

## Review Paper

# A Review on Immunopathogenesis, Molecular Biology and Clinical Aspects of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)



Ali Ganji<sup>1,2</sup> , Ghasem Mosayebi<sup>1,2,3</sup> , Mohsen Khaki<sup>1,2</sup> , \*Ali Ghazavi<sup>1,3,4</sup> 

1. Department of Immunology & Microbiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Traditional and Complementary Medicine Research Center (TCMRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
4. Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



**Citation:** Ganji A, Mosayebi Gh, Khaki M, Ghazavi A. [A Review on Immunopathogenesis, Molecular Biology and Clinical Aspects of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 23(1):8-21. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.1.51.5>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.1.51.5>



### Article Info:

**Received:** 08 Feb 2020

**Accepted:** 18 Mar 2020

**Available Online:** 01 Apr 2020

### Key words:

Coronavirus, CO-VID-19, Respiratory infection

## ABSTRACT

**Background and Aim** COVID-19, a viral respiratory disease. In this review study, we discuss about the genetic structure, pathogenic mechanism, clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prevention of COVID-19 based on the latest findings.

**Methods & Materials** In this review study, the articles were searched in Medline database using keywords such as “Coronavirus”, “COVID-19”, and “Respiratory infection”.

**Ethical Considerations** Ethical principles in writing this article have been observed in accordance with the guidelines of the National Ethics Committee and the Committee on Publication Ethics (COPE).

**Results** In December 2019, the unprecedented outbreak of pneumonia with unknown etiology began in Wuhan, Hubei Province, China. Its cause was a new coronavirus named “COVID-19” by the World Health Organization. This virus has high transmissibility and affects the lower respiratory tract. Research into the mechanism and treatment of COVID-19 is already underway, and new information is being provided every day, some of which are contradictory. COVID-19 is a serious and dangerous infectious disease and a significant threat to the health of the world, and should be prevented from spreading.

**Conclusion** Since the exact mechanism of the COVID-19 has not been fully elucidated and no specific drug or vaccine has been developed for it, control is mainly based on the interruption of the transmission cycle.

## Extended Abstract

### Introduction

In late December 2019, a case of pneumonia with unknown etiology was reported in Wuhan, Hubei Province, China, whose clinical features were very similar to those of viral pneumonia. The World Health Organization named this virus as

“COVID-19” [1, 2]. In this review article, we discuss the genetic structure, pathogenic mechanism, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of COVID-19.

### Materials and Methods

The present study is a systematic review. The articles were searched using the keywords: COVID-19, coronavirus, and respiratory infection.

### \* Corresponding Author:

Ali Ghazavi, PhD.

**Address:** Department of Immunology & Microbiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

**Tel:** +98 (86) 34173502

**E-mail:** ghazaviali@arakmu.ac.ir

## Results

Coronaviruses are positive-sense RNA viruses. Among them, the homology and pathogenesis mechanism of SARS-CoV is very similar to those of COVID-19 [3, 4]. COVID-19 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor and infects cells with ACE2 through the receptor-binding domain found in the Spike (S) protein. In acidic pH, lysosomes and endosomes are broken down by catalytic enzymes into two subunits, S1 and S2. In cell cytoplasm, the virus begins to replicate with the help of its RNA polymerase, and new viruses infect other cells [5-9]. COVID-19 is also associated with demographic status. The highest mortality rate is related to the elderly men with a mean age of 75 years with a history of underlying disease. The cellular immunity, which is the most important part of the immune system in protecting against viral infections, is weakened in the elderly people due to COVID-19. The mortality rate for this virus is 3.4% [1, 12, 13]. Bats are considered the natural host of this virus. Direct contact and respiratory droplets are the most common ways that the virus spreads in the community [2, 15].

The most common clinical signs of COVID-19 infection are fever, cough, and fatigue. In addition to the lung damage, the virus causes damage in other tissues [18]. The neurological symptoms of the virus are related to lack of oxygen in the blood and inflammation of the brain. Inflammation of the brain can be caused indirectly by a cytokine storm (autoimmune encephalitis) or directly by bypassing the blood-brain barrier (viral encephalitis) [19, 20]. COVID-19 causes neurovascular complications by causing venous and arterial thrombosis [21].

The combined use of CT imaging, clinical signs, and laboratory tests can help with the initial diagnosis of COVID-19 pneumonia. Lymphopenia, thrombocytopenia, and elevated CRP and D-dimer levels are observed. High levels of IL-6 and IL-10, as well as low levels of CD4 + T and CD8 + T cells are associated with disease severity [23-26]. In this disease, the window period lasts about 7 days and is when the antibody is not yet produced. IgM, as the first antibody, begins to synthesize on the 7th day and deactivated on day 21 of the disease. IgG starts synthesizing on the 14th day and continues to be produced. The asymptomatic period of the disease is from the time of infection to the 5th day, and the period of onset of clinical symptoms is from the 5th to the 8th day. The disease begins to subside on the 14th day, which coincides with the onset of humoral immune response shift from IgM to IgG. The disease disappears by day 28 [27, 28].

Detection of nucleic acid acids is a standard method for determining coronavirus infection, although these methods have high specificity but low sensitivity with false negative rate, and are time-consuming [1]. Common treatments, including hydroxychloroquine are often symptomatic, although Remdesivir has recently been introduced as an antiviral drug for this purpose [9, 30]. Hydroxychloroquine, by accumulating in intracellular organs such as endosomes and lysosomes, increases their pH. It increases the pH to prevent endocytosis of the virus and its entry into the cytoplasm. With its immunomodulatory effect, this drug also prevents cytokine storms [7, 30, 31].

Some studies have suggested that the cause of death by COVID-19 infection is the activity of mycobacteria such as tuberculosis and *Mycobacterium avium* and the resulting pneumonia. For this reason, tuberculosis infection, whether active or latent, increases the severity and progression of the COVID-19. Therefore, patients who received the Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine before the disease are more resistant to COVID-19. The BCG vaccine stimulates the immune system response to a large number of antigens effective in incidence of infectious diseases. One of the involved mechanisms is the activation of heterologous lymphocytes, including Natural Killer (NK) and Natural Killer T (NKT) memory cells. The BCG vaccine also increases IL-1 $\beta$  production against viral infections by applying epigenetic changes [37-40].

## Discussion

COVID-19 is a serious and dangerous infectious disease whose symptoms are similar to SARS including fever, cough and fatigue. The disease is mostly transmitted through respiratory droplets and close contact. It is a major threat to the health and safety of the world and must be prevented from spreading. Since the exact mechanism of the disease by the virus is unknown and no specific drug or vaccine has been introduced for it, the most important thing to do now is to stop the transmission cycle [1, 9].

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

Ethical principles in writing this article have been observed in accordance with the guidelines of the National Ethics Committee and the Committee on Publication Ethics (COPE).

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

### **Authors' contributions**

All authors met the writing standards based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## مروری بر کرونا ویروس نوپدید ۲۰۱۹ (COVID-19): ایمونوپاتوژنز، بیولوژی مولکولی و جنبه‌های بالینی

علی گنجی<sup>۱،۲</sup>، قاسم مسیبی<sup>۱،۳</sup>، محسن خاکی<sup>۱،۴</sup>، علی قضاوی<sup>۱،۳،۴</sup>

- ۱ گروه ایمنی‌شناسی و میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
- ۲ مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
- ۳ مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
- ۴ مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** COVID-19 بیماری ویروسی دستگاه تنفس است. در این مقاله مروری، بر اساس جدیدترین یافته‌ها به ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژنیک، تظاهرات بالینی، تشخیص، درمان و پیشگیری از ابتلا به COVID-19 پرداخته شده است.

**مواد و روش‌ها:** جستجوی مقالات در مدلاین با استفاده از کلیدواژه‌های Coronavirus، COVID-19 و Respiratory infection انجام شد.

**ملاحظات اخلاقی:** اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین نامه COPE رعایت شده است.

**یافته‌ها:** در دسامبر ۲۰۱۹، شیوع بی‌سابقه پنومونی با اتیولوژی ناشناخته در شهر ووهان استان هوبی در چین آغاز شد. علت آن یک کرونا ویروس جدید بود که سازمان بهداشت جهانی آن را COVID-19 نام‌گذاری کرد. این ویروس بسیار مسری است و دستگاه تنفس تحتانی را درگیر می‌کند. تحقیقات در خصوص مکانیسم و درمان COVID-19 در آغاز راه است و هر روز اطلاعات جدیدی ارائه می‌شود که برخی از آن‌ها، موارد قبلی را تأیید و برخی نقض می‌کنند. به‌رحال، COVID-19 بیماری عفونی جدی و خطرناک و تهدید بزرگی برای بهداشت و ایمنی جهان محسوب می‌شود و باید به‌سرعت از شیوع و گسترش آن جلوگیری کرد. **نتیجه‌گیری:** از آنجاکه مکانیسم دقیق بروز بیماری توسط این ویروس کاملاً مشخص نشده و تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی برای آن طراحی نشده است، در حال حاضر مهم‌ترین کار، قطع چرخه انتقال است.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۹ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۸ اسفند ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

### کلیدواژه‌ها:

کرونا ویروس، CO-19، عفونت تنفسی

### مقدمه

(SARSr-CoV-RaTG13) تأیید کرد. از این رو این فرضیه مطرح شد که احتمالاً COVID-19 از خفاش به انسان سرایت کرده است. ما در این مقاله مروری، بر اساس جدیدترین یافته‌ها به ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژنیک، تظاهرات بالینی، تشخیص، درمان و پیشگیری از ابتلا به COVID-19 می‌پردازیم [۱، ۲].

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری نظام‌مند است. جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های COVID-19، coronavirus، respiratory infection و پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، PubMed، Springer و ScienceDirect انجام شد.

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ یک مورد پنومونی ناشناس در شهر ووهان استان هوبی در چین گزارش شد که مشخصات بالینی آن بسیار شبیه به پنومونی ویروسی بود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) این ویروس را COVID-19 و کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها International Com-mittee on Taxonomy of Viruses (ICTV) آن را SARS-CoV-2 نام‌گذاری کرد. این ویروس متعلق به خانواده بتا کرونا ویروس‌ها است که در طبیعت رایج بوده و مانند سایر ویروس‌ها، میزبان‌های طبیعی بالقوه زیادی دارد که به صورت میزبان واسط یا میزبان نهایی عمل می‌کنند. این موضوع چالش‌های بزرگی برای پیشگیری و درمان COVID-19 ایجاد می‌کند. آنالیز ژنومی اولیه این ویروس، همولوژی آن را به کرونا ویروس SARS خفاش

\* نویسنده مسئول:

علی قضاوی

نشانی: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی و میکروبی‌شناسی.

تلفن: ۳۴۱۷۳۵۰۲ (۸۶) ۹۸+

پست الکترونیکی: ghazaviali@arakmu.ac.ir

## یافته‌ها

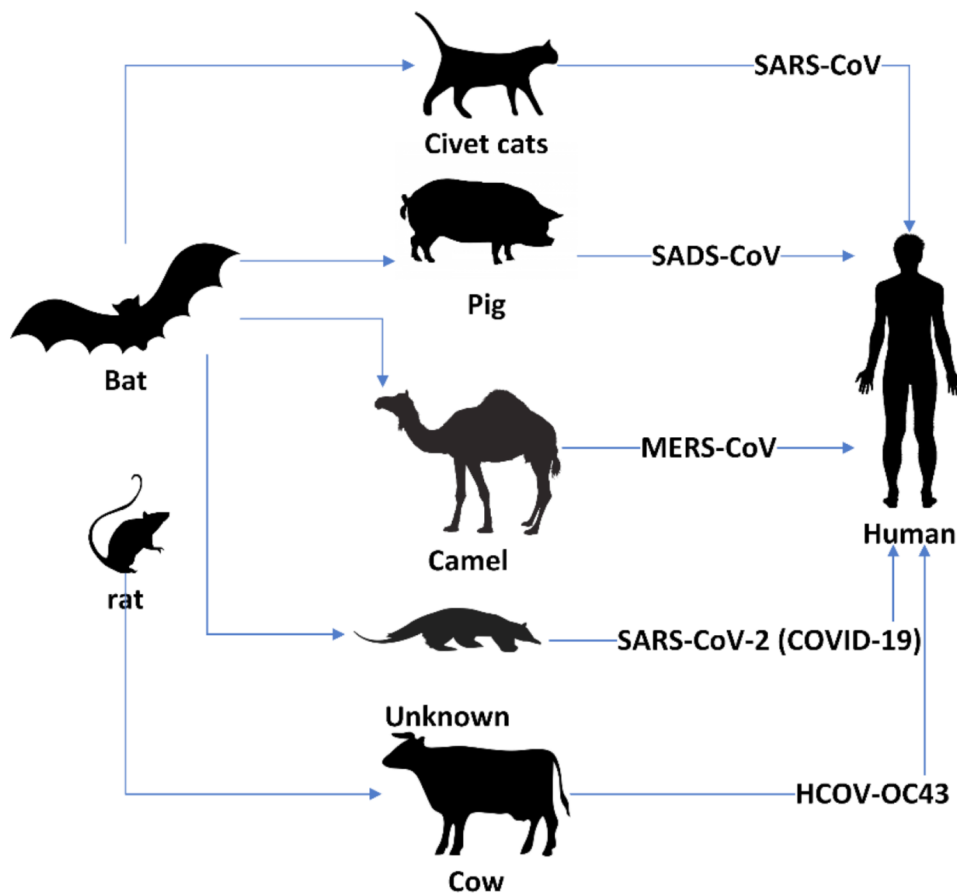
کرونا ویروس دارای چهار پروتئین ساختاری اصلی بنام های (Spike), E (Envelope), N (Nucleocapsid) و M (Membrane) است (تصویر شماره ۲).

## ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژنیک و پاتوژن COVID-19

COVID-19 از طریق دامین متصل‌شونده به رسپتور-Recep-RBD (tor-Binding Domain): که در پروتئین Spike قرار دارد، از آنزیم نوع ۲ مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) به عنوان رسپتور استفاده کرده و سلول‌های دارای ACE2 را آلوده می‌کند (تصویر شماره ۳). رسپتور ACE2 در سلول‌های آلوئولار، میوسیت قلب و اندوتلیال عروق به‌وفور یافت می‌شود. به علت میل اتصال بالایی COVID-19 به ACE2، تعداد ویروسی که سلول‌ها را آلوده می‌کند، بیشتر از سایر کرونا ویروس‌هاست. پروتئین ACE2 در فیزیولوژی و پاتولوژی دستگاه تناسلی از جمله بیضه و تخمدان نیز مؤثر است. COVID-19 احتمالاً از این طریق بر تولید اسپرم اثر می‌کند و موجب کاهش تعداد آن می‌شود و همچنین بر تولید هورمون‌های جنسی نیز مؤثر است و می‌تواند به کاهش میل جنسی منجر شود [۵، ۶].

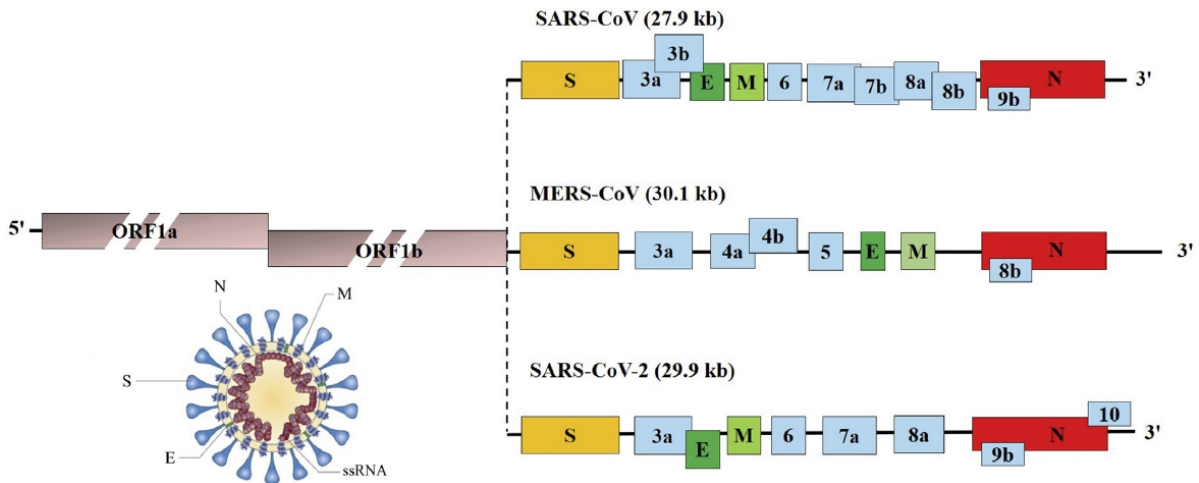
Spike یک S گلیکوپروتئین هموترایمر است که به غشای اینترنال نوع I در ACE2 متصل می‌شود؛ سپس اندوسیتوز وابسته به pH رخ می‌دهد. pH اسیدی لیزوزوم و اندوزوم باعث فعال

کرونا ویروس‌ها جزء ویروس‌های RNA دار تک‌رشته‌ای، پوشش‌دار و با قطر ۱۲۰-۸۰ نانومتر هستند و به ۴ گروه آلفا، بتا، دلتا و گاما تقسیم می‌شوند. پیش از شناسایی COVID-19، تنها ۶ نوع کرونا ویروس می‌توانستند انسان را آلوده کنند و COVID-19 که عضو خانواده بتا کرونا ویروس‌هاست، هفتمین آن‌هاست. از بین این ویروس‌ها چهار کرونا ویروس HCoV-OC43، HCoV-NL63، HCoV-229E و HCoV-HKU1 چندان بیماری‌زایی ندارند و فقط بیماری‌های تنفسی خفیف ایجاد می‌کنند، ولی دو کرونا ویروس SARS-CoV و MERS-CoV که به ترتیب از گربه و شتر به انسان منتقل شدند، دو همه‌گیری کشنده را رقم زدند (تصویر شماره ۱). در این میان، هومولوژی و مکانیسم پاتوژن SARS-CoV به COVID-19 بسیار شبیه است (تصویر شماره ۱). به علت سازگار شدن COVID-19 در بدن خفاش که دمای بالاتری از بدن انسان دارد، این ویروس نسبت به دما مقاومت بیشتری از SARS-CoV دارد [۳، ۴].



تصویر ۱. منشأ حیوانی ویروس‌های کرونای انسانی.

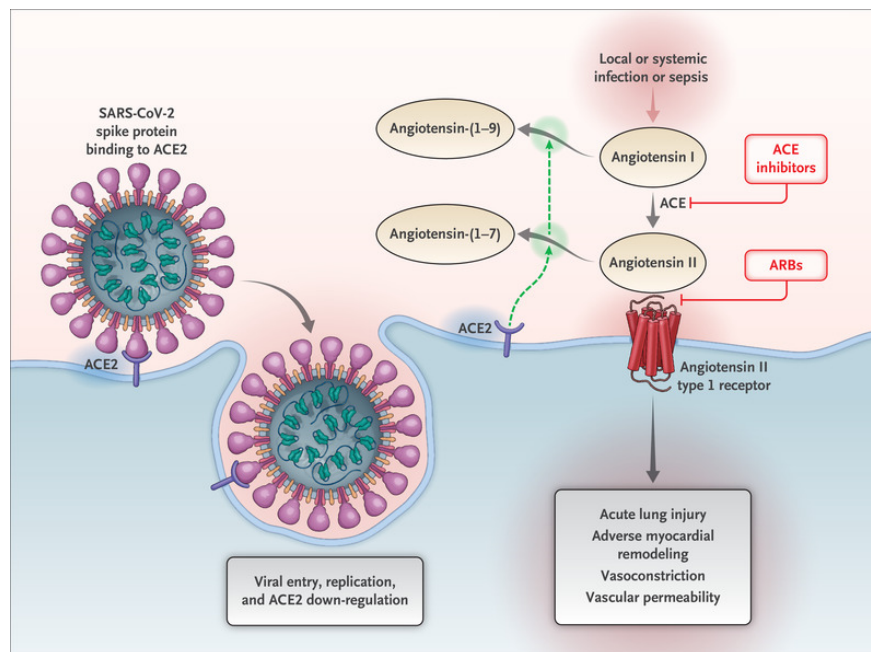




تصویر ۲. مقایسه ژنوم سه ویروس کرونا و پروتئین‌های ساختاری اصلی ویروس شامل S (Spike)، E (Envelope)، N (Nucleocapsid) و M (Membrane).

عضو درگیر می‌شود، زمینه انتشار بیشتر ویروس و فرار از دست سیستم ایمنی را نیز فراهم می‌کند [۷-۹]. کرونا ویروس‌ها با ایجاد وزیکول‌های دولایه، از بیان ریسپتورهای شناسایی‌کننده الگو (PRR, Pattern Recognition Receptor) ممانعت کرده و در نتیجه، سیستم ایمنی ذاتی آن‌ها را شناسایی نمی‌کند و درون وزیکول به تکثیر خود ادامه می‌دهند. آن‌ها تولید اینترفرون‌های تیپ ۱ به عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای ضدویروس را از کار می‌اندازند. کرونا ویروس‌ها همچنین در عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های ایمنی اختلال ایجاد می‌کنند [۹].

شدن آنزیم‌های کاتپسین B و L و شکسته شدن S گلیکوپروتئین به دو زیرواحد S1 و S2 می‌شود. زیرواحد S1 برای اتصال و S2 برای ادغام با غشای سلول میزبان استفاده می‌شود. ویروس برای ورود به سیتوزول سلول نیز نیاز به محیط اسیدی با pH حدود ۳ دارد. در سیتوپلاسم سلول، ویروس به کمک RNA پلیمراز خود شروع به تکثیر می‌کند و این ویروس‌ها پس از خروج از سلول، سلول‌های مجاور را آلوده می‌کنند. سلول‌های میزبان همچنین با بیان پروتئین Spike در سطح خود باعث اتصال غشایی سلول‌های مجاور به یکدیگر و ایجاد سین سیشیوم (Syncytium) می‌شوند. ایجاد سین سیشیوم علاوه بر اینکه باعث اختلال در عملکرد



تصویر ۳. میانکنش COVID-۱۹ با ریسپتور ACE2.



و واسط صورت گرفت. تماس مستقیم و قطرات تنفسی، شایع‌ترین راه انتقال این ویروس در جامعه است. دوره نهفتگی آن به‌طور متوسط ۳ روز (با محدوده ۰ تا ۲۴ روز) و متوسط زمان شروع اولین علامت تا مرگ ۱۴ روز است [۱۵، ۲]. خوشبختانه تاکنون انتقال داخل رحمی این ویروس از مادر آلوده به جنین گزارش نشده است [۱۳]. COVID-19 پوشش‌دار است و پایداری آن نسبت به ویروس‌های فاقد پوشش در دستگاه گوارش کمتر است و از این رو احتمال آلوده شدن آب‌های سطحی و زیرزمینی به آن پایین است. خطر انتقال ویروس از طریق مدفوع یک فرد آلوده نیز کم است [۱۶]. دمای بالا، pH کم یا زیاد و نور خورشید تعداد ویروس را کاهش می‌دهد. میزان بقای ویروس در سطوح مختلف بین ۲ ساعت تا ۹ روز متفاوت است. عوامل مؤثر در بقای ویروس عبارت‌اند از: نوع سطح، دما و رطوبت نسبی. مواد ضدعفونی‌کننده رایج مثل اتانول ۷۰ درصد و هیپوکلریت ۰/۱ درصد ویروس را در عرض یک دقیقه از بین می‌برند [۱۶].

ناقلان بدون علامت نقش عمده‌ای در انتقال فرد به فرد بیماری ایفا می‌کنند. اطلاعات درخصوص ناقلان بدون علامت محدود است. افراد کمتر از ۱۵ سال درصد قابل توجهی از این ناقلان را شامل می‌شوند. در تشخیص ناقلان بدون علامت، علائم بالینی و تصویربرداری CT کمک چندانی نمی‌کند و بهترین روش تشخیص این افراد، تست Real-Time PCR است، زیرا اکثر آن‌ها فاقد علائم بالینی هستند و تصویر CT نرمال دارند [۱۷].

#### علائم بالینی و مشخصات آزمایشگاهی ابتلا به COVID-19

شایع‌ترین علائم بالینی عفونت COVID-19 عبارت‌اند از: تب (۸۷/۹٪)، سرفه (۶۷/۷٪) و خستگی (۳۸/۱٪)؛ اسهال (۳/۷٪) و استفراغ (۵٪) علائمی نادر است که از این نظر، مشابه سایر کروناویروس‌ها با منشاء حیوانی است. سندرم دیسترس تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) یا به اختصار ARDS، حدوداً ۹ روز پس از شروع عفونت بروز می‌کند. این ویروس علاوه بر ریه به سایر بافت‌ها از جمله قلب، کلیه، کبد، چشم و سیستم عصبی آسیب می‌زند [۱۸].

گیجی، فراموشی، تضعیف و محو شدن قدرت بویایی و چشایی و دردهای عصبی تا تشنج و سکنه مغزی، از جمله علائم عصبی این ویروس‌اند که مربوط به کمبود اکسیژن خون و التهاب مغز است. التهاب مغزی می‌تواند به طور غیرمستقیم ناشی از ایجاد طوفان سایتوکاینی (آنسفالیت اتوایمیون) یا به‌طور مستقیم ناشی از شکسته شدن سد خونی-مغزی توسط ویروس (آنسفالیت ویروسی) باشد [۱۹، ۲۰].

COVID-19 از طریق ایجاد ترمبوز در شریان‌ها و وریدها، عوارض قلبی-عروقی نیز ایجاد می‌کند. مکانیسم ایجاد ترمبوز در این بیماری، التهاب، فعال شدن پلاکت‌ها، اختلال در عملکرد عروق و گرفتگی عروق است. تجویز داروهای ضد ترمبوز در بیماران نیز بر این اساس

Li و همکارانش در یک مطالعه با استفاده از تکنیک‌های آنالیز دامین‌های حفاظت‌شده، مدل‌سازی همولوژیک و داکینگ مولکولی (Molecular docking) نشان دادند که دامین‌های ORF8 COVID-19 امکان اتصال به پورفیرین موجود در هموگلوبین را دارند. دامین‌های ORF10، ORF1ab، و ORF3a ویروس نیز می‌توانند آهن را از پورفیرین خارج کنند. آن‌ها ادعا کردند که کلروکین می‌تواند با اتصال به دامین‌های ORF10، ORF1ab، و ORF3a از آزادسازی آهن جلوگیری کند و از این طریق به بارگیری مناسب اکسیژن توسط گلوبول‌های قرمز کمک نماید. دامین ORF1ab پروتئین اختصاصی کرونا ویروس است که نقش مهمی در نسخه‌برداری از RNA و تکثیر ویروس ایفا می‌کند. از این رو ORF1ab هدفی برای تولید واکسن و طراحی دارو محسوب می‌شود. هموگلوبین از دو زنجیره آلفا گلوبولین و دو زنجیره بتا-گلوبولین تشکیل شده است که به یکدیگر وصل می‌شوند. هر مولکول هموگلوبین دارای یک مولکول گلوبین و ۴ مولکول Heme است، طوری که هر مولکول Heme به یکی از زنجیره‌های گلوبین متصل می‌شود. Heme از یک حلقه پورفیرینی که یک اتم آهن دو ظرفیتی در مرکز آن قرار دارد، تشکیل شده است [۱۰، ۱۱].

#### شیوع COVID-19

بیماری COVID-19 با وضعیت دموگرافیک نیز در ارتباط است. بیشترین مرگ‌ومیر مربوط به مردان سالخورده با میانگین سنی ۷۵ سال است که سابقه بیماری‌های زمینهای همچون دیابت، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی، بیماری مزمن تنفسی و سرطان یا سابقه عمل جراحی قبلی دارند. سیستم ایمنی سلولی که مهم‌ترین بازوی سیستم ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی است، در افراد سالخورده ضعیف می‌شود. ایتالیا بیشترین نسبت سالمندان را در اروپا و دومین جمعیت سالمند در کل دنیا (پس از ژاپن) را دارد. ایتالیا همچنین یکی از بیشترین موارد بیماران با سابقه مصرف سیگار، بیماری ریوی و بیماری ایسکمیک قلبی را دارد. از اینرو میزان مرگ و میر در این کشور در مقایسه با سایر کشورها بالاتر است. با این وجود نباید فراموش کرد که، این ویروس می‌تواند جوانان و افراد سالم را نیز مبتلا ساخته و آن‌ها را دچار عارضه نماید. میزان مرگ‌ومیر ناشی از این ویروس را ۳/۴ درصد تخمین می‌زنند. خوشبختانه تاکنون هیچ مورد مرگی در کودکان گزارش نشده است [۱۲، ۱۳].

#### سرایت و پایداری COVID-19

تنوع ژنتیکی فراوان و نوترکیبی مکرر ویروس کرونا، انتقال بین‌گونه‌ای آن را افزایش داده است [۱۴]. میزان طبیعی این ویروس خفاش است و پنگولین‌ها و مارها نقش میزبان واسط را ایفا می‌کنند. اولین انتقال از طریق مصرف میزبان‌های طبیعی

است. زمانی که نمونه‌گیری با تأخیر صورت می‌گیرد، بهترین نمونه از مجاری تنفسی تحتانی و از طریق لاولاژ برونکوالوئولار به دست می‌آید. قرار گرفتن سوآپ یا نمونه به مدت ۳۰ دقیقه در ۵۶ درجه سانتی‌گراد باعث تخریب RNA ویروس و نتایج منفی کاذب در real-time RT-PCR می‌شود. بعد از انجام آزمایش نیز مهم‌ترین کار، تفسیر دقیق نتایج به کمک روش‌های مولکولی و سرولوژی در کنار یکدیگر است [۲۹، ۹].

تشخیص اسیدهای نوکلئیک ویروس با RT-PCR روشی استاندارد برای تعیین آلودگی به کرونا ویروس‌هاست؛ هرچند این روش از ویژگی بالا ولی حساسیت پایینی برخوردار است، طوری که منفی کاذب داشته و زمان بر است [۱]. نتایج منفی باعث این نتیجه‌گیری شد که استفاده ترکیبی از تصویربرداری با CT علائم بالینی و تست‌های آزمایشگاهی می‌تواند به تشخیص اولیه پنومونی ناشی از COVID-19 کمک کند. تکنیک‌های ایمونواسی که بر پایه آنتی‌بادی استوارند، به عنوان ابزار مکمل در کنار تکنیک‌های مولکولی قرار می‌گیرند. این تکنیک‌ها سریع و ارزان‌قیمت‌اند، ولی حساسیت پایینی دارند و بهترین ابزار در مطالعات اپیدمیولوژیک بیماری و تشخیص بیماران فاقد علامت هستند. WHO برای تشخیص مولکولی، غربالگری نمونه با ژن (E Envelope) کرونا و سپس تأیید آن با ژن RdRp (RNA-de- pendent RNA polymerase) را توصیه می‌کند. در آمریکا دو پروتئین N1 و N2 (Nucleocapsid) ویروس بررسی می‌شوند. در روش ایمونواسی، آنتی‌بادی ضد پروتئین N که یک آنتی‌ژن ایمونودامیننت (Immunodominant) است، برای تشخیص زودرس بیماری استفاده می‌شود [۲۹].

### درمان COVID-19

درمان‌های رایج از جمله هیدروکسی کلروکین اکثراً علامتی هستند؛ هر چند جدیداً Remdesivir به عنوان یک داروی ضدویروس معرفی شده است. Remdesivir آنالوگ آدنوزین است که می‌تواند RNA پلیمرز ویروس را هدف قرار دهد و سنتز RNA ویروسی را مهار کند. استفاده از umifenovir با نام تجاری Arbidol نیز که یک مولکول کوچک مشتق از ایندول است و از اتصال ویروس به رسپتورش جلوگیری می‌کند، در حال آزمایش است و ممکن است گزینه‌ای برای درمان COVID-19 باشد. علاوه بر این، سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مثل لوپیناویر/ریتونوویر lopinavir/ritonavir با نام تجاری Kaletra مهارکننده‌های نورآمینیداز، مهارکننده‌های DNA مثل tenofovir disoproxil و lamivudine و داروهایی چون رمدسیویر remdesivir، پپتید EK1، مهارکننده‌های جدید teicho- vinylsulfone protease، planin و مهارکننده‌های پروتئاز شبه 3C (3CLpro) گزینه‌های داروهای ضدویروسی برای درمان COVID-19 هستند. اینترفرون آلفای نوترکیب نیز اثرات خوبی نشان داده است. استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال متصل‌شونده به RBD ویروس

صورت می‌گیرد [۲۱]. برخی از افراد مبتلا به COVID-19، هم‌زمان سایر عفونت‌های ویروسی را نیز تجربه می‌کنند که شایع‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از: respiratory syncytial virus، rhinovirus، en- SARS-CoV-2 Coronaviridae و terovirus [۲۲].

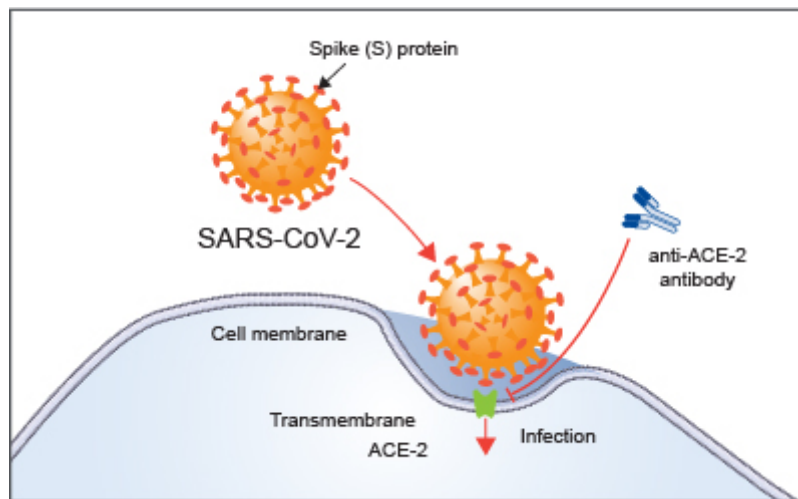
لنفوینی، ترومبوسیتوپنی، افزایش سطح، CRP ESR، D-dimer، LDH، CK، فریتین و طولانی شدن زمان پروترومبین (PT) در تعداد قابل توجهی از بیماران مشاهده می‌شود، در حالی که سطوح افزایش‌یافته ترانس آمینازها، آنزیم‌های قلبی و کراتینین در تعداد کمتری دیده می‌شود. ترومبوسیتوپنی و بالا بودن سطح D-dimer نیاز به ونتیلاتور، بستری شدن در ICU و میزان مرگ را افزایش می‌دهد. بالا بودن میزان IL-6 و IL-10 و همچنین پایین بودن تعداد سلول‌های CD4+T و CD8+T با شدت بیماری همخوانی دارد. سلول‌های CD8+T که مهم‌ترین سلول‌های ویروس‌کش در سیستم ایمنی هستند، برای جبران کاهش تعداد خود، تعداد مارکرهای CD8+ را در سطحشان افزایش می‌دهند تا به حداکثر فعالیت خود برسند. سلول‌های CD8+T با کلاس I HLA و سلول‌های CD4+T با کلاس II HLA از پدر و مادر به ارث رسیده و افراد را نسبت به برخی از پاتوژن‌ها، حساس‌تر یا مقاوم‌تر از سایر افراد می‌کند. کاهش تعداد سلول‌های CD4+T می‌تواند در ایجاد سلول‌های B خاطره اختلال ایجاد کند [۲۶-۲۳].

در این بیماری دوره پنجره (window period) حدود ۷ روز طول می‌کشد و آن زمانی است که هنوز آنتی‌بادی ساخته نشده است. IgM به عنوان اولین آنتی‌بادی از روز هفتم شروع به سنتز می‌کند و حدود روز ۲۱ بیماری ناپدید می‌شود. IgG از روز ۱۴ شروع به سنتز کرده و تولید آن ادامه پیدا می‌کند. دوره بدون علامت بیماری از زمان ابتلا تا روز پنجم و دوره شروع علائم بالینی از روز پنجم تا حدود هشتم است. بیماری از روز ۱۴ شروع به فروکش کردن می‌کند که با شروع شیفت پاسخ ایمنی هومورال از IgM به IgG همخوانی دارد. بیماری حدوداً تا روز ۲۸ برطرف می‌شود. تمام آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه ویروس کرونا از نوع نوترالیزان یا خنثی‌کننده ویروس نیستند و در برخی موارد حتی باعث افزایش آلودگی سلول‌های دارای رسپتور آنتی‌بادی (FCR) از جمله ماکروفاژها می‌شود. آنتی‌بادی‌های ناکارآمد (غیر نوترالیزان)، از طریق Fab خود به ویروس و از طریق Fc خود به سلول‌های دارای FcR متصل می‌شوند و درحقیقت، کمپلکس آنتی‌بادی با FcR نقش رسپتور ویروس جهت ورود ویروس به سلول را تقلید می‌کند [۲۸، ۲۷].

### تشخیص COVID-19

قبل از انجام آزمایش، جمع‌آوری مناسب نمونه دستگاه تنفسی در زمان مناسب و از محل آناتومیک مناسب برای تشخیص سریع و دقیق مولکولی ویروس، ضرورتی حیاتی دارد. ۵ الی ۶ روز پس از شروع بیماری، میزان ویروس در مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی بالاست و نمونه سوآپ نازوفارنکس و اوروفارنکس مناسب





تصویر ۴. آنتی بادی منوکلونال مسدود کننده رسپتور ACE-۲



همچون IL-33، IL-18، IL-12، IL-6، IL-1b، IFN- $\gamma$ ، IFN- $\alpha$ ، TNF- $\alpha$ ، TGF $\beta$  و کموکاین‌هایی چون CCL2، CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10، به وجود می‌آید که نتیجه آن تخریب بافت‌های مختلف بدن است. به‌هرحال مصرف این دارو باید با احتیاط و به همراه داروهای ضد ویروسی تجویز شود [۳۰، ۳۱، ۷].

داروهای آملی فلیک قلبیایی مثل آمیودارون (Amioda- rone) به دلیل ساختارشان می‌توانند به داخل ارگانل‌های اسیدی مثل اندوزوم و لیزوزوم وارد شوند و مشابه کلروکین، pH آن‌ها را افزایش دهند [۳۲].

پلاسماتراپی از طریق تزریق پلاسمای افراد بهبود یافته از کرونا نیز به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های IgM، IgG و اختصاصی علیه شاخص‌های آنتی‌ژنیک COVID-19 می‌تواند باعث خنثی شدن ویروس، پاکسازی و پیشگیری از تکثیر آن شود و در نتیجه به بهبود سریع‌تر بیماران کمک کند. از آنجاکه در بیشتر عفونت‌های ویروسی، ویرمی در اولین هفته به اوج خود می‌رسد، پلاسماتراپی در اوایل بیماری مؤثرتر است [۳۳].

با توجه به اینکه بیان رسپتور ACE2 در کلیه‌های انسان حدود ۱۰۰ برابر ریه است، کلیه به هدف مهمی برای حملات COVID-19 تبدیل می‌شود؛ از این‌رو، تصفیه خون با کاهش بار کاری کلیه‌ها به بهبود عملکرد آن‌ها کمک می‌کند؛ همچنین تصفیه خون با حذف فاکتورهای التهابی از بروز طوفان سایتوکاینی که التهاب و تخریب گسترده بافتی را افزایش می‌دهد، جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، تصفیه خون باعث توازن الکترولیت‌ها و سیستم بافری خون می‌شود که نتیجه آن ایجاد هموستاز و افزایش ظرفیت بارگیری اکسیژن توسط گلبول‌های قرمز خواهد بود [۳۴، ۱].

یا مسدود کننده رسپتور ACE2 نیز از دیگر درمان‌های جذاب به شمار می‌روند (تصویر شماره ۴)؛ همچنین تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) در تمام سنین می‌تواند از طریق کاهش سایتوکاین‌های التهابی و افزایش مدیاتورهای ضد التهابی مؤثر باشد. تجویز تیموزین آلفا یک نیز می‌تواند قوای سیستم ایمنی این افراد را برگرداند [۳۰، ۱۳، ۹].

هیدروکسی کلروکین علاوه بر نقش ایمونومدولاتوری در آزمایشگاه نیز ویروس را مهار می‌کند و نتایج بالینی آن نیز حاکی از اثربخشی این داروست. کلروکین در سال ۱۹۳۴ به عنوان داروی ضد مالاریا عرضه شد. این دارو با تجمع در ارگانل‌های داخل سلولی همچون اندوزوم و لیزوزوم، pH آن‌ها را افزایش می‌دهد. مدت‌زمان ماندگاری فرم کلروکین در داخل ارگانل‌ها حدود ۹۰۰ ساعت و هیدروکسی کلروکین حدود ۱۳۰۰ ساعت است. شایع‌ترین عارضه کلروکین در دستگاه گوارش است که با تهوع، استفراغ و اسهال نمایان می‌شود. بدترین عارضه این دارو در استفاده طولانی‌مدت رتینوپاتی به دلیل آسیب شبکه است. رتینوپاتی در پی مصرف هیدروکسی کلروکین کمتر از کلروکین بروز می‌کند.

افزایش pH اندوزوم و لیزوزوم به دنبال مصرف کلروکین، در فرآیند فرآوری آنتی‌ژن‌ها و به دنبال آن عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی توسط مولکول MHC کلاس II به سلول‌های CD4+ T اختلال ایجاد می‌کند؛ هرچند این اختلال نسبت به داروهای ایمونوساپرسور چندان مشکل‌ساز نیست و ابتلا به عفونت‌ها و سرطان را افزایش نمی‌دهد. کلروکین با افزایش pH از اندوسیتوز ویروس و ورود آن به سیتوپلاسم جلوگیری می‌کند. کلروکین همچنین با تغییر در گلیکوزیلاسیون ACE2 از اتصال S پروتئین به آن جلوگیری می‌کند. این دارو با اثر ایمونومدولاتوری خود از بروز طوفان سایتوکاینی نیز جلوگیری می‌کند. طوفان سایتوکاینی به دنبال حملات گسترده و مکرر سیستم ایمنی از طریق تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

## واکسن BCG و COVID-19

واکسن BCG جزء واکسن‌های نادری است که پاسخ سیستم ایمنی را نسبت به تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های مؤثر در بروز بیماری‌های عفونی برمی‌انگیزد. یکی از مکانیسم‌های دخیل، فعال‌سازی هتروولوگ لنفوسیت‌ها از جمله سلول‌های NK و NKT خاطره‌ای است. موتیف CpG در DNA مایکوباکتریوم بویس (BCG) با ایجاد نقش ادجوانتی قوی در تحریک سلول‌های NK و NKT حتی باعث می‌شود پاسخ نوزادان به سایر واکسن‌ها افزایش یابد. این افزایش پاسخ به آنتی‌ژن‌های مختلف حداقل تا ۱۴ سالگی پایدار می‌ماند. برخورد با آنتی‌ژن‌های مشابه در طول عمر، پاسخ‌های خاطره‌ای را نیز طولانی‌تر می‌کند. این پاسخ‌ها در فرزندان مادرانی که مادرشان نیز در نوزادی، واکسن BCG دریافت کرده‌اند، بیشتر از فرزندی است که مادرش این واکسن را دریافت نکرده است. واکسن BCG همچنین با اعمال تغییرات اپی ژنتیک باعث افزایش IL-1β در برابر عفونت‌های ویروسی می‌شود [۳۵، ۳۶].

برخی مطالعات، علت مرگ‌ومیر در عفونت COVID-19 را ناشی از فعالیت مایکوباکتریوم‌هایی چون توبرکلوزیس و آویوم و ایجاد پنومونی ناشی از آن می‌دانند. به همین دلیل، عفونت سل چه فعال و چه نهفته، شدت و پیشرفت بیماری را در افراد مبتلا به COVID-19 افزایش می‌دهد. کشورهایی چون ایتالیا، اسپانیا و آمریکا که تجویز BCG را در برنامه واکسیناسیون خود ندارند، آسیب بیشتری از این بیماری متحمل شدند. در شهر ووهان چین که شیوع عفونت‌های مایکوباکتریومی بیشتر است، مرگ‌ومیر نیز بیشتر بود. در ایران هرچند اولین سویه BCG در سال ۱۳۲۶ هجری شمسی وارد شد، ولی تولید انبوه و تجویز همگانی آن به سال ۱۳۶۲ برمی‌گردد؛ یعنی تمام افرادی که سن کمتر از ۳۶ سال دارند، این واکسن را دریافت کرده‌اند [۳۷-۴۰].

در مطالعات کارآزمایی بالینی که در ۴ کشور اجرا می‌شود و ایتالیا از آن جمله است، حدود ۴۰۰۰ نفر از پرسنل بهداشتی شامل پزشکان و پرستاران، واکسن BCG را دریافت خواهند کرد تا با مقایسه آن‌ها با گروه کنترل، اثربخشی واکسن در ابتلا به COVID-19 بررسی شود. هرچند تجویز BCG در افراد مسن ممکن است، پاسخ ایمنی مناسبی ایجاد نکند [۴۱].

یکی از مکانیسم‌های مطرح در خصوص درمان سینرژیک با دو داروی هیدروکسی کلروکین و آزیترومایسین نیز بر همین اساس استوار است. هیدروکسی کلروکین علاوه بر اثر ایمونومدولاتوری خود با کاهش pH اسیدی درون ماکروفاژها، اثر آنتی مایکوباکتریومی آزیترومایسین را افزایش می‌دهد. فعال شدن مایکوباکتریوم‌ها به دنبال ابتلا به COVID-19 باعث ساپرس سیستم ایمنی می‌شود که جزء مشخصات این دسته از باکتری‌هاست. مکانیسم دیگر در مهار مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و آویوم پس از تجویز واکسن BCG، حضور مایکوباکتریوفازها در آن‌هاست. مایکوباکتریوفازها

ویروس‌هایی هستند که درون سویه BCG زندگی می‌کنند و باعث مرگ سایر رقبای مایکوباکتریومی آن‌ها می‌شوند [۴۱، ۴۴، ۳۸].

## پیشگیری از ابتلا به COVID-19

داشتن سبک زندگی سالم از جمله ورزش کردن، تغذیه مناسب، وزن متعادل و عدم مصرف دخانیات می‌تواند با تقویت سیستم ایمنی، فرد را در برابر آسیب‌های ناشی از کرونا ویروس حفاظت کند. وزن بالا از دلایل افزایش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از کرونا در آمریکا است. توصیه به مصرف ویتامین C به دلیل اثر محافظتی آن از دستگاه تنفس تحتانی در برخی از عفونت‌های ویروسی و توصیه به مصرف ویتامین‌های D و E به دلیل شیوع کرونا ویروس در حیواناتی که دچار کمبود این ویتامین‌ها هستند، صورت گرفت [۴۵، ۴۶]. افزایش بهداشت فردی، استفاده از ماسک، استراحت کافی و تهویه مناسب از جمله راهکارهای مؤثر برای پیشگیری از بروز عفونت است [۱].

## بحث

COVID-19 بیماری عفونی جدی و خطرناک است که علائم آن مشابه SARS و به صورت تب، سرفه و خستگی است. این بیماری بیشتر از طریق قطرات تنفسی و تماس نزدیک منتقل می‌شود. این بیماری تهدید بزرگی برای بهداشت و ایمنی جهان محسوب می‌شود و باید به سرعت از شیوع و گسترش آن جلوگیری کرد. شیوع و گسترش این بیماری به تعامل بین ویروس و سیستم ایمنی فرد بستگی دارد. فاکتورهای مربوط به ویروس نیز شامل نوع ویروس، جهش و تعداد ویروس است. سیستم ایمنی فرد نیز تحت تأثیر ژنتیک (مثل ژن HLA)، سن، جنسیت، وضعیت تغذیه‌ای، هموستاز بین سیستم ایمنی، عصبی و غدد درون‌ریز و وضعیت جسمی است. تمام این عوامل در ابتلای فرد، مدت و شدت بیماری و برگشت بیماری نقش دارند. از آنجاکه مکانیسم دقیق بروز بیماری توسط این ویروس کاملاً مشخص نشده و تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی برای آن طراحی نشده است، در حال حاضر مهم‌ترین کار، قطع چرخه انتقال است [۹]. از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به نیمه عمر پایین برخی از مطالب در خصوص COVID-19 اشاره کرد که اقتضای نوپدید بودن بیماری و حجم اطلاعات ورودی بسیار بالا در مورد آن است.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

### حامی مالی

این مقاله حامی مالی نداشته است.

### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

### تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

- [1] Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105948. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948] [PMID] [PMCID]
- [2] Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3):457-60. [DOI:10.1007/s11427-020-1637-5] [PMID] [PMCID]
- [3] Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013; 21(10):544-55. [DOI:10.1016/j.tim.2013.05.005] [PMID] [PMCID]
- [4] He J, Tao H, Yan Y, Huang SY, Xiao Y. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *BioRxiv*. 2020. [DOI:10.1101/2020.02.17.952903]
- [5] Ding N, Zhao K, Lan Y, Li Z, Lv X, Su J, et al. Induction of atypical autophagy by porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus contributes to viral replication. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:56. [DOI:10.3389/fcimb.2017.00056] [PMID] [PMCID]
- [6] Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and Novel Coronaviruses, COVID-19, and human reproduction: What is known? *Fertil Steril*. 2020 April. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.04.025] [PMCID]
- [7] Kearney J. Chloroquine as a potential treatment and prevention measure for the 2019 Novel Coronavirus: A review. *Preprints*. 2020; 2020030275. [DOI:10.20944/preprints202003.0275.v1]
- [8] Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485):1444-8. [DOI:10.1126/science.abb2762] [PMID] [PMCID]
- [9] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 March. [DOI:10.1016/j.jpha.2020.03.001] [PMID]
- [10] Read R. Flawed methods in "COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism". *ChemRxiv*. 2020 April. [DOI:10.26434/chemrxiv.12120912]
- [11] Gundlapally J, Kumar A, Kashyap A, Saxena AK, Sanyal A. In search of Novel Coronavirus 19 therapeutic targets. *Helix*. 2020; 10(2):01-08. [DOI:10.29042/2020-10-2-01-08]
- [12] Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med*. 2020. [DOI:10.1001/jamainternmed.2020.1447] [PMID]
- [13] Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3):404-12. [DOI:10.1016/j.jmii.2020.02.012] [PMID] [PMCID]
- [14] Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 2020; 26(5):483-95. [DOI:10.1016/j.molmed.2020.02.008] [PMID] [PMCID]
- [15] 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; 579(7798):270-3. [DOI:10.1038/s41586-020-2012-7] [PMID] [PMCID]
- [16] World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). Water, sanitation, hygiene, and waste management for the COVID-19 virus: Interim guidance [Internet]. 2020 [Updated 2020 April 23]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331846>
- [17] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(14):1406-7. [DOI:10.1001/jama.2020.2565] [PMID] [PMCID]
- [18] Yang Y, Lu Q, Liu M, Wang Y, Zhang A, Jalali N, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medRxiv*. 2020. [DOI:10.1101/2020.02.10.20021675]
- [19] Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020; 12(3):e7352. [DOI:10.7759/cureus.7352] [PMID] [PMCID]
- [20] Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; S0889-1591(20)30465-7. [DOI:10.1016/j.bbi.2020.04.017] [PMID] [PMCID]
- [21] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. [DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031]
- [22] Nickbakhsh S, Ho A, Marques DFP, McMenamin J, Gunson RN, Murcia PR. Epidemiology of seasonal coronaviruses: Establishing the context for the emergence of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*. 2020; jiaa185. [DOI:10.1093/infdis/jiaa185]
- [23] 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(10223):497-506. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
- [24] Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020. [DOI:10.1101/2020.02.10.20021832]
- [25] Ganji A, Farahani I, Khansarnejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2020; 83:102437. [DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102437] [PMID] [PMCID]
- [26] Ghazavi A, Ganji A, Khaki M, Mosayebi Gh. [Existential philosophy of the immune system: Defense or homeostasis? (Persian)]. *J Arak Univ Med Sci*. 2018; 21(5):110-20. <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5863-fa.html>
- [27] Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, Rafiei M, Payani MA, Ghaznavi-Rad E, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011; 16(3):224-8.
- [28] Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020; 94(5):e02015-19. [DOI:10.1128/JVI.02015-19] [PMID] [PMCID]
- [29] Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; JCM.00512-20. [DOI:10.1128/JCM.00512-20] [PMID]
- [30] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020; 14(1):69-71. [DOI:10.5582/bst.2020.01020] [PMID]
- [31] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14(1):72-3. [DOI:10.5582/bst.2020.01047] [PMID]

- [32] Aimo A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a possible therapy for coronavirus infection. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 2047487320919233. [DOI:10.1177/2047487320919233] [PMID]
- [33] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211(1):80-90. [DOI:10.1093/infdis/jiu396] [PMID] [PMCID]
- [34] Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020. [DOI:10.1101/2020.02.08.20021212]
- [35] Tsukamoto Y, Tamura T, Maeda Y, Miyake K, Ato M. N6-methylated adenine on the target sites of mamA from *Mycobacterium bovis* BCG enhances macrophage activation by CpG DNA in mice. *Tuberculosis.* 2020; 121:101890. [DOI:10.1016/j.tube.2019.101890] [PMID]
- [36] Weir RE, Gorak-Stolinska P, Floyd S, Lalor MK, Stenson S, Branson K, et al. Persistence of the immune response induced by BCG vaccination. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:9. [DOI:10.1186/1471-2334-8-9] [PMID] [PMCID]
- [37] Broxmeyer DL MD. "Promising antimicrobial hope for "coronavirus", but is it working against a virus?" *Pulm Res Respir Care.* 2020; 4:19-28. [http://www.academia.edu/download/62957532/Final\\_Scientia\\_Promising\\_antimicrobial\\_hope\\_SRPRRC-04-00028.pdf](http://www.academia.edu/download/62957532/Final_Scientia_Promising_antimicrobial_hope_SRPRRC-04-00028.pdf)
- [38] Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: An epidemiological study. *medRxiv.* 2020. [DOI:10.1101/2020.03.24.20042937]
- [39] Tozzi A, D'Amato G, Guarino A. Towards cross-reaction between SARS-CoV-2 and a childhood vaccine? *ResearchGate.* 2020. [DOI:10.13140/RG.2.2.28524.51847]
- [40] Mostaan S, Yazdanpanah B, Moukhah R, Hozouri HR, Rostami M, Khorashadizadeh M, et al. Adverse effects of BCG vaccine 1173 P2 in Iran: A meta-analysis. *Adv Biomed Res.* 2016; 5:99. [DOI:10.4103/2277-9175.183659] [PMID] [PMCID]
- [41] Qiao R, Tran NH, Shan B, Ghodsi A, Li M. Personalized workflow to identify optimal T-cell epitopes for peptide-based vaccines against COVID-19. *arXiv:2003.10650.* 2020. <https://arxiv.org/abs/2003.10650>
- [42] Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Immune responses to bacillus Calmette-Guérin vaccination: Why do they fail to protect against *Mycobacterium tuberculosis*? *Front Immunol.* 2017; 8:407. [DOI:10.3389/fimmu.2017.00407] [PMID] [PMCID]
- [43] Tanner R, Villarreal-Ramos B, Vordermeier M, McShane H. The humoral immune response to BCG vaccination. *Front Immunol.* 2019; 10:1317. [DOI:10.3389/fimmu.2019.01317] [PMID] [PMCID]
- [44] Rabin RC. Can an old vaccine stop the new coronavirus [Internet]. 2020 [Updated 2020 April 5]. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/04/03/health/coronavirus-bcg-vaccine.html>
- [45] Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16(9):836-7. [DOI:10.1097/00006454-199709000-00003] [PMID]
- [46] Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA. Acute phase response elicited by experimental Bovine Diarrhea Virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J Dairy Sci.* 2014; 97(9):5566-79. [DOI:10.3168/jds.2014-8293] [PMID]

---

This Page Intentionally Left Blank

---