

گذری بر Covid-19

مشخصات ویروس SARS-COV 2

از خانواده کرونا ویروس است که بیشتر عامل سرماخوردگی هستند. چهار گونه از آنها در مجاری فوقانی تنفسی انسان و سه گونه از آنها عامل سرماخوردگی مجاری تحتانی تنفسی و ریه است. این سه گونه شامل ویروس سارس است که در سال ۲۰۰۲ میلادی در چین شایع شد و به شماری از کشورها منتقل و نزدیک به هشت هزار نفر را آلوده کرد. مرگ و میرزایی این ویروس کمتر از ۱۰ درصد بوده است. دومین ویروس عامل بیماری MERS بوده که در سال ۲۰۱۸ در خاورمیانه بیشتر شایع شد و حدود ۲۵۰۰ نفر را آلوده کرد و بیش از سی درصد توان کشندگی داشت. سومین ویروس از این خانواده SARS-COV2 که عامل بیماری کووید-۱۹ است. این ویروس به اندازه‌ی ۱۲۵ نانومتر و در سطح خود برجستگی‌هایی شبیه تاج دارد. این برجستگی‌ها گیرنده ویروس برای اتصال به سلول‌های بدن است. ژنوم این ویروس ۳۵ هزار باز نوکلئوتیدی است و از نوع RNA است. ویروس ایدز در مقایسه با این ویروس کوچکتر است و دارای ده هزار باز نوکلئوتیدی از نوع RNA است.

استقرار عفونت در بدن

اشخاص آلوده، ویروس را در حلق و بینی حمل می‌کنند و هنگام سرفه، عطسه و صحبت کردن و حتا با هوای بازدم، می‌توانند ویروس را در فضای اطراف بپراکنند. چنانچه شخص سالمی در معرض این ترشحات قرار گیرد و نزدیک فرد آلوده باشد ویروس را از راه هوای آلوده شده وارد بینی خود می‌کند. ابتدا ویروس در بینی جایگزین شده و تکثیر می‌یابد و به تدریج راه خود را به ریه پیموده و در ریه مستقر می‌شود. در واقع بینی جایگاه ذخیره‌ی انتقال ویروس به ریه است. همچنین تماس دست اشخاص آلوده با سطوح، می‌تواند سطوح و وسایل آنان را آلوده

در ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ چندین مورد پنومونی در ووهان چین که با مرگ و میر همراه بود دیده شد. با تشخیص آزمایشگاهی عامل این پنومونی بزودی شناسایی شد. معلوم شد که ویروس از خانواده کرونا ویروس است، همانند عامل بیماری سارس. بزودی سکانس و توالی ژنتیکی ویروس شناسایی شد و به علت شباهت زیاد آن با عامل سارس (SARS-COV) آنرا SARS-COV2 و بیماری حاصل از آن را ۲۰۱۹-Coronavirus disease نامیدند. از آن پس به نام اختصاری Covid-19 معروف شد. این ویروس در مدت کوتاهی (حدود ۴ ماه) سراسر جهان را در نوردید و به عنوان یک پاندمی، کمابیش تمامی کشورها و مناطق جهان را آلوده کرد. هم‌اکنون آمار جهانی آلوده شدگان به این ویروس: حدود ۲۰ میلیون نفر و شمار جان باختگان بیش از ۷۰۰ هزار نفر است. امروزه بیش از ۷ ماه از شروع این بیماری می‌گذرد، که نه داروی مناسبی و نه واکسن موثری برای آن تولید شده است. گرچه می‌توان با رعایت بهداشت و استفاده از ماسک و از آن مهمتر حفظ فاصله، از انتشار آن جلوگیری کرد. با کاهش تردد، پرهیز از مسافرت، تجمع و گردهمایی‌ها، به ویژه در فضاهای سرپسته به خوبی می‌توان حفظ فاصله کرد.

بیماری‌زایی ویروس

هنگام ورود ویروس به ریه در سلول‌های آلوئولی ریه تکثیر می‌شود و باعث تخریب و انهدام این سلول‌ها می‌شود. در پی این تخریب، التهاب شدیدی در محل عفونت به وجود می‌آید و منجر به انباشت سلولی و ترشحات موکوسی و رسوب فیبرین و غیره می‌شود، به گونه‌ای که محل عفونت یکسره تغییر شکل می‌دهد و به آسانی با CT-SCAN قابل دیدن است و یک راه تشخیص بسیار مناسبی برای این بیماری است.

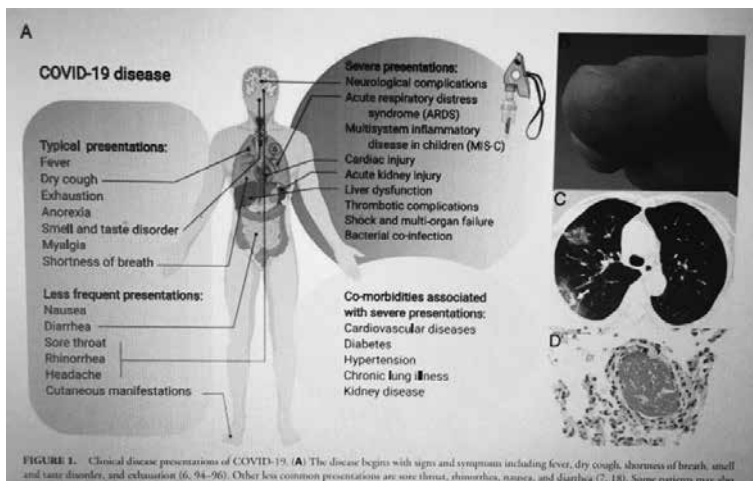


FIGURE 1. Clinical disease presentations of COVID-19. (A) The disease begins with signs and symptoms including fever, dry cough, shortness of breath, smell and taste disorder, and exhaustion (6, 94-96). Other less common presentations are sore throat, rhinorrhea, nausea, and diarrhea (7, 18). Some patterns may also

شکل ۱) اندام ها و ارگان هایی که در بیماری covid19 آسیب می بیند

ویروس را با مکانیسم های دفاع غیر اختصاصی منهدم کرده و از بدن دفع می کنند. این افراد نه تنها بیمار نمی شوند بلکه حتی سیستم دفاع اختصاصی آنها نیز ممکن است با ویروس برخورد نکرده و ایمنی اختصاصی مانند ساخت آنتی بادی نیز نداشته باشند. سیستم دفاع غیر اختصاصی، که در همه ی افراد بشر موجود است، می تواند در افراد مختلف شدت و ضعف داشته باشد. این تفاوت میان افراد منجر به تفاوت نتیجه ی پایانی برخورد با ویروس کرونا شده و افراد را در طیف وسیعی از واکنش و یا بیمار شدن در برابر این ویروس قرار دهد. از سوی دیگر سالم بودن سطوح مخاطات دستگاه تنفسی و تغذیه ی مناسب، پیش از ورود ویروس، می تواند در نتیجه ی برخورد با ویروس دخالت نماید. شایان یادآوری است که ایمنی غیر اختصاصی نیز مانند ایمنی اختصاصی، قابل تقویت بوده و تا حدودی شبیه ایمنی اختصاصی می تواند تشکیل خاطر دهد. برای نمونه واکسیناسیون با BCG در تقویت ایمنی نقش بسزایی دارد. برخی از گزارش ها گویای آن است که در کشورهایی که واکسیناسیون BCG رایج و شایع است، شیوع بیماری کووید-۱۹ نیز کمتر است و یا حتی مرگ و میر و عوارض شدید آن نیز کمتر است. این روش تقویت سیستم ایمنی غیر اختصاصی را Trained immunity می نامند، که در درمان برخی سرطان ها و عفونت ها امروزه مورد استفاده است.

۲- سیستم دفاع اختصاصی:

ایمنی اختصاصی خود دارای دو بازوی هومورال و

کند. افراد سالم با لمس سطوح آلوده، دست خود و سپس دهان، بینی و یا چشم را نیز می آلاینند. بدین سان ویروس را وارد بدن خود می کنند. ویروس با تخریب آلوئول ها و بافت ریه، باعث کاهش اکسیژن رسانی، تنگی نفس و سرفه می شود. کاهش اکسیژن خون یکی از نشانه های مهم بیماری است. این کاهش باعث نرسیدن اکسیژن به بافت ها و اندام های گوناگون شده و خود می تواند به عوارض شدید و کشنده ای بیانجامد. افزون بر این با انباشت سلول های مختلف، پلاکت ها،

تراوش های گوناگون و فیبرینوژن لخته های ریز و درشتی در منطقه ایجاد می شود،

که این لخته ها افزون بر عوارض ریوی مانند آمبولی ریه، می تواند از طریق خون با وارد شدن در اندام های مختلف همانند قلب، مغز، کلیه، کبد و غیره، عوارض جبران ناپذیر، خطرناک و کشنده ای را به بار آورد.

ایمنی و دفاع بدن در برابر ویروس

در تمامی مسیر ویروس از بینی تا ریه سیستم دفاعی بدن ما با مکانیسم های متعدد و متنوعی به دفاع در برابر ویروس عمل می کند. دو نوع سیستم دفاعی داریم:

۱- سیستم دفاعی غیر اختصاصی: این سیستم مجهز به اعمال مکانیکی مانند عطسه، سرفه، ترشحات مخاطی و موهای ریز و درشت، و سیلیاها که در مسیر ورود ویروس اقدام به دفع ویروس می کند. بدین سان برخی از افراد پس از ورود ویروس به بینی با این مکانیسم ها ویروس را منهدم و دفع کرده و اجازه ی ورود ویروس به ریه را نمی دهند. غیر از اعمال مکانیکی، در بینی و سراسر مسیر، ترشحات موکوس و موارد مختلف از قبیل کمپلکان، آنزیم ها، لیزوزیم و لاکتوفرین، موسین، MBL، و غیره ممکن است در همان آغاز و پیش از ورود ویروس به ریه، آنرا از بین ببرند و از استقرار عفونت جلوگیری کند. افزون بر این ها سلول های دفاع غیر اختصاصی همانند ماکروفاژها، سلول های NK، سلول های T گاما-دلتا، ائوزینوفیل ها، ماست سل ها، گابلت سل ها و غیره از راه فاگوسیتوز و یا ترشحات سمی، ویروس را منهدم کنند. بدین ترتیب ما تعدادی از افراد را داریم که

۱۲ تغییر جدید کرونا

کرونا همچنان یک ویروس ناشناخته برای محققان است. این ۱۲ باور، فرضیه‌هایی هستند که حالا بعد از چند ماه توسط دانشمندان تغییر کرده‌اند

معتادان هم کرونا میگیرند	۱	فاصله اجتماعی باید بین ۱/۵ تا ۲ متر باشد	۲
لزوما کرونا تا ۹ روز روی سطوح نمی ماند	۳	ویروس در هوای گرم منتقل می شود	۴
خطر ابتلای کودکان به کرونا وجود دارد	۵	جوانان هم به کرونا مبتلا می شوند	۶
ویروس کرونا از طریق هوا منتقل میشود	۷	کرونا حیوانات را هم مبتلا میکند	۸
آب و صابون کرونا را از بین نم برد و تنها آن را به جاه منتقل میکند	۹	ویروس یا شیوع گسترده ضعیف نمی شود	۱۰
استفاده از ماسک برای همه گروهها لازم است	۱۱	کرونا از آنفلوانزا کشنده تر است	۱۲

شکل ۲) تغییرات جدید در همه گیری کرونا

سلولی است. گزارش های گوناگونی داریم که نشان می دهد که در افراد بیمار و آلوده به ویروس میزان فعال شدن ایمنی سلولی اغلب دو برابر ایمنی هومورال است. حتی افرادی که ایمنی هومورال آنها تحریک نشده و یا به میزان ضعیفی تحریک شده است، ایمنی سلولی نسبتا فعالی دارد، که می تواند در پاکسازی ویروس از بدن کارآمد باشد. افراد بستری از نظر مقابله با ویروس کرونا را، به دو دسته تقسیم می کنند:

۱- کسانی که ایمنی اختصاصی نرمال و متعادلی دارند (Normal regulation)

۲- کسانی که ایمنی اختصاصی غیر طبیعی و نامتعادل دارند (Immune dysregulation)

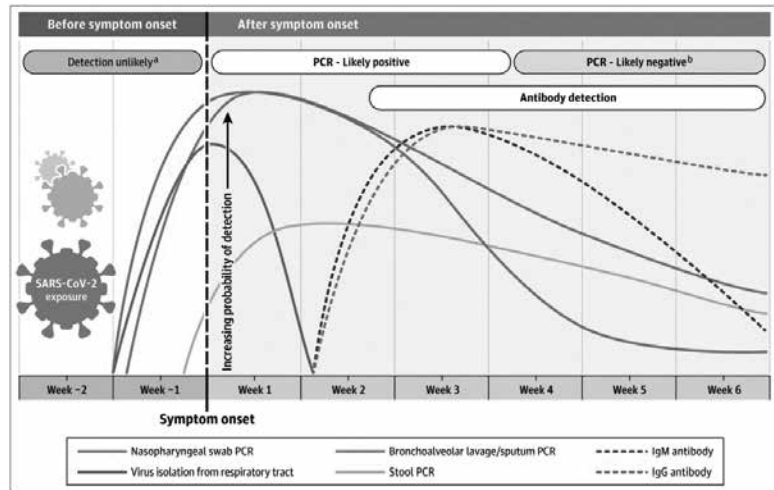
۱- گروه اول پس از استقرار ویروس، با پاسخ ایمنی سلولی و شاید هومورال مناسب، به تدریج ویروس را کنترل کرده و با انهدام ویروس، به تدریج عوارض بیماری نیز کنترل شده

و منجر به بهبودی می شود. پیدایش عوارض در این گروه کم است و به تدریج بهبود می یابند.

۲- گروه دوم به علت عدم ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، واکنش التهابی شدید ایجاد می کند و باعث تخریب آلوئول های ریه شده و با کاهش اکسیژن خون، تنگی نفس، سرفه، تب و عوارض شدید سرماخوردگی، بیمار بدحال شده و به علت کاهش اکسیژن خون آسیب های بافتی گوناگونی پیدا می کند و در اثر آسیب های ریه، واکنش های انعقادی و لخته های مختلف ایجاد کرده که هرکدام از این لخته ها می توانند عوارض مخصوص خود را ایجاد کنند.

ایمونوپاتولوژی بیماری

زمانی که ویروس وارد سلول های ریه می شود و آنها را آلوده می کند، به دنبال پدیده ای به نام Pyroptosis در درون سلول ها تکثیر یافته، آنها را وادار به ترشح سایتوکاین های پیش التهابی می کند و پس از انهدام سلول ها، ویروس وارد سلول های کناری سالم شده و بدین سان آلودگی گسترش می یابد. ویروس از راه گیرنده های ACE2 موجود در سطح سلولهای اپیتلیال ریه، وارد آنها شده و در آنها تکثیر می یابد. در واقع RNA ویروس در سیتوپلاسم سلول های آلوده به شدت تکثیر یافته و پروتئین های ویروس درون سیتوپلاسم سلول تولید شده و به صورت ویروس کامل از داخل سلول خارج می شود. همزمان با خروج ویروس ها از سلول و انهدام آن ها، سلول های آلوده موادی از قبیل: ATP, Inflammasome, اسیدهای نوکلئیک، پروتئین های شوک حرارتی، DAMP (Damage associated molecular pattern) از خود ترشح می کند. این مواد باعث فعال کردن ماکروفاژها، سلول های اندوتلیال و اپی تلیال سل ها می شوند. این سلول ها با تراوش IL-6, IP-10, ... باعث ایجاد التهاب و تجمع لنفوسیت ها، مونوسیت ها و نوتروفیل ها در محل شده و این ها به نوبت خود با ترشح سایتوکاین های بیشتر باعث محبوس شدن لنفوسیت ها در محل (و کاهش لنفوسیت های خون) می شود. لنفوسیت ها به نوبت خود باعث تولید طوفان سایتوکاین شده و سایتوکاین های بیشتری همانند: MCP1, TNF-α, IL-6, MIP-1α, G-CSF, IL-10, IL-7, IL-2 و غیره...



شکل ۳) زمان های مناسب کاربرد تست های تشخیصی

می شود. تولید این سایتوکاین ها نه تنها در محل عفونت باعث التهاب می شود، بلکه مایه ی التهاب سیستمیک و عمومی در بدن شده، چه بسا می تواند منجر به از کار افتادن اندام های متعدد و سرانجام مرگ شود. التهاب شدید موضعی در ریه منجر به تخریب بافت ریه شده و عوارض شدید تنفسی و مرگ می شود. رسوب فیبرین و مایعات کلونیدی در محل باعث بسته شدن مجاری تنفسی و ... می شود. بدین سان ویروس تنها آغازگر یک تخریب اولیه است و باعث التهاب اولیه می شود ولی این سیستم ایمنی است که با ایجاد پاسخ شدید التهابی و غیر متعادل، باعث تشدید عوارض و حتی مرگ می شود. به راستی دیسترس تنفسی و مرگ ناشی از پاسخ ایمنی نامتعادل بیمار است.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص قطعی بیماری با استفاده از روش PCR است. مثبت شدن آن تشخیص را قطعی می کند. گرچه منفی شدن آن نمی تواند عفونت را منتفی نماید، زیرا ممکن است تهیه ی نمونه با اشکال همراه باشد و یا هنگام تهیه ی نمونه، بیمار دفع ویروس نداشته باشد. بیماران در تولید آنتی بادی های ضد ویروس تفاوت های زیادی دارند، و ممکن است برخی از بیماران در هنگام عفونت حاد، آنتی بادی تولید نکنند. در نتیجه آزمایش سرولوژی آنها منفی می شود و این منفی شدن دلیلی بر منفی بودن عفونت نیست. در صورتیکه آزمایش سرولوژی مثبت شود و بیمار علائم بالینی داشته باشد، حتی اگر آزمایش PCR منفی باشد وجود عفونت ویروسی قطعی است. ضمناً آزمایش سرولوژی برای تشخیص عفونت های

پیشین ویروس و سرواپیدمیولوژی مورد استفاده است. برای تشخیص عفونت و آسیب های بافتی، می توان از آزمایش های کمکی زیر نیز استفاده کرد: CBC و به ویژه NLR (نسبت نوتروفیل به لنفوسیت). مقدار NLR در افراد طبیعی تا ۳ است. و مقدار ۳-۶ نشان دهنده التهاب سیستمیک است و بیشتر از ۶ التهاب شدید است. اگر مقدار NLR بیشتر از ۹ باشد، وضع بیمار بسیار خطرناک است و بی گمان باید در آی سی یو بستری شود. آزمایش های نشان دهنده التهاب مانند CRP، فریتین، LDH و IL-6 کمک زیادی به تشخیص التهاب می کند. اندازه گیری d-Dimer نیز برای نشان دادن وجود لخته بسیار مفید است. این لخته ها می توانند باعث آسیب های بافتی شدیدی حتا خارج از ریه گردند.

پایش بیماران پس از بهبودی

بدنبال گزارش های متعدد مبنی بر اینکه بیماران تا مدتی در معرض خطر آسیب های ارگان های مختلف از قبیل قلب، کلیه و غیره هستند، بهتر است بیماران بهبودیافته از نظر آزمایش های زیر مرتب مورد ارزیابی قرار گیرند: CBC- و تعیین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) تا زمانی که این نسبت بیشتر از ۳ باشد به معنای فعال بودن التهاب و احتباس لنفوسیت ها در ریه ست.

- تروپونین I: افزایش غیرطبیعی آن احتمال بروز آسیب های قلبی و میوکارد است.

- d-Dimer: افزایش آن ممکن است بر فعال بودن تشکیل فیبرین و لخته باشد.

-Cystatin-c: افزایش آن آسیب کلیه را نشان می دهد.

- اندازه گیری اوره، کراتینین و پروتئین ادرار

- اندازه گیری آنزیم های کبدی

منبع:

1. Defining trained immunity and its role in health and disease. nATuRe RevleWS | Immunology volume 20 | June 2020 | 3

2. Serology testing in the COVID-19 pandemic response Rosanna W Peeling, Catherine J Wedderburn, Patricia J Garcia, Debrah Boeras, Noah Fongwen, John Nkengasong, Amadou Sall, Amilcar Tanuri, David L Heymann. Published online July 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30517-X)

3. Coronavirus disease 2019 From Wikipedia, the free encyclopedia