

KÜÇÜK ÇOCUKLARDA TOPLUM KÖKENLİ VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİNİN SIKLIĞI VE UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONU İLE İLİŞKİLERİ

COMMON VIRAL ETIOLOGIES OF COMMUNITY ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN YOUNG CHILDREN AND THEIR RELATIONSHIP WITH LONG TERM COMPLICATIONS

Hasan YÜKSEL¹, Özge YILMAZ¹, Sinem AKÇALI², Ayhan SÖĞÜT¹,
Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN³, Vildan URK³, Pelin ERTAN⁴, Tamer ŞANLIDAĞ²

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Solunum Birimi, Manisa.

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa.

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa.

⁴ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Manisa.

ÖZET

Viral alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ve sonrasında gelişen komplikasyonlar, çocukluk çağıının en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, küçük çocuklarda görülen toplumdaki kazanılmış ASYE'de viral etkenlerin belirlenmesi ve viral etyolojinin uzun dönem sekellerden olan bronşiyolitisi obliterans (BO) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 2002-2004 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi tarafından ASYE tanısı konmuş 151 çocuk (86 erkek, 65 kız; ortalama yaş: 2.9 ± 2.1 yıl) dahil edilmiştir. Çocuklardan alınan nazofarengeal aspirat örneklerinde solunum yolu viruslarının [respiratuar sinsityal virus (RSV), influenza tip A ve B, parainfluenza tip 1, 2 ve 3, adenovirus] varlığı, ticari bir direk floresan antikor (DFA) kiti (Biotrin, İrlanda) ile araştırılmıştır. Çalışmamızda, 151 çocuğun 38 (%25.2)'inde ASYE'de viral etken saptanmış; bu oran 2002 yılı için %46.8 (22/47), 2003 yılı için %13.3 (8/60) ve 2004 yılı için %18.2 (8/44) olarak belirlenmiştir. ASYE etkeni olarak en sık saptanan viruslar RSV ve adenoviruslar olmuş (her ikisi için de aynı olmak üzere: %31.5; 12/38), bunları parainfluenza (%26.3; 10/38) ve influenza virusları (%23.6; 9/38) izlemiştir. Çalışmaya alınan hastaların %7.3 (11/151)'ünde enfeksiyon sonrası BO gelişmiştir. BO olgularının yedisi 2002 yılında, biri 2003 yılında, üçü ise 2004 yılında tespit edilmiştir. 2002 yılında BO tespit edilen tüm hastalarda viral etyolojinin mevcut olduğu; 2003 ve 2004 yıllarında BO tespit edilen dört hastanın ise birinde viral enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. BO gelişen hastalarda en sık rastlanılan etken adenovirus (5/8) olmuştur. BO gelişen 11 hastanın 8 (%72.7)'inde, BO gelişmeyen 140 hastanın 30 (%21.4)'unda viral etken tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$). Diğer ta-

raftan, ASYE’de viral etyoloji saptanan 38 hastanın 8 (%21.1)’inde, saptanmayan 113 hastanın 3 (%2.6)’ünde BO geliştiği tespit edilmiş, aradaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Sonuç olarak, küçük çocuklarda viral etyolojili ASYE’nin uzun süreli izleminin komplikasyon gelişiminin erken tanısı açısından önemli olduğu ve bu nedenle de etken olan virusların tanımlanmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, solunum yolu virusları, bronşiyolitits obliterans.

ABSTRACT

Viral lower respiratory tract infections (LRTIs) and their late complications are important causes of morbidity and mortality in childhood. The aims of this study were the detection of viral agents that cause community-acquired LRTIs in young children and investigation of the relationship between viral etiology and bronchiolitis obliterans (BO) which is one of the late complications of LRTIs. A total of 151 children (86 male, 65 female; mean age: 2.9 ± 1.9 years) who were diagnosed to have LRTIs between the period of 2002-2004, at Pediatric Allergy and Pulmonology Department of a University Hospital in Manisa (located in the Aegean region of Turkey) were included to the study. The presence of respiratory viruses [respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus type A and B, parainfluenza virus types 1, 2 and 3, adenovirus] in the nasopharyngeal aspirate specimens collected from children have been searched by direct fluorescence antibody test (Biotrin, Ireland). Respiratory viruses were detected in 25.2% (38/151) of the patients with LRTIs, while this rate was 46.8% (22/47) for 2002 period, 13.3% (8/60) for 2003 period and 18.2% (8/44) for 2004 period. RSV and adenoviruses both detected with a frequency of 31.5% ($n = 12/38$); were the most common agents encountered, and followed by parainfluenza (10/38, 26.3%) and influenza (9/38, 23.6%) viruses. Postinfectious BO have been diagnosed in 7.3% (11/151) of the patients; seven in 2002, one in 2003 and three in 2004 periods. Viral etiology were present in all of the patients who developed BO in 2002, while viral infection was detected in one of the patients who developed BO in 2003-2004 periods. Adenoviruses were the most frequently detected agents ($n = 5$) in BO cases with viral etiology ($n = 8$). Viral agents were found positive in 72.7% (8/11) and 21.4% (30/140) of the patients with and without BO development, respectively, and this difference was found statistically significant ($p = 0.02$). Besides, BO development was detected in 21.1% (8/38) and 2.6% (3/113) of LRTI patients with and without viral etiology, respectively, and this difference was also significant ($p < 0.05$). In conclusion, the long term follow-up is important in young children with viral LRTIs for the early diagnosis of complications. Thus the identification of viruses might aid in estimation of prognosis.

Key words: Lower respiratory tract infection, respiratory viruses, bronchiolitis obliterans.

GİRİŞ

Viral alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) ve komplikasyonları, çocukluk çağıının en önemli morbidite ve mortalite nedenidir^{1,2}. Bu durumun çocuk sağlığındaki yeri, sadece akut sonuçları değil aynı zamanda uzun dönemde oluşan sekelleridir². ASYE’nin en sık rastlanılan viral nedenleri arasında; respiratuvar sinsityal virus (RSV), influenza ve parainfluenza virusları, adenoviruslar ve son yıllarda tanımlanan metapnömovirus sayılabilir¹⁻⁴. Bölgelere, yaş gruplarına ve konağın immün durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle erken çocukluk döneminde en sık saptanan etkenler RSV ve parainfluenza, büyük çocuklar ve erişkinlerde ise RSV ve influenza viruslarıdır⁴.

Solunum yolu virusları ile karşılaşma sonrasındaki klinik bulgular, etkenin virölansı, konağın immün yeterlilik durumu ve çevresel faktörlere bağlıdır⁵. Bazı enfeksiyonlar hafif klinik tabloya neden olurken, bazıları hastaneye yatırılmayı gerektirir ve bronşiyolitits ob-

literans (BO) gibi uzun dönem sekelleri ortaya çıkar⁶. BO, çocukluk çağında geçirilen viral ASYE'nin en önemli geç komplikasyonudur. Özellikle adenovirusların etken olduğu bazı hastalarda, süregen inflamasyon nedeniyle bronş duvarında geri dönüşümsüz anjiyofibroz değişiklikler meydana gelmektedir⁶. Tüm bu değişiklikler bronşiyoler lümene yayılarak, hava yolu hiperreaktivitesi, obliterasyon, arteriyel obliterasyon ve parankimal atrofi ile karakterize hava yolu duvarı yapısının bozulmasına yol açabilir⁵. Dolayısıyla ASYE'nin viral etyolojisinin belirlenmesi, prognoz tahmin edilmesi ve izlemin planlanmasına yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı, küçük çocuklardaki toplumdan kazanılmış ASYE'de etken olan virusların belirlenmesi ve viral etyolojinin enfeksiyon sonrası gelişen uzun dönem sekellerinden BO ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2002-2004 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi tarafından ASYE tanısı konmuş 151 çocuk (86 erkek, 65 kız; ortalama yaş: 2.9 ± 2.1 yıl) alındı. ASYE tanısı, ince raller, ronküsler, solunum sıkıntısı ve ateş gibi klinik bulgular ve radyolojik olarak akciğer grafisinde infiltrasyon olmasıyla konuldu.

Tüm hastalardan solunum yolu örnekleri, tanı gününde herhangi bir tedavi başlanmadan önce toplandı. Nazofaringeal aspirat (NFA) örnekleri, intranasal tuzlu su verilmesi sonrasında ucunda negatif basınç uygulanan 8F beslenme sondası aracılığı ile 0.5-1 mL olacak şekilde bir pediatrist tarafından alındı. Örnekler laboratuvara soğuk zincir ile gönderildi ve çalışma gününe kadar -70°C 'de saklandı.

Solunum yolu viruslarının (RSV, influenza tip A ve B, parainfluenza tip 1, 2 ve 3, adenovirus) saptanmasında direkt floresan antikor (DFA) yöntemi (Biotrin, İrlanda) kullanıldı. Kısaca; steril santrifüj tüplerine alınan NFA örnekleri 4 mL steril fosfat tamponlu sıvı (FTS) ile $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de 500x g'de iki kez yıkandı ve hücre çökeltisi, daha önce temizlenerek hazırlanmış lamların yüzeyine damlatıldı. Lamlar havada kurutulduktan sonra asetonla 10 dakika fikse edildi. Üzerlerine virüslara özgül monoklonal antikorlar eklendi ve nemli ortamda 37°C 'de 30 dakika inkübe edildi. Üretici firma tarafından sağlanan pozitif kontrol lamı, çalışılan her bir virus ile enfekte hücreleri içeren çukurlardan; negatif kontrol lamı ise enfekte olmayan hücreleri içeren çukurlardan oluşmaktaydı. Süre sonunda lamlar yıkandı ve üzerlerine floresan izotiyosiyanatla işaretli monoklonal antikor süspansiyonu eklendi. Lamlar nemli ortamda 37°C 'de 30 dakika inkübe edildikten sonra floresan mikroskopta incelendi. Parlak yeşil floresans veren hücreler pozitif olarak kabul edildi. Çalışmada, x250 büyütmede her alanda en az iki hücre olan örnekler değerlendirildi.

BO tanısı; solunum bulguları (yineleyen öksürük, hışıltı, solunum sıkıntısı vb.) ve akciğer oskültasyonunda ince rallerin persistansı ile birlikte radyolojik bulguların varlığıyla konuldu. Radyolojik bulgular olarak, BO tanısında altın standart kabul edilen ve invazif olmayan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi tekniği ile mozaik oligemik patern, hava hapsi, duvar kalınlaşması ve bronşektazi alındı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13.0 programı (Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Viral etyoloji saptanan hastalar arasında enfeksiyon sonrası BO gelişimi ve BO gelişen hastaların viral etkenler açısından karşılaştırılması Pearson ki-kare ve Fisher testleri ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 2002-2004 yılları arasında ASYE olan çocukların %25.2 (38/151)'sinde virusların etken olduğu saptanmış; bu oranlar 2002 yılı için %46.8; 2003 yılı için %13.3 ve 2004 yılı için %18.2 olarak belirlenmiştir (Tablo I). Olguların dördünde birden fazla viral etken bulunmuş; en sık rastlanan viruslar %31.5 (12/38) oranları ile RSV ve adenovirus olmuş, bunları sırasıyla parainfluenza (%26.3) ve influenza (%23.6) virusları izlemiştir (Tablo I).

Çalışmaya alınan hastaların %7.3 (11/151)'ünde enfeksiyon sonrası BO gelişmiştir (Tablo II). BO olgularının yedisi (iki hastada influenza; üç hastada adenovirus; bir hastada parainfluenza + adenovirus; bir hastada RSV + adenovirus + influenza enfeksiyonu mevcut) 2002 yılında; biri (viral etyoloji yok) 2003 yılında; üçü (iki hastada viral etyoloji yok; bir hastada parainfluenza + influenza enfeksiyonu mevcut) ise 2004 yılında tespit edilmiştir. 2002 yılında BO tespit edilen yedi hastanın tümünde viral etyolojinin mevcut olduğu dikkati çekmiştir. BO gelişen 11 hastanın 8 (%72.7)'inde, BO gelişmeyen 140 hastanın 30 (%21.4)'unda viral etkenin tespit edilmiş olduğu görülmüş (Tablo II) ve aradaki fark ista-

Tablo I. ASYE Olan Hastalarda Saptanan Viral Etkenler ve Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	ASYE olan hasta sayısı	Viral etken saptanan hasta sayısı (%)	RSV	Viral etkenlerin dağılımı (n)		
				Parainfluenza	Influenza	Adenovirus
2002	47	22* (46.8)	6	6	5	9
2003	60	8** (13.3)	2	3	3	1
2004	44	8 (18.2)	4	1	1	2
Toplam	151	38 (25.2)	12 (%31.5) [#]	10 (%26.3) [#]	9 (%23.6) [#]	12 (%31.5) [#]

[#] Yüzdelere viral etken saptanan toplam hasta sayısına göre alınmıştır.

* Hastalardan birinde RSV + influenza, birinde adenovirus + parainfluenza ve birinde RSV + adenovirus + parainfluenza saptanmıştır.

** Bir hastada parainfluenza + influenza saptanmıştır.

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, RSV: Respiratuvar sinsityal virus.

Tablo II. ASYE'de Viral Etiyoloji ile Bronşiyolit Obliterans (BO) Gelişiminin İlişkisi

BO gelişimi	ASYE'de viral etyoloji		Toplam
	Var	Yok	
Var	8	3	11
Yok	30	110	140
Toplam	38	113	151

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu.

tistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.02$). Diğer taraftan, ASYE’de viral etyoloji saptanan 38 hastanın 8 (%21.1)’inde, saptanmayan 113 hastanın ise 3 (%2.6)’ünde BO geliştiği tespit edilmiş olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Viral ASYE, etkene ve konağa ait faktörlere bağlı olarak akut bulgularla seyredebildiği gibi, uzun dönem komplikasyonlara, özellikle de BO’ya yol açabilir². Virüslerin alt solunum yolları ile ilk karşılaştıkları ve çoğaldıkları bölge epitel hücreleridir ve burada fizyolojik hava yolu yanıtı ve immün yanıtı neden olurlar. Eğer ilk immün yanıt yeterli ise enfeksiyon temizlenir, ancak immünolojik savunma başarısız olursa, hava yolu fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkabilir⁵. ASYE’de en sık rastlanılan viral etkenler, RSV, influenza ve parainfluenza virüsleri ve adenovirüsler olup, bu etkenlerinin dağılımı, yaş grubuna ve bölgelere göre değişkenlik gösterir. Çalışmamızda, 2002-2004 yılları arasında küçük çocuklarda ASYE etkeni olan virüslerin belirlenmesi ve BO gelişimi ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmış ve çocukların %25.2’sinde viral etken saptanmıştır. ASYE’de viral pozitifliğin yıllara göre dağılımı; 2002 yılında %46.8, 2003 yılında %13.3 ve 2004 yılında %18.2 olarak belirlenmiştir. 2002 yılında saptadığımız oran, yapılan diğer çalışmalarda^{1,2,7} bildirilen viral pozitiflik oranlarına (%42-47) benzer olmakla birlikte, 2003 ve 2004 yıllarındaki oranlarımızın düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, ASYE’de viral etyoloji saptanan toplam 38 çocuğun 34’ünde tekli, dörtdünde ise çoklu etken belirlenmiştir (Tablo I). Dört hastada karışık olarak saptanan virüsler de ayrı ayrı ele alındığında; en yüksek sıklık RSV ve adenovirüsler için saptanmış (her ikisi için de aynı olmak üzere: %31.5; 12/38), bunları parainfluenza (%26.3; 10/38) ve influenza virüsleri (%23.6; 9/38) izlemiştir. Yapılan çalışmalarda RSV, virüsler arasında en sık rastlanan çocukluk çağı ASYE etkeni olarak, Avustralya’da %15, İsrail’de %20, Almanya’da %27-38, Suudi Arabistan’da %45, Bangladeş’te %81 ve Meksika’da %85 gibi oranlarda bildirilmektedir^{1,2,4,5,7,9,10,13}. Çocuklarda ASYE’nin %5-10’undan ise adenovirüsler (özellikle serotip 1, 3, 5, 7 ve 21) sorumlu tutulmaktadır^{8,9}. İsrail’de yapılan çalışmada çocuklardaki ASYE’nin %2’sinde, Arjantin’de yapılan çalışmada ise %14.3’ünde etkenin adenovirüs olduğu belirtilmiştir^{10,13}. Ülkemizde yapılan ve adenovirüs antikorlarının araştırıldığı bir çalışmada¹¹, toplum kökenli pnömonisi olan erişkinlerin hiçbirisinde IgM pozitifliği saptanmazken, bir diğer çalışmada¹² ASYE olan çocuklardan alınan serum örneklerinde adenovirüs IgM pozitifliğinin %19 olduğu rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda da RSV, %31.5’lik oranla adenovirüs ile birlikte en sık rastlanan viral etken olmuştur. ASYE olan tüm hastalar dikkate alındığında ise, RSV ve adenovirüs için pozitiflik oranı %7.9 (12/151) olarak hesaplanmıştır.

Parainfluenza virus enfeksiyonları için en riskli grup üç yaşın altındaki çocuklardır. İsrail, Meksika, Almanya ve Bangladeş’te, çocukluk çağındaki viral ASYE’de parainfluenza virüslerinin sırasıyla %7, %7.2, %9 ve %11 oranında etken olduğu rapor edilmiştir^{1,2,7,13}. Çalışmamızda, yaş ortalaması 2.9 ± 2.1 yıl olan çocuklardaki viral ASYE’de parainfluenza virus saptanma sıklığı %26.3; ASYE olan tüm çocuklar arasında saptanma sıklığı ise %6.6 (10/151) olarak belirlenmiştir.

Solunum yolu virusları arasında, pandemi yapma potansiyeli nedeniyle halk sağlığı açısından en çok önem taşıyanlardan biri influenzadır. Influenza virusları, hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır pnömoniye kadar farklı klinik tablolar oluşturabilir^{14,15}. ASYE'de influenza virus sıklığı Meksika'daki çalışmada %7.2, İsrail'deki çalışmada ise %15 olarak verilmektedir^{7,13}. Çalışmamızda üç yıllık süre içinde viral ASYE olan çocukların %23.6'sında, ASYE olan tüm çocukların ise %5.9 (9/151)'unda influenza virus pozitifliği saptanmıştır. Sayan ve arkadaşları¹¹, toplum kökenli pnömoni tanısı alan erişkinlerde influenza virus tip A IgM pozitifliğini %24.5, parainfluenza IgM pozitifliğini ise %1.8 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ASYE'nin uzun dönem komplikasyonları değerlendirildiğinde; 2002 yılında yedi, 2003 yılında bir ve 2004 yılında üç çocuk olmak üzere toplam 11 çocukta (%7.3) enfeksiyon sonrası BO geliştiği belirlenmiştir. 2002 yılında BO tespit edilen tüm hastalarda viral etyolojinin mevcut olduğu; 2003 yılındaki olguda viral etkenin saptanmadığı ve 2004 yılındaki olgulardan birinde viral enfeksiyon olduğu görülmüştür. Toplam olgular değerlendirildiğinde, BO tespit edilen ve edilmeyen hastalarda viral pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (sırasıyla %72.7 ve %21.4; $p=0.02$). Benzer olarak ASYE'de viral etyoloji saptanan ve saptanmayan hastalarda BO gelişimi arasındaki farkın da anlamlı olduğu izlenmiştir (sırasıyla %21.1 ve %2.6; $p<0.05$).

Küçük çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde adenovirusların neden olduğu ASYE yüksek mortalite (%16-28) ile seyredebilir^{6,8,10}. Farnig ve arkadaşları⁶, adenoviral pnömoni geçiren çocukların %10.4'ünde BO geliştiğini, %4.2'sinin ise ölümcül seyrettiğini bildirmiştir. Yalçın ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasında da, çocuklarda enfeksiyon sonrası gelişen BO olgularında en sık saptanan etkenin adenoviruslar olduğu serolojik olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda da, BO gelişen hastalarda en sık rastlanılan etkenin adenovirus olduğu (5/8) görülmüş; ancak sayının az olması nedeniyle adenoviruslar ile BO gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bu konunun açıklığa kavuşabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızın verileri, küçük çocuklarda viral etyolojili ASYE'nin uzun süreli izleminin komplikasyon gelişiminin erken tanısı açısından yararlı olacağını vurgulamaktadır. Çocuklarda ASYE'ye neden olan viral etkenlerin tanımlanması, prognozun öngörülmesi ve izlemin planlanması açısından yol gösterici olabilir. Sonuç olarak, özellikle üçüncü basamak sağlık merkezlerinde viral etkenlerin araştırılmasının bu konuya katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hasan K, Jolly P, Marquis G, et al. Viral etiology of pneumonia in a cohort of newborns till 24 months of age in Rural Mirzapur, Bangladesh. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 690-5.
2. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 709-16.
3. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-93.

4. 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: 680-6.
5. Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 159-69.
6. Farnig KT, Wu KG, Lee YS, Lin YH, Hwang BT. Comparison of clinical characteristics of adenovirus and non-adenovirus pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 37-41.
7. Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 118-23.
8. Kim YJ, Hong JY, Lee HJ, et al. Genome type analysis of adenovirus types 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4594-9.
9. Palomino MA, Larranaga C, Villagra E, Camacho J, Avendano LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
10. Carballal G, Videla C, Misirlan A, Requeijo PV, Aguilar Mdel C. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr* 2002; 2: 6.
11. Sayan M, Kiliç O, Yüce A, Uçan ES, Genç S. Seropositivity against atypical pneumonia agents demonstrated in patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 247-53.
12. İlhan F, Ozdemir G, Bulut V. Son altı ay içinde laboratuvarımızda saptanan solunum yolu viruslarının seropozitivitesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005; 19: 249-51.
13. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al. 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: 320-4.
14. Hayden FG. Respiratory viral threats. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 169-78.
15. Meqdam MM, Subaih SH, Thwiny IR. Rapid detection and clinical features of influenza and parainfluenza in infants and young children hospitalized with acute lower respiratory illnesses. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 160-5.
16. Yalçın E, Dogru D, Haliloglu M, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Postinfectious bronchiolitis obliterance in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration* 2003; 70: 371-5.