

ÇOCUKLARDA ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA VİRAL AJANLARIN SEROEPİDEMİYOLOJİK ANALİZİ

THE SEROEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF VIRAL AGENTS IN ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN PEDIATRIC POPULATION

Fügen YARKIN*, Emre ALHAN**, Filiz KİBAR*
Aysun KARABAY**, Fatih KÖKSAL*

Özet: Alt solunum yolu enfeksiyonları olan çocuklarda solunum yollarında enfeksiyon oluşturabilen virüslere karşı antikor cevabının prevalansı ile seropozitivite ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çalışmaya 5 yaşın altında toplam 81 çocuk dahil edildi. Çocukların % 30.8'inde bir akut viral enfeksiyona işaret sayılabilecek spesifik IgM cevabı tespit edildi. Solunum sinsityal virus'a (RSV) karşı gelişen IgM antikorları alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) kliniği ile birlikte en sık rastlanan (% 24.7) antikor cevabı oldu. Bunu sırasıyla İnfluenza B (% 9.9), Parainfluenza virus (PIV tip I-III) (% 8.6), İnfluenza A (% 2.4) ve Adenovirus (% 2.4) anti-IgM antikor beraberliği izledi. Çalışma grubunda antiviral antikor taşıyıcılığının malnutrisyonlu çocukların % 50'sinde, anne sütüyle yetersiz beslenenlerin % 40'ında, kalabalık aileden gelen çocukların % 53.8'inde görülmesi bu faktörlerin ASYE'nda viral etyolojide ve morbiditede de önemli olduğunu göstermektedir.

Summary: The aim of this study was to determine the prevalence of the antibody response to the viral agents associated with acute lower respiratory tract infections (ALRI) in children and the relation between the seropositivity and risk factors for the development of ALRI. Of 81 children under 5 years old, 30.8% were positive for specific IgM antibody response indicating an acute viral respiratory infection. Anti-Respiratory Syncytial virus (RSV) IgM antibody response was the most common finding with a rate of 24.7%, followed by Influenza B (9.9%), Parainfluenza virus (PIV type I-III) (8.6%), Influenza A (2.4%) and Adenovirus (2.4%).

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Anabilim Dalı, Adana.

In the study group, the observation of the antiviral antibody seropositivity in 50% of children with malnutrition, 40% of children with lack of breast feeding and 53.8% of children from crowded family shows that these are significant factors for viral etiology in ALRI and morbidity.

G İ R İ Ş

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada çocuklarda görülen yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip major enfeksiyonlardan biridir. ASYE, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle beş yaş altındaki çocuklarda her yıl en az 4 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır. Bu rakam ise çocukluk çağı mortalitesinin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır (1-4). ASYE etyolojisinde viral ajanlara primer etken ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesinde stimülatörler olarak oldukça sık (% 30 - % 40) rastlanmaktadır (5-7). Pediatrik popülasyonda ASYE'nin etyolojisi ve epidemiyolojisi hakkındaki lokal veriler, duyarlı çocukların etkili korunması ve uygun tedavinin seçiminde yardımcı olacaktır. Virus izolasyon tekniklerinin gelişmiş laboratuvar şartları gerektirmesi, pahalı ve geç sonuç veren teknikler olması viral tanıda serolojik belirleyicileri ön plana çıkarmaktadır.

Biz bu çalışmamızda ASYE sebebiyle hastaneye yatırılan beş yaşın altındaki çocukların serumlarında alt solunum yollarında enfeksiyona sebep olabilecek muhtemel viral ajanlara karşı antikor cevabını serolojik metodlar ile göstermeyi ve antikor cevabı ile uyumlu predispozan faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 1992-Eylül 1993 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalına kabul edilen ve ASYE tanısı konan beş yaşın altındaki toplam 81 çocuk dahil edildi. Her çocuktan 3-5 cc. kan örneği alındı. Hasta serumlarında Virotech system Diagnostica firmasına ait ticari ELISA kitleri ile RSV (Kat. no: E107 00), İnfluenza A ve B virusları (Kat. no: E118 00, E119 00), Parainfluenza virus tip I-III (Kat. no: E123 10, E123 20, E123 30) ve Adenovirus'a (Kat. no: E121 00) karşı spesifik IgM antikorları araştırıldı. IgM yönünden seropozitif bulunan örnekler yalnızca pozitif sonuçları ekarte etmek için romatoid faktör yönünden lateks aglütinasyon testi (Difco, Kat. no: 3237-32-1) ile analiz edildi. Boğazın bakteriyel kolonizasyonunu tespit için her çocuktan alınan boğaz kültürü örnekleri, Stuart ve H.influenzae için Amies transport besiyerlerine alındı ve kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı. Bütün örnekler kanlı agar, Endo agar, H.influenzae için supplementli modifiye çikolata agar besiyeri ve Saboraud dekstroza agara inoküle edildi. Çikolata agar % 10 CO₂'li ortamda 37 °C'de 48 saat diğerleri ise normal atmosferde 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Üreyen koloniler makroskopik ve mikroskopik morfolojik özelliklerine göre tanımlandı. H.influenzae tip b'nin tanısı H.influenzae tip b antiserumu (Difco, Kat no: 2236-50-1) kullanılarak lam aglütinasyon metoduyla yapıldı. Örnek alındığı dönemdeki çocuklarda ateşin etyolojisini eradike etmek için her çocuktan 5 cc. kan örneği alınıp Tryptic Soy Broth besiyerine ekilerek kan kültürleri yapıldı.

B U L G U L A R

Alt solunum yolu enfeksiyonu olan toplam 81 çocuğun 42'si (% 51.8) 5 ayın altında ve 20'si (% 24.6) 6-12 ay arası grupta yer almakta idi. Çalışma grubunun 28'ini (% 34.6) kız çocukları, 53'ünü (% 65.4) erkek çocukları oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1

Çalışma Grubunda Yer Alan Çocukların Yaş ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Cinsiyet				Toplam	
	Kız		Erkek		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
0-5 ay	12	14.8	30	37	42	51.8
6-12 ay	8	9.8	12	14.8	20	24.6
1-2 yaş	4	5	6	7.4	10	12.4
> 2	4	5	5	6.2	9	11.2
Toplam	28	34.6	53	65.4	81	100

ASYE olan olguların 59'u (% 72.9) pnömoni, 22'si (% 27.1) ise bronşiolit tanısı konmuş çocuklardı. 59 pnömoni vak'asının 19'u (% 32.2) ile 22 bronşiolit vak'asının 6'sında (% 27.2) test edilen virüslere karşı antikor cevabı tesbit edildi (Tablo 2). Pnömonili çocukların 15'i (% 25.4) ile bronşiolitli çocukların 5'inin (% 22.7) serumlarında RSV antikorları bulundu.

Tablo 2

ASYE Olan Çocuklarda Hastalık Tiplerinin Dağılımı

Hastalık Tipi	Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı						Seropozitif Vak'a Sayısı	
	Kız		Erkek		Toplam		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Pnömoni	21	26	38	46.9	59	72.9	19	32.2
Bronşiolit	7	8.6	15	18.5	22	27.1	6	27.2
Toplam	28	34.6	53	65.4	81	100	25	30.8

Genel olarak çalışma grubunda çeşitli solunum virüslerine karşı akut enfeksiyon göstergesi olan spesifik IgM antikor cevabının dağılımı değerlendirildiğinde çocukların 20'si (% 24.7) RSV, 8'i (% 9.9) İnfluenza B, 7'si (% 8.6) PIV tip I-III, 2'si (% 2.4) İnfluenza A ve 2'si (% 2.4) Adenovirus'a karşı seropozitivite gösterdi. Çocukların 8'inde (% 9.9) RSV antikor cevabı ile birlikte çalışılan diğer virüslerin en az biri ile mik s enfeksiyon görüldü. 12 vak'ada sadece RSV, birer vak'ada PIV tip I ve PIV tip III, iki vak'ada influenza B, bir vak'ada hem İnfluenza A hem İnfluenza B ve 8 vak'ada da RSV ile çalışılan diğer virüslerin ko-enfeksiyonu vardı. Sonuç olarak, bütün vak'aların 25'i (% 30.8) mevcut ASYE'dan sorumlu olması muhtemel bir veya birkaç viral ajanla ilişkili görüldü. Seropozitif örneklerin hiç birinde romatoid faktör tespit edilmedi (Tablo 3).

Tablo 3
ASYE Olan Çocuklarda Viral Enfeksiyonların Dağılımı

Hastalık	Cinsiyet				Toplam	
	Kız		Erkek			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
RSV	8	9.9	4	4.9	12	14.8
İnfluenza A	1	1.23	1	1.23	2	2.46
İnfluenza B	3	3.7	5	6.21	8	9.9
PIV tip I	1	1.23	1	1.23	2	2.46
PIV tip II	1	1.23	—	—	1	1.23
PIV tip III	3	3.7	1	1.23	4	4.9
Adenovirus	1	1.23	1	1.23	2	2.46
RVS+diğer viruslar	3	3.7	5	6.2	8	9.9

Solunum sinsityal virus (RSV) enfeksiyonları; 9 (% 36) vak'a ile en çok 0-5 ay arası yaş grubunda görülürken 6-12 aylık dönemde % 24, 1-2 yaş arası grupta % 12 ve 2 yaş üzerindeki grupta ise % 8 oranında saptandı (Tablo 4).

Tablo 4
RSV'a Karşı İgM Türü Antikor Cevabının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	RSV		RSV+Diğer Viruslar		Diğer Virus		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-5 ay	7	28	2	8	2	8	11	44
6-12 ay	4	16	2	8	3	12	9	36
1-2 yaş	—	—	3	12	—	—	3	12
> 2	1	4	1	4	—	—	2	8
Toplam	12	48	8	32	5	20	25	100

ASYE olan çocukların üst solunum yolları florasını tespit amacı ile yaptığımız kültür izolasyon çalışmalarında *S.pneumoniae*'nin 46 (% 56.7) izolat ile en sık rastlanan bakteri olduğunu, bunu *enterobactericea* familyası üyesi bakterilerin 30 (% 37) izolatla izlediğini, A grubu β -hemolitik streptococcus ve *H.influenzae* tip b'nin ise üçer izolatla en seyrek rastlanan (% 3.7) potansiyel patojen izolatlar olduğunu gördük (Tablo 5). Ateşi çok yüksek olan vak'alarda etyolojinin tespiti için alınan kan kültürü örneklerinde bakteri üremedi.

Hastaneye yatırılan çocuklarda ASYE'nin insidansını artırabilecek risk faktörleri değerlendirildi. Çocukların % 80.2'si normal ağırlık ve boyda iken % 19.8'i malnutrisyonlu idi. Çocukların % 68'inin tam immunize ve % 60'ının anne sütü ile beslendiği kaydedildi. Çocukların % 53'ü düşük sosyoekonomik durumdaydı ve % 16'sında ailedeki fert sayısı 7'den fazla idi. Ayrıca çocukların % 24.5'ine konjenital kalp hastalığı eşlik etmekteydi. Çalışma grubumuzda gözlenen mortalite oranı % 6 idi (Tablo 6). Çocuklardaki muhtemel risk faktörlerinin tespiti amacı ile örnek alınan her çocuk için bilgi formu (F.1) doldurtuldu.

Tablo 5
ASYE Olan Çocuklarda Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen Bakteri Türleri

İzolat Türü	Sayı	%
S.pneumoniae	46	56.7
S.aureus	4	4.9
H.influenza tip b	3	3.7
A grubu β -hem. strept.	3	3.7
Non A grubu β -hem. strept.	17	20.9
Pseudomonas	7	8.6
Enterobakteriler	30	37
Candida	15	18.5

Tablo 6
AYSE'nin İnsidans ve Şiddetini Etkileyen Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Total Vak'a Sayısı (81)		Seropozitif Viral Vak'a (25)	
	Sayı	%	Sayı	%
Beslenme				
Sağlıklı	65	80.2	17	26
Malnutrisyon	16	19.8	8	50
İmmünizasyon				
Tam immunizasyon	56	68	16	28.5
Kısmi immunizasyon	25	32	9	36
Anne sütü ile beslenme				
> 4 ay	49	60	12	24
≤ 4 ay	32	40	13	40
Sosyoekonomik durum				
Düşük	43	53	10	23.2
Orta	31	38	13	42
Yüksek	7	9	2	28.5
Ailedeki fert sayısı				
0-6	68	84	18	26.4
≥ 7	13	16	7	53.8
Hastanede yatış süresi				
≤ 7 gün	29	36	5	17.2
> 7 gün	52	64	20	38.4
Perinatal hastalık				
Konjenital kalp hastalığı	20	24.5	7	35
Diğerleri	8	10	—	—
Mortalite	5	6	—	—

ASYE'u tespit edilen 81 vak'ının 68'i (% 83) kış mevsimi ile ilkbaharın başlarında hastalanmıştı (% 83). Ayrıca Aralık ve Nisan aylarında maksimal aktivite (% 20) gözlenmiştir. RSV enfeksiyonları ise Nisan ayında pik yapmıştır (% 35).

T A R T I Ş M A

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocuklar arasında yüksek morbidite oranına sahip olup özellikle erken çocukluk çağında yüksek mortalite ile seyreder (1, 8). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ASYE'nın insidansı ile enfeksiyöz ajanlar ve klinik sendromlar birbirine benzerdir. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde öncelikle pnömoniye bağlı mortalite oranı çeşitli faktörlere bağlı olarak 5-10 kat daha yüksektir (8). ASYE'na duyarlılığı ve mortaliteyi artıran bu risk faktörleri arasında malnutrisyon, bir yaşın altında olması, tam olmayan immunizasyon, anne sütü ile beslenme, nüfus yoğunluğu, düşük doğum ağırlığı, hava kirliliği ve diğer sosyal sebepler yer alır (9-11). ASYE'nın etyolojisinde çoğunlukla viral ajanlar ve *M.pneumoniae* önemli patojenler olmasına rağmen vakaların yaklaşık % 30'unda etken halen bilinmemektedir (12, 13). Bakteriyel pnömoni, viral pnömoniye göre çok daha fazla oranda ağır ve fatal hastalıkla sonuçlanmaktadır. ASYE'nda en sık izole edilen bakteriler *S.pneumoniae* (% 30), *H.influenzae* (% 11 - % 50) ve *S.aureus* (< % 30)'dur (1, 10, 11). ASYE'nda primer bir viral enfeksiyonun ardından bu mikroorganizmaların rol aldığı iddia edilmektedir. Ancak sağlıklı çocukların nazofarinkslerinde belirli mevsimlerde *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'nin yüksek insidansla bulunması (sırasıyla % 50 ve % 20) sebebiyle birçok vak'da ASYE ile bu potansiyel patojen bakterilerin ilişkisi tam kurulamamaktadır (8, 12). Bakteriyel ASYE'nda kesin tanı, ancak bakterinin akciğer biyopsi materyali veya plevra sıvısında izolasyonu ile mümkündür. Kan kültürü spesifiktir, fakat ASYE'lu çocukların yalnız % 10'undan azı bakteriyemik olduğundan sensitif değildir (14, 15). Bu durumdaki pediatrik hastalardan örnek alınmasının zor olması sebebi ile tanıda güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Viral ajanlar birkaç istisna dışında sağlıklı çocuklardan nadiren izole edilir. Virus izolasyonu veya spesifik immun cevap enfeksiyon delilidir (12, 13).

ASYE'nın % 20 - % 45'ine viruslar eşlik etmekte olup RSV en çok rastlanan (% 15 - % 45) en önemli viral ajandır ve bütün viral enfeksiyonların % 45 - % 83'ünü oluşturmaktadır. RSV, pnömoni ve bronşiolit'den sorumludur. RSV'a bağlı enfeksiyonların en çok (% 50 - % 80) 6 aydan küçük bebeklerde ortaya çıktığı ve oldukça ağır seyrettiği birçok raporda kaydedilmiştir (13, 16-18).

RSV'u sırasıyla PIV (% 2 - % 10), İnfluenza A ve B (% 1 - % 7) ve Adenovirus (% 2 - % 4) gibi diğer viruslar izlemektedir (13, 17, 19). Miks viral ve bakteriyel enfeksiyonlar oldukça fazla (% 26 - % 47) olup hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1). Birden fazla virusun ko-enfeksiyonu ise % 3.7 - % 7.6 sıklıkla bildirilmektedir (13, 20).

ASYE'nda yaş dağılımı karakteristik olup vak'aların % 58 - % 64'ü 12 ayın ve yaklaşık % 80'i de 2 yaşın altındadır. 1 yaşın altında ASYE'na yakalanma riski diğer

yaşlara göre 1.8 kez daha yüksektir. (11, 12, 16, 18). Ayrıca erkek çocukları kız çocuklara göre ASYE'na yaklaşık iki kat daha duyarlıdır. Bu durum, hayatın ilk aylarında erkek çocuklarında hava yollarının daha dar olması ile açıklanmaktadır (9, 10, 18).

Bizim çalışmamızda da ASYE olan toplam 81 çocuktan % 76.4'ünün önceki raporlara benzer şekilde (2, 3, 15) bir yaşın altında olması, bu grubun ASYE'na en duyarlı grup olduğunu doğruladı. Yaşın artmasıyla birlikte ASYE'nın insidansında belirgin bir düşüş gözlemlendi. Yine diğer çalışmalarda olduğu gibi ASYE kızlara göre (% 34.6) erkeklerde (% 65.4) daha fazla idi (9, 10, 13). ASYE'nın % 30.8'inde akut viral enfeksiyon tanısı kondu.

Anti-RSV IgM % 24.7 oranla en sık bulunan antikor cevabı idi ve seropozitif vak'aların % 80'ini oluşturdu. RSV enfeksiyonları 0-12 ay döneminde en yüksek insidanda (% 60) bulundu. RSV enfeksiyonu bulunan 8 (% 9.9) vakada, çalışılan diğer viruslarla miks enfeksiyon söz konusu idi. Ancak konjenital kalp hastalığı olan bir vaka dışında klinik yönden önemli bir farklılık yoktu. Seropozitif bulunan vak'alardaki RSV dışında diğer viral ajanlara karşı antikor cevabın dağılımı; İnfluenza B % 9.9, PIV % 8.6, İnfluenza A % 2.4 ve Adenovirus % 2.4 idi. Bu bulgularımız literatür verileri ile uygundur.

RSV enfeksiyonları subtropikal ülkelerde bildirildiği (2, 3, 13) gibi kışın artan prevalans gösterip yağmurlu mevsimde (Nisan) pik yaptı. Diğer viral enfeksiyonlar hemen her ay görüldü.

ASYE olan çocukların boğaz kültür sonuçları değerlendirildiğinde, S.pneumoniae (% 56.7)'nin oldukça yüksek oranda izolasyonu popülasyonumuzda sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastalarımızda M.pneumoniae enfeksiyonu için bir çalışma yapılamadığından bu etkenin ASYE'larındaki rolü tartışılmamıştır.

Elde edilen sonuçlara göre beş yaş ve altındaki gruplarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riski malnutrisyonla (% 50), 4 aydan daha az bir süre anne sütü ile beslenmiş olmakla (% 40), ailedeki fert sayısının fazlalığı [≥ 7 , (% 53.8)] ve hastanede kalış süresinin uzunluğu (% 38.4) ile doğru orantılı olarak arttığı tespit edildi (Tablo 6).

Sonuç olarak bölgemizde beş yaş altındaki çocuklarda görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının etyolojisinde özellikle tek başına veya bir başka virusla ko-enfeksiyon şeklinde RSV son derece önemli bir yer tutmaktadır. ASYE'a muhtemel patojen viruslara karşı spesifik IgM türü antikor cevaplarının dağılımı incelendiğinde RSV % 24.7 ile en yüksek oranda bulunurken bu oranı sırasıyla İnfluenza B % 9.9, PIV % 8.6, İnfluenza A % 2.4 ve Adenovirus % 2.4 oranları izlemiştir. Çalışma grubunda antiviral antikor taşıyıcılığının malnutrisyonlu çocukların % 50'sinde, anne sütüyle yetersiz beslenenlerin % 40'ında, kalabalık aileden gelen çocukların % 53.8'inde görülmesi bu faktörlerin ASYE'nda viral etyolojide ve morbiditede de önemli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Berman S: Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis*, 1991, 13: 454-462.
2. Huq F, Rahman M, Nahar N, Alam A, Haque M, Sack DA: Acute lower respiratory tract infection due to virus among hospitalized children in Dhaka, Bangladesh. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 982-986.
3. Sunakorn P, Chunchit L, Niltawat S, Wangweerawong M, Jacobs RF: Epidemiology of acute respiratory infections in young children from Thailand. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9: 873-877.
4. Suwanzutha S, Chantarojanasiri T, Watthanu-Kasetr S, Sirinavin S, Ruangkanhanasetr S: A study of nonbacterial agents of acute lower respiratory tract infection in Thai Children. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 923-928.
5. Avila M, Salomon H, Carballal G, Ebekian B, Noyskovsky N: Isolation and identification of viral agents in Argentinian children with acute lower respiratory tract infection. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 974-981.
6. Hortal M, Russi JC, Arbiza JR, Canepa E, Chiparelli H, Illarramendi A: Identification of viruses in a study of acute respiratory tract infection in children from Uruguay. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 995-997.
7. Ruben FL, Nguyen MLT: Viral pneumonitis. *Clin Chest Med*, 12: 223-235, 1991.
8. Denny FW, Loda FA: Acute respiratory infections are the leading cause of death in children in developing countries. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, 35: 1-2.
9. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM: Risk factors for Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 1991, 113: 1135-1151.
10. Tupasi TE, Velmonte MA, Sanvictores MEG, Abraham L, Leon LE: Determinants of morbidity and mortality due to acute respiratory infections: implications for intervention. *J Infect Dis*, 1988, 157: 615-623.
11. Vathanophas K, Sangchai R, Raktam S, Pariyanonda A, Thangsuwan J, Bunyaratbandu P: A community-based study of acute respiratory tract infection in Thai children. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 957-965.
12. Denny FW, Clyde WA: Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*, 1986, 108: 635-645.
13. Ray GG, Minnich LL, Holberg CJ, Shehab ZM, Wright AL, Barton LL: Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses possible influence of other agents. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12: 15-19.
14. Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P: The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *AJDC*, 1991, 145: 618-622.
15. Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, Cooney MK: Use of bacterial antigen detection in the respiratory tract infections. *Pediatrics*, 1986, 78: 1-9.
16. Göçmen A, Çetinkaya F, Ustaçelbi S, Us D: The role of viruses and *Mycoplasma pneumoniae* in lower respiratory tract infections in childhood. *Turkish J Pediatr*, 1992, 34: 71-78.
17. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New Eng J Med*, 1982, 307: 397-399.
18. Weissenbacher M, Guadalupe C, Avila M, Salomon H, Harisiadi J: Hospital-based studies on acute respiratory tract infections in young children: An overview. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: 889-898.
19. Akan E: 1971-1972 kış aylarında A2/Hong Kong/8/68 virusunun çocuklarda sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonları. *Ç.Ü. Tıp Fak Derg*, 1977, 2: 320.
20. Tristram DA, Miller RW, McMillan JA, Weiner LB: Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens. *AJDC*, 1988, 142: 834-836.