

# طغیان بیماری‌رستانی سندرم تنفسی کوروناویروس خاورمیانه

دکتر سعید سلیمان میگونی<sup>۱</sup>

## چکیده:

مقدمه: در سپتامبر ۲۰۱۲ سازمان جهانی بهداشت اولین موارد پنومونی ناشی از سندرم کوروناویروس تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) را گزارش کرد. ما در این مقاله طغیان خوشه‌های این عفونت را در بین پرسنل درمانی توصیف می‌کنیم. روش کار: پرونده‌های پزشکی از نظر اطلاعات بالینی و دموگرافیک و تماس‌های بالقوه مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مبتلا و افرادی که با آنها در تماس بودند بررسی شدند. دوره کمون و فواصل سریال در شروع علائم در زنجیره انتقال ارزیابی شد و توالی RNA ویروس بدست آمد. نتایج: مجموعاً ۲۳ مورد بیماری بین ۱ آوریل تا ۲۳ می عفونت MERS-CoV در استان شرقی عربستان سعودی گزارش شد. علائم بیماری شامل تب (۸۷ درصد)، سرفه (۸۷ درصد)، تنگی نفس (۴۸ درصد) و علائم گوارشی (۳۵ درصد) بود. ۸۷ درصد بیماران رادیوگرافی غیر طبیعی داشتند. تا ۱۲ ژوئن ۱۵ بیمار فوت شدند (۶۵ درصد)، ۶ بیمار بهبود یافتند (۲۶ درصد) و ۲ بیمار بستری شدند (۹ درصد). میانگین دوره کمون ۵٫۲ روز و فاصله بین کسب عفونت جدید ۷٫۶ روز بود. ۲۱ بیمار از ۲۳ بیمار عفونت را از طریق فرد به فرد در بخش‌های همودایالیز، ICU و بخش‌های بستری کسب کردند. از بین ۲۱۷ تماس خانگی و ۲۰۰ تماس شغلی در بیمارستان و مراکز درمانی که ثبت شدند عفونت MERS-CoV در ۵ عضو خانواده و ۲ پرسنل درمانی به وقوع پیوست. بحث: انتقال فرد به فرد MERS-CoV میتواند در سیستم‌های بهداشتی رخ دهد و همراه با موربیدیتی قابل توجه است. نظام مراقبت و کنترل عفونت برای کنترل همه جانبه این بیماری ضروری است.

## مقدمه:

ویروس‌های تنفسی یک خطر نوظهور برای امنیت سلامت بین‌المللی است و منجر به اپیدمی‌های جهانی همراه با مورتالیتی و موربیدیتی و بار مالی قابل توجه میشود. از زمان وقوع سندرم تنفسی حاد شدید (سارس، SARS) در سال ۲۰۰۳ دو نوع کوروناویروس انسانی جدید (HKU-1, NL-63) شناسایی شدند که هر دو عفونت تنفسی خفیف ایجاد میکنند و در سراسر جهان به وقوع می‌پیوندند. در سپتامبر ۲۰۱۲ سازمان جهانی بهداشت ۲ مورد پنومونی شدید اکتسابی از جامعه را گزارش کرد که توسط یک کوروناویروس بتای جدید ایجاد شده بود و بعدها به سندرم تنفسی کوروناویروس خاورمیانه (MERS-CoV) تغییر نام داد. از آن موقع تاکنون این ویروس در عربستان، قطر، اردن، انگلیس، آلمان، فرانسه، تونس و ایتالیا گزارش شده است. میزان طبیعی و مخزن این ویروس ناشناخته است. ما در این مقاله انتقال انسان به انسان MERS-CoV را در یک سیستم بهداشتی و دوره کمون، علائم بالینی و فواصل کسب عفونت را توصیف می‌کنیم.

## روش کار:

محل مطالعه: استان الهسا<sup>۲</sup> در شرق عربستان سعودی جمعیتی مرکب از ساکنین شهر و روستا مجموعاً حدود ۱٫۱ میلیون نفر دارد. بیمارستان A از بزرگترین بخش شهری این استان (الهاف هاف) قرار دارد. این بیمارستان دارای یک بخش دیالیز ۱۶ تخت خوابی است که پذیرای ۴۳ بیمار در دو شیفت در شبانه روز است. در این بخش به روی عموم باز است و بین هر تخت ۱٫۵-۱٫۳ متر فاصله است. بخش ICU نیز شامل دو واحد شش تخت خوابی با دسترسی آزاد است. بیمارستان‌های B و C

هم که بیمارستان جنرال هستند در این شهر واقع شده‌اند و بیمارستان D یک بیمارستان ارجاعی است که در ۱۶۰ کیلومتری شهر واقع شده است.

**تعاریف:** بیماری به عنوان مورد قطعی<sup>۳</sup> عفونت MERS-CoV در نظر گرفته می‌شود که شواهد آزمایشگاهی این ویروس توأم با تب و حداقل یک علامت ریوی و یا دو علامت ریوی بدون علت نامعلوم داشته باشد. بیماری به عنوان مورد محتمل<sup>۴</sup> محسوب میشود که یک تماس خانگی با افراد خانواده یا فرد بیمار داشته باشد یا یک پرسنل درمانی که با فرد بیمار تماس داشته و دچار پنومونی بدون علت نامعلوم شود و از نظر آزمایشگاهی MERS-CoV در یک نوبت اثبات نشود و نمونه دیگری در دسترس نباشد. زمان شروع علائم در بیمار تب‌دار همزمان با روز اول وقوع تب است. تب معمولاً بیش از ۴۸ ساعت طول می‌کشد و همزمان با آن سرفه و تنگی نفس شروع می‌شود. چنانچه یک فرد با بیمار علامت‌دار قطعی یا مشکوک در همان بخش یا اتاق بیمارستان به مدت بیش از یکساعت در تماس باشد و یا به تختی که بیمار مبتلا در آن بستری بوده منتقل شود و یا توسط کادر درمانی که از بیمار مبتلا مراقبت می‌کردند مراقبت شود و یا از وسایل مشترک بیمار استفاده کرده باشد مورد در معرض خطر<sup>۵</sup> نامیده می‌شود.

**اقدامات آزمایشگاهی:** از سپتامبر ۲۰۱۲ وزارت بهداشت عربستان سعودی درخواست کرد تمام بیماران مبتلا به پنومونی بستری در ICU

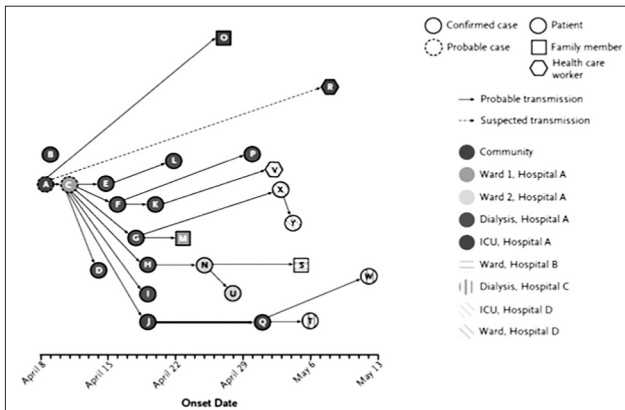
۱- ایران، تهران، بیمارستان خانواده، متخصص عفونی و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی آجا

۲ - Al-Hasa

۳- Definite

۴ - Probable

۵ - Exposed



**نمودار ۱:** نقشه انتقال طغیان عفونت MERS-CoV: موارد قطعی و دو مورد محتمل. انتقال بالقوه و زمان شروع علائم نشان داده شده‌اند

**واحد همودیالیز:** در فاصله ۳۰-۱۴ آوریل وقوع عفونت MERS-CoV در ۹ بیمار دیگر نیز تأیید شد. این بیماران در بیمارستان A تحت همودیالیز قرار داشتند. ۶ نفر از آنها (بیماران D,E,F,G,H,I) در همان فاصله زمانی که بیمار C دیالیز می‌شد (۱۳-۱۱ آوریل) دیالیز شده بودند. ۳ نفر دیگرشان تحت انجام پروسیجر در تخت مجاور بیمار C قرار گرفته بودند. ۲ بیمار (بیمار P,K) همزمان با دیالیز بیمار F و یک بیمار (بیمار L) در تخت مجاور بیمار E تحت دیالیز قرار گرفتند. ۸ بیمار مشکوک دیگر در فاصله ۳۰-۱۵ آوریل دیالیز شدند. هرچند هیچ ارتباطی بین پرستاران و دستگاه‌های دیالیز با بروز بیماری در این بیماران بدست نیامد. از بین ۹ بیمار قطعی عفونت MERS-CoV که در بیمارستان A دیالیز شدند در ۸ بیمار علائم ۲۴ ساعت بعد از مداخلات کنترل عفونت شروع شد. این مداخلات که در ۲۱ آوریل شروع شد شامل کنترل شستشوی دست، کنترل ترشحات و مراقبت‌های تماسی بیماران تبار، ارسال نمونه جهت MERS-CoV از بیماران تبار، استفاده از ماسک برای تمام بیماران همودیالیزی، جلوگیری از ورود بیماران مشکوک به MERS-CoV به واحد دیالیز، بهبود نظافت محیط و جلوگیری از ورود همراهان و پرسنل اضافی به واحد دیالیز بود. در روز هشتم مداخلات کنترلی ۶ نفر دیگر علائم بیماری را بروز دادند که در یک مورد اثبات شد (بیمار P) و در ۵ مورد دیگر محتمل در نظر گرفته شد. از ۲۳-۱ ماه می هیچ مورد قطعی دیگری گزارش نشد.

**بخش ICU:** در فاصله ۲۶-۹ آوریل بیماران A,C,D,E تحت درمان CPAP (فشار مداوم راه‌های هوایی) توام با نبولایزر قرار گرفتند. ۶ مورد ایست قلبی در این ۴ بیمار رخ داد. همچنین دو مورد جدید عفونت MERS-CoV رخ داد (بیمار J,Q) که در هر دو اثبات شد. این دو بیمار همزمان با آن ۴ بیمار در ICU اقامت داشتند. نظام مراقبت کنترل عفونت همانند بخش دیالیز اجرا شد و هیچ مورد دیگری از عفونت MERS-CoV در ICU گزارش نشد.

**بخش مدیکال:** در تاریخ ۲۱ آوریل یکی از بیماران قطعی عفونت با MERS-CoV که همودیالیز می‌شد به بخش داخلی منتقل شد

از نظر MERS-CoV تست شوند. نمونه ارسالی شامل سوآپ حلق، خلط، آسپیره تراشه و لاولژ برونکوآلئولار است که در محیط انتقال ویروس<sup>۶</sup> در دمای ۲۸ درجه در عرض کمتر از ۷۲ ساعت به آزمایشگاه فرانس مرکزی وزارت بهداشت در جده ارسال و از نظر MERS-CoV به روش RT-PCR بررسی شوند.

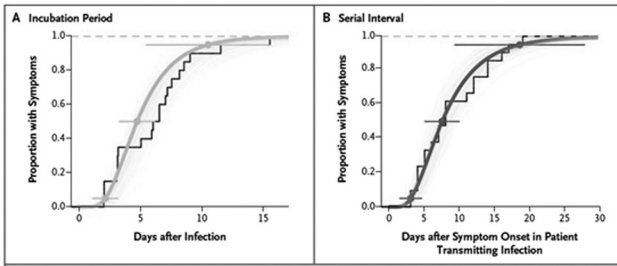
**جمع آوری اطلاعات و ارزیابی موارد تماس:** متعاقب افزایش موارد پنومونی در بیماران تحت همودیالیز، بیمارستان A اقدام به بررسی موارد پنومونی در ماه آوریل ۲۰۱۳ نمود و یک مرور سیستماتیک بر موارد مرگ و میر بیمارستانی و پنومونی از ماه مارس تا آوریل کرد. همچنین مدارک پزشکی بیماران قطعی مبتلا به MERS-CoV اعم از علائم و نشانه‌ها، یافته‌های آزمایشگاهی و دوره بالینی مرور شد. وزارت بهداشت عربستان نیز تماس‌های خانگی با بیماران قطعی را به مدت ۱۴ روز پیگیری کرد. نقشه زمانی ابتلا بیماران قطعی و مشکوک MERS-CoV و محل بستری آنان ترسیم شد. برای هر بیمار منبع تماس بالقوه شناسایی شد (با این فرض که تماس چهره به چهره و گذراندن زمان در همان محل دارای خطر بالاتری نسبت به داشتن مراقبین بهداشتی مشترک و تجهیزات مشترک است). هیچ پیش فرضی در مورد دوره کمون در نظر گرفته نشد. سه نفر از نویسندگان تماس‌های اتفاقی بالقوه را شناسایی کردند و نویسنده مسئول مقاله دقت و صحت اطلاعات را بررسی کرد.

**تعیین توالی ژنی و آنالیز فیلوژنیک:** توالی کامل ژنی ویروس از نمونه‌های ۴ بیمار بدست آمد. ژنوم‌های کامل بدست آمده با ۵ نمونه ژنوم شناخته شده که از سایر نقاط دنیا مثل مونیخ، ابوظبی و انگلیس بدست آمده بود ترکیب شد و با استفاده از ورژن ۵ نرم افزار آنالیز ژنتیک MEGA۵ آنالیز شد.

## نتایج:

در خلال ماه آوریل تا می ۲۰۱۳ تعداد ۲۳ مورد قطعی عفونت انسانی با MERS-CoV در شرقی‌ترین استان عربستان شناسایی شد. تمام موارد قطعی و ۱۱ مورد محتمل بیماری جزء یک طغیان بیمارستانی بودند که شامل ۴ پرسنل بیمارستان هم می‌شد. در ۵ آوریل ۲۰۱۳ بیمار A بدلیل سرگیجه و آبریزش دهان بستری شد و در روز ۴ بستری تب و ارتشاح ریوی به وقوع پیوست. این بیمار از نظر MERS-CoV بررسی نشد. اما پسر وی (بیمار O) متعاقباً دچار ابتلا به عفونت MERS-CoV شد که از نظر آزمایشگاهی تأیید شد. در ۴ آوریل بیمار B با تشخیص سکنه مغزی در ICU بستری شد. در روز ۶ تب به وقوع پیوست. نمونه سوآپ حلق از نظر MERS-CoV منفی بود. اما پس از وقوع پنومونی در این بیمار مجدداً نمونه ارسال شد که این بار مثبت بود. هیچ ارتباط اپیدمیولوژیک بین بیمار A و B بدست نیامد. بیمار C به مدت طولانی تحت همودیالیز قرار داشت. او در تاریخ ۶ آوریل در بیمارستان A در اتاق مجاور بیمار A بستری شد و تا تاریخ ۸ آوریل در همان اتاق بود تا اینکه تب به وقوع پیوست (نمودار ۱).

بیماران کمتر از ۳ روز بود (نمودار ۲).



نمودار ۲: تخمین دوره کمون و فواصل سریال عفونت MERS-CoV

مشخصات بیماران	تعداد (درصد)
تعداد کل موارد قطعی	۲۳ (۱۰۰)
جنسیت مرد	۱۷ (۷۴)
میانگین سنی	۵۶
سن بالای ۵۰	۱۷ (۷۴)
سن بالای ۶۵	۶ (۲۶)
چاقی BMI $\geq 30$	۵ (۲۴)
بیماری زمینهای	
نارسایی پیشرفته کلیه	۱۲ (۵۲)
دیابت	۱۷ (۷۴)
بیماری قلبی	۹ (۳۹)
بیماری ریوی شامل آسم	۱۰ (۴۳)
علائم قبل از مراجعه	
تب	۲۰ (۸۷)
سرفه	۲۰ (۸۷)
تنگی نفس	۱۱ (۴۸)
تهوع	۴ (۱۷)
اسهال	۵ (۲۲)
تست‌های آزمایشگاهی	
اختلال WBC	۵ (۲۳)
اختلال پلاکت	۵ (۲۳)
افزایش AST	۳/۱۳ (۲۳)
افت اشباع اکسیژن به کمتر از ۹۵ درصد	۷/۲۳ (۳۰)
گرافی ریه	
نرمال	۳ (۱۳)
افزایش الگوی برونکواسکولار	۴ (۱۷)
ارتشاح یک طرفه	۱۰ (۴۳)
ارتشاح دو طرفه	۵ (۲۲)
الگوی رتیکولونودولر منتشر	۱ (۴)
دوره بالینی	
بستری در بخش	۲۲ (۹۶)
بستری در ICU	۱۸ (۷۸)
تهویه مکانیکی	۱۸ (۷۸)
پیامد نهایی	
بهبودی	۶ (۲۶)
بستری در بیمارستان	۲ (۹)
مرگ	۱۵ (۶۵)

جدول ۱: مشخصات و علائم بالینی بیماران با عفونت اثبات شده MERS-CoV

(بیمار H). در همان زمان ۲ بیمار دیگر که دو اتاق و سه اتاق با وی فاصله داشتند به این عفونت مبتلا شدند (بیمار N,U).

**وقوع بیماری در بین پرسنل بیمارستان A:** ۱۲۴ پرسنل درمانی بیمارستان A با بیماران قطعی MERS-CoV تماس داشتند. از تاریخ ۵ ماه می این افراد به مدت ۴۸ ساعت از نظر وقوع تب تحت نظر قرار گرفتند. در روز ۸ می یک پرستار (بیمار R) به عفونت MERS-CoV مبتلا شد. وی هیچ مورد تماسی با بیماران نداشت اما در زمان احیاء قلبی-ریوی دو بیمار ICU در تاریخ ۱۵ آوریل حضور داشت و در تاریخ ۵ می نیز با یکی از پرسنل تبادر تماس چهره به چهره داشت. سابقه تماس دیگری بدست نیامد.

**وقوع بیماری در اعضاء خانواده:** از مجموع ۲۱۷ مورد تماس خانگی ثبت شده که شامل ۱۲۰ فرد بالغ با میانگین ۲۶ سال و ۹۷ کودک بود عفونت MERS-CoV در ۵ نفر از بالغین که اعضاء خانواده بیماران بستری بودند به وقوع پیوست و در سه مورد اثبات شد (بیماران S,O,M) و در دو مورد دیگر محتمل گزارش شد.

**شیوع بیماری در سایر مراکز درمانی:** بیمار Q در ICU بیمارستان A آلوده شد. وی مدتهای طولانی در یک کلینیک سربایی در بیمارستان C دیالیز می‌شد و در همان بیمارستان C علامتدار شد. عفونت MERS-CoV در ۲ بیمار دیگر (بیمار W,T) در بیمارستان C به وقوع پیوست. بیمار T همراه با بیمار Q از خانه به واحد دیالیز بطور منظم در رفت و آمد بود. بیمار W هم در همان شیفت بستری بیمار Q در اتاق ۱۳ تختی دیالیز می‌شد. ۸ بیمار (B,E,F,G,H,I,K,L) که عفونت قطعی MERS-CoV داشتند از ۲۷-۱۸ آوریل به بیمارستان D منتقل شدند. ۲ بیمار دیگر (X,Y) در همان بخش بستری بیمار G بستری شدند و یک پزشک (بیمار V) که مسئول مراقبت از بیمار K بود نیز مبتلا شدند. در مجموع ۲ مورد عفونت قطعی MERS-CoV از ۲۰۰ مورد تماس پرسنل با بیماران از نظر آزمایشگاهی اثبات شد.

**یافته‌های بالینی و دموگرافیک:** بیشتر بیماران مرد بودند و میانگین سنی آنها ۵۶ سال بود. شایعترین علامت و نشانه تب و سرفه بود (هر کدام ۸۷ درصد)، سپس اسهال و استفراغ (۳۵ درصد) (جدول شماره ۱). در بیمارانی که بیماریشان پیشرفت کرد میانگین زمانی شروع علائم تا بستری در ICU ۵ روز بود (بین ۱-۱۰ روز) و میانگین زمان نیاز به تهویه مکانیکی ۷ روز (بین ۲۷-۵ روز). سه چهارم بیماران (۷۵ درصد) از طریق سیستم مراقبت فعالانه در خلال وقوع بیماری شناسایی شدند و تنها ۳ بیمار از ۱۹ بیمار (۱۶ درصد) از روی علائم بالینی کشف شدند ( $P=0,04$ ).

**انتقال بیماری، دوره کمون و فواصل سریال:** یک بیمار بیماری را به ۷ نفر منتقل کرده بود، ۱ بیمار نیز به سه نفر و ۴ بیمار هر یک به ۲ نفر. دوره کمون موارد قطعی ۵،۲ روز بود و شروع علائم در ۹۵ درصد بیماران تا روز ۱۲،۴ تماس رخ داده بود و تنها ۵ درصد در خلال ۲،۲ روز اول علامت‌دار شدند. فواصل سریال کسب عفونت جدید ۷،۶ روز بود و در ۹۵ درصد موارد در عرض کمتر از ۱۹،۴ روز رخ داده بود و در ۵ درصد

پیگیری نمایند.

می توان علت انتقال بیماری را در مطالعه ما بدین گونه توضیح داد که ما فقط بیماران علامت دار را مسری در نظر گرفتیم در حالی که ممکن است بیماری در دوره کمون باشد و یا عفونت بدون علامت داشته باشد و شناسایی نشود. با توجه به اینکه مطالعه ما گذشته نگر بود قاعدتا یکسری تماس ها فراموش شده و ثبت نشدند. همچنین ممکن است مواردی از عفونت که از اجتماع کسب شده بود به اشتباه به پرسنل نسبت داده شده باشد.

بررسی آزمایشگاهی عفونت MERS-CoV کماکان یک مشکل پیش رو است. تست های سرولوژی قابل اعتماد هنوز در دسترس نیست و همین عامل سبب محدودیت در شناسایی بیماران می شود. همچنین بندرت در مطالعه ما سواپ حلق منفی شده بود و نیاز به انجام تست مجدد بود.

هنوز معلوم نیست آیا نمونه های نازوفارنکس یا خلط نسبت به سواپ حلق برتری داشته باشد یا نه؟ همانند بیماری سارس در بیماری شدید ویروس به مدت طولانی تری دفع میشود. با یک تست منفی نباید وجود عفونت را در بیمار علامت داری که از نظر اپیدمیولوژی تماس داشته است رد کرد.

شواهدی در دست است که تکرار تست و انجام نمونه روی خلط یا لاواژ برنوکوآلوئولار ممکن است باعث مثبت شدن نتیجه شود. ورود مجدد عفونت بداخل جامعه، شناسایی موارد جدید بیماری و تاثیر انتقال بیمارستانی در این طغیان توصیف شده و بر اهمیت شناسایی منبع عفونت MERS-CoV در جامعه تاکید می کند.

ناتوانی در پیش گیری عفونت در جامعه سبب دشواری در کنترل انتقال بیمارستانی می شود. جهت کنترل بیماری باید بیمار به مدت ۲۴ ساعت بعد از بهبود علائم تحت نظر باشد. مطالعات بعدی باید مدت زمان دفع ویروس و طیف کامل بیماری را برای بازنگری توصیه های بهداشت عمومی شناسایی کند.

عفونت های ویرال تنفسی حاد با ویروس MERS-CoV سبب مورتالیتی و موربیدیتی قابل توجه می شود و خطر گسترش و ایجاد طغیان بیمارستانی را به همراه دارد. در این مطالعه یک زنجیره عفونت MERS-CoV و انتقال مرتبط با پرسنل بهداشتی درمانی توصیف شد. مورتالیتی بیماران ذکر شده ۶۵ درصد بود و شدت بیماری از خفیف تا فولمینانت متغیر بوده است. علائم بالینی این بیماری شبیه سارس است. در فاز اولیه تب خفیف و غیر اختصاصی و سرفه خشک که ممکن است منجر به پنومونی شود بروز میکند. برخی بیماران نیز علائم گوارشی پیدا می کنند. هرچند معلوم نیست چند درصد بیماران ویروس را از مدفوع دفع می کنند.

الگوی درگیری ربوی در گرافی ریه متغیر است. میزان بقاء بیمارانی که از طریق نظام مراقبت فعال شناسایی می شوند بیشتر از بیمارانی است که از روی علائم بالینی شناسایی شده اند و علت احتمالی آن این است که بیمارانی که در خلال مراقبت فعال شناسایی شده اند جوانتر و سالمتر هستند و بیماری در آنها شدت کمتری دارد. در مطالعه ما دوره کمون مشابه بیماری سارس است که ۴ روز می باشد اما فواصل سریال کسب عفونت کوتاه تر از سارس است (۷,۶ روز در مقابل ۸,۴ روز) که علت احتمالی آن این است که انتقال MERS-CoV زودتر در خلال بیماری اتفاق می افتد.

انتقال سریع بیماری و شدت تهاجم بالای آن در واحد دیالیز نگرانی هایی را در مورد انتقال مرتبط با پرسنل بهداشتی ایجاد کرده است. آنالیز اپیدمیولوژیک و فیلوژنتیک ویروس نشان می دهد که انتقال بیماری عمدتاً فرد به فرد است اما دقیقاً معلوم نیست که این انتقال از طریق ذرات آب<sup>۷</sup> یا تماس مستقیم و غیر مستقیم است یا نه و اینکه آیا اگر فاصله فرد از بیمار بیش از ۱ متر باشد ویروس منتقل می شود یا خیر؟ توصیه سازمان جهانی بهداشت در حال حاضر رعایت استانداردها در سطح حداقل است، بیمارستان ها باید احتیاط تماسی و ذرات آب را انجام دهند و بیمارانی را که در همان بخش بستری فرد مبتلا به عفونت

برگرفته از مقاله:

.Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

The new England journal of medicine, august 2013 ,1 vol. 369 no. 5