

Allerjik uzak akrabalar ve ev ortamı tekrarlayan hışıltı ataklarına sebep olur mu?

Abdulkadir Bozaykut¹, Rabia Gönül Sezer¹, Ahu Paketçi², Cem Paketçi³

ÖZET:

Allerjik uzak akrabalar ve ev ortamı tekrarlayan hışıltı ataklarına sebep olur mu?

Amaç: Akut bronşiyolit, en sık 2 yaşından küçük çocuklarda görülen, daha çok viral etkenlerin neden olduğu bronşiyollerin obstrüksiyonu ile karakterize akut alt solunum yolu hastalığıdır. Atopi ve diğer genetik faktörler de virüsün uyardığı hışıltı gelişiminde hazırlayıcı bir rol oynayabilir. Bu çalışmada, hışıltı atakları ile anne, baba, kardeşler haricindeki uzak akrabalarda atopi ve astım hikayesi, evde toz ve/veya rutubet bulunması arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Bu çalışma Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvurup ilk atak bronşiyolit tanısı alan hastalarda prospektif olarak yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, anne, baba, kardeş dışı ailede atopi, astım öyküsü, evde tozlu rutubetli ortam maruziyeti sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya 1-24 ay arası ilk atak akut bronşiyolit tanısı alan toplam 500 infant dahil edildi. Hastaların %20,2'sinin (n=101) ailesinde (anne, baba, kardeş dışı) atopi, astım mevcuttu. Hane özellikleri incelendiğinde %27'sinde (n=135) tozlu rutubetli ortam bulundu. İnfantların 3 ve üzeri tekrarlayan hışıltı atağı geçirme oranlarına bakıldığında, tozlu rutubetli ortamda yaşayan hastaların %92.6'sının, tozlu-rutubetli ortamda yaşamayan hastaların %65.2'sinin 3 ve üzeri atak geçirdiği tespit edildi. Anne, baba, kardeş dışı atopi öyküsü olan infantların %91.1'inde tekrarlayan hışıltı atağı görülürken, olmayan infantların %67.9'unda görüldü.

Sonuç: Biz çalışmamızda, anne, baba ve kardeş dışı aile bireylerinde astım ve/veya atopi öyküsü bulunması ile tekrarlayan hışıltı atakları arasında anlamlı ilişki saptadık. Tozlu ve/veya rutubetli ortam maruziyeti de tekrarlayan hışıltı atakları için önemli bir risk faktörüdür.

Anahtar kelimeler: Astım, atopi, bronşiyolit, hışıltı, sütçocuğu

ABSTRACT:

Can allergic distant relatives and home environment cause recurrent episodes of wheezing?

Objective: Acute bronchiolitis is a lower respiratory tract infection of children under 2 years of age, characterized by bronchial obstruction. Atopy and genetic factors can play a predisposing role in the development of virus-related wheezing. In this study, we evaluated the relationship between recurrent wheezing attacks and the presence of atopy/asthma in relatives other than father, mother, siblings, and the presence of dust and/or moisture in the house.

Methods: This study was performed prospectively with infants diagnosed as first attack bronchiolitis from the outpatient clinics from 2009 to 2011. Each patients' age, sex, the presence of atopy/asthma in relatives other than father, mother, siblings, and the presence of dust and/or moisture in the house was evaluated.

Results: The study included 500 infants aged between 1-24 months. Atopy and/or asthma was present in 20,2% (n=101) of relatives other than father, mother and siblings. Dust and/or moisture was present in 27% (n=135) of houses. When we compared the characteristics of infants, 92.6% of infant living in dust/moisture in the house, 65.2% of infants with no dust/moisture in the house, 91.1% of infants with family history of atopy/asthma in relatives other than mother, father, siblings, 67.9% with no family history had ≥ 3 episodes of wheezing.

Conclusion: In this study we found a significant relationship between recurrent episodes of wheezing and the presence of atopy/asthma in relatives other than father, mother, siblings. Presence of dust and/or moisture in the house is also a risk factor for recurrent episodes of wheezing.

Key words: Asthma, atopy, bronchiolitis, infant, wheezing

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2013;47(4):193-197

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye
²Tekirdağ Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ-Türkiye
³Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Rabia Gönül Sezer, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta / E-mail:
rabiagonul@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
3 Mayıs 2013 / May 3, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
1 Kasım 2013 / November 1, 2013

GİRİŞ

Akut bronşiyolit, en sık 2 yaşından küçük çocuklarda görülen, mevsimsel özellik gösteren, daha çok viral etkenlerin neden olduğu bronşiyollerdeki inflamasyon sonucu, bronşiyollerin obstrüksiyonu ile karakterize akut alt solunum yolu hastalığıdır (1,2). Çocukluk çağında görülen geçici erken başlangıçlı hışıltı genellikle viral infeksiyonlarla ortaya çıkar ve 3 yaşında kaybolur. Non-alerjik atopik hışıltı Respiratuar Sinsitial Virüs gibi viral infeksiyonlarla oluşur ve mevsimsel patern gösterir. Çocukluk çağında ortaya çıkan ve sonra kaybolan atopik hışıltı ise hava yollarının kronik enflamatuar durumlarına (genetik, alerjenler, hava kirliliği) bağlı olarak oluşur. Hastalığın sıklığı 2-6 ay arası en yüksek orandadır (3). Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde, kalabalık ortamda yaşayan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık olarak görülür (4).

Atopi ve diğer genetik faktörler de virüsün uyardığı hışıltı gelişiminde hazırlayıcı bir rol oynayabilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının kalıtsal olup olmadığı ve bronşiyolitten önce mi, yoksa sonucunda mı geliştiği tam netlik kazanmamıştır (5). Anne, baba ve kardeşlerde bulunan atopi, astım hikayesinin erken çocukluk dönemindeki tekrarlayan hışıltı ve ilerleyen dönemlerde astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada, hışıltı atakları ile anne, baba, kardeşler haricindeki uzak akrabalarda atopi ve astım hikayesi, evde toz ve/veya rutubet bulunması arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvurup ilk atak bronşiyolit tanısı alan ve yaşları 1-24 ay arasında olan toplam 500 hastada, prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine çalışmayla ilgili

ayrıntılı bilgi verildi, çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ebeveynlere aydınlatılmış hasta onam formu imzalatıldı.

Üst solunum yolu infeksiyonu semptomlarını (burun akıntısı, öksürük, ateş, vb.) takiben birkaç gün içinde gelişen hışıltı, çekilme, taşipne, artmış solunum eforu ortaya çıkan vakalar klinik olarak akut bronşiyolit olarak kabul edilip çalışmaya alındı. Akut bronşiyolit tanısı tipik hikaye ve klinik bulgular ile konuldu, viral etken araştırılmadı. Ailesinin çalışmayı kabul etmediği hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların öyküsü aileden aldıktan sonra ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, anne, baba, kardeş dışı ailede atopi, astım öyküsü, evde tozlu rutubetli ortam maruziyeti sorgulandı.

Çalışmaya katılan hastalar 12 aylık izleme alındı ve izlem süresi içerisinde aynı tanı ile tekrar hastaneye başvurduğunda, doktor tarafından muayene edildi, hastanın ve yaşadığı ortamın özellikleri tekrar kaydedildi. Her atak için ortalama atak süresi, her hasta için takip süresi boyunca geçirilen atak sayısı hasta takip formuna kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 15.0) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, median gb.) yanı sıra gruplar arası nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık $p < 0,05$ kabul edilerek değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 1-24 ay arası ilk atak akut bronşiyolit tanısı alan toplam 500 infant dahil edildi. %39'u ($n=195$) kız ve %61'i ($n=305$) erkek olan hastaların yaş ortalaması $6,43 \pm 6,21$ (median=3,00) ay olarak

Tablo 1: Hastaların uzak akrabalarında atopi bulunup bulunmamasına ve ev ortamına göre dağılımları

	n	%
Ailede atopi-astım (anne, baba, kardeş dışı)		
yok	399	79,8
var	101	20,2
Tozlu rutubetli ortam		
yok	365	73,0
var	135	27,0

Tablo 2: Ailede atopi-astım (anne, baba, kardeş dışı) bulunması ile ilk atak yaşı, atak sayısı ve süresi arasındaki korelasyonun incelenmesi

	r değeri	p değeri
Ailede atopi-astım (anne, baba, kardeş dışı) bulunması		
İlk atak yaşı	0,196	0,0001
Atak sayısı	0,114	0,01
Atak süresi	0,087	0,05

saptandı. %20,2'sinin (n=101) ailesinde (anne, baba, kardeş dışı) atopi, astım mevcuttu. Hane özellikleri incelendiğinde %27'sinde (n=135) tozlu rutubetli ortam bulundu (Tablo 1).

Hastalarda risk faktörlerine göre tek atak ve ≥ 2 bronşiyolit atak oranları incelendiğinde ailesinde (anne, baba, kardeş dışı) atopi, astım olanlarda olmayanlara göre, ≥ 2 atak geçiren hastaların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Ailede atopi, astım (anne, baba, kardeş dışı) varlığı ile ilk atak yaşı ve atak sayısı arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 2). Uzak akrabalarda atopi, astım öyküsü ile ev ortamı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (OR=0,6, %95 CI=0,2-1,3, $p > 0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen infantların 3 ve üzeri tekrarlayan hışıltı atağı geçirme oranlarına bakıldığında, tozlu rutubetli ortamda yaşayan hastaların %92,6'sının, tozlu-rutubetli ortamda yaşamayan hastaların %65,2'sinin 3 ve üzeri atak geçirdiği tespit edildi. Tozlu rutubetli ortamda yaşama tekrarlayan hışıltı atakları için anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu (Tablo 3). Tozlu rutubetli ortamda yaşayan

infantlarda atak süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun, ilk atak yaşı anlamlı derecede düşük bulundu.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, anne, baba ve kardeş dışı aile bireylerinde astım ve/veya atopi öyküsü bulunması ile tekrarlayan bronşiyolit atakları arasında anlamlı ilişki saptadık. Anne, baba, kardeş dışı atopi öyküsü olan infantların %91,1'inde tekrarlayan bronşiyolit atağı görülürken, olmayan infantların %67,9'unda görüldü. Tozlu ve/veya rutubetli ortam maruziyeti tekrarlayan bronşiyolit atakları için önemli bir risk faktörü olarak saptandı.

Atopi ve diğer genetik faktörler, virüsün uyardığı hışıltı oluşmasında hazırlayıcı rol oynayabilir. Literatürdeki birçok çalışma ailede (anne, baba ve kardeş) atopi, astım hikayesinin erken çocukluk dönemindeki tekrarlayan hışıltı ve ilerleyen dönemlerde astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Castro-Rodriguez ve ark.'nın astım gelişimini öngörebilmek için belirledikleri astım prediktif indeksinin major kriterlerinden biri anne ve/veya babada astım öyküsüdür ve tekrarlayan hışıltı atakları için önemli bir risk faktörüdür (6).

Son 40 yılda, sanayileşmiş toplumlarda, çocukluk çağı atopi ve alerjik solunum yolu hastalıkları insidansı dramatik bir şekilde artmıştır (7-12). Bu fenomen gebelik boyunca annenin beslenme alışkanlığı, artmış antibiyotik kullanımı, beslenme alışkanlıklarının değişimi, hava kirliliği gibi birçok teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır (13-18). Bu epidemiyolojik

Tablo 3: Uzak akrabada atopi varlığı ve ev ortamına göre geçirilen atak sayısının değerlendirilmesi

	Tek atak		2 atak		≥ 3 atak		ki-kare	p-değeri
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
kız	71	36,4	5	2,6	119	61,0	40,833	0,0001
erkek	39	12,8	22	7,2	244	80,0		
Ailede atopi-astım (anne, baba, kardeş dışı)								
yok	109	27,3	19	4,8	271	67,9	32,844	0,0001
var	1	1	8	7,9	92	91,1		
Tozlu rutubetli ortam								
yok	107	29,3	20	5,5	238	65,2	43,078	0,0001
var	3	2,2	7	5,2	125	92,6		

çalışmalar arasındaki en iyi açıklayıcı araştırma hijyen hipotezidir (19). Küçük çocuklarda immün cevap tip 2 yardımcı T hücreleri tarafından üretilen IL-5, IL-9, IL-13 aracılığıyla olur. Enfeksiyonların erken çocukluk çağında immün cevabın erken matürasyonuna eğilim yarattığı ve tip 2 yardımcı T hücrelerle oluşan yanıtın, tip 1 yardımcı T hücre paternine kaydığı, buna bağlı olarak atopik cevabın daha az olduğu düşünülmektedir (20). Çocukluk çağında mikrobiyal maruziyetin azalması allerjik hastalıkların artmasından sorumlu olabilir (19).

Çevresel faktörler ile bronşiyolit atak ağırlık derecesi arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların çoğunun atopik ailelerden geldiği saptanmıştır (21). Çocukların ailelerinin %45'inde en az bir tane alerji öyküsü olan, %43'ünde astım olan, %27'sinde egzeması olan birinci derece akraba mevcuttur. Anne veya babasında astım bulunanların oranı sırasıyla %18 ve %13,6 olarak saptanmıştır. Birinci derece akrabalarında atopi bulunmasının, çocuğun atak şiddetini etkilediği, oksijen saturasyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (21). Ailede birinci derece akrabada atopi bulunması Respiratuar Sinsial Virüs bronşiyolitinde hastaneye yatırılmada ana risk faktörleri arasındadır (OR=1,9, %95 CI=1,1-3,2, p=0,01) (22).

Yüz yirmisekiz çocuğu izleyen retrospektif kohort çalışmada, hışıltı ve astım gelişiminde tek risk faktörü olarak ailede astım hikayesinin olması gösterilmiştir. İzlem süresindeki son 12 ayda en az bir astım atağı geçiren çocukların ailelerinde %57,4'ünde astım hikayesi saptanmıştır (p<0,04) (23). Viral enfeksiyon ve ailevi atopik yatkınlığın uzun süreli bronş hiper-sensitivitesine sebep olabileceği savunulmuştur. Maternal astım ve bronşiyolit hikayesi ilk bir yaş içinde ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riski-

ni arttırır (24). Genetik özellikler akut bronşiyolite kalıtsal yatkınlık oluşturmaktadır.

Arshad ve ark. 1456 infant üzerinde 10 yıllık takip ile yaptıkları ve 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada sosyoekonomik koşullar ve ev ortamı koşulları ile tekrarlayan hışıltı atakları arasında önemli bir ilişki saptamışlardır (25). Garcia-Marcos ve ark. gelişmiş, sosyoekonomik durumu iyi ülkelerle, gelişmemiş sosyoekonomik durumu kötü ülkelerin tekrarlayan hışıltı (3 ve üzeri) atakları için risk faktörlerini karşılaştırdığı ve 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada evde rutubetli ortamın tekrarlayan hışıltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (26). Visser ve ark. ise 1105 infant ile yaptıkları ve 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada rutubetli ortamda yaşamının, tekrarlayan hışıltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (27). Karaman ve arkadaşlarının yaşları 6-24 ay arası değişen tekrarlayan hışıltı tanısı olan 38 infant ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, tozlu rutubetli ortam tekrarlayan hışıltı atakları için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (28). Farklı olarak, Rylander ve ark. ise ilk kez hışıltı ile hastaneye yatırılan 199 hastada yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında tozlu rutubetli ortam ile tekrarlayan hışıltı atakları arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (29). Biz çalışmamızda, tozlu ve/veya rutubetli ortamın tekrarlayan bronşiyolit atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu saptadık.

Akut bronşiyolitte önlenabilir risk faktörlerinin, örneğin; tozlu rutubetli ortam, ısınma şekli, anne sütü alım süresi gibi, yeterli bilinmesi ile süt çocuklarında önemli bir morbidite nedeni olan tekrarlayan akut bronşiyolit ataklarının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory Syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23(2): 50-79.
2. Bertotto A, Stagni G, Sonaglia F, Caprino D, Vaccaro R. Serum migration inhibitory activity in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Boll Ist Sieroter Milan* 1981; 60(2): 150-4.
3. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in Children. *Clin Chest Med* 1993; 14(4): 715-29.
4. *Pediyatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu. Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi* 2002; 3: 35.
5. Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 15: 9-12.
6. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(2): 212-6.
7. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 888-94.

8. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma: United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(1): 1-13.
9. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312(7022): 34.
10. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001; 357(9271): 1821-5.
11. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971; 1(1): 57-61.
12. Smith JM. The prevalence of asthma and wheezing in children. *Br J Dis Chest* 1976; 70(2): 73-7.
13. Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; 52(1):1-4.
14. Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6): 1119-27.
15. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53(11): 927-32.
16. Hopkin JM. Early life receipt of antibiotics and atopic disorder. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(6): 733-4.
17. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49(2): 171-4.
18. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Respiratory allergic diseases induced by outdoor air pollution in urban areas. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57(3-4): 161-3.
19. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001; 2(3): 129-32.
20. Cardoso MR, Cousens SN, de Góes Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LA. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC Public Health* 2004; 4: 19.
21. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, Castro M. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115(1): e7-14.
22. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS One* 2013; 8(3): e59161.
23. Sznajder M, Stheneur C, Albonico V, Dib S, Cau D, Chevallier B; General Pediatrics Group of the French Society of Pediatrics. Respiratory development of 5- to 6- year-old children experiencing a first bronchiolitis episode before age one. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37(10): 392-6.
24. Goetghebuer T, Kwiatkowski D, Thomson A, Hull J. Familial susceptibility to severe respiratory infection in early life. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(4): 321-8.
25. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127(2): 502-8.
26. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(5): 878-88.
27. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(2): 149-56.
28. Karaman O, Uguz A, Uzuner N. Risk factors in wheezing infants. *Pediatr Int* 1999; 41(2): 147-50.
29. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993; 9(5): 517-26.