

Yeni solunum yolu virüsleri

Aslınur Özkaya Parlakay¹, Ateş Kara¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Uzmanı, ²Pediatrici Doçenti

SUMMARY: Özkaya-Parlakay A, Kara A. New respiratory viruses. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 59-65.

Viral respiratory tract infections are very important health problems throughout the world and are associated with significant morbidity and mortality; the burden of disease caused by these complications is considerable. Although many bacteria and fungi may cause respiratory tract infections, it is known that viral respiratory tract infections have greater role in causing disease as they are more commonly observed. In recent years, many viruses causing respiratory tract infections have been discovered. In this review, we focus on several of these newly identified pathogens for which there are clinical data implicating a role of these viruses in respiratory tract disease, specifically human metapneumovirus, human coronaviruses (NL63 and HKU1), the human bocavirus, adenovirus (AD14), avian influenza virus, and swine influenza virus and Hendra and Nipah viruses.

Keywords: respiratory viruses, new viruses, metapneumovirus, coronavirus, bocavirus, avian influenza virus, swine influenza virus, Hendra virus, Nipah virus.

ÖZET: Viral solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunudur. Bu enfeksiyonlar yol açtıkları morbidite ve mortaliteyle ulusal sağlık harcamaları açısından bütçeye ağır bir yük getirirler. Pek çok bakteri, mantar ve virüsün solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığı bilinse de, viral solunum yolu enfeksiyonlarının gözlenme sıklığı açısından her zaman daha ön planda olduğu bilinmektedir. Son yıllarda pek çok solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virüs saptanmıştır. Bu yazıda, son yıllarda saptanan metapnömovirüs, koronavirüs (NL 63, HKU1), bokavirüs, adenovirüs (AD 14), avian influenza virüs, domuz kaynaklı influenza virüs, Hendra ve Nipah virüsleriyle ilgili son dönem bilgilerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: solunum yolları, yeni virüsler, metapnömovirüs, koronavirüs, bokavirüs, avian influenza virüs, domuz influenza virüs, Hendra virüs, Nipah virüs.

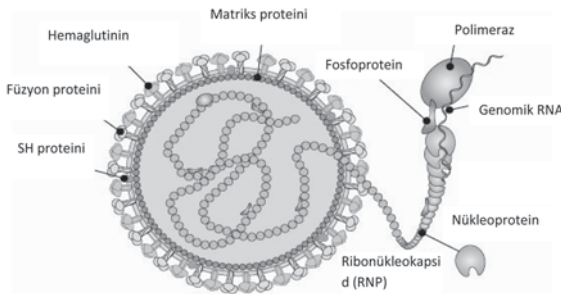
Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), dünya çapında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir¹. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ise önemli sosyal kayıplara yol açar; okuldan devamsızlık, çok sayıda sağlık merkezine başvuru, gereksiz antibiyotik kullanımı bunlardan bazılarıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 500 milyon influenza dışı viral solunum yolu enfeksiyonunun gözlemlendiği ve bunun da yılda 17 milyar dolar sağlık harcamasına ve 22,5 milyar dolarlık iş gücü kaybı gibi indirekt kayıplara yol açtığı saptanmıştır. Viral ÜSYE çocuklarda sıklıkla akut otit (AOM) gider ve

bu da çocukluk yaş grubunda en sık antibiyotik kullanımına neden olan enfeksiyondur. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüs (PIV), influenza virüs, koronavirüs ve rinovirüs gibi sık görülen enfeksiyonların birçok etiyolojik ajanı, kültür ve serolojik yöntemlerle gösterilebilir^{2,3}. Ancak viral kültür, seroloji ve hızlı antijen testleri gibi geleneksel yöntemler, %50'nin üzerinde bir oranda spesifik bir virüs izole etmede başarısızdır. Son yıllarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan birçok yeni solunum yolu ilişkili virüs saptanmıştır. Bunlardan bazıları metapnömovirüs (HMV), ciddi akut respiratuar sendromu-koronavirüs

(SARS-CoV), koronavirüs-Hollanda (HCoV-NL63), koronavirüs-HongKong (HCoV-HKU1), bokavirüs, adenovirüs AD14, kuş gribi ilişkili influenza A H5N1, domuz kaynaklı influenza H1N1, Hendra ve Nipah virüsleridir^{4,1}. Bu virüsler arasında ayırım yapılması toplumda önceden oluşmuş bağışıklığın olup olmadığının bilinmesi ve hastalığın seyri hakkında önceden ipucu elde edilmesi açısından önemlidir.

Metapnömovirüs

İnsan metapnömovirüs ilk olarak Hollanda'da 2001 yılında yeni bir paramiksovirus olarak küçük çocukların solunum yolundan izole edildi. Hollandalı araştırmacılar, çoğu çocuklardan elde edilmiş etkeni saptanmamış birçok virüs izolatını, 20 yıllık bir süreç boyunca hücre kültüründe zorlukla üreterek çalıştılar. Elektron mikroskopisi ve biyokimyasal çalışmalar, pleomorfik ve lipid zarflı bir paramiksovirus olan insan metapnömovirusünü gösterdi (Şekil 1). Bu virüs, metapnömovirus cinsindeki diğer bir virüs olan avian pnömovirüsüne çok benzemektedir. Tek sarmallı RNA virüsü olan metapnömovirüsünün A ve B olmak üzere iki alt grubu vardı. İnsan metapnömovirüsün sadece insanları enfekte ettiği gösterildi. Williams ve arkadaşları, küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının %12'sinden metapnömovirüsün sorumlu olduğunu bildirdiler²⁴.



Şekil 1. Metapnömovirüsün şematik görünümü.

O dönemden bu yana metapnömovirüsün, RSV'ye benzer bir klinikle seyrettiği, en ağır tabloyu, yenidoğanlar ve yaşlılar ve immüno-kompromize kişilerde oluşturduğu belirlendi. Çocuklarda, bronşiolit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla bulgu verdiği ve çoğu çocukta erken çocukluk döneminde geçirildiği saptandı⁵. Yapılan çalışmalarda beş yaşın üstü çocuklarda HMV'nin %100 olarak seropozitif olduğu gözlemlendi, diğer bir

ifade şekli ile hemen herkesin beş yaşından önce metapnömovirüs ile karşılaştığı ortaya konulmuş oldu ve bu virüsün 50 yıldır dünya üzerinde bulunduğu tespit edildi.

Viral replikasyonla ilgili yapılan çalışmalarda makak maymunlarının üst solunum yolunda yarattığı enflamasyon gösterildi⁶. Fare modelinde ise uzamış hava yolu enflamasyonunun devam eden viral DNA yüküyle ilişkili olduğu bulundu⁷. Fare akciğerinde HMV'nin epitel hiperplazi ve aşırı mukus üretimiyle, hiperreaktif hava yolu ve obstrüksiyona yol açtığı saptandı. Bu obstrüksiyonun, hastalığın seyri boyunca hışiltıya neden olabileceği belirtildi.

HMV doğrudan ya da sekresyonlarla yakın temasla, damlacık yoluyla bulaşmaktadır. İnkübasyon dönemi 3-5 gün arasındadır, hastane kaynaklı bulaş bildirilmiştir⁸; bulaşın olduğu kişiler arasında hastane personelinin de bulunduğu vakalar saptanmıştır⁹. HMV'nin yol açtığı hastalıklara Avrupa, Amerika, Asya, Avustralya ve Kuzey Afrika'da, yani tüm coğrafyalarda rastlanmıştır¹⁰⁻¹⁶. Her solunum yolu virüsü gibi HMV'nin de mevsimsel sıklığı değişmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi ılıman iklimlerde kış ve ilkbahar aylarında daha sık rastlanır. RSV'nin en sık görüldüğü ayların hemen ardından, Mart ve Nisan aylarında en tespit edildiği bildirilmiştir¹⁷⁻¹⁹.

Hong Kong'da 587 alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastayla yapılan prospektif çalışmada, HMV %6 oranında saptanırken, RSV %8 ve influenza %8 oranında saptanmıştır⁸. Diğer çalışmalarda ise hastaneye yatırılan hastalarda HMV saptanma yüzdesinin %6-15 arasında değiştiği bildirilmiştir. HMV'ye bağlı hastaneye yatırılmanın hayatın ilk yılı içinde en fazla da 6-12 ay arasında olduğu saptanmıştır²⁰. Çok merkezli prospektif bir çalışmada 641 akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk arasında HMV nedeniyle yatırılanlarda %54 oranında altta yatan hastalık saptanırken, RSV nedeniyle yatırılan hastaların %29'unda altta yatan hastalık saptanmıştır. Bu hastalarda HMV'ye bağlı kronik hastalık gelişme riskinin RSV'den daha fazla olduğu şeklinde yorumlanmıştır²¹.

Metapnömovirüs enfeksiyonu çocuklarda diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzer bulgularla başlangıç gösterir. Ateş, burun akıntısı, öksürük gibi bir haftadır devam eden bulgularla başvuran hastaların virüs bulaştırma süreçleri 1-2 hafta

arasında değişir²². Konjunktivit, kusma, ishal ve döküntü daha az rastlanan bulgulardandır. Hastalık RSV gibi erkeklerde kızlardan daha sık olarak alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açar. Metapnömovirüse bağlı alt solunum yolu bulguları: bronşiolit, krup ve pnömonidir.

HMV ve astım arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada astım ve HMV arasında hiç ilişki bulunmazken²³, 2000 hastayla yapılan bir çalışmada ise HMV ve astım arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır²⁴. İmmün yetmezliği bulunan hastalarda HMV'nin ciddi hatta ölümcül enfeksiyonlara yol açabileceği bildirilmiştir^{25,26}. HMV enfeksiyonu saptanan hastalarda %5-17 oranları arasında en çok RSV ile olmak üzere diğer virüslerle de koenfeksiyon vardır, bazı çalışmalarda koenfeksiyon oranları %30-60'a kadar yükselmiştir²⁷. Özellikle HMV ve RSV'nin birlikte olduğu durumlarda ciddi bronşiolit riski artmaktadır²⁸. HMV nadiren de olsa geçirildikten sonra yeniden geçirilebilir²⁹.

Metapnömovirüs, RSV gibi PCR (RT-PCR) yardımıyla solunum yolundan sürüntü alınması yoluyla gösterilebilir, diğer bir yöntem ise immünoadsorban yöntemiyle serolojik test yapılmasıdır, test sonucunun pozitif olarak yorumlanması için antikor titresinde dört kat artış saptanmalıdır, ancak serolojik testlerin klinik kullanımı daha kısıtlıdır. HMV için hızlı tanı testleri (direkt monoklonal floresan antikorlar) de geliştirilmiş olmakla beraber henüz duyarlılıkları düşük olduğu için fazla tercih edilmemektedir.

Metapnömovirüs için henüz özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır, bu yüzden el yıkama, temas izolasyonu gibi önlemler hastalığın yayılmasının engellenmesi için esas koruyucu önlemlerdir. Hasta aileleriyle yapılan bir çalışmada hastaların ailelerinde %12 oranında hastayla benzer bulguların saptandığı, bunun da hasta ailelerinde ortalama dört iş ya da okul günü kaybına yol açtığı bildirilmiştir³⁰. Akciğer transplantasyonu yapılmış bir vakada, HMV'ye bağlı gelişen sepsis ve pnömoninin ribavirin tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir, ancak elde henüz yeterli kanıt bulunmadığından rutin olarak önerilmemektedir³¹.

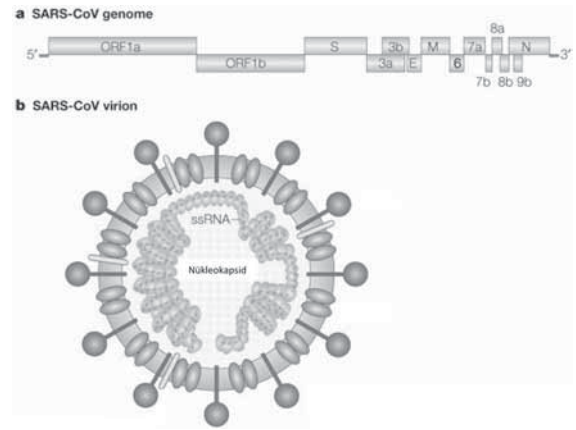
Koronavirüs

Koronavirüsler ilk kez ÜSYE etiyolojisini çalışan araştırmacılar tarafından keşfedildi. İlk başta iki ana serolojik grup tanımlandı;

229E ve OC43, daha sonra 2003'te SARS-CoV, 2004'te Koronavirüs NL63 ve 2005'te Koronavirüs HKU1 bulundu. İlk başlarda 229E ve OC 43'ün, kış ve ilkbaharda daha sıklıkla olmak üzere sadece üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı sanılırken, son çalışmalarda, virüsün pnömoni gibi pek çok alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı saptandı³².

SARS-koronavirüs

2002 sonbaharında, Çin Guandong'da, hipoksi, ani solunum yetmezliğiyle giden yeni bir solunum yolu enfeksiyonu geliştiği tespit edildi. İlk başta hastalığın beraber saptanan HMV ve diğer virüslere bağlı olduğu düşünülse de sonra asıl etkenin yeni bir koronavirüs, SARS-koronavirüs olduğu anlaşıldı (Şekil 2). Kasım 2002-Temmuz 2003 arasında, SARS-CoV 8000 kişiyi enfekte etti ve 32 ülkede 800 kişinin ölümüne yol açtı. SARS-CoV'e %99 benzerlik taşıyan başka bir virüs Himalaya misk kedileri ve rakun köpeklerinde ve yarasalarda da izole edildi ve bunların hayvan rezervuarı olabileceği düşünüldü^{33,34}.



Şekil 2. SARS Koronavirüsün şematik görünümü.

Çocuklarda, özellikle 12 yaş altında daha hafif seyreden SARS-CoV enfeksiyonunun, ateşli bir alt solunum yolu enfeksiyonu olarak başladığı, bunu izleyen 3-7 gün içerisinde, dispne ve öksürüğün ortaya çıktığı bu evrenin de hızla solunum yetmezliğine kadar gittiği, erişkin nüfusun %10-20 oranında mekanik ventilasyon ihtiyacı olabileceği bildirilmiştir³⁵. Saptanan diğer bulgular ise steroid tedavisine yanıt veren trombositopeni, lenfopeni, anemi, nötrofili, kimyasal hepatit, akciğer grafisinde tek yada çift

tarafı infiltrasyon, hipoksidir. Hipoksi saptanan 80 hastanın 42'sine steroid ve 37'sine ribavirin verildikten sonra yapılan değerlendirmede, steroidin klinik ve radyolojik düzelmeyi sağlamada çok etkili olduğu saptanmıştır³⁶. Çocuk ve adolesanlarda hiç ölüm bildirilmemiştir. Temmuz 2003'den beri birkaç laboratuvar kaynaklı vaka dışında hiç SARS-CoV saptanmıştır.

Koronavirüs NL63

İlk kez 2004'de koronavirüs NL63, yedi aylık bir bronşiolit vakasında saptandı³⁷. Daha sonra ÜSVE ve ASVE nedeniyle izlenen hastaların %1.7-9.3'ünde etken olduğu belirlendi^{38,39}. Kore'de yapılan bir çalışmada koronavirüs NL63 saptanan vakaların %64'ünde krup, %21.4'ünde bronşiolit olduğu bildirilmiştir. Ilıman iklimlerde en sık Ocak-Mart aylarında görülen koronavirüs NL63'ün Kawasaki hastalığına yol açabileceğinden şüphelenilse de yapılan çalışmalarda bu yönde bir sonuç elde edilmemiştir⁴⁰.

Koronavirüs HKU1

İlk kez 2005'de bir erişkinden izole edilen koronavirüs HKU1'in, daha sonra çocuklarda da solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir⁴¹. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yapabilen koronavirüs HKU1 Amerika'da diğer virüsler için negatif olarak saptanan solunum yolu örneklerinin %1'inde⁴², Avustralya'da ise %3,1'inde⁴³ pozitif olarak saptanmış, bu çocukların çoğunun iki yaşın altında olduğu görülmüştür. HKU1'e bağlı ishal ve febril nöbetler de bildirilmiştir^{44,45}.

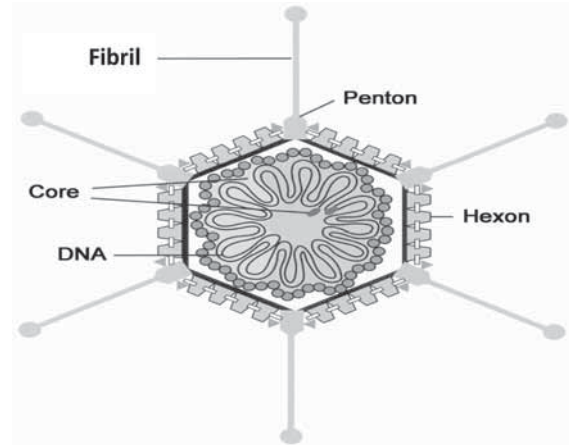
Bokavirüs

İlk kez 2005'de İsveç'te izole edilen bokavirüsün geriye dönük araştırıldığında solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların nazofarengeal aspiratlarında %3.1 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Koenfeksiyon oranları %14-72 gibi yüksek değerler arasında olmakla birlikte, asıl enfeksiyon sıklığı alınan test edilen solunum yolu örneklerinde %1.5-20 gibi yayından yayına değişen bir farklılık göstermektedir⁴⁷⁻⁴⁹. Hastalığın bulguları, öksürük, ateş, boğaz ağrısı, takipne, hışıltı (vizing) gibi diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzerdir. Bokavirüs ayrıca solunum yetmezliğine de neden olabilir. Bir çalışmada bokavirüs saptanan hastaların

%73'ünde oksijen ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Bokavirüs enfeksiyonu çok erken dönemde de gözlenebilir. Yenidoğan döneminden itibaren izlenen hastaların ilk solunum yolu enfeksiyonunun %4.5 oranında bokavirüse bağlı olduğu bildirilmiştir. Bokavirüsün diğer bir yol açabileceği klinik tablo ise gastroenterittir⁵⁰. Kawasaki hastalığı olan vakalarla yapılan bir çalışmada, örneklerin %31.2'sinde bokavirüs saptanmıştır; ancak bu sonucun diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir⁵¹.

Adenovirüs AD14

Adenovirüsün, solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, keratokonjunktivit, hemorajik sistit gibi pek çok hastalığa yol açtığı biliniyordu (Şekil 3). Kasım 2007'de, CDC Adenovirüs AD14'ün ABD'nin dört eyaletinde ciddi enfeksiyona yol açtığını, bu adenovirüs enfeksiyonunun %38 oranında hastaneye yatış ihtiyacı olduğunu, hastalardan %17'sinin yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve %5'inin kaybedildiği bildirilmiştir⁵².



Şekil 3. Adenovirüsün şematik görünümü.

Avian influenza virüsü

Geçtiğimiz yüzyılda üç büyük influenza pandemisi görülmüştür; bunlardan en büyüğü 1918'deydi. İnsanlarda influenza A'nın birçok tipi her yıl, influenza B'nin alt tipleri ise 2-4 yılda bir salgın yapar. İnfluenza virüsünün suşu ana olarak hemagglutinin (HA; insanlarda ön planda H1-3) ve nörominidaz (NA; N1-9) kaynaklıdır, HA ve NA proteinlerinde her yıl bir değişim olur (antijenik drift), salgınlara ve insan bağışıklık sisteminin yeterli olamamasına neden olan da bu değişimdir. Konağın aynı anda iki farklı

influenza virüsüyle enfekte olması virüsler arasında antijenik şift denilen yöntemle değiş tokuş yapılarak popülasyonda hiç bağışıklık olmayan bir virüs oluşumuna neden olabilir. Hong Kong'da 1997'de %33 mortaliteyle giden, bir solunum yolu enfeksiyonunun, kuş gribi virüsü H5N1'le olduğu saptandı⁵³. 2003-2007 yılları arasında, bir H5N1 suşu ile %63 mortaliteyle giden bir salgın gerçekleşti, 379 laboratuvarıda doğrulanmış vakanın 239'u kaybedildi. Çin, Endonezya, Mısır, Tayland, Vietnam ve Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 14 ülkede insandan insan bulaşın tam olarak gösterilemediği bir pandemi gerçekleşti⁵⁴. Tanı için, ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ve kuş gribi olduğu bilinen bir bölgeden gelmiş biriyle, ya da bu ülkeden gelen kümes hayvanlarıyla teması bulunan kişiden solunum yolu örneği alınmalı ve viral kültür ya da RT-PCR ile örnek referans laboratuvarlarda çalışılmalıdır. Tedavi için bulguların başlamasından sonra ilk 48 saat içinde oseltamivir başlanması önerilir. Hastalığın saptandığı bölgelerde yayılımın önlenmesi için hasta kümes hayvanlarının karantinaya alınması ya da itlafı, hasta kümes hayvanlarıyla temas etme olasılığı bulunan personelin koruyucu önlemler alması, hasta olduğundan şüphelenilen vakaların izolasyonu ve reasortman ihtimalini düşürmek için mevcut influenza aşılmasının yapılması önerilir.

Hendra ve Nipah virüsleri

Avustralya ve Malezya'da, akut ensefalit ve solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili yeni paramiksovirusler, izole edildi. Hendra virüsü üç erişkinde tespit edildi. Bu hastalardan ikisi pnömoni ve çoklu organ yetmezliğiyle kaybedildi, ancak şu ana kadar hiç pediatrik vaka saptanmadı⁵⁵. Malezya'da ise 1998-1999 yıllarında 250'den fazla hastada Nipah virüsüyle, ateş, baş ağrısı, kusma, bilinç değişikliği ve %14'ünde öksürükle giden bir hastalık gelişti. Hastaların üçte biri kaybedildi, yaşayanların %28'inde nörolojik sekel gelişti, en genci 13 yaşında olan az sayıda çocukta da hastalık gözlemlendi⁵⁶. Bangladeş'te ise 2001-2003 yılları arasında en genci dört yaşında olan pek çok çocuğun etkilendiği, mortalitenin %67'lerde giden Nipah virüs salgını oldu⁵⁷. Her ne kadar diğer coğrafi bölgelerde saptanmadıysa da, insanlar için gelecekteki virüsları açısından bu virüslerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Yapılan diğer çalışmalarda, bir parvovirüs olan PARV4, HIV, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda, iki yeni TT-(torqueteno) virüs benzeri virüs insan serumunda⁵⁸, iki yeni polyoma virüsü KI ve WU insan solunum yolundan izole edildi^{59,60}. Polyomavirüslerinin onkojenik potansiyelleri de olduğu için bu konudaki araştırmalar önem taşımaktadır. Saptanan en büyük virüs olan mimivirüsün de pnömoni etkeni olabileceği saptanmıştır⁶¹. Bu yeni virüslerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonları, neden oldukları morbidite ve mortalite ile günümüzde ki tüm gelişmelere rağmen hâlâ enfeksiyon hastalıklarının en çok ilgi çeken ve üzerinde en çok çalışılan konuları arasında gelmeye devam etmektedir. Her geçen gün olmasa bile, kısa süreler içerisinde yeni etkenler tanımlanmakta ve büyük olasılıkla tanımlanmaya devam edecektir. İnsanoğlunun, mikroorganizmalar ile arasındaki ilişki veya savaşta öne geçtiği her bir küçük adıma karşı mikroorganizmalar da yeni bir askerlerini alana sürerek veya ön plana çıkartarak karşılık vermekte ve bu ilişkiyi sürdürmektedirler.

Not: İnfluenza H1N1 virüsü konusunda bilgi, bundan önceki makalede verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Acute respiratory infection in children. www.who.int/fch/depts/resp_infections/en/.
2. Glezen WP, Loda FA, Clyde WA Jr, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971; 78: 397-406.
3. Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183-190.
4. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 569-584.
5. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
6. Kuiken T, van den Hoogen BG, van Riel DA, et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004; 164: 1893-1900.
7. Hamelin ME, Prince GA, Gomez AM, Kinkad R, Boivin G. Human metapneumovirus infection induces long-term pulmonary inflammation associated with airway obstruction and hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis* 2006; 193: 1634-1642.

8. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628-633.
9. Boivin G, De Serres G, Hamelin ME, et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1152-1158.
10. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.
11. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 1149-1153.
12. Madhi SA, Ludewick H, Abed Y, Klugman KP, Boivin G. Human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections among hospitalized human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected and HIV-1-uninfected African infants. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1705-1710.
13. do Carmo Debur M, Bordignon J, Duarte dos Santos CN, et al. Raboni SM. Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in southern Brazil. *J Clin Virol* 2007; 39: 59-62.
14. Galiano M, Videla C, Puch SS, Martínez A, Echavarría M, Carballal G. Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. *J Med Virol* 2004; 72: 299-303.
15. Sloots TP, Mackay IM, Bialasiewicz S, et al. Human metapneumovirus, Australia, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1263-1266.
16. Banerjee S, Bharaj P, Sullender W, Kabra SK, Broor S. Human metapneumovirus infections among children with acute respiratory infections seen in a large referral hospital in India. *J Clin Virol* 2007; 38: 70-72.
17. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 863-871.
18. Esper F, Martinello RA, Boucher D, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.
19. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-640.
20. Døllner H, Risnes K, Radtke A, Nordbø SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 436-440.
21. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.
22. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, et al. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 126-132.
23. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 1314-1318.
24. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-450.
25. Cane PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 309-310.
26. Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human Metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976-978.
27. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4632-4635.
28. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-386.
29. Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387-395.
30. Esposito S, Gasparini R, Bosis S, et al. Clinical and socio-economic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 933-936.
31. Raza K, Ismailjee SB, Crespo M, et al. Successful outcome of human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in a lung transplant recipient treated with intravenous ribavirin. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 862-864.
32. Gagneur A, Sizun J, Vallet S, Leger MC, Picard B, Talbot PJ. Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit: a prospective study. *J Hosp Infect* 2002; 51: 59-64.
33. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276-278.
34. Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1834-1840.
35. Centers of Disease Control and Prevention. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 255-256.
36. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004; 113: 535-543.
37. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368-373.
38. Koetz A, Nilsson P, Lindén M, van der Hoek L, Ripa T. Detection of human coronavirus NL63, human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children with respiratory tract infections in south-west Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1089-1096.
39. Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1225-1229.

40. Shimizu C, Shike H, Baker SC, et al. Human coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 192: 1767-1771.
41. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79: 884-895.
42. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 775-779.
43. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35: 99-102.
44. Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Corbet S, Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 634-639.
45. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2063-2071.
46. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12891-12896.
47. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 585-592.
48. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194: 1276-1282.
49. Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamoon HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1418-1420.
50. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2007; 196: 994-997.
51. Catalano-Pons C, Bue M, Laude H, et al. Human bocavirus infection in hospitalized children during winter. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 959-960.
52. Centers of Disease Control and Preventing (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14-four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1181-1184.
53. World Health Organisation. Avian influenza fact sheet. http://who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/.
54. World Health Organisation. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/H5N1. Reported to WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_04_08/en/index.html.
55. Murray K, Selleck P, Hooper P, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 1995; 268: 94-97.
56. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1229-1235.
57. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2082-2087.
58. Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Hecht F, Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol* 2005; 79: 8230-8236.
59. Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007; 81: 4130-4136.
60. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007; 3: 64.
61. Raoult D, La Scola B, Birtles R. The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 95-102.