

ARTIKEL ASLI



HUBUNGAN ANTARA RINITIS ALERGI DENGAN INFEKSI SALURAN PERNAFASAN ATAS AKUT BERULANG PADA ANAK

Anna Mailasari Kusuma Dewi¹⁾, Suprihati¹⁾, Edi Dharmana²⁾

CORRELATION BETWEEN ALLERGIC RHINITIS AND RECURRENT ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION IN CHILDREN

ABSTRACT

Background: The incidence of allergic rhinitis (AR) in children is increasing. Patients with allergic disease have dominant Th₂ cells and increased ICAM-1 in airway epithelium that facilitates the occurrence of viral upper respiratory tract infection (URTI). The aims of this study is to prove a correlation between AR with recurrent acute URTI in children and to analyze factors that influence the incidence of recurrent acute URTI in children.

Methods: An observational study with cross-sectional design was done. Subjects were outpatients in the ENT and Paediatric clinic Dr. Kariadi Hospital Semarang 3–14 years with frequent cough and cold symptoms.

Results: Seventy subjects were included, 44 with recurrent acute URTI and 26 without recurrent acute URTI. There were 45 children with AR and 25 without AR. Statistically significant correlation were obtained between AR with recurrent acute URTI (RP=3.5, 95% CI 1.250-9800, $p=0.015$). There were no statistically significant correlation between recurrent acute URTI with the nutritional status, smokers in the family and the habit of washing hands ($p>0.05$). Descriptive and chi square test were performed to analyze data (CI 95%, $p<0.05$).

Conclusion: There is a significant correlation between AR with recurrent acute URTI in children, 3.5-fold risk for suffering recurrent acute URTI.

Key words: Allergic rhinitis, recurrent acute upper respiratory infection, children

ABSTRAK

Latar belakang: Saat ini kejadian rinitis alergi (RA) pada anak semakin meningkat. Pada penderita RA terdapat pergeseran Th₀ menjadi Th₂, serta peningkatan ekspresi ICAM 1 pada mukosa saluran nafas yang memudahkan terjadinya infeksi saluran pernafasan atas (ISPA). Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa terdapat hubungan antara RA dengan ISPA akut berulang dan mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap kejadian ISPA akut berulang pada anak.

Metode: Penelitian observasional dengan rancangan belah lintang. Sampel adalah pasien berusia 3–14 tahun dengan keluhan sering batuk pilek yang berobat ke Klinik THT dan Klinik Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. RA positif bila terdapat hasil positif salah satu alergen tes cukit kulit. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis menggunakan *Chi square* (CI 95%, $p<0,05$).

Hasil: Jumlah subyek 70 anak, 44 dengan ISPA akut berulang dan 26 bukan ISPA akut berulang. Terdapat 45 anak dengan RA dan 25 tidak RA. Terdapat hubungan, yang bermakna antara ISPA akut berulang dengan RA (RP=3,5, 95% CI 1,250–9800, $p=0,015$). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ISPA akut berulang dengan status gizi, anggota keluarga perokok dan kebiasaan mencuci tangan ($p>0,05$).

Simpulan: RA berhubungan bermakna dengan kejadian ISPA akut berulang pada anak dan risiko terjadinya 3,5 kali lipat.

Kata kunci: Rinitis alergi, infeksi saluran pernafasan atas akut berulang, anak

¹⁾ Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang

²⁾ Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) merupakan salah satu manifestasi klinis penyakit atopi, yang pada dekade terakhir ini dilaporkan terjadi peningkatan prevalensi baik di negara maju maupun negara berkembang.^{1,2} RA pada anak sering terjadi pada usia 6–7 tahun dan paling banyak terjadi pada anak usia lebih dari 10 tahun (70,6%).^{2,3} RA sering dikaitkan dengan alergen inhalan terutama *pollens*, *mites*, epitelia, jamur dan kecoa.² Jesenak dkk menyatakan bahwa alergen makanan dan inhalan berperan dalam penyakit alergi saluran pernafasan pada anak. Anak-anak yang alergi terhadap tepung gandum dan telur ayam lebih banyak yang mempunyai riwayat rinokonjungtivitis alergi.⁴

Beberapa keadaan patologis yang menyertai RA dapat merupakan bagian dari perjalanan alergi itu sendiri maupun komplikasi dari RA.^{2,5} Asma merupakan gejala penyerta RA yang paling sering dijumpai, dilaporkan sekitar 49% penderita RA juga menderita asma.^{2,6} Keadaan lain yang dapat dijumpai pada penderita RA meliputi konjungtivitis, refluk gastroesofageal, polip nasi, hipertropi adenoid, disfungsi tuba, otitis media dengan efusi, batuk kronik dan infeksi saluran pernafasan atas (ISPA).^{2,5} ISPA akut berulang merupakan infeksi mukosa hidung, sinus paranasal, faring dan/atau laring yang sering terjadi pada anak dan menjadi alasan terbanyak seorang anak tidak masuk sekolah.⁷

Telah diketahui bahwa terdapat hubungan antara respon imun terhadap infeksi yang dipengaruhi oleh sel *T helper* (Th)₁ dengan respon alergi yang dipengaruhi oleh Th₂. Pada penderita RA terjadi peningkatan Th₂ akibat pergeseran regulasi Th₀ menjadi Th₂ yang lebih dominan daripada Th₁. Shirakawa melaporkan hubungan terbalik antara respon tuberkulin (respon imun Th₁) dengan kelainan atopi pada anak usia sekolah di Jepang, didapatkan penurunan reaksi tuberkulin kulit pada penderita atopi dibandingkan anak tanpa atopi. Hal yang serupa ditunjukkan pada pemberian vaksin pertusis pada anak dengan atopi, didapatkan indurasi yang lebih kecil dibandingkan pada anak tanpa atopi. Penurunan reaksi tuberkulin kulit pada penderita atopi menunjukkan penurunan aktivitas respon Th₁ terhadap antigen mikobakterium pada anak yang atopi.⁸

Penderita atopi mempunyai ekspresi

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) pada mukosa hidung yang lebih tinggi dibandingkan non atopi, dan terjadi peningkatan ICAM-1 setelah penderita terpapar alergen. ICAM-1 merupakan sel reseptor perlekatan dan tempat masuk 90% jenis *rhinovirus*, sehingga peningkatan ICAM-1 pada mukosa hidung penderita atopi dapat mempermudah terjadinya infeksi viral dan memperpanjang lama infeksi viral.⁹

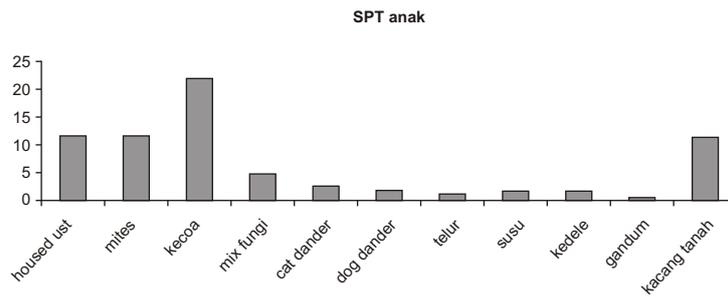
Proses inflamasi mukosa saluran pernafasan atas pada penderita RA yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan gangguan klirens mukosilier, kerusakan epitel dan menginduksi edema mukosa yang merupakan faktor predisposisi terjadinya infeksi.¹⁰ Chen dkk menyebutkan bahwa penyakit alergi merupakan faktor resiko terjadinya penyakit infeksi,¹¹ sementara Karevold dkk menyebutkan atopi sebagai salah satu faktor resiko infeksi saluran pernafasan bawah.¹²

Tujuan umum penelitian ini untuk membuktikan terdapat hubungan antara RA dengan ISPA akut berulang pada anak. Sedangkan tujuan khususnya adalah untuk membuktikan bahwa anak dengan RA lebih banyak yang mengalami ISPA akut berulang dan untuk menganalisis faktor-faktor risiko lain yang berpengaruh terhadap kejadian ISPA akut berulang pada anak.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan belah lintang yang dilakukan di Klinik THT dan Klinik Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Oktober 2010 sampai selesai. Sampel penelitian meliputi pasien berusia 3–14 tahun dengan keluhan sering batuk pilek yang bersedia mengikuti prosedur penelitian. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan immunosupresan, memiliki kelainan dermatografisme, masih mengkonsumsi obat anti histamin dan terdapat massa di saluran nafas atas.

Diagnosis RA ditegakkan apabila terdapat dua atau lebih gejala alergi berupa hidung gatal, bersin, hidung tersumbat dan rinore cair selama lebih dari satu jam perhari, dengan pemeriksaan fisik terdapat *allergic crease*, *allergic shiner*, *facial grimace*, wajah adenoid dan/atau konka inferior dan media udem, mengkilat, tampak basah berwarna pucat atau



Gambar 1, Jenis alergen yang menimbulkan hasil tes cukit kulit positif pada anak dengan RA

Tabel 1. Hubungan antara berbagai faktor risiko dengan kejadian ISPA akut berulang

Faktor risiko	ISPA akut berulang		p	CI 95%	RP
	Positif n (%)	Negatif n (%)			
RA positif	33 (75,0%)	12 (46,2%)	0,015	1,250-9800	3,5
RA negatif	11 (25,0%)	14 (53,8%)			
Status gizi kurus	29 (65,9%)	15 (57,7%)	0,492	0,523-3,842	1,418
Status gizi normal/ gemuk	15 (34,1%)	11 (42,3%)			
Ada anggota keluarga perokok	21 (47,7%)	14 (53,8%)	0,621	0,296-2,066	0,783
Tidak ada anggota keluarga perokok	23 (52,3%)	12 (46,2%)			
Kebiasaan cuci tangan positif	21 (47,7%)	12 (46,2%)	0,899	0,403-2,815	1,065
Kebiasaan cuci tangan negatif	23 (52,3%)	14 (53,8%)			

kebiruan, dan pada tes cukit kulit menggunakan alergen *house dust*, *mites*, kecoa, jamur, *cat dander*, *dog dander*, telur, susu, kedele, gandum dan kacang didapatkan bentol ≥ 3 mm.

Diagnosis ISPA akut berulang ditegakkan berdasarkan anamnesis terdapat satu atau lebih keluhan demam, nyeri telan/rasa mengganjal di tenggorok, batuk, suara serak, pilek, terasa cairan kental mengalir di tenggorok, nyeri kepala, nyeri telinga, badan lemah/lesu selama ≥ 4 episode tiap tahun, dan dari pemeriksaan fisik terdapat tanda klinis rinitis, sinusitis, faringitis, adenotonsilitis dan/atau laringitis akut maupun kronik ekserserbasia akut, serta otitis media akut.

Faktor lain yang dianggap berpengaruh terhadap kejadian ISPA akut berulang adalah terpapar asap rokok, status gizi dan kebiasaan cuci tangan yang didapatkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Analisis data yang digunakan meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Analisis deskriptif berupa penentuan prosentase, sedangkan uji hipotesis menggunakan chi square dengan derajat kemaknaan dinyatakan pada nilai $p < 0,05$ dan confidential interval (CI) 95%. Pengolahan dan analisis data menggunakan perangkat lunak SPSS for Windows ver17. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK Undip Semarang dan mendapat ijin penelitian dari RSUP Dr. Kariadi Semarang.

HASIL

Jumlah penderita dengan keluhan sering batuk pilek yang memenuhi kriteria penelitian 70 anak berusia 3-14 tahun dengan frekuensi terbanyak pada usia 4 tahun 10 (14,3%). Berdasarkan jenis kelamin didapatkan anak perempuan 38 (54,3%)

lebih banyak daripada anak laki-laki 32 (45,7%). Kejadian ISPA akut berulang 44 (62,9%) lebih banyak daripada bukan ISPA akut berulang 26 (37,1%), dan anak dengan RA 45 (64,3%) juga lebih banyak daripada yang tidak RA (35,7%).

Pemeriksaan tes cukit kulit dengan menggunakan 11 alergen (gambar 1), jenis alergen yang paling banyak menimbulkan hasil tes cukit kulit positif pada anak adalah kecoa 23 (32,9%).

Hubungan antara RA, status gizi, anggota keluarga perokok dan kebiasaan cuci tangan dengan ISPA akut berulang dianalisis dengan uji *Chi square* dengan derajat kemaknaan 5% dan *power* 95% (tabel 1). Hasil analisis dengan uji *Chi square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara RA dengan kejadian ISPA akut berulang pada anak ($p < 0,05$)

PEMBAHASAN

RA merupakan salah satu manifestasi penyakit alergi yang lebih sering disebabkan oleh alergen hirupan dan okupasional. Penelitian di Eropa menyebutkan jenis alergen terbanyak yang menimbulkan Rinitis alergi adalah alergen *outdoor* (*pollen, grass, tree, weed*) diikuti oleh alergen *indoor* (mite, house dust, jamur, kecoa).² Penelitian lain di Spanyol menyebutkan alergen yang paling banyak menimbulkan tes cukit kulit positif pada anak adalah *pollens, dust mites, epithelia* dan jamur,³ sedangkan pada orang dewasa alergen terbanyak adalah *mites* dan *grasspollen*.⁶ Pada daerah tropis seperti Asia Tenggara kejadian alergi terhadap kecoa lebih tinggi daripada *pollens* dan *house dust mites*.² Perbedaan jenis alergen yang dominan pada tiap-tiap negara dapat dipengaruhi oleh perbedaan iklim dan higine sanitasi pada masing-masing wilayah. Jenis alergen yang paling banyak menimbulkan hasil positif pada tes cukit kulit pada anak dalam penelitian ini adalah kecoa (32,9%). Prevalensi alergi terhadap kecoa yang tinggi dimungkinkan karena banyak dijumpai kecoa di rumah penderita sehingga penderita terpapar alergen kecoa sejak kecil yang dapat meningkatkan risiko terjadinya rinitis alergi. Donohue KM dkk melaporkan faktor risiko terjadinya asma 3,3 kali lebih sering pada anak dengan IgE positif terhadap kecoa, 4,6 kali lebih sering pada anak dengan IgE positif terhadap tikus dan meningkat menjadi 9,7 kali lebih sering bila anak memiliki IgE terhadap

kecoa dan tikus.¹³ Prevalensi alergi terhadap house dust dan mites juga cukup tinggi, hal ini dapat disebabkan karena *house dust* dan *mites* banyak didapatkan di Indonesia terutama di Semarang yang mempunyai iklim tropis dengan suhu $> 20^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban $> 80\%$. Penelitian terdahulu menyebutkan adanya paparan house dust dan mites sepanjang tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya RA.²

Alergen makanan jarang berhubungan dengan RA, manifestasi klinis alergi terhadap makanan yang paling sering adalah gejala kulit, diikuti gejala saluran pencernaan, *oral syndrome*, asma dan rinitis.² Hasil penelitian Jesenak dkk menyebutkan anak dengan hasil *atopy patch test* positif terhadap tepung gandum lebih sering batuk setelah kegiatan fisik dan lebih banyak yang menderita rinokonjungtivitis alergi daripada yang hasil *atopy patch test* negatif.⁴ Terdapat perbedaan jenis alergen makanan yang sering menimbulkan hasil tes cukit kulit positif berdasarkan usia. Ibanez melaporkan alergi makanan pada anak usia < 14 tahun lebih banyak secara bermakna dibanding usia > 14 tahun dan jenis alergen makanan yang paling banyak menimbulkan hasil positif yaitu telur, susu dan kacang.³ Penelitian lain menyebutkan alergi pada bayi < 6 bulan sering disebabkan oleh susu atau kedelai, sedangkan penyebab tersering alergi pada orang dewasa adalah kacang diikuti dengan ikan, udang, telur, susu, kacang kedele dan buah (apel dan *peach*).² Penelitian ini menggunakan 5 alergen makanan yang dianggap paling sering menimbulkan alergi, dan alergen yang paling banyak memberikan hasil tes cukit kulit positif adalah kacang tanah. Dari anamnesis tidak didapatkan adanya keluhan alergi terhadap alergen yang menimbulkan hasil tes cukit kulit positif, hal ini dimungkinkan karena alergi terhadap makanan sering tidak disadari oleh penderita, berdasarkan penelitian pada anak dan dewasa hanya 10% responden yang menyadari dirinya alergi terhadap makanan.¹⁴

Hasil penelitian menunjukkan jumlah penderita RA pada kelompok ISPA akut berulang (75%) lebih banyak daripada yang tidak RA (25%). Beberapa penelitian terdahulu memberikan hasil yang serupa, yaitu Chen dkk melaporkan rinitis alergi berhubungan dengan penyakit-penyakit infeksi pada anak ($p < 0,05$), seperti sinusitis OR=5,20 (95% CI 4,21–6,42), bronkitis OR=2,57 (95% CI 2,07–3,18)

dan otitis media OR=1,91 (95% CI 1,51-2,43).¹² Karevold dkk menyebutkan penyakit atopi merupakan faktor risiko terjadinya infeksi saluran nafas bawah OR=2,4 (95% CI 1,8-3,1).¹¹

Kecenderungan terjadinya ISPA akut berulang pada anak dengan alergi dapat terjadi karena terdapat pergeseran regulasi Th₀ menjadi Th₂ pada penderita alergi yang secara tidak langsung akan menurunkan respon pertahanan humoral dan seluler yang dihasilkan oleh sitokin Th₁. Proses inflamasi mukosa saluran pernafasan atas yang terjadi secara terus menerus pada penderita RA juga merupakan faktor predisposisi terjadinya infeksi karena menyebabkan terjadinya gangguan klirens mukosilier, kerusakan epitel dan menginduksi edema mukosa.¹⁰ Faktor predisposisi yang lain adalah adanya ekspresi ICAM-1 epitel hidung yang lebih tinggi pada penderita atopi dibandingkan non atopi dan terjadi peningkatan setelah terpapar alergen. Peningkatan ICAM-1 epitel hidung pada penderita atopi dapat menyebabkan eksarsersiasi dan memperpanjang infeksi viral, sehingga penderita *common cold* pada penderita atopi cenderung lebih lama dan berkembang menjadi infeksi bakterial.⁹ penelitian Ciprandi G dkk menunjukkan anak dengan RA lebih banyak yang menderita infeksi saluran pernafasan dan durasi sakitnya lebih lama daripada yang tidak RA.¹⁵

Keadaan infeksi sering dikaitkan dengan imunitas tubuh yang dipengaruhi oleh status gizi. Status gizi kurang atau malnutrisi dianggap menyebabkan berkurangnya imunitas tubuh sehingga merupakan faktor risiko terjadinya infeksi pada anak. Ramachandran dan Gopalan menyebutkan kejadian morbiditas penyakit infeksi pada anak usia prasekolah banyak terjadi pada anak dengan *underweight*, *wasted* dan BMI rendah.¹⁶ Sedangkan Jedrycowski melaporkan faktor predisposisi terjadinya infeksi saluran pernafasan akut pada *preadolescent* adalah BMI, alergi dan perokok pasif.¹⁷ Dalam penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antara status gizi kurus dan normal/gemuk dengan kejadian ISPA akut berulang pada anak. Hal ini mungkin karena mayoritas sampel penelitian mempunyai BMI rendah/kurus (62,9%), baik pada penderita ISPA akut berulang maupun yang tidak menderita ISPA akut berulang. Selain itu penilaian status gizi dengan menggunakan BMI hanya dapat memberikan informasi mengenai status gizi saat ini

saja tapi kurang menggambarkan keadaan sebelumnya, sehingga perlu pemeriksaan antropometri yang lain untuk mendapatkan gambaran yang lengkap.

Asap rokok merupakan zat iritatif yang dapat menyebabkan inflamasi kronik pada mukosa saluran nafas atas. Penelitian Huvenne dkk pada mencit menunjukkan peningkatan jumlah netrofil konka inferior pada kelompok merokok setelah terpapar asap rokok selama 2 sampai 4 minggu.¹⁷ Modesteu dkk menyimpulkan asap rokok dapat menghambat ekspresi IFN- γ pada mukosa saluran nafas, yang saat terjadi infeksi virus berfungsi menginduksi rekrutmen leukosit, memproses dan menyajikan antigen, proliferasi dan apoptosis sel sehingga menurunkan efek antiviral mukosa saluran nafas.¹⁸ Hasil penelitian ini tidak terbukti adanya hubungan antara anak-anak yang terpapar asap rokok dengan kejadian ISPA akut berulang ($p=0,621$). Hasil ini mungkin karena paparan asap rokok pada anak sebagai perokok aktif tidak banyak dan tidak terus menerus sepanjang hari sehingga tidak menimbulkan efek iritasi kronik pada mukosa saluran nafas.

ISPA merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus atau bakteri yang mudah menular. Salah satu media penularan ISPA adalah tangan, karena tangan dapat menjadi media *transport* vektor-vektor penyakit dari hidung, mulut maupun anus ke mukosa nasal, konjungtiva dan mulut. Menjaga kebersihan tangan diyakini dapat mengurangi penyebaran infeksi, dengan cara mencuci tangan dengan sabun (biasa maupun antibakteri) setiap selesai beraktivitas.¹⁹ Tores melaporkan kebiasaan mencuci tangan berhubungan dengan angka kejadian infeksi saluran pernafasan yang rendah.²⁰ Cindy melaporkan dengan menjaga kebersihan tangan dapat mengurangi gejala penyakit saluran pernafasan dan meningkatkan kesembuhan penyakit.¹⁸ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian ini, secara statistik tidak didapatkan hubungan antara kebiasaan mencuci tangan dengan ISPA akut berulang. Hal ini mungkin terjadi karena pada penelitian ini tidak dibedakan antara mencuci tangan dengan air atau dengan sabun/antiseptik, sedangkan dalam penelitian terdahulu yang merupakan faktor protektif adalah mencuci tangan dengan sabun/antiseptik.

SIMPULAN

Dalam penelitian ini didapatkan hubungan antara RA dengan kejadian ISPA akut berulang pada anak dan risiko terjadinya ISPA akut berulang pada anak dengan RA sebesar 3,5. Perlu dilakukan tes alergi pada anak dengan ISPA akut berulang serta pemberian penjelasan pada orang tua mengenai pentingnya menghindari alergen penyebab alergi.

DAFTAR PUSTAKA

- Douglass JA, O'Hehir RE. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. *The Medical Journal of Australia* 2006;185(4): 228-33.
- Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA 2008). *European Journal of Allergy and Clinical Immunology* [internet]. 2008 [cited ; Supp 86 (63)]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x/full>
- Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergologica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Supp 2): 61-8.
- Jesenak M, Rennerova Z, Babusikova E, Havlicekova Z, Jakusova L, Villa MP, et al. Food allergens and respiratory symptoms. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2008; 59 (Suppl 6): 311-20.
- Mabry RL. Allergic rhinosinusitis. In: Bailey BJ et al editors. *Head and neck surgery otolaryngology*. New York: Lippincott-Raven, 1998; p.359-70.
- Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martinez-Cóccera C, Murio C, Rico P, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis and asthma in patients with allergic rhinitis: A study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(3): 167-72.
- Meneghetti A. Upper respiratory tract infection [internet]. 2009 [cited 2009 September 3]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275: 77-9.
- Bianco A, Whiteman SC, Sethi SK, Allen T, Knight RA, Spiteri MA. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? *Clin Exp Immunol* 2000;121: 339-45.
- Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53: 927-32.
- Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic disease and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 57-62.
- Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kværner KJ. Respiratory infections in school children: co-morbidity and risk factors. *Arch Dis Child* 2006;91: 391-5.
- Donohue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, Chew GL, Johnson A, Divjan A, et al. Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5): 914-20.
- Kuroswki K, Boxer RW. Food allergies: Detection and management. *American Family Physician* 2008; 77(12): 1678-86.
- Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17: 389-91.
- Ramachandran P, Gopalan HS. Undernutrition and risk of infections in preschool children. *Indian J Med Res* 2009;130: 579-83.
- Huvenne W, Perez-Novo CA, Derycke L, Ruyck ND, Krysko O, Maes T, et al. Different regulation of cigarette smoke induce inflammation in upper versus lower airways. *Respiratory Research* 2010;11: 100.
- Modestou MA, Manzel LJ, El-Mahdy S, Look DC. Inhibition of IFN- γ -dependent antiviral airway epithelial defense by cigarette smoke. *Respiratory Research*. 2010; 11:64.
- White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N, Dolan M, Ali Y, et al. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence hall. *Am J Infect Control* 2003; 31: 364-70.
- Torres-Borrego J, Molina-Teran AB, Montez-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis children. *Allergol Immunopathology* 2008;36(2):90-100.