

Pregledni prispevek/Review article

SARS (HUDI AKUTNI RESPIRATORNI SINDROM) – NOV IZZIV ZA ČLOVEŠTVO*

SARS (SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME) – A NEW CHALLENGE FOR THE
MANKIND

Andrej Trampuz¹, Leopold Rezar², Viktorija Tomič³, Igor Muzlovič⁴

¹ Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ZDA

² Pljučni oddelek, Bolnišnica Topolšica, Topolšica 61, 3326 Topolšica

³ Klinika za pljučne bolezni in alergologijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-07-01, sprejeto 2003-07-25; ZDRAV VESTN 2003; 72: 453-60

Ključne besede: SARS, hudi akutni respiratorni sindrom; atipična pljučnica; koronavirus

Izvleček – Izhodišča. SARS (hudi akutni respiratorni sindrom) (angl. severe acute respiratory syndrome) je nova infektivna bolezen, ki se je prvič pojavila na jugu Kitajske novembra 2002 in se v nekaj mesecih razširila v 29 držav. Skupaj je zbolelo 8437 in umrlo 813 okuženih (stanje dne 1. avgusta 2003). SARS povzroča nov koronavirus, ki se v glavnem prenaša kapljično, redkeje prek kontaminiranih površin ali po zraku (aerogeno). Okoli polovica obolelih je bilo zdravstvenih delavcev in v večini primerov je do prenosa povzročitelja okužbe prišlo v bolnišnici.

Zaključki. Inkubacijska doba pri sarsu je 2 do 10 dni. Sprva se pojavijo vročina, mišične bolečine in glavobol, ki jim 2 do 4 dni kasneje sledijo kašelj, dispneja in driska. Pri 10–20% bolnikov je potrebno intubiranje in mehansko predihavanje. Smrtnost znaša okoli 15%, v starosti nad 60 let pa se lahko povzpne nad 40%. Specifičnega zdravljenja ali cepiva še ni in bolnike lahko zdravimo podporno. Članek povzema aktualne informacije v zvezi z epidemiologijo, bolezenskimi znaki, povzročiteljem, načini prenosa in higienskimi ukrepi za zajezitev širjenja sarsa.

Uvod

Človeštvo ima tri velike sovražnike: vročino, lakoto in vojno. Od teh je daleč največji in najhujši sovražnik vročina.

Sir William Osler, 1849–1919

V zadnjih desetletjih se je pojavilo več novih bolezni, ki predstavljajo grožnjo človeštvu. Pri nekaterih ni jasen prenos s človeka na človeka (ptičja gripa, hantaviroza, legioneloza), dru-

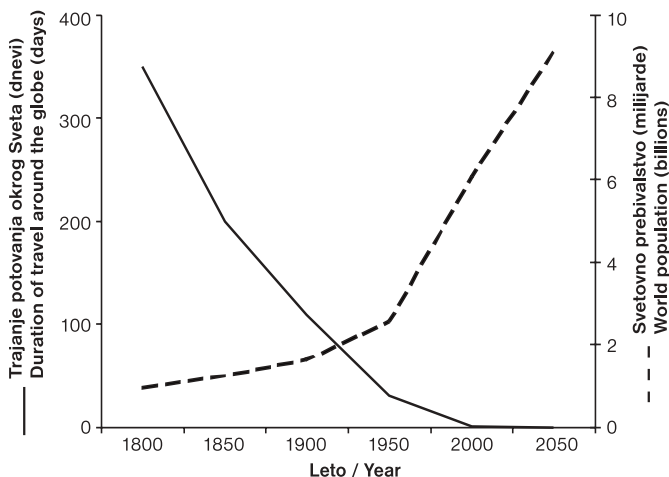
Key words: SARS, severe acute respiratory syndrome; atypical pneumonia; coronavirus

Abstract – Background. SARS (severe acute respiratory syndrome) is a recently recognized new infectious respiratory illness, which first appeared in southern China in November 2002, and has since then within months spread to 29 countries. In total, 8437 cases and 813 deaths occurred (situation as of August 1, 2003). SARS is caused by a novel coronavirus that is primarily spread by large droplet transmission, less commonly by surface contamination or by air (airborne). Around half of the infected were health care workers; the majority of cases acquired the infection in the hospital.

Conclusions. Incubation period of SARS is 2 to 10 days. Early manifestations include fever, myalgia, and headache, followed 2 to 4 days later by cough, shortness of breath, and diarrhea. In 10–20% of patients, tracheal intubation and mechanical ventilation is required. Case-fatality is approximately 15%, in patients aged 60 years or older may be higher than 40%. There is no specific therapy or vaccine, and management consists of supportive care. This article summarizes updated information regarding epidemiology, clinical features, etiologic agent, modes of transmission of the disease, and infection control measures to contain SARS.

ge se prenašajo pretežno s hrano (variantna Creutzfeldt-Jakobova bolezen), s spolnim stikom (pridobljeni sindrom imunske pomanjkljivosti, AIDS) ali z žuželkami (encefalitis zahodnega Nila), tretje se zemljepisno omejeno pojavljajo (Ebola, krimsko-kongoška hemoragična mrzlica). SARS (hudi akutni respiratorni sindrom) (angl. severe acute respiratory syndrome) je prva pomembna nova nalezljiva bolezen 21. stoletja. Tri značilnosti ločujejo SARS od doslej znanih atipičnih pljučnic. Prvič, SARS povzroča nov virus (SARS-CoV), proti katere-

* Uredništvo se je posvetovalo s predstavniki pulmologov, infektologov, mikrobiologov, s slavisti ter člani komisije za medicinsko pisanje pri ZV. Infektologi in mikrobiologi uporabljajo izraz »sindrom akutnega oteženega dihanja«, ustrezni dobesedni prevod angleškega poimenovanja SARS pa je »hudi akutni respiracijski sindrom«. V ZV bomo uporabljali SARS (kadar je v imenovalniku), v drugih sklonih pa sarsa, sarsu... Pri prvi uporabi poimenovanja SARS v prispevku bomo v oklepaju dodali še slovenski izraz.



Sl. 1. Znaraščajočo gostoto prebivalstva in hitrostjo mednarodnega potovanja nalezljive bolezni vedno bolj ogrožajo človeštvo.

Figure 1. With growing population density and speed of international travel the mankind is increasingly threatened by communicable diseases.

mu človeštvo nima imunosti in zato lahko okuži vsakega izmed nas. Drugič, povzročitelj sarsa ne povzroča navadnega prehlada, temveč hudo pljučnico, ki v 10–20% zahteva zdravljenje na intenzivnem oddelku, mehansko predihavanje in se v okoli 15% konča smrtno. Tretjič, SARS je zelo kužna bolezen, ki se z mednarodnim letalskim prometom lahko hitro razširi po svetu in v bolnišnicah lahko okuži visok delež zdravstvenih delavcev (1–3). Z razraščajočo gostoto prebivalstva in vse večjo hitrostjo mednarodnih potovanj (sl. 1) se človeštvo vse bolj izpostavlja nalezljivim boleznim, ki imajo lahko katastrofalne posledice. Stara ukrepa za omejitev širjenja nalezljivih bolezni, izolacija in karantena, sta postala spet aktualna.

Pojav prvega primera sarsa

V provinci Guandong na jugu Kitajske so se sredi novembra 2002 prvič začeli kopiciti bolniki z nenavadno hudo atipično pljučnico. Novica o močno nalezljivi in hudi pljučnici, pri kateri niso mogli ugotoviti povzročitelja, je ostala naslednje tri mesece prikrita. Prvo uradno poročilo kitajskih oblasti o izbruhu atipične pljučnice je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) prejela šele 11. februarja 2003. Na ta dan je po uradnih podatkih zaradi nenavadne pljučnice obolelo 305 oseb in umrlo 5 bolnikov.

Mednarodna javnost je postala pozorna šele, ko se je pojavil prvi primer sarsa zunaj celinske Kitajske. Kitajski zdravnik dr. Liu je med obiskom sorodnikov v Hongkongu 21. februarja 2003 zbolel z atipično pljučnico in 4. marca 2003 zaradi nje umrl. Pred tem je zdravil obolele z atipično pljučnico v kitajski provinci Guandong. V Hongkongu je okužil dva družinska člana, 4 zdravstvene delavce in 12 gostov hotela M, kjer je pred tem stanoval. Zaradi hitrega mednarodnega potovanja in pomanjkljivih higienskih ukrepov v bolnišnicah se je SARS iz Hongkonga v nekaj mesecih razširil v 29 držav, najprej v Vietnam, Singapur in Kanado (4). Več kot polovica obolenih je bilo zdravstvenih delavcev in do večine prenosov povzročitelja okužbe je prišlo v bolnišnici. S tesnimi stiki so zdravstveni delavci sprožili verigo sekundarnih in terciarnih prenosov tudi zunaj zdravstvenih ustanov.

Na novo klinično entiteto je 28. februarja 2003 prvi postal pozoren Carlo Urbani, zdravnik italijanskega rodu, ki je kot epi-

demiolog Svetovne zdravstvene organizacije raziskoval epidemijo hude pljučnice v Hanoju in vietnamske oblasti uspel prepričati k takojšnji uvedbi strogih epidemioloških ukrepov. 12. marca je SZO izdala prvo opozorilo glede nove bolezni, ki so jo poimenovali SARS (hudi akutni respiratorni sindrom), ter izdala priporočila zdravstvenim oblastem, zdravnikom in potujočim. Carlo Urbani se je med svojim delom z bolniki tudi sam okužil in 26. marca 2003 na Tajskem zaradi sarsa umrl (5). Zaradi prikrievanja resničnih podatkov o sarsu sta 20. aprila odstopila kitajski minister za zdravje in župan Pekinga. Medtem se je v celinski Kitajski in Hongkongu okužilo več tisoč in umrlo več sto ljudi. Več deset tisoč prebivalcev Pekinga je iz strahu zapustilo mesto, zaprli so vse šole in bolnišnice. Dr. Urbani je s svojo doslednostjo dosegel, da je Vietnamu 28. aprila kot prvi državi uspelo ustaviti širjenje sarsa.

Širjenje sarsa zunaj Kitajske

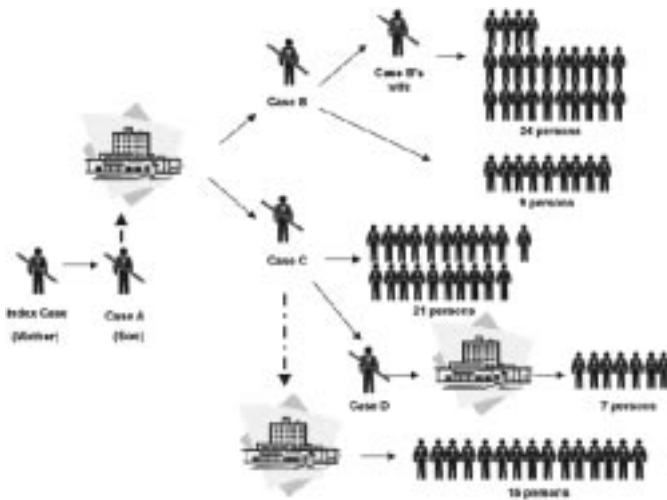
Kmalu po prvem opozorilu SZO o sarsu je presenetila epidemija v središču moderne medicine in tehnološkega razvoja. V začetku marca so se v Kanadi in Singapurju pričeli pojavljati bolniki z nenavadno hudo pljučnico. V obeh primerih so epidemijo sprožili okuženi bolniki, ki so prišli iz Hongkonga. V Singapurju je pet bolnikov s sarsom okužilo nadaljnjih 144 oseb (sl. 2) (6, 7). Zaradi neznačilne bolezenske slike so sprva spregledali diagnozo SARS in bolnikov niso osamili. V bolnišnicah so 23. marca uvedli stroge izolacijske ukrepe in meritev telesne temperature vsem zdravstvenim delavcem. Po prenosu okužbe na prodajalca na tržnici so 20. aprila zaprli glavno tržnico v Singapurju in vse prodajalce za 15 dni poslali domov v karanteno. Za zajezitev epidemije so potrebovali dva meseca, pomoč vojske, neznanske napore in drastične ukrepe prisilne karantene in izolacije. Na domovih oseb v karanteni so namestili opazovalne digitalne kamere, ki jih sicer uporabljajo kriminalisti za zasledovanje, da bi zagotovili dosledno upoštevanje karantene. Za neupoštevanje karantene ali izolacije so predvideli hude kazni in nasilno osamitev. Skupaj je v Singapurju zbolelo 205 in umrlo 28 oseb.



Sl. 2. Epidemija sarsa v Singapurju od 25. 2. do 30. 4. 2003. Krogi predstavljajo verjetne primere sarsa, puščice predstavljajo prenos virusa od osebe na osebo (6).

Figure 2. SARS-epidemic in Singapore from February 25 through April 30, 2003. Circles represent probable cases of SARS, arrows show viral transmission from person to person (6).

Bolnica, ki je v februarju obiskala svojce v Hongkongu, je 5. marca doma v Torontu umrla zaradi pljučnice. Dva dni kasneje so zaradi pljučnice sprejeli v bolnišnico sina pokojne



Sl. 3. Bliskovito širjenje epidemije SARS v Torontu marca 2003. Izbruh je sprožil en bolnik, ki je eno noč ležal na sprejemnem oddelku brez izolacije.

Figure 3. Rapid spread of the SARS epidemic in Toronto in March 2003. The outbreak was initiated by one patient who was one night in the hospital not isolated.

bolnice, ki je 6 dni kasneje umrl. Prvo noč bolnika niso izolirali in je sprožil verigo okužb v Kanadi, v kateri je skupaj zbolelo 251 in umrlo 37 oseb (8). Dve največji bolnišnici so 28. marca zaprli in odredili karanteno za več kot 10.000 osebja, bolnikov in obiskovalcev. Za izbruh epidemije je bil odgovoren en bolnik, ki je eno noč ležal na sprejemnem oddelku ne da bi bil izoliran (sl. 3). Bolnika so spregledali, ker sam ni potoval po Aziji. Nasprotno pa so preprečili večje epidemije sarsa v Vancouvru, kjer je sprejemni zdravnik pri sumljivem bolniku takoj pomislil na možnost sarsa in ga takoj izoliral (2).

Po dogodkih v Singapuru in Torontu je večina držav takoj poostrila ukrepe. V obeh primerih je šlo za dva spodrsljaja. Bolnikov s sarsom niso pravočasno prepoznali in jih niso dosledno osamili (9). Tudi druge države so se odločile poostriiti ukrepe za zgodnje ugotavljanje bolnikov s sarsom. V ZDA, Kanadi in nekaterih evropskih državah so preizkusno uvedli meritev telesne temperature potnikom v letalskem prometu z infrardečimi napravami (termodetektorji). SARS je posegel

Razpr. 1. Razvrstitev bolnikov s SARS, povzeto po Centru za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC) v Atlanti, ZDA (12).

Table 1. Classification of patients with SARS according to Center for Diseases Control and Prevention (CDC) in Atlanta, USA (12).

Definicija / Opis	Definition / Description
<p>Sumljiv primer</p> <p>Oseba, ki je po 1. novembru 2002 zbolela z vročino (> 38°C) IN kašljem ali težkim dihanjem IN je bila v obdobju 10 dni pred pojavom bolezenskih znakov potencialno izpostavljena virusu SARS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - v tesnem stiku* z osebo, ki izpolnjuje merila za sumljiv ali verjeten primer sarsa ALI - je potovala na območje z nedavnim lokalnim prenosom SARS ALI - živi na območju z nedavnim lokalnim prenosom SARS <p>Verjetni primer</p> <p>Je sumljivi primer z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - radiološko vidno pljučnico ALI - sliko sindroma težkega dihanja (RDS) ALI - najdbo pljučnice ali sindroma dihalne stiske ob obdukciji brez ugotovljivega vzroka <p>Izključitveno merilo</p> <p>Bolezen izključimo, če ugotovimo drug vzrok bolezenskega stanja</p>	<p>Suspect case</p> <p>A person presenting after November 1, 2002 with history of fever (> 38°C) AND cough or breathing difficulty AND was possibly exposed to SARS virus during the 10 days prior to onset of symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> - close contact* with a person who is a suspect or probable case of SARS OR - history of travel, to an area with recent local transmission of SARS OR - residing in an area with recent local transmission of SARS <p>Probable case</p> <p>A suspect case with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - radiographic evidence of pneumonia OR - respiratory distress syndrome (RDS) OR - autopsy finding consistent with pneumonia or RDS without identifiable cause <p>Exclusion criterion</p> <p>A case is excluded if an alternative diagnosis can fully explain their illness</p>

* Tesen stik: oseba živela skupaj z bolnikom ali skrbela zanj ali je prišla v neposredni stik z izločki sumljivega ali verjetnega primera sarsa.

v prav vse plasti življenja. Zdravstveni, politični, kulturni in psihološki krizi so se pridružile še hude ekonomske posledice. Epidemija sarsa je Kitajski povzročila 25 milijard ameriških dolarjev gospodarske škode in padec bruto družbenega proizvoda za 1–2 odstotka (10).

Zgodnje prepoznavanje bolnikov

Za epidemiološko spremljanje bolnikov sta SZO in Center za nadzor in preprečevanje bolezni v Atlanti, ZDA (CDC) izdelali merila za razvrstitev bolnikov med verjetne in sumljive primere sarsa (11, 12). Ker povzročitelj še ni bil znan ali ga mikrobiološke preiskave še niso zanesljivo zaznale, so merila temeljila na kombinaciji epidemioloških, kliničnih in radioloških podatkih (razpr. 1), ki so pomagali zgodaj prepoznati in izolirati bolnike s sumom na SARS ter ugotoviti osebe, ki so bile v stiku z možnimi bolniki. Kljub temu da danes že poznamo povzročitelja in imamo na voljo mikrobiološke preiskave, je epidemiološka anamneza ključni podatek za zgodnje prepoznavanje bolnikov s sarsom.

Klinične, laboratorijske in radiološke značilnosti

Inkubacijska doba je 2 do 10 dni (mediana 6 dni), kar je dlje, kot je značilno za večino okužb z respiratornimi virusi (13). Sprva se pojavijo gripi podobni *prodromalni simptomi*, kot so mišične bolečine (49–61%), glavobol (35–56%) in vročina (pri 95–100% bolnikov) (razpr. 2). Vročine pri starejših bolnikih lahko tudi ni. Praviloma je vročina visoka (>38 °C) in jo pogosto spremlja mrzlica (28–73%). 2 do 4 dni po prvem simptomu se pojavijo *respiratorni simptomi*, sprva suh dražeč kašelj (57–69%), ki se mu v drugem tednu bolezni lahko pridruži dispneja (42%). Driska je pogosta (20–25%), lahko se pojavi tudi navzea ali bruhanje (19%). Gastrointestinalni simptomi lahko prevladujejo nad respiratornimi (8). Za ločevanje od drugih infekcijskih bolezni nam pomaga dejstvo, da bolniki s sarsom nimajo izpuščaja, nevroloških simptomov, nahoda ali faringitisa. Od prvega bolezenskega simptoma do sprejema v bolnišnico je ob epidemiji v Hongkongu preteklo med 2,5 do 5 dni (13).

Kot večina virusnih okužb tudi SARS pogosto poteka dvofazno. Začetnemu izboljšanju bolezenskih simptomov lahko sledi *poslabšanje s ponovnimi respiratornimi simptomi* ali celo dihalno odpovedjo. Več kot 20% okuženih potrebuje

* Close contact: having cared for, lived with, or had direct contact with respiratory secretions or body fluids of a suspect or probable case of SARS.

Razpr. 2. Čas do pojava simptomov po prvi možni izpostavljenosti virusu SARS.

Table 2. Time to occurrence of symptoms after first possible exposure SARS virus.

Simptom Symptom	Povprečno število dni (razpon) Median number of days (range)
Prodrom* / Prodrome*	6 (2-10) dni / days
Vročina / Fever	7 (3-10) dni / days
Driska / Diarrhea	8 (3-11) dni / days
Kašelj ali dispneja / Cough or dyspnea	9 (4-12) dni / days

* Prodromi vključujejo glavobol, splošno oslabeledost in mišične bolečine.

* Prodromes include headache, malaise, myalgia.

Razpr. 3. Skupno število prijavljenih verjetnih primerov sarsa od 1. 11. 2002 do 1. 8. 2003 in njihova smrtnost (41).

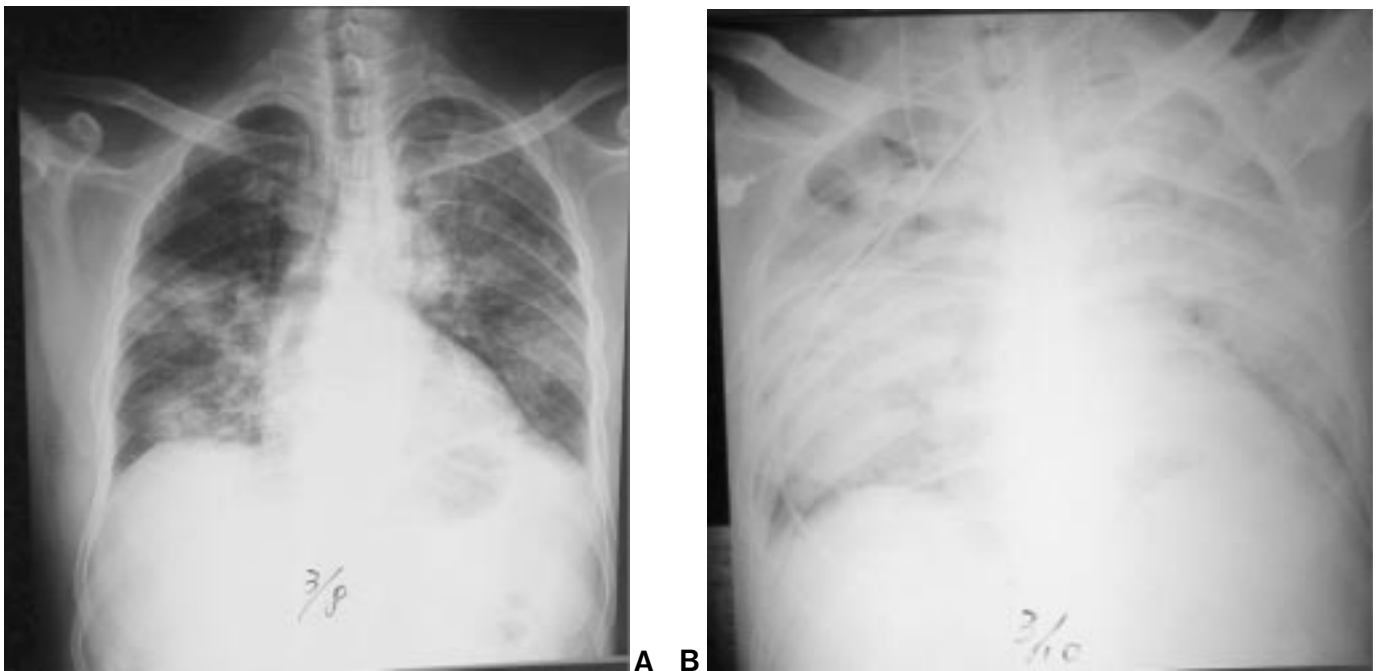
Table 3. Cumulative number of reported probable cases of SARS from November 1, 2002 through August 1, 2003 and their case-fatality rate (41).

Država Country	Verjetni primeri Probable cases	Število umrlih Number of deaths	Smrtnost Case-fatality rate
Celinska Kitajska Continental China	5327	348	6,5%
Hongkong Hong Kong	1755	298	17,0%
Tajvan Taiwan	671	84	12,5%
Kanda Canada	250	38	15,2%
Singapur Singapore	206	32	15,3%
Skupaj brez celinske Kitajske Total without continental China	3110	465	15,0%
Skupaj / Total	8437	813	9,6%

zdravljenje v intenzivni enoti in 10–20% bolnikov potrebuje intubiranje in mehansko predihavanje. Povprečna smrtnost zaradi sarsa znaša 9,6% (razpr. 3), vendar je podatek o smrtnosti v celinski Kitajski verjetno podcenjen. V državah zunaj celinske Kitajske smrtnost znaša med 12% in 17% (povprečno 15%), v starosti nad 60 let pa se lahko povzpne nad 40% (14). Z izjemo pljučnice, ki jo je povzročila legionela, in hantavirusnega pljučnega sindroma imajo druge virusne in bakterijske, doma pridobljene pljučnice nižjo smrtnost. Dejavniki tveganja za sprejem v intenzivno enoto in smrtni izid pri bolnikih s sarsom so starost in pridružene bolezni, predvsem sladkorna bolezen in ledvična odpoved (13). Resen potek bolezni in smrtne primere so opazovali tudi med mladimi in prej popolnoma zdravimi osebami, predvsem zdravstvenimi delavci, kar je lahko posledica visokega virusnega bremena ob tesnem stiku z močno kužnimi bolniki. Zanimivo je, da otroci redko zbolijo s sarsom, bolezen pa pri njih praviloma poteka blažje (15).

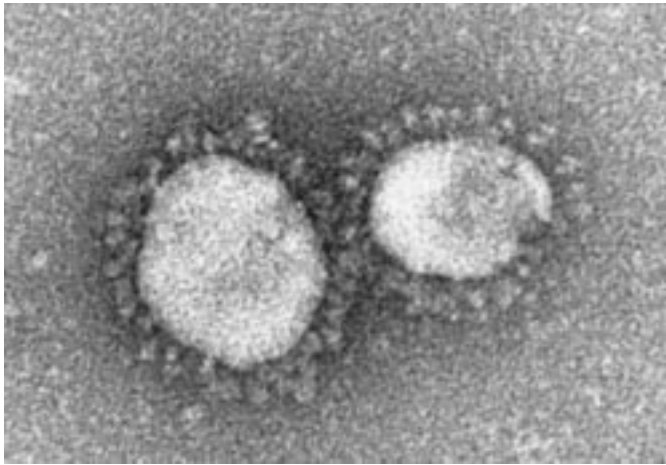
Na rentgenski sliki prsnih organov so vidni žariščni infiltrati ali konsolidacija pretežno s periferno razporeditvijo (16). Ob sprejemu so enostranski infiltrati prisotni pri polovici bolnikov, obojestranski pri četrtini, infiltratov na rentgenski sliki pljuč pa ni vidnih v četrtini primerov (17). Pri približno tretjini bolnikov infiltrati na pljučih napredujejo (sl. 4). Pri nekaterih bolnikih so ob normalni rentgenski sliki našli spremembe na računalniškotomografskem (CT) posnetku. Na posnetku CT je značilna najdba obojestranska periferna konsolidacija, podobna kot pri bronhiolitisu obliteransu z organizirajočo se pljučnico (1).

V krvni sliki je pogosto prisotna levkopenija, predvsem na račun znižanih vrednosti limfocitov ($< 1000 \times 10^6/l$), ter blaga trombocitopenija ($< 150 \times 10^9/l$). Od drugih laboratorijskih abnormalnosti izstopajo zvišane vrednosti laktatne dehidrogenaze kreatinske kinaze in D-dimer. Visoka vrednost laktatne dehidrogenaze napoveduje slabo prognozo bolezni (8, 18).



Sl. 4. Napredovanje sprememb na posteriorno-anteriorni rentgenski sliki prsnih organov 25-letnega bolnika s sarsom iz Toronta od 8. 3. 2003 (A) do 10. 3. 2003 (B).

Figure 4. Progress of findings on posterior-anterior chest x-ray in a 25-years-old patient with SARS from Toronto from March 8, 2003 (A) through March 10, 2003 (B).



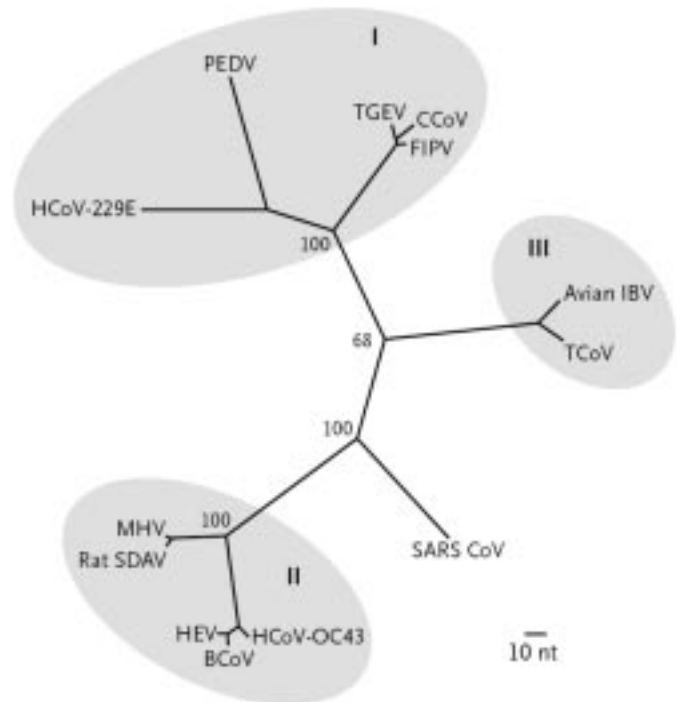
Sl. 5. Ultrastrukturne značilnosti koronavirusa SARS-CoV pod elektronskim mikroskopom, osamljenim iz celične kulture Vero E6. Premer virusa je okrog 100 nm.

Figure 5. Ultrastructural characteristics of coronavirus SARS-CoV under electron microscopy, isolated from Vero E6 cell culture. Viral diameter is around 100 nm.

Najdba povzročitelja

Pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije je bilo ustanovljeno mednarodno omrežje, ki je usklajevalo sodelovanje med laboratoriji, zdravstvenimi ustanovami in centri za javno zdravje. V Hongkongu so 17. aprila 2003 prvič ugotovili vzročno povezavo med koronavirusom in sarsom (19). Kasneje so potrdili najdbo novega koronavirusa kot povzročitelja sarsa in ga poimenovali SARS-CoV (sl. 5) (20, 21). Za ugotovitev povzročitelja so uporabili klasične in nove metode prepoznavanja: inokulacijo virusa v celične kulture in opazovanje citopatičnih sprememb, proučevanje morfoloških značilnosti z elektronsko mikroskopijo, dokaz prisotnosti specifičnih protiteles ter značilnih odsekov genoma z reverzno obliko verižne reakcije s polimerazo (angl. reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR). SARS-CoV je izpolnil vseh šest Kochovih zahtev (ki jih je Rivers modificiral za viruse), da je priznan kot povzročitelj bolezni: osamitev iz bolnega organizma, gojitev v gostiteljevih celicah, dokaz filtrabilnosti, povzročitev podobne bolezni v isti ali sorodni vrsti (v tem primeru opica *Macaca fascicularis*), ponovna osamitev virusa in dokaz specifičnega imunskega odziva gostitelja na virus (22).

V manj kot dveh mesecih po odkritju povzročitelja sarsa so določili nukleotidno zaporedje njegovega celotnega genoma, kar bo olajšalo diagnostiko in pospešilo izdelavo protivirusnega zdravila in cepiva proti sarsu. V Kanadi so 13. aprila objavili zaporedje 29.771 nukleotidov celotnega genoma SARS-CoV (GenBank dostopna št. 278.741), ki so ga osamili pri bolniku iz Toronta (sev Tor2) (23). Dva dni kasneje so v CDC, kot rezultat sodelovanja mednarodne mreže raziskovalnih laboratorijev objavili zaporedje 29.727 nukleotidov SARS-CoV (GenBank dostopna št. AY274119.3) seva Urbani iz Vietnama (24). Genoma obeh virusnih sevov se razlikujeta le v 8 nukleotidih. Kot kaže je virus ob prehodih s človeka na človeka sorazmerno stabilen. Kasneje so določili še zaporedje (sekvenco) nukleotidov še drugih sevov v Singapuru, Pekingu in Hongkongu, ki kažejo več variabilnosti. To je delno lahko posledica napak pri sekvenciranju, verjetno pa zrcali tudi mutacije virusa, kar lahko oteži izdelavo učinkovitih protivirusnih zdravil in cepiva. Analiza genoma SARS-CoV je potrdila, da gre za nov koronavirus, ki je drugačen od vseh doslej znanih



Sl. 6. Filogenetska sorodnost SARS-CoV z drugimi človeškimi in živalskimi koronavirusi. V antigenske skupine I, II in III spadajo humani (HCov), pasji (CCoV), podganji (SDAV), mišji (MHV), mačji (FIPV), svinjski (TGEV, HEV in PEDV), goveji (BCoV), ptičji (IBV) in puranji (TCoV) koronavirusi. Za SARS-CoV je predlagana antigenska skupina IV.

Figure 6. Phylogenetic relatedness of SARS-CoV to other animal and human coronaviruses. Antigenic groups I, II and III include human (HCov), canine (CCoV), rat (SDAV), mouse (MHV), feline (FIPV), porcine (TGEV, HEV in PEDV), bovine (BCoV), avian (IBV) in turkey (TCoV) coronaviruses. For SARS-CoV antigenic group IV is proposed.

virusov te družine, ki so patogeni za ljudi in živali (sl. 6). Vsi geni SARS-CoV kažejo manj kot 70% homologije z analognimi geni vseh drugih doslej znanih koronavirusov (24).

Živalski izvor virusa

Koronavirusi so enovijačni virusi z ribonukleinsko kislino (RNK) in maščobno ovojnico, ki povzročajo okužbe pri ljudeh in živalih. Prej znani koronavirusi povzročajo pri ljudeh praviloma blago okužbo zgornjih dihal in so odgovorni za 15–30% prehladov, le izjemoma povzročajo okužbo spodnjih dihal, kar je lahko posledica slabšega razmnoževanja pri temperaturi 37°C (25). Odsotnost protiteles proti SARS-CoV pri zdravih ljudeh, ugotovljeno s preiskavo vzorcev v serumske banki v ZDA, podpira hipotezo, da se človeštvo s tem virusom vsaj v razvitem svetu še ni srečalo (21). To morajo potrditi še raziskave v humanih serumih oseb, ki živijo v krajih, kjer se je epidemija SARS pričela. Obstaja več genotipsko sorodnih koronavirusov pri dveh živalskih vrstah na Kitajskem, civetski mački (masked palm civet, *Paguma larvata*) in rakunskem psu (raccoon dog, *Nyctereutes procyonoides*) (26). Te živali pogosto uporabljajo za pripravo delikatesnih jedi in v zdravilne namene. Prodajajo jih na mnogih tržnicah južne Kitajske, kar predstavlja tradicijo že več kot 5000 let. Tesno sožitje ljudi in živali v teh krajih olajša prenos virusa na človeka (27). Manj verjetno je, da je SARS-CoV nastal z rekombinacijo genomov različnih virusov kot se je to zgodilo pri viru-

su ptičje gripe (virus influence H5N1) ali z genskim inženirstvom v laboratoriju (ker z današnjimi metodami ni mogoče spremeniti 50% genoma koronavirusa in pri tem obdržati njegovo infektivnost). Bolj verjetno je prišlo do prenosa v preteklosti mutiranega koronavirusa z živali na človeka, kot se je to verjetno zgodilo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) (26). To hipotezo bo možno potrditi s serološkimi preiskavami živali v krajih, kjer se je epidemija SARS pričela, ter ugotoviti prvotnega gostitelja (28). Čeprav je virus sorazmerno stabilen, ni jasno, ali se bo njegova virulenca in kužnost s številnimi prenosi s človeka na človeka okrepila ali oslabela.

Laboratorijski dokaz virusa

Prvo diagnozo SARS postavimo z izključitvijo drugih vzrokov pljučnice. Laboratorijsko diagnozo postavimo s serološkimi metodami, molekularnimi metodami (RT-PCR) ali kultivacijo virusa. Za dokaz protiteles proti SARS-CoV uporabljamo indirektno fluorescenčno metodo ali encimsko imunske teste (ELISA). V Hongkongu so specifična protitelesa po 20 dneh od pričetka bolezenskih simptomov zaznali pri približno polovici okuženih bolnikov in po 30 dneh pri 97% bolnikov (14). Virusno nukleinsko kislino (RNK) so našli z metodo RT-PCR v brisu nosno žrelne sluznice pri 32% bolnikov ob sprejemu v bolnišnico in pri 68% 14 dni kasneje. Najvišja koncentracija virusa v nosno žrelnem brisu je bila prisotna deseti dan bolezni. Virusno RNK so našli tudi v blatu v 97% in urinu v 42%.

Načini prenosa

Povzročitelj SARS se širi predvsem *kapljično* do oddaljenosti približno enega metra od vira (kužnega bolnika) (19, 20). Med govorjenjem, kihanjem in kašljanjem nastajajo velike kapljice, ki se zaradi svoje teže hitro sesedejo na površine in se ne morejo širiti na večje oddaljenosti. Podobno kot pri črnih kozah (in za razliko od gripe), okuženi bolniki s sarsom največ virusa izločajo kasneje v poteku okužbe, ko so bolezenski simptomi močno izraženi (14). Zato so ob epidemiji sarsa bolj ogroženi zdravstveni delavci, ki so v stiku z bolnikom kasneje v poteku bolezni, kot osebe zunaj bolnišnice, ki so pogosteje v stiku v začetnem obdobju bolezni. Po dosedanjih spoznanjih bolniki med inkubacijsko dobo, ko še nimajo bolezenskih simptomov, niso kužni, lahko pa so kužni v prodromalnem obdobju. Čim bolj so izraženi bolezenski simptomi (predvsem respiratorni), tem bolj je bolnik kužen (29).

Aerogeni prenos s manjšimi kapljicami (aerosoli) na večje oddaljenosti je redkejši in do njega pride zlasti pri postopkih, ko prihaja do tvorbe aerosolov (aerosolizacije), kot je na primer intubiranje, bronhoskopija, aspiriranje sapnika, indukcija izmečka ali uporaba nebulizatorja. Če je le mogoče, takšnih postopkov pri bolniku s sarsom ne izvajamo. Za aspiriranje sapnika uporabljamo zaprti sistem. Aerosoli so majhne kapljice (ang. droplet nuclei) z aerodinamskim premerom 0,3 do 5 µm, ki se lahko prenašajo na večje oddaljenosti (tudi nad 14 metrov). Aerosoli lebdiijo v zraku do več ur, tudi ko bolnika ni več v sobi. V prostorih s prežračevalnim sistemom brez posebnega filtra HEPA (angl. high-efficiency particulate air) se virus potencialno lahko raznese po celotnem objektu (hotelu, letalu ali bolnišnici), tako kot je opisano pri tuberkulozi.

Tretji način prenosa je s *stikom* z bolnikovimi izločki ali kontaminiranimi predmeti in površinami v okolici bolnika (1, 14). Povzročitelja sarsa s kontaminiranimi rokami lahko занesemo v sluznice (oči, nos, usta). Virus preživi na suhih površinah tudi do 24 ur, v blatu in urinu je virus stabilen na sobni temperaturi vsaj 1 do 2 dni, v blatu bolnikov z drisko pa zaradi višjega pH kot v normalnem blatu celo do 4 dni (30). Čeprav bolniki izločajo virusno RNK z blatom in urinom, infektivnost po

vzročitelja po prehodu virusa skozi prebavno cev in fekalno-oralna pot okužbe nista dokazani.

Podobno kot pri rdečkah, tuberkulozi grla in Eboli so tudi pri sarsu opazili, da je nekaj bolnikov posebno močno kužnih (angl. super spreader). Okužijo 10 ali več oseb, s katerimi so bili v stiku. Pojav izrazito kužnih posameznikov je posebno nevaren za svojce, zdravstvene delavce in obiskovalce v bolnišnici. V Singapuru je pet izrazito kužnih bolnikov s SARS okužilo nadaljnjih 144 oseb (6). Pojav izrazito kužnih bolnikov ni povsem pojasnjen, očitno pa v posebnih okoliščinah lahko pride do hitrega prenosa virusa SARS na veliko število ljudi.

Zdravljenje in preventivni ukrepi

Do potrditve diagnoze SARS zdravimo bolnike izkustveno z antibiotiki za doma pridobljeno tipično in/ali atipično pljučnico, vključno s protivirusnimi zdravili za gripo, če je to epidemiološko upravičeno. Za SARS so v Hongkongu in Torontu uporabljali ribavirin, a njegova učinkovitost ni dokazana (1, 8). Ribavirin povzroča številne stranske učinke, predvsem hemolitično anemijo in motnje v elektrolitnem ravnovesju, zato ga ob odsotnosti učinkovitosti *in vitro* večina strokovnjakov ne priporoča. Kortikosteroidi ugodno vplivajo na bolnike z neodzivnim akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS) v poznem obdobju (31) in s pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis carinii* (sedaj preimenovana v *Pneumocystis jirovecii*) (32). Na osnovi teh izkušenj predpostavljamo ugoden vpliv tudi na preživetje bolnikov s sarsom in progresivno hipoksemično dihalno odpovedjo. Kortikosteroidi morda lahko preprečijo napredovanje intersticijskega pnevmonitisa v okvaro pljučnih alveolov. Avtorji priporočajo zgodnje zdravljenje s prednisonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne teže dnevno (33).

Med epidemijo sarsa v Aziji so bolnike zdravili s pasivno imunizacijo s prebolevalniškim (konvalescentnim) serumom, vendar obstaja premalo podatkov, da bi lahko ocenili učinkovitosti tega ukrepa. Humanega cepiva še ni na voljo, obstajajo pa učinkovita živa oslabiljena cepiva proti ptičjim in svinjskim koronavirusom. SARS-CoV je možno namnožiti v celičnih kulturah v visoki količini (25). Čeprav sta najstarejša ukrepa za omejitev širjenja nalezljivih bolezni, izolacija in karantena, uspela omejiti prvo epidemijo sarsa, bo šele s cepivom možno dolgoročno preprečiti globalno širjenje sarsa. Virus sarsa nam verjetno ne bo uspelo izkoreniniti, tudi če bi odkrili njegov živalski rezervoar. Podobno kot pri drugih respiratornih virusnih okužbah namreč pričakujemo, da bo določen odstotek oseb izločal virus sarsa kljub temu, da ima malo ali celo nič bolezenskih simptomov. Asimptomatski nosilci predstavljajo stalen vir novih okužb, kar nakazuje ponovni pojav sarsa v Torontu po tem, ko je od zadnjega primera bolnika preteklo več kot 20 dni. Če bo cepivo prišlo na trg, bo potrebno najprej cepiti zdravstvene delavce na sprejemnih, urgentnih in intenzivnih oddelkih, ki so najbolj izpostavljeni nevarnosti okužbe.

Ukrepi proti širjenju sarsa

Ključne ukrepe za zavezitev širjenja sarsa v bolnišnici predstavljajo zgodnje odkrivanje bolnikov s sarsom, njihova takojšnja osamitev (izolacija), uporaba osebnih zaščitnih sredstev ter nadzor ali karantena oseb, ki so bili v stiku z bolnikom s sarsom (34, 35). Bolnike z *blagimi bolezenskimi simptomi* zdravimo v domači oskrbi. V prisotnosti svojcev ti bolniki uporabljajo kirurške maske, izkašljujejo v papirnate robčke, ki jih zavržejo v zaprte posode, ter si roke razkužijo. Svojci in druge osebe v stiku z bolniki nosijo dihalne maske, zaščitne rokavice in si roke po odstranitvi rokavic razkužijo. Umivanje rok je mikrobiološko manj učinkovito in ga priporočamo le izjemoma, kadar so roke vidno onesnažene. Bolnike s

hujšimi bolezenskimi simptomi po predhodnem dogovoru sprejememo v bolnišnico preko izolacijske ambulante z ločnim vhodom in brez stika z drugimi bolniki. Bolnik si pred prevozom nadene kirurško masko (ali bolje dihalno masko brez ekspiratorne zaklopke, če njegovo stanje to dopušča).

Izolacija bolnika v bolnišnici

Bolnika s sumom na SARS takoj namestimo v poseben prostor s kombiniranimi ukrepi kontaktne, kapljicne in aerogene izolacije. Za bolnika naj skrbi omejeno število zdravstvenih delavcev. Zdravstveno osebje si mora pred vstopom v izolacijski prostor nadeti osebna zaščitna sredstva (dihalno masko, zaščitna očala ali vizir, zaščitno haljo in zaščitne rokavice). Izolacijska soba mora imeti lastne toaletne prostore in predprostor. V izolacijski sobi mora biti negativni zračni tlak glede na okolico (podtlak), prezračevanje pa mora biti ločeno od ostalega prezračevalnega sistema (36). Bolnik lahko sobo zapušča le v nujnih primerih v spremstvu zdravstvene osebe in mora pri tem uporabljati dihalno masko brez ekspiratorne zaklopke (če njegovo stanje to dopušča) ali kirurško masko (če ima težave z dihanjem). Obiske omejimo na naj- ožje družinske člane po vnaprejšnji odobritvi zdravnika in po prikazu uporabe osebnih zaščitnih sredstev. Izolacijske ukrepe izvajamo še 10 dni potem, ko je bolnik brez vročine, če ne kašlja več. Po končani izolaciji prostor prezračimo in razkužimo vse površine, vključno s stenami do višine rok.

Respiracijska zaščita

Kirurške maske ne nudijo zadostne zaščite pred aerogeno prenosljivimi boleznimi, kot so norice, ošpice ali tuberkuloza, verjetno tudi ne SARS. Za preprečevanje širjenja aerogeno prenosljivih bolezni so potrebne dihalne maske, ki jih v anglosaksonski literaturi imenujejo zaščitni respiratorji (37). Dihalne maske za razliko od kirurških mask niso namenjene zaščiti bolnika pred nosilcem maske (zdravstveno osebo), temveč obratno, ščitijo nosilca maske (zdravstveno osebo) pred potencialno kužnim bolnikom. Zato je pomembno, da se dihalna maska dobro prilaga obrazu (uhajanje zraka manj kot 10%) in učinkovito filtrira vsaj 95% aerosolov (delcev s premerom manj kot 0,3 μm).

Dihalne maske (zaščitni respiratorji), ki zadoščajo standardom za aerogeno prenosljivo bolezen, nosijo ameriško oznako N95, N99 ali N100 (po National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) ali evropsko oznako FFP2 in FFP3 (po EN149:2001). Ameriške oznake N95, N99 in N100 pomenijo 95%, 99% oz. 100% filtracijo delcev s premerom 0,3 μm (38). Ta test ne upošteva stopnje prilaganja obrazu. Evropski oznaki FFP2 in FFP3 označujeta 92% oz. 98% učinkovitost celotnega prepuščanja delcev s srednjim premerom 0,6 μm skozi filter in med masko in obrazom zaradi nepopolnega prilaganja. Za vse dihalne maske velja, da morajo osebe pred vstopom v izolacijsko sobo opraviti test tesnjenja maske (angl. fit test). Če zrak ob izdatnem izdihu uhaja med masko in obrazom, je prilaganje maske potrebno popraviti tako, da se tesni obrazu. Po enkratni uporabi masko zavržemo kot kužni material. Izjemoma (ob pomanjkanju) lahko ista oseba dihalno masko v eni izmeni večkrat uporabi le, če je maska primerno shranjena (v ledvički), ni premočena, poškodovana ali kontaminirana in ne nudi prevelikega upora pri dihanju. Dihalno masko snamemo tako, da se dotikamo samo trakov (ne filtra) in si roke po odstranitvi vedno razkužimo. Moški morajo biti gladko obriti (brez brade), da zrak ne uhaja mimo filtra. Pri postopkih, kjer se tvori aerosol (intubiranje, bronhoskopija, aspiriranje sapnika, indukcija izmečka ali uporaba nebulizatorja), je potrebna uporaba respiratorne maske FFP3 ali N100, večjo stopnjo zaščite nudi celoobrazna maska ali ventilacijski respirator (angl. powered air-purifying respirator,

PAPR). Še boljše zaščito daje zaščitno nepredušno oblačilo za celotno telo (skafander). Dihalne maske niso predvidene za ljudi z boleznimi dihal in za otroke.

Druga osebna zaščitna sredstva

Pred vstopom v izolacijsko sobo si nadenemo zaščitno haljo z dolgimi rokavi, zaščitne rokavice in zaščitna očala ali vizir za enkratno uporabo (12, 35). Zaščitna sredstva odstranimo kot kužni odpadke v predprostoru. Po odstranitvi rokavic, dotiku zaščitne maske ali stiku z bolnikovimi izločki si roke vedno razkužimo z alkoholnim razkužilom (60–80%). Roke si umijemo z milom le izjemoma, kadar so te vidno onesažene. Običajna korekturna očala ne nudijo ob straneh zadostne zaščite pred potencialno kužnimi kapljicami. Za bolnika v izolaciji praviloma uporabljamo pripomočke za enkratno uporabo. Pripomočke za večkratno uporabo po uporabi očistimo in prebrišemo z alkoholnim razkužilom.

Nadzor in karantena oseb, ki so bile v stiku z bolnikom

Vse osebe, ki so imele stik z bolnikom s sarsom brez uporabe zaščitnih sredstev, morajo 10 dni od zadnjega stika 2-krat dnevno meriti telesno temperaturo in biti pozorne na morebitne respiratorne simptome. Za osebe, ki so imele nezaščiten stik z bolniki med izvajanjem posegov, ob katerih se je tvoril aerosol, je obvezna karantena v trajanju 10 dni. Če bi se pojavila vročina in/ali respiratorni znaki, mora takšna oseba ostati doma in nemudoma po telefonu obvestiti odgovorno osebo bolnišnice.

Zaključki

V sodobnem svetu hitrega in množičnega letalskega prometa se je pojavila lahko prenosljiva, kužna in huda bolezen – SARS, za katero je zbolelo na tisoče in umrlo na stotine oseb. Zaradi hitrega posredovanja SZO z ustreznimi priporočili in tesnega mednarodnega sodelovanja je uspelo zajeziti širjenje epidemije in preprečiti še večjo ekonomsko ter družbeno katastrofo. Vendar lahko v hladnejših mesecih že letos pričakujemo ponoven izbruh sarsa, podobno kot se sezonsko pozimi pojavljajo druge prehladne bolezni, vključno s tistimi, ki jih povzročajo koronavirusi. SARS je globalni izziv za človeštvo. Če bomo imeli srečo, nam bo uspelo krajevno omejiti epidemijo sarsa in se bomo srečevali le s posameznimi primeri predvsem sezonsko. Bolj verjetno je, da se bo virus širil hitreje od naših sposobnosti za nadzorovanje okužb in nas čaka dolg in zahteven boj. V obeh primerih se je tekma z virusom začela in končnega izida ne more nihče napovedati. Z dobro pripravo epidemioološke službe, zdravstvenih delavcev in celotne populacije lahko omejimo širjenje te nove bolezni tudi pri nas. Pri tem ne gre za povzročanje panike, temveč za zaščito prebivalstva in zdravstvenih delavcev ter zadostno opremljenost zdravstvenih ustanov (39). SARS nas opominja tudi na izreden pomen spoštovanja dolgo znanih, a pogosto pozabljenih splošnih pravil za preprečevanja prenosa nalezljivih bolezni (40). Hkrati z izboljšanjem ukrepov proti sarsu preprečimo tudi širjenje drugih novih in starih nalezljivih bolezni, kot so črne koze, ptičja gripa, tropske hemoragične mrzlice ali z bioterorističnimi agenci povzročene okužbe in ne nazadnje tudi odpornih bakterij (na primer na meticilin odporni sevi *Staphylococcus aureus*, MRSA), ki vsak dan zahtevajo med našimi bolniki velik smrtni davek.

Dodatek

Za dodatne informacije o sarsu priporočamo ogled spletnih strani, ki jih sproti aktualizirajo različne nacionalne in mednarodne organizacije in ustanove (razpr. 4).

Razpr. 4. Uporaba spletnih strani za dodatne in aktualne informacije v zvezi s sarsom.

Table 4. Useful websites for obtaining additional and updated information on SARS.

Autor / Author	Spletna stran / Website
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA	http://www.cdc.gov/ncidod/sars/
World Health Organization (WHO)	http://www.who.int/csr/sars/en/
Health Canada (HC), Canada	http://www.sars.gc.ca/
Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, Special Administrative Region of China	http://www.droid.cuhk.edu.hk/
Robert Koch Institut (RKI), Germany	http://www.rki.de/
Institut de Veille Sanitaire, France	http://www.invs.sante.fr/
Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann	http://www.sarsreference.com

Literatura

- 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: 1986-94.
- Poutanen SM, Low DE, Henry B et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348: 1995-2005.
- 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: 1977-85.
- Anon. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 255-6.
- Reilly B, Van Herp M, Sermand D, Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *N Engl J Med* 2003; 348: 1951-2.
- Anon. Severe acute respiratory syndrome. Singapore, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 405-11.
- Tan YM, Chow PK, Soo KC. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome after inpatient outbreak of SARS in Singapore. *BMJ* 2003; 326: 1394-4.
- 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; 289: 2801-9.
- Gerberding JL. Faster... but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2030-1.
- Simon B. The cost of a virus. *New York Times* 2003; May 23, 2003: Sect. W: 1.
- World Health Organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Available at: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>. Accessibility verified July 22, 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim US case definition of severe acute respiratory syndrome (SARS). Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>. Accessibility verified July 22, 2003.
- Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
- Hon KL, Leung CW, Cheng WT et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-3.
- Hsu LY, Lee CC, Green JA et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: Clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7.
- Wong KT, Antonio GE, Hui DS et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology*, 2003; 5.
- Wong RS, Wu A, To KF et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358-62.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
- 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: 1967-76.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-66.
- Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240-0.
- Marra MA, Jones SJ, Astell CR et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399-404.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1394-9.
- Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111: 1605-9.
- Ruan YJ, Wei CL, Ee AL et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361: 1779-85.
- Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R. A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus. *Immunology* 2003; 109: 326-8.
- Holmes KV, Enjuanes L. Virology. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003; 300: 1377-8.
- Seto WH, Tsang D, Yung RW et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519-20.
- World Health Organization. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. Available at: http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html. Accessibility verified July 22, 2003.
- Meduri GU, Headley AS, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-65.
- Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 1444-50.
- So LK, Lau AC, Yam LY et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-7.
- Health Canada. Public health management of SARS cases and contacts: Interim guidelines (version 2: July 2, 2003). Available at: <http://www.sars.gc.ca/>. Accessibility verified July 22, 2003.
- World Health Organization. Hospital infection control guidance for severe acute respiratory syndrome (SARS). Available at: <http://www.who.int/csr/sars/infectioncontrol/en/>. Accessibility verified July 22, 2003.
- Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-42.
- McCullough NV, Brosseau LM. Selecting respirators for control of worker exposure to infectious aerosols. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 136-44.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent transmission of SARS. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm>. Accessibility verified July 22, 2003.
- Schabas R. SARS: prudence, not panic. *CMAJ* 2003; 168: 1432-4.
- Wenzel RP, Edmond MB. Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med* 2003; 348: 1947-8.
- World Health Organization. Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). Available at: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/. Accessibility verified July 22, 2003.