

## Çocukluk Çağında Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları ve Astım İlişkisi

---

Nihat Sapan\*

### ÖZET

Çocukluk çağında görülen viral solunum yolu enfeksiyonları ile astım arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişki çocukluk çağında astımın başlamasına neden olma şeklinde olabilir. Ayrıca astımlı olgularda ise astım ataklarının başlaması şeklinde olabilir. Bu yazıda viruslarla astım arasındaki ilişkiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Astım, solunum yolu viral enfeksiyonları

### SUMMARY

#### Respiratory Virus Infections and Asthma in Childhood

It is known that, the interrelationship between virus infections and asthma. In that relation, the first findings of asthma may begin after a respiratory viral infection. On the other hand respiratory viral infections can cause an asthma attack in asthmatic children. The relationships between respiratory virus infections and asthma were discussed in this report.

**Key words:** Asthma, respiratory viral infections

---

### GİRİŞ

Solunum yollarında obstrüksiyon ve inflamasyon ile seyreden bronşial astımın etyolojisinde viral enfeksiyonların rolü olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar ve astım arasındaki ilişki oldukça geniş bir konudur.

### RESPIRATUVAR VİRUSLAR

Respiratuvar Sinsitiyal Virus (RSV), Rinoviruslar, İnfluenza Virusları, Parainfluenza Virusları, Adenoviruslar ve Coronaviruslar. Respiratuvar virusların her biri solunum yolundaki yerleşme yerine, virulansına, nioküle olan virus sayısına ve konağın direncine bağlı olarak basit bir soğuk algınlığı, nezle durumundan şiddetli pnömoniye kadar değişen tabloları ortaya çıkarabilmektedir (1).

Bebeklik döneminde ortaya çıkan vizing (hışiltı) ile solunum yollarının RSV enfeksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (2). Süt çocukluğu çağındaki en sık görülen virus RSV'dir, süt çocukluğu dönemindeki vizingli vakaların % 50'sinin ve bronşiolit vakalarının % 80'inin nedeni RSV'dir (2,3). Bebeklik döneminde en yüksek RSV insidansı 6 hafta ile 6 ay arasındaki dönemdedir (4). Genel olarak çocukların % 70 kadarı ilk yaş içinde, hemen hepsi 3 yaşa kadar RSV ile enfekte olurlar ve % 90 kadar bir oranda RSV serolojik cevabı saptanır (5). İlk 2 yaş içinde hışiltının ortaya çıkmasına en sık olarak neden olan viruslar RSV ve Parainfluenza'dır. 2 yaştan sonraki dönemde ise Rinoviruslar dominant olmaktadır (1). Ancak hışiltılı çocukların % 60-70 kadarında bulgular ileri yaşlarda kaybolur. RSV ile hışiltı ortaya çıkan çocukların yaklaşık olarak üçte birinde devam eden ve tekrarlayan hışiltı görülme riski vardır (2). Ayrıca bu dönemde Influenza ve Parainfluenza virusları da astımlı olgularda bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

Okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada hışiltı ataklarının % 80-85 kadarında PCR yöntemiyle virusların etken olduğu gösterilmiştir ve en sıklıkla rastlanan Rinoviruslar olarak bulunmuştur (56). Bir başka çalışmada benzer teknikle erişkinlerde % 44 ağır ve % 54 daha hafif hışiltı atağına Rinovirusların neden olduğu gösterilmiştir (7).

Daha büyük çocuklarda ise majör virus tipi olarak Rinoviruslar görülmekte olup akut respiratuvar hastalıkların yaklaşık olarak % 60 kadarında neden olmaktadır (8). Bu dönemde Influenza virüsleri epidemiler şeklinde görülebilmektedir. Yaptığı hastalık hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır akciğer enfeksiyonuna kadar değişen ve yüksek mortalite nedeni olabilen tablolar ortaya çıkarabilirler. Parainfluenza virüsleri bütün yaş gruplarında enfeksiyona neden olabilmektedir ve özellikle küçük çocuklarda laringotrakeobronşiti (kurp) ortaya çıkarmaktadır (1). Adenovirüsler hafif soğuk algınlığına neden olabilirler, bunun yanında ağır pnömeni nedeni olabilmektedirler (1). Coronavirüsler soğuk algınlığı durumlarının % 10-15 kadarında etken olarak karşılaşılan virüslardır (1).

## **VİRAL TANI METODLARI**

Üst solunum yolu enfeksiyonları ile astım arasındaki yakın ilişki zunu zamandan beri bilinmektedir. Ancak virus tanı yöntemlerinin yeterince gelişmiş olmaması nedeniyle konuya uzun yıllar gereken önem verilememiştir. Rinovirüslerin ve Coronavirüslerin üst solunum yolu enfeksiyonlarının % 75 kadarından sorumlu olmalarına rağmen standart yöntemlerle saptamak mümkün olmamaktadır. Hem laboratuvarlardaki hücre kültür sistemlerinde yeterince iyi üretilmemekte hem de immüno Floresan ve serolojik yöntemlerle yeterince saptanamamaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni virus tanı metodları özellikle rinovirus ve coronavirüslerin tanısının eskiye oranla 3-5 kat daha fazla konulmasını sağlayabilmektedir (9-12).

## **VİRUS ENFEKSİYONU VE ASTMA ATAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

İki toplum taramasında (PRC ile), çocuklardaki astım ataklarının % 85'inin erişkinlerde ise % 44'ünün üst solunum yolu enfeksiyonları ile provoke olduğu gösterilmiştir (6,7). Viral enfeksiyonların ağır astım ataklarına yol açabilmektedir. Respiratuvar enfeksiyonların mevsimsel dağılımı ile astımlı çocuk ve erişkinlerin hastaneye yatma sıklıkları arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır (13). Çocuklardaki majör faktör okula başlamadır. Virus enfeksiyonları ile astım mortalitesi arasında ilişki vardır (14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonların ağır astım ataklarına yol açabildiğine ait bulgular da elde edilmiştir. Kış döneminde özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda ve 45 yaşın üzerindeki erişkinlerde, astım mortalite nedeni olabilmektedir (1,14).

## **VİRUSLA ORTAYA ÇIKAN ASTIM ATAKLARININ MEKANİZMALARI**

Virus enfeksiyonları ile ortaya çıkan astım ataklarının mekanizmaları oldukça kompleksdir. Başlangıçta cevaplanması gereken önemli bir soru virus enfeksiyonlarının direkt olarak alt solunum yollarını ve lokal mekanizmaları etkileyerek mi astımı başlattığı, yoksa sadece üst solunum yollarını enfekte edip indirekt etkiyle mi alt solunum yollarını etkilediğidir.

### **• Alt Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları:**

Bazı tip virüsler alt solunum yollarını enfekte eder ve virus replikasyonu burada olur, özellikle Adenovirus, RSV ve Influenza virüsleri bu şekilde davranır. Rinovirüslerin is alt solunum yollarını enfekte edip etmediği konusunda farklı bilgiler vardır. Rinovirüslerin optimum replikasyon sıcaklığı 33 0C'dir ve bu ısı burunda sağlanmaktadır (15). Alt solunum yolları daha sıcak olup 37 0C'dir, virus replikasyonu için daha elverişsizdir. Bu nedenle rinovirüslerin akciğerde replike olmadığına inanılmaktaydı, ancak rinovirüslerin alt solunum yollarını enfekte ettiğini gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Son yapılan çalışmalarda laboratuvar şartlarında in vitro 37 0C'de rinovirüslerin replike olabildiği gösterilmiştir (1).

### **\* İnflamatuar Hücre Toplanması Virusla Ortaya Çıkan Astım Ataklarındaki Rolü:**

Solunum yolları virus enfeksiyonları normal olarak CD4 Th1 ve CD8 + Tc1 cevabı ve IFN-gama ve IL-2 artışına yol açar ve antiviral aktiviteye sahip olan NK hücrelerinin proliferasyonu yoluyla etkilerini gösterirler (16). Th2 veya Tc2 cevapları ise IL-4 yoluyla IgE yapımını ve IL-5'i indükleyen ve eozinofil inflamasyonunu ortaya çıkaran etkisiyle astım patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Tip-1 cevap, antiviral sitokin üretilmesi için, NK aktivitesi için ve sitotoksik lenfosit

aktivitesi için çok önemlidir. Tip-2 cevap, IL-6 yapımı için ve antiviral aktivitede çok önemli olan IgA yapımının sağlanması için çok önemlidir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada çok çeşitli inflamatuvar hücre tiplerinin ve çeşitli faktörlerin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. Atopik kişilerde rinovirus enfeksiyonları sırasında IL-5'in artmasıyla Th2 benzeri cevap verilebildiği gösterilmiştir (17). Bunun yanında süt çocuklarındaki RSV ile oluşan bronşiolitlerde Tip-2 cevap, gelişebildiği gösterilmiştir (18). Her iki cevabın da aşırı dozda olması zararlı etkilere nedne olur. Örneğin aşırı Tip-2 cevap artmış allerjik inflamasyona, aşırı Tip-21 cevap ise IFN-gama-pozitif CD+4 T hücrelerin artışı ile artmış inflamasyona neden olmaktadır. Nötrofiller virusla ilgili inflamatuvar cevapta üst solunum yollarında bulunurlar ve virusla ortaya çıkan astma atakları sırasında bu çocukların nasal aspiratlarında artmış miktarda Nötrofil Kemotaktik Faktör IL-8 ve nötrofil kaynaklı myeloperoksidoz bulunur (17). IL-8 deneysel olarak rinovirus-16 ile enfekte edilmiş kişilerin nasal sekresyonlarında artmış olarak bulunmuştur ve bu bulgu havayolu hiperreaktivitesi ile korelasyon göstermektedir (18). Bronşial ve alveoler epitelyal hücrelerde rinovirus replikasyonu ile monositlerin enfekte olmasının bir sonucu olarak IL-8 serbestlendiği in vitro olarak gösterilmiştir (19). Rinovirusların pulmoner makrofajlara da bağlanabildiği fakat onları enfekte edemediği, ayrıca rinovirusların makrofajlardan TNF-alfa sekresyonunu indüklediği gösterilmiştir (20). Son olarak yayınlanan bir çalışmada deneysel rinovirus enfeksiyonu sırasında balgamdaki nötrofillerde IL-8 miktarının artmış olduğu gösterilmiştir (21). Ancak bütün bunlara rağmen alt solunum yolu viral enfeksiyonlarında nötrofillerin rolü tam olarak açıklanamamıştır, bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Eozinofiller astımda havayollarında artmış olarak bulunurlar ve birçok çalışmada viral enfeksiyonlarla astım ilişkisinin eozinofillerin rolü olduğu konusundaki kanıtlar bulunmuştur. Astımlı çocuklarda rinovirus enfeksiyonları sırasında nasal sekresyonlarda eozinofil MBP'in yüksek olarak bulunduğu gösterilmiştir (22). Deneysel rinovirus enfeksiyonlarında bronş biyopsilerinde intraepitelyal eozinofil sayısı artmış olarak bulunmakta ve astımlılarda astımlı olmayanlara göre daha uzun süre devam etmektedir (21). Bu bulgular eozinofil infiltrasyonunun klinik olarak astım atağına yol açan en önemli nokta olduğunu desteklemektedir. Eozinofil infiltrasyonuna ek olarak akut soğuk algınlığında havayolları epitelinde ve submukozada yoğun CD3+, CD4+ ve CD8+ lenfosit infiltrasyonu gösterilmiştir (23). Ancak bu durum astmatik ve nonastmatik bireylerde farklılık göstermemektedir, hücrelerin fenotiplerinde farklılık olabileceği düşünülmektedir.

#### **\* Virusla Ortaya Çıkan Astım Ataklarındaki Hücresel İnfiltrasyonun Mekanizmaları;**

Havayolu epitel hücreleri virus girişinin başlangıç noktasını oluşturur ve virusla ortaya çıkan astımda hücresel infiltrasyonda etkili olan çok çeşitli sitokinler ve adhezyon molekülleri gibi birçok biyolojik olarak aktif molekülün üretilmesi ve ekspresyona edilmesi ile ilgili kapasiteye sahiptirler. In vitro çalışmalarda rinovirus enfeksiyonunun havayolu epitel hücrelerinin ICAM-1 reseptörünü indüklediği gösterilmiştir (24,25). ICAM-1 astım patogeneğinde önemlidir, rinovirus enfeksiyonlarında artmış olan ICAM-1 ekspresyonu eozinofillerin ve intraepitelyal lenfositlerin inflamasyonunda ve aktivasyonunda rol oynamaktadır. Son çalışmalarda deneysel olarak geliştirilmiş olan rinovirus enfeksiyonlarında bronş epitel hücrelerinde artmış ICAM-1 ekspresyonu in vivo olarak gösterilmiştir (26). Aynı bulgu RSV enfeksiyonundan sonra da gösterilmiştir (27). Buna göre ICAM-1 ekspresyonu birçok respiratuvar virus enfeksiyonundan sonra artmaktadır. Yine respiratuvar enfeksiyonlar sırasında ICAM-1 reseptörünün indüklenmesi yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir hedef olabilir. Viral enfeksiyonlar sırasında astımlı hastalarda görülen eozinofil infiltrasyonu epitel hücrelerinden eozinofillere direkt olarak etki ederek bölgeye göç etmelerine ve aktif hale geçmelerine neden olan sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesi sonucu ortaya çıkmış olabilir. Örneğin RANTES potent bir eozinofil kemoatraktanı ve aktivitarötür. RANTES virusla astım atağı gelişen hastaların nasal aspiratlarında artmış olarak bulunmuştur. In vitro olarak influenza tip A, RSV ve Rinovirus ile enfekte olmuş bronş epitel hücrelerinde RANTES üretimi artmaktadır (28,29).

#### **\* Virusla Ortaya Çıkan Astım Ataklarında Bronşial Hiperreaktivitenin Ortaya Çıkması:**

Nonspesifik bronşial hiperreaktivite astımın önemli bir bulgusudur ve normal, allerjik ve astımlı bireylerde viral enfeksiyonlarla indüklediği gösterilmiştir (30-33). Solunum sisteminin viral enfeksiyonları nonspesifik bronşial hiperreaktiviteyi indüklemekte ve virus-astım ilişkisinde rol oynamaktadır. Ancak bunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

### \* Astım ataklarında bronşial hiperreaktivitenin indüklenmesinin mekanizmaları;

Burada etkili olan önemli bir yol, vagal yolla bronkokonstriksiyonun ortaya çıkmasıdır. Viral enfeksiyondan sonra kolinerjik sinir sisteminin (parasempatik sistem) aktivitesi ilk olarak Empey ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olup, virüsle enfekte olan kişilerde histamin testinde artmış reaktivite saptanmıştır (30).

Eozinofiller virüsle ortaya çıkan astım atağında çok önemli rol oynamaktadır. Özellikle Major Basic Protein, M2 muskarinik reseptörlerin fonksiyon kaybına neden olmaktadır (34). Bronş epitel hücreleri arasında bulunan duyu C fibrillerinin stimülasyonu virüsle ortaya çıkan bronşial hiperreaktivitede önemlidir. Solunum yollarının otonomik innervasyonu kolinerjik ve adrenerjik sistem ile olmaktadır. Kolinerjik uyarı bronkokonstriksiyona neden olurken, adrenerjik uyarı bronkodilatasyon yapar. Bu iki sistem dışında üçüncü bir sistem daha vardır, bu da nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sistemdir. Bu sistem solunum yollarında düz kas kasılmasına (uyarıcı NANC=eNANC) veya düz kas relaksasyonuna (inhibe edici = iNANC) neden olmaktadır. Uyarıcı cevap Substance P, Nörokinin A gibi nöropeptidler aracılığı ile olmaktadır. İnhibitör (gevşetici) cevabın önemli nörotransmitteri Nitrik Oksittir (NO). NO güçlü bir mediatördür ve astım patogenezinde koruyucu etkisi vardır. De Gouw ve arkadaşları rinovirus enfeksiyonu sırasında artmış NO seviyelerinin bronşial hiperreaktiviteden koruduğunu göstermiştir (35). Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 rinovirus enfeksiyonlarında artmaktadır. Rinovirusla enfekte olmuş astımlı olgularda arttığı gösterilmiştir (36). IL-6 inflamatuvar hücre göçünde önemli bir sitokindir. Ayrıca IL-11'de artmaktadır. RSV, Parainfluenza ve Rinoviruslar IL-11 yapımını stimüle ederler (37). IL-11'in ÜSY enfeksiyonu geçiren çocukların nasal sekresyonlarında artmış olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak görülen vızingle IL-11 seviyeleri arasında korelasyon gösterilmiştir. Havayolu inflamasyonunda ve havayolu duvarının kalınlaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir.

### Viral Enfeksiyonlar ve Allerjik Duyarlılık:

RSV enfeksiyonunun bronşial hiperreaktivitenin yanında allerjen duyarlılığını da ortaya çıkardığı gösterilmiştir (1). Burada hasarlanmış epitelden allerjenlerin artmış penetrasyonu söz konusu olabilir. Virüslerle mücadele için Th1 cevabı gereklidir. Astım ise Th2 cevabla ilişkilidir. Th1 cevap yeterince verilemezse hem virüsler daha geç temizlenir hem de bulgular daha uzun süre devam eder ve daha şiddetli olur. Astımlılarda viral enfeksiyonlar sırasında semptomların daha ağır olarak görüldüğü bilinmektedir.

### RSV Bronşioliti Astım Gelişmesine Yol Açar mı?

Viral enfeksiyonların allerjik duyarlılık artışına yol açmasının yanında birçok çalışmada çocukluk çağında bronşiolit geçiren olgularda astım insidansının artmış olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada eşleştirilmiş kontrol grubunda astım insidansı % 11 iken RSV ile bronşiolit geçiren olgulardaki astım insidansı % 23 olarak bulunmuştur (38). Buna göre erken dönemde geçirilmiş olan RSV enfeksiyonu daha sonraki dönemde atopi ve astım gelişmesi için bir marker olabilir ya da şiddetli RSV bronşioliti geçirilmesi TH2 fenotipin ortaya çıkmasına neden oluyor olabilir. Bu hipotezi destekleyen invitro ve invivo kanıtlar vardır. Bazı RSV proteinleri akciğerlerde eozinofili ve Th2 sitokin salınmasına neden olmaktadır (39).

### Solunum Sistemi Viral Enfeksiyonlarının Astım Gelişmesindeki Rolü:

Yaşamın ilk aylarında geçirilen viral solunum sistemi enfeksiyonlarının atopi ve astım gelişmesinde koruyucu mu yoksa predispozan faktör olarak mı etki ettiği konusu tartışmalıdır. Sadece allerjenle karşılaşmayla kıyaslandığında viral respiratuvar enfeksiyonlar sırasında allerjenle karşılaşmanın birlikte olması allerjen duyarlılığının artmasına yol açmaktadır (1). Bu bulgu ve RSV bronşiolitinin daha sonraki dönemde atopi ve astım gelişmesindeki rolü, genel olarak çocukluk çağındaki viral enfeksiyonların allerji ve astım gelişmesindeki riski artırdığını desteklemektedir. Son yıllarda tartışılan konu tüberküloz, kızamık, boğmaca gibi ciddi enfeksiyonların insidansında azalma ile birlikte ailelerin küçülmesi, daha az insanın yaşadığı evler ve genel sağlık koşullarının iyileşmesi, respiratuvar enfeksiyonlarının daha az görülmesine yol açmış ve buna paradoks olarak gelişmiş ülkelerde atopi ve astım insidansında artış

ortaya çıkmıştır (41). Batı Afrikalı çocuklarda kızamık epidemileri sırasında vahşi virus ile enfekte olan ve şiddetli kızamık enfeksiyonu geçiren çocukların oluşan güçlü Th1 cevap nedeniyle kızamık aşısı ile aşılanarak bağışıklık sağlanan çocuklara göre daha az atopik oldukları gösterilmiştir (41). Hepatit A seropozitif İtalyan öğrencilerde ve PPD yanıtı pozitif bulunan Japon çocuklarında, atopi daha düşük oranda bulunmuştur (42,43). Bir veya birden fazla büyük kardeşi olan çocuklarda muhtemelen respiratuvar enfeksiyon sıklığının fazla olması nedeniyle atopi gelişimi daha az olarak bulunmuştur (40). Bu çalışmalar bebeklerin enfeksiyona erken dönemde maruz kalmasının muhtemelen Th-1 lenfosit cevabını stimüle ederek atopi ile ilişkili olan Th-2 lenfosit cevabını baskılayarak immün sistemi stimüle ettiği ve daha sonraki dönemde allerji gelişme riskini azalttığı fikrini desteklemektedir. Enfeksiyonların şiddeti, giriş yolu (aşı, doğal enfeksiyon gibi) ve zamanının Th-2 cevap oluşmasından korunmada muhtemelen önemi vardır.

## ÖNEMLİ NOKTALAR

- 1) Bütün yaş gruplarında RSV ve Rinoviruslar, bebeklerde RSV, vizing ve astım gelişmesinde trigger olarak etki ederler.
- 2) Virusla ortaya çıkan astım ataklarının mekanizması oldukça kompleks olup henüz tam olarak çözülememiştir. Halen elde edilen bulgular lenfosit, nötrofil ve eozinofil infiltrasyonunun önemli olduğunu göstermektedir.
- 3) Virusla enfekte olmuş epitel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler alt solunum yolundaki enflamasyonun meydana gelmesinde önemli rol oynarlar.
- 4) Erken dönemde geçirilen respiratuvar viral enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. Enfeksiyonların (sık RSV enfeksiyonu dahil) Tip-1 immün cevabı güçlü bir şekilde indüklediğini gösteren bulgular vardır ve bu durum allerjik duyarlılığı ve astım gelişme riskini azaltıyor olabilir. Bunun yanında viral enfeksiyonlarla birlikte allerjenle karşılaşma allerjik duyarlılığı artırabilir ve RSV bronşioliti daha sonradan astım gelişmesi için bir marker olabilir ve bazı durumlarda Tip-2 yanıtın indüklenmesinde rol oynayabilir.
- 5) Buradaki bilgiler çelişkili gibi görünmektedir. Fakat yaşamda farklı viruslarla, farklı şekilde ve farklı zamanda, farklı konakçıların karşılaşması durumunda farklı yanıtlar verilebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Johnson SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-932.
2. Heymann PW, Zambano JC, Rakes GP: Virus-induced wheezing in children. *Immunology and Allergy Clin North Am* 1988; 18,1: 35-47.
3. Mc Kenzie S. Respiratory tract infection. In: Campbell AGM, McIntosh N, eds *Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics*. 3rd Edition edinburgh: Churchill Livingstone, 1992; 633-44.
4. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington DC. *Am j Epidemiol* 1973; 98: 289-300.
5. LaVia Wv, Mark MI, Stuntman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121: 503-510.
6. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infection in exacerbation of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-9.
7. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1993; 307: 982-986.
8. Johnston SL, Holgate ST. Epidemiology of viral respiratory tract infections. In Myint S, Taylor-Robinson D. Editors. *Viral and other infections of the human respiratory tract*. London: Chapman & Hall, 1996; 1-38.
9. Johnston SL, Sanderson G, Pattermore PK, et al. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 111-17.
10. Ireland DC, Kent j, Nicholson KG. Improved detection of rhinovirus in nasal and thraat swabs by semi-nested RT-PCR. *J Med Virol* 1993; 40: 96-101.
11. Myint S, Johnston S, Sanderson G, et al. Evaluation of nested polymerase chain methods for the detection of human coronaviruses 229E and OC43. *Mol Cell Probes* 1995; 8: 357-64.
12. Freymuth F, Vabret A, Galateau – Salle F, et al. Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 31-40.
13. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154-654-60.
14. Campbell MJ, Holgate ST, Johnston SL. Trends in asthma mortality. *BMJ* 1998; 315: 1012.
15. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, et al. Infection of human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J Clin Invest* 1995; 96: 549-57.
16. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses. *Immuno Today* 1992; 13: 379-81.

17. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, et al. Cytokine and rhinovirus 16 (RV16) RNA in the lower airway of experimentally infected subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A17.
18. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2 like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 190-5.
19. Teran LM, Johnson SL, Schröder J, Church MK, Holgate ST. Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1362-6.
20. Grunberg K, Timmers MC, Smiths HH et al. Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 36-45.
21. Johnson SL, Papi A, Monick MM, Hunninghake GW, Rhinoviruses induce interleukin-8 mRNA and protein production in human monocytes. *J Infect Dis* 1997; 175-323-9.
22. Gern JE, Dick EC, Lee WM, et al. Rhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 621-7.
23. Grunberg K, Smiths HH, Timers MC, et al. Experimental rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 609-14.
24. Terajim M, Yamaha M, Sekizawa K, et al. Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1 b. *Am J Physiol* 1997; 273: L749-59.
25. Sethi SK, Bianco A, Allen JT, et al. Interferon-gamma (IFN-) down-regulates the rhinovirus-induced expression of (ICAM-1) on human airway epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 362-9.
26. Sharon RF, Grunberg K, van Krieken JHjm, Sterk PJ, Rhinovirus (RV-16) infection enhances ICAM-1 expression in bronchial mucosal biopsies of mildly asthmatic subjects, regardless of inhaled steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A22.
27. Stark JM, Godding V, Sedgewick JB, Busse WW. Respiratory syncytial virus infection enhances neutrophil and eosinophil adhesion to cultured respiratory epithelial cells. Roles of CD 18 and intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1996; 156: 4774-82.
28. Becker S, Reed W, Henderson FW, et al. RSV infection of human airway epithelial cells causes production of the chemokine RANTES. *Am J Physiol* 1997; 272: 1512-20.
29. Matsukara S, Kokubu F, Tomita T, et al. Expression of RANTES by normal airway epithelial cells after influenza virus A infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 255-64.
30. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, et al. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects following upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 523-7.
31. Aquilina AT, Hall W, Douglas RG, Utell MJ. Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections, the effects of exercise and cold air. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 3-10.
32. Folkerts G, Nijkamp FP, Virus induced airway hyperresponsiveness. Role of inflammatory cells and mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1666-74.
33. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, et al. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1872-6.
34. Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest* 1993; 91: 1314-18.
35. De Gouw HWFM, Grunberg K, Schat R, Kroes ACM, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11: 1504-11.
36. Zhu Z, Tang W, Ray A, et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 421-30.
37. Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, et al. Interleukin-11: stimulation in vivo and invitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996; 97: 915-24.
38. Sigurs N, Bjarnason R, Bergsson F, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-4.
39. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJM. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med* 1994; 179: 81-9.
40. Strachan DP. Hay fever, 0hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
41. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-96.
42. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003.
43. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S-I, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997; 275: 77-9.