



Coronavirus
COVID-19

هلدینگ رایزکو

شرکت سرمایه گذاری و توسعه راهبردی راز (رایزکو)



ژورنال خود ایمنی همه گیرشناسی و بیماری زایی شیوع بیماری کروناویروس (COVID-19)

مترجم: سوسن بافنده

شرکت جنرال کب پارس



ژورنال خود ایمنی

همه‌گیرشناسی و بیماری‌زایی شیوع بیماری کروناویروس (COVID-19)

حسین ا. روثان الف

سیداپا ن. بیراردی ب، ج، د

الف دپارتمان زیست‌شناسی، کالج هنر و علوم، دانشگاه ایالت جورجیا، آتلانتا، جورجیا، ایالات متحده آمریکا
ب دپارتمان داروشناسی و علوم اعصاب تجربی، دانشگاه مرکز پزشکی نبراسکا، اوماها، نبراسکا، ایالات متحده آمریکا
ج دپارتمان ژنتیک، زیست‌شناسی سلولی و آناتومی، اوماها، نبراسکا، ایالات متحده آمریکا
د دپارتمان بیوشیمی و زیست‌شناسی مولکولی، دانشگاه مرکز پزشکی نبراسکا، اوماها، نبراسکا، ایالات متحده آمریکا

مترجم: سوسن بافنده

چکیده

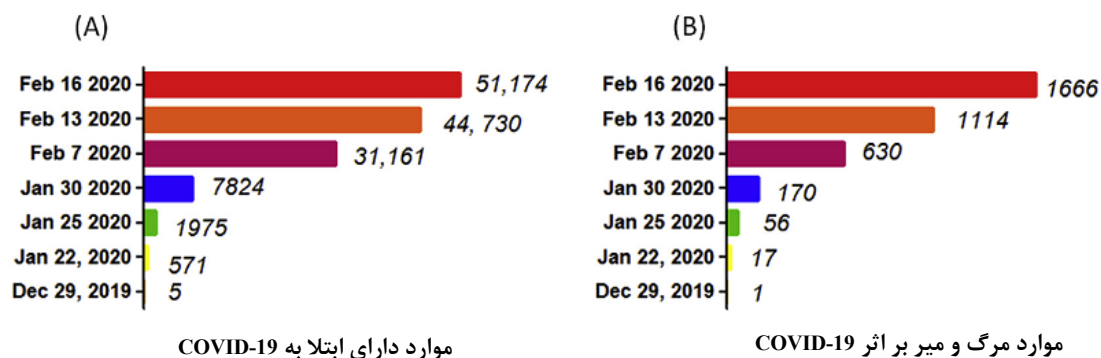
بیماری کرونا ویروس (COVID-19) توسط ویروس SARS-COV2 بوجود آمده و نمایانگر عامل سبب شونده‌ی یک بیماری مرگبار بالقوه است که موجب نگرانی بسیاری در حوزه‌ی سلامت جهانی شده است. بر اساس تعداد زیاد افراد مبتلا شده که در معرض بازار حیوانات شهر ووهان چین بوده‌اند، اظهار شده‌است که به احتمال زیاد همین مکان منشأ جانوری COVID-19 باشد. انتقال فرد به فرد ویروس COVID-19 منجر به ایزوله سازی بیماران شد که متعاقباً تحت نظارت و انواع مختلفی از شیوه‌های درمانی قرار گرفتند. تدابیر پیشگیرانه‌ی متعددی برای کاهش انتقال فرد به فرد COVID-19 برای کنترل شیوع فعلی ویروس پیاده سازی شده‌اند. تلاش و توجه زیادی می‌بایست به محافظت یا کاهش انتقال در جوامع مستعد از جمله کودکان، ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و افراد سالمند معطوف شود. در این مقاله، ما نشانه‌ها، همه‌گیرشناسی، انتقال، بیماری‌زایی، تحلیل‌های مربوط به تکامل نژادی ویروس و راهبرد های آینده را برای کنترل شیوع این بیماری مرگبار مرور خواهیم کرد.

۱. مقدمه

ویروس کرونا یکی از پاتوژن‌های مهمی است که در ابتدا سیستم تنفسی انسان را هدف می‌گیرد. مراتب شیوع قبلی ویروس کرونا (CoVs) شامل سندروم تنفسی شدیداً بحرانی (SARS)-CoV و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)-CoV می‌شود که در گذشته به عنوان عوامل شدیداً تهدیدکننده‌ی سلامت عمومی شناسایی شده‌اند. در اواخر دسامبر 2019، گروهی از بیماران با تشخیص اولیه‌ی ظهور یک بیماری ناشناخته در بیمارستان بستری شدند. این بیماران از لحاظ همه‌گیرشناسی به یک غذای دریایی و بازار کلی‌فروشی حیوانات خیس در شهر ووهان واقع در استان هوبی چین متصل بودند [2]. گزارشات اولیه شروع یک شیوع بالقوه از کروناویروس را پیش‌بینی کردند که در نتیجه‌ی آن یک نرخ تکثیر برای کرونا ویروس جدید 2019 (که توسط WHO در 11 فوریه 2020 COVID-19 نامیده شد) تخمین زده شد که فرض می‌شد به طور قابل توجهی بیشتر از 1 باشد (در گستره‌ی 2/24 تا 3/58) [3].

رخدادنگاری عفونت COVID-19 بدین شرح است: نخستین موارد در دسامبر 2019 گزارش شدند [4]. از 18 دسامبر 2019 تا 29 دسامبر 2019، پنج بیمار با مشکلات حاد درد تنفسی بستری شده و یکی از این بیماران درگذشت [5]. تا 2

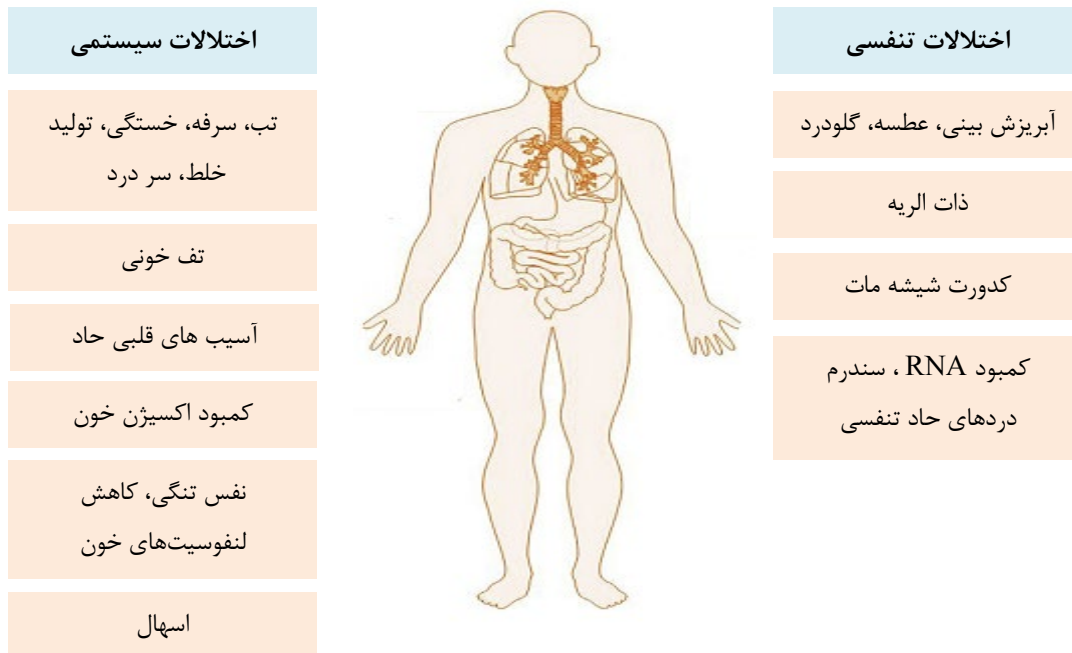
ژانویه 2020، 41 مورد بیمارستانی بستری مبتلا به عفونت COVID-19 تشخیص داده شدند که توسط آزمایشگاه تایید شد، که کمتر از نیمی از این بیماران به بیماری‌های جدی از جمله دیابت، فشارخون و مشکلات قلبی-عروقی مبتلا بودند [6]. به دلیل عفونت‌های بیمارستانی احتمال داده می‌شد که این بیماران در همان بیمارستان مبتلا شده باشند. نتیجه گرفته شد که COVID-19 تنها یک ویروس بسیار گرم نبود (که از یک بیمار به چندین نفر دیگر شیوع پیدا کند)، بلکه بیشتر بدلیل اینکه بیماران متعددی در حال ابتلا در مناطق مختلفی در سرتاسر بیمارستان از طریق مکانیزم ناشناخته ای بودند، شیوع پیدا می‌کرد. علاوه بر این، تنها بیمارانی که به طور بالینی بیمار شدند مورد آزمایش قرار گرفتند، بنابراین به احتمال زیاد بیماران بسیار بیشتری وجود داشته که مبتلا بوده‌اند. از تاریخ 22 ژانویه 2020، مجموعاً 571 مورد مبتلا به کروناویروس جدید-2019 (COVID-19) در 25 استان (منطقه و شهر) در چین گزارش شد [7]. کمیسیون بهداشت ملی چین جزئیات 17 مورد اول مرگ را تا تاریخ 22 ژانویه 2020 گزارش کرد. در 25 ژانویه 2020، مجموعاً 1975 مورد مبتلا به COVID-19 در چین با 56 مورد مرگ تایید شدند [8]. گزارش دیگری در 24 ژانویه 2020، وقوع تجمعی در چین را 5502 مورد تخمین زد [9]. تا تاریخ 30 ژانویه 2020، 7734 مورد در چین و 90 مورد دیگر نیز در چند کشور دیگر که شامل تایوان، تایلند، ویتنام، مالزی، نپال، سریلانکا، کمبوجیا، ژاپن، سنگاپور، جمهوری کره، امارات متحده عربی، ایالات متحده، فیلیپین، هند، استرالیا، کانادا، فنلاند، فرانسه و آلمان گزارش شد. نرخ کشندگی این بیماری 2/2٪ گزارش شد (170 مورد از 7824) [10]. اولین مورد تایید شده ابتلا به COVID-19 در ایالات متحده منجر به تشریح، تشخیص، عیب شناسی، روش‌های بالینی و مدیریت این بیماری شد. این فعالیت‌ها شامل تشخیص نشانه‌های اولیه ی ملایم بیمار در هنگام معرفی و پیشرفت علائم ذات‌الریه در روز 9 بیماری بود [11]. به علاوه، اولین مورد انتقال از انسان به انسان COVID-19 در ایالات متحده در 30 ژانویه 2020 گزارش شد [https://www.cdc.gov/mediareleases/2020/p0130]. CDC تا کنون ورود بیش از 30.000 مسافر را بدلیل کروناویروس مورد غربال قرار داده است. به دنبال این غربالگری اولیه، 443 نفر برای کرونا ویروس در 41 ایالت آمریکا مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. تنها نتیجه‌ی آزمایش 15 نفر (3/1٪) مثبت بود، 347 نفر منفی بوده و نتایج 81 نفر باقیمانده نامعین باقی مانده است [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov]. گزارش منتشر شده در ژورنال Nature آشکار ساخت که مقامات سلامت چینی نتیجه گرفته‌اند که تا تاریخ 7 فوریه 2019، 31161 نفر به این بیماری در چین مبتلا شده‌اند، و بیش از 630 نفر بدلیل این بیماری جان باخته‌اند [www.nature.com/articles/d41586-020-00154]. در زمان آماده‌سازی این نوشتار، سازمان بهداشت جهانی (WHO) 51174 مورد تایید شده شامل 15.384 مورد حاد و 1666 مورد فوتی را در چین گزارش کرد. در سطح جهانی، تعداد موارد تایید شده تا تاریخ این نوشتار (16 فوریه 2020) به 51857 نفر در 25 کشور رسیده است [www.nature.com/articles/d41586-020-00154] (شکل 1).



شکل 1. رخدادنگری وقوع موارد ابتلا و مرگ و میر COVID-19 در چین. عفونتهای دارای ویروس COVID-19 در دسامبر 2019 ظاهر شده است. در زمان تهیه‌ی این نوشتار، 16 فوریه 2020، 51174 نفر در چین مبتلا به این ویروس شده، 1666 نفر بر اثر آن جان باخته‌اند.

۲. نشانه ها

نشانه های عفونت COVID-19 بعد از یک دوره نهفتگی تقریباً 5/2 روزه ظاهر می‌شوند. دوره‌ی شروع نشانه های COVID-19 تا مرگ، گستره ای بین 6 تا 41 را با میانگین 14 روز در بر می‌گیرد [8]. این دوره وابسته به سن بیمار و وضعیت سیستم ایمنی وی می‌باشد. این دوره در بیماران با بیش از 70 سال سن در مقایسه با موارد با سن کمتر از 70 کوتاه تر است [8]. شایع ترین نشانه هایی دیده شده در آغاز بیماری COVID-19 تب، سرفه و خستگی است؛ درحالی‌که نشانه‌های دیگر شامل آبریزش بینی، سردرد، تف خونی، اسهال، نفس تنگی و کاهش لنفوسیت های خون [5، 6، 8، 13] می‌شود. خصوصیات بالینی که از طریق سی تی اسکن سینه آشکار شده اند، نشان دهنده ذات الریه بوده اند، با این حال، خصوصیات غیرعادی‌ای همچون کمبود RNA، سندرم دردهای تنفسی حاد، آسیب‌های جدی قلبی و به وجود آمدن کدورت شیشه مات وجود داشت که منجر به مرگ بیمار می‌شد [6]. در بعضی موارد، کدورت‌های شیشه‌مات جانبی در نواحی زیر-ششی هر دو ریه مشاهده شده بود [14] (شکل 2).



شکل 2. اختلالات سیستمی و تنفسی ناشی از COVID-19. دوره ی کمون COVID-19 تقریباً 5/2 روز است. شباهت های کلی در نشانه های بین COVID-19 و بتاکروناویروس های قبلی دیده می‌شود. با این حال، COVID-19 برخی از ویژگیهای بالینی منحصر به فرد را نشان می دهد که شامل هدف قرار دادن مجاری هوایی تحتانی است که از طریق علائم دستگاه تنفسی فوقانی (مانند آبریزش بینی، عطسه و گلو درد) مشهود است. به علاوه، بیماران مبتلا به COVID-19 علائم روده ای مانند اسهال دارند. تنها درصد کمی از بیماران MERS-CoV یا SARS-CoV اسهال را نشان داده اند.

باید دانست که شباهت هایی بین علائم COVID-19 و بتاکروناویروس های قبلی وجود دارد، از جمله تب، سرفه خشک، نفس تنگی و کدورت شیشه مات در هر دو ریه که در سی تی اسکن قفسه سینه مشاهده می‌شود [6]. با این وجود، COVID-19 ویژگیهای بالینی منحصر به فردی نیز نشان داد که از جمله‌ی آن می‌توان به هدف قرار دادن مجاری هوایی تحتانی که از طریق علائم دستگاه تنفسی فوقانی (مانند آبریزش بینی، عطسه و گلودرد) مشهود است، اشاره کرد [15، 16]. به علاوه، با استناد به نتایج رادیوگرافی قفسه سینه در هنگام بستری، بعضی موارد نفوذ به لوب فوقانی ریه را نشان می‌دهند که با افزایش تنگی نفس و کاهش اکسیژن خون مرتبط است [6].

نکته مهم دیگری که باید در نظر داشت، درحالی که بیماران مبتلا به COVID-19 علائم گوارشی مانند اسهال را تجربه کردند، درصد کمی از مبتلایان به MERS-CoV و SARS-CoV چنین علائم گوارشی را نشان دادند. بنابراین، آزمایش نمونه های مدفوع و ادرار برای حذف مسیرهای جایگزین انتقال بالقوه، به ویژه از طریق ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی، بیماران و ... بسیار مهم است (شکل 2) [15،16]. بنابراین، ایجاد روش هایی برای شناسایی حالت های مختلف انتقال از جمله نمونه های مدفوع و ادرار، به منظور توسعه راهکارهایی برای مهار و/یا به حداقل رساندن انتقال و ایجاد روش های درمانی برای کنترل بیماری، ضروری است.

۳. بیماری زایی

علائم شدید COVID-19 با افزایش تعداد و نرخ تلفات به خصوص در منطقه همه گیر چین در ارتباط است. در 22 ژانویه 2020، کمیسیون سلامت ملی چین جزئیات 17 مرگ اول را گزارش داد و در 25 ژانویه سال 2020 موارد مرگ و میر به 56 مورد افزایش یافت [8]. درصد مرگ و میر در میان 2684 مورد COVID-19 گزارش شده در حدود 1/85 تا تاریخ 25 ژانویه 2020 و میانگین سن مرگ و میر 75 سال (در محدوده 48-89) سال بود [8].

بیماران آلوده به COVID-19 تعداد لکوسیت های بالاتر، یافته های غیرعادی تنفسی و افزایش سطح سیتوکین های التهابی در پلاسما را نشان دادند. یکی از گزارش های موردی COVID-19، بیماری را در 5 روز تب نشان داد که دارای سرفه، صدای تنفس خش دار هر دو ریه و دمای بدن 39.0 درجه سانتیگراد بود. خلط بیمار نتایج واکنش زنجیره ای پلیمرز به صورت لحظه به لحظه (real-time) را نشان داد که عفونت COVID-19 را تأیید می کرد [14]. مطالعات آزمایشگاهی کاهش سلول های سفید خون با تعداد لکوسیت $2/91 \times 10^9$ سلول در لیتر را نشان داد که 70.0٪ آنها نوتروفیل بودند. علاوه بر این، مقدار 16.16 میلی گرم در لیتر از پروتئین واکنشی C خون دیده شد که بالاتر از حد طبیعی (0-10 میلی گرم در لیتر) است. همچنین سرعت بالای رسوب گلوبول قرمز و D-dimer نیز مشاهده شدند [14]. بیماری زایی اصلی عفونت COVID-19 به عنوان یک ویروس هدف گیرنده سیستم تنفسی، ذات الریه شدید و کمبود RNA، همراه با بروز کدورت های شیشه ماد، و آسیب های قلبی حاد بود [6]. بالا بودن سطوح سیتوکین ها و کیموکین ها در خون به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 مشاهده شد که شامل IL1- α ، IL1RA، IL7، IL8، IL9، IL10، FGF2، پایه، GCSF، GM-CSF، IFN α ، IP10، MCP1، MIP1 α ، MIP1 β ، PDGFB، TNF α و VEGFA می شد. برخی از موارد حاد که در بخش مراقبت های ویژه بستری شده بودند، میزان بالای سیتوکین های التهابی از جمله IL2، IL7، IL10، GCSF، IP10، MCP1، MIP1 α و TNF α را نشان دادند که مسبب افزایش شدت بیماری است [6].

۴. انتقال

با توجه به تعداد زیاد مبتلایانی که در معرض بازار حیوانات خیس در شهر ووهان که حیوانات زنده به طور روزانه فروخته می شوند، قرار داشتند، پیشنهاد می شود که احتمالاً این بازار منشاء جانوری COVID-19 باشد. تلاش هایی برای جستجوی میزبان ذخیره ساز یا حامل های واسطه ای که ممکن است این عفونت از طریق آن ها در انسان گسترش یافته باشد، انجام شده است. گزارش های اولیه دو گونه مار را شناسایی کردند که می توانند میزبان احتمالی COVID-19 باشند. با این وجود، تا به

امروز هیچ مدرک ثابتی از میزبان‌های کوروناویروس به غیر از پستانداران و پرندگان وجود ندارد [10,18]. آنالیز توالی ژنومی COVID-19 [8] یکسانی را با دو نوع کوروناویروس سندرم شبه SARS حاد تنفسی با منشا خفاش نشان داد [19,20]، که نشان می‌دهد پستانداران محتمل‌ترین ارتباط بین COVID-19 و انسان‌ها هستند. گزارش‌های متعددی حاکی از آن است که انتقال فرد به فر مسیر احتمالی برای گسترش عفونت COVID-19 است. این احتمال توسط موارد ابتلایی که در بین خانواده‌ها و افرادی که از بازار حیوانات خیس در ووهان بازدید کرده‌اند نبوده‌اند، پشتیبانی می‌شود [13,21]. انتقال فرد به فرد در درجه اول از طریق تماس مستقیم یا از طریق قطرات پخش شده توسط سرفه یا عطسه از فرد آلوده اتفاق می‌افتد. در یک بررسی کوچک که بر روی زنان در سه ماهه سوم بارداری آنها انجام شده‌است و تأیید شده‌است که به کرونا ویروس آلوده شده‌اند، هیچ مدرکی مبنی بر انتقال از مادر به کودک وجود ندارد. با این وجود، تمام مادران باردار تحت عمل سزارین قرار گرفته‌اند، بنابراین هنوز مشخص نیست که آیا انتقال ممکن است در هنگام زایمان طبیعی انجام شود یا خیر. این مسئله حائز اهمیت بسیاری است چرا که مادران باردار نسبتاً بیشتر مستعد ابتلا به عفونت توسط عوامل بیماری‌زا تنفسی و ذات‌الریه شدید هستند (<https://www.thelancet.com> [3] DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)).

اتصال یک گیرنده از سلول‌های میزبان گام اول عفونت ویروسی است که به دنبال آن ادغام ویروس با غشای سلولی رخ می‌دهد. استدلال می‌شود که سلول‌های اپیتلیال ریه هدف اصلی ویروس هستند. بنابراین، گزارش شده‌است که انتقال انسان به انسان SARS-CoV با اتصال بین گیرنده-اتصال‌دهنده سنبله‌های ویروس و گیرنده سلولی که به عنوان گیرنده آنزیم 2 تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE2) شناخته شده‌است، اتفاق می‌افتد. نکته مهم این است که دنباله دامنه گیرنده-اتصال‌دهنده‌ی سنبله‌های COVID-19 شبیه به SARS-CoV است. این داده‌ها نشان می‌دهد که ورود به سلول‌های میزبان به احتمال زیاد از طریق گیرنده ACE2 است [20].

۵. آنالیز فیلوژنتیک (تکامل نژادی)

سازمان بهداشت جهانی WHO، COVID-19 را به عنوان یک CoV [9] از گروه 2B گروه بندی کرده‌است. ده توالی ژنوم COVID-19 به دست آمده از مجموع 9 بیمار 99.98 [9] یکسانی توالی را نشان دادند [19]. مطالعه دیگری 99.9-99.8 [9] یکسانی نوکلئوتیدی در جدایه از پنج بیمار وجود دارد و نتایج توالی حضور یک سویه CoV جدید را آشکار ساخت [5]. توالی ژنتیکی COVID-19 بیش از 80 [8] یکسانی با SARS-CoV و 50 [5] با MERS-CoV نشان داد [5,19]، و منشا هر دو SARS-CoV و MERS-CoV از خفاش‌ها گرفته شده‌است [24]. بنابراین، شواهد حاصل از آنالیز فیلوژنتیک نشان می‌دهد که COVID-19 متعلق به گونه‌ی beta-coronavirus است، که شامل SARS-CoV بوده، که انسان، خفاش‌ها و حیوانات وحشی را آلوده می‌کند [25].

COVID-19 نماینده هفتمین عضو خانواده کوروناویروس است که انسان را آلوده می‌کند و در زیر-خانواده‌های ortho-coronavirinae طبقه بندی شده‌است. COVID-19 یک گروه گونه‌ای از یک منشا مشترک را در تیره‌ی فرعی Sarbecovirus تشکیل می‌دهد [25]. براساس یکسانی توالی ژنتیکی و گزارشات فیلوژنتیک، COVID-19 به میزان کافی با SARS-CoV متفاوت است و از این رو می‌تواند به عنوان بتاکورونا ویروس جدیدی که انسان را آلوده می‌کند، در نظر گرفته شود. COVID-19 به احتمال زیاد از coronaviruses با منشا خفاش ایجاد شده‌است. یکی دیگر از شواهدی که منشأ خفاشی COVID-19 را پشتیبانی می‌کند، وجود درجه بالایی از همسانی گیرنده ACE2 از گروه متنوعی از گونه‌های

جانوری است، بنابراین بر محتمل بودن این گونه های حیوانی به عنوان میزبان های واسطه یا مدل های حیوانی برای عفونت های COVID-19 دلالت می کند [20]. علاوه بر این، این ویروس ها دارای یک قاب خواندن باز دست نخورده بر روی ژن 8 هستند، که یک شاخص دیگر برای CoV های دارای منشأ خفاش است. با این حال، توالی اسید آمینه ای این ویروس از دامنه ی گیرنده-اتصال دهنده آزمایشی شبیه به SARS-CoV است، که نشان می دهد که این ویروس ها ممکن است از گیرنده های یکسان استفاده کنند [5].

6. گزینه های درمان شناسی و معالجه ای

انتقال فرد به فرد عفونت COVID-19 منجر به جداسازی بیمارانی شد که انواع مختلفی از درمانها برای آنها تجویز شده بود. در حال حاضر، هیچ دارو یا واکسن ضد ویروس خاصی برای عفونت COVID-19 به منظور درمان احتمالی انسان وجود ندارد. تنها گزینه موجود، استفاده از داروهای ضد ویروس با طیف گسترده مانند آنالوگ های نوکلئوزید و همچنین مهار کننده های HIV-پروتئاز است که می توانند عفونت ویروس را تا زمان دستیابی به یک ضد ویروس اختصاصی کاهش دهند [7]. روش درمانی که تاکنون به آن اقدام شده است نشان داد که 75 بیمار داروهای ضد ویروسی موجود را استفاده کردند. دوره درمان شامل دو بار در روز استفاده خوراکی 75 میلی گرم اوسلتامیویر، 500 میلی گرم لوپیناویر، 500 میلی گرم ریتوناویر و تزریق وریدی 0 تا 25 گرم گانسیکلوویر به مدت 3-4 روز بود. گزارشی دیگر نشان داد که داروهای ضد ویروس با طیف گسترده رمدیسیویر و کلروکوین کنترل عفونت nCoV-2019 در شرایط آزمایشگاهی بسیار موثر است. این ترکیبات ضد ویروسی در بیماران انسانی دارای سابقه ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. بنابراین می توان این عوامل درمانی را برای معالجه ی عفونت COVID-19 در نظر گرفت [27]. علاوه بر این، چند ترکیب دیگر نیز وجود دارند که در حال توسعه هستند. این ترکیبات شامل گزینه های درمانی بالینی ترکیبات EIDD-2801 می شوند که پتانسیل درمانی زیادی در مقابله با آنفلوآنزاهای ویروسی همه گیر و فصلی نشان داده اند و می توان آنها را داروی بالقوه ی دیگری برای درمان عفونت COVID-19 در نظر گرفت. در همین راستا، تازمانی که درمان های اختصاصی تری در دسترس قرار گیرند، منطقی است که ضد ویروس های طیف-گسترده ی بیشتری که گزینه های درمان دارویی برای عفونت COVID-19 ارائه میدهند از جمله لوپیناویر/ریتوناویر، مهارکننده های نورآمینیداز، پپتید (EK1) و مهارکننده های سنتز RNA را در نظر بگیریم. با این وجود، روشن است که برای شناسایی داروهای جدید شیمی درمانی برای معالجه عفونت COVID-19، تحقیقات بیشتری لازم است. به منظور ایجاد پیشگیری پیش و پس از مواجهه با COVID-19، نیاز به ایجاد یک مدل حیوانی برای تکثیر بیماری حاد که در حال حاضر در انسان ها مشاهده می شود، وجود دارد. چندین گروه از دانشمندان به سختی برای توسعه ی یک مدل اولیه ی غیر انسانی برای مطالعه ی عفونت COVID-19 به منظور ساخت یک مسیر سریع و جدید درمان شناسی و نیز آزمایش واکسن های بالقوه و علاوه بر آن، ارائه ی درکی بهتر از تعاملات ویروس-میزبان تلاش می کنند.

7. دستورالعمل های آینده برای کنترل شیوع بیماری

به منظور کنترل شیوع فعلی بیماری، اقدامات گسترده ای برای کاهش انتقال فرد به فرد COVID-19 مورد نیاز است. توجه و تلاش ویژه ای برای محافظت یا کاهش انتقال باید در جمعیت های مستعد از جمله کودکان، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی و افراد سالخورده اعمال شود. یک راهنما برای کارمندان پزشکی، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی، و افراد بهداشت عمومی و محققانی که به nCoV-2019 علاقه مندند منتشر شد [29]. یک راهنما برای کارمندان پزشکی، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی، افراد فعال بهداشت عمومی و محققانی که به nCoV-2019 علاقه مندند منتشر شد [29].

موارد اولیه مرگ شیوع COVID-19 در ابتدا در افراد مسن رخ داده است، احتمالاً به دلیل وجود سیستم ایمنی ضعیفی که پیشرفت سریعتر عفونت ویروسی را امکان پذیر می‌سازد [8,12]. خدمات و مکان‌های عمومی باید واکنشگرهای ضد عفونی کننده را برای تمیز کردن دستها بطور روزمره تهیه کنند. تماس جسمی با اشیاء خیس و آلوده باید در مواجهه با ویروس در نظر گرفته شود، به ویژه عواملی مانند نمونه های مدفوع و ادرار که به طور بالقوه می توانند به عنوان یک مسیر جایگزین انتقال عمل کنند [15,16]. چین و سایر کشورها از جمله ایالات متحده اقدامات پیشگیرانه و کنترلی بزرگی از جمله غربالگری سفر را برای کنترل شیوع بیشتر ویروس انجام داده‌اند [13]. تغییرات اپیدمیولوژیک در عفونت COVID-19 باید علاوه بر سازگاری، تکامل، و گسترش ویروس در بین انسانها و حیوانات واسطه احتمالی و ناقلان، با در نظر گرفتن مسیرهای احتمالی انتقال و عفونتهای ساب کلینیکال (تحت بالینی) کنترل شود. تعداد قابل توجهی از سؤالاتی که باید به آنها پرداخته شود، باقی مانده است. این سوالات شامل و نه محدود به جزئیاتی درباره این که چه کسانی و به چه تعداد آزمایش شده اند، چه نسبتی از اینها مثبت شده و آیا این نرخ ثابت می‌ماند یا متغیر است، می‌شود. تاکنون موارد بسیار کمی از ابتلای کودکان گزارش شده است. آیا این به دلیل عدم آزمایش یا عدم وجود عفونت/حساسیت واقعی است؟ از بین مواردی که تاکنون آزمایش شده اند، چند نفر به طور شدید به این بیماری مبتلا شده‌اند و چند مورد نتیجه مثبت داشته اما هیچ علامت بالینی از بیماری نشان نداده‌اند؟ چند سؤال اساسی وجود دارد که چارچوبی را فراهم می‌کند که می‌تواند اقدامات بهداشتی عمومی خاص تر و دقیق تری را پیاده سازی کند.

اعلان منافع رقابتی

نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

تشکر و قدردانی

بخشی از این کار توسط بودجهی مؤسسه ملی اعانه‌های مربوط آرزوها و بیماریهای عفونی R01 AI129745 به SNB پشتیبانی می‌شود. از خانم میشلی تورمن بخاطر کمک های ویراستاری سپاسگزاریم.

منابع

[1] Bogoch, A. Watts, A. Thomas-Bachli, C. Huber, M.U.G. Kraemer, K. Khan, Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel, *J. Trav. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>.

[2] H. Lu, C.W. Stratton, Y.W. Tang, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 401-402, <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.

[3] S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al., Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak, *Int. J. Infect. Dis.: IJID : Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 92 (2020) 214-217, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>.

[4] A. Du Toit, Outbreak of a novel coronavirus, *Nat. Rev. Microbiol.* 18 (123) (2020), <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.

- [5] L.L. Ren, Y.M. Wang, Z.Q. Wu, Z.C. Xiang, L. Guo, T. Xu, et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study, *Chinese Med J* (2020), <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>.
- [6] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (10223) (2020) 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [7] H. Lu, Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), *Biosci. Trends* (2020), <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- [8] W. Wang, J. Tang, F. Wei, Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 441–447, <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>.
- [9] H. Nishiura, S.M. Jung, N.M. Linton, R. Kinoshita, Y. Yang, K. Hayashi, et al., The extent of transmission of novel coronavirus in wuhan, China, 2020, *J. Clin. Med.* 9 (2020).
- [10] M. Bassetti, A. Vena, D. Roberto Giacobbe, The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm, *Eur. J. Clin. Invest.* (2020) e13209, <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
- [11] M.L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist, K.H. Lofy, J. Wiesman, H. Bruce, et al., First case of 2019 novel coronavirus in the United States, *N. Engl. J. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- [12] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, et al., Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, *N. Engl. J. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- [13] W.G. Carlos, C.S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick, S. Jamil, Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201 (4) (2020) 7–8, <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>.
- [14] J. Lei, J. Li, X. Li, X. Qi, CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia, *Radiology* (2020) 200236, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>.
- [15] A. Assiri, J.A. Al-Tawfiq, A.A. Al-Rabeeh, F.A. Al-Rabiah, S. Al-Hajjar, A. AlBarrak, et al., Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study, *Lancet Infect. Dis.* 13 (2013) 752–761.
- [16] N. Lee, D. Hui, A. Wu, P. Chan, P. Cameron, G.M. Joynt, et al., A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1986–1994.
- [17] L.T. Phan, T.V. Nguyen, Q.C. Luong, T.V. Nguyen, H.T. Nguyen, H.Q. Le, et al., Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam, *N. Engl. J. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272>.
- [18] W. Ji, W. Wang, X. Zhao, J. Zai, X. Li, Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 433–440, <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>.
- [19] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al., Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor-binding, *Lancet* 395 (10224) (2020) 565–574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [20] Y. Wan, J. Shang, R. Graham, R.S. Baric, F. Li, Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS, *J. Virol.* (2020), <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.

- [21] P. Wu, X. Hao, E.H.Y. Lau, J.Y. Wong, K.S.M. Leung, J.T. Wu, et al., Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020, *Euro Surveill.* 25 (2020).
- [22] J.A. Jaimes, J.K. Millet, A.E. Stout, N.M. Andre, G.R. Whittaker, A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline coronaviruses, *Viruses* 12 (2020).
- [23] D.S. Hui, E. IA, T.A. Madani, F. Ntoumi, R. Kock, O. Dar, et al., The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, *Int. J. Infect. Dis.* 91 (2020) 264–266.
- [24] J. Cui, F. Li, Z.L. Shi, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 17 (2019) 181–192.
- [25] N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, et al., A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, *N. Engl. J. Med.* 382 (2019) 727–733, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>2020.
- [26] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet* 395 (10223) (2020) 507–513, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [27] M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, et al., Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro, *Cell research*, 2020.
- [28] M. Toots, J.J. Yoon, R.M. Cox, M. Hart, Z.M. Sticher, N. Makhsous, et al., Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia, *Sci. Transl. Med.* (2019) 11.
- [29] Y.H. Jin, L. Cai, Z.S. Cheng, H. Cheng, T. Deng, Y.P. Fan, et al., A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version), *Mil. Med. Res.* 7 (2020) 4.