

ASTIM KRİZLERİNDE İNFEKSİYÖZ ETKENLER

Nermin GÜLER

Viral solunum yolu infeksiyonları, hem astım patogene-
zinde hem de akut astım ataklarını ortaya çıkartmada önemli
rol oynamaktadır. Alerji ya da infeksiyonlara bağlı olarak
üst solunum yollarında ortaya çıkan disfonksiyon, akut astım
ataklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Viral üst so-
lunum yolu infeksiyonları bu yönden büyük önem taşımakta-
dır. Astımlı hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonları
alerjik rinit ile karışabilir. Çünkü her ikisi de burun akıntısı,
nazal konjesyon ve postnazal akıntıya neden olmaktadır.
Epidemiyolojik çalışmalar, astımlı hastaların % 78'inde na-
zal semptomlar olduğunu ve tersine allerjik rinitli hastaların
% 38'inde astım olduğunu göstermektedir (2). Allerjik rinit
ve viral üst solunum yolu infeksiyonlarının semptomları bir-
birinin içine geçmekte ve ayırt edilmesi zor olmaktadır.

Viral infeksiyon tanısı genellikle doktor tarafından kli-
nik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. *Picornaviridae*
ailesinden olan rinovirüsler viral üst solunum yolu infeksi-
yonlarının çoğundan sorumludur. Aslında bu virüsler, viral
solunum yolu hastalığı olan kişilerin sinüslerinden ve aynı
zamanda akut astım atağı olan hastaların nazofarinslerinden
izole edilebilir. Ancak, klinikte virüs kültürlerini yapmak
pratik olarak mümkün değildir ve rinovirüs infeksiyonunun
tanısı için hazır antijen testleri yoktur. Farelerde tek bir
pikornavirüs infeksiyonu ile gelişen bronşiyolit yanında, virü-
sün kaybolmasından sonra 1 yıldan daha uzun süre devam
edebilen havayolu aşırı duyarlılığı ve goblet hücre hiperpla-
zisi gelişebilmektedir (26).

Daha önceki çalışmalarda kullanılan ve duyarlılığı dü-
şük olan, standard hücre kültürü veya virüs-spesifik antikor
titresindeki artışının gösterilmesi yöntemleriyle solunum yo-
lu patojenleri ile astım arasındaki bağıntının gösterilmesi çok
güç olmuştur. Daha hassas olan "reverse-transcription poly-
merase chain reaction"(PCR) yöntemi ile viral patojenler da-
ha kolay teşhis edilmiş ve özellikle rinovirüs infeksiyonları-
nın astım ataklarındaki rolü daha iyi ortaya konmuştur.
1974'de Minor ve ark. (17), solunum yolu infeksiyonları ile
sık astım atağı geçirmekte olan 3-11 yaşlarındaki 16 hastayı
bir kış boyu izleyerek, 2 haftada bir viral kültürler yapmışlar-
dır. Bu 16 hasta, 8 aylık bir periyot içinde 61 astım atağı ge-
çirmiş ve bunların 42'si (% 69) solunum yolu infeksiyonları
ile aynı zamanda olmuştur. Pozitif viral kültür ya da antikor
titresi artışı 61 ataktan 24 (% 40)'ünde saptanmış ve bu 24
ataktan 15'inde rinovirüs bulunmuştur. Rinovirüs saptanan
15 olgunun 14'ünde infeksiyona akut astım atağının eşlik et-
mekte olduğu görülmüştür.

Yeni çalışmalar ile viral patojenlerin astım ataklarında
daha da sık identifiye edildiği gösterilmiştir. Johnston ve ark.

(14), 1995'de İngiltere'de 9-11 yaşlarındaki 108 astımlı ço-
cuğu 1 yıl izlemişlerdir. PCR yöntemi ile astım atağındaki ki-
şilerin % 80-85'inde viral patojenler saptanmış ve bunların
% 66'sının rinovirüs olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, 147
pikornavirüs izolatından 146'sı PCR yöntemi ile teşhis edil-
mesine rağmen sadece 46'sı kültürle tespit edilmiştir. Rino-
virüs infeksiyonlarının mevsimsel özelliği de astım atakların-
da önemlidir. Rinovirüs infeksiyonları Eylül-Aralık arasında
ve Nisan'da zirve yapmaktadır. Johnston ve ark. (15), yaptık-
ları bir diğer çalışmada rinovirüs infeksiyonu dönemlerinde
PEF değerlerinde düşme saptamışlardır ve aralarında kore-
lasyon olduğunu düşünmüşlerdir. Ayrıca rinovirüse bağlı üst
solunum yolu infeksiyonları ile astım nedeniyle hastaneye
yatma arasında çok kuvvetli korelasyon bulunmuştur.

Duff ve ark. (3), 2 ay-16 yaş arasındaki hastaneye yatan
çocuklar arasında viral kültürler ve RSV'nin immunfloresan
yöntemle bir araştırma yapmışlardır. İki yaşından küçük has-
taların % 70'inde (özellikle RSV), iki yaşından büyük has-
taların % 30'unda (özellikle rinovirüs) saptamışlardır. İki ya-
şından küçük hastalarda pasif sigara içiminin hışıltı için
önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. İki yaşından bü-
yüklerde inhale allerjenlere karşı duyarlanma, yaşla giderek
artmaktadır, ancak virüsler de önemli rol oynamaktadır.

Erişkinlerde viral üst solunum yolu infeksiyonları ile as-
tım atakları arasındaki bağıntı hakkında çok daha az bilgi
vardır. Nicholson ve ark. (18), 138 erişkinde viral infeksiyon-
ların % 90'ının astım atakları ile bir arada olduğunu göster-
mişlerdir. Teşhis edilen virüslerden % 64'ünün rinovirüs ve
% 30'unun koronavirüs olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada
en büyük riski taşıyan kişilerin, solunum yolu allerjisi olan
ve virüs infeksiyonu geçiren hastalar olduğu görülmüştür. Bu
bulgular, viral infeksiyonların ve solunum yolu allerjilerinin
sinerjistik bir etki yaratarak alt solunum yolu fizyolojisini et-
kilediğini ve hışıltıya yol açtığını düşündürmektedir.

Son zamanlarda, "flow cytometric analysis" yöntemi ile
periferik kan lenfositlerinde MxA protein düzeylerinin araş-
tırılması ile viral infeksiyonları bakteriyelden ayırt edebil-
mek mümkün olmaktadır. Astımlı çocuklarda, akut hışıltılı
ataklar sırasında yapılan bir çalışmada, süt bebeklerinin
% 73.3'ünde, 2-5 yaş çocuklarının % 49.5'unda ve 6-12 yaş
çocuklarının % 26'sında viral infeksiyon saptanmıştır (13).

Viral enfeksiyonlar ve astım arasında çeşitli potansiyel
mekanizmalar öne sürülmesine rağmen son yıllarda astım
semptomlarının, solunum virüslerine karşı bir immun cevap
olduğu düşünülmektedir. Virüslerin yol açtığı havayolu infla-
masyonuna neden olan immun cevap, çeşitli komponentler-
den oluşmaktadır (7):

1- Viral enfeksiyona karşı epitel hücreleri ve fagositler aracılığı ile ortaya çıkan erken non-spesifik cevaplar,

2- T hücreleri aracılığı ile ortaya çıkan adaptif immun cevaplar,

3- Daha önceden mevcut olan havayolu inflamasyonu ile virüslerin neden olduğu cevaplar arasındaki ilişki.

Viral enfeksiyona karşı erken hücrese cevaplar

Havayolu epitel hücreleri, solunum virüslerinin replikasyonu için ana konaktır ve enfeksiyon sırasında salınan sitokinlerin ilk kaynağıdır.

Rinovirüs enfeksiyonu sırasında alt solunum yolu epitel hücreleri içinde virüslerin tutulması çok çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olabilir. Griego ve ark. (11), rinovirüs ile infekte bronş epitel hücre modelinde IL-1, IL-6, RANTES, GM-CSF ve growth factor GRO- α 'yı saptamışlardır. Terajima ve ark. (23), rinovirüs ile infekte bir trakeal epitel hücre kültüründe ICAM-1, IL-1 ve TNF- α 'yı saptamışlardır. Bu bulgular göstermektedir ki alt solunum yollarının rinovirüs ile enfeksiyonu çok sayıda pro-inflamatuvar mediatörün yapılmasına yol açar ve böylece klinikte önemli etkiler yaparak astım semptomlarının artmasına neden olabilir.

Akut rinovirüs enfeksiyonu sırasında nazal sekresyonlarda IL-8 düzeyleri artarak nezle semptomları ile korelasyon gösterir ve virüslerin neden olduğu havayolu duyarlılığı ile ters ilişki içindedir (12). Teran ve ark. (24), virüs ile tetiklenen astımı olan çocukların nazal sekresyonlarında miyeloperoksidaz düzeyleri ile nazal sekresyonlardaki IL-8 ile ve üst solunum yolu semptomları arasında korelasyon saptamışlardır.

Nötrofiller, viral solunum yolu enfeksiyonlarının akut dönemlerinde havayollarına ilk gelen hücreler arasındadır. Nötrofillerin astımdaki rolü iyi bilinmemekle beraber virüslerin neden olduğu astım ataklarının patogeneğinde yerlerinin olduğu düşünülmektedir. Grunberg ve ark. (12), atopik astımlı kişileri rinovirüs 16 ile deneysel olarak infekte etmişler ve periferik kan nötrofillerinde görülen artışın nezle ve astım skorları yanı sıra havayolu hiperreaktivitesindeki değişiklikler ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Bu bulgular, erken nonspesifik immun cevapların, virüse bağlı inflamasyonun önemli komponentleri olduğunu düşündürmektedir. Solunum yolu enfeksiyonlarının erken dönemlerinde epitel hücreleri ve makrofajlar gibi bazı havayolu hücrelerinden salınan sitokinlerin antiviral cevapları başlatması mümkündür. Aynı zamanda bu sitokinler, havayollarında inflamatuvar hücreleri aktive edebilir ve astımdaki havayolu obstrüksiyonunun nedeni olabilirler.

Virüsün tetiklediği astımda T-hücre cevapları

T hücreleri tıpkı bir orkestra gibi birbirleri ile ilişki içinde, hem allerjenlere hem de virüslere karşı immunolojik cevaplar vermekte hem de diğer havayolu hücrelerinin proinflamatuvar etkilerini yönetmektedir. Solunum virüsleri ile aktive olan T hücreleri, in-vivo veya in-vitro olarak IFN- γ , GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-10 gibi çok sayıda sitokin sekrete ederler. T-hücre aktivasyonunun derecesi lokal çevredeki birçok

faktörden etkilenmektedir. Bunlar, antijen sunan hücrelerin tipi, sitokinler, uyarıyı yapan virüsün canlı olup olmaması gibi faktörlerdir. T-hücre sitokinleri, aynı zamanda eozinofil gibi efektör hücreleri regule ederler.

Virüsler, enfeksiyonun erken aşamalarında nonspesifik T-hücre aktivasyonuna neden olabilir. Fare deneylerinde, akciğerlerde viral enfeksiyonlar sırasında T hücrelerinin çoğunluğunun virüs-spesifik olmayan bir şekilde etkilendikleri gösterilmiştir. Bu durum, havayolu inflamasyonunu arttırarak solunum semptomlarına katkıda bulunur.

Antijen-spesifik T hücreleri havayollarından virüslerin temizlenmesine yardımcı olur, fakat bazı şartlarda T hücreleri akciğerde inflamasyonu ve patolojiyi arttırabilirler. Virüs-spesifik T hücrelerinin akut viral enfeksiyon sırasında havayolu inflamasyonunu arttırmada pek katkıları yoktur, ancak enfeksiyondan 7-10 gün sonra bu etkileri başlar. Rinovirüs spesifik T hücreleri, birkaç serotip arasında çapraz reaksiyon verebilirler (9). Bu nedenle rinovirüs enfeksiyonları sırasında daha önceden mevcut olan ve çapraz reaksiyon verebilen T hücrelerinin varlığı, rinovirüs-spesifik T-hücre cevaplarının daha hızlı ve daha güçlü olmasına yol açar

Viral enfeksiyonlar ile alerjik inflamasyon arasındaki ilişki

Viral enfeksiyonların astım ataklarını tetiklediği ve rinovirüslerin önemli rol oynadığı göz önüne alındığında rinovirüs enfeksiyonlarının immunopatolojisini anlayabilmek yararlı olabilir. Teorik olarak, rinovirüse bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu, indirekt olarak alt solunum yolu hiperreaktivitesini arttırır. Bunu, uzak inflamatuvar veya immun mekanizmalarla ya da direkt yayılım ve enfeksiyon ile gerçekleştirir. Fraenkel ve ark. (5), 10'u atopik olan 21 erişkin hastada deneysel olarak oluşturulan rinovirüs üst solunum yolu enfeksiyonunun sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastalara başlangıçta, enfeksiyondan 2 hafta sonra ve 6-10 hafta sonra nazal biyopsiler yapılmıştır. Mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler ve nötrofiller nazal mukozada araştırılmıştır. İlk biyopsiler ile nezle ve nekahat dönemlerinde yapılan biyopsiler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Fraenkel ve ark. (6), daha sonra astımlı ve astımsız kişilerde deneysel rinovirüs üst solunum yolu hastalığını oluşturarak araştırmışlardır. Enfeksiyonun 4. gününde yapılan bronş biyopsileri ile, astımlılarda eozinofil ve lenfositlerde artış görülmüş ve bu durum 6-10 hafta sonra nekahatte de devam etmiştir. Bu sonuçlar, nezleler sırasında saptanan alt solunum yolu lenfositik ve eozinofilik infiltrasyonunun hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım atakları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Astımlı hastalarda viral enfeksiyon sırasında bronşiyal hiperreaktivitenin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Alerjik rinitli hastalarda da benzer durum söz konusudur. Lemanske ve ark. (16), allerjik riniti olan ve deneysel rinovirüs enfeksiyonu oluşturulan kişilerde enfeksiyon sırasında hem nezle otu hem de histamine karşı bronşiyal hiperreaktifi-

tenin arttığını gözlemişlerdir. Rinovirüs infeksiyonu, hava yolu reaktivitesini hem akut olarak arttırmış hem de geç allerjik reaksiyona (LAR) zemin yaratmıştır. Bu da virüse bağlı olarak gelişen uzun süreli bronşiyal hiperreaktiviteyi gösteren önemli bir sonuçtur. Klinik olarak, astımlı ve allerjik rinitli hastalar nezle olduklarında hem astım atağına girerler hem de haftalar süren havayolu hiperreaktivitesine yakalanırlar.

Calhoun ve ark. (1), rinovirüs antijenleri ile karşılaşmadan sonra gelişen havayolu alerjik cevabını (histamin salınımı ve eozinofil infiltrasyonu) araştırmışlardır. Yedi allerjik rinitli ve 5 normal gönüllüde deneysel olarak oluşturulan rinovirüs infeksiyonundan sonra segmental bronkoprovokasyon ve BAL yapılmıştır. Gönüllülere infeksiyondan 1 ay önce, akut infeksiyon sırasında ve infeksiyondan 1 ay sonra salin ve antijen ile segmental karşılaşma sonrası değerlendirilmiştir. Allerjik rinitli kişilerde allerjenle karşılaşmadan hemen sonra, histamin salınımında artma olmuş ve bu da 48 saat sürmüştür. Eozinofil toplanması da 48 saat sonra çok daha fazla olmuştur. Allerjik olmayan hastalarda böyle cevap ortaya çıkmamıştır. Daha yeni yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki, allerjenlerle duyarlanma, bir veya daha fazla allerjen ile yoğun temas ve virüs infeksiyonu, kombinasyon halinde etki edebilir ve akut astımlı hastalarda hastaneye yatırılma riskini arttırmaktadır (10). Bu bulgular, nezle sırasında astım ataklarının ortaya çıkmasında, virüslerin havayolları içinde allerjik cevapları güçlendirerek bronşiyal inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Akciğerde nezle sırasında direkt rinovirüs infeksiyonu olup olmadığı belli değildir. Solunum virüslerinin alt solunum yolu semptomlarına hangi mekanizmalar ile neden olduğu tam bilinmemektedir fakat virüs partiküllerinin alt solunum yoluna direkt yayılması ile etkilendiğini düşündüren bulgular vardır. İnfluenza, RSV ve parainfluenza virüsleri, alt solunum yollarını infekte ederek doku inflamasyonuna ve alt solunum yolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Rinovirüslerin de alt solunum patojeni olabildiğine dair çalışmalar vardır. Örneğin bazı epidemiyolojik çalışmalar rinovirüslerin bronşit, bronşiyolit ve pnömoni yapabildiğini göstermektedir. Rinovirüslerin fatal pnömoni yapabildiği de bilinmektedir. Hatta bir olguda otopsi ile akciğer dokusunda rinovirüs gösterilmiştir. Gern ve ark. (8), rinovirüsün akciğerlere migrasyonunu incelemiş ve gönüllülerde deneysel oluşturulmuş üst solunum yolu infeksiyonu sırasında BAL hücreleri içinde rinovirüs RNA'sını göstermiştir. Bu bulgular göstermektedir ki rinovirüsler alt havayolundaki hücreleri infekte edebilir ve lokal inflamasyonu direkt olarak arttırarak astım ataklarını ortaya çıkartabilir.

Özet olarak, rinovirüslere bağlı üst solunum yolu infeksiyonları, alt solunum yollarını çeşitli mekanizmalar ile etkileyebilir (19):

- 1- İnflamatuvar hücrelerin akciğerde toplanması,
- 2- Havayolu hiperreaktivitesinin artışı,
- 3- Allerjik mediatörlerin salınımının kolaylaşması,
- 4- Direkt infeksiyon ve bunun sonucu olarak inflamasyon.

Astım ataklarında bakteriyel infeksiyonların rolü

Bakterilerin akut astım ataklarına neden olabileceği kesin olarak bilinmesine rağmen, her zaman kültür alınmadığı için toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bakteriyel antijenlerin IgE'ye bağlı bir cevap oluşturması ve hem astım patogeneğinde hem de astım ataklarında rol oynaması mümkündür. Sinüzit astımlı hastalarda çok sıktır, prevalansı % 53-75 arasında değişmektedir ve infeksiyon odağını teşkil edebilir (22). Sinüzite en sık neden olan ve astım atağına neden olduğuna inanılan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir.

Moraxella catarrhalis astımlı hastaların üst solunum yollarında, normallerden çok daha yüksek oranlarda izole edilmiştir. Seddon ve ark. (20), akut ataktaki astımlılardan ve normallerden farengeal sürüntüler olarak incelemişlerdir. Kültürlerde normal hastaların % 33'ünde, iyi durumdaki astımlıların % 70'inde ve akut astım atağındaki hastaların % 75'inde *M.catarrhalis* saptanmıştır. Ancak bu sonuçların bir sebep sonuç ilişkisini göstermediği, ancak daha ileri araştırılmaya değer bir mikroorganizma olduğu düşünülmüştür.

Mycoplasma pneumoniae ve *Chlamydia pneumoniae* gibi kültürlerde zor üretilen mikroorganizmaların astım ataklarındaki rolünü araştırmak çok daha zordur. Bu mikroorganizmalar ile astım atakları arasında kesin bir ilişki vardır. Seggev ve ark. (21), 95 akut astımlı hastada *M.pneumoniae*'ye karşı IgG ve IgM antikorları araştırmışlar ve hastaların % 21'inde IgM türü antikorlar yüksek bulunmuştur.

C.pneumoniae infeksiyonları ile akut astım atakları arasında ilişki olduğunu düşündüren çok sayıda çalışma vardır. Emre ve ark. (4), hışıltılı akut atakta olan 5-16 yaşlarındaki 118 hasta ile yaş ve cins yönünden eşleştirilmiş 41 çocukta kültürler ve serolojik incelemeler yapmışlardır. Hastaların % 11'inde, kontrollerin ise % 4.9'unda nazofarinks kültürlerinde *C.pneumoniae* üretmişlerdir. Pozitif kültürü olan 12 hastanın 3'ünde ve kültürü negatif olan 58 hastanın 13'ünde antikor titresinin yükseldiği saptanmıştır. Kontrol hastalarının ise 24'ünde bu incelemeler yapılmış, 4'ünde bu yükselme bulunmuştur. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Thumerelle ve ark. (25), akut astım atağındaki çocukların % 10'unda atipik bakterilerin sebep olduğunu göstermişlerdir. Atipik bakteriler ile astım atağına giren çocuklarda persistan klinik tabloya dönme ihtimalinin yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Viral ve bakteriyel solunum yolu infeksiyonlarının astım ataklarını ve hışıltıyı ortaya çıkarabileceği bilinmesine rağmen mekanizmaları tam olarak çözümlenememiştir. Astımlı hastalarda virüslerin ve bakterilerin zaten mevcut olan havayolu inflamasyonunu nasıl arttırdığı, havayolu aşırı duyarlılığını ve solunum yolu semptomlarını geçici olarak nasıl arttırdığı konusunda yukarıdaki birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bu hipotezlerin daha ileri araştırılması ile bazı olgularda müdahale şansı yakalanabilir ve özellikle antiviral ilaçların uygulanması ile ileride astım ataklarına müdahale edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Buse WW: A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental bronchoprovocation in allergic subjects, *J Clin Invest* 94:2200 (1994).
- 2- Corren J: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 99:S781 (1997).
- 3- Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE et al: Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoking, and IgE antibodies to inhalant allergens, *Pediatrics* 92:535 (1993).
- 4- Emre U, Roblin PM, Gelling M et al: The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children, *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:727 (1994).
- 5- Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G et al: Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds, *Am J Respir Crit Care Med* 150:1130 (1994).
- 6- Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G et al: Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects, *Am J Respir Crit Care Med* 151:879 (1995).
- 7- Gern JE: Environmental and inflammatory mechanisms: Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma, *J Allergy Clin Immunol* 105:S497 (2000).
- 8- Gern JE, Calagan DM, Jarjour NN et al: Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection, *Am J Respir Crit Care Med* 155:1159 (1997).
- 9- Gern JE, Dick EC, Kelly EAB et al: Rhinovirus-specific T cells recognize both shared and serotype-restricted viral epitopes, *J Infect Dis* 175:1108 (1977).
- 10- Green RM: Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case control study, *Brit Med J* 354:1 (2002).
- 11- Griego SB, Weston CB, Adams JL et al: Role of p-38-mitogen activated protein kinase in rhinovirus induced cytokine production by bronchial epithelial cells, *J Immunol* 165:5211 (2000).
- 12- Grunberg K, Timmers MC, Smits HH et al: Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and IL-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo, *Clin Exp Allergy* 27:36 (1997).
- 13- Itazawa T, Adachi Y, Imamura H et al: Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children, *Allergy* 56:895 (2001).
- 14- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children, *Brit Med J* 310:1225 (1995).
- 15- Johnston SL, Pattemore 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* 154:654 (1996).
- 16- Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA et al: Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperactivity and late asthmatic reactions, *J Clin Invest* 83:1 (1989).
- 17- Minor TE, Dick EC, DeMeo AN et al: Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children, *J Am Med Assoc* 227:292 (1974).
- 18- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults, *Brit Med J* 307:982 (1993).
- 19- Osur SL: Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review, *Ann Allergy Asthma Immunol* 89:553 (2002).
- 20- Seddon PC, Sunderland D, O'Halloran S et al: Branhamella catarrhalis colonization in preschool asthmatics, *Pediatr Pulmonol* 13:133 (1992).
- 21- Seggev JS, Lis I, Siman Tov S et al: Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults, *Ann Allergy* 57:262 (1986).
- 22- Senior BA, Keneddy DW: Management of sinusitis in the asthmatic patient, *Ann Allergy Asthma Immunol* 77:6 (1996).
- 23- Terajima M, Yamaya M, Sekizawa K et al: Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1, and IL-1 β , *Am J Physiol* 273:L749 (1997).
- 24- Teran LM, Johnston SL, Schroder JM et al: Role of nasal IL-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 155:1362 (1997).
- 25- Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C et al: Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children, *Pediatr Pulmonol* 35:75 (2003).
- 26- Walter MJ, Morton JD, Kajiwaru N et al: Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response, *J Clin Invest* 110:165 (2002).