

# Atopik çocukların ebeveynlerinde allerjen deri duyarlılıklarının durumu ve klinik özellikler ile ilişkisi

Status of skin reactivity to allergens in parents of atopic  
children and its relationship with clinical characteristics

Özge YILMAZ<sup>1</sup>, Ahmet TÜRKELİ<sup>1</sup>, Ayhan SÖĞÜT<sup>2</sup>, Hasan YÜKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

<sup>2</sup> Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye  
Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

## ÖZET

**Giriş:** Gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik hastalık grubunu oluşturan allerjik hastalıkların ortaya çıkışında genetik yatkınlık kadar spesifik ve nonspesifik çevresel etmenler de rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, allerjen duyarlılığı saptanmış ve allerjik hastalık durumu olan çocukların ebeveynlerinde allerjen duyarlılığı ve allerjik hastalık sıklığının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya allerjik astım ya da allerjik rinokonjunktivit tanısı ile izleme alınmış ve deri prik testinde inhalan allerjenlere duyarlılık saptanmış olan 8-18 yaş arasındaki 31 hasta ve onların ebeveynleri alındı. Çocukların daha önceden yapılmış olan deri prik test (SPT) sonuçları ve total immunoglobulin E düzeyleri kaydedildi. Anne ve babalara inhalan allerjenler ile deri prik testi uygulandı.

**Bulgular:** Deri prik testi sonuçlarının değerlendirilmesinde, annelerin 14 tanesinde SPT (%45.2) negatif; 17 (%54.8)'sinde pozitif bulundu. Babaların 17 (%54.8)'sinde, SPT negatif iken 14 (%45.2)'ünde pozitif idi. Çocuklarda duyarlılık saptanan allerjenin anne ve babalarda SPT pozitifliği açısından an-

## ABSTRACT

**Objective:** Specific and nonspecific environmental factors as well as genetic tendency plays role in development of allergic diseases that are the most common chronic disease group in developed countries. The aim of this study was to determine the allergen sensitivity and frequency of allergic diseases in parents of children detected to have allergen sensitivity and an allergic disease.

**Materials and Methods:** Thirty one children aged 8-18 years, diagnosed with allergic rhinoconjunctivitis or asthma and detected to have sensitivity to inhalant allergens on skin prick test (SPT) and their parents were enrolled in this study. SPT results and total immunoglobulin E levels of the children were recorded. Skin prick test with inhalant allergens were applied to the mothers and fathers.

**Results:** Evaluation of SPT revealed positive results in 14 mothers (45.2%) and negative results in 17 mothers (54.8%). Among the fathers, 17 (54.8%) had negative and 14 (45.2%) had positive SPT results. Sensitized allergen type in children did not influen-

lamli fark yaratmadığı gözlemlendi (sırasıyla  $p= 0.88$  ve  $p= 0.68$ ).

**Sonuç:** Allerjik çocukların ebeveynlerinde klinikten bağımsız olarak allerjen deri duyarlılığı sıktır. Klinik ve allerjik duyarlılık arasındaki bu farklılığın çevresel etkenlere bağlı olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada çocuğun duyarlı olduğu allerjenin ebeveyn duyarlılık sonucunu anlamlı etkilemediği saptandı.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:86-91*)

**Anahtar kelimeler:** Allerjik duyarlılık, genetik, aile öyküsü, deri prik testi

Geliş Tarihi: 17/05/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 05/07/2011

## GİRİŞ

Allerji, immün sistemin allerjen olarak bilinen çevresel faktörlere karşı verdiği uygunsuz aşırı reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır<sup>[1]</sup>. Atopi ise çevresel allerjenlere karşı bireysel ya da ailesel olarak immünglobulin E oluşturma yatkınlığıdır. Bunun da klinik yansıması allerjik hastalıklardır<sup>[2]</sup>. Bu hastalıkların en sık görülen karakteristik özellikleri immünglobulin E düzeyinde yükselme, T helper 2 sitokin yanıtında artma ya da eozinofilidir<sup>[3]</sup>.

Aile öyküsü allerjik rinit, atopik dermatit ve astımı içeren atopik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür<sup>[4]</sup>. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik hastalık grubu olan allerjik hastalıkların ortaya çıkışında genetik yatkınlık kadar spesifik ve nonspesifik çevresel faktörler de rol oynamaktadır<sup>[5-7]</sup>. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, çocukluk çağı atopisi muhtemelen herediter bir rahatsızlıktır. Çünkü monozigotik ikizlerde etkilenme oranı dizigotik ikizlere göre daha fazla olmaktadır ve etkilenen ailelerin çocukları atopi için daha fazla riske sahiptir<sup>[8]</sup>. Herediter faktörlerin astım ve hava yolu duyarlılığı gelişiminin %30-66'sında rol oynadığı görülmüştür<sup>[9]</sup>. Ebeveynlerin birinde astım öyküsü olması çocukta astım riskini iki katına, her ikisinde de astım olması ise bu riski dört katına kadar artırmaktadır<sup>[10]</sup>. Annedeki atopi çocukluk çağı atopisi için güçlü bir risk faktörüdür<sup>[11]</sup>. Benzer şekilde, babadaki hava

ce the skin prick test positivity in mothers and fathers significantly ( $p= 0.88$  and  $p= 0.68$  respectively).

**Conclusion:** Skin allergen sensitivity is common in parents of allergic children irrespective of clinical findings. This difference between clinical and allergic sensitization may be attributed to environmental factors. The results of this study indicated that allergen type that the child is sensitized to does not influence the sensitization frequency in parents.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:86-91*)

**Key words:** Allergen sensitization, genetics, family history, skin prick test

Received: 17/05/2011 • Accepted: 05/07/2011

yolu hiperreaktivitesinin çocukta hava yolu hiperreaktivitesinin ortaya çıkış riskini anlamlı artırdığı bulunmuştur<sup>[9]</sup>. Ancak çocukta allerji gelişiminde, annedeki fenotip etkisinin babaya göre daha güçlü olduğu bildirilmektedir<sup>[5]</sup>. Aile öyküsü sadece astım için değil inek sütü proteini allerjisi, egzama, rinit gibi diğer allerjik hastalıkların ortaya çıkışında da önem taşımaktadır<sup>[9,12]</sup>. Ancak allerjik hastalık fenotipinin ortaya çıkışında aile öyküsü yanında pasif sigara maruziyeti gibi çevresel faktörler, ev tozu akarı gibi allerjenlerle temas ve diyet özellikleri de rol oynamaktadır<sup>[8,10,12-14]</sup>.

Bu çalışmanın amacı, allerjen duyarlılığı saptanmış ve allerjik hastalık öyküsü olan çocukların ebeveynlerinde allerjen duyarlılığı ve allerjik hastalık sıklığının belirlenmesi ve bunun çocuklardaki atopi durumu ile ilişkisinin saptanmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Grubu

Bu çalışmaya, pediatrik allerji bilim dalı ve solunum biriminde allerjik astım ya da allerjik rinokonjunktivit tanısı ile izleme alınmış ve deri prik testinde inhalan allerjenlere duyarlılık saptanarak allerjen spesifik immünoterapi başlanmış 8-18 yaş arasındaki 31 hasta ve onların ebeveynleri alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

## Çalışma Planı

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaşları, cinsiyetleri, tanıları, yakınmalarının süresi, anne sütü alma süresi ile birlikte ebeveynlerin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, sigara içip içmedikleri ve meslekleri kaydedildi. Anne ve babaların astım ve allerjik rinit açısından öyküleri alındı. Doktor tanılı astım, allerjik rinokonjunktivit veya başka allerjik rahatsızlıkları olup olmadıkları soruldu. Çocukların daha önceden yapılmış olan deri prik testi (SPT) sonuçları ve total immünglobulin E düzeyleri kaydedildi. Anne ve babalara inhalan allerjenler ile tarama deri prik testi uygulandı (Allergpharma®, Reinberg Germany). Deri prik testi EAACI önerilerine göre uygulandı<sup>[15]</sup>. Tarama SPT için pozitif kontrol histamin 10 mg/mL ve negatif kontrol alergen sulandırıcısı, zeytin poleni, yöresel ağaç polenleri, ot poleni karışımı, yabancı ot polenleri karışımı, ev tozu akarı, mantar allerjen ekstraktları kullanıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13.0 (Chicago IL) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Frekans karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan 31 çocuğun (19 erkek, 12 kız) yaş ortalaması  $12.6 \pm 3.2$  yıldır. İzlem tanı-

ları değerlendirildiğinde, %54.8'inde astım, %38.7'sinde allerjik rinokonjunktivit ve %6.5'inde astım ve allerjik rinokonjunktivit birlikteliği saptandı. Ortalama yakınma süresi  $7.0 \pm 4.5$  yıl olarak belirlendi. Ortalama total immünglobulin E düzeyleri  $337.8 \pm 307.9$  IU/mL bulundu (Tablo 1).

### Anne ve Babaların Deri Prik Testi ile Saptanan Allerjen Duyarlılığı Sonuçları

Annelerin değerlendirmesinde, 15 (%48.4)'inde allerjik hastalık kliniği yoktu. Beş (%16.1) annede astım ve 11 (%35.5) annede ise allerjik rinokonjunktivit kliniği vardı (Tablo 2).

Babalar değerlendirildiğinde, 19 (%61.3)'unda allerjik hastalık kliniği yoktu. Dört (%12.9) (babada) astım ve 7 (%22.6) babada allerjik rinokonjunktivit ve 1 (%3.2) babada besin allerjisi kliniği vardı (Tablo 2).

SPT sonuçlarının değerlendirilmesinde; annelerin 14 (%45.2)'ünde SPT negatif sonuç verirken 17 (%54.8)'inde SPT pozitif sonuç verdi. SPT ile polen allerjisi saptanan 19 çocuğun annesinin 10 (%52.6)'unda SPT'de allerjen duyarlılığı saptandı. Ev tozu akarı allerjisi gösteren dört çocuğun ikisinin annesinde (%50) SPT'de allerjen duyarlılığı bulundu. Çoklu allerjen duyarlılığı gösteren sekiz çocuğun 5 (%62.5)'inde annede SPT ile allerjen duyarlılığı belirlendi. Çocukların duyarlı olduğu allerjen tipinin annede deri testi pozitifliği sıklığını istatistiksel olarak anlamlı değiştirmedeği saptandı ( $p = 0.88$ ) (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışmaya alınan çocukların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Ortalama $\pm$ SD	Klinik özellikler	n (%)
Yaş	$12.6 \pm 3.2$	Cinsiyet	
Yakınma süresi	$7.0 \pm 4.5$	Erkek	19 (61.3)
İmmünglobulin E düzeyi	$337.8 \pm 307.9$	Kız	12 (38.7)
		Klinik	
		Astım	17 (54.8)
		ARK	12 (38.7)
		Astım + ARK	2 (6.5)

**Tablo 2. Çalışmaya alınan ebeveynlerin allerjik hastalık sıklıkları**

	Annede allerjik hastalık kliniği n (%)	Babada allerjik hastalık kliniği n (%)
Yok	15 (48.4)	19 (61.3)
Astım	5 (16.1)	4 (12.9)
ARK	11 (35.5)	7 (22.6)
Besin allerjisi		1 (3.2)

Babaların 17 (%54.8)'sinde SPT negatif sonuç verirken 14 (%45.2)'ünde SPT pozitif sonuç verdi. SPT ile polen allerjisi saptanan 19 çocuğun babasının 10 (%52.6)'unda SPT negatif ve 9 (%47.4)'unda SPT pozitif olarak saptandı. Ev tozu akarı allerjisi gösteren dört çocuğun babasının 3 (%75)'ü SPT negatif ve 1 (%25)'i SPT pozitif olarak saptandı. Çoklu allerjen duyarlılığı gösteren sekiz çocuğun babasının 4 (%50)'ünde SPT negatif, 4 çocuğun (%50) annesinde SPT pozitif idi. Sonuçta çocuklarda SPT ile saptanan allerjen duyarlılığı ile babalarda saptanan SPT negatif veya SPT pozitif sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.68$ ) (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Allerjik hastalıklar için risk faktörleri konaktan kaynaklananlar ve çevresel faktörler olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Bazı çevresel faktörler değiştirilebilir olsa da konak kaynaklı olanların birçoğu değiştirilemez. Konaktan kaynaklanan faktörler arasında en önemlilerinden birisi ailede allerjik hastalık öyküsü bulunmasıdır<sup>[5,16,17]</sup>. Ailede atopi öyküsü yokluğunda ço-

cukta atopi riski %9-18 olurken ebeveynlerden birinde atopi olması durumunda bu risk %50'ye, her ikisinde de atopi olması durumunda ise %70'e çıkmaktadır<sup>[16]</sup>. Mevcut genetik kanıtlar astımın oligogenik ya da poligenik temele dayanan kompleks bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın derecesi ve seyrinde kritik çevresel faktörler önem taşımaktadır<sup>[16]</sup>. Atopiye yatkınlık sağladığı gösterilmiş bazı genler olmasına karşın klasik mendelian tek gen bozukluklarındaki seyri göstermez<sup>[17]</sup>. Patogenez, atopik yatkınlık yaratan genetik özellikleri olan çocuklarda spesifik çevresel faktörlere maruz kaldıkları zaman allerjik inflamasyon ve hastalığın ortaya çıkışı ile açıklanabilir<sup>[17]</sup>. Birçok çalışmada annedeki astımın babadaki astıma göre çocuklarda astım riskini artırdığı gösterilmiştir. Atopik anne sadece genetik değil aynı zamanda çevresel bir faktördür. Gestasyon süresince Th2 hücrelerinin baskın olduğu dengesizlik, atopik annede Th2 sitokin yapısının baskınlaşmasına neden olur. Bu da nongenetik in utero ve/veya postnatal faktörlerin astıma yatkınlık geçişinde önemli rol oynayabildiğini göstermektedir<sup>[18]</sup>.

Atopik çocuklar ve ebeveynleri üzerinde yapılan çalışmalarda atopinin kalıtsallığı üzerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. 494 çocuğun katılmış olduğu bir çalışmada atopik çocukların nonatopik çocuklara göre daha sıklıkla atopik ailelerden doğduğu gösterilmiştir<sup>[8]</sup>. Çin'de astımlı indeks ailelerde yapılan çalışmada aile bireyleri arasındaki SPT pozitifliğinin anlamlı olduğu gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. Sadece astım için değil, egzamaya yatkınlıkta da aile öyküsünün etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[19]</sup>. Daha önce yapılan bir çalışmada, atopik çocukların annelerinde aero-

**Tablo 3. Çocuklardaki allerjen duyarlılığı ile ebeveyn allerjen duyarlılığının karşılaştırması**

Çocukta SPT ile allerjen duyarlılığı	Anne SPT (-) n (%)	Anne SPT (+) n (%)	p	Baba SPT (-) n (%)	Baba SPT (+) n (%)	p
Polen	9 (47.4)	10 (52.6)		10 (52.6)	9 (47.4)	
Ev tozu akarı	2 (50)	2 (50)	0.88	3 (75)	1 (25)	0.68
Çoklu allerjen	3 (37.5)	5 (62.5)		4 (50)	4 (50)	

allerjenlerle yapılan SPT sonucunda %27.4 pozitif sonuç elde edilmiştir. Çocuklardaki IgE düzeyleri ile annelerin deri sensitizasyonu arasında etkileşim saptanmamıştır<sup>[20]</sup>. Bu değer bizim çalışmamızdakine benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, allerjik hastalık öyküsü olan çocukların annelerinde SPT pozitifliği %54.8 bulunmuştur.

Toplumda standart aeroallerjenlerle yapılan deri testlerinde hastalık olmaksızın %8-30 oranında pozitiflik saptandığı düşünülürse, bu değerlerin toplum geneline göre yüksek olduğu düşünülebilir. Prospektif çalışmalar allerjen maruziyetine bağlı olarak %30-60 oranında pozitif deri testi yanıtı olanlarda allerjik semptomların ortaya çıkabileceğini göstermektedir<sup>[21]</sup>.

Astımlı ailelerin çocuklarında yapılan çalışmada parental SPT reaktivitesi ve parental astımın çocuklarda yaşamın erken dönemdeki deri sensitizasyonu gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu hem de çocuklarda görülen SPT sensitizasyonundaki büyük artışı açıklayabilmektedir<sup>[22,23]</sup>.

Cramer ve arkadaşlarının Almanya'da 1394 anne-çocuk katılımcı ile yaptıkları çalışmada pozitif allerjik sensitizasyon Doğu Almanya'daki katılımcılar arasında anlamlı olarak bulunmamıştı. Fakat Batı Almanya'daki katılımcılar arasında yüksek derecede anlamlı idi. Bu da batı tipi hayat tarzının benimsenmesinin prenatal dönem de dahil olmak üzere çevresel faktörlere erken dönemde maruz kalınmasının allerjik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamakta olduğunu göstermektedir<sup>[24]</sup>. Bizim çalışmamızda da toplum geneli düşünüldüğünde, allerjik çocukların anne ve babalarda SPT ile saptanan allerjik duyarlılık sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu pozitiflik üzerine çocuğun duyarlı olduğu allerjen tipinin etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, allerjik çocukların ebeveynlerinde klinikten bağımsız olarak allerjen deri duyarlılığı sıktır. Klinik ve allerjik duyarlılık arasındaki bu farklılığın çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülebilir. Bir başka sonuç ise,

çocuğun duyarlı olduğu allerjen ile ebeveyn duyarlılığının ilişkili olmadığıdır. Küçük bir grup ile yapılan bu çalışmanın sonuçlarının genellebilmesi ve allerjik hastalık gelişiminde genetik-çevre ilişkisinin açıklanabilmesi için toplum temelli çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Aeverbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. *Immunologic principles of allergic disease. J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:1015-28.
2. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. *Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-6.
3. Liu X, Zhang S, Tsai HJ, Hong X, Wang B, Fang Y, et al. *Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. Clin Exp Allergy* 2009;39:991-8.
4. Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, Maliarik M, Ownby DR, Johnson CC. *Parental history of atopic disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1046-50.
5. Wahn U, von Mutius E. *Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-74.
6. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. *Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet* 1999;353:1485-8.
7. Korol D, Kaczmarski M. *Positive family history of allergy in children with hypersensitivity to cow's milk. Med Sci Monit* 2001;7:966-70.
8. Yu J, Yoo Y, Kim DK, Koh YY. *Coincidence of atopy profile in terms of monosensitization and polysensitization in children and their parents. Allergy* 2005;60:1029-33.
9. Raby BA, Van Steen K, Celedón JC, Litonjua AA, Lange C, Weiss ST; CAMP Research Group. *Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:552-8.
10. London SJ. *Gene-air pollution interactions in asthma. Proc Am Thorac Soc* 2007;4:217-20.
11. Sunyer J, Antó JM, Harris J, Torrent M, Vall O, Cullinan P, et al. *Maternal atopy and parity. Clin Exp Allergy* 2001;31:1352-5
12. 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;127:502-8.

13. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundbäck B, Rönmark E. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children *Pediatrics* 2007;120:741-8.
14. Wu F, Takaro TK. Childhood asthma and environmental interventions. *Environ Health Perspect* 2007;115:971-5.
15. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe—a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005;60:1287-300.
16. L. F. A. De Swert. Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr* 1999;158:89-94.
17. 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;158:176-81.
18. Jin Y, Wang W, Xu Y, Zhao J, Liu H, Xue S. Familial aggregation of skin sensitization to aeroallergens in a rural area in China. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:81-6.
19. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One* 2010;12:5
20. Sánchez PA, Schamann F, García JA, Sánchez MA, Rodríguez A. Sensitization to neoallergens influence in mothers of asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 1996;24:7-1.
21. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RFJ, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2008:1267-80.
22. Jin Y, Xu Y, Xue S, Liu H, Zhao J, Xu M. Predicting the development of early skin test sensitization in offspring of parents with asthma. *Eur J Clin Invest* 2007;37:522-7.
23. Crestani E, Guerra S, Wright AL, Halonen M, Martinez FD. Parental asthma as a risk factor for the development of early skin test sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:284-90.
24. Cramer C, Ranft U, Ring J, Mohrenschlager M, Behrendt H, Oppermann H, et al. Allergic sensitization and disease in mother-child pairs from Germany: role of early childhood environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:282-9.