

A Perspective on the Origin of COVID-19 and Its Epidemic Situation in Iran and the World

Seyed Mohammad Jalil Zorriehzahra ¹, Maryam Dadar ², Mina Ziarati ^{3*}, Fatemeh Hassantabar ⁴, Masoud Seidgar ⁵, Samira Rashidi Monfared ⁶, Mohaddes Ghasemi ⁷, Laleh Yazdanpanah Goharrizi ⁸, Monireh Faeed ⁷, Roxana Fallahi ¹

¹ Department of Information and Scientific Communication, Iranian Fisheries Science Research Institute (IFSRI), Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Tehran, Iran

² Department of Brucellosis, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

³ Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Jahrom, Iran

⁴ Department of Aquatic, Faculty of Animal Sciences and Fisheries, Agricultural Sciences and Natural Resources University, Sari, Iran

⁵ National Artemia Research Center, Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Urmia, Iran

⁶ Department of Aquatic animal Health and Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

⁷ Inland Water Aquaculture Research Center, Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Bandar Anzali, Iran

⁸ Department of Animal Science Research, Agricultural and Natural Resources Research and Education Center, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Kerman, Iran

Received: 19 June 2020 Accepted: 20 July 2020

Abstract

Background and Aim: In late 2019, a new viral disease, called COVID-19, caused by SARS-CoV-2, began in China and soon became a pandemic. COVID-19 is a threat to human health and causes human and financial losses in societies. Therefore, researchers are working to identify and control it more quickly. This review provides the newest information on COVID-19.

Methods: The data in this review are extracted from the latest articles related to COVID-19 and include the origin of the virus and its transmission routes, eco-epidemiology, incubation period and the symptoms of the disease, and perspectives on its control and prevention.

Results: SARS-CoV-2 is known as a zoonotic agent with high gene mutation. COVID-19 symptoms are numerous and the most important mode of transmission is respiratory droplets. Therefore, the patient's history, diagnosis of general symptoms, laboratory findings, chest imaging, serological and molecular diagnosis, can be effective in identifying patients as soon as possible, controlling and preventing.

Conclusion: There is still no effective drug or vaccine to prevent the disease and investigation in this field is ongoing. The only way to prevent and control the disease is adherence to the health protocols.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic, Care

*Corresponding author: Mina Ziarati, Email: mziarati2@gmail.com

Address: Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.

چشم‌اندازی بر پیدایش کووید-۱۹ و مروری بر وضعیت همه‌گیری آن در ایران و جهان

سید محمد جلیل ذریه زهرا^۱، مریم دادار^۲، مینا زیارتی^{۳*}، فاطمه حسن تبار^۴، مسعود صیدگر^۵، سمیرا رشیدی منفرد^۶، محدث قاسمی^۷، لاله یزدانپناه گوهرریزی^۸، منیره فئید^۷، رکسانا فلاحی^۱

^۱ مدیریت اطلاعات و ارتباطات علمی، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

^۲ گروه بروسوز، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

^۳ گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، چهرم، ایران

^۴ گروه آبزیان، دانشکده علوم دامی و شیلات، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی، ساری، ایران

^۵ مرکز تحقیقات آرتمیای کشور، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، ارومیه، ایران

^۶ گروه بهداشت و بیماری‌های آبزیان، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

^۷ پژوهشکده آبزی پروری آب‌های داخلی، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، بندرانزلی، ایران

^۸ گروه تحقیقات علوم دامی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرمان، ایران.

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۳/۳۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: در اواخر ۲۰۱۹، یک بیماری ویروسی جدید، با نام کووید-۱۹، ناشی از کروناویروس SARS-CoV-2، از چین آغاز و خیلی زود به یک پاندمی تبدیل شد. کووید-۱۹ عامل تهدیدکننده سلامت انسان‌ها و مسبب خسارات جانی و مالی جوامع بشری است. لذا محققین در تلاش برای شناسایی بهتر و کنترل سریعتر آن هستند. این مطالعه به ارائه جدیدترین اطلاعات کووید-۱۹ پرداخته است.

روش‌ها: داده‌های این مطالعه مروری، از جدیدترین مقالات مرتبط با کووید-۱۹ استخراج شده و شامل منشأ کروناویروس و راه‌های انتقال، اکو-اپیدمیولوژی، دوره کمون و علائم بیماری و چشم‌اندازی بر کنترل و پیشگیری آن می‌باشد.

نتایج: کروناویروس SARS-CoV-2 یک عامل زئونوتیک محسوب شده و جهش در ژنوم آن، مطرح می‌باشد. علائم آن متعدد بوده و مهم‌ترین راه انتقال، قطرات تنفسی است. لذا تاریخچه بیمار، تشخیص علائم عمومی، یافته‌های آزمایشگاهی، تصویربرداری قفسه سینه، تشخیص سرولوژیک و مولکولی، می‌تواند در شناسایی سریع‌تر بیماران، کنترل و پیشگیری موثر باشد.

نتیجه‌گیری: تاکنون واکسن یا داروی موثری برای پیشگیری یا درمان کووید-۱۹ وجود ندارد، محققین دنیا با افزایش آگاهی از ویژگی‌های ساختاری و رفتارشناسی ویروس، در تلاش برای تولید دارو و واکسن موثر هستند ولی تا کسب نتایج قطعی، تنها راه، پیشگیری و کنترل بیماری با رعایت پروتکل‌های بهداشتی است.

کلیدواژه‌ها: کروناویروس، کووید-۱۹، پاندمی، مراقبت.

*نویسنده مسئول: مینا زیارتی. پست الکترونیک: mziarati2@gmail.com

آدرس: گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، چهرم، ایران.

اپیتلیوم و بیماری های آلرژیک دستگاه تنفسی تشدیدکننده بیماری کووید-۱۹ هستند (۱۴).

کروناویروس ها و پیدایش کووید-۱۹

کروناویروس ها از خانواده Coronaviridae برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ کشف شده اند. این خانواده از ویروس سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری های شدیدتری همچون سارس، مرس و کووید-۱۹ را شامل می شود. کروناویروس ها به طور طبیعی در پستانداران و پرندگان شیوع پیدا می کنند.

در مورد منشأ پیدایش ویروس SARS-CoV-2 فرضیه های بسیاری مطرح شده است که یکی از آنها احتمال پیدایش ویروس در نتیجه دستکاری ژنتیکی در آزمایشگاه را مطرح می کند. بیان این نکته حائز اهمیت است که تشکیل ویروس SARS-CoV-2 از این طریق غیرممکن است، زیرا بررسی های صورت گرفته نشان داد دامنه گیرنده رسیپتور (RBD) receptor-binding domain در پروتئین اسپایک، متغیرترین بخش ژنوم کروناویروس ها است (۱۷-۱۵). شش اسید آمینه RBD به منظور اتصال به گیرنده های ACE2 برای تعیین دامنه میزبان ویروس های مشابه سارس-کووید (SARS-CoV) بسیار حیاتی است که تاکنون شناسایی شده اند (شکل-۱).

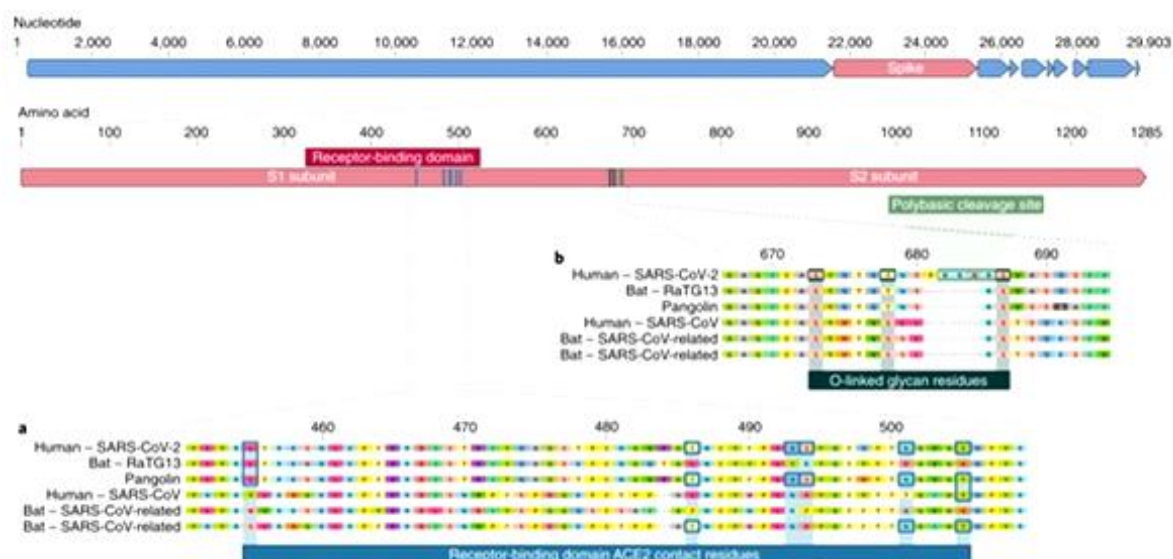
علاوه بر این در صورتی که دستکاری ژنتیکی انجام شده باشد، احتمالاً یکی از چندین سیستم ژنتیکی معکوس در دسترس، برای بتاکروناویروس ها استفاده می شود (۱۸). با این حال داده های ژنتیکی به طور غیرقابل انکار نشان می دهد که کووید-۱۹ از هیچ یک از ویروس های مورد استفاده پیشین، مشتق نشده است (۱۹). نتایج مطالعه Anderson و همکاران که در مجله Nature به چاپ رسید، بررسی (RBD) receptor-binding domain موجود در پروتئین اسپایک ویروس و همچنین مقایسه backbone کروناویروس جدید با کروناویروس های مشابه، نشان داده که این ویروس نمی تواند در نتیجه دستکاری های آزمایشگاهی به وجود آمده باشد. آنها دو فرضیه را در مورد منشأ کووید-۱۹ مطرح کردند: ۱- انتخاب طبیعی در میزبان حیوانی قبل از انتقال زئونوتیک به انسان ۲- انتخاب طبیعی در انسان پس از انتقال زئونوتیک. بررسی های انجام شده توسط این محققین نشان داد که دلیل ایجاد این ویروس، پدیده انتخاب طبیعی و جهش است اما زمان دقیق این جهش مشخص نیست ولی بر اساس نظر آنان، جهش پیش از انتقال به انسان و یا طی انتقال متوالی از انسان به انسان رخ داده است که داده های علمی بیشتر می تواند شرایط را به نفع یک فرضیه و غلبه بر دیگری تغییر دهد. به دست آوردن توالی های ویروسی مرتبط از منابع حیوانی، قطعی ترین راه آشکار شدن منشأ ویروس است (۲۰).

مقدمه

از دسامبر سال ۲۰۱۹، مواردی از بیماری "ذات الریه ناشی از یک ویروس ناشناخته" مرتبط با یک بازار عمده فروشی محصولات دریایی در شهر ووهان، استان هوبی، چین گزارش شد (۱). ابتدا این بیماری در چین بنام بیماری مرموز تنفسی مطرح شد و سپس این بیماری توسط سازمان بهداشت جهانی به نام کووید-۱۹ (COVID-19) نامگذاری گردید (۲). کووید-۱۹ ناشی از یک کروناویروس نوظهور، SARS-CoV-2، با منشأ خفاش است که قبلاً در انسان گزارش نشده است (۳). این بیماری بسیار حاد و مسری است که، از اواسط دسامبر در چین آغاز شد و به دلیل نبود اطلاعات کافی در مورد آن و همچنین عدم وجود محدودیت های سفر طی تعطیلات سال جدید، بیماری به سرعت در سراسر چین شیوع پیدا کرد. کروناویروس ها جزو خانواده بزرگی از ویروس های RNA دار هستند که به استثنای سندرم شدید تنفسی حاد (سارس) (۲،۴) سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس) (۵)، عموماً سبب ایجاد بیماری های تنفسی خفیف می شوند (۷،۶).

اندازه ویروس SARS-CoV-2 ۸۰-۱۶۰ نانومتر و سایز ژنومی آن ۲۷-۳۲ کیلوباز است. پروتئین های آن شامل پروتئین های ساختاری همچون: پروتئین های S (پروتئین اسپایک که کروناویروس جهت نفوذ به درون سلول از آن استفاده می کند)، پروتئین N (نوکلئوپروتئین)، پروتئین E (پروتئین پوششی)، پروتئین M (پروتئین غشایی) و پروتئین های غیرساختاری همچون پروتئین های ORF و غیره می باشند. مشخص شده است که SARS-CoV-2 در درخت فیلوژنیک متعلق به گروه بتاکروناویروس های 2b است. بررسی کامل ژنوم این ویروس نشان داده که شباهت ژنوم آن با ژنوم کروناویروس خفاش ۹۹/۸۷٪ (۸) و با کروناویروس سارس ایجادکننده اپیدمی، نزدیک به ۸۰٪ قرابت دارد (۹). همه این ویروس ها متعلق به خانواده کروناویریده بوده و در زیرخانواده اورتوکروناویرینه طبقه بندی می شوند (۱۰،۲). بر اساس اطلاعات اولیه به نظر میرسد ویروس جدید کووید-۱۹، سومین کروناویروس مشترک بین انسان و حیوان در قرن جاری است (۱۱). علاوه بر این، شواهد بالینی، انتقال انسان به انسان این بیماری را نشان داده است (۱۲،۳) لذا سازمان بهداشت جهانی، کووید-۱۹ را در دسته "بیماری های قابل هشدار بین المللی در سطح بهداشت عمومی" قرار داد (۲).

علائم بیماری ناشی از کووید-۱۹ که توسط سازمان بهداشت جهانی عنوان شده عبارتند از تب، سرفه خشک، تنگی نفس، خستگی مفرط و لنفوپنی؛ در موارد شدیدتر بیماری، عفونت های ناشی از پنومونی ویروسی ممکن است منجر به سندرم حاد تنفسی و حتی مرگ شود (۱۳،۱۲،۴). بیماری هایی مانند آسم، نقص عملکرد سیستم ایمنی، اختلال در عملکرد سلول های ایمنی، آسیب



شکل-۱. اشکال پروتئین اسپایک در SARS-CoV-2 و کروناویروس های مشابه

a- جهش ها در جایگاه اتصال پروتئین اسپایک SARS-CoV-2. پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 (نوار قرمز در بالا) با سارس-کووید و دیگر کروناویروس های مشابه، قرابت نزدیکی داشت. بخش های کلیدی پروتئین اسپایک در SARS-CoV-2 و سایر کروناویروس های سارس-کووید (سویه اروپایی) که با گیرنده های ACE2 متصل می شوند در کادر آبی مشخص شده اند.

b- شکاف های پلیپپتیک و گلیکان های O-linked. هر دو جایگاه شکاف پلیپپتیک و سه گلیکان متصل به O برای SARS-CoV-2 منحصر بفرد هستند و قبلا در دودمان B بتاکروناویروس ها دیده نشده اند. توالی نشان داده شده از بانک ژن NCBI با کدهای دسترسی MN908947, MN996532, AY278741, KY417146 و MK211376 برداشته شده اند. توالی های کروناویروس پانگولین (مورچه خوار) یک اجماع حاصل از SRR10168377 و SRR10168378 هستند (NCBI BioProject PRJNA573298) (۱۷،۱۶).

اکوایدمیولوژی بیماری

میزان شیوع کووید-۱۹ در جهان به قدری بالا بوده که سازمان بهداشت جهانی آن را پاندمیک اعلام کرده است. تا تاریخ ۲۹ خرداد ۱۳۹۹، تعداد ۲۰۵ کشور جهان را در بر گرفته است و تا این تاریخ تعداد ۸،۴۱۹،۲۹۳ مورد آلودگی قطعی به ویروس و تعداد ۴۵۱،۷۰۴ مورد فوت در اثر ابتلا به این ویروس ثبت شده است (۲).

انتقال ویروس ها می توانند تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله شرایط آب و هوایی (مانند دما و رطوبت)، تراکم جمعیت و کیفیت مراقبت های بهداشتی قرار گیرند (۲۱-۲۳). بنابراین درک رابطه بین آب و هوا و انتقال کووید-۱۹ جهت پیش بینی شدت همه گیری و زمان پایان آن بسیار حائز اهمیت است.

مطالعات وسیع در مورد شیوع کووید-۱۹ در خارج از چین صورت گرفته است. در اوایل شیوع بیماری، کشورهایی که دمای هوای کمتر و رطوبت نازل تری دارند (مانند کره، ژاپن و ایران) نسبت به کشورهای گرمتر با میزان رطوبت بالاتر (مانند سنگاپور، مالزی و تایلند) شیوع بالاتری داشتند (۲۱). فاکتورهای اقلیمی مانند دما، رطوبت و سرعت باد می تواند بر پایداری قطرات در محیط و شیوع ویروس تاثیرگذار باشد (۲۴).

نتیجه مطالعات Wang و همکاران به منظور بررسی تاثیر دما روی انتقال کووید-۱۹ در ۴۲۹ شهر مشخص کرد که شیوع این ویروس با دمای بالا رابطه معکوس دارد، بنابراین کشورهای مناطق سردسیر باید اقدامات کنترلی سختگیرانه تری اتخاذ نمایند (۲۴).

نتایج مطالعه Oliveiros و همکاران نیز نشان داد، زمان دوبرابر شدن انتقال ویروس با درجه حرارت نسبت عکس و با رطوبت رابطه مستقیم دارد، بنابراین انتظار می رود با شروع فصل تابستان شاهد کاهش شیوع ویروس در نیمکره شمالی باشیم. همچنین با رسیدن دما به ۲۰ درجه سانتی گراد زمان دو برابر شدن، ۱/۸ روز به تاخیر افتد. این متغیرها تنها توضیح دهنده ۱۸٪ تغییرات زمان دو برابر شدن شیوع بیماری است و ۸۲٪ باقیمانده ممکن است مربوط به اقدامات مهار، اتخاذ سیاست های بهداشت عمومی، تراکم جمعیت، حمل و نقل و یا جنبه های فرهنگی باشد (۲۵).

الگوی شیوع کووید-۱۹ در کشور ایران به گونه ای است که در تمامی شهرهای کشور پخش شده ولی در شهرهای جنوبی شاهد شیوع کمتر آن در موج اول بوده ایم که این امر به سبب بالا بودن رطوبت هوا به عنوان یک فاکتور محدودکننده شیوع ویروس قابل توجیه است که البته با وجود بالا بودن رطوبت در شهرهای شمالی شاهد شیوع بالای این ویروس بودیم که از دو جهت قابل تامل است؛ یکی اینکه شهرهای شمالی به سبب واقع شدن در عرض های جغرافیایی بالاتر از دمای پایین تری برخوردارند که یک فاکتور مثبت در جهت شیوع بالاتر کووید-۱۹ است و از طرفی باید توجه داشت که سطح رطوبت نسبی هوا در این مناطق متفاوت است به گونه ای که در مناطق ساحلی دریای خزر به سبب پایین بودن دما نسبت به شهرهای ساحل خلیج فارس و دریای عمان، پدیده شرجی شدن هوا از ماه خرداد تا مرداد هر سال اتفاق می افتد در حالی که این پدیده در شهرهای جنوبی از اواخر اسفند ماه رخ

دوره کمون و نهفتگی بیماری

فاصله زمانی درگیری و عفونت شخص به کووید-۱۹ کاملاً مشخص نیست. بیشتر داده های ارائه شده، حاصل ارزیابی RNA ویروس از دستگاه تنفسی است. با این حال، تشخیص RNA ویروس لزوماً نشانگر وجود عفونت ویروسی نیست. با شروع علائم بیماری، سطح RNA ویروس سریعاً افزایش یافته و در اواخر بیماری نیز کاهش می یابد (۲۸) و این موضوع انتقال بیماری در مرحله اولیه عفونت را محتمل تر کرده ولی برای اثبات این فرضیه، داده های بیشتری نیاز است.

در یک گزارش از بیماران قطعی کووید-۱۹، تقریباً بیش از نیمی از آنان، ۸ روز پس از شروع بیماری دچار عارضه تنگی نفس شدند (در یک بازه زمانی ۱۳-۵ روز) (۱) و در گزارشی دیگر، میانگین شروع بیماری تا عفونت ریه و بستری شدن در بیمارستان، ۹ روز بوده (۲۹) و مطالعه دیگر، زمان متوسط شروع علائم تا سندروم حاد تنفسی را ۸ روز ذکر نموده است (۳۰). مدت زمان تکثیر و رهایی ویروس متغیر بوده و بسته به شدت بیماری، طیف وسیعی دارد. در یک مطالعه از ۲۱ بیمار مبتلا به بیماری خفیف (بدون کمبود اکسیژن)، ۱۰ روز پس از شروع علائم، ۹۰ درصد آزمایشات RNA ویروس از سواب های نازوفارنکس منفی بود و در بیمارانی با علائم شدیدتر، آزمایشات به مدت طولانی تری مثبت بودند (۳۱). در یک مطالعه دیگر از ۱۳۷ بیمار بهبود یافته از کووید-۱۹، مدت زمان متوسط تکثیر و رهایی RNA ویروس در نمونه های دهان، حلق و بینی ۲۰ روز (در یک بازه زمانی ۳۷-۸ روز) بود (۳۲). یک مطالعه مدل سازی شده در چین نیز تخمین زده که ۲/۵٪ افراد آلوده، بروز علائم را طی ۲/۲ روز و ۹۷/۵٪ دیگر، طی ۱۱/۵ روز نشان می دهند (۳۳).

نکته اساسی آن است که اکثر گزارش های ارائه شده، مربوط به بیماران قطعی و بستری شده است. عمده دوره کمون بیماری ۴ روز تخمین زده شده (در یک بازه زمانی ۷-۲ روز) (۲۹) و برخی مطالعات بازه زمانی وسیع تری (۱۴-۲ روز) را برای این دوره در نظر گرفته اند (۳۴).

عفونت های ناشی از کووید-۱۹

کروناویروس ها ابتدا در مخاطا مژکدار تنفسی در ناحیه حلق و بینی ایجاد عفونت کرده و علائمی شبیه سرماخوردگی معمولی بروز می نماید. حدود ۱۵٪ از موارد سرماخوردگی ها توسط کروناویروس ها ایجاد می شوند. کروناویروس های عامل سرماخوردگی ممکن است باعث بروز بیماری های شدیدتری مانند عفونت برانش های انتهایی در شیرخواران، عفونت گوش یا تشدید آسم در کودکان و نوجوانان، تشدید آسم و برونشیت مزمن در بالغین و حتی عفونت ریه (پنومونی) در بالغین، سالمندان و افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف شوند (شکل-۲) (۲۶).

می دهد و از آنجایی که ورود ویروس به کشور از اواخر بهمن ماه رخ داد شرحی بودن هوا در شهرهای ساحل خلیج فارس و دریای عمان به عنوان فاکتور محدود کننده، سبب کاهش شیوع این ویروس در این مناطق نسبت به سایر نقاط کشور در موج اول همه گیری شد. دومین عاملی که در بحث تفاوت سطح شیوع شهرهای مختلف ایران می توان به آن اشاره کرد بحث تفاوت های فرهنگی، سبک زندگی، حمل و نقل، میزان توریستی بودن، جمعیت شهر و ... است؛ به عنوان مثال درصد بالایی از مردم تهران و سایر شهرستان ها در استان های شمالی گیلان و مازندران دارای ویلا و یا آپارتمان جهت گذراندن تعطیلات هستند و به طور طبیعی حجم مسافرت به این شهرها بسیار بالاست و یا شیوع بالای ویروس در شهر اصفهان و یا مشهد می تواند ناشی از توریستی بودن این شهرها باشد. میزان جمعیت و وسایل حمل و نقل عمومی نیز از اهمیت بسزایی برخوردار است به گونه ای که در کلانشهرهایی مانند تهران به سبب بالا بودن تراکم جمعیتی و استفاده بالا از وسایل نقلیه عمومی و عمدتاً مترو، شاهد بالا بودن سطح شیوع ویروس نسبت به سایر نقاط کشور بوده ایم. توجه به این عوامل می تواند در مدیریت کنترل و پیشگیری از بیماری بسیار حائز اهمیت باشد.

راه های انتقال کروناویروس

دانشمندان و محققان هنوز در تلاش هستند چگونگی انتقال کروناویروس را تعیین نمایند. مشخص کردن مولفه های انتقال این بیماری مرگبار تنفسی، کلید تبیین موثرترین روش ها برای محافظت از افراد و توقف همه گیری آن است. در نبود اطلاعات دقیق و معتبر، شناخت فعلی در مورد چگونگی انتشار ویروس کووید-۱۹ عمدتاً بر پایه اطلاعات کروناویروس های مشابه است. گاهی اوقات شیوع و انتقال بیماری ممکن است پیش از بروز علائم در افراد بیمار باشد. گزارش هایی از انتقال فرد به فرد این بیماری گزارش شده است. این امکان وجود دارد که فرد با لمس یک سطح یا شیء حاوی ویروس و سپس لمس دهان، بینی و احتمالاً چشمان خود، SARS-CoV-2 را دریافت کند، اما تصور نمی شود این روش اصلی انتقال ویروس باشد. به نظر می رسد گسترش ویروس ها از شخصی به شخص دیگر می تواند متفاوت باشد و از طرف دیگر پایداری ویروس در مناطق جغرافیایی و محیط های مختلف تحت تاثیر قرار گرفته و در اجتماعات نیز به راحتی گسترش می یابد. لذا راه های متفاوت انتقال این ویروس عبارتند از: قطرات تنفسی (شخص به شخص)، انتقال از طریق چشم، ذرات ریز معلق در هوا، ناقل های بی جان، مدفوع (۲۶).

مداخلات غیردارویی یا NPI و اقدامات بهداشت عمومی، سبب کند شدن روند گسترش بیماری های تنفسی مانند کووید-۱۹ که هنوز واکسن و درمان مناسبی برای آن وجود ندارد، خواهد شد (۲۷).

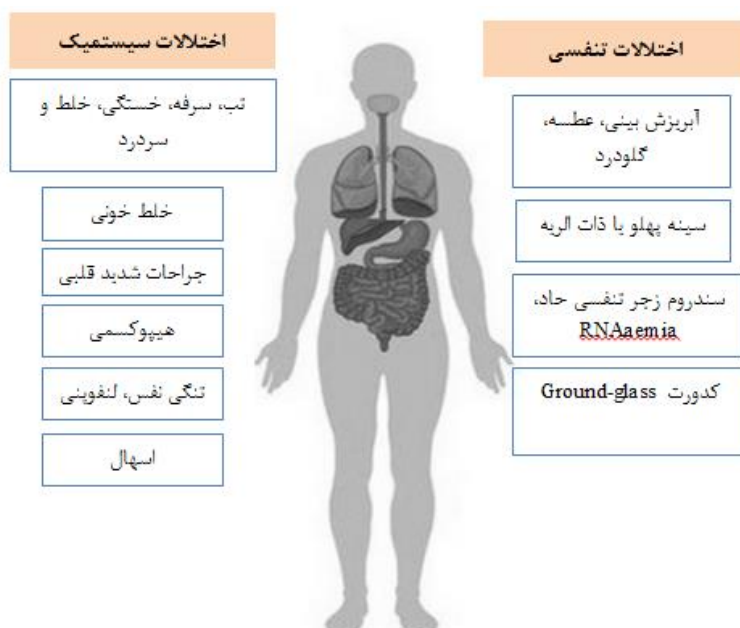
می‌رسد منشاء کووید-۱۹، حیوانی است، اما انتقال انسان به انسان آن گزارش شده است. بیشتر بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹، علائمی همچون تب (۹۸٪)، سرفه (۷۶٪)، درد یا گرفتگی عضلانی (۴۴٪) بروز می‌دهند (۳۵).

آلودگی انسان به کروناویروس‌های شایع عمدتاً خفیف و بدون علامت است ولی عفونت‌های شدید و کشنده هم مشاهده شده است. از میان ۷ کروناویروس‌هایی که در انسان‌ها بیماری ایجاد می‌کنند، دو سویه سارس و مرس منشا جانوری دارند و با شیوع بیماری تنفسی شدید در انسان مرتبط هستند. هر چند به نظر

جدول-۱. حالت‌های عفونی و نشانه‌های مربوط در عفونت‌های ناشی از کووید-۱۹

حالت عفونی	نشانه‌ها
بیماری بدون عارضه	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، بی‌حالی، سردرد یا درد عضلانی باشد. سالمندان و بیماران دارای نقص ایمنی ممکن است علائم اختصاصی آنتیپیک داشته باشند.
پنومونی خفیف	بالغین مبتلا به پنومونی که نشانه پنومونی شدید را ندارند. کودک مبتلا به پنومونی غیر شدید که دارای سرفه یا دشواری در تنفس به همراه تنفس سریع باشد (بدون نشانه پنومونی شدید) - تنفس سریع: زیر ۲ ماه: (بیش از ۶۰ تنفس در دقیقه)، ۲ تا ۱۱ ماه (بیش از ۵۰ تنفس در دقیقه)، ۱ تا ۵ سالگی: (بیش از ۴۰ تنفس در دقیقه)
پنومونی شدید	جوانان و بالغین: تب یا نشانه‌های بالینی نشان‌دهنده عفونت تنفسی، همراه یکی از نشانه‌های: سرعت تنفس بیشتر از ۳۰ بار در دقیقه، دیسترس تنفسی شدید، یا SPO ₂ کمتر از ۹۰٪، دیسترس شدید تنفسی، نشانه‌های پنومونی همراه علائم خطر عمومی مانند ناتوانی در خوردن یا نوشیدن، بی‌حالی شدید یا کاهش سطح هوشیاری یا تشنج. سایر نشانه‌های پنومونی شامل تورفتگی قفسه صدری هنگام تنفس، تنفس سریع. تشخیص پنومونی شدید بالینی است و انجام رادیولوژی جهت رد کردن عوارض، کمک کننده است.
سندرم نارسایی حاد تنفسی	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 لوبولار یا ندول‌های ریوی به طور کامل قابل توجیه نباشد. منشا ادم ریوی: نارسایی تنفسی که بطور کامل با نارسایی قلبی یا اضافه حجم مایع قابل توجیه نباشد. نیاز به ارزیابی بیشتر (مانند اکوکاردیوگرافی) دارد تا علل هیدروستاتیک ادم ریوی رد شوند. سطح اکسیژن بدن بالغین: ARDS خفیف: FiO ₂ /Pa O ₂ بیشتر از ۲۰۰ میلی‌متر جیوه و کمتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌متر جیوه (در حالت غیر ونتیلیاسیون، یا PEEP بزرگتر یا مساوی ۵ cmH ₂ O ARDS: متوسط FiO ₂ /Pa O ₂ بیشتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه و کمتر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌متر جیوه (در حالت غیر ونتیلیاسیون، یا PEEP بزرگتر یا مساوی ۵ cmH ₂ O وقتی Pa O ₂ در دسترس نباشد، FiO ₂ /Sp O ₂ کمتر یا مساوی ۳۱۵ مطرح کننده ARDS است (شامل بیماران غیر ونتیله) سطح اکسیژن بدن کودکان: با توجه به Oxygenation Index Sp O ₂ : - Bilevel NIV یا CPAP بزرگ تر یا مساوی ۵ cmH ₂ O در حال استفاده از ماسک Full face: FiO ₂ /Pa O ₂ کمتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌متر جیوه یا FiO ₂ /Sp O ₂ کمتر یا مساوی ۲۶۴ - ARDS خفیف (تحت ونتیلیاسیون تهاجمی): OI بزرگتر یا مساوی ۴ و کمتر از ۸، یا OSI بزرگ تر یا مساوی ۵ و کمتر از ۷/۵ - ARDS متوسط (تحت ونتیلیاسیون تهاجمی): OI بزرگتر یا مساوی ۸ و کمتر از ۱۶، یا OSI بزرگ تر یا مساوی ۷/۵ و کمتر از ۱۲/۳ - ARDS شدید (تحت ونتیلیاسیون تهاجمی): OI بزرگ تر یا مساوی ۱۶ یا OSI بزرگ تر یا مساوی ۱۲/۳

اقتباس از دستورالعمل مراقبت، تشخیص، درمان کروناویروس جدید (کووید-۱۹) شناسایی شده در چین، ۱۳۹۸ (۳۶).



شکل-۲. اختلالات سیستمیک و تنفسی ناشی از عفونت کووید-۱۹

بررسی فیلوژنیک و مولکولی

کروناویروس متعلق به خانواده کروناویریده (Coronaviridae) زیر خانواده کروناویرینه (Coronavirinae) و راسته نیدوویرالس (Nidovirales) است که به عنوان بزرگترین گروه ویروس‌های RNA تک رشته‌ای و همچنین بزرگترین ژنوم ویروس‌های RNA شناخته شده با محتوای G + C از ۳۲ تا ۴۳٪ است (۳۷). تجزیه و تحلیل دقیق تکامل ژنوم SARS-CoV-2 و تجزیه و تحلیل مبتنی بر ساختار این ویروس نشان داد که پروتئین اسپایک این ویروس جدید فقط به صورت ضعیف به گیرنده ACE2 در سلول‌های انسانی متصل می‌شود، در حالی که کروناویروس سارس تمایل بالایی با گیرنده انسانی ACE دارد (۳۸). همچنین با توجه به تجزیه و تحلیل ژنوتیپ کووید-۱۹، مشخص شده است پروتئین‌های غشایی (M) و پروتئین‌های ساختاری اسپایک (S) دارای طیف گسترده‌ای از تغییرات جهش یافته هستند، در حالی که پروتئین‌های نوکلئوکسپیدی (N) و پوششی (E) بسیار محافظت شده هستند، که نشانگر تفاوت این ویروس با هم خانواده‌های خود (سارس و مرس) است. تغییرات انتخابی در طی تکامل کووید-۱۹ از اهمیت مهمی در طراحی واکسن بالقوه برخوردار است. تعیین توالی ژنومی SARS-CoV-2 نشان داد، که بیش از ۹۸ تا ۹۹٪ ویروس دارای هویت مشابه هستند. نکته قابل توجه اینک، SARS-CoV-2 با دو کروناویروس سارس مشتق شده از خفاش، (شماره دسترسی در بانک جهانی ژن: SL-CoVZXC21 و bat-SL-CoVZC45) دارای مشابهت ۸۸٪ هستند، گرچه با مرس حدود ۵۰٪ و با سارس حدود ۷۹٪ اختلاف را نشان دادند (۳۹،۴۰). تجزیه و تحلیل فیلوژنتیک نشان داد که

کووید-۱۹ در جنس بتاکروناویروس (Betacoronavirus) و تحت جنس ساربکوویروس (Sarbecovirus) قرار دارد، که از نظر ژنتیکی متمایز از سارس بوده، و نزدیک‌ترین بستگان آن کروناویروس خفاش SL-CoVZXC21 و خفاش SL-CoVZC45 می‌باشد. نکته مهم اینکه مدلسازی هومولوژی نشان داد که SARS-CoV-2 علیرغم تغییر اسید آمینه در برخی از نقاط کلیدی، دارای یک ساختار مشابه با کروناویروس‌های خفاش است (۴۰). همچنین مطالعات دیگر مربوط به تکامل ژنوم نشان داد که ژنوم SARS-CoV-2 با مرس با درجه کمتر و سارس با درجه بالاتر تشابه دارد (۴۱). بر اساس تعیین توالی ۱۵ ژنوم کامل از ایزوله های ویروس در چین و آمریکا مشخص شد که سویه های SARS-CoV-2 از آمریکا و چین در یک گروه قرار می‌گیرند و نشانگر منشاء مشترک تکامل آنها است (۴۲). همچنین با استفاده از نرم افزار MEGA 7.0 و MegAlign مطابق ترازبندی Clustal W، بالاترین شباهت (>۸۸٪) هویت توالی نوکلئوتیدی سویه‌های کووید-۱۹ با کروناویروس‌های خفاش می‌باشد (۴۲)، تایید این نتایج در توافق با نتایج Zhu و همکارانش بود (۴۳). با توجه به اطلاعات موجود، به شدت نیاز است که تجزیه و تحلیل بیشتر این گونه کروناویروس از مناطق مختلف جهان صورت پذیرد تا منشاء دقیق این ویروس جدید مشخص شود.

عوامل خطر تشدیدکننده بیماری

در مطالعات انجام شده مشخص شده است که افراد مسن و افراد در هر سنی با شرایط پزشکی مزمن جدی در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید قرار دارند (۳۲). روشهای رگرسیون لجستیک چند

استراتژی ایزوله کردن بیماران آلوده و مداخلات ضدویروسی بهینه در آینده را فراهم می کند.

چشم انداز تولید واکسن

چندین نوع واکسن مانند واکسن های کشته و غیرفعال، ویروس های تضعیف شده زنده، واکسن های زیرواحد، پروتئین های نو ترکیب و واکسن های DNA برای کروناویروس ها تعریف شده اند (۴۶) اما هنوز واکسن مناسبی برای کووید-۱۹ تولید نشده است (۴۷).

مطالعات فیلوژنتیک مقدماتی نشان می دهد که کووید-۱۹ از نظر ژنومی شبیه به سارس است و همچنین از مکانیسم ورود و گیرنده های سلولی مشابهی استفاده می کند (۴۸). بنابراین می توان از اطلاعات ایمونولوژیکی سارس برای طراحی واکسن علیه بیماری کووید-۱۹ استفاده کرد. با غربالگری اپی توپ های سلول های B و T مشتق شده از پروتئین های ساختاری سارس مشخص شد که مجموعه ای از سلول های B و T در اثر پروتئین های اسپایک (S) و نوکلئوکسپید (N) سارس ایجاد می شود که متناسب با پروتئین های کووید-۱۹ هم هستند. از آنجا که هیچ جهشی در این اپی توپ های شناسایی شده در ۱۲۰ سکانس موجود کروناویروس مشاهده نشده است، استفاده از ایمنی زایی این اپی توپ ها ممکن است که به طور بالقوه محافظت کنندگی موثر در برابر ویروس جدید SARS-CoV-2 داشته باشد. در این راستا با تجزیه و تحلیل جمعیتی از آلل های MHC، مجموعه ای از اپی توپ ها که تخمین زده می شود پوشش گسترده ای در سطح جهان و همچنین چین داشته باشد، پیشنهاد شده است (۴۷). انتخاب آنتی ژن هدف و بستر واکسن مبتنی بر مطالعات واکسن سارس و مرس در جدول ۲- خلاصه شده است (۴۹).

شرکت های دارویی و دانشگاه های مختلف، پژوهش برای تولید واکسن کووید-۱۹ را آغاز کرده اند که شامل یافتن آنتی ژن های هدف، مسیر ایمن سازی، محافظت از سیستم ایمنی با همبستگی، مدل های حیوانات آزمایشگاهی، مشخصات محصول هدف، پیش بینی شیوع و جمعیت هدف است. همکاری بین المللی و همچنین انتقال فناوری بین متخصصان نیز به پیشرفت واکسن کووید-۱۹ کمک خواهد کرد. به منظور سرعت بخشیدن به تولید واکسن در هنگام شیوع بیماری، مطالعات بالینی واکسن های تولیدی بر روی افراد داوطلب باید به طور موازی انجام شود. سازمان های نظارتی نیز قبل از انجام آزمایشات بالینی، باید فرآیند تولید و اطلاعات بالینی را مورد بررسی قرار دهند تا از امنیت داوطلبان اطمینان حاصل شود. بعلاوه، مطالعه ایمنی ایجاد شده و حافظه ایمنی طولانی مدت در افراد مبتلا و واکسینه ممکن است در طراحی اقدامات پیشگیرانه و درمانی مفید باشد (۴۹).

متغیره برای کشف عوامل خطر مرتبط با مرگ در بیمارستان نشان داد که عوامل خطر بالقوه مانند سن بالا، نمره بالا در نارسایی های اندام ها (SOFA) و D-dimer (محصول تخریب فیبرین، یک قطعه کوچک پروتئین موجود در خون پس از تخریب لخته خون توسط فیبرینولیز) بزرگتر از ۱ میکروگرم بر میلی لیتر می تواند به پزشکان کمک کند تا در مراحل اولیه، بیماران مبتلا به پیش آگهی ضعیف را شناسایی کنند (۳۲). عوامل خطر مشابه، از جمله سن، همراه با پیامدهای بالینی نامطلوب در بزرگسالان مبتلا به سارس و مرس نیز گزارش شده است (۱۷). از آنجایی که در بیشتر مواقع، برخی از یافته های آزمایشگاهی از جمله آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز، D-dimer، فریتین سرم، IL-6، ممکن است در شرایط اضطراری در دسترس نباشد. بنابراین، تعداد لنفوسیت ها، D-dimer، نمره SOFA، بیماری عروق کرونر قلب و سن را به عنوان پنج متغیر برای مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره انتخاب می کنند. در یک مطالعه دیگر مشخص شد که عوامل خطر مرتبط با توسعه سندرم نارسایی تنفسی در این بیماری و مرگ احتمالی می تواند به دلیل سن بالا، نوتروفیلی و عملکرد اندام ها و اختلالات انعقادی (به عنوان مثال، LDH بالاتر و D-dimer) باشد. علاوه بر این، مشخص شد که چندین عامل مرتبط با توسعه سندرم نارسایی تنفسی با مرگ همراه نیست (به عنوان مثال همراهی تعداد لنفوسیت ها، شمارش سلول های CD3 و CD4، AST، کراتینین، گلوکز، لیپوپروتئین با چگالی کم، فریتین سرم و PT (۴۴). در بررسی دیگری در شهر ووهان چین مشخص شد که در افراد با سن بالاتر (بالاتر از ۶۵ سال) مبتلا به کووید-۱۹، شدت و مرگ و میر بسیار بیشتر است (۴۵). همچنین مشخص شد که جنس مذکر از عوامل خطر بروز پیامدهای بدتر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می باشد. در حالی که زنان و مردان حساسیت یکسانی نسبت به کووید-۱۹ دارند، ممکن است مردان مستعد ابتلا به کووید-۱۹ و مرگ و میر بالاتر غیر وابسته به سن باشند (۴۵). در یک بررسی دیگر مشخص شد که بیماران مبتلا به بیماری های قلبی، فشار خون بالا یا دیابت، که با داروهای افزایش دهنده ACE2 (آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲) درمان می شوند، بیشتر در معرض خطر عفونت شدید کووید-۱۹ هستند و بنابراین، باید بر روی تجویز داروهای تعدیل کننده ACE2 مانند مهارکننده های ACE یا ARB (مسدود کننده های گیرنده آنژیوتانسین II نوع I)، دقت لازم داشت. بر اساس یک جستجوی PubMed در تاریخ ۲۸ فوریه ۲۰۲۰، هیچ مدرکی یافت نشد که نشان دهد مسدودکننده های کانال کلسیم ضد فشارخون باعث افزایش بیان یا فعالیت ACE2 می شوند، بنابراین این می تواند یک روش جایگزین مناسب در این بیماران باشد. انتشار طولانی مدت ویروس، توجیه اصلی

جدول-۲. آنتی ژن های منتخب و واکسن های آزمایش شده برای سارس و مرس

نوع واکسن	آنتی ژن	مزایا	معایب
DNA	Full-length Spike, or S1 •IM follow by electroporation	• تولید سریع • طراحی و دستکاری آسان • القای پاسخ هر دو سلول B و T	• در مقایسه با واکسن زنده پاسخ ایمنی کمتری ایجاد می کند.
وکتور ویروسی	Full-length Spike or S1 •Vector used: ChAd or MVA	• القای ایمنی بسیار خوب	• روش های تلقیح مختلف ممکن است پاسخ های ایمنی متفاوتی ایجاد کند
زیرواحد	Full-length Spike, S1, RDB, nucleocapsid •Formulated with various adjuvants and/or fused with Fc	• امنیت بالا • تولید مداوم • می تواند پاسخ ایمنی سلولی و همورال را القا کند	• به ادجوانت مناسب نیاز دارد
ذرات شبه ویروسی	RDB, S or Co-expressing of S1, M, and E •Produced in baculovirus	• نمایش آنتی ژن مولتی متریک • ساختار ذرات ویروس را حفظ می کند	• به شرایط بهینه تولید نیاز دارد
ویروس کشته یا غیرفعال	Whole virus •Inactivated by Formaldehyde or gamma irradiation	• حفظ ساختار ذرات ویروس • توسعه سریع • القای بسیار خوب آنتی بادی خنثی کننده • امکان استفاده از ادجوانت های مختلف	• احتمال ایجاد حساسیت
ویروس زنده تخفیف حدت یافته	Mutant MERS-CoV and SARS-CoV or recombination with other live attenuated virus	• القای پاسخ های سلول های B و T بسیار خوب	• خطر برگشت به یک سویه ویروسی • جمعیت نامناسب یا حساس مانند شیرخواران، افراد دارای نقص ایمنی یا افراد سالخورده

کنترل، پیشگیری و ریشه کنی بیماری

از آنجایی که انتقال فرد به فرد به سرعت انجام می شود و به عنوان راه اصلی انتقال و گسترش این بیماری است و از طرف دیگر انتقال بیماری از هر دو گروه افراد علامت دار و بدون علامت گزارش شده است (۵۰). نکته کلیدی در کنترل عفونت و پیشگیری افراد، قرنطینه خانگی است. هدف از آن، قرنطینه جسمی و فیزیکی، ممانعت از رفت و آمد بیمار در جامعه و جلوگیری از بروز مبتلایان جدید است. زمانی که تعداد زیادی ناقلین بدون علامت یا بیمار بالقوه در جامعه وجود دارد، قرنطینه خانگی می تواند یک راه حل باشد (۵۱). برای کنترل عفونت نیز رعایت بهداشت فردی توسط همه افراد جامعه و کادر درمانی الزامی است و انجام غربالگری همه مددجویان جهت تشخیص زودهنگام و پیشگیری از انتقال عفونت توصیه می گردد. در موارد مشکوک، بهره گیری از اقدامات احتیاطی بیشتر و برای همه افراد جامعه، به کار گیری احتیاط های استاندارد ضرورت دارد که از آنها می توان موارد ذیل را نام برد.

رعایت اصول بهداشت محیط، رعایت بهداشت فردی، پرهیز از دست دادن و روبوسی، شستشوی مکرر دست ها، پرهیز از تجمع غیر ضروری، مجزا بودن کلیه لوازم، استراحت در منزل و استفاده از ماسک در صورت مشاهده علائم سرماخوردگی و در صورت تشدید،

اطلاع به مراکز درمانی، شستشو و ضدعفونی سطوح، جلوگیری از استعمال دخانیات به دلیل تاثیر بر تضعیف سیستم ایمنی و مستعد کردن فرد به ابتلای بیماری می باشد (۵۲). رعایت بهداشت تنفسی مثلاً پوشاندن دهان در هنگام سرفه یا عطسه، جلوگیری از لمس صورت به ویژه چشم، بینی و دهان، جلوگیری از تماس نزدیک با افراد بیمار و تمیز کردن و گندزدایی اشیاء و سطوحی که اغلب لمس می شوند. در ابتدا این موضوع مطرح بود که برای افرادی که علائم تنفسی ندارند، پوشیدن ماسک در جامعه ضروری نبوده ولی افرادی که مشغول مراقبت از بیماران مشکوک یا تایید شده مبتلا به کووید-۱۹ در خانه هستند، هنگام بودن در اتاق بیمار حتما باید از ماسک استفاده کنند (۵۱). براساس آخرین توصیه های سازمان بهداشت جهانی، استفاده از ماسک برای همگان در سطح جامعه توصیه شده است (۵۳).

تاکنون هیچ دارویی برای درمان ابتلا به کووید-۱۹ تایید نشده است ولی بطور مشخص کمبود پروتئین، ویتامین های A، C، D و Se در ناتوان کردن سیستم ایمنی برای مقابله با هر عفونتی دخیل هستند. لذا تغذیه مناسب و درست و مصرف ویتامین ها خود بهترین دارو برای پیشگیری از ابتلا به هر بیماری می باشد (۲۷). از طرفی بدلیل عدم وجود دارو و واکسن موثر جهت مقابله با ویروس،

ریشه‌کنی بیماری در حال حاضر امکان پذیر نیست (۵۳).

نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده بیماری

کووید-۱۹ با بیماری تنفسی دیگر از جمله سارس و مرس تفاوت‌های بسیاری دارد. این بیماری نوعی بیماری ویروسی حاد نوظهور است که ممکن است با ژنوم سارس و مرس شباهت داشته باشد اما رفتار ویروس کاملاً متفاوت است. شاخص‌های ایمنی، مسیر بار ویروسی، جهش‌های فرار، پیش‌آگهی بیماری و سایر پارامترهای مهم باید توسط محققان در اسرع وقت مورد بررسی قرار گیرد. محققان در جستجوی نامزدهای واکسن و دآوری موثر و مناسب برای کنترل ویروس کشنده SARS-CoV-2 هستند. اما تاکنون هیچ واکسن موثر یا داروهای ضد ویروسی خاص و موثری برای کووید-۱۹ گزارش نشده است. از این رو، باید منحصراً به اجرای اقدامات دقیق پیشگیرانه و کنترلی که خطر انتقال بیماری را به حداقل می‌رساند، اعتماد نمود. نتایج به دست آمده از مطالعه آزمایشگاهی اخیراً علیه کووید-۱۹ امیدوارکننده بوده است. آزمایشات بالینی مستقیم را می‌توان در بین بیماران آلوده به کووید-۱۹ انجام داد، زیرا این داروها برای درمان سایر بیماری‌ها استفاده می‌شوند و پروفایل ایمنی کاملی دارند و ارزیابی بیشتر این داروها در این بیماری اپیدمیک بسیار ساده‌تر خواهد بود. همانطور که در چندین مطالعه بالینی نشان داده شده است، پروتئین S یک آنتی ژن مهم ویروسی برای تولید واکسن کووید-۱۹ محسوب می‌شود. اگرچه تحقیقات در جهت بهبود پیشگیری، درمان و کنترل کووید-۱۹ در حال انجام است، اما داده‌های بالینی مستند شده در مورد روش‌های مختلف درمانی برای کروناویروس‌ها کمیاب هستند. لذا

تحقیقات بیشتر باید به سمت مطالعه کووید-۱۹ در مدل‌های مناسب حیوانی جهت تجزیه و تحلیل تکثیر، انتقال و بیماری‌زایی ویروس متمرکز شود. همچنین باید ارتباط میان مارکرهای ژنتیکی با حساسیت فتوتیپی نسبت به آنتی ویروس‌های خاص برای پیش بینی صفات ویروس یا شدت بیماری، ارزیابی گردد تا در مورد ویژگی‌های ویروس و میزبان بتوان با جزییات بیشتری صحبت کرد. تردیدهای بسیاری در خصوص این بیماری پاندمی مطرح است که ضرورت تحقیقات کاربردی در این خصوص بیش از پیش احساس می‌شود که بدون شک برای حل بحران‌های پیش روی احتمالی راهگشا خواهد بود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از زحمات همه عزیزانی که در ارسال و تدارک مقالات و تدوین و نگارش این مقاله کمک‌های شایانی نموده‌اند تقدیر و تشکر نمایند.

نقش نویسندگان: ذریه‌زهرا و دادار: طراحی مطالعه، مطالعات بالینی، تنظیم سرفصل‌ها و بازبینی و اصلاح مقاله؛ زیارتی، حسن‌تبار و صیدگر: تهیه پیش‌نویس مقاله و نگارش مقاله؛ رشیدی، قاسمی و یزدانپناه: گردآوری و ترجمه متون علمی؛ فئید و فلاحی: تنظیم و بررسی منابع. همه نویسندگان با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nova): Interim guidance. World health organization. 2020 Jan. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330376/WHO-2019-nCoV-Surveillance-v2020.1-eng.pdf>
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Smith RD. Responding to global infectious disease outbreaks: Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Soc Sci Med*. 2006; 63(12): 3113-23. doi:10.1016/j.socscimed.2006.08.004
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle east respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 386: 995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. 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*. 2010; 48: 2940-7. doi:10.1128/JCM.00636-10
- Zeng ZQ, De-Hui C, Wei-Ping T, Shu-Yan Q, Duo X, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: A study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(2): 363-369. doi:10.1007/s10096-017-3144-z
 - Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(4): 61-2. doi:10.46234/ccdcw2020.017
 - Rambaut A. Preliminary Phylogenetic Analysis of 11 nCoV2019 Genomes. 2020; 01-19. <http://virological.org>.
 - De Groot RJ, Baker S, Baric R, Enjuanes L, Gorbalenya A, Holmes K, et al. Family coronaviridae. *Virus taxonomy*. 2012; 806-28. doi:10.1016/B978-0-12-384684-6.00068-9

11. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020; 12(2):135. doi:10.3390/v12020135
12. 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: 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020; 20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
14. Leino A, Lukkariinen M, Turunen R, Vuorinen T, Venermo MS, Vahlberg T, et al. Pulmonary function and bronchial reactivity 4 years after the first virus-induced wheezing. *Allergy*. 2019; 74: 518-526. doi:10.1111/all.13593
15. Wan Y, Shang, J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020. doi:10.1128/JVI.00127-20
16. Wong MC, Cregeen SJ, Ajami NJ, Petrosino JF. *BioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.07.939207
- 17- Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*. 2019; 11(979). doi:10.3390/v11110979
18. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
19. Almazán F, Sola I, Zuniga S, Marquez-Jurado S, Morales L, Becares M, et al. Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus Res*. 2014; 189: 262-270. doi:10.1016/j.virusres.2014.05.026
20. Anderson KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020; 26: 450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
21. Chen B, Liang H, Yuan X, Hu Y, Xu M, Zhao Y, et al. Roles of meteorological conditions in COVID-19 transmission on a worldwide scale. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.16.20037168
22. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020; 27(2). doi:10.1093/jtm/taaa020
23. Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017. URL <https://www.R-project.org>.
24. Wang M, Jiang A, Gong L, Lina L, Wenbin G, Chuyi L, et al. Temperature Significantly Change COVID-19 Transmission in 429 cities. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.22.20025791
25. Oliveiros B, Caramelo L, Ferreira N, Caramelo F. Role of temperature and humidity in the modulation of the doubling time of COVID-19 cases. 2020. doi:10.1101/2020.03.05.20031872
26. Bazrafshan A, Bakhtiarzadeh T, Zabihe P, Sifan F, Sadeghinassab M, Gheitasi F, et al. General guidelines for the prevention of covid-19 (novel coronavirus). March 2020. Shanghai Science and Technology Press publications, 54P.
27. National novel coronavirus guidelines. Flowchart for diagnosis and treatment of COVID-19 in the outpatient and inpatient services. March 2020. Ministry of Health and Medical Education. Version 2.
28. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Feb 19. doi:10.1056/NEJMc2001737
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi:10.1056/NEJMoA2002032
30. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; E1-E9. doi:10.1001/jama.2020.1585
31. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
33. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith MR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020. doi:10.7326/M20-0504
34. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China. ECDC, European center for disease prevention and control. 2020; First Update-22 Jan.2020. 12p.
35. Kanne JP. 2020. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019nCoV) infections from Wuhan, China. Key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 2p. doi:10.1148/radiol.2020200241
36. General guidelines for the prevention of COVID-19. Chinese students group in Tehran University. 2020 March.
37. De Groot RJ, Baker S, Baric R, Enjuanes L, Gorbalenya A, Holmes K, et al. Family coronaviridae. *Virus taxonomy*. 2012:806-28. doi:10.1016/B978-0-12-384684-6.00068-9
38. Veljkovic V, Vergara-Alert J, Segalés J, Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the novel coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000 Research*. 2020; 9(52): 52. doi:10.12688/f1000research.22149.2
39. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019

novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020.

40. Stein RA. The 2019 Coronavirus: Learning Curves, Lessons, and the Weakest Link. *Int J Clin Pract*. 2020: e13488. doi:10.1111/ijcp.13488

41. Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into Cross-species Evolution of Novel Human Coronavirus 2019-nCoV and Defining Immune Determinants for Vaccine Development. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.01.29.925867

42. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, et al. Emerging novel Coronavirus(2019-nCoV) Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q*. 2020; (just-accepted):1-12. doi:10.1080/01652176.2020.1727993

43. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001017

44. Chen M, Fan Y, Wu X, Zhang L, Guo T, Deng K, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors For Fatal Outcome in Patients With 2019-Coronavirus Infected Disease (COVID-19) in Wuhan, China. 2020. doi:10.2139/ssrn.3546069

45. Jin JM, Bai P, He W, Liu S, Wu F, Liu XF, et al. Higher severity and mortality in male patients with COVID-19 independent of age and susceptibility. *medRxiv*. 2020.

46. de Wit E, Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses." *Nat rev microbiol*. 2016; 14(8): 523. doi:10.1038/nrmicro.2016.81

47. Ahmed SF, Quadeer M, McKay. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020; 12(3): 254. doi:10.3390/v12030254

48. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.

49. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38:1-9.

50. McIntosh K. Coronavirus disease 2019(COVID-19). Hirsch MS (Ed). 2020 Mar 09.

51. Guidelines for the Prevention and Control of COVID-19 Disease in Elderly and Boarding Care Centers. Health and prevention, 2020 Feb. (In persian). <http://www.sapiba.com/covid19-2>.

52. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. 2020 March 7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients>.