

TEKRARLAYAN HIRILTI LI SOLUNUMU OLAN ÇOCUKLARDA ATOPİ SIKLIĞI

ATOPY FREQUENCY IN CHILDREN WITH RECURRENT WHEEZING

Cem Hasan RAZİ¹, Koray HARMANCI², Gonca YILMAZ³, Rahime RENDA³, Okan AKIN⁴

¹ S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Bölümü

² S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji Bölümü

³ S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği

⁴ S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

Yazışma Adresi
Dr. Koray HARMANCI
Sancak Mah. Cidde Cad. 220
Sokak 17/8 Çankaya Ankara
e-posta :
korayharmanci@hotmail.com

ÖZET

Giriş ve Amaç: Altı yaş altında gerçek astım tanısını koymak bu yaş grubunda hırıltıyla ilişkili değişik fenotipler nedeni ile zordur. Bu çalışmanın amacı 6 yaşından küçük çocukların astım tanısı koyarken atopik durumlarını belirlemektir.

Bulgular: Bu çalışma Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 2 yaşından önce hırıltısı başlamış ve en az 3 kez hırıltılı solunum sıkıntısı atağı geçiren toplam 236 çocuk (150 erkek,% 63.6) alındı. Ortalama yaşları 39.7±20.1 aylık olarak bulundu. Tekrarlayan hırıltılı solunumla gelen bu çocuklar geçici hırıltı, atopik hırıltı ve Nonatopik hırıltı olarak sınıflandırılmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada 3 farklı hırıltı fenotipi belirlendi. Nonatopik viral hırıltı (n:112, %47.5), Atopik hırıltı (Astım) (n:94, %39.8) ve Geçici hırıltı (n:30, %12.7). Astımlı çocuklar arasında (n:94), 69 hasta (%73.4) atopik olarak bulundu. Tüm çocuklar arasında IgE değeri >100 IU/ml olan 39 hasta (%83) astım tanısı alırken, (p<0.001) IgE değeri <100 IU/ml olan 55 (% 29.1) hasta astım tanısı aldı (p<0.001).

Sonuç: Bu çalışma okul öncesi astımlı çocukların 3/4'ünün atopik olduğunu ve bu çocukların %83 ünde IgE değerinin >100 IU/ml üzerinde olduğu gösterilmiştir. Deri testi ve IgE gerçek astımlıları tanımlamamız bu yaş grubunda steroid tedavisine cevap verecekleri ayırt etmemize yardımcı olabilir

Anahtar Sözcükler: Hırıltı, atopi, çocuk, total IgE.

ABSTRACT

Background: It is difficult to diagnose real asthma in children under 6 years of age because of different phenotypes of wheezing related disorders in this age group.

Objective: The purpose of this study is to determine atopic status of children under 6 years of age in diagnosing real asthma.

Methods: This study was performed in the outpatient clinic of Pediatric Allergy Department in Keçiören Education and Training Hospital. Children who had first wheezing episode before 2 years old and at least 3 episodes of wheezing were included in this study. A total of 236 children (150 boys, 63.6%) with a mean age of 39.7 ± 20.1 months were included in the study. The children admitted with recurrent wheezing were classified as transient wheezing, atopic wheezing and nonatopic wheezing.

Results: Three different wheezing phenotypes were identified in this study: nonatopic viral wheezing (n:112, 47.5%), atopic wheezing (asthma) (n:94, 39.8%) and transient infantile wheezing (n:30, 12.7%). The ratio of atopic children was 73.4% (n:69) among asthmatic 94 children. The ratio of children whose IgE levels were >100 IU/ml and diagnosed asthma was 83% (n:39), among all of the children ($p < 0.001$). However, there were 55 children (29.1%) whose IgE levels were <100 IU/ml and diagnosed asthma ($p < 0.001$).

Conclusion: This study demonstrated that $\frac{3}{4}$ of preschool asthmatic children had atopy and 83% of these children had IgE levels >100 IU/ml. Skin prick test and IgE should be helpful to identify real asthmatics who will respond to steroid treatment in this age group.

Key Words: Wheezing, atopy, children, total IgE.

GİRİŞ

Wheezing, daralmış bronşlardan havanın girip çıkarken çıkarttığı sestir. Türkçede wheezing'in tam karşılığı bir kelime olmadığı için, göğüsten gelen "hırıltı", "hışıltı" ya da "ıslık sesi" olarak tanımlanmaktadır.

Bizim çalışmamızda da kullandığımız hırıltı fenotiplerinin tanımlanmasını sağlayan ilk ve en önemli çalışma Arizona'da F. Martinez grubunun yürüttüğü Tucson çalışmasıdır (1). Bu çalışma sonunda saptanan fenotiplerden biri "geçici erken vizing" dir. Böyle hastalarda solunum yollarının gelişimi intrauterin hayatta olumsuz yönde etkilenmiştir ve solunum fonksiyonları bozuk doğarlar. Bunun için en önemli nedenler; gebelikte içilen sigara, anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı ve prematürelittir. Atopi ve eozinofilik

inflamasyonları bulunmaz. Ayrıca astımda solunum fonksiyon testleri (SFT) doğumda normal düzeylerde olduğu halde, bu çocuklarda henüz hiç vizing atağı geçirmeden önce de SFT bozuk bulunmaktadır. Karşılaşılan viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında vizing atakları ortaya çıkar. Bu çocuklar büyüdükçe solunum yollarının boyutları da değişir ve artık viral enfeksiyonlar vizinge neden olmaz. Ancak SFT'leri hiçbir dönemde emsallerini "yakalayamaz". İkinci olarak "nonatopik vizing" fenotipi tanımlanmıştır. Bu hastalarda da vizing atakları viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Solunum yolu tonusunun kontrolünde bir değişiklik olduğu ve bu nedenle viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu obstrüksiyonu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu fizyolojik anormalliğin doğumdan önce mi, yoksa RSV' e bağlı geçirilen bir alt solunum yolu enfeksiyonu sonra-

sında mı ortaya çıktığı henüz açıklık kazanmamıştır. Bu anormallik de yaşla azalmaktadır. Son olarak “atopik vizing” ya da “atopik astım” fenotipi tanımlanmıştır. Persistan vizingli grubun %60’ını oluşturmaktadır. Bu çocuklarda atopik duyarlanma ve sıklıkla ailede astım öyküsü mevcuttur. Atopik dermatit ve allerjik nezle gibi diğer atopik hastalıklar da sıklıkla vizinge eşlik etmektedir. Serum IgE düzeyleri en yüksek atopik vizing grubunda bulunmuştur. Viral infeksiyonlarda beklenen eosinopenik yanıt, bu grupta izlenmemekte aksine periferik kan sayımlarında eozinofili tespit edilmektedir. Non-atopik vizingi olanlar gibi atopik vizingi olanlarda da PEF değişkenliği bulunmaktadır. Farklı olarak tüm vizing fenotipleri içinde yalnızca bu grupta bronşial hiperreaktivite izlenmektedir. Bu çocukların doğumda bakılan SFT’leri normaldir. Ancak ilerleyen yaşlarda SFT’lerinin giderek bozulduğu ve 6 yaşında bakılan SFT’lerinin geçici erken vizingi olan gruptan bile daha düşük olduğu bulunmuştur.

MATERYAL METOD

Bu çalışma Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğinde gerçekleştirildi. İki yaşından önce hırıltısı başlamış ve en az 3 kez hırıltılı solunum sıkıntısı atağı geçiren 6-72 aylık çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Bronş stenozu, bronkomalazi, bronş basısı yapabilecek vasküler ring gibi konjenital anomaliler, veya yabancı cisim aspirasyonu, konjestif kalp yetmezliği, kistik fibrozis, immün yetmezlik gibi daha nadir görülen hastalıklar da ayırıcı tanıda düşülmüş ve gerek öykü ve muayene ve eğer gerekli ise ileri tetkikler yapılarak bu hastalıklar ekarte edilmiştir.

Tekrarlayan hırıltılı solunumu olan çocuklarda doğumdan itibaren yapılan çalışmalar neticesinde hırıltılı solunumlu çocuklar belirli başlıklar altında toplanabilmiştir. Bu çalışmaların başlıcaları Amerika, İngiltere ve Almanya’da halen yürütülmektedir. Bunlardan ilki 1980 yılında Arizona’da TCRS “Tucson Children’s Respiratory Cohort” adı ile 1246 yenidoğan bebekle başlatılmıştır ve bu amaçla halen izlemi devam eden en uzun süreli kohorttur (1). TCRS’de bebekler vizingli alt solunum yolu infeksiyonu ve astımdan sorumlu olabilecek muhtemel risk faktörleri yönünden doğumdan itibaren izlenmiştir. Bu kohortta eğer bir çocuğun vizing atakları ağırlıklı olarak 3 yaşından önce sık olmuş ve daha sonra giderek azalarak adölesan dönemde hiç gözlenmiyorsa geçici, eğer 6 yaşında hala vizing atakları devam ediyorsa persistan vizing olarak tanımlanmıştır. Persistan vizing grubunun %40’ı non atopik, %60’ı

ise atopik bulunmuştur (1). Buna göre başlama yaşı, devamlılığı ve eşlik eden atopinin varlığına göre 3 ayrı vizing fenotipi belirlenebilmiştir: Bizim çalışmamızda da esas teşkil eden vizing fenotipleri aşağıdaki fenotiple adlandırılmıştır.

1. Geçici erken vizing
2. Non atopik vizing
3. Atopik vizing (Astım)

Geçici erken vizing fenotipindeki bebeklerin atopik dermatit geliştirmedeği, ailelerinde astım öyküsü olmadığı, vizingli dönemlerinde periferik kanlarında eozinofili izlenmediği, serum IgE düzeylerinin normal sınırlarda seyrettiği ve ilerleyen yaşlarda bronş hiperreaktivitesi veya PEF değişkenliği göstermedikleri belirlenmiştir. Bu grupta temel patoloji doğumdan itibaren bu bebeklerin yaşlarına göre daha düşük solunum fonksiyonlarına sahip olmaları ile açıklanmaktadır.

Nonatopik vizing Bu gruptaki hastalarda atopik dermatit, deri testlerinde atopik duyarlanma veya bronşial hiperreaktivite saptanılmamıştır. Bazılarında ailede astım öyküsü özellikle annede bildirilmiştir. Vizing ataklarında periferik kan eozinofil yüzdeleri normal, serum IgE düzeyleri ise atopik persistan vizingi olanlara göre daha düşük saptanılmıştır. Bu çocuklarda farklı olarak PEF değişkenliği gözlenilmiştir. Bu yüzden primer patolojinin hava yolu tonus kontrolünde bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Atopik vizingli çocuklarda atopik duyarlanma ve sıklıkla ailede astım öyküsü mevcuttur. Atopik dermatit ve allerjik nezle gibi diğer atopik hastalıklar da sıklıkla vizinge eşlik etmektedir. Serum IgE düzeyleri en yüksek atopik vizing grubunda bulunmuştur.

Laboratuvar

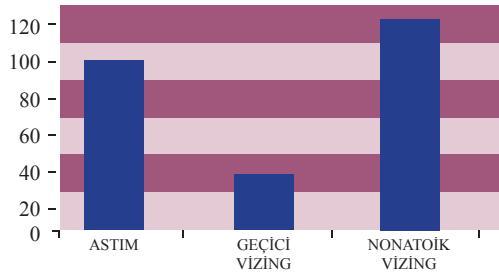
Hastalar atopi tanısına yönelik olarak; total IgE, spesifik mikst IgE [inhalan allerjenler (çayır, ağaç, weed polenleri, ev tozu akarları) ve besin alerjenleri (et, süt, yumurta)] ve deri testleri yönünden değerlendirildi. Total IgE ELISA yöntemi ile çalışıldı. Spesifik mikst IgE ler immunassay yöntemi ile çalışıldı (Alatop).

Prick deri testleri: Yapılmasından önce kullanıyorsa, hastanın antihistaminik ilacı uygun süre önce kesilerek, testi yapıldı. Standart aktivite ve konsantrasyonda allerjen çözeltisi deri yerine damlatılarak lanset ile epidermise sızdırıldı. Kullanılan allerjenler; polenler, mantar sporları, ev tozu akarları, hayvan tüyleri ve çeşitli besin maddelerini kapsıyordu (Stallergenes S.A.-Fransa). Cilt reaksiyonu 15 dakika sonra okundu. Deride meydana gelen ödem negatif (antijen sulandırma solüsyonu) ve pozitif (histamin hidroklorid 1 mg/mL)

kontrolle karşılaştırıldı ve negatif kontrolden en az 3 mm büyük endurasyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 236 çocuk dahil edildi. Çocukların 150 tanesi (% 63.6) erkekti. Çalışmada ortalama yaş 39.7 ± 20.1 ay olarak bulundu. Bu çalışmada 3 farklı hırıltı fenotipi belirlendi (Şekil 1).

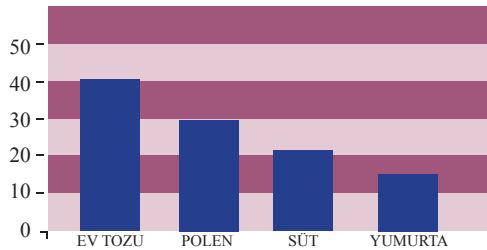


Şekil 1. Tekrarlayan hırıltılı çocukların (236) tanıları: 112(%47.5) Non atopik viral hırıltı, 94 (%39.8) Astım, 30 (%12.7) Geçici infantil hırıltı

Anne ve babasında astım hikayesi sadece 31 (%13.1) çocukta vardı. Prematüre doğum sıklığı %13.1 (33) olarak bulundu. Evde sigara maruziyeti 120 (%50.8) çocukta bulunuyordu. Hamilelikte sigara içme sıklığı ise 36 (% 15.3) olarak tesbit edildi. Atopi ile ev içi sigara maruziyeti, yün maruziyeti hamilelikte sigara içimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla p:0.404, p:0.854 ve p:0.072).

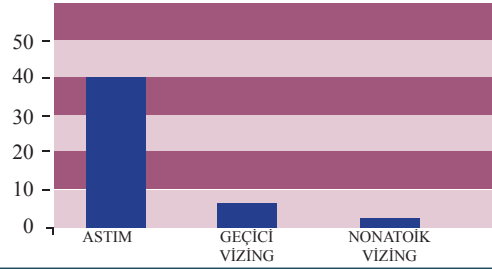
Astımlı çocukların (94) içerisinde 69(%73.4) çocuk atopik olarak bulundu. Ve bunların 41 (%59.9) tanesinin ev tozu duyarlılığı bulundu (Şekil 2).

IgE değeri >100 IU/ml (n:47), olan çocukları ayı-



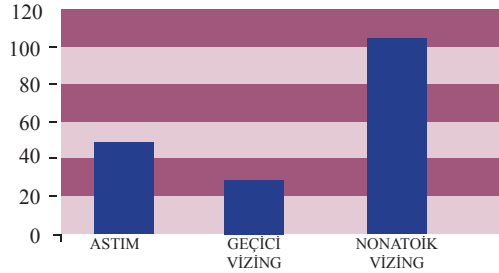
Şekil 2. Tekrarlayan hırıltılı çocuklarda deri testi pozitifliği

rıp baktığımızda 42 tanesinin (%89.4) astım tanısı aldığı, 3 tanesinin (%6.4) geçici hırıltı tanısı aldığı 2'sinin (%4.3) non atopik viral hırıltı tanısı aldığı görülmüştür (p<0.001) (Şekil 3).



Şekil 3. IgE değeri 100 IU/ml üzerinde olan hastaların (n: 47) tanıları: En fazla tanı astım (n:42, 89.4%, p<0.001).

IgE değeri <100 IU/ml (n:189), olan çocuklar arasında 52 çocuk (27.5%) astım, 29(%15.3) geçici hırıltı ve 108 (57.1) çocuk non atopik viral hırıltı tanısı almıştır(p<0.001), (Şekil 4).



Şekil 4. IgE değeri 100 IU/ml altında olan hastaların (n: 189) tanıları: En fazla tanı non atopik viral hırıltı (n:108, 57.1%, p<0.001).

TARTIŞMA

Altı yaş altı tekrarlayan hırıltılı solunumu olan çocuklar arasında astım teşhisi konulan çocukların $\frac{3}{4}$ ünün atopisinin olması ve bunların %83'ünün IgE değerlerinin >100 IU/ml olduğunun gösterilmesi, astım teşhisi koyarken IgE değerinin de deri testi gibi yayarlı olabileceği ve de steroid tedavisine yanıtın önceden belirlenebilmesinde rol oynayabileceği söylenebilir.

Tekrarlayan vizing atakları olan infantlarda astım düşünülmesini sağlayan en önemli özellik hastada atopi olmasıdır (2-4). Atopi, çevrede sık rastlanan allerjenlere karşı IgE antikoru sentezleme durumudur (3,5). Aeroallerjen duyarlılığı erişkin hayata doğru artarak

pik yapar ve 20-40 yaşları arasında stabilize olur. Daha sonra azalsa da tamamen kaybolmaz (2,6). Atopi, çok eskiden beri astım gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Hatta astım gelişme riskinin atopi başlama yaşı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre, astım gelişmesinde atopinin erken yaşta kazanılmasının, geç yaşta kazanılmasından daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7-11).

Atopik bünyenin en önemli göstergesi atopik dermatitdir (1). Böyle bir hasta ilk atakta bile astım tanısı alır. Ayrıca anne, baba ya da kardeşte astım olması, önceden şiddetli vizing atağı ile hastanede yatma öyküsü ve son altı ayda üç kez bronşiolit geçirmiş olma astım tanısını büyük oranda destekler (1). Öyküde üzerinde durulması gereken en önemli bir diğer nokta da serum IgE değeri sayılabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi IgE değeri 100 IU/ml olan hastalar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde astım tanısı sıklığı arttığı gözlenmiştir (12). Atak sırasında eozinofili (>%4) saptamak tanıyı destekleyici bir bulgudur (13). Tüm bunlara rağmen klinikte bu ayrımı yapmak her zaman kolay olmamakta, hastalar astım gibi tedavi edilmektedir.

Olası tüm ön tanımlar ekarte edildikten sonra bu bebeklerin hangisinin astım, hangisinin geçici infantil vizing olduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Semptomlar, hastalığın başlangıç yaşı ve fizik muayene bulguları her 2 grupta da benzerdir. Allerjik duyarlanma bu yaş grubunda henüz gösterilemediğinden deri testleri ayırıcı tanıda kullanılamaz (14). Halbuki bu ayrımın yapılması tedaviyi belirlemek için şarttır. Astımlı bebeklerde inhaler steroidlerle tedavi, hastanın semptomlarını, atak sayısını, kısa etkili bronkodilatör kullanımını, acile başvuru ve hastaneye yatış sayılarını ve dolaylı olarak ülke ekonomisine olan yükü azaltmakta, hastanın ve ailesinin hayat kalitesini iyileştirmektedir.

Ayrıca, erken tanı ve tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirebileceği de düşünülmektedir (15). Halbuki geçici infantil vizingli bebeklerde inhaler steroid kullanımı hastalığın histopatolojisini düzeltmemekte, hatta seyri olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle astımlı bebekleri bu tür hastalardan ayırmak gerekmektedir(16). Bu da, 6 yaşından küçük çocuklarda astım tanısı koyarken daha objektif testlere gereksinim olduğunu göstermektedir. Astım tanısı en çok atlanan hastalıktır. Halbuki erken tanı ile hastalığın morbiditesi ve tedavi maliyeti düşecek, insanların yaşam kalitesi düzelecektir (17).

Astımlı çocuklarda atopi araştırmak için total veya spesifik IgE düzeyleri ölçülebileceği gibi deri testi de yapılabilmektedir. Spesifik IgE düzeyleri radyoallergosorban test (RAST) ile ölçülür. Çok pahalı bir methodur. Deri testine üstünlüğü yoktur. Dermografizmi ya da çok yaygın egzeması olan hastalarda tercih edilir (17-19). Astımın allerjik ya da intrensek olup olmadığını anlamakta sıklıkla kullanılan method deri testleridir (20-23). Nadir de olsa prik testler sırasında anafilaksi ortaya çıkabilmektedir (24). Deri testleri her yaşta hastaya yapılabilir. Ancak beş-altı yaşından küçük çocuklarda deri testleri ile atopi saptamak her zaman mümkün olmamaktadır (25). Bu yaş grubunda deri testleri ile atopi saptamak Deri testleri hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardan etkilenir. Her ilaç için önceden kesilmesi gereken bir süre vardır. Hatta bazı antihistaminiklerin günler önceden kesilmesi gerekmektedir (26). Unutulmaması gereken bir konu da deri testleri ile elde edilen sonuçların tanı koymaktan çok kişinin o alerjene karşı önlem almasını sağlamasıdır.

Çalışmamızda astım hastalığı ile izlediğimiz hastaların %83'ünde IgE değerini yüksek çıkması tanı koyarken bu laboratuvar parametresinin de akılda bulundurulması gerekliliğini bir kez daha vurgulamıştır.

KAYNAKLAR

1. Martinez,FD,WrightAL,TaussigLM,HolbergCJ,HalonenM,MorganWJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
2. IlliS,vonMutiusE,LauS,NickelR,NiggemannB,SommerfeldC,WahnU;MulticenterAllergyStudyGroup. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-714.
3. SzeferSJ. The natural history of asthma and early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:549-553.
4. WarnerJO,GötzM,LandauLI,LevisonH,MilnerAD,PedersenS,SilvermanM. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989;64:1065-1079.
5. BushA. Classification of phenotypes. *Ped Pulmonol* 2004;26:30-33.
6. KurukulaaratchyRJ,MatthewsS,ArshadSH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113:345-350.
7. XuanW,MarksGB,ToelleBG,BelousovaE,PeatJK,BerryG,WoolcockAJ. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002;57:104-109.
8. Morais-AlmeidaM,GasparA,PiresG,PratesS,Rosado-PintoJ. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:183-189.
9. RamseyCD,GoldDR,LitonjuaAA,SredIDL,RyanL,CeledónJC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:150-156.
10. AlmqvistC,LiQ,BrittonWJ,KempAS,XuanW,ToveyER,MarksGB;CAPS team. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the "allergic march". *Clin Exp Allergy* 2007;37:1296-1302.
11. SporikR,HendersonJ,HourihaneJO. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clin Exp Immunol* 2009;155:378-386.
12. SteinRT,MartinezFD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Ped Respir Rev* 2004;5:155-161.
13. Castro-RodriguezJA,HolbergCJ,WrightAL,MartinezFD. A Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-1406.
14. CovarRA,SpahnJD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:631-654.
15. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:141-219.
16. MossMH,GernJE,LemanskeRF. Asthma in infancy and childhood. In: AdkinsonNF. (Eds.) *Middleton's Allergy Principles & Practice*. Mosby, Philadelphia 2003; 1225-1255.
17. FahyJV,O'ByrnePM. "Reactive airways disease" A lazy term of uncertain meaning that should be abandoned. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:822-823.
18. DelacourtC,LabbeD,VassaultA,Brunet-LangotD,deBlicJ,ScheinmannP. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994;49:843-847.
19. CullinanP,MacNeillSJ,HarrisJM,MoffatS,WhiteC,MillsP,NewmanTaylorAJ. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59:855-861.
20. SongCH. Skin Sensitization in asthmatic children less than 36 months of age. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997;79: 273-276.
21. Wever-HessJ,KouwenbergJM,DuivermanEJ,HermansJ,WeverAM. Prognostic characteristics of asthma diagnosis in early childhood in clinical practice *J Acta Paediatr* 1999;88:827 - 834.
22. ChanEY,DundasI,BridgePD,HealyMJ,McKenzieSA. Skin prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:558-562.
23. Kotaniemi-SyrjänenA,ReijonenTM,RomppanenJ,KorhonenK,SavolainenK,KorppiM. Allergen-Specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111:255-261.
24. DevenneyI,Fälth-MagnussonK. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:457-460.
25. MénardoJL,BousquetJ,RodièrèM,AstrucJ,MichelFB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:646-651.
26. BodtgerU,JacobsenCR,PoulsenLK,MallingHJ. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study. *Allergy* 2003;58:1180-1186.