

## گاستروانتریت ویروسی

گاستروانتریت حاد (اسهال)، به عنوان یکی از مهمترین علائم عفونت دستگاه گوارش می باشد که ممکن است با تهوع و استفراغ نیز همراه باشد. مطالعات انجام شده در گذشته نشان داده است که مرگ و میر سالانه به علت گاستروانتریت حاد از ۴/۶ میلیون در ۱۹۸۲ به ۳/۳ میلیون در ۱۹۹۲ رسیده و نهایتاً در سال ۲۰۰۰ این میزان تا ۲/۵ میلیون کاهش یافته است. گاستروانتریت حاد یکی از ۶ عامل مرگ و میر در ۱۰/۶ میلیون کودک کمتر از ۵ سال می باشد که سالانه در جهان اتفاق می افتد. علارغم کاهش میزان مرگ و میر، شیوع بیماری گاستروانتریت حاد در کودکان کمتر از ۵ سال در طی سال های گذشته کاهش نداشته است. این بیماری توسط عوامل مختلفی شامل عوامل عفونی (ویروس ها، باکتری ها و انگل ها) و یا عوامل غیر عفونی ایجاد می شود که از این میان ویروس ها به عنوان مهمترین عامل ایجاد کننده گاستروانتریت حاد شناسایی شده اند.

### جدول شماره ۱ ویروس هایی که در روده شناسایی شده اند را نشان می دهد:

- عوامل ویروسی شایع که در انسان باعث اسهال و استفراغ می شوند.
- عوامل ویروسی غیر شایع که گاهی در انسان باعث اسهال و استفراغ می شوند.
- عوامل ویروسی که در افراد با نقص سیستم ایمنی ایجاد اسهال می کنند.

### جدول ۱) ویروس های آلوده کننده دستگاه گوارش

#### عوامل ویروسی شایع

- روتاویروس (۶۸٪-۱۱)
- کلسی ویروس ها (نوروویروس ها و ساپوویروس ها) (۲۵٪-۱)
- گروه F آدنوویروس ها (۱۰٪-۱)
- آستروویروس ها (۵٪-۱)

#### عوامل ویروسی غیر شایع

- کوبوویروس ها (شامل ایچی ویروس)
- پیکورناویروس های جدید شامل سافولد ویروس ها (saffold viruses)، کوزاویروس ها (Human Cosaviruses) و Salivirus/klassevirus
- انتروویروس ها
- اورتوئوویروس ها
- آدنوویروس های بجز گروه F
- توروویروس ها
- کروناویروس ها (شامل Severe acute respiratory syndrome coronavirus: SARS CoV)

---

- پاروویروس ها

### عوامل ویروسی ایجاد اسهال در افراد با ضعف سیستم ایمنی

- HIV
  - سایتومگالوویروس
  - هرپس سیمپلکس ویروس
  - آدنوویروس های تیپ ۴۲-۴۷ (اغلب سیستمیک)
- 

### روتاویروس:

از زمان کشف روتاویروس در ۱۹۷۳ میلادی، این ویروس به عنوان یکی از مهمترین و شایع ترین عامل اسهال کودکان کمتر از ۵ سال در سراسر جهان شناسایی شده است. مطالعات گذشته نشان داده که روتاویروس ۶ درصد از اپی زودهای اسهالی و ۲۰ درصد از مرگ و میر های ناشی از اسهال در کودکان کمتر از ۵ سال در کشور های در حال توسعه را شامل می شود. سالانه بیش از ۱۱۰ میلیون کودک در اوایل زندگی شان با این ویروس آلوده می شوند که ۱۵ تا ۲۰ درصد (میانگین ۲۵ میلیون) از آنها، به درمان در بیمارستان نیاز دارند، ۱ تا ۳ درصد (میانگین ۲ میلیون) از آنها، به علت از دست دادن آب بدن، مجبور می شوند تا در بیمارستان بستری گردند و در حدود ۴۵۴ هزار تا ۷۰۵ هزار نفر سالانه جان خود را از دست می دهند، که در حدود ۵ درصد از کل مرگ و میر کودکان کمتر از ۵ سال بوده و اساسا در کشور های در حال توسعه می باشد. بیشترین مرگ و میر در جنوب آسیا و آفریقاست که در هند به تنهایی بیش از ۱۰۰ هزار مرگ و میر در هر سال اتفاق می افتد. در این مناطق از ۲۰۰ نوزادی که متولد می شوند یک نوزاد در اثر عفونت با روتاویروس جان خود را از دست می دهد. روتاویروس بیش از ۹۰ درصد کودکان را در همه جای جهان تا سن ۵ سالگی آلوده می کند که این نشان می دهد وضعیت اقتصادی و بهداشتی، اثرات نامحسوسی در انتقال عفونت روتاویروسی دارند. با وجود این در کشور های در حال توسعه به علت عدم مراقبت های پزشکی و تغذیه ای مناسب، میزان مرگ و میر بالاتر می باشد. به طوریکه بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی، در کشور هایی مثل افغانستان میزان مرگ و میر در کودکان کمتر از ۵ سال، بیش از ۲۵ هزار نفر در حالیکه در ایالات متحده کمتر از ۲۰ نفر گزارش شده است. اگر چه میزان مرگ و میر به

علت بیماری روتاویروس در کشورهای پیشرفته پایین است اما عواقب بیماری می تواند از لحاظ اقتصادی به طور مستقیم (هزینه پزشکی، ویزیت بیماران سرپایی، تشخیص و درمان) و غیر مستقیم پر هزینه باشد. برای مثال هزینه مرتبط با اسهال روتاویروسی در ایالات متحده برای سیستم مراقبت بهداشتی ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلیون دلار و برای جامعه یک میلیارد دلار برآورد شده است. در ایران در سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۱ عفونت روتاویروسی مسئول ۳۵ تا ۴۰ درصد از بستری شدن کودکان کمتر از ۵ سال با اسهال شدید بوده که تقریباً ۱۹۷۰ مورد مرگ را به همراه داشته است. همچنین نشان داده شده، الگوی شیوع عفونت روتاویروس در ایران شبیه به منطقه مدیترانه شرقی می باشد.

دوره کمون بیماری ۲۴ تا ۴۸ ساعت می باشد. علائم بیماری از استفراغ و اسهال خفیف کوتاه مدت تا گاستروانتریت شدید و از دست دادن آب بدن می باشد. تب و دردهای شکمی معمول است. علائم گوارشی ممکن است در طی ۳ تا ۷ روز کاهش یابد اما همچنین ممکن است ۲ تا ۳ هفته بطول انجامد. همچنین ممکن است علائم دیگری شامل تشدید بی اشتهایی، افزایش موقتی آنزیم های کبدی و مشکلات تنفسی را نیز به همراه داشته باشد. هر چند عفونت روتاویروس محدود به دستگاه گوارش می باشد، اما بیماری های دستگاه تنفسی همزمان و یا حتی جلوتر از عفونت گوارشی در نوزادان و بچه ها مشاهده شده است. ریزش ویروس در ترشحات Nasopharyngeal در بچه های با و یا بدون علائم گاستروانتریت مشاهده شده است. تقریباً ۲۷ درصد از بیماران با تشخیص پنومونی، از ترشحات نای آنها روتاویروس جدا شد و این نشان می دهد که روتاویروس ممکن است بعنوان یکی از عوامل اتیولوژیک عفونت حاد تنفسی در بچه ها و نوزادان بوده که از طریق تنفسی انتقال می یابند. ژنوم روتاویروس را از نمونه های مایع مغزی نخاعی (CSF) و خون بچه های مبتلا به بیماری های CNS ردیابی کرده اند. همچنین ویروس از کلیه و طحال بیماران شناسایی شده است.

روتاویروس ها در مقابل ضدعفونی کننده های شیمیایی که بطور معمول در بیمارستان ها استفاده می شوند نسبتاً مقاوم هستند. اتانل، کلرهگزیدین و ترکیبات آمونیوم و گلوکونات می توانند روتاویروس را غیر فعال کنند، هر چند بطور کامل روتاویروس

ها را غیر فعال نمی کنند. هیچ درمان خاصی برای عفونت روتاویروس وجود ندارد. فرمولاسیون متنوعی از ORS نشان داده شده در درمان اسهال روتاویروسی موثر است. اگر ORS، کاهش آب و الکترولیت ها را تامین نکند و یا بیمار بشدت آب از دست داده و دچار شوک شده باشد فوراً تزریق داخل عروقی مایعات باید انجام شود. مطالعات نشان داده که ترکیبات روی (Zinc) می تواند شدت دئیدراسیون را کاهش دهد استفاده از داروهای ضد ویروسی پیشنهاد نمی گردد. با توجه به اینکه هیچ داروی اختصاصی برای درمان روتاویروس وجود ندارد همه تلاش ها در راستای پیشگیری بیماری و گسترش واکسن می باشد. تلاش برای تهیه واکسن علیه روتاویروس در اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی شروع شد و از ایده جنر (jennerian approach) برای اولین بار در ساخت واکسن روتاویروس بهره بردند. اولین واکسن ها، سوش های مونووالان روتاویروسی بودند که از میزبان های گاوی (واکسن های WC3, RIT4237) و میمون (واکسن RRV) جدا شده بودند. مطالعات روی این واکسن های زنده ضعیف شده خوراکی نشان داد که واکسیناسیون می تواند شدت بیماری روتاویروسی را بکاهد، اما به علت اینکه در مطالعات کلینیکی اثر بخشی متفاوتی را نشان می داد ساخت این واکسن ها متوقف شد. در ادامه واکسن های مولتی والان نوترتیب سویه های انسانی و حیوانی ساخته شد؛ واکسن تتراوالان نوترتیب Rotashield ( سویه نوترتیب از سویه های انسانی و میمونی) اولین واکسنی بود که در ۱۹۹۸ میلادی مجوز رسمی استفاده از آن صادر شد، اما در ۱۹۹۹ میلادی در کمتر از یکسال، به علت ایجاد پرولاپس روده (Intussusception) در نوزادان، تجویز این واکسن نیز متوقف شد. اخیراً دو واکسن Rotarix و Rotateq در آمریکا و اروپا مجوز رسمی دریافت کردند. Rotarix واکسن مونووالان زنده ضعیف شده انسانی است که از پاساژ متعدد سوش انسانی RIX4414 در کشت سلولی تهیه شده است و از سال ۲۰۰۷ میلادی مجوز تولید آن در بیش از ۶۰ کشور آمریکای لاتین، آفریقا، آسیا و اروپا صادر شده است. Rotateq واکسن نوترتیب پنتاوالان برآمده از ۵ سویه انسانی و یک سویه گاوی است؛ سوش گاوی WC3 و سروتیپ های انسانی G1-G4 و P1A[8] می باشند و از سال ۲۰۰۷ میلادی در آمریکا و اروپا مجوز رسمی دریافت کرده

اند و در بیش از ۱۰۰ کشور اجازه تولید آن صادر گردیده است. ساخت واکسن های زنده خوراکی بویژه واکسنهای زنده ای که اخیراً مجوز دریافت کرده اند به علت قابلیت تکثیر ویروس و تجویز خوراکی آنها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.

### کالسی ویروس:

در ۱۹۷۲ نورواک ویروس (Norwalk virus) به عنوان پروتوتیپ نوروویروس، برای اولین بار توسط Kapikian در ایالت متحده آمریکا به عنوان عامل اتیولوژیک بیماری گاستروانتریت حاد شناسایی شد. از بین اعضای خانواده کالسی ویریده، نوروویروس ها به همراه ساپوویروس ها در انسان ایجاد بیماری می کنند. نوروویروس انسانی بشدت عفونی بوده و به مواد ضد عفونی کننده مقاوم می باشد. مطالعات در کشورهایی که واکسن روتاویروس معرفی شده است نشان داده است که ۷۰ تا ۹۰ درصد از شیوع گاستروانتریت حاد ویروسی را نوروویروس ها تشکیل می دهند. نوروویروس ها باعث عفونت در همه گروه سنی در health care settings شامل بیمارستانها، مراکز بهداشت، کلینیک ها، آزمایشگاه ها و آسایشگاه سالمندان و نیز زندان ها، مدارس، مهد کودک ها و کشتی های کروز می گردد. بر اساس گزارشات CDC، نوروویروس انسانی مسئول بیش از ۲۱ میلیون موارد بیماری در سال می باشد که عامل بیش از ۹۰ درصد همه گاستروانتریت های غیر باکتریایی در سال و همچنین گاستروانتریت های حاد منتقله از راه غذا را نیز شامل می شوند. در آمریکا سالانه ۷۰ هزار نفر به علت نوروویروس بستری شده و نهایتاً مرگ و میر ۸۰۰ نفر را به همراه دارد. همچنین در جهان میزان مرگ و میر سالانه ناشی از این ویروس ۲۱۸ هزار مورد می باشد. عواقب بیماری ناشی از نوروویروس ها (بستری شدن و مرگ و میر) بیشتر در کودکان کمتر از ۵ سال و افراد پیر بیش از ۶۵ سال شایع است. اگر چه در مقایسه با روتاویروس، نوروویروس ها مرگ و میر سالانه کمتری را به همراه دارد اما نشان داده شده است که شیوع عفونت نوروویروس در موارد بستری شده و سرپایی بترتیب ۱۲/۷ تا ۶۴/۴ درصد و ۶/۶ تا ۳۳/۴ درصد می باشد. بطور کلی، نوروویروس، مسئول ۱۲ درصد از بستری شدن کودکان کمتر از ۵ سال با گاستروانتریت حاد می باشد. در ایران هر چند مطالعات بسیار کم و بصورت پراکنده بر

روی نوروویروس انجام شده است، اما بررسی ها شیوع آن را ۴ تا ۲۰ درصد گزارش کرده که در مقایسه با بسیاری از کشورها بخصوص کشور های همجوار، پایین تر بوده است.

### آدنووایروس (گروه F شامل سروتیپ ۴۰ و ۴۱):

آدنووایروس ها در سراسر دنیا شایع بوده و بیماری های متنوعی را ایجاد می کنند. تظاهرات بالینی ناشی از آدنووایروس ها، پنومونی، التهاب مثانه (Cystitis)، ورم ملتحمه (Conjunctivitis)، اسهال، هپاتیت، میوکاردیت، تومر رفتگی روده و انسفالیت را شامل می شود. آدنووایروس هایی که مسئول بیماری گاستروانتریت هستند آدنووایروس های انتریک (EAd) می نامند که در گروه F قرار داشته و تیپ های Ad40 و Ad41 را شامل می شوند. اگرچه تیپ های مختلفی از آدنووایروس ها در مدفوع افراد شناسایی شده اما نشان داده شده که فقط EAds در نمونه مدفوع بیماران اسهالی شناسایی شده و عامل سببی بیماری اسهال هستند. عفونت معمولا در بچه های کمتر از ۲ سال به طور فراوان مشاهده می شود اما در سایر گروه های سنی نیز قابل ردیابی است. دوره کمون بیماری ۸ تا ۱۰ روز می باشد و علائم اصلی آن شامل اسهال، تهوع و تب می باشد. اسهال ناشی از Ad40 و Ad41 در مقایسه با اسهال روتاویروسی طولانی تر بوده و بمدت ۷ تا ۸ روز طول می کشد. راه انتقال آن از طریق مدفوعی-دهانی است. بر اساس مطالعات انجام شده در ایران شیوع عفونت EAd ۵/۷ درصد گزارش شده است.

### آستروویروس:

در سال ۱۹۷۵ Appleton و Higgins ذرات کوچک و گرد ویروسی با قطر ۲۸ تا ۳۰ نانومتر را در نمونه های مدفوع کودکانی که دچار اسهال و استفراغ شده بودند با میکروسکوپ الکترونی (EM) شناسایی کردند که در همان سال Madeley و Cosgrove اصطلاح آستروویروس را (در یونان به معنی شبه ستاره) برای این ذرات ویروسی کوچک و گرد معرفی کردند. این ویروس باعث گاستروانتریت در کودکان و نیز افراد سالم می گردد. یافته های سرولوژیک نشان می دهد که اکثر کودکان در اوایل دوره زندگی شان با این ویروس آلوده شده و در مقابل عفونت های بعدی حفاظت بخشی ایجاد می شود. عفونت با آستروویروس ها اسهال

خفیف و آبکی را به همراه دارد که ۲ تا ۳ روز طول می کشد و با تهوع، تب، بی اشتهاپی و درد شکمی همراه است. اسهال ناشی از آستروویروس ها در مقایسه با روتاویروس ها و نوروویروس ها خفیف تر بوده و نیز تهوع ناشی از آستروویروس ها در مقایسه با روتاویروس ها و نوروویروس ها شیوع کمتری دارد. دوره کمون بیماری متوسط ۴/۵ روز گزارش شده است و عفونت خود بخود بهبود یافته اگر چه در بعضی موارد به بستری در بیمارستان نیاز دارد. در افراد با نقص سیستم ایمنی عفونت شدیدتر و سیستمیک را ایجاد کرده که ممکن است کشنده نیز باشد. عفونت آستروویروسی به عنوان فاکتور خطر در ایجاد توهم رفتگی روده (Intussusception) در بچه ها شناسایی شده است. انتقال ویروس از راه مدفوعی-دهانی و نیز آب و غذای آلوده انجام می گیرد. پیشگیری عفونت از طریق کنترل مسیر انتقال ویروس می باشد. در ایران بر اساس مطالعات محدودی که انجام شده شیوع عفونت آستروویروس ها ۲/۷ درصد گزارش شده است.

دکتر ذبیح الله شجاع

استادیار گروه ویروس شناسی

انستیتو پاستور ایران

**Dr. Zabihollah Shoja**

**Ph.D of Medical Virology,**

Virology Department, Pasteur Institute of Iran (IPI),

No. 358, 12th Farwardin Ave, Jomhhoori St, Tehran, Iran

Post Code: 1316943551

Phone: (+98) 2166496682.

Fax: (+98) 2166496682.

z\_shoja@pasteur.ac.ir

zshoja@razi.tums.ac.ir

zabihollahshoja@gmail.com