

HUBUNGAN ANTARA PERSALINAN SEKSIO SESAREA DAN KEJADIAN BRONKIOLITIS PADA ANAK

Yuliana, Ida Bagus Subanada

*Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar*

ABSTRAK

Bronkiolitis sering mengenai anak usia kurang dari 2 tahun yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi tiap tahunnya. Beberapa penelitian menunjukkan adanya faktor-faktor yang meningkatkan risiko terjadinya bronkiolitis, salah satunya persalinan seksio sesarea. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara persalinan seksio sesarea dan kejadian bronkiolitis pada anak. Penelitian ini menggunakan metode kasus kontrol yang dilakukan terhadap 60 pasien bronkiolitis sebagai kasus dan 60 pasien bukan bronkiolitis sebagai kontrol. Data diperoleh dari rekam medis dan anamnesis langsung dari keluarga pasien anak usia lebih dari 1 bulan dan kurang dari 3 tahun yang dirawat inap di Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah pada periode Januari 2013 sampai Maret 2013. Data dianalisis dengan uji Kai-kuadrat dan analisis multivariat (regresi logistik) dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$ (IK 95%). Dari data dasar subjek penelitian didapatkan median usia 8 (1-36) bulan, laki-laki 63,3%, berat lahir rendah 15,8%, kehamilan kurang bulan 10,8%, malnutrisi 39,2%, pemberian ASI eksklusif 34,2%, vaksinasi BCG 93,3%, riwayat atopi pada keluarga 16,7%, dan paparan asap rokok 27,5%. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara persalinan seksio sesarea dengan kejadian bronkiolitis {RO 2,36 (IK 95% 0,89 sampai 6,25), $P=0,76$ }. Paparan asap rokok mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya bronkiolitis {RO 2,87 (IK 95% 1,19 sampai 6,96), $P=0,015$ }. Disimpulkan bahwa persalinan seksio sesarea tidak bermakna meningkatkan kejadian bronkiolitis. Paparan asap rokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya bronkiolitis. [MEDICINA. 2014;45:19-24].

Kata kunci: persalinan seksio sesarea, bronkiolitis

THE ASSOCIATION BETWEEN CAESAREAN SECTION DELIVERY AND INCIDENCE OF BRONCHIOLITIS IN CHILDREN

Yuliana, Ida Bagus Subanada

*Department of Child Health Udayana University Medical School /
Sanglah Hospital Denpasar*

ABSTRACT

Bronchiolitis which is often suffered by children younger than 2 years old results in high morbidities and mortalities annually. Several studies have shown the presence of several risk factors for bronchiolitis, one of which is a history of caesarean section deliveries. The objective of this study was to reveal the association between Caesarian section delivery and incidence of bronchiolitis in children. This was a case control study performed to 60 bronchiolitis patients and the other 60 patients as control. Data was collected from medical record and history taking from the family of subjects, children older than 1 month and younger than 3 years old admitted to Pediatric Department in RSUP Sanglah from January 2013 to March 2013. Data analysis using Chi-square test and multivariate analysis (logistic regression) with significance level of $\alpha = 0.05$ (95%CI). From the baseline data, the median age of subject was 8 (1-36) months old, boys were 63.3%, low body weight 15.8%, preterm 10.8%, malnutrition 39.2%, exclusive breastfeeding 34.2%, BCG vaccination 93.3%, history of atopy in family 16.7%, and cigarette exposure 27.5%. There was no association between Caesarian section delivery and incidence of bronchiolitis {OR 2.36 (95%CI 0.89 to 6.25), $P=0.76$ }. The exposure to cigarette smoke had a greater risk for the incidence of bronchiolitis {OR 2.87 (95%CI 1.19 to 6.96), $P=0.015$ }. It can be concluded that Caesarian section delivery is not a significant cause of bronchiolitis. The exposure to cigarette smoke is one of the risk of bronchiolitis. [MEDICINA. 2014;45:19-24].

Keywords: caesarian section delivery, bronchiolitis

PENDAHULUAN

Bronkiolitis adalah infeksi yang menyebabkan obstruksi aliran udara akibat penyempitan saluran respiratorik kecil atau bronkiolus yang ditandai oleh batuk, pilek, panas, sesak napas, mengi, dan hiperaerasi paru, dengan penyebab tersering *respiratory syncytial virus* (RSV).¹ Bronkiolitis sering mengenai anak usia kurang dari 2 tahun dengan insiden tertinggi pada bayi usia 6 bulan. Di Amerika Serikat (AS), penyakit ini menyebabkan 90.000 kasus perawatan di rumah sakit dan 4500 kematian tiap tahunnya. Frekuensi bronkiolitis di negara berkembang hampir sama dengan di AS dengan angka mortalitas berkisar 1-3% pada anak-anak yang dirawat.² Beberapa penelitian menunjukkan adanya beberapa faktor risiko terjadinya bronkiolitis antara lain jenis kelamin laki-laki, berat badan lahir rendah, lahir kurang bulan, tidak mendapat air susu ibu (ASI), terpapar asap rokok, riwayat atopi, kepadatan rumah, dan berada pada tempat penitipan anak atau tempat-tempat umum yang ramai.^{1,3} Penelitian yang dilakukan oleh Moore, dkk⁴ mendapatkan bahwa persalinan seksio sesarea elektif juga akan meningkatkan risiko rawat inap akibat bronkiolitis sebesar 1,11 kali pada anak usia <12 bulan dan 1,20 kali pada anak usia 12-23 bulan.

Di sisi lain, angka persalinan secara seksio sesarea sendiri meningkat di beberapa negara melebihi 15%, bahkan hampir dua kali lipat pada dekade terakhir ini.⁵ Di AS, frekuensi seksio sesarea meningkat dari 23% pada tahun 1990 menjadi 28% pada tahun 2003, dan menjadi 31,1% pada tahun 2006.⁶ Perbedaan mendasar antara persalinan seksio sesarea dan persalinan pervaginam terletak pada tidak terjadinya proses persalinan

(*labour*) dan atau berkurangnya paparan dengan mikroorganisme pada saat kelahiran sehingga terjadi perbedaan sitokin dan kolonisasi kuman di usus. Hal inilah yang akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi respiratorik pada bayi yang lahir seksio sesarea.^{4,6,7} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara persalinan seksio sesarea dan kejadian bronkiolitis.

BAHAN DAN METODE

Penelitian kasus-kontrol ini dilakukan di subbagian Respirologi Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Januari sampai Maret 2013. Kriteria inklusinya adalah pasien usia lebih dari 1 bulan dan kurang dari 3 tahun, rawat inap di ruang perawatan anak RSUP Sanglah Denpasar dengan diagnosis keluar bronkiolitis, pada periode Januari 2013 sampai Maret 2013. Sebagai kontrol diambil dari pasien rawat inap berusia lebih dari 1 bulan dan kurang dari 3 tahun yang tidak menderita bronkiolitis akut pada periode yang sama. Sampel dipilih secara *consecutive sampling* dengan tingkat kemaknaan $P < 0.05$, *power* 80%, dan selisih proporsi pajanan minimal yang dianggap bermakna sebesar 0,25 sehingga diperoleh minimal besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah 59 subjek. Kriteria eksklusinya adalah subjek yang orangtuanya menolak ikut serta dalam penelitian dan subjek dengan data penelitian yang tidak lengkap.

Data dasar subjek penelitian, yaitu usia, jenis kelamin, diagnosis, berat badan lahir, usia kehamilan, riwayat persalinan, status gizi, vaksinasi BCG, pemberian ASI eksklusif, paparan asam rokok, dan riwayat atopi pada keluarga diperoleh dari rekam medis dan anamnesis langsung dari keluarga subjek, disesuaikan dengan kuesioner

yang terlampir. Diagnosis bronkiolitis berdasarkan diagnosis keluar oleh dokter yang tercatat dalam rekam medis; jenis kelamin diketahui dari pemeriksaan fisik, dibedakan menjadi laki-laki dan perempuan; berat lahir dibedakan menjadi dua yaitu berat lahir rendah apabila berat lahir <2500 gram, dan berat lahir normal apabila berat lahir ≥ 2500 gram; usia kehamilan dibedakan menjadi bayi kurang bulan (<37 minggu) dan bayi cukup bulan (≥ 37 minggu), riwayat persalinan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu persalinan seksio sesarea dan persalinan pervaginam; status gizi berdasarkan kriteria *Waterlow* yaitu pembagian antara berat badan saat ini dengan berat badan ideal berdasarkan tinggi badan yang diperoleh dari kurva CDC 2000, dibedakan menjadi dua yaitu malnutrisi jika status gizi < 90 % dan tidak malnutrisi jika status gizi $\geq 90\%$; vaksinasi BCG dikatakan ya apabila dijumpai parut BCG; pemberian ASI eksklusif adalah jika subjek hanya mendapat ASI saja hingga usia 6 bulan atau sesuai usia pasien (jika usia kurang dari 6 bulan); paparan asap rokok adalah adanya penghuni rumah yang merokok di dalam rumah; riwayat atopi pada keluarga adalah bila didapatkan salah satu atau kedua orangtua atau saudara kandung menderita penyakit terkait atopi seperti dermatitis atopi, asma bronkiale, rinitis alergi, konjungtivitis alergika, urtikaria, dan alergi makanan.

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Analisis Kai-kuadrat dilakukan untuk menilai hubungan antara persalinan seksio sesarea dan kejadian bronkiolitis. Analisis multivariat (regresi logistik) dilakukan terhadap faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap terjadinya bronkiolitis. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$ (IK 95%).

HASIL

Selama periode penelitian terdapat 120 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak ada subjek yang dieksklusi. Subjek terdiri atas 60 pasien bronkiolitis dan 60 pasien bukan bronkiolitis. Dari data dasar subjek penelitian didapatkan median usia 8 (1-36) bulan, laki-laki 63,3%, berat lahir rendah 15,8%, kehamilan kurang bulan 10,8%, malnutrisi 39,2%, pemberian ASI eksklusif 34,2%, vaksinasi BCG 93,3%, riwayat atopi pada keluarga 16,7%, dan paparan asap rokok 27,5%.

Dari kelompok yang tidak menderita bronkiolitis, diagnosis ditegakkan berdasarkan kelainan sistem organ, didapatkan 24 anak dengan gangguan sistem respirasi, 18 anak dengan gangguan sistem gastrointestinal dan hepar, 17 anak dengan gangguan sistem saraf, masing-masing 4 anak dengan gangguan sistem kardiovaskular, infeksi, dan kelainan alergi-sistem imun, 2 anak dengan kelainan darah, serta masing-masing 1 anak dengan gangguan ginjal dan kelainan di bidang bedah anak. Untuk kelompok yang menderita bronkiolitis, gangguan sistem gastrointestinal dan hepar didapatkan pada 8 anak; gangguan sistem saraf dan kardiovaskular masing-masing 3 anak, gangguan sistem endokrin masing-masing 2 anak, gangguan sistem infeksi dan kelainan di bidang bedah masing-masing 1 anak. Beberapa subjek pada kedua kelompok ada yang menderita lebih dari satu penyakit. Karakteristik subjek penelitian masing-masing kelompok ditampilkan pada **Tabel 1**.

Anak yang lahir secara seksio sesarea menunjukkan kejadian bronkiolitis yang lebih tinggi dibandingkan anak yang lahir pervaginam (30% vs 13%). Pada **Tabel 2** didapatkan hasil analisis Kai-kuadrat yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara riwayat

persalinan seksio sesarea dan kejadian bronkiolitis {RO 2,78 (IK 95% 1,10 sampai 7,04)}. Analisis multivariat (regresi logistik) dilakukan pada beberapa faktor yang diperkirakan akan berpengaruh terhadap kejadian bronkiolitis akut (**Tabel 3**). Subjek dengan paparan asap rokok mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya bronkiolitis {RO 2,87 (IK 95% 1,19 sampai 6,96)}. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara

malnutrisi, riwayat atopi pada keluarga, maupun riwayat persalinan seksio sesarea dengan kejadian bronkiolitis.

DISKUSI

Bronkiolitis adalah infeksi yang menyebabkan obstruksi aliran udara akibat penyempitan saluran respiratorik kecil atau bronkiolus yang ditandai oleh batuk, pilek, panas, sesak napas, mengi, dan hiperaerasi paru. Penyebab bronkiolitis yang

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Bronkiolitis (N=60)	Bukan Bronkiolitis (N=60)
Usia, bulan, median (minimal-maksimal)	6(1-32)	11(1-36)
Jenis kelamin, laki, n (%)	41(68)	35(59)
Berat lahir < 2.500 gram, n (%)	10(17)	9(15)
Usia kehamilan <37 minggu, n (%)	9(15)	4(7)
Status gizi malnutrisi, n (%)	20(33)	27(45)
ASI eksklusif, n (%)	19(32)	22 (37)
Vaksinasi BCG, n (%)	59(98)	53 (88)
Riwayat atopi pada keluarga, n (%)	15(25)	5(8)
Paparan asap rokok, n (%)	23(38)	10(17)

Tabel 2. Hubungan riwayat persalinan seksio sesarea dengan kejadian bronkiolitis

	Kejadian Bronkiolitis				P	RO	IK 95%
	Ya		Tidak				
	N	%	N	%			
Persalinan Seksio sesarea	18	30	8	13	0,027	2,78	1,10 sampai 7,04
Pervaginam	42	70	52	87			
Total	60	100,0	60	100,0			

IK: Interval kepercayaan; P: probabilitas; RO: rasio odds

Tabel 3. Analisis multivariat regresi logistik faktor-faktor risiko bronkiolitis

Variabel	P	RO	IK 95%
Malnutrisi	0,229	0,61	0,28 sampai 1,36
Riwayat atopi	0,062	2,95	0,95 sampai 9,17
Paparan asap rokok	0,019	2,87	1,19 sampai 6,96
Persalinan	0,085	2,36	0,89 sampai 6,25

IK: Interval kepercayaan; P: probabilitas; RO: rasio odds

tersering adalah *respiratory syncytial virus* (RSV), yaitu meliputi 90% kasus dan sisanya disebabkan oleh influenza, parainfluenza, rhinovirus, adenovirus, *human metapneumovirus*, dan mikoplasma pneumoniae.¹ Bronkiolitis sering mengenai anak usia kurang dari 2 tahun dengan insiden tertinggi pada bayi usia 6 bulan.² Pada penelitian kami median usia pasien yang mengalami bronkiolitis adalah 8 bulan dengan rentang antara 1 sampai 32 bulan. Bronkiolitis lebih banyak mengenai anak laki-laki. Hal ini dihubungkan dengan kaliber saluran respiratorik yang relatif lebih sempit dibandingkan perempuan.¹ Penelitian kami juga mendapatkan kejadian bronkiolitis memang lebih banyak pada anak laki-laki (68%).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Moore, dkk⁴ menunjukkan bahwa persalinan seksio sesarea elektif berhubungan dengan meningkatnya angka rawat inap pasien dengan bronkiolitis sebesar 1,11 (IK 95% 1,01 sampai 1,23) pada anak usia <12 bulan, dan 1,20 (IK 95% 0,94 sampai 1,53) pada anak usia 12-23 bulan. Perbedaan mendasar antara cara persalinan seksio sesarea dan pervaginam adalah tidak adanya proses persalinan (*labour*) dan atau berkurangnya paparan dengan mikroorganisme pada saat kelahiran yang berakibat kolonisasi usus yang terlambat.^{4,6}

Proses persalinan meningkatkan produksi berbagai sitokin dan mengaktifkan sistem imun ibu dan bayi. Terdapat perbedaan sitokin pada darah tali pusat bayi yang lahir seksio sesarea dan bayi yang lahir pervaginam. Sitokin berperan penting terhadap infeksi dan regulasi respon imun.^{4,7} Proses persalinan berhubungan dengan penurunan limfosit T dan sel Th CD4+, serta peningkatan neutrofil, sel *natural killer* (NK), TNF-a,

dan IL-6 sehingga pada bayi yang lahir secara seksio sesarea didapatkan sebaliknya, yaitu peningkatan limfosit T, sel Th CD4+ serta penurunan netrofil, sel NK, TNF-a, dan IL-6. Penelitian lain menyatakan bahwa pada darah tali pusat bayi yang lahir secara seksio sesarea didapatkan kadar IL-6 dan IL-10 yang lebih rendah dibandingkan bayi yang lahir secara normal pervaginam. Interleukin-10 berperan sebagai sitokin anti-inflamasi.^{4,8} Penelitian yang dilakukan oleh Tadaki, dkk⁹ menunjukkan bahwa persalinan seksio sesarea juga berhubungan dengan peningkatan kadar IL-8 yang dapat menyebabkan kerusakan paru berat dan berhubungan dengan berulangnya mengi.

Selain itu, persalinan seksio sesarea yang terkait dengan berkurangnya paparan mikroorganisme pada awal kehidupan menyebabkan polarisasi *allergen-specific T-cell memory* menuju respon imun Th2. Limfosit Th2 meningkatkan produksi IL-4, IL-13, dan IL-5 yang berperan dalam aktivasi kaskade eosinofil, produksi IgE oleh sel B dan produksi mukus serta menekan sitokin Th1.^{10,11} Perbedaan sitokin inilah yang akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi respiratorik pada bayi yang lahir seksio sesarea.⁴

Perbedaan dominasi mikroflora usus antara bayi yang lahir secara seksio sesarea dan bayi yang lahir pervaginam juga berhubungan dengan kejadian atopi.⁵ Penelitian yang dilakukan Penders, dkk¹² menunjukkan bahwa adanya *Clostridium difficile* yang banyak didapatkan pada feses bayi yang lahir secara seksio sesarea meningkatkan risiko terjadinya dermatitis atopi, mengi yang berulang, dan sensitisasi alergi pada usia 2 tahun.

Pada penelitian kami, riwayat persalinan seksio sesarea meningkatkan kejadian bronkiolitis sebesar 2,36 namun

secara statistik tidak bermakna (IK 95% 0,89 sampai 6,25). Hal yang mendasari perbedaan ini belum jelas, kemungkinan karena adanya perbedaan indikasi seksio sesarea yang tidak dijelaskan dalam penelitian ini serta dalam pemilihan sampel kontrol kemungkinan subjek pernah menderita bronkiolitis akut pada periode sebelum penelitian atau saat ini sedang menderita infeksi respiratorik akut lain selain bronkiolitis. Seperti didapatkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Moore, dkk⁴ risiko terjadinya bronkiolitis meningkat pada persalinan seksio sesarea elektif namun tidak pada persalinan seksio sesarea atas indikasi emergensi. Salah satu kondisi emergensi yang mungkin terjadi adalah ketuban pecah dini yang menyebabkan transfer mikroflora vaginal ke dalam saluran intestinal bayi terjadi in utero.¹³

Nutrisi yang tidak adekuat juga dikaitkan dengan kejadian infeksi respiratorik akut.¹⁴ Selain itu, atopi juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya mengi pada bayi. Riwayat alergi pada orangtua dikatakan berhubungan dengan meningkatnya infeksi respiratorik atau mengi pada bayi.¹⁵ Pasien yang menderita bronkiolitis berat juga berisiko untuk mengalami mengi berulang ataupun berkembang menjadi asma di kemudian hari.^{16,17} Bosken, dkk¹⁵ mendapatkan peningkatan risiko infeksi respiratorik sebesar 1,24 (IK 95% 1,09 sampai 1,41) bila orangtua menderita asma dan sebesar 1,14 (IK 95% 1,03 sampai 1,26) bila orangtua menderita atopi. Carroll, dkk¹⁸ menemukan bahwa risiko bronkiolitis akut meningkat sebesar 1,52 (IK 95% 1,26 sampai 1,82) bila ibu menderita asma. Pada penelitian kami, baik status nutrisi maupun riwayat atopi pada orangtua tidak berhubungan dengan bronkiolitis, mungkin karena pada kelompok kontrol juga terdapat penderita infeksi

respiratorik akut selain bronkiolitis.

Pada penelitian kami, paparan asap rokok secara bermakna meningkatkan risiko terjadinya bronkiolitis akut pada anak. Asap rokok mengandung berbagai bahan kimia seperti nikotin, formaldehid, hidrogen sianida, dan sulfur dioksida yang bersifat iritan terhadap saluran pernapasan dan mengganggu fungsi mukosilier. Paparan asap rokok dapat mempengaruhi morfogenesis paru maupun perkembangan sistem imunologis anak.¹⁹ Sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan kejadian infeksi respiratorik bawah meningkat pada anak dari ibu yang memiliki kebiasaan merokok (RO 1,72).²⁰ Penelitian yang dilakukan Carroll, dkk¹⁵ juga mendapatkan risiko terjadinya bronkiolitis meningkat {RR 1,14 (IK 95% 1,10 sampai 1,18)} pada anak dari ibu yang merokok.

Kelemahan dalam penelitian ini antara lain pada riwayat persalinan seksio sesarea tidak membedakan indikasi elektif atau emergensi, serta pada pemilihan kelompok kontrol tidak mengeksklusi penderita infeksi respiratorik akut selain bronkiolitis dan penderita dengan riwayat kejadian bronkiolitis sebelum periode penelitian sehingga diduga dapat mempengaruhi hasil penelitian.

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian kami adalah bahwa riwayat persalinan seksio sesarea tidak bermakna secara statistik meningkatkan kejadian bronkiolitis. Paparan asap rokok merupakan salah satu faktor risiko terhadap terjadinya bronkiolitis. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menguji hubungan persalinan seksio sesarea berdasarkan indikasi elektif atau emergensi terhadap kejadian bronkiolitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing in Infants: Bronchiolitis. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia: Saunders; 2007. h. 1773-7.
2. Zain MS. Bronkiolitis. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. Buku Ajar Respirologi Anak. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008. h. 333-48.
3. Subanada IB, Setyanto DB, Supriyatno B, Boediman I. Faktor-faktor yang berhubungan dengan bronkiolitis akut. Sari Pediatri. 2009;10:392-5.
4. Moore HC, Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D. Hospitalisation for Bronchiolitis in Infants is More Common after Elective Caesarean Delivery. Arch Dis Child. 2012;97:410-4.
5. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by caesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with parental history of atopy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):274-9.
6. Park YH, Kim KW, Choi BS, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Relationship Between Mode of Delivery in Childbirth and Prevalence of Allergic Diseases in Korean Children. Allergy Asthma Immunol Res. 2010;2(1):28-33.
7. Bakheit KH, Bayoumi NK, Adam I. Peripheral, Placental and Cord Cytokines Profile in Spontaneous Labor and Elective Caesarean Section. Iran J Immunol. 2008;5(3):185-8.
8. Ly NP, Ruiz-Perez B, Onderdonk AB, Tzianabos AO, Litonjua AA, Liang C, dkk. Mode of Delivery and Cord Blood Cytokines: a Birth Cohort Study. Clinical and Molecular Allergy. 2006;4:1-11.
9. Tadaki H, Arakawa H, Sugiyama M, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, dkk. Association of Cord Blood Cytokine Levels With Wheezy Infants in The First Year of Life. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20:227-33.
10. Ngoc LP, Gold DR, Tzianabos AO, Weissa ST, Celedon JC. Cytokines, Allergy, and Asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5:161-6.
11. Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune Responses and Disease Enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. Clin Microbiol Rev. 2005;18:541-55.
12. Penders J, Thijs C, Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, dkk. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007;56:661-7.
13. Polster HR, David MR, Buist AS, Vollmert WM, Connor EAO, Frazier EA, dkk. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. Clin Exp Allergy. 2005;35:1466-72.
14. Tamba R, Sidhartani M, Musrichan. Faktor Risiko Infeksi Respiratorik Akut Bawah pada Anak. Sari Pediatri. 2010;11(5):330-4.
15. Bosken CH, Hunt WC, Lambert WE, Samet JM. A Parental history of asthma is a risk factor for wheezing and nonwheezing respiratory illnesses in infants younger than 18 months of age. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1810-5.
16. Sigurs N, Gustaffson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy

- and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-41.
17. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, dkk. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J.* 2002;20:1277-83.
18. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Pingsheng W, dkk. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics.* 2006;119:1104-11.
19. Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children. *Pediatrics.* 2006;117:1745-52.
20. Stratchan DP, Cook DG. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax.* 1997;52:905-14.