

آبان ۱۳۹۳

راهنمای مراقبت آزمایشگاهی ایبولا



وزارت بهداشت درمان آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماریهای واگیر

فهرست

۲ مقدمه:
۳ راه ابتلا، انتقال و گسترش بیماری:
۵ علایم بالینی بیماری ایبولا
۷ مرحله نقاهت:
۸ تشخیص آزمایشگاهی در مراحل مختلف بیماری ایبولا:
۹ توصیه هایی برای جمع آوری ، حمل و نقل و آزمایش نمونه بیماران مشکوک به ایبولا
۱۰ احتیاطات در زمان تهیه نمونه:
۱۰ کار کردن با نمونه ها برای تست های آزمایشگاهی روتین (نه با هدف تشخیص ایبولا)
۱۰ زمان جمع آوری نمونه ها برای تست ایبولا
۱۱ نمونه های ارجح برای تشخیص ایبولا
۱۱ تست تشخیصی برای ایبولا:
۱۲ حمل و نقل نمونه ها
۱۲ بسته بندی و ارسال نمونه های بالینی به آزمایشگاه:
۱۴ روند ارسال نمونه به آزمایشگاه:
۱۶ منابع:

مقدمه:

بیماری ایبولا که در گذشته بیماری تب خونریزی دهنده ایبولا نامیده می شد بیماری ویروسی واگیر و کشنده ای است که برای اولین بار در نیمه دوم قرن بیستم (۱۹۷۶ میلادی) در مرکز آفریقا شناسایی شد (نام ویروس از رودخانه ای به نام ایبولا در کشور کنگو برگرفته شده است). از سال ۱۹۶۷ تا ۲۰۱۴ میلادی بیش از ۲۰ طغیان کوچک و متوسط از بیماری ایبولا گزارش شده که همگی محدود به کشورهای مرکز آفریقا بودند و عموماً در طی مدت ۲ ماه فروکش نموده و بیش از چند صد نفر را (در بیشترین حالت) مبتلا نموده اند. این بیماری ویروسی تبار در چند روز اول بیماری علامت اختصاصی نداشته اما سریعاً پیشرونده بوده و با ظهور علائم گوارشی شدید (اسهال، استفراغ) و خونریزی (در برخی افراد) در عرض کمتر از ۱۵ روز به مرگ بیمار (ناشی از شوک، نارسایی ارگان های بدن، کوما) منجر می شود.

سازمان جهانی بهداشت محدودیت تجارت و سفر بین المللی برای سفر به کشورهای درگیر بیماری اعلام نموده است اما به مسافرانی که به ۳ کشور دارای گسترش شدید بیماری قصد سفر دارند توصیه می نماید که در صورتی که ضرورتی برای سفر وجود ندارد سعی کنند که سفر خود را تا زمان کنترل بیماری به تاخیر بیاورند. برای کنترل این بیماری در جهان گام هایی در سراسر جهان برداشته شدن است که ارتقا ظرفیت آزمایشگاهی، تقویت زیرساختهای بهداشتی جامعه و افزایش آگاهی و آموزش کنترل عفونت (فوری ترین نیاز در سراسر جهان شناخته شده است) به عنوان سه گام کلیدی مطرح می باشند. رعایت کنترل عفونت از زمان مشکوک شدن به بیمار آغاز می شود و در زمان انتقال بیمار، نمونه گیری، حمل نمونه تا آزمایشگاه، کار با نمونه در آزمایشگاه، دفن اجساد، نظافت در بیمارستان، دفع زباله های عفونی، ضدعفونی هواپیما و وسائل نقلیه آلوده شده و توصیه های مناسب برای اطرافیان بیمار ادامه دارد.

راه ابتلا، انتقال و گسترش بیماری:

به نظر می‌رسد این بیماری جزو بیماری‌های قابل انتقال از حیوان به انسان (zoonosis) باشد و مخزن اصلی آن نوعی خفاش میوه خوار در قاره آفریقا بوده است. گوریل‌ها، بابون‌ها و شامپانزه‌ها، جوندگان وحشی بیشه زارهای پرباران آفریقا، آهوی آفریقایی (آنتیلوپ) از جمله جوندگانی هستند که ویروس در آنها شناسایی شده است. ویروس ایبولا باعث مرگ‌های گسترده قابل توجه در میمون‌های بزرگ جنگل‌های آفریقا در سال‌های گذشته بوده است. در طغیان‌های رخ داده در کشورهای آندمیک، گمان می‌رود که اولین موارد ابتلا در یک طغیان، بعد از تماس با حیوان آلوده (شکار یا دست زدن به حیوان آلوده یا اقدام به آشپزی با گوشت حیوانات وحشی شکار شده یا لاشه‌های آنها) رخ داده باشد. اما پس از ابتلا اولین مورد، به تدریج اطرافیان و افراد خانواده و پرسنل درمانی مراکز درمانی ارائه‌کننده خدمات ممکن است مبتلا شوند.

در انسان، راه انتقال فرد به فرد از راه تماس پوستی یا مخاطی اطرافیان با ترشحات یا بدن بیمار (یا فرد فوت شده) می‌باشد. در انتهای بیماری که ترشحات بدن بیمار (خونی یا غیرخونی) به بیرون ریخته می‌شوند (به عنوان مثال اسهال یا استفراغ) احتمال انتقال بیماری به شدت افزایش می‌یابد.

طغیان‌های بیمارستانی نیز در اثر آلوده شدن سرسوزن و استفاده مجدد یا فرورفتن سوزن آلوده در پوست کارکنان بیمارستان، یا آلوده شدن سایر وسایل تشخیصی درمانی پزشکی به ترشحات بیمار ممکن است رخ دهند.

تماس با بدن یا ترشحات فرد فوت شده ناشی از ایبولا، و جابجایی اجساد در بیمارستان یا در زمان تدفین بیماران از جمله راه‌های دیگر انتقال بیماری می‌باشند.

هرچند در شرایط آزمایشگاهی ذرات آلوده ایبولادر نوع رستون (Reston Ebola Virus) از خوک به میمون‌ها بصورت آئروسول (aerosol) منتقل شده است اما انتقال از راه آئروسول در بین میمون‌ها و انسان‌ها تا کنون مشاهده نشده است مگر در آزمایشگاه‌هایی که کشت انجام می‌دهند و یا در مراکز درمانی که اقدامات تولیدکننده آئروسول برای بیمار انجام می‌شود. از آنجا که بعد از ایجاد ذرات آئروسول (به عنوان مثال در زمان انجام ساکشن ترشحات تنفسی بیمار شدیداً بدحال) این ذرات می‌توانند مدت طولانی آلوده‌کننده باقی‌مانند، توجه به این نکته برای حفاظت در برابر ویروس ایبولا بسیار اهمیت دارد.

تا زمانی که ویروس در خون یا سایر ترشحات بدن یک نفر وجود داشته باشند امکان انتقال بیماری وجود دارد. از جمله ترشحاتی که می‌توانند تا مدت‌ها آلوده‌مانند و علی‌رغم بهبود بیمار کماکان باعث انتقال بیماری شوند مایع منی بیماران می‌باشد. **انتقال جنسی بیماری تا ۷ هفته بعد از بهبودی** نیز مشاهده شده است. مطالعات فعلی نشان می‌دهند که

تا ۸۰ روز بعد از شروع بیماری ممکن است بتوان ویروس را از مایع منی جدا نمود. از این رو بعد از بهبودی بیمار، آموزش بیمار و همراهان وی در مورد سیر بالینی بیماری بعد از بهبودی و احتمال انتقال بیماری از راه ترشحات تناسلی و رابطه جنسی اهمیت دارد.

اشیا آلوده نیز می توانند باعث انتقال بیماری شوند و از این رو برای ضدعفونی وسایل آلوده باید برنامه منسجمی در بیمارستان ها وجود داشته و پرسنل مسئول انجام آن تحت آموزش های دقیق و تمرین مکرر قرار گرفته باشند.

علائم بالینی بیماری ایبولا

بعد از طی شدن دوره کمون ۲ تا ۲۱ روزه، بیماری ایبولا معمولاً با یک تب ناگهانی (افزایش درجه حرارت بدن بیش از ۳۸ درجه سانتی گراد) آغاز می شود (در ۸۵ الی ۹۵٪ موارد) و معمولاً بیمار از سردرد و بدن درد همراه با آن نیز شکایت دارد. در کنار این علائم شبه ایبولا معمولاً بیمار از همان روزهای ابتدای بیماری، احساس ضعف و بی حالی پیشرونده و شدیدی نیز دارد (ضعف بیمار به تدریج افزایش می یابد) و راه رفتن و جابجایی را برای بیماران بسیار دشوار می نماید هرچند بیماران تا روز پنجم بیماری ممکن است با علائم شبه ایبولا در شهر جابجا شده یا حتی در برخی موارد سفر نیز انجام دهند (زمینی، هوایی، دریایی). هرچند ایبولا یک بیماری تنفسی نیست اما در مراحل ابتدایی گاهی گلودرد یا سرفه خشک نیز ممکن است بروز نماید که احتمال انتشار و پراکندن بزاق بیمار به اطراف را بیشتر می نماید. سایر علائمی که بعضاً در مراحل اولیه بیماری (شبه ایبولا) دیده می شوند شامل سردرد، بدن درد یا درد مفاصل، درد عضلانی، درد شکم، تهوع، استفراغ می باشد.

داشتن شرح حال سفر به کانون اعلام شده طغیان فعلی
بیماری ایبولا در غرب و مرکز آفریقا و تماس پوستی یا مخاطی با "بدن، خون یا سایر ترشحات" بیماران تب دار یا جسد بیماری که در اثر تب فوت شده باشد (یا تماس با بدن و ترشحات بدن حیوانات بیمار یا تلف شده در حیات وحش آفریقا؛ به خصوص میمون و خفاش) در رسیدن به تشخیص اهمیت دارد.



علائمی که با شیوع کمتر ممکن است دیده شوند شامل، بثورات پوستی، گلودرد، قرمزی ملتحمه، خونریزی می باشند. هرچند در سایر تب های خونریزی دهنده مانند تب کریمه کنگو، خونریزی مخصوصا از لثه ها و مخاطات ممکن است دیده شوند اما در ایبولا خونریزی چشمگیر کمتر رخ می دهد و بیمار مبتلا به ایبولا اگر دچار خونریزی گردد با احتمال بیشتری بصورت خونریزی های گوارشی خواهد بود (استفراغ یا اسهال خونی).

در مراحل پیشرفته تر بیماری مخصوصا از روز ۶ به بعد عوارض شدید و کشنده بیمار مانند ادم مغزی، اختلالات انعقادی، شوک سپتیک و عفونت ثانویه باکتریال بروز می یابند. تنها درمان های کمک کننده فعلی نیز درمان همین عوارض و درمان های نگه دارنده هستند.

آخرین مراحل بیماری ایبولا: در هفته دوم بیماری یا بیماری به طرز چشمگیری بهبودی می یابد! و یا اینکه بیمار جان خود را در اثر نارسایی چند ارگان و در وضعیت شوک از دست خواهد داد، و این آخرین مراحل بیماری ایبولا، می تواند با نارسایی کبد، نارسایی کلیه و عدم دفع ادرار، و اختلال انعقادی منتشر داخل عروقی (DIC) همراه باشند.

سیر علائم بالینی بیماری ایبولا (Ebola)

بیماری Ebola با علائم غیر اختصاصی مانند تب و بدن درد شروع می شود و ممکن است در نهایت با شوک، خونریزی داخلی و غیرمشهود (گاهی خونریزی مشهود) و نارسایی چند ارگان به مرگ منجر شود.



مرحله نقاهت:

بعد از بهبودی، مراحل نقاهت بیماری ایبولا ممکن است طول کشیده و با علائم درد مفاصل، التهاب راجعه کبد، التهاب بیضه، میلیت عرضی، یا یوئیت همراه باشد.

تشخیص آزمایشگاهی در مراحل مختلف بیماری ایبولا:



در مرحله حاد بیماری ایبولا، گردش **ویروس در خون** بیماران (ویرمی) دیده می شود اما با بهبود علائم بالینی و همزمان با پیدایش آنتی بادی در خون بیماران، ویرمی نیز از بین می رود. کشت ویروس نیز در مراحل اولیه بیماری مثبت می گردد. روش RT-PCR یا تعیین آنتی ژن ویروس روش عملی حساسی است که در تشخیص بیماری قابل استفاده می باشد. علاوه بر تیتربالای ویروس در خون بیماران، باید اشاره نمود که میزان ویروس موجود در **فیبروبلاست ها و سایر ساختارهای پوست** مبتلایان نیز بالا می باشد. در دوران نقاهت ممکن است تا ۸ هفته بعد نیز بتوان ویروس را از مایع منی جدا نمود و در موارد یوئیت دیررس نیز توانسته اند ویروس را مایع اتافک قدامی چشم جدا نمایند.

قبل از آنکه بیمار بتواند رابطه جنسی محافظت نشده (بدون استفاده از کاندوم) داشته باشد باید از منفی شدن کشت مایع منی با ارسال نمونه به آزمایشگاه مطمئن گردید.

نکروزهای منطقه ای مهمی در بسیاری از ارگانهای بدن رخ می دهد مانند نکروزهای فولیکولر در غده های لنفاوی و همچنین نکروزهای کبدی، که در این نکروزها می توان پارانشیم بافت درگیر شده، سلول های دفاعی تک هسته ای، سلول های اندوتلیال و آنتی ژن های ویروس درون آنها را یافت نمود.

از روز ۸ تا ۱۲ بیماری (هفته دوم)، آنتی بادی ها شکل می گیرند و تغییرات سرمی رخ می دهد. در مراحل اولیه دوران نقاهت مثبت شدن **IgM** ارزش تشخیصی دارد اما **IgG** وقتی با روشهای غیرمستقیم تعیین آنتی بادی فلورسانت انجام شود دارای نتایج مثبت کاذب بوده و باید با روشهای دقیقتری مورد تایید قرار گیرد.

توصیه هایی برای جمع آوری ، حمل و نقل و آزمایش نمونه بیماران مشکوک به ایبولا

توصیه می شود هنگام تهیه و جمع آوری نمونه ها حداقل از وسایل محافظتی ذیل استفاده گردد:

- محافظ کامل صورت یا
- عینک مخصوص به همراه ماسکی که دهان و بینی را کامل بپوشاند،
- دستکش،
- گان غیر قابل نفوذ یا ضد آب
- *(در برخی موقعیت ها تجهیزات محافظت شخصی بیشتر از این مقدار نیز مورد نیاز است).

توصیه می شود هنگام انجام روش آزمایشگاهی بررسی نمونه از وسایل محافظتی ذیل استفاده گردد:

- محافظ کامل صورت
- ماسکی که دهان و بینی را کامل بپوشاند،
- دستکش،
- گان غیر قابل نفوذ یا ضد آب
- درجه امنیت زیستی سطح ۳ و بیشتر



احتیاطات در زمان تهیه نمونه:

۱. تمامی کادر درمانی و آزمایشگاهی که در تهیه نمونه و جابجایی آن شرکت داشته و ممکن است دچار آلودگی با عوامل بیماریزای قابل انتقال از راه خون و سایر ترشحات بیمار گردند، باید هر مایع و ترشحاتی از بدن را باید آلوده فرض نمایند و موازین احتیاطی را به دقت رعایت نمایند و از وسائل حفاظت فردی مانند دستکش به درستی استفاده نمایند.
۲. هر فردی که از بیمار مشکوک به ایبولا نمونه تهیه می نماید باید اقدام به پوشیدن حداقل وسائل شامل دستکش، گان ضدآب (water resistant)، محافظ صورت یا عینک و ماسک (پوشاننده بینی و دهان) نماید. در شرایط ویژه ممکن است وسائل حفاظتی بیشتری مانند چکمه و ... نیز لازم گردد.
۳. برای جابجایی نمونه ها از لوله های نشکن دارای درب مطمئن باید استفاده گردد و آنرا درون لایه جاذب و پایدار دیگری قرار داد تا جلوی نشت احتمالی آن گرفته شود.

کار کردن با نمونه ها برای تست های آزمایشگاهی روتین (نه با هدف تشخیص ایبولا)

تست روتین آزمایشگاهی شامل آزمایشات شیمیایی معمول، هماتولوژی و سایر تست های آزمایشگاهی برای تشخیص و درمان بیماران است. موازین احتیاطی ذکر شده در بالا محافظت مناسبی برای کارکنان بهداشتی که بر روی نمونه های بیماران مشکوک به ایبولا تست انجام می دهند فراهم می کند. این موازین احتیاطی شامل جنبه های امنیتی برای سطوح و محیط و همچنین تجهیزات محافظت فردی است.

ضد عفونی کننده های رایج که برای آلودگی زدایی محیط آزمایشگاه (روی کابینت و سطوح) و ابزار آزمایشگاهی استفاده می شود، برای غیرفعال کردن ویروس های پوشش دار مثل ایبولا، هپاتیت C و ویروس ایبولا نیز کاربرد دارند.

زمان جمع آوری نمونه ها برای تست ایبولا

ویروس ایبولا تنها پس از ظهور علائم بالینی به خصوص تب در خون قابل تشخیص است. زمان لازم برای آنکه ویروس به سطح قابل تشخیص برسد ممکن است تا ۳ روز پس از علائم بالینی طول بکشد. ویروس به طور کلی با تست Real-Time PCR از ۱۰-۳ روز پس از بروز علائم بالینی قابل تشخیص است اما در برخی ترشحات (مانند مایع منی) تا

ماه‌ها باقی می‌ماند. بهتر است نمونه‌ها زمانی گرفته شود که بیمار "علامت‌دار" مشکوک به ایبولا به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کند.

اگر از شروع علائم بیمار، کمتر از ۳ روز گذشته باشد، نمونه‌گیری مجدد برای رد کردن تشخیص ایبولا لازم است.

نمونه‌های ارجح برای تشخیص ایبولا

- حداقل حجم ۴ میلی لیتر (چهار سی سی) خون کامل که در لوله‌های جمع‌آوری پلاستیکی (دارای EDTA یا سیترات) محافظت شده باشد قابلیت ارسال برای تشخیص ایبولا را دارند.
- "نمونه‌هایی که در لوله‌های هیپارینه نگهداری شده‌اند برای ارسال مناسب نیستند".
- نمونه‌ها باید در دمای ۴ درجه سانتیگراد یا شرایط انجماد نگهداری شوند.
- برچسب زنی استاندارد باید برای هر نمونه انجام شود.
- لازم است آزمایشات درخواستی مورد نظر تنها با "فرم‌های ارسال نمونه" مورد تایید وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی ارسال شوند.

تست تشخیصی برای ایبولا:

تشخیص عفونت‌های حاد با استفاده از روش **Real-Time PCR** تایید می‌شوند. تست سرولوژیک برای آنتی بادی‌های IgG و IgM تنها در شرایط خاص و برای **پایش پاسخ ایمنی** در بیماران مبتلا به ایبولا انجام می‌شوند.

- از آنجاکه تب لاسا نیز در برخی نواحی غرب آفریقا اندمیک بوده و ممکن است علائمی مشابه مراحل اولیه ایبولا داشته باشند لذا **تست‌های تشخیصی تکمیلی باید برای رد کردن تب لاسا** در بیمارانی که آزمایش ایبولا در مورد ایشان منفی گزارش گردیده است انجام شود.

حمل و نقل نمونه ها

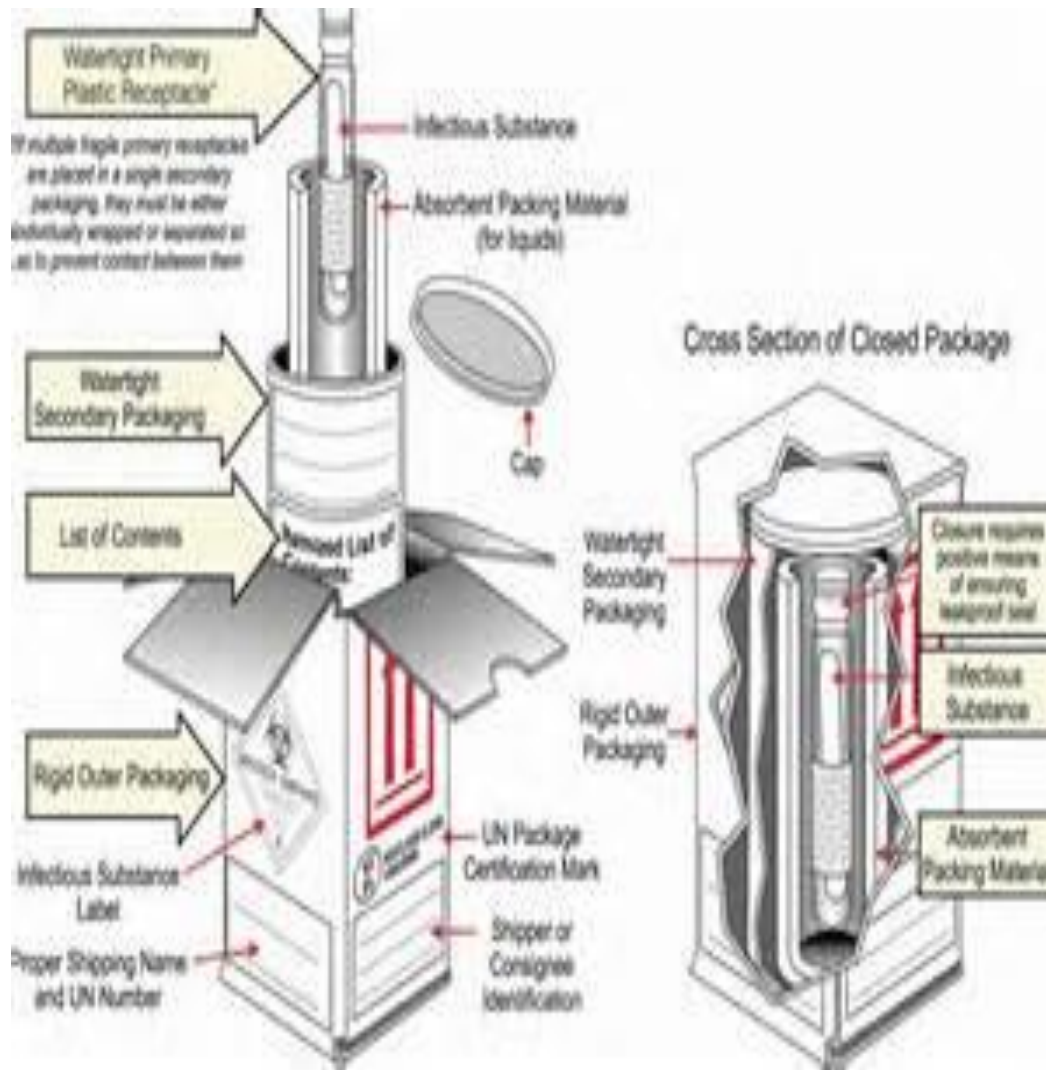
نمونه ها باید در محفظه های ثانویه ضد نشت مخصوص برای انتقال قرار داده شوند. برای کاهش خطر نشت یا شکستن از ظروف شیشه ای استفاده نشود.



بسته بندی و ارسال نمونه های بالینی به آزمایشگاه:

- نمونه های جمع آوری شده باید به گونه مناسب بسته بندی و ارسال شود و از باز کردن نمونه های جمع آوری شده یا قسمت نمودن آنها در لوله های متعدد خود داری شود.
- نمونه های برای ارسال باید طبق سیستم بسته بندی سه لایه آماده شوند که شامل ظرف اولیه (ظرف نمونه قابل بسته شدن) که با مواد جذبی پوشیده شده، محفظه دوم (ضد آب و غیرقابل نفوذ) و لایه آخر برای ارسال می باشد.





روند ارسال نمونه به آزمایشگاه:

۱. پیش از برقراری تماس با آزمایشگاه، بیمارستان‌ها باید بلافاصله سلسله مراتب بهداشتی منطقه‌ای را برای اطلاع رسانی مورد مشکوک به سطوح بالاتر و درخواست ارسال نمونه را دنبال نمایند.
۲. در آزمایشگاه سطح ملی، هیچ نمونه‌ای، بدون تایید مراکز بهداشت استان و مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر پذیرفته نمی‌شود.
۳. **لازم است** اطلاعات مربوط به نام ارسال‌کننده، نام بیمار، آزمایش مورد درخواست، تاریخ نمونه‌گیری، کد نمونه و نوع نمونه ارسال شده درج شود.
۴. فرم‌های مصوب ارسال نمونه، باید همراه نمونه باشد.
۵. روش نگهداری نمونه در بیرون جعبه درج شود: یخچال یا فریزر
۶. **گزارش خطرات شغلی**: مواجهه بالقوه با خون، مایعات بدن و سایر مواد عفونی بیماران مشکوک به ایبولا، باید فوراً به مرکز بهداشت شهرستان، استان و مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر گزارش شود.
۷. حداقل نمونه لازم برای بررسی بیمار مشکوک به بیماری ایبولا ۴ سی سی خون است که در لوله پلاستیکی قرار داده شده باشد.
۸. از ارسال نمونه‌ها در لوله شیشه‌ای یا لوله‌های هپارینه جدا خودداری شود. ترجیحاً نمونه خون در لوله آزمایش پلاستیکی دارای EDTA ارسال گردد اما در شرایط اضطرار می‌توان از لوله‌های سیتراته نیز استفاده نمود.
۹. نیازی به جدا سازی و حذف سرم از نمونه خون بیمار نمی‌باشد. باید نمونه بلافاصله بعد از تهیه در سرمای ۲ الی ۸ درجه سانتیگراد قرار داده شده و در اسرع وقت به آزمایشگاه ارسال شود. **حفظ زنجیره سرما در زمان ارسال مهم است**. نگهداری کوتاه مدت نمونه تا زمان ارسال به آزمایشگاه مجهز باید در سرمای صفر تا ۴ درجه انجام شود.
۱۰. تمام نمونه‌ها باید دارای برچسب مشخصات باشند و به همراه فرم ارسال نمونه به آزمایشگاه مجهز توصیه شده توسط مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر ارسال گردد. نمونه منفی ایبولا باید از نظر تب لاسا نیز در آزمایشگاه بررسی گردد.
۱۱. در زمان ارسال نمونه‌ها باید از باز نمودن مجدد درب نمونه‌ها یا تقسیم آنها در چند لوله دیگر خودداری شود. نمونه‌ها باید بدرستی بسته بندی شده و با روش صحیح توصیه شده ارسال گردند.
۱۲. قبل از ارسال نمونه‌ها باید بیمارستان‌ها و مراکز درمانی در ابتدا با مسئولین بهداشت شهرستان و استان خود جهت گزارش مورد مشکوک و کسب مشورت در مورد نمونه‌گیری و ارسال آن تماس حاصل نمایند. مراتب توسط مسئولین استانی بلافاصله به مرکز مدیریت بیماری‌ها گزارش فوری گردد. آزمایشگاه از پذیرفتن نمونه‌هایی که بدون گزارش و مشورت و بدون تایید و فرم مخصوص مرکز بهداشت استان باشند معذور است.

۱۳. بر روی فرم همراه نمونه، نام مرکز بهداشت ارسال کننده، نام بیمار، کد اختصاص داده شده به بیمار، نوع نمونه، تاریخ نمونه گیری، آزمایش مورد درخواست ذکر شده باشد. بر روی برچسب لوله کد بیمار و نام بیمار ذکر گردند.
۱۴. نمونه ها باید در بسته بندی سه لایه مخصوص مواد بسیار عفونی و به صورت کاملا بهداشتی ارسال گردند. لایه اول جاذب مایعات نشتی می باشد و لایه دوم آب بندی شده و غیرقابل نشتی است.

منابع:

- سازمان جهانی بهداشت
- مرکز کنترل بیماریهای آمریکا
- مرکز کنترل بیماریهای اتحادیه اروپا
- مرکز کنترل بیماریهای کانادا
- مرکز کنترل بیماریهای انگلستان
- دفتر مدیریتانه شرقی سازمان جهانی بهداشت
- دفتر منطقه افریقایی سازمان جهانی بهداشت
- نظرات صاحب نظران بهداشتی و درمانی کشور