

ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับนมแม่กับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก

รัตน์สิตา สายทอง*

จักร์วิศา อมรวิสัยสรเดช*

กนิษฐา บุญธรรมเจริญ*

บทคัดย่อ

องค์การอนามัยโลกมีข้อเสนอแนะให้มารดาเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว (Exclusive breastfeeding) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรก เพื่อสุขภาพที่ดีและป้องกันการเจ็บป่วยของบุตร ซึ่งมีงานวิจัยหลายชิ้นที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างนมแม่และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ให้นมบุตรกับการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืด โดยรวบรวมบทความวิจัยจากการใช้คำสำคัญซึ่งเป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ระหว่าง พ.ศ. 2544-2556 ในฐานข้อมูล PubMed database และ Cochrane library พบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 42 บทความ โดยพบว่าเด็กที่ไม่ได้รับนมแม่นั้น เสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดมากกว่าเด็กที่ได้รับนมแม่เป็น 1.15-11.53 เท่า หากได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนเสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็น 1.25-1.45 เท่าของคนที่ได้รับนมแม่ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป และเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือนเสี่ยงต่อการเป็นโรคมกกว่าเด็กที่ได้รับนมแม่ 6 เดือนขึ้นไป 1.15-2.00 เท่า หลายการศึกษาแสดงแนวโน้มว่านมแม่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก อย่างไรก็ตามมีความหลากหลายของคุณภาพของการศึกษาวิจัยซึ่งต้องทำการศึกษาเชิงการวิเคราะห์หือกิมานต่อไป

คำสำคัญ: การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่, ระยะเวลาการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่, ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์, ค่าความเสี่ยง, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Abstract The Association between Duration of Breastfeeding and Atopic Dermatitis and Asthma in Children Ratsida Saithong*, Chakvida Amornvisaisoradej*, Kanitta Bundhamcharoen*

*International Health Policy Program (IHPP), Ministry of Public Health

The World Health Organization recommends exclusive breastfeeding for 6 months for the baby's health and illnesses protection. Several studies have assessed the effect of breastfeeding on the risk of atopic dermatitis and asthma. This study aimed to systematically review the relationship between duration of breastfeeding and atopic dermatitis and asthma. We used relevant key words to search for studies published during 2001-2013 in PubMed database and Cochrane library. Forty-two studies met the inclusion criteria. The results found that infants not breastfed were at a greater risk of developing atopic dermatitis and asthma (Relative risk (RR) or Odds ratio (OR), 1.15-11.53) than infants who were breastfed. Breastfeeding for less than 3 months increased risk of the diseases (RR, OR =1.25-1.45) than infants who were breastfed for 3 months or more. Breastfeeding for less than 6 months were associated with increased risk of diseases (RR, OR= 1.15-2.00) than 6 months or more. Several studies show that breastfeeding is likely to associate with protection against development of atopic dermatitis and asthma. However, since the literature has a wide range of quality, further studies including meta-analysis study should be undertaken.

Keywords: breastfeeding, duration of breastfeeding, relative risk, odds ratio, systematic review

*สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข

ภูมิหลังและเหตุผล

นมแม่เป็นสารอาหารที่มีคุณค่ามากที่สุดสำหรับบุตร นอกจากจะสามารถป้องกันการติดเชื้อและพัฒนาระบบภูมิคุ้มกันของบุตร^(1,2) ได้แล้ว การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่งยังส่งผลให้เด็กมีพัฒนาการด้านอารมณ์ได้ดีอีกด้วย เนื่องจากเด็กที่กินนมแม่จะได้รับการตอบสนองที่อ่อนโยน และมีความใกล้ชิดกับมารดาทุกครั้งที่ยินนมแม่ ส่งผลให้เกิดสายใยรักระหว่างมารดาและบุตร เด็กในช่วง 1 ปีแรก จะเกิด allergic sensitization ต่ออาหารอย่างมาก การสร้าง IgE antibodies ต่ออาหารจะมีความสัมพันธ์กับอาการของการแพ้อาหาร (food allergy) ด้วย ซึ่งเด็กวัยนี้สามารถตรวจภาวะนี้ด้วยการทำ skin prick test หรือ ตรวจเลือดเพื่อวัดระดับ specific IgE ต่ออาหาร ซึ่งการให้บุตรกินนมแม่อย่างเดียวยในช่วง 4-6 เดือนแรกของชีวิตจะช่วยลดการได้รับสารก่อภูมิแพ้จากอาหารชนิดต่าง ๆ ได้⁽³⁾

องค์การอนามัยโลกเล็งเห็นความสำคัญของนมแม่จึงมีนโยบายส่งเสริมให้มารดาเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ โดยรณรงค์ให้มารดาเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว (Exclusive breastfeeding) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรก⁽⁴⁾ ซึ่งประเทศไทยมีโครงการสายใยรักแห่งครอบครัวเพื่อส่งเสริมการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ แต่ยังมีมารดาจำนวนมากที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสม เช่น ให้นมบุตรในระยะสั้น ๆ ให้อาหารเสริมแก่บุตรมากกว่าให้นมแม่ ซึ่งเด็กที่ได้รับนมแม่อย่างไม่เหมาะสมนี้มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคได้ เช่น โรคภูมิแพ้ (Allergic disease) โรคท้องเสีย (diarrhea) โรคปอดบวม (Pneumonia) โรคลำไส้อักเสบ (Celiac disease) โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินลำไส้ (Gastrointestinal illnesses) ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน (Overweight/Obesity) หูชั้นกลางอักเสบ (Otitis media) โรคเบาหวาน (Diabetes) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia)⁽⁵⁾

โรคภูมิแพ้เป็นโรคเรื้อรังที่มีปัญหาหนักที่สุดในเด็ก ซึ่งพบว่าอัตราป่วยด้วยโรคภูมิแพ้ทั่วโลกประมาณ 300 ล้านคน โดยพบความชุกของโรคในเด็กที่มีอายุ 0-4 ปี ที่มารับบริการ ณ สถานบริการสุขภาพจำนวนมาก และพบว่าเด็กเล็กจะมีอัตรา

ตายสูงที่สุด^(6,7) โดยประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของโรคภูมิแพ้เพิ่มขึ้นในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา ความชุกของโรคภูมิแพ้เพิ่มขึ้นประมาณ 3-4 เท่า⁽³⁾

ปัจจุบันมีการศึกษาหลายชิ้นที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่กับโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก การศึกษาเหล่านี้อาจมีความแตกต่างกันด้านรูปแบบ วิธีการและกลุ่มตัวอย่าง⁽⁸⁻¹¹⁾ ส่งผลต่อการรายงานผลที่สอดคล้องและไม่สอดคล้องกัน แม้จะมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับค่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้ (Atopic dermatitis) กับการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ในระยะเวลา 3 เดือน⁽¹²⁾ แต่เพื่อให้เกิดความครอบคลุมโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก และระยะเวลาในการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ด้วย ตลอดจนลดความสับสนต่อผู้อ่านงานวิจัยเกี่ยวกับค่าความสัมพันธ์ที่แตกต่างกัน การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในงานวิจัยที่แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กกับระยะเวลาในการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ในรูปแบบของค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk, RR) และค่าความเสี่ยง (Odds ratio, OR)

ระเบียบวิธีศึกษา

งานวิจัยนี้ทำการสืบค้นบทความวิจัยจาก 2 ฐานข้อมูล คือ ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ Pubmed database และ Cochrane Library ซึ่งทำการสืบค้นในเดือนมีนาคม ค.ศ. 2014 โดยมีคำสำคัญ (Keywords) ที่ใช้ในการสืบค้นบทความวิจัยในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ดังนี้

1. โรค: "atopic dermatitis OR atopic eczema OR asthma OR eczema"
2. ปัจจัยเสี่ยง: "breastfeeding OR breastfed OR breast milk OR human milk"

โดยคำสำคัญในแต่ละหมวดถูกเชื่อมในเครื่องมือค้นหา (Search engine) ในฐานข้อมูลโดยใช้คำว่า "AND" มีเกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) คือ เป็นการศึกษาทาง



ระบาดวิทยาที่ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่กับโรคผื่นผื่นหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก แสดงผลด้วยค่า RR, OR ซึ่งตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษระหว่าง ค.ศ. 2001-2013 ส่วนเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือ การศึกษาวิจัยที่ไม่รายงานผลการศึกษาในรูปแบบของค่า RR, OR และไม่สามารถหาบทความฉบับเต็มได้ ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูลคือ ทำการคัดกรองบทความวิจัยโดยการอ่านบทคัดย่อของงานวิจัย (Abstract) โดยยึดตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจะประเมินคุณภาพและพิจารณาอย่างละเอียดโดยการอ่านบทความฉบับเต็ม (Full Text) งานวิจัยเหล่านั้นจะถูกคัดออกหากพบว่าตรงกับเกณฑ์การคัดออกข้อใดข้อหนึ่ง

คำจำกัดความในงานวิจัย

นมแม่ (Breastfeeding) หมายถึง ทารกกินนมแม่และอาจได้รับสารอาหารจากแหล่งอื่นด้วย เช่น น้ำ ผลไม้ อาหารเสริม

นมแม่อย่างเดียว (Exclusive breastfed) หมายถึง ทารกได้รับนมแม่เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้รับสารอาหารอื่นใดเพิ่มเติม

การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสม หมายถึง ทารกไม่ได้รับนมแม่ ทารกที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือน ทารกที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 4 เดือน และทารกที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน

การสรุปข้อมูล

การสรุปผลของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบประกอบด้วย ผู้แต่ง (Reference) สถานที่ทำการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์ (Location and year of the study) รูปแบบการศึกษา (Study Design) จำนวนประชากรหรือกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา (Study population) ระยะเวลาที่บุตรได้รับนมแม่ (Duration of Breastfed) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) หรือค่าความเสี่ยง (OR) และความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval (CI))

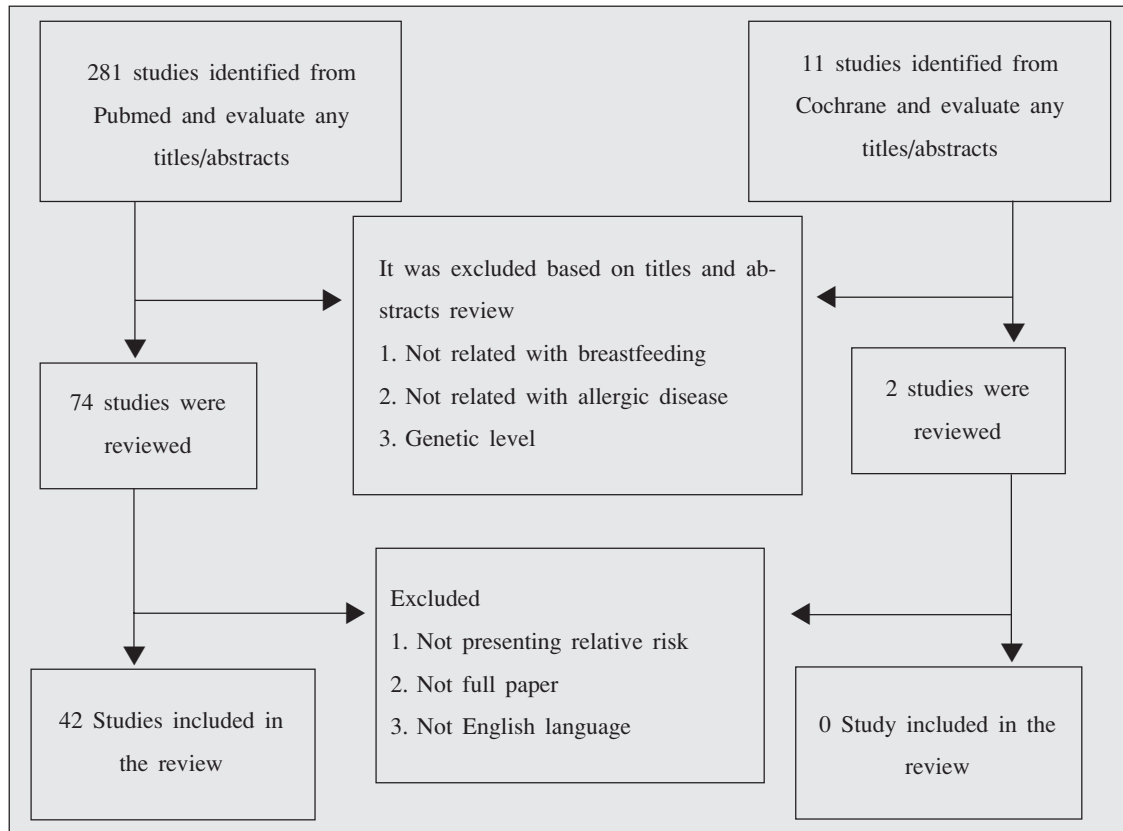
ผลการศึกษา

ผลจากการคัดวรรณกรรมเข้าสู่กระบวนการทบทวน (Study selection) (รูปที่ 1) พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 292 บทความ โดยแต่ละงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน เช่น Cross-sectional study, Case-control study และ Cohort study ทั้งนี้แสดงค่า RR และ OR แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาบทความวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก และอ่านบทความฉบับเต็ม พบการศึกษาที่ตรงตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัย จำนวน 42 บทความ

การประเมินความเสี่ยงของแต่ละงานวิจัย

1. ประเมินความสอดคล้องกันระหว่างรูปแบบและการรายงานผลการศึกษา พบว่าบางการศึกษามีความสอดคล้องกัน เช่น งานวิจัยหนึ่งทำการศึกษาในประเทศออสเตรเลียเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่กับโรคหอบหืด ใช้วิธีการศึกษาแบบ cohort study และรายงานผลการศึกษาเป็นค่า RR⁽¹³⁾ แต่บางงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการรายงานผลการศึกษา เช่น งานวิจัยในประเทศเนเธอร์แลนด์และงานวิจัยในประเทศเยอรมัน ใช้วิธีการศึกษาแบบ cohort study แต่รายงานผลการศึกษาเป็นค่า OR⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยดังกล่าวได้รับการคัดเข้ามาในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เนื่องจากตรงตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัยครั้งนี้

2. ประเมินความเพียงพอของขนาดกลุ่มตัวอย่างและลักษณะของประชากรที่ใช้ในการศึกษาวิจัย เช่น การศึกษาในประเทศเยอรมัน กลุ่มตัวอย่างที่คัดเข้ามามีจำนวนใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่ม exposure และกลุ่ม non-exposure (เด็กที่ได้รับนมแม่กับเด็กที่ไม่ได้รับนมแม่)⁽¹⁵⁾ การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ มีอคติใน self-selection ระหว่างกลุ่ม participant กับ non-participant เนื่องจากกลุ่ม non-participant หรือกลุ่มเปรียบเทียบนี้มีความเต็มใจเข้าร่วมการศึกษาและใส่ใจสุขภาพของตนเองมากกว่ากลุ่มปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา โดยเฉพาะหากเป็นครอบครัวที่มีโรคภูมิแพ้ก็จะสนใจประเด็นสุขภาพมากกว่ากลุ่ม participant ได้⁽¹⁸⁾ อีกการศึกษา



รูปที่ 1 ผลการสืบค้นการศึกษาโดยการทบทวนอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ PubMed และ Cochrane Library

หนึ่งในประเทศเยอรมัน พบว่าช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่างกว้างมาก (0-17 ปี) ส่งผลต่อความจำของมารดาในการเลี้ยงดูบุตร โดยเฉพาะรูปแบบและระยะเวลาการให้นมบุตร (memory bias)⁽¹¹⁾ การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นและการศึกษาในประเทศโคลัมเบีย พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย ส่งผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่กับภูมิแพ้ในเด็ก^(19,20) ทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสมและโรคภูมิแพ้ในเด็กในการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

3. ประเมินการควบคุมตัวแปรกวน (Adjusted confounder) พบว่าบทความวิจัยส่วนใหญ่ที่คัดเข้ามามีการควบคุมตัวแปรกวนในการศึกษา มีเพียงบางการศึกษาเท่านั้นที่ไม่ได้วิเคราะห์ผลการศึกษาระบบควบคุมตัวแปรกวน^(17,21)

ผลการศึกษานำเสนอตามระยะเวลาการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือเด็กที่ไม่

ได้รับนมแม่เทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่ (ไม่ระบุระยะเวลาที่ได้รับนมแม่) กลุ่มที่ 2 คือเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป กลุ่มที่ 3 คือเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 4 เดือนเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่ตั้งแต่ 4 เดือนขึ้นไป และกลุ่มที่ 4 คือเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือนเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป (ตารางที่ 1-4)

พบงานวิจัยที่ระบุความสัมพันธ์ระหว่างการไม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่กับการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้จำนวน 17 บทความ กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเหล่านี้แตกต่างกันบ้าง เช่น อายุ 0-8 ปี^(14,22) และ 2-14 ปี^(17,24) ทั้งนี้ 7 บทความระบุว่าหากไม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กเป็น 1.15-11.53 เท่าของคนที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ 3 บทความที่แสดงความเสี่ยงของโรคเป็น 1.20-3.45 เท่าของคน



ตารางที่ 1 แสดงค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk, RR) หรือค่าความเสี่ยง (Odds Ratio, OR) ระหว่างเด็กที่ไม่ได้รับนมแม่เปรียบเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่ (ไม่ระบุระยะเวลาที่ได้รับนมแม่)

Cross-sectional study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Ye M et al. (2012) (22)	Canada	14,170 children	1.69 ^{ab} (1.28-2.27)
Nagel G et al. (2009) (2)	20 countries	54,943 children	1.15 ^a (1.03-1.28)
Rodriguez Martinez C et al. (2008) (20)	Colombia	175 children	11.53 ^a (2.35-56.50)
Xu X et al. (2009) (10)	U.S.	2,410 children	1.33 ^a (0.96-1.85)
Kusunoki T et al. (2010) (23)	Japan	13,215 children	1.10 ^{ab} (0.77-1.60)
Flohr C et al. (2011) (24)	21 countries	51,119 children	1.02 ^a (0.85-1.23)
Baek JO et al. (2013) (25)	Korea	8,750 children	0.79 ^a (0.67-0.93)
Midodzi WK et al. (2008) (26)	Canada	2,711 children	0.52 ^a (0.82-0.32)
Case-control study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Surdu S et al. (2006) (7)	U.S.	25:25 children	5.56 (1.33-20.0)
Chen YC et al. (2012) (27)	Taiwan	193:386 children	3.45 ^{ab} (1.54-7.69)
Takemura Y et al. (2001) (19)	Japan	2,315: 21,513 children	0.84 ^{ab} (0.74-0.95)
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	RR (95% CI)
Kiechl-Kohlendorfer U et al. (2007) (13)	Austria	33,808 children	1.32 ^a (1.02-1.70)
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Silvers KM et al. (2012) (28)	New Zealand	1,105 children	1.20 ^{ab} (1.09-1.32)
Mihrshahi S et al. (2007) (16)	Australia	616 children	1.69 ^a (0.86-3.33)
Miller JE (2000) (17)	U.S.	1,094 children	1.15 ^a (0.89-1.47)
Chuang CH et al. (2011) (29)	Taiwan	18,733 children	0.67 ^a (0.52-0.87)
Sears MR et al. (2002) (30)	New Zealand	1,037 children	0.42 ^a (0.23-0.74)

a: Adjusted variable factors, b: Exclusive breastfeeding

ที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนกับโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคที่ดจำนวน 8 บทความ ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ส่วนใหญ่มีอายุในช่วง 0-5 ปี^(16,18,21,31,32) โดยพบค่าความเสี่ยงเป็น 1.02-1.67 เท่า ทั้งนี้ มี 2 บทความที่ระบุว่าเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนจะเสี่ยงต่อโรคในเด็กเป็น 1.25-1.45 เท่าของเด็กที่ได้รับนมแม่ 3 เดือนขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการศึกษาแบบ

cohort study ระบุว่าเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนเสี่ยงต่อโรคเป็น 1.45 เท่าของเด็กที่ได้รับนมแม่เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

พบงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 4 เดือนกับโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคที่ดจำนวน 12 บทความ กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาแตกต่างกันออกไป เช่น อายุ 1-3 ปี⁽³⁵⁻³⁷⁾ และ 7-14 ปี⁽³⁸⁾ มี 4 บทความที่ระบุว่าเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 4 เดือนเสี่ยงต่อโรคเป็น 1.37-2.00 เท่าของคนที่ยังเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ 4 เดือนขึ้นไปอย่างมีนัย

ตารางที่ 2 แสดงค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk, RR) หรือค่าความเสี่ยง (Odds Ratio, OR) ระหว่างเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือน เปรียบเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน

Cross-sectional study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Garcia-Marcos L et al. (2010) (32)	Latin America	23,624 children	1.25 ^a (1.12-1.41)
	Europe	5,063 children	1.30 ^a (1.08-1.59)
Pellegrini-Belinchon J et al. (2012) (21)	Spain	750 children	1.33 ^b (0.98-1.18)
Miyake Y et al. (2003) (33)	Japan	5,614 children	1.02 ^{ab} (0.67-1.52)
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	RR (95% CI)
Brew BK et al. (2011) (31)	- Australia (CAPS study)	- 419 (CAPS study)	1.45 ^{ab} (1.08-1.92)
	- Sweden (BAMSE study)	- 463 (BAMSE study)	
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Mihirshahi S et al. (2007) (16)	Australia	616 children	1.08 ^{ab} (0.65-1.79)
kerkhof M et al. (2003) (34)	Netherlands	304 children	1.67 ^{ab} (0.83-3.33)
Snijders BE et al. (2007) (18)	Netherlands	2,405 children	1.02 ^a (0.75-1.41)
Bergmann RL et al. (2002) (15)	German	1,314 children	0.84 ^a (0.63-1.11)

a: Adjusted variable factors, b: Exclusive breastfeeding

ตารางที่ 3 แสดงค่าความเสี่ยง (Odds Ratio, OR) ระหว่างเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 4 เดือน เปรียบเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือน

Cross-sectional study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Morass B et al. (2008) (35)	Austria	1,761 children	2.00 ^a (1-5.55)
Horak E et al. (2007) (39)	Austria	1,737 children	2.00 ^a (1.00-3.33)
Tanaka K et al. (2009) (8)	Japan	1,957 children	1.45 ^{ab} (1.04-2.00)
Nagel G et al. (2009) (2)	20 countries	54,943 children	1.10 ^{ab} (0.93-1.28)
Case-control study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Infante-Rivard C et al. (2000) (36)	Canada	457:457 children	1.09 (0.72-1.64)
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Ruijsbroek A et al. (2011)	Netherlands	3,963 children	1.37 ^a (1.19-1.58)
Miyake Y et al. (2008) (40)	Japan	763 children	1.61 ^{ab} (0.49-5.88)
Snijders BE et al. (2007) (18)	Netherlands	2,405 children	1.06 ^a (0.75-1.52)
Ludvigsson JF et al. (2005) (37)	Sweden	8,346 children	1.04 ^{ab} (0.90-1.21)
Fredriksson P et al. (2007) (38)	Finland	1,984 children	1.44 ^a (0.78-2.66)
Miyake Y et al. (2009) (9)	Japan	763 children	1.19 ^a (0.69-2.04)
Bergmann RL et al. (2002) (15)	Germany	1,314 children	0.78 ^a (0.59-1.01)

a: Adjusted variable factors, b: Exclusive breastfeeding



สำคัญทางสถิติ และมี 1 บทความที่ระบุว่าเสี่ยงเป็น 1.45 เท่า ของคนที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว 4 เดือนขึ้นไป อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องระหว่างโรคผื่นผิวหนังอักเสบ ภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กกับการได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน จำนวน 11 บทความ ซึ่งกลุ่มตัวอย่างมีอายุแตกต่างกันออกไป เช่น 1-5 ปี^(16,18,41,42) และ 1-10 ปี^(43,44) โดยพบจำนวน 3 บทความที่แสดงว่าหากเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน เสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็น 1.15-2.00 เท่าของคนที่ยังเลี้ยงลูกด้วย นมแม่ 6 เดือนขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบ 1 บทความที่แสดงความเสี่ยงต่อโรคเป็น 2.00 เท่าของคนที่ยังเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว 6 เดือนขึ้นไปอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ผลการประเมินความเสี่ยงของอคติระหว่างการศึกษิต่างๆ

บทความวิจัยที่ถูกคัดเข้ามาในการทบทวนวรรณกรรม

อย่างเป็นระบบมีหลายรูปแบบการศึกษา เช่น Cross-sectional study, Case-control study และ Cohort study แต่ละรูปแบบการศึกษามีข้อจำกัดแตกต่างกัน เช่น การศึกษาแบบ Cross-sectional study จะบอกความน่าเชื่อถือและความหนักแน่นของผลการศึกษาดำเนินน้อยกว่ารูปแบบการศึกษาคู่กัน ตัวอย่างจะมีความแตกต่างกันของอายุ เช่น อายุเด็กน้อยกว่า 5 ปี^(22,29,31) และอายุมากกว่า 5 ปี^(23,24,33) ซึ่งหากกลุ่มตัวอย่าง เป็นเด็กวัยเรียนหรืออายุมาก การได้รับนมแม่อย่างไม่เหมาะสมอาจไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเพียงอย่างเดียว เพราะการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดอาจเกิด จากปัจจัยอื่นจากสิ่งแวดล้อมไม่ได้ เช่น ฝุ่น สภาพแวดล้อมจาก ที่อยู่อาศัย มลพิษทางอากาศ⁽⁴⁶⁾ ทั้งนี้บางบทความไม่ได้ควบคุม ตัวแปรอื่น^(17,21) บางบทความไม่ระบุระยะเวลาที่ให้ นมบุตร^(7,10,13,19,20,22,23,27) ทำให้ผลการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทาง สถิติ และไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ให้ นมบุตรกับการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กได้

ตารางที่ 4 แสดงค่าความเสี่ยง (Odds Ratio, OR) ระหว่างเด็กที่ได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน เปรียบเทียบกับเด็กที่ได้รับนมแม่มากกว่า หรือเท่ากับ 6 เดือน

Cross-sectional study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Nagel G et al. (2009) (2)	20 countries	54,943 children	1.15 ^a (1.00-1.33)
Schmitz R et al. (2012) (11)	Germany	17,450 children	1.03 ^{ab} (0.83-1.28)
Case-control study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
Karunasekera KA et al. (2001) (44)	Sri Lanka	300:300 children	2.00 ^{ab} (1.2-3.2)
Martel MJ et al. (2009) (45)	Canada	5,226:104,520 children	1.30 ^a (0.97-1.75)
Sahakyan A et al. (2006) (43)	U.S.	85:155 children	2.00 ^a (0.9-4.5)
Purvis DJ et al. (2005) (42)	New Zealand	87:463 children	0.10 ^a (0.03-0.40)
Cohort study			
Reference (year)	Location	Study population	OR (95% CI)
von Kobyletzki LB et al. (2012)(41)	Sweden	3,124 children	1.57 ^a (1.03-2.39)
Miyake Y et al. (2008) (40)	Japan	763 children	2.63 ^a (0.73-9.09)
Snijders BE et al. (2007) (18)	Netherlands	2,405 children	1.25 ^a (0.89-1.75)
Mihrshahi S et al. (2007) (16)	Australia	616 children	1.11 ^a (0.71-1.72)
Bergmann RL et al. (2002) (15)	Germany	1,314 children	0.85 ^a (0.65-1.10)

a: Adjusted variable factors, b: Exclusive breastfeeding

วิจารณ์

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบงานวิจัยที่แสดงว่านมแม่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจำนวน 15 บทความ และพบจำนวน 17 บทความที่แสดงว่านมแม่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และบางบทความพบว่านมแม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคภูมิแพ้ในเด็ก เนื่องจากโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กมีปัจจัยหรือตัวแปรกวน (Confounder) อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค นอกจากการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสม เช่น ปัจจัยทางพฤติกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ซึ่งหลายการศึกษาที่คัดเข้ามานี้ได้มีการควบคุมตัวแปรกวน แต่ไม่ได้ควบคุมทุกตัวแปรที่เกี่ยวข้อง ดังนั้นผลการศึกษาคั้งนี้จึงพบว่านมแม่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรค และมีบางบทความที่แสดงว่านมแม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค โดยแต่ละงานวิจัยได้อภิปรายผลการศึกษาไว้ เช่น รูปแบบการศึกษาที่ใช้เป็น Cross-sectional study ซึ่งพบอคติ (Bias) ได้แก่ Recall bias เกี่ยวกับข้อมูลระยะเวลาให้นมบุตร^(10,11) เกิดจาก Selection bias⁽³⁵⁾ เกิด Misclassification⁽²⁴⁾ กลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็ก และไม่เป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมด อาจไม่สามารถนำผลการศึกษาไปใช้กับประชากรทั่วไปได้⁽²⁰⁾ การศึกษาแบบ Case-control study เกิดอคติจาก Selection bias⁽⁴²⁾ และการศึกษาแบบ Cohort study เกิดอคติจาก Selection bias และ Recall bias⁽¹⁸⁾ เกิดการ Lost follow-up⁽⁹⁾ บางบทความไม่ได้นำเสนอผลการวิจัยแบบควบคุมตัวแปรกวน (Confounder) แต่ไม่ได้ระบุเหตุผล^(17,21) แต่บางบทความระบุว่าได้ทำการควบคุมตัวแปรกวนในขั้นตอนออกแบบการศึกษาโดยจับคู่ (Matching) ตัวแปรที่อาจจะส่งผลต่อการศึกษาในกลุ่ม Case และ Control^(7,36)

บางบทความมีผลการศึกษาแตกต่างจากบทความส่วนใหญ่ โดยพบว่าการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก การศึกษาเหล่านี้ได้อภิปรายผลการศึกษาแตกต่างกัน เช่น บางการศึกษาระบุว่า

กลุ่มตัวอย่างที่เลือกมาระหว่าง participant และ non-participant มีพฤติกรรมการให้นมบุตรไม่แตกต่างกันระหว่างการให้นมแม่กับการให้นมวัวหรืออาหารเสริม และไม่ได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลให้แม่ต้องให้นมวัวแก่บุตรแทนนมแม่ เช่น แม่เป็นโรคภูมิแพ้⁽¹⁵⁾ และบางการศึกษาระบุว่าเกิดจาก Recall bias ส่งผลต่อความถูกต้องของข้อมูลโดยเฉพาะรูปแบบการให้นมบุตรและกลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็กซึ่งผลการศึกษานี้อาจไม่สามารถสะท้อนในประชากรทั่วไปได้⁽¹⁹⁾ ข้อมูลด้านการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ไม่ได้แยกแยะระหว่างเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว (Exclusive breastfeeding) กับการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่และอาหารเสริม (Mixed breastfeeding) และกลุ่มตัวอย่างโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้นั้นอาจเกิดจากปัจจัยด้านสุขลักษณะ (hygienic) ได้ด้วย⁽²⁹⁾ บางการศึกษาระบุว่าการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อาจเป็นปัจจัยที่ช่วยป้องกันการเกิดโรคภูมิแพ้ได้ในช่วงระยะแรกของเด็ก (Short-lived) ซึ่งไม่ได้ส่งผลในระยะต่อมา⁽⁴²⁾

การวินิจฉัยโรคเพื่อคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าก็มีความแตกต่างกัน บางงานวิจัยใช้ข้อมูลจากประวัติการวินิจฉัยจากแพทย์ (Medical records)^(7,14) บางงานวิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากแบบสอบถามและการตรวจร่างกาย (Skin prick test; SPTs)^(2,13,16) และบางงานวิจัยใช้แบบสอบถามตามเกณฑ์มาตรฐาน (International Study of Asthma and Allergy in Children; ISAAC)^(8,9,23,35,41) หรือ The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents; KiGGs)⁽¹¹⁾ หรือประวัติการได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์^(38,43) โดยสอบถามจากพ่อแม่เด็ก ซึ่งหากงานวิจัยตรงกับเกณฑ์การคัดเลือกก็จะถูกพิจารณาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้คำสำคัญในการค้นหาคำความเข้ามาเท่านั้น ไม่ได้พิจารณาจากเกณฑ์การวินิจฉัยโรค การศึกษาก่อนหน้าของ Gdalevich และคณะ ค.ศ. 2001⁽¹²⁾ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อหาค่าความสัมพันธ์ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างน้อย 3 เดือนกับโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้ โดยเน้นงานวิจัยแบบ prospective studies และมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคผื่นผิวหนังอักเสบ



ภูมิแพ้ที่ชัดเจน ซึ่งพบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 18 บทความ โดยพบว่าการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้เป็น 1.11-6.67 เท่าของคนที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียวเป็นเวลา 3 เดือนขึ้นไป และพบ 5 บทความที่ระบุว่าผลการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้เป็น 2.04-6.67 เท่าของคนที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว 3 เดือนขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ (meta-analysis) พบค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.68 (95% CI:0.52-0.88) หรือหากได้รับนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นภูมิแพ้เป็น 1.47 (95% CI:1.14-1.92) จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาของ Gdalevich M และคณะสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ซึ่งพบว่าหากเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น้อยกว่า 3 เดือนจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดเป็น 1.02-1.67 เท่าของคนที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ และพบค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็น 1.25-1.45 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ การศึกษานี้ยังไม่ได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมนี้ใช้การสืบค้นจากฐานอิเล็กทรอนิกส์จำนวน 2 ฐาน อาจส่งผลต่อความครอบคลุมของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ซึ่งงานวิจัยที่ยังไม่ได้รับการตีพิมพ์จะไม่ถูกคัดเข้ามายังการศึกษา และงานวิจัยบางฉบับไม่สามารถค้นหาบทความฉบับเต็มได้ จะไม่สามารถพิจารณารายละเอียดของบทความได้ โดยงานวิจัยนี้ทำการคัดเข้าทุกงานวิจัยที่แสดงผลการศึกษาเกี่ยวกับค่าความเสี่ยงและค่าความสัมพันธ์ (OR, RR) ต่อการเกิดโรคภูมิแพ้ แม้ว่าผลการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อยุติ

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสม เช่น เด็กที่ไม่ได้รับนมแม่มีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรค

หืดในเด็ก ด้วยค่าความเสี่ยงและค่าความสัมพันธ์ (OR, RR) ระหว่าง 1.15-11.53 เท่าของเด็กที่ได้รับนมแม่ และหากเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างไม่เหมาะสมโดยเด็กได้รับนมแม่น้อยกว่า 6 เดือนจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคภูมิแพ้ในเด็ก 1.15-2.00 เท่าของเด็กที่ได้รับนมแม่ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องตามนโยบายขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ที่ระบุว่าควรส่งเสริมให้แม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่เพียงอย่างเดียว (Exclusive breastfeeding) ในช่วง 6 เดือนแรก⁽⁴⁾ แต่มีบทความบางส่วนสะท้อนให้เห็นว่านมแม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็ก เนื่องจากโรคนี้มีปัจจัยอื่นอีกมากที่ไม่สามารถควบคุมได้หมด

อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวมีความสำคัญมากในการสะท้อนให้เห็นความสำคัญของนมแม่ นอกจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ช่วยป้องกันการเกิดโรคผื่นผิวหนังอักเสบภูมิแพ้และโรคหืดในเด็กได้แล้ว ยังเป็นการกระตุ้นสายใยรักเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างแม่และบุตร ตลอดจนสร้างความอบอุ่นภายในครอบครัวได้อีกด้วย ดังนั้นควรมีการส่งเสริมสนับสนุนนโยบายเกี่ยวกับการรณรงค์การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ โดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรก ทั้งนี้การศึกษาต่อไปควรทำการวิเคราะห์ทางสถิติ (Meta-analysis) และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคภูมิแพ้กับการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างเดียวในระยะเวลาต่าง ๆ โดยใช้รูปแบบการศึกษาและวิธีการศึกษาที่บอกความน่าเชื่อถือและความหนักแน่นของผลการศึกษาได้ ตลอดจนมีการควบคุมตัวแปรกวน (Confounder) ที่น่าจะส่งผลต่อการศึกษานี้ได้ เช่น รูปแบบการศึกษา Case-control study, Cohort study

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้อยู่ภายใต้แผนยุทธศาสตร์การพัฒนาด้านนี้ ภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงของประชากรไทย โดยได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการส่งเสริมสุขภาพ (สสส.) และขอขอบคุณคณะที่ปรึกษาด้านโรคภูมิแพ้และการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr.* 2010 Feb;156(2 Suppl):S3-7.
2. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, Bjorksten B, Chen YZ, Wang H, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):993-1002.
3. สุวัฒน์ เบญจพลพิทักษ์, พรหมทิพา จัตรชาตรี, แสงศุกวานิช ภ. การทบทวนวรรณกรรมกรณีแม่กับโรคภูมิแพ้: ศูนย์นมแม่แห่งประเทศไทย; 2551.
4. World Health Organisation. Infant and young child feeding : model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals: World Health Organization 2009.
5. Allen J, Hector D. Benefits of breastfeeding. *N S W Public Health Bull.* 2005 Mar-Apr;16(3-4):42-6.
6. Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther.* 2009 Mar;121(3):273-84.
7. Surdu S, Montoya LD, Tarbell A, Carpenter DO. Childhood asthma and indoor allergens in Native Americans in New York. *Environ Health.* 2006;5:22.
8. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. Association between breastfeeding and allergic disorders in Japanese children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Apr;14(4):513-8.
9. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, et al. Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 May;20(3):234-41.
10. Xu X, Dailey AB, Freeman NC, Curbow BA, Talbott EO. The effects of birthweight and breastfeeding on asthma among children aged 1-5 years. *J Paediatr Child Health.* 2009 Nov;45(11):646-51.
11. Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Dec;23(8):716-23.
12. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Oct;45(4):520-7.
13. Kiechl-Kohlendorfer U, Horak E, Mueller W, Strobl R, Haberland C, Fink FM, et al. Neonatal characteristics and risk of atopic asthma in schoolchildren: results from a large prospective birth-cohort study. *Acta Paediatr.* 2007 Nov;96(11):1606-10.
14. Ruijsbroek A, Wijga AH, Kerkhof M, Koppelman GH, Smit HA, Droomers M. The development of socio-economic health differences in childhood: results of the Dutch longitudinal PIAMA birth cohort. *BMC Public Health.* 2011;11:225.
15. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2002 Feb;32(2):205-9.
16. Miharshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007 May;37(5):671-9.
17. Miller JE. Predictors of asthma in young children: does reporting source affect our conclusions? *Am J Epidemiol.* 2001 Aug 1;154(3):245-50.
18. Snijders BE, Thijs C, Kummeling I, Penders J, van den Brandt PA. Breastfeeding and infant eczema in the first year of life in the KOALA birth cohort study: a risk period-specific analysis. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):e137-41.
19. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, et al. Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma : the Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol.* 2001 Jul 15;154(2):115-9.
20. Rodriguez Martinez C, Sossa M, Goss CH. Factors associated with severe disease in a population of asthmatic children of Bogota, Colombia. *J Asthma.* 2008 Mar;45(2):141-7.
21. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012 May-Jun;40(3):164-71.
22. Ye M, Mandhane PJ, Senthilselvan A. Association of breastfeeding with asthma in young Aboriginal children in Canada. *Can Respir J.* 2012 Nov-Dec;19(6):361-6.
23. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Mukaida K, et al. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Feb;21(1 Pt 1):60-6.
24. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2011 Dec;165(6):1280-9.
25. Baek JO, Hong S, Son DK, Lee JR, Roh JY, Kwon HJ. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):79-85.
26. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology.* 2008 Jun;13(4):537-45.
27. Chen YC, Tsai CH, Lee Y. Gestational medication use, birth



- conditions, and early postnatal exposures for childhood asthma. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:913426.
28. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr.* 2012 Jun;160(6):991-6 e1.
29. Chuang CH, Hsieh WS, Chen YC, Chang PJ, Hurng BS, Lin SJ, et al. Infant feeding practices and physician diagnosed atopic dermatitis: a prospective cohort study in Taiwan. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb;22(1 Pt 1):43-9.
30. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet.* 2002 Sep 21;360(9337):901-7.
31. Brew BK, Kull I, Garden F, Almqvist C, Bergstrom A, Lind T, et al. Breastfeeding, asthma, and allergy: a tale of two cities. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Feb;23(1):75-82.
32. Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole 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 Aug;21(5):878-88.
33. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2003 Mar;33(3):312-6.
34. Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC, et al. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy.* 2003 Oct;33(10):1336-41.
35. Morass B, Kiechl-Kohlendorfer U, Horak E. The impact of early lifestyle factors on wheezing and asthma in Austrian preschool children. *Acta Paediatr.* 2008 Mar;97(3):337-41.
36. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol.* 2001 Apr 1;153(7):653-8.
37. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 May;16(3):201-8.
38. Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJ. Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study. *BMC Pediatr.* 2007;7:39.
39. Horak E, Morass B, Ulmer H. Association between environmental tobacco smoke exposure and wheezing disorders in Austrian pre-school children. *Swiss Med Wkly.* 2007 Nov 3;137(43-44):608-13.
40. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, et al. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Sep;19(6):490-6.
41. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol.* 2012;12:11.
42. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ, et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol.* 2005 Apr;152(4):742-9.
43. Sahakyan A, Armenian HK, Breitscheidel L, Thompson ME, Enokyan G. Feeding practices of babies and the development of atopic dermatitis in children after 12 months of age in Armenia: is there a signal? *Eur J Epidemiol.* 2006;21(9):723-5.
44. Karunasekera KA, Jayasinghe JA, Alwis LW. Risk factors of childhood asthma: a Sri Lankan study. *J Trop Pediatr.* 2001 Jun; 47(3):142-5.
45. Martel MJ, Rey E, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15;169(2):195-205.
46. ปรียานุช นิลิรุ่งเรือง, นรลักษณ์ เอื้อกิจ. ปัจจัยทำนายพฤติกรรมป้องกันอาการภูมิแพ้ในเด็กวัยเรียน. *วารสารพยาบาลสาธารณสุข.* 2013;27(2).