

# Epidemiološke osobine infekcija respiratornim sincicijskim virusom tijekom 2009. i 2010. godine u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

Epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infections during 2009 and 2010 in Zagreb and Zagreb County

Gordana Mlinarić-Galinović<sup>1\*</sup>, Marin Jović<sup>1</sup>, Ivica Knezović<sup>2</sup>, Goran Tešović<sup>2</sup>,  
Jasna Čepin-Bogović<sup>3</sup>, Irena Ivković-Jureković<sup>3</sup>, Renata Sim<sup>1</sup>

**Sažetak. Cilj:** Određivanje epidemioloških karakteristika infekcija respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece na području grada Zagreba i Zagrebačkoj županiji tijekom 2009. i 2010. godine. **Metode:** U istraživanju je sudjelovalo 467 hospitaliziranih bolesnika, starosti od 0 do 10 godina, s akutnom respiratornom infekcijom uzrokovanom RSV-om. Studija je trajala od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2010. godine. Od svakog bolesnika uzet je klinički materijal (nazofaringealni sekret), te je detekcija virusa rađena pomoću komercijalnih monoklonskih protutijela u izravnom imunofluorescentnom testu. **Rezultati:** Infekcija RSV-om dokazana je u 238 (50,96 %) dječaka, odnosno 229 djevojčica. Najveći broj oboljele djece bio je u dobi od 0 – 6 mjeseci (202, tj. 43,25 %). RSV je bio uzročnik bronhiolitisa u 141/467 (30,19 %) slučajeva, te pneumonije u 63/467 (13,49 %) slučajeva. **Rasprava i zaključci:** Početkom 2009. godine RSV je bio u silaznom kraku zimske epidemije koja se nastavila iz prosinca 2008. godine. Tijekom 2010. godine javila se manja RSV-epidemija, s vrhom u proljeće, te uzlazni krak veće zimske epidemije krajem iste godine. Navedeni rezultati u skladu su s našim prijašnjim zapažanjima koja govore o tome da se u Hrvatskoj epidemije RSV-om odvijaju u dvogodišnjim ciklusima.

**Ključne riječi:** bronhiolitis, pneumonija, respiratorni sincicijski virus

**Abstract. Aim:** To establish the epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus (RSV) infections in children in the territory of Zagreb and Zagreb County during the 2009 and 2010 years. **Methods:** The research included 467 inpatients, aged 0-10 years, with acute respiratory infection. Study period was from 1st January 2009 to 31st December 2010. Clinical materials (nasopharyngeal excretions) were taken from each patient and the virus was detected using commercial monoclonal antibodies in direct immunofluorescence assay. **Results:** RSV infection was diagnosed in 238 (50.96 %) boys and 229 girls. RSV infections were the most frequent among the infants aged 0-6 months (202; 43.25 %). RSV proved to be the causative agent of bronchiolitis in 141 out of 467 patients (30.19 %) and pneumonia in 63/467 cases (13.49 %). **Discussion and conclusions:** In the first months of 2009 the RSV has been on a downward arm of the winter epidemics that continued from December 2008. During the 2010 there was a smaller RSV epidemic peak in the spring and the upward arm of a larger epidemic in late winter of that year. These results are consistent with our previous observations that RSV epidemics occur in two-year cycles in Croatia.

**Key words:** bronchiolitis, pneumonia, respiratory syncytial virus

<sup>1</sup>Odjel za virologiju,  
Služba za mikrobiologiju,  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. F. Mihaljević", Zagreb

<sup>3</sup>Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice",  
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Primljeno: 28. 10. 2011.

Prihvaćeno: 14. 1. 2012.

Adresa za dopisivanje:

\*Prof. dr. sc. Gordana Mlinarić-Galinović,  
dr. med.

Odjel za virologiju,  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Rockefellerova 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: [gordana.galinovic@hzjz.hr](mailto:gordana.galinovic@hzjz.hr)

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

U globalnim razmjerima, respiratorne virusne infekcije jedan su od glavnih uzročnika morbiditeta i mortaliteta. Odmah nakon ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti, s prosjekom od čak 4.2 milijuna smrtnih slučajeva godišnje, treće mjesto zauzimaju bolesti donjeg respiratornog sustava<sup>1</sup>. Proučavajući odnos između smrtnosti od infekcija donjeg dišnog sustava u zemljama ni-

U ovom radu ispitane su epidemiološke karakteristike infekcija respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece s akutnom respiratornom infekcijom na širem području grada Zagreba tijekom 2009. i 2010. godine. RSV je dokazan izravnom imunofluorescentnom metodom iz nazofaringealnog sekreta 467 hospitaliziranih bolesnika. Najveći broj oboljele djece bio je mlađi od 6 mjeseci, a epidemije su se javljale po ustaljenom dvogodišnjem ciklusu.

skog prihoda po glavi stanovnika (< 1.005\$) (2.9 milijuna umrlih, tj. 11.2 % svih umrlih), te onih u zemljama srednjih i visokih prihoda (3.975 – 12.275 \$, > 12.275 \$) (0.9 milijuna, tj. 3.8 % svih umrlih u zemljama srednjih prihoda, te 0.3 milijuna, tj. 3.8 % svih umrlih u zemljama s visokim prihodima)<sup>2</sup>, jasno se daje naslutiti da iz razlike u uvjetima života proizlazi i razlika u zastupljenosti ove bolesti.

Respiratorni sincicijski virus (RSV) glavni je uzročnik virusnih infekcija donjeg dišnog sustava u dojenčadi i male djece. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2009. godine, RSV uzrokuje godišnju incidenciju od 64 milijuna oboljelih i 160 tisuća smrtnih slučajeva diljem svijeta<sup>3</sup>. Virusni bronhiolitis najčešći je uzrok hospitalizacija male djece u razvijenom svijetu, te se 70 % hospitalizacija povezanih s bronhiolitisom pripisuje infekcijama RSV-om. Procjenjuje se da RSV uzrokuje 85.000 – 144.000 hospitalizacija godišnje u SAD-u<sup>3</sup>. Tijekom zimskoga djela epidemije, RSV-om se mogu zaraziti gotovo sva djeca koja pohađaju vrtiće<sup>4</sup>. Osobe povećanoga rizika od obolijevanja RSV-om su imunodeficientni bolesnici<sup>5</sup>, pogotovo oni s transplantiranom koštanom srži, nedonoščad te djeca s kongenitalnom bolesti srca i djeca s kroničnom plućnom bolesti, uključujući i bronhopulmonalnu displaziju<sup>6</sup>.

RSV pripada porodici *Paramyxoviridae*, potporodici *Pneumovirinae* i ima dva tipa, A i B, od kojih svaki sadrži više antigenih i genskih podtipova<sup>7</sup>. Oba tipa virusa, A i B, često cirkuliraju istovremeno tijekom epidemije<sup>8</sup>. U područjima umjerene klime većina infekcija RSV-om javlja se između studenoga i svibnja, dok se u tropskim klimama javlja tijekom kišnih sezona<sup>7</sup>. Epidemijski val u Hrvatskoj počinje u studenom i traje do konca svibnja<sup>9</sup>. Epidemijski ciklusi RSV-a periodički se ponavljaju svakih 8 – 14 mjeseci<sup>10</sup>.

Cilj ovog završnog rada bio je opisati epidemiološku sliku infekcija respiratornim sincicijskim virusom u dječjoj populaciji u gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji u periodu od siječnja 2009. do prosinca 2010. godine.

## METODE

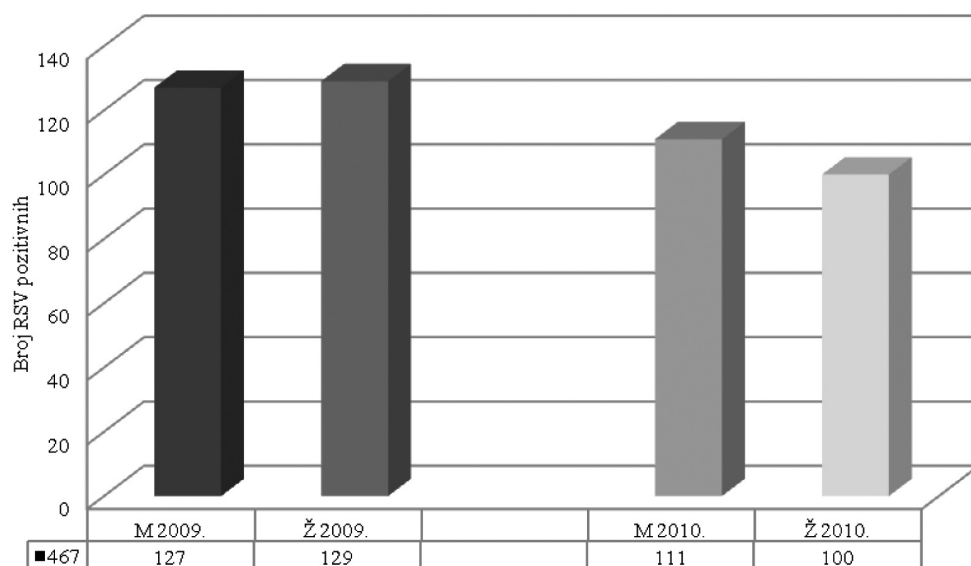
Istraživanje je provedeno na skupini djece hospitalizirane zbog akutne respiratorne infekcije, starosne dobi od jednog dana do 10 godina, u periodu od početka siječnja 2009. do kraja prosinca 2010. godine, s područja grada Zagreba i Zagrebačke županije. Ispitanici su bili raspoređeni u dobne skupine od 0 do 6 mjeseci, od 6 mjeseci do 1 godine, od 1 do 2 godine, od 2 do 5 godina, od 5 do 10 godina. Sve podatke korištene u istraživanju odobrilo je Etičko povjerenstvo Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (projekt MZOS br. 005-0053443-3447, voditelj: G. Mlinarić-Galinović) te imaju suglasnost bolesnika (roditelja/staratelja) za korištenje u istraživačke svrhe.

Od svakog bolesnika uzet je klinički materijal, nazofaringealni sekret. U njemu je dokazan RSV metodom virološke detekcije (metoda izravne imunofluorescencije – DFA, engl. *direct immunofluorescent assay*). U testu su korištena monoklonska protutijela obilježena fluorescentnom bojom (*Light diagnostics, Temecula, CA 92590*) koja virusne uklopine prikazuju florescirajući zelenkasto kada se promatraju pod UV-svjetlom.

Za statističku obradu rezultata korišten je programski paket SPSS/PC. Za grafički prikaz podataka korišten je program MS EXCEL 97.

## REZULTATI

Obuhvativši nalaze iz dviju uzastopnih kalendar-skih godina, u ovom istraživanju utvrđeno je da je,



**Slika 1.** Broj djece (muškog i ženskog spola) oboljele od infekcije respiratornim sincicijskim virusom u 2009. i 2010. godini u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

**Figure 1.** Number of respiratory syncytial virus positive children (male nad female) in Zagreb and Zagreb County during 2009 and 2010.

na navedenom teritoriju, 467 bolesnika imalo infekciju RSV-om. Od toga je 238 (238/467, tj. 50,96 %) ispitanika bilo muškog, a 229 (229/467, tj. 49,04 %) ispitanika ženskog spola. U 2009. godini broj muških ispitanika iznosio je 127 (127/467, tj. 27,19 %), a ženskih 129 (129/467, tj. 27,40 %). Dok je u 2010. godini broj muških ispitanika iznosio 111 (111/467, tj. 23,76 %), a ženskih 100 (100/467, tj. 21,41 %), ukazujući na blagi porast udjela muških bolesnika oboljelih od RSV-a u toj godini (slika 1). Najveći broj dokazanih infekcija RSV-om javio se u bolesnika u dobi od 0 do 6 mjeseci s 202 dokaza-

na slučaja (202/467, tj. 43,25 %). U toj skupini uočen je najveći broj oboljelih od bronhiolitisa u usporedbi s ostalim dobnim skupinama (108/141 ili 76,60 %) po tom sindromu (tablica 1). Djece s RSV infekcijom u dobi od 6 mjeseci do 1 godine bilo je 72 (72/467), tj. 15,42 %, u dobi od 1 do 2 godine bilo je 116 (116/467, tj. 24,84 %), u dobi od 2 do 5 godina 64 (64/467, tj. 13,70 %), dok je u dobi od 5 do 10 godina bilo svega 13 ispitanika (13/467, tj. 2,78 %) (tablica 1).

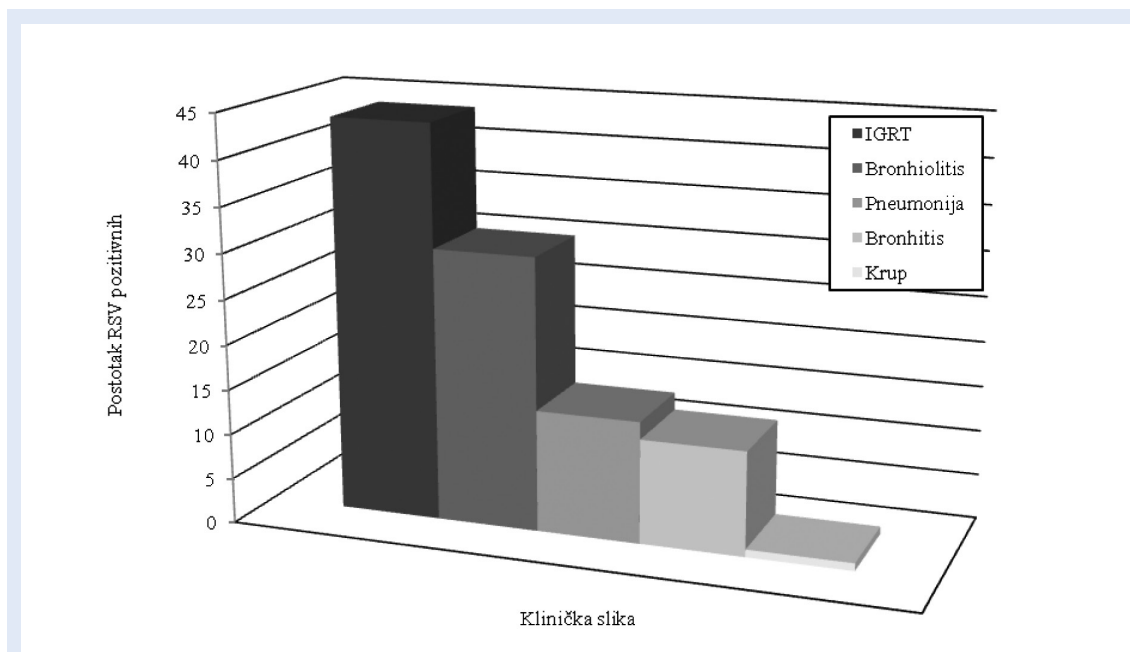
U 204 (204/467, tj. 43,68 %) RSV pozitivna ispitanika bio je prisutan klinički sindrom infekcije gor-

**Tablica 1.** Infekcije respiratornim sincicijskim virusom prema dobi i kliničkoj slici tijekom 2009. i 2010. godine u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

**Table 1.** Respiratory syncytial virus infections in Zagreb and Zagreb County during 2009 and 2010 according to age and clinical syndromes.

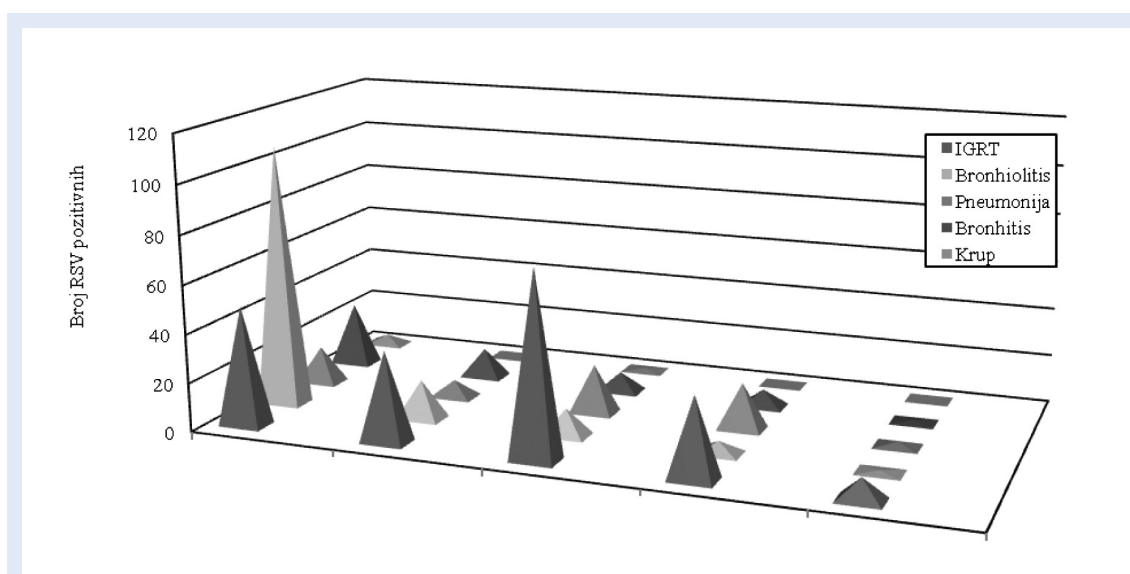
Dob	IGRT* N (%)	Bronhiolitis N (%)	Pneumonija N (%)	Bronhitis N (%)	Krup N (%)	Ukupno N (%)
0 – 6 mj.	49 (10,49)	108 (23,13)	15 (3,21)	26 (5,57)	4 (0,86)	202 (43,25)
6 mj. – 1 g.	37 (7,92)	16 (3,43)	7 (1,50)	12 (2,57)	-	72 (15,42)
1 g. – 2 g.	76 (16,27)	11 (2,36)	20 (4,28)	8 (1,71)	1 (0,21)	116 (24,84)
2 g. – 5 g.	33 (7,07)	5 (1,07)	19 (4,07)	7 (1,50)	-	64 (13,70)
5 g. – 10 g.	9 (1,93)	1 (0,21)	2 (0,43)	1 (0,21)	-	13 (2,78)
<b>Ukupno</b>	<b>204 (43,68)</b>	<b>141 (30,19)</b>	<b>63 (13,49)</b>	<b>54 (11,56)</b>	<b>5 (1,07)</b>	<b>467(100,00)</b>

\*IGRT - Bolesnici s infekcijama gornjeg dišnog sustava



**Slika 2.** Prikaz (%) infekcija respiratornim sincicijskim virusom po kliničkim sindromima u 2009. i 2010. godini u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

**Figure 2.** Respiratory syncytial virus infection overview (%) by clinical syndromes in Zagreb and Zagreb County during 2009 and 2010



**Slika 3.** Raspodjela kliničkih sindroma uzrokovanih infekcijom respiratornim sincicijskim virusom po dobnim skupinama i kliničkim sindromima u 2009. i 2010. godini u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

**Figure 3.** Distribution of clinical syndromes caused by respiratory syncytial virus by age groups and clinical syndromes in Zagreb and Zagreb County during 2009 and 2010.

njeg respiratornog trakta (IGRT). To je ujedno i najzastupljeniji klinički sindrom među svim promatranim dobnim skupinama, osim one od 0 do 6 mjeseci starosti. RSV je dokazan kao uzročnik bronhiolitisa u 141 oboljelog (141/467, tj. 30,19 %), pneumonija je bila prisutna u 63 bolesnika

(63/467, tj. 13,49 %), bronhitis u 54 (54/467, tj. 11,56 %) te krup u samo 5 (5/467, tj. 1,07 %) slučajeva (slika 2).

U dobi od 0 do 6 mjeseci najčešća klinička slika je bila bronhiolitis (108/202, tj. 53,46 %). Na drugom mjestu je IGRT (49/202, tj. 24,25 %), slijede bron-

hitis (26/202, tj. 12,87 %), pneumonija (15/202, tj. 7,42 %) te krup (4/202 ili 1,98 %). U dobi od 6 mjeseci do 1 godine prevladava IGRT (37/72, tj. 51,38 %), slijede bronhiolitis (16/72, tj. 22,22 %), bronhitis (12/72, tj. 16,66 %) i pneumonija (7/72, tj. 9,72 %) (slika 3). IGRT je najčešći klinički sindrom nađen u bolesnika od 1 do 2 godine života (76/116, tj. 65,51 %). Druga po zastupljenosti u toj skupini je pneumonija (20/116, tj. 17,24 %), pa bronhiolitis (11/116, tj. 9,48 %), bronhitis (8/116, tj. 6,89 %) i krup s jednim slučajem (1/116, tj. 0,86 %). U skupini od 2 do 5 godina zamjetan je pad broja oboljelih, pa se prema tome snižava i broj slučajeva po pojedinim kliničkim sindromima. IGRT je vodeći sindrom za ovu skupinu (33/64, tj. 51,56 %), zatim slijede pneumonija (19/64, tj. 29,68 %), bronhitis (7/64, tj. 10,93 %) te bronhiolitis (5/64, tj. 7,81 %). U skupini od 5 do 10 godina vodeći je sindrom IGRT (9/13, tj. 69,23 %), slijede pneumonija (2/13, tj. 15,38 %), bronhitis (1/13, tj. 7,69 %) te bronhiolitis (1/13, tj. 7,69 %) (slika 3).

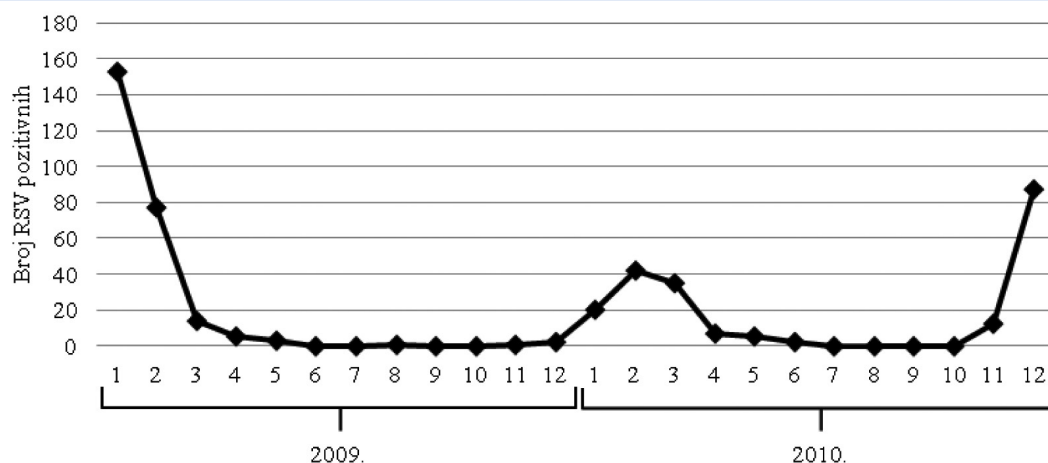
Najveći broj RSV-infekcija u 2009. godini bio je u siječnju sa 153 (153/256, tj. 59,76 %) dokazane infekcije, zatim veljača sa 77 (77/256, tj. 30,08 %) te ožujak s 14 (14/256, tj. 5,47 %) slučajeva. Kraj epidemije bio je u svibnju sa svega 3 (3/256, tj. 1,17 %) slučajeva. U jesen/zimu te godine nisu zabilježene RSV-infekcije. Siječanj 2010. godine s 20 (20/211, tj. 9,48 %) RSV-pozitivnih slučajeva označava početak nove sezone s vrhun-

cem u veljači 2010. (43/211, tj. 20,38 %). Početak treće RSV-epidemije nazire se u studenom 2010. s 12 (12/211, tj. 5,68 %) pozitivnih slučajeva, te do prosinca dolazi do brojke od 87 slučajeva (87/211, tj. 41,23 %) (slika 4).

#### RASPRAVA

Ovim istraživanjem u djece s akutnom respiratornom infekcijom u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji dokazano je 467 infekcija RSV-om, u periodu od početka siječnja 2009. do kraja prosinca 2010. godine, dajući na uvid biološke karakteristike virusa (kalendarsko kretanje epidemijskih ciklusa virusa i sposobnost uzrokovanja teških infekcija donjeg respiratornog trakta). Još jednom je potvrđeno pravilo kako je RSV najčešći uzrok bronhiolitisa u djece mlađe od 6 mjeseci. Uspoređujući period od kolovoza 2009. do kolovoza 2010. godine s istim razdobljima u dvije prijašnje studije, tj. sezonama 2005./2006. (zabilježeno je 121) i 2006./2007. (154 pozitivna slučaja)<sup>9,11</sup> može se zamijetiti pad broja dokazanih RSV-infekcija (117 RSV pozitivnih) u ovom istraživanju.

Rezultati prijašnjih istraživanja infekcija RSV-om u nas pokazali su da se 63,8 % svih RSV-pozitivnih bolesnika nalazi u dobi od 0 – 6 mjeseci života, te da ta učestalost opada s dobi na 18,6 % (6 – 12 mjeseci), 12,4 % (1 – 2 godine), 4,0 % (2 – 5 godina) i 1,1 % (iznad 5 godina)<sup>9</sup>. I u ovom istraživanju najveći broj RSV-pozitivnih također pripada skupi-



**Slika 4.** Pojava infekcija respiratornim sincicijskim virusom (broj) po kalendarskim mjesecima u 2009. i 2010. godini u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji

**Figure 4.** The occurrence of respiratory syncytial virus (number) per calendar month in Zagreb and Zagreb County during 2009 and 2010.



ni bolesnika od 0 – 6 mjeseci života (202/467, tj. 43,25 %). U ovom radu zapažena je neobičnost u pojavnosti RSV-infekcija dokazanih u populaciji od 1 – 2 godine, gdje ona iznosi 116 (116/467, tj. 24,84 %), dakle više dokazanih slučajeva negoli je dokazano u mlađoj populaciji, tj. onoj od 6 – 12 mjeseci (72/467 slučajeva, tj. 15,42 %).

Višegodišnja epidemiološka studija RSV-infekcija pokazala je da u nas ove infekcije imaju ustaljenu periodičnost<sup>10</sup>. Epidemije su imale vrh u prosincu/siječnju sezone: 1994./95., 1996./97., 1998./99., 2000./01., 2002./03., 2004./05., te u ožujku/travnju sljedećih godina: 1996., 1998., 2000., 2002. i 2004. Tako je dokazan dvogodišnji RSV ciklus u Hrvatskoj, koji se ponavlja svakih 23 – 25 mjeseci. Nakon veće zimske RSV epidemije slijedi manja proljetna nakon 14 – 16 mjeseci, a potom za smo 8 – 10 mjeseci opet veća epidemija<sup>10,11</sup>. Tako je u ovom istraživanju siječanj 2009. godine (vrh prvog zimskog epidemijskog vala u silasku), mjesec s najviše slučajeva u 2009. godini s 3,5 puta većim brojem RSV-pozitivnih slučajeva od mjeseca veljače 2010. (vrh drugog proljetnog epidemijskog vala, 42 RSV-pozitivna slučaja), te se sljedeći porast u broju slučajeva nazire u prosincu 2010. godine, najavljujući još jednu (treću, zimsku) RSV epidemiju. Takva pojava RSV epidemija nađena je i u Njemačkoj, a za razliku od središnje Europe, u Velikoj Britaniji javljaju se monofazni godišnji (uvijek zimi u isto vrijeme) epidemijski ciklusi ovih infekcija<sup>12,13</sup>.

### ZAKLJUČCI

Infekcije RSV-om veliki su javnozdravstveni problem diljem svijeta, pa tako i kod nas. Rana dijagnostika i godišnja predviđanja RSV infekcija vrlo su važni za planiranje zdravstvenih kadrova, pravovremenu nabavu i upotrebu profilaktičkih i terapijskih antivirusnih lijekova. Od 467 djece oboljele od RSV-infekcije u ovome istraživanju, najviše ih se nalazi u dobi od 0 do 6 mjeseci (202/467, tj. 43,25 %), što ujedno tu skupinu čini najugroženijom s obzirom na ovu infekciju. U cilju dobre medicinske prakse potrebno je poduzeti korake kao što su edukacija javnosti, prije svega roditelja, te uspješno prepoznavanje RSV infekcija, radi ispravnoga specifičnog sprečavanja i liječenja ove infekcije, te izbjegavanja nekritičke primjene antibiotika.

### ZAHVALE

Rad je izrađen u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta br. 005-0053443-3447 pod naslovom "Virusne infekcije dišnog sustava", voditeljice prof. dr. sc. Gordane Mlinarić-Galinović. Suradnik na projektu bio je Marin Jović, inž. med. lab. dijagnostike.

### LITERATURA

1. Tregoning SJ, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants. Causes, clinical symptoms, virology and immunology. *Clinical Microbiology Reviews* 2010;23:74-98.
2. Mathers C, Boerma T, Fat MD. Department of Health Statistics and Informatics in the information, evidence and research cluster of WHO. The global burden of disease: 2004 update. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2004;1-146.
3. Initiative for Vaccine Research (IVR). Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. 2011. Available at: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.html). Accessed January 5th 2012.
4. Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clinical Microbiology Reviews* 2008;21:495-6.
5. Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* 2005;18:541-55.
6. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clinical Microbiology Reviews* 2000;13:1-15.
7. Welliver RC, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*, 3rd Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;2031-8.
8. Mlinarić-Galinović G, Vojnović G, Bogović-Cepin J, Baće A, Božikov J, Welliver RC et al. Does the viral subtype influence the biennial cycle of respiratory syncytial virus? *Virology* 2009;6:133.
9. Mlinarić Galinović G, Sim R, Skenderović I. Infekcije respiratornim sincicijskim virusom u zimskoj sezoni 2005./2006. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2007;3;12-3.
10. Mlinarić-Galinović G, Welliver RC, Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Drazenović V, Galinović I et al. The biennial cycle of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Virology* 2008;5:18.
11. Mlinarić Galinović G, Baće A, Čepin Bogović J, Ivković Jureković I, Sim R, Čosić M. Značajke epidemije respiratornim sincicijskim virusom u sezoni 2006./2007. u Zagrebačkoj županiji: Potvrda predvidivosti periodiciteta epidemija. *Paediatrics Croatia* 2009;53:49-52.
12. Goddard NL, Cooke MC, Gupta RK, Nguyen-Van-Tam JS. Timing of monoclonal antibody for seasonal RSV prophylaxis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2007;135:159-62.
13. Terletskaja-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2005;5:20-7.