

TỔNG QUAN CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRONG HEN PHẾ QUẢN TRẺ EM

Dương Quý Sỹ¹, Lê Thị Minh Hương¹

I. MỞ ĐẦU

Hen phế quản (viết tắt là hen) là bệnh hô hấp mãn tính phổ biến ở trẻ em, là nguyên nhân hàng đầu gây tình trạng bệnh mãn tính ở trẻ, được đánh giá qua tần suất các lần khám bệnh cấp cứu, về thời gian nhập viện điều trị bệnh và thời gian nghỉ học vì bệnh hen. Trong những thập kỷ qua, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong hiểu biết về sinh bệnh học, chẩn đoán, điều trị và quản lý bệnh hen tại cộng đồng, tuy nhiên việc thực hành chẩn đoán và điều trị hen tốt vẫn đang còn thách thức lớn đối với các bác sĩ chuyên ngành nhi khoa.

Do sự không đồng nhất của các triệu chứng hen ở trẻ em, đặc biệt là ở trẻ nhỏ rất khó để xác định và đưa ra được một định nghĩa rõ ràng và cụ thể về bệnh hen trong quần thể dân số này. Hiện nay, chẩn đoán hen ở trẻ nhỏ chủ yếu dựa trên tiền sử các triệu chứng, nguy cơ mắc các bệnh dị ứng và thăm khám lâm sàng trong trường hợp không có nhiễm trùng đường hô hấp đi kèm. Ở trẻ trên 5 tuổi, chẩn đoán hen được thực hiện tương tự như ở người lớn và dựa trên tình trạng viêm mãn tính của đường hô hấp kết hợp với hiện tượng tăng phản ứng tính phế quản và khả năng hồi phục của giới hạn dòng khí thở ra.

Bên cạnh các yếu tố có thể điều chỉnh được liên quan đến việc kiểm soát bệnh hen như kỹ thuật dùng thuốc hít, việc tuân thủ điều trị, thì việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ của bệnh hen ở trẻ em trong quá trình bào thai, phơi nhiễm các yếu tố môi trường sau sinh... vẫn đang là thách thức thực sự trong kiểm soát bệnh hen ở trẻ em. Ngoài ra việc xác định và điều trị các bệnh dị ứng đi kèm, ngưng thở khi ngủ, béo phì và trào ngược dạ dày thực quản là rất quan trọng trong việc đánh giá bệnh hen và phối hợp điều trị bệnh ở trẻ em. Do vậy, các thầy thuốc nhi khoa không chỉ đánh giá lâm sàng và điều trị bệnh hen mà còn có chiến lược dự phòng thông qua việc tác động vào các yếu tố nguy cơ gây hen, những giải pháp hiệu quả giúp tránh được nguy cơ bị hen ở trẻ em.

II. YẾU TỐ NGUY CƠ DI TRUYỀN TRONG HEN TRẺ EM

Nghiên cứu di truyền của các gia đình và các cặp song sinh cho thấy rằng di truyền đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh hen ở trẻ em [1]. Trong hơn một thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu đã tìm cách phân định vai trò của yếu tố di truyền trong bệnh sinh của hen phế quản, đặc biệt là hen ở trẻ em; và cũng như xem xét liệu các gen này có liên quan đến viêm đường hô hấp, tăng phản

¹ ĐHYK Penn State và CĐYT Lâm Đồng

² Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quý Sỹ. Email: sduongquy.jfvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/11/2018; Ngày phản biện khoa học: 15/11/2018; Ngày duyệt bài: 22/11/2018

ứng tính phế quản bẩm sinh và sự đáp ứng với điều trị đích hay không. Hiện nay, bằng cách nghiên cứu mối liên kết bộ gen (GWL: genome-wide linkage) hoặc sự phối hợp bộ gen (GWA: genome-wide association), hơn 100 gen liên quan đến bệnh hen đã được xác định và con số này đang ngày càng tăng lên.

Mặc dù những nghiên cứu về GWA đã phát hiện ra các vị trí trên các nhiễm sắc thể có liên quan đến hen khởi phát từ thời thơ ấu, tuy nhiên sự đóng góp của những nghiên cứu này về việc tác động ảnh hưởng của nhiều gen thì lại khó đánh giá hơn. Việc sử dụng “điểm số nguy cơ di truyền” có thể cung cấp một công cụ hữu ích để dự đoán mối liên hệ giữa các nguy cơ di truyền được phát hiện trong sự phối hợp các bộ gen (GWA) và sự hình thành hoặc sự tồn tại của bệnh hen ở từng cá thể.

III. YẾU TỐ NGUY CƠ TRƯỚC KHI SINH VÀ HEN Ở TRẺ EM

3.1. Đáp ứng miễn dịch thời kỳ phôi thai

Thông thường dị ứng cơ địa ở người mẹ sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh dị ứng ở con sau này, có thể do sự thay đổi của các yếu tố trong lòng tử cung và do sự ảnh hưởng đến sự phát triển miễn dịch trước khi sinh thông qua sự vận chuyển các yếu tố miễn dịch qua hệ thống nhau thai [2]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích nghi có thể bị thay đổi một cách dễ dàng ngay từ khi bào thai thông qua các đáp ứng khác nhau như từ việc vận chuyển các globulin miễn dịch qua nhau thai, tác động của các chất gây viêm như chemokine, kiểu hình gen của thụ thể toll-like, mức độ biểu hiện/phát triển của gen thuộc tế bào T điều hòa (Treg), mức độ biểu hiện các chất gây viêm thuộc loại cytokine của các tế bào T trợ giúp loại 2 (Th2), các tín hiệu methyl hóa, và một số yếu tố khác. Thật vậy, một nghiên cứu trước đây đã được

công bố cho thấy tình trạng cơ địa dị ứng ở người mẹ ảnh hưởng đến biểu hiện gen Treg và mức độ cytokine của Th2 trong máu cuống rốn, thông qua tương tác với kiểu gen thụ thể toll-like[3]. Những nghiên cứu khác cho thấy, nồng độ acid béo không bão hòa đa chuỗi ở máu cuống rốn cao có thể giúp tiên đoán sự phát triển của bệnh dị ứng đường hô hấp ở trẻ em dưới 13 tuổi. Tuy nhiên, tác động của các yếu tố nói trên và các thay đổi biểu sinh khác gây ra bởi phơi nhiễm với yếu tố môi trường trên sự phát triển của hen phế quản vẫn còn đang được nghiên cứu.

3.2. Hạn chế phát triển của bào thai

Có thể có mối liên hệ nhân quả giữa sự hạn chế tăng trưởng của bào thai và sự hình thành bệnh hen ở trẻ em, mặc dù cơ chế chính xác của mối liên hệ này chưa được chứng minh rõ ràng. Bất thường trong tuần hoàn giữa mẹ và thai, sự phát triển của nhau thai và dây rốn, sự phát triển của phổi, cũng như thay đổi biểu sinh về di truyền cũng đã được đề xuất là những nguyên nhân giải thích cho sự hạn chế tăng trưởng của bào thai trong thai kỳ [4].

Kết quả của nghiên cứu thuần tập sau sinh ở Aberdeen cho thấy rằng mỗi milimét tăng chiều dài đầu - mông thai nhi đo bằng siêu âm trong ba tháng đầu thai kỳ, tỷ lệ với thờ khò khè giảm 4% và tỷ lệ mắc bệnh hen giảm 5% [5]. Nghiên cứu này cho thấy rằng giảm kích thước thai nhi trong ba tháng đầu có thể kết hợp với giảm chức năng hô hấp và tăng các triệu chứng hen ở trẻ tuổi lên 5. Hơn nữa, sự tương quan giữa kích thước bào thai đánh giá bằng cách đo chiều dài đầu - mông thai nhi trong ba tháng đầu thai kỳ và đường kính lưỡng đỉnh trong ba tháng giữa thai kỳ và hen vẫn kéo dài sau 10 năm theo dõi [6]. Các tác giả kết luận rằng sự tăng trưởng liên tục của thai nhi đi kèm với chiều dài đầu - mông cao ở ba tháng đầu của thai kỳ cùng với đường

kính lưỡng đỉnh cao trong ba tháng giữa thai kỳ có thể là yếu tố bảo vệ cho sự hình thành bệnh hen trong tương lai ở trẻ (tỷ lệ yếu tố nguy cơ là 2.8) [6].

3.3. Mẹ dùng thuốc khi mang thai

Trong những năm vừa qua, các công bố về mối quan hệ giữa việc sử dụng thuốc trước khi sinh/trẻ sơ sinh và hen ở trẻ em đã được báo cáo. Nghiên cứu thuần tập theo chiều dọc và phân tích gộp cho thấy sử dụng kháng sinh trong thời kỳ mang thai làm tăng nguy cơ khò khè dai dẳng và hen phế quản ở trẻ nhỏ; và có mối tương quan liều lượng - đáp ứng giữa số lượng kháng sinh sử dụng và nguy cơ triệu chứng hô hấp (thở khò khè hoặc hen). Ngoài ra, nguy cơ này còn tăng cao nếu kháng sinh được sử dụng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối cùng của thai kỳ [7]. Giả thuyết được đưa ra cho rằng sự mất cân bằng giữa vi khuẩn gây bệnh và vi khuẩn có lợi do việc sử dụng kháng sinh đã có vai trò trong hình thành bệnh hen ở trẻ sau sinh.

Dữ liệu đánh giá sự kết hợp việc sử dụng paracetamol trước khi sinh của bà mẹ và sử dụng paracetamol (acetaminophen) ở trẻ em làm tăng nguy cơ hen ở trẻ thì vẫn đang được bàn cãi. Trong một nghiên cứu trên 53.169 trẻ em 3 tuổi và 25.394 trẻ em 7 tuổi đã tìm thấy một mối liên quan nhẹ giữa việc sử dụng paracetamol ở mẹ trước khi sinh và sử dụng paracetamol trong giai đoạn ấu thơ với sự hình thành của bệnh hen ở trẻ vào cả hai thời điểm tương ứng [8]. Tuy nhiên, những phân tích tổng quan hệ thống và phân tích gộp của 11 nghiên cứu thuần tập quan sát thấy không đủ bằng chứng để quy kết việc sử dụng paracetamol với sự phát triển của bệnh hen ở trẻ em do các yếu tố nhiễu. Do vậy, cần phải có nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định rõ hơn vai trò của paracetamol trong việc hình

thành bệnh hen ở trẻ em và cũng như để làm rõ các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn.

3.4. Mẹ mang thai ăn kiêng và tăng cân

Mặc dù không có phương thức ăn kiêng cụ thể nào liên quan đến bệnh hen ở trẻ em, nhưng ăn nhiều lần trong ngày trong khi mang thai dường như làm giảm nguy cơ hen hoặc thở khò khè ở trẻ sau sinh. Những thức ăn này bao gồm các loại thực phẩm “dị ứng” như đậu phộng (lạc), hạt dẻ, sữa và/hoặc cá, các chất bổ sung axit béo chuỗi dài và vitamin D và vitamin E. Đáng chú ý là các kết quả liên quan đến việc bổ sung vitamin D cho mẹ khi mang thai trong việc phòng ngừa hen phế quản ở trẻ sau sinh vẫn chưa được xác nhận bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

Ngoài ra, các dữ liệu hiện nay cho thấy béo phì ở mẹ và tăng cân trong thời gian thai kỳ mức độ cao dẫn đến tăng nguy cơ phát triển thở khò khè hoặc hen ở trẻ sau sinh. Tuy nhiên, giảm cân không được khuyến cáo hoặc chế độ ăn uống hạn chế trong thai kỳ không được khuyến khích vì lo ngại về các tác động của việc giảm cân trên thai nhi và thai phụ.

3.5. Bú sữa mẹ

Nhiều nghiên cứu báo cáo một hiệu quả có lợi của việc cho con bú trong phòng ngừa hen và giảm thở khò khè trong giai đoạn đầu đời. Tuy nhiên, trong khi việc nuôi con bằng sữa mẹ nên được khuyến khích, thì cần phải thận trọng trong việc tư vấn cho các gia đình rằng việc cho con bú sẽ ngăn ngừa được bệnh hen.

IV. YẾU TỐ NGUY CƠ SAU SINH VÀ HEN Ở TRẺ EM

4.1. Nhạy cảm với dị nguyên hô hấp

Nhạy cảm với các dị nguyên là một trong những yếu tố quyết định cho sự hình thành bệnh hen sau này; sự gia tăng nồng độ IgE, một dấu hiệu gián tiếp và chắc chắn cho

sự nhạy cảm với các dị nguyên. Kết quả các nghiên cứu tập trung chủ yếu vào phơi nhiễm đơn dị nguyên trong nhà (ví dụ như lông chó/mèo, mạt bụi, nấm mốc) và sự hình thành bệnh hen thì vẫn còn khác nhau, một số nghiên cứu cho thấy kết quả dương tính (có mối liên quan), một số nghiên cứu khác thì lại âm tính và không có ảnh hưởng. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu thuần tập sau sinh ở trẻ em cho thấy phương thức tiếp cận dị phòng nhằm làm giảm mẫn cảm với nhiều dị ứng nguyên dường như làm giảm tỷ lệ hen nếu áp dụng ở trẻ em, thậm chí có thể đến 18 tuổi trong một số trường hợp.

4.2. Tình trạng dị ứng thức ăn

Dị ứng thức ăn làm tăng nguy cơ bị hen ở trẻ em lên gấp bốn lần [11]. Ngoài ra dị ứng thức ăn cũng có liên quan đến việc tăng tỷ lệ nhập viện, những đợt kịch phát nặng phải thở máy và sử dụng corticosteroid ở trẻ bị hen [11]. Một nghiên cứu được công bố cho thấy hen có thể xuất hiện tần suất cao hơn ở trẻ bị dị ứng thức ăn.

4.3. Tình trạng viêm da cơ địa

Ở trẻ bị thở khò khè tái phát, sự tồn tại đồng thời của viêm da cơ địa (thể tạng) làm tăng nguy cơ hình thành bệnh hen [12]. Mức độ nặng và tuổi khởi phát của viêm da cơ địa cũng có thể là những thông tin hữu ích trong đánh giá nguy cơ bị hen ở trẻ em. Trong một nghiên cứu đã được công bố, kết quả cho thấy chỉ có 26% trẻ em có viêm da cơ địa từ nhẹ đến trung bình hình thành dị ứng hô hấp (chủ yếu là hen phế quản) so với 75% ở trẻ bị viêm da cơ địa nặng [13]. Tình trạng viêm da cơ địa khởi phát sớm (trước 2 tuổi) cũng có liên quan đến tăng nguy cơ khởi phát hen sớm (ở độ 6 tuổi) so với viêm da cơ địa khởi phát muộn (sau 2 tuổi), đi cùng với nguy cơ gia tăng hen khởi phát ở tuổi muộn hơn (ở độ sau 12 tuổi) [14].

4.4. Giới tính

Nhiều nghiên cứu đã cho kết quả nam giới bị khò khè và hen phế quản cao hơn trong thời thơ ấu; Ngoài ra, kết quả một số nghiên cứu cũng cho thấy rằng hen sau tuổi ấu thơ ở nữ nhiều hơn nam giới; hoặc nữ giới lại thường bị hen ở tuổi vị thành niên và về sau. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhập viện do hen ở trẻ em cao nhất là ở bé trai từ 2-12 tuổi (tỷ lệ nhập viện cao nhất là 4 tuổi), nhưng tỷ lệ này lại cao hơn ở nữ giới từ 16-18 tuổi (tỷ lệ nhập viện cao nhất là 17 tuổi). Dù rằng những thay đổi nội tiết tố đã được đề xuất như một lời giải thích có thể có cho xu hướng này, một số nghiên cứu khác không cho thấy có mối liên hệ giữa giai đoạn dậy thì với sự thay đổi giới trong tỷ lệ mắc bệnh hen. Do vậy các nghiên cứu khảo sát các yếu tố thúc đẩy cho sự khác biệt về giới trong hen phế quản ở trẻ em vẫn đang được thực hiện.

4.5. Tiếp xúc với khói thuốc lá và ô nhiễm môi trường

Khói thuốc lá có liên quan chặt chẽ với thở khò khè ở trẻ nhỏ (GINA 2017). Trẻ em bị hen khi tiếp xúc với khói thuốc lá có nguy cơ cao hen không kiểm soát và có triệu chứng hen nặng hơn [15]. Tương tự như vậy, tiếp xúc với các chất gây ô nhiễm ngoài trời, chẳng hạn như sống gần đường phố, cũng có liên quan đến tăng nguy cơ hen ở trẻ em.

4.6. Tác động của vi khuẩn thường trú

Gần đây, kết quả từ các nghiên cứu về vệ sinh và vi sinh vật thường trú cho thấy rằng các tương tác với vi sinh vật có thể có ích trong việc ngăn ngừa hen ở trẻ em. Tỷ lệ bị hen cao hơn ở trẻ sinh mổ so với những trẻ sinh thường, do có sự tiếp xúc của trẻ sơ sinh với vi khuẩn âm đạo của người mẹ [16]; hoặc sự khác biệt trong hệ vi sinh đường ruột tùy theo phương thức trẻ được chào đời [17] cũng có thể là yếu tố quan trọng trong việc

dự phòng hen ở trẻ em. Nguy cơ bị hen cũng giảm ở trẻ em ngủ trong phòng có nội độc tố bắt nguồn gốc từ vi khuẩn lipopolysaccharide [18]; và trẻ em lớn lên ở các vùng quê được tiếp xúc với chuồng trại và uống sữa tươi có nguy cơ bị hen thấp hơn so với trẻ em không sống ở vùng nông thôn [19].

4.7. *Bố mẹ bị hen phế quản và trẻ sinh ra*

Tiền sử gia đình mắc bệnh hen là một yếu tố nguy cơ đã được biết đến để hình thành bệnh hen ở trẻ em. Trẻ em có bố mẹ hen có thể bị giảm chức năng hô hấp và tăng các triệu chứng hô hấp như thở khò khè trong giai đoạn sau sinh và thời thơ ấu. Một nghiên cứu ở trẻ bị hen cho thấy rằng tỷ lệ trẻ bị hen cao hơn gấp ba lần nếu trong gia đình có bố hoặc mẹ bị hen và cao gấp sáu lần nếu trong gia đình có cả bố lẫn mẹ bị hen [20]. Một nghiên cứu khác trên số lượng lớn hơn cho thấy tỷ lệ này là gấp hai lần (bố hoặc mẹ bị hen) và gấp bốn lần (bố và mẹ đều bị hen) [21]. Điều thú vị là gần đây, phân tích thuần tập Wight cho thấy rằng, sau khi phân tầng giới tính của trẻ, cho thấy rằng bệnh hen của mẹ có liên quan đến hen ở bé gái nhưng không liên quan đến bé trai; trong khi đó hen ở người bố lại có liên quan đến hen ở bé trai nhưng không liên quan đến bé gái [22].

4.8. *Nhiễm trùng đường hô hấp*

Vai trò của nhiễm trùng đường hô hấp trong việc hình thành bệnh hen ở trẻ em đã được bàn luận trong những thập kỷ qua. Theo giả thuyết, nhiễm trùng đường hô hấp dưới lặp đi lặp lại thời thơ ấu gây ra tổn thương đường hô hấp, làm tăng tính nhạy cảm với các dị nguyên và các yếu tố nguy cơ khác ở môi trường sống trong việc hình thành hen ở trẻ em. Một nghiên cứu trên 154.492 trẻ em châu Âu từ sơ sinh đến 15 tuổi cho thấy cả nhiễm trùng đường hô hấp trên và hô hấp dưới trước 5 tuổi đều làm tăng nguy cơ hen ở trẻ em [23].

Trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp trên (viêm xoang, viêm thanh quản, viêm amidan hoặc viêm họng) ở độ 5 tuổi có nguy cơ hình thành bệnh hen cao gấp 1,5 lần sau này; trong khi những trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp dưới (viêm phế quản, viêm tiểu phế quản hoặc viêm phổi) làm tăng gấp 2-4 lần nguy cơ hình thành bệnh hen sau này.

Mối quan hệ giữa nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) và sự hình thành bệnh hen cũng đã được ghi nhận (nghiên cứu ISSAC). Các nghiên cứu đánh giá tác động của việc dự phòng hoặc điều trị nhiễm RSV cho thấy có ảnh hưởng đến sự hình thành bệnh hen. Tuy nhiên, vai trò của nhiễm RSV trong hình thành bệnh hen trong sau này và làm bệnh hen trầm trọng hơn chỉ mới được báo cáo trong những năm gần đây.

V. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC LIÊN QUAN ĐẾN HEN Ở TRẺ EM

Ngoài các yếu tố nguy cơ liên quan đến hen ở trẻ em được trình bày trên, thật sự là không dễ để xác định vai trò của từng yếu tố nguy cơ vì trẻ em thường bị phơi nhiễm với nhiều yếu tố khác nhau vào lúc chào đời và còn có sự chi phối và tương tác giữa các gen. Thêm vào đó, mối quan hệ giữa hen ở trẻ em và các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi theo thời gian do những thay đổi trong môi trường sống và/hoặc sự thay đổi về tính nhạy cảm.

Hiện nay, các yếu tố nguy cơ khác có liên quan đến hen ở trẻ em như là sự căng thẳng (stress) của mẹ trong thai kỳ, phương thức sinh con hoặc cho con bú vẫn còn tranh cãi. Các yếu tố nguy cơ khác cho sự hình thành bệnh hen như tình trạng kinh tế - xã hội - gia đình, ô nhiễm không khí hoặc sự thay đổi của vi sinh vật thường trú vẫn là những vấn đề cần được làm rõ hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Willemsen, G., van Beijsterveldt, T.C.E.M., van Baal, C.G.C.M., Postma, D., Boomsma, D.I., 2008. Heritability of self-reported asthma and allergy: a study in adult Dutch twins, siblings and parents. *Twin Res. Hum. Genet. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* 11, 132-142.
2. Lockett, G.A., Huoman, J., Holloway, J.W., 2015. Does allergy begin in utero? *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 26, 394-402.
3. Liu, J., Rädler, D., Illi, S., Klucker, E., Turan, E., von Mutius, E., Kabesch, M., Schaub, B., 2011. TLR2 polymorphisms influence neonatal regulatory T cells depending on maternal atopy. *Allergy* 66, 1020-1029.
4. Martino, D., Prescott, S., 2011. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 139, 640-647.
5. Turner, S.W., Campbell, D., Smith, N., Craig, L.C.A., McNeill, G., Forbes, S.H., Harbour, P.J., Seaton, A., Helms, P.J., Devereux, G.S., 2010. Associations between fetal size, maternal {alpha}-tocopherol and childhood asthma. *Thorax* 65, 391-397.
6. Turner, S., Prabhu, N., Danielan, P., McNeill, G., Craig, L., Allan, K., Cutts, R., Helms, P., Seaton, A., Devereux, G., 2011. First- and second-trimester fetal size and asthma outcomes at age 10 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 407-413.
7. Jedrychowski, W., Galaś, A., Whyatt, R., Perera, F., 2006. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. *A preliminary study. Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 19, 70-76.
8. Magnus, M.C., Karlstad, Ø., Håberg, S.E., Nafstad, P., Davey Smith, G., Nystad, W., 2016. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 45, 512-522.
9. Forno, E., Young, O.M., Kumar, R., Simhan, H., Celedón, J.C., 2014. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 134, e535-546.
10. MacDonald, C., Sternberg, A., Hunter, P.R., 2007. A systematic review and meta-analysis of interventions used to reduce exposure to house dust and their effect on the development and severity of asthma. *Environ. Health Perspect.* 115, 1691-1695.
11. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al 2010. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*;126:798-806.e13.
12. Castro-Rodriguez, J.A., Forno, E., Rodriguez-Martinez, C.E., Celedón, J.C., 2016. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4, 1111-1122.
13. Patrizi, A., Guerrini, V., Ricci, G., Neri, I., Specchia, F., Masi, M., 2000. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-Up. *Pediatr. Dermatol.* 17, 261-265.

14. Lowe, A.J., Angelica, B., Su, J., Lodge, C.J., Hill, D.J., Erbas, B., Bennett, C.M., Gurrin, L.C., Axelrad, C., Abramson, M.J., Allen, K.J., Dharmage, S.C., 2017. Age at onset and persistence of eczema are related to subsequent risk of asthma and hay fever from birth to 18 years of age. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 28, 384-390.
15. Wang, Z., May, S.M., Charoenlap, S., Pyle, R., Ott, N.L., Mohammed, K., Joshi, A.Y., 2015. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 115, 396-401.e2.
16. Huang, L., Chen, Q., Zhao, Y., Wang, W., Fang, F., Bao, Y., 2015. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma* 52, 16-25.
17. Azad, M.B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D.S., Field, C.J., Chari, R.S., Sears, M.R., Becker, A.B., Scott, J.A., Kozyrskyj, A.L., CHILD Study Investigators, 2013. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicales Can.* 185, 385-394.
18. Karvonen, A.M., Hyvärinen, A., Gehring, U., Korppi, M., Doekes, G., Riedler, J., Braun-Fahrländer, C., Bitter, S., Schmid, S., Keski-Nisula, L., Roponen, M., Kaulek, V., Dalphin, J.-C., Pfefferle, P.I., Renz, H., Büchele, G., von Mutius, E., Pekkanen, J., PASTURE Study Group, 2012. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 42, 1246-1256.
19. Riedler, J., Braun-Fahrländer, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., Carr, D., Schierl, R., Nowak, D., von Mutius, E., ALEX Study Team, 2001. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet Lond. Engl.* 358, 1129-1133.
20. Litonjua, A.A., Carey, V.J., Burge, H.A., Weiss, S.T., Gold, D.R., 1998. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, 176-181.
21. Valerio, M.A., Andreski, P.M., Schoeni, R.F., McGonagle, K.A., 2010. Examining the association between childhood asthma and parent and grandparent asthma status: implications for practice. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 49, 535-541.
22. Arshad, S.H., Karmaus, W., Raza, A., Kurukulaaratchy, R.J., Matthews, S.M., Holloway, J.W., Sadeghnejad, A., Zhang, H., Roberts, G., Ewart, S.L., 2012. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 427-434.e6.
23. van Meel, E., 2017. Early-life respiratory tract infections and the risk of lower lung function and asthma: a meta-analysis of 154,492 children. *Eur Respir J.*