



Scan online to view this article

Clinical Manifestations and Diagnostic Methods of Covid-19

Freshteh Rahmati¹, Shirin Jalili^{2*}

1- Faculty of Biology, Department of Biochemistry, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Research Institute of Police Science and Social Studies, Tehran, Iran

Abstract

Aim and Background: The high prevalence of Covid-19, which has been spreading from Wuhan, China since late December 2019, has led to a sharp rise in global mortality, so that we are witnessing a global viral pneumonia, which has led to a major health problem in the world. Therefore, in order to control the prevalence of this disease, it is necessary to early prevention of virus infection through proper and timely diagnosis of this disease, especially in certain patients and asymptomatic patients and also to prevent its recurrence.

Material and Methods: In this study, according to the results of research published in ISI, Wiley, Science direct, PubMed, Scopus, etc. from January to July 2020, diagnostic methods based on the structural features (Serological techniques including ELISA kits) and clinical manifestations (Lung CT scan) of covid-19 have been used for accurate and timely diagnosis of this disease.

Results: Due to its 2 to 14-day incubation period, the similarity of its symptoms to the common cold, and its high transmission capacity among different people, Covid 19 has become very prevalent around the world and it is currently considered a major health problem. Therefore, using appropriate and efficient diagnostic methods is one of the most important options for controlling this disease. The results of published research show that the covid 19 diagnostic kits and methods, which are based on serological, molecular and CT scan techniques, are among the most common diagnostic methods in the world. However, in some cases, these methods have false positive and negative results. Among them, false results from CT scans have been reported less than other methods.

Conclusion: It is recommended to diagnose this disease correctly and in a timely manner especially in asymptomatic people, diagnostic testing should be performed using several diagnostic methods and different patient samples.

Keyword: Covid-19, Diagnostic, Serological, Molecular, CT scan.

Corresponding author:

Research Institute of Police Science and Social Studies, Tehran, Iran

Email: jalili.shirin@yahoo.com



برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

تظاهرات بالینی و روش های تشخیصی کووید-۱۹ فرشته رحمتی^۱، شیرین جلیلی^{۲*}

۱- دانشکده زیست شناسی، دپارتمان بیوشیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی، تهران، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: شیوع بالای بیماری کووید-۱۹ که از اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ از ووهان چین شروع به پخش شدن کرده است، باعث افزایش شدید آمار مرگ و میر جهانی شده است، به طوری که شاهد یک پنومونی جهانی ناشی از ابتلا افراد به این ویروس هستیم که منجر به بروز یک معضل بزرگ بهداشتی در جهان شده است. از این رو ضرورت پیشگیری زود هنگام آن از طریق تشخیص صحیح و به موقع این بیماری، به منظور کنترل آن به خصوص در بیماران خاص و جلوگیری از شیوع مجدد آن بسیار الزامی است.

مواد و روش ها: در این مطالعه، براساس نتایج تحقیقات منتشر شده در پایگاه های ISI, Wiley, Science direct, PubMed, Scopus و ... از ژانویه تا جولای ۲۰۲۰، روش های تشخیصی که بر پایه ویژگی های ساختاری (تکنیک های سرولوژیکی از جمله کیت های الیزا) و تظاهرات بالینی کووید-۱۹ (سیتی اسکن ریه) به منظور تشخیص صحیح و به موقع این بیماری در حال استفاده می باشند مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته ها: کووید-۱۹ به علت داشتن دوره نهفتگی ۲ تا ۱۴ روزه، شباهت علائم آن با سرماخوردگی و توانایی انتقال بالای آن بین افراد مختلف شیوع شدیدی در سراسر جهان پیدا کرده است و در حال حاضر به عنوان یک معضل بزرگ بهداشتی قلمداد می شود. از این رو بکارگیری روش های تشخیصی مناسب و کارآمد یکی از مهم ترین گزینه های کنترل این بیماری است. نتایج حاصل از پژوهش های منتشر شده نشان می دهد که کیت ها و روش های تشخیصی کووید-۱۹ که بر پایه تکنیک های سرولوژیکی، مولکولی و تکنیک سی تی اسکن طراحی شده اند از متداول ترین روش های تشخیصی در سراسر جهان محسوب می شوند. هر چند که این روش ها در بعضی از شرایط دارای نتایج مثبت و منفی کاذبی هستند. در این میان نتایج کاذب حاصل از روش های سی تی اسکن نسبت به سایر روش ها کم تر گزارش شده است.

نتیجه گیری: توصیه می شود که جهت تشخیص صحیح و به موقع این بیماری به خصوص در افراد مبتلا بدون علامت از چند روش تشخیصی استفاده شود و نمونه های مختلف فرد بیمار مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، تشخیص، سرولوژی، مولکولی، سی تی اسکن.

مقدمه

کرونا ویروس به نام کووید-۱۹ در ووهان، استان هوئی، چین شروع شد و به سرعت در سراسر گسترش یافت جهان و توسط سازمان بهداشت جهانی^۲ به عنوان نگرانی جهانی اعلام شد (۱).

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، یک عفونت جدید توسط

نویسنده مسئول:

پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی ناجا، تهران، ایران.

پست الکترونیکی: jalili.shirin@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

¹ SARS-CoV-2 (COVID-2019)

² WHO

نفس، سرفه خشک، سردرد، حالت تهوع، استفراغ و اسهال در بیماران ایجاد کند (۷).

خصوصیت بارز این ویروس توانایی انتقال بالای آن بین افراد است که همین امر باعث شیوع شدید این بیماری در بین افراد شده است که این امر مرگومیر بالای ناشی از ابتلا به این ویروس را افزایش داده است. به طوری که شاهد یک پنومونی جهانی ناشی از ابتلا افراد به این ویروس هستیم که منجر به بروز یک معضل بزرگ بهداشتی در جهان شده است. از سوی دیگر به علت دوره نهفتگی ۲ تا ۱۴ روزه کووید-۱۹، قدرت انتقال بالا و شباهت علائم آن با سرماخوردگی در بیشتر افراد باعث افزایش انتقال و شیوع بیشتر در بین مردم می شود (۸). با توجه به مخاطرات پیش آمده ضرورت پیشگیری زودهنگام که به طبع ناشی از تشخیص درست و صحیح این ویروس، جهت کنترل آن و جلوگیری از شیوع بیشتر فصلی آن الزامی است. به همین دلیل است که تشخیص دقیق و سریع کرونا ویروس در تمامی نقاط جهان اهمیت روزافزونی پیدا کرده است و محققین فعال در این حوزه با بررسی روش های مختلف سعی در طراحی روش و کیت های تشخیصی هستند که بتواند در کمترین زمان ممکن با بیشترین دقت این ویروس را شناسایی نمایند. لذا در این مطالعه سعی شده است از جدیدترین مطالعه های صورت گرفته در خصوص کووید-۱۹ جهت استخراج راه های شناسایی و تشخیص این ویروس بهره برد. از این رو در این مطالعه سعی شده است استراتژی های فعلی که در تشخیص و شناسایی این ویروس بکار گرفته شده است مورد بررسی قرار گیرد شکل ۱ (۹).

تشخیص کووید-۱۹ از روی علائم بیماری

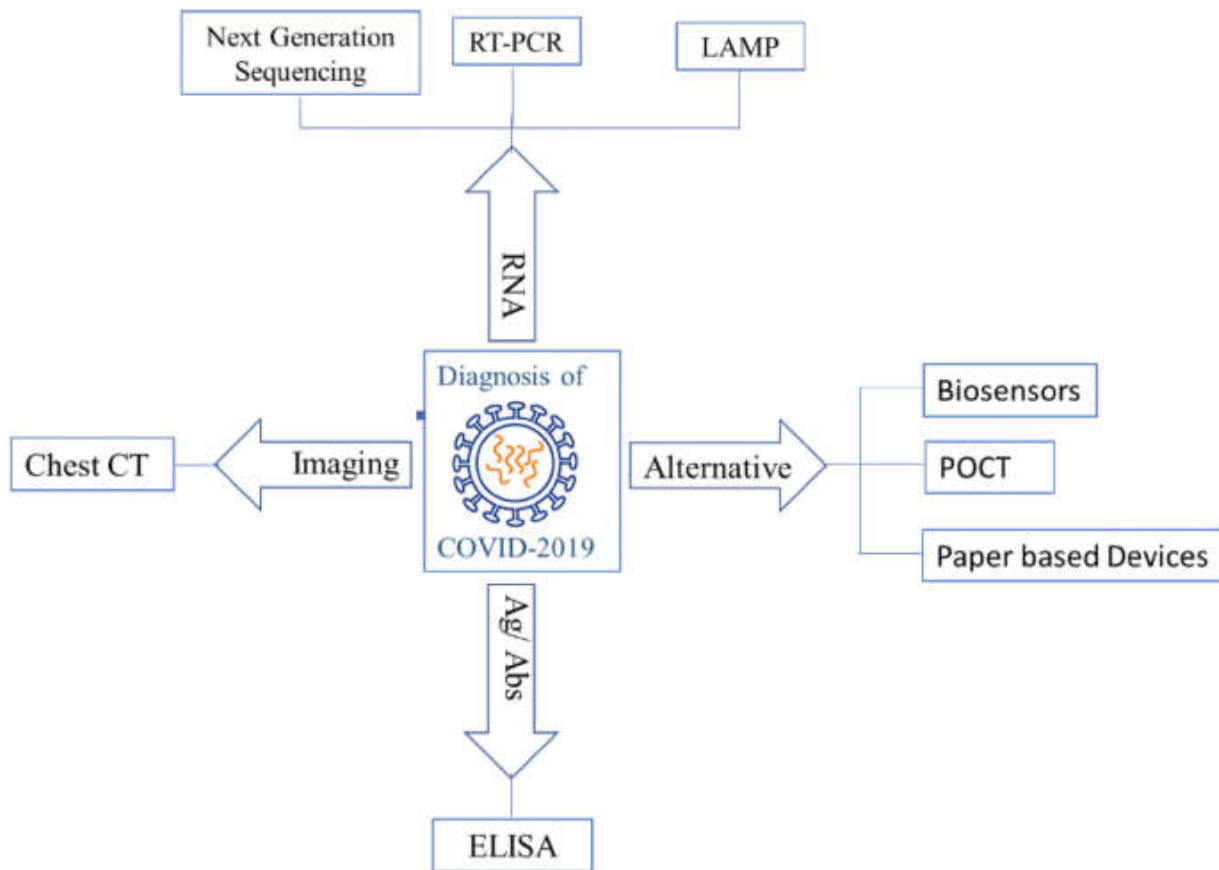
بیماران مبتلا به عفونت با علائم و نشانه های بالینی مثبت که به طور معمول مشکوک به این بیماری شده و به مراکز درمانی مراجعه می کنند با علائمی مانند تب بالای ۳۸/۵ درجه سانتی گراد، سرفه خشک، تنگی نفس و اسهال روبرو هستند که باید از نظر تنفسی معاینه شوند. در مطالعه Chen و همکاران، در مورد بیماران بیمارستان ووهان چین، از ۹۹ بیمار مبتلا به عفونت کووید-۱۹، ۵۱٪ حاوی بیماری های مزمن بودند که دارای علائم تب (۸۳٪)، سرفه (۸۲٪)، تنگی نفس (۳۱٪)، درد عضلانی (۱۱٪)، خستگی (۹٪)، سردرد (۸٪)، گلودرد (۵٪)،

کرونا ویروس ها، جزء ویروس های پاکت دار و دارای RNA تک رشته ای هستند که باعث عفونت های دستگاه تنفسی و دستگاه گوارش در انسان و حیوانات می شوند. این ویروس ها جزء بزرگترین RNA ویروس ها هستند که سایز ژنومی آنها بین ۲۶ تا ۳۲ کیلو باز است. شش نوع کرونا ویروس به عنوان ویروس های بیماری زای انسانی شناخته شده اند (۲). دو گونه مهم خانواده کرونا ویروس، سندرم تنفسی خاورمیانه^۱ و سندرم حاد تنفسی شدید^۲ که قادرند قسمت تحتانی دستگاه تنفسی را درگیر کنند و باعث مرگومیر در انسان شوند، می تواند انسان، شتر، خفاش، گاو و گربه را مبتلا کند و سبب عفونت های حاد و کشنده تنفسی در انسان می شود. مشترک بودن این ویروس ها بین انسان و حیوان و همچنین تنوع ژنتیکی بالا و نوترکیبی در ژنوم این ویروس ها باعث شیوع جهانی این بیماری شده است که اهمیت بالینی و بهداشتی این خانواده ویروسی را بیشتر گوشزد می کند (۳). NL63, OC43, 229E, HKU1, سایر سویه های کرونا ویروس ها هستند که باعث بیماری های غیر کشنده و سرماخوردگی در افراد با سیستم ایمنی ضعیف می شوند (۴). کووید-۱۹ که عضو جدید این خانواده است دارای شباهت ژنتیکی ۷۰ درصد با ویروس سارس و ۴۰ درصد با سایر گونه های انسانی است و باعث بیماری تنفسی با برخی از علائم شایع نزدیک به سرماخوردگی می شود. این ویروس ابتدا از حیوان به انسان در فروشگاه های مواد غذایی دریایی منتقل شد و در حال انتقال از انسان به انسان است (۵).

خانواده کرونا ویروس ها از نظر ژنوتایپی به ۴ جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا تقسیم بندی می شوند. کرونا ویروس های آلفا و بتا می توانند پستانداران را آلوده کنند و نوع گاما و دلتای این ویروس ها تمایل دارند که پرندگان را آلوده کنند، اما برخی از آنها می توانند هم چنین به پستانداران منتقل شوند. داده های اولیه نشان می دهد که خفاش ها محتمل ترین منبع اولیه شیوع کووید-۱۹ باشند که به ظاهر در دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین آغاز شده و به چند شهر و استان چین گسترش یافت (۶). این ویروس می تواند علائمی مانند گلودرد، لرزش، تب بالا، تنگی

1. MERS-CoV

2. SARS-CoV



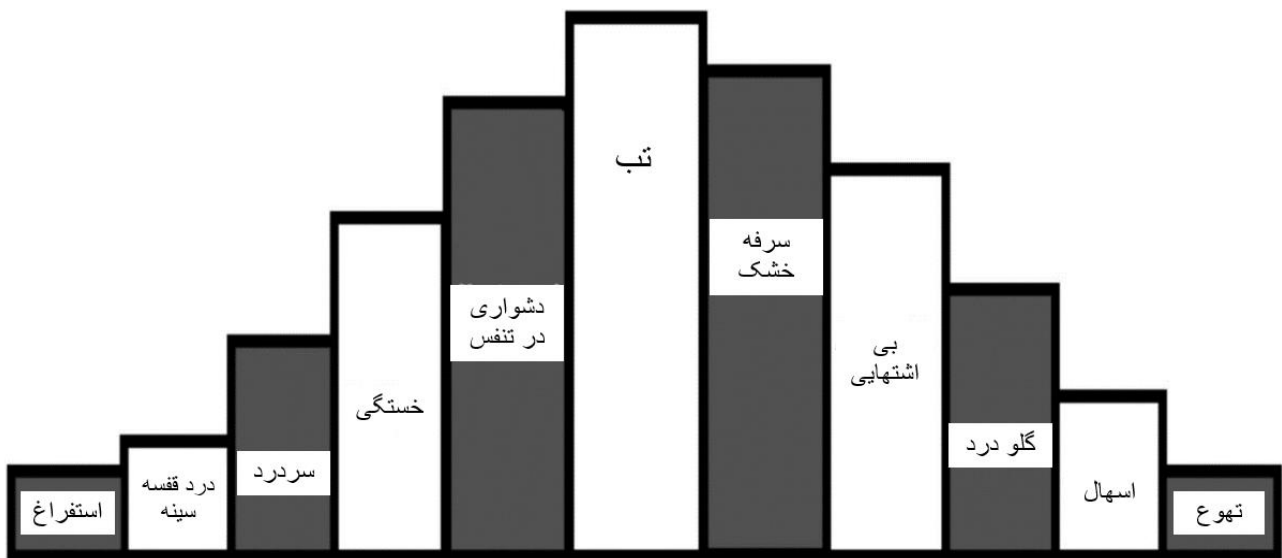
شکل ۱- روش های رایج در شناسایی و تشخیص کووید-۱۹ (۹).

تب (۹۸٪)، سرفه (۷۶٪)، خستگی (۴۴٪)، تولید خلط (۲۸٪)، سردرد (۸٪)، خلط خونی (۵٪) و اسهال (۳٪) داشتند (۱۲). علاوه بر این، نتایج بررسی علائم بالینی چهار بیمار کووید-۱۹ که به مرکز کلینیک بهداشت عمومی، چین مراجعه کرده بودند و ابتلای آن‌ها به کووید ۱۹ تأیید شده بود نشان می‌داد که بیش‌تر آن‌ها تب، خستگی و سرفه خشک و برخی از آن‌ها گرفتگی بینی، آبریزش بینی و اسهال داشتند (۱۳). در مطالعه دیگری که توسط Zhang و همکارانش بر روی ۱۳۸ بیمار بستری با تأیید ابتلای آن‌ها به کووید-۱۹ که در بیمارستان ووهان انجام شده است، نشان می‌دهد که شایع‌ترین علائم بیماران آلوده به ترتیب تب، خستگی، سرفه خشک، بی‌اشتهایی، آبریزش بینی، تنگی نفس، خلط گلو، اسهال، حالت تهوع، سرگیجه، سردرد، استفراغ و درد شکم هستند (شکل ۲) (۱۴).

آبریزش بینی (۴٪)، درد قفسه سینه (۲٪)، اسهال (۲٪) و حالت تهوع و استفراغ (۱٪) بودند (۱۰). در مطالعه دیگری که توسط Huang و همکارانش انجام شده است مشخص گردید که در ۹ زن باردار مبتلا به عفونت کووید-۱۹، علائم شامل تب (در هفت نفر از نه بیمار)، سرفه (در چهار مورد از نه بیمار)، درد عضلانی (در سه نفر از نه بیمار)، گلودرد (در دو نفر از نه بیمار)، اسهال (در یک نفر از نه بیمار) و تنگی نفس (در یکی از نه بیمار) شناسایی شد. با نمونه‌گیری و معاینه از نوزادان، نوزادان هیچ علائمی از کروناویروس نداشتند که نشان‌دهنده عدم وجود شواهدی برای انتقال مستقیم عفونت از مادر به فرزند است (۱۱).

مطالعه دیگری، در ۴۱ بیمار بیمارستانی در ووهان^۱ با عفونت کووید-۱۹ تأیید شده نشان داد که ۳۲٪ از بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی بودند و علائم بالینی مانند

¹. Wuhan



شکل ۲- رایج ترین علائم و نشانه‌ها بیماران مبتلا به کووید-۱۹

روش‌های تشخیصی کووید -۱۹ مبتنی بر تکنیک‌های سرولوژیکی

تکنیک‌های سرولوژیکی در مقایسه با روش‌های دیگر تشخیصی بیش‌ترین کاربرد را تشخیص عفونت‌ها دارند (۱۵). تعداد سلول‌های خونی مختلف، از جمله لکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، پلاکت‌ها و هموگلوبین‌ها، دستخوش تغییرهایی می‌شوند که می‌توانند نشانگر نوع و شدت بیماری باشند. کووید-۱۹ نیز باعث تغییر در سطح سلول‌های خونی در بیماران می‌شود. به‌عنوان مثال، در مطالعه Chen و همکاران، بر روی ۹۹ بیمار بستری مبتلا به عفونت کووید-۱۹، میزان لکوسیت‌ها در ۹٪ بیماران از حد طبیعی پایین‌تر بود و در ۲۴٪ بیماران میزان بالاتر از حد طبیعی بود؛ ۳۸٪ از بیماران میزان بالاتری از حد طبیعی نوتروفیل‌ها داشتند؛ ۱۲٪ بیماران کاهش پلاکت و در ۴٪ از بیماران میزان پلاکت‌ها بالاتر بود و میزان هموگلوبین و لنفوسیت‌ها کاهش یافته بود. در ۹۸٪ بیماران مقدار آلبومین کاهش یافته و در بیش از نیمی از بیماران گلوکز و لاکتات دهیدروژناز (LDH) افزایش یافته بود. همچنین افزایش قابل توجهی در نشانگرهای زیستی مرتبط با عفونت بیماران مانند اینترلوکین ۶، فریتین سرم، پروتئین واکنشی C (CRP) و میزان رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) دیده شد. یک مطالعه دیگر، بر روی

نمونه‌های خون ۱۰۹۹ نفر از بیماران آلوده به کووید-۱۹ از استان‌های مختلف چین، نشان داد در ۸۳/۲٪ از بیماران میزان لنفوسیت‌ها پایین‌تر از حد طبیعی بود، در ۳۶/۲٪ بیماران پلاکت پایین‌تر از حد طبیعی و میزان لکوسیت‌ها در ۳۳/۷٪ از بیماران آلوده پایین‌تر از حد معمول بوده است (۱۶). میزان CRP در بیش‌تر بیماران بسیار زیاد بود و هم‌چنین آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، کراتین کیناز و D-dimer در بیماران افزایش یافته است. مطالعه دیگری که در مورد بررسی عوامل سرولوژیک بالینی در ۱۴۰ بیمار آلوده ووهان با کووید-۱۹ انجام شد، نشان داد که ۶۸/۱٪ از بیماران میزان لکوسیت‌ها طبیعی بودند، میزان لنفوسیت‌ها در ۷۵/۴٪ از بیماران پایین‌تر از محدوده طبیعی بود و ۵۲/۹٪ از بیماران میزان ائوزینوفیل‌ها کاهش یافته است (۱۷). هم‌چنین، در بررسی عوامل خونی، میزان CRP و آمیلوئید سرم در ۹۰ درصد بیماران افزایش یافته بود و در ۴۳/۲٪ آن‌ها D-dimer و پروکلسیتونین سرم و کراتین کیناز نیز افزایش یافته است. در مطالعه دیگری که بر روی ۱۳۸ بیمار انجام شده بود، مشخص شده پارامترهای سرولوژی این بیماران دچار تغییرهای مشخصی شده‌اند. میزان گلبول‌های سفید و نوتروفیل این بیماران افزایش یافته و میزان لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها کاهش یافته است (۱۸). هم‌چنین افزایش میزان

برای تجزیه و تحلیل سرولوژیکی کووید-۱۹، کیت‌های الایزا^۴ حاوی نوکلئوپروتئین‌های ویروسی نیز می‌توانند برای تشخیص ایمونوگلوبولین‌ها مانند IgM و IgG استفاده شوند (۱۸). در مطالعه Zhang و همکاران، روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹، میزان آنتی‌بادی‌ها در روزهای اول پایین یا غیرقابل تشخیص بود اما در روزهای بعدی عفونت ناشی از این بیماری منجر به افزایش میزان آنتی‌بادی‌های IgM و IgG می‌گردد که می‌تواند در تشخیص عفونت مفید باشد (جدول ۱) (۱۹). به غیر از روش‌ها و کیت‌های طراحی‌شده مبتنی بر الایزا، روش‌های توربیدومتری، نفلومتری، ایمونوالکتروفورز، نورتابی شیمیایی، ELFA، CLIA، IFA و RIA روش‌های سرولوژی کاربرد دیگری جهت سنجش IgM و IgG تولیدشده در این بیماری هستند.

روش‌های تشخیصی کووید-۱۹ بر پایه روش‌های مولکولی مبتنی بر PCR

مطالعه مولکولی کووید-۱۹ مبتنی بر PCR یک روش آنزیمی برای تولید تعداد زیادی از ژن هدف است. از این روش به صورت گسترده برای تقویت مقادیر اندک مواد ژنتیکی به منظور ارائه نمونه کافی برای مطالعه‌های آزمایشگاهی استفاده می‌گردد (۲۱). به دلیل وجود طیف وسیعی از کاربردها، هم‌چنین حساسیت و اختصاصیت بالای این تکنیک، روش تشخیصی مبتنی بر PCR به یک روش معمول و قابل اعتماد برای تشخیص ویروس کرونا تبدیل شده است. به‌طور کلی، RNAی کرونا ویروس با رونویسی معکوس به cDNA منتقل می‌شود (۲۲). پس از آن، PCR انجام و به دنبال محصول PCR از طریق روش‌ها یا ابزارهای خاص تشخیصی مورد شناسایی قرار می‌گیرد. در این میان ژل الکتروفورزیس و توالی‌یابی ژنی روش‌های مرسوم بعد از PCR برای تشخیص کرونا ویروس‌ها هستند (۲۳)؛ اما به دلیل وقت‌گیر بودن فرآیند و هزینه بالا، این روش‌ها به‌طور معمول در نمونه‌های بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

در حال حاضر RT-PCR^۵ به علت اختصاصیت بالا روش پرفرمداری برای تشخیص کرونا ویروس‌ها است (۲۴).

D-dimer، کراتین کیناز، کراتین و LDH در فاکتورهای خون این بیماران نیز دیده شد. مطالعه، روی نمونه خون ۲۴ ناقل بدون علامت با تأیید کووید-۱۹، نشان داد در ۱۶/۷٪ از بیماران میزان لنفوسیت‌ها کاهش یافته بودند و در بیش‌تر بیماران میزان ALT، AST، CPR، D-dimer و کراتین کیناز افزایش یافته بودند (۱۹). مطالعه، بر روی ۴۱ بیمار نشان داد که ۶۳٪ از آن‌ها دارای تعداد لنفوسیت‌های زیر سطح طبیعی بوده و ALT، AST، D-dimer، بیلی‌روبین، کراتینین و LDH آن‌ها افزایش یافته است (۲۰). این مطالعه‌ها نشان می‌دهد که یک‌راه اولیه در تشخیص این بیماری بررسی تغییرهای سلول‌ها و فاکتورهای خونی است.

امروزه با روش‌های مختلفی از قبیل پرسپییناسیون در لوله موئینه، ایمنودیفیوژن هم‌آگلوتیناسیون و روش لاتکس آگلوتیناسیون مقدار CRP سرم را مشخص و اندازه‌گیری می‌کنند. ولی از بین آن‌ها روش لاتکس - آگلوتیناسیون از سایر روش‌ها متداول‌تر است. برای اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز نمونه خون به‌طور معمول از روش‌های کینتیکی از جمله تبدیل «لاکتات به پیرووات» یا «تبدیل پیرووات به لاکتات» استفاده می‌شود. با استفاده از روش الکتروفورز نیز ایزوآنزیم‌های مختلف لاکتات دهیدروژناز جداسازی می‌شوند. هم‌چنین با استفاده از روش‌های نورتابی شیمیایی^۱، کروماتوگرافی، جذب نور فرابنفش و فلورسانس^۲ می‌توان تغییرهای آنزیم‌های ALT و AST موجود در نمونه‌های خونی را اندازه‌گیری نمود. به‌منظور اندازه‌گیری آنزیم CK از روش‌های مختلفی مانند ایمونوالکتروفورز و کروماتوگرافی می‌توان استفاده نمود؛ اما این روش‌ها به لحاظ وقت‌گیر بوده به‌منظور تشخیص سریع و اورژانسی مفید نیستند. روش‌های دیگری که مورد استفاده قرار می‌گیرد روش‌های ایمونولوژیک نظیر استفاده از آنتی‌بادی نشان‌دار ضد آنزیم است که این روش نیز کمی وقت‌گیر است. روش دیگری که نسبت به سایر روش‌ها ارجحیت دارد روش مهار ایمنی^۳ است.

^۱.Chemiluminescence

^۲.Fluorescence and UV Absorbance ،

^۳.Immunoinhibition

^۴.ELISA

^۵.Real-time reverse transcriptase-PCR

ویروس می‌تواند باعث آلودگی افراد از طریق تنفسی، گوارشی، ادرار و سیستم خونی گردد، به همین دلیل توصیه می‌گردد جهت تشخیص کووید-۱۹ به‌خصوص در افرادی که فاقد علامت هستند نمونه‌های مختلف فرد مورد ارزیابی قرار گیرد (شکل ۳) (۲۷).

در مطالعه که توسط Chu و همکارانش روی نمونه‌های سواپ خلط و گلو از ۲ بیمار مشکوک انجام شده بود، هر دو نمونه از نظر وجود ویروس مثبت تشخیص داده شدند که نشان می‌دهد علاوه بر قطرات تنفسی انتقال از طریق خلط نیز صورت می‌پذیرد (۲۸).

روش‌های تشخیصی کووید-۱۹ بر پایه تکنیک LAMP

(LAMP) یک تکنیک بی‌نظیر به‌منظور تکثیر اسید نوکلئیک به‌صورت ایزوترمال با کارایی بالا است. از این روش برای تکثیر DNA و RNA با حساسیت و اختصاصیت قابل‌ملاحظه استفاده می‌شود که به‌طور معمول، ۴ آغازگر متفاوت برای شناسایی ۶ ناحیه متمایز در ژن هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد که به‌شدت به اختصاصیت روش می‌افزاید (۲۹). روش LAMP سریع است و به معرفها و دستگاه‌های گران‌قیمت نیازی ندارد. در نتیجه، استفاده از آزمون LAMP به کاهش هزینه تشخیص کرونا ویروس کمک کننده است (۳۰).

در اینجا، برخی از استراتژی‌های شناسایی کرونا ویروس بر پایه آزمون LAMP شرح داده خواهند شد که روش‌های پیشرفته در پیش‌آگهی‌های بالینی هستند. ژل الکتروفورزیز نیز به‌طور عمومی برای تشخیص انتهایی محصولات تکثیرشده مورد استفاده قرار می‌گیرد. Poon و همکارانش یک روش ساده از آزمون LAMP برای تجزیه و تحلیل سارس ارائه کردند. ORF1b منطقه‌ای از ژنوم ویروس سارس است که برای تشخیص سارس و تکثیر آن از طریق LAMP با حضور ۶ پرایمر انتخاب شد، پس از آن محصول‌های تکثیرشده توسط ژل الکتروفورزیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۳۱).

روش RT-LAMP یک روش مفید برای تشخیص و نظارت اپیدمیولوژیک بر روی ویروس مرس انسانی

علاوه بر این، Real-Time RT-PCR بسیار حساس‌تر از روش‌های مرسوم RT-PCR است و می‌تواند به تشخیص سریع عفونت کمک کند (۲۵). بعضی از بیماران علائم غیرمعمول کووید-۱۹ را در مراحل ابتدایی عفونت یا بیماری از خود نشان می‌دهند، از این‌رو جهت تأیید انتقال ویروس از طریق تنفسی و دهان و مدفوع، مطالعه‌های مولکولی برای شناسایی عامل ایجادکننده مورد نیاز است. برای مطالعه مولکولی کووید-۱۹ از نمونه‌های مختلف مانند سواپ گلو و رکتوم برای انجام Real-Time RT-PCR استفاده می‌شود. در مطالعه Zhang و همکاران روی بیماران مبتلابه کووید-۱۹، نتایج آزمایش سواپ گلو و رکتوم از این بیماران نشان می‌دهد که در هر دو نمونه ویروس تشخیص داده شده است. در این مطالعه، ۵۰٪ از سواپ‌های گلو و ۲۵٪ از سواپ‌های رکتوم در نمونه‌برداری‌های اولیه برای تشخیص مثبت بودند (۱۹). در طی روزهای بعدی، میزان سواپ‌های رکتوم مثبت (۷۵٪) در مقابل سواپ‌های مثبت گلو (۵۰٪) افزایش یافتند، این مسأله نشان می‌دهد که، تعداد بیش‌تر سواپ‌های مثبت گلو در روزهای ابتدایی عفونت نشان‌دهنده این است که عفونت کووید-۱۹ در مراحل ابتدایی در گلو بیش‌تر است و با گذشت زمان از بیماری میزان عفونت در سواپ‌های رکتوم بیش‌تر دیده می‌شود. در مطالعه Qian و همکاران از ۹۱ بیمار با تأیید کووید-۱۹، که فاقد علامت بودند، از آن‌ها سواپ‌های مقعدی و گلو تهیه شد و مشخص شد که در این بیماران تعداد مثبت سواپ‌های مقعدی نسبت به سواپ‌های گلو بیش‌تر است حتی مشاهده شد که بعضی از این افراد دارای سواپ‌های گلو منفی هستند اما نمونه‌های مقعدی آن‌ها مثبت است. پس از تکرار آزمون‌های مختلف مشخص شد نمونه‌های سواپ مقعدی نسبت به نمونه‌های گلو نقش مهم‌تری در تشخیص ویروس در بیماران بدون علامت دارند (۲۶).

در تست RT-PCR که توسط Peng و همکارانش بر روی نمونه‌های مختلفی از بیماران از جمله خون، ادرار، سواپ مقعد و گلو انجام شده بود، وجود ویروس کووید-۱۹ در تمامی نمونه‌ها مشاهده شده و نشان‌دهنده وجود ویروس در تمامی نمونه‌ها است که متذکر این نکته است که این



شکل ۳ - مهم‌ترین نمونه‌ها برای تشخیص کووید-۱۹

جهت تشخیص کرونا ویروس در نمونه‌های پزشکی استفاده می‌شود. نکته قابل توجه در خصوص کیت‌های طراحی شده بر پایه میکروآرای این است که چون این ویروس جهش‌پذیر است، طراحی کیتی که متناسب با این جهش‌ها باشد بسیار حائز اهمیت است. در این خصوص Guo و همکارانش موفق به طراحی میکروآرای خاصی در این زمینه شدند. این گروه موفق به ساخت یک میکروآرای پیشرفته برای کشف ۲۴ تک نوکلئوتید پلی‌مورف (SNP) که جهش‌های روی ژن (S) از کرونا ویروس را شناسایی می‌کند شدند. این گروه موفق شدند با دقت ۱۰۰٪ الگوهای متفاوت کرونا ویروس را شناسایی کنند (۳۵).

روش‌های تشخیصی کووید-۱۹ بر پایه تکنیک NGS
همان‌طور که ذکر شده است ویروس‌های RNA دار از تنوع زیادی برخوردار هستند، و آن‌ها مسبب بسیاری از بیماری‌های مهم عفونی در انسان و حیوانات از جمله آنفولانزا، هاری، انواع مختلفی از هیپاتیت عفونی، سندرم حاد تنفسی شدید (سارس)، تب خاکی کلاسیک، طاعون گاوی و برونشیت عفونی پرنده‌گان (IB) هستند.

نسل جدید توالی‌یابی (NGS) و فناوری میکروسکوپ الکترونی امروزه نقش اساسی در تشخیص دارند. علاوه بر این، روش NGS می‌تواند در همه حال نشان دهد که آیا پاتوژن جهش یافته است یا نه. کشف سریع ویروس‌های جدید با استفاده از فن‌آوری‌های NGS شامل DNA-Seq و RNA-Seq، تنوع ویروسی را به ما نشان داد (۳۶). شناسایی به‌موقع ویروس‌های جدید با استفاده از فناوری‌های NGS نیز برای کنترل بیماری‌های عفونی نوظهور ناشی از ویروس‌های جدید برای ما مهم است.

شناخته شده است، این روش جهت شناسایی ویروس مرس با استفاده از حداقل ۳/۴ کپی از RNAهای ویروس توسط Shirato و همکارانش توسعه یافته است. Shirato و همکاران روش RT-LAMP را با استفاده از یک پروب خاموشگر (QProbe) بهبود بخشیدند که عملکرد یکسانی با روش استاندارد Real-Time RT-PCR به‌منظور تشخیص ویروس مرس دارد (۳۲).

روش تشخیصی کووید-۱۹ بر پایه تکنیک میکروآرای

میکروآرای^۱ یک روش تشخیص سریع با توان بسیار بالا است. برای این کار، cDNA مربوط به ژنوم کرونا ویروس با کمک پروب‌های خاصی از طریق رونویسی معکوس از روی RNA کرونا ویروس تولید می‌شود (۳۳). سپس cDNAهای که دارای برجستگی هستند با الیگونوکلئوتیدهای فاز جامد که روی لام ثابت شده‌اند برای عمل هیبریداسیون مجاور می‌شوند و سپس عمل شستشو برای خارج‌سازی cDNAهای متصل نشده انجام می‌شود. در صورت مثبت بودن نمونه تهیه شده از بیمار، RNA کرونا ویروس می‌تواند از طریق پروب‌های خاص مستقر بر روی کیت شناسایی گردد. بنا به برتری روش میکروآرای جهت تشخیص ویروس از این روش می‌توان به شکل گسترده در تشخیص کرونا ویروس استفاده شود (۳۴).

در مطالعه که در زمینه طراحی میکروآرای جهت شناسایی کووید-۱۹ صورت گرفته است Guo و همکارانش موفق به طراحی یک الیگونوکلئوتید ۶۰ جفت بازی طبق توالی TOR2 ژنوم ویروس کووید-۱۹ شدند که به‌طور مؤثری

¹ Microarray

تغییرهای ساختمانی^۳، ضخیم شدن دیواره برونش^۴، اتساع عروق^۵، بزرگ شدن برونشها^۶، رتیکولاسیون^۷، الگوی سنگفرش دیوانهوار^۸، لنفادنوپاتی^۹ را نشان می‌دهد که دلیل بر وجود ناراحتی ریوی بوده و نیاز به تشخیص سریع و درمان دارد (۴۰، ۴۱).

مطالعه Bernheim و همکاران، بر روی سی‌تی اسکن (CT) قفسه سینه از ۱۲۱ بیمار مبتلابه کووید-۱۹ تأیید شده نشان داد که در ۶۰٪ بیماران هر دو ریه بیمار شده و ۱۰/۷٪ از بیماران فقط ریه راست درگیر بود و در ۵/۷٪ بیماران فقط ریه چپ درگیر بود. شایع‌ترین ناهنجاری‌های این بیماران شامل GGO، کانسالیدیشن، ضخیم شدن دیواره برونش و تغییرهای محیطی ریه بود (۴۲).

کووید-۱۹ می‌تواند لوب‌های مختلف ریه را بسته به شدت بیماری آلوده کند به‌عنوان مثال مطالعه توسط Chung و همکاران، در ۲۱ بیمار آلوده به کووید-۱۹ نشان داد که در ۵٪ از بیماران یک لوب درگیر بود، ۱۰٪ دو لوب درگیر، ۱۴٪ سه لوب درگیر، ۱۹٪ چهار لوب درگیر داشتند و ۳۸٪ هر ۵ لوب درگیر بوده است (۴۳).

GGO مناطقی مه‌آلود با اندکی افزایش تراکم در ریه‌ها بدن مبهم شدن برونش و عروق حاشیه‌ای تعریف می‌شود. در بررسی‌های اولیه از ۲۱ بیمار توسط Chung و همکاران، GGO در ۵۷٪ بیماران دیده می‌شد که اولین مشاهدات CT از بیماران کووید-۱۹ بود. مطالعه‌های انجام شده نشان داد که GGO به‌عنوان رایج‌ترین شیوه رادیوگرافی به میزان بالای ۹۸٪ وجود بیماری را نشان می‌دهد (۴۴).

الگوی رتیکولار^{۱۰} به‌عنوان ضخامت فضای بینابینی ریه در فضای بین لوبولی و خطوط بین لوبولی تعریف می‌شود. در بیماران مبتلابه کووید-۱۹ که دوره بیماری‌شان طولانی‌تر می‌شود این الگو می‌تواند افزایش پیدا کند (۴۵).

کرونا ویروس‌ها با منشأ خفاش باعث دو بیماری همه‌گیر سارس و مرس در قرن اخیر شده است که هر دو از خفاش‌ها منشأ گرفته‌اند. با این حال، تنوع ژنتیکی زیاد شناس ایجاد همولوگ‌های نوترکیب را در کرونا ویروس‌ها افزایش می‌دهد. PCR به‌عنوان یک روش معمول برای بسیاری از مطالعه‌های کنترلی، این تنوع را منعکس نمی‌کند. NGS در حال حاضر روش ترجیحی برای کشف ویروس با توالی ناشناخته از کرونا ویروس‌های خفاش باوجود تنوع ژنتیکی بالا است (۳۷). NGS روش گرانی است و همین مسئله مانع گسترش استفاده شده است. Lau و همکارانش از روشی بر پایه NGS و با کمی تغییر برای یافتن گونه‌های کرونا ویروس‌ها استفاده کردند. استفاده از این روش باعث کاهش هزینه توالی‌یابی و هم-چنین افزایش حساسیت شناسایی شده است (۳۸). این یافته‌ها نشان داد که این روش می‌تواند به‌صورت هدفمند مقرون‌به‌صرفه در مقیاس بزرگ و برای نظارت بر ژنوم کرونا ویروس‌های خفاش در حال حاضر مورد استفاده قرار گیرد.

تکنیک‌های رادیولوژی در تشخیص کووید-۱۹

روش‌های مولکولی تشخیص کووید-۱۹ زمان‌بر و احتمال داشتن جواب منفی کاذب برای آن‌ها وجود دارد که می‌تواند سلامت بیمار را به‌علت تأخیر در تشخیص درست و به‌موقع به خطر اندازد؛ بنابراین، ما نیاز به روش‌های سریع‌تر و مؤثرتر تشخیصی داریم.

تکنیک رادیولوژیک به نام مقطع‌نگاری رایانه‌ای قفسه سینه یا سی‌تی اسکن (CT)، یکی از راه‌های مؤثر تشخیص عفونت ویروسی در افراد مشکوک است که می‌تواند به‌ویژه در افراد بدون علائم بالینی و در تشخیص عفونت کمک‌کننده باشد (۳۹).

تصاویر رادیولوژیکی از ریه‌های بیماران مبتلابه کووید-۱۹ تأیید شده می‌تواند اطلاعات جامعی در مورد شدت عفونت ارائه دهد. تصاویر گرفته‌شده از ریه‌های بیماران مختلف ناهنجاری‌های مختلفی را در ریه‌های بیماران از جمله کدورت شیشه مات (GGO)، کانسالیدیشن^۱، نودول‌ها^۲،

¹ Consolidation

² Nodules

³ Architectural Distortion

⁴ Bronchial Wall Thickening

⁵ Vascular Enlargement

⁶ Traction Bronchiectasis

⁷ Reticulation

⁸ Crazy Paving Pattern

⁹ Lymphadenopathy

¹⁰ Reticular pattern

الگوی سنگفرش دیوانه‌وار، الگوی فضای بین لوبولی و خطوط بین لوبولی است که شبیه به سنگ‌فرش‌های نامنظم دیده می‌شوند. در مطالعه‌های اخیر در بیماران مبتلابه کووید-۱۹، ۳۶-۵٪ از افراد بیمار در ریه آن‌ها الگوی سنگفرش دیوانه‌وار مشاهده شد (۴۴).

نودول به یک گره به صورت گرد یا نامنظم یا چاله فرم اشاره دارد که قطر کم‌تر از ۳ سانتی‌متر دارد. طبق بررسی‌های انجام‌شده ۱۳-۳٪ از بیماران می‌توانند گره‌های نامنظم جامد چند کانونی را بروز دهند (۳۹). لنفادنوپاتی در واقع تورم غدد لنفاوی است که در آن یک یا تعدادی و یا همه غدد لنفاوی متورم می‌شوند. لنفادنوپاتی در ۸-۴٪ از بیماران مبتلابه کووید-۱۹ مشاهده شده است (۴۵). تجمع مایع پریکاردیال^۱ در واقع تجمع مایع بین قلب و کیسه اطراف قلب یا پری‌کاردیوم است که در ۵٪ از افراد مبتلابه کووید-۱۹ همراه التهاب دیده شده است (۴۲).

احتمال بروز جواب مثبت و منفی کاذب در زمینه

تشخیص کووید-۱۹

باید اظهار داشت که بعضی اوقات ویروس در خون و سوپ‌های مقعد شناسایی می‌شود اما در سوپ گلو یافت نمی‌شود، در نتیجه این بیماران می‌توانند به‌عنوان ناقل عمل کنند و عفونت را به افراد دیگر انتقال دهند که اهمیت آزمایش نمونه‌ها از منابع مختلف را برای تأیید عفونت نشان می‌دهد (۱۹).

عدم موفقیت روش‌های تشخیصی در ارزیابی وجود و یا عدم وجود ویروس در بدن، می‌تواند باعث منفی کاذب و مثبت کاذب به دلایل مختلف باشد. مهم‌ترین دلایلی که ممکن است در بروز جواب مثبت یا منفی کاذب در تشخیص کووید-۱۹ وجود داشته باشد عبارت‌اند از: نامناسب بودن روش جمع‌آوری نمونه‌های خلط، ناهمگن بودن خلط، آلوده شدن نمونه در طی نمونه‌گیری به‌علت وجود محیط آلوده هنگام نمونه‌برداری (که تأکید بر نمونه‌برداری در اتاق‌های خاص را نشان می‌دهد)، نمونه‌گیری توسط افراد بی‌تجربه و غیر ماهر، استفاده از تجهیزات آزمایشگاهی نامناسب، توجه نکردن به عفونت

ثانویه بیماران، نمونه‌برداری از محل نامناسب گلو در نمونه‌برداری سوپ گلو، ناکافی بودن میزان ویروس و غیرقابل شناسایی بودن با توجه به مراحل اولیه عفونت، ذخیره نادرست نمونه‌ها، کیت‌های تشخیصی نامناسب، روش‌های تشخیص نادرست و عدم سؤال تاریخچه بیماران که به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند. همگی این موارد مانع از تشخیص سریع و صحیح بیماری می‌شود که به طبع تأخیر در درمان بیماران را موجب خواهد شد (۴۶،۴۷).

درمان‌های رایج دارویی و غیر دارویی کووید-۱۹

علیرغم تلاش‌های علمی زیادی که در راستای تهیه دارو یا واکسن مناسب جهت درمان و پیشگیری بیماری کووید-۱۹ انجام شده است، متأسفانه تا به امروز گزینه درمانی موفق‌تری در این خصوص ارائه نشده است. زیرا تولید واکسن‌های ایمن و پایدار به‌علت این‌که دارای طیف گسترده‌ای هستند، همواره با مشکلات بزرگی روبرو هستند، از سوی تولید داروی جدید یک فرایند بسیار طولانی است، همین عوامل باعث شده است که تا به امروز یک کاندید مناسب درمانی برای این بیماری معرفی نشده است. علاوه بر موارد ذکر شده رفتارهای ناشناخته این ویروس و تظاهرات بالینی متفاوت این بیماری خود مزید بر علت است. لذا در شرایط کنونی این بیماری که دارای شیوع گسترده نیز است، غربالگری منظم و گسترده داروهای موجود با هدف انتخاب دارو یا ترکیب دارویی مناسب جهت مقابله با عوارض بالینی کروناویروس به-خصوص در شرایط حاد تنفسی، یکی از استراتژی‌های درمانی اتخاذ شده توسط پزشکان و محققان این حوزه بوده است. در این راستا داروهای نظیر نلفیناویر، پیتاوستاتین، پرامپانل و پرازیکونتل به‌عنوان داروهای که دارای فعالیت ضدویروسی علیه کووید-۱۹ هستند مورد استفاده در درمان برخی از بیماران قرار گرفته‌اند (۴۸).

هم‌چنین داروی کالترا که یک داروی ضد ایدز است توسط وزارت بهداشت چین جهت درمان بیماری کووید-۱۹ بکارگرفته شده است. داروهای لوپیناویر و ریتوناویر نیز که به‌تازگی در کره جنوبی جهت درمان بیماران مبتلابه کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گرفته‌اند، موجب کاهش قابل توجه تیر و ویروس و بهبود شرایط بیماران شده است (۴۹). رمدسیویر یک آنالوگ نوکلئوتیدی آدنوزینی با

¹ Pericardial effusion

تولید نکرده یا به هر دلیلی نمی‌تواند تولید کند، تزریق می‌شود، بدین ترتیب مشاهده شده است که با تزریق پلاسما بیماران بهبود یافته به فرد بیمار به منظور پاسخ به هوابرد بودن ویروس کووید-۱۹، اولین مطالعه در ایران و یکی از پنج مطالعه در دنیا تحت عنوان "بررسی حضور عامل بیماری کووید-۱۹ در هوای اتاق‌های ای‌سی‌یو بیمارستان امام خمینی شهر تهران" توسط Hasanvand و همکاران منتشر شد (۵۱). در این مطالعه به منظور بررسی هوابرد بودن این ویروس، تجهیزات استاندارد نمونه‌برداری هوا در فاصله حداقل دو تا پنج‌متری از تخت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و در ارتفاع حدود یک و نیم متری از کف نصب شدند. هم‌چنین پارامترهای جانبی دیگری از جمله تعداد ذرات معلق هوا، درجه رطوبت و دی‌اکسید کربن هم سنجش شد. بر اساس نتایج این تحقیق، در هیچ‌یک از نمونه‌های هوای اتاق‌های بیماران کرونایی، ویروس کووید-۱۹ مشاهده نشد و یافته‌های این مطالعه همانند نتایج مطالعه‌های انجام‌شده در سنگاپور، هنگ کنگ و ... بوده است. گرچه در این مطالعه ویروس کووید-۱۹ در هیچ‌کدام از نمونه‌های هوای داخل اتاق‌های بستری بیماران کووید ۱۹ مشاهده نشد؛ اما با توجه به این‌که تاکنون شواهد محدودی در دنیا در این زمینه منتشر شده است، انجام مطالعه‌های بیشتر و در نظر گرفتن شرایط مختلف بسیار ضروری است. این تحقیق جزء اولین مطالعه‌ها در دنیا در خصوص بررسی انتقال کووید ۱۹ از طریق هوا بوده است.

در بررسی دیگری که توسط Moradi و همکاران انجام شد، با برآورد و ارزیابی مبتنی بر مدل GAM پارامترهای نرخ انتقال وابسته به زمان، میزان بهبودی وابسته زمان، و میزان مرگ و میر وابسته زمان از شیوع بیماری کووید-۱۹ در چین، و با استفاده از تعداد عفونت‌های کووید-۱۹ در ایران، تعداد بیماران برای ماه آینده در ایران برآورد شد (۵۲). ارزش و اهمیت پیش‌بینی و برآورد شده در این مطالعه، تأکید بر زمان اوج اپیدمی، آمادگی بیمارستانی، اقدامات دولت و آمادگی عمومی برای کاهش تماس‌های اجتماعی است.

در مطالعه‌ای که توسط Eshrati و همکارانش انجام شده است عوامل مؤثر بر میزان مرگ و میر بیماران کووید-۱۹ بستری شده در آی‌سی‌یو مورد بررسی قرار گرفته است.

فعالیت ضد ویروسی علیه طیف گسترده‌ای از ویروس‌های RNA دار است که به‌تازگی مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است و به‌عنوان یک گزینه درمانی جهت معالجه بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در حال بررسی و گذراندن تست‌های بالینی است. نتایج اخیر نشان می‌دهد که رمدسیویر به‌همراه کلروکین در کنترل بیماری کووید-۱۹ در شرایط آزمایشگاهی مؤثر هستند و می‌تواند در درمان بیماری کووید ۱۹- مورد ارزیابی قرار گیرد (۵۰). علاوه بر ترکیب‌های دارویی که در بالا به آن‌ها اشاره شده است داروهای متفاوت دیگری از جمله کلروکین فسفات، ردیسیویر، فاویویر و ... نیز به‌عنوان کاندیدهای درمانی در حال بررسی هستند. پلاسما درمانی نیز یکی دیگر از گزینه‌های درمانی جهت درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است که در برخی از کشورها از جمله کشور ایران نیز بکار گرفته شده است. در این روش، پلاسمای افرادی بیمار بهبود یافته استخراج شده و جهت ایمنی-سازی غیرفعال استفاده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مطالعه‌های انجام شده در ایران

با توجه به این‌که بیماری کووید-۱۹ یک بیماری همه‌گیر و جهانی است و ابعاد مختلف زندگی بشر را تحت تأثیر قرار داده، یافتن روش‌های درمانی و پیشگیری‌های مناسب از اولویت‌های تحقیقاتی هر کشوری محسوب می‌شود. بر همین اساس کشور جمهوری اسلامی ایران نیز از این قاعده مستثنی نبوده و همگام با سایر کشورهای پیشرفته دنیا تحقیقات علمی و عملی خود را از همان روزهای اول شیوع بیماری در کشور شروع نموده است. چه بسا در بعضی از زمینه‌های تحقیقاتی از جمله پلاسما درمانی می‌توان گفت ایران جزء کشورهای پیش‌تاز در این زمینه بوده است. به‌طوری‌که می‌توان گفت روند پلاسما درمانی مبتلایان کرونا در ایران ۷ فروردین‌ماه، در بیمارستان مسیح دانشوری آغاز شد. به گزارش ایکننا به نقل از روابط عمومی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در بیمارستان مسیح دانشوری از ۷ فروردین‌ماه، طرح پلاسما درمانی بیماران مبتلا به کرونا در ایران آغاز شد. پلاسمای بیماران بهبود یافته کرونا، بلافاصله بعد از بهبودی که دارای مقادیر بالایی از آنتی‌بادی کووید-۱۹ است، به بیمارانی که تازه به کرونا مبتلا شده‌اند یا در حال گذراندن دوران بیماری هستند و بدن آن‌ها هنوز به میزان کافی آنتی‌بادی

براساس یافته های این مطالعه، میزان مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ بستری شده در بخش مراقبت های ویژه با بیماری های زمینه ای از جمله بیماری مزمن انسداد ریوی، دیابت و بیماری های کلیوی نسبت به سایر بیماران بالاتر است. لذا جهت کاهش میزان مرگ و میر باید به این بیماران و افرادی که دارای بیماری های زمینه ای هستند توجه بیش تری معطوف نمود (۵۳).

در مطالعه ای که توسط Nikoubakht و همکارانش انجام شده است، به اهمیت طراحی شیوه های خدمات مشاوره از راه دور در حوزه بیماری کووید-۱۹ اشاره شده است. به گونه ای که از این طریق با به حداقل رساندن حضور پزشکان متخصص و سایر همکاران حوزه درمانی در مواجهه با شرایط پر خطر، احتمال ابتلا برای کادر درمان از یک سو و مدت انتظار و میزان نیاز به ابزار محافظتی از سوی دیگر، به حداقل خواهد رسید (۵۴).

در مطالعه ای که بنا به درخواست مرکز نظارت بر مراقبت های پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران انجام شد، کلیه بیمارستان ها موظف شدند تا بیماران بستری شده با تشخیص کووید-۱۹ تأیید شده یا مشکوک را، ثبت کنند. در این بررسی که توسط Jalili و همکاران انجام شده است، ویژگی ها و میزان مرگ و میر مبتلایان این ویروس در ایران مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت (۵۵). نرخ بالای مرگ و میر با جمعیت بستری در بیمارستان مطابقت دارد. مطابق با مطالعه های دیگر، هیپوکسمی، تب و سرفه علائم مشترکی بودند که به عنوان عوارض مشترک در مورد این بیماران به ثبت رسیده است.

در خصوص مطالعه های انجام شده در زمینه تهیه واکسن به نقل از منبع خبری سلامت ایرنا، شرکت های دانش بنیان، موسسه رازی و پاستور در زمینه تولید واکسن کرونا تلاش های زیادی کرده اند و در سه تا چهار مورد همکاری مشترک، واکسن ها کمابیش مدل انسانی را پاس کرده و بزودی وارد مرحله ارزیابی بالینی می شوند. البته این که این واکسن یا در جهان چه زمانی به بازار می آید و آیا واکسنی که به بازار می آید، طول مدت ایمنی آن چقدر خواهد بود مورد تردید است. لذا تا زمانی که واکسن مؤثر

نیامده، مؤثرترین پدیده شستن دست ها، رعایت فاصله گذاری و شیوه نامه های بهداشتی است.

مطالعه هایی که در بالا به آن ها اشاره شده است بخش کوچکی از پژوهش های انجام شده در کشور ایران عزیزمان است. به امید روزی نه چندان دور که در سایه تلاش و همت محققان کشورمان شاهد پایان بیماری کووید-۱۹ در ایران و جهان باشیم.

نتیجه گیری

روش های مختلف تشخیصی مانند سرولوژیک، مولکولی و رادیولوژیکی می توانند به مراکز بهداشتی در تشخیص کووید-۱۹ کمک کنده باشند؛ امروزه روش های مولکولی و رادیوگرافی به عنوان روش های اصلی تشخیص بیماری کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می گیرند. تکنیک رادیولوژی به عنوان یکی از مناسب ترین روش های تشخیص عفونت ویروسی به علت داشتن سرعت و دقت بالا و جواب منفی کاذب کم تر در این زمینه شناخته شده است. لذا با توجه به شیوع بالای کووید-۱۹ و با در نظر داشتن دوره کمون ۲ تا ۱۴ روزه برای این بیماری تشخیص درست و به موقع این بیماری در مراحل اولیه بیماری نقش مهمی در کنترل شیوع بیماری و درمان بیماران خواهد داشت. لذا استفاده از روش های مؤثر در تشخیص عفونت کووید-۱۹ بسیار مهم است و در نجات زندگی بیماران بسیار حیاتی است و از انتقال عفونت به افراد دیگر و شیوع گسترده آن در جوامع بشری جلوگیری می کند. با توجه به این که گاهی اوقات ویروس در خون و سوپ های مقعد شناسایی می شود اما در سوپ گلو یافت نمی شود، در نتیجه این بیماران می توانند به عنوان ناقل عمل کنند و عفونت را به افراد دیگر انتقال دهند، لذا پیشنهاد می گردد که جهت تشخیص صحیح و به موقع این بیماری به خصوص در افراد مبتلا بدون علامت از چند روش تشخیصی استفاده شود و نمونه های مختلف فرد بیمار مورد ارزیابی قرار گیرد. هم چنین توصیه می گردد با توجه به نبود درمان و واکسن مؤثر، بهترین راه جهت مقابله با این بیماری، اجتناب از آلودگی و جلوگیری از انتشار آن از طریق اقدامات محافظتی و بهداشت شخصی است.

1. Q. Li *et al.*, "Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. A. R. Fehr and S. Perlman, "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis," *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1282, pp. 1–23, 2015, doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
3. G. Wong, W. Liu, Y. Liu, B. Zhou, Y. Bi, and G. F. Gao, "MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease," *Cell Host Microbe*, vol. 18, no. 4, pp. 398–401, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.chom.2015.09.013.
4. E. R. Gaunt, A. Hardie, E. C. J. Claas, P. Simmonds, and K. E. Templeton, "Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 48, no. 8, pp. 2940–2947, Aug. 2010, doi: 10.1128/JCM.00636-10.
5. J. Riou and C. L. Althaus, "Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020," *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 4, Jan. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.
6. "(PDF) History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus," *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/338934614_History_is_repeating_itself_a_probable_zoonotic_spillover_as_a_cause_of_an_epidemic_the_case_of_2019_novel_Coronavirus (accessed Aug. 29, 2020).
7. N. Chen *et al.*, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. B. Tang *et al.*, "Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.3390/jcm9020462.
9. R. Kumar, S. Nagpal, S. Kaushik, and S. Mendiratta, "COVID-19 diagnostic approaches: different roads to the same destination," *VirusDisease*, vol. 31, no. 2, pp. 97–105, Jun. 2020, doi: 10.1007/s13337-020-00599-7.
10. H. Chen *et al.*, "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records," *The Lancet*, vol. 395, no. 10226, pp. 809–815, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
11. C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. W. Z, C. X, L. Y, C. F, and Z. W, "Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment.," *Biosci. Trends*, vol. 14, no. 1, pp. 64–68, Feb. 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01030.
13. D. Kapetanios, "Review of 'Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China,'" p. 3, 2019.

14. J. Zhang *et al.*, “Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 88, p. 106861, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106861.
15. “(PDF) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/339581314_Clinical_Characteristics_of_Coronavirus_Disease_2019_in_China (accessed Aug. 29, 2020).
16. J. Zhang *et al.*, “Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China,” *Allergy*, vol. 75, no. 7, pp. 1730–1741, 2020, doi: 10.1111/all.14238.
17. Z. Hu *et al.*, “Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China,” *Sci. China Life Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 706–711, May 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
18. P. Zhou *et al.*, “Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin,” *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
19. W. Zhang *et al.*, “Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes,” *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no. 1, pp. 386–389, Jan. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
20. “Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China,” *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/339753498_Clinical_Features_of_Patients_Infected_with_the_2019_Novel_Coronavirus_COVID-19_in_Shanghai_China (accessed Aug. 29, 2020).
21. A. Balboni, L. Gallina, A. Palladini, S. Prosperi, and M. Battilani, “A real-time PCR assay for bat SARS-like coronavirus detection and its application to Italian greater horseshoe bat faecal sample surveys,” *ScientificWorldJournal*, vol. 2012, p. 989514, 2012, doi: 10.1100/2012/989514.
22. D. Adachi *et al.*, “Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay,” *J. Virol. Methods*, vol. 122, no. 1, pp. 29–36, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.jviromet.2004.07.008.
23. T. Y. Setianingsih *et al.*, “Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015–2016,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 86, pp. 102–107, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.022.
24. Z. Wan *et al.*, “A Melting Curve-Based Multiplex RT-qPCR Assay for Simultaneous Detection of Four Human Coronaviruses,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 11, Nov. 2016, doi: 10.3390/ijms17111880.
25. J. Y. Noh *et al.*, “Simultaneous detection of severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and related bat coronaviruses by real-time reverse transcription PCR,” *Arch. Virol.*, vol. 162, no. 6, pp. 1617–1623, 2017, doi: 10.1007/s00705-017-3281-9.
26. G.-Q. Qian *et al.*, “Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series,” *QJM Int. J. Med.*, vol. 113, no. 7, pp. 474–481, Jul. 2020, doi: 10.1093/qjmed/hcaa089.
27. L. Peng *et al.*, “2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples,” *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, preprint, Feb. 2020. doi: 10.1101/2020.02.21.20026179.

28. D. K. W. Chu *et al.*, "Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia," *Clin. Chem.*, vol. 66, no. 4, pp. 549–555, 01 2020, doi: 10.1093/clinchem/hvaa029.
29. Y. Mori, H. Kanda, and T. Notomi, "Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): recent progress in research and development," *J. Infect. Chemother.*, vol. 19, no. 3, pp. 404–411, Jan. 2013, doi: 10.1007/s10156-013-0590-0.
30. J. Kashir and A. Yaqinuddin, "Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19," *Med. Hypotheses*, vol. 141, p. 109786, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109786.
31. L. L. M. Poon *et al.*, "Rapid Detection of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus by a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay," *Clin. Chem.*, vol. 50, no. 6, pp. 1050–1052, Jun. 2004, doi: 10.1373/clinchem.2004.032011.
32. K. Shirato *et al.*, "Development of fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) using quenching probes for the detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus," *J. Virol. Methods*, vol. 258, pp. 41–48, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.jviromet.2018.05.006.
33. M. Shen *et al.*, "Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus," *J. Pharm. Anal.*, vol. 10, no. 2, pp. 97–101, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.02.010.
34. Q. Chen, J. Li, Z. Deng, W. Xiong, Q. Wang, and Y.-Q. Hu, "Comprehensive detection and identification of seven animal coronaviruses and human respiratory coronavirus 229E with a microarray hybridization assay," *Intervirology*, vol. 53, no. 2, pp. 95–104, 2010, doi: 10.1159/000264199.
35. X. Guo, P. Geng, Q. Wang, B. Cao, and B. Liu, "Development of a single nucleotide polymorphism DNA microarray for the detection and genotyping of the SARS coronavirus," *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 24, no. 10, pp. 1445–1454, Oct. 2014, doi: 10.4014/jmb.1404.04024.
36. M. Gaudin and C. Desnues, "Hybrid Capture-Based Next Generation Sequencing and Its Application to Human Infectious Diseases," *Front. Microbiol.*, vol. 9, Nov. 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.02924.
37. T. N. Wylie, K. M. Wylie, B. N. Herter, and G. A. Storch, "Enhanced virome sequencing using targeted sequence capture," *Genome Res.*, vol. 25, no. 12, pp. 1910–1920, Dec. 2015, doi: 10.1101/gr.191049.115.
38. S. K. P. Lau *et al.*, "Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome," *Virology*, vol. 367, no. 2, pp. 428–439, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.virol.2007.06.009.
39. T. Ai *et al.*, "Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases," *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32–E40, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
40. X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao, C. Zheng, F. Wang, and J. Liu, "Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing," *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E41–E45, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200343.
41. "(PDF) Clinical characterization and chest CT findings in laboratory-confirmed COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *ResearchGate*. <https://www.researchgate.net/publication/>

- 339789188_Clinical_characterization_and_chest_CT_findings_in_laboratory-confirmed_COVID-19_a_systematic_review_and_meta-analysis (accessed Sep. 01, 2020).
42. A. Bernheim *et al.*, "Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection," *Radiology*, vol. 295, no. 3, p. 200463, Feb. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200463.
43. M. Chung *et al.*, "CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)," *Radiology*, vol. 295, no. 1, pp. 202–207, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200230.
44. K. Li *et al.*, "The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia," *Invest. Radiol.*, 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
45. H. Shi *et al.*, "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 425–434, Apr. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
46. M. Wang *et al.*, "Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan," *medRxiv*, p. 2020.02.12.20022327, Feb. 2020, doi: 10.1101/2020.02.12.20022327.
47. L. Yang, "Clinical Reports on Early Diagnosis of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Stealth Infected Patients," *Sci. Res. Prepr.*, Feb. 2020, doi: 10.14293/S1111.000/000004.v1.
48. Z. Xu *et al.*, "Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation," *bioRxiv*, p. 2020.01.27.921627, Jan. 2020, doi: 10.1101/2020.01.27.921627.
49. J. Lim *et al.*, "Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 35, no. 6, p. e79, Feb. 2020, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
50. S. Mulangu *et al.*, "A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 24, pp. 2293–2303, Dec. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
51. S. Faridi *et al.*, "A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran," *Sci. Total Environ.*, vol. 725, p. 138401, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138401.
52. "A Model for COVID-19 Prediction in Iran Based on China Parameters." <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-15640> (accessed Aug. 16, 2020).
53. B. Eshrati, H. R. Baradaran, S. Erfanpoor, A. Mohazzab, and Y. Moradi, "Investigating the factors affecting the survival rate in patients with COVID-19: A retrospective cohort study," *Med. J. Islam. Repub. Iran MJIRI*, vol. 34, no. 1, pp. 618–626, Feb. 2020, doi: 10.34171/mjiri.34.88.
54. S. H. R. Faiz, T. Riahi, P. Rahimzadeh, and N. Nikoubakht, "Commentary: Remote electronic consultation for COVID-19 patients in teaching hospitals in Tehran, Iran," *Med. J. Islam. Repub. Iran MJIRI*, vol. 34, no. 1, pp. 217–218, Feb. 2020, doi: 10.34171/mjiri.34.31.
55. M. Jalili, P. Payandemehr, A. Saghaei, H. N. Sari, H. Safikhani, and P. Kolivand, "Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study," *Ann. Intern. Med.*, Jul. 2020, doi: 10.7326/M20-2911.