

دانشگاه الزهرا (س)
معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید ۱۹

آشنایی با ویروس کووید ۱۹

دکتر فخری سادات حسینی*^۱

سارینا یوسف زاده^۲، مریم صدقی^۳

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

۱. استادیار، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی؛ f.hosseini@alzahra.ac.ir

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی

مقدمه

در اواخر ماه دسامبر سال ۲۰۱۹، یک ماه قبل از جشنواره بهار چین، شیوع یک ویروس نوظهور از ووهان چین آغاز شد و به سرعت در کشور چین و به دنبال آن تقریباً همه کشورهای جهان گسترش یافت. بعدتر، یک کروناویروس جدید در یک نمونه مایع لاواژ برونکوالوئولار مرتبط با بازار عمده فروشی در ووهان با استفاده از فناوری تعیین توالی نسل جدید Metagenomic شناسایی گشت. در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰، این ویروس به عنوان سندرم حاد تنفسی Coronavirus^۲ شناخته شد و در ۱۲ فوریه ۲۰۲۰ رسماً این بیماری COVID-۱۹ نام گذاری شد. همچنین این ویروس که هفتمین عضو خانواده کوروویروسها است، توسط کمیته بین المللی طبقه بندی ویروسها SARS-CoV-۲ نام گرفت و در ماه مارس، سازمان بهداشت جهانی، COVID-۱۹ را به عنوان پاندمیک یا همه گیری اعلام کرد. با توجه به شیوع شدید سندرم تنفسی حاد کروناویروس یا SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ و سندرم تنفسی خاورمیانه MERS-CoV در سال ۲۰۱۲، nCoV-۲۰۱۹ یا SARS-CoV-۲ سومین کروناویروس است که در دو دهه گذشته در جمعیت بشر پدید آمده است.

علائم بالینی و سیر پیشرفت بیماری

علائم عفونت SARS-CoV-۲ پس از یک دوره تقریباً ۲ تا ۵ روز بروز می کند. دوره شروع علائم آن تا زمان مرگ از ۶ تا ۴۱ روز و به طور میانگین تا ۱۴ روز متغیر است که این دوره بسته به سن بیمار و وضعیت سیستم ایمنی متفاوت است. شایع ترین علائم این بیماری تب، سرفه و خستگی می باشد و از سایر علائم آن می توان به تولید خلط، سردرد، خونریزی، اسهال، سوء هاضمه و لنفوپنیا اشاره نمود. همچنین علائم دیگری مانند بی اشتهایی عصبی، سرگیجه، حالت تهوع، دل درد، استفراغ، از دست دادن حس بویایی و چشایی نیز برای این بیماری گزارش شده است. ذکر این نکته حائز اهمیت است که بین SARS-CoV-۲ و بتاکروناویروس های قبلی علایمی مانند تب، سرفه خشک، مشترک است (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه ی SARS-CoV، MERS-CoV، و SARS-CoV-۲

ویروس	MERS-CoV	SARS-CoV	SARS-CoV-۲
سال	۲۰۱۲	۲۰۰۲-۲۰۰۳	۲۰۱۹-present
موقعیت جغرافیایی اولین بیمار	Arabian Peninsula	Guangdong, China	Wuhan, China
نرخ مرگ و میر	>۳۵ درصد	>۱۰ درصد	۲-۳ درصد
میانگین زمان انکوباسیون	۵ روز	۵ روز	۳-۶ روز
علائم مشترک	تب (۹۸ درصد) سرفه (۸۳ درصد) لرز (۸۷ درصد) تنگی نفس (۷۲ درصد) اسهال (۲۶ درصد)	تب (۹۰-۱۰۰ درصد) سرفه (۶۲-۱۰۰ درصد) لرز (۱۵-۷۲ درصد) تنگی نفس (۴۰-۴۲ درصد) اسهال (۲۵-۱۱ درصد)	تب (۹۸ درصد) سرفه (۷۶ درصد) لرز (۱۲ درصد) تنگی نفس (۵۵ درصد) اسهال (۳ درصد)

علائم بالینی این بیماری براساس شدت به سه دسته تقسیم شده است: خفیف: بیماران مبتلا به بیماری خفیف ممکن است دارای علائم عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی باشند که این موارد شامل سرفه خشک، تب خفیف، احتقان بینی، گلودرد، سردرد، درد عضلانی و ضعف است. اکثر

(۸۱ درصد) موارد بیماری از نظر شدت خفیف هستند. متوسط: این بیماران با علائم سرفه، تنگی نفس و تندنفسی همراه هستند، اما هیچ نشانه و علائمی از بیماری شدید وجود ندارد. شدید: بیماران مبتلا به بیماری شدید، سندرم پریشرانی حاد تنفسی (ARDS)، سپسیس یا شوک سپتیک دارند. شدت بیماری معمولاً یک عامل غیرمستقیم و مهم در انتشار ویروس است. RdRp در کروناویروس‌ها، غالباً سبب جهش و وقایع نوترکیبی می‌شود که تنوع و ظرفیت ایجاد بیماری را به دنبال دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که SARS-CoV نیز در طول همه‌گیری جهش یافت تا بهتر به گیرنده سلولی انسانی متصل شود و تکثیر گردد. در مقابل، MERS-CoV از زمان کشف آن، جهش قابل ملاحظه‌ای نداشته است، چرا که گیرنده سلولی آن (CD۲۶) بسیار خاص است، بنابراین ویروس پتانسیل بسیار محدودی برای جهش دارد. در مرحله‌ی اول و حالت بدون علامت یعنی ۱ تا ۲ روز اول، ویروس استنشاق شده SARS-CoV-۲ به احتمال زیاد به سلول‌های اپیتلیال حفره بینی متصل شده و شروع به تکثیر می‌کند. اتصال به ACE۲ میزبان و هم‌جوشی با غشا آن اولین مرحله از عفونت ویروسی است و به نظر می‌رسد که سلول‌های اپیتلیال ریه هدف اصلی SARS-CoV-۲ هستند. در روزهای بعد، ویروس در دستگاه تنفسی و در امتداد مجاری هوایی به سمت بخش‌های تحتانی حرکت کرده و واکنش ایمنی قوی‌تری به دنبال خواهد داشت. متأسفانه حدود ۲۰٪ از بیماران آلوده به مرحله ۳ بیماری پیش‌روی کرده و به عفونت ریوی و ARDS مبتلا می‌شوند. طوفان سیتوکاینی نیز در این مسیر سبب ابتلای به ARDS و مرگ خواهد شد.

ACE۲ به طور گسترده‌ای در مخاط بینی، ریه، قلب، مری، کلیه، معده، مثانه و دراززوده بیان می‌شود و به همین دلیل این اندام‌ها بیشتر در معرض آسیب SARS-CoV-۲ هستند. همچنین به تازگی، بیماری‌زایی بالقوه SARS-CoV-۲ به بافت بیضه توسط پزشکان ارائه شده است، که سبب نگرانی دربارره‌ی باروری بیماران جوان می‌شود. آسیب بافت‌های ذکر شده، سپسیس سیستمیک ویروسی را به دنبال دارد که ممکن است با پاسخ‌های شدید التهابی منجر به طوفان سیتوکاینی گردد و یا از طریق آسیب به بافت‌ها سبب مرگ بیمار شود.

انتقال این ویروس در درجه‌ی اول فرد به فرد از طریق تماس مستقیم یا از طریق قطرات ناشی از سرفه یا عطسه فرد آلوده اتفاق می‌افتد. همچنین مدرکی مبنی بر انتقال SARS-CoV-۲ از مادر به کودک وجود ندارد. البته در این مدت تمام مادران باردار تحت عمل سزارین قرار گرفته‌اند، بنابراین هنوز مشخص نیست که آیا انتقال در هنگام زایمان واژینال رخ دهد. این در حالی است که، نوزاد ۳۰ ساعته با SARS-CoV-۲ در بیمارستان کودکان ووهان تأیید شد.

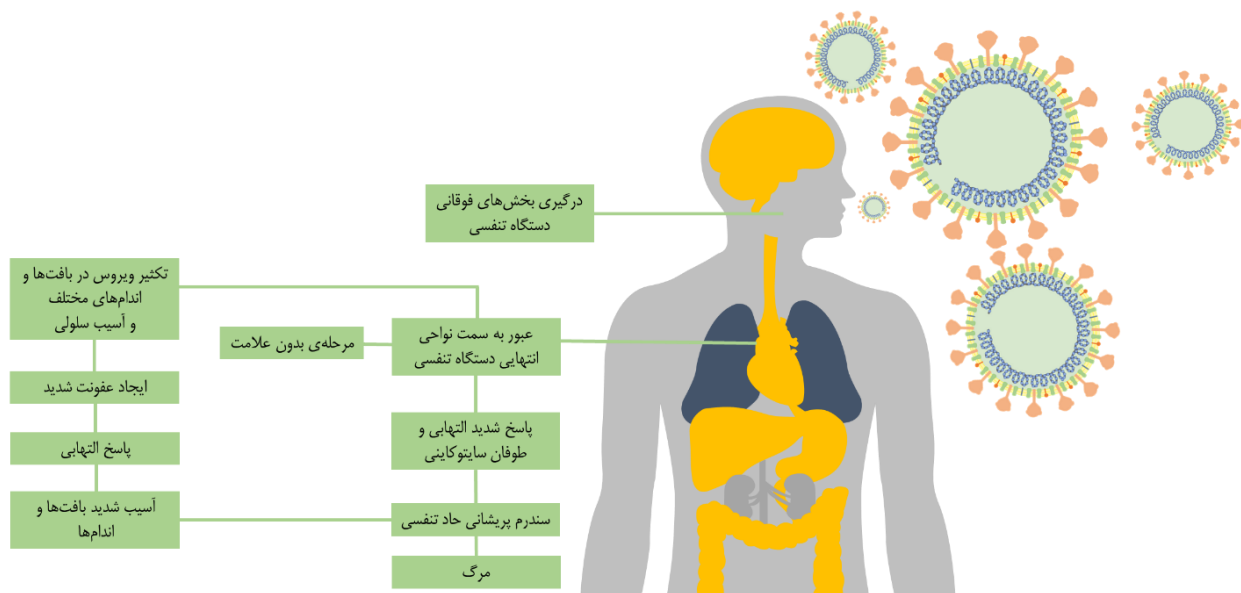
علاوه بر این، به دلیل تشخیص اسیدهای نوکلئیک SARS-CoV-۲ در نمونه‌های مدفوع بیماران با علائم شکمی، مسیر انتقال مدفوع-دهانی نیز در نظر گرفته شده اما هنوز تأیید نشده است. برخی محققان هشدار می‌دهند که امکان انتقال از طریق سطح چشم را نباید نادیده گرفت چرا که اپیتلیوم ملتحمه انسانی به راحتی می‌تواند توسط قطرات عفونی و مایعات بدن آلوده شود.

طبق گفته‌ی مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)، انتقال SARS-CoV-۲ بیشتر از طریق قطرات تنفسی در محدوده ۱۸۰ سانتی‌متر به صورت فرد به فرد انجام می‌شود. همچنین این ویروس در صورت لمس یک سطح مخاطی پس از لمس یک جسم آلوده به ویروس می‌تواند انتقال یابد. از نظر همه‌گیرشناسی، SARS-CoV-۲ حدود ۲ ساعت در هوا زنده می‌ماند و همه‌ی گروه‌های سنی مستعد ابتلا به این ویروس هستند، از این رو بیماران سالخورده مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای با احتمال بیشتری بیماری شدید را تجربه می‌کنند. از طرفی داده‌ها حاکی از آن است که

میانگین سنی بیماران ۵۹ سال و دامنه آن بین ۱۵ تا ۸۹ سال می‌باشد و هیچ مورد بالینی در کودکان زیر ۱۵ سال گزارش نشده است و از نظر جنسیتی نیز تفاوت معنی داری وجود نداشت.

فرآیند بیماری‌زایی ویروس

به نظر می‌رسد فرآیند بیماری‌زایی این بیماری پیچیده است. داده‌های موجود حاکی از آن است که عفونت ویروسی قادر به ایجاد یک واکنش ایمنی شدید در میزبان است که در بعضی موارد، به طور کلی "طوفان سایتوکاین" نامیده می‌شود و سبب آسیب گسترده در بافت می‌شود. اینترلوکین ۶ نقش مهمی در این واکنش دارد و توسط لکوسیت‌های فعال تولید می‌شود. همچنین مطالعات جدید نشان می‌دهد که احتمالاً SARS-CoV-۲ به دنبال ایجاد طوفان سایتوکاینی می‌تواند از سد مایع مغزی نخاعی عبور کرده و انسفالیت و آسیب مغزی بدهد، که سبب ایجاد علائمی نظیر تشنج، احساس گیجی و فراموشی می‌شود. همچنین امکان تهاجم مستقیم SARS-CoV-۲ دستگاه عصبی مرکزی، به صورت هماتوزن و لنفاوی، و انتشار از انتهای اعصاب محیطی به لحاظ تئوری فراهم می‌باشد، اما مسیر دقیق آن در حال حاضر ناشناخته است. کروناویروس‌ها با ایجاد اختلال در اپیتلیوم بینی می‌توانند از سد اپیتلیال عبور کرده و به جریان خون یا سیستم لنفاوی برسند و به سایر بافت‌ها از جمله سیستم عصبی مرکزی سرایت کنند که فرآیند آن هنوز به خوبی درک نشده است. همچنین گزارش شده است که سلول‌های گلیال و نورون‌های مغز گیرنده‌های ACE^۲ را بیان می‌کنند، که آن‌ها را به هدف بالقوه SARS-CoV-۲ تبدیل می‌نماید. در این میان گزارشی از فرد دارای علائم هم‌زمان SARS-CoV-۲ و سندرم گیلن باره موجود است. در فرآیند دیگری SARS-CoV-۲ به گیرنده‌های ECA^۲ سلول‌های اندوتلیال متصل شده و می‌تواند منجر به افزایش فشار خون گردد. افزایش فشار خون، همراه با وجود ترومبوسیتوپنی و اختلالات انعقادی، عواملی هستند که خطر سکته در این بیماران را افزایش می‌دهند (شکل ۱).



شکل ۱- فرآیند بیماری‌زایی SARS-CoV-۲