

TURUN YLIOPISTON JULKAISUJA
ANNALES UNIVERSITATIS TURKUENSIS

SARJA - SER. C OSA - TOM. 302

SCRIPTA LINGUA FENNICA EDITA

PIENEN LAPSEN ULOSHENGITYSVAIKEUS

English Abstract

Pasi Lehtinen

TURUN YLIOPISTO
UNIVERSITY OF TURKU
Turku 2010

Lastentautioppi
Turun yliopisto

Ohjaajat

Dosentti Tuomas Jartti
Lastentautioppi
Turun yliopisto

ja

Professori Olli Ruuskanen
Infektiotautioppi
Turun yliopisto

Esitarkastajat

Professori Timo Vesikari
Tampereen yliopisto

ja

Dosentti Eeva Salo
Helsingin yliopisto

Vastaväittäjä

Dosentti Sami Remes
Itä-Suomen yliopisto

ISBN 978-951-29-4297-8 Painettu/Print
ISBN 978-951-29-4298-5 Sähköinen/PDF
ISSN 0082-6995
Painosalama Oy – Turku 2010

Perheelleni

ABSTRACT

Pasi Lehtinen

Acute expiratory wheezing in young children

Department of Pediatrics, University of Turku, Turku, Finland.

Annales Universitatis Turkuensis, 2010, Turku, Finland

Painosalama, Turku, Finland 2010.

Background: Acute expiratory wheezing is a common illness in young children. In several studies the respiratory syncytial virus (RSV) has been shown to be the most common causative agent in early childhood wheezing. The role of other respiratory viruses and bacteria is less clear. The optimal treatment of young children with acute expiratory wheezing has not been established. Previous efficacy studies have not included other specific viruses than RSV induced bronchiolitis.

Aims: The aims of the study were to determine the viral etiology of acute expiratory wheezing in hospitalized children, bacterial coinfections in viral wheeze and the efficacy of systemic prednisolone treatment in relation to any viral etiology. In addition, risk factors for recurrent wheezing were sought and the efficacy of prednisolone in risk groups was determined *post hoc*.

Methods: In a 2-year prospective study (2000–2002) run in the Turku University Hospital, the viral etiology of acute wheezing was studied in 293 hospitalized children aged 3 months to 16 years. A nasopharyngeal mucus aspirate was taken for viral studies (viral culture, antigen detection and PCR), and viral antibody assays were performed on acute and convalescent serum samples. Bacterial infections were investigated by clinical, serological and radiological methods. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial was conducted to evaluate the clinical efficacy of prednisolone treatment in RSV and rhinovirus infections in children less than 3 years of age. Recurrent wheezing was studied by following 118 children who had had their first episode of wheezing for one year.

Results: A potential causative viral agent was detected in 88 % of the children. RSV (27 %) and rhinovirus (24 %) were the most frequent encounters. In 19 % of the children 2 or 3 viruses were found. Acute otitis media was the most common bacterial coinfection (in 44 % of the children). Serological evidence of bacterial infection was found in 18 % of the children: *Streptococcus pneumoniae* (8 %) and *Mycoplasma pneumoniae* (5 %) were the most common bacterial agents. Sinusitis was found in 17 % and alveolar pneumonia in 3 % of the children. Prednisolone did not influence the duration of hospital stay, but it reduced the incidence of relapses during the subsequent 2-month period in rhinovirus-infected children and in children with blood eosinophils $\geq 0.2 \times 10^9/L$ on admission. The risk factors for recurrent wheezing were: age < 1 year, atopy and maternal asthma. Prednisolone reduced the probability of recurrent wheezing in rhinovirus-infected children (hazard ratio, 0.19; 95 % CI, 0.05–0.71) and children with physician-diagnosed eczema (0.15; 95 % CI, 0.04–0.63).

Conclusions: A viral infection is present in almost all children with wheezing. Acute otitis media is the most common clinical bacterial coinfection in infants. Prednisolone seems to reduce recurrent wheezing in rhinovirus-positive children and children with eczema but not in other children with wheezing.

Keywords: acute otitis media, bronchiolitis, children, etiology, PCR, pneumonia, prednisolone, rhinovirus, sinusitis, RSV, *Streptococcus pneumoniae*, wheezing.

TIIVISTELMÄ

Pasi Lehtinen

Pienen lapsen uloshengitysvaikeus

Lastentautioppi, Turun yliopisto, Turku, Suomi.

Annales Universitatis Turkuensis, Turku, Suomi 2010

Painosalama, Turku, Suomi 2010.

Tausta: Uloshengitysvaikeus on pienten lasten tavallinen sairaus. Monissa tutkimuksissa sen yleisimmäksi aiheuttajaksi on todettu respiratory syncytial virus -infektio (RSV). Muiden virusten ja bakteereiden merkitys on vähemmän tunnettu. Pienten lasten uloshengitysvaikeuden hoito on vakiintumaton. Systeemisen prednisolonihoidon tehoa uloshengitysvaikeuksissa ei ole tutkittu muiden virusinfektioiden kuin RSV:n yhteydessä.

Tavoitteet: Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lasten sairaalahoitoa edellyttäneen uloshengitysvaikeuden virusetiologia ja siihen liittyvät bakteeri-infektiot sekä systeemisen prednisolonihoidon teho suhteessa eri viruksiin. Lisäksi tavoitteena oli etsiä toistuvan uloshengitysvaikeuden riskitekijöitä ja selvittää prednisolonin teho riskiryhmiin kuuluvilla lapsilla.

Menetelmät: Vuosien 2000–2002 aikana selvitettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa uloshengitysvaikeuden vuoksi hoidetun 293 iältään 3 kuukauden - 16 vuotiaan lapsen tautietiologia. Nenänielun imulimanäytteestä tutkittiin viruksia viljelyyn, antigeenin osoituksen sekä genomien monistustekniikan (PCR) avulla. Taudin akuutissa ja toipilasvaiheessa analysoitiin seeruminäytteistä vasta-ainepitoisuudet viruksia ja bakteereita vastaan. Bakteeri-infektioita etsittiin myös kliinisten, hematologisten ja radiologisten tutkimusten avulla. Satunnaistetulla, kaksoissokolla lumekontrolloidulla tutkimuksella selvitettiin prednisolonin kliinistä tehoa RSV- ja rinovirusinfektioissa alle 3 vuoden ikäisillä lapsilla. Toistuvan uloshengitysvaikeuden esiintymistä selvitettiin seuraamalla vuoden ajan 118 lasta, joilla oli ollut ensimmäinen uloshengitysvaikeuskohtaus.

Tulokset: Todennäköinen uloshengitysvaikeuden aiheuttava virus löytyi 88 %:lta lapsista. Yleisimmät virukset olivat RSV (27 %) ja rinovirus (24 %). Kahden tai kolmen viruksen infektio todettiin 19 %:lla lapsista. Yleisin todennäköinen bakteeri-infektio oli akuutti välikorvatulehdus, joka todettiin 44 %:lla lapsista. Bakteeri-infektion serologinen osoitus saatiin 18 %:lla lapsista. Tavallisimmat bakteerit olivat *Streptococcus pneumoniae* (8 %) ja *Mycoplasma pneumoniae* (5 %). Nenän sivuontelotulehdus todettiin 17 %:lla ja alveolaarinen keuhkokuume 3 %:lla lapsista. Prednisolonihoidon ei vaikuttanut lasten sairaalahoitoajan pituuteen, mutta se vähensi uusien kohtausten määrää lapsilla, joilla oli rinovirusinfektio ja sairaalaan tulohetkellä veren eosinofiilisten solujen määrä $\geq 0,2 \cdot 10^9/l$. Toistuvan uloshengitysvaikeuden riskitekijöitä olivat alle vuoden ikä, atopia ja äidin astma. Prednisoloni vähensi merkittävästi toistuvan uloshengitysvaikeuden esiintymistä lapsilla, joilla oli rinovirusinfektio (HR = 0,19; 95 %:n LV, 0,05 – 0,71) tai lääkärin toteama ihottuma (0,15; 95 %:n LV, 0,04 – 0,63).

Päätelmät: Lähes kaikilla lapsilla on todettavissa virusinfektio uloshengitysvaikeuden aikana. Tavallisin pienten lasten kliininen bakteerikomplikaatio on akuutti välikorvatulehdus. Prednisolonihoidolla ei ole vaikutusta sairaalahoidon pituuteen, mutta se näyttäisi vähentävän uusien kohtausten esiintymistä rinoviruspositiivisilla ja ihottumaisilla lapsilla.

Avainsanat: äkillinen välikorvatulehdus, bronkioliitti, etiologia, keuhkokuume, PCR, prednisoloni, rinovirus, RSV, nenän sivuontelotulehdus, *Streptococcus pneumoniae*, uloshengitysvaikeus.

SISÄLLYS

ABSTRACT	4
TIIVISTELMÄ	5
SISÄLLYS	6
LYHENTEET	8
ALKUPERÄISJULKAISUT	9
1. JOHDANTO	10
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	11
2.1. MÄÄRITELMÄT JA KUVAUKSET	11
2.1.1. BRONKIOLIITTI.....	11
2.1.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS	12
2.1.3. ASTMA.....	12
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.2.1. BRONKIOLIITTI	13
2.2.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS	13
2.2.3. ASTMA.....	14
2.3. ETIOLOGIA.....	14
2.3.1. BRONKIOLIITTI.....	14
2.4. VIRUS- JA BAKTEERI-INFEKTIOT LAPSEN ULOSHENGITYSVAIKEUDESSA	25
2.5. HOITO.....	30
2.5.1. BRONKIOLIITTI.....	30
2.5.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS (OBSTRUKTIIVINEN BRONKIITTI)	41
2.5.3. ASTMA.....	42
2.6. ASTMAN SYNNYN RISKITEKIJÄT	44
2.7. ENNUSTE	51
2.7.1. BRONKIOLIITTI.....	51
2.7.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS (OBSTRUKTIIVINEN BRONKIITTI)	56
2.7.3. ASTMA.....	56
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	57
4. POTILAAT, AINEISTO JA MENETELMÄT	58
4.1. POTILAAT JA AINEISTO	58
4.2. MENETELMÄT.....	60

5. TULOKSET	66
5.1. VIRUSINFEKTIOT (I)	66
5.2. VIRUS- JA BAKTEERI-INFEKTIOT (II)	68
5.3. PREDNISOLONIN TEHO RINOVIRUKSEN JA RSV:N AIHEUTTAMAN ULOSHENGITYSVAIKEUDEN HOIDOSSA (III)	70
5.4. ENNUSTE (IV)	73
6. POHDINTA	77
6.1. VIRUSINFEKTIOT ULOSHENGITYSVAIKEUDESSA (I)	77
6.2. BAKTEERI-INFEKTIOT ULOSHENGITYSVAIKEUDEN KOMPLIKAATIOINA (II)	79
6.3. PREDNISOLONIN TEHO RINOVIRUKSEN JA RSV:N AIHEUTTAMAN ULOSHENGITYSVAIKEUDEN HOIDOSSA (III) JA ENNUSTE (IV)	83
6.4. MUU POHDINTA	88
7. PÄÄTELMÄT	90
8. KIITOKSET	91
9. KIRJALLISUUSVIITTEET	92
LIITTEET	127
ALKUPERÄISJULKAISUT	131

LYHENTEET

BPD	bronkopulmonaalinen dysplasia
CPAP	jatkuva positiivinen painehengitys (continuous positive airway pressure)
CRP	C-reaktiivinen proteiini
ECMO	veren kehonulkoisen happeuttaminen (extracorporeal membrane oxygenation)
EIA	entsyymi-immunologinen määrittäminen (enzyme immunoassay)
EV	enterovirus
FRC	keuhkojen toiminnallinen jäännöskapasiteetti (functional residual capacity)
GR	glukokortikoidireseptori
ICAM-1	soluadheesiomolekyyli 1 (intercellular adhesion molecule 1)
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
Ig	immunoglobuliini
IFN	interferoni
IKK- β	I κ -kinaasi β
IL	interleukiini
LV	luottamusväli
MAPK	mitogeeniaktivoitu proteiinikinaasi
MIF	mikroimmunofluoresenssi
MIP	makrofagi-inflammatorinen proteiini
MPV	Metapneumovirus
NAEPP	USA:n kansallinen astman koulutus- ja ehkäisyohjelma (National Asthma Education and Prevention Program)
NF- κ B	tumatekijä κ B
NGF	hermokasvutekijä (nerve growth factor)
NPA	nenänieluliman imunäyte (nasopharyngeal aspirate)
OR	odds ratio (vetosuhde)
PCR	polymeraasiketjureaktio (polymerase chain reaction)
PKR	proteiinikinaasi R
PPV	mekaaninen positiivinen painehengitys (positive airway pressure ventilation)
RANTES	regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
RR	risk ratio (vaarasuhde)
RSV	respiratory syncytial virus
RV	rinovirus
SARS	severe acute respiratory syndrome
TGF	transformoiva kasvutekijä (transforming growth factor)
Th	T-auttajasolu
THL	Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos
TLR	Tollin kaltainen reseptori
TNF	tuumorinekroositekijä
TR-FIA	aikaeroittainen immunofluoresenssimäärittäminen
Treg	säätävä T-solu

ALKUPERÄISJULKAISUT

Tämä väitöskirja perustuu neljään osatutkimukseen, joihin viitataan tekstissä roomalaisin numeroin I-IV.

- I **Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Österback R, van den Hoogen B, Osterhaus ADME, Ruuskanen O.** Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus are the major causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095-1101.
- II **Lehtinen P, Jartti T, Virkki R, Vuorinen T, Leinonen M, Peltola V, Ruohola A, Ruuskanen O.** Bacterial coinfections in children with viral wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:463-469.
- III **Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Hartiala J, Vuorinen T, Mäkelä MJ, Ruuskanen O.** Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:482-488.
- IV **Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T.** Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:570-575.

Julkaisijoilta on saatu luvat osatutkimusten julkaisemiseen tässä väitöskirjassa.

1. JOHDANTO

Akuutti uloshengitysvaikeus on pienen lapsen sairaalahoidon yleinen syy (Leader ja Kohlhase 2002). RS-virus on akuutin uloshengitysvaikeuden tavallisin aiheuttaja tässä potilasjoukossa. Virusten tunnistamisessa käytettävien molekyyliomenetelmien kehittymisen myötä on uusien virusten löytäminen käynyt mahdolliseksi, ja samalla on voitu arvioida uudelleen aiemmin tunnettujen virusten merkitys.

Pienten lasten hengitystieinfektiot ovat usein bakteerien ja virusten sekainfektioita. Verrattuna viruksen aiheuttamaan hengitystieinfektioon sekainfektion aiheuttama infektio voi olla vakavampi (Juvén ym. 2000, Ruohola ym. 2006). Bakteri-infektioiden merkitys pienen lapsen uloshengitysvaikeudessa tunnetaan huonosti.

Vaikka pienen lapsen uloshengitysvaikeudet ovat yleisiä, hoitotutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia (Jartti ym. 2002a, King ym. 2004). Alle 2-vuotiaan lapsen lievän tai keskivaikean uloshengitysvaikeuden hoito on pääasiassa supportiivista, eli liman imemistä pois hengitysteistä sekä hapetuksesta ja ravitsemuksesta huolehtiminen. β_2 -agonistihoidosta on vain vähäinen lyhytaikainen hyöty, eikä se lyhennä sairaalahoidon kestoa (AAP 2006), vaikka adrenaliini voi olla hyödyllinen osalle hengitysvaikeuspotilaista (Reijonen ym. 1995, Hartling ym. 2004). Glukokortikosteroidit eivät ole osoittautuneet hyödyllisiksi pienen lapsen uloshengitysvaikeuden hoidossa (Patel ym. 2004). Suomalainen ja kansainvälinen hoitosuositus korostaa uloshengitysvaikeuden hoidossa astman riskitekijöiden huomioon ottamista (atopia, allerginen nuha tai eosinofilia, oireita muulloinkin kuin infektioiden yhteydessä tai vanhemman astma). Jos lapsella on astman riskitekijöitä, suositellaan ensimmäisen kohtauksen yhteydessä keuhkoputkia avaavaa lääkettä ja tarvittaessa lisäksi prednisoloni- tai deksametasonilääkitystä (Pelkonen ym. 2006).

Systeemisen glukokortikosteroidihoidon pitkäaikaisvaikutuksia muihin viruksiin kuin RS-virukseen liittyvässä bronkioliitissa ei ole aikaisemmin tutkittu. Sairaalahoitoa vaatineen bronkioliitin jälkeen 40 - 60 % lapsista saa toistuvasti uloshengitysvaikeuksia leikki-iässä (Stein ym. 1999, Kotaniemi-Syrjänen 2003). Riskitekijöitä ovat monet ympäristö- ja perintötekijät. Viime vuosien tutkimukset ovat osoittaneet, että ei-RSV bronkioliitti on vinkutaudin toistumisen suurin riskitekijä (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Lemanske ym. 2005, Piippo-Savolainen ym. 2007a, Jackson ym. 2008, Valkonen ym. 2009).

Aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa on arvioitu glukokortikosteroidien vaikutuksia bronkioliitin ennusteeseen pienillä lapsilla, ei ole otettu huomioon astman riskitekijöitä. On kuitenkin todettu, että rinovirusinfektio aiheuttaa vaikeamman taudin atooppisille lapsille ja aikuisille kuin ei-atoopikoille (Murray ym. 2006a, Message ym. 2008, Xatzipsalti ym. 2008). Vaikka RS- ja rinovirusinfektioiden taudinkuva pienillä lapsilla on samanlainen, taudin syntymekanismit ovat eri (Friedlander ja Busse 2005).

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. MÄÄRITELMÄT JA KUVAUKSET

2.1.1. BRONKIOLIITTI

Bronkioliitti on äkillinen viruksen aiheuttama pienten keuhkoputkien ja niitä ympäröivän kudoksen tulehdus. Pienten hengitysteiden limakalvoturvotus, epiteelisolujen nekroosi ja lisääntynyt limaneritys johtavat hengityksen vaikeutumiseen, ilman salpautumiseen ja herkästi myös hapenpuutteeseen. Bronkioliitin diagnoosi on kliininen ja perustuu tyypilliseen taudinkuvaan ja kliinisiin löydöksiin (AAP 2006). Kliinisesti diagnoosi voidaan tehdä kun oireina ovat nuha, yskä ja tihentynyt hengitys. Hengitystä tarkastelemalla voidaan vaikeimmin sairailta lapsilla nähdä nenäsiipihengitys, rintakehän kohoaminen ja vetäytymät kylkiväleissä sekä ylävatsalla. Keuhkojen kuuntelulöydöksiä ovat sisäänhengityksen loppuvaiheen ritinät ja uloshengityksen vinkunat.

Bronkioliitti alkaa ylähengitystieinfektiona, joka kehittyy 3–5 vuorokauden kuluessa hengitysvaikeudeksi. Sairauden tyypillisiä oireita ovat tihentynyt hengitys ($> 50/\text{min}$, alle vuoden ikäisellä, $> 40/\text{min}$ 1–2-vuoden ikäisellä), hypoksemia (O_2 -saturaatio $< 94\%$) ja ilmasalpaus (SIGN 2006, Smyth ja Openshaw 2006). Vaikeaa sairautta ennustavat hyvin nuori ikä (pienet imeväiset eli alle kolmen kuukauden ikäiset), keskosuus (raskauden kesto < 28 viikkoa), krooniset sairaudet, mm. bronkopulmonaarinen dysplasia (BPD), synnynnäinen sydänvika, immuunivajavuustila tai lihassairaus sekä varhainen altistuminen tupakalle (Boyce ym. 2000, Eriksson ym. 2002, Heikkinen ym. 2005). Vakavan sairauden tunnusmerkkeinä ovat syömisvaikeudet, kuivuminen, syanoosi ja toistuvat, yli 15 sekuntia kestävät hengitystaukokohtaukset. Pienelle lapselle voi kehittyä hengityksen vajaatoiminta, neurologisia oireita, bakteeri-infektio sekä elektrolyytti-, sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöitä (Hanna ym. 2003, Wilson ym. 2003, Sweetman ym. 2005). Sairauden kesto on keskimäärin noin kaksi viikkoa, mutta osa lapsista oireilee vielä kuukaudenkin kuluttua (Swingler ym. 2000).

Bronkioliitin määritelmänmukaiset ikärajat vaihtelevat. USA:ssa ja Britanniassa bronkioliitti rajataan infektion laukaisemaksi uloshengitysvaikeudeksi alle 2-vuotiaalla lapsella. Suomessa bronkioliitilla on perinteisesti tarkoitettu alle kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla esiintyvää tautia, jonka pääasiallinen aiheuttaja on RS-virus. Useissa kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin käytetty jopa kolmen kuukauden yläikärajaa (AAP 2006, SIGN 2006, Jartti ym. 2009a). Määritelmien väliset erot voivat vaikuttaa ennusteeseen ja hoitoon. (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Everard 2006, Elphick ym. 2007, Jackson ym. 2008).

2.1.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS

Akuutti uloshengitysvaikeus (obstruktiivinen bronkiitti) on tavallisesti leikki-ikäisten hengitysvaikeus. Diagnoosin voidaan asettaa, jos sairaus ei täytä bronkioliitin eikä astman kriteerejä ja jos hengitysteissä on todettavissa ohimenevä sileälihaskonstriktio.

Taudinkuva muistuttaa toisaalta bronkioliittia ja toisaalta astmaa, ja siksi rajanveto näiden kolmen oireyhtymän välillä on käytännössä liukuva. Kirjallisuudessa oireyhtymälle löytyykin useita eri nimityksiä: ”asthmatic bronchitis”, ”wheezy bronchitis”, ”spastic bronchitis”, ”transient wheezing”, ”acute wheezing”, ”recurrent wheezing”, ”viral wheezing”. Myöskään hyvää suomenkielistä vastinetta taudille ei ole, mutta usein on käytetty nimitystä vinkutauti. Tyypillisiä oireita ovat yskä, hengityksen rohina, uloshengitysvaikeus ja hengityksen vinkuminen. Taudinkuva on täysin astmakohtauksen kaltainen. Diagnoosi on kliininen ja se perustuu oireisiin ja auskultaatiossa usein kuultavaan hengityksen vinkumiseen tai pidentymiseen ja lisääntyneeseen hengitystyöhön (Dunder ym. 2006).

2.1.3. ASTMA

Kansainvälisesti astma määritellään krooniseksi hengitysteiden tulehdukselliseksi sairaudeksi, jossa esiintyy monien tulehdussolujen, kuten syöttösolujen ja eosinofiilisten valkosolujen, kertymistä hengitysteiden limakalvoille. Tulehdus aiheuttaa toistuvaa uloshengityksen vinkumista, hengenahdistusta ja yskää. Samanaikaisesti keuhkoputkissa on todettavissa ahtautuminen, joka laukeaa joko itsestään tai hoidon vaikutuksesta. Lisäksi tulehdukseen liittyy hengitysteiden yliartyvyys erilaisille ärsykeille (GINA 2009).

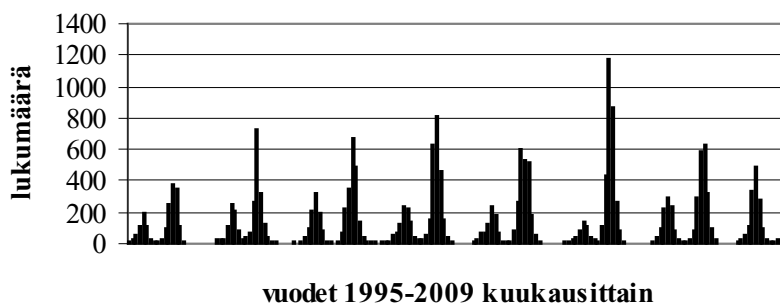
Pienen lapsen astmadiagnoosi perustuu oireisiin, koska keuhkojen toimintakokeita on vaikea, jopa mahdotonta tehdä. Alle 2-vuotiaiden lasten keuhkoputkien ahtautumista voidaan mitata Suomessa vain HYKS:n iho- ja allergiasairaalan tutkimusmenetelmillä (kehopletysmografiatutkimus ja ”squeezejacket-tutkimus”). USA:n alan viranomaisen (National Heart, Lung and Blood Institute eli NHLBI) julkaisi vuonna 2007 diagnostiset kriteerit, jotka edellyttävät jatkuvan hoidon aloittamista astman tavoin oireileville pienille lapsille (0–4-v). Hoidon aloittamista (useimmiten kolmen kuukauden hoitokokeiluna) suositellaan seuraaville lapsille: 1) on todettu ≥ 4 uloshengitysvaikeuskohtausta vuodessa. Tällaisia kohtauksia luonnehtivat yli vuorokauden kesto sekä unenaikaiset oireet. 2) Vähintään yksi *astman pääriskitekijä* on todettavissa: lääkärin toteama lapsen atooppinen ihottuma, vanhemman astma tai lapsen herkistyminen aeroallergeeneille. 3) Jos astman pääriskejä ei ole todettavissa, voidaan jatkuva hoito aloittaa edellisen ehdon vaihtoehdona jos *kaksi astman sivuriskitekijää* on todettavissa: lapsen herkistyminen ruoka-aineille, veren eosinofiilien osuus valkosolujen kokonaismäärästä ≥ 4 % tai uloshengitysvaikeus ilman flunssaa (NAEPP Expert Panel Report 2007). Lääkitystä olisi harkittava jatkuviin oireisiin myös siinä tapauksessa, että oirelääkityksen tarve on suurempi kuin kahdesti viikossa yli neljän viikon ajan tai jos lapsella on ollut kaksi systeemisellä glukokortikosteroidilla hoidettua uloshengitysvaikeuskohtausta puolen vuoden aikana. Suomessa aiemmin ehdotetut kriteerit eivät olleet yhtä tiukat: säännöllinen hoitokokeilu aloitettaisiin

riskilapsille vastaavan riski-indeksin perusteella jo toisen vuoden kuluessa esiintyneen kohtauksen jälkeen ja astmadiagnoosi asetettaisiin seuranta-ajan kolmannen kohtauksen jälkeen. Jos riskitekijöitä ei olisi, sallittaisiin yksi uloshengitysvaikeuskohtaus enemmän kuluneen vuoden aikana ennen hoitokokeilua säännöllisin lääkkein (Pelkonen ym. 2006).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

2.2.1. BRONKIOLIITTI

Hengitysvaikeuksia kokee 20–30 % kaikista lapsista ensimmäisinä elinvuosinaan (Martinez ym. 1995a, Devulapalli ym. 2004, Illi ym. 2006, Wu ym. 2008). RS-virusbronkioliitti on alle vuoden ikäisten yhdysvaltalaislasten sairaalahoidon yleisin syy (Leader ja Kohlhase 2002). Vuodesta 1988 vuoteen 1996 bronkioliitin edellyttämät sairaalahoitajaksot yli kaksinkertaistuivat USA:ssa (Shay ym. 1999). Suomessa imeväisikäisten lasten virusinfektioiden laukaisema uloshengitysvaikeus vie 1–3 % lapsista sairaalahoittoon (Korppi ym. 1986). Sairaalahoitojen määrä näyttää pysyneen Suomessa vakaana kuluneiden vuosien aikana. Turussa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vuosina 1991–2000 noin 2 % lapsista tarvitsevan sairaalahoitoa RSV-infektion vuoksi (Heikkinen ym. 2005). Suomen valtakunnallisen tartuntatautirekisterin raporteissa RSV-tapausten määrissä ei ole liioin tapahtunut muutoksia vuoden 1995 jälkeen (kuva 1). Poikkeuksena on jakso 2005–2006, jolloin tapauksia oli runsaasti (KTL 2007, THL 2010).



Kuva 1. RSV 0–4-vuotiailla lapsilla vuosina 1995–2009.

2.2.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS

Kaikista lapsista 10 – 20 % saa vähintään yhden akuutin kohtauksen, jossa uloshengitysvaikeutuu (Devulapalli ym. 2004). Vieläkin korkeampia lukuja on raportoitu: USA:ssa ja Euroopassa tehdyn puhelinhaastattelututkimuksen mukaan astman kaltaisia oireita esiintyi 27 %:lla 1–5 vuotiailla lapsilla (Bisgaard ja Szeffler 2007).

2.2.3. ASTMA

Astma on suomalaisten lasten yleisin pitkäaikaissairaus. Tutkimuksessa, jossa haasteltiin USA:n ja kuuden Euroopan maan kotitalouksia (Iso-Britannia, Espanja, Italia, Ranska, Saksa ja Tanska), oli 5,7 %:lla lapsista (ikä 1 – 5 vuotta) lääkärin toteama astma (Bisgaard ja Szeffler 2007). Pienillä lapsilla astma on yleisempi pojilla kuin tytöillä (Anderson ym. 1992, Astmaohjelma 1994–2004). Pikkulasten astman diagnosointi on vaikeampaa kuin vanhempien lasten, ja tämä saattaa selittää, miksi suomalaislasten astman esiintyvyydessä on suurta alueellista vaihtelua (Csonka ym. 2000a, Virta ym. 2004). Suomessa pienten lasten (alle neljä vuotta) sairaalahoitajaksot ovat yli viisinkertaistuneet vuodesta 1976 vuoteen 1995. Samana aikana Kelan erityiskorvattavien lääkekustannusten määrä on seitsenkertaistunut. Toisaalta sairaalahoitajaksot ovat jatkuvasti lyhentyneet (Malmström ym. 2000). Samankaltaisia muutoksia on raporoitu myös muualta Euroopassa ja USA:ssa (Kuehni ym. 2001, de Marco ym. 2002, Mannino ym. 2002).

Vuonna 1997 Suomessa tehdyssä tutkimuksessa 4–7 % kouluikäisistä lapsista (13–14 vuotta) sairasti lääkärin toteamaa astmaa, ja 10–12 % oli potentiaalisia astman kaltaisia oireita (Pekkanen ym. 1997). Oululaisen kyselytutkimuksen mukaan 10 %:lla alle 18 vuoden ikäisistä lapsista oli lääkärin toteama astma vuonna 2003 (Dunder ym. 2007a). Itä-Suomessa tehdyssä tutkimuksessa 9 %:lla kouluikäisistä lapsista oli todettu astma vuonna 2003 (von Hertzen ym. 2006). Viime vuosina pienten lasten astman sairaalahoitajaksoiden määrä on pysynyt ennallaan ja aivan viime aikoina jopa vähentynyt (Haahtela ym. 2006). Osittain tämä saattaa johtua tehostuneesta lääkityksestä ja lisääntyneestä astmatietoisuudesta (Wennergren ym. 1996, Csonka ym. 2000b, Korhonen ym. 2004, Pearce ym. 2007). Vuoden 1995 jälkeen suomalaislasten astman esiintyvyys kaikissa ikäryhmissä on ensin tasoittunut ja viime aikoina jopa vähentynyt (Mäkelä ym. 2008). Sama suuntaus on todettu kouluikäisillä lapsilla niissä maissa, joissa astman esiintyvyys on ollut suurinta. Kehittyvissä maissa, joissa astman esiintyvyys on ollut pientä, ilmaantuvuus- ja vallitsevuusluvut ovat kasvussa (Asher ym. 2006, Eder ym. 2006, Pearce ym. 2007).

2.3. ETIOLOGIA

2.3.1. BRONKIOLIITTI

Monet eri virukset liittyvät lasten uloshengitysvaikeuteen. Tavallisimmat pienten lasten bronkioliitin aiheuttajat ovat RSV ja rinovirukset (RV) (taulukko 1). Muita melko tavallisia aiheuttajaviruksia ovat bokavirus, parainfluenssavirukset, metapneumovirus (MPV), enterovirukset ja adenovirus ja harvinaisempia influenssavirukset (A, B ja C), sekä koronavirukset (229 E, OC43, NL63 ja HKU-1). Torque teno -viruksen ja KI- ja WU-polyoomavirusten syy-yhteys lasten hengitystiesairauksiin on osoittamatta (Maggi ym. 2003a, Pifferi ym. 2005, Bialasiewicz ym. 2008, Ren ym. 2008, Wattier ym. 2008).

Taulukko 1. Pienten lasten akuutin uloshengitysvaikeuden virusetiologia (seuranta-aika yli 12 kuukautta).

Viite	N	Ikä (v)	Virus tutkimusmenetelmät				Spesifinen ja totaali prosenttiosuus uloshengitysvaikeusepisodeissa							
			Tutkimus-asetelma	Viljely	Ag	Sero-logia	PCR	Rino-virus	Enterovirus 1-3	Influenssa A/B	Adeno-virus	Korona-virus	MPV	Totaali posit
Henderson ym. 1979	909	0-2	Avohoito +				10	1	6	3				22
Duff ym. 1993	20	0-2	Sairaala +	+			55	15	5	0	5	0		70
Rylander ym. 1996	204	0,3-2	Sairaala +	+			12	6	1	7		2		26
Rakes ym. 1999	22	0-2	Avohoito +	+			68	41				0	0	82
Freyrnuth ym. 1999	71	0,3-2	Sairaala +	+			24	39	8	7	6	7	6	86
Andréoletti ym. 2000	84	0,7 (ka)	Sairaala	+			54	10	8	0	0	13	0	74
Papadopoulos ym. 2002a	118	≤1,5	Sairaala	+			53	21	3	3	3	8	3	74
Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003	81	0,08- <2	Sairaala	+	+		26	33	12	14		5	0	73
Camara ym. 2004	74	0-2	Avohoito/sairaala	+	+		39	20	0	0	0	29	4	61
Heymann ym. 2004	79	0,2- <3	Sairaala	+	+		45	32	2	11	19	5	5	84
Jackson ym. 2008	442	≤3	Avohoito		+		21	48	2	12	4	4	5	7
Jartti ym. 2008a [†]	23	≤1	Avohoito	+	+		47	24	0	13	26	9	9	12
Regamey ym. 2008	39	≤1	Avohoito	+	+		13	18	13	13		8	10	77

N = potilaiden lukumäärä.

PCR, polymeerasiketjureaktio; Ag, antigeenin osoitus; ka, keskimääräinen ikä.

RSV, respiratory syncytial virus; PIV 1-3, parainfluenssavirus tyyppit 1-3; MPV, metapneumovirus.

[†]23 lapsen 68 uloshengitysvaikeusepisodia; vain RSV-serologia tutkittu.

Respiratory syncytial -virus

RSV löydettiin vuonna 1956 simpanssista (Morris ym. 1956). Rakenteeltaan RSV on paramyxovirusten kaltainen ja se luokitellaan *Paramyxoviridae*-heimon pneumovirusten sukuun. RSV on kookas vaipallinen RNA-virus, jolla on yksisäikeinen genomi. Rakenneproteiinien erilaisuuden perusteella viruksella on antigeenisesti kaksi alatyyppeä, A ja B. RSV aiheuttaa solumembraanien fuusioitumisen – soluista muodostuu monitumaisia jättilöylyjä, josta viruksen nimi on muodostunut.

RSV infektoi pääasiassa keuhkokudoksen ilmatiehyiden epiteelisoluja CD14-reseptorin ja Tollin kaltaisen reseptorin (TLR-4) kautta (Kurt-Jones ym. 2000, Harris ja Werling 2003). Tollin kaltaisia reseptoreita on monien solujen pinnoilla, eritoten antigeeneja prosessoivissa dendriittisolussa sekä makrofageissa, mutta myös epiteelisolussa. Solun sisällä useat tekijät, mm. tumatekijä kappaB (NF- κ B), aktivoituvat ja ihmisen luontainen immunitetti käynnistää tulehdusreaktion. Infektoituneet solut vapauttavat proinflammatorisia sytokiineja ja kemokiineja, jotka houkuttelevat kemotaktisesti tulehdusalueelle neutrofiileja, eosinofiileja sekä lymfosyyttejä (Garofalo ym. 1996, Smith ym. 2001, McNamara ym. 2005). Infektoituneet solut tuhoutuvat. Tulehdusprosessin seurauksena infektoituneet alueet turpoavat, pienten hengitysteiden epiteeli tuhoutuu ja bronkuseriteen määrä lisääntyy ahtauttaen pienet hengitystiet. Taudin vaikeusaste riippunee proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien määrästä hengitysteissä ja seerumissa (Bont ym. 1999, Sheeran ym. 1999, Brandenburg ym. 2000, Smyth ym. 2002, McNamara ym. 2005).

RSV on alle vuoden ikäisten lasten yleisin sairaalahoitoa vaativan bronkioliitin aiheuttaja (Ruuskanen ja Ogra 1993, Andreoletti ym. 2000, Papadopoulos ym. 2002a, Henrickson ym. 2004, Mansbach ym. 2008). RSV voidaan varmistaa virusantigeenin osoitustestillä esim. immunofluorosenssilla; näytteenä käytetään nenänielueritettä. RSV on myös viljeltävissä. Serologinen diagnoosi on tutkimuskäytössä, eikä serologia ole kovin herkkä, koska alle vuoden ikäisten lasten vasta-aineet kehittyvät hitaasti. RSV voidaan osoittaa RT-PCR-menetelmällä, joka vastaisuudessa syrjäyttänee muut menetelmät (Mentel ym. 2003).

Rinovirus

Rinovirus (RV) eristettiin alun perin nuhakuumetta sairastavien potilaiden nenästä (*rhis* = nenä). Rinovirukset kuuluvat *Picornaviridae*-perheeseen, ja ne ovat pieniä, yksisäikeisiä, vaipattomia RNA-viruksia. Virus tunnistettiin vuonna 1956 (Price 1956, Pelon ym. 1957). Ihmisen rinoviruksista tunnetaan 99 serotyyppiä. Uuden geneettisen luokituksen mukaan rinovirukset jaetaan kolmeen lajiin. Rinovirus A -lajiin kuuluu 74 serotyyppiä ja B-lajiin 25 serotyyppiä. Viime vuosina on PCR-menetelmällä löydetty uusia rinoviruksia, jotka luokitellaan C-lajiin (Hamparian ym. 1987, Savolainen ym. 2002, Lamson ym. 2006, Kistler ym. 2007, Lau ym. 2007a, Lee ym. 2007, McErlean ym. 2008). Virusta on löydetty kaikkialla maapallolla ja sen on todettu liittyvän lapsilla astman pahenemisjaksoihin (Briese ym. 2008, Khetsuriani ym. 2008, Miller ym. 2009). Rinovirusten täydellinen genomien sekvensointi on paljastanut vielä uuden rinoviruskannan, rinovirus D:n (Palmenberg ym. 2009).

Rinovirukset ovat pienten lasten yleisin hengitystieinfektioiden aiheuttaja (Vesa ym. 2001, Regamey ym. 2008). Tavallisen flunssan aikana rinovirusta todettiin 71 %:lla 2-vuotiaista lapsista (Ruohola ym. 2009). Infektioita esiintyy läpi vuoden, mutta esiintymishuiput ovat keväällä ja syksyllä (Arruda ym. 1997, Mäkelä ym. 1998, Vesa ym. 2001). Rinovirus on merkittävä pienten lasten välikorvatulehdusten, keuhkokuumeen sekä astman pahenemisvaiheiden myötävaikuttava tekijä (Johnston ym. 1995, Juvén ym. 2000, Cheuk ym. 2007, Chonmaitree ym. 2008, Alper ym. 2009). Kahteen ikävuoteen mennessä 79 % lapsista on sairastanut rinovirusinfektion (Blomqvist ym. 2002). Aiemmin rinovirusia pidettiin lähinnä ylähengitystieinfektioiden aiheuttajana, mikä johtui siitä, että rinovirukset lisääntyvät parhaiten $\leq 35^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa ja ajateltiin, että lämpötila on RV:n lisääntymiselle liian korkea ihmisen alahengitysteissä (Papadopoulos ym. 1999). Kokeellisissa tutkimuksissa, joissa infektoitiin vapaaehtoisia koehenkilöitä RV 16:lla, osoitettiin kuitenkin rinovirusta alemmista hengitysteistä in situ- ja PCR-menetelmillä (Gern ym. 1997a, Papadopoulos ym. 2000, Mosser ym. 2005, Malmström ym. 2006); biologisena materiaalina käytettiin bronkoskopiaissa otettuja koepaloja ja huuhtelunäytteitä. Viime vuosina rinoviruksen merkitys on korostunut alle 2-vuotiaiden lasten sairaalahoitoa vaativissa hengitystieinfektioissa: sen osuus näissä infektioissa on vaihdellut eri tutkimuksissa 25 %:n ja 35 %:n välillä (Calvo ym. 2007, Miller ym. 2007, Peltola ym. 2008a).

Viime 15 vuoden aikana on kiinnitetty huomiota pikornavirusten ja etenkin rinovirusten suureen osuuteen toistuvissa lasten uloshengitysvaikeuskohtauksissa. Noin 50 %:lla kouluikäisistä lapsista astman paheneminen liittyy pikornavirusinfektioihin (Johnston ym. 1995). Pienten lasten bronkioliitin aiheuttajina rinovirukset ovat yleisimpiä, RSV:n ohella (41–55 % tapauksista) (Kellner ym. 1988, Andreoletti ym. 2000, Papadopoulos ym. 2002a, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Heymann ym. 2004, Lemanske ym. 2005, Jacques ym. 2006, Kusel ym. 2006, Piotrowska ym. 2009). Suomalaiseen tutkimukseen osallistui 3–26 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli toistuvia astman kaltaisia oireita, ja todettiin 45 %:lla bronkoskopiassa rinovirus epiteelisoluissa. Suurimmalla osalla näistä lapsista oli myös poikkeava keuhkojen toiminta (Malmström ym. 2006).

Rinovirusinfektion patogeneesin tutkimusta on tehty lähinnä kokeellisten infektioiden avulla ihmisillä, koska käyttökelpoisia koe-eläinmalleja on saatu vasta aivan viime aikoina (Bartlett ym. 2008). Suurin osa rinoviruksista infektoi hengitysteiden epiteelisoluja soluadheesiomolekyyli-1 (ICAM-1) -reseptorin kautta, joka käynnistää tulehdusreaktion. Noin 10 % viruksista tarvitsee LDL-reseptorin (Ruuskanen ja Hyypiä 2005). Rinovirus infektoi vain pienen osan epiteelisoluista ja solujen tuhoutuminen on vähäistä (Arruda ym. 1995, Schroth ym. 1999). Infektion patogeenisten muutosten on ajateltu johtuvan suurimmaksi osaksi isännän reaktiosta infekioon (Ruuskanen ja Hyypiä 2005, Friedlander ja Busse 2005). Tunkeuduttuaan soluun virus aktivoi NF- κ B:n, jonka puolestaan indusoi ICAM-1:tä, sytokiinejä ja kemokiinejä (Papi ja Johnston 1999). Rinovirus indusoi myös itse ICAM-1:n ilmentymistä (Grünberg ym. 2000, Winther ym. 2002). Uusien virusten vapautuessa hengitysteissä luonnollinen immunitettiin käynnistää tulehdusreaktion, jonka seurauksena tulehdusalueelle kulkeutuu neutrofiilejä, syötösoluja ja makrofageja sekä eosinofiilejä (Jarjour ym. 2000, Message ym. 2008). In vitro -kokeissa on infektoitu epiteelisoluja ja on havaittu niiden tuottavan proinflammation.

toria sytokiineja: interleukiini-1 (IL-1), IL-6 aj tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α) sekä kemokiineja: IL-8, RANTES (Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), eotaksiini ja MIP1- α (makrofagi inflammatorinen proteiini-1) (Papadopoulos ym. 2000, Contoli ym. 2005). Sytokiinituotanto välittyy proteiinikinaasi R (PKR), ikappa kinaasi beta (IKK- β eli I κ -kinaasi β) ja NF- κ B:n välityksellä (Edwards ym. 2007). Infektion seurauksena myös leukotrieenien tuotanto hengitysteiden epiteelisoluissa lisääntyy (Gentile ym. 2003a, Jame ym. 2007). Hengitysteiden liman ylituotanto voi liittyä rinoviruksen aiheuttamaan astmaan. Lima ahtauttaa hengitysteitä ja vaikeuttaa oireita. Epiteelisolujen limantuotannon lisääntyminen riippuu viruksen lisääntymisestä ja osittain myös TLR3:sta (Inoue ym. 2006, Zhu ym. 2009).

Aiemmin rinovirusten diagnostiikka perustui yksinomaan virusviljelyyn. Menetelmä on hidas, työläs ja epäherkkä. Koska diagnostiikka on vaikeaa, rinovirusten epidemiologista merkitystä ei ole voitu varmistaa. PCR-menetelmien kehittyminen on mullistanut rinovirusten diagnostiikan. RT-PCR osoituksen herkkyys on jopa 2–10-kertainen perinteiseen viljelyyn verrattuna (Hyypiä ym. 1998, Blomqvist ym. 1999, Vuorinen ym. 2003, Loens ym. 2006), ja odotukset uusien tekniikoiden luomista mahdollisuuksista parantaa diagnostiikka ovat suuret.

Enterovirukset

Enterovirukset (EV) ovat *Picornaviridae*-heimoon kuuluvia pieniä, pyöreitä, vaipattomia RNA-virusia, joita on löydetty noin 100 tyyppiä. Ihmiselle tautia aiheuttavat enterovirukset on perinteisesti luokiteltu poliovirusiin (3 serotyyppiä), coxsackie A -virusiin (23) ja B-virusiin (6), echovirusiin (28) ja vain numerolla 68–102 nimettyihin enterovirusiin. Uuden geneettisen luokituksen mukaan enterovirukset jaotellaan ihmisen enterovirus A–D -lajeihin. Uudessa luokittelussa rino- ja enterovirukset luokitellaan samaan enterovirussukuun, kuitenkin siten että virustyyppien nimet säilyvät ennallaan (Hyypiä ym. 2010). Nimensä enterovirukset ovat saaneet siitä, että ne lisääntyvät pääasiassa suolistossa (*enteron* = suoli). Tartunnan saanut ihminen erittää virusta ulosteeseen yleensä useita viikkoja. Osa enterovirusista lisääntyy hengitysteissä tai silmän sidekalvolla (Rotbart ja Kirkegaard 1992).

Enterovirusinfektiot ovat usein oireettomia. Suolistoinfektiot eivät ole niin tavallisia kuin systeemiset ja hengitysteiden infektiot, ja oireet määräytyvät virusten toissijaisen lisääntymispaikan mukaan (Rotbart ja Hayden 2000). Tavallisia enterovirustauteja ovat enterorokko, hengitysteiden infektiot ja vastasyntyneen yleistynyt infektio ja harvinaisempia keskushermostoinfektiot ja sydänlihastulehdus (Mäkelä ym. 1998, Bowles ym. 2003, Khetsuriani ym. 2006, Mirand ym. 2006, Ruohola ym. 2006). Enterovirukset ovat myös merkittävä bronkioliitteja (8–12 %) ja astmakohtauksia (16 %) aiheuttava patogeeni (Andreoletti ym. 2000, Rawlinson ym. 2003, Thumerelle ym. 2003, Jacques ym. 2008).

Perinteisesti diagnostiikka on perustunut virusviljelyyn. Virusviljely on kuitenkin hidas ja epäherkkä menetelmä. Serologisesti infektio varmennetaan toteamalla seeruminäytteessä IgM-luokan vasta-aineita tai IgG-luokan vasta-aineiden titterin suureneminen muuta-

man viikon välein otetuissa seeruminäytteissä (pariseeruminäytteet). Kuten rinovirusdiagnoosiin kohdalla, myös enterovirusten kohdalla PCR on syrjäyttänyt perinteisen viljelyn (González ym. 1999). Varsinkin meningiitin diagnostiikassa PCR-menetelmä on nopeana ja herkkänä menetelmänä ylivoimainen verrattuna viljelyyn (Verstrepen ym. 2001, Kupila ym. 2005, Michos ym. 2007). Myös muissa kliinisissä näytteissä PCR-menetelmä on paras päivittäisessä käytössä (van Doornum ym. 2007). Virusviljelyllä on kuitenkin edelleen merkityksensä epidemioiden seurannassa, koska viljely mahdollistaa enterovirusten alalajityypityksen (Vuorinen ym. 2003).

Bokavirus

Ruotsalaiset tutkijat löysivät vuonna 2005 uuden viruksen, jonka todettiin liittyvän alahengitystieinfektioihin sairaalahoitoa tarvitsevilla lapsilla (Allander ym. 2005). Sekvenssianalyysin perusteella virus oli läheistä sukua naudnan (bovine) ja koiran (canine) parvoviruksille ja se nimettiin ihmisen bokavirukseksi (HBoV). Tämä virus on vaipaton, yksisäikeinen DNA-virus, joka kuuluu *Parvoviridae*-heimoon. Virusta on löytynyt yleisesti hengitystie-eritteistä kaikkialta maailmasta (Arnold ym. 2006, Bastien ym. 2006, Choi ym. 2006, Chung ym. 2006, Foulongne ym. 2006, Kaplan ym. 2006, Kesebir ym. 2006, Manning ym. 2006, Ma ym. 2006, Sloots ym. 2006, Smuts ja Hardie 2006, Weissbrich ym. 2006, Allander ym. 2007a).

Bokavirusta esiintyy eniten 6 – 36 kuukauden iässä (Arden ym. 2006, Arnold ym. 2006, Ma ym. 2006, Manning ym. 2006, Sloots ym. 2006, Smuts ja Hardie 2006). Suurin osa lapsista sairastaa infektion kuuteen ikävuoteen mennessä (Endo ym. 2007, Kahn ym. 2008). Virusta on väestössä eniten keskitalvella ja keväällä (Allander ym. 2005, Arnold ym. 2006, Choi ym. 2006, Kesebir ym. 2006, Pozo ym. 2007). Bokaviruksen esiintyvyys lasten hengitystieinfektioissa on vaihdellut muutamasta prosentista 19 prosenttiin (Maggi ym. 2007, Choi ym. 2006, Allander ym. 2007b). Bokavirusinfektio on liitetty lasten alahengitystieinfektioihin 5–13 %:ssa (Bastien ym. 2006, Ma ym. 2006, Pozo ym. 2007) ja uloshengitysvaikeuteen 7–19 %:ssa tapauksista (Allander ym. 2007b, Chung ym. 2007a, Chiochansin ym. 2008, Smuts ym. 2008). Bokaviruksella näyttäisi olevan tärkeä merkitys myös yli 2-vuotiaiden lasten vaikean astmakohtauksen aiheuttajana (Vallet ym. 2009).

Tyypillisiä infektion oireita ovat nuha, yskä ja pienillä lapsilla uloshengitysvaikeus (Arnold ym. 2006, Allander ym. 2007b, Catalino-Pons ym. 2007, Gendrel ym. 2007, Völz ym. 2007, Villa ym. 2008). Bronkioliitin taudinkuva näyttäisi olevan samanlainen kuin RSV-infektiossa, mutta vaikeampi kuin rinovirusinfektiossa (Söderlund-Venermo ym. 2009). Bokavirusinfektio voi johtaa vaikeaan alahengitystieinfektioon ja suurella osalla lapsista on pneumoniamuutoksia keuhkokuvassa (Allander ym. 2005, Fry ym. 2007, Kesebir ym. 2006, Kleines ym. 2007, Völz ym. 2007, Lahti ym. 2009). Virus voi aiheuttaa systeemisen infektion, ja virus on osoitettavissa myös verenkierrosta (Allander ym. 2007b, Fry ym. 2007) ja ripulipotilailla ulosteesta (Lau ym. 2007b, Vicente ym. 2007, Räsänen ym. 2010).

Bokaviruksen merkitys todellisena taudinaiheuttajana on ollut epäselvä, sillä se on usein osa sekavirusinfektioita (Choi ym. 2006, Foulongne ym. 2006, Manning ym. 2006, Allander ym. 2007b, Christensen ym. 2008). Kahdessa prospektiivisessä tutkimuksessa todettiin yhtä paljon bokavirusta oireisilla kuin oireettomilla, alle kahden vuoden ikäisillä lapsilla (von Linstow ym. 2008, Martin ym. 2010). Päinvastaisia havaintoja on tehty useissa muissa tutkimuksissa, joissa oireettomilla lapsilla on todettu hyvin harvoin bokavirusta (Kesebir ym. 2006, Manning ym. 2006, Allander ym. 2007b, Garcia ym. 2008). Bokaviruksen merkitystä todellisena taudinaiheuttajana vahvistaa edelleen havainto, että viruksen korkea määrä nenänielussa tai viremia ja oireet lapsilla liittyivät seerumin IgM- ja IgG-vasta-aineiden tuotantoon virusta vastaan (Kantola ym. 2008, Söderlund-Venermo ym. 2009).

Diagnoosi perustuu nenän imulimanäytteen ja seerumin PCR-tutkimukseen (Allander ym. 2005, Lu ym. 2006, Mahony 2008). Akuutin infektion diagnoosin luotettavuutta parantaa serologinen tutkimus (Kantola ym. 2008, Söderlund-Venermo ym. 2009).

Metapneumovirus

van den Hoogen ym. löysivät vuonna 2001 ihmisen metapneumoviruksen (MPV). Se on yksisäikeinen RNA virus, joka kuuluu *Paramyxoviridae*-perheen alalajiin *Pneumovirinae*. Geneettisesti virus muistuttaa linnun metapneumovirusta. Viruksesta on todettu kaksi serotyyppiä A ja B ja neljä alaryhmää (van den Hoogen ym. 2004, Mackay ym. 2006, Chung ym. 2008). Virus ei ole ihmiskunnalle uusi, vaan on ollut olemassa ainakin 50 vuotta (van den Hoogen ym. 2004). Serologisissa tutkimuksissa on todettu, että suurin osa lapsista on sairastanut metapneumovirusinfektion viidenteen ikävuoteen mennessä (van den Hoogen ym. 2001, Ebihara ym. 2003, Leung ym. 2005, Liu ym. 2007). Immunitetti ei ole pysyvä vaan uusintainfektiot ovat mahdollisia (Ebihara ym. 2004, Falsey ja Walsh 2006, Pavlin ym. 2008). Viruksen ajatellaan lisääntyvän ala- ja ylähengitysteissä, mutta viruksen reseptoria ei vielä tunneta (Hamelin ym. 2004).

Metapneumoviruksen esiintyvyys on suurinta keskitalvella ja se noudattaa hyvin läheisesti RSV:n esiintymistä (Jartti ym. 2002b, Stockton ym. 2002, Boivin ym. 2003, McAdam ym. 2004). MPV:n on todettu aiheuttavan kaikenikäisillä lapsilla ala- ja ylähengitystieinfektioita (taulukko 2) ja 5–18 %:lla uloshengitysvaikeutta (Jartti ym. 2002b, Peiris ym. 2003, van den Hoogen ym. 2003, Esper ym. 2004, von Linstow ym. 2004, Williams ym. 2005, Garcia-Garcia ym. 2006, Mansbach ym. 2008, Smuts ym. 2008). Viruksen osuus sairaalahoitoa vaativissa alahengitystieinfektioissa on pieni, mutta merkitys korostuu pienillä lapsilla (Jartti ym. 2002b, Williams ym. 2005, Koetz ym. 2006, Ordás ym. 2006, Stempel ym. 2009). Suomalaisessa avohoitotutkimuksessa, jossa seurattiin 1338:aa alle 13-vuotiasta lasta 8 kuukauden ajan, todettiin nenänielössä metapneumovirus 3,5 %:lla hengitystieinfektion aikana, joista vain 10 %:lla lapsista todettiin uloshengitysvaikeus (Heikkinen ym. 2008). Vaikeita infektioita on todettu alle vuoden ikäisillä lapsilla samanaikaisen RSV-infektion yhteydessä (Greensill ym. 2003, König ym. 2004, Semple ym. 2005).

Kliinisesti infektio muistuttaa RSV-infektiota (Peret ym. 2002, Boivin ym. 2003, Esper ym. 2004, McAdam ym. 2004, van den Hoogen ym. 2004, Garcia-Garcia ym. 2006), vaikka erojakin on: MPV-infektiossa lapset ovat hieman vanhempia kuin RSV-infektiossa (Hamelin ym. 2004, Mullins ym. 2004, Wolf ym. 2006) ja MPV-infektioon liittyy nähtävästi useammin keuhkokuume (Maggi ym. 2003b, Wolf ym. 2006, Lahti ym. 2009). Elimistön tulehdusvaste MPV:tä vastaan on lievempi kuin RSV:ta vastaan (Laham ym. 2004, Ordás ym. 2006).

MPV kasvaa huonosti soluviljelmissä ja diagnoosi perustuu PCR-tutkimukseen tai antigenin tunnistukseen (Mackay ym. 2003, Leung ym. 2005, Ebihara ym. 2005a, Kahn 2007).

Taulukko 2. Metapneumovirus lasten hengitystieinfektioissa (tutkimusaika yli 12 kuukautta).

Viite	N	%	Ikä (v)	Tutkimus- asetelma	Tutkimusaika (kk)	Diagnoosi
Maggi ym. 2003b	90	23	≤ 2	sairaala	36	alahengitystie-infektio
Peiris ym. 2003	587	5,5	< 18	sairaala	13	hengitystie-infektio
Esper ym. 2004	794	8,1	< 5	sairaala	12	hengitystie-infektio
McAdam ym. 2004	1257	6,2	< 18	sairaala	23	hengitystie-infektio
von Linstow ym. 2004	374	2,9	≤ 15	sairaala	12	hengitystie-infektio
Williams ym. 2004	248	12	< 5	avohoito	300	alahengitystie-infektio
Chano ym. 2005	1132	3,6	< 18	sairaala	12	hengitystie-infektio
Williams ym. 2005	133	7,5	< 18	sairaala	12	ulohengitysvaikeus
Garcia-Garcia ym. 2006	1322	7,6	< 2	sairaala	56	hengitystie-infektio
Koetz ym. 2006	212	10	< 10	sairaala	16	hengitystie-infektio
Wilkesmann ym. 2006	637	17,9	< 18	sairaala	14	hengitystie-infektio
Wolf ym. 2006	516	13	< 5	sairaala	12	alahengitystie-infektio
do Carmo Debur ym. 2007	156	6,4	< 4	sairaala	12	hengitystie-infektio
Baer ym. 2008	1500	5	< 18	avohoito/ sairaala	16	hengitystie-infektio
Smuts ym. 2008	283	18,2	< 6	sairaala	18	ulohengitysvaikeus

N = tutkimuspotilaiden lukumäärä.

Parainfluenssavirukset

Parainfluenssavirukset kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1955. Ne ovat vaipallisia RNA-viruksia, jotka kuuluvat *Paramyxoviridae*-ryhmään. Parainfluenssavirukset jaetaan viiteen alatyyppiin, 1, 2, 3, 4A ja 4B. Parainfluenssavirukset 1 ja 3 kuuluvat respirovirusiin ja 2, 4A ja 4B rubulavirusiin (Vainionpää ym. 2010).

Parainfluenssaviruksia esiintyy läpi vuoden. Parainfluenssavirus tyyppi 3 aiheuttaa alkukeväästä epidemioita maassamme (Vainionpää ym. 2010). Infektion kliininen kuva vaihtelee virustyyppin mukaan. Tyyppi 1 näyttää useimmiten aiheuttavan keuhkoputkitulehdusta ja keuhkokuumetta ja tyyppi 2 pienten lasten kurkunpäättulehdusta (Korppi ym. 1988, Peltola ym. 2002). Tyyppi 3 on tavallinen vastasyntyneiden alempien hengitystietulehdusten aiheuttaja (bronkioliitti ja pneumonia) (Yang ym. 2003). Tyyppi 4 on harvinaisempi, ja se aiheuttaa aikuisten lieviä ylähengitystieinfektioita. Parainfluenssavirusten on arvioitu eri tutkimuksissa liittyvän pienten lasten ulohengitysvaikeuteen noin 3–14 %:ssa tapauksista (Rylander ym. 1996, Papadopoulos ym. 2002a, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a).

Viruksen tunnistaminen on mahdollista antigeenin osoituksella immunofluoresenssin menetelmällä suoraan kliinisestä näytteestä, esim. nenänielulimasta. Menetelmä on varsin herkkä, mutta ei ole tyyppille spesifinen. PCR-tekniikkaan perustuvat menetelmät tarjoavat nopeimman ja herkimmän tavan diagnosoida parainfluenssaviruksia (Aguilar ym. 2000, Kuypers ym. 2006). Serologisen tutkimuksen heikkoutena on se, että tutkimukseen tarvitaan pariseeruminäytteet ja eri alatyypit ristireagoivat keskenään eikä näin ollen tutkimuksen perusteella voida sanoa mikä virustyyppi kulloinkin on infektion aiheuttaja (Vainionpää 2010).

Koronavirukset

Koronavirukset kuuluvat *Coronaviridae*-heimoon. Ne ovat suuria, yksisäikeisiä, vaipallisia RNA-viruksia. Ensimmäiset koronavirukset 229E ja OC43 viljeltiin vuonna 1965. Uudet koronavirukset löydettiin vasta 2000-luvulla. Vuonna 2003 SARS:n (severe acute respiratory syndrome) aiheuttajaksi paljastui koronavirus (Drosten ym. 2003) ja vuotta myöhemmin löydettiin koronavirukset NL63 ja HKU1 (Fouchier ym. 2004, van der Hoek ym. 2004, Woo ym. 2004).

Koronavirukset ovat levinneet kaikkialle maailmaan ja aiheuttavat tavallisesti lapsille lieviä ylähengitystietulehduksia (Esposito ym. 2006). Leudon ilmastoin maissa koronaviruksia esiintyy eniten talvella ja keväällä. Jo vuonna 1974 McIntosh ym. totesivat serologisesti koronavirustyyppien 229E ja OC43 liittyvän 8 %:lla pienistä lapsista alahengitystieinfektioihin (pneumonia ja bronkioliitti). Uudempi koronavirus NL63 on yhdistetty pienten lasten hengitystieinfektioihin 1–9 %:ssa tapauksista (Bastien ym. 2005, Chiu ym. 2005, Ebihara ym. 2005b, Esper ym. 2005, Kaiser ym. 2005, Suzuki ym. 2005).

Koronavirukset ovat rinoviruksen jälkeen yleisin flunssavirus aikuisilla. Infektion tyypillisiä oireita ovat nuha, yskä tai ulohengitysvaikeus, joka voi johtaa pienillä lapsilla vaikeaan taudinkuvaan (Fouchier ym. 2004, Chiu ym. 2005, Kaiser ym. 2005). Uusien

koronavirusten merkitys näyttäisi kuitenkin olevan vähäinen lasten uloshengitysvaikeudessa (Ebihara ym. 2005, Esper ym. 2006, Lau ym. 2006, Smuts ym. 2008, Talbot ym. 2009). Sen sijaan vanhemmat koronavirukset näyttäisivät olevan merkitsevä kroonisesti sairaiden lasten alahengitystieinfektioiden ja sairaalainfektioiden aiheuttaja (Gerna ym. 2006, Vabret ym. 2008).

Ennen PCR-tekniikan aikakautta koronavirusinfektioita diagnosoitiin serologisin menetelmin (McIntosh 1970, Hamre ym. 1972, Kave ja Dowdle 1975). Virusviljely on epäluotettava, koska koronaviruksia on vaikea viljellä (Mahony 2008). Tällä hetkellä diagnoosi perustuu PCR-tutkimukseen (Mahony 2008).

Adenovirus

Adenovirukset eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 1953 lasten kita- ja nielurisoista (Hilleman ja Werner 1954). Adenovirukset ovat vaipattomia, ikosahedraalisia DNA-virusia, joista tunnetaan 53 eri serotyyppiä ja jotka luokitellaan seitsemään eri alatyyppiin A–G (Metzgar ym. 2009). Adenovirukset ovat maapalloisia, jatkuvasti ympäristössä endemisesti esiintyviä virusia jotka ajoittain leviävät epidemioiksi. Ryhmä C aiheuttaa noin 60 % kaikista adenovirusinfektioista (Echavarría ym. 2006). Serotyypit 1–7 ja 14 aiheuttavat hengitystieinfektioita (Chen ym. 2004). Adenovirusinfektiot esiintyvät tavallisimmin alle viiden vuoden ikäisillä lapsilla ja primaari-infektio sairastetaan viimeistään ennen 10 vuoden ikää (Fox ym. 1969).

Infektion tyypillisiä oireita ovat korkea kuume ja nielutulehdus (Ruuskanen ym. 1985a, Putto 1987, Tsai ym. 2001). Taudinkuvaa voi olla joskus vaikea erottaa invasiivisesta bakteeritulehduksesta. Adenovirukset aiheuttavat myös alahengitystieinfektioita, mahasuolitulehdusta, hemorragista kystiittia ja keratokonjunktiviitin (Ruuskanen ym. 1985a, Videla ym. 1998, Juvén ym. 2000, Chen ym. 2004, Lin ym. 2004, Allen ja Alexander 2005, Cheng ym. 2008). Keskokset ja vastasyntyneet sekä immuunipuutteiset lapset voivat sairastua hengenvaaralliseen yleistyneeseen infektiin (Hierholzer ym. 1992, Carballal ym. 2002, Bruno ym. 2003, Larrañaga ym. 2007). Adenovirusinfektio on liitetty myös harvinaiseen krooniseen, pienten lasten tukkeavaan ilmatiehyttulehdukseen (bronchiolitis obliterans). Taudin seurauksena pienet ilmatiehyet arpeutuvat (Castro-Rodríguez ym. 2006, Colom ym. 2006). Pienten lasten uloshengitysvaikeudessa adenovirukset ovat aiheuttajina 1–13 %:lla lapsista (taulukko 1).

Diagnoosi perustuu näytteiden virusviljelyyn (nenänielu, silmän sidekalvo, uloste), vaikka tätä käyttökelpoisempi menetelmä on suora antigenin osoitus. Diagnoosiin voidaan käyttää myös serologiaa. Tulevaisuudessa PCR korvaa muut menetelmät, sillä eri menetelmistä PCR on nopein ja herkin (Freythuth ym. 1997, Rätty ym. 1999, Avellón ym. 2001, Vabret ym. 2004, Kuypers ym. 2006, van de Pol ym. 2007). Tällä hetkellä on jo käytössä kvantitatiivisia PCR-menetelmiä, jotka tunnistavat kaikki eri serotyypit (Miura-Ochiai ym. 2007, Damen ym. 2008).

Influenssavirukset

Influenssa A -virus löydettiin ensimmäisenä hengitystieviruksena vuonna 1933. Tämän jälkeen löydettiin noin kymmenen vuoden välein influenssa B- ja C-virukset. Influenssavirukset ovat yksisäikeisiä, vaipallisia RNA-viruksia ja kuuluvat ortomyksovirusiin. Influenssa A- ja B -viruksilla on kaksi tärkeää antigeenistä pintaproteiinia, hemagglutiniini (H) ja neuraminidaasi (N), joiden perusteella virukset luokitellaan eri alatyyppeihin. Tällä hetkellä tunnetaan 9 erilaista N-tyyppiä. Tuorein eli 16. H-tyyppi tunnistettiin lokeista vuonna 2005 (Fouchier ym. 2005).

Influenssa A- ja B-virus aiheuttavat vuosittain keskitalven aikaan 6–8 viikkoa kestävä epidemian, jonka aikana noin 15–30 % imeväis-, esikoulu- ja kouluikäisistä lapsista sairastuu (Monto ja Sullivan 1993, Glezen ym. 1997, Heikkinen ym. 2003). Riski sairastua influenssaan on suurin – jopa 50 % – päivähoitossa olevilla lapsilla (Hurwitz ym. 2000). Influenssa C-virus aiheuttaa aikuisille lieväoireisia hengitystieinfektioita (Hirsilä ym. 2001), mutta alle 2-vuotiaiden lasten oireet ovat samanlaisia kuin influenssa A- ja B-infektiossa (Calvo ym. 2006, Matsuzaki ym. 2006 ym. Gouarin ym. 2008).

Tavallisin oire lapsilla on kuumeinen hengitystieinfektio (kurkkukipu, nuha ja yskä). Oireiden perusteella influenssainfektio ei kuitenkaan ole erotettavissa muista virusinfektioista. Uloshengitysvaikeus lasten influenssavirusinfektioissa on harvinainen oire (Peltola ym. 2003, Heikkinen ym. 2004, Allander ym. 2007b, Jartti ym. 2007, Khetsuriani ym. 2007), olkoonkin että epidemian aikana astmaa sairastavat lapset käyttävät enemmän terveyspalveluja kuin muut lapset (Neuzil ym. 2000, Glezen ym. 2006, Miller ym. 2008).

Huhtikuussa 2009 tunnistettiin uusi sikasyntyinen influenssa A-virus (H1N1) kahdessa lapsessa USA:n Kaliforniassa (Halasa 2010). Virusta löydettiin pian tämän jälkeen Meksikosta ja Kanadasta. Virus levisi nopeasti ympäri maailman, ja WHO julisti heinäkuussa 2009 ensimmäisen influenssapandemian sitten vuoden 1968. Taudin oireet olivat samanlaiset mutta lievemmät kuin tavallisessa kausi-influenssassa (Halasa ym. 2010, O’Riordan ym. 2010). Erona kausi-influenssaan oli vielä se, että vaikeimmin sairaat lapset olivat keskimääräiseltä iältään vanhempia (6–9-vuotta) (CDC 2009, Hackett ym. 2009, Lister 2009, O’Riordan ym. 2010) ja lisäksi astmaa sairastavat lapset joutuivat todennäköisemmin sairaalahoitoon (22 % vs. 6 %) pandemia H1N1 -infektion vuoksi kuin kausi-influenssainfektion vuoksi (O’Riordan ym. 2010).

Influenssavirusten laboratoriodiagnostiikka perustui aikaisemmin vasta-ainetittereiden suurenemiseen pariseeruminäytteiden välillä sekä virusviljelyyn. Nyt käytetyin menetelmä on antigeenin osoitus nenä- ja nieluieritteistä. Influenssavirusinfektion osoittamiseen on kehitetty myös pikatestejä, joiden herkkyys on kuitenkin viljelyä heikompi (70–75 %), vaikka tarkkuus on hyvä (90–95 %) (Chan ym. 2002, Landry ym. 2004). Genomin monistustekniikkaan perustuvat tunnistamismenetelmät ovat herkkyydeltään vielä 5–10 prosenttiyksikköä parempia kuin muut tutkimusmenetelmät (Templeton ym. 2004, Weinberg ym. 2004, Kuypers ym. 2006).

2.4 VIRUS- JA BAKTEERI-INFEKTIOT LAPSEN ULOSHENGITYSVAIKEUDESSA

Virukset ja bakteerit aiheuttavat usein yhdessä hengitystieinfektioita. Tavallisimmat virusinfektioihin liittyvät bakteeri-infektiot ovat välikorvatulehdus, nenän sivuontelotulehdus ja keuhkokuume. Virukset ja bakteerit voivat aiheuttaa infektion yhdessä tai toinen mikrobi saattaa altistaa toiselle. Tutkimuksia bakteeri-infektioista lasten akuutissa uloshengitysvaikeudessa on julkaistu vähän ja bakteereiden merkitys lasten uloshengitysvaikeuden aiheuttajina on epäselvä. Sekä lapsilla että aikuisilla astma kaksinkertaistaa potilaan riskin sairastua vaikeaan pneumokokkitautiin (Talbot ym. 2005, Juhn ym. 2008). Tutkimukset samanaikaisista bakteeri-infektioista ovat käsitelleet lähinnä RSV-bronkioliittia. Laajoissa prospektiivisissä tutkimuksissa on todettu, että potilaan riski sairastua vaikeisiin bakteeri-infektioihin bronkioliitin aikana on pieni (Hall ym. 1988, Kuppermann ym. 1997, Purcell ja Fergie 2002, Titus ym. 2003, Bloomfield ym. 2004, Levine ym. 2004). Patogeenisiä bakteereja on osoitettu bronkoskooppisesti saaduissa alahengitysteiden huuhtelunäytteissä yli 12 %:lla vaikeaa astmaa sairastavista lapsista (Fayon ym. 1999).

Virusinfektioon liittyvä samanaikainen bakteeri-infektio voi pahentaa taudinkuvaa. Tämän puolesta puhuu havainto, että hengityskonehoitoa vaativissa RSV-bronkioliiteissa bakteereja on todettavissa alempien hengitysteiden huuhtelunäytteissä 33–44 %:lla lapsista (Duttweiler ym. 2004, Kneyber ym. 2005, Thorburn ym. 2006). Korppi ym. (1991) saivat serologisen näytön bakteeri-infektiosta 21 %:lle sairaalassa uloshengitysvaikeuden vuoksi hoidetulle, alle 6-vuotiaalle lapselle (Korppi ym. 1991). Edeltävä virusinfektioepidemia lisää invasiivisten pneumokokki-infektioiden ilmaantuvuutta (Ampofo ym. 2008). Paramyoksvirukset ja rinovirukset lisäävät bakteerien kiinnittymistä ihmisen hengitysteiden epiteelisoluihin, joka voi edistää bakteerikolonisaatiota ja altistaa vaikeille virusinfektioille (Ishizuka ym. 2003, Hament ym. 2004, Avadhanula ym. 2006a, Sajjan ym. 2008). Rinovirus- ja RSV-infektio lisäävät ICAM-1-reseptorin määrää hengitysteiden epiteelisoluissa, johon *H. influenzae* sitoutuu (Papi ja Johnston 1999, Frick ym. 2000, Wang 2000, Avadhanula ym. 2006b). Soluviljelmäkokeiden mukaan edeltävä rinovirusinfektio alentaa makrofagisolujen immuunivastetta lipopolysakkarideille ja lipoteikkohapolle (Oliver ym. 2008). Eläinkokeissa influenssainfektion jälkeen IFN- γ heikentää bakteerien poistamista hengitysteiden alveoleista, joka lisää bakteeri-infektioherkkyyttä (Sun ja Metzger 2008).

Edeltävä bakteeri-infektio voi pahentaa sekundaarista virusinfektiota. *H. influenzae* lisää ICAM-1:n ja TLR3:n ekspressiota epiteelisoluissa, mikä lisää rinoviruksen kiinnittymistä epiteelisoluihin ja rinoviruksen indusoima kemokiinien vapautuminen voimistuu (Sajjan ym. 2006).

Äkillinen välikorvatulehdus

Äkillinen välikorvatulehdus on yleisin bronkioliittiin liittyvä bakteeri-infektio (Shazberg ym. 2000, Sagai ym. 2004). Andrade ym. totesivat bronkioliitin alkuvaiheessa välikorvatulehduksen 62 %:lla lapsista ja kolmen viikon seurannan aikana ainoastaan 14 %:lla

lapsista tulkittiin välikorvat normaaleiksi (Andrade ym. 1998). Äkillinen välikorvatu-lehdus liittyy yleisesti virusinfektioihin, joista pienillä lapsilla rino- ja RS-virukset ovat merkittävimmät (Ruuskanen ym. 1989, Heikkinen ym. 1999, Vesa ym. 2001, Nokso-Koivisto 2004, Patel ym. 2007). Taudinaiheuttajia ovat usein viruksen ja bakteerin se-kainfektiot, joista tavallisimmat ovat *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ja *M. catarrhalis* (Del Beccaro ym. 1992, Ruohola ym. 2006). Kuitenkaan tiettyjen virusten ja bakteereiden välillä ei ole erityistä yhteyttä keskenään (Kleemola ym. 2006).

Nenän sivuontelotulehdus

Nenän sivuontelotulehduksen esiintymisestä pienillä lapsilla uloshengitysvaikeuden yhteydessä on vähän tietoa. Arviolta 0,5–13,0 %:lle lapsista kehittyy nenän sivuonte-lotulehdus hengitystieinfektion seurauksena (Slavin ym. 2005). Kahdenkymmenen kuu-kauden kestoisen seurantatutkimuksen aikana ylähengitystieinfektiota komplisoi nenän sivuontelotulehdus 7–10 %:lla 6–35 kuukauden ikäisistä lapsista (Revai ym. 2007). Avohoidon seurantatutkimuksissa kliininen sinuiitti (nenän tukkoisuus ja päivittäinen yskä ≥ 10 päivää) todettiin 8–9 %:lla lapsista (Aitken ja Taylor 1998, Kakish ym. 2000). Sivuontelotulehduksen esiintyvyys oli yleisempää yli 5-vuotiailla lapsilla kuin tätä nuo-remmilla (9,3 % vs. 7,2 %, $p = 0.04$).

Pienillä lapsilla myös sivuonteloiden limakalvot ovat lähes poikkeuksetta tulehtuneet ylähengitystienfektioiden aikana (Kristo ym. 2003a). Radiologisia sivuontelotuleh-duksiin viittaavia muutoksia esiintyy valikoimattomissa lapsiaineistoissa 25–31 %:lla (Uhari ym. 1977) ja allergista nuhaa sairastavista lapsista yli 50 %:lla (Rachelefsky ym. 1978). Allerginen nuha on tunnettu nenän sivuontelotulehduksen riskitekijä ja se voi pahentaa astman oireita (Rachelefsky ym. 1984, Lombardi ym. 1996, Oliveira ym. 1997, Lack 2001, Pawankar ja Zernotti 2009). Bakteeri-infektio kehittyy lähes aina vi-ruksen aiheuttaman rinosinuiitin seurauksena, eikä sitä voi erottaa tavallisesta nuhasta pelkän oirekuvan perusteella. Pienten lasten kliininen tutkimus ei liioin auta diagnoo-sia tehtäessä. Kliiniset löydökset eivät korreloi radiologisten eivätkä mikrobiologisten löydösten kanssa (van Buchem ym. 1992). Nenän keskikäytävän märkäinen erite tai periorbitaalinen turvotus voivat sen sijaan viitata bakteeri-infektioon (Wald ym. 1992a). Bakteeri-infektiota on myös syytä epäillä, jos lapsella esiintyy vielä 10–14 päivän ku-luttua hengitystieinfektion alkamisesta märkäistä nuhaa, päänsärkyä, yskää ja kuumetta (AAP 2001). Japanilaisessa tutkimuksessa todettiin poikkeava radiologinen löydös yli 92 %:lla lapsista, jos hengitystieoireet kestivät yli kymmenen vuorokautta (Ueda ym. 1996). Toisaalta nenän sivuontelotulehdus voi komplisoida lasten ylähengitystieinfek-tioita jo paljon aikaisemmin. Oululaisessa tutkimuksessa selvitettiin komplisoituneen nenän sivuontelotulehduksen vuoksi sairaalahoitoa tarvinneet lapset ($N = 20$); tutkimus kattoi 10 vuoden ajan. Suurimmalla osalla lapsista oireet olivat kestäneet alle viikon ja vain kolmella lapsella oireita oli ollut yli kymmenen päivää (Kristo ja Uhari 2009).

Lapsilla, joilla on tyypilliset sivuontelotulehduksen oireet ja radiologiset muutokset, on 50–75 %:lla todettu bakteeri sivuonteloiden aspiraationäytteessä (Wald ym. 1992a). Lasten sinuiitissa on eristettävissä samoja bakteereja kuin akuutissa välikorvatuleh-duksessa (Wald ym. 1986). Virusten osuus sinuiitin etiologiassa on myös merkitsevä.

Aikuisilla on todettu sinuiitin yhteydessä rinovirusta poskionteloiden biopsianäytteissä jopa 50 %:lla (Pitkäranta ym. 2001).

Keuhkokuume

Keuhkokuume on keuhkokudoksen tulehdus, johon liittyy hengitystieoireita tai kuumetta sekä muutoksia keuhkojen röntgenkuvassa (McIntosh 2002). Pienillä lapsilla bronkioliitin ja keuhkokuumeen oireet on samanlaisia ja siksi niiden erottaminen toisistaan on vaikeaa. Pienten lasten viruskeuhkokuumeen aiheuttajat ovat lisäksi samoja kuin bronkioliitissa (Nohynek ym. 1991, Ruuskanen ym. 1992, Korppi ym. 1993b, Heiskanen-Kosma ym. 1998, Juvén ym. 2000). Keuhkokuumeeseen viittaavia oireita ovat lisääntynyt hengitystaajuus, kuume ja rintakehän sisäänvetäytymät. Yskä oireena voi puuttua. Kehittyneissä maissa oireet ja keuhkojen kuuntelulöydökset voivat olla samanlaisia myös pienen lapsen uloshengitysvaikeudessa (Ruuskanen ja Mertsola 1999, Juvén ym. 2003). Sen sijaan auskultaatiossa kuultu ritinä tai hengityssänten puuttuminen viittaavat keuhkokuumeeseen (Mahabee-Gittens ym. 1999, Juvén ym. 2003). Bakteerikeuhkokuume on epätavallinen bronkioliitin komplikaatio. Pitkittynyt kuumeilu ja oireiden jatkuminen vaikeina supportiivisesta hoidosta huolimatta voivat merkitä bakteeritulehdusta.

Pienistä lapsista otetaan usein kuumeen ja hengitysvaikeuden vuoksi keuhkokuva (Behrendt ym. 1998, Roback ym. 1998). Jotkut jopa suosittelevat sitä ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen aikana (Rushton ym. 1982, Zieverink ym. 1982). Tutkimusta perustellaan sillä, että muut syyt voivat matkia uloshengitysvaikeutta (vierasesine hengitysteissä, keuhkokuume, kystinen fibroosi, ulkoinen hengitysteiden kompressio, sydämen vajaatoiminta, ilmarinta ja pneumomediastinum). Ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen aikana poikkeava keuhkokuva todetaan 6–17 %:lla lapsista eivätkä kliiniset oireet korreloi keuhkokuvalöydöksiin (Gershel ym. 1983, Farah ym. 2002, Walsh-Kelly ja Hennes 2002). Lohkokeuhkokuume on erittäin harvinainen bronkioliitin aikana (Schuh ym. 2007). Ainoastaan yhdessä kontrolloidussa tutkimuksessa on selvitetty keuhkokuvan vaikutusta lasten alahengitystieinfektion ennusteeseen. Tutkimukseen otettiin 522 lasta (2–59 kuukautta), jotka täyttivät WHO:n pneumoniakriteerit. Lapset, joille ei tehty keuhkokuvausta, eivät eronneet taudin lopputuloksen suhteen keuhkokuvatuista lapsista (Swingler ym. 2005). Tällä hetkellä ei näin ollen suositella rutiininomaista keuhkokuvausta bronkioliitin yhteydessä; poikkeuksia ovat tehohoitoa saavat lapset sekä lapset joiden vointi yllättäen huononee (Dawson ym. 1990, Farah ym. 2002, AAP 2006, Schuh ym. 2007).

Mycoplasma pneumoniae

Mykoplasmaalajeja tunnetaan yli 200, joista 16 on eristetty ihmisestä. Mykoplasmat ovat pienimpiä ilman isäntäsoluja eläviä bakteereja (Atkinson ym. 2008). Niiltä puuttuu muille bakteereille tyypillinen peptidoglykaanin muodostama soluseinä, ja tämän vuoksi ne ovat resistenttejä beetalaktaamiantibioteille (Shah 2008). Tärkein ihmispatogeeni *M. pneumoniae* tunnistettiin vuonna 1944 ja tunnettiin alkuun keksijänsä nimellä Eatonin

agenssi (Eaton ym. 1944). *M. pneumoniae* aiheuttaa 3–7 vuoden välein useita kuukausia kestäviä laajoja epidemioita (Shah 2008).

Tavallisimmat mykoplasmainfektion merkit ovat ylähengitystieoireet ja kuiva, hakkaava yskä, joka voi kestää useita viikkoja (Davis ym. 1995). Alahengitystieinfektiot ovat usein lieviä ja itsestään rajoittuvia, mutta toisaalta *M. pneumoniae* on yli 5-vuotiaiden lasten yleisin avohoitoisen keuhkokuumeen syy (Korppi ym. 2004b). Useissa tutkimuksissa *M. pneumoniae* on todettu liittyvän 1–23 %:lla lapsilla akuuttiin uloshengitysvaikeuteen (Mertsola ym. 1991, Esposito ym. 2000) ja 1–37 %:lla astman pahenemiseen (Cunningham ym. 1998, Freymuth ym. 1999, Thumerelle ym. 2003, Biscardi ym. 2004, Chang ym. 2006).

M. pneumoniae infektoi hengitysteiden epiteelisoluja tarttumalla niihin erityisillä ulokeillaan. Bakterin rooli lasten astman synnyssä on epäselvä. Lapsilla on todettu keuhkojen toiminnan huononemista ja poikkeavia löydöksiä keuhkojen radiologisissa tutkimuksissa vielä useita kuukausia ja vuosia mykoplasmainfektion jälkeen (Mok ym. 1979, Kim ym. 2000, Marc ym. 2000). Myös päivittäisiä tuloksia on julkaistu myöhemmissä tutkimuksissa, joissa *M. pneumoniae* -infektiolla ei todettu pitkäaikaisvaikutuksia (Thumerelle ym. 2003, Kjaer ym. 2008). Mykoplasmaan liittyvissä alahengitystieinfektioissa (uloshengitysvaikeus ja pneumonia) on todettu eosifiilisten valkosolujen määrän lisääntymistä ja Th-2 sytokiinien pitoisuuksien suurenemista BAL-näytteissä ja seerumissa verrattuna infektioitumattomiin verrokkilapsiin (Koh ym. 2001, Esposito ym. 2002, Hassan ym. 2008, Tang ym. 2009). Akuutin mykoplasmainfektion aikana syntyy spesifisiä IgE-luokan vasta-aineita (Nagayama ym. 1987, Seggev ym. 1996). Kysymys, liittyvätkö löydökset itse infektiioon vai lapsen geneettiseen atopiat taipumukseen, jää vaille vastausta. Lisäksi makrolidihoito voi vähentää toistuvaa uloshengitysvaikeutta lapsilla *M. pneumoniae* infektion jälkeen (Esposito ym. 2000). Aikuisilla telitromysiinin on osoitettu vähentävän oireita akuutin astman hoidossa verrattuna lumelääkkeseen, mutta vaikutus oli samanlainen *M. pneumoniae* -positiivisilla ja -negatiivilla potilailla (Johnston ym. 2006).

Pelkän taudinkuvan perusteella ei ole mahdollista tehdä *M. pneumoniae* -diagnoosia. Tällä hetkellä diagnoosi perustuu serologiaan. Oireiden kestänytä yli viikon pariseerumien IgM-vasta-aineiden määrittäminen ELISA-tekniikalla on herkin ja spesifisin testi akuutin infektion toteamiseksi lapsilla (Matas ym. 1998, Ozaki ym. 2007). Yhdistämällä serologiaan vielä PCR-tutkimus, voidaan herkkyyttä ja tarkkuutta entisestään parantaa (Waris ym. 1998, Souliou ym. 2007).

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae kuuluu *Chlamydiaceae*-bakteeriheimoon. Se on gram-negatiivinen bakteeri, joka ei kykene lisääntymään isäntäsolujensa ulkopuolella. Bakteeri kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1985 (Saikku ym. 1985).

Klamydiat tarttuvat yskänpisaroissa pieninä tarttumismuotoina (elementary body, EB) kohdesolujen pintaan (epiteeli- ja endoteelisolut, monosyytit ja makrofagit). Bakteeri

siirtyy solun sisätilaan endosytoosirakkulassa. Solun sisällä bakteeri muuntuu lisääntymiskykyiseksi muodoksi (reticulate body, RB), joka on vielä tarttumiskyvytön. Infektion edetessä solun sisällä RB:t jakautuvat tuhansiksi uusiksi EB:ksi (Shah 2008).

C. pneumoniae -infektioita todetaan jo pienillä lapsilla ja iän kasvaessa sairastuvuus lisääntyy (Volanen ym. 2003). Useimmat *C. pneumoniae* -infektiot ovat oireettomia, mutta infektio on liitetty lasten uloshengitysvaikeuteen 16 %:lla (Esposito ym. 2000) ja astman pahenemiseen 5–52 %:lla lapsista (Cunningham ym. 1998, Freymuth ym. 1999, Thumerelle ym. 2003). Bakteeri aiheuttaa kroonisia infektioita, jotka on liitetty vaikeaan astmaan. Brittitutkijat havaitsivat toistuvasti oireilevilla astmalapsilla verrattuna kerran oireileviin lapsiin moninkertaisia IgA-luokan spesifisiä *C. pneumoniae*-vasta-ainetitte-reita nenäliman eritteessä. Lisäksi useasti oireilevilla lapsilla nenänäytteen *C. pneumoniae* PCR säilyi pidempään positiivisena (Cunningham ym. 1998). Suomalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa ei todettu eroa uusien astmalasten *C. pneumoniae* IgG-luokan vasta-ainetasoissa verrattuna terveisiin verrokeihin (Korppi ym. 2004e).

Infektion luotettava diagnosointi on vaikeaa. USA:n ja Kanadan terveysturvaviranomaiset julkaisivat vuonna 2001 diagnostisten testien suositukset. Vain mikroimmunofluorensenssimenetelmän (MIF) positiivinen tulos IgM vasta-aineissa ja/tai nelinkertainen tai suurempi lisääntyminen IgG pariseerumitasoissa katsotaan diagnostiseksi (Dowell ym. 2001a). Yksittäisiä seerumin IgG- tai IgA-luokan antiklamydiavasta-ainepitoisuuksia ei suositella akuutin saati kroonisen infektion toteamiseksi. MIF-menetelmän käyttö ei ole kuitenkaan ongelmatonta. Pienillä lapsilla vasta-ainetuotanto voi olla heikentynyt, ja näiltä potilailta vasta-aineita ei voidakaan todeta, vaikka *C. pneumoniae* -infektio on varmistettu viljelyllä (Dowell ym. 2001a). Primaarisessa infektiossa IgM-vasta-aineet nousevat 2–3 viikon ja IgG-vasta-aineet 6–8 viikon kuluessa. Reinfektiossa IgM-luokan vasta-ainevaste voi puuttua kokonaan ja IgG-vasta-aineet nousevat jo 1–2 viikossa infektion alkamisesta. PCR-menetelmä vaikuttaa sen sijaan lupaavalta tutkimukselta. Kuitenkaan yhtään kaupallista standartoitua testiä ei ole saatavilla. Vertailtaessa keskenään eri menetelmiin perustuvien PCR-tekniikoiden kykyä tunnistaa *C. pneumoniae*, ovat tulokset olleet hyvin vaihtelevia (Kumar ja Hammerschlag 2007).

Simkania negevensis

Simkania negevensis kuuluu klamydioiden *Simkaniacea*-heimoon. Se on intrasellulaarinen bakteeri, kuten muut atyyppiset bakteerit, ja sen genomi on yli 80 prosenttisesti yhteneväinen klamydioiden kanssa (Kahane ym. 2002). Bakteeri tunnistettiin ensimmäisen kerran Israelissa vuonna 1993 (Kahane ym. 1993). Primaari-infektion sairastaa kahteen ikävuoteen mennessä noin 30 % lapsista (Friedman ym. 2003). Infektion mahdollisena lähteenä pidetään vesijohtovettä (Kahane ym. 2007).

Simkania negevensis on liitetty 15–64 %:lla lapsista bronkioliittiin ja 2–10 %:lla keuhkokuumeeseen (Greenberg ym. 2003, Fasoli ym. 2008, Heiskanen-Kosma ym. 2008, Nascimento-Carvalho ym. 2009). Mikrobi aiheuttaa harvoin yksinään infektion, ja siksi sen todellinen merkitys lasten alahengitystieinfektioissa on epäselvä (Greenberg ym. 2003, Nascimento-Carvalho ym. 2009). Infektio ei liioin näyttäisi vaativan spesifistä

hoitoa vaan se paranee itsestään (Greenberg ym. 2003). Herkkyys antimikrobivalmisteille on samanlainen kuin klamydioilla (Kahane ja Friedman 2000). Simkania-infektiolla ei ole yhteyttä lasten astman kehittymiseen (Korppi ym. 2006).

Mikrobin tunnistamiseen käytetään viljelyä, PCR-tutkimusta ja serologiaa (IgG ja IgA-vasta-ainetutkimus, ELISA) (Friedman ym. 2006). Pienillä lapsilla ELISA on herkydeltään huono menetelmä (Friedman ym. 2003).

Veren valkosolut ja seerumin CRP bakteeri-infektioiden diagnostiikassa

Veren valkosolu- ja CRP-pitoisuutta käytetään yleisesti bakteeri-infektioiden diagnostiikassa. Veren korkea valkosolu- ja CRP-pitoisuus merkitsevät suurentunutta bakteeritaudin riskiä. Yleisinä rajoina on pidetty veren valkosolujen määrää $> 15 \cdot 10^9/l$ (McCarthy ym. 1977) ja seerumin CRP-tasoa > 80 mg/ml (Ruuskanen ym. 1985b). Kuitenkaan ei näyttäisi olevan mitään erityistä CRP-tasoa eikä veren valkosolujen määrää, joka luotettavasti erottaisi bakteeri- ja virusinfektiot toisistaan (Korppi ym. 1993c, Korppi ja Kröger 1993d). RS-virusinfektion ja kuumeen takia sairaalahoitoon joutuneiden lasten veren valkosolujen ja bakteeriviljelyjen tuloksissa ei ollut eroa verrattuna samanaikaisiin bakteeri-infektioihin (Purcell ja Fergie 2007). Myös adeno-, influenssa- ja RS-viruksen aiheuttamissa hengitystieinfektioissa on todettu korkeita veren valkosolu- ja CRP-pitoisuuksia (Ruuskanen ym. 1985b, Peltola ym. 2006).

2.5. HOITO

2.5.1. BRONKIOLIITTI

Lievän ja keskivaikean bronkioliitin hoidon perustana ovat liman poisto imemällä, riittävän hapensaannin turvaaminen sekä nesteytyksestä huolehtiminen. Tarvittaessa annetaan lapselle lisähapetta, ja nesteytys varmistetaan nenämahaletkuruokinnalla tai nesteytyksellä laskimoon. Tutkimustulokset glukokortikosteroidien, sympatomimeettien ja antikolinergisten lääkkeiden hyödyllisyydestä taudin hoidossa ovat ristiriitaisia, mikä johtuu siitä, että bronkioliitti määritellään eri lailla eri tutkimuksissa.

Sympatomimeetit

Näytöt salbutamolin tehosta akuutin bronkioliitin hoidossa puuttuvat. Kahdessa lumenkontrolloidussa tutkimuksessa yhdeksästä, joissa seurattiin potilaiden oireita pisteytysysteemillä, todettiin tilastollinen ero salbutamolin ja lumelääkkeen välillä (Schuh ym. 1990, Ho ym. 1991, Klassen ym. 1991, Wang ym. 1992, Gadomski ym. 1994, Chowdhury ym. 1995, Goh ym. 1997, Dobson ym. 1998, Totapally ym. 2002). Schuh ym. tutkivat alle 2-vuotiaita lapsia (N = 40), joilla oli ensimmäinen uloshengitysvaikeusepisodi. Salbutamoli-inhalaatiot vähensivät merkittävästi apuhengityslihasten käyttöä ja hengitystaajuutta sekä lisäsivät happikylläisyysastetta. Toisessa, samoin Kanadassa tehdyssä tutkimuksessa, 1–21 kuukauden ikäiset lapset (N = 83) hyötyivät merkittävästi salbutamolihoidosta (Klassen ym. 1991). Yllättäen Ho ym. tutkimuksessa

inhaloitava salbutamoli kuitenkin huononsi happikyllästeisyysastetta verrattuna lumelääkkeeseen. Neljässä tutkimuksessa salbutamolilla ei ollut vaikutusta sairaalahoidon pituuteen (Wang ym. 1992, Chowdhury ym. 1995, Goh ym. 1997, Dobson ym. 1998). Cochrane-analyysissä, johon otettiin mukaan 22 kliinistä tutkimusta (N = 1428), bronkolyyttihoidosta ei ollut kliinistä hyötyä kahdeksassa tutkimuksessa lumelääkkeeseen verrattuna (OR sille, että potilas ei parane aktiivihoidolla oli 0.45, 95 %:n LV 0.15 – 1.29). Salbutamolihoito ei vähentänyt avohoitopotilaiden sairaalahoidon tarvetta eikä sairaalahoidon pituutta (Gadomski ja Bhasale 2006). Salbutamolin ja muiden β -agonistien teho näyttäisi riippuvan reseptorien kehitymisestä pienillä lapsilla. Kliinisten tutkimusten tulokset riippuvat siitä, minkä ikäisiä lapsia on tutkittu. Pienimmät lapset eivät hyödy hoidosta mainittavasti. Yhteenvetona voidaan todeta, että β -agonisteja ei tule rutiinisti käyttää bronkioliitin hoidossa (AAP 2006, SIGN 2006, Zorc ja Hall 2010).

Limakalvoturvotus on tärkeä hengitysteiden ahtautumista aiheuttava tekijä bronkioliitin aikana. Siksi adrenaliiniin on ajateltu olevan muita β_2 -agonisteja tehokkaampi bronkioliitin hoidossa, koska sen vaikutukset välittyvät adrenenergisten sekä α - että β -reseptorien kautta. Neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin inhaloitavaa adrenaliinia ja lumelääkettä toisiinsa bronkioliitin hoidossa (Kristjánsson ym. 1993, Abul-Ainine ja Luyt 2002, Hariprakash ym. 2003, Wainwright ym. 2003). Ruotsalaisessa tutkimuksessa, jonka potilasmäärä oli kovin pieni (N = 29), tutkittiin inhaloitavaa raseemista adrenaliinia 2,0 – 17,5 kuukauden ikäisillä lapsilla. Adrenaliini vähensi merkitsevästi alle vuoden ikäisten lasten hengitystieoireita ja paransi happikyllästeisyysastetta (Kristjánsson ym. 1993). Toisaalta kahdessa Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa adrenaliinilla ei ollut lyhytaikaista vaikutusta eikä se vähentänyt sairaalahoitojaksoja (Abul-Ainine ja Luyt 2002, Hariprakash ym. 2003). Australialaisessa monikeskustutkimuksessa (N = 194) sairaalassa hoidetuilla lapsilla kolmasti neljän tunnin välein annettu inhaloitava adrenaliini ei suinkaan vähentänyt sairaalahoidon pituutta, vaan vaikeimmin sairailta lapsilla adrenaliini päinvastoin pidensi sairaalahoitoaikaa (Wainwright ym. 2003).

Yhdeksässä tutkimuksessa on verrattu adrenaliinia ja salbutamolia toisiinsa bronkioliitin hoidossa (Sanchez ym. 1993, Menon ym. 1995, Reijonen ym. 1995, Bertrand ym. 2001, Patel ym. 2002, Mull ym. 2004, Langley ym. 2005, Ralston ym. 2005, Walsh ym. 2008). Viidessä tutkimuksessa adrenaliini oli tehokkaampi kuin salbutamoli (Sanchez ym. 1993, Menon ym. 1995, Reijonen ym. 1995, Bertrand ym. 2001, Mull ym. 2004). Langley ym. totesivat sairaalahoidossa olleilla lapsilla adrenaliinin vähentävän taudin oireita, mutta sillä ei ollut vaikutusta hoidon kestoon (Langley ym. 2005). Walsh ym. tutkivat alle 18 kuukauden ikäisiä lapsia, jotka olivat saaneet sairaalan päivystyspoliklinikalla joko inhaloitavaa salbutamolia (N = 352) tai adrenaliinia (N = 351). Heidän tuloksensa oli, että salbutamolia saaneet lapset kotiutuvat useammin (Walsh ym. 2008).

Kahdessa tutkimuksessa verrattiin adrenaliini- ja salbutamoli-inhalaatiota keittosuolainhalaatioon. Kummallakaan hoidolla ei ollut vaikutusta oireisiin eikä sairaalahoidon kestoon lumelääkkeeseen verrattuna (Patel ym. 2002, Ralston ym. 2005). Tuoreessa tutkimuksessa inhaloitava adrenaliini todettiin yhtä tehokkaaksi kuin nenän limakalvoa supistavat tipat (Livni ym. 2010). Meta-analyysissä, jossa oli mukana seitsemän sairaalahoito- ja kuusi avohoitotutkimusta, todettiin adrealiinin vähentävän lyhytaikaisesti

hengitystieoireita avohoitoa vaatineilla, alle 2-vuotiailla lapsilla verrattuna salbutamoliin tai lumelääkkeeseen. Sen sijaan sairaalapotilailla ei todettu eroa eri lääkkeiden välillä (Hartling ym. 2003).

Antikolinergit

Suomessa käytettävät lääkevalmisteet ovat tio- ja ipratropiumbromidi, jotka salpaavat parasympaattisen hermoston toimintaa ja sen seurauksena hengitysteiden sileälihas relaxoituu. Lisäksi ne vähentävät hengitysteiden limaneritystä. Tutkimustulokset antikolinergisen lääkityksen tehosta bronkioliitin hoidossa ovat ristiriitaisia. Useissa tutkimuksissa on tehty havaintoja, joiden mukaan lasten vaikean astman hoidossa yhdistetty sympatomimeetti- ja antikolinergilääkitys olisi tehokkaampi kuin nämä lääkkeet erikseen (Beck ym. 1985, Reisman ym. 1988, Schuh ym. 1995). Kahdessa tutkimuksessa ipratropiumbromidi oli tehokkaampi kuin lumelääke bronkioliitin hoidossa (Schuh ym. 1992, Karadag ym. 2008). Toisessa näistä lumekontrolloidussa tutkimuksessa salbutamolia ja ipratropiumbromidia saaneet, alle 2-vuotiaat lapset hyötyivät lääkityksestä, mutta antikolinergi ei tehostanut salbutamolien vaikutusta (Schuh ym. 1992). Karadag ym. tutkimuksessa alle 1-vuotiailla lapsilla salbutamoli ja ipratropiumbromidi olivat yhtä tehokkaita ja ne vähensivät merkitsevästi oireita ensimmäisen vuorokauden aikana verrattuna lumelääkkeeseen, mutta kummallakaan lääkkeellä ei ollut vaikutusta taudinkulkuun (Karadag ym. 2008). Kahdessa sairaalatutkimuksessa verrattiin salbutamolia, ipratropiumbromidia erikseen ja yhdessä lumelääkkeeseen bronkioliitin hoidossa (Wang ym. 1992, Chowdhury ym. 1995). Seurattavia muuttujia olivat kliiniset oireet ja sairaalahoidon kesto. Oireiden paraneminen ja sairaalahoidon pituus eivät eronneet neljässä eri ryhmässä. Wang ym. totesivat salbutamolihoidon jopa pahentavan taudinkulua. Henry ym. vertasivat ipratropiumbromidia lumelääkkeeseen bronkioliitin hoidossa. Päätetapahtumana oli sairaalahoidon pituus. Antikolinergi todettiin tehottomaksi tässä suhteessa (Henry ym. 1983). Cochrane-analysissä ei todettu päivystyspoliklinikalla annetun ipratropiumbromidi-salbutamoliyhdistelmähoidon vähentävän oireita verrattuna pelkkään salbutamoliin. Ipratropiumbromidi ei vaikuttanut sairaalahoidon pituuteen lumelääkkeeseen verrattuna eikä se liioin tehostanut hoitoa yhdistettynä salbutamoliin. Kuitenkin yhdistelmähoito vähensi oireita ensimmäisen vuorokauden aikana enemmän kuin lumelääke (Everard ym. 2005).

Inhaloitava glukokortikosteroidi

Kuudessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa alle 2-vuotiaille lapsille selvitettiin inhaloitavan glukokortikosterodin vaikutusta bronkioliitin aikana ja/tai sen jälkeen ilmaantuvaan uloshengitysvaikeuteen (Richter ja Sheddon 1998, Fox ym. 1999, Cade ym. 2000, Wong ym. 2000, Bentur ym. 2005, Ermers ym. 2009). Hoitoajat olivat 2 – 90 vuorokautta ja seuranta-aika 3 – 12 kuukautta. Yhdessäkin tutkimuksessa inhaloitavalla glukokortikosteroidilla ei ollut vaikutusta bronkioliitin jälkeiseen uloshengitysvaikeuteen eikä avaavan lääkkeen ja glukokortikosteroidien käytön tarpeeseen. Sen sijaan Bentur ym. tutkimuksessa todettiin inhaloitavan deksametasonihoidon vähentävän keskosena syntyneiden lasten (ikä 3–12 kuukautta) RSV-bronkioliitin sairaalahoi-

don pituutta verrattuna inhaloitavaan keittosuolaliuokseen (6,5 pv \pm 1,7 pv vs. 9,1 pv \pm 1,9, $p < 0,018$). Kajosaaren ym. avoimessa tutkimuksessa kahden kuukauden budesonidi-inhaalatiohoito bronkioliitin aikana ja sen jälkeen vähensi toistuvaa uloshengitysvaikeutta kahden vuoden seurannan aikana (Kajosaari ym. 2000). Cochrane-analyysissä ei kuitenkaan ole päädytty inhaloitavien glukokortikosteroidien vähentävän toistuvaa uloshengitysvaikeutta kun lääkettä annetaan akuutissa vaiheessa (Blom ym. 2007). Tällä hetkellä kansainväliset hoito-ohjeet eivät näin ollen suosittele inhaloitavien glukokortikosteroidien käyttöä akuutin bronkioliitin hoidossa (AAP 2006, SIGN 2006).

Systeeminen glukokortikosteroidi

Hydrokortisoni otettiin kliiniseen käyttöön yli 60 vuotta sitten. Kendall ym. hoitivat menestyksellisesti nivelreumapotilaita glukokortikosteroidilla, josta heille myönnettiin Nobelin palkinto vuonna 1950 (Kendall ym. 1951, Zetterström 2008). Tämän jälkeen glukokortikosteroidien tärkeä merkitys monien autoimmuunitautien, atooppisiin sairauksiin ja elinsiirtojen hoidossa on vuosien saatossa selvinnyt.

Suurelta osin glukokortikosteroidien vaikutusmekanismit tulehduksellisissa hengitystiesairauksissa keuhkojen toiminnan parantumisessa ovat vielä epäselviä. Glukokortikosteroidit vaimentavat tehokkaasti tulehdusta monella eri mekanismilla. Ne vähentävät T-lymfosyyttien toimintaa ja estävät neutrofiilisten valkosolujen pääsyä tulehdusalueelle (Schleimer 1990, Jantz ja Sahn 1999), lisäävät β_2 -reseptorien tuottoa (Barnes 1995), vähentävät mastsolujen, dendriittisolujen ja eosinofiilisten valkosolujen määrää, vaimentavat monien sytokiinien, kemokiinien, soluadheesioproteiinien ja leukotrieenien synteesiä (Umland ym. 2002) sekä vähentävät hengitysteiden limakalvoturvotusta, liman eritystä ja limakalvon läpäisevyyttä (Lundgren ym. 1990, Hoshino ym. 2001, Niimi ym. 2004). Lisäksi glukokortikosteroidit voimistavat hengitysteiden limakalvon luonnollista immuniteettia astmassa aktivoimalla hahmontunnistusreseptoreja (Stellato 2007, Zhang ym. 2007) ja lisäävät säätelevien T-solujen ilmentymistä astmassa (Karagiannidis ym. 2004, Provoost ym. 2009). Glukokortikosteroidien anti-inflammatorinen vaikutus välittyy glukokortikosteroidireseptorin kautta kolmella keskeisellä, eri mekanismilla. 1) Reseptori indusoi annexin I:n synteesiä, joka inhiboi sytosolista fosfolipaasi $A_2\alpha$:ta, jonka seurauksena prostaglandiinien ja leukotrieenien synteesi vähenee. 2) Se indusoi toista anti-inflammatorista proteiinia (mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi fosfataasi I:tä eli MAPK fosfataasi I:tä), jonka seurauksena c-Jun aineenvaihduntareitti estyy. 3) Glukokortikosteroidireseptorin aktivoituminen estää NF- κ B:n transkriptioaktiiviteettia, jonka seurauksena sytokiinien, kemokiinien ja solun adheesiomolekyylien tuotanto vähenee (Rhen ja Cidlowski 2005). Viimeaikaiset tutkimukset viittavat siihen, että glukokortikosteroidien nopea anti-inflammatorinen vaikutus voisi välittyä myös muiden mekanismien kautta. Vaikutusmekanismit ovat epäselviä ja kiistanalaisia. Yhtenä vaikutusmekanismina on ehdotettu sitä, että glukokortikosteroidit vähentävät solunsisäistä Ca^{2+} -määrää, jonka seurauksena adenosiinitrifosfaatin (ATP) indusoima kloridin eritysvähenee epiteelisoluista, mikä vähentää liman erittymistä (Urbach ym. 2002).

Glukokortikosteroideja voidaan antaa suun kautta, pistää lihaksen tai antaa suoneen. Eri glukokortikosteroidivalmisteiden tai antotapojen välillä ei näyttäisi olevan ero-

ja tehossa akuutin astman hoidossa (Barnett ym. 1997, Klig ym. 1997, Becker ym. 1999, Gries ym. 2000, Qureshi ym. 2001, Greenberg ym. 2008). Sen sijaan farmakokineettisesti ja anti-inflammatoriselta teholtaan eri glukokortikosteroidit eroavat suuresti toisistaan. Deksametasoni on potentin ja pitkävaikutteisoin steroidijohdos. Se on 20–30 kertaa tehokkaampi kuin hydrokortisoni ja sen vaikutus säilyy 36–54 tuntia. Glukokortikosteroiditabletit imeytyvät hyvin eikä parenteraalisesta annostelusta ole selvää hyötyä vaikutuksen alkamisen nopeuteen. Prednisolonin vaikutus on riippumaton maksan toiminnasta. Se imeytyy suun kautta nopeasti ja vaikutuksen kesto on 18–36 tuntia. Anti-inflammatorinen teho on viisinkertainen hydrokortisoniin verrattuna. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisjärjestemän toiminnan kannalta turvallinen annos on vielä 2 mg/kg/pv viiden päivän ajan, maksimisannoksena 60 mg/pv (Zora ym. 1986).

Lyhytkestoinen systeeminen glukokortikosteroidihoito on turvallinen, yleensä hyvin siedetty ja vain harvoin on kuvattu vakavia haittavaikutuksia. Tavallisia lieviä haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ärsytys ja harvinaisempia vakavia haittavaikutuksia hyperglykemia, hyponatremia, hypertensio, hypokaleeminen alkaloosi ja luiden avaskulaarinen nekroosi. Vaikutus pituuskasvuun on ohimenevä eikä se vaikuta lopulliseen kasvupituuteen (Silverstein ym. 1997, Agertoft ja Pedersen 2000). Toistuvat suun kautta annettavat glukokortikosteroidiannokset voivat kuitenkin vuosien kuluessa lisätä osteopenian riskiä, varsinkin pojille (Kelly ym. 2008). Keskosille ei suositella systeemisiä glukokortikosteroideja edes vaikean keuhkosairauden hoitoon tai ehkäisemiseen, lääkitykseen liittyvän maha-suolikanavan ja keskushermostohaittavaikutusten vuoksi (AAP 2002, Yeh 2004, Anttila ym. 2005). Seurantatutkimukset ovat osoittaneet deksametasonin aiheuttavan keskosilla lisääntyneen CP-vammariskin ja kouluiässä neuromotoriset ja kognitiiviset taidot ovat huonommat kuin lumelääkettä saaneet lapset (Yeh ym. 2004, Shinwell ja Eventov-Friedman 2009). Glukokortikosteroidien mahdollisista haittavaikutuksista keskushermostoon täysiaikaisille lapsille ei ole tietoa.

Aikaisempina vuosina on kiinnitetty huomiota glukokortikosteroidien mahdollisiin haitallisiin vaikutuksiin virusinfektion aikana. On raportoitu intranasaalisen flutikasonin mahdollisesti lisäävän akuuttien välikorvatulehdusten määrää lasten rinovirusinfektioissa (Ruohola ym. 2000). Toisaalta lyhyt suun kautta annettu prednisolonikuuri ei lisännyt lasten akuuttien hengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta (Grant ym. 1996). Eläinkokeiden mukaan tietyissä virusinfektioissa (adenovirus, hiiren pneumovirus) glukokortikosteroidit pahentavat taudinkuvaa (Domachowske ym. 2001, Yamada ym. 2002, Narita ym. 2003).

Tutkimukset systeemisen glukokortikosteroidihoidon tehosta osana bronkioliitin kokonaihoitoa ovat ristiriitaisia (taulukko 3).

Taulukko 3. Satunnaistetut kaksoissokot, lumekontrolloidut tutkimukset systeemisen glukokortikosteroidin vaikutuksesta pienten lasten uloshengitysvaikeudessa.

Väite	Interventio vs. lume	Ikä (kuukausia)	N	Seuranta	Vaikutus	Virusetiologia
Dabbous ym. 1966	Predn. 5 mg/kg 1. vrk ja 2,5 mg/kg 2. pv po + tetrasykliini	< 24	53	kliininen, happo-emästatapaino, thx-rtg	=	ei mainittu
Connolly ym. 1969	Predn 15 mg/kg x 1 ja jatkossa alenevin annoksien 7 pv + ampis. beetametasoni 0,4 mg/kg x 1, jatkossa 0,2 mg/kg x 2, 3 pv im.	0,75–26	95	kliininen, taudin vaikeusaste, oireiden kesto	=	RSV 84%, PIV 1%
Leer ym. 1969	beetametasoni 0,4 mg/kg x 1, jatkossa 0,2 mg/kg x 2, 3 pv im.	< 30	297	kliininen	=	ei mainittu
Tal ym. 1983	Dxm 0,3 mg/kg x 1, jatkossa 0,1 mg/kg x 3; 3 pv im + salb vs. dxm iv vs. lume +salb	1–12	32	happo-emästatapaino, FiO ₂	+	RSV 6 %
Springer ym. 1990	hydrokortisoni 1 mg/kg/h iv, jatkossa predn. 2 mg/kg/pv alenevin annoksien 3 pv po	1,5–11	50	kliininen, keuhkojen toimintakokeet akuutissa vaiheessa ja 2–4 vk:n kuluttua	=	ei mainittu
Roosevelt ym. 1996	Dxm 1,0 mg/kg iv 3 pv	1–12	118	kliininen, oireiden kesto	=	RSV 39 vs. 40 %
De Boeck ym. 1997	Dxm 0,6 mg/kg/2 iv 1. vrk, 0,15 mg/kg päivinä 2 ja 3	< 24	32	kliininen, FiO ₂ , sairaalahoiton pituus	=	RSV 100 %
Klassen ym. 1997	Dxm 0,5 mg/kg po 1. pv, 0,3 mg/kg 2. ja 3. vrk + salb	1,5–15	67	kliininen, FiO ₂ , sairaalahoiton pituus, syke, lisähoitojen tarve, oireiden uusiutuminen	=	ei mainittu
van Woensel ym. 1997	Predn. 1 mg/kg/vrk/2 po, 7 pv	< 24	54	kliininen, sairaalahoiton pituus, osalla lapsista hengityskonehoiton pituus	+	RSV 100 %
Berger ym. 1998	Predn. 2 mg/kg/vrk/2 po, 3 pv	1–18	38	kliininen, lisälääkityksen tarve, 24 kk:n seuranta	=	RSV 50 %
Bülow ym. 1999	Predn. 2 mg/kg/vrk/2 po, 5 pv tai Mpredn. 1,5 mg/kg/pv iv, 5 pv	< 24	147	sairaalahoiton pituus, lisähoitojen tarve, kontrolli 1 kk ja 12 kk	=	RSV 100 %

Goebel ym. 2000	Predn. 2 mg/kg/vrk/2 po, 5 pv	< 23	46	kliininen	+?	RSV 35 %
Schuh ym. 2002	Dxm 1,0 mg/kg x 1 po, jatkossa 0,6 mg/kg/pv, 5 pv	2-23	70	oireet ja hengityksen arviointi, sairaalahoidon tarve, kliininen vointi 7 ja 28 vrk, uusiutunut sairaalahoido	+	RSV 53 vs. 50 %
Csonka ym. 2003	Predn. 2 mg/kg/2 po, 3vrk	6-35	230	sairaalahoidon pituus, lisälääki- tyksen tarve, uusi sairaalahoido	+	ei mainittu
Corneli ym. 2007	Dxm 1 mg/kg x 1 po	2-12	600	kliininen, sairaalahoidon pituus	=	RSV 62 % testa- tuista
Teeratakulpisarn ym. 2007	Dxm 0,6 mg/kg im. 1 vrk	1-24	174	kliininen, FiO ₂ , sairaalahoidon pituus	+	ei
Panicar ym. 2009	Predn 10 mg x 1 po, 5 pv Predn. 20 mg x 1 po, 5 pv	10-24 24-60	687	sairaalahoidon pituus, kliininen, FiO ₂ , lisälääkityksen tarve, oi- reet 7 vrk:n ajan	=	ei
Plint ym. 2009	Adr 3 ml (1 mg/ml)x 2+ dxm 1 mg/kg + 0,6 mg/kg 5 pv tai Adr 3 ml (1mg/ml) x 2 tai Dxm 1 mg/ kg + 0,6 mg/kg 5 pv	< 12	800	sairaalan osastohoidon tarve 7 pv:n aikana	+?	RSV 64-68 %

= ei tilastollisesti merkitsevää eroa seurantamuuttujissa eri lääkkehoidojen välillä.

+ tilastollisesti merkitsevää eroa seurantamuuttujissa eri lääkkehoidojen välillä.

Adr = adrenaliini; Dxm = deksametasoni; FiO₂ = happikylläisyysaste; Mpredn = metyyliprednisoloni; Predn = prednisoloni.

Kahdessa viime vuosina julkaistussa monikeskustutkimuksessa systeemisen glukokortikosteroidihoidon ei havaittu olevan tehokas bronkioliitin hoidossa USA:ssa eikä Britanniassa (Corneli ym. 2007, Panickar ym. 2009). Cornelin ym. tutkimuksessa oli mukana 20 sairaalaa ja 600 alle 2-vuotiasta lasta, jotka saivat yhden annoksen deksametasonia ensimmäisen uloshengitysvaikeuden aikana. Toisessa brittiläisessä monikeskustutkimuksessa otettiin 387 lasta (ikä 10–60 kuukautta) eikä siinä liioin todettu viiden päivän prednisolonihoidolla olevan vaikutusta sairaalahoidon pituuteen eikä kliinisiin oireisiin sairaalahoidon aikana viikon seurannan aikana (Panickar ym. 2009).

Päinvastainen tulos saatiin kanadalaisesta monikeskustutkimuksesta, jossa tutkittiin adrenaliinin ja/tai deksametasonin tehoa bronkioliitin hoidossa päivystyspoliklinikalla (Plint ym. 2009). Monikeskustutkimukseen otettiin 800 alle vuoden ikäistä lasta, jotka jaettiin neljään ryhmään: 1) adrenaliini + deksametasoni, 2) adrenaliini, 3) deksametasoni ja 4) lumelääkeryhmä. Ensisijainen päätapahtuma oli sairaalahoitoon joutuminen taudin akuutin vaiheen aikana. Riski joutua sairaalahoitoon oli pienempi samanaikaisesti adrenaliinia ja deksametasonia saaneilla lapsilla yhden ja kolmen viikon kuluttua poliklinikkakäynnin jälkeen (RR = 0,65, 95 %:n LV 0,45–0,95 ja 0,69, 0,48–0,99, $p = 0,02$). Ero ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä vakioiduissa analyyseissa ($p = 0,07$). Tulosta voisi selittää se seikka, että eri ryhmissä RSV:n osuus oli 64–68 % eikä muita viruksia tutkittu. Kaiken kaikkiaan terapeuttinen vaikutus oli pieni, 11 lasta pitäisi hoitaa, jotta estettäisiin yksi sairaalahoitajakso.

Kahdeksassa kontrolloidussa tutkimuksessa systeemisen glukokortikosteroidihoidon tehoa on tutkittu alle 3-vuotiaan lapsen ensimmäisessä uloshengitysvaikeudessa (Roosevelt ym. 1996, De Boeck ym. 1997, Klassen ym. 1997, Berger ym. 1998, Goebel ym. 2000, Schuh ym. 2002, Corneli ym. 2007, Teeratakulpisarn ym. 2007). Kolmessa tutkimuksessa glukokortikosteroidin todettiin hyödyttävän. Goebel ym. totesi lääkittyjen potilaiden voinnin olevan parempi toisena hoitopäivänä, mutta ero hävisi myöhemmin. Schuh ym. tutkimuksessa deksametasonin anto päivystysosastolla suun kautta vähensi merkitsevästi sairaalahoitoon joutumista. Teeratakulpisarn ym. totesivat lihakseen pistetyn kertannosdeksametasonin lyhentävän sairaalahoidon pituutta ja vähentävän oireita merkitsevästi. Deksametasonihoito ei kuitenkaan vähentänyt oireiden uusiutumista kuukauden seurannan aikana verrattuna lumelääkettä saaneisiin lapsiin.

Kahdessa tutkimuksessa, johon osallistui aikaisemmin vinkuneita lapsia, todettiin glukokortikosteroidin positiivinen vaikutus (Tal ym. 1983, Csonka ym. 2003). Suomalaisessa tutkimuksessa suun kautta annettu prednisoloni vähensi vaikeasti sairaiden lasten (yli kolmen vuorokauden sairaalahoito) sairaalahoidon pituutta merkitsevästi, mutta lapset jotka eivät joutuneet sairaalaan, eivät hyötyneet prednisolonista (Csonka ym. 2003). Tal ym. totesivat salbutamolien ja deksametasonin yhdistelmähoidon parantavan lasten vointia; sairaalahoidon pituus ei kuitenkaan vähentynyt merkitsevästi. Daugbjerg ym. totesivat kliinisten oireiden vähenevän nopeammin prednisolonia saaneilla lapsilla ja sairaalahoidon pituuden vähenevän merkitsevästi (Daugbjerg ym. 1993). Vain kolmasosalla oli todettu RSV-infektio ja tutkimusasetelmassa oli mukana myös budesonidisumute.

Woensel ym. tutkivat prednisolonin tehoa vaikeassa RSV-bronkioliitissa alle 2 vuoden ikäisillä lapsilla, joista 26 % oli hengityskonehoidossa. Kaikkien prednisolonia saaneiden lasten yleinen vointi parani kolmen ensimmäisen vuorokauden aikana ja vaikeammin sairaiden lasten sairaalahoidon kesto lyheni (van Woensel ym. 1997). Monikeskustutkimuksessa vaikeassa RSV infektiossa (pneumonia ja bronkioliitti) suoneen annettu deksametasonihoito (0,15 mg/kg neljästi päivässä kahden päivän ajan) ei ollut lumelääkettä hyödyllisempää (van Woensel ym. 2003). Sen sijaan lievemmin sairailta (bronkioliitti) mekaanisen ventilaation ja lisähapen tarpeen kesto vähenivät (4,3 päivää, $p = 0.02$ vs. 3,6 päivää, $p = 0.048$). Toisessa samanlaisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan pystytty osoittamaan hoidosta olevan hyötyä (Buckingham ym. 2002).

Kuuden tutkimuksen meta-analyysi osoitti systeemisen glukokortikosteroidihoidon vähentävän sairaalahoidon pituutta 0,43 vuorokautta verrattuna lumelääkehoitoon (95 %:n LV, 0,05–0,81 vuorokautta). Yksittäisissä tutkimuksissa eroa ei havaittu (Garrison ym. 2000). Meta-analyysin ulkopuolelle jäi kolme satunnaistettua, kaksoissokkotutkimusta. Toisaalta Cochrane-analyysissa, jossa oli mukana 13 satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta (viisi tutkimusta jätettiin ulkopuolelle) ja yhteensä 1198 alle 30 kuukauden ikäistä lasta, systeemisestä glukokortikosteroidihoidosta ei ollut hyötyä akuutin bronkioliitin hoidossa (Patel ym. 2004). Kolmessa tutkimuksessa alle 12 kuukauden ikäiset, RSV-infektiota sairastavat lapset näyttivät hyötynneen hoidosta: painotettu keskiero (WMD) oli -0,67, (95 %:n LV -1,11 – -0,24). Tutkimusten arviointia vaikeuttavat niiden heterogeenisyys. Riskitekijöitä astman kehittymiselle ei ole huomioitu, eikä liioin uloshengitysvaikeuskertojen lukumäärää. Tutkimusten mukaanotto- ja kotiuttamiskriteerit eivät ole yhteneväisiä. Monessa tutkimuksessa potilasmäärät ovat olleet pieniä. Tutkimustulosten ristiriitaisuuden vuoksi kansainväliset hoitosuosituksukset eivät tällä erää suosittele rutiininomaista systeemisen glukokortikosteroidin käyttöä lasten akuutin bronkioliitin hoidossa (AAP 2006, SIGN 2006).

Pitkäaikaistutkimuksia systeemisen glukokortikosteroidihoidon tehosta lasten bronkioliitissa on vähän. Kahdessa tutkimuksessa suun kautta annettu prednisoloni (2 mg/kg/vrk) 3–5 vuorokauden ajan ei vähentänyt toistuvaa uloshengitysvaikeutta 1–2 vuoden seurannan aikana (Berger ym. 1998, Bülow ym. 1999). van Woensel ym. satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja kaksoissokkotutkimuksessa seurattiin 47 RSV bronkioliitin sairastanutta alle 2-vuotiasta lasta viisivuotiaksi saakka. Lapset olivat saaneet sairaalassa prednisolonia 1 mg/kg/vrk seitsemän vuorokauden ajan tai lumelääkettä. Prednisolonilla ei ollut vaikutusta oireiden uusitumiseen eikä astman kehittymiselle kolmen vuoden seurannan aikana (van Woensel ym. 2000).

Hypertoninen keittosuolaliuos

Hypertoninen keittosuolaliuos (3 % – 12 % NaCl) parantaa hengitysteiden limakalvojen värekarvojen toimintaa kystista fibroosia sairastavilla lapsilla ja aikuisilla (Riedler ym. 1996, Robinson ym. 1997, Elkins ym. 2006, Wark ja McDonald 2009). On arveltu, että hypertoninen keittosuola parantaa hengitysteiden värekarvojen toimintaa ja absorboi vettä limakalvonalaisesta kudoksesta hengitysteiden lumeniin, jonka seurauksena hengitysteiden turvotus ja bakteerien liikakasvu vähenevät (Mandelberg ym. 2003).

Vain yhdessä kontrolloidussa tutkimuksessa on verrattu pelkästään hypertonisen keittosuolaliuoksen vaikutusta fysiologiseen keittosuolaliuokseen akuutin bronkioliitin hoidossa (Kuzik ym. 2007). Tutkimukseen otettiin 96 lasta (3–18 kuukautta). Inhaloitu hypertoninen keittosuola (3 % NaCl) vähensi kliinisesti merkittävästi sairaalahoidon pituutta (2,6 vs. 3,5 päivää, $p = 0,05$). Israelilainen tutkimusryhmä on verrannut kahdessa tutkimuksessa hypertonista keittosuolaa yhdistettynä joko terbutaliiniin tai adrenaliiniin. Poliklinikalla hoidetuilla lapsilla hypertoninen keittosuola vähensi oireita merkittävästi jo ensimmäisenä päivänä (33 % vs. 13 %, $p < 0,005$). Toisessa tutkimuksessa hypertoninen keittosuola yhdistettiin adrenaliiniin sairaalapotilailla. Myös tässä tutkimuksessa inhaloitava 3 % NaCl/1,5 mg adrenaliini vähensi kolmen päivän aikana oireita merkittävästi (7,3 % vs. 3,5 % ensimmäisenä päivänä, 8,9 % vs. 2,0 % toisena päivänä ja 10 % vs. 4 % kolmantena päivänä, $p < 0,001$) verrattuna 0,9 % NaCl/1,5 mg adrenaliiniin (Sarrell ym. 2002, Mandelberg ym. 2003). Kahdessa tuoreimmassa tutkimuksessa saatiin päinvastaiset tulokset, kun verrattiin hypertonista 3 % NaCl/salbutamolialla 0,9 % NaCl/ salbutamoliin (Grewal ym. 2009, Luo ym. 2009). Grewal ym. eivät osoittaneet hypertonisen keittosuolan ja salbutamolin olevan tehokkaampi kuin fysiologinen keittosuola yhdistettynä salbutamoliin päivystyspoliklinikalla hoidetuille potilaille (Grewal ym. 2009). Sen sijaan kiinalaisessa tutkimuksessa hypertoninen keittosuola yhdistettynä salbutamoliin vähensi vinkunan, yskän ja sairaalahoidon pituutta merkittävästi (2,7 pv vs. 3,8 pv, $p < 0,01$, 5,3 pv vs. 6,3 pv, $p < 0,01$ ja 6,0 pv vs. 7,4 pv, $p < 0,01$). Cochrane-analyysin perusteella, johon otettiin neljä kontrolloitua tutkimusta, joissa lapset olivat alle 2-vuotiaita (189 sairaalapotilasta ja 65 avohoitopotilasta), todettiin inhaloitavan 3-prosenttisen NaCl-liuoksen vähentävän merkittävästi sairaalahoidon pituutta (keskiero (MD) -0,94 päivää, 95 %:n LV -1,48 – -0,40, $p = 0,0006$). Lisäksi 3 % NaCl vähensi merkittävästi oireita kolmen ensimmäisen päivän aikana, erityisesti avohoitopotilailla (Zhang ym. 2008).

Ribaviriini

Ribaviriini on synteettinen nukleosidianalogi, jonka *in vitro* tehoa joihinkin RNA- ja DNA-viruksiin. Se on tällä hetkellä ainoa spesifinen lääkevalmiste vaikean RSV-bronkioliitin hoidossa. On tehty 10 satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta ribaviriinihoidon vaikutuksesta akuutin bronkioliitin hoidossa. Neljässä tutkimuksessa havaittiin merkittävä ero ribaviriinin ja lumelääkkeen välillä (Hall ym. 1983, Taber ym. 1983, Barry ym. 1986, Smith ym. 1991). Smith ym. tutkimuksessa ribaviriini vähensi hengityskonehoitoaika verrattuna lumelääkettä saaneisiin lapsiin. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää sitä, että vettä käytettiin lumelääkkeenä, joka on saattanut suosia ribaviriinilääkitystä. Toisessa samankaltaisessa tutkimusasetelmassa, jossa lumelääkkeenä oli fysiologinen NaCl-liuos, ribaviriini ei vaikuttanut hengityskonehoidon, tehohoitoajan pituuteen eikä lisähapentarpeeseen (Meert ym. 1994). Kolmessa tutkimuksessa ribaviriinihoidolla sen sijaan ei ollut vaikutusta sairaalahoidon keston eikä kliinisiin oireisiin (Rodriguez ym. 1987, Janai ym. 1993, Guerguerian ym. 1999).

Viidessä tutkimuksessa selvitettiin ribaviriinihoidon pitkäaikaisvaikutuksia RSV-bronkioliitin jälkeen (Krilov ym. 1997, Long ym. 1997, Rodriguez ym. 1999, Edell ym.

2002, Chen ym. 2008a). Kolmessa seurantatutkimuksessa ribaviriinihoidolla ei ollut vaikutusta keuhkojen toimintakokeisiin eikä astman kehittymiselle 5–10 vuoden seurannan aikana konservatiiviseen hoitoon tai lumelääkkeeseen verrattuna (Krilov ym. 1997, Long 1997, Rodriguez ym. 1999). Kahdessa avoimessa seurantatutkimuksessa sen sijaan todettiin ribaviriinihoidon bronkioliitin aikana vähentävän astman ja allergisen herkistymisen kehittymistä (Edell ym. 2002, Chen ym. 2008a). Edell ym. tutkimuksessa seurattiin terveitä RSV-bronkioliitin sairastaneita vastasyntyneitä vuoden ajan (N = 49). Vertailuryhmänä olivat konservatiivisen hoidon saaneet samanikäiset lapset (N = 23). Chen ym. tutkimuksessa seurattiin alle 2-vuotiaita lapsia, joilla oli todettu synnynnäinen sydänvika tai krooninen keuhkosairaus, kuusivuotiaiksi saakka. Ribaviriinihoitoa saaneita lapsia (N = 54) verrattiin kolmeen ryhmään (konservatiivisen hoidon saaneet (N = 58) ja samanikäiset kontrollit ribaviriiniryhmälle ja ei-ribaviriiniryhmälle). Cochrane-analyysiin otettiin mukaan 12 tutkimusta ja todettiin, että ribaviriini voi olla hyödyllinen pienten lasten RSV-infektion hoidossa, mutta tutkimusten voima on huono osoittamaan luotettavaa vaikutusta ja siksi laajempia prospektiivisiä tutkimuksia tarvitaan (Ventre ja Randolph 2007). Tällä hetkellä ribaviriinihoitoa ei suositella bronkioliitin rutiinihoidoksi, mutta valikoiden sitä voidaan käyttää vaikeassa RSV-taudissa tai lapsille, joilla on esim. immuunipuutos ja/tai hemodynaamisesti vaikea sydänsairaus (AAP 2006, Yanney ja Vyas 2008).

Helium

Uutena hoitomuotona bronkioliitin ja astman hoidossa on esitetty heliumin ja hapen seosta (Heliox). Helium vähentää hengitysvastusta pienentämällä turbulenttia virtausta hengitysteissä, jonka seurauksena ilmavirtaus paranee ja hengityskaasut kulkeutuvat syvemmälle distaaliin keuhkorakkuloihin (Kim ja Corcoran 2009). Kolmessa satunnaisesti lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin Heliox-hoidon tehoa lumelääkkeeseen (Hollman ym. 1998, Liet ym. 2005, Cambonie ym. 2006). Kahdessa tutkimuksessa heliumhoidosta todettiin merkitsevä oireiden väheneminen. Hollman ym. tutkivat alle 2-vuotiaiden lasten (keskimääräinen ikä 2,5 kuukautta) lievää ja keskivaikeaa bronkioliittia. Heliumin ja hapen seos kasvomaskitse hyödytti eniten kaikkein sairaimpia lapsia (Hollman ym. 1998). Toisessa vaikeasti sairailta, alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla, Cambonie ym. totesivat heliumhoidon vähentävän kliinisiä oireita ensimmäisen tunnin aikana (syanoosi, hengitysäänet, apuhengityслиhasten käyttö, neurologiset oireet). Sen sijaan monikeskustutkimuksessa helium-happihoito ei vähentänyt hengityskonehoitoja alle yhdeksän kuukauden ikäisillä lapsilla (Liet ym. 2005). Uusimman Cochrane-analyysin johtopäätöksenä todetaan, että Helioxin lisääminen muuhun hoitoon vähentää alle 2-vuotiaiden RSV-bronkioliittilasten oireita, muttei vaikuta mekaanisen hengitystehohoidon tarpeeseen eikä teho-osastohoidon kestoon (Liet ym. 2010).

Hengityksen tukihoido

Arviolta noin 2 %:lle bronkioliittia sairastavista lapsista kehittyy hengityksen vajaatoiminta (Yanney ja Vyas 2008). Monia eri hengityksen tukihoidoja on menestyksellisesti kokeiltu bronkioliitiin aiheuttaman hengityksen vajaatoiminnan hoidossa: CPAP (conti-

nuous positive airway pressure), PPV (positive pressure ventilation), korkeataajuus respiiraattori- (HFO) ja ECMO-hoitoa (extracorporeal membrane oxygenation). Tutkimukset hengityksen tukihoidosta ovat pieniä ja kontrolloimattomia eikä yleistä hoito-ohjetta voida esittää. CPAP on kuitenkin usein riittävä hengityksen tukihoito, jos se aloitetaan aikaisin (Soong ym. 1993, Cambonie ym. 2008).

2.5.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS (OBSTRUKTIIVINEN BRONKIITTI)

Sympatomimeetit

Akuutin uloshengitysvaikeuden hoidon kulmakivi ovat inhaloitavat lyhytvaikutteiset sympatomimeetit. Aikaisemmin lääkkeet annosteltiin sumutinlaitteen avulla (Spira[®]), mutta yksinkertaisempi ja yhtä tehokas tai jopa tehokkaampi tapa on annostella lääkkeet tilanjatkeella (Rubilar ym. 2000, Delgado ym. 2003, Castro-Rodríguez ja Rodrigo 2004). Lääkeannoksen tulee olla riittävän suuri: joko 500–750 µg terbutaliinia tai 500–800 µg salbutamolialuksi 20 minuutin välein neljä kertaa ja myöhemmin tarvittaessa 3–4 tunnin välein (Dunder ym. 2006).

Inhaloitavat glukokortikosteroidit

Inhaloitavien glukokortikosteroidien kliininen hyöty pienten lasten virusten laukaisemassa keuhkoputkitulehduksessa on epäselvä. Tutkimuksia on erittäin vaikea arvioida, koska mukaanottokriteerit kliinisiin lääketutkimuksiin vaihtelevat määritelmäerojen vuoksi, interventiot vaihtelevat ja seurattavat muuttujat ovat erilaisia (Kaditis ym. 2007). Glukokortikosteroidien teho näyttäisi olevan lievässä, virusten laukaisemassa keuhkoputkitulehduksessa vähäinen, eikä niitä pitäisi sen vuoksi yleisesti käyttää (Wilson ym. 1995, McKean ym. 2000, Bisgaard ym. 2006). Sen sijaan jaksoittainen korkeaannoksinen inhaloitava glukokortikosteroidi (1600–3200 µg/pv budesonidia) voi vähentää uloshengitysvaikeuskohtausten vakavuutta (Wilson ja Silverman 1990, Connet ja Lenney 1993). Uudemmassa ja laajemmassa tutkimuksessa verrattiin inhaloitavaa budesonidia (1000 µg päivässä) montelukastiiniin (4 mg päivässä) ja lumelääkkeeseen. Eri ryhmien välillä ei ollut eroa oireettomien päivien eikä systeemisen glukokortikosteroidihoidon käytössä, mutta taudin vakavuus lieveni erityisesti lapsilla, joilla oli astman riskitekijöitä (Bacharier ym. 2008). Samansuuntainen tulos saatiin toisessa, USA:ssa tehdyssä tutkimuksessa: flutikasonipropionaattia (1500 µg päivässä) annettiin ennalta ehkäisevänä hoitona ylähengitystieinfektion aikana ja tämä vähensi systeemisen glukokortikosteroidin käyttöä lapsilla, joilla oli ollut ≥ 3 virusinfektioon liittyvää uloshengitysvaikeuskohtausta. Lapset, joilla epäiltiin allergista nuhaa tai oli todettu aeroallergia, suljettiin pois tutkimuksesta (Ducharme ym. 2009).

Norjalaisessa tutkimuksessa annettiin aikaisemmin uloshengitysvaikeuden sairastaneille lapsille bronkioliitin jälkeen kahdeksan viikon ajan beklometasonipropionaatti-inhalatioita tai lumelääkettä, ja lapsia seurattiin vuoden ajan. Lääkityksen aikana ja sen lopettamisen jälkeen kortikosteroidia saaneet lapset sairastivat uloshengitysvaikeuskohtauk-

sia vähemmän verrattuna lumelääkettä saaneisiin lapsiin (Carlsen ym. 1988). Kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa on selvitetty jatkuvan tai jaksoittaisen inhaloitavan glukokortikosteroidin vaikutusta astman kehittymiseen alle kolmen vuoden ikäisillä lapsilla (Bisgaard 2006, Guilbert ym. 2006, Murray ym. 2006b). Tanskalaisessa tutkimuksessa 294 lasta, joiden äideillä oli lääkärin toteama astma, satunnaistettiin syntymän jälkeen kahden viikon inhaloitavaan lääkehoitoon (budesonidi 400 µg päivässä tai lumelääke) uloshengitysvaikeuden aikana (Bisgaard ym. 2006). Lapsia seurattiin kolmen vuoden ajan. Lumelääkkeellä tai budesonidihoidolla ei ollut vaikutusta pysyvän uloshengitysvaikeuden kehittymiseen. Pysyvä uloshengitysvaikeus määriteltiin seuraavasti: viisi viikuepisodia (vähintään kolmen päivän ajan) kuuden kuukauden aikana, päivittäisiä oireita kuukauden ajan, sairaalahoitoa vaatinut uloshengitysvaikeus tai tarve systeemiseen kortikosteroidihoitoon. Ryhmät eivät eronneet toisistaan muiden astman riskitekijöiden suhteen (vanhempien tupakointi, atopia, veren eosinofiilien määrä ja ihottuma).

2.5.3. ASTMA

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit ovat tehokkaita isompien lasten akuutin astman hoidossa. Tutkimustulokset lyhytvaikutteisten inhaloitavien β_2 -agonistien hyödystä pienille, alle 2-vuotiaille lapsille ovat ristiriitaisia, vaikka niitä käytetään usein akuutin astman hoidossa. Meta-analyysissä, johon valittiin kahdeksan lumekontrolloitua (kolme kotihoito-, kaksi sairaalahoito- ja kolme keuhkofunktio tutkimusta), vain yhdessä todettiin inhaloitavan sympatomimeettihoidon olevan tehokkaampi kuin lumelääke (Chavasse ym. 2002). Tutkittavina muuttujina olivat hengitystiheyden muutos tai kliiniset oireet. Toisaalta kahdessa kontrolloidussa tutkimuksessa inhaloitava salbutamoli paransi hapetusta ja keuhkofunktiota lumelääkkeeseen verrattuna (Kraemer ym. 1991, Holmgren ym. 1992). Tutkimustulosten ristiriitaisuudesta huolimatta lievästi ja jaksoittain oireileville lapsille suositellaan tarvittaessa annettavia β_2 -agonisteja. Suun kautta annettavaa sympatomimeettia ei suositella akuutin astman hoidossa (BTS/SIGN 2008).

Inhaloitavat glukokortikosteroidit

Pienille lapsille on vaikea tehdä keuhkofunktio tutkimuksia, ja astmaa epäiltäessä suositellaan kolmen kuukauden hoitokokeilua inhaloitavalla glukokortikosteroidilla. Hoitovaste on syytä arvioida noin kuukauden kuluttua säännöllisen lääkityksen aloittamisesta sekä kahden viikon kuluttua hoidon päättymisestä (NHLBI 2007, GINA 2009).

Tutkimuksia inhaloitavan glukokortikosteroidin tehosta pienten lasten toistuvassa uloshengitysvaikeudessa sekä astmassa on vähän. Tutkimusten arviointia vaikeuttavat astmamääritelmien sekavuus, hoitoaikojen erilaisuus ja seurattavien muuttujien vaihtelu. On jopa esitetty, että pienen lapsen astman kaltaisia oireita ei pitäisi hoitaa lainkaan inhaloitavilla glukokortikoideilla (Saglani ym. 2007). Hoidon perustana tulisi olla taudin fenotyyppi (Kuehni 2005, Brand ym. 2008). Tämä ei ole kuitenkaan mahdollista kaikkien lasten kohdalla, koska astman fenotyyppi voi muuttua ajan kuluessa. Keskeistä

on selvittää, oireileeko lapsi vain hengitystieinfektioiden aikana vai esiintyykö oireita myös muulloin, esim. rasituksen yhteydessä. Useissa kontrolloiduissa tutkimuksissa inhaloitavan glukokortikosteroidin on todettu merkitsevästi vähentävän oireita ja astman pahenemisjaksoja keskivaikeaa/vaikeaa astmaa sairastavilla pienillä lapsilla, olkoonkin että vaikutukset näyttäisivät olevan pienempiä kuin vanhemmilla lapsilla (de Blic ym. 1996, Bisgaard ym. 1999, Mellon 1999, Chavasse ym. 2001, Roorda ym. 2001, Teper ym. 2004).

Nykyisin on mahdollista tehdä keuhkofunktio tutkimuksia myös pienille lapsille. Kolmessa tutkimuksessa inhaloitava glukokortikosteroidi paransi toistuvia uloshengitysvaikeuksia sairastavien pienten lasten keuhkojen toimintaa (Devulapalli ym. 2004, Teper ym. 2005, Pelkonen ym. 2009). Devulapalli ym. tapaus-verrokkitutkimuksessa seurattiin lapsia syntymästä kyselykaavakkeen avulla 2-vuotiaiksi saakka. Yhteensä 69 lapselle tehtiin keuhkofunktio tutkimukset syntymän jälkeen ja 2-vuoden iässä (21 lasta oli hoidettu inhaloitavalla steroidilla 4-17 kuukauden ajan, 33 lasta ilman steroidia ja 15 kontrollia). Tutkittava muuttuja oli ulosvirtauksen huippuarvon ja uloshengityksen kokonaisajan suhde ($tPTEF/tE$). Teper ym. tutkivat flutikasonin vaikutusta keuhkojen toiminnalliseen jäännöskapasiteettiin (functional residual capacity, FRC) 26 lapsella (125 µg flutikasoni, n = 14, lumelääke, n = 12), joilla oli ollut toistuvasti uloshengitysvaikeus ja astman kehittymisen riskitekijöitä. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen flutikasonia saaneiden lasten keuhkojen tilavuus parani merkitsevästi lumelääkettä saaneisiin lapsiin verrattuna. Kahden edellä mainitun tutkimuksen heikouttana on pieni potilasmäärä.

Pelkonen ym. tutkivat budesonidin vaikutusta alle 26 kuukauden ikäisille lapsille, joilla oli jatkuvia hengitysoireita (yskä, hengenahdistus, uloshengitysvaikeus ≥ 4 viikon ajan). Kuuden viikon budesonidihoito paransi alentunutta ilmasteiden konduktanssia lumelääkkeeseen verrattuna. Keuhkofunktion paraneminen oli suurinta lapsilla, joilla oli atopia. Oireiden esiintymisellä ei kuitenkaan ollut eroa eri ryhmien välillä. Toisaalta kahdessa muussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa inhaloitavan glukokortikosteroidin vaikutusta pienten lasten keuhkojen toimintaan toistuvan uloshengitysvaikeuden hoidossa (Stick ym. 1995, Hofhuis ym. 2005). Stick ym. tekivät kaksoissokon, lumekontrolloidun tutkimuksen, jossa he selvittivät kahden kuukauden beklometasonihoidon (400 µg päivässä) vaikutusta keuhkojen toimintaan ja hyperreaktivateettiin. Tutkimusaineisto oli kovin pieni, 23 lasta beklometasoni- ja 15 lasta lumelääkeryhmässä. Kummankaan tutkittavan muuttujan suhteen ei todettu eroa eri ryhmien välillä. Hofhuis ym. (2005) selvittivät kolmen kuukauden flutikasonihoidon vaikutusta (200 µg päivässä) keuhkojen toimintaan ja oireisiin. FRC mitattiin tutkimuksen alussa ja hoidon loputtua. Beklometasonilla ei ollut vaikutusta keuhkojen toimintaan eikä oireisiin. Myöskään lapsen atopiaa ja ihottumalla ei ollut vaikutusta tuloksiin. Meta-analyysin perusteella, johon otettiin 29 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, 16 tutkimuksessa osoitettiin merkitsevä väheneminen uloshengitysvaikeuskohtausten insidenssissä inhaloitavien glukokortikosteroidien ja lumelääkkeen välillä (Castro-Rodríguez ja Rodrigo 2009).

Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) -tutkimuksessa USA:ssa satunnaistettiin 285 lasta (2–3 vuotta) kahden vuoden lääkehoitoon (flutikasoni propionaatti 88 µg kahdesti päivässä tai lumelääke). Tutkimuksen mukaanottokriteereitä olivat vähintään neljä

vinkuepisodia kuluneen vuoden aikana ja yhden astman pääriskitekijän (lääkärin toteama lapsen atooppinen ihottuma tai vanhemmalla astma) tai kahden astman sivukriteerin (lääkärin toteama allerginen nuha, veren eosinofilia $> 4\%$ tai uloshengitysvaikeus ilman flunssaa) täytyminen. Kahden vuoden lääkehoidon aikana flutikasonia saaneilla lapsilla oli enemmän oireettomia päiviä ja vähemmän taudin pahenemisvaiheita kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla. Kolmannen seurantavuoden aikana, jolloin lapset eivät enää saaneet tutkimuslääkkeitä, eroa ei enää ollut havaittavissa (Guilbert ym. 2006). Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa seurattiin 200 lasta (mediaani-ikä 1,2 vuotta) viisivuotiaksi saakka. Mukaanottokriteereinä olivat vanhempien atopia ja yli kuukauden kestänyt vinkuepisodi tai kaksi lääkäriä toteamaa vinkuepisodia. Tutkimuslääkkeinä olivat flutikasoni $100\ \mu\text{g}$ kahdesti päivässä tai lumelääke. Lääkkeitä vähennettiin kolmen kuukauden välein pienimpään tarvittavaan annokseen. Inhaloitavalla flutikasonilla ei ollut vaikutusta taudinkulkuun seurannan aikana. Se ei estänyt keuhkofunktion alenemista eikä vähentänyt hengitysteiden hyperreaktiviteettia (Murray ym. 2006b).

Yhteenvedona on todettu, että inhaloitavat glukokortikosteroidit ovat tehokkain anti-inflammatorinen hoitomuoto astmassa ja niitä suositellaan kaikenikäisille lapsille (GINA 2009).

Systeeminen glukokortikosteroidi

Systeemisten glukokortikosteroidien on osoitettu useassa tutkimuksessa olevan tehokkaita lasten akuutin astman hoidossa ja relapsien ehkäisyssä (Horowitz ym. 1994, Rachelefsky ym. 2003, Smith ym. 2003). Leikki- ja kouluikäisillä lapsilla akuutin astmakohtauksen hoidossa systeemisestä glukokortikosteroidista on osoitettu olevan hyötyä sekä sairaalapotilaille (Pierson ym. 1974, Storr ym. 1987, Younger ym. 1987, Gleeson ym. 1990) että poliklinikkapotilaille (Storr ym. 1987, Tal ym. 1990, Scarfone ym. 1993, Connett ym. 1994). Varhain aloitettu hoito lyhentää sairaalahoidon kestoa ja vähentää oireita. Systeemisen glukokortikosteroidihoidon vaikutuksista akuutin astman hoidossa pienille, alle 2-vuotiaille lapsille on vähän tietoa.

Pieni osa vaikeista lapsiastmaatikoista ei reagoi glukokortikosteroidihoidolle, vaan oireet jatkuvat asianmukaisesta hoidosta huolimatta. Puhutaan glukokortikosteroidiresistentistä astmasta. Ilmiön syntyyn on esitetty monia eri tekijöitä: IL-2 ja IL-4 yli-ilmentyminen hengitysteissä, alentunut glukokortikosteroidireseptori alfan ($\text{GR}\alpha$) ja glukokortikosteroidireseptori beetan ($\text{GR}\beta$) suhde, heikentynyt säätelevien T-solujen toiminta, liiallinen aktivaattoriproteiinin AP-1 toiminta sekä epänormaali histoniasetylaatio, jonka seurauksena anti-inflammatoristen proteiinien transskriptio häiriintyy (Barnes ja Adcock 2009). Glukokortikosteroidireseptorikompleksia koodaavien geenien vaihtelu näyttäisi vaikuttavan kortikosteroidien vasteeseen aikuisilla, joilla on alentunut keuhkofunktio (Hawkins ym. 2009).

2.6. ASTMAN SYNNYN RISKITEKIJÄT

Vanhempien atopia ja astma. Tärkeimpiä riskitekijöitä lapsen myöhemmälle astman kehittymiselle ovat vanhempien atooppiset sairaudet, jotka lisäävät riskiä 2–3-kertai-

seksi (Tariq ym. 1998, Taussig ym. 2003, Arshad ym. 2005, Goksör ym. 2006, Piippo-Savolainen ym. 2006, Matricardi ym. 2008). Varsinkin äidin astmalla näyttäisi olevan tärkeä merkitys (Sears ym. 1996, Litonjua ym. 1998). Ilmeisesti äidin atooppinen sairaus voi muokata jo raskauden aikana sikiön tulevaa immuunivastetta (Gold ym. 2009, Prescott ja Clifton 2009).

Ihottuma ja herkistyminen. Atooppinen ihottuma ja varhainen herkistyminen hengitettävälle allegeeneille ja ruoka-aineille (alle 2-vuotiailla lapsilla) lisäävät riskiä sairastua astmaan myöhemmin (Rhodes ym. 2001, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003b, van der Hulst ym. 2007). Meta-analyysissä otettiin 13 prospektiivista kohorttitutkimusta (neljä syntymäkohorttitutkimusta ja yhdeksän ihottuma kohorttitutkimusta) ja siinä selvitettiin astman kehittymistä lapsille, joilla oli atooppinen ihottuma neljään ikävuoteen mennessä. Lapsilla, joilla oli ihottuma, riski sairastua astmaan oli kaksinkertainen (OR = 2.14, 95 %:n LV 1.67–2.75) verrattuna lapsiin, joilla ei ollut ihottumaa (Hulst ym. 2007). Herkistyminen hengitettävälle allergeeneille lisäsi astmariskiä kouluiässä lähes kymmenkertaiseksi (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003b). Vastaavasti ruoka-aineallergia kasvatti astmariskiä noin kaksinkertaiseksi. Riski voi kasvaa jopa kymmenkertaiseksi, jos lapsen vanhemmilla on vielä atopia (Rhodes ym. 2001).

Varhainen herkistyminen allergeeneille lisää astman kehittymisen vaaraa (Arshad ym. 2005, Illi ym. 2006). Brittiläisessä syntymäkohorttitutkimuksessa seurattiin 1456 lasta kymmenen vuoden ikäisiksi. Tutkimuksessa selvitettiin varhaisia riskitekijöitä, jotka liittyivät uloshengitysvaikeuteen sekä astman ja keuhkojen hyperreaktivateetin esiintymiseen. Lapset tutkittiin 1, 2, 4 ja 10 vuoden iässä. Atooppisilla lapsilla (4-vuotiaiksi mennessä) todettiin suurentunut astmariski astmaan 10 vuoden iässä (OR 6,96, 95 %:n LV 4,67–10,37). Toisessa valikoimattomassa syntymäkohorttitutkimuksessa seurattiin 1314 lasta 13 ikävuoteen saakka. Altistuminen tutkittiin mittaamalla sisäilman allergeenipitoisuudet ja herkistyminen ruoka- ja aeroallergeeneille spesifisillä IgE vasta-ainemäärityksillä yhden vuoden iästä lähtien. Lapsilla, jotka olivat herkistyneet alle 3-vuotiaina sisäilman allergeeneille, todettiin kouluiässä alentunut keuhkojen toiminta verrattuna lapsiin, jotka herkistyivät myöhemmin (Illi ym. 2006). Suomalaisissa kohorttitutkimuksissa tulokset olivat samanlaisia teini-ikään saakka, mutta aikuisiässä herkistymisellä ei ollut enää merkitystä (Hyvärinen ym. 2005a ja 2005b, Piippo-Savolainen ym. 2006). Altistumisen ajankohta on tärkeä seikka varhaisen uloshengitysvaikeuden esiintymisessä. Lapsilla, jotka ovat syntyneet siitepölykauden aikana, on todettu noin kolminkertainen riski varhaiseen uloshengitysvaikeuteen ja allergiseen astmaan verrattuna lapsiin, jotka ovat syntyneet muuna vuoden aikana (Kihlström ym. 2002, Harley ym. 2009).

Virusten ja atopian yhteisvaikutus. Virusinfektiolla ja hengitysteiden allergisella inflamaatiolla näyttäisi olevan synergistinen vaikutus. Lapset, joilla on virusinfektioiden yhteydessä uloshengitysvaikeus ja jotka ovat herkistyneet allergeeneille, on suurempi riski saada uloshengitysvaikeuksia (Duff ym. 1993, Rakes ym. 1999, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2002, Heymann ym. 2004, Stensballe ym. 2006, Kusel ym. 2007, Subrata ym. 2009). Brittitutkimuksessa todettiin, että suurin sairaalahoitoon tarpeen riski on lapsilla, jotka ovat altistuneet, herkistyneet allergeeneille ja joilla on samanaikainen virusinfek-

tio. Yhteisvaikutus oli suurempi kuin yksittäisillä tekijöillä erikseen arvioituna (Murray ym. 2006a). Virusinfektion jälkeinen hengitysteiden hyperreaktiviteetti kestää atooppista astmaa sairastavilla lapsilla pidempään kuin ei-atooppista astmaa sairastavilla lapsilla. Osalla atooppisista lapsista hyperreaktiviteetti kestää toistuvien hengitystieinfektioiden vuoksi jopa yli kuusi kuukautta (Xepapadaki ym. 2005). Aikuisilla rinovirusinfektion jälkeinen allergeenialtistus lisäsi hengitysteiden hyperreaktivisuutta ja allergista inflammaatiota kokeellisissa oloissa (Lemanske ym. 1989, Calhoun ym. 1994, Gern ym. 1997b). Samanlainen havainto on tehty *in vitro* -tutkimuksessa hengitysteiden epiteelisolulla (Bossios ym. 2008). Toisaalta – jos altistus tapahtuu ennen rinovirusinfektiota, synergiaa ei havaittu (Avila ym. 2000, de Kluijver 2003).

Eosinofilia. Eosinofiilinen inflammaatio on tärkeä astman kehittymiseen vaikuttava tekijä. Eosinopenian puute akuutissa virusinfektiossa, kohonneet eosinofilit imeväisiässä akuutin bronkioliitin yhteydessä ja pysyvästi korkea veren eosinofilimäärä ennustavat toistuvaa uloshengitysvaikeutta ja astmaa alle kolmen vuoden iässä, kouluikässä ja teini-iässä (Castro- Rodríguez ym. 2000, Ehlenfield ym. 2000, Karakoc ym. 2002, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2002, Guilbert ym. 2004, Piippo-Savolainen ym. 2007, Just ym. 2008, Hyvärinen ym. 2009).

Alentunut keuhkojen toiminta. Osalla lapsista keuhkojen toiminta on jo ennen virusinfektiota alentunut varhaislapsuudessa (Turner ym. 2002 ja 2004). Näillä lapsilla on suurentunut riski saada toistuvia uloshengitysvaikeuskohtauksia leikki-iässä ja myöhemmin kouluikässä (Håland ym. 2006). Päinvastainen tulos saatiin Tusconin seurantatutkimuksessa, jossa oireet hävisivät kouluikään mennessä lasten varttuessa ja pienten ilmatiehyiden kasvaessa (Martinez ym. 1995a). Normaalisti keuhkojen toiminnasta huolimatta osalla lapsista voi olla geneettinen hengitysteiden hyperreaktiviteettialttius. Riskitekijöitä ovat lapsen atooppiset sairaudet ja äidin astma (Camilli ym. 1993, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2002,).

Tupakointi. Äidin tupakointi, erityisesti raskauden aikana, näyttäisi lisäävän jälkeläisille myöhemmin ilmaantuvaa uloshengitysvaikeutta ja lapsuusiän astmaa noin kaksinkertaisesti (Stein ym. 1999, Gilliland ym. 2000, Goksör ym. 2007). Lisäksi altistuminen passiiviselle tupakoinnille pahentaa lapsuusajan astmaa (Weitzman ym. 1990, Chilmonczyk ym. 1993, Gilliland ym. 2001, Lødrup Carlsen ym. 2001). Tupakoivien äitien lasten keuhkofunktio on huono jo vastasyntyneenä ja vaikutus näyttäisi jatkuvan aikuisikään saakka (Hanrahan ym. 1992, Young ym. 1994, Lødrup Carlsen ym. 1997, Morgan ym. 1998, Gilliland ym. 2000, Hayatbakhsh ym. 2009).

Sisäilma. Kodin sisäilman laadulla on vaikutusta astman kehittymiselle. Kodin kosteusvaurio lisää pienten lasten uloshengitysvaikeuden esiintymistä 2–3-kertaisesti (Gent ym. 2002, Cho ym. 2006, Karvonen ym. 2009). Korkea kodin sisäilman allergeenipitoisuuden vaikutus on samansuuruinen lapsiin, joiden äidillä oli todettu atopia tai astma (Belanger ym. 2003). Suomalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa verrattiin uusien 1–7-vuotiaiden astmaan sairastuneiden lasten kodin homevaurion tai näkyvän homeen esiintymistä astman suhteen terveiden kontrollilasten koteihin. Asuintiloissa havaitun selvän kosteusvaurion todettiin lisäävän astman kehittymistä nelinkertaisesti ennen kou-

luikää (Pekkanen ym. 2007). Pienempi riski sairastua astmaan kahden vuoden iässä (OR 1,74) todettiin ruotsalaisessa syntymäkohorttitutkimuksessa (N = 4089), jossa kodin kosteusvaurio perustui haastattelutietoihin (Wickman ym. 2003).

Lapsen immuunivaste. Vastasyntyneen lapsen heikentynyt immuunivaste viruinfektiossa voi vaikuttaa toistuvien uloshengitysvaikeusvaiheiden riskiin (Larrañaga ym. 2009). Amerikkalaisessa tutkimuksessa atopiaa ja/tai astmaa sairastavien vanhempien lasten napaveren valkosoluja stimuloitiin ja sama tutkimus toistettiin ääreisverenäytteellä kun lapsi oli vuoden ikäinen. Tutkimuksessa havaittiin alentuneen IL-13 tuotannon liittyvän RSV:n aiheuttamaan uloshengitysvaikeuteen ja alentuneen IFN- γ tuotannon liittyvän toistuvaan uloshengitysvaikeuteen (Gern ym. 2006).

Astmaa sairastavien lasten herkkyyden rinovirusinfektiolle on esitetty johtuvan Th1-immuunivasteen puutteellisuudesta ja erityisesti heikosta interferonituotannosta. Interferoneilla on tärkeä merkitys infektoituneiden solujen apoptoosissa. Atooppisilla lapsilla ja atooppisilla aikuisilla perifeerisen veren mononukleaariset solut tuottavat puutteellisesti interferoni-alfaa (IFN- α) rinoviruslujelmissä (Bufe ym. 2002, Gehlhar ym. 2006). Soluviljelmäkokeissa astmaattisten henkilöiden epiteelisoluissa rinovirusinfektiossa virusmäärät olivat moninkertaisia verrattuna terveiden henkilöiden soluihin. Syynä pidettiin vähäisempää IFN- β tuotantoa (Wark ym. 2005). Kokeellisten tutkimustulosten mukaan astmaa sairastavat potilaat tuottavat vähemmän IFN- λ ja vähemmän IFN- γ bronkusten epiteelisoluissa ja makrofageissa; näiden interferonien synteosimäärät korreloivat astmaoireiden vaikeuden ja rinoviruksen määrän kanssa hengitysteissä (Papadopoulos 2002b, Contoli ym. 2006).

Perheen koko. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu käänteinen suhde sisarus-ten lukumäärän ja astman sekä heinänuhan kehittymisen välillä (Strachan ym. 1989, Karmaus ja Botezan 2002). Vaikutuksen on esitetty johtuvan erilaisista sikiön immunologisista olosuhteista raskauksien lukumäärän kasvaessa (Karmaus ym. 2001, Devereux ym. 2002). Toistuvien synnytysten yhteydessä äidin seerumin IgE-tasot laskevat merkittävästi (Karmaus ym. 2004). Teoria on kiistanalainen. Rona ym. eivät löytäneet yhteyttä perheen koolla ja astman esiintymisessä, vaan selittävänä tekijänä esitettiin perheen sosiaaliluokkaa (Rona ym. 1999).

Infektiot ja hygienia. Varhaisten bakteeri- ja virusinfektioiden suojaavaa vaikutusta atooppisten sairauksien kehittymisessä on selitetty hygieniahypoteesilla. Teoria sai alkunsa havainnosta, jossa atooppisten tautien esiintyminen oli kääntäen verrannollinen perheen lapsimäärään (Strachan 1989). Hypoteesissa väitetään, että parantuneet hygieeniset olot, lisääntynyt antibioottien käyttö ja puhtaampi ravinto ovat erottaneet ihmisten normaalin immuunipuolustusjärjestelmän mikrobien positiivisesta vaikutuksesta varhaislapsuudessa (Alm ym. 1999). Teoriaa ovat tukeneet monet epidemiologiset tutkimukset, joissa on osoitettu, että lapsuudessa sairastetut runsaat infektiot tai kontaktit bakteerien lipopolysakkaridien kanssa suojaavat atooppisilta taudeilta (Martinez ym. 1995b, Kilpeläinen ym. 2000 ja 2002, Braun-Fahrländer ym. 2002). Tutkimuksissa, joissa on verrattu eri maiden elinolosuhteita ja atooppisten sairauksien esiintyvyyttä keskenään, on havaittu, että kehittyneissä maissa atooppisten sairauksien esiintyvyys on

yleisempää (Crane ym. 1989, von Mutius ym. 1992, Annus ym. 2001, Pekkarinen ym. 2007). Venäjän ja Suomen Karjalan erojen syyksi on selitetty kodin huonepölyn bakteerikoostumuksen erilaisuutta. Venäjän Karjalassa todettiin grampositiivisten ja eläimille ominaisten bakteerien osuus suuremmaksi ja Suomen puolella gramnegatiivisten ja kasveille ominaisten bakteerien osuus oli suurempi (Pakarinen ym. 2008). Immunologinen perusta ilmiölle on Th1- ja Th2- solujen tasapaino: infektiot ohjaavat Th1:n suuntaan, kun taas niiden puuttuessa Th2-solut dominoivat ihmisessä ja suurentavat atopiariskiä (Prescott ym. 1999, Romagnani 2000). Erilaistuminen Th1:n suuntaan ehkäisee Th2-solujen kehittymisen, kun taas ilman Th1-aktivaatiota solut kehittyvät Th2:n suuntaan.

Hygieniahypoteesia on arvosteltu liian yksinkertaiseksi. Ristiriitaisuudet eläinkokeissa ja tutkimuspotilailla, joilla oli IFN- γ :n puutos ei johtanut lisääntyneeseen atooppisten tautien ilmenemiseen, on antanut aiheen päätellä, että muut tekijät kuin Th1-solut säätelevät Th2-solujen toimintaa. Perinteistä hygieniahypoteesia on laajennettu toleranssin käsitteellä, jossa keskeisenä toimijana ovat säätelevät T-solut (Treg). Niiden tehtävänä on tuottaa IL-10 ja TGF- β (transformoivaa kasvutekijä beetaa), joiden on esitetty säätelevän Th1- ja Th2-solujen toimintaa. Eläintutkimuksissa onkin havaittu, että TNF- β ja IL-10 estävät Th2-solujen aiheuttamaa inflammaatiota ja hyperreaktivisuutta (Hansen ym. 2000, Oh ym. 2002). Uutena hypoteesina on esitetty suoliston bakteeriston merkitystä pienten lasten oraalisesta toleranssista ja immuni järjestelmän kehittämisessä ei-atooppiseen suuntaan (Kalliomäki ja Isolauri 2004). Tämä teoria perustuu tutkimushavainnoille, joissa on tutkittu atooppisten ja ei-atooppisten lasten ulosteen bakteerikantoja. Atooppisilla lapsilla on löydetty vähemmän laktobasilleja ja bifidobakteereja sekä enemmän klostrideja kuin ei-atooppisilla lapsilla (Björkstén ym. 1999, Kalliomäki ym. 2001, Penders ym. 2007). Päinvastainen tulos todettiin kolmen maan prospektiivisessä syntymäkohorttitutkimuksessa, jossa ei havaittu eroja ulosteen bakteerikannoissa eikä atooppisen ihottuman ilmaantuvuudessa (Adlerberth ym. 2007). Suoliston bakteerikannan koostumuksella ei näin ollen näyttäisi olevan vaikutusta toleranssin kehittymiselle inhaloitaville allergeeneille (Repa ym. 2008).

Päivähoito. Tutkimustulokset päivähoiton vaikutuksesta lasten astman synnylle ovat ristiriitaisia. Päivähoito joko vähentää tai lisää astman kehittymistä. Ball ym. tutkimuksessa todettiin, että ennen kuuden kuukauden ikää aloitettu päivähoito lisää uloshengitysvaikeuskohtauksia kahden vuoden iässä (RR = 1.4), mutta vähentää astman kehittymistä 6-vuoden iästä (RR = 0.8) 13-vuoden ikään saakka (RR = 0.3) (Ball ym. 2000). Kahdessa muussa tutkimuksessa todettiin, että lapset, jotka aloittavat päivähoiton ennen vuoden ikää, sairastavat astmaa vähemmän 5–6-vuotiaina (Celedón ym. 2003, Nicolaou ym. 2008). Aivan päinvastaiseen tulokseen päädyttiin syntymäkohorttitutkimuksessa, jossa ensimmäisen ikävuoden aikana päivähoito ja antibioottien käyttö lisäsivät astman esiintymistä kouluikässä (Mitchell ym. 2007) Vanhempana aloitetulla päivähoitolla voi olla päinvastainen vaikutus eli atooppiset sairaudet voivat lisääntyä (Krämer ym. 1999).

Ruotsalaiset ja suomalaiset tutkimukset eivät tue päivähoitoon liittyvien infektioiden suojaavaa vaikutusta astman kehittämisessä. Ruotsissa tehdyssä postikyselytutkimuksessa päivähoiton todettiin lisäävän atooppisia sairauksia (Hagerhed-Engman ym. 2006). Sen sijaan laajassa suomalaisessa tutkimuksessa päivähoitolla (1–3-vuotiaat lap-

set) ei ollut vaikutusta astman kehittymiseen 13–14-vuoden iässä (Pekkanen ym. 1999). Hygieniainterventiotutkimuksessa, jossa 15 kuukauden aikana vähennettiin keskimäärin 8–9 % päiväkotilasten (keskimääräinen ikä kolme vuotta) infektoita ei vaikuttanut 12 vuoden kuluttua astman esiintymiseen (Dunder ym. 2007b). Syynä tulosten erilaisuuteen saattaa olla se, että pohjoismaissa päivähoito aloitetaan tavallisesti vanhempana (≥ 12 kuukautta). Hollantilaisessa prospektiivisessä syntymäkohorttitutkimuksessa (N = 3963) seurattiin päivähoitolapsia 8-vuotiaiksi saakka. Lapset jaettiin kolmeen ryhmään: varhainen päivähoito (0–2-vuotta), myöhäinen päivähoito (2–4-vuotta) ja ei lainkaan päivähoitoa. Lapsilla, jotka aloittivat varhain päivähoiton, todettiin useammin uloshengitysvaikeus ensimmäisten vuosien aikana, mutta vähemmän 4–8-vuoden iässä. Kahdeksan vuoden iässä eroa ryhmien välillä ei enää ollut (astmaoireet: vakioitu vetosuhde, vOR 0,99, 95 %:n LV 0,74–1,32; herkistyminen allergeeneille: vOR 0,86, 0,63–1,18; hengitysteiden hyperreaktivateetti. vOR 0,80, 0,57–1,14) (Caudri ym. 2009). Muissa tutkimuksissa on korostettu infektion vaikeusasteen merkitystä. Useat syntymäkohorttitutkimukset ovat liittäneet pienten lasten alahengitystieinfektiot (keuhkokuume, uloshengitysvaikeus) astman kehittymiseen myöhemmin lapsuuden aikana (Illi ym. 2001, Oddy ym. 2002, Arshad ym. 2005, Ramsey ym. 2007, Devulapalli ym. 2008).

Keskosuus. Useat tutkimukset ovat raportoineet keskosuuden liittyvän suurentuneeseen astman esiintymiseen esikoulu- ja kouluiässä (Chan ym. 1989, Rona ym. 1993, Greenough ym. 1996, Palta ym. 2001) ja erityisesti lapsilla, joille oli kehittynyt BPD. Keskosuuden on todettu olevan riskitekijä astman kehittymiselle riippumatta BPD-diagnoosista verrattuna täysiaikaisena syntyneisiin lapsiin (Anand ym. 2003, Halvorsen ym. 2004, Vrijlandt ym. 2005, Doyle ym. 2006). Hollantilaisessa tutkimuksessa verrattiin BPD ja ei-BPD keskosia toisiinsa. Ryhmien välillä ei ollut eroa vertailtaessa astmalääkkeiden käyttöä ja astman kaltaisten oireiden esiintymistä esikouluiässä (Vrijlandt ym. 2007).

Sukupuoli. Useissa tutkimuksissa on todettu, että varhaislapsuudessa uloshengitysvaikeus ja astma ovat kaksi kertaa yleisempiä pojilla kuin tytöillä (Sears ym. 1993, Korhonen ym. 2002, Maziak ym. 2003, Asher ym. 2006). Murrosiässä astman esiintyvyys tyttöjen keskuudessa on poikiin verrattuna suurempi (Goksör ym. 2006, Osman ym. 2007, Tollefsen ym. 2007). Murroikäisten tyttöjen astman riskitekijänä on lisäksi ylipaino (Chen ym. 1999, Castro-Rodríguez ym. 2001, Tollefsen ym. 2007). Syyt sukupuolieroihin astman kehittymisessä ovat epäselviä. Pojilla saattaa olla pienemmät hengitystiet suhteessa keuhkojen kokoon (Tepper ym. 1986, Hoo ym. 2002). Ylipainoisten tyttöjen suurentuneeseen astman ilmaantuvuuteen myöhemmin lapsuudessa on ehdotettu monia syitä: ravintotekijät, yleinen inflammaatio, insuliiniresistenssi, hengitysteiden alentunut komplianssi ja hormonaaliset tekijät (Chen ym. 2008b, Husemoen ym. 2008, Litonjua ja Gold 2008, Shore 2008, van Veen ym. 2008).

Ravinto. Ruokavalion rasvahappokoostumuksen muutosten on esitetty suosivan atooppisia sairauksia (Weiland ym. 1999). Grönlannissa, jossa ruokavalio sisältää runsaasti pitkäketjuisia rasvahappoja, astman esiintyvyys on pienempi kuin Länsi-Euroopassa (Kromann ja Green 1980). Margariinia käyttävillä lapsilla on todettu enemmän allergioita kuin muita rasvoja käyttävillä (Bolte ym. 2001, Dunder ym. 2001, Sausenthaler

ym. 2006). n-3-rasvahappojen lisääminen pienten lasten ravintoon näyttäisi vähentävän lasten varhaista uloshengitysvaikeutta, mutta sillä ei ole kuitenkaan vaikutusta astman kehittymiselle myöhemmin lapsuudessa (Mihirshahi ym. 2003, Almqvist ym. 2007). Mahdollisena vaikutusmekanismina on esitetty, että pitkäketjuiset n-3 rasvahapot vähentävät hengitysteiden epiteelisolujen prostaglandiini-E2:n ja kemokiinien (IL-8, RANTES) tuotantoa (Bryan ym. 2005 ja 2006, Saedisomeolia ym. 2008).

Suuren mielenkiinnon kohteena on viime aikoina ollut äidin ruokavalion vaikutus raskauden aikana pienen lapsen myöhemmälle astman kehittymiselle. Kolmessa syntymäkohorttitutkimuksessa äidin raskaudenaikainen vähentynyt A- ja D-vitamiinien ja sinkin saannin todettiin olevan yhteydessä lasten lisääntyneeseen uloshengitysvaikeuteen ja astmaan (Devereux ym. 2006 ja 2007, Camargo ym. 2007 ja 2008). Päinvastainen tulos saatiin syntymäkohorttitutkimuksessa, jossa äidin seerumin korkea (> 30 ng/ml) D-vitamiinitaso raskauden aikana lisäsi ihottuman ja astman lisääntymistä myöhemmin lapsuudessa (Gale ym. 2008). Samansuuntainen tulos saatiin Pohjois-Suomessa tehdystä syntymäkohorttitutkimuksessa, jossa todettiin, että lapset, jotka olivat saaneet ensimmäisen 12 kuukauden iässä säännöllisen D-vitamiinilisän ravinnossaan, atopian ja allergisen nuhan esiintyvyyttä oli suurempaa 31 vuoden iässä verrattuna kontrollilapsiin (Hyppönen ym. 2004). Kummassakaan tutkimuksessa ei kuitenkaan määritetty lasten seerumin D-vitamiinitasoja. Sen sijaan uusimmassa tutkimuksessa 6–14-vuoden ikäisillä lapsilla seerumin D-vitamiinitasojen todettiin olevan käänteisesti verrannollinen astman ja allergian vaikeusasteeseen (Brehm ym. 2009). D-vitamiinin vaikutus atooppisiin sairauksiin näyttäisi perustuvan sen kykyyn muokata sekä luonnollista että hankinnaista immunitettia. Vaikutukset saattavat olla annosriippuvaisia. Suuri seerumin D-vitamiinipitoisuus voi indusoida sääteleviä T-soluja, jonka seurauksena immunivasteen anti-inflammatoriset vaikutukset lisääntyvät (Devereux ym. 2009).

Perimä. Astman ja atopian suvuttainen esiintyminen on tunnettu pitkään. Kaksos- ja perhetutkimukset ovat osoittaneet astman synnyssä perimän merkityksen. Kaksostutkimuksissa perimän vaikutus arvioitiin noin 16 %:n suuruiseksi vaikean RSV-infektion kehittymiselle (Thomsen ym. 2008). Vaikea RSV-bronkioliitti ei näyttäisi aiheuttavan astmaa, vaan toimivan geneettisen astmataipumuksen indikaattorina (Thomsen ym. 2009). Viimeisen 20 vuoden aikana on löydetty yli 100 ehdokasgeeniä, jotka liittyisivät atooppisiin sairauksiin (Ober ym. 2006). Vain kahdeksan geeniä on osoitettu toistuvasti yli kymmenessä tutkimuksessa liittyvän astmaan tai atopiaan (IL-4, IL-13, ADRB2, TNF, HLA-DQB1, HLA-DRB1, FCER1B, IL-4RA, CD14, ja ADAM33). Atooppiset sairaudet syntyvät monien eri tekijöiden vaikutuksesta ja yksittäisen ehdokasgeenin lisäävä vaikutus sairastumisriskiin on alle kaksinkertainen (Laitinen 2008).

Viime vuosina on tutkittu geenien ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusta astman synnyssä. Geenien vaikutus ilmiasuun saattaa tulla esiin vain tiettyjen ympäristöolosuhteiden vallitessa, esim. altistuminen passiiviselle tupakoinnille (Hoffjan ym. 2005, Meyers ym. 2005, Sadeghnejad ym. 2008, Smith ym. 2008). Geenien monimuotoisuus vaikuttaa varhaislapsuuden immunivastetta sääteleviin mekanismeihin ja lisää atooppisten sairauksien riskiä (Hoffjan ym. 2004). Useiden eri sytokiinien ja surfaktanttiproteiinien geneettinen monimuotoisuus vaikuttaa bronkioliitin vaikeusasteeseen (Hull ym. 2000,

Choi ym 2002, Lahti ym. 2002, Löfgren ym. 2002, Gentile ym. 2003b, Hoebee ym. 2003 ja 2004, Wilson ym. 2005, Helminen ym. 2008, Miyairi ja DeVincenzo 2008).

2.7. ENNUSTE

Sairastetun bronkioliitin jälkeen olisi tärkeää tunnistaa ne lapset, jotka ovat vaarassa sairastua toistuvaan uloshengitysvaikeuteen tai jopa astmaan. Tusconin tutkimusryhmä kehitti algoritmin alle 3-vuotiaiden lasten, pääasiassa kotona hoidetun uloshengitysvaikeuden ennusteeseen (Castro-Rodríguez ym. 2000). Algoritmi koostuu kahdesta pääkriteeristä, jotka ovat 1) lääkärin toteama astma vanhemmalla, 2) lääkärin toteama atooppinen ihottuma lapsella. Algoritmin kolme sivukriteeriä ovat: 1) lääkärin toteama allerginen nuha, 2) uloshengitysvaikeus ilman hengitystieinfektiota ja 3) veren eosinofiilien osuus valkosoluista $> 4\%$. Lapsen riski sairastua astmaan on 3–6-kertainen 6–13-vuoden iässä, jos hänellä on ollut ainakin yksi uloshengitysvaikeus ja yksi pääkriteeri tai kaksi sivukriteeriä täyttyy verrattuna lapsiin, joilla indeksi on negatiivinen. Vastaavasti, jos lapsella on ollut toistuvasti uloshengitysvaikeus ja em. kriteerit täyttyvät, hänellä on 4–10-kertainen astmariski 13-vuoden ikään mennessä. Astmaindeksin herkkyys on (40–60 % ja 15–30 %) ja tarkkuus (80–85 % ja 96–97 %). Molempien algoritmien heikkoutena on huono positiivinen ennustearvo (26–32 % ja 42–50 %). Kliinikolle algoritmi on käyttökelpoinen sikäli, että sitä soveltamalla on mahdollista tunnistaa ne lapset, jotka eivät sairastu astmaan, sillä algoritmin negatiivinen ennustearvo on hyvä (87–94 % ja 84–92 %).

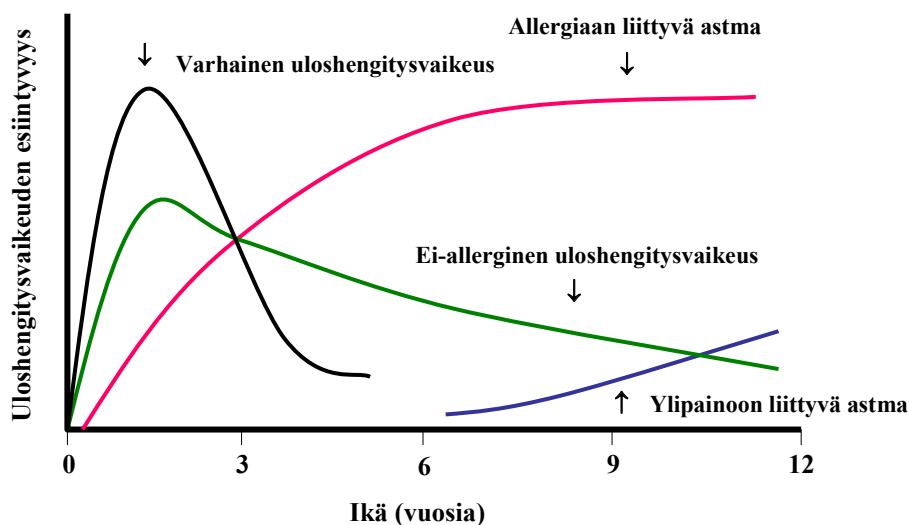
Pohjoismaissa tehdyn kahden prospektiivisen bronkioliittitutkimuksen tulosten perusteella on esitetty uudistettua algoritmia, jolla tunnistettaisiin ne lapset, jotka ovat erityisessä astmavaarassa sairaalahoitoa vaatineen bronkioliitin jälkeen. Pääkriteereihin on lisätty vanhempien, erityisesti äidin tupakointi, sekä lapsen ruoka-aineallergia. Pienten lasten allerginen nuha on harvinainen alle 3-vuotiaalla lapsella ja sitä on vaikea erottaa virusinfektion aiheuttamasta nuhasta (Guilbert ym. 2004).

Sivukriteereiksi on ehdotettu kolmea tekijää (herkistyminen inhaloitaville allergeeneille, uloshengitysvaikeus muiden virusten kuin RSV:n laukaisemana, eosinofilia tai eosinopenian puuttuminen virusinfektion aikana (Piippo-Savolainen ja Korppi 2008). Algoritmin herkkyys parantuisi myös, jos siihen sisältyisi rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus (Jackson ym. 2009).

2.7.1 BRONKIOLIITTI

Bronkioliitin ja reaktiivisen hengitystiesairauden yhteys kuvattiin jo 1950-luvun lopulla (Wittig ja Glaser 1959). Havainto on vahvistettu kuluvien vuosikymmenien aikana lukuisissa tutkimuksissa (taulukko 4). Varhaislapsuudessaan uloshengitysvaikeutta poteneet lapset muodostavat heterogeenisen ryhmän (kuva 2). Lapset eroavat ilmiänsultaan ja ennusteeltaan toisistaan (Taussig ym. 2003). Suurin osa varhain vinkuvista lapsista ei oireile enää kolmen ikävuoden jälkeen. Näillä lapsilla ei ole liioin astman riskitekijöitä. Sen sijaan uloshengitysvaikeuden riskitekijöitä ovat äidin tupakointi raskauden aikana

ja lapsen alentunut keuhkojen toiminta. Toinen ryhmä jatkaa oireilua kolmen ikävuoden jälkeen. Näistä lapsista noin 60 % on atooppisia ja 40 % ei-atooppisia. Ei-atooppisilla lapsilla saattaa uloshengitysvaikeuksien syy liittyä hengitysteiden poikkeavaan lihasjännityksen säätelyyn. Lapsen atopia on kuitenkin tärkein astman riskitekijä, mutta kaikilla lapsilla ei ole atopiaa vielä kolmeen ikävuoteenkaan mennessä. Luokittelu ei selitä kattavasti pienen lapsen astman kehittymistä, ja sitä on muokattu myöhemmin uusilla ikään liittyvillä riskitekijöillä (Henderson ym. 2008).



Kuva 2. Lasten uloshengitysvaikeudet eri ikäkausina (muokattu Stein ym. 1997).

Bronkioliitin jälkeen yli puolet lapsista saa toistuvia uloshengitysvaikeuskohtauksia kolmeen ikävuoteen mennessä. Kouluikässä näistä lapsista 15–30 % sairastaa astmaa (Martinez ym. 2002, Piippo-Savolainen ja Korppi 2008). Kontrolloiduissa seurantatutkimuksissa sairaalahoitoa vaatineen varhaisen uloshengitysvaikeuden pitkäaikaisennuste vaihtelee suuresti (taulukko 4.) Tutkimusten vertailua vaikeuttavat erilaiset tutkimusasetelmat: mukaanottokriteerit vaihtelevat hengitysinfektioista keuhkokuumeeseen ja bronkioliittiin. Seuranta-aika ja muuttujat vaihtelevat: toistuva uloshengitysvaikeus kuluneen vuoden aikana tai koko elinaikana. Myös astmakriteerit ovat erilaisia joko vanhempien ilmoittamana tai lääkärin toteamana. Sekoittavien tekijöiden hallinta on vaikeaa tai pe- räti mahdotonta.

Taulukko 4. Sairaala hoitoa edellyttäneen uloshengitysvaikeuden pitkäaikaisennuste: kontrolloidut seuranta tutkimukset.

Viite	Indeksi (N)	Kontrolli (N)	Ikä sairaalassa (keskiarvo vuotta)	Seuranta, ikä (vuosi)	Toistuvan uloshengitysvaikeuden/astman ilmaantumvuus, indeksi/kontrolli (%)	OR (95 %-n LV) RR (95 %-n LV)
Pullan ym. 1982	130	111	0,3	8,9 – 11,5	6,2 / 4,5	OR 1,4 (0,4 – 4,4)
Mok ym. 1982*	100	200	0,4	7,2 (keskiarvo)	6,0 / 2,5	OR 2,5 (0,7 – 8,4)
Carlsen ym. 1987a	51	24	0,5 (mediaani)	2	60 / 4,2	OR 35,7 (4,5 – 285)
Osundwa ym. 1993	70	70	0,3	2,3 (keskiarvo)	44 / 13	OR 5,4 (3,5 – 18,5)
Korppi ym. 1994	62	52	<2	8,0 – 9,5	15 / 2	OR 8,7 (1,1 – 70,8)
Sigurs ym. 1995	47	93	<1 (keskiarvo 0,3)	2,7 – 3,5	40 / 9	RR 4,7 (2,2 – 9,9)
Noble ym. 1997	61	47	<1 (keskiarvo 0,3)	10,1 (keskiarvo)	34 / 13	OR 3,6 (1,3 – 9,8)
Sigurs ym. 2000	47	93	<1 (keskiarvo 0,3)	7,5 (keskiarvo)	23 / 2	RR 11 (2,5 – 47,1)
Singleton ym. 2003	95	113	<2	5 – 8	27 / 9	RR 3,1 (1,6 – 6,1)
Juntti ym. 2003	76	76	0,3	6 – 10	26 / 16	OR 1,9 (0,86 – 4,24)
Piippo-Savolainen ym. 2004	54	45	≤2 (mediaani 0,8)	18 – 21	30 / 11	OR 3,37 (1,1 – 10,1)
Fjaerli ym. 2005	57	64	<1 (keskiarvo 5,5)	7 – 8 (keskiarvo 7,8)	54 / 8	OR 14,1 (4,9 – 40,3)
Herderson ym. 2005	150	8039	<1	7,6	34 / 20	OR 2,5 (1,4 – 4,3)
Sigurs ym. 2005	46	92	<1 (keskiarvo 0,3)	13 – 14 (mediaani 13,4)	28 / 3	OR 11,7 (3,1 – 43,6)
Goksör ym. 2006	89	401	<2 (mediaani 0,8)	17 – 20	43 / 15	OR 4,2 (2,5 – 7,2)
Garcia-Garcia ym. 2007§	32	38	<2	2 – 5	63 / 13	OR 10,1 (2,5 – 40,1)
Garcia-Garcia ym. 2007¶	23	38	<2	2 – 5	69 / 13	OR 15,9 (3,6 – 70,5)

Lihavoidut luvut: tilastollisesti merkitsevä ero.

*akuutti alahengitystieinfektio (bronkioliitti, bronkiitti, pneumonia).

§RSV-bronkioliitti.

¶MPV-bronkioliitti.

N = tutkimuspotilaiden määrä.

RSV-bronkioliitin ennuste

Useissa seurantatutkimuksissa on todettu, että sairaalahoitoa edellyttäneen RSV-bronkioliitin jälkeen noin puolet lapsista saa toistuvasti uloshengitysvaikeuksia (Carlsen ym. 1987a, Osundwa ym. 1993, Sigurs ym. 1995 ja 2005). Tutkimusten vertaaminen on kuitenkin vaikeaa erilaisten tutkimusasetelmien vuoksi. Lisäksi taudin määrittelemisen vaihtelee eri tutkimusten välillä. Neljässä tutkimuksessa vaikean RSV-infektion todettiin olevan astman riskitekijä leikki- ja kouluikäisille lapsille (Mok ja Simpson 1982, Singleton ym. 2003, Henderson ym. 2005, Garcia-Garcia ym. 2007). Tulos oli eri suomalaisessa tutkimuksessa, jossa sairaalahoitoa edellyttäneen RSV-infektion ei todettu liittyvän lääkärin toteamaan astmaan, kun lapsi oli 6–10-vuotias. RSV-infektion sairastaneet sairastuivat astmaan kuitenkin nuorempina (Juntti ym. 2003). Seuranta-ajan pidentyessä ero RSV-bronkioliitin ja kontrolliryhmän välillä alkaa hävitä ennen kouluikää eikä eroa ole enää todettavissa 13-vuoden ikäisillä lapsilla (Kneyber ym. 2000, Stein ym. 1999). Samanlainen tulos saatiin suomalaisessa tutkimuksessa, jossa RSV-infektio ei ollut merkitsevä astman eikä hengitysteiden hyperreaktivateetin riskitekijä aikuisiässä, mutta sen sijaan se oli alentuneen keuhkojen toiminnan riskitekijä (Korppi ym. 2004b). Sigursin ym. (2005) tutkimuksessa astman riski oli kymmenkertainen lapsen ollessa 7-vuotias ja ero säilyi 13 ikävuoteen asti. Sigursin ym. seurantatutkimukset eroavat muista tutkimuksista siinä, että siinä todettiin lisääntynyt allerginen herkistyminen RSV-bronkioliitin jälkeen (50 % vs. 28 %, $p = 0,022$). Useissa muissa tutkimuksissa tätä havaintoa ei ole tehty (Carlsen ym. 1987b, Noble ym. 1997, Stein ym. 1999, Juntti ym. 2003, Korppi ym. 2004b, Dunder ym. 2007a).

Pitkäaikaisvaikutusten syyksi on esitetty useita hypoteeseja. On ajateltu, että RSV-infektio vaikuttaa haitallisesti keuhkojen kehitykseen (Gern ym. 2005). Toinen teoria esittää, että varhainen RSV-infektio laukaisee jo olemassa olevan poikkeavan immuunivasteen/keuhkojen toiminnan, joka johtaa toistuvaan oireiluun. Kolmas teoria korostaa useiden eri tekijöiden yhteisvaikutuksen merkitystä (lapsen ikä, perimä ja ympäristö).

Ei-RSV-bronkioliitin ennuste

Yli 40 vuotta sitten jo todettiin, että ei-RSV-bronkioliittiin liittyi jopa suurempi toistuvan uloshengitysvaikeuden riski kuin RSV-infektioon (Simon ja Jordan 1967). Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin RSV-negatiivisilla bronkioliittilapsilla kolmen vuoden seurannan aikana kolminkertainen astmariski verrattuna RSV-positiivisiin lapsiin (Reijonen ym. 2000). Fjaerli ym. (2005) totesivat lasten sairaalahoitoa vaatineen RSV- tai ei-RSV-bronkioliitin olevan toistuvan uloshengitysvaikeuden riski verrattuna kontrollilapsiin (58 % vs. 8 %). RSV- ja ei-RSV- bronkioliitin välillä ei havaittu eroa. Suuressa USA:n Tenneseen osavaltiossa tehdyssä retrospektiivisessä syntymäkohorttitutkimuksessa tutkittiin vuodenajan merkitystä alle vuoden ikäisille bronkioliittilapsille ja sen vaikutusta astman esiintymiseen 4–5-vuoden iässä. RSV-epidemiakauden ulkopuolella sairastettuun bronkioliittiin liittyi 25 % suurempi riski sairastua astmaan esikouluikässä verrattuna RSV-kauden lapsiin (RR 1,25, 95 %:n LV 1,13–1,38) (Carroll ym. 2009). Epäsuoraa osoitusta muiden kuin RSV:n tärkeästä merkityksestä toistuvan uloshengitysvaikeuden ilmaantumiselle antaa suomalaistutkimus, jossa retrospektiivisesti kerättiin

tiedot alle 2-vuotiaista lapsista, jotka olivat olleet bronkioliitin vuoksi sairaalahoidossa elo- joulukuussa vuosina 1988–2001 (Valkonen ym. 2009). Päätapahtumana oli Kelan myöntämä korvaus pitkäaikaiselle astman lääkähoidolle. Kolmen seurantavuoden aikana toistuvan uloshengitysvaikeuden riskisuhde (RR) oli moninkertainen ei-RSV-lapsilla verrattuna RSV-lapsiin (RR 6,6, 95 %:n LV 2,6–16,5 ensimmäisenä vuotena, RR 2,9, 95 %:n LV 1,7–5,1 toisena vuotena ja RR 3,4, 95 %:n LV 2,0–5,7 kolmantena seurantavuotena). Ei-RSV-bronkioliittiin liittyvä korkeampi riski sairastua astmaan näyttäisi jatkuvan aikuisikään saakka. Havainnon puolesta puhuu tutkimus, jossa seurattiin lapsia 19-vuoden ikäisiksi sairastetun bronkioliitin jälkeen. Ei-RSV-bronkioliitin jälkeen todettiin noin kahdeksankertainen astmariski nuoruusiässä verrattuna RSV-bronkioliittiin (Piippo-Savolainen ym. 2007a).

Muiden virusten vaikutus bronkioliitin pitkäaikaisennusteeseen on epäselvä. Uusista viruksista metapneumovirukseen on liitetty korkeampi astmariski leikki-ikässä verrattuna RS-virukseen (Garcia-Garcia ym. 2007). Bokavirus on tärkeä bronkioliitin aiheuttaja, mutta sen merkitys astman kehittymiselle lapsilla on epäselvä (Allander ym. 2007b, Chung ym. 2007a, Bosis ym. 2008, Calvo ym. 2008, Smuts ym. 2008).

Rinovirusbronkioliitin ennuste

Vasta viime vuosina on saatu tutkimustuloksia rinoviruksen merkityksestä astman kehittymiselle bronkioliitin jälkeen. Kolmessa tutkimuksessa on todettu keskivaikean/vaikean, rinovirukseen liittyvän hengitystieinfektion tai uloshengitysvaikeuden olevan voimakas toistuvan uloshengitysvaikeuden riskitekijä (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Lemanske ym. 2005, Kusel ym. 2007, Jackson ym. 2008). Suomalaisessa tutkimuksessa rinovirusbronkioliitin vuoksi sairaalahoidossa olleilla lapsilla oli nelinkertainen riski sairastua astmaan kouluiässä verrattuna rinovirusnegatiivisiin lapsiin. Toisessa avohoitotutkimuksessa seurattiin korkean riskin kohorttia (vähintään yhdellä lapsen vanhemmista allergia tai astma) syntymästä 3-vuotiaiksi saakka (Lemanske ym. 2005). Lapsista otettiin tutkimusklinikalla ja hengitystieinfektioiden aikana virusnäytteet nenän limakalvolta. Rinoviruksen aiheuttama keskivaikea/vaikea uloshengitysvaikeus ensimmäisen ikävuoden aikana oli voimakkain uloshengitysvaikeuden riskitekijä 3-vuoden iässä (OR = 10, 95 % LV 4,1–26,0 verrattuna RV-positiivisiin ilman uloshengitysvaikeutta). Saman ryhmän lapsia seurattiin vielä esikouluikäen saakka. Iän lisääntyessä RV:n rooli tärkeimpänä astman riskitekijänä korostuu entisestään verrattuna rinovirusnegatiivisiin lapsiin (Jackson ym. 2008). Kolmannen ikävuoden aikana ainoastaan RV oli suurin yksittäinen astman riskitekijä 6 vuoden iässä (korjattu OR = 25,6, 95 %:n LV 8,2–79,6), kun taas herkistyminen aeroallergeeneille nosti riskin noin 3-kertaiseksi (OR = 3,4, LV 1,7–6,9). Toisessa avohoidon prospektiivisessä syntymäkohorttitutkimuksessa seurattiin suuren riskin atopialapsia 5-vuotiaiksi saakka (Kusel ym. 2007). Jokaisen hengitystieinfektion aikana ensimmäiseen ikävuoteen saakka tutkittiin nenänäytteestä tavallisimmat hengitystievirukset. RSV:een ja RV:een liittyvät uloshengitysvaikeudet korreloivat ennusteen kanssa 5-vuoden iässä. RV:n ja RSV:n tuoma astmariski 5-vuoden iässä oli noin kolminkertainen (OR = 2,9, 95 %:n LV 1,2–7,1 ja vastaavasti 2,7, LV 0,7–9,8). Uloshengitysvaikeuden riski lisääntyi myös merkitsevästi, jos uloshengitysvaikeudet

toistuivat (≥ 2) ja jos lapsella oli todettu atopia 2-vuotiaana (OR = 7,1, 95 %:n LV 1,3–38,4 verrattuna ei-atoppisiin lapsiin). Rinovirusbronkioliittiin liittyy myös lisääntynyt hengitysteiden hyperreaktiviteetti rasisuskokeessa ensimmäisten kouluvuosien aikana (OR = 6,5, 95 %:n LV 1,2–36,3). Riski kasvoi nelinkertaisesti, jos lapsi oli samanaikaisesti herkistynyt eläimille (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2008).

2.7.2. AKUUTTI ULOSHENGITYSVAIKEUS (OBSTRUKTIIVINEN BRONKIITTI)

Bronkioliitin jälkeen 2/3 lapsista oireilee toistuvasti ja heistä noin 30–40 % sairastuu myöhemmin astmaan (Martinez 2002, Piippo-Savolainen ja Korppi 2008). Ei-atoppisista lapsista, joiden uloshengitysvaikeus on alkanut varhain, noin 50–60 % jää kouluikässä oireettomiksi (Martinez ym. 1995b, Stein ym. 1997). Sen sijaan lapsilla joiden vinkutauti toistuu, joilla se alkaa varhaislapsuuden jälkeen tai joilla todetaan myöhemmin astman riskitekijöitä, astman kehittymisen riski on 4–7-kertainen (Castro- Rodríguez ym. 2000, Martinez 2002, Ly ym. 2006).

2.7.3. ASTMA

Prospektiiviset seurantatutkimukset ovat osoittaneet, että astmaoireet vähenevät lapsen varttuessa. Kymmeneen ikävuoteen saakka noin 15–30 % oireilee edelleen. Oireettomat, mutta uloshengitysvaikeutta varhaislapsuudessa poteneet nuoret aikuiset saavat kuitenkin astmaoireita uudelleen ja 30–40 %:lla esiintyy astmaoireita (Sears ym. 2003, Piippo-Savolainen ym. 2004, Taylor ym. 2005, Goksör ym. 2006). Tusconin syntymäkohortti-tutkimuksessa todettiin nuorten aikuisten astman ilmaantuvuuden lisääntyvän. Aikuisten astman siemen kylvetään siis jo varhaislapsuudessa. Nuorista aikuisista 27 %:lla astma on uusi ja 73 %:lla se on vanhaa perua tai residivi. Riski on kaksinkertainen niillä aikuisilla, jotka olivat oireilleet yli 3-vuotiaana (Stern ym. 2008).

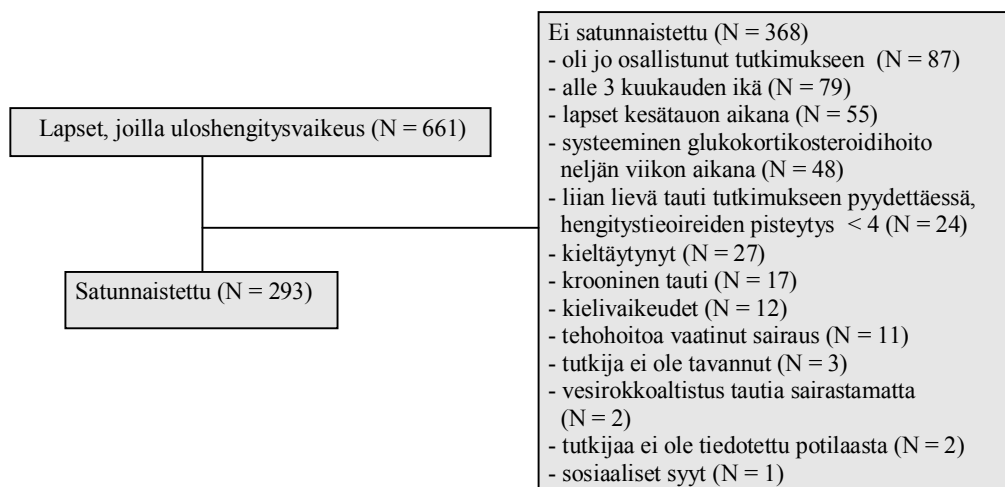
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

1. selvittää, mitkä virukset liittyvät lasten sairaalahoitoa vaatineeseen uloshengitysvaikeuteen
2. selvittää bakteeri-infektioiden, kliinisten bakteeritautien tai bakteerikomplikaatioiden esiintyvyys virusinfektion laukaisemassa uloshengitysvaikeudessa
3. selvittää systeemisen prednisolonin tehoa RS- ja rinovirukseen liittyvässä uloshengitysvaikeudessa alle 3-vuotiailla lapsilla
4. selvittää systeemisen prednisolonin ja riskitekijöiden vaikutusta toistuvan uloshengitysvaikeuden esiintymiseen (≥ 3) sairaalahoitoa edellyttäneen ensimmäisen bronkioliitin jälkeen 12 kuukauden seurannan aikana

4. POTILAAT, AINEISTO JA MENETELMÄT

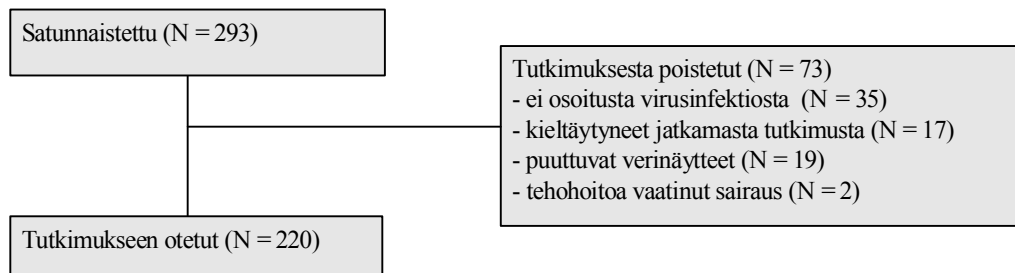
4.1. POTILAAT JA AINEISTO

Osatutkimus I. Tutkimusaineisto koostui 293:sta Turun yliopistollisen keskussairaalan lastenkliniikalla hoidetusta lapsesta (kuva 3). Mukaanottokriteerit olivat sairaalahoitoa edellyttävä akuutti uloshengitysvaikeus, vähintään kolmen kuukauden ja alle 16- vuoden ikä sekä vanhempien kirjallinen suostumus. Päätöksen osastohoidosta teki päivystävä lääkäri. Poissulkukriteerinä oli muu krooninen sairaus kuin astma tai allergia, systeeminen glukokortikosteroidihoito edeltäneen neljän viikon aikana, tehohoitoa vaatinut uloshengitysvaikeus, vesirokkoaltistus edeltäneen kahden viikon aikana tautia sairastamatta tai aikaisempi osallistuminen tutkimukseen. Tutkimus kesti noin 19 kuukautta (1.9.2000 - 31.5.2002, kesätauco 1.6 - 31.7.2000 ja joulutauco 24 - 31.12.2001).



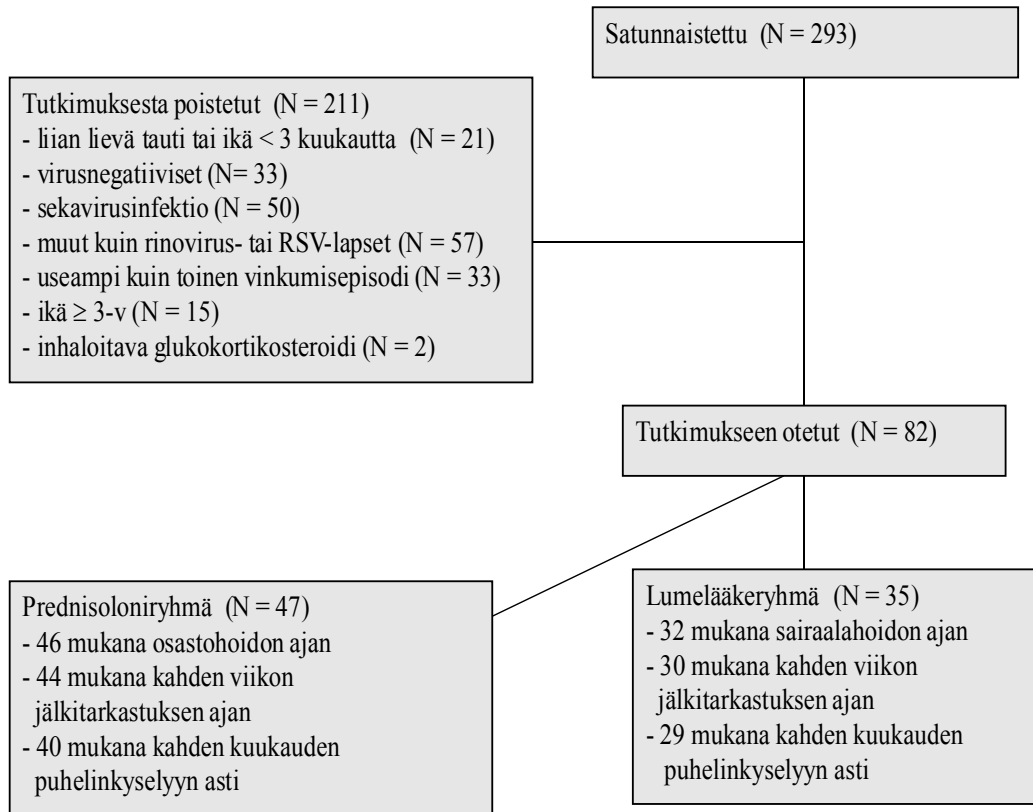
Kuva 3. Tutkimukseen I osallistuneet lapset.

Osatutkimus II. Tutkimusaineisto koostui 220:stä osatutkimuksen I lapsesta, joilla oli osoitettu virusinfektio akuutin sairaalahoitoa edellyttäneen uloshengitysvaikeuden yhteydessä (kuva 4).



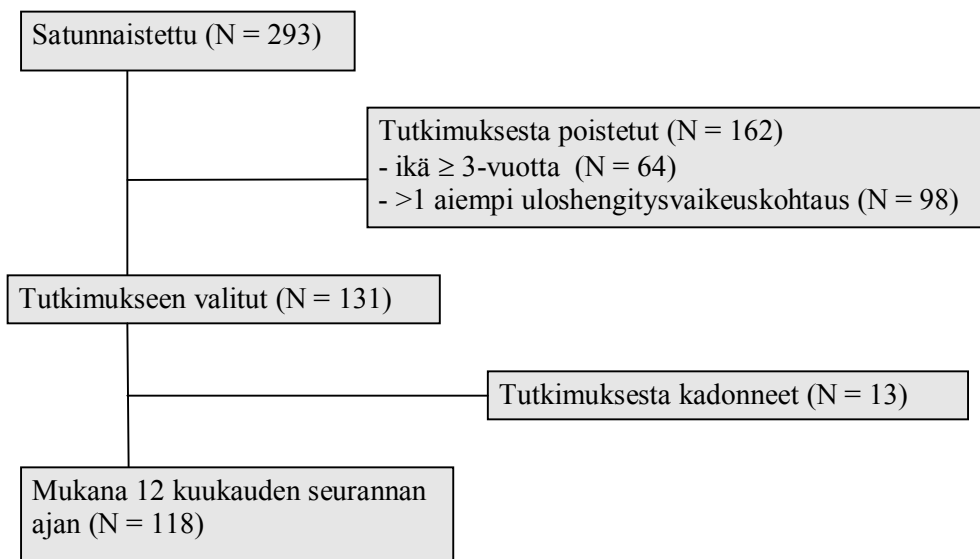
Kuva 4. Tutkimukseen II osallistuneet potilaat.

Osatutkimus III. Osatutkimuksesta I valittiin otos alle 3-vuoden ikäisistä lapsista, joilla todettiin rinovirus- tai RSV-infektio ja joilla oli ollut aikaisemmin enintään yksi uloshengitysvaikeuskohtaus (kuva 5).



Kuva 5. Tutkimukseen III osallistuneet potilaat.

Osatutkimus IV. Tutkimukseen valittiin otos niistä osatutkimukseen I osallistuneista lapsista, jotka olivat alle 3-vuotiaita ja joilla todettiin ensimmäinen uloshengitysvaikeus (kuva 6).



Kuva 6. Osatutkimukseen IV osallistuneet potilaat.

4.2. MENETELMÄT

Osatutkimus I

Tutkimuksen kulku. Sairaanhoidajat ilmoittivat tutkijalääkärille osastolle otetut lapset. Tutkijalääkäri meni päivittäin osastolle klo 8–10 tai klo 20–22 tapaamaan perheitä ja esitteli tutkimuksen ja pyysi kirjallisen suostumuksen. Tämän jälkeen tutkimus käynnistyi potilaan kliinisen tilan arvioinnilla ja laboratoriokokeiden ohjelmoinnilla.

Virologiset tutkimukset. Kaikista tutkimukseen osallistuneista lapsista (N = 293) otettiin nenänielun imunäyte (NPA) noin 5–7 cm:n syvyydestä pehmeän katetrin avulla kollektoriin, josta otettiin kahdella steriilillä pumpulitikulla näytteet virusviljelyä ja PCR-tutkimusta varten. Loppunäyte käytettiin TR-FIA-tutkimukseen (aikaerotteinen immuno fluoresenssimääritys). Lisäksi lapsista (N = 266) otettiin sairaalaan tullessa ja 2–3 viikon seurantakäynnillä seeruminäytteet virusvasta-ainetutkimuksia varten (entsyymi-immunologinen määrittäminen, EIA). Osatutkimuksen I lapsille tehdyt virologiset tutkimukset esitetään taulukossa 5.

Virusviljely (N = 292) suoritettiin A549, HeLa, LLC-MK2 solulinjoissa ja ihmisen esinahan fibroblasti-soluviljelmissä. Soluviljelmistä tunnistettiin adenovirus, influenssa A- ja B -virukset, parainfluenssavirus tyypit 1, 2, ja 3 sekä RSV antigeeninosoitustestillä ja entero- ja rinovirukset PCR-menetelmällä. Enterovirukset, rinovirus, koronavirukset, RS-virus ja hMPV tutkittiin NPA näytteestä (N = 291) PCR menetelmällä. Soluviljelyliuoksissa, joissa näkyi solumuutoksia, tutkittiin edelleen antigeeninosoituksella tai PCR-tutkimuksella (adenovirus, influenssavirus A ja B, parainfluenssavirus tyyppi 1,2 ja 3, RSV ja rino- ja enterovirus). TR-FIA-tutkimuksella etsittiin seitsemän

virusen antigeenejä; adenovirus, influenssavirus A ja B, parainfluenssavirus 1, 2 ja 3 sekä RS-virus. PCR-tutkimusta (N = 291) käytettiin enterovirusten, rinovirusen, koronavirusen, RS-virusen ja MPV:n toteamiseksi. Pariseeruminäytteistä tutkittiin adenovirus, influenssa A- ja B-virus, parainfluenssavirus tyypit 1, 2, ja 3 sekä RSV IgG vasta-aineet sekä enterovirus IgM ja IgG vasta-aineet. Virusvasta-aineet tutkittiin pariseeruminäytteistä samoista viruksista kuin TR-FIA tutkimuksessa sekä IgG ja IgM-vasta-aineet enteroviruksille. Kolminkertainen tai suurempi nousu (RSV: nelinkertainen tai suurempi nousu) IgG virusvasta-ainetasoissa tai positiivinen enterovirus IgM tulos tulkittiin akuutiksi infektioksi.

Tilastolliset menetelmät. Ryhmien suhteellisten osuuksien vertailuun käytettiin χ^2 -testiä.

Taulukko 5. Osatutkimukseen I lapsille tehdyt virologiset tutkimukset.

Virus	Näyte	Testi	Diagnostinen tulos	Viite
RSV	NPA	TR-FIA		Waris ym. 1988
		PCR		Pitkäranta ym. 1998
		viljely		Halonen ym. 1996
	Seerumi	IgG-vasta-aineet	Vähintään nelinkertainen nousu vasta-ainetasoissa	Meurman ym. 1984
Rinovirus	NPA	PCR		Halonen ym. 1995
Enterovirus	NPA	Viljely		Halonen ym. 1995 ja 1996
		PCR	Vähintään kolminkertainen nousu (IgG) tai positiivinen IgM	Lönnrot ym. 2000
Parainfluenssavirus tyypit 1,2 ja 3	NPA	TR-FIA		Hierholzer ym. 1989
		Viljely	Vähintään kolminkertainen nousu	Arola ym. 1988
	Seerumi	IgG-vasta-aineet		Vuorinen ja Meurman 1989
MPV	NPA	PCR		van den Hoogen ym. 2001
Adenovirus	NPA	TR-FIA		Hierholzer ym. 1987
		Viljely	Vähintään kolminkertainen nousu	Arola ym. 1988
	Seerumi	IgG-vasta-aineet		Waris ja Halonen 1987
Influenssa A- ja B-virus	NPA	TR-FIA		Walls ym 1986
		Viljely		Halonen ym. 1996
	Seerumi		Kolminkertainen nousu	Koskinen ym. 1987
Koronavirus OC43	NPA	PCR		Pitkäranta ym. 1998

NPA, nenänieluliman imunäyte.

TR-FIA, aikaerotteinen immunofluoresenssimääritys; PCR, polymeraasiketjureaktio.

RSV, respiratory syncytial virus; MPV, metapneumovirus.

Osatutkimus II

Hematologia. Kaikilta tutkimukseen osallistuneilta lapsilta tutkittiin sairaalaan tullessa veren eosifilien ja valkosolujen määrä, seerumin CRP-pitoisuus, otettiin bakteeriserologian I-näyte ja 2–3 viikon kuluttua bakteeriserologia II-näyte. Näytteistä määritettiin pneumokokin pneumolysiinin ja C-polysakkaridin IgG-luokan vasta-aineet (EIA). Kaksinkertainen tai suurempi nousu vasta-ainetasoissa katsottiin diagnostiseksi löydökseksi (Jalonen ym. 1989, Korppi ym. 2008). IgG-vasta-aineet seerumista tutkittiin myös *Haemophilus influenzae*- (tyypittämätön) ja *Moraxella catarrhalis* -bakteereille. Kolminkertainen suureneminen pariseerumeissa katsottiin diagnostiseksi tulokseksi (Burman ym. 1994). IgM-luokan vasta-aineet määritettiin *Mycoplasma pneumoniae* -bakteerille pariseerumeista kaupallisella testillä (Serion Immunodiagnostica, Wurzburg, Saksa, syyskuu 2000 – helmikuu 2001, ja Ani Labsystems, Helsinki, maaliskuu 2001 – kesäkuu 2002). Positiivinen löydös molemmissa tai jälkimmäisessä näytteessä katsottiin diagnostiseksi löydökseksi (Waris ym. 1998). IgG-, IgA- ja IgM-vasta-aineet *Chlamydia pneumoniae* -bakteerille tutkittiin mikroimmunofluoresenssin menetelmällä (MIF). Positiivinen tulos IgM-vasta-aineissa ja/tai nelinkertainen tai suurempi lisääntyminen IgG-pariseerumitasoissa katsottiin diagnostiseksi (Dowell ym. 2001a). Vasta-aineet tutkittiin myös entsyymi-immunologisella määrittelyksellä (EIA). IgM-vasta-aineiden löytyminen ja/tai 1,5-kertainen tai suurempi nousu IgG- tai IgA-vasta-ainetasoissa katsottiin diagnostiseksi tulokseksi (Ani Labsystems, Helsinki, Suomi).

Kliiniset ja radiologiset tutkimukset. Tutkijalääkärit suorittivat kliinisen tutkimuksen kaikille lapsille kahdesti päivässä sairaalahoidon aikana. Akuutin välikorva- tulehduksen kriteereinä käytettiin akuuttiin infektiin liittyvää tärykalvon poikkeavaa löydöstä välikorvan tähytyksessä (tärykalvon asento, läpikuultavuus, liikkuvuus, valoheijaste ja väri sekä erite) (Karma ym. 1989, Heikkinen ja Ruuskanen 1995). Tutkimuksen jälkimmäisenä vuotena (1.9.2001 – 30.5.2002) 102 peräkkäiselle lapselle tehtiin keuhkoröntgenkuvaus (etu- ja sivukuva). Keuhkokuumeen diagnoosin perusteena oli infiltraatin löytyminen keuhkoröntgenkuvassa. Löydökset luokiteltiin alveolaarisiksi (keuhkorakuloiden tiivis samentuma/infiltraatti) tai interstitiaalisiksi (poikkeava hajanainen infiltraatti) (Virkki ym. 2002). Nenän sivuonteloiden röntgenkuvaus tehtiin 48 peräkkäiselle ≥ 3 -vuotiaalle lapselle 2–3 viikon kuluttua kotiuttamisesta. Lapsilla, joilla oli ollut hengitystieoireita yhtäjaksoisesti yli 10 vuorokauden ajan ja joilla todettiin vähintään 4 mm tai suurempi limakalvoturvotus, täysin varjostunut poskiontelo ja/tai nestevaakapinta poskionteloissa luokiteltiin sinuiitiksi (Wald ym 1981, Ueda ym. 1996). Yksi ja sama lasten radiologi analysoi kaikki radiologiset tutkimukset tietämättä mikrobiologiaa.

Tilastolliset menetelmät. Ryhmien välisten erojen laskemiseen käytettiin χ^2 -testiä (luokittelevat muuttujat) tai Mann-Whitneyn U-testiä (jatkuvat muuttujat). Jakauman testaamiseen käytettiin Kolmokorov-Smirnovin-testiä.

Osatutkimus III

Tutkimusasetelma. Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokko, lumelääkekontrolloitu ja rinnakkainen.

Tutkittava valmiste. Tutkittava lääke oli prednisoloni (5 mg tabletti, Prednisolon[®], Leiras, Helsinki, Suomi). Alkuannos oli 2mg/kg pyöristettynä lähimpään 2,5 mg:aan. Potilas sai lääkkeen suun suun kautta ja jatkossa alkuannos jaettiin kolmeen annokseen seuraavan kolmen päivän aikana yhteensä yhdeksän annosta. Maksimiannos oli 60 mg/vrk (Zora ym. 1986).

Vertailuvalmiste. Lumelääkkeen toimitti sama lääketehdas kuin prednisolonitahlettin (Leiras, Helsinki, Suomi). Vertailtavat lääkkeet olivat ulkomuodoltaan samannäköisiä.

Tabletit jaettiin neljään osaan, murskattiin ja annettiin lapsille makeaan hilloon tai jurgurtiin sekoitettuna (Hendeles 2003).

Satunnaistaminen. Sairaalan apteekki suoritti lääkevalmisteiden satunnaistamisen balansoidusti neljän sykleissä tietokoneohjelmalla. Apteekki valmisti peräkkäisesti numeroitua suljetua pakkaukset, jotka sisälsivät tutkimuskoodin ja lääkevalmisteet. Koodi avattiin vasta, kun kaikki lapset olivat päättäneet tutkimuksen. Tabletit ja pakkaukset olivat ulkonäöltään samanlaisia.

Tutkimuksen kulku. Tarkasteltavat muuttujat olivat potilaan yleistila, happikylläisyysaste, hengitystaaajuus, sydämen syke, hengityksen vinkuminen auskultoiden, apuhengitysilihasten käyttö, lisähapen tarve, lisälääkityksen tarve, suoneen tai nenämahaletkuun annettavan nesteytyksen tarve sekä yksittäisten oireiden kesto ja vaikeusaste (liite A). Jos lapsen vointi huononi tiheästä salbutamolin ja lisähapen annosta huolimatta, keskeytettiin tutkimus, purettiin koodi ja aloitettiin tarvittaessa prednisoloni suun kautta (Prednisolon[®], Leiras, Helsinki, Suomi) annoksella 2 mg/kg/3/vrk kolmen päivän ajan, maksimiannos 60 mg/vrk. Näin tehtiin kahden lapsen tehohoitoa vaatineen sairauden vuoksi (kuva 3).

Tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen lapset saivat ensimmäisten 12 tunnin aikana salbutamolia Spira-laitteen avulla (0,15 mg/kg/annos, maksimiannos 5 mg) kahden tunnin välein ja sen jälkeen neljän tunnin välein osastohoidon ajan ja tarvittaessa useammin. Osastolla otettiin nenänielun virusnäytteet sekä virusserologian I-näyte, uloshengityksen typpioksidimääritys, tutkittiin veren eosinofiilien ja valkosolujen määrä ennen tutkimuslääkkeen aloittamista. Veren valkosolujen ja eosinofiilien määrä tutkittiin myös ennen lasten kotiuttamista. Lapsen atooppisen taustan merkitystä taudinkululle selvitettiin kyselykaavakkeen avulla ja lisäksi tutkimalla seerumin kokonais-IgE-pitoisuus ja spesifit IgE-pitoisuudet yleisimmille aero- ja ruoka-allergeeneille (Phadiatop Combi[®], Phadia, Uppsala, Ruotsi).

Kotiuttamisen jälkeen lapset käyttivät tarvittaessa inhaloitavaa sympatomimeettilääkitystä, ja vanhemmat seurasivat lapsen vointia erillisen kotiseurantakaavakkeen avulla kahden viikon ajan (liite B). 2–3 viikon kuluttua kotiutumisesta tutkijalääkäri suoritti jälkitarkastuksen, otettiin virusserologian II-näyte ja määritettiin veren ja nenäeritteen eosinofiilien määrä. Tutkijalääkärit ottivat yhteyttä perheisiin kahden kuukauden kuluttua puhelimitse, jolloin he kirjasivat mahdolliset lääkärin- tai sairaalahoitoa vaatineet tapahtumat.

Tutkitut muuttujat. Primaarinen päätemuuttuja oli lapsen sairaalassa viettämä aika. Kriteerinä kotiuttamiselle oli hengitystieoireiden yhteenlaskettu pisteytys ≤ 3 eikä uloshengity saanut enää vinkua. Pisteytys laskettiin seuraavien muuttujien summasta: hengenahdistus (0 = normaali, 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vakava); sisään- ja uloshengityksen suhde (0 = 2:1, 1 = 1:1, 2 = 1:2, 3 = 1:3); vinkuminen auskultaatioissa (0 = ei, 1 = uloshengityksessä, 2 = sisään- ja uloshengityksessä, 3 = vinkuminen kuuluu ilman stetoskooppia) ja apuhengityslihasten käyttö (0 = ei, 1 = vatsalihakset, 2 = kylkiluuvälilihakset, 3 = nenäsiipihengitys). Viimeisen 12 tunnin jakson aikana ennen lapsen kotiutumista hengitystieoireiden pisteytyksen (≤ 3) keston piti olla kuusi tuntia.

Sekundaariset tulosmuuttujat olivat happikyllästeisyysaste sairaalahoidon aikana, uloshengitysvaikeus ja yskä kahden viikon aikana kotiuttamisen jälkeen, lääkärin hoitoa vaatineet uusiutuneet uloshengitysvaikeudet kahden kuukauden aikana kotiutumisesta sekä veren eosinofilimäärä kotiutuessa ja kahden viikon kuluttua sairaalahoidosta.

Tilastolliset menetelmät. Jotta 18 tunnin ero olisi havaittavissa ($\frac{1}{2}$ keskimääräisestä sairaalahoidon pituudesta), jolloin lapsi on valmis kotiutettavaksi prednisolonilla ja lumelääkkeellä hoidettujen lasten välillä (alfavirhe 0,05 ja beetavirhe 0,2), tarvittiin kumpaankin hoitoryhmään 27 lasta (De Boeck ym. 1997). Aineiston normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin Kolmogorov-Smirnovin testillä. Eri ryhmiä vertailtiin toisiinsa t -testin tai χ^2 -testin avulla. Prednisolonin tehoa analysoitiin regressiomalleilla, lineaarinen regressiomalli jatkuvien muuttujien ja logistinen regressiomalli luokiteltujen muuttujien vertailuun eri ryhmien välillä. Muuttujissa, joissa todettiin merkitsevät erot lääke- tai virusryhmissä otettiin monimuuttujamalliin. Malliin otetut muuttujat olivat tutkimuslääke, virusetiologia, veren eosinofilimäärä sairaalaan tullessa, ikä, atopia, aikaisempi vinkuminen ja antibioottihoito. Uloshengityksen typpioksidipitoisuus jätettiin mallista pienen potilasmäärän vuoksi. Akuutti välikorvatulehdus poistettiin myös mallista, koska se oli antibiootihoidon pääindikaatio. Tutkimuslääkkeen yhdysvaikutusta tutkittiin kaikkien malliin otettujen muuttujien kanssa. Prednisolonin vaikutusta happikyllästeisyyteen osastohoidon ajan testattiin 12 tunnin välein mitatuista arvoista toistettujen mittausten varianssianalyysillä.

Osatutkimus IV

Tutkimuksen kulku. Tutkimuksessa seurattiin 12 kuukauden ajan 118:aa alle kolmivuotista lasta, joilla oli todettu ensimmäinen uloshengitysvaikeus (kuva 5). Vuoden kuluttua sairaalahoidosta lapset kutsuttiin kontrollikäynnille ja heidät tutkittiin uudelleen sekä kerättiin tiedot mahdollisista astman riskitekijöistä. Haastatteluun käytettiin kyselykaavaketta, jota modifioitiin kansainvälisen ISAAC-tutkimuksen mukaan ja Tampereella tehdyn koululaisten astmatutkimuksessa käytetyistä kyselykaavakkeista (Asher ym. 1995, Csonka 2001) (Liite C). Lääkärin hoitoa vaatineet uloshengitysvaikeuskohtaukset varmennettiin tarkastamalla kunkin lapsen sairauskertomus.

Määritelmät

Lapset määriteltiin atooppisiksi, jos ainakin yksi spesifinen IgE-vasta-aine taso oli $\geq 0,35$ kU/l Phadiatop Combi -testissä (Phadiatop Combi[®], Phadia, Uppsala, Ruotsi). Testi sisälsi seuraavat allergeenit: koivu, timotei, pujo, kissa, koira, hevonen, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Cladosporium herbarum*, munanvalkuainen, maito, kala (turska), vehnä, maapähkinä ja soijapapu. Aineisto luokiteltiin kolmeen ryhmään viruslöydösten mukaisesti: rinovirusryhmä (puhdas rinovirus tai rinovirus + mikä muu tahansa virusinfektio), RSV-ryhmä (puhdas RSV tai RSV + mikä muu tahansa virusinfektio ilman rinovirusta) ja rinovirus/RSV-negatiiviset (virusnegatiiviset tai muut paitsi rinovirus tai RSV-positiiviset lapset).

Tutkittava muuttuja. Primaarinen päätetapahtuma oli aika, joka kului kolmanteen lääkäriin toteamaan uloshengitysvaikeuskohtaukseen vuoden aikana.

Tilastolliset menetelmät

Analyysit tehtiin *post hoc*. Riskitekijöiden vaikutusta toistuvaan uloshengitysvaikeuteen analysoitiin Kruskal-Wallis, Mann-Whitneyn U ja χ^2 -testin avulla. Koska ensisijainen päätetapahtuma oli aika, jolloin lapsella todettiin toistuva uloshengitysvaikeus (≥ 3 lääkärin toteamaa uloshengitysvaikeutta seurannan aikana), analysoitiin aineisto Coxin regressioanalyysillä. Aluksi arvioitiin useissa malleissa tutkimuslääkkeen yhdysvaikutusta eri riskitekijöiden yhteydessä. Malliin otettiin kaikki riskitekijät ja yhdysvaikutukset, joilla näytti olevan vaikutusta ennusteeseen. Mallista poistettiin muuttuja tai interaktio kerrallaan korkeimman p-arvon perusteella ja vain merkitsevät ($p < 0,05$) muuttujat pidettiin lopullisessa mallissa. Analyysit tehtiin SPSS/PC 13.0 ohjelmalla (SPSS Inc. Chicago, Ill, USA).

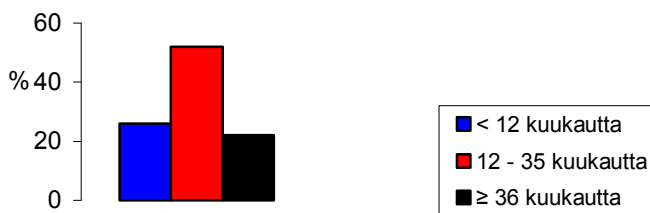
5. TULOKSET

5.1. VIRUSINFEKTIOT (I)

Potilaat

Tutkimuksen otoskoko oli 293 lasta. Lasten mediaani-ikä oli 1,6 vuotta (vaihteluväli 3 kuukautta – 15,2 vuotta), joista iältään alle 12 kuukautta oli 76 (26 %), 12–35 kuukautta 152 (52 %) ja ≥ 36 kuukautta 65 (22 %) lasta (kuva 7). Yleisin kliininen diagnoosi oli bronkioliitti (61 %:lla lapsista).

Tutkimuspotilaiden ikäjakauma



Kuva 7. Tutkimuspotilaiden ikäjakauma.

Virusten esiintyvyys

Uloshengitysvaikeuteen liittyvä virus löytyi 88 %:lla lapsista (taulukko 6). Yleisimmät virukset olivat RSV (27 %), enterovirukset (25 %) ja rinovirus (24 %). Pikornaviruksista jäi tyypittämättä hybridisaatioissa 46 näytettä (16 %) rino- tai enteroviruksiksi. Näistä näytteistä kahdeksan viruksen nukleiinihapon emäsjärjestys määritettiin uudelleen, jotka kaikki osoittautuivat rinoviruksiksi. Kaksi tai useampi virus todettiin samanaikaisesti 57 lapsella (19 %). Tavallisimmat sekavirusinfektiot olivat enterovirukset ja RSV (19 %), rinovirus ja RSV (14 %), tyypittämätön pikornavirus ja RSV (11 %) sekä enterovirukset ja rinovirus (9 %). Influenssa A- ja B-virusta oli 2 %:lla. Suurin osa pikornaviruksista (95 %) tunnistettiin PCR- menetelmällä. Sen sijaan RSV:n tunnistamisessa eri menetelmien välillä ei ollut eroa.

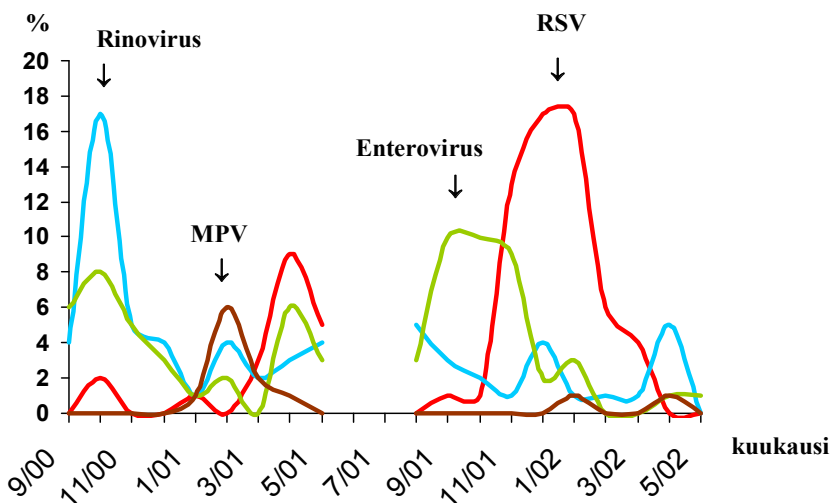
Taulukko 6. Virusetiologia akuutin uloshengitysvaikeuden vuoksi sairaalassa hoidetuilla 293 lapsella.* (osatutkimus I)

Virus	Ag-testi N = 293	Viljely N = 292	PCR[§] N = 291	Serologia N = 266	Yhteensä N = 293
RSV	62 (21)	58 (20)	50 (18)	56 (21)	80 (27)
Enterovirukset		14 (5)	59 (20)	28 (11)	72 (25)
Rinovirus		25 (9)	65 (22)		71 (24)
Tyypittämätön pikornavirus		1 (0,3)	55 (19)		46 (16)
Parainfluenssavirus tyyppi 1	8 (3)	0			8 (3)
Parainfluenssavirus tyyppi 2	0	0		0	0
Parainfluenssavirus tyyppi 3	4 (1)	1 (0,3)			5 (2)
Parainfluenssavirus 1/3				8 (3)	4 (1)
Adenovirus	0	9 (3)		6 (2)	15 (5)
Metapneumovirus			12 (4)		12 (4)
Influenssa A-virus	1 (0,3)	1 (0,3)		2 (0,8)	3 (1)
Influenssa B-virus	4 (1)	2 (0,7)		2 (0,8)	4 (1)
Koronavirus OC43		0	4 (1)		4 (1)
> yksi virus					57 (19)
Yhteensä	79 (27)	111 (38)	245 (84)	101 (38)	258 (88)

* Positiivisten näytteiden määrä tutkituista näytteistä (%).

§ RSV- PCR tutkimuksia 279.

Virusten kausiluonteisuus. Virusten esiintymisessä todettiin selkeä kausiluonteisuus (kuva 8). RSV-epidemia esiintyi talvella 2000 ja 2002. Rinovirusta esiintyi eniten molempina tutkimusvuosina keväisin ja syksyisin ja enterovirusta syksyisin. MPV-epidemia todettiin talvella 2000 kolmen kuukauden ajan ennen RSV:n suurinta esiintymistä, jolloin se aiheutti 30 % kaikista viruslöydöksistä.



Kuva 8. RSV:n (punainen), rinoviruksen (sininen), enterovirusten (vaalean vihreä) ja MPV:n (ruskea) esiintyminen prosentteina kaikista potilaista tutkimuskuukausien aikana (I).

Viruslöydökset eri-ikäisillä. RSV (54 %), pikornavirukset (42 %) ja MPV (11 %) olivat yleisimmät virukset alle vuoden ikäisillä lapsilla. Ikäluokassa 12–35 kuukautta pikornavirukset (65 %) ja RSV (22 %) olivat tavallisimpia viruksia. Sensijaan pikornavirukset (82 %) olivat selkeästi suurin virusryhmä yli kolmen vuoden ikäisillä lapsilla. Vertailu eri virusryhmien välillä osoitti, että RSV ($p < 0,001$) ja MPV ($p = 0,003$) olivat tavallisimpia infektioita alle vuoden ikäisillä lapsilla muihin ikäryhmiin verrattuna. Adenovirus oli yleisin 1–2 vuotiaiden keskuudessa ($p = 0,022$) ja enterovirukset ≥ 3 -vuotiailla ($p = 0,002$). Muita merkittäviä eroja ryhmien välillä ei todettu.

5.2. VIRUS- JA BAKTEERI-INFEKTIOT (II)

Potilaat. Tutkimusaineisto koostui 220 lapsesta. Lasten ikäjakauma oli seuraava: alle 12 kuukautta 52 (24 %), 12–35 kuukautta 117 (53%) ja ≥ 36 kuukautta 51 (23 %) lasta. Uloshengitysvaikeuden diagnooseiksi asetettiin bronkioliitti (ensimmäinen uloshengitysvaikeuskohtaus alle vuoden ikäisellä lapsella) 41 (79 %), akuutti uloshengitysvaikeus 147 (67 %) ja akuutti astma 32 (15 %) lapsella (NAEPP 2002).

Viruslöydökset. Yleisimmät virukset olivat rinovirus (32 %), RSV (31 %) ja tyypittämätön pikornavirus (13 %). Sekavirusinfektioita todettiin 24 %:lla. Serologinen osoitus bakteeri-infektioista todettiin 39 (18 %) lapsella (taulukko 6). Aiheuttajamikrobit olivat *S. pneumoniae* (8 %), *M. pneumoniae* (5 %), *C. pneumoniae* (3 %), tyypittämätön *H. influenzae* (2 %) ja *M. catarrhalis* (1 %). Kolmella lapsella todettiin kaksoisinfektio (taulukko 7).

Taulukko 7. Bakteriserologialöydökset 220 viruspositiivisella lapsella (II).

Virus	N	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Yhteensä N (%)
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
RSV	40	4* (10)	1* (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	8 (20)
Pikornavirukset	117	11 (9)	2 (2)	1 (1)	4 (3)	8 (7)	26 (22)
Rinovirus	54	6 (11)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	4 (7)	12 (22)
Enterovirukset	44	4 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	2 (5)	9 (21)
Tyypittämätön pikornavirus	19	1† (5)	1‡ (5)	1† (5)	0 (0)	2‡ (11)	5 (26)
Muut virukset§	10	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (20)
> yksi virus	53	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	6 (11)
Yhteensä	220	17 (8)	5 (2)	3 (1)	6 (3)	11 (5)	39 (18)

* Kaksoisinfektio, *H. influenzae* and *S. pneumoniae*.

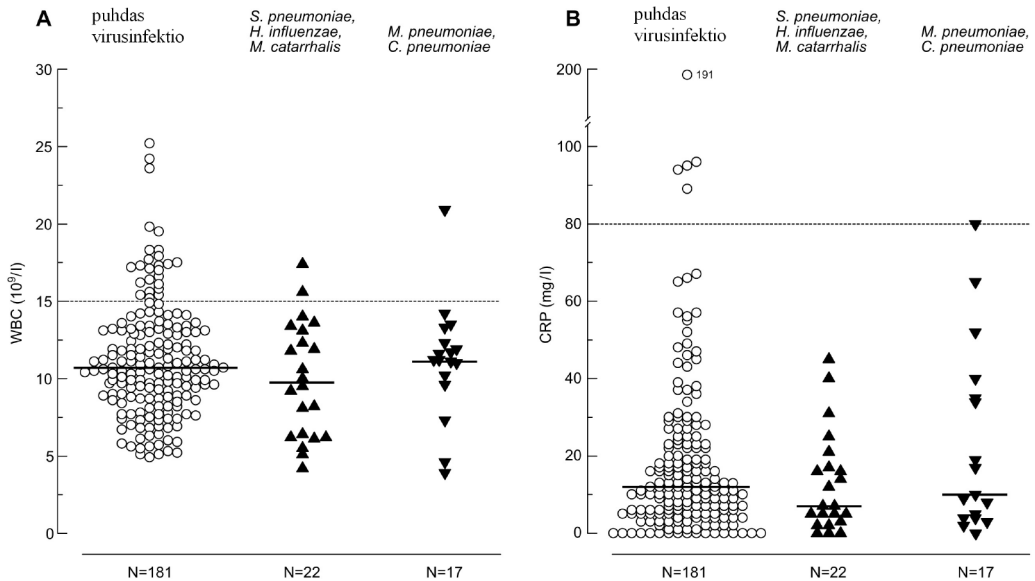
† Kaksoisinfektio, *M. catarrhalis* and *S. pneumoniae*.

‡ Kaksoisinfektio, *H. influenzae* and *M. pneumoniae*.

§ Sisältää neljä metapneumovirusta, kaksi parainfluenssa tyyppi 1-3, kolme adenovirusta ja yhden influenssa A viruksen.

RSV, respiratory syncytial virus.

Valkosolu- ja CRP-arvo. : Sairaalaan tullessa lasten veren valkosolupitoisuuden mediaani oli $10,7 \cdot 10^9/l$ (vaihteluväli $3,8\text{--}25,2 \cdot 10^9/l$) ja mediaaninen CRP-arvo 11 mg/l (vaihteluväli $< 1,0\text{--}191$ mg/l). Neljällä lapsella veren leukosyyttimäärä oli $\geq 20,0 \cdot 10^9$ (kuva 9). Yhdellä näistä lapsista todettiin serologisesti *M. pneumoniae* -infektio. Kuudella lapsella CRP-pitoisuus oli ≥ 80 mg/l. Yhdellä näistä lapsista varmennettiin serologisesti bakteeri-infektio (*C. pneumoniae*). Muita serologisesti varmennettuja bakteeri-infektioita ei todettu lapsilla, joilla oli korkeat veren leukosyytti- tai CRP-arvot. Veren leukosyytti- tai CRP-arvot eivät eronneet bakteeriserologiapositiivisten ja -negatiivisten välillä (mediaanit $11,0 \cdot 10^9/l$ vs. $10,7 \cdot 10^9/l$; 9 mg/l vs. 12 mg/l).



Kuva 9. Veren valkosolu- (A) ja seerumin CRP-arvot (B) virusinfektioissa ja serologisesti varmennetuissa bakteeri-infektioissa (II).

Kliiniset ja radiologiset löydökset. Akuutti välikorvatulehdus diagnosoitiin 96 lapsella (44 %) (taulukko 8). Diagnoosi tehtiin 62 lapselle (65 %), kun nämä saapuivat vuodeosastolle, 25 lapselle sairaalahoidon aikana ja yhdeksälle lapselle 2–3 viikon seurannan aikana. Välikorvatulehduksessa bakteeriserologia oli positiivinen (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* tai *M. catarrhalis*) 11:llä (11 %) lapsella verrattuna 12 lapsella ilman välikorvatulehdusta (10 %).

Keuhkoröntgenkuvassa todettiin interstitiaalisia muutoksia 94:lla (92 %) lapsella, joista 10 lapsella oli myös alveolaarisia muutoksia. Muut radiologiset löydökset olivat atelektaasi (51 %), suurentuneet imusolmukkeet (42 %), hyperaeraatio (ylitäyteisyys) (35 %) ja pleuraneste (1 %) tutkituista keuhkoröntgenkuvista. Yhtään pelkästään alveolaarista tai lohkokeuhkokuumeita ei todettu. Alveolaarisista keuhkokuumeista kolmella lapsella oli serogisesti varmennettu bakteeri-infektio (*C. pneumoniae* kahdella ja *S. pneumoniae* yhdellä).

Nenän sivuonteloiden röntgentutkimuksessa 2–3 viikon seurantakäynnillä todettiin täysin varjostunut poskiontelo yhdeksällä ja ≥ 4 mm:n limakalvoturvotus neljällä tutkituista lapsista. Näistä lapsista kahdeksalla todettiin myös hengitystieinfektion oireita, jotka täyttivät kliinisen sivuontelotulehduksen kriteerit (taulukko 8). Yhdelläkään sivuontelotulehduslapsella ei todettu serologisesti bakteeri-infektiota. Hengitystietulehdusoireet eivät liittyneet poskionteloiden röntgentutkimuslöydöksiin.

Taulukko 8. Bakteeri-infektioiden kliiniset ja radiologiset löydökset (II).

Virus	N	N (%) Viruspositiiviset lapset, joilla todettiin bakteeri-infektio			
		Akuutti otiitti	Interstiaalinen pneumonia (N=102)	Alveolaarinen pneumonia [†] (N=102)	Sinuiitti (N=48)
RSV	40	28 (70)	29 (94)	5 (16)	1 (33)
Pikornavirukset	117	37 (32)	42 (93)	4 (9)	5 (14)
Rinovirus	54	18 (33)	15 (94)	1 (6)	3 (25)
Enterovirukset	44	14 (32)	16 (94)	3 (18)	2 (13)
Tyypittämätön pikornavirus	19	5 (26)	11 (92)	0 (0)	0 (0)
Muut virukset [‡]	10	4 (40)	2 (100)	1 (50)	0 (0)
> yksi virus	53	27 (51)	21 (88)	0 (0)	2 (25)
Yhteensä	220	96 (44)	94 (92)	10 (10)	8 (17)

RSV, respiratory syncytial virus.

*Yhdeksän lasta kehitti akuutin otitiitin 2–3 viikon seurannan aikana.

[†]Kaikilla näillä lapsilla oli myös interstiaalisia muutoksia.

[‡]Sisältää neljä metapneumovirusta, kaksi parainfluenssa tyyppi 1-3, kolme adeno- ja yhden influenssa A-viruksen.

Lääkehoidot. Antibioottihoitoa sai 102 (46 %) lapsista, 87 akuuttiin välikorvatulehdukseen, 20 keuhkokuume-epäilyyn (viidellä lapsella akuutti välikorvatulehdus ja keuhkokuume-epäily). Seurannan aikana 17 lasta hoidettiin antibiooteilla, kahdeksan otitiitin, kolme sinuiitin, kolme *M. pneumoniae*- ja kolme *C. pneumoniae*-infektion vuoksi. Prednisolonihoidolla ei ollut vaikutusta bakteeri-infektioiden kehittymiselle.

5.3. PREDNISOLONIN TEHO RINOVIRUKSEN JA RSV:N AIHEUTTAMAN ULOSHENGITYSVAIKEUDEN HOIDOSSA (III)

Potilaat. Otoksen koko oli 82 lasta. Tutkimukseen otetut lapset olivat iältään 3–35 kuukauden ikäisiä; 62:lla (79 %) lapsella oli ensimmäinen uloshengitysvaikeus ja toinen 22:lla (21 %) lapsella. Keskimääräinen ikä oli 1,38 vuotta (SD 0,62). Lasten ikäjakauma oli seuraava: alle 12 kuukautta 37 (47 %), 12–23 kuukautta 30 (38 %) ja 24–35 kuukautta 11 (14 %). Rinovirusinfektio todettiin 40:llä (51 %) ja RSV 38:lla (49 %) lapsella (taulukko 9). Näiden kahden virusryhmän lapset erosivat ominaisuuksiltaan toisistaan siten, että rinovirusryhmässä lapset olivat vanhempia ($p < 0,001$), useammin atooppikkoja (p

< 0,001) ja heillä oli enemmän toistuvia uloshengitysvaikeusvaiheita kuin RSV-ryhmän lapsilla ($p = 0,033$).

Taulukko 9. Lasten perustiedot rinovirus ja RSV infektoissa (III),

	Rinovirus (N = 40)	RSV (N = 38)	p-arvo
Ikä (v)	1,38 (0,62)	0,86 (0,59)	< 0,001
Poika (N)	25 (63 %)	18 (47 %)	0,18
Atopia (N)	17/39 (44 %)	3 (8 %)	< 0,001
Ensimmäinen uloshengitysvaikeus (N)	28 (70 %)	34 (89 %)	0,033
Vanhempien astma (N)	5 (13 %)	7 (18 %)	0,47
Vanhempien allergia (N)	26 (65 %)	20 (53 %)	0,27
Vanhempien tupakointi (N)	16 (40 %)	17 (45 %)	0,67
Edeltävät oireet			
Yskä (pv)	4,1 (6,0)	4,7 (2,8)	0,60
Uloshengitysvaikeus (pv)	2,2 (3,5)	2,2 (1,5)	0,98

Luvut ovat keskiarvoja (SD), tilastomenetelminä t -testi tai χ^2 -testi.

Lisäksi rinovirusryhmässä lapsilla todettiin korkeampi veren eosinofilimäärä ($p < 0,001$) ja uloshengityksen typpioksidipitoisuus ($p = 0,013$). RSV-ryhmässä lapsilla diagnosoitiin useammin akuutti välikorvatulehdus ($p = 0,011$) ja he saivat myös useammin antibiootihoidon ($p = 0,003$), (taulukko 10). Prednisoloni- ja lumelääkeryhmissä ei todettu lasten perusominaisuuksien välillä eroja.

Taulukko 10. Oireet, laboratoriolöydökset ja lääkitys rinovirus ja RSV infektoissa (III)

	Rinovirus (N = 40)	RSV (N = 38)	p-arvo
Hengitystieoireiden pisteytys	6,7 (1,2)	6,5 (1,1)	0,57
O ₂ -saturaatio, %	96 (2,3)	96 (2,5)	0,91
Akuutti välikorvatulehdus, N	17 (43 %)	27 (71 %)	0,011
Veren eosinofiilit, $\times 10^9/l$	0,44 (0,29)	0,086 (0,19)	< 0,001
Uloshengityksen typpioksidi, ppb	8,6 (5,3)	5,4 (2,2)	0,013
Lääkitys			
Salbutamoli pkl:lla, mg/kg	0,28 (0,21)	0,20 (0,15)	0,059
Antibiootihoido, N	16 (40 %)	28 (74 %)	0,003

Luvut ovat keskiarvoja (SD). Tilastomenetelmänä t -testi tai χ^2 -testi.

Prednisolonin teho. Monimuuttujaregressioanalyysin mukaan prednisolonilla ei ollut vaikutusta aikaan, jolloin lapsi voitiin kotiuttaa koko aineistoa tarkasteltaessa (prednisoloni vs. lumelääke, mediaani 22 h vs. 30 h, $p = 0,39$). Myöskään yhtään merkitsevää tutkimuslääkkeen yhdysvaikutusta ei todettu tutkimuslääkkeen ja viruksen ja tulovaiheen veren eosinofilimäärän, lapsen iän, atopian, aikaisemman uloshengitysvaikeuden tai antibiootihoidon välillä, joka olisi vaikuttanut sairaalahoidon pituuteen.

Monimuuttujaregressioanalyysi osoitti yhdysvaikutuksen tutkimuslääkkeen ja virusetiologian ($p = 0,003$) ja tutkimuslääkkeen ja veren eosinofilimäärän sairaalaan tullessa ($p = 0,005$) vertailtaessa sekundaarisia päätetapahtumia (taulukko 11a ja 11b). Rinovirusinfektioissa prednisoloni vähensi uusien kohtausten määrää (prednisoloni vs. lumelääke, 22 % vs. 56 %; OR 19, 95 %:n LV 2,5–140; $p = 0,004$), muttei RSV infektioidissa (27 % vs. 15 %; OR 0,34, 95 %:n LV 0,056–2,0; $p = 0,23$). Lapsilla, joilla todettiin veren eosinofilimäärä $\geq 0,2 \cdot 10^9/l$ (mediaanin mukaan jaettuna), prednisoloni vähensi uusia kohtauksia (prednisoloni vs. lumelääke, 24 % vs. 71 %; OR 11, 95 %:n LV 2,0–56; $p = 0,006$), muttei lapsilla, joilla veren eosinofilimäärä oli alle $0,2 \cdot 10^9/l$ (29 % vs. 7 %; OR 0,15, 95 %:n LV 0,014–1,6; $p = 0,12$). Lisäksi prednisoloni vähensi veren eosinofiilien määrää kotiuttamishetkellä tutkittuna kaikilla lapsilla (prednisoloni vs. lumelääke, mediaanit 0,00 vs. $0,3 \cdot 10^9/l$; $p = 0,004$). Prednisolonihoido oli hyvin siedetty. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei todettu.

Taulukko 11a. Prednisolonin, RSV:n ja rinoviruksen yhdysvaikutus ensisijaisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin (III).

Päätetapahtuma N	Lääke	Kaikki potilaat	p-arvo	Tutkimuslääkkeen ja viruksen yhdysvaikutus		
				Rinovirus	RSV	p-arvo
Voitiin kotiuttaa, h	78 Prednisoloni Lume	22 (6–54) 30 (18–46)	0,39	18 (6–26) 18 (6–37)	54 (18–81) 33 (30–59)	0,60
Yskän kesto, (pv)	74 Prednisoloni Lume	0 (0–2) 2 (0–3)	0,073	1 (0–3) 3 (2–5)	0 (0–1) 1 (0–2)	0,30
Hengenahdistuksen kesto, (pv)	74 Prednisoloni Lume	0 (0–0) 0 (0–0)	0,33	0 (0–0) 0 (0–0)	0 (0–0) 0 (0–1)	0,42
Poliklinikakäynnit, vinkunan vuoksi (N)	69 Prednisoloni Lume	10/40 (25 %) 11/29 (38 %)	0,40	4/18 (22 %) 9/16 (56 %)	6/22 (27 %) 2/13 (15 %)	0,003*
Uusi sairaalahoito, vinkunan vuoksi (N)	69 Prednisoloni Lume	3/40 (8 %) 5/29 (17 %)	0,49	1/18 (6 %) 5/16 (31 %)	2/22 (9 %) 0/13 (0 %)	0,86
Veren eosinofiilit ($\cdot 10^9/l$) kotiutuessa	70 Prednisoloni Lume	0,00 (0,00–0,00) 0,30 (0,10–0,70)	0,004	0,00 (0,00–0,00) 0,70 (0,30–1,10)	0,00 (0,00–0,08) 0,15 (0,10–0,30)	0,29
Veren eosinofiilit ($\cdot 10^9/l$) 2 viikon kuluttua	71 Prednisoloni Lume	0,30 (0,20–0,40) 0,40 (0,20–0,90)	0,16	0,30 (0,20–0,50) 0,80 (0,30–1,00)	0,30 (0,20–0,40) 0,30 (0,20–0,48)	0,76

*Rinovirusinfektiossa, OR 19; 95 %:n LV 2,5–140; $p = 0,004$. RSV-infektiossa, OR 0,34, 95 %:n LV 0,056–2,0; $p = 0,23$.

Taulukko 11b. Prednisolonin ja veren eosinofiilimäärän yhdysvaikutus ensisijaisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin (III).

Päätetapahtuma	N	Lääke	Tutkimuslääkkeen ja veren eosinofiilimäärän yhdysvaikutus sairaalan tullessa		p-arvo
			Veren eosinofiilit $\geq 0,2 \cdot 10^9/l$	Veren eosinofiilit $< 0,2 \cdot 10^9/l$	
Voitiin kotiuttaa, (h)	78	Prednisoloni	18 (6 – 27)	56 (29 – 82)	0,082
		Lume	18 (6 – 37)	34 (30 – 58)	
Yskän kesto, (pv)	74	Prednisoloni	1 (0 – 4)	0 (0 – 1)	0,25
		Lume	3 (2 – 4)	1 (0 – 3)	
Hengenahdistuksen kesto, (pv)	74	Prednisoloni	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,37
		Lume	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	
Poliklinikkakäynnit	N 69	Prednisoloni	5/21 (24 %)	5/17 (29 %)	0,005 [†]
		Lume	10/14 (71 %)	1/15 (7 %)	
Uusi sairaalahoito, N	69	Prednisoloni	1/21 (5 %)	2/17 (12 %)	0,88
		Lume	5/14 (36 %)	0/15 (0 %)	
Veren eosinofiilit ($\cdot 10^9/l$) kotiutuessa	70	Prednisoloni	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,10)	0,58
		Lume	0,70 (0,38 – 1,10)	0,20 (0,10 – 0,30)	
Veren eosinofiilit ($\cdot 10^9/l$) 2 vk:n kullutta	71	Prednisoloni	0,35 (0,23 – 0,50)	0,30 (0,18 – 0,40)	0,77
		Lume	0,70 (0,23 – 0,88)	0,30 (0,20 – 1,00)	

[†] Lapset, joiden veren eosinofiilit $\geq 0,2 \times 10^9/l$; OR 11, 95 %:n LV 2,0–56; (p = 0,006).

Lapset, joiden veren eosinofiilit $< 0,2 \times 10^9/l$; OR 0,15, 95 %:n LV 0,014–1,6; (p = 0,10).

N = tutkimuspotilaiden määrä.

5.4. ENNUSTE (IV)

Aineisto. Tutkimusaineisto muodostui 118 lapsesta. Näistä lapsista 96 tutkittiin ja haastateltiin vuoden kuluttua ensimmäisen sairaalahoitoa edellyttäneen uloshengitysvaikeuden jälkeen ja 22 lapsen vanhempia haastateltiin puhelimitse. Pitkittyneen yskän vuoksi (yli neljä viikkoa) 11 lapselle (9 %) oli aloitettu inhaloitava glukokortikosteroidi. Heidät poistettiin analyysistä ajankohtana, jolloin lääkitys oli aloitettu. Näistä lapsista neljällä oli ihottuma, viidellä atopia, seitsemällä rinovirusinfektio ja kuusi lasta oli saanut prednisolonia tutkimuslääkkeenä. Lasten mediaani-ikä oli 1,6 vuotta ja mediaaninen eosinofiilimäärä $0,3 \cdot 10^9/l$. Yskä hävisi kaikilta hoidetuilta lapsilta.

Lopulliseen tutkimukseen osallistuneiden lasten mediaani-ikä oli 1,1 vuotta (vaihteluväli 0,3 – 2,9 vuotta). Lasten riskitekijöiden jakautumisessa prednisoloni- ja lumelääkeryhmien välillä ei ollut eroja (taulukko 12). Riskitekijät olivat yhteydessä toisiinsa. Ihottumalapset olivat herkistyneet useammin ja RSV-lapset harvemmin kuin lapset, joilla ei ollut ihottumaa (p = 0,017 ja p = 0,014). Atooppiset lapset olivat vanhempia (p < 0,001) ja heillä oli useammin eosinofiliaa ($\geq 0,4 \cdot 10^9/l$; p = 0,006) sekä rinovirusinfektio kuin ei atooppisilla lapsilla (p = 0,001).

Taulukko 12. Riskitekijöiden jakautuminen koko otoksessa ja lapsilla, joilla todettiin toistuva uloshengitysvaikeus (IV).

Riskitekijä		Koko otos (N = 118)	Toistuva uloshengitysvaikeus		
			N (%)		
			Koko otos 44 (37 %)	Prednisoloni 22 (37 %)	Lume 22 (38 %)
Ikä	< 12 kk	53 (45 %)	22 (42 %)	11 (42 %)	11 (41 %)
	≥ 12 kk	65 (55 %)	22 (34 %)	11 (32 %)	11 (36 %)
Sukupuoli	poika	78 (66 %)	31 (40 %)	15 (40 %)	16 (40 %)
	tyttö	40 (34 %)	13 (33 %)	7 (32 %)	6 (33 %)
Ennenaikaisuus	Kyllä	20 (17 %)	10 (50 %)	5 (50 %)	5 (50 %)
	Ei	98 (83 %)	34 (35 %)	17 (34 %)	17 (35 %)
Ihottuma	Kyllä	35 (30 %)	15 (43 %)	4 (24 %)	11 (61 %)
	Ei	82 (70 %)	29 (35 %)	18 (43 %)	11 (28 %)
Atopia	Kyllä	24 (20 %)	11 (46 %)	6 (46 %)	5 (46 %)
	Ei	93 (80 %)	32 (34 %)	15 (33 %)	17 (36 %)
Veren eosinofilit x 10 ⁹ /l	< 0.4 x 10 ⁹ /l	84 (72 %)	32 (38 %)	16 (37 %)	16 (39 %)
	≥ 0.4 x 10 ⁹ /l	32 (28 %)	12 (38 %)	6 (40 %)	6 (35 %)
Äidin astma	Kyllä	14 (12 %)	8 (57 %)	5 (71 %)	3 (43 %)
	Ei	103 (88 %)	36 (35 %)	17 (33 %)	19 (37 %)
Vanhempien tupakointi	Kyllä	49 (41 %)	20 (41 %)	11 (50 %)	9 (33 %)
	Ei	69 (59 %)	24 (35 %)	11 (29 %)	13 (42 %)
Päivähoito	Kyllä	70 (59 %)	28 (40 %)	12 (32 %)	16 (49 %)
	Ei	48 (41 %)	16 (33 %)	10 (44 %)	6 (24 %)
Virusetiologia	RSV	43 (36 %)	10 (23 %)	7 (28 %)	3 (17 %)
	Rinovirus	37 (31 %)	14 (38 %)	5 (26 %)	9 (50 %)
	RSV/Rinovirus	38 (32 %)	20 (53 %)	10 (63 %)	10 (46 %)
	negatiiviset				

RSV, respiratory syncytial virus.

N = tutkimuspotilaiden määrä.

RSV lapset olivat nuorempia ($p = 0,002$) ja heillä todettiin muita vähemmän ihottumaa ($p = 0,014$) ja eosinofiliaa ($p < 0,001$) kuin kahdessa muussa ryhmässä. Rinovirusryhmässä oli useammin atopiaa kuin rinovirusnegatiivisilla lapsilla ($p = 0,001$).

Ennusteeseen vaikuttavat tekijät. Toistuvaa uloshengitysvaikeutta esiintyi 12 kuukauden seurannan aikana 44:lla (37 %) lapsella, yhtä paljon molemmissa hoitoryhmissä (taulukko 12). Uloshengitysvaikeus liittyi useimmin keskосуuteen ja atopiaan riippumatta lasten hoidosta. Lumelääkeryhmässä toistuvaa uloshengitysvaikeutta esiintyi useammin niillä lapsilla, joilla todettiin ihottuma tai rinovirusinfektio (61 % ja 50 %). Uloshengitysvaikeuden esiintyvyyssuudet olivat erilaisia lumelääkettä ja prednisolonia saaneilla lapsilla liittyneenä ihottumaan, äidin astmaan, vanhempien tupakointiin, päivähoitoon ja virusetiologiaan, ja siksi tutkittiin lääkehoidon ja näiden tekijöiden yhdysvaikutusta. Coxin regressioanalyysillä ilmeni, että yhdysvaikutusta oli tutkimuslääkkeen ja ihottuman ($p = 0,006$), päivähoiton ($p = 0,023$) sekä ensimmäisen uloshengitysvaikeuden aiheuttaman viruksen välillä ($p = 0,059$). Muiden tekijöiden ja lääkehoidon välillä ei todettu yhdysvaikutuksia (p -arvot $> 0,3$). Nämä kolme yhdysvaikutusta ja kaikki taulukossa 12 luetteloidut riskitekijät otettiin malliin mukaan. Tekijöitä poistettiin mallista taaksepäin askeltaen, ja näin lopullisessa mallissa riippumattomia riskitekijöitä toistuvalle uloshengitysvaikeudelle olivat alle yhden vuoden ikä, atopia ja äidin astma (taulukko 13). Lisäksi merkitsevä yhdysvaikutus todettiin tutkimuslääkkeen ja ekseeman välillä sekä tutkimuslääkkeen ja virusetiologian välillä.

Taulukko 13. Merkitsevät riskitekijät ja yhdysvaikutukset liittyneenä toistuvaan uloshengitysvaikeuteen (IV).

Riskitekijä tai yhdysvaikutus	HR (95 %:n LV)	p-arvo
Ikä < 12 kuukautta	3,0 (1,4–6,6)	0,005
Atopia	4,7 (1,9–11)	0,001
Äidin astma	2,84 (1,2–6,8)	0,019
Hoito x ihottuma		0,007*
	Lumelääke	
	Ei ihottumaa	Vertailukohde
	Ihottuma	3,3 (1,3–8,4)
	Prednisoloni	
	Ei ihottumaa	Vertailukohde
	Ihottuma	0,5 (0,14–1,5)
Hoito x virusetiologia		0,017†
	Lumelääke	
	RSV	Vertailukohde
	Rinovirus	5,1 (1,0–25)
	RSV/Rinovirus negatiivinen	3,6 (0,74–18)
	Prednisoloni	
	RSV	Vertailukohde
	Rinovirus	0,93 (0,25–3,4)
	RSV/Rinovirus negatiivinen	14 (4,0–46)

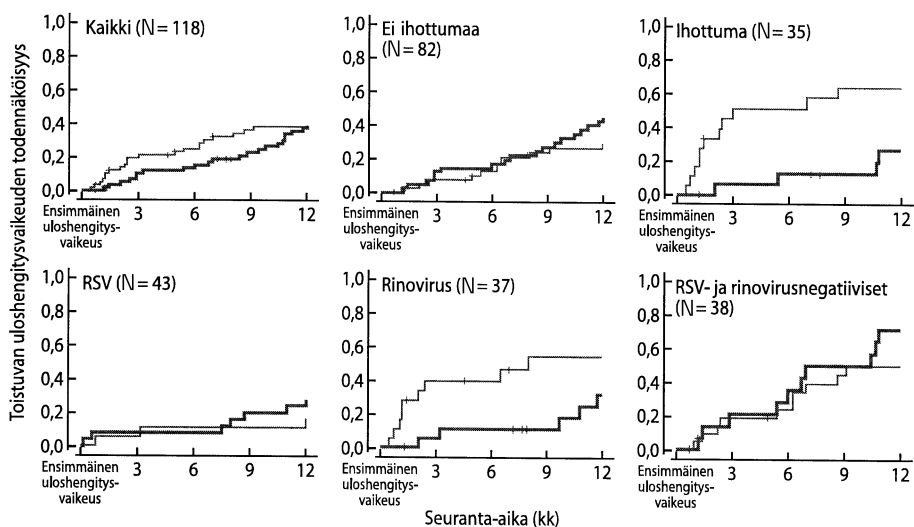
HR, vaarasuhde.

*p-arvo tutkimuslääkkeen ja ihottuman yhdysvaikutukselle.

† p-arvo tutkimuslääkkeen ja virusetiologian yhdysvaikutukselle.

Riski sairastua toistuvaan uloshengitysvaikeuteen oli suurempi rinovirusryhmässä kuin RS-virusryhmässä lumelääkeryhmiä tarkasteltaessa (Coxin mallin mukainen vaarasuhde 5,1 [95 %:n LV 1,0–25]) ja lapsilla, joilla oli ihottuma (3,3 [1,3–8,4]). Prednisoloni vähensi toistuvaa uloshengitysvaikeutta rinovirusryhmässä (0,19 [95 %:n LV 0,05–0,71]), mutta ei RS-virusryhmässä (2,12 [0,46–9,76]) eikä RS-virus-/rinovirusnegatiivisilla lapsilla (2,03 [0,83–5,00]; $p = 0,017$ yhdysvaikutukselle, taulukko 13). Prednisoloni vähensi myös toistuvan uloshengitysvaikeuden esiintymistä niillä lapsilla, joilla lääkäri oli todennut ihottuman (0,15 [95 %:n LV 0,04–0,63]), mutta ei niillä lapsilla, joilla ei ollut esiintynyt ihottumaa (1,89 [0,83–4,29]; $p = 0,007$ yhdysvaikutukselle).

Kuva 10 osoittaa, että prednisolonilla ei ollut vaikutusta koko aineistossa, mutta tutkimuslääkkeellä oli erilainen vaikutus ihottumasta ja virusetiologiasta riippuen. Erot olivat suurimmat näissä ryhmissä ja suotuisa vaikutus kesti koko 12 kuukauden seurannan ajan.



Kuva 10. Toistuvan uloshengitysvaikeuden todennäköisyys prednisoloniryhmässä (lihavoitu viiva) ja lumelääkeryhmässä 12 kuukauden seurannan aikana (IV).

Yksitoista lasta poistettiin lopullisesta analyysistä yli neljän viikon kestäneen yskän johdosta aloitetun inhaloitavan glukokortikosteroidihoidon vuoksi. Nämä lapset on merkitty kuvaan pystyviivoin.

6. POHDINTA

6.1. VIRUSINFEKTIOT ULOSHENGITYSVAIKEUDESSA (I)

Tutkimuksessa näytteet otettiin nenänielun limaa imemällä. Tämän tekniikan on todettu lisäävän eri virustunnistusmenetelmien herkkyyttä verrattuna muihin näytteenottotapoihin (nenätikkunäyte, nenähuuhtelu) (Gruteke ym. 2004, Chan ym. 2008, Sung ym. 2008). Toisaalta optimaalisin näytteenottomenetelmä ja näytteenottoaika voivat vaihdella eri viruksille (Heikkinen ym. 2002, Lambert ym. 2008, Spyridaki ym. 2009). Agoritsas ym. (2006) totesivat influenssa A- ja B-virusten tunnistamisessa nenähuuhtelun olevan herkempi menetelmä kuin nenän imulimanäyte (85 % vs. 69 %). Imulimanäytteen haitta- puolena on sen epämiellyttävyys pienille lapsille verrattuna nenähuuhteluun (Spyridaki ym. 2009).

Tutkimme viruksia useilla eri menetelmillä, mutta PCR-tutkimusta ei tehty adeno-, boka-, influenssa A- ja B- eikä parainfluenssa 1-3 -viruksille. Myöhemmin samasta lapsiaineistosta tehdyssä tutkimuksessa virusten tunnistamisosuus nousi 88 %:sta 95 %:iin lasten uloshengitysvaikeudessa kun tutkimusta täydennettiin PCR:lla (Allander ym. 2007b). Suurin osa (84 %) viruksista tunnistettiin PCR-menetelmällä. Useat aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet sen ylivoimaisuuden perinteisiin menetelmiin verrattuna varsinkin pikornavirusten tunnistamisessa (Blomqvist ym. 1999, Jennings ym. 2004, Weinberg ym. 2004, Freymuth ym. 2006, Kuypers ym. 2006, Arnold ym. 2008). PCR-menetelmän herkkyys ja tarkkuus pikornavirusinfektioissa ovat vaihdelleet 70–100 %:n välillä (Mahony 2008).

PCR-menetelmän merkitys varsinkin rinovirusinfektion diagnostiikassa on kyseenalais-tettu, koska virusta on löydettävissä myös oireettomilta lapsilta (12 – 35 %:lla) (Johnston ym. 1993, Rakes ym. 1999, Marin ym. 2000, Nokso-Koivisto ym. 2002, Rawlinson ym. 2003, van Benten ym. 2003, Jartti ym. 2004 ja 2008b, Simons ym. 2005, van Gageldonk-Lafeber ym. 2005, Pitkäranta ym. 2006, Wright ym. 2007, Garcia-Garcia ym. 2008). PCR-tutkimuksen puolesta puhuvat prospektiiviset tutkimukset, joissa rinoviruksen tunnistaminen hengitystienäytteistä assosioitui vahvasti oireisiin. Lasten hengitysteistä todettiin yli nelinkertaisesti useammin rinovirusta PCR-menetelmällä oireisilla lapsilla kuin oireettomilla lapsilla (Kusel ym. 2006, Khetsuriani ym. 2007).

Ajatuksen mahdollisesta viruksen persistenssistä tekee epäluotettavaksi se, ettei tutkimuksissa ole varmistettu, onko kyseessä sama viruskanta, koska rinoviruksen tyypittämistä sekvensoimalla ei ollut tehty (Jartti ym. 2004, Kling ym. 2005, Winther ym. 2006). Kyseessä voi olla jäännös vanhasta infektiosta (Jartti ym. 2004, Winther ym. 2006), todellinen oireeton infektio (Peltola ym. 2008b), alkava uusi tauti (Hyypiä ym. 1998) tai hyvin vähäoireinen infektio (Winther ym. 2007). Virusten persistenssiä vastaan puhuu myös tutkimus, jossa seurattiin alle vuoden ikäisiä suuren astmariskin lasten toistuvia keskivaikeita/vaikeita hengitystieinfektioita (Jartti ym. 2008a). Lapsista otettiin 12 kuu-kauden seurannan aikana virusnäytteet. Tutkimuksessa todettiin, että ≥ 2 viikon välein

otetuissa virusnäytteissä sama rinovirus tunnistettiin 5 %:lla lapsista. Rinovirukset tyy-pitettiin sekvensoimalla. Sen sijaan toistuvan keskivaikean tai vaikean hengitystieinfek-tion syyksi todettiin eri viruskantojen uusintainfektiot (Jartti ym. 2008a). Pitkäaikaista, saman rinoviruksen erittymistä hengitysteissä on todettu esiintyvän vain immuunivaja-vuuspotilailla (Kaiser ym. 2006, Kainulainen ym. 2010).

Lasten sairaalahoitoa edellyttäneen uloshengitysvaikeuden virusetiologia pystyttiin osoittamaan tutkimuksessamme 88 %:lla potilaista. Tuloksemme on linjassa muiden tutkimusten kanssa (Freymuth ym. 1999, Rawlinson ym. 2003). Erilaisuudet virusten esiintymisessä aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna selittyvät pääasiassa käytetyistä vi-rustutkimusmenetelmistä (taulukko 1). Alle vuoden ikäisillä lapsilla RSV-infektio todet-tiin 54 %:lla lapsista. Tulos on samansuuntainen kuin aikaisemmissa, ainakin kaksitoista kuukautta kestäneissä tutkimuksissa samanikäisillä sairaalapotilailla (Andréoletti ym 2000, Papadopoulos 2002a). Kliinisessä taudinkuvassa ei ollut eroa eri virusten välillä. Tulosta saattaa selittää se, että alle kolmen kuukauden ikäiset lapset eivät kuuluuneet tut-kimuspopulaatioon. Kuten muissakin tutkimuksissa on todettu, pikornavirusinfektioita (entero- ja rinovirus) esiintyi tutkimuksessamme useammin yli vuoden ikäisillä lapsilla (Kellner ym. 1989, Heymann ym. 2004, Korppi ym. 2004d, Mansbach ym. 2008).

Aikaisemmissa tutkimuksissa rinoviruksen on katsottu olevan vanhempien lasten uloshengitysvaikeuden aiheuttaja (Johnston ym. 1995, Freymuth ym. 1999, Rakes ym. 1999). Totesimme rinovirusinfektion olevan merkittävä uloshengitysvaikeuden aiheutta-ja jo alle 3-vuotiaille lapsille. Useissa muissa tutkimuksissa on tehty samanlaisia havain-toja pienillä, sairaalahoitoa tarvinneilla lapsilla (Papadopoulos ym. 2002a, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Heymann ym. 2004, Jacques ym. 2006, Calvo ym. 2007, Miller ym. 2007). Avohoidossa rinovirusinfektioiden merkitys on vielä suurempi (Kusel ym. 2006, Jartti ym. 2008a, Regamey ym. 2008).

Harvoissa aikaisemmissa tutkimuksissa on tutkittu enterovirusia. Tutkimuksemme osoitti, että enterovirusinfektio on erittäin yleinen uloshengitysvaikeuden aiheuttaja yli vuoden ikäisille lapsille. Ranskalaisessa tutkimuksessa todettiin enterovirusten tärkeä merkitys jo alle vuoden ikäisten lasten lasten bronkioliitin aiheuttajana (Jacques ym. 2008). Tässä tutkimuksessa enterovirusten osuus oli suurempi kuin muissa tutkimuksissa (Freymuth ym. 1999, Andréoletti ym. 2000, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Thumerelle ym. 2003). Selityksenä voi olla herkemmät tutkimusmenetelmät tai tutkimusajanjaksomme osuminen alkusyksyn epidemiajaksoihin.

Totesimme metapneumoviruksen liittyvän pienten lasten uloshengitysvaikeuteen 4 % lapsista. Muut tutkimukset ovat raportoineet samansuuntaisia ilmaantuvuuslukuja (Williams ym. 2005, Chung ym. 2007a, Smuts ym. 2008). Metapneumovirusta esiin-tyi eniten alle vuoden ikäisillä lapsilla keväällä kolmen kuukauden ajan. Tulokset ovat yhteneviä muiden tutkimusten kanssa (Esper ym. 2004, Garcia-Garcia ym. 2006, Caracciolo ym. 2008).

Totesimme sekavirusinfektion 19 %:lla lapsista. Tavallisimmin oli kyse pikorna- ja RS-virussekainfektiosta. Vieläkin korkeampia lukuja on esitetty myöhemmässä tutkimukses-sa (Miron ym. 2010). Sekavirusinfektioiden kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä.

Osa tutkimuksista on osoittanut niiden liittyvän taudin vaikeusasteeseen (Papadopoulos ym. 2002a, Aberle ym. 2005, Semple ym. 2005, Calvo ym. 2008, Jartti ym. 2008a, Richard ym. 2008), mutta myös päinvastaisia tuloksia on raportoitu (Subbarao ym. 1989, Andréoletti ym. 2000, Legg ym. 2005, Canducci ym. 2008).

Tutkimusajanjakson pituus, 19 kuukautta, mahdollisti eri virusten kausittaisen esiintymisen selvittämisen (kuva 6). Tutkimusajanjakso sisälsi myös RSV-epidemiavuoden. Tutkimuksemme vahvisti muissa tutkimuksissa tehdyn havainnon siitä, että rinoviruksen esiintymishuiput ovat keväisin ja syksyisin (Heymann ym. 2004, Winther ym. 2006, Lambert ym. 2007, Miller ym. 2007).

Emme tutkineet bokaviruksen esiintymistä, koska käytössämme ei ollut tutkimusmenetelmää sen tunnistamiseksi. Myöhemmin tämän viruksen on osoitettu olevan jopa kolmanneksi yleisin lasten hengitystieinfektioiden aiheuttaja (Allander ym. 2007b).

6.2. BAKTEERI-INFEKTIOT ULOSHENGITYSVAIKEUDEN KOMPLIKAATIOINA (II)

Tutkimuksessa selvitettiin viruspositiivisten lasten bakteeri-infektioiden esiintymistä kliinisesti tutkimalla sekä serologisin ja radiologisin menetelmin. Välikorvatulehduksia ja nenän sivuontelotulehduksia ei tutkittu mikrobiologisesti ja osa näistä infektioista saattoi olla puhtaasti virusinfektioita. Kuitenkin prospektiivisessä tutkimuksessa kolmivuotiailla lapsilla välikorvatulehdus liittyi 37 %:lla virusinfektioon ja silti jopa 90 %:lta lapsista osoitettiin myös bakteeri välikorvasta (Del Beccaro ym. 1992, Ruohola ym. 2006, Roland ym. 2007, Chonmaitree ym. 2008). Välikorvatulehdukset ovat suurimmaksi osaksi virusten ja bakteerien sekainfektioita.

Akuutti välikorvatulehdus oli yleisin (44 %) virusinfektioihin liittyvä bakteeritautikomplikaatio. Kolmessa aikaisemmassa tutkimuksessa yli puolella bronkioliittia sairastavista lapsista todettiin akuutti välikorvatulehdus (Andrade ym. 1998, Shazber ym. 2000, Sagai ym. 2004). Suurimmaksi riskitekijäksi totesimme RSV:n (Ruuskanen ym. 1989, Heikkinen ym. 1999, Vesa ym. 2001). Kreikkalaisessa tutkimuksessa sen sijaan todettiin välikorvatulehdus vain 17 %:lla RSV-positiivisista lapsista sairaalahoidon aikana (Kafetzis ym. 2003). Tässä tutkimuksessa oli mukana myös laryngiitti- ja ylähengitystieinfektion sairastavia lapsia. Havaitimme, että kolmasosalla enterovirusinfektioon voi liittyä välikorvatulehdus (Ruohola ym. 2000, Nokso-Koivisto ym. 2004).

Lasten sivuontelotulehduksen diagnosointi on vaikea tehtävä. Oirekuva ei yksinään riitä diagnoosiin, ja pienten lasten (alle 3 vuotta) kliinisestä tutkimuksesta on vain vähän hyötyä eikä pelkästä radiologisesta kuvantamisestakaan ole hyötyä (AAP 2001, Kristo ym. 2003a ja 2003b). Jopa 60 %:lla lapsista on todettu radiologisesti poikkeavia löydöksiä sivuonteloissa akuutin ylähengitystietulehduksen aikana (Kristo ym. 2003a) ja lisäksi terveillä kouluikäisillä on usein poikkeavat sivuontelot magneettitutkimuksessa (Kristo 2003b). Myöskään laboratoriotutkimukset eivät korreloi nenän sivuontelotulehdukseen, sillä niiden tulokset voivat olla viitealueella jopa komplisoituneessa poskiontelotulehduksessa (Hytönen ym. 2000).

Diagnoosi perustui yli 10 vuorokautta yhtäjaksoisesti kestäneisiin hengitystieoireisiin ja samanaikaisiin poikkeaviin radiologisiin löydöksiin (Wald ym. 1992b, Ueda ym. 1996, AAP 2001). Nenän sivuonteloiden kuvaamiseen käytimme pelkästään kuutamoröntgenkuvausta, joka useimmilla lapsilla antaa riittävästi informaatiota (Diament ym. 1992, McAlister ja Kronemer 1999). Sivuontelotulehduksen riski kasvaa merkitsevästi pitkittyneen hengitystieinfektion (yli 10 vuorokautta) jälkeen. Marseglia ym. totesivat endoskooppisesti märkäisen eritteen poskionteloiden ja/tai kita-seulaontelon aukkojen alueella lähes 90 %:lla lapsista pitkittyneen hengitystieinfektion jälkeen (Marseglia ym. 2007).

Totesimme sivuontelotulehduksen 17 %:lla yli 3-vuotiaista lapsista. Määrä on hieman suurempi kuin aikaisemmin kirjallisuudessa mainittu (Wald 1991, AAP 2001). Syynä suurempaan osuuteen on todennäköisesti se, että teimme sivuonteloiden röntgentutkimuksen nuoremmille lapsille (≥ 3 vuotta). Hengitystieoireet eivät korreloineet sivuonteloiden radiologisiin löydöksiin (Kristo ym. 2003b). Emme tehneet mikrobiologista tutkimuksia, koska tämä olisi vaatinut poskiontelopunktion. Avoimeksi kysymykseksi jää, kuinka suurella osalla lapsista oli todellinen bakteerin aiheuttama sivuontelotulehdus ja, olisiko heidät pitänyt hoitaa antimikrobilääkkein.

Kliinisesti bronkioliitin erottaminen keuhkokuumeesta voi olla hankalaa, koska oireet osuvat päällekkäin (Turner ym. 1987, Campbell ym. 1989, Juvén ym. 2003, Mahabee-Gittens ym. 2005). Korkea kuume ja keuhkojen auskultaatiossa kuultava ritinä (krepitaatio), joka kuuluu myös bronkioliitin tutkimuslöyksiin, viittaavat keuhkokuumeeseen. Kuitenkin keuhkokuumetta sairastavan lapsen hengitysäänet voivat olla myös täysin normaalit, hiljentyneet, vinkuvat tai rohisevat (Juvén ym. 2003). Kliiniset oireet yhdistettynä keuhkoröntgenkuvamuutoksiin varmistavat diagnoosin, ja tätä yhdistelmää pidetäänkin keuhkokuumeidiagnoosin kulmakivenä (Redd ym. 1994, Jadavji ym. 1997, Mandell ym. 2007). Keuhkokuvan perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä taudin aiheuttajasta, koska löydökset keuhkokuvassa voivat olla samanlaisia virus- ja bakteerikeuhkokuumeessa (Korppi ym. 1993b, Virkki ym. 2002). Keuhkokuva voi olla myös normaali taudin alkuvaiheessa. Todennäköisesti tutkimuksessa ei jäänyt yhtään keuhkokuumetta sairastavaa lasta diagnosoimatta, koska oireiden kesto ennen sairaalaanottoa oli vain noin kolme vuorokautta. Lisäksi tutkimuksessamme sairaalan tullessa alle 20 %:lla lapsista oli kuumetta $\geq 38,0^{\circ}$ C. Toisaalta keuhkojen röntgentutkimuksella on rajoituksensa. Tarkempaa tietoa mahdollisista muutoksista saadaan magneetti- tai tietokonekerroskuvauksella (Syrjälä ym. 1998, Wagner ym. 2001, Tan Kendrick ym. 2002, Peltola ym. 2008c).

Pienistä lapsista otetaan usein edelleen kuumeen ja hengitysvaikeuden vuoksi keuhkokuva, joka johtaa antibioottihoitoihin (Henderson ja Rubin 2001, Tsolia ym. 2003, Christakis ym. 2005, AAP 2006, Davies ym. 2008). Aikaisemmissa tutkimuksissa lasten uloshengitysvaikeudessa on todettu suurta vaihtelua poikkeavien löydösten esiintymisessä keuhkokuvassa (Farah ym. 2002, Walsh-Kelly ja Hennes 2002, Tsolia ym. 2003). Tässä tutkimuksessa lähes kaikilla lapsilla todettiin lieviä interstitiaalisia muutoksia. Tulisiko pienen lapsen uloshengitysvaikeus luokitella viruspneumoniaksi? Emme löytäneet yhtään pelkkää alveolaarista keuhkokuumetta. Ainostaan kolmella lapsella todettiin serologinen näyttö bakteeri-infektiosta ja samanaikainen alveolaarinen muutos keuh-

kokuvassa. Bakteripneumonia näyttäisi näin ollen olevan harvinainen komplikaatio lievässä/keskivaikeassa uloshengitysvaikeudessa (Davies ym. 1996, Schuh ym. 2007, Mathews ym. 2009).

Bakteeri-infektioiden määrä olisi ollut suurempi, jos olisimme ottaneet tutkimukseen mukaan kroonisesti sairaat lapset ja tehohoitoa vaatineet lapset. Bakteeri-infektioriski on näillä lapsilla sekä sairaalassa RSV-infektioon sairastuvilla lapsilla suurentunut (Willson ym. 2003, Bloomfield ym. 2004, Thorburn ym. 2006). Pienten lasten keuhkokuuvan tulkinnan luotettavuus vaihtelee paljon. Spesifisten muutosten tulkinta vaihtelee eri radiologioiden keskuudessa (Davies ym. 1996), ja tämä voi johtaa helposti päivystysaikana tarpeettomiin lisätutkimuksiin sekä antibioottihoitoin ja lisäksi lapset altistuvat ylimääräiselle säteilylle (Alario ym. 1987, Grossman ja Caplan 1988, Christakis ym. 2005, Spottswood ym. 2009, Yong ym. 2009).

Veren valkosolumäärä ja CRP ovat käytetyimpiä infektioiden diagnostiikan laboratorio-tutkimuksia. Laskon lisäksi niitä on käytetty erottamaan virusinfektiot bakteeri-infektioista. Näistä epäspesifisistä tutkimuksista on kuitenkin vain rajallista hyötyä erottamaan bakteeri- ja viruskeuhkokuumeesta toisistaan (Flood ym. 2008). Uutena tutkimusmenetelmänä on esitetty prokalsitoniinia, mutta senkin herkkyys ja tarkkuus ovat huonoja bakteeri- ja virusinfektion erotusdiagnoosissa (Toikka ym. 2000, Korppi ym. 2004, Don ym. 2007). Omassa tutkimuksessamme emme määrittäneet prokalsitoniinia.

Sairaalan tullessa lasten veren valkosolujen ja CRP:n mediaanit olivat viitealueella ($10,7 \cdot 10^9/l$ ja 11 mg/ml). Vaihteluväli oli suuri eivätkä nämä tutkimukset erottaneet bakteeri- ja virusinfektioita toisistaan. Samanlainen tulos saatiin RSV-infektion ja kuumeen vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden lasten veren valkosolujen määrässä (Purcell ja Fergie 2007). Korkein CRP arvo (191 mg/ml) todettiin lapsella, jolla oli rino- ja enterovirusinfektio eikä samanaikaista bakteeri-infektiota voitu todeta. Jos lapsella on RSV-infektio, ei kuumeen vuoksi tarvitse etsiä bakteeri-infektiota (Titus ym. 2003, Levine ym. 2004). Eitehohoitoa vaativan bronkioliitin hoidossa verikokeet ovat tarpeettomia (AAP 2006).

Tutkimme epäsuorin menetelmin kolmen yleisimmän hengitysteiden bakteeritulehduksia aiheuttavan mikrobin esiintymistä (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja *M. catarrhalis*). Laboratoriomenetelmänä bakteeri-infektioiden osoittamiseksi käytimme serologisia menetelmiä. Pneumokokki-infektion toteamiseen määritimme pneumolysiini ja C-polysakkaridi IgG vasta-ainetasot pariseerumeista. Saatoimme menettää osan pneumokokki-infektioista, koska emme käyttäneet immunokompleksitutkimusta, koska taudin alkuvaiheessa jopa 60 % vasta-aineista on sitoutuneena immunokomplekseihin (Korppi ym. 2008). Menetelmän luotettavuutta on kyseenalaistettu. Radiologisesti vahvistetussa keuhkokuumeessa 27–38 %:lla lapsista on osoitettu serologisesti pneumokokki-infektio ja vain alle 3 %:lla oireettomilla lapsilla (Korppi ym. 2008). Tutkimuksen herkkyyttä huonontaa se seikka, että pneumokokin aiheuttama välikorvatulehdus tai uuden pneumokokkiserotyypin kantajuus nenänielussa voi aiheuttaa merkitsevän vasta-ainetason kohoamisen seerumissa (Soininen ym. 2002, Korppi ym. 2008). Emme käyttäneet pneumokokkiantigeenin tunnistusta virtsasta pneumokokki-infektion osoittamiseen, koska varsinkin pienillä lapsilla testin tarkkuutta heikentää pneumokokin kolonisaatio nenä-

nielussa (Dowell ym. 2001b, Dominguez ym. 2003, Esposito ym. 2004, Navarro ym. 2004, Tzeng ym. 2006). Bakterikeuhkokuumeen tyypillinen oire, kuume ($>38.0^{\circ}\text{C}$) todettiin tutkimuksessa 19 %:lla lapsista. Todennäköisesti emme menettäneet bakteerien aiheuttamia tautitapauksia vaikka emme tehneet veriviljelyä, emmekä käyttäneet PCR-menetelmää. Keuhkokuumeen aikana bakteereja esiintyy harvoin veressä (Juvé ym. 2000, McIntosh 2002, Michelow ym. 2002). Vaikean *S. pneumoniae* -infektion diagnosoimiseksi verinäytteistä on kehitetty PCR-menetelmiä eri pneumokokkiproteiinien tunnistamiseksi. Menetelmien herkkyys vaihtelee 50–100 % ja tarkkuus 83–100 % verrattuna veriviljelytuloksiin (Dagan ym. 1998, Zhang ym. 1995, Toikka ym. 1999, Lahti ym. 2009).

Saimme serologisen osoituksen bakteeri-infektiosta 18 %:lle lapsista. Yleisimmäksi bakteeri-infektioksi paljastui *S. pneumoniae*. Myös aikaisemmissa tutkimuksissa pneumokokki on osoitettu tärkeimmäksi pneumoniata aiheuttavaksi bakteeriksi (Korppi ym 1989 ja 1991). Keuhkokuumeetutkimuksissa pneumokokki ja RSV on liitetty toisiinsa, mutta emme voineet osoittaa bakteeri-infektioiden korreloivan tiettyyn virukseen (Korppi ym. 1993b, Heiskanen-Kosma ym. 1998, Juvé ym. 2000).

Pienillä lapsilla edeltävään virusinfektioon on liitetty suurentunut invasiivisen pneumokokkitaudin riski (Stensballe ym. 2008). Uusimmissa keuhkokuumeetutkimuksissa on todettu viruksen ja bakteerin sekainfektio 20–30 %:lla alle kouluikäisistä lapsista (Juvé ym. 2000, Michelow ym. 2004, Don ym. 2005). Bakteeri-virus sekainfektion on osoitettu aiheuttavan vaikeamman infektion ja kliinisen taudin kuin yksittäisen mikrobin (Juvé ym. 2004, Lahti ym. 2009). Pienten lasten uloshengitysvaikeudessa serologisesti tunnistetun bakteeri-infektion merkitys on epäselvä taudin akuutissa vaiheessa ja astman kehitymisessä (Korppi ym. 2008 ja 2009).

C. pneumoniae diagnostiikassa noudatimme USA:n ja Kanadan lääkintäviranomaisten suosituksia ja käytimme vain serologisia menetelmiä (Dowell ym. 2001a). PCR-menetelmien heikkoutena on vaihteleva sensitiivisyys ja spesifisyys akuutin taudin toteamisessa (Kumar ja Hammerschlag 2007). Osa oireettomista lapsista on PCR-tutkimuksessa positiivisia (Falck ym. 1997, Normann ym. 1998). Serologisten menetelmien rajoituksena on pienten lasten heikentynyt vasta-ainetuotanto *C. pneumoniae* kohtaan (Kutlin ym. 1998, Dowell ym. 2001a). Menetelmien kehittymisen myötä tulevaisuudessa PCR vaikuttaisi luotettavalta ja nopealta tavalta diagnosoida *C. pneumoniae* -infektio (Otomo ym. 2008).

Aikaisemmissa tutkimuksissa *C. pneumoniae* on liitetty akuuttiin uloshengitysvaikeuteen 4–11 %:lla lapsista (Emre ym. 1994, Esposito ym. 2000, Freymuth ym. 1999, Korppi ym. 1995, Thumerelle ym. 2003). Totesimme *C. pneumoniae* -infektion 3 %:lla lapsista. Syynä pienempään esiintyvyyteen voivat olla se, että oman tutkimuksemme lapset olivat nuorempia (3/4 oli alle 3-vuotiaita) sekä se, ettemme käyttäneet PCR-menetelmää. Ruotsalaisessa tutkimuksessa alle kolmen vuoden ikäisillä lapsilla oli todettavissa PCR-tutkimuksella *C. pneumoniae* 14 %:lla eikä heillä ollut hengitystieoireita. Näistä lapsista vain noin joka viides kehitti vasta-aineita *C. pneumoniae* kohtaan (Normann ym. 1998). Nuoremmat lapset voivat sairastaa subkliinisen taudin,

ja taudinkuva näyttäisi olevan vaikeampi vanhemmilla lapsilla (Heiskanen-Kosma ym 1999). Atyyppisten bakteerien rooli uloshengitysvaikeudessa on epäselvä. Aikaisemmin infektioita pidettiin tavallisimpana esikoulu- ja kouluikäisillä lapsilla. Jo yli vuoden ikäisillä lapsilla on todettavissa vasta-aineita *C. pneumoniae* vastaan (Volanen ym. 2003). Vasta-ainetasoilla ei näyttäisi olevan yhteyttä astmaan alle kouluikäisillä (Korppi ym. 2004) eikä vanhemmilla lapsilla (Mills ym. 2000).

M. pneumoniae diagnostiikka perustui IgM-vasta-aineiden osoitukseen pariseeruminäytteissä. Tämä on osoittautunut herkimmäksi (98 %) ja tarkimmaksi (100 %) testiksi (Waris ym. 1998). Menetelmän heikkous on, että osalla lapsista vasta-aineita ei ole taudin alkuvaiheessa ja että siksi diagnoosin tarvitaan toinen näyte. Emme käyttäneet PCR-menetelmää, joka tarjoaisi nopean ja luotettavan tuloksen jo taudin alkuvaiheessa (Liu ym. 2007, Nilsson ym. 2008). PCR-menetelmien sensitiivisyys ja spesifisyys on kuitenkin vaihdellut eri laboratorioissa (Ursi ym. 2003). Viimeaikaisissa tutkimuksissa reaaliaikainen PCR-menetelmä oli erittäin herkkä (99-100 %) ja tarkka (98-100%) (Morozumi 2006, Otomo ym. 2008). Yhdistämällä IgM vasta-ainetutkimuksen PCR-tutkimukseen päästään maksimaaliseen herkkyyteen ja tarkkuuteen (Daxboeck ym. 2003, Souliou ym. 2007, Waris ym. 1998).

M. pneumoniae esiintyminen uloshengitysvaikeutta potevilla lapsilla vastasi aikaisempien tutkimusten tuloksia (Freymuth ym. 1999), vaikka korkeampiakin esiintymislukuja on raportoitu kahdessa tutkimuksessa, joissa serologiaan yhdistettiin PCR (Principi ja Esposito 2001, Bisgardi 2004). Kuten *C. pneumoniae* kohdalla, näyttäisi siltä, että vanhemmat lapset kehittävät useammin alahengitystieinfektion kuin nuoremmat (Esposito ym. 2000, Ferwerda ym. 2001, Korppi ym. 2004f). Tutkimuksemme perusteella *C. pneumoniae*- ja *M. pneumoniae*-bakteereilla on vain vähäinen merkitys pienten lasten uloshengitysvaikeuden aiheuttajina (Freymuth ym. 1999, Brouard ym. 2002).

6.3. PREDNISOLONIN TEHO RINOVIRUKSEN JA RSV:N AIHEUTTAMAN ULOSHENGITYSVAIKEUDEN HOIDOSSA (III) JA ENNUSTE (IV)

Aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa on selvitetty glukokortikosteroidin tehoa bronkio-
liitissa, ei ole otettu huomioon toistuvien kohtausten riskitekijöitä, eikä ole selvitetty virusetiologiaa kuin RSV:n osalta. Glukokortikosteroidivalmisteet ovat olleet erilaisia, annokset ja antotapa ovat vaihdelleet. Liioin ei ole selvitetty glukokortikosteroidin vaikutusta vinkutaudin uusiutumiseen ja astman kehittymiseen. Tutkimusten potilasmäärät ovat järjestään olleet pienet eikä alaryhmäanalyysejä siksi ole voitu tehdä (Dabbous ym. 1966, Springer ym. 1990, Roosevelt ym. 1996, De Boeck ym. 1997, Klassen ym. 1997, van Woensel ym. 1997).

Osatutkimus III on ensimmäinen julkaistu tutkimus, jossa on selvitetty prednisolonin tehoa rinovirusinfektioon liittyvässä uloshengitysvaikeudessa. Post hoc -analyysiin hyväksyttiin vain lapset, joilla oli todettu RSV- tai rinovirusinfektio. Mukaan saattoi silti joutua myös useamman viruksen aiheuttamia infektioita, koska bokavirus ja polyomavirus eivät kuuluneet virustutkimuspatteriiimme. Kaikkia viruksia ei liioin testattu PCR-

menetelmällä. Jälkianalyysin vuoksi satunnaistaminen ei ollut tasapainoista RSV- ja rinovirusryhmissä.

Prednisolonilla ei ollut vaikutusta sairaalahoidon keston. Ehkä tämä johtui siitä, että lasten hoitoaika oli muutenkin lyhyt, noin 26 tuntia. Todennäköisesti sairaalahoidon keston ei vaikuttanut sekään seikka, että kaikki lapset saivat ensimmäisen 12 tunnin aikana tiheästi salbutamolia. Korppi ym. eivät todenneet β -sympatomimeetin tehossa eroa pienten lasten uloshengitysvaikeudessa eri virusten välillä (Korppi ym. 2004d).

Tutkimustuloksemme on samanlainen kuin aikaisemmat kontrolloidut tutkimukset, joissa ei havaittu glukokortikosteroideista hyötyä akuutin RSV-bronkioliitin hoidossa (Roosevelt ym. 1996, De Boeck ym. 1997, Bülow ym. 1999). Sen sijaan tehohoitoa tarvinneilla RSV-lapsilla prednisolonista on hyötyä (van Woensel ym. 1997 ja 2003).

Toisessa suomalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkimukseen osallistuneiden lasten ikäraja oli samanlainen kuin tässä, todettiin että suun kautta annettu prednisoloni vähensi sairaalahoitoon joutuneiden lasten lisälääkityksen tarvetta ja yli kolmen vuorokauden pituisia hoitajaksoja (Csonka ym. 2003). Erilaisen tuloksen voi selittää se, että Csonkan ym. tutkimusaineisto oli suurempi ($N = 230$) ja että hoitoajat olivat pidempiä kuin meidän tutkimuksessamme eikä virusetologiaa selvitetty. Systeemisen glukokortikosteroidin teho voi olla myös annosriippuvainen. Schuh ym. totesivat suuren deksametasoni kertannoksen päivystyspoliklinikalla (1 mg/kg ja jatkossa 0.6 mg/kg kerran vrk:ssa viiden päivän ajan) vähentävän alle 2-vuotiaiden lasten oireita ja sairaalahoidon tarvetta (Schuh ym. 2002). Näistä lapsista RSV-positiivisia oli noin 50 %. RSV-infektiossa deksametasoni ei vaikuttanut ylä- eikä alahengitysteissä viruksen lisääntymiseen (Buckingham ym. 2002). Systeemisen glukokortikosteroidin tehottomuutta RSV-bronkioliitin hoidossa voi selittää myös tutkimus, jossa tehohoitoa tarvinneilla alle 2-vuotiailla lapsilla deksametasonin ei todettu vähentävän hengitysteiden sytokiinipitoisuuksia (Somers ym. 2009). *In vitro* -tutkimuksissa kortikosteroidilla ei ollut vaikutusta IL-8 vapautumiseen RSV:lla infektoiduissa epiteelisoluissa eikä perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (Bonville ym. 2001, Thomas ym. 2002).

Prednisoloni vähensi uloshengitysvaikeuden uusintaepisodeja kahden kuukauden aikana lapsilla, joilla todettiin rinovirusinfektio tai veren eosinofilimäärä $\geq 0,2 \cdot 10^9/l$. Prednisolonin pitkäaikaisvaikutusta rinovirusryhmään kuuluvilla lapsilla voi selittää se seikka, että RSV- ja rinovirusryhmiin kuuluvat lapset erosivat ominaisuuksiltaan toisistaan. Rinovirusryhmässä lapset olivat vanhempia, heillä oli useammin atopia, sairaalan tullessa veren eosinofilimäärä todettiin korkeammaksi ja heillä oli ollut useammin uloshengitysvaikeuskohtaus jo aikaisemmin. Tutkimusaineistossa oli mukana myös toistuvasti vinkuvia lapsia, jonka on todettu olevan astman riskitekijä (Oddy ym. 2002, Arshad ym. 2005, Ly ym. 2006). Inhaloitava glukokortikosteroidi vähentää sairaalahoitoja pienille, alle 2-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille, mutta ei RSV-bronkioliitin jälkeen (Reijonen ym. 1996, Korhonen ym. 2009, Ermers ym. 2009).

Vaikka eri virusten aiheuttama bronkioliitti on kliinisesti samanlainen, tulehdusvaste RSV- ja rinovirusbronkioliitissa näyttäisi olevan erilainen, joka voi selittää prednisolonihoidon vaikutuksen relapsien määrässä näissä infektioissa (Korppi ym. 2004a, Jartti

ym. 2009b, Kato ym. 2010). Rinovirusbronkioliitissa kliinisten oireiden ajatellaan johtuvan ensisijaisesti hengitysteiden tulehdusreaktiosta eikä suorasta viruksen aiheuttamasta vauriosta (Friedlander ja Busse 2005). Veren eosinofilia on lasten astman riskitekijä. Havaitimme prednisolonin vähentävän perifeerisen veren eosinofiilien määrää taudin akuutissa vaiheessa, mutta ei enää kahden viikon kohdalla. Prednisolonin vaikutusta voi osaltaan selittää se seikka, että glukokortikosteroidien on todettu vähentävän eosinofiilistä inflammaatiota lasten astmassa (Sahid El-Radh, ym. 2000, Tang ja Chen 2001). Kokeellisissa tutkimuksissa inhaloitava glukokortikosteroidi vähensi hengitysteiden epiteelisolujen eosinofiileja ja *in vitro* hydrokortisoni vähentää annosriippuvaisesti rinovirusin indusoimaa RANTES-erittymistä epiteelisoluissa (Schroth ym. 1999, Grünberg ym. 2001).

Terveillä, infektoitumattomilla ihmisillä ICAM-1-sytokiiniä on hengitysteiden limakalvoilla vain vähän (Bentley ym. 1993, Ciprandi ym. 1994). Allergeenialtistus lisää aikuisilla rinovirusresptorin pääryhmän ICAM-1:n esiintymistä silmän ja nenän limakalvoilla (Canonica ym. 1995, Braunstahl ym. 2001) verrattuna ei-atooppisiin henkilöihin. Näin ollen on ymmärrettävää, miksi rinovirus pääsee lisääntymään herkemmin allergiaa potevilla ihmisillä. Allergeenikaudella atooppisilla aikuisilla onkin todettu moninkertaiset rinovirusmäärät epiteelisoluviljelmässä verrattuna terveisiin kontrolleihin (Bianco ym. 2000). Rinovirusinfektiossa ICAM-1:n esiintyminen hengitysteiden epiteelisoluissa on lisääntynyt (Bianco ym. 1998, Papi ja Johnston 1999), jota *in vitro* -tutkimuksissa kortikosteroidien on osoitettu vähentävän (Papi ym. 2000, Suzuki ym. 2000). Lisäksi hengitysteiden rikkinäinen epiteeli lisää rinoviruksen aiheuttamaa infektiota ja ICAM-1-tasoa (Jakiela ym. 2008).

Tutkimusaineistossamme rinovirusinfektio liittyi atopiaan, ihottumaan ja eosinofiliaan. Rinovirus saattaa pahentaa atopiaalasten hengitysteiden tulehdusreaktiota (Murray ym. 2006a). Astmaa sairastavilla potilailla on puutteellinen interferonivaste rinovirusinfektiolle hengitysteiden epiteelisoluissa ja perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa ja siksi viruksen eliminointi elimistöstä on heikompaa (Bufe ym. 2002, Contoli ym. 2006, Gelhar ym. 2006, Papadopoulos ym. 2002b, Wark ym. 2005, Xatzipsalti ym. 2008). Tätä teoriaa tukee kokeellinen aikuistutkimus, jossa korkean virusmäärän on todettu liittyvän vähentyneisiin hengitysteiden bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen IFN- γ - ja IL-10-pitoisuuksiin ja suurentuneisiin IL-4-, IL-5- ja IL-13-pitoisuuksiin (Message ym. 2008).

Osatyö IV oli prospektiivinen seurantatutkimus, johon valittiin lapset, jotka olivat osallistuneet osatutkimus I:een, ikä alle kolme vuotta ja joilla oli todettu ensimmäinen uloshengitysvaikeus (kuva 5). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika, joka kului kolmanteen lääkärin toteamaan uloshengitysvaikeuteen. Tiedot saatiin kyselemällä. Välttääksemme kyselyyn liittyvän muistiharhan, tarkistimme saadut tiedot kunkin lapsen sairauskertomuksesta (Levy ym. 2004). Kaikki lapset oli satunnaistettu saamaan joko lumelääkettä tai prednisolonia ennen valikoitumistaan osatutkimukseen IV. Lääkevaikutuksen tarkastelussa tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää *post hoc* -asetelmaa. Tutkimustulosten johtopäätöksiä vaikeuttaa myös se, että virusryhmät eivät olleet puhtaita vaan niihin sisältyi myös sekavirusinfektioita ja näin ollen ei tiedetä yksittäisen viruksen vaikutusta

ennusteeseen. Rajoituksena tutkimuksessa voidaan pitää pientä otoskokoa ja sitä, ettei tutkimuksessa ollut terveiden lasten kontrolliryhmää.

Tutkimuksemme tukee kuitenkin havaintoa, jossa alle vuoden ikäisenä sairaalahoitoa vaatinut bronkioliitti liittyy suurentuneeseen toistuvien uloshengitysvaikeuskohtausten riskiin myöhemmin lapsuudessa (Wennergren ym. 1997, Ramsey ym. 2007, Devulapalli ym. 2008, Wu ym. 2008). Suuressa syntymäkohorttitutkimuksessa, jossa lapsia seurattiin viisivuotiaiksi saakka, todettiin imeväisikä virusinfektioepidemian aikana olevan itsenäinen riskitekijä varhaislapsuuden astmaan (Wu ym. 2008). Toisaalta avohoitolapsilla uloshengitysvaikeuden alkaminen 18 kuukauden iän jälkeen ennusti kouluiässä astmaa (Foucard ja Sjöberg 1984). Alle vuoden ikäisellä lapsella hankittu immuniteetti on vielä kypsymätön ja siihen voivat vaikuttaa ympäristötekijät (Copenhaver ym. 2004). Samanaikaisesti keuhkojen kasvu on voimakasta, ja on mahdollista, että tänä aikana virusinfektiot yhdessä allergisen inflammaation kanssa voivat heikentää pienen lapsen keuhkojen kehittymistä (Holt ym. 2005). Hyvin varhain sairastettu infektio voi muuttaa lapsen immuunivastetta poikkeavaan suuntaan, joka voi altistaa virusinfektioille (Becker 2006, Chung ym. 2007b). Alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla todettiin merkittävästi korkeammat nenän limakalvon interleukiini-4- (IL-4) -pitoisuudet kuin yli kolmen kuukauden ikäisillä RSV-lapsilla (Kristjansson ym. 2005). Varhainen RSV-infektio saattaa muuttaa pysyvästi lapsen immunologista reaktiotapaa. Tätä teoriaa puoltavat eläinkokeet, joissa vastasyntyneenä sairastettu RSV-infektio aiheutti vakavamman sairauden ja lisäsi hengitysteiden hyperreaktivateettia reinfektiossa kuin myöhemmin sairastettu primaari-infektio (Culley ym. 2002, Dakhama ym. 2005).

Totesimme toistuvan uloshengitysvaikeuden muiksi riskitekijöiksi äidin astman ja lapsen atopian. Tulokset ovat yhteneviä aikaisemmin ja myöhemmin saatujen tutkimustulosten kanssa (Camilli ym. 1993, Martinez 1995a, Kotaniemi-Syrjänen ym. 2002, Arshad ym. 2005, Lemanske ym. 2005, Illi ym. 2006, Kusel ym. 2007). Kotaniemi-Syrjänen (2002) tutkimuksessa ei voitu osoittaa äidin astman lisäävän lapsen astmariskiä kouluiässä.

Vaikka yli 40 % lasten vanhemmista tupakoi, passiivinen tupakointi ei poikennut itsenäisenä riskitekijänä lapsen toistuville uloshengitysvaikeusepisodeille. Tulos poikkeaa muista tutkimuksista (Gilliland ym. 2000, Goksör ym. 2007). Selityksenä voi olla se, ettemme kysyneet emmekä näin ollen rekisteröineet äidin tupakointia raskauden aikana.

Riski sairastua toistuvaan uloshengitysvaikeuteen oli suurempi rinoviruslapsilla kuin RSV-lapsilla lumeryhmiä tarkasteltaessa. Kolmessa seurantalutkimuksessa todettiin rinoviruksen aiheuttaman varhaisen uloshengitysvaikeuden olevan merkittävin astman kehittymisen riskitekijä (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003a, Hyvärinen ym. 2005a, Lemanske ym. 2005, Kusel ym. 2007, Jackson ym. 2008). Osatutkimuksessa IV totesimme myös RSV- ja rinovirusnegatiivisten lasten suurentuneen riskin sairastua toistuviin uloshengitysvaikeuksiin. Ryhmä (N = 20) oli hyvin heterogeeninen, johon kuuluivat virusnegatiiviset ja RSV/rinovirusnegatiiviset lapset. Aineistomme oli liian pieni tutkiaaksemme muiden virusten, kuten metapneumoviruksen, merkitystä toistuvalla uloshengitysvaikeudelle (Garcia-Garcia ym. 2007). Osa virusnegatiivista lapsista todettiin myöhemmin bokaviruspositiivisiksi (Allander ym. 2007b).

Rinovirusinfektioon liittyvää suurentunutta toistuvien uloshengitysvaikeusepisodien riskiä voi selittää se seikka, että edeltävä atooppinen tulehdus voi pahentaa rinovirusinfektiota niin lapsilla kuin aikuisilla (Fraenkel ym. 1995, Trigg ym. 1996, Rakes ym. 1999, Zambrano ym. 2003). Tutkimuksessa, jossa verrattiin aikuisia pareja, joista toinen sairasti astmaa, huomattiin että molemmat sairastivat yhtä paljon ”flunssaa”, mutta astmaatikoit sairastivat enemmän alahengitystieinfektioita (Corne ym. 2002). Astmaa sairastavilla lapsilla virus voi myös aiheuttaa systeemisen infektion, sillä virusta on myös veressä (Xatzipsalti ym. 2005). Kokeellisissa tutkimuksissa rinovirusinfektion on todettu lisäävän enemmän histamiinin vapautumista ja eosinofiilien määrää hengitysteissä atooppisilla aikuisilla allergeenialtistuksessa kuin ei-atooppisilla aikuisilla ja aikuisilla ilman allergeenialtistusta (Calhoun ym. 1994). Vaikutusmekanismina näyttäisi olevan ilmiö, jossa allergeenialtistus lisää atooppisten aikuisten hengitysteiden epiteelisolujen ICAM-1-reseptorin ilmentymistä (Canonica ym. 1995, Bianco ym. 2000). Myös päinvastaisia tuloksia on esitetty (Fleming ym. 1999, Avila ym. 2000, Kluijver ym. 2003). Tutkimukset eivät tukeneet atooppisen inflammaation ja rinovirusinfektion synergista vaikutusta. Tulosten erilaisuuden selittänee se, että Fleming ym. (1999) ja Avila ym. (2000) tutkimusaineistot olivat liian pieniä osoittamaan mahdollista eroa tutkimusryhmien välillä (N = 21 ja N = 20). Lisäksi Avila ym. (2000) tutkimusasetelma oli erilainen. Tutkittavilla aikuisilla oli allerginen nuha ja seurattava muuttuja oli flunssaoireiden kesto.

Rinovirusinfektio lisää allergisten aikuisten hyperreaktiviteettia (Lemanske ym. 1989, Grünberg ym. 1997). Atooppista astmaa sairastaville lapsille virusinfektiot aiheuttivat pisimmillään 11 viikon ajaksi hyperreaktiviteetin (Xepapadaki ym. 2005). Näyttäisi myös olevan mahdollista, että rinovirus voi tuoda esille hengitysteiden sileälihaksen supistumisherkkyyden ilman infektiomuutoksia. Rinoviruksen sitoutuminen ICAM-reseptoriin hengitysteiden sileälihaksessa käynnistää astmankaltaisen tulehdusreaktion (Grunstein ym. 2001). *In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että hengitysteiden epiteelisoluista erilaistumattomat basaalisolut saattavat olla kaikkein herkimpää rinovirusinfektiolle. Tekijät, jotka vaurioittavat hengitysteiden epiteeliä voivat pahentaa rinovirusinfektiota (Jakiela ym. 2008). Lisäksi infektio itse heikentää vaurioituneen epiteelin korjaantumista (Bossios ym. 2005).

Prednisolonihoido ei vaikuta RSV-bronkioliitin ennusteeseen (Berger ym. 1998, Bülow ym. 1999, van Woensel ym. 2000, Ermers ym. 2009). Tulos on yhdenmukainen osatyö III:n tulosten kanssa, jossa prednisolonihoidosta ei ollut hyötyä akuutissa vaiheessa eikä kahden kuukauden seurannan aikana. Bergerin ym. (1998) tutkimus on kaikkein samankaltaisin meidän tutkimukseemme verrattuna, jossa seurattiin prednisolonihoidon vaikutusta ensimmäisen uloshengitysvaikeuden jälkeen. Erona omaan tutkimukseemme oli se, että Bergerin ym. tutkimuksessa lapset olivat nuorempia, tutkimukseen osallistuneiden lasten määrä oli pieni (N = 38) eikä virustutkimuksia tehty. Lapsia ei liioin tutkittu uudestaan, vaan toistuvaa oireilua kysyttiin puhelimitse. Bülow ym. (1999) tutkivat RSV-infektion vuoksi alle 2-vuotiaita, sairaalahoidossa olevia lapsia. Muita viruksia kuin RSV:ta ei tutkittu, eikä analysissa otettu huomioon astman riskitekijöitä. Hollantilaisessa tutkimuksessa selvitettiin prednisolonihoidon vaikutusta RSV-bronkioliitissa uloshengitysvaikeuden esiintymiseen vuoden seurannan aikana ja astmaan 5-vuoden iässä (van

Woensel ym. 2000). Myös tässä tutkimuksessa tutkimusjoukko oli pieni ja siinä tiedot uloshengitysvaikeuskohtauksista kerättiin puhelimitse.

Teimme uuden havainnon: kolmen päivän prednisolonihoito vähensi toistuvia uloshengitysvaikeuskohtauksia 12 kuukauden seurannan aikana lapsille, joilla todettiin ihottuma tai rinovirusinfektio akuutin uloshengitysvaikeuden yhteydessä. Mekanismi, jolla rinovirusinfektio aiheuttaa lasten uloshengitysvaikeuskohtauksia, on kytkeytynyt mahdollisesti varhaiseen atoopiseen tulehdukseen, koska tutkimuslasten rinovirusinfektio, atopia, ihottuma ja suuremmat veren eosinofiilisolumäärät liittyivät toisiinsa. Rinovirusinfektio ja ihottuma voivat olla astman ensimmäinen merkki (Kotaniemi-Syrjänen ym. 2003). Puhutaankin atooppisten tautien kehittymisestä lapsen kasvaessa eli ”atooppisesta marsista”, jossa atooppinen ihottuma on ensimmäinen ilmentymä (Bermann ym. 1998, Gustafsson ym. 2000, Spergel ym. 2003, Illi ym. 2004, Burgess ym. 2008).

Ilmeisesti prednisolonihoito vähensi lasten atooppista tulehdusta, jonka seurauksena uudet uloshengitysvaikeuskohtaukset myös estyivät. Varhaisen glukokortikosteroidihoidon hyödyn puolesta pienen lapsen uloshengitysvaikeuden hoidossa puhuvat tutkimukset, joissa on saatu tietoa siitä, että atooppisten pienten lasten ja toistuvia uloshengitysvaikeuksia potevien, alle 2-vuotiaiden lasten inhaloitavasta kortikosteroidista on hyötyä (Pao ym. 2002, Devulapalli ym. 2004, Teper ym. 2004 ja 2005, Pelkonen ym. 2009). Hoidon ennusteen kannalta näyttäisi olevan tärkeää inhalaatiohoidon varhainen aloittaminen, eli ennen kuin hengitysteissä tapahtuu rakenteellisia muutoksia (Payne ym. 2003, Pohunek ym. 2005, Saglani ym. 2005). Astman synnyssä keskeisenä tekijänä on hengitysteiden uudelleen muovautuminen (remodelling), jossa hengitysteiden limarauhaset hypertrofioiduvat ja sileälihas kasvaa, jonka seurauksena tyvikalvo paksunee. Ilmiössä keskeisenä tekijänä ovat NGF (hermokasvutekijä), joka on lisääntynyt allergista astmaa sairastavilla aikuisilla (Nockher ja Renz 2006). On epäselvää, voiko prednisolonihoito ensimmäisen uloshengitysvaikeuden yhteydessä myöhemmin lapsuudessa estää hengitysteiden rakenteellisia muutoksia ja siten astman kehittymistä lapsilla, joilla oli lääkärin toteama ihottuma tai rinovirusinfektio (Ward ja Walters 2005).

6.4 MUU POHDINTA

Tutkimusta suunniteltaessa ei osattu ennustaa, mikä määrä lapsia tarvittiin eri virusryhmiin, jotta prednisolonin teho voitiin osoittaa. Etiologia laajeni tutkimuksen kuluessa, koska osa vanhoista virustutkimusmenetelmistä oli epäspesifisiä. Sekavirusinfektioiden osuus rinovirus- ja RSV-ryhmissä oli merkittävä. Johtopäätöksiä on vaikea tehdä ennusteen ja hoidon suhteen siitä, mikä on perimän, mikä ympäristöolosuhteiden ja mikä eri virusten yhteisvaikutus. Tutkimusasetelma sisälsi paljon sekoittavia tekijöitä, ja siksi alkuperäinen suunnitelma jaettiin kahteen osaan (varhainen uloshengitysvaikeus ja toistuva uloshengitysvaikeus). Lisäksi useat sekoittavat tekijät kytkeytyvät toisiinsa, mikä teki niiden vaikutuksen arvioimisen päätetapahtumaan vaikeaksi.

Tutkimustulokset luovat hypoteeseja ja niiden vahvistamiseen tarvitaan uusia prospektiivisiä tutkimuksia. Tutkimusaineisto koostui keskivaikeasti sairaista lapsista. Vaikeimmin sairaat ja alle kolmen kuukauden ikäiset lapset suljettiin pois tutkimuksesta, joten tulok-

sia ei voi yleistää kaikkiin lapsiin. Lisäksi tutkimuksessamme ei ollut kontrolliryhmää vaan vertasimme RSV- ja rinoviruspositiivisia lapsia toisiinsa. Tulosten kliininen merkitys on vielä epäselvä ja se edellyttäisi, että tulevaisuudessa olisi käytettävissä kliinisesti käyttökelpoisia ja luotettavia vieritutkimuksia lasten alahengitystieinfektioiden mikrobiin diagnosoimiseksi (Charles 2008).

Pienen lapsen uloshengitysvaikeuden hoidon perustana tulisi olla astman riskitekijöiden huomioiminen, sillä mitä enemmän lapsella on astman riskitekijöitä, sitä todennäköisemmin hän hyötynee sympatomimeetti- ja glukokortikosteroidihoidosta. Tämä on tutkimuksellisesti vaikea osoittaa, koska pienen lapsen merkit atopiasta kehittyvät hitaasti. Rinovirusinfektio näyttäisi olevan tärkeämpi ja paljon yleisempi toistuvan uloshengitysvaikeuden riskitekijä kuin herkistyminen allergeeneille. Vastaisuudessa tutkimukset tulisi suunnata uusien, varhain todettavien astman riskitekijöiden löytämiseen ja RSV:n sekä rinoviruksen ehkäisyyn ja hoitoon, jotta pienen lapsen uloshengitysvaikeuden ennustetta voitaisiin parantaa.

7. PÄÄTELMÄT

Tutkimustulosten perusteella esitän seuraavat päätelmät:

1. *Mitkä virukset liittyvät lasten sairaalahoitoa vaatineeseen uloshengitysvaikeuteen?*

Virusinfektio liittyi uloshengitysvaikeuteen ainakin 9 lapsella 10:stä. Rino-, entero- ja RS-virukset muodostivat $\frac{3}{4}$ kaikista viruspositiivista lapsista. RSV oli alle 12 kuukauden ikäisten lasten yleisin virus ja vanhempien lasten kohdalla rinovirukset. Neljäsosalla lapsista todettiin sekavirusinfektio (kaksi tai useampi virus samanaikaisesti).

2. *Mikä on bakteeri-infektioiden, kliinisten bakteeritautien tai bakteerikomplikaatioiden esiintyvyyys virusinfektion laukaisemassa uloshengitysvaikeudessa?*

Yleisimmäksi bakteeri-infektioksi todettiin välikorvatulehdus, joka liittyi yleisimmin RSV-infektioon. Noin viidesosalla ≥ 3 -vuotiaista lapsista todettiin nenän sivuontelotulehdus. Serologinen näyttö bakteeri-infektiosta saatiin viidesosalle lapsista, joista *S. pneumoniae* oli yleisin. Bakteerikeuhkokuume on harvinainen liitännäisinfektio virusten laukaisemassa uloshengitysvaikeudessa. Laboratorio- ja radiologiset tutkimukset ovat tarpeettomia keskivaikean (ei- tehohoitoa) edellyttävän lasten uloshengitysvaikeuden hoidossa.

3. *Mikä on systeemisen prednisolonin teho RS- ja rinovirusinfektioon liittyvässä uloshengitysvaikeudessa alle 3-vuotiailla lapsilla?*

Prednisolonilla ei ollut vaikutusta sairaalahoidon pituuteen. Jälkianalyyseissa todettiin, että rinovirusinfektiossa prednisoloni vähensi uusien kohtausten määrää kahden kuukauden seurannan aikana, muttei RSV infektiossa eikä koko aineistossa.

4. *Mikä on systeemisen prednisolonin ja riskitekijöiden vaikutus toistuvaan uloshengitysvaikeuteen (≥ 3) sairaalahoitoa edellyttäneen ensimmäisen bronkioliitin jälkeen 12 kuukauden seurannan aikana?*

Riskitekijöitä toistuvalla uloshengitysvaikeudelle 3-35-kuukauden ikäisillä lapsilla olivat atopia, äidin astma, rinovirusinfektio ja alle 12 kuukauden ikä. Prednisoloni vähensi merkittävästi toistuvaa uloshengitysvaikeutta rinoviruspositiivisilla ja ihottumaisilla lapsilla. Tulos on syytä varmistaa prospektiivisin tutkimuksin.

8. KIITOKSET

Olen tehnyt Vinku-tutkimusta vuosina 2001–2010. Kiitos esimiehilleni professori Olli Simellille ja Marja-Riitta Ståhlbergille mahdollisuudesta työskennellä TYKS:n lasten-klinikalla.

Erityinen kiitos kuuluu ohjaajilleni professori Olli Ruuskaselle ja dosentti Tuomas Jartille. Vaikka väitöskirjan valmistumiseen kului lähes kymmenen vuotta, heitä ei voi siitä arvostella. Heillä on ollut aina aikaa ohjata ja kommentoida käsikirjoituksia ripeässä aikataulussa. Heidän ylivoimaisuutensa tutkijoina on tuntunut hämmäntävältä ja ansaittu kritiikki on välillä ajanut minut lähes epätoivon partaalle. Olen kuitenkin sen myötä oppinut arvostamaan tiedemaailmaa ja kovan työn merkityksen tulosten saamiseksi. Kiitän dosentti Mikä Mäkelää ja dosentti Timo Vantoa heidän panoksestaan tutkimuksen suunnittelussa.

Väitöskirjani esitarkastajina toimivat professori Timo Vesikari ja dosentti Eeva Salo. He tekivät asiantuntevia ja rakentavia parannusehdotuksia, kiitos heille. Kiitän dosentti Robert Paulia käsikirjoituksen kielen viimeistelystä.

Kiitos monien vuosien aikana saamastani tuesta työtovereilleni dosentti Ville Peltolalle, LT Aino Ruoholalle, LT Leena Kainulaiselle ja professori Jussi Mertsolalle sekä dosentti Terho Heikkiselle. Leena Kainulainen on ollut minulle tärkeä henkireikä ja hän on auttanut tutkimuksen loppuvaiheen käytännön asioissa. Haluan kiittää erityisesti Aino Ruoholaa asiantuntevasta avusta IV osatyön tutkimusaineiston analyysessä tehtäessä.

Yhteistyökumppaneista haluan kiittää Turun yliopiston virusopinlaitoksen, dosentti Tytti Vuorista, dosentti Raija Vainionpäättä, dosentti Matti Warista, FM Riikka Österbackaa – lastenradiologi LL Raimo Virkkiä – kliinisen fysiologian laitoksen, professori Jaakko Hartialaa – terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen, professori Maija Leinosta ja TYKS:n osasto 415 henkilökuntaa.

Ilman tutkimushoitajien työpanosta tämäkään projekti ei olisi ollut mahdollinen, kiitos Anne Nurmelle, Kaisu Kaistiselle ja Asta Simolalle.

Kiitos vaimolleni ja lapsilleni, että he ovat jaksaneet vuosien ajan sietää kymmeniä paperikasoja ympäri kotiamme. Ilman heidän kärsivällisyyttään ja vaimoni kannustusta tämä projekti ei olisi valmistunut.

Tutkimustani ovat taloudellisesti tukeneet Lastentautien tutkimussäätiö, Maud Kuistilan Muistosäätiö, Hengitystiesairauksien tutkimussäätiö, Avohoidon tutkimussäätiö sekä Lounais-Suomen Allergiatutkimussäätiö.

9. KIRJALLISUUSVIITTEET

- AAP, American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
- AAP, American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in pre-term infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.
- AAP, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis 2006. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
- Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants. Impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 605-610.
- Abul-Ainine A ja Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86: 276-279.
- Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Åberg N ym. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 343-350.
- Agertoft L ja Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069.
- Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2638-2641.
- Aguilar JC, Pérez-Breña MP, García ML, Cruz N, Erdman DD, Echevarría JE. Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1191-1195.
- Aitken M ja Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 244-248.
- Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, Kornguth P, Rosenfield N, Leventhal JM. Usefulness of chest radiographs in children with acute lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 1987; 111:187-193.
- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12891-12896.
- Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson MA ym. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007a; 81: 4130-4136.
- Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Österback R ym. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007b; 44: 904-910.
- Allen CW ja Alexander SI. Adenovirus associated haematuria. *Arch Dis Child* 2005; 90: 305-306
- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-1488.
- Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mihrshahi S, Leeder SR, Oddy W ym. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1438-1444.
- Alper CM, Winther B, Mandel EM, Hendley JO, Doyle WJ. Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 17-21.
- Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT ym. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008; 122: 229-237.
- Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003; 88: 135-138.
- Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47: 537-542.
- Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 617-619.
- Andréoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Wattré P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol* 2000; 61: 341-346.
- Annus T, Björkstén B, Mai XM, Nilsson L, Riikjäär MA, Sandin A ym. Wheezing in relation to atopy and environmental factors in Estonian and Swedish schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1846-1853.
- Anttila E, Peltoniemi O, Haumont D, Herting E, ter Horst H, Heinonen K ym. Early neonatal dexamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of dexamethasone therapy. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 472-481.
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-288.

- Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics* 2008; 121: e631-637.
- Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O, Mertsola J, Nantö-Salonen K, Halonen P. Rhinovirus in acute otitis media. *J Pediatr* 1988; 113: 693-695.
- Arruda E, Boyle TR, Winther B, Pevear DC, Gwaltney JM Jr, Hayden FG. Localization of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. *J Infect Dis* 1995; 171: 1329-1333.
- Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ Jr, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2864-2868.
- Arshad SH, Kurukulaarachy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-508.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F ym. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK ym. and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
- Astmaohjelma 1994-2004. Seurantaraportti. Työryhmämuistioita 1998:21. Helsinki: Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, 1998.
- Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 956-973.
- Avadhanula V, Rodriguez CA, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC ym. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol* 2006a; 80: 629-636.
- Avadhanula V, Rodriguez CA, Ulett GC, Bakaletz LO, Adderson EE. Nontypeable *Haemophilus influenzae* adheres to intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on respiratory epithelial cells and upregulates ICAM-1 expression. *Infect Immun* 2006b; 74: 830-838.
- Avellón A, Pérez P, Aguilar JC, Lejarazu R, Echevarría JE. Rapid and sensitive diagnosis of human adenovirus infections by a generic polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2001; 92: 113-120.
- Avila PC, Abisheganaden JA, Wong H, Liu J, Yagi S, Schnurr D ym. Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 923-932.
- Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr ym; Care Network. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-1135.
- Baer G, Schaad UB, Heininger U. Clinical findings and unusual epidemiologic characteristics of human metapneumovirus infections in children in the region of Basel, Switzerland. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 63-69.
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 838-860.
- Barnes PJ ja Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905-1917.
- Bartlett NW, Walton RP, Edwards MR, Anisenco J, Caramori G, Zhu J ym. Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nat Med* 2008; 14: 199-204.
- Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 593-597.
- Bastien N, Anderson K, Hart L, Van Caesele P, Brandt K, Milley D ym. Human coronavirus NL63 infection in Canada. *J Infect Dis* 2005; 191:503-506.
- Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-850.
- Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107: 605-608.
- Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy--a review. *Virus Genes* 2006; 33: 235-252.
- Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH, for the International RSV Study Group. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 215-220.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P ym. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 195-202.
- Bentley AM, Durham SR, Robinson DS, Menz G, Storz C, Cromwell O ym. Expression of endothelial and leukocyte adhesion molecules intercellular adhesion molecule-1, E selectin, and vascular cell adhesion molecule-1 in the bronchial mucosa in steady-state and allergen-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 857-868.

- Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichosky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2005; 94: 866-871.
- Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D ym. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-166.
- Bermann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V ym. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-970.
- Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 200; 31: 284-288.
- Bialasiewicz S, Whiley DM, Lambert SB, Jacob K, Bletchly C, Wang D ym. Presence of the newly discovered human polyomaviruses KI and WU in Australian patients with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol* 2008; 41: 63-68.
- Bianco A, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Th2 cytokines exert a dominant influence on epithelial cell expression of the major group human rhinovirus receptor, ICAM-1. *Eur Respir J* 1998; 12: 619-626.
- Bianco A, Whiteman SC, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 339-345.
- Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C ym. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1341-1346.
- Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-728.
- Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-346.
- Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004881.
- Blomqvist S, Skyttä S, Roivainen M, Hovi T. Rapid detection of human rhinoviruses in nasopharyngeal aspirates by a microwell reverse transcription-PCR-hybridization assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2813-2816.
- Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol* 2002; 66: 263-268.
- Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child* 2004; 89: 363-367.
- Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L ym. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-640.
- Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer I, Wjst M, Heinrich J. Margarine consumption and allergy in children. *Am J of Respir Crit Care Med* 2001; 163: 277-279.
- Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT ym. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Resp J* 1999; 14: 144-149.
- Bonville CA, Mehta PA, Krilov LR, Rosenberg HF, Domachowske JB. Epithelial cells infected with respiratory syncytial virus are resistant to the anti-inflammatory effects of hydrocortisone. *Cell Immunol* 2001; 213: 134-140.
- Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Zuccotti GV, Marseglia G, Lanari M ym. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 677-684.
- Bossios A, Psarras S, Gourgiotis D, Skevaki CL, Constantopoulos AG, Saxoni-Papageorgiou P ym. Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005; 6: 114.
- Bossios A, Gourgiotis D, Skevaki CL, Saxoni-Papageorgiou P, Lötvall J, Psarras S ym. Rhinovirus infection and house dust mite exposure synergize in inducing bronchial epithelial cell interleukin-8 release. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1615-1626.
- Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Shultheiss HP, McCarthy R ym. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466-472.
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-870.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A ym. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
- Brandenburg AH, Kleinjan A, van Het LB, Moll HA, Timmerman HH, de Swart RL ym. Type 1-like immune response is found in children with respiratory syncytial virus infection regardless of clinical severity. *J Med Virol* 2000; 62: 267-277.

- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L *ym*; for the Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-877.
- Braunstaal GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-476.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E *ym*. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-771.
- Briese T, Renwick N, Venter M, Jarman RG, Ghosh D, Köndgen S *ym*. Global distribution of novel rhinovirus genotype. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 944-947.
- Brouard J, Freymuth F, Toutain F, Bach N, Vabret A, Gouarin S *ym*. [Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children]. *Arch Pediatr* 2002; Suppl 3: 365-371.
- Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE *ym*. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104: e77.
- Bruno B, Gooley T, Hackman RC, Davis C, Corey L, Boeckh M. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 341-352.
- Bryan DL, Hart P, Forsyth KD, Gibson R. Modulation of respiratory syncytial virus-induced prostaglandin E2 production by n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human respiratory epithelium. *Lipids* 2005; 40: 1007-1011.
- Bryan DL, Forsyth KD, Hart PH, Gibson RA. Polyunsaturated fatty acids regulate cytokine and prostaglandin E2 production by respiratory cells in response to mast cell mediators. *Lipids* 2006; 41: 1101-1107.
- Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD *ym*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185: 1222-1228.
- BTS/SIGN, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 Suppl 4: iv1-121.
- Bufe A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, Ernst M. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon-alpha release. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 82-88.
- Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL *ym*. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 280-285.
- Burman LA, Leinonen M, Trollfors B. Use of serology to diagnose pneumonia caused by nonencapsulated Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. *J Infect Dis* 1994; 170: 220-222.
- Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J *ym*. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
- Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994; 94: 2200-2208.
- Calvo C, Garcia-Garcia ML, Centeno M, Pérez-Breña P, Casas I. Influenza C virus infection in children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1621-1622.
- Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 904-948.
- Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carvajal O, Pérez-Breña P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 677-680.
- Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA *ym*. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 551-557.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR *ym*. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-795.
- Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC *ym*. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006; 129: 676-682.
- Cambonie G, Milési C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC *ym*. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 1865-1872.
- Camilli AE, Holberg CJ, Wright AL, Taussig LM. Parental childhood respiratory illness and respiratory illness in their infants. *Group Health Medical Associates. Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 275-280.
- Campbell H, Byass P, Forgie IM, Lloyd-Evans N. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1989; 1: 899-900.
- Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 99-102.

- Carballal G, Videla C, Misirlian A, Requeijo PV, Aguilar M. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr* 2002; 2: 6.
- Carlsen KH, Ørstavik I, Leegaard J, Hoeg H. Respiratory virus infections and aeroallergens and acute bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1984; 59: 310-315.
- Carlsen KH, Larsen S, Ørstavik I. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later recurrent obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1987a; 70: 86-92.
- Carlsen KH, Larsen S, Bjerve Ö, Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987b; 3: 153-160.
- Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Ørstavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1428-1433.
- Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 355-359.
- Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 964-966.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1436.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-1349.
- Castro-Rodríguez JA ja Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145: 172-177.
- Castro-Rodríguez JA, Daszencies C, Garcia M, Meyer M, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 947-953.
- Castro-Rodríguez JA ja Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123: e519-525.
- Catalino-Pons C, Bue M, Laude H, Cattani F, Moulin F, Menager C ym. Human bocavirus infection in hospitalized children during winter. *Pediatr Infect Dis* 2007; 26: 959-960.
- Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM ym. Early Daycare: More Airway Symptoms Early in Life, No Prevention of Asthma Symptoms or Atopy at 8 Years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 491-498.
- Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST ym. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1239-1243.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 941-947.
- Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J ym. Evaluation of the Directigen FluA+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1675-1680.
- Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocced swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol* 2008; 42: 65-69.
- Chang YT, Yang YH, Chiang BL. The significance of a rapid cold hemagglutination test for detecting mycoplasma infections in children with asthma exacerbation. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 28-32.
- Chano F, Rousseau C, Laferrière C, Couillard M, Charest H. Epidemiological survey of human metapneumovirus infection in a large pediatric tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5520-5525.
- Charles PG. Early diagnosis of lower respiratory tract infections (point-of-care tests). *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 176-182.
- Chavasse RJPG, Seddon P, Bara A, McKean MC. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002873.
- Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 878-884.
- Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 255-262.
- Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP, Ke GM, Lin YC, Lin KH ym. Respiratory adenoviral infections in children: A study of hospitalized cases in southern Taiwan in 2001-2002. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 279-284.
- Chen CH, Lin YT, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Kao CL ym. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2008a; 19: 166-172.
- Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008b; 63: 1418-1427.
- Cheng CC, Huang LM, Kao CL, Lee PI, Chen JM, Lu CY ym. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004-2005. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 633-640.

- Cheuk DK, Tang IW, Chan KH, Woo PC, Peiris MJ, Chiu SS. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 995-1000.
- Chieochansin T, Samransamruajkit R, Chutinimitkul S, Payungporn S, Hiranras T, Theamboonlers A ym. Human bocavirus (HBoV) in Thailand: clinical manifestations in a hospitalized pediatric patient and molecular virus characterization. *J Infect Dis* 2008; 56: 137-1342.
- Chiu SS, Chan KH, Chu KW, Kwan SW, Guan Y, Poon LL ym. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1721-1729.
- Cho SH, Reponen T, LeMasters G, Levin L, Huang J, Meklin T ym. Mold damage in homes and wheezing in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 539-545.
- Choi EH, Lee HJ, Yoo T, Chanock SJ. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis* 2002; 186: 1207-1211.
- Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA ym. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 585-592.
- Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S ym. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 815-823.
- Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15: 77-84.
- Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1254-1256.
- Chung HL, Park HJ, Kim SG. Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007a; 18: 94-99.
- Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW, Kim CK. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007b; 79: 1238-1243.
- Chung JY, Han TH, Kim SW, Hwang ES. Genotype variability of human metapneumovirus, South Korea. *J Med Virol* 2008; 80: 902-905.
- Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Caronica GW. Allergen-specific challenge induces intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1653-1659.
- Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ ym. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328:1665-1669.
- Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61: 503-506.
- Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Prednisolone and salbutamol in the hospital treatment of acute asthma. *Arch Dis Child* 1994; 70: 170-173.
- Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 116-120.
- Contoli M, Caramori G, Mallia P, Johnston S, Papi A. Mechanisms of respiratory virus-induced asthma exacerbations *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 137-145.
- Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PAB, Bartlett NW ym. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12: 1023-1026.
- Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST ym. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359: 831-834.
- Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD ym; Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331-339.
- Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD ym. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 175-180.
- Crane J, O'Donnell TV, Prior IA, Waite DA. The relationships between atopy, bronchial hyperresponsiveness, and a family history of asthma: a cross-sectional study of migrant Tokelauan children in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 768-772.
- Csonka P, Mertsola J, Kaila M, Ashorn P. Regional variation in the diagnosis of asthma among preschool-age children. *Pediatr Allergy Immunol* 2000a; 11: 189-192.
- Csonka P, Mertsola J, Klaukka T, Kaila M, Stålberg MR, Ashorn P. Corticosteroid therapy and need for hospital care in wheezing preschool children. *Eur J Clin Pharmacol* 2000b; 56: 591-596.
- Csonka P. Management of the wheezing toddler. Diagnostic practices, therapy, and predictors of symptom persistence. *Acta Universitatis Tamperensis* 814. Tampereen yliopistopaino Oy Juvenes Print, Tampere 2001.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajärvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway dis-

- ease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 725-730.
- Culley FJ, Pollott J, Openshaw Jm. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196: 1381-1386.
- Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.
- Dabbous IA, Tkachyk JS, Tamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966; 37: 477-484.
- Dagan R, Shriker O, Hazan I, Leibovitz E, Greenberg D, Schlaeffer ym. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 669-673.
- Dakhama A, Park JW, Taube C, Joetham A, Balhorn A, Miyahara N ym., Takeda K, Gelfand EW. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 2005; 175: 1876-1883.
- Damen M, Minnaar R, Glasius P, van der Ham A, Koen G, Wertheim P ym. Real-time PCR with an internal control for detection of all known human adenovirus serotypes. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3997-4003.
- Daugbjerg P, Brenøe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK ym. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 547-551.
- Davies HD, Wang EE, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 600-604.
- Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/ asthma during November 1998-2005: A national UK audit. *Arch Dis Child* 2008; 93: 952-958.
- Davis SF, Sutter RW, Strebel PM, Orton C, Alexander V, Sanden GN ym. Concurrent outbreaks of pertussis and Mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 621-628.
- Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 209-211.
- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 263-273.
- de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C ym. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 14-20.
- De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-921.
- de Kluijver J, Evertse CE, Sont JK, Schrupf JA, van Zeijl-van der Ham CJ, Dick CR. Are rhinovirus-induced airway responses in asthma aggravated by chronic allergen exposure? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1174-1180.
- de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G; Italian Study on Asthma in Young Adults study group. Incidence and remission of asthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 228-235.
- Del Beccaro MA, Mendelman PM, Inglis AF, Richardson MA, Duncan NO, Clausen CR ym. Bacteriology of acute otitis media: a new perspective. *J Pediatr* 1992; 120: 81-84.
- Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 76-80.
- Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 43-50.
- Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ ym. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 499-507.
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S ym. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853-859.
- Devereux G, Macdonald H, Hawrylowicz C. Vitamin D and asthma: time for intervention? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 739-740.
- Devulapalli CS, Haaland K, Pettersen M, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study. *Eur Respir J* 2004; 23: 869-875.
- Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P ym. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63: 8-13.
- Diament MJ. The diagnosis of sinusitis in infants and children: x-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Diagnostic imaging of pediatric sinusitis. J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 442-444.
- do Carmo Debur M, Bordignon J, Duarte dos Santos CN, Vidal LR, Nogueira MB, de Almeida SM ym. Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in southern Brazil. *J Clin Virol* 2007; 39: 59-62.
- Dobson JV, Stephens Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of al-

- buterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 361-368.
- Domachowske JB, Bonville CA, Ali-Ahmad D, Dyer KD, Easton AJ, Rosenberg HF. Glucocorticoid administration accelerates mortality of pneumovirus-infected mice. *J Infect Dis* 2001; 184:1518-1523.
- Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C, Azuara M, Gali N, Mainou A ym. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2161-2163.
- Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpää R, Kleemola M, Rätty R ym. Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 806-812.
- Don M, Valent F, Korppi M, Falletti E, De Candia A, Fasoli L ym. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 129-137.
- Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J ym. and the C. pneumoniae Workshop Participants. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001a; 33: 492-503.
- Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001b; 32: 824-825.
- Doyle LW. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 570-576.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S ym. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-1976.
- Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H ym. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 36: 339-353.
- Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG ym. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
- Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Räsänen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001; 56: 425-428.
- Dunder T, Renko M, Uhari M. Obstruktiiivisen bronkiiitin hoito. *Duodecim* 2006; 122: 459-461.
- Dunder T, Juntti H, Renko M, Kokkonen J, Waris M, Uhari M. Consumption of asthma medication after RS-virus epidemic--a population based survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2007a; 18: 105-109.
- Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007b; 161: 1972-977.
- Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1155-1157.
- Eaton MD, Meikejohn G, Van Herick W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos. *J Exp Med* 1944; 79: 649-667.
- Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Yoshioka M, Ma X ym. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J Med Virol* 2003; 70: 281-283.
- Ebihara T, Endo R, Ishiguro N, Nakayama T, Sawada H, Kikuta H. Early reinfection with human metapneumovirus in an infant. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5944-5946.
- Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent-antibody test. *J Clin Microbiol* 2005a; 43: 1138-1141.
- Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005b; 75: 463-465.
- Echavarría M, Maldonado D, Elbert G, Videla C, Rappaport R, Garballal G. Use of PCR to demonstrate presence of adenovirus B, C or F, as well as coinfection with two adenovirus species in children with flu-like symptoms. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 625-627.
- Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002; 122: 935-939.
- Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-2235.
- Edwards MR, Hewson CA, Laza-Stanca V, Lau HT, Mukaida N, Hershenson MB ym. Protein kinase R, IκappaB kinase-beta and NF-κappaB are required for human rhinovirus induced pro-inflammatory cytokine production in bronchial epithelial cells. *Mol Immunol* 2007; 44: 1587-1597.
- Ehrlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000; 105: 79-83.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB ym. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.
- Elphick HE, Ritson S, Rigby AS, Everard ML. Phenotype of acute respiratory syncytial virus induced lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr* 2007; 96: 307-309.
- Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and

- without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002; 91: 593-598.
- Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR ym. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 727-732.
- Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirkoohi R, Ma X ym. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3218-3223.
- Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, Kimpen JL, Bont LJ; RSV Corticosteroid Study Group. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b897. doi: 10.1136/bmj.b897.
- Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML ym. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 19: 492-498.
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 775-779.
- Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R ym. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1142-1146.
- Esposito S, Droghetti R, Bosis S, Claut L, Marchisio P, Principi N. Cytokine secretion in children with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 122-127.
- Esposito S, Bosis S, Colombo R, Carlucci P, Faelli L, Fossali E ym. Evaluation of rapid assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 365-367.
- Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Begliatti E, Rognoni A ym. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *J Med Virol*. 2006; 78: 1609-1615.
- Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD001279.
- Everard ML. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. The case for the pro's. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: S98-S100.
- Falck G, Gnarp J, Gnarp H. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 549-554.
- Falsey AR ja Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 518-524.
- Farah MM, Padgett LB, McLario DJ, Sullivan KM, Simon HK. First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 333-336.
- Fasoli L, Paldanius M, Don M, Valent F, Vetrugno L, Korppi M ym. *Simkania negevensis* in community-acquired pneumonia in Italian children. *Scan J Infect Dis* 2008; 40: 269-272.
- Fayon M, Just J, Thien HV, Pascual L, Sandouk G, Grimfeld A. Bacterial flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1216-1222.
- Ferwerda A, Moll HA, de Groot. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 483-489.
- Fjaerli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr* 2005; 5: 31.
- Fleming HE, Little FF, Schnurr D, Avila PC, Wong H, Liu J ym. Rhinovirus-16 colds in healthy and in asthmatic subjects: similar changes in upper and lower airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 100-108.
- Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children - A meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 95-99.
- Friedman MG, Dvoskin B, Kahane S. Infections with the chlamydia-like microorganism *Simkania negevensis*, a possible emerging pathogen. *Microbes Infect* 2003; 5: 1013-1021.
- Friedman MG, Kahane S, Dvoskin B, Hartley JW. Detection of *Simkania negevensis* by culture, PCR, and serology in respiratory tract. *J Clin Pathol* 2006; 59: 331-333.
- Foucard T ja Sjöberg O. A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr* 1984; 73: 577-583.
- Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, B. Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH ym. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6212-6216.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D ym. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-2822.
- Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodière M, Segondy M. Human bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1251-1253.
- Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, Hall CE, Spigland I, Kogon A ym. The virus watch program: a contin-

- uing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 25-50.
- Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-347.
- Freytmuth F, Vabret A, Galateau-Salle F, Ferey J, Eugene G, Petitjean J ym. Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 31-40.
- Freytmuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J ym. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999; 13: 131-139.
- Freytmuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L ym. Comparison of Multiplex PCR Assays and Conventional Techniques for the Diagnostic of Respiratory Virus Infections in Children Admitted to Hospital With an Acute Respiratory Illness. *J Med Virol* 2006; 78: 498-504.
- Frick AG, Joseph TD, Pang L, Rabe AM, St Geme JW 3rd, Look DC. Haemophilus influenzae stimulates ICAM-1 expression on respiratory epithelial cells. *J Immunol* 2000; 164: 4185-4196.
- Friedlander SL ja Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 267-273.
- Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF ym. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 195: 1038-1045.
- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN ym; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
- Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93: 907-912.
- Gamomski AM ja Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001266.
- Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Vázquez MC, Casas I. Detection of human bocavirus in ill and healthy Spanish children. A 2-year study. *Arch Dis Child* 2009 Jan 15.
- Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B ym. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 863-871.
- Garcia-Garcia ML, Calvo S, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F ym. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 458-464.
- García-García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Quevedo S, Bracamonte T ym. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 358-360.
- Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E44.
- Garofalo R, Sabry M, Jamaluddin M, Yu K, Casola A, Ogre PL ym. Transcriptional activation of the interleukin-8 gene by respiratory syncytial virus infection in alveolar epithelial cells: nuclear translocation of the RelA transcription factor as a mechanism producing airway mucosal inflammation. *J Virol* 1996; 70: 8773-8781.
- Gehlhar K, Bilitewski C, Reinitz-Rademacher K, Rohde G, Bufe A. Impaired virus-induced interferon-alpha2 release in adult asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 331-337.
- Gendrel D, Guedj R, Pons-Catalano C, Emerian A, Raymond J, Rozenberg R ym. Human bocavirus in children with acute asthma. *Clin Infect Dis* 2007; 45:404-405.
- Gent JF, Ren P, Belanger K, Triche E, Bracken MB, Holford TR ym. Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A781-786.
- Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003a; 91: 270-274.
- Gentile DA, Doyle WJ, Zeevi A, Howe-Adams J, Kapadia S, Trecki J ym. Cytokine gene polymorphisms moderate illness severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *Hum Immunol* 2003b; 64: 338-344.
- Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997a; 155: 1159-1161.
- Gern J, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997b; 155: 1872-1876.
- Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 668-674; quiz 675.
- Gern JE, Brooks GD, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD ym. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 72-78.

- Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A ym. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006; 78: 938-949.
- Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman W, Vora H, Rappaport E ym. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55: 271-276.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429-436.
- GINA, Global Initiative for Asthma, 2009. <http://www.ginasthma.com>
- Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Pædiatr Scand* 1990; 79: 1052-1058.
- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1065-1068.
- Glezen WP. Asthma, influenza, and vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1199-1206.
- Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Ngji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 213-220.
- Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997; 38: 326-328.
- Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood- what happens then? *Acta Pædiatr* 2006; 95: 471-478.
- Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Pædiatr* 2007; 96: 1030-1035.
- Gold DR, Bloomberg GR, Cruikshank WW, Visness CM, Schwarz J, Kattan M ym. Parental characteristics, somatic fetal growth, and season of birth influence innate and adaptive cord blood cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1078-1087.
- González Y, Martino R, Badell I, Pardo N, Sureda A, Brunet S ym. Pulmonary enterovirus infections in stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 511-513.
- Gouarin S, Vabret A, Dina J, Petitjean J, Brouard J, Cuvillon-Nimal D, Freymuth F. Study of influenza C virus infection in France. *J Med Virol* 2008; 80: 1441-1446.
- Grant CC, Duggan AK, Santosham M, DeAngelis C. Oral prednisone as a risk factor for infections in children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 58-63.
- Greenberg D, Banerji A, Friedman MG, Chiu CH, Kahane S. High rate of Simkania negevensis among Canadian Inuit infants hospitalized with lower respiratory infections. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 506-508.
- Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 817-823.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-375.
- Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 1007-1012.
- Grossman LK ja Caplan SE. Clinical, laboratory, and radiological information in the diagnosis of pneumonia in children. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 43-46.
- Grunstein MM, Hakonarson H, Whelan R, Yu Z, Grunstein JS, Chuang S. Rhinovirus elicits proasthmatic changes in airway responsiveness independently of viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 997-1004.
- Grünberg K, Timmers MC, Smits HH, de Klerk EP, Dick EC, Spaan WJ ym. 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.
- Grünberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ, Brahim JJ, Dick EC, Sterk PJ ym. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1015-1023.
- Grünberg K, Sharon RF, Sont JK, In 't Veen JC, Van Schadewijk WA, De Klerk EP ym. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1816-1822.
- Gruteke P, Glas AS, Dierdorff M, Vreede WB, Pilon JW, Bruisten SM. Practical implementation of a multiplex PCR for acute respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5596-5603.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M ym. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 1282-1287.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ ym. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with

- atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-245.
- Haahntela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M ym. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006; 61: 663-670.
- Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M ym. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009; 374: 605.
- Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Åberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61: 447-453.
- Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 83-87.
- Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S ym. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983; 308: 1443-1447.
- Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-271.
- Halonen P, Rocha E, Hierholzer J, Holloway B, Hyypiä T. Detection of enteroviruses and rhinoviruses in clinical specimens by PCR and liquid-phase hybridization. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 648-653.
- Halonen P, Herholzer J, Ziegler T. Advances in the diagnosis of respiratory virus infections. *Clin Diagn Virol* 1996; 5: 91-100.
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Pædiatr* 2004; 93:1294-1300.
- Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 983-990.
- Hament JM, Aerts PC, Fleer A, Van Dijk H, Harmsen T, Kimpfen JL ym. Enhanced adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Res* 2004; 55: 972-978.
- Hamparian VV, Colonne RJ, Cooney MK, Dick EC, Gwaltney JM Jr, Hughes JH ym. A collaborative report: rhinoviruses--extension of the numbering system from 89 to 100. *Virology* 1987; 159: 191-192.
- Hamre D, Been M. Virologic studies of acute respiratory disease in young adults. V. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance. *Am J Epidemiol* 1972; 96: 94-106.
- Hanna S, Tibby SM, Durwald A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Pædiatr* 2003; 92: 430-434.
- Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H ym. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
- Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L ym. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 2000; 105: 61-70.
- Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F ym. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 134-139.
- Harley KG, Macher JM, Lipsett M, Duramad P, Holland NT, Prager SS ym. Fungi and pollen exposure in the first months of life and risk of early childhood wheezing. *Thorax* 2009; 64: 353-358.
- Harris J ja Werling D. Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. *Cell Microbiol* 2003; 5: 671-680.
- Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-964.
- Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003123.
- Hassan J, Irwin F, Dooley S, Connell J. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population: analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma. *Hum Immunol* 2008; 69: 851-855.
- Hassantoufighi A, Oglesbee M, Richter BW, Prince GA, Hemming V, Niewiesk S ym. Respiratory syncytial virus replication is prolonged by a concomitant allergic response. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148: 218-229.
- Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, Tantisira KG, Meyers DA, Peters SP ym. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1376-1383.e7.
- Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, Najman JM, Williams GM, O'Callaghan MJ. Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax* 2009; 64: 810-814.
- Heikkinen T ja Ruuskanen O. Signs and symptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 26-29.
- Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340: 260-264.
- Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4337-4339.

- Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toikka P, Lintu M ym. Incidence of influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S204-S206.
- Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T ym. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190: 1369-1373.
- Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F64-F68.
- Heikkinen T, Österback R, Peltola V, Jartti T, Vainionpää R. Human metapneumovirus in infections in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 101-106.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Laurila A, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L ym. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-991.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Laurila A, Jokinen C, Kleemola M, Saikku P. Chlamydia pneumoniae is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospective, population-based study. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 255-259.
- Heiskanen-Kosma T, Paldanius M, Korppi M. Simkania negevensis may be a true cause of community acquired pneumonia in children. *Scan J Infect Dis* 2008; 40: 127-130.
- Helminen M, Nuolivirta K, Virta M, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T ym. IL-10 gene polymorphism at -1082 A/G is associated with severe rhinovirus bronchiolitis in infants. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 391-395.
- Hendeles L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children. *J Pediatr* 2003; 142: S40-S44.
- Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI ym. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183-190.
- Henderson M ja Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 214-215.
- Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammary N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 386-392.
- Henderson J, Granel R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A ym. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63: 974-980.
- Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S11-S18.
- Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-926.
- Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP ym. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 239-247.
- Hierholzer JC, Johansson KH, Anderson LJ, Tsou CJ, Halonen PE. Comparison of monoclonal time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal capture-biotinylated detector enzyme immunoassay for adenovirus antigen detection. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1662-1667.
- Hierholzer JC, Bingham PG, Coombs RA, Johansson KH, Anderson LJ, Halonen PE. Comparison of monoclonal antibody time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal antibody capture-biotinylated detector enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus antigen detection. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1243-1249.
- Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 262-274.
- Hilleman MR ja Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 85: 183-188.
- Hirsilä M, Kauppila J, Tuomaala K, Grekula B, Puhakka T, Ruuskanen O ym. Detection by reverse transcription-polymerase chain reaction of influenza C in nasopharyngeal secretions of adults with a common cold. *J Infect Dis* 2001; 183(8): 1269-1272.
- Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souëf PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-1064.
- Hoebee B, Rietveld E, Bont L, Oosten M, Hodemaekers HM, Nagelkerke NJ ym. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis* 2003; 187: 2-11.
- Hoebee B, Bont L, Rietveld E, van Oosten M, Hodemaekers HM, Nagelkerke NJ ym. Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2004; 189: 239-247.
- Hoffjan S, Ostrovnaia I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R ym. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 511-518.
- Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnaia I, Roberg K, Evans M, Mirel DB ym. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 696-704.
- Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourtit MJ, Smit FJ ym. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 328-333.

- Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J ym. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1731-1736.
- Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 16-24.
- Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1084-1092.
- Horowitz L, Zafrir O, Gilboa S, Berger I, Wolach B. Acute asthma. Single dose oral steroids in paediatric community clinics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 526-530.
- Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J, Aoike N. Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchial mucosa in patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 722-730.
- Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000; 55: 1023-1027.
- Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo ST, Giesick JS ym. Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 2000; 182:1218-1221.
- Husemoen LL, Glümer C, Lau C, Pisinger C, Mørch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy* 2008; 63: 575-582.
- Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL ym. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
- Hyvärinen M, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Asthma at teenage after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005a; 40: 316-323.
- Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr* 2005b; 94: 1378-1783.
- Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Sep 30.
- Hytönen M, Atula T, Pitkäranta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 543: 154-157.
- Hyypiä T, Puhakka T, Ruuskanen O, Mäkelä M, Arola A, Arstila P. Molecular diagnosis of human rhinovirus infections: comparison with virus isolation. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2081-2083.
- Hyypiä T, Roivainen M, Ruuskanen O. Pikornavirukset. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. Mikrobiologia, Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja I. Jyväskylä, Duodecim, 2010; 512-523.
- Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M ym; ORACLE. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006; 355: 1682-1689.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C ym; Mas Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-395.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B ym. and the Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-931.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
- Inoue D, Yamaya M, Kubo H, Sasaki T, Hosoda M, Numasaki M ym. Mechanisms of mucin production by rhinovirus infection in cultured human airway epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 154: 484-499.
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
- Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T ym. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 1928-1939.
- Jackson DJ, Ronald E, Gangnon RE, Michael D, Evans MD, Kathy A ym. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-672.
- Jackson DJ, Guilbert TW, Evans MD, Gangnon RE, Roberg KA, Anderson EL ym. Inclusion of rhinovirus wheezing history in early life improves the sensitivity of modifiable asthma predictive index (mAPI). *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: S82.
- Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B ym. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol* 2006; 35: 463-466.
- Jacques J, Moret H, Minette D, Lévêque N, Jovenin N, Deslée G ym. Epidemiological, Molecular, and Clinical Features of Enterovirus Respiratory

- Infections in French Children between 1999 and 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 206-213.
- Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156: S703-711.
- Jakiela B, Brockman-Schneider R, Amileva S, Lee WM, Gern J. Basal cells of differentiated bronchial epithelium are more susceptible to rhinovirus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 517-523.
- Jalonen E, Paton JC, Koskela M, Kerttula Y, Leinonen M. Measurement of antibody responses to pneumolysin—a promising method for the presumptive aetiological diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Infect* 1989; 19: 127-134.
- Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST ym. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B4 and C4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 880-892.
- Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 214-218.
- Jantz MA ja Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1079-1100.
- Jarjour NN, Gern JE, Kelly EA, Swenson CA, Dick CR, Busse WW. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1169-1177.
- Jartti T, Vanto T, Heikkinen T, Ruuskanen O. Systemic glucocorticoids in childhood expiratory wheezing: relation between age and viral etiology with efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2002a; 21: 873-878.
- Jartti T, van den Hoogen, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002b; 360: 1393-1394.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004; 72: 695-699.
- Jartti T, Waris M, Niesters HG, Allander T, Ruuskanen O. Respiratory viruses and acute asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:216.
- Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008a; 32: 314-320.
- Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008b; 27: 1103-1107.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2009a; 28: 311-317.
- Jartti T, Paul-Anttila M, Lehtinen P, Parikka V, Vuorinen T, Simell O ym. Systemic T-helper and T-regulatory cell type cytokine responses in rhinovirus vs. respiratory syncytial virus induced early wheezing: an observational study. *Respir Res* 2009b; 10: 85.
- Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1003-1007.
- Johnston SL, Sanderson G, Pattemore PK, Smith S, Bardin PG, Bruce CB ym. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 111-117.
- Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006; 345: 1589-600.
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L ym. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
- Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME ym. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 719-723.
- Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimäki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy* 2003; 58: 878-884.
- Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 767-773.
- Juvé T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-298.
- Juvé T, Ruuskanen O, Mertsola J. Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scand J Prim Health Care* 2003; 21: 52-56.
- Juvé T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 140-144.
- Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407-420.
- Kafetzis DA, Astra H, Tsolia M, Liapi G, Mathioudakis J, Kallergi K. Otitis and respiratory distress episodes following a respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1006-1010.
- Kahane S, Gonen R, Sayada C, Elion J, Friedman MG. Description and partial characterization of a new Chlamydia-like microorganism. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 109: 329-333.

- Kahane ja Friedman. Antibiotic sensitivity in vitro of *Simkania negevensis*. Saikku P, edit. Proceedings of the Fourth Meeting of European Society for Chlamydia research, Editrice Esculapio, Bologna, Italy, 2000; 397.
- Kahane S, Kimmel N, Friedman MG. The growth cycle of *Simkania negevensis*. *Microbiology* 2002; 148: 735-742.
- Kahane S, Greenberg D, Newman N, Dvoskin B, Friedman MG. Domestic water supplies as a possible source of infection with *Simkania*. *J Infect* 2007; 54: 75-81.
- Kahn JS. Newly identified respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:745-746.
- Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, D'Abramo A Jr, Cosby C, Weibel C ym. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis* 2008; 198: 41-50.
- Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Österback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory virus infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; painossa.
- Kaiser L, Regamey N, Roiha H, Deffernez C, Frey U. Human coronavirus NL63 associated with lower respiratory tract symptoms in early life. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1015-1017.
- Kaiser L, Aubert J-D, Pache J-C, Deffernez C, Rochat T, Garbino J ym. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1392-1399.
- Kajosaari M, Syvänen P, Förars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 2000; 11: 198-202.
- Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1071-1074.
- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134.
- Kalliomäki M ja Isolauri E. Probiotics and down-regulation of the allergic response. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 739-752.
- Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O ym. Serodiagnosis of human bocavirus infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 540-546.
- Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamooh HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1418-1420.
- Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F ym. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis--a clinical trial. *Respiration* 2008; 76: 283-287.
- Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hnese G, Rückert B ym. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1425-1433.
- Karakoc F, Remes ST, Martinez FD, Wright AL. The association between persistent eosinophilia and asthma in childhood is independent of atopic status. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 51-56.
- Karma P, Penttilä M, Sipilä M, Kataja M. Otoroscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I. The value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17: 37-49.
- Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 909-915.
- Karmaus W ja Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 209-217.
- Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R. Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 853-859.
- Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y ym. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 Apr 8.
- Karvonen AM, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S ym. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics* 2009; 124: e329-338.
- Kave HS ja Dowdle WR. Seroepidemiologic survey of coronavirus (strain 229E) infections in a population of children. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 238-244.
- Kendall EC. The development of cortisone as a therapeutic agent. *Les Prix Nobel*. Stockholm: Nordstedt, 1951; 224-42
- Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Wallner H, Kunz C. Contribution of rhinoviruses to respiratory viral infections in childhood: a prospective study in a mainly hospitalized infant population. *J Med Virol* 1988; 25: 455-469.
- Kellner G, Popov-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kunz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Paediatr* 1989; 78: 390-394.
- Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008; 122: e53-61.

- Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML ym. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194: 1276-1282.
- Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste MS, Pallansch M. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 889-893.
- Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ ym. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 314-321.
- Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni NN, Anderson LJ, Erdman DD. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1793-1796.
- Kihlström A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 78-84.
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-208.
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy* 2002; 57: 1130-1135.
- Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia. *Pediatrics* 2000; 105: 372-378.
- Kim IK ja Corcoran T. Recent developments in heliox therapy for asthma and bronchiolitis. *Clin Ped Emerg Med* 2009; 10: 68-74.
- King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN ym. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-137.
- Kistler A, Avila PC, Rouskin S, Wang D, Ward T, Yagi S ym. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis* 2007; 196: 817-825.
- Kjaer BB, Jensen JS, Nielsen KG, Formsgaard A, Böttiger B, Dohn B ym. Lung function and bronchial responsiveness after Mycoplasma pneumoniae infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 567-575.
- Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807-811.
- Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-196.
- Kleemola M, Nokso-Koivisto J, Herva E, Syrjänen R, Lahdenkari M, Kilpi T, Hovi T. Is there any specific association between respiratory viruses and bacteria in acute otitis media of young children? *J Infect* 2006; 52: 181-187.
- Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, Ritter K, Häusler M. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real-time PCR protocol. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1032-1034.
- Kling S, Donninger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K ym. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 672.
- Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Pædiatr* 2000; 89: 654-660.
- Kneyber MC, Blusse van Oud-Albas H, van Vliet M, Uiterwaal CS, Kimpfen JL, van Vught AJ. Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Intensive Care Med* 2005; 31: 680-685.
- Koetz A, Nilsson P, Linden M, van der Hoek L, Ripa T. Detection of human coronavirus NL63, human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children with respiratory tract infections in southwest Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1089-1096.
- Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of interleukin-2, interferon-gamma, and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with Mycoplasma pneumonia: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* 2001; 107: E39.
- Korhonen K, Reijonen TM, Malmström K, Klaukka T, Remes K, Korppi M. Hospitalization trends for paediatric asthma in eastern Finland: a 10-yr survey. *Eur Respir J* 2002; 19: 1035-1039.
- Korhonen K, Dunder T, Klaukka T, Reijonen TM, Issakoff K, Kiviharju M ym. Do inhaled steroids differ from cromones in terms of hospital admission rates for asthma in children? *Acta Pædiatr* 2004; 93: 1612-1618.
- Korhonen K, Dunder T, Klaukka T, Reijonen TM, Korppi M. Use of inhaled corticosteroids decreases hospital admissions for asthma in young children. *World J Pediatr* 2009; 5: 177-81.
- Korppi M, Halonen P, Kleemola M, Launiala K. Viral findings in children under the age of two years with expiratory difficulties. *Acta Pædiatr Scand* 1986; 75: 457-464.
- Korppi M, Halonen P, Kleemola M, Launiala K. The role of parainfluenza viruses in inspiratory difficulties in children. *Acta Pædiatr Scand* 1988; 77: 105-111.
- Korppi M, Leinonen M, Koskela M, Mäkelä H, Launiala K. Bacterial coinfection in children hospitalized with

- respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 687-692.
- Korppi M, Leinonen M, Koskela M, Mäkelä PH, Saikku P, Launiala K. Bacterial infection in under school age children with expiratory difficulty. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 254-259.
- Korppi M, Reijonen T, Pöysä L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1993a; 147: 628-631.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonen P ym. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993b; 152: 24-30.
- Korppi M, Kröger L, Laitinen M. White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections in children. *Scand J Infect Dis* 1993c; 25: 435-440.
- Korppi M ja Kröger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis* 1993d; 25: 207-213.
- Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993e; 82: 360-363.
- Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Juntunen-Backman K, Launiala K. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. An 8-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1079-1084.
- Korppi M, Leinonen M, Saikku P. Chlamydial infection and reactive airway disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 341-342.
- Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004a; 23: 995-999.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004b; 9: 109-114.
- Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen M, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004c; 38: 155-1560.
- Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004d; 46: 545-550.
- Korppi M, Paldanius M, Hyvärinen A, Nevalainen A, Husman T. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children. *Respirology* 2004e; 9: 255-259.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: Serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004f; 9: 109-114.
- Korppi M, Paldanius M, Hyvärinen A, Nevalainen A. Simkania negevensis and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1- to 6-year-old children. *Respirology* 2006; 11: 80-83.
- Korppi M, Leinonen M, Ruuskanen O. Pneumococcal serology in children's respiratory infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 27:167-175.
- Korppi M. Management of bacterial infections in children with asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 869-877.
- Koskinen P, Vuorinen T, Meurman O. Influenza A and B virus IgG and IgM serology by enzyme immunoassays. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 55-64.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 418-425.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003a; 111: 66-71.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003b; 111: e255-261.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Waris M, Vainionpää R, Korppi M. *Pediatr Int* 2008; 50: 506-510.
- Kristjansson S, Lødrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-654.
- Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A ym. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 805-811.
- Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ikko E, Tapiainen T ym. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2003a; 111: e586-589.
- Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in school-children. *Acta Paediatr* 2003b; 92: 34-36.
- Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ikko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1208-1213.
- Kristo A ja Uhari M. Timing of Rhinosinusitis Complications in Children *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 769-771.
- Kromann N ja Green A. Epidemiological studies in Upernavik district, Greenland. Incidence of some

- chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406.
- Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450-454
- KTL, Tartuntataudit Suomessa 2007. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B10/2008. Kansanterveyslaitos (KTL), Infektioepidemiologian ja -torjunnan osasto.
- Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001; 357: 1821-1825.
- Kuehni CE; Swiss Paediatric Pulmonology Group. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 95-100.
- Kumar S ja Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 568-576.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Marttila RJ, Kotilainen P. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 982-987.
- Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO Jr, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1207-1214.
- Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA ym. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398-401.
- Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 680-686.
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-1110.
- Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Antibody response to *Chlamydia pneumoniae* infection in children with respiratory illness. *J Infect Dis* 1998; 177: 720-724.
- Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L ym. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2382-2388.
- Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S ym. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007; 151: 266-70, 270.e1.
- Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: S9-15.
- Laham FR, Israele V, Casellas JM, Garcia AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ ym. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 2004; 189: 2047-2056.
- Lahti M, Löfgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R ym. **Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection.** *Pediatr Res* 2002; 51: 696-699.
- Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J ym. **Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia.** *Thorax* 2009; 64: 252-257.
- Laitinen T. Astman ja allergioiden molekyyli-geenitiset mekanismit. Kirjassa: Kaila M, Korppi M, Mäkelä M, Pelkonen A, Valovirta E toim. Lasten allergiset sairaudet. Suomen lastenlääkäriyhdistyksen Allergiajaosto, Jyväskylä 2008; 34-48.
- Lambert SB, Allen KM, Druce JD, Birch CJ, Mackay IM, Carlin JB ym. **Community epidemiology of human metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens.** *Pediatrics* 2007; 120: e929-937.
- Lambert SB, Whitley DM, O'Neill NT, Andrews EC, Canavan FM, Bletchly C ym. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2008; 122: e615-620.
- Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J ym. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis* 2006; 194: 1398-1402.
- Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojahn CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr* 2005; 5: 7.
- Larrañaga C, Martinez HJ, Palomino MA, Peña CM, Carrión AF, Avendaño CLF. Molecular characterization of hospital-acquired adenovirus infantile respiratory infection in Chile using species-specific PCR assays. *J Clin Virol* 2007; 39: 175-181.
- Larrañaga CL, Ampuero SL, Luchsinger VF, Carrión FA, Aguilar NV, Morales PR ym. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*; 2009; 28: 867-873.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, Cheng VC ym. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2063-2071.
- Lau SK, Yip CC, Tsoi HW, Lee RA, So LK, Lau Y ym. Clinical features and complete genome characteriza-

- tion of a distinct human rhinovirus genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *J Clin Microbiol* 2007a; 45: 3655-3664.
- Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B ym. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007b; 196: 986-993.
- Leader S ja Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 2: 629-632.
- Lee WM, Kiesner C, Pappas T, Lee I, Grindle K, Jartti T ym. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants. *PLoS ONE* 2007; 2: e966.
- Leer JA Jr, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA ym. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495-503.
- Legg JP, Warmer JA, Johnston SL, Warner JO. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Ped Infect Dis J* 2005; 24: 611-616.
- Lemanske RF Jr, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83: 110.
- Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA ym. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-577.
- Leung J, Esper F, Weibel C, Kahn JS. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1213-1219.
- Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W ym. for the Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1728-1734.
- Levy ML, Godfrey S, Irving CS, Sheikh A, Hanekom W, Bush A ym. Wheeze detection: recordings vs. assessment of physician and parent. *J Asthma* 2004; 41: 845-853.
- Liet JM, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D ym; Canadian Critical Care Trials Group. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr* 2005; 147: 812-817.
- Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD006915.
- Lin KH, Lin YC, Chen HL, Ke GM, Chiang CJ, Hwang KP ym. A two-decade survey of respiratory adenovirus in Taiwan: the re-emergence of adenovirus types 4 and 7. *J Med Virol* 2004; 73: 274-279.
- Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A ym. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009; 374: 605-607.
- Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 176-181.
- Litonjua AA ja Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1075-84.
- Livni G, Rachmel A, Marom D, Yaari A, Tirosh N, Ashkenazi S. A Randomized, Double-Blind Study Examining the Comparative Efficacies and Safety of Inhaled Epinephrine and Nasal Decongestant in Hospitalized Infants With Acute Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 71-73.
- Liu FC, Chen PY, Huang F, Tsai CR, Lee CY, Wang LC. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children by polymerase chain reaction. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 507-512.
- Loens K, Goossens H, de Laat C, Foolen H, Oudshoorn P, Pattyn S ym. Detection of rhinoviruses by tissue culture and two independent amplification techniques, nucleic acid sequence-based amplification and reverse transcription-PCR, in children with acute respiratory infections during a winter season. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 166-171.
- Lu X, Chittaganpitch M, Olsen SJ, Mackay IM, Sloots TP, Fry AM, Erdman DD. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3231-3235.
- Lundgren JD, Kaliner MA, Shelhamer JH. Mechanisms by which glucocorticosteroids inhibit secretion of mucus in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S52-S58.
- Luo Z, Liu E, Luo J, Zeng F, Yang X, Fu Z. Nebulized Hypertonic Saline/Salbutamol Solution Treatment in Hospitalized Children with Mild to Moderate Bronchiolitis. *Pediatr Int* 2009 Aug 7.
- Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774-1779.
- Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effects of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperreactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 139-143.
- Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedón JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; 117: e1132-1138.
- Löfgren J, Rämert M, Renko M, Marttila R, Hallman M. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants. *J Infect Dis* 2002; 185: 283-289.

- Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S ym. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* 2000; 49: 1314-1318.
- Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T ym. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1132-1134.
- Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D, Waller K, Symms MW, Whitley DM ym. Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 100-105.
- Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, McQueen E, Arden KE, Nissen MD ym. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect Dis* 2006; 15; 193: 1630-1633.
- Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M ym. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol* 2003a; 77: 2418-2425.
- Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S ym. Human Metapneumovirus Associated with Respiratory Tract Infections in a 3-Year Study of Nasal Swabs from Infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003b; 41: 2987-2991.
- Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007; 38: 321-325.
- Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. Chest radiographs in the pediatric emergency department for children ≤ 18 months of age with wheezing. *Clin Pediatr* 1999; 38: 395-399.
- Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SEA, Durna EM ym. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005; 44: 427-435.
- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 716-747.
- Malmström K, Korhonen K, Kaila M, Dunder T, Nermes M, Klaukka T ym. Acute childhood asthma in Finland: a retrospective review of hospital admissions from 1976 to 1995. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 236-240.
- Malmström K, Pitkäranta A, Carpen O, Pelkonen A, Malmberg P, Turpeinen M ym. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 591-596.
- Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houris S, Balin A ym. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123: 481-487.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC ym; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.
- Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U ym. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 111-118.
- Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K ym. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006; 194: 1283-1290.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-13.
- Marc E, Chaussain M, Moulin F, Iniquez FJ, Kalifa G, Raymond J ym. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:706-710.
- Marin J, Jeler-Kacar D, Levstek V, Macek V. Persistence of viruses in upper respiratory tract of children with asthma. *J Infect* 2000; 41: 69-72.
- Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 581-583.
- Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, Magaret A, Zerr DM, Wald A ym. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis* 2010; 201: 1625-1632.
- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995a; 332: 133-138.
- Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995b; 50: 1067-72.
- Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 193-197.
- Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007; 29: 179-184.
- Matas L, Domínguez J, De Ory F, García N, Galí N, Cardona PJ ym. Evaluation of Meridian ImmunoCard *Mycoplasma* test for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* specific IgM in paediatric patients. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 289-293
- Mathews B, Shah S, Cleveland RH, Lee EY, Bachur RG, Neuman MI. Clinical predictors of pneumonia

- among children with wheezing. *Pediatrics* 2009; 124: e29-36.
- Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U ym. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32: 585-592.
- Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Makoto S, Tsutomu I, Michiyo S ym. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006; 193: 1229-1235.
- Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK ym. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-579.
- McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA, Cole SE, Offermann JT, Riley AM, Lieu TA. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004; 190: 20-26.
- McAlister WH ja Kronemer K. Imaging of sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1019-1020.
- McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF. Temperature greater than or equal to 40 C in children less than 24 months of age: a prospective study. *Pediatrics* 1977; 59: 663-668.
- McErlean P, Shackelton LA, Andrews E, Webster DR, Lambert SB, Nissen MD ym. Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species, human rhinovirus C (HRV C). *Plos One* 2008; 3: e1847.
- McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, Hartley JW, Parrott RH, Chanock RM. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 585-592.
- McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* 1974; 130: 502-527.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429-437.
- McKean M ja Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001107.
- McNamara PS, Flanagan BF, Hart CA, Smyth RL. Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 1225-1232.
- Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 566-572.
- Mellon M, for the Budesonide Inhalation Suspension Study Group. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S191-S199.
- Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-1007.
- Mentel R, Wegner U, Bruns R, Gürtler L. Real-time PCR to improve the diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *J Med Microbiol* 2003; 52: 893-896.
- Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 124-129.
- Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebadze T ym. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13562-13567.
- Metzgar D, Skochko G, Gibbins C, Hudson N, Lott L, Jones MS. Evaluation and validation of a real-time PCR assay for detection and quantitation of human adenovirus 14 from clinical samples. *PLoS One* 2009; 4: e7081.
- Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H, Hänninen P, Halonen P. Immunoglobulin class-specific antibody response in respiratory syncytial virus infection measured by enzyme immunoassay. *J Med Virol* 1984; 14: 67-72.
- Meyers DA, Postma DS, Stine OC, Koppelman GH, Ampleford EJ, Jongepier H ym. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1169-1175.
- Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Goto C, Rollins NK, Ghaffar F ym. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing and urinary antigen detection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:e1-11.
- Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T ym. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
- Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P ym. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE* 2007; 2: e674.
- Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, CAPS Team. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 517-522.
- Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR ym; New Vaccine Surveillance Network. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis* 2007; 195: 773-781.
- Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA ym; New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121: 1-8.
- Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB ym; New Vaccine Surveillance Network. A novel group of rhinoviruses is associated

- with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 98-104.
- Mills GD, Lindeman JA, Fawcett JP, Herbison GP, Sears MR. Chlamydia pneumoniae serological status is not associated with asthma in children or young adults. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 280-284.
- Mirand A, Archimbaud C, Henquell C, Michel Y, Chambon M, Peique-Lafeuille H ym. Prospective identification of HEV-B enteroviruses during the 2005 outbreak. *J Med virol* 2006; 78: 1624-1634.
- Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I ym. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: e7-e10.
- Mitchell EA, Robinson E, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Pryor JE, Thompson JM, Waldie KE, Wild CJ. Risk factors for asthma at 3.5 and 7 years of age. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1747-1755.
- Miura-Ochiai R, Shimada Y, Konno T, Yamazaki S, Aoki K, Ohno S ym. Quantitative detection and rapid identification of human adenoviruses. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 958-967.
- Miyairi I ja DeVincenzo JP. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 686-703.
- Mok JY, Waugh PR, Simpson H. Mycoplasma pneumoniae infection. A follow-up study of 50 children with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979; 54: 506-511.
- Monto AS ja Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 145-1460.
- Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689-690.
- Morozumi M, Ito A, Murayama SY, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S ym. Assessment of real-time PCR for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients. *Can J Microbiol* 2006; 52: 125-129.
- Morris JA, Blount REJ, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92: 544-548.
- Mosser AG, Vrtis R, Burchell LL, Lee WM, Dick CR, Weisshaar E ym. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 645-651.
- Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA ym. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-118.
- Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ ym. Human Metapneumovirus Infection among Children Hospitalized with Acute Respiratory Illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-7005.
- Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL ym. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006a; 61: 376-382.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006b; 368: 754-762.
- Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M ym. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-542.
- Mäkelä MJ, Virta L, Kaila M, Grönlund J, Vanto T, Klaukka T. Medication use in children with asthma in Finland from 1995 to 2006. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 648-649.
- Nagayama Y, Sakurai N, Kojimas S, Funabashi S. Total and specific IgE responses in the acute and recovery phases of respiratory infections in children. *J Asthma* 1987; 24:159-66.
- Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Paldanius M, Barral A, Araújo-Neto CA, Saukkoriipi A ym. Simkania negevensis infection among Brazilian children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2009; 58: 250-253.
- NAEPP, National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program. Expert panel report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
- National Asthma Education and Prevention Program (2002). Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; S141-S219.
- Narita M, Yamada M, Tsuboi T, Kawashima K. Bovine adenovirus type 3 pneumonia in dexamethasone-treated calves. *Vet Pathol* 2003; 40: 128-135.
- Navarro D, Garcia-Maset L, Gimeno C, Escribano A, Garcia-de-Lomas J; Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4853-4855.
- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-864.
- Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 500-506.
- Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Sakai H, Takemura M ym. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med* 2004; 116: 725-731.

- Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 8: 93.
- Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 315-319.
- Nockher WA ja Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: from neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583-589.
- Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P ym. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 618-622.
- Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahl P, Hovi T, Pitkäranta A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol* 2002; 66: 417-420.
- Nokso-Koivisto J, Rätty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjänen R, Pitkäranta A ym. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol* 2004; 72: 241-248.
- Normann E, Gnarpe J, Gnarpe H, Wettergren B. *Chlamydia pneumoniae* in children attending day-care centers in Gävle, Sweden. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 474-478.
- Ober C ja Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
- Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 899-905.
- Oh JW, Serooqy CM, Meyer EH, Akbari O, Berry G, Fathman CG ym. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 460-468.
- Oliveira CA, Solé D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 70-74.
- Oliver BG, Lim S, Wark P, Laza-Stanca V, King N, Black JL ym. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. *Thorax* 2008; 63: 519-525.
- Ordás J, Boga JA, Alvarez-Argüelles M, Villa L, Rodriguez-Dehli C, de Oña M ym. Role of metapneumovirus in viral respiratory infections in young children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2739-2742.
- O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010; 182: 39-44.
- Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, Ninan TK, Devenny AM, McNeill G ym. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 60-65.
- Otomo S, Yamamura J, Hayashi E, Nakamura T, Kakinuma H, Nakamoto Y ym. Analysis of children with *Chlamydia* (*Chlamydia*) pneumoniae and *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections by real-time PCR assay and serological tests. *APMIS* 2008; 116: 477-483.
- Ozaki T, Nishimura N, Ahn J, Watanabe N, Muto T, Saito A ym. Utility of a rapid diagnosis kit for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, and the antimicrobial susceptibility of the isolates. *J Infect Chemother* 2007; 13: 204-207.
- Pakarinen J, Hyvärinen A, Salkinoja-Salonen M, Laitinen S, Nevalainen A, Mäkelä MJ, Haahtela T, ym. Predominance of Gram-positive bacteria in house dust in the low-allergy risk Russian Karelia. *Environ Microbiol* 2008; 10: 3317-3325.
- Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA ym. Sequencing and Analyses of All Known Human Rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution. *Science* 2009; 324: 55-59.
- Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G ym. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 521-529.
- Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A ym. Oral Prednisolone for Preschool Children with Acute Virus-Induced Wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360: 329-338.
- Pao CS ja McKenzie SA. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 945-949.
- Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999; 58: 100-104.
- Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin BG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ ym. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875-1884.
- Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A ym. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002a; 165: 1285-1289.
- Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type I response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002b; 57: 328-332.
- Papi A ja Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-9720.
- Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL. Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 up-regulation and promoter activation on respiratory epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 318-326.

- Patel H, Platt RW, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 141: 818-824.
- Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004878.
- Patel JA, Nguyen DT, Revai K, Chonmaitree T. Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. *Vaccine* 2007; 25: 1683-1689.
- Pavlin JA, Hickey AC, Ulbrandt N, Chan YP, Endy TP, Boukhvalova MS ym. Human metapneumovirus reinfection among children in Thailand determined by ELISA using purified soluble fusion protein. *J Infect Dis* 2008; 198: 836-842.
- Pawankar R ja Zernotti ME. Rhinosinusitis in children and asthma severity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 151-153.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A ym. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E ym. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-766.
- Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL ym. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628-633.
- Pekkanen J, Remes ST, Husman T, Lindberg M, Kajosaari M, Koivikko A ym. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of Finland. *Eur Respir J* 1997; 10: 1787-1794.
- Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M, Husman T, Soininen L. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Pædiatr* 1999; 88: 710-714.
- Pekkanen J, Hyvärinen A, Haverinen-Shaughnessy U, Korppi M, Putus T, Nevalainen A. Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. *Eur Respir J* 2007; 29: 509-515.
- Pekkarinen PT, von Hertzen L, Laatikainen T, Mäkelä MJ, Jousilahti P, Kosunen TU ym. A disparity in the association of asthma, rhinitis, and eczema with allergen-specific IgE between Finnish and Russian Karelia. *Allergy* 2007; 62: 281-287.
- Pelkonen A, Malmberg P, Remes S, Mäkelä M. Pienten lasten astma: diagnostiikan ja hoidon linjauksia. *Suomen Lääkäri* 2006; 37: 3713-3718.
- Pelkonen A, Malmström K, Malmberg P, Sarna S, Turpeinen M, Kajosaari M ym. Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 2009; 94: 536-541.
- Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 76-78.
- Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299-305. <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v36n3/21198/21198.text.html-fn1#fn1>
- Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149: 721-724.
- Peltola V, Waris M, Österback R, Susi P, Hyypiä T, Ruuskanen O. Clinical effects of rhinovirus infections. *J Clin Virol* 2008a; 43: 411-414.
- Peltola V, Waris M, Österback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypiä T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008b; 197: 382-389.
- Peltola V, Ruuskanen O, Svedström E. Magnetic resonance imaging of lung infections in children. *Pediatr Radiol* 2008c; 38: 1225-1231.
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders, Stelma F ym. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661-667.
- Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 54: 282-288.
- Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, Lanini L, Marco ED, Fornai C ym. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005; 192: 1141-1148.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy. Results from a prospective follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 1070-1076.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: a prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 341-349.
- Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S. Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. *Pediatr Int* 2007a; 49: 190-195.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2007b; 28: 163-169.
- Piippo-Savolainen E ja Korppi M. Wheezy babies--wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Pædiatr* 2008; 97: 5-11.

- Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML ym. Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 25-29.
- Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102: 291-295.
- Pitkäranta A, Starck M, Savolainen S, Pöyry T, Suomalainen T, Hyypiä T ym. Rhinovirus RNA in the maxillary sinus epithelium of adult patients with acute sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 909-911.
- Pitkäranta A, Roivainen M, Blomgren K, Peltola J, Kaijalainen T, Rätty R ym. Presence of viral and bacterial pathogens in the nasopharynx of otitis-prone children. A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 647-654.
- Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R ym; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2079-2089.
- Pohunek P, Warner JO, Turzíkóvá J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 43-51.
- Pozo F, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Dis* 2007; 40: 224-228.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe TB, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
- Prescott S ja Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 417-426.
- Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1956; 42: 892-896.
- Principi N ja Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344.
- Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB ym. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy* 2009; 64: 1539-1546.
- Purcell K ja Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 322-324.
- Purcell K ja Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 311-315.
- Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80: 6-12.
- Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 20-26.
- Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ ym. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 310-314.
- Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526-529.
- Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics*. 2003; 112: 382-397.
- Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG ym. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:785-790.
- Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 292-299.
- Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Celedón JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 150-156.
- Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma Exacerbations in Children Associated with Rhinovirus but not Human Metapneumovirus Infection. *J Infect Dis* 2003; 187:1314-1318.
- Redd SC, Patrick E, Vreuls R, Metsing M, Moteete M. Comparison of the clinical and radiographic diagnosis of paediatric pneumonia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 307-310.
- Regamey N, Kaiser L, Roiha H, Deffernez C, Kuehni C, Latzin P ym; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:100-105.
- Reijonen T, Korppi M, Pitkäranta A, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 686-692.
- Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 512-517.
- Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106: 1406-1412.
- Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F, Canny G, Levison H. Frequent administration by inhalation

- of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 88: 1012-1018.
- Ren L, Gonzalez R, Xie Z, Zhang J, Liu C, Li J ym. WU and KI polyomavirus present in the respiratory tract of children, but not in immunocompetent adults. *J Clin Virol* 2008; 43: 330-333.
- Repa A, Kozakova H, Hudcovic T, Stepankova R, Hrnčir T, Tlaskalova-Hogenova H ym. Susceptibility to nasal and oral tolerance induction to the major birch pollen allergen Bet v 1 is not dependent on the presence of the microflora. *Immunol Lett* 2008; 117: 50-56.
- Rhen T ja Cidłowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-1723.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-725.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A ym. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-5.
- Richter H ja Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
- Riedler J, Reade T, Button B, Robertson CF. Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 48-50.
- Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 181-184.
- Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ ym. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 900-903.
- Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J ym. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 159-163.
- Rodriguez WJ, Arrobio J, Fink R, Kim HW, Milburn C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. Ribavirin Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 469-474.
- Roland PS. Controversial etiopathologic agents in otitis media. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal* 2007; 86: 2-4.
- Rona RJ, Hughes JM, Chinn S. Association between asthma and family size between 1977 and 1994. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 15-19.
- Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 540-546.
- Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.
- Rotbart HA ja Kirkegaard K. Picornavirus pathogenesis: viral access, attachment, and entry into susceptible cells. *Semin Virol* 1992; 3: 483-499.
- Rotbart HA ja Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9: 913-920.
- Rubilar L, Castro-Rodríguez, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000; 4: 264-269.
- Ruohola A, Heikkinen T, Waris M, Puhakka T, Ruuskanen O. Intranasal fluticasone propionate does not prevent acute otitis media during viral upper respiratory infection in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 467-471.
- Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M ym. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1417-1422.
- Ruohola A, Waris M, Allander T, Ziegler T, Heikkinen T, Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 344-346.
- Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral Diseases in Children: A Study of 105 Hospital Cases. *Pediatrics* 1985a; 76: 79-83.
- Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 1985b; 107: 97-100.
- Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O, Viljanen M, Halonen P. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 94-99.
- Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, Capeding R, Rikalainen H, Huovinen P, Leinonen M. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 217-223.
- Ruuskanen O ja Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79.
- Ruuskanen O ja Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 163-172.
- Ruuskanen O ja Hyypiä T. Rhinovirus: Is It Really a Relevant Pathogen? Kirjassa: Kimpen JLL, Ramilo O, toim. The microbe-host in interface in respiratory tract infections, Norfolk, Horizon Bioscience, 2005; 291-317.
- Rylander E, Eriksson M, Pershagen G, Nordvall L, Ehrnst A, Ziegler T. Wheezing bronchitis in children.

- Incidence, viral infections, and other risk factors in a defecid population. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 6-11.
- Räsänen S, Lappalainen S, Kaikkonen S, Hämäläinen M, Salminen M, Vesikari T. Mixed viral infections causing acute gastroenteritis in children in a water-borne outbreak. *Epidemiol Infect* 2010 Jan 22: 1-8.
- Räty R, Kleemola M, Melén K, Stenvik M, Julkunen I. Efficacy of PCR and other diagnostic methods for the detection of respiratory adenoviral infections. *J Med Virol* 1999; 59: 66-72.
- Saedisomeolia A, Wood LG, Garg ML, Gibson PG, Wark PA. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br J Nutr* 2008: 1-8.
- Sagai S, Suetake M, Yano H, Yoshida M, Ohyama K, Endo H, Takayanagi R, Nishimura H, Kobayashi T. Relationship between respiratory syncytial virus infection and acute otitis media in children. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 341-345.
- Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M ym. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 722-727.
- Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 272-285.
- Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child* 2000; 83: 158-162.
- Sajjan US, Jia Y, Newcomb DC, Bentley JK, Lukacs NW, LiPuma JJ ym. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J* 2006; 20: 2121-2123.
- Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Grunert DC, Herhenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1271-1281.
- Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122: 145-1451.
- Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houris S, Cohen H ym. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122: 2015-2020.
- Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A ym; LISA Study Group. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 85-93.
- Savolainen C, Blomqvist S, Mulders MN, Hovi T. Genetic clustering of all 102 human rhinovirus prototype strains: serotype 87 is close to human enterovirus 70. *J Gen Virol* 2002; 83: 333-340.
- Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
- Schroth MK, Grimm E, Frindt P, Galagan DM, Konno SI, Love R ym. Rhinovirus replication causes RANTES production in primary bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 1220-1228.
- Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 633-637.
- Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovetski T ym. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90: 920-923.
- Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 639-645.
- Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goja C, Corey M ym. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
- Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D ym. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007; 150: 429-433.
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-948.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-398.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM ym. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422.
- Seggev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody response to acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 67-73.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C ym. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 19: 382-386.
- Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae*. Kirjassa: Long SS, Pickering LK, Prober CG, toim. Principles and practice of pediatric infectious diseases, Churchill Livingstone, Elsevier 2008: 979-988.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Sout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-1446.
- Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis.

- tis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83: 317-319.
- Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K ym. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 115-22.
- Shinwell ES ja Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 164-170.
- Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-1093.
- SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. November 2006. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F ym. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-141.
- Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT ym. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-474.
- Simon G ja Jordan WS Jr. Infectious and allergic aspects of bronchiolitis. *J Pediatr* 1967; 70: 533-538.
- Simons E, Schroth MK, Gern JE. Analysis of tracheal secretions for rhinovirus during natural colds. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 276-278.
- Singleton RJ, Redding GJ, Lewis TC, Martinez P, Bulkow L, Morray B ym. Sequelae of severe respiratory syncytial virus infection in infancy and early childhood among Alaska Native children. *Pediatrics* 2003; 112: 285-290.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: S13-47.
- Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35: 99-102.
- Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 24-29.
- Smith PK, Wang SZ, Dowling KD, Forsyth KD. Leucocyte populations in respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 146-151.
- Smith M, Iqbal S, Elliot TM, Everard M, Rowe PH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002886.
- Smith AM, Bernstein DI, LeMasters GK, Huey NL, Ericksen M, Villareal M ym. Environmental tobacco smoke and interleukin 4 polymorphism (C-589T) gene: environment interaction increases risk of wheezing in African-American infants. *J Pediatr* 2008; 152: 709-715, 715.e1.
- Smuts H ja Hardie D. Human bocavirus in hospitalized children, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1457-1458.
- Smuts H, Workman L, Zar HJ. Role of human metapneumovirus, human coronavirus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing. *J Med Virol* 2008; 80: 906-912.
- Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 339-346.
- Smyth RL ja Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-222.
- Soininen A, Lahdenkari M, Kilpi T, Mäkelä H, Käyhty H. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 186-192.
- Somers CC, Ahmad N, Mejias A, Buckingham SC, Carubelli C, Katz K ym. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 477-485.
- Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 163-166.
- Souliou E, Almasri M, Papa A, Theodoridou A, Diza E. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 513-515.
- Spergel JM ja Paller AS. Atopic dermatitis and atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S118-127.
- Spottswood SE, Liaw K, Hernanz-Schulman M, Hilmes MA, Moore PE, Patterson B ym. The clinical impact of the radiology report in wheezing and nonwheezing febrile children: a survey of clinicians. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 348-353.
- Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-185.

- Spyridaki IS, Christodoulou I, de Beer L, Hovland V, Kurowski M, Olszewska-Ziaber A ym. Comparison of four nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR-A GA(2)LEN project. *J Virol Methods* 2009; 156: 102-106.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L ym. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM ym. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
- Stellato C. Glucocorticoid actions on airway epithelial responses in immunity: functional outcomes and molecular targets. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1247-1263.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98: 123-126.
- Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS ym; Danish RSV Data Network. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics* 2006; 118: e1360-1368.
- Stensballe LG, Hjulter T, Andersen A, Kaltoft M, Ravn H, Aaby P ym. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection and invasive pneumococcal disease in Danish children aged <2 years: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1165-1171.
- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-1064.
- Stick SM, Burton PR, Clough JB, Cox M, LeSouëf PN, Sly PD. The effects of inhaled beclomethasone dipropionate on lung function and histamine responsiveness in recurrently wheezy infants. *Arch Dis Child* 1995; 73: 327-332.
- Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 897-901.
- Storr J, Barry W, Barrell E, Lenney W. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet* 1987; 8538: 879-882.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
- Subbarao EK, Griffins J, Waner JL. Detection of multiple viral agents in nasopharyngeal specimens yielding respiratory syncytial virus. An assessment of diagnostic strategy and clinical significance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12: 327-332.
- Subrata LS, Bizzintino J, Mamessier E, Bosco A, McKenna KL, Wikström ME ym. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. *J Immunol* 2009; 183: 2793-800.
- Sun K ja Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med* 2008; 14: 558-564.
- Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW ym. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 3073-3076.
- Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Yamada N, Nakayama K, Ishizuka S, Kamanaka M, Morimoto T, Numazaki Y, Sasaki H. Effects of dexamethasone on rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L560-L571.
- Suzuki A, Watanabe O, Okamoto M, Endo H, Yano H, Suetake M ym. Detection of human coronavirus-NL63 in children in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 655-657.
- Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 307-310.
- Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 997-1000.
- Swingler GH, Zwarenstein M. Chest radiograph in acute respiratory infections in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD00126.
- Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kempainen K, Lehtinen P ym. Bocavirus-induced wheezing in children: clinical assessment and improved diagnosis by serology. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1423-1430.
- Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton HJ ym. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983; 72: 613-618.
- Tal A, Bavliski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-18.
- Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350-356.
- Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2082-2090.
- Talbot HK, Crowe JE Jr, Edwards KM, Griffin MR, Zhu Y, Weinberg GA ym; New Vaccine Surveillance Network. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness in young children. *J Med Virol* 2009; 81: 853-856.
- Tang RB ja Chen SJ. Serum levels of eosinophil cationic protein and eosinophils in asthmatic children during

- a course of prednisolone therapy. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:121-125.
- Tang RB, Chen SJ, Soong WJ, Chung RL. Circulating adhesion molecules in sera of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 249-254.
- Tang LF, Shi YC, Xu YC, Wang CF, Yu ZS, Chen ZM. The change of asthma-associated immunological parameters in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Asthma* 2009; 46: 265-269.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide LW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75.
- Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005; 127: 845-850.
- Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 433-439.
- Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, Kroes AC, Claas EC. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1564-1569.
- Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergadà I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 111-115.
- Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 587-590.
- Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513-519.
- THL, Tartuntautirekisterin tilastotietokanta, <http://www3.ktl.fi>
- Thomas LH, Sharland M, Friedland JS. Steroids fail to down-regulate respiratory syncytial virus-induced IL-8 secretion in infants. *Pediatr Res* 2002; 52: 368-372.
- Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvik KO, Backer V, Bisgaard H. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics* 2008; 121: 493-496.
- Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO ym. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1091-1097.
- Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61: 611-615.
- Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sartet A, Scalbert M ym. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 75-82.
- Titus MO ja Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003; 112: 282-284.
- Toikka P, Nikkari S, Ruuskanen O, Leinonen M, Mertsola J. Pneumolysin PCR-based diagnosis of invasive pneumococcal infection in children. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 633-667.
- Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M ym. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
- Tollefsen E, Langhammer A, Romundstad P, Bjermer L, Johnsen R, Holmen TL. Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence. *Respir Med* 2007; 101: 896-902.
- Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol. *Crit Care* 2002; 6: 160-165.
- Tsai HP, Kuo PH, Liu CC, Wang JR. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 111-118.
- Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astra H, Kallergi K, Spyridis P ym. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 55-61.
- Tzeng DH, Lee YL, Lin YH, Tsai CA, Shi ZH. Diagnostic value of the Binax NOW assay for identifying a pneumococcal etiology in patients with respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 39-44.
- Turner RB, Lande AeE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111: 194-200.
- Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S ym. Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1294-1298.
- Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M ym. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-927.

- Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:576-579.
- Uhari M, Lanning P, Kouvalainen K, Åkerblom HK. Lasten poskionteloiden patologisen röntgenlöydöksen yleisyys. *Duodecim* 1977; 93: 372-377.
- Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 35-50.
- Urbach V, Walsh DE, Mainprice B, Bousquet J, Harvey BJ. Rapid non-genomic inhibition of ATP-induced Cl⁻ secretion by dexamethasone in human bronchial epithelium. *J Physiol* 2002; 545: 869-878.
- Ursi D. An interlaboratory comparison for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples by the polymerase chain reaction. *J Microbiol Methods* 2003; 53: 289-294.
- Vabret A, Gouarin S, Joannes M, Barranger C, Petitjean J, Corbet S ym. Development of a PCR-and hybridization-based assay (PCR Adenovirus Consensus) for the detection and the species identification of adenoviruses in respiratory specimens. *J Clin Virol* 2004; 31: 116-122.
- Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J ym. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 176-181.
- Vainionpää R, Waris M, Ruuskanen O. Paramyoksovirusten ryhmä. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Mikrobiologia, Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*, kirja I. Jyväskylä, Duodecim, 2010; 487-500.
- Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a three-year follow-up. *Allergy* 2009; 64: 1359-1365.
- Vallet C, Pons-Catalano C, Mandelcwoj A, Wang A, Raymond J, Lebon P ym. Human bocavirus: a cause of severe asthma exacerbation in children. *J Pediatr* 2009; 155: 286-288.
- van Benten I, Koopman L, Niesters B, Hop W, van Middelkoop B, de Waal L ym. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 363-370.
- van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992; 17: 49-53.
- van de Pol AC, van Loon AM, Wolfs TF, Jansen NJ, Nijhuis M, Breteler EK ym. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2260-2262.
- van Doornum GJ, Schutten M, Voermans J, Guldemeester GJ, Niesters HG. Development and implementation of real-time nucleic acid amplification for the detection of enterovirus infections in comparison to rapid culture of various clinical specimens. *J Med Virol* 2007; 79: 1868-1876
- van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 490-497.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA ym. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
- van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beyer WE, de Groot R ym. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571-1577.
- van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S25-32.
- van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC ym. Identification of a new human coronavirus. *Nature* 2004; 10: 368-373.
- van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565-569.
- van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008; 63: 570-574.
- van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 634-637.
- van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 92-96.
- van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG ym. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003; 30: 92-96.
- Ventre K ja Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000181
- Verstrepen WA, Kuhn S, Kockx MM, Van De Vyvere ME, Mertens AH. Rapid detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens with a novel single-tube real-time reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4093-4096.
- Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of

- children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 574-58.
- Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 636-637.
- Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol* 1998; 10: 17-23.
- Villa L, Melón S, Suárez S, Alvarez-Argüelles ME, González D, Morilla A ym. Detection of human bocavirus in Asturias, Northern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 237-239.
- Virkki R, Juvén T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-441.
- Virta L, Klaukka T, Mäkelä M. Länsi- ja Itä-Suomi poikkeavat suuresti toisistaan pikkulasten astmadiagnostiikassa. *Suomen Lääkäril* 2004; 9: 942-943.
- Volanen I, Vainionpää R, Ilonen J, Markula P, Kallio K, Kaitosaari T ym. A prospective study of Chlamydia pneumoniae antibodies in children between 7 months and 8 years of age. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 471-477.
- von Hertzen LC, Mäkelä MJ, Petäys T, Jousilahti P, Kosunen TU, Laatikainen T, Vartiainen E, Haahtela T. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of two generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 151-157.
- von Linstow ML, Larsen HH, Eugen-Olsen J, Koch A, Nordmann Winther T, Meyer AM ym. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 578-584.
- von Linstow ML, Høgh M, Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 897-902.
- von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Röhl G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395-1399.
- Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005; 6: 117.
- Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2007; 150: 256-261.
- Vuorinen T ja Meurman O. Enzyme immunoassays for detection of IgG and IgM antibodies to parainfluenza types 1, 2 and 3. *J Virol Methods* 1989; 23: 63-70.
- Vuorinen T, Vainionpää R, Hyypiä T. Five years' experience of reverse-transcriptase polymerase chain reaction in daily diagnosis of enterovirus and rhinovirus infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 452-455.
- Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt W, Müller A, Tillmann RL ym. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol* 2007; 40: 229-235.
- Wagner M, Böwing B, Kuth R, Deimling M, Rascher W, Rupperecht T. Low field thoracic MRI--a fast and radiation free routine imaging modality in children. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 975-983.
- Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D ym. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Eng J Med* 2003; 349:27-35.
- Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981; 304: 749-754.
- Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1986; 77: 795-800.
- Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87: 129-133.
- Wald ER. Sinusitis in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992a; 155: 37-41.
- Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992b; 326: 319-323.
- Walls HH, Johansson KH, Harmon MW, Halonen PE, Kendal AP. Time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal antibodies for rapid diagnosis of influenza infections. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 907-912.
- Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D, Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 305-313.
- Walsh-Kelly CM ja Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 8-11.
- Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-293.
- Wang SZ, Hallsworth PG, Dowling KD, Alpers JH, Bowden JJ, Forsyth KD. Adhesion molecule expression on epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Eur Respir J* 2000; 15: 358-366.
- Ward C ja Walters H. Airway wall remodelling: the influence of corticosteroids. *Curr Opin Clin Immunol* 2005; 5: 43-48.
- Waris M, Halonen P. Purification of adenovirus hexon protein by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; 397: 321-325.
- Waris M, Halonen P, Ziegler T, Nikkari S, Obert G. Time-resolved fluoroimmunoassay compared with virus isolation for rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2581-2585.
- Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prev-

- alence of groups A and B. *J Infect Dis*. 1991; 163: 464-469.
- Waris M, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, Mertsola J, Ruuskanen O. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3155-3159.
- Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-947.
- Wark P ja McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001506.
- Wattier RL, Vázquez M, Weibel C, Eugene D, Shapiro ED, David Ferguson D ym. Role of Human Polyomavirus in Respiratory Tract Disease in Young Children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1766-1788.
- Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, Schwartz B, the New Vaccine Surveillance Network Study Group. Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis* 2004; 189: 706-710.
- Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K ym. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 109.
- Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-511.
- Wennergren G, Kristjansson S, Strannegård IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase in prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 742-748.
- Wennergren G, Åmark M, Åmark K, Óskarsdóttir S, Sten G, Redfors S. Wheezing bronchitis reinvestigated at the age of 10 years. *Acta Pædiatr* 1997; 86: 351-355.
- Wickman M, Melén E, Berglind N, Lennart Nordvall S, Almqvist C, Kull I ym. Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003; 58: 742-747.
- Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, Bode U, Simon A. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 467-475.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburdt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM ym. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-450.
- Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, Carper HT, Patrie J, Crowe JE. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1311-1312.
- Wilson NM ja Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-410.
- Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995; 72: 317-320.
- Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003; 143: S142-S149.
- Winther B, Arruda E, Witek TJ, Marlin SD, Tsianco MM, Innes DJ ym. Expression of ICAM-1 in nasal epithelium and levels of soluble ICAM-1 in nasal lavage fluid during human experimental rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 131-136.
- Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: Association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol* 2006; 78: 644-650.
- Winther B, Alper CM, Mandel EM, Doyle WJ, Hendley JO. Temporal relationships between colds, upper respiratory viruses detected by polymerase chain reaction, and otitis media in young children followed through a typical cold season. *Pediatrics* 2007; 119: 1069-1075.
- Wittig HJ ja Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy* 1959; 30: 19-23.
- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N ym. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-324.
- Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-394.
- Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y ym. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79: 884-895.
- Wright PF, Deatly AM, Karron RA, Belshe RB, Shi JR, Gruber WC ym. Comparison of results of detection of rhinovirus by PCR and viral culture in human nasal wash specimens from subjects with and without clinical symptoms of respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2126-2129.
- Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T ym. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1123-1129.
- Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsoia M, Psarras S, Bossios A, Laza-Stanca V ym. Rhinovirus viremia in children

- with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1037-1040.
- Xatzipsalti M, Psarros F, Konstantinou G, Gaga M, Gourgiotis D, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 466-472.
- Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 299-304.
- Yanney M ja Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 793-798.
- Yamada K, Elliot M, Brattsand R, Valeur A, Hogg JC, Hayashi S. Molecular mechanisms of decreased steroid responsiveness induced by latent adenoviral infection in allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 35-42.
- Yang TY, Lu CY, Kao CL, Chen RT, Ho YH, Yang SC ym. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 270-274.
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH ym. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304-1313.
- Yong JH, Schuh S, Rashidi R, Vanderby S, Lau R, Laporte A ym. A cost effectiveness analysis of omitting radiography in diagnosis of acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 122-127.
- Young S, Arnott J, Le Souëf PN, Laundau LI. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994; 124: 681-688.
- Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987; 80: 225-230.
- Zetterström R. The discovery that cortisone may effectively ameliorate inflammatory and allergic diseases. *Acta Pædiatr* 2008; 97: 513-517.
- Zhang Y, Isaacman DJ, Wodowsky RM, Rydquist-White J, Post JC, Ehrlich GD. Detection of *Streptococcus pneumoniae* in whole blood by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 596-601.
- Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D'Avila NE, Faria CS ym. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39: 548-551.
- Zhang N, Truong-Tran QA, Tancowny B, Harris KE, Schleimer RP. Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol* 2007; 179: 578-589.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006458.
- Zhu L, Lee PK, Lee WM, Zhao Y, Yu D, Chen Y. Rhinovirus Induced Major Airway Mucin Production Involves a Novel TLR3-EGFR Dependent Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 610-619.
- Zieverink SE, Harper AP, Holden RW, Klatte EC, Brittain H. Emergency room radiography of asthma: an efficacy study. *Radiology* 1982; 145: 27-29.
- Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 9-13.
- Zorc JJ ja Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010; 125: 342-349.

LIITTEET**LIITE A: OSASTOSEURANTAKAAVAKE**

Nimi _____ Sotu _____
 (täytetään 2x/vrk, klo 8-10 ja 20-22) Tutkimuslääke aloitettu klo __:__ päi-
 väys __/__. _____ Potilaan numero _____

Päiväys					
Syke/min					
Hengitystaaajuus/min					
Happisaturaatio					
PEF (l/min)					
Lämpö					
Sisään ja uloshengityksen suhde (0) 2:1 (1) 1:1 (2) 1:2 (3) 1:3					
Taudin vaikeudesta (0) normaali (1) lievä (2) kohtalainen (3) vakava					
Vinkuminen (0) ei (1) expirium (2) inspirium ja expirium (3) kuuluu il- man stetoskooppia					
Apulihasten käyttö (0) ei (1) lievä (2) selvä (3) nenän siipihengitys					
Muut oireet ja sivuvaiku- tukset: vaikeusaste +/++/+++ ja liittyminen lääkkeeseen (1) ei (2) ehkä (3) kyllä					
Yskä, nuha, silmäoireet					
Ihottuma					
Muut oireet					
Muut huomiot					
Tutkimuslääke annettu p.o./i.v.					
Lääkkeet, nimi, vahvuus, määrä					
Happi (t) tai iv tai nml nesteet (ml/8t)					
NO-pussinäyte: ok (0), riittämätön paine (1), itku (2), rimpuilu (3), ei nipsiä (4)					
Kellon ajat osastolle saa- puminen ja kotiutus					

LIITE B: KAHDEN VIIKON KOTISEURANTAKAAVAKE

Nimi _____ Henkilötunnus _____ N:o _____ Lääkekoodi _____

Päiväys (täytä sarake kerran päivässä)					
Kuinka usein hengenahdistusta keskimäärin 0 (ei ollenkaan) - 6 (koko ajan)					
Kuinka paljon oireet häiritsevät lasta 0 (ei ollenkaan) - 6 (hyvin paljon)					
Miten paljon lapsi touhusi 0 (tavallista enemmän) - 6 (tavallista vähemmän)					
Heräsikö lapsi ahdistusoireisiin yöllä 0 (ei) 1 (kerran) 2 (usein) 3 (jatkuvasti)					
Yskä 0 (normaali) - 3 (vaikea)					
Hengenahdistus 0 (normaali) - 3 (vaikea)					
silmäoireet 0 (normaali) - 3 (vaikea)					
Ihottuma 0 (normaali) - 3 (vaikea)					
Kuume tarkat asteet tai 0 - 3 luokitteluna					
PEF (isoimmilta lapsilta)					
Muut oireet					
Muut huomiot (esim. oireen aiheuttaja)					
Avaava lääke (nimi, vahvuus ja koko viikon annostus)					
Muut lääkkeet					
Lääkärissä tai sairaalassa käynti missä, miksi, lääkärin nimi ja mikä hoito					

LIITE C: LAPSEN TERVEYDENTILA KULUNEEN VUODEN AIKANA**Ympyröikää oikea vaihtoehto!**

1) Onko lapsellanne ollut kohtauksellista ulohengitysvaikeutta viimeisten 12 kuukauden aikana? (samanlaista kuin vuosi sitten sairaalassa)

- 1) kyllä, lukumäärä vuoden aikana, _____
- 2) ei

1b) Jos vastasitte kyllä:

Onko hengenahdistusta ollut:

(Voitte merkitä useita vaihtoehtoja)

- 1) öisin, ____ kertaa
- 2) vilustumisen yhteydessä, _____
- 3) rasituksen yhteydessä, _____ kun hän on ollut tekemisissä:
- 4) eläinten kanssa, _____ kertaa
- 5) kukkien, heinien tai puiden siitepölyn
- 6) pölyn yhteydessä, _____
- 7) jossakin muussa tilanteessa, missä:

2) Onko lapsenne ollut viimeisten 12 kuukauden aikana hengenahdistuksen vuoksi lääkärin hoidossa? (samanlaista kuin vuosi sitten sairaalassa)

- 1) kyllä
- 2) ei

2b) Jos vastasitte kyllä:

- 1) sairaalan poliklinikalla, terveyskeskus, yksityislääkäri, _____ kertaa
- 2) sairaalan vuodeosastolla, ____ kertaa

3) Onko lapsellanne lääkärin toteama astma?

- 1) kyllä, milloin todettu? _____
- 2) ei

4) Kuinka usein keskimäärin lapsenne on viimeisten 12 kuukauden aikana herännyt unesta ulohengityksen vinkunan vuoksi?

- 1) ei kertaakaan
- 2) harvemmin kuin yhtenä yönä kk:ssa
- 3) harvemmin kuin yhtenä yönä vk:ssa
- 4) yhtenä tai useampana yönä viikossa

5) Onko lapsenne hengityksessä viimeisten 12 kuukauden aikana kuulunut vinkuvaa ääntä juoksemisen tai reuhomisen aikana?

- 1) kyllä, ____ kertaa vuodessa
- 2) ei

6) Onko lapsenne tarvinnut viimeisten 12 kuukauden aikana hengenahdistuksen vuoksi lääkitystä, joko suun kautta tai sisäänhengitettynä?

- 1) kyllä
- 2) ei

6b) Jos vastasitte kyllä:

Onko hän käyttänyt jotakin allamainituista lääkkeistä?

- 1) kyllä: Becotide, Cortivent, Seretide, Flixotide, Pulmicort tai jokin muu kortikosteroidi
- 2) ei

6c) Jos vastasitte kyllä:

Kuinka kauan kyseinen lääkitys yhtäjaksoisesti kesti kuluneen 12 kuukauden aikana?

- 1) alle 2 viikkoa; _____ kertaa
- 2) 2-4 viikkoa, _____ kertaa v:ssa
- 3) yli 4 viikkoa; _____ kertaa v:ssa

7) Onko lapsenne tarvinnut edellä mainittuja astmalääkkeitä hengenahdistukseen vain flunssan yhteydessä?

- 1) kyllä
- 2) ei

8) Onko lapsenne tarvinnut alla mainittuja kohtauslääkkeitä hengenahdistukseen?

- 1) kyllä, *nestemäinen* Ventoline tai Salbuvent, sisäänhengitettävä *aerosoli* Ventoline; Serevent tai Bricanyl
- 2) ei

8b) Onko lapsenne tarvinnut yllä mainittuja kohtauslääkkeitä *vain flunssan yhteydessä*, muttei muulloin?

- 1) kyllä
- 2) ei

9) Kuinka usein lapsenne on tarvinnut viimeisten 12 kuukauden aikana kohtauslääkettä?

- 1) harvemmin kuin kerran kk:ssa
- 2) kerran tai useammin kuukaudessa
- 3) kerran tai useammin viikossa

10) Kuinka monta hengitystietulehdusta lapsellanne on ollut viimeisten 12 kuukauden aikana?

- 1) ei yhtään
- 2) lukumäärä, _____

10b) Jos vastasitte kyllä:

Mitä sairauksia?

- 1) flunssa, _____ kertaa
- 2) keuhkokuume, _____ kertaa
- 3) kurkunpää tulehdus, _____
- 4) nielurisatulehdus, _____
- 4) jokin muu, mikä? _____

11) Kuinka monta välikorvatulehdusta lapsellanne on ollut viimeisten 12 kuukauden aikana?

- 1) ei yhtään
- 2) on ollut, _____ kertaa

12) Onko lapsellanne viimeisten 12 kuukauden aikana ollut hengitystietulehduksen yhteydessä yskää, joka on kestänyt yhtäjaksoisesti kaudemmin kuin neljä viikkoa?

- 1) kyllä
- 2) ei

13) Onko lapsellanne viimeisten 12 kuukauden aikana ollut kuivaa ärsytysyskää muulloin kuin hengitystietulehduksen yhteydessä?

- 1) kyllä
- 2) ei

14) Onko lapsellanne viimeisten 12 kuukauden aikana ollut öisin kuivaa yskää muulloin kuin hengitystietulehduksen yhteydessä?

- 1) kyllä
- 2) ei

14b) Jos vastasitte kyllä:

Kuinka kauan yskä on kestänyt?

- 1) yli 4 viikkoa, _____ kertaa
- 2) alle 4 viikkoa, _____ kertaa

15) Onko lapsellanne ollut kutiavaa ihottumaa viimeisten 12 kuukauden aikana?

- 1) kyllä
- 2) ei

15b) Jos vastasitte kyllä:

Onko ihottumaa ollut jossakin seuraavista paikoista: kyynärtaipeet, polvitaiepet, nilkkojen etupuoli, pakarataiepet, niska, kaula tai korvien ja silmien ympärillä?

- 1) kyllä
- 2) ei

16) Onko ihottuma hävinnyt kokonaan missään vaiheessa viimeisten 12 kuukauden aikana?

- 1) kyllä
- 2) ei

16b) Jos vastasitte kyllä:

Kuinka kauan ihottuma on kestänyt?

- 1) alle 2 viikkoa
- 2) 2-4 viikkoa
- 3) yli 4 viikkoa

16c) Onko ihottuma toistunut viimeisten 12 kuukauden aikana?

- 1) kyllä, _____ kertaa vuodessa
- 2) ei

17) Onko Teillä nykyisin kotieläimiä?

- 1) kyllä, mikä? _____
- 2) ei

17b) Jos vastasitte kyllä:

Ovatko eläimet asuntonne ulkopuolisissa tiloissa?

- 1) kyllä
- 2) ei

18) Joutuuko lapsenne viikoittain tekemisiin eläinten kanssa?

- 1) kyllä, minkä? _____
- 2) ei

19) Tupakoidaanko kotonanne?

- 1) kyllä
- 2) ei

19b) Jos vastasitte kyllä:

Tupakoidaanko siellä,

- 1) yleensä sisätiloissa
- 2) yleensä ulkotiloissa
- 3) aina ulkotiloissa

20) Mikä on lapsenne päivähoitomuoto?

- 1) koti
- 2) perhepäiväkoti
- 3) päiväkot
- 4) muu hoitopaikka, mikä? _____

KIITOS YHTEISTYÖSTÄ !

Pasi Lehtinen, LL
erikoislääkäri
Tyks, lastenkliniikka
puh. 313 0000

Tuomas Jartti, LT
erikoistuva lääkäri
Tyks, lastenkliniikka

Timo Vanto, dosentti
lastenallergologian
erikoislääkäri, Tyks

Jussi Mertsola,
professori, lastentaudit
Tyks, lastenkliniikka

Olli Ruuskanen, professori