

مرور پیشرفت‌های اخیر و دیدگاه‌های آینده در تشخیص، درمان و مدیریت بیماری کرونا (COVID-19)

حسن رامشینی^{۱*}، افسانه کفایش^۲

۱. دانشیار بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، گروه علمی زیست‌شناسی، تهران، ص.پ ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵-ج.ا. ایران
۲. استادیار، متخصص بیماری‌های عفونی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، سبزواری، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۲۲

زمینه و هدف بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یا سندرم حاد تنفسی شدید، در حال حاضر به یک معضل بهداشتی در تمام دنیا تبدیل شده است. این بیماری، ابتدا در حدود دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین ظاهر شد و به دلیل ماهیت مسری بالای آن در تقریباً ۲۱۶ کشور گسترش یافت. بنابراین سازمان بهداشت جهانی، اخیراً پاندمی شدن این بیماری را اعلام کرد. ویروس SARS-CoV-2 که از لحاظ ژنتیکی مشابه SARS-CoV و سندرم حاد تنفسی خاور میانه (MERS) است، ویروسی پوشش‌دار، دارای یک RNA تک‌رشته‌ای شامل ۲۹۸۹۱ نوکلئوتید و دارای ۱۲ ژن برای سنتز پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری ویروس است و به لحاظ پروتئینی، بسیار مشابه پروتئین‌های SARS-CoV و MERS-CoV می‌باشد. در حال حاضر، درمان ثابت و مشخصی برای این بیماری وجود ندارد. به همین دلیل مقالات موجود در مورد بیماری (COVID-19) Coronavirus 2019 از نظر اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی، تشخیص و درمان بررسی شده است.

مواد و روش‌ها با توجه به تحقیقات متعددی که در رابطه با این ویروس صورت گرفته است (۱۵۹۲۸ مقاله در بانک اطلاعاتی MEDLINE تا تاریخ ۲۶ می ۲۰۲۰ وجود دارد) و داده‌های بالینی ارائه شده توسط تعداد زیادی آزمایشگاه، پزشکان برای درمان این بیماری به شواهد دقیقی نیاز دارند. بنابراین در این بررسی، پایگاه داده‌های MEDLINE، SCIENCE DIRECT و Scopus برای مقالات مربوطه جستجو شدند.

یافته‌ها از زمان پیدایش این بیماری، دانشمندان زیادی علاقه‌مند به کشف راهکاری مناسب برای مهار آن می‌باشند. ما مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی ارائه شده در مقالات موجود در بانک‌های اطلاعاتی، در مورد راهکارهای مقابله با این ویروس را بررسی کردیم. در این مقاله، تصویری از یافته‌های فعلی در مورد اپیدمیولوژی، ویژگی‌های بالینی، تشخیص، مدیریت و پیشگیری از COVID-19 ارائه شده است.

نتیجه‌گیری همه‌گیری COVID-19 نشان‌دهنده بزرگ‌ترین بحران بهداشت عمومی جهانی است. آزمایش‌های بالینی که برای بررسی روش‌های درمانی بالقوه برای COVID-19 آغاز شده است بسیار بالاست ولی متأسفانه تاکنون منجر به تولید داروی مؤثری نشده است. بنابراین برای مقابله با این ویروس، اقدامات اضطراری پیشگیرانه و هماهنگ بین همه کشورها مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها:

COVID-19، بیماری‌زایی، تشخیص، پیشگیری، پاندمی.

۱. مقدمه

۱.۱. کروناویروس ۲

در انتهای سال ۲۰۱۹، تعدادی بیماران با علائم ناشناخته

پنومونی در ووهان^۱ (Hubei, China) مشاهده شدند (۱). چند هفته بعد در ژانویه ۲۰۲۰، نمونه‌برداری از دستگاه تنفسی تحتانی این بیماران انجام و ژنوم این نمونه‌ها تعیین

1 Wuhan

* نویسنده مسئول: حسن رامشینی

نشانی: گروه علمی زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تلفن: ۰۵۱۴۴۴۴۰۱۲

رایانامه: ramshini@alumni.ut.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0002-6615-2651

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزواری، دوره ۲۷، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۹، ص ۸۵۹-۸۵۱

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

وسعت این پاندمی به دلیل اینکه باید هم افراد دارای علایم شدید و هم خفیف را شمارش کرد مشکل به نظر می‌رسد. متأسفانه تاکنون یک پاسخ استاندارد و جهانی به این بیماری وجود ندارد و هر کشور بر اساس امکانات، تخصص و فرضیه‌های خود با این بحران، مقابله می‌کنند. بنابراین معیارهای متفاوتی برای آزمایش، بستری شدن در بیمارستان و تخمین موارد وجود دارد که باعث می‌شود محاسبه تعداد افراد مبتلا به این بیماری همه‌گیر بسیار مشکل شود. براساس آخرین آمار سازمان بهداشت جهانی تا تاریخ ۲۱ می ۲۰۲۰ بیمارانی که COVID-19 در ۲۱۶ کشور ۴۹۰۴۴۱۳ بود و حدود ۳۲۳۴۱۲ مرگ تأیید شده به‌وسیله این بیماری گزارش شده است (۹).

۲. مواد و روش‌ها

با توجه به تحقیقات متعددی که در رابطه با این ویروس صورت گرفته است (۱۵۹۲۸ مقاله در بانک اطلاعاتی MEDLINE تا تاریخ ۲۶ می ۲۰۲۰ وجود دارد) و داده‌های بالینی ارائه شده توسط تعداد زیادی آزمایشگاه، پزشکان برای درمان این بیماری به شواهد دقیقی نیاز دارند. بنابراین در این بررسی، پایگاه داده‌های MEDLINE، SCIEDIRECT و Scopus برای مقالات مربوطه جستجو شدند. هدف از این مقاله مروری، بررسی اجمالی یافته‌های اولیه از نظر اپیدمیولوژی، شاخصه‌های کلینیکی، چگونگی تشخیص، مدیریت بحران به‌وجودآمده و همچنین راه‌های جلوگیری از آن می‌باشد.

۳. یافته‌های پژوهش

۱.۳. تظاهرات بالینی و پاتوفیزیولوژی

برای شناخت مکانیسم‌های بیماری‌زایی SARS-CoV-2، ابتدا باید ساختار ویروسی و ژنوم ویروس، بررسی شود. کروناویروس‌ها، یک رشته RNA مثبت دارند که حدوداً ۳۰-۳۲ کیلو باز دارد و این RNA ساختار کلاهک (cap) در سر ۵' و پلی (poly A) در سر ۳' خود دارد. از روی این RNA، پلی‌پروتئین 1a / 1ab (pp1a / pp1ab) در سلول میزبان ساخته می‌شود (۱۰). کروناویروس‌ها دارای پروتئین‌های ساختاری و همچنین پروتئین‌های جنبی ویژه همان ویروس هستند که از روی sgRNAهای (RNAهای درون‌زا) مربوط به خود ساخته می‌شوند. در بین پروتئین‌های ساختاری، پروتئین‌های غشای ویروس، نقش برجسته‌ای در بیماری‌زایی آن دارند؛ زیرا غشای ویروس،

توالی دقیق شد و مشخص گردید که عامل این بیماری، کروناویروس ۲ سندرم حاد و شدید تنفسی (SARS-CoV-2) است (۲). در یازدهم فوریه سال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (WHO) بیماری که توسط SARS-CoV-2 ایجاد شده بود را COVID-19 (Corona Virus Disease) نام‌گذاری کرد (۳). تا ۱۱ مارچ ۲۰۲۰ تعداد کشورهای درگیر با این ویروس به ۱۱۴ کشور و تعداد بیماران قطعی به ۱۱۸۰۰۰ رسید که حدود ۴۰۰۰ نفر نیز جان خود را از دست داده بودند. بنابراین در این تاریخ، سازمان بهداشت جهانی حالت پاندمی در جهان اعلام کرد (۳). COVID-19 یک ویروس RNAدار بود و به دلیل میخک‌هایی^۱ از جنس گلیکوپروتئین که روی غشای این ویروس وجود دارد، در زیر میکروسکوپ الکترونی، مشابه ویروس‌های هم‌خانواده‌اش، ظاهری شبیه تاج^۲ دارد (۴). اولین بار نیست که یک ویروس به‌صورت اپیدمی درآمده و سلامت مردم دنیا را به خطر انداخته است؛ در نوامبر ۲۰۱۹ یک نوع ویروس کرونا با علائم سندروم حاد تنفسی (SARS-coV) در گوانجو (یکی از ایالت‌های چین) شیوع پیدا کرد. از طرفی در سپتامبر ۲۰۱۲ سندروم تنفسی دیگری توسط ویروس MERS-CoV (East respiratory syndrome) گسترش پیدا کرد (۵). این ویروس، منشأ طبیعی دارد و از حیوان به انسان منتقل می‌گردد. ویروس، ویژگی‌های کلینیکی و فاکتورهای ریسک بسیار متغیر دارد و اثرات بالینی آن هم روی انسان ممکن است بدون علامت یا بسیار کشنده باشد (۶).

۲.۱. اپیدمیولوژی

اپیدمی COVID-19 در اوایل ماه دسامبر از ووهان (هفتمین شهر پرجمعیت چین) شروع شد و در سراسر چین گسترش یافت و سپس به تعداد زیادی از کشورها منتقل شد. اولین نمونه مثبت این بیماری در خارج از چین ۱۳ ژانویه ۲۰۲۰ در بانکوک (تایلند) شناسایی شد (۷). تا دوم مارچ ۲۰۲۰ حدود ۸۵۶۵ مورد نمونه مثبت و ۱۳۲ نفر مرگ ناشی از ویروس COVID-19 در ۶۷ ناحیه خارج از قلمرو چین گزارش شد. همچنین گسترش قابل‌توجهی در چندین کشور جهان از جمله در کشور ایران و ایتالیا دیده شد و به همین دلیل سازمان بهداشت جهانی از ۱۱ مارچ ۲۰۲۰ اعلام پاندمی در مورد این ویروس کرد (۸). تخمین

پلازما به داخل بافت بینابینی ریه نفوذ می‌کنند. همچنین نتایج ایمنونوهیستوشیمی نشان‌دهنده مثبت بودن وجود سلول‌های ایمنی از جمله CD3، CD4، CD8، CD20، CD79a، CD5، CD38 و CD68 می‌باشد (۱۷). این پدیده‌ها بیشتر نشان‌دهنده وجود سلول‌های ایمنی التهابی ریوی در عفونت SARS-CoV-2 دارد؛ بنابراین افزایش ترشح آلوئولار ناشی از ناهنجاری در پاسخ ایمنی میزبان و طوفان التهابی سیتوکین احتمالاً مانع از تبادل گازی آلوئولار می‌شود و به افزایش مرگ‌ومیر در بیماران COVID-19 کمک می‌کند.

مطالعات نشان می‌دهد مونوسیت‌های التهابی با فنوتیپ CD14⁺ CD16⁺ در خون محیطی بیماران مبتلا به COVID-19 و با تعداد بیشتر در بیماران حاد COVID-19 بستری در ICU وجود دارد و مقدار زیادی IL-6 از مونوسیت‌های التهابی به خصوص در بیماران بستری شده در ICU بدست می‌آید. IL-6 توسط لکوسیت‌های فعال شده تولید می‌شود و روی تعداد زیادی سلول و بافت عمل می‌کند (۱۷). این اینترلوکین قادر به القای افزایش تمایز لنفوسیت‌های B و افزایش رشد برخی رده از سلول‌هاست و رشد سایر رده‌ها را مهار می‌کند. همچنین تولید پروتئین‌های فاز حاد را تحریک می‌کند و نقش مهمی در تنظیم دمای بدن، حفظ استخوان و عملکرد سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند (۱۸). اگرچه نقش اصلی IL-6 پیش‌التهابی است ولی می‌تواند تأثیرات ضدالتهابی نیز داشته باشد. معمولاً IL-6 در خلال بیماری‌های التهابی، عفونت‌ها، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های قلبی-عروقی و برخی از انواع سرطان‌ها افزایش می‌یابد (۱۹). همچنین در سندرم ترشح سیتوکین (CRS) که یک التهاب حاد سیستمیک است نقش دارد (۲۰). ویروس ممکن است از غشاهای مخاطی، به‌ویژه مخاط بینی و حنجره عبور کند و از طریق مجاری تنفسی وارد ریه‌ها شود. سپس ویروس به اندام‌های هدف مانند ریه‌ها، قلب، سیستم کلیوی و دستگاه گوارش که مسئول ارائه آنزیم‌های تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) هستند حمله کند (۲۰-۱۸). ویروس شروع به حمله ثانویه می‌کند و سبب می‌شود وضعیت بیمار پس از ۷ تا ۱۴ روز از حمله اولیه وخیم شود. کاهش لنفوسیت‌های B ممکن است در اوایل بیماری رخ دهد که این مسئله بر تولید آنتی‌بادی در بیمار ممکن است تأثیر بگذارد. به‌علاوه، فاکتورهای التهابی مرتبط با بیماری از جمله IL-6 به‌طور معنی‌داری افزایش یافت که این مسئله به تشدید بیماری بین ۲ تا ۱۰ روز از آغاز بیماری کمک می‌کند. علائم بالینی

نقش مهمی در مونتاژ کردن و رهاسازی آن دارد. به نظر می‌رسد مکانیسم عمل ویروس در بیماری‌زایی که باعث پنومونی می‌شود کاملاً پیچیده باشد (۱۱-۱۰). آنالیز ساختاری این ویروس نشان می‌دهد که احتمالاً از یک کروناویروس شبیه SARS مشتق شده که گلیکوپروتئین میخک و پروتئین‌های پوششی (کپسید) آن جهش پیدا کرده است (۱۲). بین RNA مثبت (positive-sense RNA) در COVID-19 با کروناویروس‌های MERS و SARS تفاوت مشاهده شده است. از طرفی، آنالیز ژنوم این ویروس نشان می‌دهد که حدود ۸۰ درصد با SARS-CoV و ۵۰ درصد با MERS-CoV با منشأی خفاش‌ها مشابهت وجود دارد (۱۳). بر اساس داده‌های موجود به نظر می‌رسد عفونت‌های ناشی از این ویروس، واکنش ایمنی شدیدی را در میزبان ایجاد می‌کند و در بعضی از نمونه‌ها واکنشی را به همراه دارد که به طور کلی «طوفان سیتوکین» نامیده می‌شود. مطالعات انجام شده روی انسان‌هایی که در اثر SARS و MERS جان خود را از دست داده‌اند نشان می‌داد که اختلال در پاسخ ایمنی میزبان، دلیلی بر طوفان التهابی سیتوکین و کشنده بودن بیماری است (۱۴). مشابه سیتوکین‌های التهابی در SARS و MERS در بیماران مبتلا به COVID-19 نیز غلظت سیتوکین‌های التهابی پلازما مانند فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF α)، اینترلوکین‌های ۲، ۷ و ۱۰، عامل تحریک کلونی‌های گرانولوسیت (G-CSF)، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱، پروتئین التهابی ماکروفاژ الفا و پروتئین القایی اینترفرون-گاما به‌ویژه در بیماران بستری در ICU افزایش یافت و منجر به رخدادی به نام طوفان سیتوکین می‌شود (۱۵). علاوه بر این، لنفوسیت‌های خون محیطی بیماران COVID-19 کاهش می‌یابد. مهم‌تر از همه این که بررسی بافت‌شناسی نمونه‌های بیوپسی بیمارانی که با COVID-19 در گذشته‌اند آسیب آلوئولار منتشر شده دوطرفه را نشان می‌دهد که این آسیب‌ها شامل ادم، ترشح پروتئین، هایپرپلازی پنوموسیت‌ها به همراه نفوذ سلول‌های التهابی لکه‌دار و سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای می‌باشد (۱۶). همچنین در بررسی کالبدشکافی روی بعضی از سلول‌های لایه‌برداری شده مشخص شده است که سلول‌های اپیتلیال آلوئول نوع II به‌طور چشمگیری تکثیر می‌یابند. سیتوم آلوئولار دچار پرخونی^۱، ورم^۲، همراه با ترومبوز شفاف داخل عروقی می‌شود و مونوسیت‌های کانونی، لنفوسیت‌ها و سلول‌های

1 hyperemic
2 edematous

روز) متغیر است (۲۷). این دوره بستگی به سن بیمار و وضعیت سیستم ایمنی بدن بیمار دارد. در مقایسه با بیماران زیر ۷۰ سال، در بیماران بالای ۷۰ ساله زمان کوتاه‌تر خواهد بود. شایع‌ترین علائم در شروع ابتلا به بیماری COVID-19 تب، سرفه و خستگی است، در حالی که سایر علائم شامل تولید خلط، سردرد، خون‌ریزی، اسهال، سوءهاضمه و لنفوپنی نیز مشاهده شده است (۲۶). سازمان بهداشت جهانی دوره نهفته COVID-19 را بین ۲ تا ۱۰ روز گزارش کرده است. با این حال، برخی از مقالات دوره کمون، بیش از دو هفته را نیز گزارش کرده‌اند که ممکن است به دلیل در معرض قرارگیری مضاعف باشد (۲۶). بسیاری از مطالعات، مشاهده نشانه‌های پزشکی ۱۴ روز پس از در معرض قرار گرفتن با ویروس را تأیید می‌کنند. به نظر می‌رسد شدت علائم بالینی با سن بالای ۷۰ سال، بیماری‌های زمینه‌ای مثل: دیابت، بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)، فشار خون بالا، چاقی و جنس مذکر، رابطه دارد (۲۷).

۲.۳. تشخیص بیماری

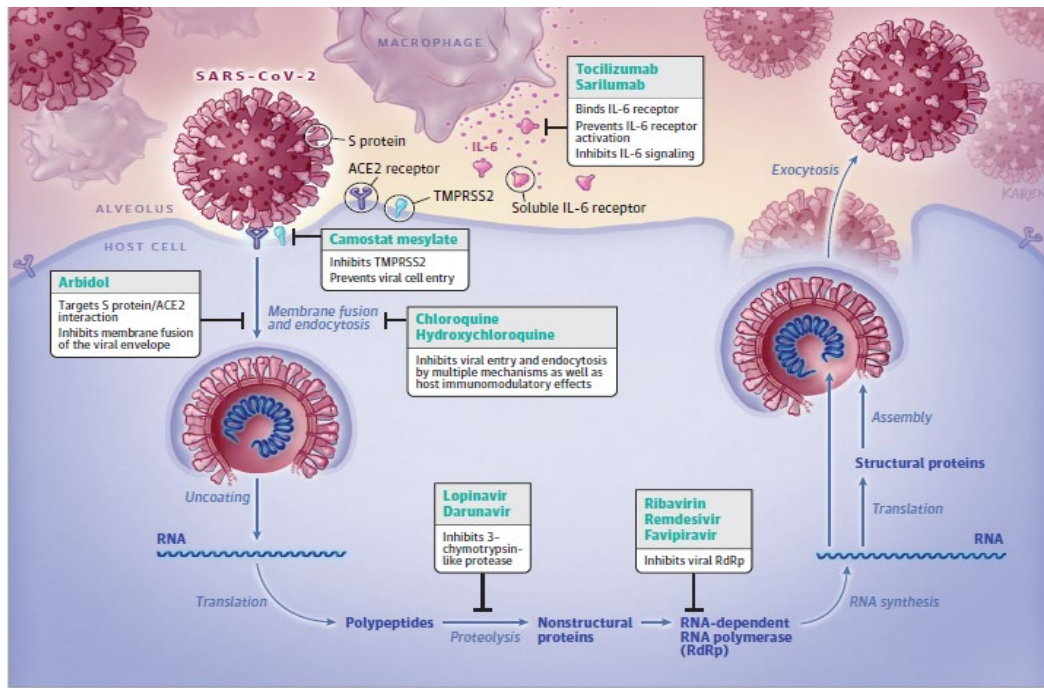
معمولاً از تکنیک RT-PCR (real time PCR) برای تشخیص اسیدنوکلئیک مثبت SARS-CoV-2 در خلط، سوآپ گلو و ترشحات دستگاه تنفسی تحتانی استفاده می‌شود (۲۸). در بیماران مبتلا به COVID-19، تعداد گلبول‌های سفید خون، متفاوت است و لکوپنی، لکوسیتوز و همچنین لنفوپنی گزارش شده که لنفوپنی از همه شایع‌تر است (۲۸-۲۹). در این بیماران، افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز و فریتین، متداول بوده ولی افزایش سطح آمینوترانسفراز نیز گزارش شده است. در زمان بستری، بسیاری از بیماران مبتلا به پنومونی، سطح پروکلسیتونین سرم نرمال دارند. با این حال، در افرادی که به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) نیاز دارند، احتمال افزایش پروکلسیتونین وجود دارد. سطح بالای D-dimer و لنفوپنی شدیدتر با مرگ‌ومیر همراه بوده است. تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن قفسه سینه بافت‌های غیرطبیعی احتمالاً دو طرفه است، توزیع محیطی دارد و لوب‌های تحتانی را درگیر می‌کند. علائمی مانند ضخیم شدن پلور، افیوژن پلور و لنفادنوپاتی، رواج کمتری دارد (۲۵-۲۳).

COVID-19 دارای طیف وسیعی است که از حالت بدون نشانه کلینیکی یا تظاهرات کلینیکی بسیار ملایم شروع می‌شود و تا شرایطی مثل نارسایی شدید تنفسی که مستلزم استفاده از تهویه مکانیکی و لزوم انتقال بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه را شامل می‌شود پیش می‌رود. در حالت شدید این بیماری، ارگان‌های مختلفی درگیر می‌شوند و علائم سیستمیک مثل سپسیس^۱ و سندروم نقص عملکرد چند عضو^۲ رخ می‌دهد (۲۱). گاهی اوقات عفونت‌های بدون نشانه نیز رخ داده ولی تناوب آن ناشناخته است. به نظر می‌رسد پنومونی، شایع‌ترین تظاهرات جدی این بیماری است که در درجه اول با تب، سرفه، تنگی نفس و همچنین در هنگام تصویربرداری از قفسه سینه، نشر دو طرفه^۳ مشخص می‌شود (۲۲). علاوه بر علائم تنفسی، علائم گوارشی (برای مثال، حالت تهوع و اسهال) نیز گزارش شده است. انتقال از طریق قطرات بینی، مسیر انتقال این بیماری است ولی همچنین می‌تواند از طریق تماس شخص به شخص توسط ناقلین بدون علامت، منتقل شود (۲۱ و ۲۲). CT قفسه سینه در بیماران مبتلا به COVID-19 معمولاً نمای شیشه مات را با و یا بدون اختلالات تجمادی، مطابق با پنومونی ویروسی نشان می‌دهد (۲۳). ناهنجاری‌های CT قفسه سینه به احتمال زیاد، دو طرفه است، توزیع محیطی دارند و لوب‌های تحتانی را درگیر می‌کند. علائم دیگری که چندان عمومی نیست شامل ضخیم شدن ریوی، تجمع غیرطبیعی آب در ریه و لنفادنوپاتی مشاهده می‌شود (۲۴). احتمال داشتن COVID-19 باید در درجه اول در مورد بیمارانی که تب دارند یا علائم دستگاه تنفسی (مانند سرفه، تنگی نفس) دارند در نظر گرفته شود (۲۵-۲۳). اگرچه این نشانه‌ها می‌توانند با سایر بیماری‌های تنفسی هم‌پوشانی داشته باشند اما در صورتی احتمال ابتلا به COVID-19 داده می‌شود که این بیماران (۲۶) تا ۱۴ روز قبل در محلی که ناقلین SARS-CoV-2 وجود داشته‌اند سفر کرده یا اقامت داشته باشند یا تا ۱۴ روز قبل با یک فردی که دارای بیماری قطعی بوده در ارتباط نزدیک بوده باشد (ارتباط نزدیک یعنی فاصله حدود ۲ متر از بیمار به مدت طولانی بدون استفاده از ابزارهای محافظتی) (۲۷). معمولاً از زمانی که علائم COVID-19 شروع می‌شود تا زمان مرگ از ۶ تا ۴۱ روز (میانگین ۱۴

1 sepsis

2 multiple organ dysfunction syndromes

3 bilateral infiltrates



شکل ۱. نمایش پاسخ سیستم ایمنی میزبان در اثر حمله ویروس و پردازش ویروسی در سلول‌های هدف

مکان‌های پیشنهادی برای مداخله و کنترل ویروس ارائه شده است. S protein (spike protein), ACE2 (angiotension-converting enzyme) (۳۰) TMPRSS2 (Transmembrane serin-protease 2) (pharmacologic treatment) (۳۱)

برای بیماران مبتلا به عفونت شدید است. تهویه مکانیکی در موارد نارسایی تنفسی مقاوم به درمان با اکسیژن و همچنین پشتیبانی همودینامیک برای مدیریت شوک سپتیک، ضروری است (۳۰). بسته به شدت بیماری و میزان اپیدمیولوژی محلی می‌توان از راهکارهای مختلفی استفاده کرد (۳۱). قرنطینه در منزل برای بیماران بدون علامت^۱ مناسب است؛ بنابراین آنها حدود ۱۴ روز به ارزیابی روزانه دمای بدن، فشار خون، درصد اکسیژن اشباع و علائم تنفسی، نیاز دارند. مدیریت چنین بیمارانی باید بر جلوگیری از انتقال به دیگران و نظارت بر وضعیت بالینی ایشان و بستری شدن سریع در صورت لزوم، تمرکز کند. بیماران سرپایی مبتلا به COVID-19 باید در خانه بمانند و سعی کنند خود را از سایر افراد خانواده جدا کنند. آنها بایداز ماسک صورت و دستکش برای هنگام مواجهه با افراد دیگر استفاده کنند. بیماران مبتلا با علائم شدید، به اکسیژن‌رسانی نیاز دارند. گروه‌های تحقیقاتی زیادی در دنیا به دنبال کشف داروی مؤثر برای این بیماری هستند، بعضی از آنها در حال بررسی کارآزمایی بالینی می‌باشند ولی هنوز هیچ داروی تأییدشده‌ای در این زمینه وجود ندارد. شکل ۱

گرچه سی‌تی‌اسکن قفسه سینه در تشخیص این بیماری مفید است اما هیچ یافته‌ای نمی‌تواند به‌طور کامل احتمال COVID-19 را رد یا تأیید کند. اگر سواب‌های نازوفارنکس در دسترس نباشند، سواب اوروفارنکس، جایگزین قابل‌قبولی می‌باشد. نمونه خلط بیمار در اثر سرفه باید به دست آید و القای مصنوعی خلط توصیه نمی‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که در نمونه‌های اخذ شده از بینی در مقایسه نمونه‌های گرفته شده از دهان، سطح RNA ویروسی بالاتر و بیشتر است. RNA این ویروس توسط تکنیک RT-PCR قابل ردیابی می‌باشد. جواب مثبت با این تکنیک تشخیصی، این ویروس را تأیید می‌کند ولی در هر حال، احتمال خطا نیز وجود دارد. در برخی از بیماران، آزمایش RT-PCR روی سواب‌های دهانی علی‌رغم نتیجه سی‌تی‌اسکن منفی است که نتیجه در این بیماران برای SARS-CoV-2 مثبت

۳.۳. مدیریت درمان بیماری

در حال حاضر، هیچ درمان ضدویروسی خاصی برای COVID-19 توصیه نشده و علی‌رغم تلاش‌های گسترده، هیچ واکسنی برای درمان این بیماری در دسترس نیست (۳۰). درمان علامتی است و اکسیژن‌درمانی، مداخله اصلی

SARS-CoV-2 و سایر coronaviruses مرتبط با آن (از جمله SARS و MERS-CoV) هم در آزمایشگاه و هم در مطالعات حیوانی نشان داده است. تأثیر بالینی Remdesivir بر COVID-19 هنوز در مرحله مطالعه می‌باشد به علت اینکه این دارو مورد تأیید سازمان‌های غذا و دارو (FDA) هستند؛ لذا اثر این دارو و سایر داروهایی که در بالا اشاره شد روی درمان COVID-19 باید تحت کارآزمایی بالینی سریع قرار گیرند. کلروکین و هیدروکسی کلروکین دارای فعالیت ضدویروسی و همچنین فعالیت‌های ضدالتهابی در شرایط آزمایشگاهی هستند. آنها با دخالت روی گیرنده سلولی ACE2، باعث اختلال در اسیدی شدن اندوزوم‌ها و فعالیت در برابر بسیاری از سایتوکاین‌های التهابی عمل می‌کنند (برای مثال IL-1 و IL-6) (۳۷). آزمایش‌های دیگر نشان داده‌اند که آزیتروماپسین در ترکیب با هیدروکسی کلروکین دارای فواید مضاعف است اما نگرانی‌های روش‌شناختی در مورد گروه‌های کنترل برای مطالعه وجود دارد و مبنای بیولوژیکی استفاده از آزیتروماپسین در این مدل استفاده، نامشخص است (۳۸). Tocilizumab یک آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب انسانی است که به گیرنده اینترلوکین ۶ (IL-6) متصل می‌شود و عملکرد آن را مسدود می‌کند. این دارو برای بیماران مبتلا به COVID-19 شدید که دارای سطح بالای IL-6 هستند استفاده می‌شود. این دارو در مرحله کارآزمایی بالینی است (۳۹).

مطالعات نشان می‌دهد که ترکیب Lopinavir و ritonavir در درمان COVID-19 نقش زیادی ندارد (۴۰). این ترکیب یک مهارکننده پروتئاز (protease inhibitor) است که در گذشته برای عفونت‌های HIV استفاده می‌شد و مشخص شده که در محیط *in vitro* فعالیت ضدویروسی علیه SARS-CoV دارد و به نظر می‌رسد در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی نیز فعالیت کمی علیه MERS-CoV از خود نشان داده است. همچنین شواهد زیادی برای مؤثر بودن baricitinib (یک مهارکننده کینازهای وابسته به numb) در درمان بیماری COVID-19 وجود ندارد. استفاده از اکسیژن‌درمانی با جریان زیاد اکسیژن از طریق بینی فقط باید در بیمارانی که دارای نارسایی تنفسی هیپوکسمی هستند مورد استفاده قرار گیرد. در مقایسه با اکسیژن‌تراپی استاندارد، اکسیژن‌درمانی با جریان بالا احتیاج به لوله‌گذاری^۱ را کاهش داده است. مطالعات نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به هایپرکاپنی، بی‌ثباتی همودینامیک،

به‌طور ساده، چرخه زندگی SARS-CoV-2 و اهدافی که دارای پتانسیل دارویی هستند را نشان می‌دهد.

در بیماران مبتلا به پنومونی در اثر COVID-19 نباید از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده شود مگر اینکه علائم دیگری وجود داشته باشد (برای مثال تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه) (۳۳). گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش ریسک مرگ‌ومیر در بیماران دارای آنفلوآنزا شده و در MERS-CoV نیز باعث به تأخیر افتادن درمان عفونت ناشی از ویروس شده است. اگرچه آنها به‌طور گسترده برای مقابله با سندرم تنفسی حاد شدید (SARS) مورد استفاده قرار می‌گرفتند اما شواهد قانع‌کننده‌ای برای مفید بودن آنها وجود ندارد ولی در عوض، شواهد زیادی وجود دارد که آنها آسیب‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت نامطلوب به بدن وارد می‌کند. تعدادی از داروهایی که احتمالاً در درمان این بیماری مؤثر است در جدول ۱ به طور خلاصه آورده شده است.

جدول ۱. عمده داروهای پیشنهادی برای درمان بیماری ویروسی COVID-19 (۳۴)

Glucocorticoids
Remdesivir
Chloroquine and hydroxychloroquine*
Tocilizumab
Lopinavir-ritonavir
Baricitinib
Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Angiotensin converting enzyme 2
* mainly in combining with azithromycin

COVID-19 مثل HCV و فلاویویریده‌ها دارای RNA تک‌رشته‌ای مثبت است؛ بنابراین مکانیسم نسخه‌برداری مشابه آنها دارد و دارای RNA پلیمرز وابسته به RNA است. پیش‌بینی می‌شود که AZT، Ribavirin، sofosbuvir (و دیگر آنالوگ‌های نوکلئوزیدها یا نوکلئوتیدهای HCV/HIV مثل Remdesivir) قادر به اتصال محکم به SARS-CoV-2 و مهار آن باشند. مطالعات محاسباتی به‌وسیله نرم‌افزارهای کامپیوتری در مرحله اول پیش‌بینی کرد که داروهای ضدپلیمرز Sofosbuvir و Ribavirin (۳۳) احتمالاً پتانسیل دارویی برای مهار کروناویروس‌ها را دارند اما این مطالعات تئوری باید با آزمایش‌های تجربی تأیید گردد. مطالعات آزمایشگاهی در مرحله بعد نشان داد که داروهایی مثل Sofosbuvir، Sofosbuvir، Tenofovir alafenamide، AZT و Alovudine قادرند آزیتم RNA پلیمرز وابسته به RNA مربوط به SARS-CoV و همچنین SARS-CoV-2 را مهار کنند (۳۵ و ۳۶). remdesivir یک آنالوگ نوکلئوتیدی نوین است که فعالیت ضدویروسی در برابر

¹ intubation

۴. بحث و نتیجه‌گیری

هدف از نگارش این مقاله، ارائه تصویری علمی از وضعیت فعلی COVID-19 از نظر اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی و تظاهرات بالینی آن و آخرین دستاوردهای پزشکی در زمینه تشخیص و مدیریت درمان این بیماری می‌باشد. با وجود اینکه هنوز واکسنی برای این بیماری ساخته نشده است در این مقاله سعی شده چشم‌اندازی از مسیرهای بالقوه‌ای که ممکن است منجر به ساخت دارو شود ارائه گردد. در حال حاضر، پژوهشگران، رشد فزاینده‌ای از مقالات علمی را در این زمینه منتشر کرده‌اند و امید است که داده‌های این مقالات به پژوهشگران کمک کند که هر چه زودتر واکسن مؤثر این بیماری را تولید و در دسترس همگان قرار دهند و همچنین به یافتن بهترین شیوه مدیریت این بیماری و درمان‌های علامتی آن کمک کند. مطمئناً پس از غلبه بر این بیماری، تأثیرات بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی این فاجعه جهانی را می‌توان ارزیابی کرد و درس‌هایی را به‌خصوص از نظر بهداشت عمومی و جهانی آموخت و راهکارهایی را برای هرگونه همه‌گیری مشابه در آینده ارائه کرد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه پیام نور به دلیل تصویب اعتبار پژوهشی لازم برای این طرح، تقدیر و تشکر می‌شود.

نارسایی چند عضو یا وضعیت روانی غیرطبیعی، از روش اکسیژن‌درمانی با جریان بالا نباید استفاده کرد. در حال حاضر، تهویه مکانیکی، اصلی‌ترین درمان حمایتی برای بیماران با وضعیت بحرانی است. برای بیمارانی که ارزش D-Dimer آنها چهار برابر بیشتر از حد طبیعی است و مصرف داروهای ضدانعقاد برای آنها منعی ندارد، استفاده از این داروها برای آنها توصیه می‌شود (۴۱). سازمان غذا و داروی کشور فرانسه در صفحه رسمی خود، درباره تأثیرات مضر احتمالی داروهای ضدالتهایی غیراستروئیدی (NSAIDs) هشدار داده است. سازمان دارویی اروپا (EMA) به‌نوبه خود متعهد شده است که تحقیقاتی را در این زمینه انجام داده و داده‌ها را جمع‌آوری کند اما مایل به توصیه در مورد استفاده از آن نیست، با این وجود توصیه کرده است که در مرحله اول، پاراستامول با احتیاط مصرف شود (۴۲). به طرز جالبی، بین مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) و COVID-19 ارتباط وجود دارد. در واقع، SARS-CoV-2 از گیرنده ACE برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند. در آزمایش روی حیوانات هر دو داروی لیسینوپریل و لوزارتان بیان mRNA مربوط به مهارکننده ACE را در سلول‌های قلبی به طور معنی‌داری افزایش می‌دهند. اگر این مسئله تأیید شود، ممکن است خطرکشدگی COVID-19 در بسیاری از بیماران را با جایگزین کردن موقت این داروها کاهش داد (۴۳). محققان قویاً توصیه می‌کنند که در بیماران مبتلا به COVID-19 که در بیمارستان بستری هستند استفاده از ACE-I/ARB را با داروهای مثل مسدودکننده‌های کانال کلسیم جایگزین کنند.

References

- [1] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401-402.
- [2] Huang C, Wang Y, Li Z, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- [3] World Health Organization Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 11 March 2020).
- [4] Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 439-450.
- [5] Lu, R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-574.
- [6] Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect. Genet Evol.* 2020; 79.
- [7] World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation Report 1. 21 January 2020. Available online: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf> (accessed on 25 March 2020).
- [8] Hsu LY, Chia PY, Lim JF. The Novel coronavirus (SARS-CoV-2) epidemic. *Ann Acad Med Singap.* 2020; 49: 3-14.
- [9] World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 21 May 2020. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- [10] Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antivir. Res.* 2018; 149: 58-74.
- [11] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 562-569.
- [12] Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020.

- [13] Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Proximal origin and phylogenetic analysis of COVID-19 (2019-nCoV or SARS-CoV-2). *EC Microbiol* 2020.
- [14] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39: 529-39.
- [15] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
- [16] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 420-2.
- [17] Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, Liu L. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020, 202002040
- [18] Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Chinese Journal of Burns*, 2020; 36.
- [19] Bennardo F, Bu one C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2020.
- [20] Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018, 10.
- [21] Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 22-27.
- [22] Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020.
- [23] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020.
- [24] Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1280-1286
- [25] Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J. et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020.
- [26] World Health Organization Covid 19 Infection. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed on 31 March 2020).
- [27] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med*. 2020.
- [28] Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020.
- [29] Lagier JC, Colson P, Tissot Dupont H, Salomon J, Doudier B, Aubry C, Gouriet F, Baron S, Dudoquet P, Flores R. et al. Testing the repatriated for SARS-Cov2: Should laboratory-based quarantine replace traditional quarantine? *Travel Med Infect Dis*. 2020.
- [30] Wang H, Wang S, Yu K. COVID-19 infection epidemic: The medical management strategies in Heilongjiang Province, China. *Crit Care* 2020; 24: 107.
- [31] Chan KW, Wong VI, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med*. 2020; 13: 1-26.
- [32] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski T Z, Cutrell J B, Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020.
- [33] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473-475.
- [34] Francesco Di G, Damiano P, Claudia M, Mario A, Vincenzo R, Nicola V, Lee S. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res. Public Health* 2020; 17: 2690
- [35] Chien M, Anderson TK, Jockusch S, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv*.2020.
- [36] Ju J. LiX, Kumar S, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase. *BioRxiv*.2020.
- [37] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30: 269-271.
- [38] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; 9441: 30390-30397.
- [39] Biggoggero, M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: An evidence-based review and patient selection. *Drug Des Dev Ther*. 2018; 13: 57-70.
- [40] Lim J, Jeon S, Shin HY. The author's response: Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative
- [41] Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-A review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect*. 2020; 9: 727-732
- [42] European Medicines Agency. EMA Gives Advice on the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatories for COVID-19. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emagives-advice-use-non-steroidal-antiinflammatories-covid-19> (accessed on 25 March 2020).
- [43] Watkins, J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ* 2020; 368.

Review of recent progress and future perspectives on the diagnosis, treatment and management of Coronavirus Diseases (COVID-19)

Hassan Ramshini^{1*}, Afsaneh Kaffash²

1. Associate Professor, Department of Biology, Payam Noor University, Po BOX, 19395-3697, Tehran, Iran
2. Assistant Professor, Internal Department, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Abstract

Introduction: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, has become the current health concern to the entire world. Initially appeared in Wuhan, China around December 2019, it spread to almost 216 countries due to its high contagious nature, so the World Health Organization recently declared the pandemic feature of the infection. SARS-CoV-2(COVID-19) which is genetically similar to SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) is an enveloped, single and positive-stranded RNA virus with a genome comprising 29,891 nucleotides, which encode the 12 putative open reading frames responsible for the synthesis of viral structural and nonstructural proteins which are very similar to SARS-CoV and MERS-CoV proteins. Currently, there are no approved treatments for COVID-19. For this reason, we reviewed existing publications about Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) regarding epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatments.

Materials and Methods: Given the various investigations on the Virus (15928 publications in MEDLINE database, Until May 26, 2020) and various clinical data generated by the large number of laboratories, clinicians need accurate evidence regarding effective medical treatments for this infection. In this review, MEDLINE, SCIENCE DIRECT and Scopus databases were searched for relevant articles.

Results: Since the emergence of COVID-19 infection there was a large interest in the development of an effective therapy for this disease. In this review, we summarized the available literature on possible therapeutic options including in vitro, animal and human studies. This review has presented a picture of the current findings on the epidemiology, clinical features, diagnosis, management, and prevention of COVID-19.

Conclusion: The COVID-19 epidemic represents the world's biggest public health crisis. Clinical trials that have begun to look for potential treatments for COVID-19 are very high, but unfortunately have not yet led to the development of an effective drug. Thus, to overcome on this crisis preventive and coordinated emergency measures between all countries are needed.

Received: 2020/05/30

Accepted: 2020/12/12

Keywords: COVID-19; pathogenesis; diagnosis; prevention; pandemic.