

شیوع بیماریهای اتوپیک و رابطه آن با رتبه تولد و سن والدین

دکتر محمد رضا رحمانی*

چکیده

مقدمه: بیماریهای اتوپیک در چند دهه اخیر شیوع چشمگیری یافته است و به نظر می‌رسد که در صورت وجود زمینه‌های ژنتیک، نقش عوامل محیطی در بروز این بیماریها کاملاً بارز است لذا در این تحقیق سعی گردید که شیوع بیماریهایی نظیر آسم، رینیت و کونژنکتیویت و درماتیت اتوپیک را در جمعیت مردان ۱۶ تا ۲۵ ساله شهر سنندج بدست آورده و در میان عوامل محیطی، تأثیر دو عامل رتبه تولد و سن والدین در هنگام بارداری را بر روی بروز این بیماریها بدست آوریم.

مواد و روشها: در این مطالعه دانشجویان سال آخر پزشکی و کارشناسان پرستاری جهت نحوه معاینه و پرکردن پرسشنامه آموزش داده شدند و با توجه به تراکم جمعیتی و وضعیت اقتصادی فرهنگی، شهر به نواحی کلی تقسیم و اطلاعات بیش از ۳۵۰۰ نفر از مردان بین ۱۶ تا ۲۵ سال شهر سنندج جمع‌آوری شد و با کمک نرم افزار آماري SPSS win تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج: بر طبق این مطالعه ۲/۱٪ افراد به آسم اینترینسیک و ۴/۳٪ افراد به آسم فصلی و آلرژیک مبتلا می‌باشند همچنین ۱۴/۵٪ افراد به درجات مختلفی از بیماری درماتیت اتوپیک مبتلا هستند ۱۷/۹٪ افراد جامعه به رینیت یا کونژنکتیویت یا هر دو بیماری مبتلا می‌باشند. از طرف دیگر افزایش رتبه تولد بر روی آسم فصلی تأثیر کاهنده ($P < 0/025$) داشته ولی باعث افزایش معنی‌دار بیماری درماتیت اتوپیک گردیده است ($P < 0/05$). همچنین افزایش سن مادر حین تولد تأثیر کاهنده‌ای بر وقوع رینیت و کونژنکتیویت داشت ($P < 0/04$) و افزایش سن پدر هنگام تولد همانند نتایج رتبه تولد، تأثیر کاهنده بر وقوع آسم فصلی داشته ولی امکان وقوع بیماری درماتیت اتوپیک را افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: متأسفانه بر خلاف انتظار، شیوع بیماریهای اتوپیک در جامعه مورد مطالعه ما با جوامع غربی قابل مقایسه است همچنین مانند سایر مطالعات معلوم شد که افزایش رتبه تولد و سن والدین حین تولد، تأثیر کاهنده بر شیوع این بیماریها دارد که تنها نکته غیرمعمول تأثیر افزایش این عوامل بر شیوع بیماری درماتیت اتوپیک می‌باشد که برای رفع ابهام احتیاج به مطالعات دقیق‌تری دارد.

واژه‌های کلیدی: اتوپیک، رتبه تولد، سن والدین.

* استادیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، خیابان پاسداران، سنندج، مؤلف مسئول

مقدمه

تمایل بیش از حد برای تولید IgE بر علیه آلرژنهای معمولی را اتوپمی می‌گویند افراد اتوپیک زمینه بیشتری برای ابتلا به بیماریهای آلرژیک نظیر آسم، رینیت و اگزما دارند (۲،۱).

در قرن گذشته همزمان با کاهش خطر و شیوع بیماریهای عفونی نظیر سل و سرخک، متأسفانه شیوع بیماریهای آلرژیک بطرز چشمگیری افزایش یافته و تبدیل به یکی از معضلات مهم بهداشتی جوامع غربی شده است (۳) و لذا پژوهشهای زیادی برای پی بردن به علت این موضوع انجام گرفته است و در مجموع به نظر می‌رسد این عوامل محیطی هستند که تعیین می‌کنند آیا فرد واجد ژنهای مستعد بیماریهای آلرژیک، مبتلا به اینگونه بیماریها بشود یا خیر (۴).

در این میان نکته مهم شیوه زندگی غربی است زیرا مشاهده می‌شود که در برخی از کشورهای آفریقایی که از نظر مراقبتهای بهداشتی در سطح پائینی قرار دارند و هنوز بیماریهای عفونی نظیر سرخک و هیپاتیت A شیوع دارد تکامل پاسخ ایمنی در جهتی صورت می‌گیرد که فرد بر علیه آلرژنهای موجود در محیط زندگی IgE تولید نکند (۵).

در میان عوامل محیطی دو عامل مهم، سن والدین و رتبه تولد می‌باشند (۷،۶) زیرا دیده شده که با افزایش رتبه تولد، خواهران و برادران بزرگتر باعث می‌شوند که نوزاد بیشتر در معرض عفونتهایی نظیر سرخک و هیپاتیت A و غیره قرار گرفته و در نتیجه تکامل سیستم ایمنی در جهت سوق گیرد که بر علیه آلرژنها، Ig E تولید نکند (۹،۸). البته به نظر می‌رسد نقش عوامل داخل رحمی نیز حائز اهمیت است زیرا دیده شده با افزایش رتبه تولد میزان IgE خون بندناف کاهش یافته و سلولهای مونونوکلر موجود در آن پاسخ کمتری نسبت به آلرژنها می‌دهند (۱۰-۱۲).

همچنین به نظر می‌رسد که شیوع بیشتر بیماریهای آلرژیک در نوزادان مادران خیلی جوان می‌تواند بعلت کاهش وزن نوزاد، غلظت هورمونهای خون در طول حاملگی و احتمال زایمانهای پرخطر در آنها باشد زیرا تمامی این عوامل به نظر می‌رسد در افزایش شیوع بیماریهای اتوپیک در نوزادان دخیل هستند البته فقر، نحوه مراقبت از نوزادان و آلودگیهایی نظیر دود سیگار می‌توانند با موضوع مرتبط باشند (۱۳-۱۶).

این مطالعه به منظور یافتن فراوانی بیماریهای آلرژیک، نحوه ارتباط شیوع این بیماریها با عواملی نظیر رتبه تولد و سن والدین صورت گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی تحلیلی بر روی ۳۵۰۰ نفر از مردان ۱۶ تا ۲۵ ساله شهرستان سمنان در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت.

برای این منظور چند نفر دانشجوی سال آخر رشته پزشکی و کارشناس پرستاری انتخاب گردیده و برای تشخیص علائم و نحوه تکمیل پرسشنامه تحت آموزش قرار گرفتند و در ضمن سعی گردید با گنجاندن چند سؤال انحرافی، فرد معاینه کننده و معاینه شونده نتوانند بطور ناخودآگاه در پاسخ دادن به سؤالیهای اصلی اعمال نظر کنند.

در این تحقیق با توجه به ملاکهای اقتصادی و فرهنگی، شهر به سه قسمت مرکزی، حاشیه‌ای و اعیان‌نشین تقسیم شد و طبق جدول جمعیتی به نسبت جمعیت، افراد جهت معاینه و تکمیل پرسشنامه بصورت مرحله‌ای، تصادفی به محلات مختلف شهر اعزام و اطلاعات جمع‌آوری گردید. در پرسشنامه علاوه بر پرسشهای دموگرافیک، اطلاعات مربوط به بیماریهای آلرژیک با توجه به معیارهای ذیل ثبت گردید.

برای تشخیص آسم علائمی از قبیل خس خس و ویزینگ، سرفه فاقد خلط، سختی نفس کشیدن، تاکی پنه و بازدم طولانی مورد نظر قرار گرفته و فصلی و مزمن بودن بیماری ثبت گردید (۱۷، ۱۸).

برای تشخیص رینیت، عطسه، ترشحات آبکی و شفاف، احتقان و خارش مورد توجه قرار گرفته و برای کوزنکتیویت خارش، ورم ملتحمه و قرمزی مورد نظر قرار داشت.

همچنین قرمزی، خارش، برآمدگی و شاخی شدن و پوسته‌ریزی از علائمی بود که مورد توجه برای تشخیص درماتیت اتوپیک بود و علاوه بر آن ضخامت پوست و چروک آن در ضایعات قدیمی مورد معاینه قرار می‌گرفت ولی بعلت مزمن بودن بیماری، ملاک اصلی اظهارات خود فرد بود (۱۹).

داده‌های گردآوری شده وارد نرم افزار آمار SPSS.win شده و اطلاعات با استفاده از فرمولهای آمار توصیفی بصورت جداول توزیع فراوانی استخراج گردید. جهت تحلیل از آزمون آماري χ^2 استفاده گردید.

نتایج

با توجه به مجموعه علائم و سوابق بیماری، حدود ۲/۱٪ جمعیت مورد مطالعه به نوع اینترینسیک و مزمن آسم مبتلا بوده و نمی‌توانستند آلرژن خاصی را بعنوان علت بیماری ذکر کنند و در تمام طول سال گرفتار علائم آن بوده و هیچیک از عواملی از قبیل رتبه تولد و سن والدین تأثیر در بروز آن نداشت.

از طرفی ۴/۳٪ افراد در برخی از ماههای سال علائم را بروز می‌دادند و لذا در گروه آسم فصلی و آلرژیک قرار گرفتند

با توجه به سیر مزمن بیماری درماتیت اتوپیک گفته‌های خود فرد ملاک اصلی تشخیص قرار گرفته و ضخیم شدن پوست در نواحی دچار ضایعه قبلی بعنوان ملاک کمک تشخیصی بیماری استفاده شد. طبق این مطالعه ۱۴/۵٪ افراد به درجات مختلفی از این بیماری مبتلا بودند گرچه درصد بالایی (۶۰٪) ذکر میکردند بعد از سن بلوغ درصد عود بیماری کاهش پیدا کرده است. طبق این پژوهش افزایش رتبه تولد باعث افزایش معنی‌دار میزان ابتلا به بیماری درماتیت اتوپیک می‌گردد ($P < 0.05$) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: تأثیر رتبه تولد بر شیوع درماتیت اتوپیک در مردان ۱۶-۲۵ ساله شهر سنندج

سال ۱۳۸۰

درماتیت اتوپیک و اگزما					
رتبه تولد	دارد		ندارد		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱	۷۵	۱۱/۶	۵۷۱	۸۸/۴	۶۴۶
۲-۳	۲۲۴	۱۴/۷	۱۳۰۰	۸۵/۳	۱۵۲۴
۴-۵	۱۱۹	۱۴/۸	۶۸۵	۸۵/۳	۸۰۴
۶ و بالاتر	۶۵	۱۸	۲۹۷	۸۲	۳۶۲
کل	۴۸۳	۱۴/۵	۲۸۵۳	۸۵/۵	۳۳۳۶

$\chi^2 = 7.95$ $P < 0.047$

همچنین افزایش سن پدر حین تولد باعث افزایش معنی‌دار ابتلا به بیماری درماتیت اتوپیک می‌شود ($P < 0.04$) (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۵: تأثیر سن پدر حین تولد بر شیوع اگزمای اتوپیک در مردان ۱۶-۲۵ ساله شهر سنندج

سال ۱۳۸۰

اگزمای اتوپیک					
سن پدر	دارد		ندارد		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۸-۳۰	۲۱۲	۱۳	۱۴۲۲	۸۷	۱۶۳۴
۳۱-۴۲	۲۰۱	۱۶	۱۰۵۸	۸۴	۱۲۵۹
۴۳-۶۴	۶۰	۱۶/۶	۳۰۲	۸۳/۴	۳۶۲
کل	۴۷۳	۱۴/۵	۲۷۸۲	۸۵/۵	۳۲۵۵

$\chi^2 = 6.49$ $P < 0.04$

بحث

در چند دهه اخیر شیوع برخی از بیماریهای عفونی در جوامع غربی بطرز چشمگیری کاهش یافته ولی در مقابل میزان ابتلا به انواع بیماریهای آلرژیک افزایش یافته است (۵،۴) در کشوری مثل آمریکا حدود ۲۰٪ مردم رینیت داشته و حداقل ۵٪ جمعیت گرفتار آسم آلرژیک هستند (۱۴) در نروژ ۲۳٪ کودکان درماتیت اتوپیک دارند که درصد قابل توجهی از این کودکان هر چند با شدت کمتر ولی بعد از سن بلوغ علائم در آنها در برخی اوقات بروز خواهد کرد (۲۰، ۱۹).

افزایش رتبه تولد باعث کاهش معنی‌دار شیوع این بیماری شده است ($P < 0.025$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: تأثیر رتبه تولد بر شیوع آسم فصلی در مردان ۱۶-۲۵ ساله شهر سنندج

تنگی نفس فصلی (آسم)					
رتبه تولد	دارد		ندارد		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱	۱۷	۳/۶	۶۲۹	۹۷/۴	۶۴۶
۲-۳	۷۱	۵/۱	۱۴۴۶	۹۴/۹	۱۵۲۴
۴-۵	۳۸	۴/۷	۷۶۶	۹۵/۳	۸۰۴
۶ و بالاتر	۱۰	۲/۸	۳۵۲	۹۷/۲	۳۶۲
کل	۱۴۳	۴/۳	۳۱۹۳	۹۵/۷	۳۳۳۶

$\chi^2 = 9.310$ $P < 0.025$

با افزایش رتبه تولد، آسم آلرژیک کاهش یافته است. در ضمن افزایش سن مادر در حین تولد هم باعث کاهش معنی‌دار وقوع این بیماری شده است ($P < 0.04$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: تأثیر سن مادر در موقع زایمان بر شیوع آسم فصلی در مردان ۱۶-۲۵ ساله شهر سنندج

آسم فصلی					
سن مادر	دارد		ندارد		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۳-۱۸	۸	۲/۱	۳۸۰	۹۷/۹	۳۸۸
۱۹-۳۵	۱۲۹	۴/۹	۲۵۰۰	۹۵/۱	۲۶۲۹
۳۶-۵۲	۵	۱/۸	۲۶۶	۹۸/۲	۲۷۱
کل	۱۴۲	۴/۳	۳۱۴۶	۹۵/۷	۳۲۸۸

$\chi^2 = 10.99$ $P < 0.04$

همچنین بعلا اینکه جمعیت مبتلا به رینیت با جمعیت مبتلا به کونژنکتیویت حداقل به خاطر اشتراک برخی از علائم تا حد زیادی همپوشانی داشته و قابل تفکیک از هم نبودند لذا در یک گروه مورد تحلیل قرار گرفتند و لذا ۱۱/۸٪ افراد مبتلا به بیماری رینیت و کونژنکتیویت فصلی بوده و افزایش سن پدر حین تولد میزان وقوع این بیماری را کاهش داده است ($P < 0.05$) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: تأثیر سن پدر حین تولد بر شیوع رینیت و کونژنکتیویت فصلی در مردان ۱۶-۲۵ ساله شهر سنندج

رینیت و کونژنکتیویت فصلی					
سن پدر	دارد		ندارد		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۸-۳۰	۱۹۷	۱۲/۱	۱۴۳۷	۸۷/۹	۱۶۳۴
۳۱-۴۲	۱۵۹	۱۲/۶	۱۱۰۰	۸۷/۴	۱۲۵۹
۴۳-۶۴	۸	۲/۹	۳۳۳	۹۲	۳۶۲
کل	۳۸۵	۱۱/۸	۲۸۷۰	۸۸/۲	۳۲۵۵

$\chi^2 = 5.91$ $P < 0.05$

همچنین حدود ۶/۱٪ افراد گرفتار نوع مزمن بیماری رینیت و کونژنکتیویت بوده و در تمام طول سال گرفتار بوده و از میان علائم، گرفتگی بینی و خارش چشم در آنها مشهودتر بود در ضمن سن والدین و رتبه تولد در میزان وقوع این فرم از بیماری تأثیری نداشت.

بیماریهای عفونی بخصوص در سالهای اول زندگی بیشتر شده و باعث می‌گردد که تکامل پاسخ ایمنی اکتسابی به سمتی سوق پیدا کند که در برخورد با آلرژنهای محیطی IGE تولید نشود (۲۲،۲۱) البته عده‌ای به نقش عوامل داخل رحمی هم تأکید دارند زیرا با افزایش رتبه تولد نه تنها IGE خون بندناف کاهش یافته بلکه سلولهای مونونوکلئر آن با شدت کمتری به آلرژنها پاسخ می‌دهند (۱۴،۱۱،۱۰).

تنها نکته غیرمعمول در این مطالعه ارتباط مستقیم رتبه تولد با فراوانی بیماری درماتیت آتوپیک است که با اغلب نتایج هم خوانی ندارد که باید در مورد علل آن مطالعات دقیق‌تری صورت بگیرد.

همچنین در این مطالعه معلوم شد که افزایش سن مادر حین تولد باعث کاهش معنی‌دار فراوانی آسم فصلی می‌شود ($P < 0/04$) که در راستای نتیجه سایر پژوهشها می‌باشد. علل این نتیجه را وزن کم نوزاد و نارسا بودن ریه نوزادان مادران جوان ذکر کرده‌اند (۱۴،۱۲).

ولی از طرف دیگر مادران جوان بیشتر در معرض آلودگی هوا، دود سیگار و سموم محیطی هستند که همگی عوامل گفته شده از ریسک فاکتورهای زمینه ساز بیماریهای آتوپیک می‌باشند (۱۳).

در این مطالعه معلوم شد که با افزایش سن پدر حین تولد احتمال ابتلاء به رینیت فصلی کاهش معنی‌دار می‌یابد ($P < 0/05$) ولی در مقابل میزان ابتلاء به بیماری درماتیت آتوپیک افزایش معنی‌داری پیدا می‌کند ($P < 0/04$).

این تأثیرات سن پدر در سایر مطالعات ذکر نگردیده ولی می‌توان آن را با افزایش همزمان رتبه تولد و سن مادر حین تولد ارتباط داد (۹،۸).

همچنین تأثیر افزایش سن پدر حین تولد بر روی افزایش احتمال ابتلاء به درماتیت آتوپیک از نکات غیرمعمول این مطالعه می‌باشد که بسیار مشابه با تأثیر رتبه تولد بر این بیماری می‌باشد (۲۰) و لذا باید در مورد نقش فاکتورهای محیطی بر روی بیماری درماتیت آتوپیک مطالعات دقیق‌تری صورت پذیرد.

طبق گزارشات میزان شیوع اینگونه بیماریها در جوامع کشورهای غیرصنعتی و فقیر کمتر از جوامع غربی است (۵) ولی با این وجود در این مطالعه فراوانی آسم آلرژیک ۴/۳٪ و آسم اینترینسیک ۲/۱٪ بدست آمد و همچنین ۱۴/۵٪ از افراد مورد مطالعه علائم هر چند خفیفی از بیماری درماتیت آتوپیک را دارند و به گفته خودشان عود بیماری بعد از سن بلوغ نسبت به قبل از آن بسیار کمتر شده است.

در مورد بیماری رینیت، بعلت اینکه اکثر افراد همزمان دچار کونژنکتیویت و یا حداقل برخی از علائم آن هستند و بالعکس افراد مبتلا به کونژنکتیویت برخی از علائم رینیت را داشتند به همین خاطر در کل برای کاهش خطا، این دو گروه بصورت یک مجموعه مورد تحلیل قرار گرفتند و لذا معلوم شد ۱۱/۸٪ افراد جامعه گرفتار رینیت و کونژنکتیویت فصلی و ۶/۱٪ افراد گرفتار فرم مزمن بیماری می‌باشند.

ارقام بدست آمده در مورد فراوانی بیماریهای آتوپیک در جامعه، نشانگر این مطلب است که فراوانی بیماریهای آتوپیک در جامعه مورد مطالعه قابل مقایسه با جوامع غربی است (۵) در حالیکه شیوه زندگی کاملاً متفاوت است و این موضوع ما را به این واقعیت رهنمون می‌سازد که بدنبال شباهتهای این دو جامعه باشیم و شاید با بدست آوردن این مشابهت بتوانیم فاکتورهای محیطی اصلی دخیل در بروز آلرژی را تشخیص دهیم و شاید عواملی مثل مصرف گسترده آنتی‌بیوتیکها و واکسیناسیون فراگیر مهمتر از سایر عوامل محیطی دیگر در گسترش چشمگیر بیماریهای آتوپیک در دهه‌های اخیر باشد (۲۱).

همچنین از میان عوامل محیطی دخیل در شیوع بیماریهای آتوپیک رتبه تولد و سن والدین برای بررسی انتخاب گردید.

در این مطالعه افزایش رتبه تولد باعث کاهش معنی‌دار شیوع آسم فصلی گردیده است ($P < 0/025$) در حالیکه در مورد بیماری درماتیت آتوپیک باعث افزایش معنی‌دار شیوع آن گردیده است ($P < 0/05$) سایر تحقیقات نشان داده‌اند که با افزایش تعداد خواهران و برادران بزرگتر احتمال بروز برخی از

11. Von Mutius E, Nicolai T, Reitmeir P, Fritzsche C, Martinez FD, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of sibilings. *BMJ* 1994; 308(6930): 692-695.

12. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000; 55(3): 239-243.

13. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *The Lancet* 1997; 350(9083): 1015-1020.

14. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136 (10): 1258-68.

15. Xu B, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pekonen J. Maternal age at menarche and atopy among offspring at the age of 31 years. *Thorax* 2000; 55(8): 691-694.

16. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *The Lancet* 1997; (Asthma): S111.

17. Mutius VE. Toward prevention. *The Lancet* 1997; Supplement (Asthma): S114-S115.

18. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000; 55(9): 775-9.

19. Leicht S, Hanggi M. Atopic dermatitis How to incorporate advance in management. *Post Graduate Medicine* 2001; 109(6): 119-127.

20. Wathrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1999; 83(5): 464-471.

21. Strachan DP. Family size, infection and atopy: The first decade on the hygiene hypothesis. *Thorax* 2000; 55(Supplement 2000 year in review): S2.

22. Donovan CE, Finn PW. Immune mechanism of childhood asthma. *Thorax* 1999; 54(10): 938-945.

23. Utland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970. *British Birth cohorts. BMJ* 1998; 316(7132): 707.

در مجموع به نظر می‌رسد که شیوع بیماریهای آتوپیک در جامعه در حد جوامع غربی است (۲۳) و عوامل محیطی از قبیل رتبه تولد و سن والدین در این امر دخیل هستند و افزایش رتبه تولد و سن والدین با شیوع برخی از عفونتهای خاصی در طفولیت و احتمالاً تغییرات داخل رحمی باعث کاهش شیوع بیماریهای آتوپیک می‌گردند و تنها نکته غیرمعمول بیماری درماتیت آتوپیک می‌باشد که مطالعه جداگانه‌ای در این زمینه ضروری است.

References:

1. Shaheen S. Discovering the cause of atopy. *BMJ* 1997; 314(7086): 987-8.
2. Shirakawa T, Enomoto F, Shimaza SI, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997; 275(5296): 75-77.
3. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infectious disease and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53(11): 927-932.
4. Ponsonby AT, Couper P, Dwyer T, Cormichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever and eczema. *Archives of Disease in Childhood* 1998; 79(4): 328-333.
5. Brabin JB, Kelly Y. Prevalence of childhood asthma in the tropics. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: S33-39.
6. Mckeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H. Siblings, multiple births and the incidence of allergic disease. *Thorax* 2001; 56(10): 758-62.
7. Lesen AB, Ellingsen AR, Larsen FS, Larsen Po., Vien NK. Atopic dermatitis may be linked to whether a child is first- or second-born and /or the age of the mother. *Acta Derm Venereol* 1996; 76(6): 457-60.
8. Shaheen S, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea Bissau. *The Lancet* 1996; 347(9018): 1792-1798.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne p, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibody against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314(7086): 999-1003.
10. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? *Am J Epidemiol* 2001; 154(10): 909-15.