جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

انتشار الفيروس المخلوي التنفسي في الإنتانات التنفسية عند الأطفال و وسائل تشخيصه السريعة

Prevalence of Respiratory Syncytial Virus in respiratory infectious diseases among children and its rapid ways in making diagnosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

(الماجستير) في الطب المخبري

برئاسة الأستاذ المساعد الدكتورة

تهاني العلي

بإشراف المدرس الدكتور

أحمد السحار

إعداد الدكتورة

هزار قسومة

٢٠١١-٢٠١٢

بطاقة شكر

إلى كل من ساعد على إنجاح هذا البحث....

و يسرني أن أخص بالشكر الدكتور أحمد السحار لتفضله بالإشراف على هذه الرسالة و أشكر رئاسة قسم الطب المخبري في كلية الطب- جامعة دمشق و إدارة مشفى الأطفال و قسم الأطفال في مشفى دمشق لتسهيلهم مهمتنا ..

كما أتوجه بشكر خاص للأستاذ الدكتور عصام أنجق و الدكتورة عواطف عرفات اللذين تفضلا بمناقشة البحث .

الإهداء

أبتغي في هذا العمل مرضاة الله عز و جل داعية سموه بالمثوبة ....

أهدي هذا البحث إلى من دعمني دوماً و علمني حب الحياة و أمدني بالعطف و الحنان باستمرار..أمي و أبي...

إلى أشقاء الروح و سنا الحياة و أملها .....إخوتي

إلى كل من أنار دربي بالمعرفة و كان له فضل علي علمياً و تربوياً ....

إلى جميع أساتذتنا و مدرسينا في كلية الطب البشري العريقة في جامعة دمشق ....

إلى رفقاء الدرب ، إخوتيي الروحيين إلى جميع أصدقائي الذين أحببتهم و أحبوني و كل من شجعني في هذه الحياة يوماً .

كما أهدي هذا العمل إلى كل أطفال العالم بسمة الدنيا ، زهر المستقبل ، ملائكة الأرض.....

الفهرس

القسم الأول : القسم النظري:

١. مقدمة و تعريف ٥
٢. تاريخ الفيروس ٥
٣. بنية الفيروس ٦
٤. تنسخ الفيروس و نموه..... ٩
٥. العدوى و الوبائيات و أهمية الفيروس..... ١٠

٥-١ حضانة الفيروس و الطرح الفيروسي.... ..... ١٠

٥-٢ طرق العدوى ١٠

٥-٣ العوامل التي تزيد احتمال الإصابة بالـRSV عند الرضيع..... ١١

٥-٤ وبائيات الـRSV السنوية..... ١٢

٥-٥ علاقة الـRSV بالعمر و الجنس و العرق و تكرار الخمج..... ١٢

٥-٦ أهمية فيروس الـRSV طبياً..... ١٣

٦. الإمراضية ١٦
٧. الأعراض و المضاعفات..... ١٩
٨. التشخيص ٢١

٨-١ التشخيص السريري ٢١

٨-٢ الفحوص الموجهة ٢١

٨-٣ الفحوص النوعية ٢٢

٨-٣- ١التشخيص المباشر..... ٢٢

- ✓ التألق المناعي..... ٢٢
- ✓ عزل الفيروس بالزرع الفيروسي..... ٢٢
- ✓ عزل RNA الفيروس..... ٢٢
- ✓ عزل مستضدات الفيروس..... ٢٢

٨-٣- ٢ التشخيص المصلي غير المباشر:..... ٢٢

٩. التشخيص التفريقي ٢٣
١٠. العلاج ٢٤
١١. الإنذار..... ٢٦
١٢. الوقاية ٢٧

ثانياً: القسم العملي:

١. فكرة البحث:..... ٣١
٢. المشكلة العلمية..... ٣١

٣. الهدف من البحث:..... ٣١

٤. خطة العمل :..... ٣٢

٥. الفترة الزمنية لجمع العينات..... ٣٢

٦. مكان الدراسة..... ٣٢

٧. المواد و الطرائق..... ٣٣

٧-١ مرضى الدراسة ٣٣

٧-٢ معايير إدراج المرضى في الدراسة..... ٣٣

٧-٣ جمع المعلومات..... ٣٣

٧-٤ استمارة جمع البيانات..... ٣٣-٣٤

٧-٥ طرق الدراسة..... ٣٥

٧-٥-١ خطة العمل..... ٣٥

٧-٥-٢ المرحلة الأولى (العمل بكيتات التحري المباشر)..... ٣٥

٧-٥-٢-١ كيت التحري المباشر..... ٣٥

٧-٥-٢-٢ خطوات العمل في المرحلة الأولى..... ٤٠

٧-٥-٣ المرحلة الثانية (الكشف عن أضداد Anti-RSV IgM بالإليزا). ٤٠

٧-٥-٣-١ كيت الـ Anti-RSV IgM ElISA ٤٠
٧-٥-٣-٢ خطوات العمل في المرحلة الثانية (الإليزا)..... ٤٢
٧-٥-٤ طرق الدراسة الإحصائية..... ٤٢
٨. النتائج..... ٤٢
٨-١ الدراسة المخبرية..... ٤٢
٨-٢ الدراسة السريرية..... ٤٤
٨-٣ الدراسة الإحصائية..... ٥٠
٩. مناقشة النتائج..... ٥١
١٠. الدراسات المقارنة..... ٥٤
١١. ملخص نتائج البحث..... ٦١
١٢. التوصيات..... ٦٢
١٣. ملحق بالجداول الإحصائية..... ٦٣
١٤. المراجع..... ٦٥

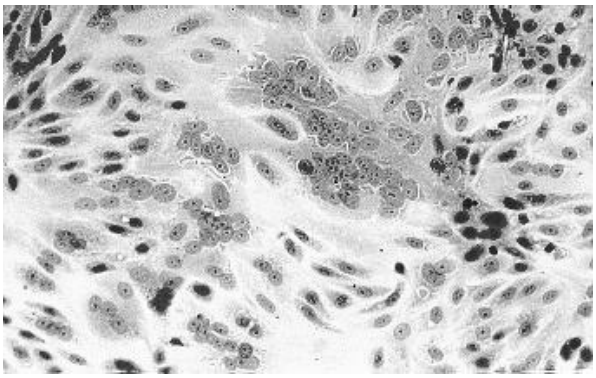
القسم الأول النظري :

١. مقدمة و تعريف فيروس الـRSV (Respiratory Syncytail Virus):

هو فيروس RNA من عائلة Paramyxovirdae المخاطانية التي تحوي فيروسات البارا إنفلونزا ، النكاف و الحصبة ، و تحت عائلة (جنس) Pneumovirinae (التي تحتوي أيضاً metapneumovirus البشري) ، وهو سبب رئيسي للأمراض الرئوية في كل الأعمار و ينتشر في جميع أنحاء الكرة الأرضية ، و يعده البعض أهم سبب لالتهاب الطرق التنفسية في الطفولة الباكرة [١] [٢].

الـRSVمن فيروسات الـRNA مرتبط بالغشاء متوسط الحجم ذو محفظة يتطور في هيولى الخلايا المخموجة و ينضج بالتبرعم من الغشاء البلاسمي .

سمي بالمخلوي التنفسي لأنه يحرض إنتاج تأثيرات ممرضة للخلايا مخلوية مميزة (characteristic syncytial cytopathology) في مزارع خلوية عديدة ، و كونه ذو محفظة فهو غير ثابت في الوسط المحيط و شديد الحساسية للصابون و الماء و المطهرات .



الشكل (١) – المخلويات التي يشكلها الفيروس المخلوي التنفسي في المزارع

٢. تاريخ الـ RSV :

اكتشف الفيروس لأول مرة في قرد الشمبانزي المصاب بأعراض نزلية شديدة ، و لذا سمي الـRSV في الأصل العامل المسبب للزكام عند الشمبانزي . و عندما اكتشف في الرضع أيضاً أعيدت تسميته إلى الفيروس المخلوي التنفسي بعد مشاهدة التغيرات المجهرية في الخلايا التنفسية التي يسببها هذا الفيروس ، و قد اعتقد لسنوات طويلة بأن الـRSV له نمط مصلي واحد و لكن تبين من خلال اختبارات الأضداد وحيدة النسيلة وجود نمطين مصليين (A,B)[٣] ، هذا و تم تحديد بنيته بشكل كامل في عام ١٩٩٧ .

و تبين وجود الـRSV في كل مكان و انتشاره بشكل عالمي على شكل أوبئة مترقبة متوافقة مع مواسم الشتاء و أوائل الربيع من كل عام [٤] [٥] و يعتبر حالياً أشيع سبب لالتهاب القصيبات الشعرية Bronchiolitis عند الأطفال حيث يسأل عن أكثر من نصف حالاته [٦] .

٣. بنية الفيروس :

- فيروس كروي أو متعددة الأشكال (قطره بين ١٢٠ إلى ٣٠٠ نانومتر) مع جينوم من RNA خطي وحيد الطاق سلبي القطبية مكون من ١٥١٩١ ثنائيات أساسية يتواجد ضمن المحفظة النووية الحلزونية الشكل المتناظرة التي يتراوح قطرها بين (١٢-١٥ نانومتر) ، و يرمز الجينوم الفيروسي ١١ بروتين منها البنيوي و منها ما هو غير بنيوي . و كما ذكرنا فالفيروس مغلف بطبقة لبيدية مضاعفة مشتقة من الغشاء البلازمي للمضيف و تتضمن ثلاثة بروتينات سكرية : G, F, SH منفصلة عن بعضها البعض و يمكن رؤيتها كأشواك تبرز من الفيروس ، تتراوح أحجامها بين ١١-٢٢ نانومتر [٧] .
- يصنف الـRSV إلى تحت صنفين مستضديين أساسيين بالاعتماد على تغيرات في أحد البروتينات السطحية وهو الغليكوبروتين G المسؤول عن الالتصاق ، مما يؤدي إلى تغيرات مستضدية يمكن أن يكون لها دور في تكرار خمج الـRSV في الأطفال و البالغين ، و ما زالت البحوث جارية حول أهمية تحت الصنفين [٧] .

أما بروتينات الفيروس فهي :

- البروتينين (NS1, NS2) : تثبط فعالية الإنترفرون من النمط الأول و تحرض النمو الفيروسي و لكنها غير بنيوية .
- البروتين M و هو بروتين اللحمة (Matrix) اللازم لبنية الفيروس متواجد على الطبقة الداخلية من الطبقة اللبيدية الثنائية ويلعب دوراً هاماً في تشكيل الجزيئات المشابهة للفيروس .
- G هو بروتين سطحي مضاف إليه جذور الغليكان بغزارة و هو عابر للغشاء من النمط الثاني و يعمل كأهم بروتين التصاق في الـRSV ، يحتوي على منطقة وحيدة كارهة للماء تعمل كبروتين إشارة بالإضافة إلى كونها مرتكز غشائي [٥] .
- أما الـF بروتين فهو أيضاً غليكوبروتين سطحي مهم و هو يتواسط الالتحام بين الفريون و الغشاء البلاسمي مما يسمح باختراق الفيروس المباشر إلى داخل سيتوبلازما خلية المضيف و يسمح بتشكل المخلوية Syncytia ، الغليكوبروتين F متماثل بنسبة كبيرة (٥٠%) في كلا تحت صفي الـRSV . بينما يختلف بروتين G بشكل كبير بين تحت صفي الـRSV (متشابه بنسبة ١-٥% فقط)، و الأضداد المعدلة للفيروس هي الموجهة تجاه كل من الغليكوبروتين G, F .
- البروتين الصغير الولوع بالماء SH : هو بروتين غشائي تام وظيفته غير معروفة و لكن يقترح أنه يدعم وظيفة بروتين الالتصاق G و/أو بروتين الالتحام F [٥] .
- و هكذا تدخل البروتينات الاربعة : G,F, SH,M في تركيب المعطف الفيروسي .

كما تحتوي المحفظة النووية الحلزونية للفيروس على أربعة بروتينات ضرورية لتضاعف و انتساخ جينوم الفيروس . و هي :

١) بروتين المحفظة النووية N : الذي يرتبط بـRNA الجينومي و غير الجينومي ليشكل محفظة نووية مقاومة للـRNAase مما يؤمن الحماية للجينوم الفيروسي من المستقبلات Toll-like receptors و المستقبلات المتعرفة على RNA التي تبدأ الاستجابة المناعية ، و يحتاج البروتين N إلى مساعدة الفوسفوبروتين P ليغلف

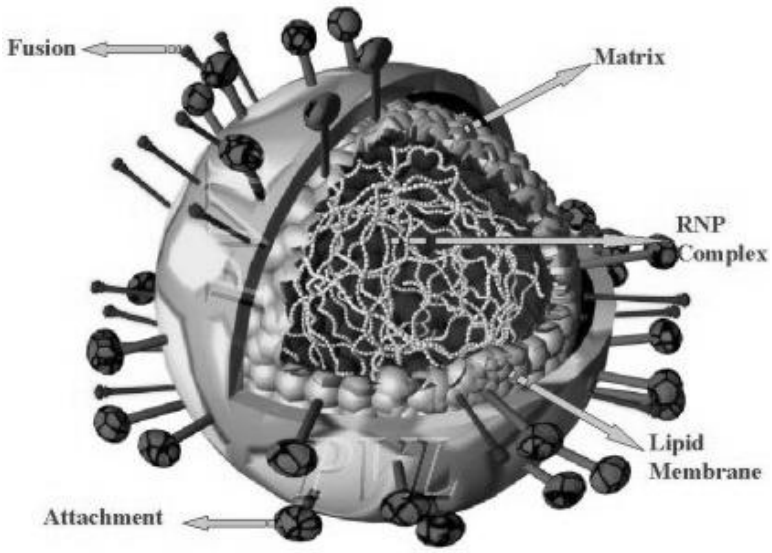
جينومات الـRNA الصغيرة ، أما البنية الذرية للبروتين N فقد باتت معروفة الآن له كما البنية الذرية للبروتين M . [٨] + [٩] .

٢) العامل الانتساخي المضاد للانتهاء البروتين M2-1 و وجوده ضروري لحيوية الفيروس .

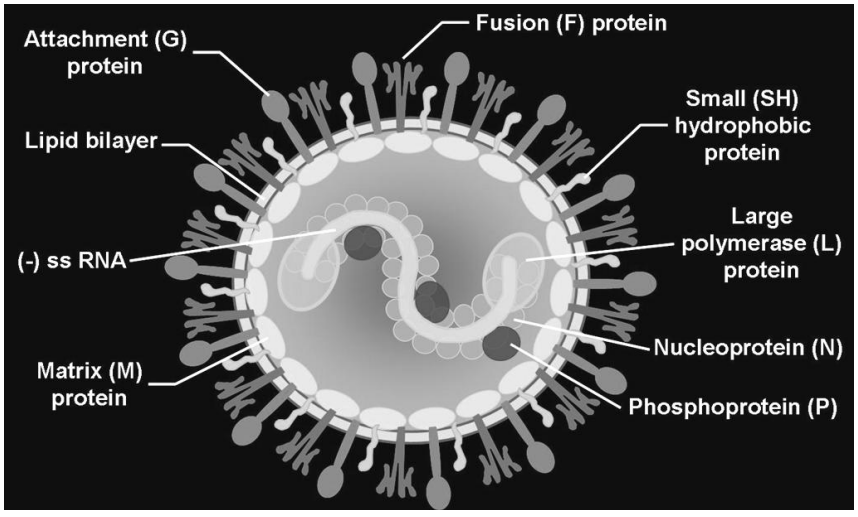
٣) أما الـL بروتين فهو مسؤول عن كل التفاعلات الأنزيمية .

٤) أما الفوسفوبروتين P فهو عامل مساعد للـ L ، و يعمل كوصي للـ N بروتين كما ذكرنا حيث لا يستطيع هذا القيام بربط الجينومات الفيروسية الـRNA الصغيرة بدونه [٥] .

يبدي تحت صنفي الفيروس A, B اختلافات في العديد من البروتينات : G, F, N ,M و P و يكون الاختلاف الأكبر في البروتين G كما ورد سابقاً .



الشكل (٢)- بنية الفيروس المخلوي التنفسي



الشكل (٣)- بنية الفيروس المخلوي التنفسي

٤. تنسخ الفيروس و نموه :

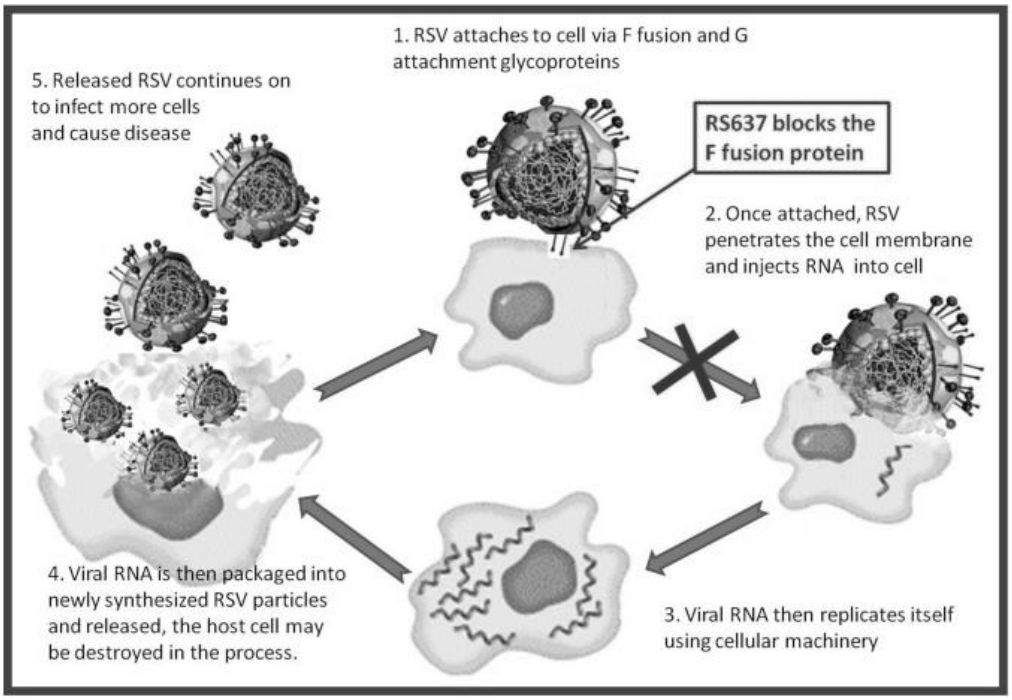
يدخل الفيروس المخلوي التنفسي الخلية من خلال التحامه في الغشاء البلاسمي ، تحدث الخطوة الابتدائية عندما يرتبط البروتين G من الـRSV بنمط من عديدات السكريد الطويلة الغير متفرعة من اللحمة الخارج الخلوية و التي تكون مؤلفة من تحت وحدات ثنائية السكريد تدعى GAGs تتدخل عادة في التفاعلات بين الخلايا و العديد من الفيروسات [١٠] .

يتواسط بعد ذلك البروتين F التحام الفيروس من خلال تفاعله مع البروتين RhoA (إن الدور الحقيقي لـRhoA غير معروف ، يمكن أن يقوم بدور مستقبل لبروتين الالتحام أو يلعب دوراً في الخمج الفيروسي [١١])، يحدث التعبير المورثي الفيروسي و الانتساخ في السيتوبلازما فحالما يصل الفيروس إلى السيتوبلازما تتحرر المحفظة النووية و الجينومات (وتتحكم المورثة M2-2 بالانتقال من الانتساخ إلى توليد الـRNA المورثي) ، يدخل بعدها أنزيم بوليميراز الجينوم في النهاية 3َ و تنتسخ المورثات إلى RNAs المرسال عن طريق التصنيع بالبدء و التوقف و إعادة البدء ، مما يولد ممال انتساخ متدرج تنتسخ فيه مورثات البدء المحرضة بتكرارية أكبر من المورثات باتجاه الممال (انخفاض مستويات التعبير على طوله) .

يولد الانتساخ RNA إيجابي القطبية كامل متمم للجينوم الفيروسي و يسمى Antigenome أو الجينوم العكسي يلعب دوراً كقالب لاصطناع الـجينوم [١٠] .

يغلف الـN بروتين كلاً من الجينوم و الـ Antigenome دوماً و ينظم بروتين M تجميع الفيروس بتفاعله مع بروتينات الغلاف F,G و بروتينات المحفظة النووية N, P و M2-1 ، وبالتالي تتجمع عندها البروتينات المصنعة ذاتياً و يحدث التبرعم باكتساب غلاف من الغشاء البلاسمي للخلية المصابة .

يحدث الفيروس في عدد من المزارع النسيجية اعتلالات خلوية مميزة (CPE) تتمثل بالخلايا العرطلة المتعددة النوى، و ينمو بشكل جيد في المزارع الخلوية المحتوية على خلايا HEp-2 و cells flow 6000 أكثر من الخلايا A549 (خلايا Hep-2 سلسة من الخلايا الغير مصنفة تفتقد للكروموزوم Y وفيها عدد من الواسمات المترافقة مع خلايا HLA ، و تشبه في الشكل للخلايا الظهارية) .



الشكل(٤)- دورة حياة الـRSV

٥. العدوى و الوبائيات و أهمية الفيروس :

فيروس الـ RSV - الذي يكون كباقي الفيروسات على شكل جزيئات غير حية- معدٍ بشدة أي معدل إخماجه عالي ، من الصعب جداً تجنب الخمج به كصعوبة منع العدوى بالانفلونزا .

٥-١ حضانة الفيروس والطرح الفيروسي : تمتد فترة الحضانة بين ٤-٦ أيام عادة وتستمر التهابات القصبات و ذوات الرئة شبه الحادة الناجمة عنه لأسبوع عادة ، و في بعض الأحيان عدة أسابيع وتختلف فترة طرح الفيروس بالاعتماد على الحالة المناعية و شدة المرض [١] وتكون نسبة الطرح أعظمية بين يومين إلى أربعة أيام من بدء الأعراض و يمكن أن تستمر فترة الإعداء لأسبوع بعد الخمج (٥-١٢ يوم) و أحياناً لأكثر من ثلاثة أسابيع و قد يصل لعدة أسابيع و خاصة عند مضعفي المناعة .

٥-٢ طرق العدوى بالـRSV :

- يمكن أن يدخل الفيروس المخلوي التنفسي الجسم عن طريق :

- السبيل التنفسي و الأغشية المخاطية : باستنشاق ودخول القطيرات التنفسية الكبيرة المخموجة عند السعال و العطاس للأنف أو العين أو الفم .
- التماس الفيزيائي المباشر مثل : اللمس ، التقبيل ، طريق اليد الفم بعد التعامل مع شخص يحمل الفيروس بالمصافحة مثلاً أو مع شخص كان بالتماس مع أنف أو فم شخص مصاب .

هذا و يمكن أن يكمن على الأسطح في المفرزات الجافة كما في أسطح المكاتب ، قبضات الأبواب ، الأيدي ، الثياب ، الألعاب ، مفارش الأسرة ، الأنسجة الملوثة المستعملة و ما شابه لعدة ساعات (حوالي خمس ساعات) و على أيدي البشر لمدة ثلاثين دقيقة . و بذلك يمكن أن ينتقل بسهولة عندما يلمس الإنسان شيئا ملوثاً أو عندما تأتي الأشياء الملوثة في تماس مع الأغشية المخاطية للعين و الأنف و الفم .....

- و يمكن أن ينتشر الفيروس بسرعة في المدارس و مراكز رعاية الأطفال و تكون نسبة إصابة الأطفال ١٠٠% في دور الرعاية عند غير المتعرضين مسبقاً و ٦٠- ٨٠ % في التعرض الثاني أو التالي (أي خلال الجائحة في السنة التالية) [١] .

- تنتقل العدوى للأطفال و العائلات عادة من إخوتهم الأكبر في سن المدرسة أو أحد الوالدين الذي يعود إلى المنزل حامل الفيروس .

- كما أن الأخماج المشفوية خلال جائحات الـRSV هامة أيضاً و ينتقل الفيروس من طفل إلى آخر عبر أيدي العاملين في المشفى و البالغين المتعرضين لتكرر الخمج .

و خلال العامين الأولين من العمر يكون قد تعرض معظم الأطفال لفيروس الـRSV ،و مع العام الثالث يكون جميع الأطفال قد تعرضو للفيروس لمرة واحدة على الأقل .

٥-٣ العوامل التي تزيد احتمال الإصابة بالـRSV عند الرضيع :

- الخداجة بأعمار أقل من ٣٥ أسبوع حملي .
- نقص وزن الولادة .
- الأمراض القلبية الخلقية .
- بعض الأمراض الرئوية مثل نقص التصنع القصبي الرئوي ، الداء الليفي الكيسي .
- أدوية أو حالات تسبب تثبيط مناعي .
- الأطفال الذين ليسو في القوة الكافية لمجابهة المرض (سوء تغذية مثلاً) .
- ربو في التاريخ المرضي .
- التواجد في دور الرعاية .
- التعرض لدخان التبغ .
- وجود أشقاء في سن المدرسة .
- و الحياة في أوساط مزدحمة حيث يزداد احتمال الإصابة بالتهاب القصيبات الشعرية [١٢][١]

و تشير الدراسات إلى ازدياد نسبة الخداجة مما يؤدي إلى ازدياد نسبة الأطفال ذوي الخطورة للإصابة بالـRSV بسبب عدم اكتمال نضج الجهاز الرئوي لديهم بالإضافة لقصور جهازهم المناعي .



الشكل (٥)- الخداجة من العوامل التي تزيد احتمال الإصابة بـRSV

٥ ٤ وبائيات الـRSV السنوية :

تحدث جائحات الـRSV السنوية في كل أنحاء العالم و يختلف موسمه حسب المناطق الجغرافية لاختلاف الطقس ونقل الفيروس و حيويته ، و أسباب ديموغرافية أخرى مثل الاكتظاظ السكاني و عدد الافراد في المنزل الواحد [١٣] .

تتكرر الجائحات في المناخات المعتدلة كل عام في فصل الشتاء (بين نهاية الخريف- تشرين ثاني أو كانون أول- إلى بداية الربيع- آذار أو نيسان) على مدى ٤-٥-٦ أشهر، أما في بقية العام فإن الأخماج تكون فرادية و أقل شيوعاً ، و تكون ذروة الجائحات في نصف الكرة الأرضية الشمالي في كانون الثاني أو شباط أو آذار مع ذرى مبكرة أو متأخرة ، أما في المناطق المدارية فيكون النمط الجائحي أقل وضوحاً و يترافق مع الموسم الماطر .

تتداخل عادة جائحات الـRSV مع جائحات الانفلونزا و metapneumovirus البشري و لكنها تختلف بين عام و آخر و أكثر إمراضية منهما و خاصة بين الأطفال أقل من ستة أشهر من العمر [٧] كما تختلف الجائحات بين عام و آخر بالشدة أيضاً .

٥ ٥ علاقة الـRSV بالعمر و الجنس و العرق و تكرار الخمج :

تقع أعلى نسبة لحدوث جميع أمراض الجهاز التنفسي بالـRSV في الأشهر ٢-٧ من العمر و يخف تواترها بعد ذلك (وفي بعض المراجع بين الشهرين الأول و السادس)، ولالتهاب القصيبات الشعرية ذروة حدوث في الأطفال بين ٣-٤ أشهر من العمر في المناطق المتطورة ، و ذروة أخرى في الأشهر التالية في الدول النامية ، و لكن يمكن أن يحدث في أي وقت حتى السنتين من العمر .

و هذا النمط من الجائحات السنوية المنتشرة و نسبة الحدوث العالية خلال الأشهر الأولى من العمر يتميز به الـRSV من بين الفيروسات البشرية الأخرى .

يمكن أن تؤمن الأضداد الوالدية المنتقلة عبر المشيمة حماية جزئية من الخمج عند الولدان إن تواجدت بتراكيز عالية ولكنها غير كاملة و هذا ما يفسر انخفاض شدة أخماج الـRSV خلال الأسابيع الأربعة إلى الستة الأولى من الحياة يستثنى من ذلك الخدج الذين يتلقون كمية أقل من الغلوبولين الوالدي .

يعتبر التهاب القصيبات و ذات الرئة بالـRSV أشيع في الذكور منه في الإناث بنسبة ١,٥ : ١ ، كما توجد بعض الاختلافات العرقية ، وتحدث إصابة الطرق التنفسية السفلية بتواتر أعلى و بعمر أبكر في المجموعات المتدنية اجتماعياً و اقتصادياً و في أماكن العيش المزدحمة [١] .

على الرغم من أن الأطفال المصابين يكونون أضداداً للفيروس بعد الإصابة إلا أنه يمكن أن يتكرر الخمج باكراً خلال الأسابيع القليلة التالية للشفاء ، كما يحدث تكرار الخمج عادة خلال الجائحات السنوية التالية بنسبة ١٠-٢٠% في كل جائحة خلال الطفولة مع انخفاض الحدوث عند البالغين ، و السبب وراء ذلك أن المناعة الناجمة عنه تتراجع مع الزمن و مدتها مختلف عليها و ليس بسبب التغييرات المستضدية في الفيروس ، و لكن شدة المرض في تكرار الخمج تكون أقل بسبب المناعة الجزئية هذه و التقدم بالعمر حيث ينقص الضد التنفسي IgA تواتر الإنتان .[٣] .

٥ ٦ أهمية فيروس الـRSV طبياً :

يشكل الفيروس سبباً هاماً للمراضة والاستشفاء و الوفيات و خاصة عند الرضع ، الأطفال الصغار ، الأطفال ذوي المشاكل الصحية مثل : الأمراض القلبية و الرئوية ، والأطفال و البالغين الذين يعانون من أمراض مناعية ذاتية بالإضافة إلى كبار السن .

يعتبر الـRSV السبب الرئيسي لذات الرئة و التهاب القصبات و خاصة القصيبات الصغيرة عند الرضع و الأطفال بأقل من سنة من العمر و ذلك حسب Centers for Disease Control and Prevention. حيث يمكن أن يتطور لديهم مرض شديد في الطرق التنفسية السفلية في المرة الأولى للخمج ، أما بالنسبة للأطفال سليمي المناعة و البالغين فلا يشكل الـRSV مشكلة هامة و لا تتعدى أعراضه الأعراض النزلية العابرة معتدلة الشدة ، إلا أن بعض الأخماج الشديدة يمكن أن تحدث عند كبار السن أيضاً كما ذكرنا .

و من بين أمراض الطفولة يعتبر الـRSV مسؤولا عن :

- ٤٥- ٧٥% من حالات التهاب القصبات .
- > ٥٠% من حالات التهاب القصيبات الشعرية .
- ٤٠-٧٥% من التهاب القصيبات المستشفاة .
- ١٥-٤٠% من ذوات الرئة .
- ٦-١٥% من حالات الكروب [١] [١٤] .

مع السنوية الثانية يكون معظم الأطفال (٨٣%) قد تعرضو لفيروس الـRSV و مع السنوية الثالثة يكون جميع الأطفال قد تعرضو للفيروس المخلوي التنفسي [١٥] ، هذا وتشير الإحصاءات في الولايات المتحدة الأميريكية إلى أن٦٠% من الأطفال يصابون بالفيروس خلال موسمه الأول لهم و نسبة ٤٠% من هؤلاء يطورون أعراض تنفسية سفلية كما تشير إحصاءات أخرى إلى أن ٢٥-٤٠ % من الرضع و الأطفال الصغار يبدون أعراض التهاب قصيبات شعرية أو ذات رئة خلال خمجهم الأول بالـRSV [١٦] .

و هو سبب رئيسي لاستشفاء الأطفال في أشهر الشتاء ، ووفقاً لدراسة نشرت في Pediatric Infectious Disease Journal في تموز ٢٠٠٢ فإن الـRSV يشكل السبب الأساسي في الاستشفاء عند الأطفال دون السنة من العمر في الولايات المتحدة الأميريكية حيث يتسبب بحوالي٧٥٠٠٠- ١٢٥٠٠٠ حالة استشفاء كل عام [١٧] [١٨] [١٩] ، و يشار إلى أنه يسبب ١٧٧٠٠٠ حالة استشفاء من بين البالغين بأعمار أكبر من ٦٥ عاماً [١٣] و تقدر تكلفة الاستشفاء سنوياً في الولايات المتحدة الأميريكية ٢٧١٠١ دولار أميريكي تقريباً [٢٠] و في إحصائيات أخرى يحدث الاستشفاء بنسبة ٠,٥ -٢ % من أخماج الـRSV في الأطفال و الرضع [٢١]. و ورد في Nelson Text Book of Pediatrics أن١-٣ من الرضع يدخلون المشفى بالتهاب قصيبات أو ذات رئة من كل ١٠٠ إنتان فيروسي بدئي [١] ،في أحد المقالات التي نشرت في الإنترنت في ٢٩ كانون ثاني عام ٢٠٠٧ كان متوسط الأطفال المراجعين مشفى الوليد يومياً في حمص حوالي ٢٥٠ طفل بأعراض التهاب قصيبات شعرية [٢٢]، و في دراسة للدكتورة سناء جمعة ٢٠٠٦ عن التهاب القصيبات الشعرية في و حدة العناية المشددة في مشفى الاطفال شكل التهاب القصيبات الشعرية ٤,٣٥% من قبولات العناية المشددة بين ٢٠٠٣/٩/١-٢٠٠٥/٩/١ و كان ٤٨% منهم بحالة مرضية شديدة و احتاج ٤٢% منهم للتهوية الآلية و تطور ١١,٥٤% من مرضى الدراسة للوفاة و كان مجملهم ممن طبقت عليهم التهوية الآلية و منهم ممن طبقت عليه جميع المعالجات الدوائية المتاحة دون استفادة و حدثت الوفاة [٢٣] .

و يشكل الفيروس سبباً هاماً للوفيات عند الأطفال بنسبة لا تزيد عن ١% من الأطفال المستشفين بدون عوامل خطورة ، أما الأطفال بعوامل خطورة فترتفع نسبة الوفيات إلى ٣-٥ % [٢٤] ، وتحدث نسبة عالية من الوفيات في المتقدمين بالعمر أيضاً .

و العوامل التي تزيد نسبة خطورة الاستشفاء و الأمراض الشديدة بالـRSV التي قد تحتاج عناية مشددة هي :

- الخداجة .
- الأعمار الصغيرة أقل من سنة خاصة بين ستة أسابيع و ستة أشهر .
- ولادة خلال ستة أشهر من بداية موسم الـ RSV مع العلم بأن الأضداد الوالدية تحمي من الخمج جزئياً خلال الاسابيع الأربعة الأولى التالية للولادة [١] .
- المرض القلبي الخلقي .
- المرض الرئوي المزمن (بما فيها نقص التصنع القصبي الرئوي) .
- العوز المناعي أو التثبيط المناعي (مثل مرضى الاغتراس و اغتراس النقي) .
- التعرض للتدخين السلبي passive smoking .
- قصة عائلية للربو.
- عمر أكبر من ٦٥ عاماً .

- و هنالك دلائل متزايدة على أن العوامل الوراثية يمكن أن يكون لها دور في التهاب القصيبات الشديد .

هناك بعض الدراسات التي تشير إلى أن الإصابة بالـRSV يمكن أن **تزيد احتمال الإصابة بالربو** مستقبلاً :

- حيث أن تكرر الوزيز و الربو أشيع في الأطفال الذين عانو أخماج RSV شديدة خلال الأشهر الأولى من الحياة مقارنة بالشواهد .
- تشير بعض الإحصائيات إلى أن ٣٠% من الأطفال المقبولين في المشفى بخمج بالـRSV سيطورون نوبات وزيز لعشرة سنوات قادمة كما في مقال نشر على موقع British lung foundation [٢١] المؤسسة الرئوية البريطانية .
- و لم يحدد بعد فيما إذا كان الـRSV يبدأ حدثية تؤدي إلى الربو أم أن الأطفال المرجحون للربو هم أكثر ميلاً لتطوير أخماج شديدة بالـRSV .
- و في دراسة قام بها UT southwestern researchers (Dallas -28June 2004) بدراسة تأثير الفيروس في الفئران توصلو إلى التوجهات ذاتها [٢٥] .

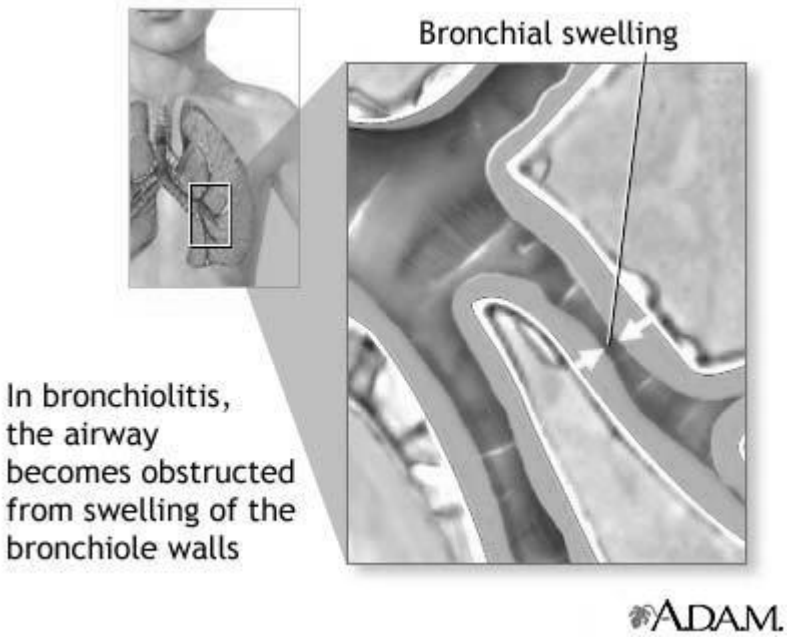


الشكل (٦)- الـRSV سبب هام للمراضة و الاستشفاء عند الرضع و الأطفال الصغار

٦. الإمراضية :

ينتقل الفيروس بعد دخوله الجسم على طول مخاطية الجهاز التنفسي غالباً من خلال العبور من خلية لأخرى. و عند وصوله إلى الجهاز التنفسي السفلي فإنه يسبب التهاب قصيبات مع /أو ذات رئة :

- تنجم الأعراض في التهاب القصيبات بالـRSV عن تنخر شديد في بشرة القصيبات المحرض بالفيروس و تمزق في المخاطية ، فرط إفراز المخاط ، ارتشاح خلوي cellular infiltration و التهاب حول القصيبات مع ارتشاح باللمفاويات ، وذمة تحت المخاطية المحيطية ، مما يؤدي إلى انسداد القصيبات بسدادات مخاطية تؤدي إلى انتفاخ و انخماص و زيادة مقاومة الطرق الهوائية و انحباس الهواء .



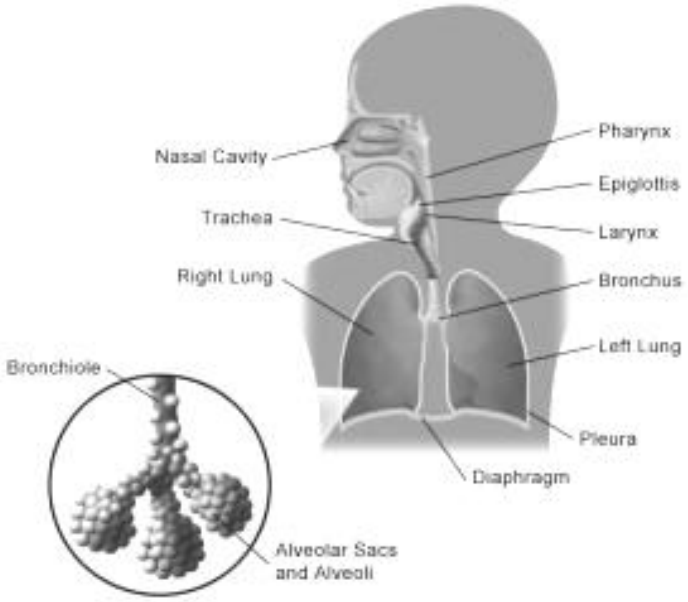
الشكل (٧)- تضيق القصيبات المسبب للأعراض

- في ذات الرئة الخلالية : يكون الارتشاح أكثر شمولية و قد يمتد النخر البشروي للقصبات و الأسناخ و يتعرض الرضع لأعراض و علامات انسداد الطرق الهوائية الصغيرة بسبب حجم القصيبات Bronchioli الصغير لديهم .
- إذاً تزداد علامات المقاومة في الطرق الهوائية الصغيرة في كل من الشهيق و الزفير و لكن بما أن نصف قطر الطرق الهوائية أو القصيبات أصغر خلال الزفير فإن الانسداد الهوائي الناتج يتظاهر بالوزيز ويؤدي إلى انحباس هوائي باكر و فرط تهوية ، أما إذا أصبح الانسداد الهوائي كامل فيحدث ارتشاف في الهواء البعيد المحتبس و يطور الطفل إنخماص في الرئة .

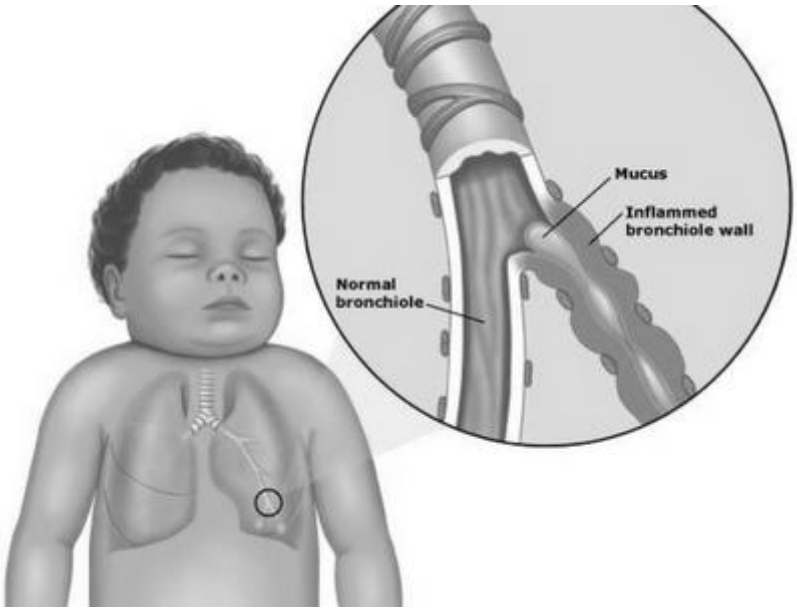
- الزرقة تحدث باكراً في المرض و هي نتيجة عدم التوافق بين التهوية ventilation و التروية perfusion ، و في التهاب القصيبات الشعرية الانسدادي الشديد وبسبب إنهاك الجهد التنفسي يمكن أن تتطور فرط كربمية الدم أيضاً .
- و يعتقد بأن التفاعل بين أضداد المصل و المستضد الفيروسي في الرئتين يلعب دوراً مهماً في إمراضية التهاب القصيبات الشعرية الناجم عن الـRSV .
- و هناك عدد من الأدلة التي تؤيد الالية المناعية في التهاب القصيبات الناجم عن الـ RSV :

١) وجود أضداد IgE موجهة للـRSV في مفرزات الرضع الناقهين .
٢) أشارت الدراسات الحديثة في الرضع و في أنواع حيوانية مختلفة أن أعداداً كبيرة من العوامل المنحلة (انتر لو كين _لو كوترين _ كوموكينات) القادرة على تحريض الالتهاب و الأذية النسيجية تتحرر اثناء الإنتان بالـRSV ، و من أمثلة الكوموكينات التي يتم إفرازها عند خمج الخلايا الإبتليالية بالـRSV : IL-8 , MCP-1α , MIP 1 ، RANTES ، و الـ NF α,β [٢٦] .
٣) لدى الأطفال المصابون بالفيروس المخلوي التنفسي و الذين يبدون وزيزاً بالإصغاء مستويات أعلى من الإنترفرون γ في الطرق الهوائية بالإضافة إلى اللوكوترينات .
٤) تطوير أخماج شديدة عند المواليد مع نسبة عالية من الاضداد الوالدية المنتقلة بشكل منفعل التي تتفاعل مع الفيروس و تخرب الخلايا التنفسية [١٥] .
٥) الأطفال الذين تلقو اللقاح (مثل اللقاحات المعطلة التي طورت في الستينات) أو اللقاحات القوية مستضدياً المعطلة التي تعطى خلالياً طوروا التهاب قصيبات أكثر شدة و أعلى تواتراً بعد تعرضهم للنمط الوحشي من RSV من الأطفال الشواهد المتوافقين معهم بالسن [١] [١٥] .
٦) يندمج التهاب القصيبات في الربو عند الرضع الكبار و كثيراً ما كشف الـRSV كسبب لهجمات الربو الحاد في الأطفال ١-٥ سنوات .
٧) افترض دور المناعة متواسطة بالخلايا و لكنها بحاجة إلى مزيد من الدلائل .

- من غير الواضح دور الخمج الجرثومي المتراكب مع الـRSV في إمراضية الطرق التنفسية السفلية ، يغلب أن يكون التهاب القصيبات الشعرية في الرضع خمج فيروسي بحت على الرغم من تزايد الدلائل على أن ذات الرئة الجرثومية غالباً ما تحرض بخمج فيروسي قد يكون الـRSV أحد أسبابه .



الشكل (٨)- الآلية الإمراضية لالتهاب القصيبات بالـRSV عند الرضع



الشكل (٩)- الآلية ألإمراضية لالتهاب القصيبات بالـRSV عند الرضع

٧. الأعراض و المضاعفات :

تختلف أعراض و مضاعفات الـRSV بين الأشخاص علماً أن معظم الأخماج تكون لا عرضية عند البالغين على عكس الأطفال ، تصاب الطرق التنفسية في ١٠-٤٠ % من الحالات [١] ويصيب الفيروس بشكل عام البلعوم لسان المزمار و الطرق الهوائية الصغيرة المسماة بالقصيبات و الرئة و بذلك يتسبب بـ : كروب croup ، التهاب أذن وسطى ، التهاب قصبات ، التهاب قصيبات مع/ أو ذات رئة و تترافق الحالتين الأخيرتين بنسب عالية من الوفيات . و يمكن أن تصاب الطرق التنفسية السفلية بأي عمر من الأعمار ، و خاصة عند المسنين و المصابين بأمراض قلبية ورئوية و مناعية كما ذكرنا سابقاً. تستمر الإنتانات المترافقة مع خمج تنفسي سفلي ٧-٢١ يوماً إن كانت غير مختلطة .

الأعراض عند البالغين و معظم الأطفال الأكبر من ٣ سنوات (الأطفال بسن المدرسة):

لا تتعدى أعراض خمج تنفسي علوي مع الأعراض النزلية المعتادة (cold – common) : احتقان في الأنف و البلعوم ، سيلان أنفي (يستمر ليوم أو يومين)، عطاس ، صداع معتدل ، سعال قصبي ، دعث مع حرارة عادة ، و تستمر أعراض الزكام لـ ٤-٧ أيام .

الأعراض عند الأطفال بأعمار أقل من عام : هم مرجحون لالتهاب قصيبات شعرية عند الإصابة بالـRSV :

تظهر الأعراض و العلامات عادة بعد ٤-٦أيام (و في بعض المراجع ٢-٨ أيام) من التعرض للفيروس و تتطور ببطء على عدة أيام وتتضمن : سعال يظهر بعد ١-٣ أيام hacky أو نباحي ، وزيز(Wheezing)، تطاول الزفير بالإضافة إلى الأعراض التنفسية العلوية : زكام ، عطاس مع مفرزات أنفية رائقة أو غائمة قد تستمر طيلة فترة المرض أو جفاف أنفي ، ويمكن أن يترافق مع التهاب أذن وسطى ، حرارة متوسطة (٣٨,٥-٣٩ درجة مئوية) و متقطعة و غير ثابتة ، احتقان بلعوم ، و قد يكون الطفل هائجاً و تنقص الشهية ، بالإضافة لعلامات أخرى غير ثابتة كالتهاب الملتحمة و الطفح .

و لا تسوء معظم أخماج الرضع إلى درجة شديدة ، أما عند الاطفال الخدج و ذوي المشاكل القلبية و الرئوية فإن الـ RSV يمكن أن يسبب أخماج أكثر شدة كما ذكرنا.

و تصبح متلازمة التهاب القصيبات الشعرية غير شائعة بعد مرور سنة على الميلاد و تدعى هجمات الوزير الحاد الإنتاني بعد هذا العمر : التهاب القصبات الوزيزي أو التهاب القصبات الربواني أو هجمات ربوية .

أخماج الـ RSV في الأشخاص المثبطين مناعياً : يمكن أن تكون شديدة في أي عمر ، و الوفيات المترافقة مع ذات الرئة بالـRSV في الأسابيع الأولى القليلة التالية لازدراع نقي العظم أو الأعضاء الصلبة قد تفوق الـ ٥٠ % ، إلا أن الخمج بالـRSV لا يبدو أكثر شدة عند مرضى الـHIV.

أعراض و علامات الخمج الشديد تتضمن :

١. بلعوم الرضيع يكون متهيج و يقل التقبل الفموي .
٢. حرارة شديدة .
٣. عسرة تنفسية ، زلة تنفسية ، تنفس سطحي ، سحب ، عدم ارتياح .
٤. سعال أشد أو أكثر تكراراً .
٥. زرقة مركزية .

و بالإصغاء نجد خراخر غاططة منتشرة ، خراخر ناعمة و وزيز .

أما العلامات المهددة للحياة :

١. زرقة مركزية .
٢. زلة أكثر من ٧٠ مرة في الدقيقة .
٣. كسل ، فتور ، نوب توقف تنفس أو تنفس دوري .

و في هذه المرحلة يمكن أن يكون الصدر متوسعاً بشدة و غالباً صامتاً بالإصغاء بسبب ضعف مبادلات الهواء .

مضاعفات الـRSV المحتملة هي :

- الأخماج الجرثومية.
- التهاب الجيوب الهوائية .
- التهاب الأذن الوسطى (حيث يعتبر الـRSV سبباً شائعاً لالتهابات الأذن الوسطى في الأعمار ما قبل المدرسة) .
- ذات الرئة .
- قصور تنفسي في الحالات الشديدة .
- الاستشفاء : ٢-٣% من الأطفال المصابين بالـRSV يطورون خمجاً شديداً يتطلب الاستشفاء [٢٧] و في إحصاءات أخرى 2-0.5 بالمئة من الأطفال خلال خمجهم الأول بالRSV يطورون خمجاً يحتاج الاستشفاء [١٦] و معظم الأطفال الذين يستشفون بسبب الـRSV هم بأعمار أقل من ستة أشهر [١٦] .
- و قد يكون الـRSV سبباً لمتلازمة الموت المفاجئ عند الرضيع Sudden Infant Death .
- و كما أوردنا سابقاً هناك توجه شديد إلى أن الخمج بـ RSV في السنة الأولى من الحياة يمكن أن يزيد احتمال إصابة الطفل بالربو فيما بعد .

و من هنا جاءت ضرورة الرعاية الصحية للأطفال بأقل من ستة أشهر من العمر و الخدج و ذوي المشاكل القلبية و الرئوية لاحتمالية استشفائهم لأن الخمج يمكن أن يتطور إلى حالات أشد مهددة للحياة بالقصور التنفسي .

٨. التشخيص :

٨ ـ١ التشخيص السريري :

بأخذ القصة السريرية : عندما يراجعنا طفل تحت السنتين من العمر في منتصف الشتاء بقصة سيلان أنفي و سعال جاف و حرارة متوسطة إلى شديدة ، وملاحظة الفصل الذي يحدث فيه المرض مع وجود جائحة في ذاك الوقت ، وجود رشح عند أحد أفراد الأسرة ، و يمكن أخذ تفاصيل أخرى : (قصة خداجة ، قبول في العناية المشددة بعد الولادة ، قصة HIV ، قصة سوابق مرضية في أحد أقارب الدرجة الاولى : (الداء الليفي الكيسي ، الربو و العوز المناعي)) .

و إجراء الفحص السريري : تحري العلامات الحيوية : عدد مرات التنفس ، النبض ، إشباع الأوكسجين في الدم ، الزرقة المركزية ، العسرة التنفسية : (عدد مرات التنفس ، الجهد التنفسي ، رقص خنابتي الأنف ، السحب بين الأضلاع و تحت الأضلاع) و إصغائيات الصدر : سماع الوزيز (و هو صوت صفير أثناء الزفير يمكن ان يكون عادياً او مجسماً بالطبيعة و ننوه إلى أن غيابه قد ينجم عن الانسداد الكامل للطرق الهوائية) ، تطاول الزفير ، خراخر ناعمة .

٨ـ٢ الفحوص الموجهة :

يمكن إجراء **صورة صدر الشعاعية البسيطة** (chest x ray) عند الشك بذات رئة بشكل عام في أخماج الـRSV ، ويمكن أن تبدي الصورة ما يلي :

١. تكون طبيعية في ١٠ ـ٣٠% من الحالات .
٢. منظر فرط تمدد الصدر (فرط تهوية) واضح في ٢٠ـ٤٠ % من الحالات .
٣. تسمك حول القصبات – ذات رئة خلالية في ٣٥ـ ٥٠% من الحالات .
٤. تكثف قطعي أو فصي في ٨ـ٢٠% من الحالات .
٥. انصباب جنبي نادر .

ويشارفي المراجع إلى أن **الفحوص المخبرية الموجهة** عادة تكون قليلة الفائدة ، يمكن أن توجه أو تستبعد الحالات المرضية المشابهة :

- ✓ التعداد يكون طبيعياً أو مرتفعاً ، أما الصيغة فقد تكون طبيعة أو مع سيطرة العدلات أو اللمفاويات .
- ✓ الزرع الجرثومي من البلعوم يمكن أن يظهر نمو الفلورا فقط .
- ✓ غازات الدم الشريانية قد تضطرب إذا ترافق المرض مع نقص أكسجة و يميل نقص الأكسجة لأن يكون أكثر مما هو متوقع بالاعتماد على الموجودات السريرية .

٨-٣ الفحوص النوعية :

٨ ٣ ١ التشخيص المباشر:

- ✓ التألق المناعي Immunofluorescence: على لطاخات البشرة التنفسية (التألق المباشر و غير المباشر) باستخدام أضداد وحيدة النسيلة أو عديدة النسيلة مما يؤمن درجة عالية من الحساسية و النوعية ، حساسية التألق المناعي بشكل عام ٨٠-٩٠% و ترتفع الحساسية إلى ٩٥-١٠٠ % عند استخدام الأضداد وحيدة النسيلة ، اختبارات التألق المناعي سريعة و سهلة الإجراء و لكن ترجمة النتائج شخصي و يجب أن تحتوي العينة على خلايا أنفية بلعومية ملائمة .
- ✓ عزل الفيروس بالزرع الفيروسي Virus Culture: تؤخذ العينات من الرشافة الأنفية البلعومية و الغسالة الأنفية أو المفرزات الرغامية و يجب أن تنقل مباشرة إلى المخبر و تلقح في المزارع الخلوية و يجب ألا نعرض العينات لتغيرات كبيرة في الحرارة كالتجميد و الفك لأن الفيروس عطوب بالحرارة ، و تؤمن الخلايا البشرية ضعفانية الصيغة hteteroploid مثل HEP2 و HeLa أفضل مزرعة نسيجية لعزل الـRSV حيث يولد الفيروس خلال ٤-٥ أيام تأثيرات ممرضة للخلايا مميزة تتميز بتشكيل المخلوية [١٥] و يعتبر الزرع الفيروسي أقل حساسية من وسائل التشخيص المباشر الأخرى .
- ✓ عزل RNA الفيروس بالـPCR (polymerase chain reaction) : من المفرزات التنفسية (العلوية أو السفلية و تفضل المسحات و الرشافات الأنفية البلعومية) و هي الأكثر حساسية (تفوق حساسية عزل الفيروس بالزرع أو عزل مستضدات الفيروس) ، و غالباً ما تستخدم لتحري الفيروس عند الأطفال الكبار و البالغين بسبب قلة الحمل الفيروسي لديهم ، يمكن أن يجرى PCR (polymerase chain reaction) من الدم المحيطي للحموض النووية أيضاً عند استبعاد التشاخيص الأخرى أو عند الشك الكبير بالـRSV مثل التعرض الحديث لشخص يحمل الفيروس و لكن هذه الاختبارات غير موجودة في كل المخابر و تأخذ وقتاً طويلاً أكثر من الاختبارات التشخيصية السريعة و هذا ما يجعلها أقل فائدة سريرية من الاختبارات الأخرى في تقييم الحالات الفردية و لكنها مهمة في تقييم فاشيات الـRSV .
- ✓ عزل مستضدات الفيروس (و أحد أمثلتها وسائل التشخيص السريعة المناعية اللونية (ICT)) بأخذ مسحة مفرزات أنفية مخاطية أو مسحة بلعوم بماسحة قطنية ، أو سحب المفرزات بإجاصة مطاطية (رشافة مخاطية) و من غسالة ومفرزات الأنف أو القصبات أما الرشافة الرغامية فهي غير ضرورية وترسل العينة مباشرة بعد وضعها على الثلج إلى المخبر للكشف عن مستضدات الفيروس و هي أكثر حساسية من الزرع الفيروسي .

٨ ٣ ٢ التشخيص المصلي غير المباشر :

- ✓ كشف الأضداد (Anti-RSV IgM) في المصل و هي قليلة الفائدة .
- ✓ كشف الارتفاع المصلي في عيار الأضداد (Anti-RSV IgG) أكثر من أربعة أضعاف بين عينتين للمريض أحدهما تؤخذ في المرحلة الحادة و أخرى في النقاهة و هي ذات فائدة محدودة للأسباب التالية :

- فائدة ضئيلة في تدبير المريض نظراً للوقت الذي تتطلبه لكشف ارتفاع الأضداد .
- حيث يحتاج الانقلاب المصلي أسبوعين و أحياناً ٤-٦ أسابيع لكي يظهر .
- كما أن الاستجابة المصلية عند الرضع الصغار ضعيفة و غير ملحوظة ببعض وسائل كشف الأضداد (ELISA) .

تتوافر العديد من كيتات الـELISA لتشخيص الـRSV بالطور الصلب و هي تؤمن القراءة الموضوعية للنتائج ، السرعة ، و إمكانية مسح عدد كبير من العينات ، أما سلبياتها فهي الحساسية الأقل بسبب تواجد النتائج المريبة في المنطقة الرمادية مما يتطلب التأكيد بإعادة اختبارات الـELISA المضيعة للوقت [١٥] مما يجعلها محدودة الاستخدام إلا لأهداف وبائية.

٩. التشخيص التفريقي :

يدخل في التشخيص التفريقي لأخماج الـRSV :

- فيروس البارا انفلونزا ٣ يهاجم الرضع بتواتر مرتفع خلال الأشهر القليلة الأولى من الحياة (٦ أشهر الأولى) ، و هو المرتبة الثانية بعد الـRSV مباشرة .
- البارا إنفلونزا ١،٢ .
- الـadenovirus .
- و الإنفلونزا A&B .
- Humanmetapneunovirus و الذي يمكن أن يشارك الـRSV بالخمج أيضاً (خمج متشارك) و عندها يكون المرض أكثر شدة .

فعلى الرغم من أن مجموعة واسعة من العناصر الفيروسية قادرة على إحداث خمج تنفسي سفلي في الأطفال و البالغين فإن الانفلونزا A&B و الـRSV و البارا انفلونزا 1,2,3 و الـ adenovirus هي أشيع الأسباب ، مع ملاحظة أن الانفلونزا A&B و الـRSV هي أهم أسباب الأمراض التنفسية الحادة التي تحتاج رعاية طبية و بالإضافة إلى تشاركهما بنفس التوزع الموسمي فإنهما تتداخلان بالأعراض و احتمالية إخماجهما لبعض مجموعات المرضى عالية الخطورة (كبار السن ، ذوي الأمراض القلبية الرئوية و المثبطين مناعياً) .

- الكلاميديا التراخومية : خاصة في الأعمار(١-٤) أشهر ، تتميز ببدء الأعراض تحت الحاد و ترافقها مع التهاب الملتحمة ، يكون السعال و الخراخر بارزين على عكس الوزيز ، قد تترافق مع ارتفاع بالحمضات و تكون الحمى غائبة .
- وجود إصابة جرثومية : يدل التكثف الرئوي مع أو بدون انصباب جنب على المنشأ الجرثومي حتى يثبت العكس و تؤكده العلامات الأخرى : ارتفاع الحرارة ، ارتفاع العدلات أو حتى نقصها في الأخماج الشديدة ، الوهط الدوراني ، أما عندما يكون التهاب القصيبات خفيفاً و الارتشاحات غائبة على صورة الصدر البسيطة يكون إحتمال الإصابة الجرثومية ضئيلاً .

١٠. العلاج :

تستمر الأعراض من أسبوع لأسبوعين - وسطيا (٧-١٠ أيام) – إلا أن السعال قد يستمر لأكثر من أسبوعين ، تشفى معظم أخماج الـ RSV بغض النظر عن العلاج خلال (٨-١٥) يوماً، وبما أن الخمج فيروسي فإن التدبير يتركز بشكل أساسي على المعالجات العرضية في الحالات الغير مختلطة (خاصة عندما تكون أعراضه مشابهة للنزلة الوافدة) ، و الوقاية من الاختلاطات و علاجها في الحالات المختلطة ، لحسن الحظ فإن معظم إصابات الـRSV معتدلة و تتراجع من تلقاء ذاتها (الخمج محدد لذاته) و لا تحتاج علاجاً نوعياً من الأطباء أو زيارة مشفى .

التدابير المنزلية : في المنزل فيجب تأمين الراحة الكافية للطفل مع إعطاؤه الوقت الكافي للشفاء ، غسل الأنف ببضع قطرات من السيروم الملحي الفيزيولوجي لحل المفرزات المخاطية فيه ، استخدام إجاصة مطاطية لتنظيف الأنف منها ، و ترطيب الجو و الإكثار من السوائل مع العلم بأن الرضيع قد يفقد شهيته وفي هذه الحالة تقدم السوائل بكميات قليلة خلال فواصل زمنية قصيرة.

استشارة الطبيب : تطلب الاستشارة الطبية إذا ظهرت أي من العلامات : زلة تنفسية ، خمول ، نقص شهية ، زيادة تواتر السعال ، حيث يمكن أن يعطي الأدوية التالية :

١- لتخفيف الوذمة في الطرق الهوائية و تسهيل التنفس :

- الموسعات القصبية إنشاقياً مثل السالبوتامول (مقويات بيتا ٢) (هناك جدل على استعماله و لكن كمحاولة للتغلب على أي تشنج قصبي إذ أن الاستجابة له غير متوقعة و لكنها تقترح فرط الارتكاسية الذي تعاني منه القصبات) والـ IPRATROPIUM PROMIDE (مشتق أتروبيني) و الأدرينالين (الإيبينفرين) .

- الستيروئيدات الإنشاقية (تعطى في المرضى الذين خضعوا إلى عدة أشواط من المعالجة بالستيروئيدات الفموية ، الذين طوروا وزيزاً شديداً ، أو إن كانت هناك قصة واضحة من التأتب بما فيها الحساسية للغذاء و الأكزيما ، و لكن تستخدم بحذر في المرضى ذوي الحالات المرضية الحادة).

- أدوية السعال .

٢ - كما أن المسكنات مثل الأسيتامينوفين و الإيبوبروفين يمكن أن تساعد على تخفيف الحرارة و تسكين الألم ، و لا يعطى الأسبرين بالأطفال .
٣ - لا تعطى الصادات روتينياً في الإصابة بالـRSV لأنه فيروس و لا يتأثر بالصادات الجرثومية إلا في حال :

- كان عمر الطفل بين ١-٤ أشهر و يرجح إصابته بالكلاميديا التراخومية Chlamydia Trakhuma (فإن الإريتروميسين أو الكلاريتروميسين يمكن أن يوصف) .
- إذا كان لدى الطفل التهاب أذن وسطى .
- عند ترجيح خمج جرثومي ثانوي آخر : التهاب الجيوب ، ذات الرئة .
- للوقاية من الاختلاطات الثانوية للمرض في بعض الحالات .

٤ - لا تعطى الستيروئيدات الجهازية (مثل الـHydrocortisone) إلا في الأطفال الأكبر سناً مع رجاحة إصابتهم بالربو .

ملاحظة : يجب تجنب المهدئات لأنها تثبط التنفس .

الاستشفاء: عندما يتطور الخمج بالـRSV في الرضع لشكل أكثر شدة (ذات رئة أو التهاب قصيبات) نلجأ إلى قبول الطفل في المشفى و عندها يمكن :

- مراقبة الطفل مراقبة حثيثة .

- إعطاؤه السوائل الوريدية بحذر بكميات أعلى قليلاً من الصيانة للوقاية من التجفاف لأن معظم الرضع المصابين بالفيروس متجففين بدرجة خفيفة إلى متوسطة .

- سحب المفرزات المتكرر من الأنف و البلعوم مما يؤمن تخفيف الزلة و الزرقة .

- تسهيل التنفس عند الرضع بجعلهم بوضعية الرأس مرفوع 30-10 درجة مع بسط العنق .

- التدخل لحل المشاكل التنفسية أحياناً بإعطاء الأوكسجين المرطب عبر قناع بسبب شيوع نقص الأكسجة و الأدوية الموسعة للطرق التنفسية سواء ارذاذاً أو خلالياً (الإيبي نفرين عادة أكثر فائدة من البوتيرول) .

- في الحالات الشديدة المترافقة مع قصور تنفسي قد نضطر إلى استخدام التنفس الآلي أو توفير جريان هوائي مرطب عبر قنية انفية لتقليل الجهد المبذول للتنفس .

- و قد نضطر للجوء للتغذية عبر الأنبوب الأنفي أو التغذية الوريدية عندما يكون المص صعباً أو بسبب الزلة أو لتجنب الاستنشاق .

- و تعالج الاختلاطات الثانوية مثل التهاب الأذن الوسطى ، التهاب الجيوب ، و ذات الرئة بالصادات أوعند ترجيح خمج جرثومي ثانوي .

- وهناك دواء يدعى الـRibavirin و يبدو أنه المضاد الفيروسي الوحيد الفعال لعلاج الـRSV في الأطفال و يعطى في بعض الأحيان إرذاذاً مع الأوكسجين عبر قناع أو عبر أنبوب رغامي للأطفال المرضى بشدة الذين يتم استشفاؤهم بذات رئة شديدة مسببة بالـRSV أو مهددة للحياة و لكن استخدامه مختلف عليه بين الأطباء ، كما أن تأثيراته طويلة الأمد غير مدروسة ، وتوضع استطباباته حالياً للمرضى ذوي الأخماج الشديدة وذوي العوامل المؤهبة (خداجة ، أمراض مناعية ، قلبية او رئوية) باكراً في سير الخمج ، و يطبق ارذاذاً لمدة ١٢-٢٠ ساعة كل يوم لمدة ٣-٥ أيام .

وتشيربعض الدراسات ٢٠٠٣-٢٠٠٦ إلى أن استعمال Nebulized Hypertonic Saline محلول سالين عالي التوتر ٣ % إرذاذاً فعال و غير غال و آمن في معالجة الأطفال المقبولين في المشفى بالتهاب قصيبات شعرية متوسط الشدة حيث يشكل الفيروس المخلوي التنفسي السبب المرضي الأهم له [٢٨] .

و ترد في التوجيهات المنزلية إلى ضرورة الاتصال بالطبيب اذا كان لدى المريض أي من أعراض و علامات الخطورة التالية :

- حرارة عالية مع حالة عامة سيئة (أكثر من ١٠٠,٤ فهرنهايت في الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة ، أكثر من ١٠١ في الأعمار بين ٣-٦ أشهر ، و أكثر من ١٠٣ فهرنهايت بأعمار اكبر من ستة أشهر) [٢٩]
- زلة تنفسية أكثر من ٤٠ مرة في الدقيقة .
- علامات سحب وربي .
- أي علامات صعوبة تنفس هي حالة إسعافية .
- تلون أزرق في الجلد حول الفم (زرقة مركزية) و يفضل الإسراع بالطفل إلى قسم الإسعاف .
- مفرزات سميكة أنفية .
- سعال متطور نحو الاسوأ أو سعال ينتج : أصفر أو أخضر أو رمادي ....
- علامات تجفاف نتيجة عدم التقبل الفموي .
- عند الرضع : طفل خامل أو هائج أو يرفض الرضاعة .

مع الحرص على الإسراع بالطفل إلى قسم الإسعاف إذا أبدى الطفل أي من علامات العسرة تنفسية أو زرقة محيطية أو مركزية و يجب التنويه إلى أن وفاة الرضع الناجمة عن هذا المرض تكون غير واردة إذا تمت مراجعة طبيب العائلة أو طبيب الأطفال في بداية طور المرض .

١١. الإنذار :

يتطور معظم المرضى نحو الشفاء و تصل نسبة الأطفال المستشفيين من الأطفال المصابين بإنتان تنفسي سفلي بالـRSV إلى ١% ، و كما ذكرنا سابقاً نسبة الوفيات بدون عوامل خطورة لا تزيد عن ١% من الأطفال المستشفين ، أما الأطفال بعوامل خطورة فترتفع نسبة الوفيات إلى ٣-٥ % (وكانت نسبة الوفيات في المرضى المقبولين في المشفى بإنتان RSV و ذوي عوامل خطورة في أحد الدراسات تتراوح بين ٠-٣٣%) [٣٠].

معظم الوفيات تحدث بين الخدج ، الرضع الصغار أو ذوي المرض المستبطن : عصبي عضلي ، رئوي ، قلبي وعائي ، أو مناعي كما أن الارتفاع أكثر من 2500 عن سطح البحر هو مشعر تنبؤي متوسط باستشفاء الأطفال المصابين بالـRSV .

وكما ورد سابقاً الإصابة بالـRSV يمكن أن تزيد احتمال الإصابة بالربو مستقبلاً ، فالعديد من الأطفال المصابين بالربو في تاريخهم المرضي قصة إصابة بالـRSV في فترة الرضاعة ، و يتكرر الوزيز بنسبة ٣٠-٥٠ % بعد خمج RSV نموذجي في الرضع ، هذا وتزداد احتمالية تكرر هجمات الوزيز بوجود استعداد للحساسية (الأكزيما ، حمى القش ، قصة عائلية للربو) و في حال تواجد حالة سريرية لالتهاب قصيبات شعرية عند طفل بعمر أكبر من عام ، وعلى الرغم من احتمالية كون الهجمة محرضة بالفيروس فهناك احتمال متزايد لكون هذه الهجمة أولى هجمات متكررة تالية من الوزيز يمكن أن تشخص فيما بعد على أنها ربو .

١٢. الوقاية من الـRSV :

١٢-١الإجراءات العامة :

الـRSV يمكن أن ينتقل بسهولة عبر الأشخاص المصابين و الأسطح الملوثة و على الرغم من صعوبة الحماية الكاملة من الـRSV هناك بعض الأمور التي يمكن أن نقوم بها لنقلل خطر إصابتنا و أسرنا من RSV و نقطع السراية :

- الحرص على غسل الأيدي المتكرر و استعمال المطهرات (التي تبطل الفيروس بسرعة) هو المفتاح لقطع انتقاله ، يجب غسل اليدين بعد أي اتصال مع شخص مصاب بأعراض نزلية وقبل أي لمس للفم أو العين أو الأنف .

- إبعاد الرضع عن الأشخاص المصابين بالزكام و الحمى أو حالات خمجية أخرى و خاصة الأطفال بسن المدرسة مع إلزام هؤلاء باستعمال الكمامات عند الضرورة ، و يجب الأخذ بعين الاعتبار أن تقبيل الطفل يمكن أن ينقل له الفيروس .

- تنظيف المنزل و ألعاب الأطفال و عدم مشاركة ألعاب الأطفال مع آخرين و إلا يجب غسلها مباشرة و تعقيمها .

- الابتعاد عن التدخين في الأماكن المغلقة (السيارات) و المنازل ، لأن التدخين السلبي و التعرض لدخان التبغ يمكن أن يزيد احتمال إصابة الطفل بالـRSV .

- يجب على الوالدين ذوي الرضع عاليي الخطورة للإصابة تجنب مناطق الازدحام في أوقات الجائحات.

- من غير الضروري أخذ احتياطات معينة عند السفر .

- هذا و يجب الإشارة إلى أن التغذية الجيدة المتنوعة للطفل و الإماهة اللازمة تحافظ على أدائية الجهاز المناعي للطفل كي لا يصاب بالمرض و هناك ملاحظة أن الرضاعة الوالدية يمكن أن تقلل خطر الإصابة بالـRSV .

- كما و يجب عزل المصابين عزل جزئي للمفرزات وعزل تماس عند ملاحظة وجود جائحات في دور الرعاية و المشافي و يجب أن يلتزم المصابون بالـRSV بعدم مشاركة كؤوس الشراب و الملاعق و تغطية الفم و الأنف عند السعال و العطاس .

- و في المشفى يجب منع انتشار الأخماج المشفوية باستعمال الغاونات و القفازات من قبل الطاقم الطبي وتغطية الفم و الأنف بالكمامات و غسل الأيدي الجيد بعد كل تعامل مع الرضع المرجح إصابتهم بالـ RSV و رمي الأنسجة المستخدمة مباشرة في سلة مهملات مغلقة بعد الاستعمال .

٢-١٢ الوقاية المنفعلة :

تقوم الأضداد المنتقلة من الأم بدور واقي في الأشهر ٤-٦ الأولى من الحياة و تتواجد هذه الأضداد الممثلة للمناعة المنفعلة الجزئية (غير واقية بشكل كامل) في معظم المواليد و الرضع الصغار، لذا الإنتانات غير شائعة في هذه الأعمار يستثنى من ذلك الخدج .

المناعة المصلية الناجمة عن خمج الـRSV موجودة و لكنها ليست مدى الحياة (مدتها غير معروفة بدقة قد تحمي من الإصابة لعدة أشهر) أما عودة الإنتان فتحدث بنسبة ١٠-٢٠ % في كل جائحة كما ذكرنا سابقاً .

و للوقاية من الأمراض التنفسية الشديدة الناجمة عن الـRSV في الأطفال ذوي عوامل الخطورة (بالإضافة إلى اتخاذ الإجراءات الوقائية) يمكن إعطاؤهم حقنة شهرية من أضداد الـ (PALVIZUMAB) و هو ضد وحيد النسيلة موجه لبروتين الالتحام السطحي (F) في RSV (بالاسم التجاري Synagis المصنع من قبل Medimmune و هو ذو فعالية متوسطة في الوقاية من أخماج الـRSV الشديدة عند الأطفال عاليي الخطورة) و يعطى بجرعة ١٥ملغ / كغ عضلياً مرة واحدة في الشهر قبل بداية الموسم الفيروسي مباشرة من تشرين أول – كانون أول إلى نهاية الموسم آذار- أيار - أي تقريباً على مدى خمسة أشهر- و بسبب الوقاية قصيرة الأمد يجب أن تعطى الوقاية للسنوات التالية حتى لا يعود الطفل تحت خطر إصابات شديدة بالـRSV ، و يجب دوماً العودة للطبيب لسؤاله فيما إذا كان الطفل يعتبر ذو خطورة عالية للإصابة .

و يمكن أن يعطى أيضاً للوقاية من الـRSV الغلوبولين المناعي الوريدي مرتفع العيار (RSV-IVIG) بجرعة ٧٥٠ مغ /كغ .

هذا ويفضل الـ PALVIZUMAB عن الغلوبولين المناعي الوريدي مرتفع العيار بسبب سهولة إعطاؤه العضلي و عدم التداخل مع اللقاحات الفيروسية الحية ،هذا وتنقص الوقاية المناعية المنفعلة تواتر الإقامة في المشفى و عدد أيام الإقامة فيها في حال الإصابة .

و تعدد استطبابات الوقاية المنفعلة بالـ PALVIZUMAB كما يلي [١] :

- مرض رئوي مزمن .
- أطفال < سنتين من العمر مع مرض رئوي معتمد على الأوكسجين أو معالجات طبية أخرى خلال الأشهر الستة السابقة لموسم الـRSV يجب أن يتلقو المناعة المنفعلة لموسمي RSV متتاليين إذا كان المرض الرئوي شديداً و لموسم واحد إذا كان أقل شدة.
- الأطفال أقل من سنتين من العمر مع مرض قلبي خلقي سريري (قصور قلب ، زرقة ، فرط توتر رئوي) .
- الأطفال أقل من سنتين من العمر مع عوامل خطورة مناعية .
- الأطفال المولودين بعمر حملي أقل من ٢٨ أسبوع يجب أن يتلقو وقاية موسمية للـRSV حتى بلوغهم عمر ١٢ شهر .
- الأطفال المولودين بعمر حملي يتراوح ما بين ٢٩-٣٢ يجب أن يتلقو وقاية موسمية من الـRSV حتى بلوغهم عمر ستة أشهر .

- الأطفال المولودون بعمر حملي يترواح ما بين ٣٢-٣٥ اسبوع يجب ان يتلقو الوقاية الموسمية بالـRSV في حال وجود عوامل خطورة فقط .
- في مراجع أخرى تعطى ثلاث جرعات للأطفال بأعمار أقل من تسعين يوماً بالترتيب الزمني و الذين ولدوا بأعمار حملية تتراوح بين ٣٢ و ٣٥ أسبوع حملي .[٣١]

ملاحظة : لا يوصى بأكثر من ٥ جرعات لكل المرضى المؤهلين للوقاية .

الآثار الجانبية للـPalvizumab غير شائعة و لكن تكلفة الوقاية المادية بالـ Palvizumab (حوالي 7000 دولار للطفل الواحد) جعلت استعماله محدود في الكثير من دول العالم .

١٢-٣ الوقاية الفاعلة:

لا يوجد لقاح فعال للفيروس على الرغم من الدراسات الجراة على مدى ٤٠ عاماً ، و أهم العقبات التي تقف في وجه تطوير اللقاح أن المناعة الناتجة عن الفيروس ليست مدى الحياة ، تتراجع مع الزمن - لربما بشكل أكبر من الفيروسات الأخرى - و مدتها مختلف عليها و هي السبب وراء تكرار الخمج كما ذكرنا ، و اللقاحات المرشحة حالياً : اللقاحات الفرعية المنتقاة ضد بروتين الالتحام F أو اللقاحات الحية المضعفة المكيفة .

و تعدد التحديات التي تقف في وجه تطوير اللقاح كما يلي :

(١) الحاجة الي تلقيح الرضع الصغار الذين قد يستجيبوا بشكل غير ملائم للتلقيح .

(٢) يجب أن تحدد هوية اللقاحات المحفوظة بحيث تؤمن حماية ضد تحت نوعي الـRSV المختلفة A- B .

(٣) يجب أن تنقل هذه اللقاحات و تقدم للجهاز المناعي بحيث لا تحرض المرض ، و في هذا الغرض فإن تعطيل الفيروسات بالفورمالين أو بالادمصاص على الشب المساعد تبين أنها مؤذية في التجارب السابقة ، حيث أن المعطلة بالفورمالين قد سببت زيادة شدة المرض في الأفراد الذين تلقو اللقاح عام ١٩٦٠[٣٢] .

(٤) حتى الوقت فإن كل التجارب بغرض إنتاج لقاح حي مضعف أعطت إما لقاحات مضعفة بشكل غير كاف أو مضعفة كثيراً مما أدى إما إلى تطوير مرض أو عدم تطوير مناعة كافية على الترتيب .

(٥) لذا غالباً ما نحتاج لأكثر من نوع واحد من اللقاح لتطوير وقاية جيدة من الخمج التنفسي السفلي .

يهدف تطوير اللقاح حالياً إلى إنتاج لقاح ثابت وراثياً ، يحرض المناعة دون تطوير خمج ، و يؤمن حماية من المرض في حال تكرار التعرض للفيروس أو وقاية من خمج فيروسي شديد في الطرق التنفسية السفلية ، لذا فإن المقاربات الحديثة تهدف إلى استخدام تحت وحدات حديثة من الفيروس في صنع اللقاح ، و ما يترتب عنه من استخدام حامل لتحت الوحدات الفيروسية و عوامل مساعدة قادرة على تحريض استجابة مناعية كافية و بنفس الوقت تؤمن تحمل و أمان عالي ، ومن المطروح أيضاً للتطوير حالياً استخدام لقاحات من فيروسات معطلة بالحرارة تم تطفيرها بدقة لإضعاف فوعتها ،أما الأكثر وعداً هو اللقاحات المهندسة في المخابر من سلالات

RSV متأقلمة مع البرودة على غرار لقاحات الإنفلونزا الحية .[١] و يجب أن توفر وسائل تصنيع الـDNA العكوس تحسينات أخرى للقاحات الـ(cold passaged) المرشحة حالياً لصنع لقاحات مضعفة مرضياً ، ممنعة و ثابتة بالنمط الظاهري [٣٣] .

ثانياً : القسم العملي :

١. فكرة البحث :

تسليط الضوء على وسائل التشخيص المباشر السريعة لفيروس الـRSV المستعملة في أوروبا و أميركا بهدف التشخيص الباكر لأخماج الـRSV عند الرضع و الأطفال الصغار و دراسة مساهمة الـRSV في الإنتانات التنفسية كالتهاب القصيبات الشعرية في الأطفال بأعمار أقل من سنتين من العمر المشاهدة في بعض مشافينا .

٢. المشكلة العلمية :

١) يشكل الفيروس المخلوي التنفسي سبب رئيسي في إنتانات الطرق التنفسية عند الأطفال و أهم سبب لالتهاب القصيبات الشعرية في الأطفال دون السنتين من العمر .
٢) تستعمل الصادات الحيوية بشكل روتيني في التهابات القصيبات الشعرية عند الأطفال.
٣) لا يستخدم الـ(Ribavirin) في سورية لعلاج أخماج الـRSV الشديدة .
٤) يمكن أن يؤدي التشخيص الباكر إلى توفير استعمال الصادات الحيوية و يوجه نحو استخدام الصادات الفيروسية في الحالات العامة السيئة و الأطفال ذوي عوامل الخطورة و أطفال المنافس في الحواضن مما يؤدي إلى تقصير المرض و إنقاص مضاعفاته .
٥) لا تستعمل وسائل التشخيص السريعة في أقسام الإسعاف و العيادات في سورية .
٦) لا تستخدم وسائل الوقاية المنفعلة من هذا الفيروس في سورية عند المرضى المؤهبين و مرضى الربو .

٣. الهدف من البحث :

- دراسة انتشار الفيروس المخلوي التنفسي في الإنتانات التنفسية عند الأطفال بأعمار أقل من سنتين و المترافقة مع أعراض رئوية .
- دراسة استخدام وسائل التشخيص المباشر في سوريا لتحري أخماج الـRSV بشكل باكرمما يوفر استخدام الصادات الحيوية عند المرضى .
- المساعدة على وضع استطباب استخدام الصادات الفيروسية (Ribavirin) في الحالات العامة السيئة و حالات الاستشفاء التي تتطور إلى قصور تنفسي .
- دراسة استخدام وسائل التشخيص المباشر كونها عملية أكثر من تحري الأضداد في المصل للتوجه إلى الوقاية بالأضداد Palvizumab عند مرضى الربو حيث تحرض أخماج الـRSV المتكررة عندهم النوب الربوية .

٤. خطة العمل :

دراسة عينة ممثلة للأطفال المراجعين للعيادات و أقسام الإسعاف بأعراض تنفسية علوية مترافقة مع أعراض رئوية أو بأعراض التهاب قصيبات شعرية صريحة و الذين تقل أعمارهم عن سنتين من العمر .

و العمل على مرحلتين :

المرحلة الأولى : أخذ مسحة أنفية من الأطفال بعد موافقة الأهل و إجراء التحري المباشر عليها بواسطة الكيتات الإسبانية H&R RSV .

المرحلة الثانية : سحب عينات دموية من الأطفال المستقصين ثم تثفيل العينات و تجميدها و حفظها وتجميعها لإجراء تحري أضداد الـ Anti- RSV IgM فيها .

ملاحظة : حسب المراجع فإن الوسيلة المصلية المفضلة لتحري RSV هي تقصي أضداد IgG في عينيتن مصليتين بفارق زمني و يشخص الـRSV بوجود ارتفاع ملحوظ في عيارها .

و لكن نظراً لصعوبة الحصول على عينة مصلية ثانية من الأطفال المستقصين تم اعتماد anti-RSV IgM.

٥. الفترة الزمنية لجمع العينات :

بدأنا جمع العينات من ١٠/١٠ /٢٠١٠ وحتى ٢٠١١/٥/١ (بما يتوافق مع أشهر الموسم حسب المراجع العالمية) .

٦. مكان الدراسة :

- قسم الإسعاف و الإقامة المؤقتة و الإنتانية في مشفى الأطفال و إسعاف و عيادة قسم الأطفال في مشفى دمشق : حيث تم استخدام كيتات التحري المباشر لتحري الـRSV في المسحات البلعومية الأنفية و المفرزات التنفسية ، كما تم سحب العينات الدموية أيضاً .
- قسم المخبر في مشفى الأطفال و قسم المخبر في مشفى دمشق حيث تم تثفيل العينات الدموية و تجميدها و حفظها .
- قسم الطب المخبري – كلية الطب البشري – جامعة دمشق- مخبر المواساة : حيث تم أجراء اختبار الـanti-RSV IgM ELISA على العينات المصلية التي جمعت و حفظت .

٧. المواد و الطرائق :

٧-١ مرضى الدراسة : عينة ممثلة (١٩١ مريضاً) من الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال و قسم الأطفال في مشفى دمشق (العيادات و الإسعاف) و الذين يشتبه بإصابتهم بالفيروس المخلوي التنفسي (تقل أعمارهم عن السنتين و يأتون بأعراض تنفسية علوية مترافقة مع أعراض رئوية أو بأعراض التهاب قصيبات شعرية صريحة).

٧-٢ معايير إدراج المرضى في الدراسة :

- عمر أقل من سنتين.
- أعراض أنتان تنفسي علوي .
- أعراض تنفسية سفلية : سعال – زلة ....
- إصغائيات تدل على تشنج قصبي أو انسداد قصبي : وزيز – تطاول الزفير ...

٧-٣ جمع المعلومات :

تم أخذ المعلومات من أهل الطفل مباشرة وفق استمارات استبيانية تتحرى :

عمر الطفل – زمن بدء الاعراض- مكان الإقامة – عدد الأفراد في المنزل – قصة سابقة - عوامل خطورة و أمراض مرافقة – الحالة العامة – تطور المرض إن أمكن ...

٧-٤ استمارة جمع البيانات :

تم جمع المعلومات من الأهل على استمارات مطبوعة وفق الترتيب التالي :

استمارة جمع بيانات لدراسة انتشار الفيروس المخلوي التنفسي في الإنتانات التنفسية عند الأطفال و وسائل تشخيصة السريعة

رقم المريض :..... اسم الطفل :.....

تاريخ جمع العينة :..... مكان الإقامة :.....

اسم المشفى :..... عوامل مؤهبة :

نعم .....لا.....

عمر الطفل :..... الحالة العامة :

جيدة .....متوسطة .....سيئة .....

جنس الطفل :..... نوع المريض :

إسعاف .....إقامة مؤقتة .....

زمن بدء الأعراض :..... قبول طوابق .....عناية مشددة.....

عدد الأفراد في المنزل :.....

٧-٥ طرق الدراسة :

٧-٥-١ خطة العمل :

المرحلة الأولى : استخدام كيتات التحري المباشر Immunochromatographic) (ICT)Test) لإجراء اختبار الكشف عن الفيروس المخلوي التنفسي في المفرزات التنفسية .

المرحلة الثانية : جمع عينات دموية من الأطفال المستقصين في المرحلة الأولى ثم تثفيل العينات و فصل المصول و تجميدها و حفظها و تجميعها لإجراء تحري الأضداد Anti-RSV IgM بالإليزا عليها .

٧-٥-٢ المرحلة الأولى (العمل بكيتات التحري المباشر) :

٦-٥-٢-١كيت التحري المباشر :

تعريف :

و هو وسيلة كشف الـRSV بالتلوين المناعي للتحري النوعي عن مستضدات الـRSV في العينات البلعومية الأنفية البشرية للمساعدة على تشخيص الخمج بالفيروس المخلوي التنفسي .

وتتواجد كيتات التحري المباشر بعدة أسماء تجارية وكان استخدامها رائجاً في أوروبا و أميركا منذ بدايات القرن الحالي .



الشكل (١٠)- مثال تجاري عن كيت التحري المباشر



الشكل (١١)- مثال تجاري عن كيت التحري المباشر



الشكل (١٢)- مثال تجاري عن كيت التحري المباشر

و الكيت الذي استعملناه في دراستنا هو بالاسم التجاري RSV H&R (Vegal Pharmaceutical) الإسباني وورد أن حساسيته > ٩٥% ، و النوعية >٩٩% .



الشكل (١٣)- كيت التحري المباشر H&R RSV المستخدم في دراستنا

المبدأ في كيت التحري المباشر :

وسيلة مناعية نوعية لتحري مستضدات الـRSV في العينات البشرية الأنفية البلعومية . الغشاء في خط منطقة الاختبار مغطى بأضداد وحيدة النسيلة ضد مستضدات RSV وأثناء الاختبار تتفاعل العينة مع الجزيئات المغطاة بأضداد الـRSV المجففة مسبقاً على كيت الاختبار . يتحرك المزيج بعد إضافته نحو الأعلى بالخاصية الشعرية ، و في حال كانت النتيجة إيجابية فإن الأضداد الموجودة على الغشاء ستتفاعل مع المزيج و يعطي خطوط وحيدة اللون . ستظهر دائماً عصابة خضراء في خط الشاهد تؤكد على إضافة حجم كاف من المزيج (عبر المزيج بشكل جيد) و تعمل كشاهد داخلي للكواشف .

جمع العينة و التحضير في التحري المباشر :

أولاً :طريقة المسحة الأنفية البلعومية NP SWAP(Nasopharyngeal):

- نرجع الرأس إلى الخلف قليلاً .
- نثني رمح الماسحة القطنية لنتبع التقعر الأنفي البلعومي .
- ندخل الماسحة في المنخر إلى البلعوم الأنفي الخلفي حتى نصل إلى منطقة مقاومة .
- ندير الماسحة عدة مرات لنحصل على الخلايا المخموجة .
- و لعينة مثالية نكرر العملية مع المنخر الثاني .

هذه الطريقة غير مؤلمة لكن قد تحرض العصب مثلث التوائم قليلاً و تسبب الدماع وتكون كمية الفيروسات في هذه الطريقة أقل من تلك المأخوذة بطريقة الرشافة الأنفية البلعومية .

ثانياً : طريقة الرشافة الأنفية البلعومية : (بحاجة إلى جهاز سحب مفرزات ، قثطرة سحب عقيمة) :

- ندخل عدة قطرات من محلول سالين في كل منخر .
- ندخل قثطرة من خلال المنخر إلى البلعوم الأنفي الخلفي .
- نطبق سحب لطيف مستخدمين حركات دائرية و نسحب القثطرة ببطء .
- و لعينة مثالية نعيد الإجراء مستخدمين المنخر الثاني .

نرسل العينة على المخبر بسرعة (حساسية الاختبار تقل مع الوقت) نبرد العينة إلى ٢-٤ درجة مئوية خلال الحفظ و النقل .

الإجراءات في استخدام كيت التحري المباشر :

- يجب أن نترك الكيتات و العينات و الوقاء في درجة حرارة الغرفة ١٣-١٥ درجة مئوية قبل الاختبار و يجب ألا نفتح الغلاف حتى نكون جاهزين لإجراء الاختبار .
- و كي نتعامل مع الغسالة الأنفية البلعومية أو الرشافة فنحن بحاجة إلى ممص و أنبوب اختبار خاص بكل عينة .
- في حال أخذت مسحة : فإننا نضيف ١٥ نقطة من محلول diluent B في أنبوب الاختبار، نضع فيه الماسحة القطنية الأنفية البلعومية نمزج و نحاول استخلاص أكبر كمية ممكنة من السوائل من الماسحة القطنية . نخرج الكيت من غلافه و نستعمله بأقصى سرعة ممكنة. و طبعاً نستخدم كيت مستقل لكل عينة . نضع بدقة خمسة نقط في بئر العينة و نبدأ الميقاتية و نقرأ النتيجة بعد١٠-١٥ دقيقة من إضافة العينة .
- في حال أخذ الغسالة أو الرشافة الأنفية البلعومية : فإننا نأخذ ستة نقاط من الغسالة أو الرشافة الأنفية البلعومية نضعها في أنبوب الاختبار و نضيف إليها ثلاث نقاط من diluents B و نمزج جيداً ثم نأخذ منها خمسة نقاط و نضعها في بئر الكيت بعد أن نخرجه من غلافه و ننتظر أيضاً ١٠-١٥ د قبل القراءة .

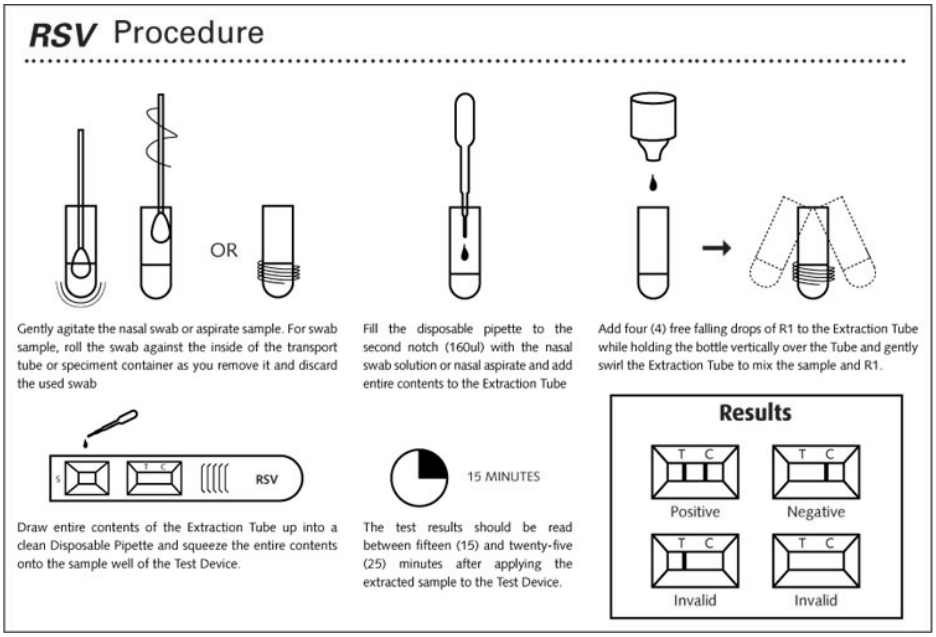
قراءة النتيجة بالتحري المباشر :

النتيجة الإيجابية Positive: يظهر خطان عرضياً في النافذة الوسطى في منطقة خط النتيجة : خط اختبار أحمر معلم بالحرف T ، و في منطقة خط الشاهد : خط شاهد أخضر بجانب الحرف C .

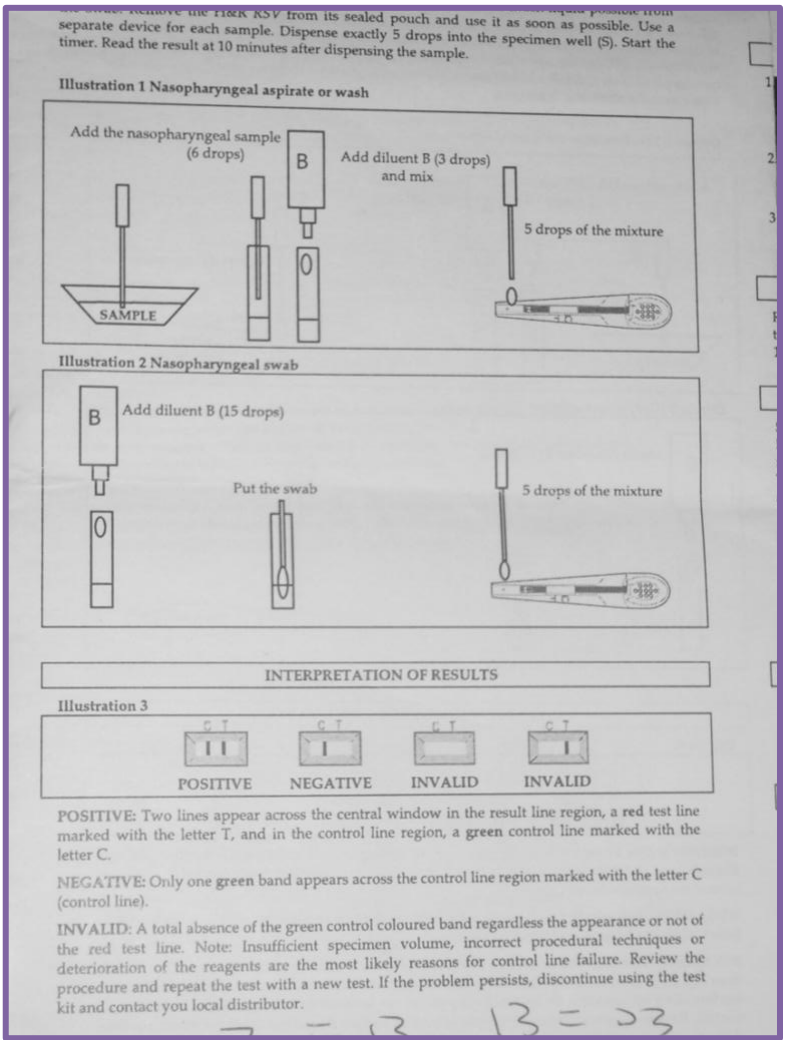
النتيجة السلبية Negative : لا يظهر خط اختبار أحمر معلم بالحرف T ، و في منطقة خط الشاهد : يظهر خط شاهد أخضر بجانب الحرف C .

النتيجة الغير صالحة Invalid : غياب كامل لعصابة الشاهد الخضراء بغض النظر عن ظهور العصابة الحمراء في خط الاختبار .

ملاحظة : أهم أسباب فشل خط الشاهد عدم كفاية حجم العينة ، إجراءات تقنية غير صحيحة أو تلف الكواشف ، يجب مراجعة الإجراءات و إعادة الاختبار بكيت جديد ، و إذا استمرت المشكلة يوقف استخدام الكيت و يتم الاتصل بالموزع المحلي للمنتج .



الشكل (١٤)- شكل يوضح مراحل العمل في أحد كيتات التحري المباشر .



الشكل (١٥) مراحل العمل في كيت التحري المباشر الذي استخدمناه في دراستنا

ملاحظات على تفسير النتائج في التحري المباشر :

- كثافة عصابة الخط الأحمر في منطقة خط الاختبار ستتغير معتمدة على تركيز المستضد في العينة ، أياً كان فإن لا القيمة الكمية و لا معدل زيادة المستضدات يمكن تحريه بهذا الاختبار النوعي .
- و بالاعتماد على كثافة الخط الأحمر و للاستئناس عن كمية الطرح الفيروسي سيتم تصنيف النتيجة الإيجابية بالتحري المباشر إلى (و ذلك مقارنة مع الشاهد) :

إيجابي ضعيف – إيجابي – إيجابي بشدة .

٧-٥-٢-٢ خطوات العمل في المرحلة الأولى (استخدام كيتات التحري المباشر) :

- بعد موافقة الأهل قمنا باخذ مسحات انفية بلعومية باستخدام الماسحات القطنية العقيمة من كلا المنخرين عند الطفل كما ورد في طرق جمع العينات ، و كوننا نتعامل مع أطفال دون السنتين من العمر فقد اضطررنا في بعض المرضى لأسباب تشريحية (لا تتيح استخدام الماسحات القطنية للوصول إلى البلعوم الأنفي) إلى أخذ رشافة أنفية بلعومية بحقن ٢-٣ نقاط من سيروم فيزيولوجي في كلا المنخرين ثم سحب الرشافة بإجاصة مطاطية .
- أجرينا الاختبار على المسحات و الرشافات كما هو وارد مع الكيت باستخلاص المفرزات من الماسحات القطنية بمخفف اللزوجة Diluent ، و تمديد الرشافات الأنفية البلعومية به ، ثم إضافة خمسة نقط من المحاليل المحضرة إلى الآبار المتوسطة من الكيتات .
- بعد الانتظار ١٠-١٥ دقيقة قرأت النتائج حسب الخطوط وحيدة اللون الظاهرة في بئر الكيت كما شرح سابقاً .

٧-٥-٣ المرحلة الثانية (الكشف عن أضداد Anti-RSV IgM بالإليزا):

٧-٥-٣-١ كيت الـ Anti-RSV IgM ELISA :

تعريف كيت الـAnti-RSV IgM DRG ElISA :

وسيلة للمقايسة المناعية الممتزة بالأنزيم ، أحد المواد المتفاعلة الموسومة بالإنزيم تحول ركازة مولدة للون إلى طورها الملون ، فتغير لون الركازة يدل على ارتباط المادة الموسومة بالإنزيم الذي يتناسب مع تركيز المادة التي نكشف عنها .

محتويات كيت الـAnti-RSV IgM ELISA :

١. يتكون الكيت من ٩٦ بئراً مغطاة بمستضدات الفيروس المخلوي التنفسي .
٢. محلول ممدد للعينات ملون بالأصفر جاهز للاستخدام .
٣. IgG rf sorbent ملون بالأصفر يحتوي أضداد مضادة للأضداد الإنسانية من النمط IgG .
٤. شاهد إيجابي ملون بالأصفر معلب بالأحمر جاهز للاستخدام .
٥. شاهد سلبي ملون بالأصفر و معلب بالأصفر جاهز للاستخدام .
٦. cut off control ملون بالأصفر معلب بالأسود جاهز للاستخدام .

٧. قارن الإنزيم enzyme conjucate ملون بالأحمر و هي أضداد للأضداد الإنسانية IgM مرتبطة ببيروكسيداز حمرة الفجل horseradish .
٨. محلول الركيزة substrate solution جاهز للاستخدام (تيترا ميتيل بنزيدين) .
٩. محلول الإيقاف stop solution جاهز للاستخدام (يجب تجنب تماسه مع البشرة يمكن أن يسبب تهيج البشرة و حروق) .
١٠. محلول الغسيل wash solution و يجب تحضيره .



الشكل (١٦)- كيت الـAnti-RSV IgM ELISA

طريقة العمل :

١ . نضع الشواهد الإيجابية و السلبية و الـ cutt-off في الآبار المخصصة لها .

٢. نمدد العينات و نضعها مع الشواهد الإيجابية و السلبية و الـ Cut-off control في الآبار المخصصة لها .

٣. حضن ٦٠ دقيقة في درجة ٣٧ مئوية .

٤. غسيل خمس مرات .

٥. إضافة Enzyme-conjugate .

٦. حضن ٣٠ دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

٧ . غسيل خمس مرات .

٨ . إضافة الركازة .

٩. حضن ١٥ دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

١٠. إضافة stop-solution محلول الإيقاف .

١١. قراءة الكثافة الضوئية خلال ثلاثين دقيقة على طول موجة 450/620 nm .

تقييم نتائج الـ EIISA :

تتم مقارنة قيم الامتصاص بعد قراءتها كما يلي : (Co=C1+C2/2)

١. تعتبر النتيجة إيجابية إذا كانت قيمة الامتصاص > ١,١ × CO
٢. تعتبر النتيجة في المنطقة الرمادية إذا كان الامتصاص :

١,١ ×CO > الامتصاص > ٠,٩ × CO

و عندها يجب ان يعاد الاختبار بعينة مصلية جديدة بعد ٢-٤ اسابيع و إذا بقيت في المنطقة الرمادية فالنتيجة سلبية .

٣. تعتبر النتيجة سلبية إذا كان الامتصاص < ٠,٩ × CO

٧-٥-٣-٢ خطوات العمل في المرحلة الثانية (الكشف عن Anti-RSV IgM بالإليزا):

- قمنا بسحب عينات دموية من الأطفال المستقصين في المرحلة الأولى على أنابيب جافة .
- ثفلت العينات و فصلت مصولها .
- حفظت بالتجميد في درجة حرارة 20- درجة مئوية .
- تم إجراء اختبار الـELISA يدوياً على العينات المصلية المحفوظة على مجموعتين باستخدام كيتي ELISA كل منهما يستوعب ٩١ عينة .
- قرأت الامتصاصات على جهاز الـELISA : Labsystems-multiskan EX .

٧-٥-٤ طرق الدراسة الإحصائية :

أجريت الدراسة الإحصائية للنتائج كما يلي :

- تم إدخال البيانات في برنامج EXCEL و تم تدقيق الإدخال .
- تم تحليل النتائج باستخدام برنامج SPSS (الإصدار 16) .
- حسبت المتوسطات و الانحرافات المعيارية للمتوسطات الكمية ، و النسب المئوية للمتغيرات الكيفية .
- تمت مقارنة المتوسطات باستخدام الـANOVA .
- تمت مقارنة المتغيرات الكيفية باستخدام كاي مربع على مستوى الدلالة P=0.05 .

٨. النتائج :

٨-١ الدراسة المخبرية :

٨-١-١ نتائج التحري المباشر :

جمعت العينات الأنفية البلعومية للتحري المباشر من المرضى المطابقي لمعايير الدراسة من تاريخ ٢٠١٠/١٠/١٠ حتى ٢٠١١/٥/١، تم جمع ١٩١ عينة أنفية بلعومية (مسحة أو رشافة) و أجري التحري المباشر عليها ضمن قسم الإسعاف أو العيادة أو الإقامة المؤقتة مباشرةً بعد جمع العينة ، كانت من بينها ٨٨ عينة إيجابية بالتحري المباشر أي بنسبة ٤٦,١ % :

- ٥٧ ذكراً ، ٣١ أنثى .
- ١٢ كانوا بقصة سابقة مشابهة .
- ٣ بعوامل مؤهبة (قلبية ، رئوية ، مناعية) .
- ٧ بحالة مرضية شديدة أو استشفاء .

٨-١-٢ نتائج الـELISA :

أجري اختبار الإليزا Anti-RSV IgM باستخدام كيتين كل منهما يستوعب ٩١ عينة أي أجري الاختبار على ٩١+٩١=١٨٢ عينة مصلية (جمعت ما بين ٢٠١٠/١٠/١٠- ٢٠١١/٣/١٤) وقيمت النتائج كما يلي :

- **في الكيت الأول :** كانت قيم الامتصاص لـ cut off control :(C1=0.473 ، C2=0.456) ، CO=(C1+C2)/2=(0.473+0.456)/2=0.464 .

و اعتبرت النتيجة :

إيجابية إذا كان الامتصاص > ٠,٥١

٠,٥١> المنطقة الرمادية > ٠,٤١٧

سلبية < ٠,٤١٧ .

- **و في الكيت الثاني :** كانت قيم Cut off control : (C1=0.507 ، C2=0.500 ، Co=0.50035) .

و تعتبر النتيجة :

سلبية :إذا كان الامتصاص <٠,٤٥

٠,٥٥> المنطقة الرمادية > ٠,٤٥

إيجابية : إذا كان الامتصاص > ٠,٥٥

و بمقارنة الامتصاصيات كانت نتائج الـ ELISA :

١٩ عينة إيجابية بالإليزا من ١٨٢ عينة أجري عليها الاختبار أي بنسبة ١٠,٤٤%

١١ من العينات الإيجابية الإليزا كانت إيجابية بالتحري المباشر .

٨-١-٣ مقارنة نتائج التحري المباشر بالـ ELISA :

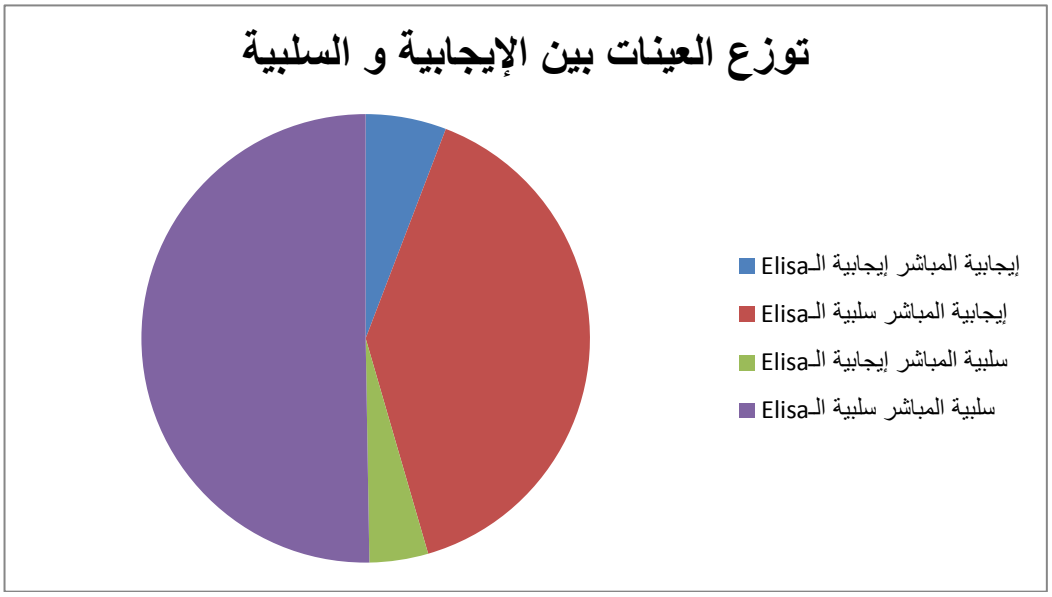
توزعت العينات بين الإيجابي و السلبي بالتحري المباشر و الـEIISA حسب الجدول التالي :

	إيجابية التحري المباشر	سلبية التحري المباشر	المجموع
إيجابية الـELISA	١١	٨	١٩
سلبية الـELISA	٧٥	٨٨	١٦٣
المجموع	٨٦	٩٦	١٨٢

جدول (١) توزع العينات حسب نتائجها بالتحري المباشر و الـELISA

- **و تكون النسبة المئوية الكلية (نتائجي الكيتين) لإيجابية الإليزا من كل إيجابيات المباشر :** ١١/٨٦ = ١٢,٧٩% .
- **و تكون النسبة المئوية لإيجابية التحري المباشر الكلية من الـELISA :** ١١/١٩= ٥٧,٨٩ % .
- **النسبة المئوية للعينات التي أبدت إيجابية سواء بالـ ELISA أو بالتحري المباشر :** ٥٠,٢٦ % .

و إذا رسمنا تمثيل بياني Pie-chart لتوزع النتائج بين الإيجابي والسلبي بالتحري المباشر و الـELISA نحصل على الشكل التالي :



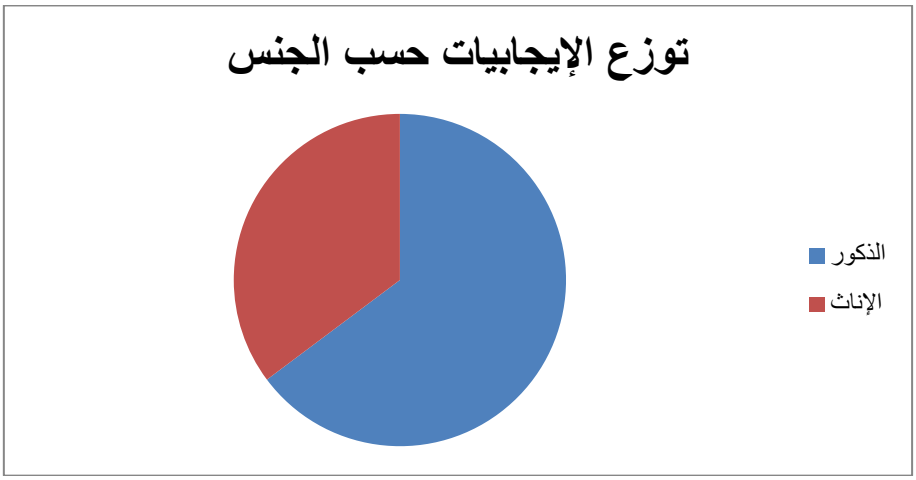
الشكل (١٧) التمثيل البياني لتوزع العينات بين الإيجابيات و السلبيات بالـتحري المباشر و الـELISA

٨-٢ الدراسة السريرية :

٨-٢-١ توزع إيجابيات التحري المباشر حسب الجنس :

٨٨ عينة إيجابية بالتحري المباشر تتوزع بين : (٥٧ ذكراً ، ٣١ أنثى) بالنسب المئوية التالية :

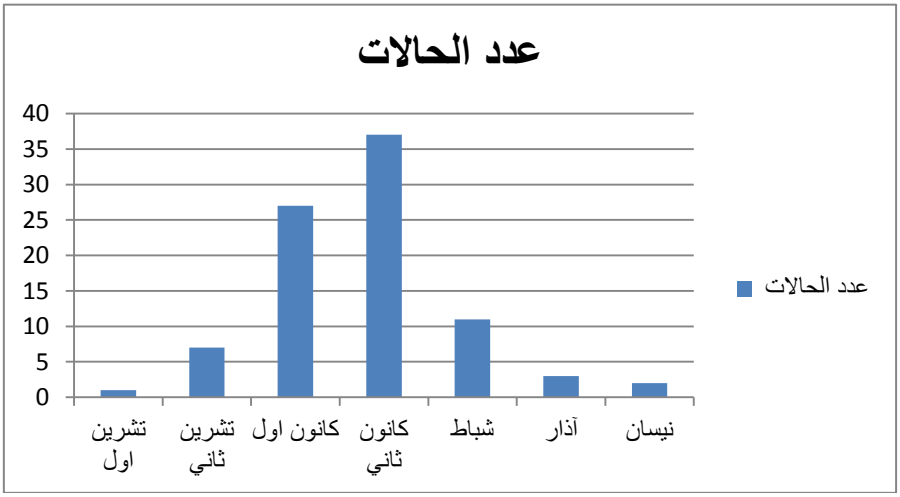
(٨٨/٥٧) *١٠٠= ٦٤,٧٧ % ذكور
(٨٨ /٣١) *١٠٠= ٣٥,٢٣ % إناث
أي بنسبة ١:١,٨٤ بين الذكور و الإناث .



الشكل (١٨)- التمثيل البياني توزع الإيجابيات حسب الجنس

٨-٢-٢ توزع نتائج التحري المباشر حسب أشهر الدراسة :

توزعت العينات الـ ٨٨ الإيجابية بالتحري المباشرحسب الأشهر كما يلي : عينة واحدة إيجابية في تشرين أول من ١٥ مدروسة ، ٧ عينات إيجابية في تشرين ثاني من ٣٢ عينة مدروسة ، ٢٧ عينة إيجابية في كانون أول من ٤٤ عينة مدروسة ، ٣٧ عينة إيجابية في كانون ثاني من ٥١ عينة مدروسة ، ١١ عينة إيجابية في شباط من ٢٧ عينة مدروسة ، ٣ عينات إيجابية في آذار من ١٣ عينة مدروسة ، عينتان إيجابيتان في نيسان من ٩ عينات مدروسة .

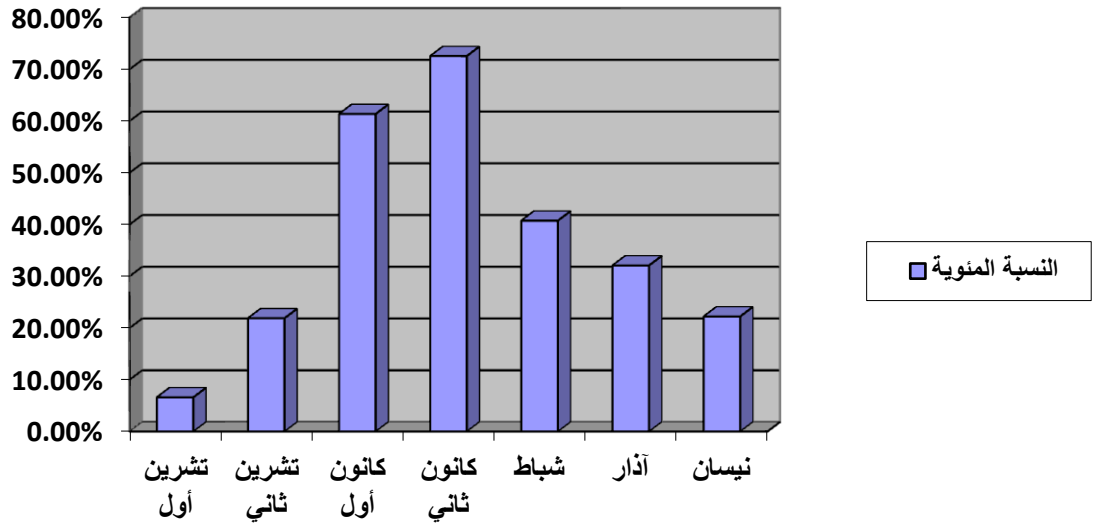


الشكل(١٩)- التمثيل البياني لعدد الحالات الإيجابية حسب أشهر السنة

و كانت النسب المئوية للإيجابية في الأشهر كما يلي :

نسبة الإيجابية في تشرين أول ١٥/١ *١٠٠ = ٦,٦٧ %
نسبة إيجابية في تشرين ثاني ٣٢/٧ * ١٠٠= ٢١,٨٨ %
نسبة الإيجابية في كانون أول ٢٧/ ٤٤*١٠٠= ٦١,٣٦ %
نسبة الإيجابية في كانون ثاني ٥١/٣٧*١٠٠= ٧٢,٥٥ %
نسبة الإيجابية في شباط ٢٧/١١ *١٠٠= ٤٠,٧٤ %
نسبة الإيجابية في اذار ١٣/٣ * ١٠٠ = ٢٣,٠٨ %
نسبة الإيجابية في نيسان ٩/٢ * ١٠٠ = ٢٢,٢٢ %

بدأت نسبة الإيجابيات بالارتفاع في تشرين ثاني و كانت الذروة في كانون ثاني مع نسبة عالية في كل من كانون أول و شباط ، واستمرت النسبة عالية حتى شهر نيسان .

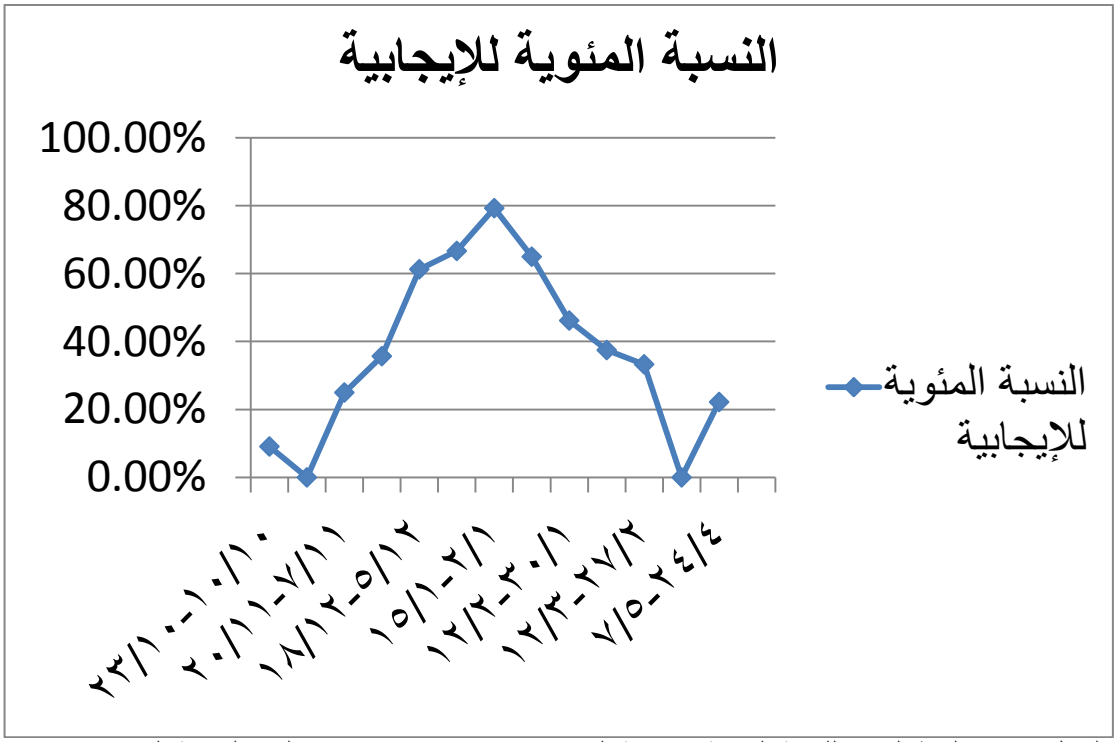


الشكل (٢٠)- النسبة المئوية لإيجابية الفيروس في دراستنا حسب أشهر الموسم

- و إذا قسمنا الفترة الزمنية للدراسة إلى وحدات من أسبوعين فتكون النسبة المئوية للإيجابية كما يلي :

الفترة الزمنية	نسبة الإيجابية المئوية
10/10-23/10	9.1%
24/10-6/11	0%
7/11-20/11	25%
21/11-4/12	35.7%
5/12-18/12	61.3%
19/12-1/1	66.7%
2/1-15/1	79.3%
16/1-29/1	65%
30/1-12/2	46.2%
13/2-26/2	37.5%
27/2-12/3	33.3%
24/4-7/5	22.2%

جدول (٢) الإيجابيات في فترة الدراسة مقسمة إلى وحدات من أسبوعين



الشكل (٢١)- الخط البياني للنسبة المئوية لإيجابية الفيروس في دراستنا عند تقسيم المدة الزمنية إلى وحدات من اسبوعين

نلاحظ من المخطط السابق بعد تقسيم الفترة الزمنية إلى وحدات من أسبوعين أن ذروة الإيجابيات كانت بين ١/٢-١/١٥ في عام ٢٠١١ في موسم ٢٠١٠-٢٠١١.

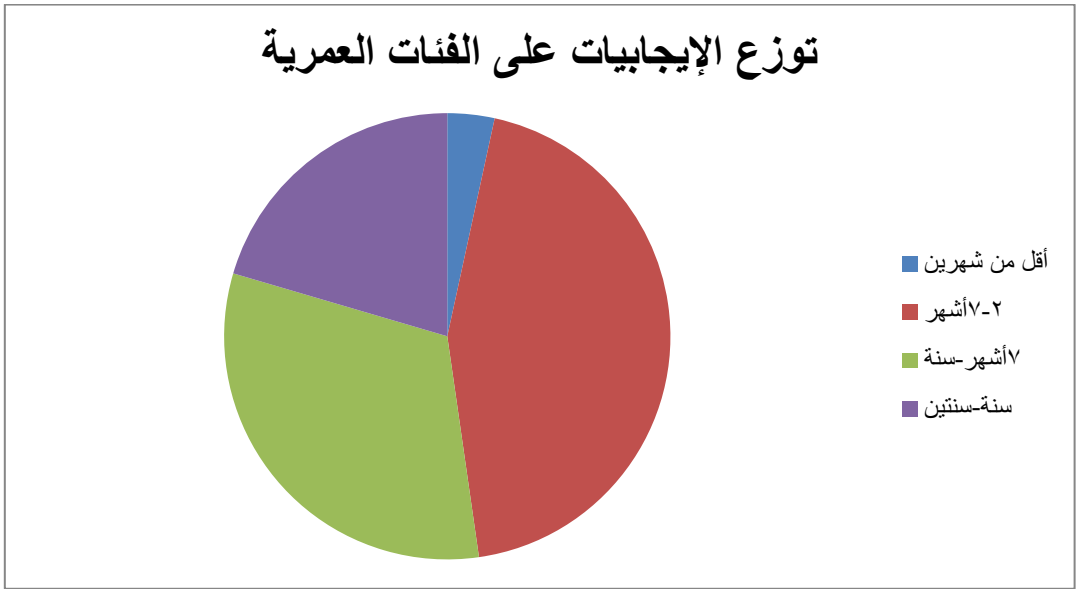
٨-٢-٣ دراسة الإيجابية حسب العمر:

بدراسة أعمار مرضى البحث المثبت لديهم الفيروس المخلوي التنفسي بالتحري المباشر: (وعددهم ٨٨) وجد : ثلاثة مرضى دون الشهرين من العمر (٨٨/٣) أي بنسبة ٣,٤١% من حالات الـRSV في هذه الدراسة ، ٣٩ مريضاً بين الشهرين و السبعة أشهر من العمر (٨٨/٣٩) أي بنسبة مئوية ٤٤,٣٢% من حالات الـRSV في هذه الدراسة ، و ٢٨ مريض بأعمار تتراوح بين السبعة أشهر و السنة (٨٨/٢٨) أي بنسبة مئوية ٣١,٨٢ % ، و ١٨ مريض بين السنة و السنتين من العمر (٨٨/١٨) بنسبة مئوية ٢٠,٤٥ % من حالات الـRSV في هذه الدراسة .

دون شهرين من العمر : ٣ / ٨٨ *١٠٠= ٣,٤١ %
شهرين≤عمر<٧ أشهر: ٨٨/٣٩ *١٠٠ = ٤٤,٣٢ %
٧ أشهر≤عمر≤سنة : ٢٨ / ٨٨*١٠٠= ٣١,٨٢ %
سنة<عمر ≤سنتين : ٨٨/١٨ *١٠٠ = ٢٠,٤٥ %

الفئة العمرية	عدد العينات الإيجابية	النسبة المئوية
عمر أقل من شهرين	٣	٣,٤١ %
شهرين≤عمر<٧أشهر	٣٩	٤٤،٣٢%
٧ أشهر≤عمر≤سنة	٢٨	٣١,٨٢%
سنة<عمر≤سنتين	١٨	٢٠,٤٥%
المجموع	٨٨	١٠٠%

جدول (٣) توزع الإيجابيات على الفئات العمرية و مساهمتها من مجمل الإيجابيات



الشكل(٢٢)- التمثيل البياني لتوزع الإيجابيات على الفئات العمرية

و إذا درسنا نسبة الإيجابية في العينات الممسوحة من الفئات العمرية أي نسبة الإيجابية في كل فئة عمرية نجد : ستة عينات مدروسة بأعمار أقل من شهرين من بينها ثلاثة إيجابية الـRSV بالتحري المباشر(٦/٣) بنسبة مئوية ٥٠% ، ٧٤ عينة مدروسة بأعمار تتراوح بين الشهرين و السبعة أشهر من بينها ٣٩ عينة إيجابية (٧٤/٣٩) بنسبة مئوية ٥٢,٧% ، ٦٤ عينة مدروسة بأعمار تتراوح بين السبع أشهر و السنة كانت ٢٨منها عينة إيجابية (٦٤/٢٨) بنسبة مئوية

٤٣,٧٥ % ، ٤٧ عينة مدروسة بأعمار تتراوح بين السنة و السنتين كانت منها ١٨ عينة إيجابية بالتحري المباشر (٤٧/١٨) بنسبة مئوية ٣٨,٣ % .

الأيجابية في الأعمار< ٢ أشهر : ٦/٣*١٠٠ = ٥٠ %
شهرين≤عمر<٧ أشهر : ٧٤/٣٩*١٠٠ = ٥٢,٧ %
٧ أشهر≤عمر≤سنة : ٦٤/٢٨ * ١٠٠ =٤٣,٧٥ %
سنة<عمر≤سنتين : ٤٧/١٨*١٠٠ = ٣٨,٣ %

الفئة العمرية	عدد العينات	العينات الإيجابية	العينات السلبية	النسبة المئوية للإيجابية
عمر أقل من شهرين	٦	٣	٣	٥٠ %
شهرين≤عمر<٧أشهر	٧٤	٣٩	٣٥	٥٢,٧ %
٧ أشهر≤عمر≤سنة	٦٤	٢٨	٣٦	٤٣,٧٥%
سنة<عمر≤سنتين	٤٧	١٨	٢٩	٣٨,٣ %
المجموع	١٩١	٨٨	١٠٣	٤٦,١ %

جدول (٤)- نسبة الإيجابية في كل فئة من الفئات العمرية

٨-٢-٤ الربط مع قصة سابقة لالتهاب القصيبات الشعرية :

٥٢ مريضاً بقصة سابقة لالتهاب قصيبات شعرية من بينهم : ١٢ مريضاً كانو إيجابيي الـRSV بالتحري المباشر أي بنسبة : ٥٢/١٢= ٢٣,١ % .

٨-٢-٥ الربط مع وجود عوامل مؤهبة (ضعف مناعي ، فشل نمو ، أمراض أخرى ، أمراض قلبية) :

١٢ مريضاً ذوو عوامل مؤهبة كان من بينهم ٣ إيجابيو النتائج بالتحري المباشر أي بنسبة ٢٥ % .

ربع المرضى ذوي العوامل المؤهبة كانت الـRSV سبباً للإنتان التنفسي عندهم .

٨-٢-٦ توزع الإيجابيات على فئات زمن جمع العينة بالنسبة لبدء الأعراض :

بدراسة وقت إجراء اختبار التحري المباشر عن الـRSV بالنسبة لبدء المرض السريري توزع الـ٨٨ مريضاً إيجابيو التحري المباشر كما يلي : ٤٣ عينة إيجابية خلال ٢-٤ أيام من بدء الأعراض (٨٨/٤٣) بنسبة مئوية ٤٨,٨٧ % من كل الإيجابيات بالتحري المباشر ، و كانت ٣٥ عينة إيجابية خلال أربعة أيام لأسبوع من بدء الأعراض (٨٨/٣٥) بنسبة مئوية ٣٩,٧٧ % ، تم جمع العينة و إجراء الاختبار في عشرة عينات إيجابية بعد أكثر من أسبوع من بدء الأعراض (٨٨/١٠) أي بنسبة مئوية ١١,٣٦ % .

اختبار أجري خلال ٢-٤ أيام من بدء الأعراض : ٤٣/ ٨٨ = ٤٨,٨٦ %

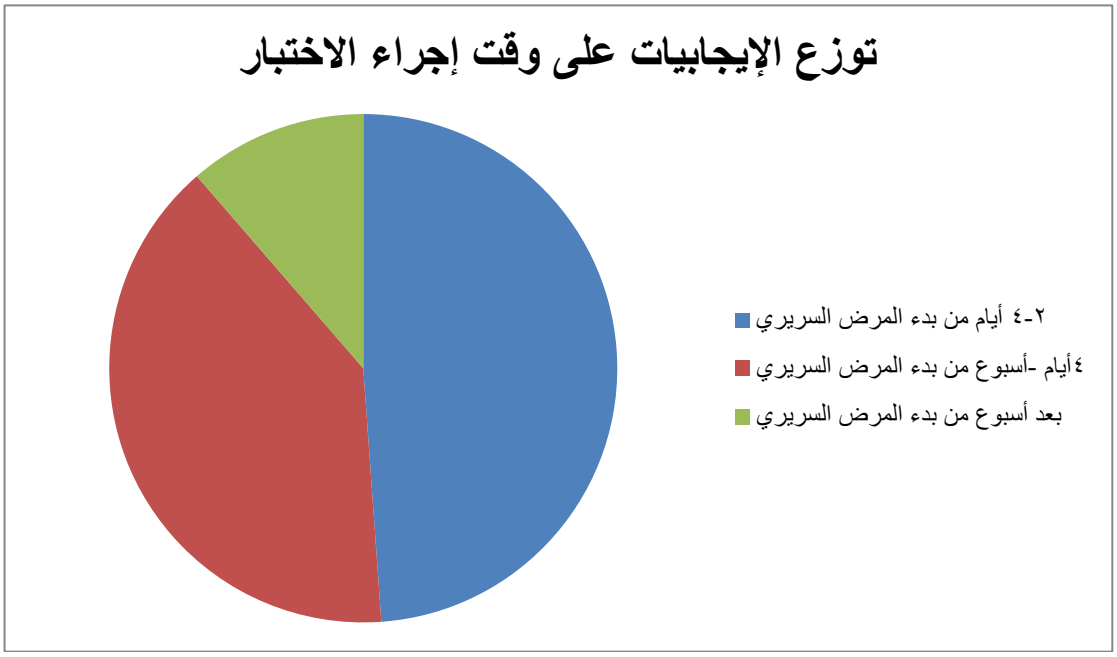
خلال ٥ أيام - لأسبوع من بدء الأعراض : ٨٨/٣٥ = ٣٩,٧٧ %

بعد أكثر من أسبوع من بدء الأعراض : ١٠/ ٨٨= ١١,٣٦ %

نلاحظ أن النسبة الأكبر من الإيجابيات كانت في الفئة الأولى خلال ٢-٤ أيام من بدء الأعراض .

جمع العينة بالنسبة لزمن بدء الأعراض	عدد العينات الإيجابية	النسبة المئوية من مجموع الإيجابيات
٢-٤ أيام	٤٣	%٤٨,٨٦
٥أيام – أسبوع	٣٥	%٣٩,٧٧
> أسبوع	١٠	%١١,٣٦
المجموع	٨٨	%١٠٠

جدول (٥)- توزع الإيجابيات على فئات حسب زمن أخذ العينة بالنسبة لبدء المرض السريري



الشكل (٢٣)- التمثيل البياني لتوزع الإيجابيات على وقت إجراء الاختبار بالنسبة لبدء المرض سريرياً

و إذا درسنا نسبة الإيجابية في كل فئة من فئات وقت جمع العينة بالنسبة إلى بدء الأعراض نجد ما يلي :

تحري مباشر أجري خلال ٢-٤ أيام بالنسبة لبدء الأعراض : (٩٥/٤٣) ٤٥,٣ %

تحري مباشر أجري خلال ٥أيام –أسبوع من بدء الأعراض : (٦٤/٣٥) ٥٤,٧ %

تحري مباشر أجري بعد أكثر من أسبوع من بدء الأعراض : (٣٢/١٠) ٣١,٣ %

فئة جمع العينة	مجمل العينات المدروسة	العينات الإيجابية	النسبة المئوية
٢-٤ أيام	٩٥	٤٣	%٤٥,٣
٥ أيام-أسبوع	٦٤	٣٥	%٥٤,٧
< أسبوع	٣٢	١٠	%٣١,٣
المجموع	١٩١	٨٨	

جدول(٦) نسبة الإيجابية في كل فئة من فئات زمن جمع العينة بالنسبة لبدء الأعراض

٨-٢-٧ الربط مع الحالة العامة و الاستشفاء :

من بين ١٦ طفلاً كان لديهم حالة مرضية شديدة (حالة عامة سيئة ، استشفاء ،عناية مشددة، تنفس اصطناعي) كان ٧ منهم إيجابيي التحري المباشر عن الفيروس أي بنسبة ٤٣,٧٥ % منهم أي ما يقارب النصف و لم يكن أي من هؤلاء المرضى موضوع على معالجة بالـRibavirin بل كانوا على خطة علاج بصادات واسعة الطيف .

٨ ٣ الدراسات الإحصائية :

٨-٣-١ دراسة علاقة العمر بالتحري :

[ملحق جداول إحصائية (١)-(٢)]

عندما درست العلاقة بين العمر و التحري لوحظت علاقة عكسية (كلما صغر العمر كان احتمال إيجابية التحري أكبر) و كانت قيمة Pearson correlation (0,138-) و لكن هذه العلاقة لم تصل إلى مستوى معتد (جوهري) إحصائياً (P=0.06) و قد يكون السبب صغر حجم العينة .

وبدراسة العلاقة باستخدام الـAnova كانت قيمة الاختبار الإحصائي (0.05>0.012) و هي تدل على مغزى إحصائي أي أن العمر ذو علاقة عكسية مع إيجابية التحري .

٨ ٣ ٢ دراسة علاقة التحري بالسوابق :

[ملحق جداول إحصائية (٣)-(٤)]

بدراسة العلاقة بين إيجابية التحري التحري و السوابق المرضية كانت قيمة الاختبار الإحصائي باختبار كاي مربع (0.05>0.253) و بالتالي لا يوجد مغزى إحصائي أي لا علاقة بين إيجابية التحري و السوابق المرضية إحصائياً .

٨ ٣ ٣ تمت دراسة علاقة السكن الذي قد يشير إلى الوضع الاجتماعي للأسرة بناء على تصنيفها إلى (دمشق –ريف دمشق محافظات) بإيجابية التحري .

[ملحق جداول إحصائية (٥)-(٦)]

بدراسة العلاقة بين إيجابية التحري و مكان الإقامة باختبار كاي مربع كانت قيمة الاختبار الإحصائي (P=0.326>0.05) و بالتالي لا علاقة بين إيجابية التحري و مكان الإقامة إحصائياً .

٨ ٣ ٤ تمت دراسة علاقة إيجابية التحري بعدد الأفراد في المنزل :

[ملحق جداول إحصائية (٧)-(٨)]

بدراسة العلاقة بين إيجابية التحري و عدد الأفراد في المنزل كانت قيمة الاختبار الإحصائي (0.829>0.05) و بالتالي لا مغزى إحصائي لها و لا علاقة بين إيجابية التحري و عدد الافراد في المنزل إحصائياً .

٩. مناقشة النتائج :

- ✓ تمت دراسة ١٩١ طفلاً من المراجعين لعيادات الأطفال و أقسام الإسعاف في كل من مشفيي الأطفال و مشفى دمشق و الذين تنطبق عليهم معايير الإدراج في البحث : عمر أقل من سنتين ، أعراض تنفسية علوية مع أعراض رئوية أو إصغائيات توحي بتشنج قصبي ، تم جمع العينات على مدى ستة اشهر و أجري التحري المباشر عن الـRSV بالكيتات المناعية اللونية (ICT) على جميع مرضى البحث (١٩١) بينما أجري اختبار الـElISA Anti-RSV IgM على ١٨٢ منهم ، كانت ٨٨ عينة من أصل ١٩١ إيجابية بالتحري المباشر أي بنسبة ٤٦,١% أي ما يقارب نصف الحالات ، و كانت ١٩ عينة إيجابية من أصل ١٨٢ باختبار الإليزا أي بنسبة ١٠,٤٤% ، و أبدى ٩٦ مريضاً إيجابية بالاختبارالمباشر مع/أو إيجابية بالـElISA من أصل ١٩١ طفلاً مدروس (١٩١/٩٦) بنسبة مئوية ٥٠,٢٦ % و هذا يتوافق مع ما ورد في المراجع العالمية : أن الفيروس المخلوي التنفسي مسؤول عما يزيد عن نصف حالات التهاب القصيبات الشعرية ، و نلاحظ أن استجابة أضداد Anti-RSV IgM كانت ضعيفة (١٠,٤٤%) فقط و هذا متوافق مع أحد المراجع :حيث ورد أن استجابة أضداد الـIgM في الـRSV غائبة أو ضعيفة جداً [٣٤] (و كما ذكرنا سابقاً أن الاختبار المفضل مصلياً لتحري الـRSV هو كشف ارتفاع عيار الأضداد Anti-RSV IgG في عينتين مصليتين بفاصل زمني و لكن استبعد الاختبار نظراً لصعوبة الحصول على عينة دموية ثانية من مرضى البحث)، و قد يعزى السبب إلى أن أضداد الـIgM تظهر استجابتها خلال أسبوع و أن فترة جمع العينات الدموية من المرضى بالنسبة لظهور الأعراض السريرية كانت غالباً باكرة خلال ٢-٤ أيام .
- ✓ و بما أن الفيروس المخلوي التنفسي يسأل عما يقارب من نصف الحالات أو يزيد من التهاب القصيبات الشعرية فيمكننا أن نقول أن كيتات التحري المباشرعن الـRSV كانت ذات حساسية مقبولة في الدراسة إذ كانت ٤٦,١% من العينات إيجابية بالتحري المباشر.
- ✓ كان الفيروس ذو رجحان لإصابة الذكور حيث كانت الإيجابيات بالتحري المباشر بنسبة ١,٨٤:١ بين الإناث والذكور و هذا متوافق مع ما ورد في المراجع العالمية عن رجحان إصابة الفيروس للذكور بنسبة ١,٥:١ مع زيادة نسبية في إصابة الذكور في دراستنا ، و قد يعزى السبب إلى عدم توزع مرضى الدراسة بالتساوي بين الذكور و الإناث (١٢٦ ذكراً، ٦٥ أنثى) ويمكننا أن نضع احتمال التزام أهل الطفل الذكر بالاستشارة الطبية أكثر من أهل الأنثى أن يكون سبباً في أن الذكور الذين طابقو معايير الدراسة كانو أكثر من الإناث .
- ✓ بدراسة موسم الفيروس :عالمياً حسب نظام رصد و مراقبة الفيروسات التنفسية و المعوية العالمي فإن بداية الموسم الفيروسي تعتبر في أول أسبوعين متتالين تكون فيهم نسبة الـRSV الإيجابية من العينات الممسوحة > أو تساوي ١٠% ، و نهاية الموسم هي

آخر أسبوعين متتايين تكون فيهم نسبة إيجابية الـRSV > أو تساوي ١٠% ، و مدة الموسم هي عدد الأسابيع بين بداية الموسم و نهايته .

و بتقسيم الفترة الزمنية للدراسة تقسيم نصف شهري كانت ذروة الفيروس ما بين ٢-١٥ من كانون ثاني٢٠١١ أي في النصف الأول من شهر كانون ثاني عملياً و لكن نظراً لقلة العينات المجموعة في بداية الدراسة قلا تعتبر النسبة المئوية في الفترة الزمنية الثانية (١٠/٢٤-١١/٦) دقيقة لدراسة الموسم الفيروسي ، و هنا فضلنا اعتماد التقسيم الشهري لدراسة الموسم على التقسيم النصف شهري .

كانت الإيجابيات عالية في تشرين ثاني٢٠١٠ (٢١,٨٨% > ١٠%) و يمكننا اعتباره بداية الموسم و ازدادت الإيجابيات حتى بلغت ذروتها في شهر كانون ثاني٢٠١١(٧٢,٥٥%) ثم عادت بالتناقص التدريجي و بقيت عالية نسبياً في نيسان٢٠١١ (٢٢%) و هو الشهر الأخير من دراستنا و من المتوقع استمرار الموسم الفيروسي حتى أيار٢٠١١(<١٠%) أي أن الموسم الفيروس في ٢٠١٠-٢٠١١ استمر ما يقارب ستة أشهر و هذا ما يوجهنا لأهمية الفيروس لدينا في أشهر الشتاء أو الموسم الماطر .

- ✓ بدراسة نتائج التحري المباشر حسب العمر : كانت النسبة الأكبر من الإيجابيات في الفئة الثانية (٢-٧) أشهر ، تليها الفئة الثالثة (٧ أشهر إلى سنة) و هذا متوافق مع المراجع الطبية (للفيروس ذروة حدوث ما بين ٢-٧ أشهر من العمر) ، و كما ورد في القسم النظري فإن الأضداد الوالدية تقي من الإصابة بشكل جزئي في الأسابيع الأولى التالية للولادة و هذا ما يفسر قلة الحالات الإيجابية المشاهدة بأعمار أقل من شهرين و قد يكون اعتمادنا على المرضى المراجعين للإسعاف و العيادات كمرضى دراسة أكثر من اعتمادنا على أطفال الحواضن دور في قلة الإيجابيات المشاهدة في تلك الفئة . وعلى الرغم من قلة العينات التي أخذت بأعمار اقل من شهرين (٦ فقط) لقلة العينات المجموعة من قسم الحواضن فإن نسبة ٥٠% منها كانت إيجابية وهذا يفسر قلة مساهمة هذه الفئة في الإيجابية العامة بينما قد يكون للفيروس دور مهم في الإنتانات عند الولدان ، أما بأعمار تزيد عن سبعة أشهر فالإيجابيات تناقصت تدريجياً بسبب المناعة الجزئية المكتسبة وغير الدائمة للمرض و التي لا تقي تماماً من عودة الخمج ، وبالتالي بدراسة نسبة إيجابية الفيروس في كل فئة وجدنا أن الإيجابيات كانت كبيرة دون السنة من العمر (٥٠-٥٢,٧-٤٣,٧٥%) و هذا يؤكد دور الفيروس في الأخماج عند الرضع .

و بالدراسة الإحصائية كانت العلاقة عكسية بين العمر و إيجابية التحري على الرغم من وجود ذروة حدوث بالأعمار بين ٢-٧ شهر ، إلا أننا بالإجمال يمكن أن نقول ان الإصابة بالفيروس المخلوي التنفسي تزداد احتمالية كلما قل عمر الطفل دون العامين .

- ✓ بدراسة توزع الإيجابيات على وقت إجراء الاختبار بالنسبة لبدء المرض سريرياً كانت معظم الإيجابيات في الفئة الأولى متوافقة مع الدراسات العالمية و هي في الفئة بين ٢-٤ أيام من ظهور الأعراض (٤٨,٨٦%) ، تليها الفئة الثانية خلال أربعة أيام لأسبوع من بدء الأعراض بقيت نسبة الإيجابيات عالية (٣٩,٧٧%) ، بينما انخفضت بعد أسبوع من بدء الأعراض (١١,٣٦%) و هنا ينخفض خطر العدوى و نقل الإصابة حيث يقل الطرح الفيروسي و بدراسة نسبة إيجابية الفيروس في كل فئة كانت النسب عالية في كل من الفئتين : (٢-٤ ايام ، ٥ أيام – أسبوع) و متقاربة(٤٥,٣%-٥٤,٧%) مع أن الأدب الطبي يورد أن الطرح الفيروسي يكون أعظمياً ٢-٤ أيام من بدء الأعراض و قد

يكون السبب عدم توخي الدقة عند أهل الطفل عند استجوابهم عن القصة السريرية و زمن بدء الأعراض فقد تكون بعض الإيجابيات في الفئة الثانية تابعة للفئة الأولى أو أن تأخر الأهل عندنا في الاستشارة الطبية و المعالجة يسبب تطاول فترة الطرح الفيروسي نوعاً ما .

- ✓ كان الفيروس المخلوي التنفسي سبباً للمرض الرئوي في ٢٣,١% من المرضى ذوي القصة السابقة المشابهة لالتهاب القصيبات و هي نسبة عالية تقارب الربع .

و لكن من بين المرضى الإيجابيين الذين تتراوح أعمارهم بين السنة و السنتين من العمر(و هي الفئة التي تتعرض للفيروس بموسمه الثاني أو مشخص لديها ربو) و هم ١٨ مريضاً كان ٧ منهم بقصة سابقة مشابهة أي بنسبة ٣٨,٨ % و هي نسبة عالية و هنا يتضح أهمية الفيروس من ناحية تكرار الخمج في المواسم التالية السنوية و بتحريضه الهجمات الربوية عند الربويين .

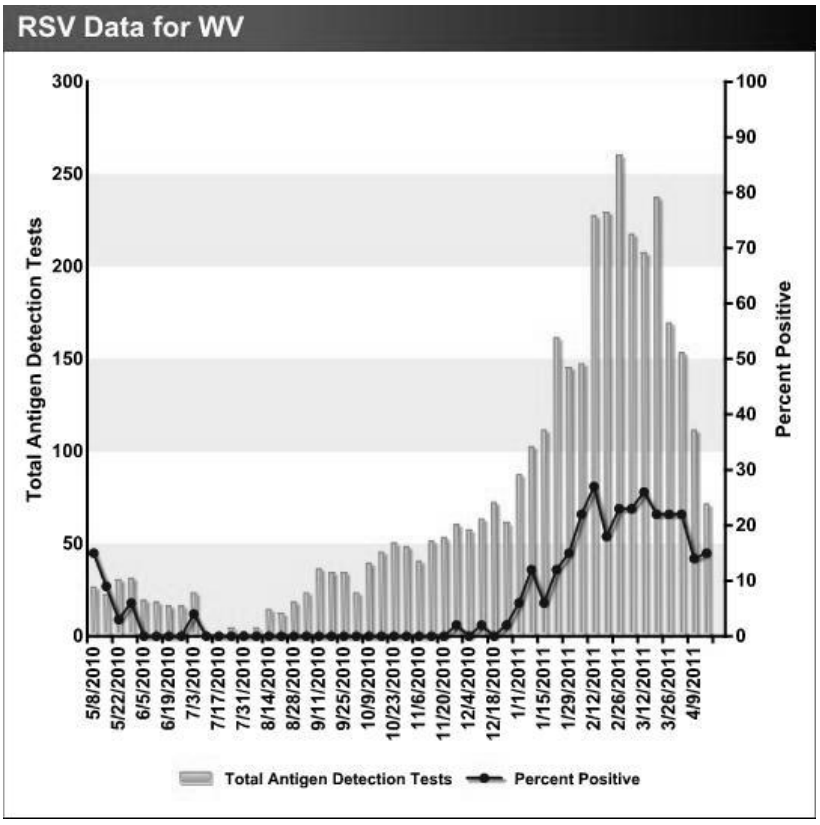
- ✓ بالدراسة الإحصائية لم نجد علاقة بين إيجابية التحري و السوابق المرضية المشابهة و السبب أننا جملنا كل فئات البحث العمرية في الدراسة الإحصائية هذه مع أن معظم الحالات الإيجابية كانت بأعمار أقل من سنة (٧٩,٥ %) حيث يكون التعرض للفيروس للمرة الثانية قليل الاحتمال .

- ✓ كان الفيروس سبباً للخمج التنفسي في ٢٥ % من المرضى ذوي العوامل المؤهبة الصحية (قلبية، صدرية ،عصبية) و هي نسبة جيدة لكن من المتوقع أن تكون أعلى قليلاً لأن نسبة إيجابية الفيروس العامة كانت ٤٦,١% و نحصل على تفسير ذلك بملاحظة أن نسبة ١٢/٨(٧٥%) من المرضى ذوي العوامل المؤهبة كانت أعمارهم تزيد عن عام حيث تنخفض إيجابية الفيروس في هذه الفئة العمرية بشكل طبيعي كما وجدنا في الدراسة السريرية .
- ✓ شكل الفيروس المخلوي التنفسي سبباً هاماً للخمج أيضاً في أطفال الدراسة المرضى بشدة إذ كان ٤٣,٧٥% منهم إيجابيو الـ RSV بالتحري المباشر و هي نسبة عالية تقارب النصف و هذا متوافق مع المعلومات الواردة في المراجع (الفيروس المخلوي التنفسي سبب هام للاستشفاء) .
- ✓ ويدل تطابق نتائجنا مع ما ورد في المراجع العالمية (توزع الفيروس حسب الجنس و العمر و بدء المرض السريري و كونه سبباً في تحريض الهجمات عند المرضى ذوي السوابق و سبب للمراضة عند المؤهبين و أحد أهم أسباب الاستشفاء) على نجاحنا في إدراج المرضى حسب المعايير في الدراسة و بالتالي يمكن اعتماد مرضى الدراسة لتحري حساسية كيتات التحري المباشر .
- ✓ في الدراسة الإحصائية لم نجد علاقة بين إيجابية التحري و السكن (دمشق – ريف دمشق – محافظات) ، على الرغم من المراجع تورد زيادة احتمال الإصابة بالـRSV في المجموعات المتدنية اجتماعياً و اقتصادياً ، و يعود السبب إلى أن مكان الإقامة حسب التصنيف الذي أجريناه لا يعتبر مشعراً جيداً للمستوى الاجتماعي الاقتصادي للعائلة .
- ✓ لم نجد علاقة إحصائياً بين عدد الأفراد في المنزل و إيجابية الفيروس مع أن المراجع تورد ازدياد احتمال الإصابة في العيش بأوساط مزدحمة و قد يعود السبب أننا تحرينا عدد الأفراد في المنزل أكثر من استقصاء وجود إخوة في سن المدرسة ، إذ يشكل هؤلاء الحامل الأخطر للفيروس لإخوتهم الرضع و الأطفال الصغار .

١٠. الدراسات المقارنة :

١٠-١ الدراسات المقارنة لموسم فيروس الـRSV :

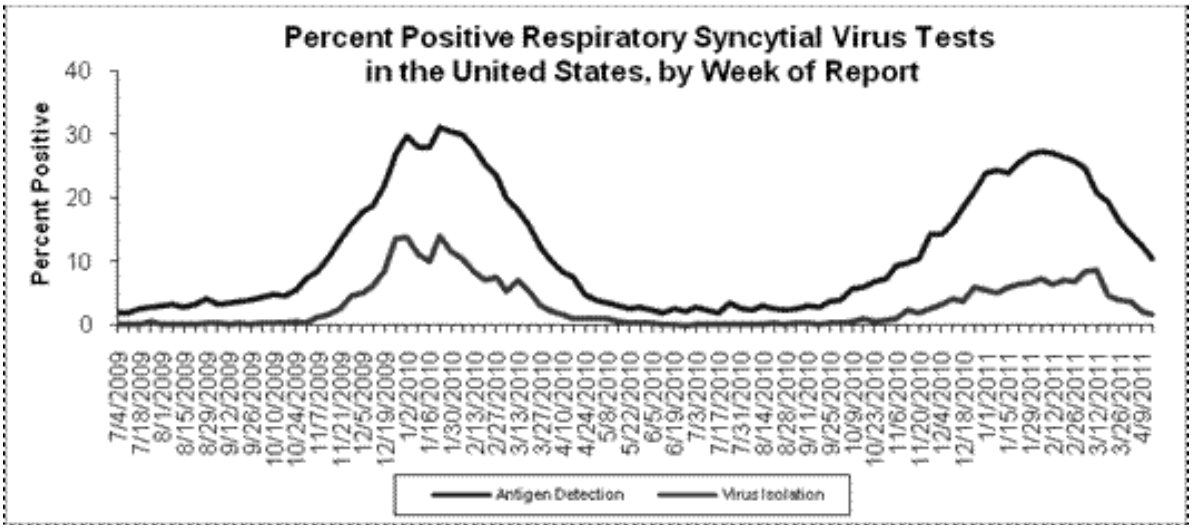
١٠-١-١ في دراسة منشورة في الإنترنت حسب التقارير من نظام رصد و مراقبة الفيروسات التنفسية و المعوية العالمي National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) الذي يراقب الـ RSV سنوياً لتوفير معلومات تساعد أخصائيي الصحة العامة و السريريين على اتخاذ القرار في تشخيص خمج حاد بالـRSV أو إعطاء الوقاية للأطفال المحتمل إصابتهم بخمج شديد بالـRSV ، وفي الدراسة الموسمية للفيروس (بداية الموسم تساعدنا على تحديد وقت اتخاذ الإجراءات الوقائية ، و حسب NREVSS) قامو بتحري المستضدات في لوس أنجلوس على مدار عام كامل و كان المخطط التالي يدل على نسبة الإيجابية من كل العينات الماخوذة [٣٥] ، مع ملاحظة أن الدراسات أجريت على عزل الفيروس أو كشف مستضداته من كل المرضى بالأعراض التنفسية و ليس من الأطفال تحت السنتين من العمر فقط .



شكل (٢٤) إيجابية الـRSV في لوس أنجلوس ما بين ٢٠١٠/٨/٥-٢٠١١/٩/٤

نلاحظ الذرى الإيجابية كانت أول ذروة بين ١٢-٢٦ /٢ /٢٠١١ أي في شهر شباط ، مع ذروة أخرى بين ١٢-٢٦ /٣ /٢٠١١ ، أي أن موسم الفيروس مع ذروة إيجابيته متأخر عما هو عليه عندنا و هذا غالباً ما يعود إلى أن الموقع الجغرافي للوس أنجلوس مختلف عما هو عليه عندنا فهي ذات مناخ ساحلي .

- و كان المسح الفيروسي المباشر في الولايات المتحدة الأميريكية خلال السنتين الفائتتين كما يلي :

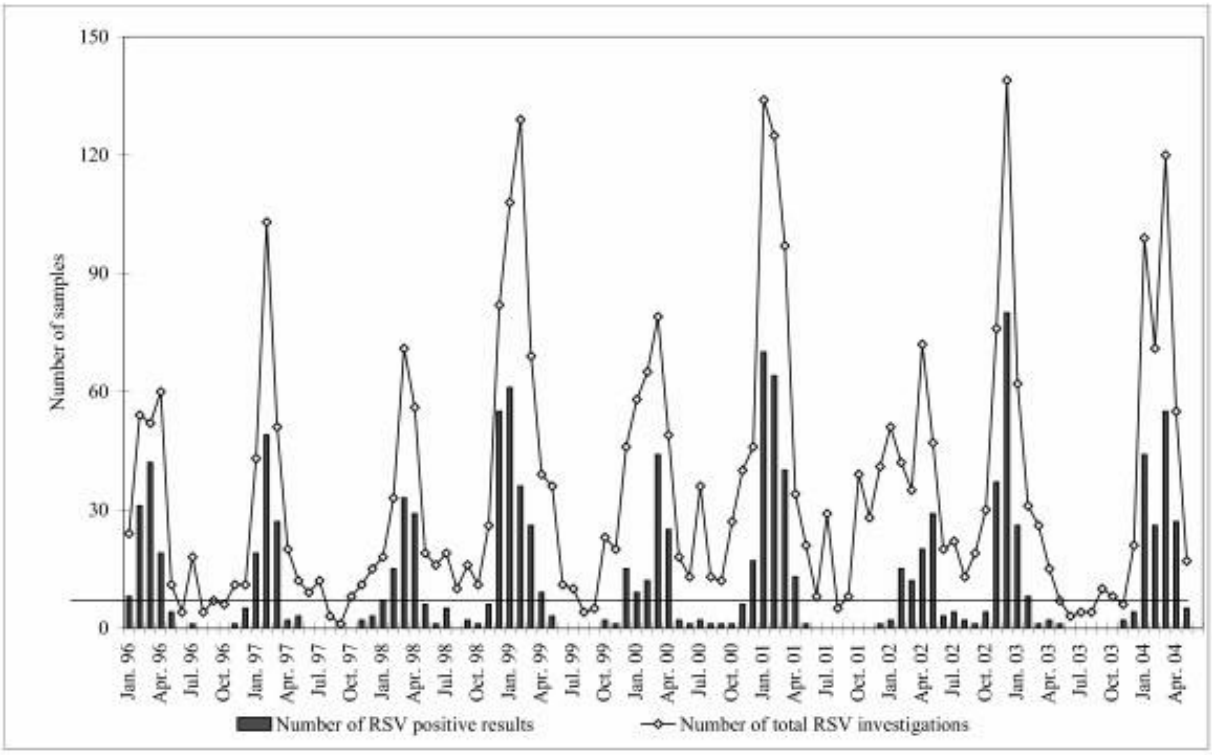


الشكل (٢٥)- النسبة المئوية لإيجابية الـRSV في الولايات المتحدة الأميريكية على مدى عامين

(النسبة الكبرى من الإيجابية كانت بين ١/٢٩-٢/١٢/ ٢٠١١ و بداية الموسم ١١/٦-١١/٢٠أي أن بداية الموسم مقاربة لما هي عندنا (في تشرين أول) و الذروة متأخرة قليلا عما كانت في دراستنا ٢٠١١و يعود السبب إلى أن المسح كان في كامل الولايات المتحدة الأميريكية التي قد تحتوي مناطق مختلفة بالخصائص الجغرافية عنا أو قد يكون بسبب أن الدراسات السابقة أجريت على تحري الفيروس من كل المرضى بالأعراض التنفسية وليس فقط الأطفال دون السنتين من العمر كما كان الحال في دراستنا)

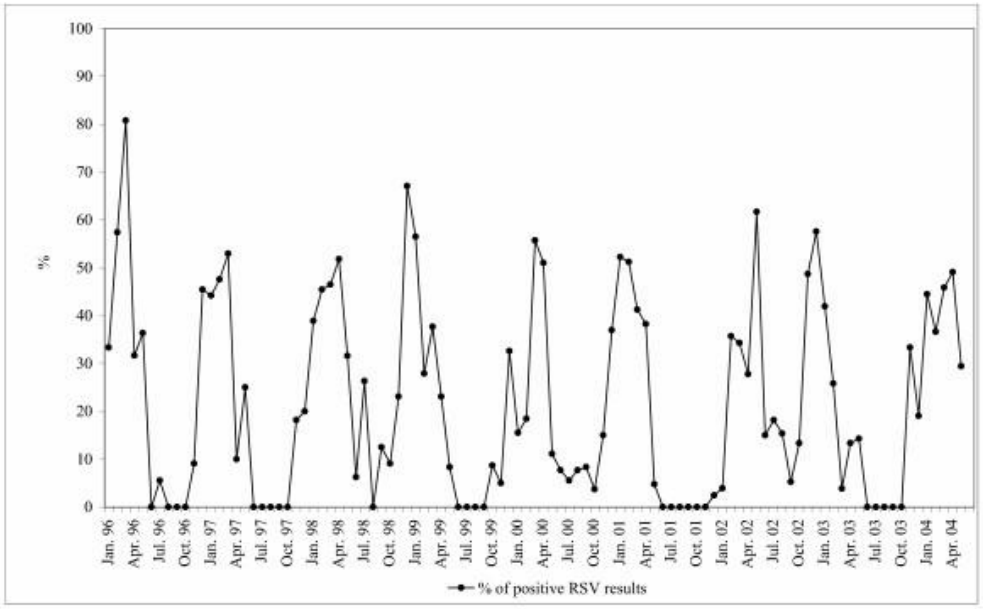
١٠-١-٢ اعتبر موسم الـRSV في عام ٢٠١١ قد ابتدأ في كانون ثاني في ولاية Idaho في الولايات المتحدة الأميريكية ، و كانت ذروة الإيجابيات بين ٢/١٩ و ٣/٥ من ٢٠١١ مع ذروة أخرى بين ٣/١٩ و ٤/٢ من ٢٠١١ [٣٢] و يعتقد أن هذا الاختلاف يعود أيضاً إلى اختلاف خصائص المنطقة الجغرافية للولاية عما هي عندنا .

١٠-١-٣ حسب دراسة نشرت في آذار ٢٠٠٥ من قبل Institute for Virology, Infectiology and Epidemiology & Medical Diagnostic Laboratory Stuttgart, Germany ، هدفت إلى تحديد موسم الفيروس في الجزء الجنوبي من ألمانيا (Stuttgart area) بين عامي ١٩٩٦-٢٠٠٤ [٣٦] .



الشكل (٢٦)- الرقم المطلق لاختبارات الـRSV و عدد الاختبارات الإيجابية منها حسب الأشهر من كانون ثاني ١٩٩٦ إلى أيار ٢٠٠٤ .

نلاحظ ذروة عدد من اختبارات إيجابية في شهر كانون أول من عام ٢٠٠٢ في موسم ٢٠٠٢-٢٠٠٣، و ذروة إيجابيات في شهر كانون ثاني و ذروة أخرى في شهر آذار من عام ٢٠٠٤في موسم ٢٠٠٣-٢٠٠٤ أي أن الموسم الفيروسي و ذروته يمكن أن يختلف بشكل طفيف شهرياً بين موسم سنوي و الذي يليه ضمن المنطقة الجغرافية نفسها .



الشكل (٢٧)- النسبة المئوية لحالات الـRSV الإيجابية حسب الأشهر من كانون ثاني ١٩٩٦ إلى أيار ٢٠٠٤

١٠-١-٤ في دراسة للدكتورة سناء جمعة [٢٣] ٢٠٠٦ بعنوان (واقع التهاب القصيبات الشعرية في وحدة العناية المشددة في مشفى الأطفال)حيث تحرت التهاب القصيبات الشعرية في قبولات العناية المشددة بين ٢٠٠٣/٩/١-٢٠٠٥/٩/١ كانت النسبة الأعلى للحالات في شهر شباط ٢٧% ، طبعاً و لا يمكن المقارنة مع هذه الدراسة في تحديد ذروة الموسم الفيروسي لأنها كانت محصورة بقبولات العناية المشددة و لم تكن معتمدة على التشخيص المباشر للفيروس المخلوي التنفسي .

١٠-٢ دراسات مقارنة في نسبة إيجابية الـ RSV في موسمه :

١٠-٢-١ في دراسة أجريت في جزيرة ساموا الأميريكية (مناخ استوائي) من قبل : Edward B. Hayes ، Eugene S. Hurwitz ، Lawrence B. Schonberger ، Larry J. Anderson ، و نشرت في عام ١٩٨٩، وجدت دلائل مصلية أو في مفرزات الأنفية على خمج حديث بالـ RSV في ٥٣ % من أصل ٣٤ عينة جمعت من الأطفال بأعمار أقل من سنتين من العمر و يعانون من التهاب قصيبات شعرية خلال أشهر تشرين أول ، تشرين ثاني ، و كانون أول من عام ١٩٨٦ [٣٧] .

١٠-٢-٢ في أحد الدراسات الأميريكية تم التحري عن نسبة إيجابية الفيروس في موسمه باستخدام وسائل تشخيصية أخرى (DFA, VIRUS CULTURE)، ونشرت في المجلة الرسمية للأكاديمية الأميريكية لطب الأطفال في ١ حزيران ١٩٩٤ [٣٨] و فيها تم جمع ١٣٧ غسالة أنفية بلعومية أو رشافة خلال فصل الـRSV من عام ١٩٩١ و عام ١٩٩٢ ، من مرضى بأعمار أقل من ٤ سنوات من العمر يعانون من أمراض تنفسية حادة وكانت ٦٦ **من أصل ١٣٧ عينة (٤٨%) من العينات إيجابية الـRSV** بالعزل أو التألق المناعي المباشر (DFA).

١٠-٣ دراسات مقارنة في حساسية اختبارات التشخيص السريعة :

١٠-٣-١ الدراسة الأولى :

في دراسة منتج CLEARVIEW RSV عند مقارنته مع التألق المناعي المباشرDFA و الـEIA كانت : الحساسية ٩٣,٩% ، النوعية ٩٧,٧% [٢١] .

١٠-٣-٢الدراسة الثانية: دراسات سريرية لـ3M (اختبار التحري السريع عن الـRSV):

قامت 3M medical diagnostic الأميريكية ٢٠١١ بعدة دراسات تشخيصية سريرية على وسائل 3M التشخيصية السريعة في الولايات المتحدة . و من بينها :

أولاً: (Northshore/lij) [٣٩] :

أظهر اختبار التحري السريع عن الـRSV حساسية عالية (٨٦%) مقارنة مع الـ Binax now RSV test (٥٩%) (اسم تجاري آخر لتحري الـRSV (ICT)) و مع R-mix culture (٦٥%) (نوع من الخلايا يستخدم للزرع الفيروسي و عزل الفيروسات التنفسية) ، و أخذت

النتائج للمقارنة من العينات المجموعة من الأطفال بأعمار أقل من ست سنوات ، وكانت هناك عينات إيجابية كاذبة ، و توصلو إلى أن حساسية اختبار 3M أكبر من Binax now .

ثانياً : (Cleveland clinic) [٤٠]

أظهرت الدراسة أن نتائج 3M التحري السريع عن الـRSV جيدة بالمقارنة مع Binax Now RSV . ولم يكن أي من الاختبارين بحساسية الـPCR الذي يحتاج إلى معدات أعلى و تدريب أكبر.

ثالثاً : التقييم السريري لاختبار التحري السريع عن RSV في عينات الغسالة الأنفية البلعومية : **(st.luis university)** [٤١]

تمت مقارنة خمسة اختبارات : Binax Now RSV Test ، Xpect RSV Test ، Direct Immunofluorescence(DFA) ، Viral culture :

كان الـDFA هو الاختبار الأكثر حساسية بين الاختبارات الخمسة المقارنة ، و كان اختبار 3M أكثر حساسية من الـBinax now RSV و الـXpectR RSV ، و وجد أن العينات السلبية الكاذبة بالاختبارات المناعية اللونية السريعة يجب أن تختبر بوسائل أكثر دقة ، و لهذه الغاية فإن DFA يؤمن حساسية ممتازة خلال وقت مقبول و هو الاختبار المفضل لتأكيد النتائج السلبية لاختبارات تشخيص الـRSV السريعة .

١٠-٣-٣ في دراسة نشرت في مجلة الأمراض الخمجية للأطفال و الولدان Neonates-Pediatric Infectious Disease Journal March 2011 من قبل : yen ,amy B ، Demmler-Harrison ,Gail J ، قامو بدراسة راجعة مستخدمين قواعد البيانات المخبرية لمخبر التشخيص الفيروسي في مشفى الأطفال في تكساس لحديثي الولادة المقبولين بين ١٩٩٧-٢٠٠٨ ، من أصل ٣٧٩١ عينة مخبرية تم جمعها بشكل متتالي ٧٨٤ **كانت إيجابية الـRSV بالكشف المباشر السريع (٢١%)** و ما يعادل ٤٠٢ عينة أي ١٠,٩ % أظهرت نموا لـ RSV بالزرع الفيروسي و تم حساب الحساسية و النوعية و القيمة التنبؤية من الإيجابية و القيمة التنبؤية من السلبية باعتبار الزرع الفيروسي هو المعيار، فكانت : الحساسية ٩٠,٣ % و النوعية ٨٨,٢ %.

و خلاصة الدراسة : أن الكشف السريع عن الـRSV حساس و نوعي في تحري الفيروس عند الولدان ، مع وجود اختلافات بسيطة في أداء الاختبار بين مواسم الفيروس خلال العام وحسب نوع العينة و قسم المشفى الذي أخذت منه العينة .[٤٢]

١٠-٣-٤ حساسية الاسم التجاري RSV TRU للتشخيص المباشر السريع للـRSV :

أجريت اختبارات لدراسة حساسية الاختبار و نوعيته على مجموعة من الأطفال السريرين دون الخمس سنوات من العمر في موسم الفيروس ٢٠٠٦-٢٠٠٧ و تمت مقارنة النتائج بالزرع الفيروسي و التألق المناعي المباشر و الـ PCR . و تبين :

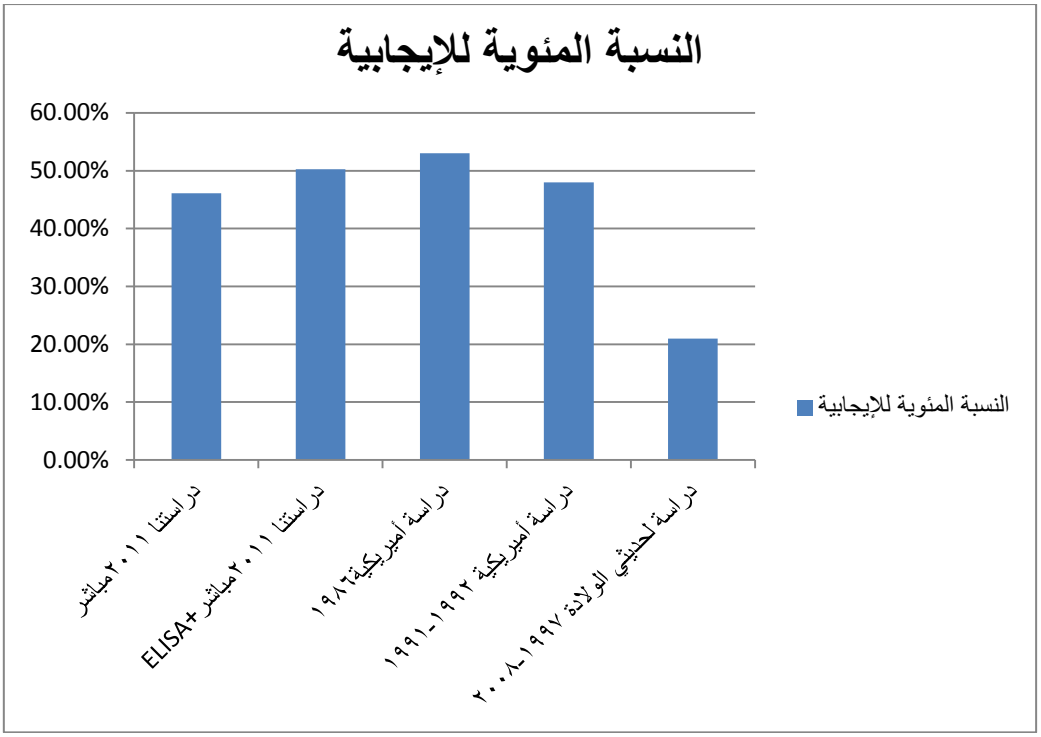
باستخدام الغسالة التنفسية أو الرشافة التنفسية الطازجة : الحساسية ٨٨,٩ % ، النوعية ٨١,١%.
من المسحات التنفسية الطازجة : الحساسية ٩٢،٣%، النوعية ٩٣,٥ % [٤٣]

٤-١٣ جدول مقارنة نتائجنا بالدراسات العالمية :

اسم الدراسة	نسبة الإيجابية	عمر مرضى البحث	الاختبار المسخدم	حجم العينة
دراستنا ٢٠١١	٤٦،١ %	< سنتين	ICT	١٩١
دراستنا ٢٠١١	٥٠,٢٦ %	<سنتين	ICT+دلائل مصلية	١٩١
دراسة أميريكية ١٩٨٦	٥٣ %	<سنتين	دلائل مصلية أو في المفرزات الأنفية	٣٤
دراسة أميريكية ١٩٩١-١٩٩٢	٤٨ %	< أربع سنوات	العزل الفيروسي أوالتألق المناعي المباشر	١٣٧
دراسة لحديثي الولادة ١٩٩٧-٢٠٠٨	٢١ %	< شهر	وسائل تشخيص سريعة مباشرة	٣٧٩١

جدول (٧)- مقارنة نتائج دراستنا بالدراسات العالمية المشابهة

نسبة الإيجابية في دراستنا ٢٠١١مقاربة للدراسة الأميريكية ١٩٨٦(٥٠,٢٦% في دراستنا مقابل ٥٣% في الدراسة الأميريكية) ، و هي مقاربة أيضاً للدراسة الأميريكية ١٩٩١-١٩٩٢ مع انه تم تطبيق هذه الأخيرة على الأطفال دون الأربع سنوات من العمر (فمن المتوقع انخفاض نسبة الإيجابية ، إلا أن استخدامهم DFA أكثر حساسية من الـICT مما رفع الإيجابية وجعلها مقاربة لدراستنا) ، و كون نتائج المسح في دراستنا كانت مقاربة لنتائج الدراسات العالمية حتى مع استخدام وسائل اختبارية أخرى فيمكننا أن نقول أن كيت التحري المباشر الذي استخدمناه كان ذو حساسية جيدة و يمكن اعتماده كوسيلة تشخيصية ، أما نسبة الفيروس في الدراسة الراجعة لحديثي الولادة -تكساس فكانت (٢١%) و هي نسبة جيدة تقارب خمس أخماج الولدان المقبولين في المشفى و لكنها قليلة مقارنة مع إيجابية الفيروس في الأعمار الأكبر قليلاً (الرضع) لأن الأضداد الوالدية تقي من الإصابة في الأسابيع القليلة التالية للولادة ، و يصعب مقارنة هذه الدراسة مع دراستنا لقلة عينات الولدان المدروسة .



الشكل (٢٨) - التمثيل البياني لمقارنة نتائج دراستنا بالدراسات العالمية الأخرى

١١. ملخص نتائج البحث :

١) نسبة ٤٦,١% من الأطفال المستقصين ذوي الأعراض التنفسية السفلية و دون السنتين من العمر كانت الـRSV بالتحري المباشر إيجابية عندهم .
٢) نسبة ٥٠,٢٦% من الأطفال المستقصين ذوي الأعراض التنفسية السفلية و دون السنتين من العمر كانت الـRSV إيجابية عندهم بالتحري المباشر أو بالاختبار المصلي (أضداد IgM) .
٣) كانت بداية موسم الفيروس تشرين ثاني و متوقع نهايته في ايار لأن النسبة بقيت عالية في نيسان و ذروة الموسم في شهر كانون ثاني من عام ٢٠١١ (٧٢,٥٥%) مع نسبة عالية في كل من كانون اول ٢٠١٠ و شباط ٢٠١١.
٤) تبين بعد تقسيم الفترة الزمنية للدراسة في عام ٢٠١١ إلى وحدات من اسبوعين أن ذروة الإيجابيات كانت بين ١/٢-١/١٥ أي تقريباً النسبة العظمى من الإيجابيات كانت في النصف الأول من شهر كانون ثاني .
٥) النسبة الأكبر من الإيجابيات كانت في الفئة العمرية الثانية (٢-٧) أشهر تليها الفئة الثانية (٧ أشهر- إلى سنة)و هذا متوافق مع المراجع الطبية .
٦) نسبة (٢٣،١%) من المرضى ذوي القصة المتكررة كان الفيروس سبباً للهجمة لديهم .
٧) ربع المرضى ذوي العوامل المؤهبة كانت الـRSV سبباً للإنتان التنفسي عندهم
٨) كانت النسبة الأعلى للإيجابية بالتشخيص المباشر بالنسبة لوقت ظهور الأعراض في الفئة ٢-٤ ايام و هو متوافق مع المراجع الطبية .
٩) كانت استجابة أضداد التIgM للـRSV بالـELISA ضعيفة في الدراسة .
١٠) تبين وجود علاقة سلبية عكسية بين العمر و إيجابية التحري إحصائياً .
١١) إحصائياً لا علاقة لإيجابية التحري بالسوابق المرضية .
١٢) لا علاقة لإيجابية التحري مع مكان الإقامة إحصائياً .
١٣) لا علاقة بين إيجابية التحري و عدد الأفراد في المنزل إحصائياً .

١٢. التوصيات :

١. يجب ان نولي الفيروس المخلوي التنفسي الاهتمام عند الرضع و الأطفال الصغار في الموسم الماطر .
٢. ضرورة التوعية و التثقيف الصحي للأهل و الأمهات حول الفيروس المخلوي التنفسي.
٣. تحديد استخدام الصادات الحيوية في علاج الحالات السريرية المتوافقة مع التهاب قصيبات شعرية عند الأطفال بأقل من سنتين من العمر .
٤. دراسة استخدام الـRibavirin في الأخماج المشفوية الشديدة عند الرضع و الأطفال الصغار التي يثبت كون الـRSV العامل المسبب لها .
٥. استخدام وسائل التشخيص المباشر السريعة للفيروس في أقسام الأسعاف و المشافي و العيادات لميزاتها الطبية .
٦. استخدام الوقاية من الـRSV بالـPALVIZUMAB شهرياً في موسم الفيروس عند مرضى الربو و ذوي العوامل المؤهبة للإصابة لأن الفيروس سبب هام للإنتانات التنفسية عندهم أو تحريض الهجمات .

١٣. ملحق بالجداول الإحصائية :

جدول إحصائي (١)

		التحري المباشر	العمر
التحري المباشر	ارتباط pearson	١	٠,١٣٨-
	sig (ثنائي الذيل)	٠	٠,٠٦
	العدد	١٩٠	١٨٨
العمر	ارتباط pearson	٠,١٣٨-	١
	sig (ثنائي الذيل)	٠,٠٦	٠

جدول إحصائي (٢) (ANOVA)

دراسة العمر و التحري المباشر	مجموع المربعات	df	المتوسطات	F	Sig
بين المجموعات	٢٠٥,٩١٢	١	٢٠٥,٩١٢	٦,٤٩١	٠,٠١٢
ضمن المجموعات	٥٩٠٠,٨١٠	١٨٦	٣١,٧٢٥		
المجموع	٦١٠٦,٧٢٢	١٨٧			

جدول إحصائي (٣)

التحري المباشر	السوابق		المجموع
	لا ٠,٠٠	نعم ١,٠٠	
سلبي ٠,٠٠	٢١	٤٠	٦١
إيجابي ١,٠٠	١٠	١٢	٢٢
المجموع	٣١	٥٢	٨٣

جدول إحصائي (٤)

	القيمة	df		Sig (ثنائية الجانب)	Sig (أحادية الجانب)
اختبار كاي مربع بيرسون	٠,٨٤٠(b)	١	٠,٣٥٩		
تصحيح الاستمرارية(a)	٠,٤٣٥	١	٠,٥٠٩		
نسبة الأرجحية	٠,٨٢٨	١	٠,٣٦٣		
اختبار Fisher المضبوط				٠,٤٤٣	٠,٢٥٣
الارتباط الخطي	٠,٨٣٠	١	٠,٣٦٢		
عدد الحالات الموافقة	٨٣				

جدول إحصائي (٥) :

التحري المباشر	السكن			المجموع
	١,٠٠	٢,٠٠	٣,٠٠	
٠,٠٠سلبي	٧	٦٦	٢٩	١٠٢
١,٠٠إيجابي	٣	٦٥	٢٠	٨٨
المجموع	١٠	١٣١	٤٩	١٩٠

حدول إحصائي (٦) :

	قيمة كاي مربع	df	P . Sig (ثنائي الجانب)
اختبار بيرسون كاي مربع	٢,٢٤١(a)	٢	٠,٣٢٦
نسبة الأرجحية	٢,٢٨٣	٢	٠,٣١٩
الارتباط الخطي	٠,٠٨٩	١	٠,٧٦٦
عدد الحالات الموافقة	١٩٠		

جدول إحصائي (٧):

التحري المباشر	المتوسطات	العدد	الانحراف المعياري	النسبة المئوية من العدد الإجمالي
٠,٠٠ سلبي	٦,٥٩٩٨٠	١٠٢	٣,٨٤٦٧٢	%٥٣,٧
١,٠٠ إيجابي	٦,٤٧٧٣	٨٨	٣,٨٣٥٦٤	%٤٦,٣
المجموع	٦,٥٤٢١	١٩٠	٣,٨٣١٨٩	%١٠٠,٠

جدول إحصائي (٨) :

علاقة التحري بعدد الأفراد	مجموع المربعات	df	مربع المتوسطات	F	Sig
بين المجموعات	٠,٦٨٩	١	٠,٦٨٩	٠,٠٤٧	٠,٨٢٩
ضمن المجموعات	٢٧٧٤,٤٧٤	١٨٨	١٤,٧٥٨		
المجموع	٢٧٧٥,١٦٣	١٨٩			

١٤. المراجع :

(1) KLEIGMAN, BEHRMAN, JENSON, STANTON-infectious diseases-Respiratory Diseases-respiratory syncytial virus- Nelson TEXT BOOK OF PEDIATRICS 18TH EDITION-2007-Saunders.

(2) الجراثيم و الفيروسات الطبية : منشورات جامعة دمشق –كلية الطب البشري – د. أحمد السحار-د. عواطف عرفات – د. تيسير البني

(3) Warren Levinson ,Ernest Jawetz-Medical Microbiology & Immunology (Examination & Board review)

علم الأحياء الدقيقة الطبي و المناعة (ترجمة و إعداد : د.سمير الدالاتي ، د.أيمن ناصر)

(4) Dr. Karen Sadler,MD-What You Need to Know about RSV understanding respiratory syncytial virus-disney online –babyzone.com

http://www.babyzone.com/baby_toddler_preschooler_health/cold_flu/article/understanding-respiratory-syncytial-virus (8/2/2012)

(5) Meaghan Andre,student of emilly lilly-university of Massachusetts Dartmouth Human respiratory syncycial virus-MikrobeWiki

http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Human_respiratory_syncytial_virus#Genome_Structure_and_Virion_Structure (20/4/2011)

(6) Yamini Durani,MD-Bronchiolitis -kidshealth.org-The Nemours foundation- (November 2010)

http://kidshealth.org/parent/infections/lung/bronchiolitis.html#

(7) RSV Virus 2012-A WPHackr Experience

www.rsvvirus.org (15/11/2011)

(8)R. G. Tawar, S. Duquerroy, C Vonrhein, P. F. Varela, L. Damier-Piolle, N. Castagne, K. McLellan, H. Bedouelle, G. Bricogne, D. Bhella, J.-F. Eleouet, F. A. Rey Crystal Structure of a Nucleocapsid-like Nucleoprotein-RNA Complex of Respiratory Syncytial Virus Science, Volume 326, Pages 1279-1283.e1 (june 13-2008)

(9) V. A. Money, H. K. McPhee, J. A. Mosely, J. M. Sanderson, R. P. Yeo Surface features of a Mononegavirales matrix protein indicate sites of membrane interaction. Proc Natl Acad Sci U S A. 106, Pages 4441-4446.e1

(10) Cowton, M. Vanessa, David R. McGivern, and Rachel Fearns. 2006. Unravelling the complexities of respiratory Syncytial virus RNA synthesis. Journal of General Virology. 87: 1805-1821

(11) Collins L., Peter, Robert M. Chanock, and Brian R. Murphy. 2001. Respiratory Syncytial Virus. pg.1443-1475. Fields Virology. ed. David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins pg. xi-3063

(12) Neil K. Kaneshiro MD, MHA, Clinical Assistant Professor of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, David Zieve, MD, MHA, Medical Director, A.D.A.M., Inc, respiratory syncytial virus (RSV)-www.healthline.com-3/14/2009

(13) Centers for Disease Control and Prevention-Respiratory Syncytial Virus Activity - United States, July 2008-December 2009-March 5, 2010/59(08);230-233 -Centers for disease control and prevention

(14) Respiratory syncytial virus -Health Encyclopedia –Diseases and conditions- the health central network

www.healthscout.com/ency/68/701/main.html (updated 1 april 2009)

(15)Derek Wong-Medical Virologist- respiratory syncytial virus –Ryspiratory Viruses Slide Set-Ready-to-use slide sets-welcome to Wong's Virology!

virology-online.com/viruses/RSV.htm (5/12/2011)

(16) Respiratory Syncytial Virus (RSV)- Sedwick County Government-health Department-january 2010

http://www.sedgwickcounty.org/healthdept/fact_sheets/RSV.pdf

(17) BabyCenter Medical Advisory Board-Respiratory syncytial virus (RSV)- BabyCenter, L.L.C

http://www.babycenter.com/0_respiratory-syncytial-virus-rsv_1754.bc?page=1
(20/1/2012)

(18) Taber LH, Frank AL, Kasel JA (1986). "Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus". Am. J. Dis. Child. 140 (6): 543–PMID 3706232

(19) Vedang A.Londhe,MD,Andrea K.Marmor,MD,Abhay S.Dandekar,MD,Aaron B.Caughey, MD,MPP,MPH -Blueprints :Clinical Cases in Pediatrics –Blackwell Publishing -2002 .

(20) A rapid one-step diagnostic for the detection of Respiratory Syncytial Virus –Clearview-2012 Inverness Medical Innovations. WWW.CLEARVIEW.COM/RSV/TECHNICAL_INFORMATION.ASPX#fEATURESANDbENEFITS.

http://www.clearview.com/rsv/about_rsv.aspx

(21) you and your lungs –conditions and diseases –rsv-British lung foundation-73-75 Goswell Road, London, EC1V 7ER
www.lunguk.org/you-andyourlungs/conditions-and-diseases/rsv (APRIL-2011)

(22) أحمد ح صطوف-الفيروس المخلوي التنفسي يفتك بأطفال حمص-سيريانيوز-٢٠٠٧/١/٢٨

(23) رسالة الدكتورة سناء جمعة ،واقع التهاب القصيبات الشعرية في وحدةالعناية المشددة في مشفى الأطفال-جامعة دمشق –كلية الطب البشري- مشفى الأطفال ٢٠٠٦

(24)Leonard R Krilov,MD- Chief editor : Russel W Steele-Respiratory Syncytial Virus(RSV) Infection-Medscape(February-2012)
http://emedicine.medscape.com/article/971488-overview#a0199

(25) Ut southwestern researchers report-RSV may hide in the lung lead to Asthma-Dallas OCT21-2008-UT southwestern medical center

http://www.utsouthwestern.edu/newsroom/news-releases/year-2008/rsv-may-hide-in-the-lungs-lead-to-asthma-ut-southwestern-researchers-report.html (10/3/2012)

(26) Laura R Carpenter; James N Moy; Kenneth A Roebuck Cor responding author: Kenneth A Roebuck-Respiratory syncytial virus and TNFalpha induction of chemokine gene expression involves differential activation of Rel A and NF-kappaB1-Department of Immunology/Microbiology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center Chicago, IL 60612 - BioMed Central Ltd

(27) pevion vaccines : pev4 subunit vaccine against RSV- NOVEMBER 2011

http://pevion.com/index.php?page=720&printview=1

(28) B. Kuzik, S. Al Qadhi, S. Kent, M. Flavin, W. Hopman, S. Hotte, S. Gander Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants The Journal of Pediatrics, Volume 151, Issue 3, Pages 266-270.e1

(29) RSV- march of dimes foundation-july 2006 (R 1-8, 7-9)

http://www.marchofdimes.com/baby/sickbabycare_rsv.html

(30) Welliver RC Sr, Checchia PA,Bauman JH,Fernandes AW,Mahadevia PJ,Hall CB- Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children-US National Library of Medicine –National Institutes of Health 26 sep-2010

(31) Respiratory syncytial virus (RSV) -IDAHO Department of Health and Wellfare -(posted march 2011) .

www.healthandwelfare.idaho.gov/Health/DiseasesConditions/RSV/tabid/201/Default.aspx

(32) Kim, H. W., J. G. Canchola, C. D. Brandt, G. Pyles, R. M. Chanock, K. Jensen, and R. H. Parrott. (1969). "Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.". Am.J.Epidemiol. 89 (4): 422–434. PMID 4305198

(33) Robert A. Dudas and Ruth A. Karron - Respiratory Syncytial Virus Vaccines-american society of microbiology- july 1998

(34) BioSupply UK Ltd-Respiratory Syncytial Virus (RSV) IgM ELISA Kit-www.biosupply.co.uk/3590/Assays-and-Kits-ELISA-Kits/Respiratory-Syncytial-Virus-(RSV)-IgM-ELISA-Kit.htm (27/9/2011)

(35) National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases- Respiratory syncytial virus (RSV)-Centers forDisease Control and Prevention-last reviewed: January 14, 2010
www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html

(36) Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M- Institute for Virology, Infectiology and Epidemiology & Medical Diagnostic Laboratory Prof. G. Enders and Partners, Rosenbergstrasse 85, D-70 193, Stuttgart, Germany. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks : an epidemiological study-National Center for Biotechnology Informations

www.ncbi.nlm.nih.gov/ubmed/15801975 (4/10/2011)

(37) Edward B. Hayes, MD; Eugene S. Hurwitz, MD; Lawrence B. Schonberger, MD-Respiratory Syncytial Virus Outbreak on American Samoa :Evaluation of Risk Factors- *Am J Dis Child.* 1989;143(3):316-321

(38) Leonard R. krilov,Stephen R. Baron, S.Hella Harkness,Steven M.Lipson,Mark H. Kaplan,Zarui Ciamiciarn-Evaluation of a Rapid Diagnostic Test for Respiratory Syncytial Virus (RSV): Potential for Bedside Diagnosis-

official journal of the American academy of pediatrics N6 , 1 june 1994 pp903-906 March 2011-vollume30-issue3 pp234-237

(39) S.arora,M.Lotilikar, L.Falk,MKowerska,M. Bornfreund, G. Becker, and C.C. Ginnocchio-Clinical Evaluation of the investigational 3M rapid Test Detection RSV Test- Viro;ogy Laboratory, Laboratory Medicine, North Shore-LIJ Health System Laboratory ,NY -25th Clinical Virology Symposium April 2009

(40) D.A.Wilson, P.Mulherin, L.Quimson, C.Whitlow, K.Mayer, B. Yen-Lieberman-Clinical Evaluation of the 3M Rapid Detection RSV Test-Cleveland Clinic, Cleveland, OH -25th Clinical Virology Symposium April 2009

(41) Ella M.Swierkosz and Timothy J. Bonnot-Clinical Evaluation of the 3M Rapid Detection RSV Test in Nasopharyngeal Aspirate Specimens-Department of Pathology, Saint Louis University and Cardinal Glennon Children's Medical Center,St. Louis , MO-25th Clinical Virology Symposium April 2009 .

(42) Yen,Amy B.MD;Demmler-Harrison,Gail J.MD-Rapid Antigen Testing to Detect Respiratory syncytial Virus performs Well in Neonates-Pediatric Infectious Disease Journal:March 2011-Volume 30-Issue 3- pp 234-237

(43)Testing for respiratory syncytial virus (RSV)-Meredian Bioscience,Inc.
http://www.meridianbioscience.com/disease-information/rsv/testing
http://meridianbioscience.com/Content/Assets/Files/2.4%20Respiratory%20Products/TRU%20RSV®/Package-Insert-TRU-RSV.pdf (18/1/2012)