

Hışiltılı Çocukların Genel Özellikleri

General Features of Wheezy Children

Ezgi ULUSOY¹, Raziye Burcu GÜVEN BİLGİN², Cem Murat BAL³

Remziye TANAÇ¹, Figen GULEN¹, Esen DEMİR¹

1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
2. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye
3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tekrarlayan hışiltılı okul öncesi çocuklarda önemli bir klinik sorundur. Çocukların yaklaşık üçte biri 3 yaşından önce en az bir hışiltılı atağı geçirmektedir. Bu çalışmada departmanımızda tekrarlayan hışiltılı nedeniyle izlenen hastaların genel özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Alerji polikliniğine yılda 3 veya daha fazla hışiltılı yakınması ile başvuran 691 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri anket formları doldurularak tespit edilmiştir.

Bulgular: Tekrarlayan hışiltılı olan 215 (%31) kız, 476 (%69) erkek, 691 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Semptomlar hastaların %52,5'ünde 0-1 yaş, %76,4'ünde 0-3 yaşta, %69,9 hastada 6 yaşından sonra başlamıştı. Ataklar sıklıkla kış mevsiminde (%54,4) olup, %19 oranında ataklar arasında semptom mevcuttu. Hospitalizasyon oranı %49 (ort. 1.19±0.86) olup, <1 yaşta en sıkı (%71). Ailede akrabalık, atopi ve astım oranları sırasıyla %11,2, %42,2 ve %22,4 olup hastaların %54,8'i ailenin ilk çocuğuydu.

Hastaların %3,9'unda atopik dermatit, %17,9'unda alerjik rinit öyküsü vardı. Eozinofili %32,4, IgE: 335±839 kU/L, sIgE ile %40,8 aeroalerjen %30,6 gıda alerjen duyarlılığı bulunmuştur. Hastaların %23,1'inde immün bozukluk saptanmıştır. Deri prick testi (DPT) %31 hastada pozitif olup, dermatofagoid (%46), ot polen (%51), zeytin (%24), kedi (%23,7), altermaria (%13,8) en sık duyarlı olunan alerjenlerdi.

Hastaların %34,9'unda hışiltılı ataklarının 6 yaşından önce gerilediği, %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı görüldü. Üç yaşından önce başlayan ve 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görüldü.

Sonuç: Yineleyen hışiltılı, çoğunlukla 0-3 yaşta başlayan, %34,9 geçici, atopinin en önemli risk faktörü olduğu bir klinik sorundur.

Anahtar Kelimeler: astım, atopi, hışiltılı çocuk

ABSTRACT

Objective: Recurrent wheezing is an important clinic problem among preschool children. Nearly one third of the children have at least one wheeze episode before three years of age. The aim of this study is to identify general features of children with recurrent wheezing.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Ezgi ULUSOY

Adres: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Böl., Altındağ, Ankara, Türkiye
Tele: +90 (505) 235 28 13

E-Posta: ezgiulusoy13@hotmail.com

Makale Geliş: 16.02.2019

Makale Kabul: 29.08.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.528048

Material and Methods: Six hundred and ninety-one children attempted to pediatric allergy clinic for recurrent wheezing more than 3 attacks per year, were evaluated retrospectively. Questionary forms were filled for demographic, clinic and laboratory features.

Results: Two hundred and fifteen (31%) girls, 476 (69%) boys, 691 children were evaluated retrospectively. Onset of symptoms were 0-1 year in 52.2%patients, 0-3 years in 76.4%patients, after 6 years in 9.9%patients. Most of the attacks were usually in winter (54.4%). Nineteen percent of patients had symptoms between attacks. Forty-nine percent of our patients were hospitalized, mostly before 1 year of age. Consanguinity was 11.2%whereas atopy and asthma was seen respectively 42.2%, 22.4%in family members. Most patients were the first child of the family (54.8%).

Atopic dermatitis and allergic rhinitis were seen in 3.9%and 17.9%of patients. Eosinophilia was 32.4%positive, mean serum total IgE levels were 335±839 kU/L, aero-alerjen sensitivity with sIgE was 40.8%and food alergen sensitivity was 30.6%. Immunodeficiency was found 23.1%. Skin prick tests were 31%positive and grasses (51%), dermatofagoides (46%), olea (24%), cat (23.7%) and altermaria (13.8%) were the most common allergens.

In these patients 34.9%of wheeze attacks were resolved before 6 years, 11.1%started after 3 years and 11.7%started after 6 years. Some of the patients whose wheeze attacks started before 3 years and persisted after 3 years, were found atopic and some were non-atopic.

Conclusion: Recurrent wheezing is a clinic problem in which atopy is an important risk factor, usually starting before 3 years of age and 34,9%is transient.

Keywords: asthma, atopy, wheezy child

GİRİŞ

Hışiltılı maksimum hava yolu akımı elde edebilmek için respiratuvar efor sonucunda bronş duvarlarındaki titreşim nedeniyle ortaya çıkan çoğunlukla ekspiratuvar, tiz, müzikal bir sestir. Genellikle, bronkospazm, inflamasyon, lümen içi sekresyonlar, hava yolu duvarında yapısal değişiklikler gibi hava yolunda kısmi obstruksiyona neden olan durumlar sonucunda ortaya çıkar (1, 2). Hışiltılı çocuklarda en sık görülen kronik sorunlardan biridir. Çocukların yaklaşık üçte biri 3 yaşından önce en az bir hışiltılı atağı geçirmektedir (3-5).

Çoğu hastada hışiltılı atakları hafif olup kolaylıkla tedavi edilebilirken bir grup hastada tekrarlayan hışiltılı atakları gelişir (6-8). Beş yaş altı çocuklarda hastane başvurularının ve yatışlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (7, 9). Tekrarlayan hışiltılı ise 1 aydan daha uzun süren veya 6 ay içinde

3 ve daha fazla yineleyen hışıltı tanımlamaktadır (10). Tekrarlayan hışıltısı olan çocukların bir kısmında hışıltı atakları gerilerken bir kısmında ise hışıltının persiste ettiği görülmektedir (11-13).

Periferik havayolu direncinin yüksek olması, akciğerin elastikiyet basıncının yetersiz oluşu, bronş kıkırdağının yumuşak olması ve bu nedenle havayolunun içinde oluşan negatif basınçla kolaylıkla kollabe olması gibi nedenlerden ötürü çocuklarda erişkinlere göre hışıltı atakları daha fazla görülmektedir (14).

Bu çalışmada departmanımızda tekrarlayan hışıltı nedeniyle izlenen hastaların genel özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Alerji polikliniğine hışıltı yakınması ile başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya yılda 3 ve daha fazla hışıltı atağı geçiren hastalar dahil edilmiş olup altta yatan bronşiolitis obliterans, kistik fibrozis, bronşektazi, yabancı cisim aspirasyonu gibi başka bir hastalık saptanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 691 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri anket formları doldurularak değerlendirilmiştir.

Etik kurul onayı hastanemiz ilaç dışı araştırmalar etik kurulu komitesinden alınmıştır.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistik inceleme SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 programı ile ortalamalar \pm standart deviasyon, yüzdeler olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Hasta grubunu 476 (%69) erkek, 215 (%31) kız, 691 hasta oluşturmaktaydı. Hastaların %58,7'si il merkezinden, %37,6'sı ilçelerden, %3,7'si köyden geliyordu. Ortalama doğum ağırlığı 3285 ± 1545 gr olup %90,4'ü matür, %9,6'sı prematür idi. Anne sütü alım oranı %94,8 olup ortalama alım süresi $9,9 \pm 7,7$ aydı. Ailede akrabalık oranı %11,2 olup %42,2 hastanın ailesinde atopi öyküsü vardı. Annesi atopik olanlar %17,9, babası atopik olanlar %11,8 ve kardeşi atopik olanlar %10,9 idi. Ailede astım %22,4 oranında olup anne, baba ve kardeşlerde astım oranları %5,4, %3,3 ve %3,9 idi. Hastalarımızın %54,8'i ailenin ilk çocuğu iken, %35,6 hastanın kardeşi yoktu. Evde sigara içilme oranı %37,8 iken annelerin %23,1, babaların %43,1'i üniversite mezunu idi ve aile geliri %38,9 oranında düşük olarak değerlendirildi. Ailelerin yarısından çoğu (%53,1) evde ısınma aracı olarak soba kullanmaktaydı. Evde hayvan besleme oranı %11,2 idi (Tablo 1).

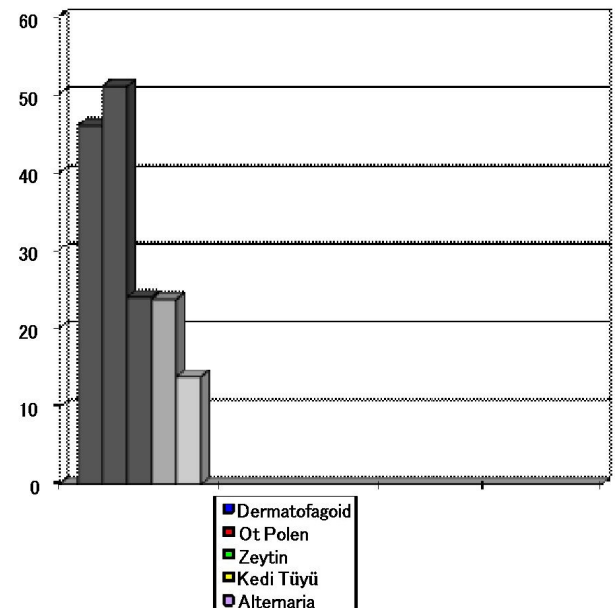
Hışıltı atakları, 362'sinde (%52,5) 1 yaştan önce, 527'sinde (%76,4) 3 yaştan önce başlarken, 69 (%9,9) hastanın semptomları 6 yaşından sonra başlamaktaydı. Hastaların %19'unda atak arasında da semptom mevcuttu ve 338'inin (%49) atak nedeniyle hastaneye yatışı mevcuttu. Hastaların %50'sinin en az 3 ve daha fazla hastaneye yatışı mevcut

olup ortalama hastane yatışı $1,19 \pm 0,86$ (0-15) idi. 1 yaşın altında hastane yatışı %71 idi. En sık kiş mevsiminde atak olurken (%54,4), %34,7'sinde yılboyu, sadece %10,9'unda ise ilkbahar, yaz veya sonbahar mevsiminde atak gözlemlendi. Hışıltının %57,8 hastada sadece enfeksiyonla diğerlerinde çoklu tetikleyicilerle tekilendiği tespit edildi.

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri.

Özellik	n / %
Cinsiyet	476 / %69 erkek 215 / %31 kız
Anne-baba akrabalığı	78 / %11,2
Yaşadığı yer	406 / %58,7 il merkezi 260 / %37,6 ilçe 25 / %3,7'si köy
Prematürite	664 / %9,6
Annenin eğitimi	İlkokul: 63 / %9,1 Ortaokul: 256 / %37 Lise: 213 / %30,8 Üniversite: 159 / %23,1
Babanın eğitimi	İlkokul: 42 / %6,1 Ortaokul: 160 / %23,2 Lise: 191 / %27,6 Üniversite: 298 / %43,1
Aile geliri	Düşük: 269 / %38,9 Orta: 339 / %49 Yüksek: 83 / %12,1
Evde kullanılan ısınma aracı	Soba: 367 / %53,1 Kalorifer: 262 / %37,9 Klima: 37 / %5,3 Elektrikli soba: 25 / %3,7
Evde sigara içilme	261 / %37,8
Evde hayvan besleme	78 / %11,2
Bir ve daha fazla kardeş	445 / %64,4

Hastaların %3,9'unda atopik dermatit, %17,9'unda alerjik rinit vardı. Tanı anında eozinofili %32,4 (ortalama: $4,8 \pm 33$), IgE yüksekliği (100 üstünde) %51,3 iken ortalama IgE 335 ± 839 kU/L, spIgE pozitifliği %40,8 oranında olup ortalama $10,8 \pm 28$ olarak bulundu, gıda-spIgE %30,6 hastada pozitif saptandı. Deri prick testi %31 hastada pozitif bulundu. Aero-alerjenlerin dağılımını Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Deri prik testinde aero-alerjenlerin dağılımı.

Hastaların %23,1'inde immün bozukluk saptandı. Selektif IgA eksikliği %8,8, parsiyel IgA eksikliği %2,7, süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi %11,6 oranında bulundu.

Solunum fonksiyon testinde FEV1 %80'in altında %15, %60'ın altında %3,3, MEF25-75 %80'in altında %28,2, %65'in altında %11,4, %60'ın altında %8,6, PEF %80'in altında %35,3 oranında bulundu.

Hastaların almış oldukları tedaviler değerlendirildiğinde inhale steroid ile profilaktik tedavi alan hastalar %51,6 oranında iken ortalama idame inhale steroid dozumuz 504 mcg /gün saptandı. Hastaların %51,7'si profilaktik montelukast kullanmış olup %12 hasta immünoterapi almıştır. Ortalama tedavi süresi 18±1,3 aydı. Kombine ilaç (inhale steroid ve uzun etkili bronkodilatör) kullanma oranı %7,4 dü. Komorbid hastalık (Gastroözefageal reflü: %11,2, immün bozukluklar %23,1, alerjik rinit %17,9, atopik dermatit %3,9 kalp hastalığı %1,1) %58 oranında saptandı.

Modifiye astım prediktif İndeks %73 hastada pozitif bulundu. Hastaların %34,9'unda hışıltı ataklarının 6 yaşından önce gerilediği, %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı görüldü. Üç yaşından önce başlayan ve 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Hışıltı, sağlık çalışanları tarafından en sık karşılaşılan kronik problemlerden biridir (15). Bu nedenle hışıltılı çocukların genel özelliklerini ortaya koymayı planladığımız çalışmamızda retrospektif olarak hastalarımızı değerlendirdik. Erkek /kız oranı 2 /1 gibiydi. Hastaların çoğu il ve ilçe merkezlerinde yaşamakta olup %38,9'u düşük aile gelirine sahipti, yarısından çoğu ısınma aracı olarak soba kullanmaktaydı ve yüksek öğrenim oranı annelerde %23,1 babalarda %43,1 idi. Türkiye istatistik kurumunun verilerine bakıldığında ise yüksek öğrenimi olan toplam nüfus oranı %12,9 olup bu oran erkeklerde %15,1 kadınlarda ise %10,7'dir, bu nedenle çalışma grubunda popülasyona göre eğitim düzeyi daha yüksek gözlenmiştir. Anne sütü alma oranı %94,8 ve ortalama süresi yaklaşık 10 ay bulunmuştur. Bu da toplumun anne sütüne verdiği önemden kaynaklanmaktadır. Evde sigara içilme oranı ise %37,8 saptanmıştır. Çalışmalarda pasif sigara içiciliğinin hışıltı atakları için risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (16-18).

Hışıltı atakları hastaların yarısında 1 yaşından önce başlarken, %76'sında 3 yaşından önce başlamaktaydı ve özellikle enfeksiyonlar ile tetiklenmekteydi. Hastaların yarısının hastane yatışı mevcuttu ve özellikle 1 yaşından küçük çocuklarda gözlenmekteydi. Literatürde hışıltıların çoğunlukla enfeksiyonlarla tetiklendiği özellikle respiratuvar sinsitiyal virus, rinovirus gibi virüslerin persistan hışıltıya neden olabileceklere belirtilmektedir (19, 20).

Hastaların neredeyse yarıya yakınında (%42,2) ailede atopi varken annesi atopik olanlar %17,9, babası atopik olanlar %11,8 ve kardeşi atopik olanlar

%idi. Ailede astım %22,4 oranında olup anne, baba ve kardeşlerde astım oranları %5,4, %3,3 ve %3,9 idi. Hastalarda alerjik rinit %17,9 gibi bir oranda gözükürken spesifik IgE pozitifliği yüksek, deri testi pozitifliği de %31 oranındaydı. Hastaların neredeyse üçte birinin atopik yapıda olduğunu ve aile öykülerinde atopi açısından dikkat çekici olduğunu gördük. Tucson Children's Respiratory Study, Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ve Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) doğum kohortlarında da özellikle persistan hışıltı için atopi risk faktörü olarak belirtilmektedir.

Çalışmanın özellikle dikkat çeken bir yanı da hastaların dörtte birine yakınında başta süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi olmak üzere immün bozukluk saptanmış olmasıdır (5, 11, 12).

2004 yılında Guilbert ve ark. (21) modifiye astım prediktif indeksini (mAPI) tanımlamışlardır. Bu indekste major kriterlere 3. bir kriter olarak en az bir aero-alerjen sensitizasyonu eklenmiş olup minör kriterlerden doktor tanıli alerjik rinitin yerine yumurta, süt veya fıstığa karşı alerjik sensitizasyon eklenmiştir. Bizim hastalarımızda mAPI değerlendirildiğinde %73 gibi yüksek bir oranda pozitif olduğu görülmüştür.

Hastaların %34,9'unda hışıltının 6 yaşından önce gerilediği, 6 yaşından sonra devam eden grubun ise bir kısmının atopik olduğu bir kısmının ise non-atopik olduğu görülmüştür. %11,1'inde 3 yaşından sonra başladığı, %11,7'sinde ise 6 yaşından sonra başladığı dikkati çekmektedir. Tucson doğum kohort çalışmasında da hışıltısı olan çocukların %40'ı geçici olarak tanımlanmaktadır, persistan hışıltı ise atopik ve non-atopik olarak sınıflandırılmıştır (5). Diğer önemli çalışmalardan ALSPAC çalışmasında da hışıltılı hastalar içinde geçici hışıltı oranı benzer bulunurken PIAMA çalışmasında daha yüksek olduğu gözlenmiştir (11, 12).

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çeşitli kısıtlılıklar içermektedir. Verilerin tamamı hasta dosyalarına dayanmaktadır ve kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmanın geniş bir popülasyonu içermesi genel özelliklerin ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olması ise güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak hışıltı tüm dünyada okul öncesi çocuklarda sık görülen, özellikle bir yaşından küçük çocuklarda sık hastane yatışlarına neden olan bir toplum sağlığı sorunudur. Ailede atopi ve astım öyküsü ve kişisel atopi yüksek oranda görülmektedir. Hastaların üçte biri 6 yaştan önce gerilemekle birlikte çeşitli doğum kohort çalışmaları persistan hışıltı için bazı risk faktörleri öne sürmüştür fakat astımın hetrojen yapısı ve alta yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılmamış olması nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. de Benedictis FM, Bush A. Infantile wheeze: rethinking dogma. Arch Dis Child. 2016 Oct 4. BMJ. 2014 Feb 4;348:g15.
2. Bush A, Grigg J, Saglani S. Managing wheeze in preschool children. BMJ. 2014 Feb 4;348:g15.

3. Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, et al. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Aug 1;194 (3) :356-73.
4. Boyer D, Barsky E, Papantonakis CM, Pittman J, Ren CL, Esther CR Jr, Wilson KC, Thomson CC. Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Nov;13 (11) :2057-2059.
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ; Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133–138.
6. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, Carlsen KH. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63: 8–13.
7. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Mar;119 (3) :604-10.
8. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr.* 2016 Jan;5 (1) :31-6.
9. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics.* 2002 Aug;110 (2 Pt 1) :315-22.
10. Muglia C, Oppenheimer J. Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Sep 11;17 (10) :67.
11. Henderson JI, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, Shaheen SO, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008 Nov;63 (11) :974-80.
12. Savenije OEI, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, de Jongste JC, Brunekreef B, Sterne JA, Postma DS, Henderson J, Kerkhof M. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127 (6) :1505-12.e14.
13. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *SID-RIA Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999.
14. Alper Gürz A, Arturan İğde F.A, Dikici M.F, Yarış F. Birinci Basamakta Hişiltılı Çocuğa Yaklaşım. *Turkish Journal Of Family Medicine And Primary Care* 2013 july;7 (2) :18-25.
15. Rajkumar V, Rajendra B, How CH, Ang SB. Wheeze in childhood: is the spacer good enough? *Singapore Med J.* 2014 Nov;55 (11) :558-62.
16. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 2016;50:15.
17. Singh S, Sharma BB, Sharma SK, Sabir M, Singh V; ISAAC collaborating investigators. Prevalence and severity of asthma among Indian school children aged between 6 and 14 years: associations with parental smoking and traffic pollution. *J Asthma.* 2016;53 (3) :238-44.
18. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, de Jongste JC, Reiss IK, Hofman A, Jaddoe VW, Duijts L. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study. *Chest.* 2015 Sep;148 (3) :607-17.
19. O'Callaghan-Gordo CI, Bassat Q, Diez-Padriza N, Morais L, Machevo S, Nhampossa T, Quintó L, Alonso PL, Roca A. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. *A cohort study. PLoS One.* 2013 Jul 31;8 (7) :e69370.
20. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J.* 2015 Mar;45 (3) :774-89.
21. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials.* 2004 Jun;25 (3) :286-310.