

Hışiltılı infantlarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of risk factors in wheezy infants

Müsemma Karabel, Selvi Kelekçi, Tuba Tuncel, Velat Şen, Duran Karabel, Ünal Uluca, İlhan Tan, M. Fuat Gürkan

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, en az bir hışiltı atağı geçirmiş olan çocukların demografik özellikleri ve çevresel risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Yaşları 6-24 ay arasında olan 118 hastadan oluşan çalışma grubu, ilk defa hışiltı geçirenler ve tekrarlayan hışiltı geçirenler olmak üzere iki alt grupta incelendi. Kontrol grubu olarak, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklar alındı. Gruplarda anne-babaya verilen anket formu üzerine, olguların sosyo-demografik özellikleri ile ailesel ve kişisel atopik hastalık öyküsü, anne-baba eğitim durumu, pasif sigara içiciliği, soba kullanımı, ev kalabalıklığı indeksi, aşılama durumu ve eşlik eden kalp hastalığı durumları kaydedildi.

Bulgular: İlk hışiltı alt grubuna 52 hasta, tekrarlayan hışiltı alt grubuna 66 hasta alındı. Kontrol grubundaki 60 hasta ile çalışma grubu arasında yaş, cinsiyet, doğum tarihi ve anne sütü alma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Çalışma grubunda sigara içen anne ve annenin düşük eğitim düzeyi sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Ailede atopik hastalık varlığı, çalışma grubunda % 27,5, kontrol grubunda % 6,3 olarak, istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi. Eşlik eden konjenital kalp hastalığı ve atopik dermatit varlığı, çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla fazlaydı ve tekrarlayan hışiltı grubunda anlamlı yüksek bulundu. Aşısı olmayan çocuk oranı çalışma grubunda (% 31), kontrol grubundan (% 6,7) anlamlı yüksek bulundu..

Sonuç: Hışiltı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda annenin eğitim düzeyi, annenin sigara içmesi, aşılama kaçınma ve evde soba kullanımı önlenabilir çevresel risk faktörleridir. Risk faktörleri sorgulayarak gerekli önerilerde bulunmak, hem tekrarlayan yatışların önüne geçmek, hem de kalıcı bronş hasarından koruma açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hışiltı, solunum sıkıntısı, süt çocuğu, risk faktörleri

ABSTRACT

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the environmental risk factors and demographic characteristics of wheezy infants.

Methods: A total of 118 children aged 6-24 months, investigated in two subgroups as first wheezing and recurrent wheezing infants. Age and sex matched, healthy 60 children were recruited as the control group. Questionnaire was filled by the parents including knowledge about socio-demographic features, history of familial and personal atopy, age at wheezing onset, parental education, smoking and stove heating at home, familial crowding index and child's immunization status.

Results: First wheezing group included 52, recurrent wheezing group included 66 patients. There was no statistically significant difference between study group and the controls in terms of sociodemographic features ($p>0.05$). Low educational level of mothers and maternal smoking in the study group was found to be significantly higher than controls ($p<0.05$). Family history of atopic diseases was significantly higher in the study group compared with the control group. Atopic dermatitis was significantly higher in recurrent wheezing subgroup and was significantly higher in the study group compared with the control group. The ratio of non-vaccinated children was significantly higher in the study group (31%) than the controls (6.7%), and was %6.7 in controls.

Conclusion: Maternal smoking and educational level, stove heating at home and lack of immunization are preventable environmental risk factors in wheezing infants. Examining risk factors and giving counseling can prevent recurrent hospitalizations and permanent bronchial damage. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (3): 347-351

Key words: Respiratory distress, wheezy, infant, risk factors

GİRİŞ

Hışıltı, havayollarının küçük çaplı olmasıyla ilişkili olarak en çok süt çocuklarında görülen, enfeksiyöz ve allerjik nedenlerle ortaya çıkan sık görülen bir semptomdur [1]. Hışıltı, geniş bronşial duvarın hızlı vibrasyonu ile oluşan yüksek titreşimli müzikal sestir. Bu ses tekli veya çoklu hava yolu daralmasına işaret eder. Havanın obstrüktif solunum yollarında yaptığı türbülans ve solunum yolları çeperlerinin oluşturduğu titreşime bağlı gelişir. Ekspiratuar çaba maksimal akım için gereken basıncı geçince zaman hışıltı oluşur.

Hışıltının her yaştaki prevalansı % 4-32 arasında değişmekle birlikte [2], infant döneminde en sıkır [3]. 'Wheezy infant' veya 'hışıltılı çocuk', ilki bir yaş öncesi olmak üzere, hayatın ilk iki yılında hışıltı ile birlikte en az üç alt solunum yolu hastalığının ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır [4]. Hava yollarının fizyolojik olarak darlığı, küçük hava yollarındaki direnç fazlalığı gibi anatomik nedenler bu dönemde hışıltıya yatkınlığı artırmaktadır. İnfantil dönemde başlayan hışıltı bir grup hastada, tekrarlayan ataklarla seyretmesine rağmen iyi prognoz göstermekte ve bir-iki yıl içinde sonlanmaktadır. Diğer bir grupta ise infantal dönemde başlayan hışıltı, tekrarlayıcı nitelik kazanarak ileriki yaşlarda da devam etmektedir (persistan hışıltı) [5]. Hışıltı etiyojisinde en sık suçlanan etken viral enfeksiyonlar olup, astım veya reaktif hava yolu hastalığı, kistik fibrozis, aspirasyon, konjenital malformasyonlar ve kalp hastalıkları da hışıltı nedenleri arasında sayılabilir.

Hışıltı, astımın da en önemli klinik bulgusudur. Ancak hışıltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Tekrarlayan veya persistan hışıltı ile astım gelişmesi arasındaki ilişki son yılların en önemli araştırma konularındandır.

Semptom görülen bebeklerin büyük kısmı hastane tedavisi gerektirmeden ayaktan tedavi edilirken, az bir kısmı da hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Hospitalizasyon gerektiren veya tekrarlayan hışıltısı olan bebeklerde genetik ve çevresel risk faktörleri bulunabilir [1]. Yapılan çalışmalarda cinsiyet, beslenme, pasif sigara içimi, yaşam şartları gibi faktörlerin hışıltı üzerine etkisi incelenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Etiyolojik çalışmaların erken başlatılması, risk faktörlerinin iyi tanımlanması ve önlenilebilir risk faktörlerinin erken eliminasyonu hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla, çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları kliniğinde hışıltı nedeniyle yatırılarak izlenen 6-24 ay arası çocukların demografik özellikleri ve çevresel risk faktörleri deldurulan bir anket formu ile araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Nisan 2012- Ağustos 2013 tarihleri arasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen toplam 118 hastadan oluşan çalışma grubu, ilk defa hışıltı (İH) geçirenler (n=52) ve tekrarlayan hışıltı (TH) geçirenler (n=66) olmak üzere iki alt grupta incelendi. Hışıltı öyküsü bulunmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 60 sağlıklı süt çocuğu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Uygulamadan önce ailelere, veri toplama anketini içtenlikle yanıtlamaları için araştırmanın amacı, önemi, verilerin gizli tutulacağı ve kimlik bilgilerinin gerekli olmadığına ilişkin bilgiler verildi. Çalışma ve kontrol gruplarında anne-babaya verilen anket formu üzerine, olguya ait yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, anne sütü kullanma süresi, ailevi ve kişisel atopik hastalık öyküsü, hışıltı başlama yaşı, anne-baba eğitim durumu, ailenin gelir durumu, evde sigara içme öyküsü, soba kullanımı, ev kalabalıklığı indeksi (kişi/oda sayısı>1), aşılama durumu ve eşlik eden konjenital kalp hastalığı kaydedildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc, USA) paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde hışıltı varlığı ile kategorik verilerin dağılımları araştırılmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri; değişkenler parametrik varsayımlara uygun olduğunda tek yönlü varyans analizi, Student's t testi, parametrik varsayımlara uygun olmadığına Mann-Whitney U testi; değişkenlerin ilişkilerinin araştırılmasında veriler parametrik ise Pearson ve parametrik değilse Spearman korelasyon analizleri uygulandı. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda İH alt grubuna 52, TH alt grubuna 66 hasta alındı. Kontrol grubu olarak alınan 60 hasta ile çalışma grubu arasında yaş, cinsiyet, doğum tartısı ve anne sütü alma süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, çalışma grubunda sigara içen anne oranı %37,9, kontrol grubunda % 13,3 olup, bu fark anlamlıydı (p<0,05). Annenin düşük eğitim düzeyi oranı, çalışma grubunda % 55,1 idi, bu sonuç kontrol grubundaki % 20 oranına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,05). Ailede atopik hastalık varlığı çalışma grubunda % 27,5 iken kontrol grubunda % 6,3 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Eşlik eden konjenital kalp

hastalığı ve atopik dermatit varlığı; hem çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla, hem de TH grubunda İH grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha fazlaydı ($p<0,05$). Aşısı olmayan çocuk oranı çalışma grubunda % 31, kontrol grubunda % 6,7 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Çalışma ve kontrol grubu arasında evde soba kullanma oranı açısından anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$), bu oran,

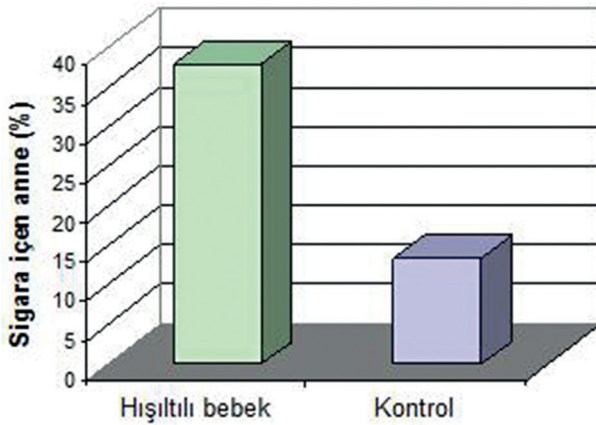
TH grubunda, İH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0,05$). Ailenin gelir düzeyi ve evde kalabalıklık indeksi açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol gruplarında, önlenilebilir risk faktörleri olarak sigara içen anne varlığı ve aşısız bebek oranları Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

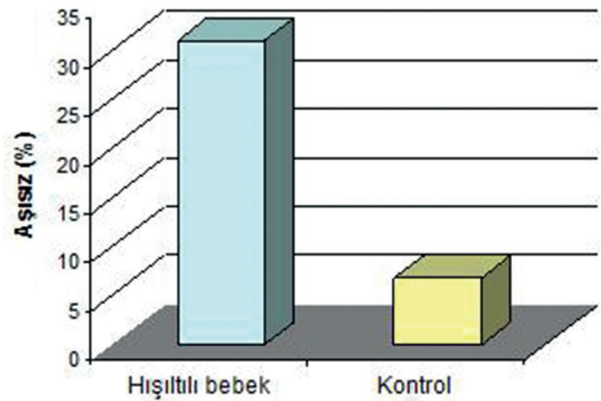
Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında sosyodemografik bulgular

Özellikler	Hışılıtlı infant			Kontrol grubu (n=60)
	İH (n=52)	TH (n=66)	Total (n=118)	
Yaş (ay)	9,4±3,5	11,5±7,0	10,7±5,8	8,9±4,1
Cinsiyet, erkek (%)	70,0	69,6	69,8	66,7
Anne sütü alma süresi (ay)	7,1±4,6	8,2±6,4	7,7±5,3	7,8±4,4
Doğum tartısı <2500g (%)	19,0	21,0	20,0	16,7
Evde sigara içme (%)	61,5	66,6	64,4	60,0
§Sigara içen anne (%)	34,6	39,3	37,9	13,3
§Annenin eğitimi ≤8 yıl (%)	50,0	57,5	55,1	20,0
Babanın eğitimi ≤8 yıl (%)	15,3	18,1	17,2	10,0
Ailenin gelir durumu (düşük),(%)	46,0	66,0	58,6	36,6
§Ailede atopik hastalık, (%)	26,9	27,2	27,5	6,3
*§Çocukta atopik dermatit, (%)	11,5	51,5	34,4	0,0
§Aşısı olmayan çocuk, (%)	23,0	36,3	31,0	6,7
*Evde soba kullanan, (%)	61,5	90,9	79,3	73,3
*§Konjenital kalp hastalığı olan,(%)	3,8	15,1	10,3	0,0
*Kişi/oda sayısı >1 (%)	73,0	93,9	80,8	73,3

*İlk- tekrarlayan hışılıtlı bebek farkı $P<0,05$; §Tüm hışılıtlı bebekler- kontrol farkı $P<0,05$



Şekil 1. Hışılıtlı Bebek ve Kontrol Gruplarında Sigara içen Anne Oranları



Şekil 2. Hışılıtlı Bebek ve Kontrol Gruplarında Aşısız olma oranları

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak hışıltı nedeniyle hastaneye yatan hastalarımızda annenin eğitim düzeyi, annenin sigara içmesi, aşıdan kaçınma ve evde soba kullanımının önlenabilir çevresel risk faktörleri olduğunu söyleyebiliriz. Ailede ve çocukta atopik dermatit varlığı ise genetik risk faktörü olarak, hem hışıltıya yatkınlığı artırmakta hem de TH riskini yükseltmektedir.

Hışıltı gelişmesinde, cinsiyetin risk faktörü olarak araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada erkek cinsiyet ile hışıltı arasında bağlantı bulunmazken [6] diğer bir çalışmaya göre, cinsiyet kesin risk faktörü olarak belirtilmiştir [7]. Bunun muhtemel nedenleri rölatif hava yolu darlığı, immün matürasyondaki gecikme, düşük akciğer volümü, yüksek hava yolu direnci, hormonal farklılıklar veya vasküler/bronşial tonus farklılıklarıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir [8]. Çalışmamızda benzer yaş ve cinsiyet dağılımlarındaki çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyet hışıltı gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmadı, yine TH grubu ile IH grubu arasında benzer cinsiyet dağılımının olması literatür ile uyumludur. Erken doğum öyküsü (<33 gestasyonel hafta) ve düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) gibi perinatal özellikler, hışıltıya yatkınlığı artıran faktörler arasında sayılmaktadır [9,10]. Çalışmamızda gruplar arasında doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından farklılık bulunmadı.

Bu sonuçlar, çalışmamızın amacının önlenabilir çevresel risk faktörlerini saptamaya yönelik olmasıyla ilişkili olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, hışıltılı çocuklar doğum ağırlığı yönünden araştırılmış ve hışıltılı çocuklar ile sağlam çocuklar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [11].

Sigaraya maruziyet hışıltı için önemli bir risk faktörüdür. Küçük çocuklardaki tekrarlayan hışıltılarda gerek başlangıçta gerekse de atakların alevlenme döneminde, pasif sigara maruziyetinin önemli rol oynadığına dair oldukça güçlü kanıtlar vardır [12]. Gebelik ve postnatal dönemde annenin sigara içmesi ilk bir yılda hışıltıya neden olurken sonrasında da düşük akciğer fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur [13]. Bu konuda yapılan geniş katılımlı prospektif bir çalışmada, sigara içen annelerin çocuklarında ilk beş yaşta hışıltının, içmeyenlere göre daha sık geliştiği gösterilmiştir [14]. Lewis ve ark da, annenin sigara içmesinin erken hışıltı semptomlarının ortaya çıkmasında risk faktörü olduğunu bildirmiştir [7]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, annenin sigara kullanması, hem çalışma grubunda, hem de TH grubunda IH grubuna kıyasla anlamlı şekilde fazla bulundu. Ancak, anne dışındaki birey-

lerin sigara kullanımı her üç grupta da benzer sıklıkta idi. Bu bağlamda çocuğa primer bakım veren kişinin sigara kullanıyor olması daha da önem kazanmaktadır.

Bir çalışmada tamamen anne sütü ile beslenen bebekler, mama ile beslenen infantlarla karşılaştırılmış ve anne sütü alımının hem alt solunum yolu enfeksiyonu insidansını hem de hastalığın süresini azalttığı saptanmıştır [15]. Beslenme şekli ile enfeksiyon insidanslarına bakıldığında anne sütü ile mama arasında fark bulunmamıştır [16]. Sherriff ve ark ise çalışmalarında biberonla beslenme ve anne sütü alımı ile hışıltı arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler [6]. Çalışmamızda da anne sütü alımı, gruplar arasında benzerdi. Anne sütü alımının hışıltı gelişimine ve alerjik hastalıklara karşı koruyucu etkisi her zaman istatistiksel olarak gösterilemese de; ilk 4-6 ay bebeğin ihtiyaç duyduğu besin maddelerini tek başına karşılayabilen, enfeksiyonlara karşı koruyucu faktörler içeren tek fizyolojik besin olması nedeniyle önemi göz ardı edilmemelidir. Her 3 grupta anne sütü alımları benzer olmasına karşın, aşılamadan kaçınma sıklığı çalışma grubunda anlamlı ölçüde yüksektir. Bu durum, en sağlıklı ve güvenli tek besin kaynağıyla beslenen infantlarda, aşılama yokluğunda, enfeksiyon geçirme dolayısıyla hışıltı sıklığının artmasıyla açıklanabilir. Aynı zamanda çalışma grubundaki annelerin eğitim düzeylerinin de düşük olması, bebeğin aşılama konusunda duyarsız davranmasına neden olmuş olabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde evdeki yaşam koşullarının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, annenin eğitim düzeyinin düşüklüğü risk faktörleri arasında sayılmaktadır [17]. Çalışmamızda babanın eğitim düzeyi, her üç grupta da benzerken, annenin eğitim düzeyi çalışma gruplarında daha düşük bulundu. Bu sonuç, sigara kullanımında olduğu gibi, yine çocuğa primer bakım veren kişinin eğitim düzeyinin de önemli olduğu kanısını desteklemektedir.

Benicio ve ark, düşük sosyoekonomik durum ve kötü ev koşullarını risk faktörü olarak tanımlamışlardır [18]. Çalışmamızda her üç grup arasında sosyoekonomik düzey açısından farklılık yoktu, bunun bölgemizin genel yaşam şartları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ancak evde soba kullanımı, tekrarlayan hışıltı grubunda, iH grubuna göre daha fazladır. Bu sonuç, TH grubundaki havayolu hiperreaktivitesine ikincil olabilir. Bunların yanında, ikiz eşi olan, kreşe giden ve kalabalık ev ortamında yaşayan çocuklarda hışıltı ataklarının daha sık ortaya çıktığı ama astım gelişiminin daha az olduğu bildirilmiştir [9,19]. Başka bir çalışmada ise evde büyük kardeş olması da risk faktörleri arasında sayılmıştır [10]. Çalışmamıza göre, literatür ile uyumlu olarak,

hışıltılı çocukların evde kalabalıklık indeksi anlamlı ölçüde daha yüksektir. İndeksin, iki çalışma grubunda farklı olmadığı görülmektedir. Ancak, kardeş sayısının değerlendirmeye alınmaması çalışmamızın eksikliğidir.

Hışıltılı solunumun oluşması ve yinelemesinde atopinin ve özellikle de atopik dermatitin en önemli risk faktörü olduğunu destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır [20]. Tekrarlayan hışıltılı hastalarda astımda olduğu gibi ailesel atopinin yüksek oranda olması, genetik yapının önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte aile öyküsü olmayan çocuklarda da alerjik hastalıkların görülmesi çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir [21]. Karaman ve ark [22] çalışmalarında, tekrarlayan hışıltısı olan 6-24 ay arası 38 bebekte benzer şekilde ailede atopik hastalık sıklığını, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptamışlardır. Araştırmamızda, literatürü destekler şekilde, ailede atopik hastalık varlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlayken, çocukta atopik dermatit varlığı hem çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla, hem de TH grubunda İH grubuna göre daha yüksek bulundu. Öyleyse hışıltılı bir çocukta eşlik eden atopik dermatit varlığı TH riski açısından uyarıcı olmalıdır. Çocuğun kendisinde alerjik rinit veya dermatit egzama varlığının tespit edilmesinin de, özellikle persistan hışıltının ortaya çıkma olasılığını anlamlı bir biçimde artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir [8].

Sonuç olarak hışıltı nedeniyle hastaneye yatan hastalara önlenebilir risk faktörlerinin sorulması önemlidir. Bu nedenle yapılacak ayrıntılı incelemelerin ilk basamağını öykü ve fizik muayene oluşturmaktadır. Risk faktörleri sorgulayarak gerekli önerilerde bulunmak, hem tekrarlayan yatışların önüne geçebilir, hem de kalıcı bronş hasarından koruyabilir.

KAYNAKLAR

- Horak E. Wheezing in infants and toddlers: new insights. *Wien Klin Wochenschr* 2004;16:15-20.
- Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma. *Katki Pediatri Dergisi* 1997;18:712-723.
- İnal A, Güneşer S, Altıntaş D, et al. The etiology in wheezy infant: Data of ourpatients in a four year period. *Turkish J Pediatr Dis* 2009;3:24-30.
- Cortes Alvarez N, Martin Mateos MA, Plaza Martin AM, Giner Munoz MT, Piquer M, Sierra Martinez JI. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 228- 231.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995;332:133-138.
- Sherriff A, Peters TJ, Henderseon J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001;30:1473-1484.
- Lewis S, Richards D, Bynner J et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995;8:349-356.
- Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50: 523-538.
- Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992;136:1258-1268.
- Simon MR, Havstad SL, Wegienka GR, Ownby DR, Johnson CC. Risk factors associated with transient wheezing in young children. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 161-165.
- Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hışıltılı Çocuklarda Risk Faktörleri ve Etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007;8:149-155.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
- Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985;19:408-412.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1999;348:1060-1064.
- Cushing AH, Samet JM, Lambert WE, et al. Breast-feeding Reduces Risk of Respiratory Illness in Infants. *Am J Epidemiol* 1998; 147:863-870.
- Rubin DH, Leventhal JM, Krasilnikoff PA et al. Relationship between infant feeding and infectious illness: A prospective study of infants during the first year of life. *Pediatrics* 1990; 85:464-471.
- Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, et al. Respiratory illnesses in children younger than 5 years of age in southern Brazil: the influence of the home environment. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13:303-310.
- Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, et al. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004;82:516-522.
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 156-161.
- Sporik, R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-1053.
- Dold S, Wjst M, Von Mutius E et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018-1022.
- Karaman O, Uguz A, Uzuner N. Risk factors in wheezing infants. *Pediatr Int* 1999; 41:147-150.