



Scan online to view this article

A review of the epidemiology and clinical signs of SARS-COV-2

Tohid Piri Gharaghie¹, Sheida Beiranvand¹, Abbas Doosti^{2,*}, Amir Hossein Ghadiri³, Sameh Haji Mohammadi⁴

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.
2. Biotechnology Research Center, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.
3. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.
4. Department of Electrical and Medical Engineering, Faculty of Engineering, Ivaneki Branch, Non-Profit University, Ivaneki, Iran.

Abstract

COVID-19, the disease caused by *SARS-CoV-2*, is a highly contagious disease. The World Health Organization has declared the ongoing outbreak to be a global public health emergency. Currently, the research on *SARS-CoV-2* is in its primary stages. Based on current published evidence, this review systematically summarizes the epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, treatment and prevention of *COVID-19*. It is hoped that this review will help the public to recognize and deal with *SARS-CoV-2*, and provide a reference for future studies.

Keywords: *COVID-19*, Coronavirus, Respiratory infection, Pneumonia

Corresponding author:

Biotechnology Research Center, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

Email: abbasdoosti@yahoo.com





مروری بر اپیدمیولوژی و علائم بالینی SARS-COV-2

توحید پیری قراقیه^۱، شیدا بیرانوند^۱، عباس دوستی^{۲*}، امیرحسین قدیری^۳، سامه حاجی محمدی^۴

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.
۲. مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.
۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران.
۴. گروه برق و مهندسی پزشکی، دانشکده فنی مهندسی، واحد ایوانکی، دانشگاه غیرانتفاعی، ایوانکی، ایران.

چکیده

COVID-19، بیماری ناشی از SARS-CoV-2، یک بیماری بسیار مسری است. سازمان بهداشت جهانی این بیماری را به عنوان یک پاندمی جهانی اعلام کرده است. در حال حاضر، تحقیقات در مورد SARS-CoV-2 در مراحل اولیه است. براساس شواهد منتشر شده، مطالعه حاضر بررسی سیستماتیک اپیدمیولوژی، مشخصات بالینی، تشخیص، درمان و پیشگیری از COVID-19 را خلاصه می کند. امید است که این بررسی به مردم کمک کند تا SARS-CoV-2 را بشناسند و با آنها مقابله کنند و مرجعی برای مطالعه های آینده فراهم کند.

واژه های کلیدی: COVID-19، کروناویروس، عفونت های تنفسی، پنومونی

مقدمه

هستند (۳،۱). برخی از کروناویروس ها مانند ویروس عامل SARS و ویروس عامل MERS خطرناک تر هستند و علائم شدیدتری ایجاد می کنند که ممکن است به موارد مرگبار ذات الریه (عفونت ریوی)، نارسایی کلیه و مرگ منجر شود. از زمان شیوع سندرم حاد تنفسی (SARS) در سال ۲۰۰۳، دو نوع کروناویروس انسانی جدید به نام های HKU-1 و -63 NL شناسایی شدند که هر دو عفونت تنفسی خفیفی ایجاد کرده و اپیدمی بالایی دارند. اما در سال ۲۰۱۲ سازمان جهانی بهداشت ۲ مورد پنومونی شدید اکتسابی را گزارش کرد که توسط یک کروناویروس بتای جدید ایجاد شده بود و بعدها به سندرم تنفسی حاد خاورمیانه (MERS-COV) تغییر نام داد (۲). میزان طبیعی و منشاء این ویروس ناشناخته بود و تحقیقات جهت یافتن راهکارهای درمانی این ویروس هنوز ادامه داشت تا این که ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ میلادی، عفونت شدید تنفسی این بار در شهر Wuhan استان هوپای کشور چین گزارش شد. در ابتدا بر اساس مشاهده ها این گونه به نظر می رسید که برخی از بیماران

ویروس های تنفسی یک خطر جدی برای امنیت سلامت افراد در سطح بین الملل هستند و می توانند منجر به اپیدمی های جهانی همراه با مرگ و میر و بار مالی بالا جهت درمان شوند. نمونه ای از این ویروس ها که همواره چالش های زیادی را به همراه داشته است کروناویروس ها بوده اند (۱). واژه کرونا از کلمه لاتین CORONA به معنی تاج یا هاله گرفته شده است. این واژه به مشخصه ظاهری ویرونها (شکل عفونی ویروس) که در زیر میکروسکوپ الکترونی دیده می شود، اشاره دارد که حاشیه ای از سطح بزرگ داشته و یادآور تصویری از یک تاج سلطنتی است. کروناویروس ها خانواده بزرگ ویروسی هستند که مسئول ایجاد کمابیش یک چهارم موارد سرماخوردگی

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.
پست الکترونیکی: abbasdoosti@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۸/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۲

حال مشکل عمده نگرانی در مورد این ویروس درصد بالای انتقال آن نسبت به سایر ویروس‌ها است. تلفات مرتبط با این ویروس جدید به‌طور عمده مربوط به افراد سالمند دارای بیماری‌های زمینه‌ای از جمله سیروز کبدی، فشار خون بالا، دیابت و بیماری پارکینسون بوده‌اند (۵).

تعریف، علائم و چگونگی پخش COVID-19

COVID-19 نوعی بیماری عفونی است که شایع‌ترین علائم آن تب، خستگی و سرفه خشک است. برخی از بیماران ممکن است درد و ناراحتی، احتقان بینی، آبریزش بینی، گلودرد یا اسهال داشته باشند. این علائم به‌طور معمول خفیف است و به‌تدریج شروع می‌شوند (۵). برخی از افراد آلوده شده اما علائم خاصی را بروز نداده و احساس ناخوشایندی ندارند. بیش‌تر افراد (حدود ۸۰٪) بدون نیاز به درمان خاص، از این بیماری بهبود می‌یابند (۳۵،۵). از هر ۶ نفری که مبتلا به COVID-19 می‌شوند، ۱ نفر به‌طور جدی بیمار شده و در تنفس دچار مشکل می‌شود. افراد مسن و افراد دارای مشکلات پزشکی اساسی مانند فشار خون بالا، مشکلات قلبی یا دیابت، بیش‌تر احتمال دارد به بیماری جدی مبتلا شوند. افراد مبتلا که دچار تب، سرفه و مشکلات تنفسی می‌شوند، باید به دنبال مراقبت پزشکی باشند (۶). این بیماری می‌تواند از فردی به فرد دیگر از طریق قطره‌های ریز منتشر شده از بینی یا دهان در هنگام سرفه یا عطسه و بازدم فرد بیمار منتقل شود. این قطره‌ها بر روی اشیاء و سطوح اطراف فرود می‌آید. سپس افراد دیگر با لمس این اجسام یا سطوح و سپس چشم، بینی یا دهان خود به این بیماری مبتلا می‌شوند. افراد هم‌چنین می‌توانند در صورت تنفس قطره‌ها از فرد مبتلا به COVID-19 که سرفه یا عطسه می‌کند، به این بیماری مبتلا شوند (۴۶،۶). خطر ابتلا به COVID-19 از افرادی که هیچ علامتی ندارند، بسیار پایین است. با این حال، بسیاری از افراد مبتلا فقط علائم خفیفی را تجربه می‌کنند. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد خطر ابتلا به COVID-19 از مدفوع فرد آلوده کم است (۷). در حالی که تحقیقات اولیه نشان می‌دهد که ویروس ممکن است در برخی

سابقه حضور یا کار در بازار عمده فروش ماهی و غذاهای دریایی را دارند. بازار مذکور بلافاصله در روز اول ژانویه ۲۰۲۰ تعطیل شد و اقدامات سلامت محیط و گندزدایی در آنجا به‌طور کامل به انجام رسید. چند روز بعد پس از رد تشخیص آنفلوآنزای فصلی، آنفلوآنزای پرندگان، آدنوویروس، کروناویروس سارس، کروناویروس مرس و سایر عوامل بیماری‌زا، در ۹ ژانویه ۲۰۲۰ یک کروناویروس جدید از زیرگونه بتا کروناویروس به‌عنوان عامل اصلی پاندمی تعیین شد (۳،۲). در ابتدا این ویروس به اختصار nCoV-2019 نام گذاری موقت شد تا مدتی بعد پس از به‌دست آمدن اطلاعات بیش‌تر از آن COVID-19 نامیده شد. اولین گزارش فوتی در مورد آن در ۱۱ ژانویه ۲۰۲۰ در چین گزارش شد و به‌تدریج گزارش موارد مثبت مبتلایان به این بیماری از کشورهای دیگر مثل تایلند، ژاپن، کره جنوبی، ایران، آمریکا و تایوان اعلام شده و امروز به یک اپیدمی و حتی بیش‌تر از آن به یک پاندمی و چالش بزرگ جهانی تبدیل شده است (۴). حاصل این همه‌گیری بزرگ، پر شدن تخت‌های بیمارستانی، خستگی مفرط تیم‌های درمانی، کمبود شدید وسایل حفاظت فردی، ابتلا کارکنان بیمارستان، کمبود نیروی انسانی و گسترش بیماری و نگرانی در شهرهای مختلف چین و برخی کشورهای جهان بود (۲۱،۴). این بیماری جدید یک بیماری قابل انتقال از حیوان به انسان محسوب می‌شود اما هنوز راه‌های انتقال، منشأ حیوانی، راه‌های پیشگیری، تظاهرات دقیق بالینی آن مشخص نشده است و نیاز به مطالعه‌های بیش‌تر دارد. هم‌چنین واکنش‌های تهیه شده برای درمان، ایمنی‌زایی مناسبی علیه nCoV-2019 ندارند و لذا پرسش از شرح حال سفر و تماس از بیماران تب دار و بیماران دارای علائم تنفسی نقش بسیار مهمی در برنامه پیشگیری و کنترل این بیماری دارد (۱۶،۵). علائم عمده بالینی ناشی از این ویروس شامل: تب، سرفه و اشکال در تنفس است. میزان کشندگی کروناویروس مقادیر متفاوتی را نشان می‌دهد، اما در مقایسه میزان مرگ و میر با ویروس MERS با درصد کشندگی ۳۵ درصد میزان بسیار پایینی است. با این

گروهی از محققان در خصوص nCoV-2019 در جدول ۱ نمایش داده شده است.

موارد در مدفوع وجود داشته باشد. شروع علائم بالینی این بیماری از ۱ تا ۱۴ روز و میانگین آن به طور معمول در حدود پنج روز است (۷,۶۰). نتایج تحقیقات

جدول ۱: تحقیقات اخیر و نتایج حاصل از آن‌ها در خصوص کروناویروس جدید یا nCoV-2019

منبع	نتایج	عنوان تحقیق	محقق
۱۲	نتایج این تحقیق بیانگر شباهت ۷۰٪ ژنومی nCoV-2019 با SARS-CoV است.	خصوصیات ژنومیک و اپیدمیولوژی nCoV-2019	Lu et al
۱۳	نتایج این تحقیق بیانگر مطابقت دومین‌های خارجی رسپتورهای nCoV-2019 با ویروس عامل سارس بوده و علاوه بر این قدرت ۹۶٪ این ویروس در انتقال آلودگی از فردی به فرد دیگر را بیان می‌کند.	شیوع پنومونی کروناویروسی جدید با منشأ احتمالی از خفاش	Zhou et al
۱۴	نتایج این گروه بیانگر مطابقت دومین‌های اتصالی رسپتورهای nCoV-2019 با رسپتورهای ACE2 در سلول‌های انسان است.	پنومونی کوروناویروس جدید از بیماران ذات الریه ای از چین	Zhou et al
۱۵	نتایج این تحقیق نشان داد که دومین اتصال دهنده گیرنده یا RBD دومین nCoV-2019 تعامل بسیار قوی‌ای با پروتئین S مولکول‌های ACE2 انسانی دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ACE2 نقش بسیار مهمی در ورود به سلول دارند.	شیوع کروناویروس جدید از زوهران و مدل سازی پروتئین S جهت بررسی خطر انتقال به انسان	Xu et al
۱۶	نتایج این تحقیق نشان از بیان بسیار بالای ACE2 بر روی مخاط حفره دهان و غنی شدن سلول‌های اپیتلیال زبان با این گیرنده است که بیانگر توانایی بالقوه حفره دهان برای ورود nCoV-2019 به سلول‌ها است.	بیان بالای گیرنده‌های ACE2 از nCoV-2019 در سلول‌های اپیتلیال مخاط دهان 2019	Hao Xu et al

است. اهمیت بیان ACE2 در حال حاضر مربوط به احتمال ورود COVID-19 از طریق گیرنده‌های اختصاصی آن است (۱۷,۱۶).

با توجه به نتایج حاصل از جدول فوق چنین به نظر می‌رسد که COVID-19 تمایل بیشتری به ورود به سلول‌های روده داشته باشد. این درحالی است که اولین بافتی که مورد حمله توسط این ویروس قرار می‌گیرد ریه است. زیرا پس از ورود ویروس از طریق مجرای دهان، اولین بافت اختصاصی هدف این ویروس ریه بوده و با توجه به بیان بالای ACE2 در این بافت، ورود ویروس تسهیل شده است (۱۶). از طرفی این ویروس توانایی ورود به بافت‌های مختلف بیان کننده ACE2 و ایجاد اختلال در آن‌ها را دارد که چنین به نظر می‌رسد فقط در موارد حاد این بیماری این اتفاق رخ می‌دهد (۴۴,۱۱).

با توجه به توانایی nCoV-2019 در آلوده کردن مخاط دهان، Hao Xu و همکارانش به منظور بررسی مسیرهای احتمالی عفونت nCoV-2019 در مخاط دهان، بیان ACE2 را در حفره دهان بررسی کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ACE2 علاوه بر این که می‌تواند در حفره دهان نیز بیان شود، بلکه در سلول‌های اپیتلیال حفره دهان بسیار غنی است که این امر شرایط را برای آلودگی بیشتر با nCoV-2019 فراهم می‌کند. به علاوه، میزان بیان ACE2 در سایت‌های مختلف دهانی نشان می‌دهد که بیان آن در سلول‌های زبانی بسیار بالاتر از لثه است. این نتایج حاکی از پتانسیل بالای حفره دهان و به خصوص زبان جهت عفونت و ورود nCoV-2019 است (۱۶). هم‌چنین میزان بیان ACE2 در سلول‌های مختلف اندام‌های گوناگون بدن متفاوت است. جدول ۲ بیانگر میزان بیان ACE2 در سلول‌های مختلف بدن

جدول ۲: میزان بیان گیرنده ACE2 در سلول‌های اپیتلیال مخاطی در اندام‌های مختلف (Hao Xu, 2020)

مقدار استاندارد بیان ACE2 در افراد سالم	میزان بیان ACE2 در بیماران COVID-19	اندازه نمونه	نام بافت
۱/۱۸۳	۹/۵	۵۱	روده
۲/۴۱	۹/۲	۱۲۹	کلیه
۳/۷۱	۸/۲۵	۳۵	شکم
۱/۱۶	۷/۲۳	۹	مجرای صفرا
۱/۳۵	۶/۸۶	۵۰	کبد
۱/۲۷	۶/۲۳	۳۲	حفره دهان
۰/۷۱	۵/۸۳	۱۱۰	ریه
۰/۶۴	۵/۶۵	۵۹	تیروئید
۱/۵۵	۵/۳۱	۱۱	مری
۱/۸	۵/۱۰	۱۹	مثانه
۰/۹۶	۴/۶۱	۱۱۳	سینه
۱/۱۲	۴/۳۷	۲۵	رحم
۱/۹	۴/۳۵	۵۲	پروستات

اعضای نوظهور این جنس است (۸). به‌طور معمول، آلفا-کروناویروس‌ها و بتا-کروناویروس‌ها توانایی آلوده کردن پستانداران را دارند و دامنه آلودگی کروناویروس‌های نوع گاما و دلتا محدود به پرندگان است. هر چند تعدادی استثناء در این بین وجود دارد (۳۶). تا قبل از سال ۲۰۱۹ فقط ۶ جنس از کروناویروس‌ها توانایی ایجاد بیماری در انسان‌ها را داشتند که علت اصلی عفونت‌های تنفسی بوده‌اند. اما در سال ۲۰۱۹، کروناویروس جدید یا COVID-19 که طبق آنالیز ژنوم متعلق به Betacoronavirus‌ها است، نیز می‌تواند دستگاه تنفسی تحتانی را عفونی کرده و باعث ایجاد ذات‌الریه شود. به‌طور کلی علائم آن خفیف‌تر از SARS و MERS بوده اما دامنه انتقال و همه‌گیری آن خیلی بیش‌تر است (۴۷، ۸). در جدول ۳

نوع پاتوژنز کروناویروس نوع بتا یا Betacoronavirus با حضور COVID-19

کروناویروس‌ها مربوط به زیرخانواده Coronavirinae از خانواده Coronaviridae از رده Nidovirales است و این زیر خانواده شامل چهار جنس: Alphacoronavirus، Betacoronavirus، Deltacoronavirus و Gammacoronavirus است. nCoV-2019 متعلق به خانواده کروناویروس‌ها، زیر خانواده کروناویروس‌ها و جنس بتاکرونا ویروس است. در این جنس علاوه بر کرونا ویروس جدید ویروس‌های HKU-1، OC-43، MERS، SARS هم قرار دارد (۸). دامنه میزبان و هم‌چنین مناطق گرمسیری، تغییرهای بسیاری را در بین انواع کروناویروس‌ها نشان می‌دهد. هدف ما در این قسمت فقط بررسی Betacoronavirus‌ها است که COVID-19 یکی از

انواع Betacoronavirus و قدرت بیماری‌زایی آن‌ها نشان داده شده است (۴۸،۸).

جدول ۳: قدرت بیماری‌زایی Betacoronavirus ها و COVID-19

ویروس	جنس	میزبان	علائم
CoV-HKU1	Beta	Human	پنومونی
SARS-CoV	Beta	Human	سندرم تنفس حاد شدید، ۱۰٪ میزان مرگ و میر
MERS-CoV	Beta	Human	سندرم تنفس حاد شدید، ۳۷٪ میزان مرگ و میر
COVID-19	Beta	Human	سندرم دستگاه تنفسی تحتانی، ۲٪ میزان مرگ و میر، تب، سرفه خشک
Bovine CoV/ENT	Beta	Cow	اسهال
Equine CoV/Obihiro 12-1	Beta	Horse	تب، بی‌اشتهایی، لکونی
MHV-A59	Beta	Mouse	پنومونی حاد و صدمات شدید رییه

به آنتی‌بادی و نام تجاری Viva Diad™ IgM, IgG Rapid Test ابتدا توسط دانشمندان چینی طراحی شد که می‌تواند وجود آنتی‌بادی علیه COVID-19 در بدن فرد مشکوک را ارزیابی کرده تا در صورت وجود آنتی‌بادی و مثبت بودن تست فرد مشکوک، بیمار مبتلا به COVID-19 تلقی شود (۵۲). اما با توجه به این‌که هنوز اطلاعات کافی از چرخه زندگی ویروس وجود ندارد و هم‌چنین تولید آنتی‌بادی حداقل پس از گذشت دو روز از ورود ویروس به بدن، این روش نمی‌تواند زیاد قابل اطمینان بوده و منفی بودن تست نشان دهنده سلامت فرد مشکوک نیست. در این مواقع در صورت داشتن ظن بالینی و وجود ضایعه‌های مشکوک در CT-SCAN تشخیص نهایی توسط RT-PCR انجام می‌گیرد (۵۵). این کیت بیش از این‌که برای تشخیص قطعی به کار رود، می‌تواند یا توجه به شرایط آن یعنی قیمت ارزان، پاسخ سریع، در غربالگری افراد مظنون به این بیماری و تشخیص ناقلین بدون علامت، به‌خصوص در مناطق محروم به کار رود. ضمن این‌که یکی از مشکلات عمده این بیماری که چالش بزرگی را ایجاد کرده درصد بالای ناقلین بدون علامت آن است که در پخش و

تشخیص آزمایشگاهی کروناویروس جدید (nCoV-2019)

در دست داشتن سابقه مسافرت افراد به کانون‌های آلودگی یا سابقه تماس آن‌ها با اشخاص درگیر بیماری مهم است. بیش‌تر اوقات مشکل بیمار سرماخوردگی تشخیص داده می‌شود و به منزل فرستاده می‌شود ولی در صورتی‌که علائم بیماری شدید باشد، تیم پزشکی ممکن است نمونه‌هایی از ترشحات بینی یا مخاط گلو و یا خون فرد را برای تشخیص دقیق‌تر بیماری تهیه نماید. در حال حاضر تنها روش تشخیص آزمایشگاهی کروناویروس جدید آزمایش تشخیص مولکولی RT-PCR است (۸). برای انجام این آزمایش کیت‌های تجاری مختلفی وجود دارد. با این حال فقط مراکز آزمایشگاهی محدودی قابلیت انجام این آزمایش را دارند. این مراکز از پروتکل‌های پیشنهادی سازمان جهانی بهداشت پیروی می‌کنند. در ایران آزمایشگاه ملی آنفلوآنزا (دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران) و آزمایشگاه پاسخ سریع انستیتو پاستور ایران آزمایشگاه‌های مرجع انجام آزمایش کروناویروس جدید هستند. با این وجود در حال حاضر کیت تشخیص زودهنگام COVID-19 با روش ایمونوسنجی با توجه-

همچنین برای افزایش احتمال شناسایی ویروس، گرفتن هم‌زمان دو سواب نازوفارنژیال و اوروفارنژیال و قرار دادن هر دو در یک لوله حاوی محیط مخصوص انتقال یا VTM می‌تواند نتایج بهتری را به دست دهد. علاوه بر این برای تهیه نمونه بخش فوقانی دستگاه تنفسی باید از سواب استریل داکرون، نایلون یا پلی استر و محیط مخصوص VTM استفاده شود. در جدول ۴ نمونه‌های بالینی که ممکن است از بیماران علامت‌دار مشکوک به کروناویروس جدید گرفته شود به همراه شرایط انتقال، مدت زمان و شرایط نگهداری تا پیش از انجام آزمایش درج شده است (۷).

همه‌گیری این بیماری نقش عمده‌ای را ایفا می‌کند (۷). نیازسنجی در مورد لزوم انجام آزمایش تشخیصی nCoV-2019 در همه یا تعدادی از آزمایشگاه‌های شبکه آزمایشگاهی آنفلانزا و یا در سایر آزمایشگاه‌های دولتی و خصوصی و همچنین تصمیم‌گیری در این مورد بر عهده مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر است. نمونه‌های اصلی برای انجام آزمایش تشخیص مولکولی کروناویروس جدید، نمونه مجاری تنفسی فوقانی شامل سواب نازوفارنژیال یا سواب اوروفارنژیال و نمونه مجاری تنفسی تحتانی شامل خلط /خلط القایی، آسپیره اندوتراکتال و لاواژ برونکوالوئولار است (۶۴).

جدول ۴: نمونه‌های بالینی که ممکن است از بیماران علامت‌دار مشکوک به کروناویروس جدید گرفته شود (برگرفته از رفرنس ۷)

توضیحات	شرایط نگهداری تا زمان انجام آزمایش	شرایط انتقال به آزمایشگاه	وسیله نمونه برداری	نوع نمونه
باید سواب‌های نازوفارنژیال و اوروفارنژیال، هر دو، در یک لوله قرار داده شوند تا تعداد ویروس افزایش پیدا کند.	≤ 5 days: 4 °C >5 days: -70 °C	۴°C	سواب های داکرون یا پلی استر	سواب نازوفارنژیال و سواب اوروفارنژیال
اگرچه نمونه رقیق می‌شود اما همچنان ارزش تشخیصی دارد	≤ 48 hours: 4 °C >48 hours: -70 °C	۴°C	ظرف استریل	لاواژ برونکوالوئولار
از این‌که نمونه مربوط به قسمت تحتانی دستگاه تنفسی می‌شود اطمینان حاصل شود.	≤ 48 hours: 4 °C >48 hours: -70 °C	۴°C	ظرف استریل	خلط
---	≤ 48 hours: 4 °C >48 hours: -70 °C	۴°C	ظرف استریل	آسپیره اندوتراکتال، آسپیره نازوفارنژیال یا شستشوی بینی
---	≤ 24 hours: 4 °C >24 hours: -70 °C	۴°C	ظرف استریل حاوی سرم فیزیولوژی	بیوپسی یا اتوپسی بافتی شامل بافت ریه
(در صورتی که آزمایش سرولوژی وجود داشته باشد) دو نمونه گرفته شود: فاز حاد: هفته اول بیماری هفته بعد - فاز نقاهت: ۲ از نمونه اول	≤ 24 hours: 4 °C >24 hours: -70 °C	۴°C	لوله جمع آوری خون با جدا کننده سرم (برای بالغین ۳ الی ۵ میلی‌لیتر خون کامل گرفته شود)	سرم (دو نمونه سرم که اولی مربوط به مرحله حاد بیماری و دومی مربوط به دوره نقاهت باشد)
---	≤ 24 hours: 4 °C >24 hours: -70 °C	۴°C	ظرف جمع آوری ادرار	ادرار
به‌منظور انجام آزمایش تشخیص آنتی‌ژن (در صورتی که وجود داشته باشد) به‌خصوص در هفته اول بیماری.	≤ 24 hours: 4 °C >24 hours: -70 °C	۴°C	لوله جمع آوری خون تام	خون کامل

تشخیص ابتلا به بیماری تنفسی ناشی از کروناویروس جدید از طریق مثبت شدن نتیجه آزمایش تشخیص مولکولی بر روی یکی از نمونه‌های تنفسی اصلی در یکی از آزمایشگاه‌های مرجع است.

میزان خطر و مدت ماندگاری کروناویروس جدید (COVID-19) بر روی سطوح

با وجود این‌که بیش‌تر ویروس‌های کرونا موجب بروز علائم خفیف سرماخوردگی نظیر آبریزش بینی یا گلو درد می‌شوند، انواع خطرناک‌تر آن مانند سارس باعث سندرم حاد تنفسی شده و زمینه بروز ذات‌الریه را فراهم می‌کند و می‌تواند حتی موجب مرگ شود. COVID-19 ویروس جدیدی است که تاکنون جان صدها نفر را گرفته است (۱۸). ابتلای میلیون‌ها نفر به این ویروس گزارش شده است. تعداد زیاد نمونه از بیماران مبتلا به این ویروس در آزمایشگاه‌های کشورهای مبتلا و سازمان جهانی بهداشت بررسی شده

است (۵). از آنجایی‌که عفونت با خانواده‌های ویروس کرونا منجر به عفونت تنفسی ملایم می‌شود، تا قبل از سال ۲۰۰۳ چنین انتظار می‌رفت که عفونت‌های حادی را از این خانواده شاهد نباشیم، اما اپیدمی با SARS-CoV، MERS-CoV و حالا nCoV-2019 نشان داد که ویروس‌های این خانواده تمایل به ایجاد بیماری‌های جدی‌تری دارند (۱۴). این ویروس‌های جدید به‌احتمال از پستاندارانی مثل خفاش به انسان منتقل می‌شوند. دوره کمون بیماری nCoV-2019 جدید ۲ تا ۱۴ روز است. Wang و همکاران در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که کروناویروس-های انسانی تا میانگین حدود ۹ روز می‌توانند بر روی سطوح زنده بمانند و هم‌چنان قدرت عفونت‌زایی خود را حفظ کنند. جدول ۵ قدرت ماندگاری COVID-19 را بر روی سطوح مختلف نشان می‌دهد (۷،۶).

جدول ۵: قدرت ماندگاری COVID-19 بر روی سطوح مختلف برگرفته از رفرنس شماره ۷

سطح	قدرت ماندگاری برحسب روز	دما (برحسب درجه سانتی‌گراد)
استیل	۳ تا ۲۸ روز	۲۰
آلومینیوم	۸ ساعت	۲۰
چوب	۴ روز	۲۰
کاغذ	۵ روز	۲۰
شیشه	۴ روز	۲۰
پلاستیک	۲ روز	۲۰
PVC	۵ روز	۲۰
دستکش لاتکس	۸ ساعت	۲۰
گان	۲ روز	۲۰
سرامیک	۵ روز	۲۰
تفلون	۵ روز	۲۰

حالت‌های بالینی بیماران nCoV-2019

nCoV-2019 جدید در اغلب بیماران به شکل یک بیماری تنفسی بدون عارضه تظاهر می‌یابد و در برخی بیماران می‌تواند به شکل عوارض ریوی (پنومونی خفیف، پنومونی شدید، نارسایی حاد تنفسی)، شوک

سپتیک و در موارد معدودی منجر به فوت بیمار گردد. اغلب بیماران فوت شده از گروه سالمندان و یا بیماران مبتلا به نقص ایمنی بوده‌اند. در جدول ۶ حالت‌های مختلف بالینی به صورت خلاصه گزارش شده است (۷).

جدول ۶: حالت‌های مختلف بالینی مربوط به بیماران nCoV-2019

حالات بالینی	توصیف حالت
بیماری بدون عارضه	<ol style="list-style-type: none"> بیمار دارای عفونت حاد تنفسی فوقانی بدون عارضه (بدون نشانه‌های شوک، سپسیس، دهیدراتاسیون و تنگی نفس) ممکن است گاهی بدون تب، سرفه، گلودرد، احتقان بینی، بی حالی، سردرد یا درد عضلانی باشد.
پنومونی خفیف	<ol style="list-style-type: none"> بالغین مبتلا به پنومونی که نشانه‌های پنومونی شدید را ندارد. کودک مبتلا به پنومونی غیرشدید که دارای سرفه یا دشواری خفیف تنفس به همراه تنفس سریع باشد (بدون نشانه های پنومونی شدید) تنفس سریع: زیر ۲ ماه (بیشتر از ۶۰ تنفس در دقیقه)، ۲ ماه تا ۱۱ ماه (بیشتر از ۵۰ تنفس در دقیقه)، یکسالگی تا ۵ سالگی (بیشتر از ۴۰ تنفس در دقیقه)
پنومونی شدید	<ol style="list-style-type: none"> بالغین: تب یا نشانه‌های بالینی مطرح کننده عفونت تنفسی، به همراه یکی از نشانه‌های: سرعت تنفس بیشتر از ۳۰ بار در دقیقه، دیسترس تنفسی شدید، یا SpO2 کم‌تر از ۹۰٪ کودک دارای سرفه یا دشواری تنفس به همراه یکی از: سیانوز مرکزی یا SpO2 کم‌تر از ۹۰٪، دیسترس شدید تنفسی (نفس نفس زدن یا تورفتگی شدید قفسه صدری هنگام تنفس)، نشانه‌های دال بر پنومونی به همراه علائم خطر عمومی مانند ناتوانی در شیر خوردن یا نوشیدن، بی حالی شدید یا کاهش سطح هوشیاری، یا تشنج
سندرم نارسایی حاد تنفسی (ARDS)	<ol style="list-style-type: none"> شروع: شروع جدید یا بدتر شدن نشانه‌های تنفسی مزمن در عرض یک هفته از شروع اولین علائم بیماری تصویربرداری (رادیوگرافی، سی تی اسکن، اولتراسوند قفسه صدری): کدورت دو طرفه، که توسط افیوژن، کلاپس ریوی یا لوبار، یا ندول های ریوی به طور کامل قابل توجیه نباشد. منشاء ادم ریوی: نارسایی تنفسی که به طور کامل با نارسایی قلبی یا اضافه حجم مایع یا overload قابل توجیه نباشد. نیاز به ارزیابی بیشتر (مانند اکوکاردیوگرافی) دارد تا علل هیدروستاتیک ادم ریوی رد شوند. سطح اکسیژن بدن (بالغین): <ul style="list-style-type: none"> ARDS خفیف: PaO2/FiO2 بیش‌تر از ۲۰۰ mmHg و کم‌تر یا مساوی ۳۰۰ mmHg ARDS متوسط: PaO2/FiO2 کم‌تر یا مساوی ۱۰۰ mmHg

درمان های دارویی حال حاضر برای درمان پنومونی- های ویروسی یا ARDS به طور روتین به این شکل است که نبایستی کورتون تجویز شود.

خطر ویروس COVID-19 برای افراد دارای ریسک فاکتور

افراد دارای ریسک فاکتور به افرادی گفته می‌شود که دارای بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، نارسایی‌های قلبی، بیماری‌های خود ایمن بوده و یا دارای سیستم ایمنی ضعیفی به واسطه مصرف سیگار و قلیان هستند. گزارش شده که احتمال ابتلا به بیماری COVID-19 در بیماران دیابت حدود دو تا سه برابر بیشتر است. اگر بیماران دیابتی به این ویروس مبتلا شوند به علت

تغییرهای زیاد قند خون، درمان آن بسیار سخت‌تر خواهد بود (۶۰). هم‌چنین این بیماران علائم به نسبت شدیدتری را بعد از عفونت ویروسی از خود نشان می‌دهند. در بیماران دیابتی سیستم ایمنی به تدریج آسیب می‌بیند و از این رو جنگ با ویروس برای چنین بیمارانی سخت‌تر خواهد شد. هم‌چنین نتایج پژوهش‌ها حاکی از آن است که ویروس در محیطی که غلظت قند بیش‌تر باشد، بهتر تکثیر می‌یابد و برای زمان به نسبت طولانی‌تری باقی می‌ماند (۵۴). پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد که میزان حضور گیرنده غشایی ACE2 که راه ورود COVID-19 به سلول بدن است، در بیماران قلبی عروقی در مقایسه با افراد سالم بیش‌تر است. هم‌چنین داروهای کنترل کننده فشار

خون که به طور معمول سیستم رنین- آنژیوتانسین را هدف قرار می دهند، میزان تولید ACE2 را در بدن بالا می برند. از این رو خطر ابتلا به ویروس COVID-19 در افرادی که این داروها را مصرف می کنند به علت افزایش میزان حضور پروتئین ACE2 و در نتیجه افزایش میزان گیرنده های مستعد ورود COVID-19 بسیار بالا است (۵۲). هم چنین در گزارش هایی که در مورد ویروس های SARS و MERS وجود دارد نشان می دهد که این خانواده از کروناویروس ها می تواند باعث میوکاردیت حاد و نارسایی های قلبی شود. لذا شواهد حاکی از امکان ابتلای بیشتر و هم چنین خطر بیشتر این ویروس برای افراد دارای نارسایی هایی قلبی است (۵۵). تاکنون مطالعه های بسیاری در خصوص زیان بار بودن مصرف سیگار و تأثیر آن بر ضعف سیستم ایمنی بدن گزارش شده است. از طرفی مطالعه های اخیر حاکی از آن است که دود سیگار باعث افزایش ظهور ACE2 که به عنوان گیرنده غشایی ویروس COVID-19 است، در مجاری و کیسه های هوایی ریوی می گردد. از این رو افراد سیگاری به مراتب بیشتر از دیگران مستعد ابتلا به COVID-19 هستند. گزارش ها حاکی از آن است که این افراد هنگام آلودگی، علائم به نسبت شدیدتری را از خود بروز می دهند. این نتایج نشان می دهد که افراد سیگاری نسبت به افراد عادی بیشتر در معرض ابتلا به COVID-19 هستند و این افراد به علت داشتن سیستم ایمنی ضعیف تر درصد مرگ و میر بالاتری را دارند (۵۶).

اپیدمیولوژی کروناویروس جدید (nCoV-2019)

مطالعه های متعدد اطلاعاتی اساسی در مورد اپیدمیولوژی COVID-19 ارائه می دهد، اما محدودیت هایی از جمله توانایی محدود در تعیین زمان عفونت وجود دارد. این امر شناسایی و شمارش عفونت های خفیف و بدون علامت را دشوار می کند. مطالعه های فعلی در خصوص عفونت این ویروس در بزرگسالان نشان می دهد که تمام اقسام جمعیت به طور کلی به COVID-19 حساس هستند و شدت بیماری مطابق با SARS و MERS بوده، با سن و سال و

بیماری های زمینه ای (فشار خون، دیابت، قلب و عروق) ارتباط مثبت دارد. در ابتدای شیوع کروناویروس جدید، مطالعه ای ۴۱ مورد از افراد مبتلا در ووهان را گزارش کرد که در این میان ۲۷ مورد (۶۶٪) سابقه حضور در بازار غذاهای دریایی در جنوب چین را داشتند. این گزارش برای اولین بار ذکر کرد که COVID-19 ممکن است توانایی سرایت از فردی به فرد دیگر داشته باشد (۶۶). پیرو این، در مطالعه ای دیگر که به بررسی ۱۲۹ بیمار مبتلا به COVID-19 در یک بیمارستان پرداخته شد، مشخص شد که بیماری در مردان مسن و افراد دارای بیماری های زمینه ای می تواند به سرعت منجر به عفونت شدید تنفسی مانند سندرم حاد تنفسی (ARDS) شده و حتی تهدید کننده زندگی افراد باشد (۶۷). تعدادی از مطالعه ها نیز بر روی جمعیت کودکان متمرکز شده است. از آنجا که سیستم ایمنی کودکان تکامل نیافته، مستعد ابتلا به عفونت دستگاه تنفسی هستند و علائم آن ها نیز متنوع تر است. بنابراین تشکیل آنتی بادی در جمعیت کودکان با مشکل مواجه شده و مطابق با گسترش اپیدمی، تعداد کودکان مبتلا نیز به تدریج افزایش یافته است. عفونت این ویروس حتی در نوزادان نیز گزارش شد و اکنون موارد شدیدی از این بیماری در کودکان وجود دارد. در حال حاضر، هیچ گزارش واضحی از چگونگی روند بیماری در کودکان وجود ندارد. موارد زیادی از کودکان آلوده به ویروس کرونا، به ویژه در ۲۶ ژانویه سال ۲۰۲۰، هنگامی که یک کودک ۹ ماهه در پکن از طریق تماس نزدیک خانواده آلوده شد، گزارش شده است. مسیر انتقال در کودکان، به طور عمده مشابه بزرگسالان توسط قطره های تماسی و تنفسی است (۶۸). از این رو، نظارت بر سیستم بهداشت عمومی و تأثیر آن بر نوزادان و کودکان بسیار مهم است. اگرچه شیوع و انتقال این بیماری تماسی است اما دانشمندان گزارش کردند که ویروس کرونا جدید به احتمال زیاد به بیماری تنفسی فصلی تبدیل می شود که منجر به عفونت و مرگ می شود (۶۹). این ویروس در زمستان به واسطه سرما و خشکی هوا سریع تر گسترش می یابد، ویروس های

واکسن‌های ضد کرونای خود بر روی انسان خبر داده اند (۴۴) و به‌تازگی واکسن‌های نامبرده در کشورهای مختلف مورد استفاده قرار گرفتند اما ایمنی‌زایی مورد انتظار را نداشته‌اند. با این اوصاف، از آنجا که هیچ روش درمانی یا واکسن کارآمد با ایمنی‌زایی بالا، برای کروناویروس‌ها تا این لحظه وجود ندارد، بهترین روش برای مقابله با عفونت شدید کروناویروسی، کنترل منبع عفونت، تشخیص زودهنگام، تیمارهای حمایتی و انتشار به‌موقع اطلاعات صحیح به دور از ایجاد رعب و وحشت، جهت مقابله با همه‌گیری است. اقدامات پیشگیرانه نظیر بهداشت شخصی مناسب، استفاده از ماسک مناسب، تهویه مناسب محیط‌های سر بسته و جلوگیری از رفت و آمدهای غیر ضروری در مکان‌های شلوغ می‌تواند از انتقال این ویروس جلوگیری کند (۸). خدمات درمان را به‌طور کلی در حال حاضر می‌توان به خدمات تشخیص و درمان سرپایی و خدمات بستری دسته‌بندی کرد.

۱. خدمات تشخیص و درمان سرپایی

کلیه افرادی که با علائم گلودرد، سرفه خشک، لرز با تب یا بدون تب می‌بایست از نظر علائم تنفسی مورد ارزیابی قرار گیرند. بیماری ممکن است در مراحل اولیه عفونت بدون تب باشد و فقط با سایر علائم تنفسی تظاهر کند. در درمان‌های سرپایی با سه دسته افراد ممکن است سرو کار داشته باشیم:

دسته اول: در صورت وجود تنگی نفس و یا سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳٪ باید فرد تحت بررسی دقیق قرار گیرد. زیرا تنگی نفس و هیپوکسمی می‌تواند بیانگر احتمال پنومونی شدید باشد. در این صورت فرد نیاز به تجویز اکسیژن دارد.

دسته دوم: اگر فردی تنگی نفس نداشته باشد، در صورتی که تب داشته باشد ($t > 37.8$) و جزء گروه در معرض خطر باشد، لازم است تصویربرداری ریه برای وی انجام شود. در این موارد CT scan ریوی در شناسایی پنومونی ویروسی بسیار حساس‌تر از عکس قفسه صدری است (۷).

دسته سوم: در بیماران بدون تنگی نفس که تب ندارند و یا تب داشته اما جز گروه در معرض خطر

فصلی به‌طور معمول نمی‌توانند در دمای بالا مقاومت کنند و در فصل تابستان انتشار کم‌تری دارند. اما شواهد نشان می‌دهد که این ویروس بیش از این که یک ویروس فصلی باشد، ویروسی برای تمام فصول سال است. اگر چه فصل‌ها می‌توانند بر شدت اثر آن تأثیر بگذارند، اما ناگزیر این بیماری ناپدید نمی‌شود (۷۰).

درمان کروناویروس SARS-COV-2

در حال حاضر هیچ روش درمانی ضد ویروسی خاصی برای کروناویروس وجود ندارد. اینترفرون‌های نو ترکیب IFN همراه با ریبواویرین تنها داروهایی هستند که اثرهای محدودی بر روی کروناویروس دارند (۲۸). این امر در خصوص COVID-19 بیش از پیش نمایان می‌شود. زیرا این ویروس به‌علت جهشی که داشته است، یک آنزیم حیاتی را به‌عنوان گیرنده تحت تأثیر قرار می‌دهد که درمان را سخت‌تر می‌کند (۶). پس از اپیدمیک شدن کروناویروس‌های SARS و MERS، تعدادی زیادی از داروهای ضد کروناویروس علیه آنزیم‌های آن مانند، پروتئازها، پلی‌مرازها، MTaseها و هم‌چنین پروتئین‌های ورودی ایجاد شد، اما هیچ‌یک از آن‌ها هنوز مراحل آزمایش‌های بالینی را با موفقیت پشت سر نگذاشته‌اند (۲). تاکنون روش‌های درمانی با استفاده از آنتی‌بادی و پلاسماهای بیماران بهبود یافته، به‌عنوان درمان اصلی پیشنهاد شده است. شاید تنها پیشنهاد حال حاضر در خصوص بیماران مبتلا به COVID-19 با توجه به اپیدمیک بودن فوق‌العاده آن و هم‌چنین درصد مرگ و میر، همین پلاسما و آنتی‌بادی حاصل از بیماران بهبود یافته باشد. استراتژی‌های مختلفی برای ساخت واکسن علیه کروناویروس‌ها وجود دارد. ویروس‌های غیرفعال، ویروس‌های ضعیف زنده، واکسن‌های مبتنی بر وکتورهای ویروسی، واکسن‌های Subunit، پروتئین‌های نو ترکیب و DNA واکسن‌ها گسترش یافته‌اند اما تاکنون فقط بر روی حیوانات در مقیاس آزمایشگاهی، آزمایش شده‌اند. هرچند چندین مرکز تحقیقاتی از جمله دانشگاه سچنوف روسیه، شرکت آلمانی بیوتک، شرکت Moderna آمریکا و دانشگاه آکسفورد از موفقیت

نیستند. برای این افراد مراقبت و جداسازی در منزل توصیه می‌شود. بر حسب تشخیص بالینی پزشک ممکن است برای این افراد آنتی‌بیوتیک تجویز کند.

افرادی که تحت درمان سرپایی قرار می‌گیرند بایستی که به‌صورت روزانه توسط مراقبین سلامت پیگیری شوند. برای موارد شماره ۱ و ۲ از بیماران سرپایی به‌طور معمول از رژیم درمانی دو دارویی که در جدول شماره ۷ نشان داده شده است، استفاده می‌شود (۷).

۲. خدمات تشخیص و درمان بستری

تنگی نفس و هیپوکسمی می‌تواند بیانگر پنومونی شدید باشد. اگر تنگی نفس و هیپوکسمی وجود داشته باشد نیاز به تجویز اکسیژن و اقدامات ایزولاسیون متناسب است. ابتدا به ویروس می‌تواند منجر به اختلال در دفاع سیستمیک و موضعی تنفسی شده و نتیجه آن می‌تواند بروز عفونت ثانویه باشد. در این

موارد به‌علت عفونت ثانویه درمان آنتی‌بیوتیکی متناسب نیز باید تجویز شود. رژیم ضدویروسی پیشنهادی برای درمان موارد بستری، رژیم سه دارویی و چهار دارویی است که در جدول شماره ۷ نشان داده شده است (۷).

طول مدت درمان با اسلتامیویر و کلترا متناسب با پاسخ بالینی بیمار می‌تواند تا ۱۴ روز افزایش یابد. حال در شرایطی که هر یک از علائم: کاهش سطح هوشیاری، $BP < 90/60$ ، $RP > 24$ ، $Multi\ lobular$ Hypoxemia infiltration (CXR/CT scan) وجود داشته باشد، بیمار به‌عنوان بیماری بسیار شدید باید در نظر گرفته شود و در این صورت به ترکیب سه دارویی فوق می‌بایست ریباویرین روزانه نیز اضافه نمود (۷).

جدول ۷: انواع رژیم درمانی جهت استفاده بیماران سرپایی و بستری COVID-19

بیماران	رژیم دارویی	داروی تجویز شده	دوز مصرفی
بیماران سرپایی	رژیم درمانی دو دارویی	Oseltamivir	۷۵ mg BID به‌مدت ۵ روز
		Kaletra (lopinavir / ritonavir)	۲۰۰ mg BID به‌مدت ۷ روز یا / BID (150mg base) به‌مدت ۱۴ روز
بیماران بستری	رژیم درمانی سه دارویی	Oseltamivir	۷۵ mg BID به‌مدت ۵ روز
		Atazanavir / ritonavir **	۳۰۰ mg BID به‌مدت ۱۴ روز یا / BID (400mg base) به‌مدت ۷ روز
		Lopinavir/r	هر ۱۲ ساعت ۲ قرص ۲۰۰/۵۰ به‌مدت حداقل ۵ روز
بیماران بستری شدید	رژیم درمانی چهاردارویی	Oseltamivir	۷۵ mg BID به‌مدت ۵ روز
		IFN β -1b	۲۰۰ mg به‌صورت زیرجلدی یک روز در میان به تعداد ۵-۷ دوز
		Lopinavir/r	هر ۱۲ ساعت ۲ قرص ۲۰۰/۵۰ به‌مدت حداقل ۵ روز
		Ribavirin	قرص ۲۰۰ mg به مقدار ۱۲۰۰ mg روزانه حداقل به‌مدت ۵ روز
** در نارسایی کبدی پیشرفته توصیه نمی‌شود.			

روش برای مقابله با عفونت شدید COVID-19، کنترل منبع عفونت، تشخیص زودهنگام، تیمارهای حمایتی و انتشار به موقع اطلاعات صحیح به دور از ایجاد رعب و وحشت، جهت مقابله با همه‌گیری است. هرچند محققین سراسر دنیا در حال ساخت بیش از ۱۶۵ واکسن علیه ویروس کرونا هستند و ۲۷ واکسن به فاز آزمایش انسانی رسیده‌اند (۳۹). به‌طور معمول واکسن قبل از رسیدن به فاز بالینی به چند سال تحقیق و آزمایش نیاز دارد اما دانشمندان با توجه به شرایط اضطراری پاندمی کروناویروس جدید، واکسن امن و مؤثر این ویروس را تولید کنند. تلاش برای تولید واکسن ویروس کرونا در بهمن ماه ۹۸ و با کدگشایی ژنوم SARS-CoV-2 آغاز شد. اولین آزمایش ایمن واکسن روی انسان در ماه اسفند اتفاق افتاد اما مسیر پیش رو قطعی نیست. بعضی از آزمایش‌ها با شکست روبه‌رو خواهد شد و سایر آزمایش‌ها بدون نتیجه روشن به پایان خواهد رسید. اما ممکن است تعدادی از آزمایش‌ها در تحریک سیستم ایمنی برای تولید آنتی‌بادی مؤثر علیه ویروس سربلند بیرون بیابند. امید است با تحقیقات بیش‌تر زیست‌شناسان شاهد درمان این بیماری مهلک شویم.

با توجه به احتمال بروز عوارض قلبی نظیر آریتمی قلبی در تجویز هم‌زمان کلترا و کلروکین، لذا احتیاط‌های لازم در این خصوص باید مدنظر قرار گیرد (۸،۷).

بحث و نتیجه‌گیری

کروناویروس‌ها منبع عفونت‌های رایج دستگاه تنفسی فوقانی، دستگاه گوارش و دستگاه عصبی مرکزی در انسان و سایر پستانداران هستند. در دو دهه اخیر دو کروناویروس از جنس بتاکروناویروس‌ها به نام‌های SARS و MERS باعث وحشت عمومی مداوم شدند و به مهم‌ترین وقایع بهداشت عمومی تبدیل شدند (۱۸). در اواخر دهه اخیر یعنی در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ یک کروناویروس جدید به نام nCoV-2019 از همان خانواده بتاکروناویروس، باعث شیوع پنومونی وسیعی از ووهان چین با تعداد بالایی از بیماران شد. شدت انتقال این ویروس به قدری بالا بود که فقط در طول ۳ ماه به یک چالش بزرگ جهانی تبدیل شد. تاکنون هنوز مسیرهای عفونت و مکانیسم عفونت‌زایی دقیق دستگاه تنفس توسط COVID-19 مشخص نیست (۵۹). در این مطالعه به جمع‌آوری مجموعه اطلاعات حاصل از پژوهش‌های انجام شده در خصوص COVID-19 پرداختیم و مشخص شد که میزان بیان ACE2 که گیرنده nCoV-2019 است، در سلول‌های AT2 ریه، سلول‌های اپیتلیال فوقانی و مری، انتروسیت‌های جاذب از ایلنوم و روده بزرگ و سلول‌های حفره دهان و به‌خصوص زبان بسیار بالا رفته است که این افزایش بیان باعث افزایش میزان آلودگی و در نتیجه درصد بالای عفونت‌زایی این ویروس شده است (۵۱). میزان بالای بیان ACE2 در سلول‌های اندام‌های مختلف بیانگر این موضوع است که نه تنها دستگاه تنفسی بلکه دستگاه گوارش نیز قسمتی از مسیر احتمالی آلودگی و ایجاد اختلال توسط این ویروس است. علاوه بر این ممکن است علائم روده‌ای nCoV-2019 به دنبال بیان بالای ACE2 در انتروسیت‌ها نمایان شود (۵۲). با این اوصاف از آنجا که هنوز درمان قطعی‌ای برای عفونت‌های ناشی از کروناویروس‌ها وجود ندارد، به نظر می‌رسد که بهترین

1. V. M. Corman, J. Lienau, M. Witzentrath, [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)* 60, 1136-1145 (2019).
2. Saeed Soleiman-Meigooni. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *The new England journal of medicine*, august 2013 ,1 vol. 369 no. 5
3. A. R. Fehr, R. Channappanavar, S. Perlman, Middle East Respiratory Syndrome: of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med* 68, 387-399 (2017).
4. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> (2020).
5. World Health Organization. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China Geneva 2020 [updated 9 January 2020 and 14 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>.
6. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Epidemic update and risk assessment of 2019 Novel Coronavirus 28 January 2020 [cited 29 January 2020]. Available from: <http://www.chinacdc.cn/yrdgz/202001/P020200128523354919292.pdf>
7. Iranian Center for Disease Control and Prevention. Epidemic update and risk assessment of 2019 Novel Coronavirus 28 January 2020. [www. Health.sbmu.ac.ir](http://www.health.sbmu.ac.ir) https://www.who.int/csr/sars/biosafety2003_04_25/en
8. Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25681> (2020).
9. Montani JP, Vliet VB. General physiology and pathophysiology of the renin-angiotensin system. *Angiotensin Vol. I: Springer*; 2004: 3-29.
10. Hosseini khalili AR, Thompson J, Kehoe A, Hopkinson NS, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and late respiratory complications of mustard gas exposure. *BMC Pulm Med*. 2008;8(1):15.
11. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J of Mol Diagn*. 2000; 2(3): 105.
12. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8) (2020).
13. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> (2020).
14. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017> (2020).
15. Xu, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5> (2020).

16. Hao Xu. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* (2020) 12:8 ; <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.
17. Hao Zhang et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
18. Jiahua He Huanyu Tao, Yumeng Yan, Sheng-You Huang*, Yi Xiao. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952903>.
19. Huang, C., et al., SARS coronavirus nsp1 protein induces template-dependent endonucleolytic cleavage of mRNAs: viral mRNAs are resistant to nsp1-induced RNA cleavage. *PLoS Pathog*, 2011. 7(12): p. e1002433.
20. Tanaka, T., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 facilitates efficient propagation in cells through a specific translational shutoff of host mRNA. *J Virol*, 2012. 86(20): p. 11128-37.
21. Graham, R.L., et al., The nsp2 replicase proteins of murine hepatitis virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus are dispensable for viral replication. *J Virol*, 2005. 79(21): p. 13399-411.
22. Gadlage, M.J., R.L. Graham, and M.R. Denison, Murine coronaviruses encoding nsp2 at different genomic loci have altered replication, protein expression, and localization. *J Virol*, 2008. 82(23): p. 11964-9.
23. Lei, J., Y. Kusov, and R. Hilgenfeld, Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*, 2018. 149: p. 58-74.
24. Serrano, P., et al., Nuclear magnetic resonance structure of the nucleic acid-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 3. *J Virol*, 2009. 83(24): p. 12998-3008.
25. Beachboard, D.C., J.M. Anderson-Daniels, and M.R. Denison, Mutations across murine hepatitis virus nsp4 alter virus fitness and membrane modifications. *J Virol*, 2015. 89(4): p. 2080-9.
26. Gadlage, M.J., et al., Murine hepatitis virus nonstructural protein 4 regulates virus-induced membrane modifications and replication complex function. *J Virol*, 2010. 84(1): p. 280-90.
27. Stobart, C.C., et al., Chimeric exchange of coronavirus nsp5 proteases (3CLpro) identifies common and divergent regulatory determinants of protease activity. *J Virol*, 2013. 87(23): p. 12611-28.
28. Zhu, X., et al., Porcine Deltacoronavirus nsp5 Antagonizes Type I Interferon Signaling by Cleaving STAT2. *J Virol*, 2017. 91(10).
29. Angelini, M.M., et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio*, 2013. 4(4).
30. Cottam, E.M., M.C. Whelband, and T. Wileman, Coronavirus NSP6 restricts autophagosome expansion. *Autophagy*, 2014. 10(8): p. 1426-41.



31. Kirchdoerfer, R.N. and A.B. Ward, Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 2342.
32. Zhai, Y., et al., Insights into SARS-CoV transcription and replication from the structure of the nsp7-nsp8 hexadecamer. *Nat Struct Mol Biol*, 2005. 12(11): p. 980-6.
33. Te Velthuis, A.J., S.H. van den Worm, and E.J. Snijder, The SARS-coronavirus nsp7+nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acids Res*, 2012. 40(4): p. 1737-47.
34. Egloff, M.P., et al., The severe acute respiratory syndrome-coronavirus replicative protein nsp9 is a single-stranded RNA-binding subunit unique in the RNA virus world. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(11): p. 3792-6.
35. Zeng, Z., et al., Dimerization of Coronavirus nsp9 with Diverse Modes Enhances Its Nucleic Acid Binding Affinity. *J Virol*, 2018. 92(17).
36. Bouvet, M., et al., Coronavirus Nsp10, a critical co-factor for activation of multiple replicative enzymes. *J Biol Chem*, 2014. 289(37): p. 25783-96.
37. Ma, Y., et al., Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(30): p. 9436-41.
38. Fang, S.G., et al., Proteolytic processing of polyproteins 1a and 1ab between non-structural proteins 10 and 11/12 of Coronavirus infectious bronchitis virus is dispensable for viral replication in cultured cells. *Virology*, 2008. 379(2): p. 175-80.
39. Ahn, D.G., et al., Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. *Arch Virol*, 2012. 157(11): p. 2095-104.
40. Te Velthuis, A.J., et al., The RNA polymerase activity of SARS-coronavirus nsp12 is primer dependent. *Nucleic Acids Res*, 2010. 38(1): p. 203-14.
41. Adedeji, A.O. and H. Lazarus, Biochemical Characterization of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Helicase. *mSphere*, 2016. 1(5).
42. Eckerle, L.D., et al., Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog*, 2010. 6(5): p. e1000896.
43. Jia, Z., et al., Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res*, 2019. 47(12): p. 6538-6550.
44. Bouvet, M., et al., Viral Disease Research & Therapeutic Development RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exoribonuclease complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(24): p. 9372-7.
45. Minskaia, E., et al., Discovery of an RNA virus 3'→5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(13): p. 5108-13.
46. Bhardwaj, K., et al., RNA recognition and cleavage by the SARS coronavirus endoribonuclease. *J Mol Biol*, 2006. 361(2): p. 243-56.
47. Zhang, L., et al., Structural and Biochemical Characterization of Endoribonuclease Nsp15 Encoded by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*, 2018. 92(22).

48. Chen, Y., et al., Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by nsp16/nsp10 protein complex. *PLoS Pathog*, 2011. 7(10): p. e1002294.
49. Decroly, E., et al., Crystal structure and functional analysis of the SARS-coronavirus RNA cap 2'-O-methyltransferase nsp10/nsp16 complex. *PLoS Pathog*, 2011. 7(5): p. e1002059.
50. Shi, P., et al., PEDV nsp16 negatively regulates innate immunity to promote viral proliferation. *Virus Res*.
51. Wong, D. W., Oudit, G. Y., Reich, H., Kassiri, Z., Zhou, J., Liu, Q. C., Scholey, J. W. (2007). Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2 accelerates diabetic kidney injury. *The American Journal of Pathology*, 171(2), 438-451.
52. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
53. Fehr A.R., Perlman S. (2015) Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H., Bickerton E., Britton P. (eds) Coronaviruses. *Methods in Molecular Biology*, vol 1282. Humana Press, New York, NY.
54. Cai, G., Cui, X., Zhu, X., & Zhou, J. (2020). A Hint on the COVID-19 Risk: Population Disparities in Gene Expression of Three Receptors of SARS-CoV, Preprints, DOI: doi: 10.20944/preprints202002.0408.v1.
55. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X., (2020), COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
56. Wang, J., Luo, Q., Chen, R., Chen, T., Li, J., (2020), Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. Preprints, DOI:10.20944/preprints202003.0078.v1
57. Grayson Wick. Coronavirus 2020, What is really happening and how to prevent it. updated February 12 th , 2020.
58. Wenzhong Liu. COVID-19 Disease: ORF8 and surfsce glycoprotein inhibit Heme Metabolism by binding to Porphyrin. Scholl of Life Science, Yibin University 644000. liuwz@suse.edu.cn.
59. Diao, K., Han, P., Pang, T., Li, Y. & Yang, Z. HRCT Imaging Features in Representative Imported Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia. *Precision Clinical Medicine* (2020).
60. Chang, D. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA* (2020).
61. To Sing Fung and Ding Xiang Liu. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annual Review of Microbiology*. Annu. Rev. Microbiol. 2019. 73:529–57.
62. Masters PS. 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66:193–292.
63. LuoH,ChenQ,Chen J,Chen K, Shen X, JiangH. 2005. The nucleocapsid protein of SARS coronavirus has a high binding affinity to the human cellular heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1.FEBS Lett.579(12):2623–28.

64. Kristian G. Andersen^{1,2}, The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. www.nature.com/naturemedicine. 17 MARCH 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
65. Zhou, P. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> (2020)
66. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497- 506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
67. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
68. Fang F, Luo X. Facing a major outbreak of new coronavirus infections in 2019: thoughts of pediatricians [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2020; 58(2):81-85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
69. Rodriguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhauf P. Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 33:101578.
70. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.019