

نقش ویروس های سن سی شیال تنفسی و آنفلوآنزا در عفونت های حاد مجاری تنفسی تحتانی کودکان استان مازندران در سال ۱۳۸۱

محمد جعفر صفار (M.D.)* فرشاد نقش وار (M.D.)** احسان علایی (M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : عوامل مولد عفونت های حاد مجاری تنفسی تحتانی در کودکان متعدد و میزان نقش آنان براساس سن بیماران، ماه های سال، مناطق جغرافیایی و روش های تشخیصی به کار گرفته شده متفاوت می باشد. هدف از این مطالعه تعیین میزان نقش ویروس های سن سی شیال تنفسی و آنفلوآنزا در عفونت های حاد مجاری تنفسی تحتانی در کودکان بستری شده در استان مازندران می باشد.

مواد و روش ها : کودکان ۱ ماهه الی ۱۰ ساله با عفونت حاد مجاری تنفسی تحتانی بستری در بخش های اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری و امیرکلا بابل از نظر عوامل ویروسی سن سی شیال تنفسی و آنفلوآنزا A و B مورد بررسی با روش ایمنو فلورسانت غیر مستقیم از ترشحات حلقی - بینی نازوفارنکس قرار گرفتند. سپس رابطه آنان با یافته های بالینی، آزمایشگاهی، رادیولوژی، فعالیت فصلی و گروه های سنی در گیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها : تعداد ۱۵۰ کودک با طیف سنی ۱ ماهه الی ۸ ساله طی ۷ ماه دوران مطالعه (آذر ماه ۱۳۸۰ لغایت خرداد ماه ۱۳۸۱) بستری گردیدند. از ۳۳ نفر آنان (۲۲ درصد کل) تعداد ۳۷ ویروس جدا گردید (در ۴ مورد دو ویروس با همدیگر بودند). میزان فعالیت ویروس سن سی شیال تنفسی در ۱۸ مورد (۱۲ درصد کل) که بیشترین میزان فعالیت در آذر لغایت بهمن ۸۰ و آنفلوآنزا A در ۱۴ مورد (۹/۳ درصد کل) و آنفلوآنزا B در ۵ مورد (۳/۳ درصد کل) که فعالیت عمده آنان نیز ماه دی بوده و بیشترین گروه سنی مبتلا کودکان کمتر از ۲ سال با ۷۳ درصد کل بوده است.

استنتاج : ویروس های فوق نقش قابل توجهی در ایجاد عفونت های مجاری تنفسی کودکان خصوصاً کودکان کمتر از ۲ سال دارند. تفاوت بالینی و آزمایشگاهی قابل توجهی بین دو گروه عوامل مثبت و منفی یافت نگردید. توصیه می شود مطالعه وسیعتر با طول دوره چند ساله انجام تا نقش عوامل مختلف در ایجاد عفونت های حاد مجاری تنفسی تحتانی شناخته شود و رابطه آنان با نشانه های بالینی و آزمایشگاهی مختلف جهت تعیین سیاست های درمانی و پیشگیری تجربی مشخص گردد.

واژه های کلیدی : عفونت های مجرای تنفسی، آنفلوآنزا، ویروس سن سی شیال تنفسی

* این تحقیق طی شماره ۵۱-۸۰ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* فوق تخصص عفونی اطفال، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

✉ ساری - بیمارستان بوعلی سینا

*** دستیار کودکان

** متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

افزایش موارد مصرف آنتی‌بیوتیک و بستری در بیمارستان خصوصاً به دلیل ALRTI در شیرخواران و کودکان با بیماری زمینه‌ای می‌گردد. بیماری با واکسیناسیون یا داروهای مختلف قابلیت پیشگیری و درمان دارد (۱۵ تا ۱۸).

آگاهی اپیدمیولوژیکی و شناخت عوامل ایجاد کننده (Etiologic) ALRTI در هر جامعه و منطقه جغرافیایی برای تصمیم‌گیری راجع به معیارهای کنترلی، سیاست‌گذاری واکسیناسیون و پیشگیری و درمان‌های تجربی آنتی‌بیوتیکی ضروری می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین میزان نقش ویروس‌های RSV و آنفلوآنزا در عفونت‌های ALRTI کودکان بستری شده در بیمارستان‌های استان مازندران می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه، تمام کودکان ۱ ماهه الی ۱۰ ساله که با تشخیص ALRTI از اول آذرماه ۱۳۸۰ لغایت آخر خرداد ۱۳۸۱ در بخش‌های اطفال بیمارستان‌های بوعلی سینا ساری و امیرکلای بابل در تمام ایام شبانه روز، بستری شده اند می‌باشند. معیار ورود به مطالعه حداقل یکی از موارد بوده است: خروسک متوسط تا شدید، تاکی پنه و رتراکسیون، تنفس سخت، خس خس سینه توأم با تو کشیدگی عضلات بین دنده‌ای یا رال توأم با تنفس مشکل، با ویا بدون تب می‌باشد (جدول شماره ۱).

پس از بستری شدن بیماران جدای از اقدامات مرسوم تشخیصی و درمانی پس از کسب رضایت، از هر بیمار ۲ نمونه از ترشحات ته حلق/ یا تازوفارنکس تهیه و با کمک مدیای نگهدارنده MEM^۴ در دمای ۲۰- درجه

عفونت‌های حاد تنفسی (ARI)^۱، از بیماری‌های شایع دوران کودکی و شایعترین عامل مرگ و میر آنان به شمار می‌رود (۲۰۱). سالیانه بیش از ۴ میلیون کودک به دلیل عفونت‌های حاد مجاری تنفسی تحتانی (ALRTI)^۲ جان خود را از دست می‌دهند (۳). از جمله ویروس‌ها، باکتری‌ها، کلامیدیا و مایکوپلاسما در ایجاد ALRTI نقش دارند میزان نسبی نقش عوامل مختلف براساس سن بیماران، ماه‌های مختلف سال، منطبق جغرافیایی و روش‌های تشخیصی به کار گرفته شده متفاوت و متغیر می‌باشد. در میان عوامل دخیل در ایجاد ALRTI کودکان خصوصاً کودکان کمتر از ۳ سال، ویروس‌ها خصوصاً ویروس‌های سن‌شیال تنفسی (RSV)^۳ پارآنفلوآنزا، آدنو ویروس و آنفلوآنزا نقش بارزتری دارند (۴ تا ۱۰). RSV مهمترین ویروس در ALRTI کودکان و شیرخواران نقاط مختلف دنیا می‌باشد. این ویروس‌ها سبب همه گیری سالیانه در فصل زمستان گشته و عمده کودکان طی ۲ سال اول عمر آن را تجربه می‌کنند. ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد عفونت اولیه در کودکان منجر به درگیری مجاری تنفسی تحتانی و سبب افزایش موارد بیشتر در بیمارستان می‌گردد. بعضی گروه‌ها مثل: نوزادان نارس، کودکان مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی یا دیسپلازی ریوی و غیره در صورت کسب عفونت در معرض خطر بیشتری خواهند بود. پیشگیری از عفونت و درمان بیماری در گروه‌های پُرخطر سبب کاهش عوارض در آنان می‌گردد (۱۱ تا ۱۴). بیماری آنفلوآنزا (ویروس‌های آنفلوآنزا A و B)، از بیماری‌های تنفسی شایع در تمام گروه‌های سنی و کودکان خصوصاً کودکان سنین مدرسه می‌باشد که در طی دو ران هم‌گیری سبب پیدایش عوارض جدی و

4. Minimal Essential Medium

1. Acute Respiratory Infection

2. Acute Lower Respiratory Tract Infections

3. Respiratory Syncytial Virus

یافته ها

تعداد کل کودکان یک ماهه الی ۱۰ ساله بستری شده، طی ۷ ماه زمان مطالعه، ۱۱۹۷ نفر (۴۱ درصد آنان دختر) و تعداد بیماران بستری شده با تشخیص ALRTI ۱۵۰ نفر (۱۲/۵ درصد کل موارد بستری) بوده است که ۳۱/۳ درصد آنان دختر بوده‌اند. از ۱۵۰ نمونه مورد مطالعه در ۳۳ مورد (۲۲ درصد کل) تعداد ۳۷ ویروس جدا شده است که در مواردی (۴مورد، ۱۲ درصد) دو ویروس با همدیگر جدا شده‌اند. بیشترین ویروس جدا شده RSV از ۱۸ نمونه (۱۲ درصد کل بیماران با ALRTI) جدا گردید و بعد ویروس‌های INF_A با ۱۴ مورد (۹/۳ درصد کل) و INF_B با ۵ مورد (۳/۳ درصد کل) قرار گرفتند. از نظر شیوع فصلی RSV و INF_A در اکثر ماه‌های مطالعه فعال بودند. اگرچه بیشترین میزان فعالیت در دی ماه بوده است. ولی INF_B کلاً نقش چندانی نداشته و تعداد ۵ مورد در ماه دی بوده است. در جدول شماره ۲ چگونگی انتشار ماهیانه ویروس‌ها در کودکان مبتلا و در جدول شماره ۳ مشخصات فردی، بالینی و آزمایشگاهی کودکان مبتلا به ALRTI با موارد ویروس مثبت و بدون آن و رابطه آماری آنان با همدیگر مشاهده می‌شود.

بحث

در مطالعه حاضر از ۳۳ نفر از ۱۵۰ کودک مبتلا به ALRTI بستری در بیمارستان تعداد ۳۷ ویروس از ویروس‌های RSV یا $INF_{A,B}$ جدا گردید که بیشترین موارد در کودکان کمتر از دو سال، و عمده ماه‌های فعالیت آنان در ماه‌های آذر تا بهمن بوده است. مطالعات فراوانی جهت تعیین نقش RSV در ایجاد ALRTI، ARI و افزایش موارد بستری بیمارستانی بر روی کودکان نقاط مختلف دنیا انجام شده است. نتایج همه تحقیقات حاکی از نقش بسیار فعال و بارز RSV در

سانتی‌گراد نگهداری شدند. مشخصات فردی، یافته‌های بالینی، نتایج آزمایشگاهی و اقدامات درمانی بیماران در فرم‌های مخصوص ثبت گردیدند. نمونه‌های جمع‌آوری شده با استفاده از کیت‌های آنتی‌بادی فلورسانت VRK (Bartels viral respiratory screening and Identification kit-USA) و براساس دستورالعمل شرکت، مورد جستجو برای آنتی‌ژن‌های ویروس‌های R.S.V و آنفلوآنزای A، B قرار گرفتند.

جدول شماره ۱: طبقه معیار ورود به مطالعه کودکان با عفونت‌های

مجاری تنفسی تحتانی، ساری ۸۰-۱۳۸۱

نوع بیماری	معیارها و تعاریف
خروسک متوسط تا شدید	سرفه‌های خروسکی و استریدور به همراه تو کشیدگی عضلات بین دنده‌ای در هنگام استراحت
تاکی پنه و رتراکسیون	تعداد تنفس ≤ 60 در کمتر از ۲ ماه و ≤ 50 در ۲ تا ۱۲ ماهگی و ≤ 40 در ۱۲ تا ۶۰ ماهگی و ≤ 30 بعد از آن
تنفس سخت	توکشیدگی عضلات بین و زیر دنده‌ای و جناغی، باز شدن پره‌های بینی، عدم توانایی در خوردن شیر یا تکلم با / بدون سیانوز
خس خس	وجود Wheeze به هنگام دم و بازدم به همراه تنفس سخت
رال	وجود رال در سمع ریه به همراه تنفس سخت

پس از کسب نتایج ویرولوژیک، با اطلاعات به دست آمده از هر بیمار، نتایج مورد تجزیه و تحلیل جهت شیوع فصلی، سنی، رابطه با نشانه‌های بالینی، رادیوگرافی قفسه صدری، WBC و ESR قرار گرفتند. معیار لکوسیتوز تعداد بیش از ۱۵۰۰۰ و معیار ESR غیر طبیعی رقم بیش از ۲۵ در ساعت اول می‌باشد. تب دمای بیش از ۳۷/۸ درجه سانتی‌گراد با روش زیر بغل تعریف شده است.

جدول شماره ۲: شیوع ماهیانه ویروس‌های RSV، INF_A و INF_B در کودکان با ALRTI بستری در بیمارستان‌های استان مازندران در سال ۸۰-۱۳۸۱

ماه‌های مطالعه ویروس مورد مطالعه	آذر	دی	بهمن	اسفند	فروردین	اردیبهشت	خرداد	کل موارد	کل (درصد از کل)
RSV	۳	۸	۴	۰	۱	۲	۰	۱۸	۱۲
INFA	۵	۴	۲	۱	۱	۱	۰	۱۴	۹/۳
INFB	۱	۳	۰	۰	۰	۱	۰	۵	۳/۳
موارد فعالیت ماهیانه	۹	۱۵	۶	۱	۲	۴	۰		

جدول شماره ۳: اشکال بالینی ALRTI و رابطه آنان با ویروس در کودکان بستری در بیمارستان‌های استان مازندران در سال ۸۰-۱۳۸۱

گروه مورد مطالعه	موارد مثبت n=۱۷۷	موارد منفی n=۱۷۷	P	OR CI ()
معیار مورد مطالعه				
طیف سنی ماه میانگین میانه	۱۸/۵ ۱-۹۶ ۱۵	۱۷/۳ ۱-۸۴ ۱۱/۳	—	—
نسبت سنی \geq یکسال (%) دو سال (%)	۱۴ (٪۴۲/۴)	۲۴ (٪۷۷)	—	—
نسبت جنسی دختر پسر	۲۴ (٪۷۳) ٪۲۷ ۲۴	۳۸ ٪۳۲ ۷۹	—	—
تب	۱۰	۳۹	p=۰/۷۴۳	OR = ۰/۸۷ CI=۰/۳۵-۲/۱۵
خس خس	۲۵	۸۳	P=۰/۴۸۶	OR = ۱/۲۸ CI=۰/۴۹-۳/۴۴
خس خس راجعه	۸	۱۵	P=۰/۱۰۷	OR = ۲/۱۸ CI=۰/۷۵-۶/۲۶
رال	۱	۳۰	P=۰/۰۰۴	OR = ۰/۰۹ CI=۰/۰۰-۰/۶۷
رادیوگرافی قفسه سینه هماهنگ با پنومونی باکتریال	۳	۲۶	P=۰/۰۹۱	OR = ۰/۳۵ CI=۰/۰۸-۱/۳۴
لکوسیتوز	۷	۲۹	P=۰/۶۷	OR = ۰/۸۲ CI=۰/۲۴-۲/۲۳
ESR	۶	۳۷	P=۰/۱۳۱	OR = ۰/۴۸

CI=۰/۱۹-۱/۳۶

۵۲ (۴۴/۵)

۹ (۲۷)

نسبت مصرف آنتی بیوتیک در

بیماران

سال و در فصل سرد سال به صورت همه گیری سالیانه دارد که سبب افزایش موارد بستری کودکان در بیمارستان خصوصاً با بیماری های زمینه ای قلبی، تنفسی و نارس می گردد (۲۲ تا ۲۴). در مطالعه حاضر که از ماه آذر ۱۳۸۰ لغایت خرداد ۱۳۸۱ بر روی کودکان مبتلا به ALRTI انجام شد میزان فعالیت RSV درصد و بیشترین فعالیت در سه ماهه آذر، دی و بهمن بوده است که در محدوده اکثر مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان می باشد.

در رابطه با نقش $INF_{A,B}$ در موارد ARI و ALRTI، مطالعات فراوانی بر روی جمعیت بیماران مختلف (سرپایی و بستری) انجام شده است. در مطالعه آینده نگر Glezen و همکاران بر روی کودکان کمتر از یکسال، $\frac{1}{3}$ کودکان طی سال اول عمر عفونت آنفلوآنزایی را تجربه کردند که در $\frac{17}{4}$ درصد موارد با ALRTI همراه بوده است (۱۵). در مطالعه Neuzil و همکاران جهت تعیین نقش آنفلوآنزا که بر روی مراجعین سرپایی، موارد بستری و درمان آنتی بیوتیکی انجام گرفت، در هنگام همه گیری آنفلوآنزا افزایش شدید موارد ویزیت و مصرف آنتی بیوتیک و موارد بستری خصوصاً در کودکان کمتر از یکسال و یا در بیماران با بیماری زمینه ای قلبی- تنفسی دیده شده است (۱۸). در مطالعه ۵ ساله Izirieta (۱۶) و همکاران در فصول سرد جهت تعیین نقش عوامل RSV و $INF_{A,B}$ در کودکان کمتر از ۱۸ سال مبتلا به ARI، از ۳۶۳۸ مورد ویروس جدا شده تعداد ۵۱۵ مورد IFN بوده که نقش قابل توجهی (تا ۱۲ برابر) در افزایش موارد بستری خصوصاً در کودکان کمتر از ۲ سال با ALRTI داشت. فعالیت دو ویروس در کنار همدیگر ولی در دوره کوتاه ۲ تا ۶

کودکان کمتر از ۲ سال حتی بدون بیماری زمینه ای خاص می باشد. در مطالعه Hijazi و همکاران بر روی کودکان کمتر از ۱۳ سال کویتی بستری شده با ALRTI با روش تشخیص کشت و IFA توأمأ که جهت تعیین میزان نقش RSV صورت گرفت، میزان فعالیت آن ۴۰ درصد (۵۲۳ نمونه RSV مثبت از ۱۲۰۹ مورد) که ۸۹ درصد فعالیت آنان در ماه های سرد سال بوده است (۱۲). در مطالعه دو ساله Videla و همکاران از آرژانتین بر روی کودکان کمتر از ۲ سال برای تعیین نقش RSV در ALRTI با روش IFA، میزان نقش آن $\frac{63}{3}$ درصد و عمده موارد بالینی به صورت برونشولیت/ پنومونی در کودکان کمتر از یکسال و در ماه های سرد سال بوده است (۱۹). در مطالعه دیگری از آرژانتین توسط Avila و همکاران بر روی ۱۰۰۲ نفر از کودکان مبتلا به ALRTI با روش های مختلف، در ۳۰۴ مورد (۳۰ درصد) حداقل یک عامل ویروس جدا گردید که میزان فعالیت RSV ۱۸۳ مورد (۶۰ درصد موارد عامل مثبت) ولی $INF_{A,B}$ ۱۴ مورد ($\frac{4}{6}$ درصد موارد) مثبت بوده است و مشخص گردید که IFA روشی بسیار حساس برای RSV می باشد (۲۰). در مطالعه Los Certales و همکاران در موزامبیک بر روی کودکان با عفونت تنفسی و ALRTI، در ۵۶۳۵ کودک کمتر از یکسال مبتلا به عفونت های حاد مجاری تنفسی، نقش RSV $\frac{8}{6}$ درصد و در ۱۳۰۷ کودک کمتر از ۵ سال بستری شده با ALRTI نقش ویروس فوق $\frac{10}{6}$ درصد بوده است (۲۱). مطالعات متعدد دیگری در نقاط مختلف جهان جهت تعیین نقش عوامل ویروسی مختلف خصوصاً RSV در کودکان مبتلا به ALRTI انجام شده است که حکایت از فعالیت قابل توجه ویروس های فوق در کودکان، خصوصاً کمتر از ۲

گرفت، از ۶۹۸ کودک مبتلا به ALRTI تعداد ۶۹ مورد (۱۰ درصد) ویروس $INF_{A,B}$ جدا گردید که ۳۸ مورد

هفته‌ای افزایش فعالیت IFN دیده شد (۱۶). در مطالعه مدرس و همکاران در تهران که طی سال‌های ۱۳۷۷ الی ۱۳۷۹ بر روی کودکان ۱ تا ۱۴ ساله مبتلا به ALRTI با روش فلورسانت مستقیم و Direct fluorescent ، انجام

جدول شماره ۴: نقش عوامل ویروسی RSV و $INF_{A,B}$ در بیماران مبتلا به ALRTI در مطالعات مختلف جهان

Turnen (۴)	درصد) $INF_{A,B}$	درصد) RSV	درصد) نسبت ویروس‌های جدا شده	درصد) تعداد بیماران
۲	۲۷/۵	۳۹	۹۸	۹۸
۱	۳۷	۴۹	۹	۹
۲۱	۲۵/۶		۲۳۴	۲۳۴
۵/۳	۷۲/۲	۴۹/۵	۷۱۲	۷۱۲
۴/۶	۱۶	۴۸	۳۲۲	۳۲۲
۴	۲۹	۶۲	۲۵۴	۲۵۴

قابل توجه یافته ولی در صورتی که بتوان در مراحل اولیه بیماری حضور و نقش ویروس‌های فوق را در بیماران نشان داد می‌توان به میزان قابل توجه از موارد فوق کاست (۱۶ تا ۱۸، ۲۷). بدین ترتیب می‌توان مانع یا باعث تأخیر در پیدایش مقاومت‌های دارویی باکتریال گردید که در حال حاضر در حال افزایش سریع و مشکلی بزرگ در درمان بیماران در نقاط مختلف جهان می‌باشد. لذا با توجه به حساسیت مناسب روش‌های تشخیص فوق که در مطالعات مختلف نشان داد شده است (۲۷ تا ۲۹) و کسب سریع نتایج، توصیه می‌شود که از روش‌های تشخیصی فوق برای شناخت عوامل ویروسی تنفسی خصوصاً در ماه‌های سرد سال استفاده گردد تا در صورت نیاز به درمان خاص بتوان با استفاده به هنگام از آن از مصرف نامناسب آنتی‌بیوتیک و بستری بیمارستانی جلوگیری نمود. تکمیل مطالعه فوق برای مدت چند سال مداوم در نقاط مختلف ایران و به همراه بررسی نقش عوامل باکتریال مختلف پیشنهاد می‌گردد.

(۵۵ درصد) مربوط به A و ۳۱ مورد B بوده است. عمده ماه‌های فعال نیز آذر تا بهمن و تا ۷۰ درصد در کودکان کمتر از ۲ سال بوده است (۲۵). در مطالعه حاضر نیز میزان نقش ویروس INF ، ۹/۳ درصد کل و INF_B ، ۳/۳ درصد کل ۱۵۰ کودک مبتلا به ALRTI با فعالیت عمده در ماه‌های آذر و دی بوده است که با مطالعات فوق همخوانی کامل دارد. در جدول شماره ۴ نقش عوامل فوق در عفونت‌های ALRTI در مطالعات مختلف دیده می‌شوند.

براساس یافته‌های بالینی - آزمایشگاهی در دو گروه ویروس مثبت و منفی (جدول شماره ۳) نمی‌توان بین دو گروه فرق گذاشت. با توجه به شباهت بالینی موارد ALRTI با منشاء باکتریایی و ویروسی، زمینه‌سازی عفونت‌های ویروسی تنفسی برای عفونت ثانویه باکتریایی و ایجاد عفونت توأمان (۲۶)، برای درمان تجربی موارد ARI و ALRTI خصوصاً در موارد عدم اطلاع از حضور ویروس‌های فوق، موارد تجویز و مصرف آنتی‌بیوتیک و دوران اقامت بیمارستانی بیماران افزایش

- فهرست منابع
1. Denny F.W, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infection in non hospitalized children. *J Pediatr*. 1986; 108(6): 635-46.
 2. Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children number 5 years of age: global estimates. *World Health State*. Q 1986; 30: 138-44.
 3. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9063): 1436-42.
 4. Turner RB, Lande AE, Chase P, et al. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr*. 1987; 111(2): 194-200.
 5. Forgie LM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children: I: Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Ped Inf Dis J*. 1991; 10(1): 33-41.
 6. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, et al. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: Potential roles for virus etiologic agents. *Ped Inf Dis J*. 1993; 12(1): 10-14.
 7. Yun B.Y, Kim M.R, Park J.Y, et al. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. *Ped Inf Dis J*. 1995; 14(12): 1054-59.
 8. Torzillo P, Dixon J, Manning K, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infection in Central Australian Aboriginal children. *Ped Inf Dis J*. 1999; 18(8): 714-21.
 9. Juven J, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Ped Inf Dis J*. 2000; 19(4): 293-298.
 10. Wang Yt, Vuori-Holopainen E, Yang Y, et al. Relative frequency of hemophilus influenzae type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology. *Ped Inf Dis*. 2002; 21(4): 271-7.
 11. Low BJ, De Carvalho V. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional difference in patients population and management practices. *Ped Inf Dis J*. 1993; 12(8): 659-63.
 12. Hijazi Z, Pacsa A, Eisa S, et al. Respiratory syncytial virus infections in children in a desert country. *Ped Inf Dis J*. 1995; 14(4): 322-24.
 13. Lowther SA, Shay DK, Holman RC, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Ped Inf Dis J*. 2000; 19(1): 11-17.
 14. Hall CB. Respiratory syncytial viral. In Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. 2084-111.

15. Glezen WP, Taber LH, Frank Al, et al. Influenza virus infection in infants. *Ped Inf Dis J*. 1997; 16(11): 1065-68.
16. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rate of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *New Eng J Med*. 2000; 342(4): 232-36.
17. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Ped Inf Dis J*. 2000; 19(4): 303-307.
18. Neuzil K.M, Mellen B.G, Wright P.F, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *New Eng J Med*. 2000; 342(4): 225-31.
19. Videla C, Carballe G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and zdenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol*. 1998; 10(1): 17-23.
20. Aivla M, Salmon H, Carballal G, Ebekian B, et al. Isolation and identification of viral agents in Argentinian children with acute lower respiratory tract infection. *Rev Inf Dis*. 1990 Nov-Dec; 12 (8Suppl): 870-88.
21. Los Certales M.P, Roca A, Ventura PJ, et al. Epidemiology and clinical presentation of respiratory syncytial virus infection in a rural area of southern Mozambique. *Ped Inf Dis J*. 2002; 21(2): 148-55.
22. Low B.J, De Cervallo V. The pediatric investigators colaboratice network on infections in Canada. Respiratory syncytial cvirus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in parient populations and management. *Practices Ped Inf Dis J*. 1993; 12(8): 659-63.
23. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen RS, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Ped Inf Dis J*. 1998; 17(11): 996-100.
24. Lowther SA, Shay D.K, Holman RC, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Ped Inf Dis J*. 2000; 19(1): 11-17.
۲۵. مدرس شهرزاد، مدرس شهاب. نقش ویروس انفلوآنزا A و B در عفونت‌های حاد تنفسی تحتانی کودکان و نوجوانان شهر تهران. مجموعه مقالات کنگره سالیانه انجمن کودکان ایران و بیست و سومین یادواره استاد محمد قریب. تهران: ۱۴ تا ۱۸ اردیبهشت ۱۳۸۱، صفحات ۲۱۳ تا ۲۱۸.
26. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced neutrophil dysfunction, role in the pathogenesis of bacterial infections. *Ped Inf Dis J*. 1994; 13(7): 643-52.
27. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Ped Inf Dis J*. 1997; 16(9): 842-46.
28. Pillay D. Diagnostic approaches. In: Zuckerman-Banatvala-Pattison: *Principles*

and practice of clinical virology. 4th ed.
Wiley, Chichester. 2000. p. 1-19.
29. Reisner BS, Woods GL, Thomson RB, et
al. Specimen processing. In:(eds)

Murray-Barson-Pfaller-Tonovar-Yolken.
Manual of clinical microbiology
7thed. Washongtin DC: ASM Press; 1999.
p. 64-105.