

Konu 114

SARS Associated Corona Virus (SCV)

Aydın M. SARS Associated Corona Virus (SCV) Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve dış hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 114. Sa:975-978. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

GENEL ÖZELLİKLER:

Bu hastalık, 2002 yılının ikinci yarısında uzakdoğu Asya'da gripal infeksiyon gibi ortaya çıkmıştır. Solunum yetmezliği sebebiyle ölümlerle sonuçlanan vaka sayısı her geçen ay giderek artmıştır. Bu hastalığa sert akut solunum sendromu anlamına gelen Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ismi verilmiştir.

CDC ve Dünya sağlık örgütüne ilk raporlar Çin, Hong Kong, Kanada, İndonezya, Filipinler, Singapur, Tayland ve Vietnam'dan gelmiştir. 2003 yılı şubatında hastalık tam olarak tanımlanabilmiştir. Daha sonra, İngiltere, Slovenya, Amerika, Almanya'dan vaka raporları gelmiştir. 2-Nisan-2003 'te 16 ülkede tespit edilmişken, 9-Mayıs-2003 tarihine kadar toplam 26 ülkeden vaka raporları bildirilmiştir.

Hastaların çoğu 25-70 yaş arasındadır, 15 yaşın altında sadece birkaç vaka vardır. Hastalar arasında cinsiyet ayırımı tespit edilememiştir. Buna rağmen erkek hastaların oranı %60 civarındadır.

ETKENİ:

Eldeki bilgilere göre, SARS hastalığının etkeni koronavirus Tor2 suşudur. Bu virusa SARS-associated CoronaVirus (SCV) ismi verilmiştir. Diğer koronavirüsler gibi, 80-160 nm büyüklüğünde, pleomorfik, sferik, veya elips şeklinde, helikal simetridedir. Yüzeyindeki çıkıntılar (peplomer) 10 nm genişliğinde, 20 nm uzunluğundadır. Tek sarmal RNA sı vardır. Çevresinde 4-8 nm kalınlığında lipit bir zarı bulunur. SCV 'nu izole edip *Macaca fascicularis* maymunlarına hastalığı bulaştırmak mümkün olmuştur.

Bu virusun 29751-baz çiftlik genomunun sekansı tespit edilmiştir. 11 tane ORF (Open Reading Frame) ucu bulunmaktadır. Buradan anlaşıldığına göre iyi bilinen her iki koronavirus genomuna (HCoV-OC43 ve HCoV-229E) orta seviyede bir benzerlik göstermektedir (300 nükleotitten %50-60 kadarı benzemektedir).

11 SARS hastasının solunum sıvılarından human metapneumovirus izole edilmiştir. Bu durumda metapneumovirus'un bir ko-infektör mü olduğu veya SARS hastalığının bu iki virusun birlikteliği ile mi meydana çıktığı yolunda değişik görüşler vardır.

SINIFLANDIRMASI:

Aslında *Coronaviridae* familyasında yer alan virusların büyük çoğunluğu sadece hayvanda hastalık yapar. Bunların içerisinde insanda solunum yolu hastalığına sebep olan Human respiratory Corona Virus (HCV) 'un rhinovirüsler gibi üst solunum yolunda hastalık yapabildiği önceden biliniyordu. 1965 yılında Tyrel ve Bynoe, ayrıca 1966 yılında Hamre ve Procknow , bu virüsü soğuk algınlığı belirtileri olan insanın nazofaringeal yıkama suyundan izole ederek gönüllü insanlara uygulamış, ve bu insanlarda soğuk algınlığına benzer bir hastalık oluşturmayı başarmışlardı. Bu virüslere sırasıyla B814 ve 229E ismini vermişlerdi. 1967'de 6 tane

daha koronavirus tespit edilmiştir. Yeni bulunanların çoğu sığanda ve kuşlarda pnömoni yapabildiği için ve öldürücü olmadığı için üzerinde yeterince durulmamıştır.

SCV ise muhtemelen bu viruslardan bir tanesinin spontan mutasyon geçirmiş bir formudur. Biyolojik savaş amacıyla genetik mühendisleri tarafından yaratıldığına dair söylentiler de vardır.

ANTİJEN YAPISI, ÜRETİLMESİ:

SCV viryonun kapsitindeki M(pro) antijeni, konak dokuda replikasyon faaliyetlerini yöneten bir proteindir , diğer ismi 3CL(pro) dur. Virusun ayrıca hemaglütininleri vardır. Bu hemaglütininler Myxoviruslarda olduğu gibi eritrositlerden kendiliğinden ayrılmazlar.

Transmissible gastroenteritis virus (TGEV)'un M(pro) antijeni ile SCV'un M(pro) antijeni arasında moleküler bir benzerlik vardır. Bu sebeple TGEV enfeksiyonu geçirenlerin anti-SCV antikorları taşıyabilirler.

Coronaviridae familyasındaki virüsler 3 farklı antijenik guruba ayrılırlar. Özgül olarak SCV'un hangi antijenik gurup içerisine yerleştirileceği henüz kesinlik kazanmamıştır ama her bir gurup içinde yer alan koronaviruslar diğer gurubun üyeleri ile çarpaz reaksiyon verebilmektedir. Bu özellik, koronavirus teşhis kitlerinin SCV tanısında kullanılması kolaylığını getirir.

Koronaviruslar, insan embriyonu trecae organ kültüründe, bebek fare beyininde, tek tabakalı doku kültürlerinde üretilebilir. SCV için en uygun vasat Vero E6 hücre kültürüdür.

DİRENÇLİLİK:

Çevre koşullarına direnci ortamın nem miktarına ve sıcaklığına bağlıdır. Kuru ortamda zamanla infektivitesini kaybeder. Soğukta ve vücut salgılarının içerisinde daha uzun süre infektif kalabilir.

SCV'nun lipit zarfı bulunması sebebiyle alkol ve eter gibi lipit çözücülere fevkalade duyarlıdır.

Antiseptiklere duyarlıdır. Antitüberkülo antiseptikler ve hipo ile kısa sürede inhibe olur. Dropletler halinde havaya karıştığında antiseptik uygulaması sprey şeklinde olmalıdır. Duvar, zemin ve kontamine materyal hipo veya alkollü antiseptik solüsyonlar ile silinmelidir.

YAPTIĞI HASTALIKLAR:

İnsanda ve maymundaki SARS hastalığı yaptığı bilinmektedir. Aynı ailedeki diğer virüslere benzer olarak hayvanda pnömoni etkeni olması da muhtemeldir. Hastalık bazı insanlarda subklinik seyretmektedir. Bazı insanlarda ise öldürücü olabilmektedir. Bağışıklık bırakıp bırakmadığı henüz incelenmemiştir. Duyarlı bireylerde bilhassa diyabetiklerde prognozun ağır seyretmesi mümkündür. Bütün vakalar aynı sertlikte seyretmez. Akciğer belirtisi bile vermeden iyileşen vakalar vardır.

Kronikleştiği rapor edilmemiştir. Portörlük rapor edilmemiştir.

BELİRTİLERİ:

İnkübasyon periyodu 2-7 gündür ama 10 güne kadar uzayabilir. İnkübasyon periyodu uzun olan vakalar daha hafif seyrederek.

Rastlanma sıklığına göre ilk klinik belirtileri: yüksek ateş (>38° C), huzursuzluk hissi, titreme, boğaz yanması, öksürük, kas ağrısı, baş ağrısı, bilateral pnömoni, solunumun derinliğinin kısılması veya zor nefes alma şeklindedir. Alışılabilir solunum yolu hastalığına benzer belirtiler verir.

Döküntü, renal, gastrointestinal ve nörolojik bulgusu yoktur. Bazı vakalarda yüksek ateş döneminde diyare rapor edilmiştir.

Hastaların %99-100'ünde ilk belirti ateştir, %73.2 sinde üşüme ve titreme, %49-60'ında kas ağrısı, %50-69'unda öksürüktür, %42 sinde ise ilk belirti dispnedir.

Vakaların ancak %10-20 kadarında hastalığın görülmesinden 3-7 gün sonra alt solunum yolları olaya katılır. Öksürük kuru ve serttir, dispne genellikle sonradan ortaya çıkar. Entübasyon veya ventilasyon cihazı ile solunuma yardım edilmesi gerekebilir. Buna rağmen vakaların sadece %3-5 kadarı hipoksi, solunum kollapsı ve ölüm ile sonuçlanabilir. Diabetli hastalarda SARS sebebiyle ölüm oranı %93.5 tur.

Hastalık atipik belirtiler de verebilir. Örneğin disemine intravasküler koagülopati belirtisi veren bir hastanın akciğer röntgenlerinde bir değişiklik görülmemiş ama kompüterize tomografi (CT) ile akciğerde konsolide odaklar tespit edilmiş ve solunum salgısında SCV gösterilmiştir. Tipik SARS kliniği sonradan gelişmiştir.

Erken dönemde akciğer röntgenleri normal görüntü verir. İlerleyen dönemlerde çekilen akciğer röntgenlerinde fokal interstisyel infiltratlara bağlı konsolide sahalar hemen daima tespit edilir.

TANI:

En sadık tanı yöntemi akciğerin radyolojik olarak incelenmesidir. Salgın bölgesindeki SARS şüpheli vakalarda röntgen ve kan bulguları teşhis için yeterlidir. Hastalığın erken döneminde veya ilk defa ortaya çıktığında solunum salgılarında elektron mikroskop ile virüsün varlığını göstermek veya kültürde üretmek gerekebilir. Koronavirüsle özgül immünolojik testler SCV için de uygulanabilir.

Radyolojik testler:

Akciğer röntgeninde konsolidasyon aranmalıdır. Akciğer perküsyonda dolgundur, oskültasyon ipucu vermeyebilir. Bir çalışmada, röntgen belirtisi veren 23 hasta, henüz röntgen belirtisi vermeyen 17 SARS hastası ve röntgen belirtisi vermeyen 34 tane SARS şüpheli hastanın akciğeri, opasite ve konsolidasyon açısından CT ile incelenmiş. SARS hastalığının röntgen belirtisi vermeden önce CT ile teşhis edilebileceği görülmüştür. Toplam 149 tane etkilenen akciğer segmentinden 91 tanesi akciğerin alt lobudur. Hepsinde ortak bulgu opasifikasyon (ground-glass opacification), konsolidasyon, interlobuler septalarda ve interstisyel fragmanlarda kalınlaşmadır. Röntgen belirtisi vermeden önce bu lezyonların sayısı ve çapı küçüktür, akciğerin periferinde yerleşirler. Röntgende belirti veren lezyonlar genellikle akciğerin hem merkezinde hem de periferinde olabilirler ama santral lezyonlar hemen her vakada sayıca azdır.

İmmünolojik testler:

Solunum salgılarında gurup I koronavirus poliklonal antikorların floresan boyalarda gösterilmesi tanıya yardım eder. Solunum salgılarının Vero E6 hücre kültürüne inokülasyonu ile virusun gösterilmesi veya serolojik olarak koronavirüsle özgül koronavirus revers transkriptazları ile yapılan PCR testleri tanıyı doğrular.

Transmisyon elektron mikroskopunda standart boyama prosedürü ile lobut şeklindeki peplomerleri izlenebilir.

Hematolojik testler:

Erken dönemde lökopeni yoktur veya azdır ama lenfosit sayısı azalmış olarak bulunur. Hastaların %71'inde lactate dehydrogenase (>100 U/L) , %32.1'inde kreatin fosfokinaz yükselebilir (>3,000 IU/L), hepatik transaminazlar normalin 2-6 katına kadar yükselebilir.

Hastaların %87 sinde ilk ve ortak laboratuvar bulgusu lactate dehydrogenase yükselmesidir, %60'ında hipokalsemi, %54-69.6'sında lenfopeni, %2 sinde rinorrhoea dır.

İlerleyen dönemde hastaların %44.8- 50 sinde trombositopeni vardır (50,000--150,000/ μ L).

Ayırddedici tanı:

Balgam ve kan boyanarak ve kültürü yapılarak bakteriyel pnömoni elimine edilmelidir. Atipik pnömoni etkenleri (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) aranmalı ve elimine edilmelidir. Influenza A,B ve solunum sinsityal virus hastalıklarından ayrılması gereklidir.

TEDAVİ:

Hasta karantinaya alınmalıdır. Hastanın yakın temasta bulunduğu yakınları uyarılmalı ve en az bir hafta boyunca akciğer belirtileri izlenmelidir.

Bu günkü bilgilerimize göre, bu hastalık antibiyotik+ribavirin+kortikosteroid üçlüsü ile tedavi edilmektedir. Atipik bakteriyel pnömonide kullanılan bir antibiyotik, verilmesinin sebebi konservatiftir. Mesela beta laktam veya bir makrolit seçilebilir. Maksimum efektif doz hastanın kilosuna uygun biçimde ayarlanır.

Ribavirin ise koronavirüsler üzerine etkili olan antiviral ilaçtır. Ribavirin'in dozu günde 2 defa 1.2 g dır. Ribavirin uygulanan SARS'lı hastaların %76'sında hemoliz görülmekte, %49'unda hemoglobin seviyesi 2 g/dL'nin altına düşmektedir. Ama hala en uygun tedavidir. Ribavirin kontrendike olduğunda Oseltamivir verilebilir.

Kortikosteroidler oral veya parenteral yoldan verilebilir. Tercihan İntravenöz methylprednisolone 500 mg verilir ve hastanın solunumu gözlem altında tutulur.

Antibiyotik, ribavirin ve methylprednisolone ile tedavi edilen 31 SARS şüpheli vakada 17 tanesi hızla ve kalıcı olarak düzelmiş, 13 hasta daha yavaş olarak düzelmiş, hastalardan sadece 4 tanesine noninvazif ventilasyon (oksijen maskesi) uygulamak gerekli olmuş, entübasyon gerekmemiş, ölüm görülmemiştir.

Rinovirus 3C(pro) inhibitörlerini, SCV'un M(pro) antijenini hedef alacak şekilde modifiye ederek yeni tedavi metotları aranmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ:

Hastalığın ülkeler arası yayılmasında seyahat eden insanların ve hayvanların rolü vardır. Kuluçka süresinin yaklaşık bir hafta kadar olması sebebiyle, bir haftadan daha uzun süren denizaşırı yolculuklarda gemi ile seyahat edenlerin hastalığı belirtileri ortaya çıkmadan taşınması küçük bir ihtimaldir. Halbuki mikroorganizma ile infekte olan ama henüz hiçbir belirti vermeyen bir insanın uçak ile seyahat ederek bir başka ülkeye girmesi pek mümkündür. Böyle bir hasta havaalanında muayene edilerek ortaya çıkarılamaz. Zaten, uluslararası havayolları, limanlar, kargo merkezleri kontrol altında tutulmasına rağmen 7-Mart-2003'te Toronto 'da birisi 144 kişilik diğeri 19 kişiyi ve 11 sağlık çalışanını etkileyen iki salgın rapor edilmiştir.

2-Nisan-2003 tarihinde bu hastalıktan 78 kişi ölmüş ve muhtemelen 2223 kişi hastalanmıştır. Eser yayına hazırlandığı sırada (3 Mayıs 2003 tarihi itibarı ile) bu hastalıktan 435 kişi ölmüş muhtemelen 6234 kişi hastalanmıştır. Bu rakamlar hastalığın ilerleme hızını göstermektedir.

Ülkemizde henüz hiç SARS vakası bildirilmemiştir.

CDC, şüpheli vakaların rapor edilmesi için bir internet adresi ve bir telefon bildirmiştir (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars> , 770-488-7100).

BULAŞMA-KORUNMA:

Bulaşma yakın temas ile olur.

Virusun dropletler ile çevreye saçıldığı bilinmektedir. Solunum salgılarında, ve (bilhassa ateşli dönemde) dışkıda SCV tespit edilmiştir. Dolayısıyla hastanın bütün çıkartıları infektif kabul edilmelidir. Ortak kullanım araçları yatak, yastık, kaşık, havlu, giysiler bir süre virus bulundurabilirler. Hastanın kullanım eşyaları kontamine

materyal olarak kabul edilmelidir. Yakın temasta bulunmak, öpüşmek, aynı eşyaları kullanmak durumunda bulaşma mümkündür. SCV dropletler halinde havaya saçılır veya vücut salgıları ile eşyalara bulaşabilir. Dropletlerin solunması, göz, burun, ağız mukozasına temas etmesi enfeksiyonu bulaştırabilir.

Hastanın 1 ml balgamında 100 milyon viral RNA tespit edilmiştir. Halbuki, virus, hastanın serumda çok daha az miktarda bulunur.

Hastalar daima 1) eldiven, 2)koruyucu önlük ve 3)maske ile muayene edilmelidir, 4) ellerin yıkanması bilhassa önemlidir. Maske gözleri de içerisine alacak şekilde olmalıdır. Maskenin koruyucu etkisi diğer bütün önlemlerden fazladır.

SARS hastalığına yakalanan hastahane personeli üzerinde geriye dönük incelemelerde bu dört önlemden en az birisini almadığı tespit edilmiştir. Bu önlemleri alan 69 hastahane personeline hastalığa rastlanmamıştır. Maskenin koruyuculuğu ($p=0.0001$), özel önlüğün koruyuculuğundan ($p=0.006$) ve el yıkamanın koruyuculuğundan ($p=0.047$) fazladır. İnfekte olanların hepsinin en az bir defa maskesini çıkarttıkları tespit edilmiştir ($p=0.011$).

Unutmamak gerekirken vakaların önemli bir kısmı (%77) hastahanelerden bulaşma şeklinde olmaktadır. Hastahane öncesinde bulaşma daha azdır. Bu sebeple sağlık personelinin önce kendisini sonra başkalarını korumak için dropletler ile mücadele etmesi şarttır.

Henüz bir aşısı yoktur.

KAYNAKLAR:

1. Akan Erol. Coronaviruslar. Genel ve Özel Viroloji. 3.üncü baskı, İzmir; *Saray Tıp Kitabevi*, 1994: 495-502.
2. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, *et al.*, Coronavirus Main Proteinase (3CLpro) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs. *Science*, 2003; May 13 (in press).
3. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, *et al.*, Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients With SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA*, 2003; May 6 (in press).
4. Drosten C, Gunther S, Preiser W, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003; 348(20):1967-1976.
5. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, *et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*, 2003; 423(6937):240.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003; 348(20):1953-1966.
7. Lapinsky SE, Hawryluck L. ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med*, 2003; May 9 (in press).
8. Lee N, Hui D, Wu A, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2003; 348(20):1986-1994.
9. Rickerts V, Wolf T, Rottmann C, *et al.* Clinical presentation and management of the severe acute respiratory syndrome (SARS). *Dtsch Med Wochenschr*, 2003; 128(20):1109-1114.
10. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, *et al.* The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science*, 2003; May 1 (in press).
11. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319-25.
12. Seto WH, Tsang D, Yung R, *et al.* Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*, 2003; 361(9368):1519-1520.
13. So LK, Lau AC, Yam LY, *et al.* Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003; 361(9369):1615-1617.
14. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, *et al.* A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 2003; 348(20):1977-1985.
15. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, *et al.* Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 74 Patients Exposed to or with the Disease. *Radiology*, 2003; May 8 (in press).