

RSV-Bronşiyolit, Wheezy İnfant (Hışıltılı Bebek) ve Astım İlişkisi (Patogenez Ağırlıklı Bir Değerlendirme)

RSV-BRONCHIOLITIS, WHEEZY INFANT AND PROGRESSION TO ASTHMA (REVIEW FOR PATHOGENESIS)

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU*, Nihat SAPAN**

* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD Öğretim Üyesi, BURSA

** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Allerji BD Başkanı, BURSA

Özet

Bronşiyolit alt solunum yollarının genellikle respiratuvar sinsityal virus tarafından oluşturulan ve klinik olarak wheezing ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. Doğuştan daha dar havayollarına sahip ve/veya ailesinde astım öyküsü olan bebeklerde, yaşamın ilk yılında bronşiyolit ve wheezing geçirmeye daha fazla eğilim vardır. RSV- bronşiyolitinde patogenez mekanizmaları diğer viral enfeksiyonlardan hatta non-bronşiyolit RSV enfeksiyonlarından farklıdır, ve RSV-bronşiyolitte diğer viral enfeksiyonlarda beklenen aksine T helper 2 hücre sistemi aktive olur. Hem RSV-bronşiyolit hem de astım T helper 2 immunolojik yanıtını uyarır, ama muhtemelen moleküler paternler farklıdır. Bebeklikte, hafif veya orta dereceli klinik formların değil ama ağır RSV-bronşiyolit geçirmesi; sonraki 3-6 yıl içinde astım gelişimi açısından, özellikle genetik olarak astım veya atopi yönünden predispozisyonu olan çocuklarda önemli bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Respiratuvar sinsityal virus, Bronşiyolit, Wheezing, Astım

T Klin Allerji-Astım 2000, 2:19-24

Summary

Bronchiolitis, an infection of the lower respiratory tract is characterized by wheezing, and usually caused by RSV. Infants with developmental small airway diameter and/or family history of asthma, are more susceptible to bronchiolitis and wheezing in the first year. Pathogenetic mechanisms in RSV-bronchiolitis are different from other viral infections and even non-bronchiolitis RSV infections. RSV-bronchiolitis has an unusual propensity to activate the T helper 2 cell system. Both RSV-bronchiolitis and asthma induce T helper 2 immunologic response; but the molecular patterns are probably different. Severe RSV-bronchiolitis, but not mild or moderate forms of bronchiolitis may be an important risk factor for the development of asthma during the subsequent 3-6 years, particularly in children with genetic predisposition for atopy or asthma.

Key Words: Respiratory syncytial virus, Bronchiolitis, Wheezing, Asthma

T Klin J Allergy-Asthma 2000, 2:19-24

Akut bronşiyolit (A.bronşiyolit) bebeklerde özellikle respiratuvar sinsityal virusa (RSV) bağlı olarak gelişen, esas olarak wheezing ile karakterize ve sık görülen bir hastalıktır. İlk ve genellikle en

Geliş Tarihi: 22.09.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD
16059, Görükle, BURSA

ağır ataklar 2-6 aylarda görülür, bazen tekrarlayan ataklar şeklinde karşımıza çıkabilir. RSV; bebeklerdeki bronşiyolit en önemli nedenidir, epidemik olgularda ise muhtemelen tek önemli neden kabul edilmektedir. Adenovirus, parainfluenza virus, rinovirus ve Mycoplasma pneumoniae diğer etkenler arasındadır (son 2 etken genellikle 5 yaş sonrasında önem kazanır). Enfeksiyöz astım genellikle bebeklik dönemi sonrası enfeksiyon-kaynaklı wheezing'i kastetmek için kullanılan bir terimdir (1). Wheezy infant (hışıltılı bebek) sıklıkla ilk bir yaşta olan,

persiste veya tekrarlayan wheezing'i olan bebekler için kullanılır. Bu yazıda bebeklerde bronşiyolit ve wheezing'in en önemli nedeni olan RSV enfeksiyonu ile persiste/rekürren wheezing ve astım arasındaki ilişkiler fizyopatolojik ağırlıklı olarak incelenecektir.

RSV yaygın bir enfeksiyondur, yaşamın ilk yılında (pik dönem 2-6 aylar) popülasyonun %68'i enfekte olup, ilk iki yaşta bütün çocukların %82'si (reenfeksiyonlar dahil) RSV ile enfekte olurlar (2). Çocuklarda hastaneye yatışa yol açan viral solunum yolu enfeksiyonlarının %58'i, bronşiyal obstrüksiyon kliniği olanların %80'i RSV'ye bağlı olarak gelişmiştir (3). RSV; 5 tip klinik tabloya yol açar; üst solunum yolu enfeksiyonu, krup, bronşit, A.bronşiyolit, pnömoni. Bunlardan bronşiyolit ve pnömoni alt solunum yolu enfeksiyonları olarak bilinir ve bir yaş altı çocuklardaki RSV enfeksiyonlarının %32'sini, 3-4 yaş çocuklarda %23 kadarını oluşturur (2).

Patogenez ve Klinik İlişkisi

Bronşiyolitli çocuklarda ailesel astım öyküsü ve/veya kişisel atopi ile bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi aksine A.bronşiyolit sonrası rekürren wheezing ve akciğer bozuklukları, ile ailede astım öyküsü ve kişisel atopi (multipl allerjenlere karşı deri hipersensitivitesi şeklinde) arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.

Küçük çocuklarda viral enfeksiyonlar, erişkinlere göre daha fazla klinik hastalık oluşturmaya eğilimlidir. Bebeklerde akciğerlerde kollateral alveolar ventilasyon yetersiz olup, atelektazik bölgeler hemen ekpanse olamaz. Beş yaş altı çocuklarda küçük hava yollarındaki direnç erişkinlere kıyasla 5-7 kez daha fazladır (4). Bazı sağlıklı bebeklerde diğer başka sağlıklı bebeklere göre pulmoner fonksiyon testlerinde relatif olarak hava yollarının daha dar olduğu saptanmıştır. Bu bebekler ötekilere göre erken yaşamda daha çok wheezing geçirmeye eğilimlidir ve RSV ve diğer viral solunum yolu patojenlerine karşı bronşiyolit ve wheezing şeklinde alt solunum yolu yanıtı daha fazla gelişir. Ancak bu akciğer anormallikleri genellikle 3 yaşından sonra artık risk olmaktan çıkar (5,6).

Bebeklerdeki hava yolları intrensek olarak büyük çocuklara göre özellikle ailede astım öyküsü

varsa bronkospastik uyarılara daha reaktiftir ve bunun ne kadar devam ettiği tam bilinmemektedir (7,8). Kontrollü bir çalışmada hafif bronşiyolitte ileride solunum fonksiyon testleri (SFT) ve hava yolu reaktivitesi değerlendirilmiş, ve 8-12.yaşta yapılan değerlendirmede vakalar ile bronşiyolit geçirmemiş kontrol grubu arasında; havayolu reaktivitesi, semptomatik astım, ve SFT açısından fark gözlenmemiştir (9). RSV-bronşiyolitinden 36 hafta sonra akciğer fonksiyonları incelenmiş, bronşiyolit atağı geçirenlerde kontrollere göre sadece respiratuvar hız ve pik tidal volum zamanı düşük, diğer testler normal bulunmuş, ve bebeklerde bronşiyolit sonrası SFT bozukluğunun diğer çalışmalarda bildirilenler kadar fazla olmadığı öne sürülmüştür (10). Bebeklikte bronşiyoliti olan ve olmayan (kontrol) 8 yaşındaki çocuklarda atopi prevalansı, prick test pozitifliği, eosinofili, mantar opsonizasyon defekti, C2 düşüklüğü, Ig G, A, M, E düzeyleri arasında fark görülmemiş, ve atopinin RSV-bronşiyolitine veya post bronşiyolitik wheezing'e zemin oluşturmayacağı öne sürülmüştür (11).

Ağır bronşiyolitte pulmoner seyirin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada yoğun bakım ünitesine yatan hastaların yaklaşık yarısında RSV izole edilmiş, yaşayan olguların yarısından fazlasında klinik astım tanısı konulmuş ve ağır bronşiyolit ileride astım için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. (12). Ortalama 3.5. ayda ağır RSV-bronşiyolit nedeniyle yatırılan bebeklerde, kontrollere göre; 1. ve 3. yılda RSV-IgG pozitifliği, gıda ve çevresel kökenli IgE pozitifliği ve 3. yılda astım tanısı konması yönünden anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle astım gelişiminde ilk bir yılda RSV nin en önemli risk faktörü olduğu, ailede atopi ve astım varlığının riski arttırdığı öne sürülmüştür (13). İlk RSV-bronşiyolit atağında RSV-IgE yüksek olan bebekler ve/veya ailede astım olan bebeklerde rekürren wheezing daha fazla görülmüş, 7-8 yaşa kadar devam eden wheezing olan çocuklara 7-8 yaşlarında yapılan deri testlerinde 2 veya daha fazla allerjene karşı pozitif yanıt anlamlı derecede daha fazla gözlenmiştir (14). Ortalama 4.5 ayda RSV-bronşiyolit tanısıyla yatan bebeklerde kontrollere göre 1. yılda daha yüksek RSV-IgG ve RSV-IgA yüksekliği saptanmıştır. 1. yaşta yüksek RSV-IgA titresi daha sonra (3. yaşta) gelişecek allerjik duyarlılık ve astım ile orantılı bulunmuşken, RSV-IgG ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum

IgA'nın IgE gibi T helper2 bağımlı yönetilmesine bağlanmıştır (15). Ko-baylarda deneysel oluşturulan RSV enfeksiyonunda, akciğerlerdeki uzamış RSV persistansının postbronşiyolitik wheezing ve astım gelişiminde önemli olabileceği öne sürülmüştür (16,17). Astım patogeneğinde önemli rol oynayan eosinofil katyonik protein (ECP), RSV ve non-RSV üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında araştırılmıştır. RSV bronşiyolitinde nasofarengeal ECP konsantrasyonları; non-RSV solunum yolu enfeksiyonlarından ve RSV bronşiyolit dışı (wheezingsiz) pnömonilerden daha yüksek çıkmıştır (18). Bu durum RSV-bronşiyolitinde solunum yollarında eosinofil degranulasyonu olduğunu ve bunun klinik gelişimde önemli olabileceğini destekler. Keza A.bronşiyolitte solunum salgılarında lökotrien C4, histamin, serumda histamin ve prostoglandinlerin arttığı gösterilmiştir (1,19,20). Daha önceden ovalbumin ile sensitize edilmiş kobaylarda kontrollü olarak, RSV enfeksiyonu oluşturulmuş ve daha sonra asetilkolin testi yapılmıştır. Dört çalışma grubu içinde (ovalbumin-sensitize/RSV enfekte, non-sensitize/non-enfekte, non-sensitize/enfekte, sensitize/non-enfekte) maksimal pulmoner direnç artımı sensitize/enfekte grupta görülmüş, sadece sensitize veya sadece enfekte gruplar birbirine yakın bulunmuştur (21). Bu durum daha önceden allerjik hastalık mevcudiyetinin RSV-bronşiyolit kliniğini arttıracakını destekler mahiyettedir. Ancak astım ile RSV-bronşiyolitindeki moleküler patolojinin farklı olduğunu destekler çalışmalar vardır. A.bronşiyolit, orta-ağır astım ve non-atopik kontrollerde dolaşımdaki adezyon moleküllerinin incelendiği bir çalışmada; akut astımda sICAM, A.bronşiyolitte ise sVCAM ve sL-selektin artışı saptanmıştır (22). Bir başka çalışmada akut astım atağında ECP ve IL-5 yüksek iken, RSV-A.bronşiyolitte (diğer virüslerde değil) ECP yüksek, eosinofiller ise astımlılardan farklı olarak tüm A.bronşiyolitli olgularda düşük saptanmıştır (23). Daha önceden sağlıklı olup ağır RSV-bronşiyolit tanısıyla yatan bebeklerin bir kısmına ribavirin tedavisi verilmiş, bir yıllık izlem sonunda tedavi grubunda havayolu reaktivitesi ve hastalık prevalansında; ribavirin verilmeyenlere göre anlamlı düşüklük saptanmıştır (24). Bu bulgular, RSV ye bağlı wheezing şeklinde görünüm arzeden klinik tablonun inflamasyon ve fizyopatolojisinin diğer virüslardan ve astımdan farklı olabile-

ceğini desteklemektedir.

Virüsler astım için immunolojik ve respiratuvar fonksiyonel bozukluğu indükler. RSV-bronşiyolit sonrası rekürrens ve astım gelişimi; RSV antijenine artmış T lenfosit (RSV spesifik selüler immünite) yanıtı, nasofarengeal epitel hücrelerine persiste biçimde bağlanan daha fazla IgE, daha yüksek titrede RSV-IgE ve nasofarengeal sekresyonda artmış histamin ile ilişkili bulunmuştur. RSV spesifik hücrel immünite; hava yolu reaktivitesini hem primer enfeksiyonda hem de sonraki RSV temaslarında etkiler (25,26).

RSV'ye karşı immünite inkomplettir, tekrarlayan enfeksiyonlar olabilir. Deneysel olarak RSV ile duyarlanmış sitotoksik T lenfosit verilen farelerde, daha sonra RSV ile enfeksiyon oluşturulduğunda daha ağır klinik tablo ve akciğer patolojisi hatta ölüm saptanmıştır (27). Burada artmış sitokin yanıtı söz konusu olabilir. Aktive T lenfositleri tarafından salınan sitokinler (IL-3 ve 5 gibi) eosinofil ve mast hücrelerini aktive edebilir ve inflamatuvar değişiklikleri arttırabilir (28).

Çocukluk çağı allerjik hastalıklarında enfeksiyonların özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının rolü kompleks bir durum arz eder. Bazı enfeksiyonlar özellikle RSV olmak üzere Epstein-Barr virus (EBV) ve Bordatella pertussis allerjik duyarlılığı arttırır. EBV ile birlikte giden atopik hastalıkların EBV nin B hücrelerine genel uyarıcı etkiyle oluştuğu, B. pertussis'in ise deneysel çalışmalarda IgE antikor oluşumunda adjuvan olarak fonksiyon gördüğü öne sürülmüştür (29). Bazı viral (kızamık gibi) veya bakteriyel (tüberküloz gibi) enfeksiyonların atopi ve astım insidansını azalttıklarına dair çalışmalar vardır (30-32). Bazı araştırmacılar bu durumu; bu tip enfeksiyonlarla erken karşılaşmanın T-helper 1 yanıtını arttırarak, -T-helper-1 yanıtının indüklediği bazı sitokinlerin T helper-2 yanıtını baskılaması yoluyla- daha sonra çevresel uyarılarla gelişebilecek T-helper 2 allerjik yanıtını azalttığı şeklinde yorumlamışlardır (33,34). Enfeksiyonlardan korunmuş yavru farelerde, enfeksiyon geçiren farelere oranla daha fazla inhalan allerjisi saptanması (35), kardeş sayısı ve özellikle büyük kardeş sayısı ile atopinin ters orantılı bulunması (29,36), ilk yılda geçirilen enfeksiyonlarla atopinin ters orantılı olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular ilk yılda geçirilen bakteriyel enfeksiyon veya aşılamanın; IgG yanıtını indükleyerek

muhtemelen antijenlere karşı azalmış (down regulation) IgE oluşumuna yol açmasıyla açıklanabilir.

RSV-bronşiyolitli bebeklerde akut faz ve 4-6 hafta sonra yapılan flow sitometri ölçümlerinde CD 23 oranı kontrollerden daha fazla bulunmuş ve CD23 yüksek grupta RSV-IgE ve IgG4 daha yüksek saptanmıştır, bu bulgular RSV nin T helper-2 tipi yanıt doğurduğunu destekler (37). Bilindiği gibi T helper-1 immün yanıtı; klasik hücresel yanıt, intraselüler patojenlere karşı immünite sağlar, IL-2, 3, 10, GM-CSF ve IFN- γ 'yı indükler. T helper-2 yanıtı; allerjik reaksiyonları, IgE düzenlemesini, antiparaziter etki gibi fagosit-bağımsız konak direncini yönetir, IL-3, 4, 5, 10, 13, GM-CSF, IFN- γ 'yı indükler. T helper-2 nin major sitokinleri olan IL-4 ve 13; T helper-1 yanıtını baskımlarken, IL-10 ve IFN- γ T helper-2 yanıtını baskımlar. Genellikle allerjik olaylar, IL-4 ve IgE oluşumu T helper-2 yoluyla işler (38).

Yapılan bu çalışmalar, A.bronşiyolitte; esas etken RSV olmasına rağmen diğer viral enfeksiyonlardan hatta non-bronşiyolit RSV enfeksiyonlarından farklı olarak, T helper-2 yanıtı indüksiyonuyla astıma benzer, ama muhtemelen moleküler mekanizmaları farklı bir patogenetik sistem işlediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak ve yukarıda belirtilen fizyopatolojik bulguların özetle yorumuyla; A.bronşiyolit hava yolları hiperreaktif veya konjenital olarak küçük olan bebeklerde; daha erken yaşlarda gelişir. İmmünolojik olarak viral antijenlere karşı hipersensitivitesi olmayan bireylerde genellikle hafif hastalık şeklinde seyredir. Bir veya daha fazla viral antijene Ig E yoluyla gelişen hipersensitivite varlığında, ve muhtemelen ek olarak artmış hava yolu reaktivitesi (atopik bünye, ailede astım öyküsü gibi predispozisyon, konjenital olarak küçük hava yollarının varlığı) olanlarda hem hastalık daha şiddetli seyretmeye, hem de rekürren wheezing epizodları daha sık görülmeye meyledir. Pasif sigara içimi ve allerjenlerle temas ileriki çocukluk dönemlerinde artmış hava yolu direncinin devamına neden olur.

A. Bronşiyolit/Wheezingli Bir Bebeğe Klinik/Prognostik Genel Değerlendirme

Bronşiyolit sonrasında astımın ortaya çıkması uzun zamanlardan beri tartışmalı bir konu olarak dikkati çekmektedir. A.bronşiyolitlerin %50 gibi önemli bir bölümü rekürren wheezing şeklinde

Tablo 1. A.bronşiyolit risk faktörleri (1)

Risk faktörü	Sıklığı arttırma	Şiddeti arttırma	Daha sonraki morbiditede artış
Kalabalık çevre	+++	+++	?
Pasif sigara içimi	+++	+++	++
Erkek cinsiyet	+	++	++
Anne sütü almama	+	+	?
Ailede astım öyküsü	+/-	+/-	+/-
Kişisel atopi	-	-	+++
Konj. Küçük havayolu	-	+	++
RSV-spesifik IgE yanıtı	++	++	++

tekrarlar. A.bronşiyolitte bazı risk faktörleri daha sonraki ataklar veya wheezing rekürrens veya persistansını arttıran faktörlerdir. Bunların bazıları aynı zamanda astım için de risk faktörleridir. Bunların varlığı daha sonraki morbiditede (rekürrens, persistans, astıma dönüş gibi) artış riski doğurur ve bu bebeklerin dikkatli izlemi uygun olur. Bronşiyolit risk faktörleri Tablo 1'de görülmektedir (1). Bu risk faktörlerinin bazıları aynı zamanda astımın da önemli risk faktörlerindedir.

Önceleri yapılan çalışmalarda A.bronşiyolitli hastalardaki veya ailelerindeki atopik bünye; wheezingin geç çocukluk persistansı ile anlamlı bulunmuşken son zamanlardaki çalışmalar böyle bir korelasyon olmadığını desteklemektedir (1). Total serum IgE titresi, ve periferik kan eosinofil sayılarının A.bronşiyolit sonrası rekürrensler için prediktif değerinin olabileceği ileri sürülmüştür (39,40). Bebeklikte geçirilen tek bir A.bronşiyolit atağında (pasif sigara içimi yoksa, veya rekürren ataklar yoksa) geç çocuklukta akciğer fonksiyon bozukluğu veya hava yolu reaktivite artımıyla ilgili risk yoktur (41-43).

Yaklaşık 1000 çocuğun incelendiği bir çalışmada tekrarlayan wheezing olan çocuklarda; bu risk faktörü değişkenleri ve klinik prognoz arasındaki ilişkiler şöyle toparlanmıştır (5).

a) Geçici wheezing olan çocuklar (3 yaş öncesi wheezing var, ama >6 yaş wheezing kaybolmuş); Bu çocuklarda genellikle anneler sigara içer, ama maternal astım öyküsü yok, IgE düzeyi normal, deri testleri normal, akciğer fonksiyon testleri normal bulunmuştur.

b) Persistan wheezing olan çocuklar (<3 yaş wheezing var, 6 yaşta da wheezing hala mevcut); Bu çocuklarda genellikle maternal astım öyküsü ve yüksek serum IgE bulunmaktadır, 1. yaşta normal olan akciğer fonksiyonlarında 6. yaşta azalma saptanmıştır. Bu çocukların allerjik astım gelişme riski açısından incelenmesi ve izlenmeleri uygundur.

c) Geç başlangıçlı wheezing (<3 yaşta wheezing yok, 6. yaşta wheezing var); maternal astım öyküsü ve ilk 1 yaşta rinit öyküsü dikkati çekmiştir. Bu çocuklarda allerjik astım gelişme riski fazladır.

A.bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %40-50 sinde ilerde tekrarlayan wheezing atakları olabilir. Bazı bebeklerde bu durum 2-3 yaşına kadar devam edebilir, ama daha sonra genellikle kesilir (44). İlk 3 yaşta wheezing olan çocukların yaklaşık üçte birinde 6 yaşta da wheezingin devam ettiği bildirilmiştir (5). Bazılarında, geç çocukluk yaşlarına kadar izlenirse solunum fonksiyon testlerinde bozukluk dikkati çekebilir, veya daha az olmakla birlikte daha sonra allerjen, enfeksiyon, veya egzersize bağlı astım kliniği ortaya çıkabilir. Bu uzun süreli değişikliklerin bronşiyolit tarafından oluşturulan hasarın komplikasyonu mu olduğu yoksa bronşiyolitin zaten doğumdan itibaren olan bir havayolu reaktivitesi/disfonksiyonunun ilk göstergesi mi olduğu henüz tam kesin değildir.

Wheezing olan (hışiltılı) bir bebekte kısaca değinmek gerekirse; genellikle hafif-orta dereceli wheezing de ilk atakta daha fazla tetkike gerek bulunmaz. Tekrarlayan atakta; sistemlerin dikkatli bir anamnezi ve fizik muayenesinden sonra akciğer grafisi, ve diğer laboratuvar tetkiklerine geçilir. Etiyolojide rol oynaması muhtemel hastalıklar araştırılır. Allerjinin tespit edilmesi büyük çocuklara göre daha zordur; çünkü deri testlerine cevap alınması güçtür. RAST sonuçları her zaman yardımcı olmaz, bu nedenle daha ileri yaşlarda tekrar etmek gerekebilir (45).

KAYNAKLAR

- Welliver RC. Bronchiolitis and Infectious asthma. In Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin RD, Cherry JD). 4 th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 249-60.
- Glezen WP, Taber LH, Frank AL. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 1986; 140: 543-6.
- Carlsen KH, Orstavik I, Halvorsen K. Viral infections of the respiratory tract in hospitalized children. A study from Oslo during a 90 months period. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 53-8.
- Hogg JC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurlbeck WM. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. N Engl J Med 1970; 282: 1283-7.
- Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Alonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.
- Lemanske RF, Green CG. Asthma in infancy and childhood. In: Allergy, principles and practice. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. 5 th ed. St Louis: Mosby. 1998.
- Voter KZ, Henry MM, Stewart PW, Henderson FW. Lower respiratory illness in early childhood and lung function and bronchial reactivity in adolescent males. Am Rev Respir Dis 1988; 137:302-7.
- Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 1992; 13: 6-10.
- McConnochie KM, Mark JD, McBride JT, Hall WJ, Brooks JG, Klein SJ, Miller RL, McInerney TK, Nazarian LF, MacWhinney JB. Normal pulmonary function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. J Pediatr 1985; 107:54-8.
- Dezateux C, Fletcher ME, Dundas I, Stocks J. Infant respiratory function after RSV-proven bronchiolitis. Am J Resp Crit Care Med 1997; 155: 1349-55.
- Sims DG, Gardner PS, Weightman D, Turner MW, Soothill JF. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or post-bronchiolitic wheezing. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282 (6282):2086-8.
- Bodart E, Just J, Grimfeld A, Costil J. A retrospective survey on the respiratory course of severe bronchiolitis. Arch Fr Pediatr 1993; 50: 573-6.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics 1995; 95: 500-5.
- Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. Pediatr Pulmonol 1993; 15: 19-27.
- Strannegard O, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. Pediatr Allergy Immunol 1997; 8:1-6.
- Dakhama A, Vitalis TZ, Hegele RG. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV-specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. Eur Respir J 1997; 10: 20-6.

17. Hegele RG, Hayashi S, Bramley AM, Hogg JC. Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in guinea pigs. *Chest* 1994; 105: 1848-54.
18. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120: 28-32.
19. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24: 504-7.
20. Skoner DP, Fireman P, Caliguiri L, Davis H. Plasma elevations of histamine and a prostaglandin metabolite in acute bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 359-64.
21. Robinson PJ, Hegele RG, Schellenberg RR. Allergic sensitization increases airway reactivity in guinea pigs with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 492-8.
22. Oymar K, Bjerknes R. Differential patterns of circulating adhesion molecules in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 73-9.
23. Oymar K, Elsayed S, Bjerknes R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 180-6.
24. Edell D, Bruce E, Hale K, Edell D, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 154-8.
25. Scheinmann P, Benoist MR, de Blic J, Paupe J. Viruses and asthma. *Sem Hosp* 1983; 59: 2969-74.
26. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease. *J Pediatr* 1979; 94: 370-5.
27. Liew FY, Russell SM. Inhibition of pathogenic effect of effector T cells by specific suppressor T cells during influenza virus infection in mice. *Nature* 1983; 304: 541-3.
28. Fabian I, Kletter Y, Mor S, Geller-Bernstein C, Ben-Yaakov M, Volovitz B, Golde DW. Activation of human eosinophil and neutrophil functions by haematopoietic growth factors: comparisons of IL-1, IL-3, IL-5 and GM-CSF. *Br J Haematol* 1992; 80: 137-43.
29. Björkstén BB, Kjellman NIM, Zeiger RS. Development and Prevention of allergic Disease in childhood. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (Eds). *Allergy Principles and Practices*. Fifth Ed. St Louis: Mosby 1998; 816-37.
30. Shaheen SO. Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1034-7.
31. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-6.
32. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-9.
33. Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; 52: 1-4.
34. Holt PG. Postnatal maturation of immune competence during infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 59-70.
35. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 1-10.
36. Strachan DP. Epidemiology on hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 296-303.
37. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T, Drazenovic V, Mlinaric-Galinovic G. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175: 32-7.
38. Leung DYM. Allergic Immune Response. In: *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood* (Eds: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW) Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 68-78.
39. Polmar SH, Robinson LD, Minnefor AB. Immunoglobulin E in bronchiolitis. *Pediatrics* 1972; 50: 279-84.
40. Simon G, Jordan WS. Infectious and allergic aspects of bronchiolitis. *J Pediatr* 1967; 70: 533-8.
41. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG et al. Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 1977; 59: 683-8.
42. Strobe GL, Stewart PW, Henderson GW et al. Lung function in school-age children who had mild lower respiratory illnesses in early childhood. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 655-62.
43. Voter KZ, Henry MM, Stewart PW et al. Lower respiratory illness in early childhood and lung function and bronchial reactivity in adolescent males. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137: 302-7.
44. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatrics in Review* 1993; 14: 134-9.
45. Sampson HA, Eggleston PA. General considerations of allergies in childhood. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB eds. *Oski's Pediatrics*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 1999: 2035-49.