký.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global-Initiative-for-Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention (GINA), updated 2017. 2017; Available from: www.ginasthma.org. Accessed September 5, 2017.
2. Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014;14(1):49-54.
3. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*.

- 2002;57(5):383-387.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. 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.
5. Nguyen Nhu Vinh, Nguyen Nhat Quynh, Pham Le An, Chavannes NH. Implementation of GINA guidelines in asthma management by primary care physicians in Vietnam. *International journal of general medicine*. 2017;10:347-355.
6. Nguyen Nhu Vinh, Chavannes N, Le Thi Tuyet Lan, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2012;21(1):85-89.
7. Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Correlation among FEV₁, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy*. 2007;62(2):207-208.
8. Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to FEV₁ and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011;48(9):901-906.
9. Bernstein JA, Davis B, Alvarez-Puebla MJ, Nguyen D, Levin L, Olaguibel JM. Is exhaled nitric oxide a useful adjunctive test for assessing asthma? *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2009;46(9):955-960.
10. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;101(6):608-613.
11. Kavitha V, Mohan A, Madan K, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R. Fractional exhaled nitric oxide is a useful adjunctive modality for monitoring bronchial asthma. *Lung India*. 2017;34(2):132-137.
12. Torre O, Olivieri D, Barnes PJ, Kharitonov SA. Feasibility and interpretation of FE(NO) measurements in asthma patients in general practice. *Respiratory Medicine*. 2008;102(10):1417-1424.
13. Leung TF, Li CY, Lam CW, et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(4):344-350.
14. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Pawlowicz R, et al. Fractionated exhaled nitric oxide (FE(NO)) is not a sufficiently reliable test for monitoring asthma in pregnancy. *Nitric Oxide*. 2013;33:56-63.
15. Aerocrine. User manual 000164 (EPM-000109), version 9. *Truy cập ngày 10/01/2018* [http://www.niox.com/Documents/000164-09%20NIOX%20MINO%20User%20Manual%20\(US\).pdf](http://www.niox.com/Documents/000164-09%20NIOX%20MINO%20User%20Manual%20(US).pdf). 2014.
16. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-930.
17. Network SIG. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2016.
18. Gemicioglu B, Musellim B, Dogan I, Guven K. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2014;5(3):157-161.
19. Ritz T, Kullowatz A, Bill MN, Rosenfield D. Daily life negative mood and exhaled nitric oxide in asthma. *Biol Psychol*. 2016;118:176-183.
20. Shrestha SK, Shrestha S, Sharma L, Pant S, Neopane A. Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and healthy subjects of Nepal. *J Breath Res*. 2017.
21. Hanxiang N, Jiong Y, Yanwei C, et al. Persistent airway

- inflammation and bronchial hyperresponsiveness in patients with totally controlled asthma. *Int J Clin Pract.* 2008;62(4):599-605.
22. Hanxiang N, Jiong Y, Yanwei C, et al. Persistent airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in patients with totally controlled asthma. *International Journal of Clinical Practice.* 2008;62(4):599-605.
 23. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax.* 2002;57(4):309-316.
 24. Dương Quý Sỹ, Nguyễn Hoàng Thanh Phương, Nguyễn Như Vinh, Trần Văn Ngọc, Lê Thị Tuyết Lan. Nồng độ oxit nitơ trong hơi thở ra ở người Đà Lạt -Việt Nam. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2012;Tập 16(Số 1):22 - 29.
 25. Nguyen Nhu Vinh, Tran Van Ngoc, Nguyen Thi Thu Ba. Levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma-copd overlap (ACO) patients compared with those in COPD patients and in healthy persons in Viet Nam. *Respirology.* 2017;22:245-245.
 26. Nguyen-Thi-Bich H, Duong-Thi-Ly H, Thom VT, et al. Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children. *J Asthma Allergy.* 2016;9:163-170.
 27. Mohan A, Kavitha V, Madan K, Hadda V, Guleria R, Khilnani GC. Utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in assessing asthma control following inhaled corticosteroid treatment. *European Respiratory Journal.* 2016;48(suppl 60).
 28. Alvarez-Gutierrez FJ, Medina-Gallardo JF, Perez-Navarro P, et al. [Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA)]. *Archivos de bronconeumologia.* 2010;46(7):370-377.
 29. Habib SS, Alzoghbi MA, Abba AA, Hasan M. Relationship of the Arabic version of the asthma control test with ventilatory function tests and levels of exhaled nitric oxide in adult asthmatics. *Saudi Med J.* 2014;35(4):397-402.
 30. Han C-H, Park Y-I, Kwak HJ, et al. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Levels of Asthma Control in Asthma Patients Treated with Inhaled Corticosteroid. *Tuberc Respir Dis* 2011;71:106 - 113.
 31. Yangui F, Abouda M, Triki M, et al. Asthma control test (ACT), fractionated exhaled nitric oxide (FeNO) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) correlation in asthma control. *European Respiratory Journal.* 2012;40(Suppl 56).
 32. 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. *Scientific Reports.* 2017;7(1):10187.
 33. Silkoff PE, Strambu I, Laviolette M, et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respiratory research.* 2015;16:142.
 34. Surja S, Yu B, Codispoti CD, Moy JN. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) Is Negatively Associated with Percent-Predicted FEV1 in Inner-City Minority Asthma Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 137(2):AB107.
 35. Xia Q, Pan P, Wang Z, Lu R, Hu C. [Fractional exhaled nitric oxide in bronchial inflammatory lung diseases]. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences.* 2014;39(4):365-370.
 36. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkowski R, Szmitkowski M. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(4):239-246.
 37. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Turco P, Rossetti A, Cantini L. Assessment of inhaled BDP-dose dependency of exhaled nitric oxide and local and serum eosinophilic markers in steroids-naive nonatopic asthmatics. *Allergy.* 2003;58(10):1018-1022.
 38. Samee S, Altes T, Powers P, et al. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2003;111(6):1205-1211.
 39. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest.* 2006;130(4):1055-1062.
 40. Yoon J-Y, Woo S-I, Kim H, Sun Y-H, Hahn Y-S. Fractional exhaled nitric oxide and forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in children with controlled asthma. *Korean Journal of Pediatrics.* 2012;55(9):330-336.
 41. Tosca MA, Silvestri M, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G. Inflammation Markers and FEF(25-75): A Relevant Link in Children With Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research.* 2016;8(1):84-85.
 42. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2004;41(7):759-765.
 43. Lim H, Kim E, Lim CH, Park SH, Choung JT, Yoo Y. Relationships between fractional exhaled nitric oxide levels and FEF25%-75% in children with asthma. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease.* 2016;4(1):14.
 44. Bao W, Zhang X, Lv C, et al. The Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Forced Mid-Expiratory Flow as Predictive Markers of Bronchial Hyperresponsiveness in Adults With Chronic Cough. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice.* 2017.

Người phản biện: PGS TS TRẦN VĂN NGỌC, email: tranvanngocdhyd@ump.edu.vn
 Ngày nhận bài: 02/01/2018
 Ngày phản biện: 02/03/2018
 Ngày đăng báo: 22/03/2018