

Research Paper

The Characteristics of Allergic Asthma in Children

Nguyen Thi Bich Hanh^{1*}, Le Thi Minh Huong¹, Duong Quy Sy²

¹Vietnam National Children's Hospital, No 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²Lam Dong Medical College, 16 Ngo Quyen, Da Lat, Lam Dong, Vietnam

Received 27 November 2020

Accept 28 December 2020

Abstract

Background/ Purposes: Phenotype classification of non-allergic and allergic asthma helps to optimize the diagnosis and treatment. This study is to investigate possible difference atopy status, blood eosinophilia, total IgE concentration, F_ENO of allergic and non-allergic asthma in children.

Methods: It was a prospective study on asthma patients who had been treated at the Vietnam National Children's Hospital. Eosinophil count, IgE concentrations, lung function, (F_ENO) were done.

Results: 141 patients with an average age of $9 \pm 2,3$ years, 63.8% were male. 75.9% had a history of allergy, of which allergic rhinitis was the most common comorbidity (67.4%). Positive skin test of Df, Dp and Blomia house dust mites were 78.0%, 75.9%, and 68.8%, respectively. Compared with non-allergic children asthma, allergic children had higher degree of blood eosinophilia 630 ± 494 G/L vs 344.0 ± 320 G/L; total concentration IgE 748.0 UI/mL vs 353.0 UI/mL ($p = 0.024$ and $p = 0.014$ respectively). F_ENO in patient with allergic asthma was higher than that in non-allergic (25.3 ± 1.8 ppb vs 15.8 ± 4.0 ppb; $p = 0.055$). There were no significant differences in FEV1 value, gender, BMI, asthma level between non-allergic and allergic asthmatics.

Conclusion: Skin prick test, IgE concentration, blood eosinophilia, F_ENO were biomarkers for allergic inflammation in asthma children.

Keywords: *allergic asthma, eosinophil, IgE, FeNO, FEV1*

* Corresponding author.

E-mail address: ngbichhanh1978@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.269>

Đặc điểm kiểu hình hen dị ứng ở trẻ em

Nguyễn Thị Bích Hạnh^{1*}, Lê Thị Minh Hương¹, Dương Quý Sỹ²

¹Bệnh viện Nhi Trung ương, Số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng, 16 Ngô Quyền, Đà Lạt, Lâm Đồng, Việt Nam

Nhận ngày 27 tháng 11 năm 2020

Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 12 năm 2020

Tóm tắt

Đặt vấn đề/Mục tiêu: Phân loại kiểu hình hen dị ứng và không dị ứng giúp tối ưu hóa điều trị kiểm soát hen. Nghiên cứu này đánh giá sự khác biệt về bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh, nồng độ F_ENO (nitric oxide in exhaled breath) trong khí thở ra của trẻ bị hen dị ứng và không dị ứng.

Phương pháp: Tiến cứu, mô tả loạt ca bệnh. Đối tượng là bệnh nhân hen phế quản tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Biến số nghiên cứu: số lượng bạch cầu ái toan máu; nồng độ IgE huyết thanh, test lấy da với các dị nguyên hô hấp; FEV₁ và nồng độ oxit nitrit trong khí thở ra.

Kết quả: 141 bệnh nhân hen phế quản, tuổi trung bình $9 \pm 2,3$; nam 63,8%. 75,9% có tiền sử dị ứng, viêm mũi dị ứng là bệnh đồng mắc phổ biến nhất (67,4%). Test lấy da dương tính với mạt bụi nhà Df, Dp và Blomia lần lượt 78,0%, 75,9% và 68,8%. Trẻ hen dị ứng có số lượng bạch cầu ái toan máu cao hơn nhóm không dị ứng (630 ± 494 G/L so với $344,0 \pm 320$ G/L); nồng độ IgE cũng cao hơn (748,0 UI/mL so với 353,0 UI/mL). F_ENO ở bệnh nhân hen dị ứng cao hơn hen không dị ứng ($25,3 \pm 1,8$ ppb so với $15,8 \pm 4,0$ ppb; $p = 0,055$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về giá trị FEV₁, giới tính, chỉ số BMI, mức độ hen phế quản giữa hen dị ứng và không dị ứng.

Kết luận: Test lấy da, IgE toàn phần, bạch cầu ái toan máu ngoại vi, nồng độ F_ENO là các chất chỉ điểm cho tình trạng viêm dị ứng ở trẻ hen.

Từ khóa: Hen dị ứng, tăng bạch cầu ái toan, IgE, FeNO, FEV₁.

1. Đặt vấn đề

Trong y văn có rất nhiều cách phân loại kiểu hình hen phế quản (HPQ) và các cách này thường không thống nhất do tính phức

tạp về kiểu hình. Trong các thập kỷ trước hen được chia làm hai kiểu hình là hen ngoại sinh (hen dị ứng) và hen nội sinh (hen không dị ứng). Gần đây, kiểu hình hen ngày càng được chú ý nhiều hơn. Người ta nhận thấy, hen là một hội chứng hơn là một bệnh với các hình thái khác nhau về tác nhân khởi phát, về cơ chế bệnh sinh, về kiểu viêm, và có sự khác nhau về tiên lượng và điều trị.

* Tác giả liên hệ.

E-mail address: ngbichhanh1978@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.269>

Hen phế quản đã được đề cập liên quan theo hướng Th2 có sự biểu hiện dị ứng qua trung gian loại I - phản ứng quá mẫn, cơ địa dị ứng, tăng bạch cầu ái toan máu và đáp ứng với corticosteroid. Nhưng các nghiên cứu đã chỉ ra rằng đó chỉ là phần lớn chứ không phải tất cả các trường hợp đều theo hướng này [1]. Phân loại kiểu hình, do đó, giúp tối ưu hóa chẩn đoán và điều trị.

Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá sự khác biệt giữa về bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh, nồng độ F_ENO ở trẻ em có kiểu hình hen dị ứng và không dị ứng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2014 đến tháng 5/2016. Đối tượng nghiên cứu gồm 141 trẻ trên 5 tuổi được chẩn đoán hen phế quản tại phòng khám khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi nghiên cứu

- Bệnh nhân trên 5 tuổi.
- Chưa được dự phòng hen (bệnh nhân hen mới) hoặc bỏ điều trị dự phòng ít nhất 1 tháng, đến khám vì tình trạng hen chưa kiểm soát.
- Không sử dụng CS trong vòng 1 tháng (ICS hoặc đường toàn thân).
- Trẻ và bố mẹ, người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Một trong các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân bị hen đang có bệnh nặng toàn thân đi kèm. Bệnh nhân đang có cơn hen kịch phát nặng. Có các bệnh kèm theo: tim bẩm sinh, hội chứng thận hư, viêm cầu thận mạn...

Tiêu chuẩn chẩn đoán hen phế quản: Theo GINA 2014 đối với trẻ > 5 tuổi để chẩn đoán HPQ, chẩn đoán độ nặng, cơn hen.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

Đề tài đã được thông qua Hội đồng y đức, Bệnh viện Nhi Trung ương tháng 05/2014.

Cách tiến hành nghiên cứu:

Bệnh nhi đến khám đủ tiêu chuẩn sẽ được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu.

Có 141 BN hen phế quản tham gia nghiên cứu được làm test lấy da với một số dị nguyên hô hấp. Nếu BN dương tính với bất kỳ dị nguyên nào sẽ được xếp vào nhóm hen dị ứng. Và ngược lại, bệnh nhân âm tính với tất cả các dị nguyên sẽ được xếp vào nhóm hen không dị ứng.

Thu thập dữ liệu

Tất cả bệnh nhân được hỏi về thông tin y tế và khám lâm sàng để xác định tình trạng và mức độ HPQ. Tiền sử dị ứng của gia đình và bệnh nhân: viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, chàm, mày đay, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn, hen.

Cận lâm sàng:

- *Công thức máu:* đếm số lượng bạch cầu, bạch cầu ái toan bằng máy tự động.

- *Định lượng IgE toàn phần trong máu:* bằng kỹ thuật hóa phát quang.

- *Test lấy da:* Chứng âm là dung dịch muối 0,9%; Chứng dương là histamine 1mg/ml. Sáu dị nguyên hô hấp được làm: Dermatophagoides Pteronyssius (Dp), Dermatophagoides Farinae (Df), Blomia tropicalis (Blo), lông và biểu bì của chó, mèo, gián. Test dương tính khi kích thước ban sần đỏ $\geq 3 \times 3$ mm.

- *Đo chức năng hô hấp:* Được thực hiện bằng máy đo Koko tại phòng đo chức năng hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương, ghi nhận các giá trị FVC, FEV₁, FEV₁/FVC.

- *Đo nồng độ NO trong khí thở ra:* Thực hiện bằng máy NOBreath và Hypair NO với lưu lượng khí thở ra 50 ml/giây; đo 2 lần và lấy giá trị trung bình. Phân loại F_ENO theo khuyến cáo ATS ở trẻ em: F_ENO

< 20ppb: bình thường; 20-35 ppb: tăng ; >35ppb: tăng cao [2].

Xử lý số liệu: xử lý trên phần mềm SPSS22.0. Chi - square test được sử dụng để so sánh các tỷ lệ, mối liên quan giữa 2 biến định tính.

Sử dụng Student's t test, Mann Whithney U để so sánh giữa 2 nhóm định lượng.

3. Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng và chức năng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	n = 141	
Tuổi, năm		9 ± 2,3
Giới nữ (nam), %		36,2 (63,8)
BMI, kg/m ²		17,2 ± 3,2
Cơ địa dị ứng, %		75,9
Chàm, %		22,0
VMDU, %		67,4
VKMDU, %		11,3
Mày đay, %		15,6
Dị ứng thuốc, %		5,7
Dị ứng thức ăn, %		5,7
Có tiền sử gia đình dị ứng, %		70,2
Bậc hen %		
Bậc 1		1,4
Bậc 2		49,7
Bậc 3		48,9
Bậc 4:		0
Cơn hen lúc nhập viện (hiện tại) %		
Có		56,0
Không		44,0

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 9 tuổi với chỉ số BMI là 17,2. Tỷ lệ nam/nữ là 1,8/1. Hầu hết bệnh nhân có tiền sử dị ứng với tỷ lệ 75,9%, trong đó BN viêm mũi dị ứng là phổ biến nhất: 67,4%; 70,2% có tiền sử gia đình mắc bệnh dị ứng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	n	
BC ái toan, %	135	5,9 ± 4
IgE, UI/mL, Trung vị (min – max)	125	732,2 (14,6- 6088,0)
F _E NO, ppb	137	24,0 ± 19,6
F _E NO mũi, ppb	41	1877,6 ± 845,0

FEV ₁ , % LT	128	77,2 ± 19,0
FEV ₁ /FVC, %	128	82,7 ± 8,6

Nhận xét: Chức năng hô hấp của bệnh nhân giảm nhẹ, với FEV₁ là 77,2 ± 19,6% so với lý thuyết. Nồng độ nitric oxide trong thở ra tăng cao 24,0 ± 19,6 ppb. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh và bạch cầu ái toan đều tăng trong nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. Đặc điểm về dị ứng

Đặc điểm bệnh nhân	n	
Test lấy da dương tính, %	121	85,8
Dp	110	78,0
Df	107	75,9
Blomia	97	68,8
Lông chó	22	15,6
Lông mèo	22	15,6
Gián	40	28,3

Nhận xét: Có 85,8% BN dương tính với ít nhất một dị nguyên, BN dương tính cao nhất với dị ứng nguyên Df, Dp tương ứng 78,0 % và 75,9 %, sau đó là Blomia.

Bảng 4. Đặc điểm bệnh nhân theo tình trạng test lấy da

Đặc điểm	Test lấy da	Test lấy da âm tính <i>n=20</i>	Test lấy da dương tính <i>n=121</i>	p
	Giới	Nam (%)	13 (14,4)	
	Nữ (%)	7 (13,7)	44 (86,3)	
BMI	$\bar{X} \pm SD$	17,1 ± 4,0	17,2 ± 3,0	0,936
Cơ địa dị ứng	Không (%)	10 (29,4)	24 (70,6)	0,003
	Có (%)	10 (9,3)	97 (90,7)	
Bậc hen	1(%)	0	2 (100,0)	0,093
	2(%)	12 (17,1)	58 (82,9)	
	3(%)	8 (11,6)	61 (88,4)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giới, BMI, tình trạng nặng của hen ở bệnh nhân có test lấy da dương tính và âm tính với $p > 0,05$. Bệnh nhân có test lấy da dương tính với bất kỳ dị nguyên nào có tiền sử dị ứng cao tỷ lệ 90,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo tình trạng test lấy da

Đặc điểm	Test lấy da	Test lấy da âm tính (<i>n= 20</i>)	Test lấy da dương tính (<i>n= 121</i>)	p
	FEV ₁ , %LT	$\bar{X} \pm SD$	83,7 ± 15,2	

IgE, UI/mL	Trung vị (min-max)	353 (14,6 -2167)	748,0 (28,1-6088,0)	0,024
BC ái toan, G/L	$\bar{X} \pm SD$	344 ± 320	630 ± 494	0,014
F _E NO, ppb	$\bar{X} \pm SE$	15,8 ± 4,0	25,3 ± 1,8	0,055

Nhận xét: Nồng độ IgE và bạch cầu ái toan ở nhóm test lấy da dương tính đều cao hơn ở nhóm test lấy da âm tính với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ F_ENO ở nhóm test lấy da dương tính là 25,3ppb cao hơn ở nhóm test lấy da âm tính là 15,8ppb, sự khác biệt chưa ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Đặc điểm chung bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam/nữ là 1,8/1. Sự khác biệt về giới tính tương đối nhạy cảm với hen ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên cũng đã được nhiều nghiên cứu trước đây đề cập đến. Trong những năm đầu đời, trẻ nam có nguy cơ bị hen cao hơn trẻ gái (OR = 1,4-1,6) [3], thậm chí tỷ lệ trẻ nam bị hen gần gấp đôi trẻ gái. Điều này có lẽ liên quan đến các đặc điểm khác biệt về phát triển của phổi và đường dẫn khí ở hai giới theo giai đoạn phát triển: khi sinh ra phổi bé trai nhỏ hơn bé gái nhưng đến tuổi trưởng thành phổi nam lại có kích thước lớn hơn nữ. Bên cạnh đó, sự thay đổi về hormon khi dậy thì, sự khác biệt về tính phản ứng của hai giới với các yếu tố môi trường cũng có thể là những yếu tố dẫn đến tỷ lệ mắc hen khác nhau ở hai giới.

Chỉ số khối cơ thể BMI trong nghiên cứu là 17,2, thấp hơn so với BMI tiêu chuẩn là 18,5; không có bệnh nhân béo phì trong nghiên cứu. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có tiền sử mắc bệnh dị ứng (70,2%) như: chàm, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, mày đay, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn, hoặc trong gia đình có người mắc bệnh dị ứng (68,8%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Henderson: có sự liên quan chặt chẽ giữa bệnh dị ứng và hen trẻ nhỏ, và theo tác giả Douwes trên 50% là hen dị ứng [4].

Khai thác tiền sử bệnh dị ứng ở bệnh nhân nghiên cứu cho thấy viêm mũi dị ứng

là bệnh đồng mắc gặp nhiều nhất, chiếm tới 67,4% với F_ENO mũi tăng cao là 1877,6 ± 845,0ppb. Theo nghiên cứu của tác giả Dương Quý Sỹ cùng cộng sự, nồng độ F_ENO mũi lớn hơn 834 ppb có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (92,59% và 96,97%) để chẩn đoán viêm mũi dị ứng [5]. Nồng độ F_ENO mũi của chúng tôi tăng 1836 ppb phù hợp với nghiên cứu của các tác giả đồng thời cũng phù hợp với tình trạng viêm mũi dị ứng gặp nhiều nhất trong các bệnh dị ứng đi kèm ở bệnh nhân nghiên cứu.

Trong 141 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi gặp chủ yếu là hen nhẹ dai dẳng và trung bình (49,7% và 48,9%) với FEV₁ giảm nhẹ 77,2%. Đo nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra ở phế quản (F_ENO) là một kỹ thuật không xâm lấn, dễ thực hiện, an toàn với độ tin cậy cao để đánh giá mức độ viêm đường dẫn khí. Từ đầu những năm 1990, khi F_ENO bắt đầu đo được đến nay, rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan chặt chẽ giữa bạch cầu ái toan trong máu, bạch cầu ái toan trong đờm, trong dịch rửa phế quản hay trong sinh thiết phổi với F_ENO. Do đó, F_ENO phản ánh tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan và được sử dụng như chất chỉ điểm sinh học đánh giá viêm trong hen. Theo Hội Lồng ngực Mỹ (ATS), nồng độ F_ENO > 35ppb ở trẻ HPQ là chỉ điểm tốt cho tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan, có đáp ứng tốt với thuốc corticoid hít [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ F_ENO của trẻ là 24,0 ± 19,6ppb cao hơn

nhóm trẻ thường theo khuyến cáo (bình thường $F_{E}NO < 20$ ppb ở trẻ khỏe) phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam trước đây. Bên cạnh đó, các dấu ấn viêm dị ứng theo hướng Th2 trong nghiên cứu đều cao: nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh là 732,2 UI/mL, bạch cầu ái toan trong máu tăng 6%.

Hiện nay người ta đã phát hiện ra 130 loài mạt bụi nhà ở 27 họ khác nhau, nhưng chỉ có 12 loài liên quan đến người về mặt sinh thái học. Trong các loài đó thì *D. Pteronyssinus* là loài phổ biến và thấy nhiều ở nhà bệnh nhân hen phế quản, viêm mũi dị ứng. Như vậy, kiểm soát môi trường trong nhà là một yếu tố quan trọng để loại bỏ yếu tố kích thích khởi phát và quản lý điều trị hen được tốt hơn.

Đặc điểm của hen dị ứng và hen không dị ứng

Nghiên cứu về nhóm bệnh nhân có test lấy da dương tính với từ một dị nguyên (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia*, biểu bì lông súc vật chó, mèo, gián) chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa giới nam và nữ hay chỉ số khối cơ thể BMI, độ nặng của hen, chức năng hô hấp FEV_1 so với nhóm test lấy da âm tính giống như kết quả nghiên cứu trước [6]. Tuy nhiên, những bệnh nhân test da dương tính có tiền sử cơ địa dị ứng cao hơn so với nhóm không có cơ địa dị ứng ($p < 0,05$).

Thêm vào đó, các chỉ số bạch cầu ái toan, IgE, $F_{E}NO$ ở trẻ test da dương tính so với trẻ test da âm tính trong nghiên cứu đều lớn hơn lần lượt là: 630 so với 344 G/L; 748 so với 353 UI/mL; 25,3 so với 15,8 ppb, phù hợp với nghiên cứu của Silvestri có sự khác biệt bạch cầu ái toan giữa 2 nhóm test da dương tính và âm tính là 500 và 125 G/L; sự khác biệt $F_{E}NO$ giữa 2 nhóm dương tính và âm tính là 23,9 và 7,9 ppb (với $p = 0,0001$). Cũng theo L.Enrique và F.Cibella, ở nhóm trẻ có test da dương tính thì nồng độ $F_{E}NO$ tăng hơn [7-

8]. Bạch cầu ái toan, IgE, $F_{E}NO$ tăng hơn ở trẻ dị ứng có thể là do sự khác biệt ở cơ chế bệnh học của 2 dạng hen làm kích hoạt các tế bào viêm và chất gây viêm khác nhau. Các tác giả nhận thấy có sự khác biệt về thành phần các tế bào T, các cytokine trong đường thở của bệnh nhân hen dị ứng và không dị ứng [9].

5. Kết luận

Test lấy da, IgE toàn phần, bạch cầu ái toan máu ngoại vi, nồng độ $F_{E}NO$ là các chất chỉ điểm cho tình trạng viêm dị ứng ở trẻ hen nhưng không đặc hiệu. Sự phân loại kiểu hình có ý nghĩa rất quan trọng trên lâm sàng, nhất là với hen nặng để định hướng và tối ưu hiệu quả điều trị. Kiểu hình hen phế quản ở người lớn khá đa dạng nhưng ở trẻ em, chúng tôi nhận thấy phần lớn hen dị ứng theo hướng Th2 và kiểu hình có thay đổi theo thời gian hay không vẫn còn là một câu hỏi cần các nghiên cứu theo dõi dài hơn để đánh giá.

Tài liệu tham khảo

- [1] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315-323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- [2] 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- [3] Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008;63(1):47-57. <https://doi.org/10.1111/j.1398-995.2007.01524.x>
- [4] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J et al. Non-eosinophilic asthma: importance and

- possible mechanisms. *Thorax* 2002;57(7):643-648. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.643>.
- [5] Sy DQ, Thuc VM, Thong HH et al. Study of nasal exhaled nitric oxide levels in diagnosis of allergic rhinitis in subjects with and without asthma. *J Asthma Allergy* 2017;10:75-82.<https://doi.org/10.2147/JAA.S129047>
- [6] Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitised children with asthma. *Thorax* 2001;56(11):857. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.11.857>
- [7] Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S et al. Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(4): 407-412. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60318-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60318-3).
- [8] Enrique Vega-Briceño L, Sanchez I (2006). Nitric oxide in children with persistent asthma.
- [9] Hau TT, Trang LH, Huong LTT. Quality of life of the asthmatic patients. *Journal of Pediatric Research and Practice* 2018;6:66-72. <https://doi.org/10.25073/jprp.v0i6.135>