REFERENCES

1. Singh V, Parakh A. Role of epinephrine, hypertonic saline and steroids in acute bronchiolitis. In: Sachdeva A, Dutta AK (eds). Advances in pediatrics. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 924-8.

2. Watts KM, Goodman DM. Bronchiolitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Behrman RE (eds). Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. 1456-9.

3. Drolia A, Dewan P, Gupta P. Predicting the severity of bronchiolitis in a resource-poor setting. Intern J Pediatr Neonatol 2008; 11(1): 1-6.

4. Scarfone RJ. Bronchiolitis or is it? Pediatr Ann 2000; 29(2):89-92.

5. Carballal G, Videla C, Sequeira MD, Mistchenko A, Requeijo PV, Arbiza J. Respiratory syncytial virus: changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990-1996. J Med Virol 2000;61(2):275-9.

6. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. Pediatrics 1999;104(6):1334-41.

7. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The Association of Newly Identified Respiratory Viruses with Lower Respiratory Tract Infections in Korean Children, 2000–2005. Clin Infect Dis 2006;43(5):585-92

8. Weber MW, Milligan P, Sanneh M, Awemoyi A, Dakour R, Schneider G, et al. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. Bull World Health Organ 2002; 80(7):562-8.

9. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA 1999;282(15):1440-6.

10. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J 2012;31(1):5-9.

11. Baldwin RL, Green JW, Shaw JL, Simpson DD, Bird TM, Cleves MA, et al. Physician risk attitudes and hospitalization of infants with bronchiolitis. Acad Emerg Med 2005;12(2):142-6.

12. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155(1):95-6.

13. Brief report: respiratory syncytial virus activity--United States, 2005-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55(47):1277-9.

14. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(11 Suppl):S41-5.

15. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1285–9.

16. Lozano JM. Bronchiolitis. Clin Evidence 2007;10:1-18.

17. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ 2004; 82(12): 895-903.

18. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. Pediatrics 2008;122(6):1196-203.

19. Terrosi C, Di Genova G, Martorelli B, Valentini M, Cusi MG. Humoral immunity to respiratory syncytial virus in young and elderly adults. Epidemiol Infect 2009; 137(12):1684-6.

20. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med 2005; 352(17):1749-59.

21. Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. Respiration 2005; 72(3):263-9.

22. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. Pediatrics 2004;113(6):1758-64.

23. Mage DT, Donner EM. The fifty percent male excess of infant respiratory mortality. Acta Paediatr 2004;93(9):1210-5.

24. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. Pediatrics 2005; 115(1):e7-14.

25. Al-Sonboli N, Hart CA, Al-Aghbari N, Al-Ansi A, Ashoor O, Cuevas LE. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease in children, Yemen. Emerg Infect Dis 2006;12(9):1437-9.

26. Beattie T. Bronchiolitis. In: Cameron P, Jelinek G, Everitt I (eds).Textbook of paediatric emergency medicine. 2nd ed. Oxford: Elsevier BV; 2011.1892.

27. Kumar RK. Bronchiolitis. In: Gupte S (ed). Recent advances in pediatrics: pulmonology. 1st ed. Vol. 10. New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2002. 258-65.

28. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158(2):119-26.

29. American Academy of Pediatrics. Red book: 2003 report of the committee of infectious diseases. 26th ed. Elk Groove Village: Illinois; 2003.

30. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML. et al. A 1-year experience with human Metapneumovirus in children aged < 5 years. J Infect Dis 2004;189(8):1388-96.

31. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML. et al. Human bocavirus infection in young children in the united states: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. J Infect Dis 2006;194(9):1276-82.

32. Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital — Role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. Pediatr Infect Dis J 2004;23(11):1003-7.

33. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy — a community-based birth cohort study. Pediatr Infect Dis J 2008;27(2):100–5.

34. Hustedt J, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. Yale J Biol Med 2010;83(4):193–200.

35. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. Pediatr Emerg Care 2009; 25(5):352-60.

36. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001; 7(6):719-24.

37. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. CMR 2006;19(3):546–57.

38. Fauquet CM. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses, eighth report of the international committee on taxonomy of viruses. Oxford, UK: Elsevier/Academic Press; 2006.

39. Ulloa-Gutierrez R. Metapneumovirus and its place in childhood. Paediatr Child Health 2003;8(10):613-5.

40. Regev L, Hindiyeh M, Shulman LM, Barak A, Levy V, Azar R, et al. Characterization of human metapneumovirus infections in Israel. J Clin Microbiol 2006;44(4):1484-9.

41. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S, et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. J Clin Microbiol 2003;41(7):2987-91.

42. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. Emerg Infect Dis 2002;8(9):897-901.

43. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. Clin Infect Dis 2004;38(7):983-90.

44. Ordás J, Boga JA, Alvarez-Argüelles M, Villa L, Rodríguez-Dehli C, de Oña M, et al. Role of metapneumovirus in viral respiratory infections in young children. J Clin Microbiol 2006;44(8):2739-42.

45. Van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(1 Suppl):S25-32.

46. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. Emerg Infect Dis 2003;9(6):628-33.

47. Van den Hoogen BG, Van Doornum GJ, Fockens JC, Cornelissen JJ, Beyer WE, de Groot R, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. J Infect Dis 2003;188(10):1571-7.

48. Boivin G, De Serres G, Côté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. Emerg Infect Dis 2003;9(6):634-40.

49. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. J Infect Dis 2003;187(5):785–90.

50. Wolf DG, Zakay-Rones Z, Fadeela A, Greenberg D, Dagan R. High seroprevalence of human metapneumovirus among young children in Israel. J Infect Dis 2003;188(12):1865-67.

51. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Yoshioka M, Ma X, et al. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. J Med Virol 2003;70(2):281-3.

52. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med 2004;350(5):443-50.

53. Njenga MK, Lwamba HM, Seal BS. Metapneumoviruses in birds and humans. Virus Res 2003;91:163-9.

54. Goodbourn S, Randall RE. The Regulation of Type I Interferon Production by Paramyxoviruses. J Interferon Cytokine Res 2009;29(9):539-47.

55. Schildgen V, Van den Hoogen B, Fouchier R, Tripp RA, Alvarez R, Manoha C, et al. Human metapneumovirus: lessons learned over the first decade. Clin Microbiol Rev 2011;24(4):734-54.

56. Schickli JH, Kaur J, Ulbrandt N, Spaete RR, Tang RS. An S101P substitution in the putative cleavage motif of the human metapneumovirus fusion protein is a major determinant for trypsin-independent growth in vero cells and does not alter tissue tropism in hamsters. J Virol 2005;79(16):10678-89.

57. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF. Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. Nat Rev Microbiol 2006;4(1):23-35.

58. Cook JK. Avian rhinotracheitis. Rev Sci Tech 2000;19: 602-13.

59. Easton AJ, Domachowske JB, Rosenberg HF. Animal pneumoviruses: molecular genetics and pathogenesis. Clin Microbiol Rev 2004;17:390-412.

60. Van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. Virology 2002; 295(1):119-32.

61. Bäyon-Auboyer MH, Arnauld C, Toquin D, Eterradossi N. Nucleotide sequences of the F, L and G protein genes of two non-A/non-B avian pneumoviruses (APV) reveal a novel APV subgroup. J Gen Virol 2000;81(Pt 11):2723-33.

62. Lwamba HC, Alvarez R, Wise MG, Yu Q, Halvorson D, Njenga MK, et al. Comparison of the full-length genome sequence of avian metapneumovirus subtype C with other paramyxoviruses. Virus Res 2005;107(1):83-92.

63. Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. J Infect Dis 2002;185(11):1660-3.

64. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. J Virol 2008;82(5):2040-55.

65. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. Eur J Pediatr 2006;165(7):467-75.

66. Gupta A, Bembea M, Brown A, Robertson C, Romer L, Cohn RD. Respiratory failure secondary to human metapneumovirus requiring extracorporeal membrane oxygenation in a 32-month-old child. Case Rep Pediatr 2012;2012:1-3.

67. Sasaki A, Suzuki H, Saito R, Sato M, Sato I, Sano Y, et al. Prevalence of human metapneumovirus and influenza virus infections among Japanese children during two successive winters. Pediatr Infect Dis J 2005;24(10):905-8.

68. Laham FR, Israele V, Casellas JM, Garcia AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. J Infect Dis 2004;189(11):2047-56.

69. Bastien N, Ward D, Van Caeseele P, Brandt K, Lee SH, McNabb G, et al. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. J Clin Microbiol 2003;41(10):4642-6.

70. Døllner H, Risnes K, Radtke A, Nordbø SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(5):436-40.

71. Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A, Moret H, Motte J, Andréoletti L. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. J Clin Microbiol 2005;43(3):1411-4.

72. Ulloa-Gutierrez R, Skippen P, Synnes A, Seear M, Bastien N, Li Y, et al. Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a preterm infant. Pediatrics 2004;114(4):e517-9.

73. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. Emerg Infect Dis 2004; 10(4): 700-5.

74. Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human Metapneumovirus in an immunocompromised child. Emerg Infect Dis 2002;8(9):976-8.

75. Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS, Heck JM, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. J Infect Dis 2006; 193(3): 387-95.

76. Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Schuster J, Simon A. Frequency of human metapneumovirus in the upper respiratory tract of children with symptoms of an acute otitis media. Eur J Pediatr 2005;164(6):400-1.

77. Suzuki A, Watanabe O, Okamoto M, Endo H, Yano H, Suetake M, et al. Detection of human metapneumovirus from children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2005;24(7):655-7.

78. Williams JV, Tollefson SJ, Nair S, Chonmaitree T. Association of human metapneumovirus with acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(7):1189-93.

79. Von Linstow ML, Larsen HH, Eugen-Olsen J, Koch A, Nordmann Winther T, Meyer AM, et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized Danish children with acute respiratory tract infection. Scand J Infect Dis 2004;36(8):578-84.

80. Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Wilkesmann A, Roggendorf M, et al. New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. J Clin Virol 2004;31(4):283-8.

81. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. J Infect Dis 2003; 187(8):1314-8.

82. Jartti T, Van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. Lancet 2002; 360(9343): 1393-4.

83. Van den Hoogen BG, Osterhaus AD, Fouchier RM. Metapneumovirus. In: Lashley FR, Durham JD (eds). Emerging infectious diseases: trends and issues. 2nd ed. New York: Springer; 2007. 277-86.

84. Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. Emerg Infect Dis 2003;9(12):1626-8.

85. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. J Clin Virol 2004;30(3):267-70.

86. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis 2003;9(3):372-5.

87. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. J Infect Dis 2005;191(3): 382-6.

88. Van Woensel JB, Bos AP, Lutter R, Rossen JW, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. Pediatr Pulmonol 2006;41(9):872-4.

89. Skiadopoulos MH, Biacchesi S, Buchholz UJ, Riggs JM, Surman SR, Amaro-Carambot E, et al. The two major human metapneumovirus genetic lineages are highly related antigenically, and the fusion (F) protein is a major contributor to this antigenic relatedness. J Virol 2004;78(13):6927-37.

90. Tang RS, Mahmood K, Macphail M, Guzzetta JM, Haller AA, Liu H, et al. A host-range restricted parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the human metapneumovirus (hMPV) fusion protein elicits protective immunity in African green monkeys. Vaccine 2005; 23(14): 1657-67.

91. Darniot M, Schildgen V, Schildgen O, Sproat B, Kleines M, Ditt V, et al. RNA interference in vitro and in vivo using DsiRNA targeting the nucleocapsid N mRNA of human metapneumovirus. Antiviral Res 2012; 93(3): 364-73.

92. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. Antiviral Res 2003; 60(1): 51-9.

93. Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. J Clin Microbiol 2000; 38(8):2824-8.

94. Al-Turab M, Chehadeh W, Al-Mulla F, Al-Nakib W. Evaluation of the PrimerDesign™ genesig real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay and the INFINITI® respiratory viral panel plus assay for the detection of human metapneumovirus in Kuwait. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72(4):358-62.

95. Parija SC. Textbook of microbiology & immunology. Haryana: Elsevier; 2009.

96. Handbook of the Oxoid TM IMAGEN™ Respiratory Screen Kit 2012.

97. Handbook of the Human Metapneumovirus PrimerDesign™ genesig real-time RT-PCR Advanced Kit for hMPV Genomes Quantification. 2012.

98. Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. J Clin Microbiol 2009;47(11):3439-43.

99. Handbook of QIAamp® Viral RNA Mini-Kit.2012.

100. Handbook of Applied Biosystems StepOne™ Real-Time PCR System. 2012.

101. Handbook of PrimerDesignTM Precision OneStepTM qRT-PCR MasterMix Kit. 2012.

102. World Health Organization (WHO). Care of the preterm and/or low-birth-weight newborn. Geneva: WHO; 2013.

103. Ward MA, Edwards MS, Torchia MM. Patient information: fever in children (beyond the basics). UpToDate [Last Updated On: Apr 1, 2013]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/fever-in-children-beyond-the-basics.[Accessed On: 5 Nov, 2014].

104. Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI. Lack of Predictive Value of Tachypnea in the Diagnosis of Pneumonia in Children. Pediatr Infect Dis J 2010;29(5):406-9.

105. Barakat AA, Nada KH, Ezzat DA. Prevalence and determining factors of anemia and malnutrition among egyptian children. Indian J Med Sci 2013; 67:168-77.

106. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. J Pediatr (Rio J) 2013;89(6):531-43.

107. Rida MF. Risk factors for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in children. a hospital based study. Risk Factors Respir Syn 2011; 10(3): 305-10.

108. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. Acta Paediatr 2009;98(1):123-6.

109. Lapillonne A, Regnault A, Gournay V, Gouyon JB, Gilet H, Anghelescu D, et al. Impact on parents of bronchiolitis hospitalization of full-term, preterm and congenital heart disease infants. BMC Pediatr 2012;12:171.

110. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006;118(4):1774-93.

111. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. Pediatrics 2008;121(2):244-52.

112. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. Arch Dis Child 2003; 88(12):1065-9.

113. Paediatric Society of New Zealand. Wheeze and chest infection in infants under 1 year. Wellington: The Society; 2005.

114. Flaherman VJ, Ragins AI, Li SX, Kipnis P, Masaquel A, Escobar GJ. Frequency, duration and predictors of bronchiolitis episodes of care among infants ≥32 weeks gestation in a large integrated healthcare system: a retrospective cohort study. BMC Health Serv Res 2012;12:144.

115. Ruiz-Charles MG, Castillo-Rendón R, Bermúdez-Felizardo F. Risk factors associated with bronchiolitis in children under 2 years of age. Rev Invest Clin 2002;54(2):125-32.

116. Sloan CD, Gebretsadik T, Wu P, Carroll KN, Mitchel EF, Hartert TV. Spatiotemporal patterns of infant bronchiolitis in a Tennessee Medicaid population. Spat Spatiotemporal Epidemiol 2013;6:17-23.

117. Yahia S, Kandeel AY, Hammad E, El-Gilany AH. Human metapneumovirus (hMPV) in acute respiratory infection: a clinic-based study in Egypt. Indian J Pediatr 2012;79(10):1323-7.

118. Arabpour M, Samarbafzadeh AR, Makvandi M, Shamsizadeh A, Percivalle E, Englud J, et al. The highest prevalence of human metapneumovirus in Ahwaz children accompanied by acute respiratory infections. Indian J Med Microbiol 2008;26(2):123-6.

119. Ali SA, Williams JV, Chen Q, Faouri S, Shehabi A, Jundi EA, et al. Human metapneumovirus in hospitalized children in Amman, Jordan. J Med Virol 2010;82(6):1012-6.

120. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. PLoS One 2011;6(7):e22425.

121. Jansson L, Nilsson P, Olsson M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy. Acta Paediatr 2002; 91(3):335-8.

122. Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, Ritter K, Häusler M. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard pcr protocol and a novel real-time PCR protocol. J Clin Microbiol 2007; 45(3):1032-4.

123. Shier MK, Abedlmonem AA, Al-Otaiby FA. Human metapneumovirus infections: epidemiological and clinical characteristics. Menoufiya Med J 2008;21(2):73-82.

124. Freymouth F, Vabret A, Legrand L, Eterradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2003;22(1):92-4.

125. El Sayed Zaki M, Raafat D, El-Metaal AA, Ismail M. Study of human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections in Egyptian adults. Microbiol Immunol 2009;53(11):603-8.

126. Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amin MA, El Kholy A, El-Karaksy H, et al. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. BMC Infect Dis 2012;12:350.

127. Qaisy LM, Meqdam MM, Alkhateeb A, Al-Shorman A, Al-Rousan HO, Al-Mogbel MS. Human metapneumovirus in Jordan: prevalence and clinical symptoms in hospitalized pediatric patients and molecular virus characterization. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;74(3):288-91.

128. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Hara M, et al. Human metapneumovirus infection in Japanese children. J Clin Microbiol 2004;42(1):126-32.

129. Hara M, Takao S, Fukuda S, Shimazu Y, Miyazaki K. Human metapneumovirus infection in febrile children with lower respiratory diseases in primary care settings in Hiroshima, Japan. Jpn J Infect Dis 2008;61(6):500-2.

130. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. J Biosci 2008;33(4):483-93.

131. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. Pediatrics 2003;111:1407-10.

132. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. J Clin Microbiol 2003;41(7):3043-5.

الملخص العربي

تُعد عدوى الجهاز التنفسي من أهم أسباب الأصابة بالأمراض والوفيات في جميع أنحاء العالم للأطفال الذين تقل أعمارهم عن خمس سنوات و تأتي عدوى الجهاز التنفسي في الترتيب الثاني لأكثر أسباب الوفاة . ويُعد إلتهاب القصيّبات الهوائية الحاد هو الأكثر شيوعاً فى عدوى التهابات الجهاز التنفسى السفلى في مرحلة الطفولة مُصيباً ما يقرب من ١٠% من كل الأطفال في السنة الأولي من حياتهم. إكلينيكياً، يتميّز إلتهاب القصيّبات الهوائية الحاد بضيق فى التنفس يصاحبها أزيز، حُمّى، زكام أو سعال. وترتفع معدلات الأصابة بالمرض وحدته فى الأطفال الرضع الذين لديهم ظروف قائمة من قبل كالابْتِسار، نقص المناعة، واضرابات قلبية وتنفسية . إلتهاب القصيّبات الهوائية الحاد في الغالب مرض فيروسي يسببه في العادة الفيروس المخلوي التنفسي (RSV)، فيروس نظير الإنفلونزا (PIV) (غالباً النوع الثالث)، فيروس الإنفلونزا (النوع أ)، فيروس الغدانية، والفيروس الأنفي. ومع ذلك، فإن حوالي ثلث حالات الإصابة بإلتهاب القصيبات الهوائية الفيروسي لا يمكن تحديد الفيروس المسبب للمرض . هذه الملاحظات أدت إلى الإقتراح بأن فيروسات مُمْرضة -ليست معروفة من قبل- ربما تكون هي المسئولة عن إحداث هذة النسبة الكبيرة من أمراض المجرى التنفسي. وقد سمحت التطورات الحديثة في مجال البيولوجيا الجزيئية لعلماء الفيروسات بالكشف عن العديد من هذة الفيروسات المُمْرضة التي لم يتم كشفها من قبل. واحد من هذة الفيروسات كان الفيروس المتغير التنفسي البشري (hMPV) والذي تم اكتشافه في العام ٢٠٠١.

الفيروس المتغير التنفسي البشري فيروس مُغلف، سلبي ذو حمض نووى ريبى أحادي السلسلة تم التعرف عليه حديثًا بكونه مسبب جديد لعدوى الجهاز التنفسي العلوي والسُفلي بين الأطفال والبالغين وتحديداً في المرضى الذين جاءت فحوصاتهم سلبية للفيروسات المُمْرضة الاخرى. وقد تم اعتبار هذا الفيروس ثاني الفيروسات - بعد الفيروس المخلوي التنفسي - سببا في عدوى الجهاز التنفسي السلفي التي تحتاج للعلاج بالمستشفى. وقد إقترحت العديد من الدراسات بأن هذا الفيروس ربما يكون مسئولاً عن حوالي ١٠% من عدوى الجهاز التنفسي الفيروسية والتي لا يتم فيها تشخيص أياً من الفيروسات التنفسية الشائعة. بالنسبة للمرحلة العمرية وجد ان الرُضع والأطفال الصغار هم الأكثر تأثراً بفيروس hMPV، ولكنه تم أيضا توثيق وجود الفيروس في البالغين وكبار السن. الإصابة بالفيروس تسبب مدى واسع من الأمراض التنفسية، والتي تتراوح ما بين أعراض خفيفة إلى سعال شديد، التهاب قصيّبات والتهاب رئوي. على الصعيد العالمي، تمثل الإصابة بفيروس hMPV على الأقل ٥-٧% من إصابات المجرى التنفسي بين الأطفال المحجوزين للعلاج بالمستشفيات و تمثل على الأقل ٣% من إصابات المرضى الذين يزورون طبيب عام بسبب عدوى في الجهاز التنفسي. ينتشر الفيروس في جميع أنحاء العالم وخصائصه الوبائية والموسمية مشابهه للفيروس المخلوي التنفسي (RSV) وتحدث معظم حالات الإصابة خلال شهور فصل الشتاء. وقد كشفت دراسات الوبائيات السيرولوجية أنه بحلول سن الخامسة يكون لدى كل الأفراد تقريباً ما يدل على إصابة سابقة بفيروس hMPV. يُصنف hMPV كأول عضو غير-طيّري في جنس "الفيروسات المتغيرة التنفسية".

في الدراسة الحالية، كان الهدف هو التعرف على دور عدوى فيروس hMPV التي تساهم في الأصابة بالتهاب القصيّبات الهوائية بين الرُضع والأطفال . خمسون طفلاً مصرياً تم إلحاقهم بهذه الدراسة بعد أن تم تشخيصهم سريرياً بالتهاب حاد في القصيّبات الهوائية داخل مستشفى جامعة الأسكندرية للأطفال بالشاطبي خلال الفترة من شهر يناير إلى شهر أبريل من العام ٢٠١٣. جميع الأطفال المرضى الذين تم إخضاعهم للدراسة كانت أعمارهم أقل من سنة، ٤٤% منهم جاءت أعمارهم متراوحة ما بين شهر إلى أقل من ثلاث أشهر (سن الذروة للعدوى). وقد أستخدمت في دراستنا تقنية "تفاعل البلمرة المتسلسل اللحظي" (نسخ عكسي) للكشف عن السلاسل الجينية لفيروس hMPV في افرازات الجهاز التنفسي لجميع المرضى. وفقاً لعدة تقارير، فإن حالات الإصابة بإلتهاب القصيّبات الهوائية الناتجة عن عدوى فيروس hMPV قد تم تقديرها ما بين ٣% إلى ١٩%. في دراستنا، تم الكشف عن فيروس hMPV في ثمانية حالات فقط (١٦%) من مجموع خمسين حالة تم فحصها بالدراسة. دراسة مصرية مشابهة بجامعة المنصورة في العام ٢٠١٢ وجدت أن معدل انتشار عدوى فيروس hMPV كان ٨% بين الأطفال المُدخلين للمستفيات بإصابات حادة في الجهاز التنفسي.

باستخدام تقنية "التألق المناعي الغير مباشر" للكشف عن المستضدات، فقد تم أيضاً فحص العينات التنفسية لإختبار وجود اياً من السبعة فيروسات التنفسية الأكثر شيوعاً والتي قد تكون متورطة أيضاً في العدوى وهي الفيروس المخلوي التنفسي، فيروس الأنفلونزا (النوع أ والنوع ب)، فيروس نظير الإنفلونزا (من النوع الأول إلى النوع الثالث)، وفيروس الغدانية. في هذة الدراسة، جاءت ٧٦% من الحالات إيجابية لواحد على الأقل أو أكثر من هذة الفيروسات التي تم ذكرها. بينما لم يتم الكشف عن اي مسبب فيروسي في ٢٠% من الحالات المفحوصة. أما عوامل الخطر الأكثر

أهمية لالتهاب القصيّبات الحاد والتي لوحظت بين المرضى الخاضعين للدراسة فقد كانت السن المبكرة، والتعرض لدخان التبغ، والعيش في بيئة مكتظة. وقد وُجد أن متوسط عمر الأطفال المصابين بفيروس hMPV أعلى من متوسط عمر الأطفال المصابين بفيروس RSV ، وهي دلالة على أن فيروس hMPV يميل ليصيب الأطفال الأكبر سناً قليلاً بالمقارنة مع فيروس RSV أو الفيروسات التنفسية الأخرى. أما عن الأعراض السريرية لعدوى فيروس hMPV فقد وُجدت مماثلة لتلك التي ظهرت مع الإصابات الفيروسية التنفسية الأخرى ، وكانت تشمل أيضاً الحُمّى وسيلان الأنف، ضيق التنفس، وسرعة التنفس والصفير. في دراستنا، مريضين فقط (٤%) تم الكشف لديهم عن فيروس hMPV كسبب وحيد للمرض. في حين أنه في ستة حالات (١٢%)، كان فيروس hMPV في عدوى مُرافِقَة مع فيروسات تنفسية اخرى. وفقاً لنتائجنا، لم يُلاحظ أي اختلاف كبير عند مقارنة حدة التهاب القصيّبات الهوائية في المرضى الذين يعانون فقط من عدوى فيروس hMPV بالمرضى الذين يعانون من عدوى hMPV المُرافِقَة لعدوى أياً من السبع فيروسات التنفسية سالفة الذكر والتي تم كشفها بواسطة فحص التألق المناعي.

جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم طب الأطفال

دورعدوى فيروس الميتانيمو البشرى بين الأطفال المصابين بالتهاب القصيبات الهوائية الحاد

رسالة مقدمة

لقسم طب الأطفال ـ كلية الطب ـ جامعة الإسكندرية
ضمن متطلبات درجة

الماجستير

فى

طب الأطفال

مـــن

محمد نجيب عبد المنعم محمد
بكالوريوس الطب والجراحة ، ٢٠٠٨
كلية الطب، جامعة الإسكندرية

[٢٠١٥]

جامعة الإسكندرية
كلية الطب
قسم طب الأطفال

دورعدوى فيروس الميتانيمو البشرى بين الأطفال المصابين بالتهاب القصيبات الهوائية الحاد

رسالة مقدمة من

محمد نجيب عبد المنعم محمد

للحصول على درجة

الماجستير

فى

طب الأطفال

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة	التوقيع
أ.د/ أمنية محمد بدر الدين أستاذ طب الأطفال قسم طب الأطفال كلية الطب جامعة الإسكندرية	.....
أ.د/ ماجد محمد عيسى أستاذ طب الأطفال قسم طب الأطفال كلية الطب جامعة الإسكندرية	.....
أ.د/ أحمد ثابت محمود أستاذ طب الأطفال قسم طب الأطفال كلية الطب جامعة المنوفية	.....

التاريخ / /

لجنة الإشراف **موافقون**

أ.د/ ماجد محمد عيسى .....

أستاذ طب الأطفال
قسم طب الأطفال
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د/عبير عبد الرحيم غزال .....

أستاذ الميكروبيولوجى
قسم الميكروبيولوجى
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

المشرف المشارك

د/ دعاء عبد المعز هيبة .....

مدرس طب الأطفال
قسم طب الأطفال
كلية الطب
جامعة الإسكندرية