



## Bebeklik döneminde formül mama ile beslenme alerjik rinit riskini artırır mı?

Does formula-feeding in infancy increase the risk of allergic rhinitis?

Alper ŞEN<sup>1</sup> , Yavuz GÜLER<sup>2</sup> <sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.<sup>2</sup> Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

## Öz.

**Amaç:** Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin çocukluk çağında alerjik rinite yakalanma riskini artırıp artırmadığı araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 01 Haziran 2018- 01 Eylül 2018 tarihleri arasında ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran olan 876 hasta 355 (%40,5) erkek, 521 (59,5) kız, ortalama yaş: 10,1±5,7 dahil edildi. Hastalar alerjik rinit için skor (skor for allergic rhinitis; SFAR) anketi ile değerlendirildi. Fizik muayenenin alerjik rinit ile uyumlu olması ve SFAR  $\geq 7$  olması alerjik rinit lehine değerlendirildi. Bunun yanı sıra hastalara anne sütü ve yaşamın ilk iki yılında formül mama ile beslenme öyküleri soruldu. Hiç anne sütü ile beslenmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir süre formül mama ile beslenme öyküsü olanlar formül mama (+), olmayanlar formül mama (-) olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 876 hastanın 150 tanesine (%17,1) alerjik rinit tanısı konuldu. Alerjik rinit tanısı konulan hastaların %70 (n=105) i kız, %30 (n=45) u erkek cinsiyette sahip idi. Alerjik rinit kız cinsiyette anlamlı bir şekilde daha fazla idi (p=0,004). Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama kullanım oranı %37,6 (n=329) idi. Ayrıca alerjik rinitli hastalarda formül mama ile beslenme oranı % 56 (n=84) iken, alerjik rinit olmayan(-) hastalarda formül mama ile beslenme oranı %33,7 (n=245) idi. Alerjik rinit hastalarında formül mama ile beslenme oranı anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü (p<0,001).

**Sonuç:** Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama ile beslenmek alerjik rinit riskini arttıran bir faktör olarak görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alerjik rinit, SFAR, Formül mama ile beslenme, Mikrobiyota

## Abstract

**Background:** It has been investigated whether feeding with formula in infancy increases the risk of allergic rhinitis in childhood.

**Methods:** The study included a total of 876 patients 40.5% (n = 355) males, 59.5% (n =521) females with mean age 10,1±5,7 years, who applied to a secondary hospital Ear Nose and Throat (ENT) Clinic between June 01, 2018 and September 01, 2018. Patients were evaluated with 'The Score for Allergic Rhinitis' (SFAR) questionnaire. Consistency of physical examination with allergic rhinitis and the SFAR  $\geq 7$  were assessed in favor of allergic rhinitis. Besides this, patients were asked about their medical history if they had breast feeding and formula feeding in the first two years of life. Those who had a nursing history with formula in the first two years of life were grouped as Formula (+), and those without such a history were grouped as Formula (-).

**Results:** Number of patient with allergic rhinitis were 150 (17.1%) in 876 patient who has been included in the study. Allergic rhinitis was significantly higher in female gender (p=0.004). The use rate of any formula-fed during infancy was 37.6% (n=329). While 56% (n=84) of allergic rhinitic patients had formula-fed history, 33,7% (n=245) of non-allergic rhinitic patients had formula-fed history. Allergic rhinitis was detected significantly higher in the ones who had formula-fed during their infancy period (p<0.001).

**Conclusion:** Formula-feeding during infancy was seen as an increasing risk factor of allergic rhinitis.

**Keywords:** Allergic rhinitis, The score for allergic rhinitis, Formula-feeding, Microbiota

Sorumlu Yazar /  
Corresponding Author

Dr. Alper ŞEN

Harran Tıp Fakültesi Kulak Burun  
Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Osmanbey Kampüsü, Şanlıurfa,  
Türkiye

Tel: + 90 533 468 24 42

E-mail: dralpersen@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31/10/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

## Giriş

Alerjik rinit (AR), burun mukozasının herhangi bir alergen ile teması sonrasında başlayan ve immünglobulin E(IgE) aracılı kaşıntı, aksırma, burun akıntısı ve tıkanıklığı semptomları ile giden kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada sıklığı giderek artmakta olan AR, hastaların yaşam kalitesini, öğrenme ve verimlilik kapasitesini önemli derecede bozmakta ve bu anlamda iş gücü kayıplarına yol açmaktadır (1,2).

Anne sütü içerdiği lizozim, laktoferrin, sitokinler, lökositler, salgısal immünglobulin A (IgA), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) gibi immün sistem ile ilişkili bir çok öge nedeniyle eşsiz bir solüsyondur. Bu içerik, bebeğe gastrointestinal sistemde ve kısmen üst solunum yollarında pasif koruma sağlar (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) ilk 6 ay sadece anne sütü verilmesi ve 2 yaşına kadar devam edilmesini önermektedir (5). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2013 yılı raporuna göre, ülkemizde ilk iki ayda sadece anne sütü ile beslenme oranı % 58 iken, bu oran 4-5 aylıklarda % 10' a kadar gerilemektedir (6). Günümüzde kadınların yoğun ve stresli iş hayatına daha aktif katılmaları ve hastanelerde hazır mama örneklerinin serbest olarak bulunması gibi nedenlerle emzirme oranları malesef daha da düşmektedir (7). Bebeklik döneminde kullanımı giderek artan formül mameaların çocukluk ve erişkin dönemdeki insan sağlığını ne yönde etkilediği ise merak konusudur.

Gelişmiş toplumlarda giderek artmakta olan AR ile bebeklik dönemi formül mama kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Ayrıca bu ça-

lışmalar birbiri ile çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalarda formül mama kullanımının AR riskini etkilemediği belirtilirken, bazı çalışmalarda ise AR riskini arttırdığı bildirilmiştir (8,9). Biz de sunulan çalışmamızı, yaşamın ilk iki yılında formül mama kullanımının çocukluk dönemi AR riskini artırıp artırmadığını ortaya koymak amacıyla planladık.

## Materyal ve Metod

Etik kurul onayının ardından(Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Karar No:05/04/2018-33), 1 Haziran 2018- 1 Eylül 2018 tarihleri arasında ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran ve gönüllü olan 876 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi. Tüm hastalara ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı.

AR tanısı için öykü, detaylı fizik muayene ve nazal endoskopik muayenenin yanı sıra 'Alerjik rinit için skor (skor for allergic rhinitis; SFAR) anketi yapıldı. Yapılan bir çalışmada SFAR' da cutt-off puanı  $\geq 7$  olarak ayarlandığında, testin sensitivitesi % 74 ve spesifitesi % 83 olarak bulunmuştur (10). Ayrıca Cingi ve ark (11) tarafından Türkiye' de yapılan validasyon çalışmasında SFAR anketinin  $\alpha$ -Chronbach güvenilirlik değerini 0,69 olarak bildirmiş ve anketin Türk toplumu için uygun, etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada kullanılan SFAR anketi Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Alerjik rinit için skor (Skor for allergic rhinitis; SFAR)

'Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin alerjik rinit etyolojisindeki rolü' çalışması hasta anket formu					
1-	Son 1 yılda grip ve soğuk algınlığı dışında yandaki şikayetlerden birisi oldu mu?	Burun Tıkanıklığı	Evet (...)	Hayır (...)	
		Hapşuruk	Evet (...)	Hayır (...)	
		Burun akıntısı	Evet (...)	Hayır (...)	
* Herbir semptom için 1 puan. Toplam 3 puan			<b>Puan:</b>		
2-	Son 1 yılda bu şikayetlere gözlerde kaşıntı eşlik etti mi?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			<b>Puan:</b>		
3-	Son 1 yılda bu burun şikayetleri hangi aylarda görüldü?	Aralık (...)	Mart (...)	Haziran (...)	Eylül (...)
		Ocak (...)	Nisan (...)	Temmuz (...)	Ekim (...)
		Şubat (...)	Mayıs (...)	Ağustos (...)	Kasım (...)
* Perineal için 1 puan, polen sezonu için 1 puan			<b>Puan:</b>		
4-	Hangi faktörler burun problemlerinizi artırır?	Ev tozları (...)	Polenler (...)	Hayvanlar(Kedi,köpek) (...)	
* Polenler ve evtozu akarları için 1 puan, varsa hayvanlar için ek 1 puan			<b>Puan:</b>		
5-	Size göre Alerjiniz var mı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			<b>Puan:</b>		
6-	Daha önceden allerji testi yapıldı mı? (Deri testi, IgE?)	Evet (...)		Hayır (...)	
7-	6. soruya cevabınız evet ise; bu testler pozitif mi çıktı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			<b>Puan:</b>		
8-	Öncesinde bir doktor tarafından allerji tanısı aldınız mı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 1 puan			<b>Puan:</b>		
9-	Ailede alerjik hastalığı olan var mı?	Anne (...)	Baba (...)	Kardeşler (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			<b>Toplam Puan:</b>		
10-	Cinsiyetiniz?	Kadın (...)		Erkek (...)	
11-	Yaşınız?	..... Yıl			
12-	0-2 yaş arası anne sütü ile beslendiniz mi ?	Evet (...)		Hayır (...)	
13-	12. soru evet ise kaç ay anne sütü ile beslendiniz ?	..... Ay			
14-	0-2 yaş arası formül mama ile beslendiniz mi?	Evet (...)		Hayır (...)	
15-	13. soru evet ise kaç ay formül mama ile beslendiniz ?	Evet (...)		Hayır (...)	

Üst solunum yolu enfeksiyonu, akut ve kronik rinosinüzit, nazal polipozis ve inverted papillom gibi nazal patolojileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fizik muayenenin AR ile uyumlu olması ve SFAR anketinde elde edilen skorun  $\geq 7$  olması ile AR tanısı konuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalar bebeklik dönemi anne sütü ve formül mama ile beslenme yönünden sorgulandı. Hiç anne sütü ile beslenmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaşamın ilk iki yılında herhangi bir süre formül mama ile beslenme öyküsü olanlar formül mama (+) , olmayanlar formül mama (-) olarak sınıflandırıldı.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistik analizlerin tümü için SPSS 21.0 versiyonu (IBM, NY, US) kullanıldı. Grupların cinsiyet dağılımları ve kategorik verilerindeki farklılık Fisher'in kesin ki-kare testiyle, yaşlar arasındaki farklılık ise Student-t test ile değerlendirildi. Sonuçlar; yaş için ortalama  $\pm$ SD, cinsiyet dağılımında ve kategorik değişkenlerde ise % olarak ifade edildi. P değerinin  $\leq 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 876 hastanın %17,1' ünde (n=150) AR tanısı konuldu. AR tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $11,5 \pm 4,6$  (6-15 yıl) iken, AR tanısı olmayan hasta grubunun yaş ortalaması  $9,7 \pm 5,8$  (5-16 yıl) idi. Her iki grup arasında yaş olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,071$ ) (Tablo 2).

AR tanısı alanların % 70' inin (n=105) kadın, %30' unun (n=45) erkek cinsiyette olduğu görüldü. AR, kadın cinsiyette anlamlı bir şekilde daha fazla bulundu ( $p=0,004$ ) (Tablo 2).

Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama kullanım oranı  $37,6$  (n=329) olarak bulundu. Ayrıca, AR olan hastalarda formül mama ile beslenme oranı % 56 (n=84) iken AR olmayan hastalarda formül mama ile beslenme oranı %33,7 (n=245) olarak saptandı. AR olan çocuklarda bebeklik dönemi formül mama ile beslenme öyküsü AR olmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının özellikleri

	Toplam	Alerjik rinit (+) % (n)	Alerjik rinit (-) % (n)	p
Hasta Sayısı	876	150	726	
Yaş	$10,1 \pm 5,7$	$11,5 \pm 4,6$	$9,7 \pm 5,8$	0,071
Cinsiyet				
Kız	59,5(521)	70(105)	57,3(416)	0,004*
Erkek	40,5(355)	30(45)	42,7(310)	
Formül mama(+)	37,6(329)	56(84)	33,7(245)	<0,001*
Formül mama(-)	62,4(547)	44(66)	66,3(481)	

\*İstatistiksel anlamlılık 0,05 düzeyinde, ki kare testi.

## Tartışma

Bebeklik dönemi, insan yaşamında büyümenin en hızlı olduğu ve enfeksiyonlara karşı en hassas olduğu dönemdir. Bununla birlikte, bebeklik dönemi beslenme şeklinin ileriki yaşamı önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (5). Bu konuda sıkça yapılan çalışmalar arasında alerjik hastalıklar da yer almaktadır. Anne sütünün AR' ye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (12). Bununla birlikte AR etyolojisinde en önemli risk faktörü ailesel atopidir. Sunulan çalışmamızda ailesel atopi sorgulanmamıştır. Bu durum çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin AR ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. De Seta L ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada 108 infantı 24 ay alerjik hastalıklar yönünden takip etmişler ve sonuç olarak anne sütü ve formül mama ile beslenme arasında alerjik hastalık yönünden bir farklılık saptamamışlardır. Buna karşın, Yang S-H ve ark. (13) 2001 yılında yaptıkları çalışmada yeni karışık formül mamaların AR' ye karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın sunulan çalışmamızda bebeklik döneminde anne sütüne ek olarak herhangi bir formül mama ile beslenmenin çocukluk çağında AR riskini anlamlı olarak arttırdığı görüldü ( $p<0,001$ ). Arita M ve ark. (9) 4610 infant ve çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada formül mama ile beslenmenin AR riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Yine Wright AL ve ark. (14) 1991 yılında 747 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada erken dönemde formül mama ile beslenmenin AR gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bebeklik dönemi beslenme biçimi ile AR arasındaki ilişkiyi ortaya koyan kesin bir mekanizma henüz bulunamamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotasının rolü üzerinde durulmaktadır. Nitekim, alerjik çocukların barsak mikrobiyotasındaki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* kolonizasyonunun alerjik olmayanlara göre çok daha az olduğu gösterilmiştir (15). Doğumdan sonraki bu dönemde barsak mikrobiyotasının şekillenmesinde diyetin rolü (anne sütü, formül mama) oldukça fazladır (16). Ayrıca yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyotayı değiştirebilecek her türlü yaşam şekli, antibiyotik kullanımı ve diyet gibi çevresel faktörlerin immün sistemi de etkilediği bilinmektedir (17). Penders J ve ark. (18) anne sütü ile beslenen infantlarda barsak mikrobiyotasının çoğunluğunu *Bifidobacterium longum*' un, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasını baskın olarak *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*' ların oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine 20 infant üzerinde yapılan başka bir çalışmada, anne sütü ve formül mama ile beslenmenin barsak mikrobiyotası üzerine etkileri araştırılmış ve anne sütü ile beslenenlerde *Bifidobacterium longum*' un baskın mikrobiyotayı oluşturduğu görülmüştür (19).

Barsak mikrobiyotasının, vücudu enfeksiyöz ajanlara karşı koruma, K vitamini sentezi gibi görevlerinin yanı sıra

insan bağışıklık sistemini dengelemek ve güçlendirmek gibi önemli görevleri de vardır (16). Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların sürekli olarak immün sistemi tetiklediği ve vücuttaki Th(T hepler cell)1-Th2 dengesini koruduğu düşünülmektedir. İlk defa 1981 yılında ileri sürülen bu mekanizma 'hijyen hipotezi' olarak bilinmektedir (20). Bu hipoteze göre azalmış enfeksiyöz ajan uyarını, bağışıklık sisteminde Th1-Th2 dengesini Th2 lehine bozmaktadır. Artan Th2 hakimiyetine paralel olarak serumda interlökin(IL-4, IL-5 ve IL-13 artışı olmakta ve bu sitokinlerin etkisi ile hümorale immünite aktive olmaktadır. Sonuç olarak kanda IgE ve eozinofil düzeyleri artmakta ve kişide alerjiye yatkınlık oluşmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında formül mama kullanımının yol açtığı mikrobiyotadaki değişikliklerin immün sistemi Th2 yönünde tetikleyerek kişide AR' ye yatkınlık oluşturduğu söylenebilir. Nitekim çalışmamızda da formül mama ile beslenme öyküsü olan çocuklarda AR oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte AR etyolojisinde barsak mikrobiyotasının rolünü net bir şekilde ortaya koyabilecek prospektif çalışmaların, AR' ye karşı yeni ve daha etkili oral tedavi uygulamalarının geliştirilmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

#### Kaynaklar

- De Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *European Respiratory Journal* 2012; 39: 883-892.
- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajoyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 305-17.
- Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104: 38-53.
- Hosea Blewett HJ, Cicalo MC, Holland CD, Field CJ. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res* 2008;54: 45-80.
- Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the longterm effects of breastfeeding systematic reviews and meta-analyses. Publication of the World Health Organization.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), *2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
- Irmak N. The importance of breastmilk and the factors that effect exclusive breastfeeding. *The Journal of Turkish Family Physician* 206;7(2): 27-31.
- De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Chir* 1994; 16 (3): 251-4.
- Ariata M, Mikawa H, Shirataka M, Takahashi K, Havasawa H, Tomita M. Epidemiological research on incidence of atopic disease in infants and children in relation to their nutrition in infancy. *Arerugi* 1997; 46 (4): 354-69.
- Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The scor for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy* 2002; 57: 107-14.
- Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, et al. The Score For Allergic Rhinitis study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:333-7.
- De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Chir* 1994; 16 (3): 251-4.
- Yang SH, Hong CY, Yu CL. Decreased serum IgE level, decreased IFN- $\gamma$  and IL-5 but increased IL-10 production, and suppressed cyclooxygenase 2 mRNA expression in patients with perennial allergic rhinitis after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. *Int Immunopharmacology*. 2001;1,(6): 1173-1182.
- Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of Physician-Diagnosed Allergic Rhinitis in Childhood. *Pediatrics*.1994;94(6 Pt 1):895-901.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 11971-11975.
- Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:77-84.
- Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45-54.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-521.
- Sang AL, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB et al. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition Research and Practice*. 2015; 9(3): 242-248.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-1260.