

Neonatal Respiratuar Sinsitiyal Virüs Enfeksiyonu*

Betül ACUNAŞ¹, Coşkun ÇELTİK², Suriye ALTIAY³, Aylin ŞAM³,
Serap KARASALİHOĞLU¹, Özer PALA⁴

ÖZET

Amaç: Yenidoğan ünitemizde 6 aylık bir sürede izlenen ardarda 10 vakada Respiratuar Sinsitiyal Virüs (RSV) enfeksiyonunun gözlenmesi üzerine, bu hastalığın klinik bulgularını ve etkilerini değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Nazofarengeal yıkıntı örneklerinde immünsloresan antikor yöntemi ile RSV antijeni aranan 24 vaka klinik, laboratuar özellikleri, morbidite ve mortalite oranları açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: RSV antijen pozitif ($n=10$) ve negatif ($n=14$) vakaların çoğunluğunu prematüre (RSV pozitif grubun % 80'i, negatif grubun %71'i) ve erkek (%70, %64 sırasıyla) hastalar oluşturuyordu. Ortalama doğum ağırlıkları, semptomların görülmeye oranı ve ortaya çıkış zamanı, hastanede kalış süreleri her iki grupta benzerdi. RSV antijen pozitif grupta %50 oranında C-Reaktif Protein yüksek bulunduğu halde, negatif grubun tümünde normal düzeydeydi ($p=0.006$). Vakaların hiçbirinde mortalite gözlenmedi. Klinik seyrinde, RSV antijen pozitif vakaların 4'ünde (%40) morbidite gelişmezken, diğer grupta 12 vakada (%86) sorun gözlenmedi ($p=0.03$). Vakaların bir yıllık izlemelerinde RSV antijen pozitiflerin 5'inde (%50), negatiflerin ise 2'sinde (%14) bronşiolit atağı gözlandı.

Sonuç: RSV ile enfekte vakalarda mortalite oranı enfekte olmayanlara benzer ise de morbidite daha sık görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, respiratuar sinsitiyal virüs, morbidite, mortalite

SUMMARY

NEONATAL RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION

Objective: To evaluate clinical findings and effects of respiratory syncytial virus infection (RSV) as we noted ten consecutive cases with RSV infection during a 6-month period.

Methods: 24 newborn infants who underwent RSV detection in nasopharyngeal wash-outs by immune-fluorescent antibody method during the same time period were evaluated retrospectively in terms of clinical, laboratory features, morbidity and mortality rates.

Results: Majority of the RSV antigen positive ($n=10$) and negative ($n=14$) cases were premature (80% of RSV antigen positive group, 71% of negative group) and male (70%, 64% respectively). There was no significant difference between the two groups in terms of mean birth weight, frequency and onset of symptoms, duration of hospital stay. Fifty percent of patients in the RSV antigen positive group had high C-Reactive Protein values whereas all patients in the negative group had normal values ($p=0.006$). No mortality case was noted. During clinical course, 4 of the RSV antigen positive patients (40%) and 12 of the other group (86%) did not develop morbidity ($p=0.03$). Bronchiolitis episode developed in 5 of the RSV antigen positive (50%) and 2 of the negative patients (14%) during one year follow-up.

Conclusion: Although mortality rate of RSV-infected infants was similar to those of non-infected newborn babies, morbidity was noted more frequently in RSV positive cases.

Key words: Newborn, respiratory syncytial virus, morbidity, mortality

GİRİŞ

Respiratuar Sinsitiyal Virüs (RSV), yenidoğnlarda ve küçük çocuklarda akut solunum hastalıklarına sebep olan önemli bir ajandır. RSV enfeksiyonu, sıklıkla bronşiolit ve pnömoni

şeklinde ortaya çıkmaktadır, özellikle pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği siyanotik veya komplike konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi gibi alta yatan pulmoner hastalığı, akviz veya konjenital immün yetmezliği olan vakalarda ve

* : X.Uluslararası Neonatoloji Kongresinde sunulmuştur (25-29 Ekim 1998,Mersin).

1 : Doç.Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

2 : Uz.Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

3 : Araş.Gör. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

4 : Prof.Dr. , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

prematüre bebeklerde daha ağır seyretmektedir (1-5).

Yenidoğan servislerinde görülen RSV enfeksiyonunun nozokomiyal bir enfeksiyon olduğu ve bulaşmada hastalar kadar, hastaların sekresyonlarıyla temas etmiş eşyalar ve çalışan bakım personelinin de rolü olduğu bilinmektedir (2, 6, 7). Hastalık genelde epidemiler şeklinde görüldüğü halde, sporadik vakalar da bildirilmiştir. Hastlığın görülmeye zamanı, mevsimsel bir özellik göstermekte, kış aylarında ve erken bahar mevsimi döneminde daha sık görülmektedir (6,7).

RSV enfeksiyonunun dört haftalıktan küçük bebeklerde maternal antikorların varlığı nedeniyle daha hafif seyrettiği belirtilmektedir. Ortaya çıkan semptomlar, genelde koriza başta olmak üzere, dispne, öksürük, wheezing, ateş, apne ve siyanoz nöbetleri şeklindedir. Bazı vakalar asemptomatik seyir gösterirken, bazılarında ise ateşsiz üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, bronşiolit ve pnömoni bulguları saptanabilir (2, 6, 7). Özellikle riskli bebeklerde tekrarlayan apne ve siyanoz atakları dikkat çekicidir (8,9). Bu enfeksiyonun geç dönemdeki etkisi kesin olmamakla birlikte, reaktif hava yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1,6,10-12).

Bu çalışma, 1997 yılı içinde yenidoğan ünitemizde izlenen ardarda 10 vakada RSV enfeksiyonunun gözlenmesi üzerine, bu hastlığın bulgularını ve etkilerini irdelemek amacıyla düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde, 1997 Mart - Eylül ayları arasında izlenen ve nazal sekresyon artışı nedeniyle fosfat tampon solüsyonuna (PBS) nazofaringeal yıkıntı örnekleri alınarak İmmun Floresan Antikor (IFA) yöntemiyle (Biosoft- Argene, Fransa) TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında Carl Zeiss JENA marka mikroskop kullanılarak RSV antijeni aranan 24 vaka klinik, laboratuar özellikleri, morbidite ve mortalite oranları açısından değerlendirildi.

RSV pozitif ve RSV negatif vakaların cinsiyet dağılımı, gestasyon yaşı (Dubowitz skorlaması ile belirlendi, 37 haftadan önce doğan vakalar prematüre olarak kabul edildi), doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre ağırlık durumu, üniteye kabülündeki tanısı, semptomların başlama zamanı, semptomların devam süresi, hastanede kalış süreleri, laboratuar özellikleri (lökosit sayımı, periferik kan yaymasının incelenmesi, C-

Reaktif Protein düzeyi (CRP - Nefelometri, Beckman C-Reactive Protein Reagent, İrlanda; normal değer: < 8 mg/L, TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı), vakaların hastanede kaldıkları süre içinde gelişen diğer sorunları (bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), patent ductus arteriosus (PDA) ve intraventriküler hemoraji (IVH) gibi) retrospektif olarak belirlendi. BPD tanısı; 28 günden uzun süren solunum desteği gereksinimi ve tipik radyolojik bulguların gelişmesi sonucunda, PDA tanısı; sternumun sol üst tarafında sistolik veya devamlı üfürümün ortaya çıkması ve sıçrayıcı nabız özelliğinin tesbit edilmesi ile klinik olarak, NEK tanısı; batın distansiyonu, beslenme intoleransı kliniğinin gelişmesi, gaitada gizli kan pozitifliği ve tipik radyolojik bulguların ortaya çıkması ile, IVH tanısı; kranial ultrasonografi yardımıyla konuldu. Tüm vakalar, ROP tanısı yönünden, uzman bir göz hekimi tarafından değerlendirildi.

Vakalar bir yıl süreyle takibe alındı. Bu sürede hastanede yatmayı veya gözlemi gerektirecek bronşiolit atağı geçiren vakalar kaydedildi. RSV antijen pozitif ve negatif saptanan gruplar, yukarıda sayılan parametreler açısından değerlendirildi ve uygun olduğunda gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede, gruplar arası karşılaştırıldığında Student T testi, ki-kare testi kullanıldı ve p olasılık değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR:

RSV enfeksiyonunu saptamak için, başta nazal sekresyonlarında artış olmak üzere klinik bulgu veren 24 vakadan IFA yöntemiyle çalışmak üzere örnek alındı. Bunların 10'unda (%42) RSV antijeni pozitif bulunurken, 14 vakada (%58) negatif bulundu. Her iki grupta da erkek cinsiyet ve prematüre olma özelliği hakimdi. RSV antijen pozitif grupta; 7 vaka (%70) erkek, 3 vaka (%30) kız idi. Bu grubun gestasyon yaşı ortalaması $33,3 \pm 3,7$ (28 - 40) hafta olarak saptandı. RSV antijen negatif grupta; 9 vaka (%64) erkek, 5 vaka (%36) kız olarak tesbit edildi ve bu grubun gestasyon yaşı ortalaması $35,1 \pm 3,5$ (30 - 40) hafta olarak belirlendi (Tablo 1).

Vakalarda nazal sekresyon artısına ilave olarak taşipne, taşkardı, siyanoz, apne, cutis marmoratus, ısı değişikliği, beslenme intoleransı gibi bulgulara rastlandı. Apne ve siyanoz dışındaki bulgular tüm vakalarda hastalık seyrinde gözlendi. Apne ve siyanoz atakları, RSV antijen pozitif grupta

6 (%60), RSV antijen negatif grupta 4 vakada (%29) saptandı. Bu klinik özelliği gösteren vakalar aynı zamanda prematüre idi.

Klinik bulguların doğum sonrası ortaya çıkış zamanı RSV antijen pozitif grupta ortalama $22,1 \pm 17,2$ (10 - 60) gün, RSV antijen negatif grupta ortalama $16,6 \pm 9,4$ (7 - 35) gün olarak tespit edildi ($p > 0,05$). Klinik bulguların devam etme süreleri RSV antijen pozitif grupta ortalama $10,0 \pm 5,1$ (5 - 20) gün, RSV antijen negatif grupta $4,6 \pm 2,3$ (2 - 9) gün idi ($p < 0,001$).

Vakaların hastaneye yatırılma sebepleri incelendiğinde, RSV antijen pozitif grupta 8 (%80); RSV antijen negatif grupta ise 9 vakada (%64) prematüritetin en başta gelen tanı olduğu belirlendi. RSV antijen pozitif grupta 1 (%10), RSV antijen negatif grupta 1 vakada (%7) prematürelilik dışında sorun saptanmadı. Vakaların çoğunda birden fazla tanı konmuştu. Diğer tanılar arasında RSV antijen pozitif gruptaki vakaların 5'inde (%50) idiopatik respiratuvar distres sendromu (İRDS), 2'sinde (%20) asfaksi, 2'sinde (%20) konjenital pnömoni, 1'inde (%10) hiperbilirübinemi, 1'inde (%10) sepsis, 1'inde (%10) polisitemi tanısı mevcuttu. RSV antijen negatif grubun ise; 7'sinde (%50) İRDS, 4'ünde (%29) pnömoni (3 vaka

konjenital, 1 vaka edinsel pnömoni), 2'sinde (%14,3) hiperbilirübinemi, 1'inde (%7) geçici taşipne tanısı konmuştu.

Vakaların yatış gününde ve solunum sistemiyle ilgili semptomların geliştiği gün alınmış olan hemokültürlerde üreme saptanmadı. Tüm vakalara kültür sonuçları alınmaya ve veya klinik durumları düzelinceye kadar empirik antibiyoterapi ve destek tedavisi uygulandı. Vakaların hastanede kalış süreleri; RSV antijen pozitif grupta ortalama $35,3 \pm 20,2$ gün, RSV antijen negatif grupta ortalama $22,6 \pm 11,6$ gün olarak saptandı ($p > 0,05$).

Her iki grubun laboratuar özelliklerine bakıldığından; klinik bulguların başlangıcında, RSV antijen pozitif grupta ortalama lökosit değeri $8540 \pm 2238 /mm^3$, lökosit formülünde vakaların %100'ünde lenfosit hakimiyeti bulunurken, RSV antijen negatif grupta ortalama lökosit değeri $10207 \pm 2499 /mm^3$ olarak saptandı ve lökosit formülünde 12 vakada (%86) lenfosit hakimiyeti, 2 vakada (%14) ise PNL hakimiyetine rastlandı. CRP değerleri, RSV antijen pozitif grubun 5'inde (%50) 8 mg/L üzerinde saptanırken (ortalama $24,2 \pm 12,0$ (10 - 40) mg/L), RSV antijen negatif grupta ise vakaların tümünde CRP değerleri normal idi ($p = 0,006$).

Tablo I: RSV antijen pozitif ve negatif grupların özellikleri

		RSV antijen (+)	RSV antijen (-)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	7 (%70)	9 (%64)	> 0,05
	Kız	3 (%30)	5 (%36)	
Gestasyonel yaş	<37 hafta	8 (%80)	9 (%64)	> 0,05
	>37 hafta	2 (%20)	5 (%36)	
Doğum tarihi	Ort ± SD	1724 ± 653	2126 ± 837	> 0,05
Gestasyonel yaşı göre doğum tarihi	AGA	8 (%80)	10 (%71)	> 0,05
	SGA	2 (%20)	4 (%29)	

Olguların akciğer grafileri incelendiğinde, RSV antijen pozitiflerin 9'unda (%90) yama tarzında infiltrasyon ve lokalize amfizem bulgularına rastlandı. Bunlar içinde bronkopulmoner displazi gelişen 2 olguda daha sonra radyolojik olarak yaygın retikulogranüler görünüm ve hava bronkogramları gelişti. RSV

antijen negatif gruptaki vakaların ise 8'inde (%57). parakardiak bölgelerde ve diğer parankimal alanlarda nonspesifik infiltrasyon görünümüne rastlandı.

Klinik seyirde; RSV antijen pozitif vakaların 6'sında (%60) yattıkları süre içinde ek bir hastalık belirlendi. Bu grupta PDA (3 vaka), BPD

(2 vaka), ROP (2 vaka), İKH (2 vaka), NEK (1 vaka) gözlendi. RSV antijen negatif grupta ise; PDA (1 vaka), ROP (1 vaka), NEK (1 vaka) saptandı. RSV antijen pozitif vakaların 4'ünde (%40), RSV antijen negatif vakaların ise 12'sinde (%86) herhangi bir eşlik eden soruna rastlanmadı ($p=0,03$) (Tablo 2). Vakaların hiç biri eksitus ile sonuçlanmadı.

Bir yıllık izlemlerinde, RSV antijen pozitif 5 (%50); RSV antijen negatif 2 vakada (%14) bronşiolit atağı gözlendi. Vaka sayısı az olduğu için, bu konuda istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

TARTIŞMA:

Yenidoğanlardaki RSV enfeksiyonu, nozokomiyal bir enfeksiyon olup, yaşamın ilk 3 haftasında anneden geçen maternal antikorlara bağlı olarak daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (1, 2, 13).

RSV enfeksiyonlu yenidoğan bebeklerde genel olarak koriza, dispne, öksürük gibi solunum sistemine ait bulgular yanısıra, konvülsyon, ateş gibi bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Bazı vakalar ise asemptomatik olabilir (2). Bununla birlikte, prematüre bebeklerde solunum sistemine

Tablo II: RSV antijen pozitif ve negatif grupta eşlik eden sorunlar (vakaların bir kısmında birden fazla eşlik eden sorun saptanmıştır)

	RSV antijen (+) (n=10)	RSV antijen (-) (n=14)	P değeri
Eşlik eden sorunu olan vakalar	6 (%60)	2 (%14)	0,03
Eşlik eden sorunlar:			
PDA	3 (%30)	1 (%7)	>0,05
BPD	2 (%20)	-----	>0,05
ROP	2 (%20)	1 (%7)	>0,05
İKH	2 (%20)	-----	>0,05
NEK	1 (%10)	1 (%7)	>0,05

ait bulgular minimaldir. Daha ziyade letarji, beslenme bozukluğu, apne gibi belirtiler ön plandadır (1, 2, 14). Çalışmamızda, RSV araştırması sadece nazal sekresyonlarında artış gözlenen vakalardan yapılmış olup, asemptomatik vakaların tesbiti mümkün olmamıştır. Vakalarımızda korizanın yanısıra, taşipne, taşikardi, cutis marmoratus, ısı değişikliği, beslenme intoleransı, apne ve siyanoz gibi semptomlar da görülmüştür. Apne ve siyanozun eşlik ettiği olguların hepsinin prematüre olduğu belirlenmiştir.

Semptomların doğum sonrasında başlangıç zamanı, Berkovich ve Taranko' nun yaptığı çalışmada 11-138 gün, Neligan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 10-50 gün olarak belirlenmiştir (2). Bu çalışmada semptomların başlama zamanı 10-60 gün olup, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Prematürite ve akciğer matürasyonu eksikliği, genetik yatkınlık, immün yetmezlik,

kardiopulmoner hastalıkların varlığı gibi faktörler RSV enfeksiyonu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1, 2). Çalışmamızda prematürite ve erkek cinsiyet RSV antijen pozitif grupta yüksek oranda saptanmasına rağmen, RSV antijen negatif grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonuna bağlı semptomların daha uzun seyrettiği belirtilmektedir (5). Vaka grubumuzda da klinik semptomlar, RSV antijen pozitif grupta daha uzun süreli devam etmiş, ancak hastanede yatış süreleri açısından RSV antijen negatif grup ile anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda RSV antijen pozitif grupta, vakaların 5'inde (%50) CRP değerleri yüksek saptandı. RSV antijen negatif grupta ise vakaların tümünde normal değerler bulundu. Yapılan bir çalışmada RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarında CRP değerleri lobär pnömonili

olgularda yüksek saptanırken, bronkopnömonili ve bronşiolitli olgularda normal değerler bulunmuştur. Bu durum, lobur pnömoninin RSV ve bazı bakteriyel organizmaların koenfeksiyonu ile açıklanmıştır (15). Aynı çalışmada, bu çalışmada da olduğu gibi lökosit sayısı ve lökosit formülü normal olarak değerlendirilmiştir. CRP yüksek bulunan vakalarda alınan kültürlerde üreme saptanmamış ve varsa bile ek bakteriyel enfeksiyon etkeni kanıtlanamamıştır.

RSV enfeksiyonunun ileri derecede prematüre bebeklerde, özellikle hyalen membran hastalığı, bronkopulmoner displazinin eşlik ettiği durumlarda daha ağır seyrettiği ve bu durumlarda mekanik ventilatör ile solunum desteği gerekebileceği, ribavirin tedavisi ve/veya immunoproflaksının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (1, 16-18). Ayrıca, bu hastalıktan korunmada, kişiden kişiye viral geçişin önlenmesi, personel ve refakatçilerin eğitimi ve hastalığın tedavisi konuları önemlidir (1, 2, 19). Bu çalışmada, tüm vakalara başta hood ile oksijen uygulaması olmak üzere semptomatik tedavi verilmiş olup, hiç birinde çok ağır klinik seyir gözlenmemiştir. Bu durum, vakalarımızın çoğunun 34 gebelik haftasından büyük olması ile açıklanabilir. Hasta bebeklerin izolasyonu, şüpheli hasta personelin değişimi, ellerin yıkanması ve bebeklerle direkt temas halinde olan kişilere maske uygulanması gibi koruyucu tedbirlerin alınmasıyla bu hastalığın yayılması engellenmiştir.

Hastaların takibinde, semptomların düzemesinden sonraki dönemde, RSV antijen pozitif grupta 6 vakada (% 60), RSV negatif grupta ise 3 vakada (% 14) PDA, BPD, ROP, NEK, İVH gibi eşlik eden başka bir sorun ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlara göre eşlik eden sorunlar RSV antijen pozitif grupta daha fazla görülmüş olmasına rağmen, bu sorunların asıl prematürelilik ilişkili olması nedeniyle, bunların gelişiminden RSV enfeksiyonunu direkt olarak sorumlu tutmak hatalı olur.

RSV gibi virüslerin hava yollarında inflamasyona neden oldukları ve IgE üretimi ile ilişkili oldukları bilinmekte ve bunların hava yolları reaktivitesini artttığı kabul edilmektedir. Buna bağlı olarak astım ile ilişkilerinin olduğu ifade edilmiştir (11). Hall ve arkadaşları yenidogan döneminde RSV enfeksiyonu geçiren 29 vakanın 8 yıllık takibi sonucunda 6'sının sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini saptamışlardır (10). Bu çalışmada, vakaların bir yıllık izlemleri sonucunda RSV antijen pozitif 5 olguda (%50), RSV antijen negatif 2 olguda (%14) bronşiolit atağı gözlandı. Vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Sonuç olarak, RSV ile enfekte vakaların mortalite oranları enfekte olmayanlara benzer ise de eşlik eden sorunlar ve sonraki takiplerde tekrarlayan wheezing atakları daha sık görülmektedir.

KAYNAKLAR

- American Academy of Pediatrics: Respiratory Syncytial Virus. In: Peter G (Ed). Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th edit. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 443-447.
- Arvin AM, Maldonado YA: Other Viral Infections of the Fetus and Newborn. In: Remington JS, Klein JO (Eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4th edit. Philadelphia: W B Saunders Co., 1995: 745-756.
- Mac Donald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA: Respiratory syncytial viral infections with congenital heart disease. N. Engl. J. 1982; 307: 397-400.
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC et al: Respiratory syncytial viral infections in children with compromised immune function .N. Engl. J. Med. 1986; 315:77-81.
- Meert K, Heidemann S, Abella B, Sanaik A: Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infections? Crit. Care. Med. 1990; 18 : 1357-1359.
- Yalçındağ Ş, Altinkaya N: Respirator syncytial virus. Yalçındağ Ş (Ed). Çocukta Enfeksiyon Hastalıkları. 1.Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993: 243-245.
- Hodes DS: Respiratory infections and sinusitis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotes PJ, (Eds). Krugman's Infectious Diseases of Children. 10th edit. St Louis: Mosby Co., 1998: 362-401.
- Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A et al: Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. Eur. J. Pediatr. 1998; 157: 331-335.

9. Lindgren C, Groggaard J: Reflex apnoea response and inflammatory mediators in infants with respiratory tract infection. *Acta Paediatr.* 1996; 85 : 798-803.
10. Hall CB, Hall WJ, Gala CL, MaGill FB, Leddy JP: Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J. Pediatr.* 1984; 105: 358-364.
11. Weiss ST: Asthma Epidemiology: Risk Factors and Natural History. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds). *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. 3rd edit. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996; 472-483.
12. Martinez FD: Viral infections and the development of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995;151:1644-1648.
13. McIntosh K: Respiratory syncytial virus. In: Behrman RE, Kligman RM, Arvyn AM (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th edit. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996: 904-906.
14. Gouyon JB, Fantino M, Couillaud G, Durand C, Pothier P, Alison M: Respiratory syncytial virus infections in newborn infants. *Arch. Fr. Pediatr.* 1986 ; 43: 93-97.
15. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K : White blood cell count, CRP, ESR in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta. Pediatr. Jpn.* 1996; 38 :596-600.
16. Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL: Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *Pediatric Critical Study Group. J. Pediatr.* 1996 Mar;128:422-428.
17. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB: Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17 : 587-593.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn: Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IVIG, *Pediatrics* 1998; 102 : 1211-1216.
19. Sizun J, Baron R, Soupre D, Giroux JD, de Parscau L: Nosocomial infections due to syncytial respiratory virus: Which hygienic measures. *Arch. Pediatr.* 1996; 3: 723-727.