

اله ویردی قنبری^۱، نوشین تیموری^۲، فرناز دادگه^۲، نگین حسن زاده^۴
 ۱. دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) میکروبیولوژی، گروه علوم پایه-زیست شناسی، دانشگاه آزاد زنجان
 ۲. کارشناس مامانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
 ۳. دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، گروه علوم پایه-زیست شناسی، دانشگاه آزاد مرند
 ۴. دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، گروه علوم پایه-زیست شناسی، دانشگاه آزاد تبریز

بررسی ابتلا به ویروس SARS-COVID-2 و اثرات آن بر روی فاکتور انعقادی پلاکت در تبریز در ۳ ماهه اول سال ۱۴۰۰

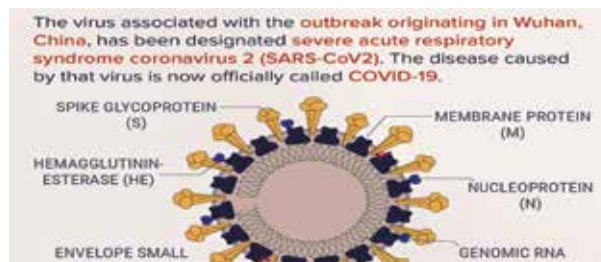
ساختار ژنتیکی ویروس کرونا:

کرونا در لاتین به معنای تاج است و این نام به دلیل وجود طرح های تاج شکل پوشش ویروس به آن نسبت داده شده است که در زیر میکروسکوپ الکترونی به شکل تاج نمایان می شود. Nido به معنی لانه است و به توانایی ویروس ها برای ساخت مجموعه ای تو در تو از subgenomic mRNA اشاره دارد (۱۰). کروناویروس COVID-19، یک ویروس پوشش دار با ژنومی از نوع ریبونوکلوئیک اسید به طول ۲۹/۸ کیلوباز است. ژنوم این ویروس دارای ۱۴ قالب خواندن باز (Open Reading Frame=ORF) است که ۲۷ پروتئین را کد می کند. ژن های orf1a و orf1ab که در انتهای ژنوم قرار دارد پروتئین های pp1a و pp1ab را کد می کند. این دو ژن با همدیگر ۱۵ پروتئین غیر ساختمانی را بیان می کنند. از سوی دیگر در انتهای ژنوم چهار پروتئین ساختمانی اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M)، پروتئین نوکلئوکپسید (N) و ۸ پروتئین فرعی (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b, o) را کد می کند. ژنوم کروناویروس جدید در بعضی نواحی، تفاوت های قابل توجهی با ژنوم کروناویروس SARS دارد. به عنوان مثال، پروتئین 8a در کروناویروس SARS وجود دارد؛ در حالی که این پروتئین در کروناویروس SARS-COVID-2 وجود ندارد. همچنین پروتئین 8b در کروناویروس SARS دارای ۸۴ اسید آمینه میباشد، در حالی که طول این پروتئین در SARS-COVID-2 جدید ۱۲۱ اسید آمینه است پروتئین 3b در کروناویروس SARS طول این طولی برابر با ۱۵۴ اسید آمینه دارد، در حالی که در کرونا ویروس SARS-COVID-2 کوتاه تر و ۲۲ اسید آمینه است. بررسی ها نشان داده اند توالی ژنوم SARS-COVID-2 با توالی ژنوم RaTG13 COVID خفاش ۹۶/۲ درصد مشابه است، در حالی که با ژنوم CoV-SARS فقط ۷۹/۵ درصد شباهت دارد. براساس نتایج تعیین

گروهی از ویروس ها متعلق به خانواده کروناویریده هستند که از طریق ایجاد عفونت دستگاه تنفسی در پرندگان و پستانداران، ایجاد بیماری می کنند. این ویروس می تواند عامل ایجاد برخی از انواع سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری های شدیدتری مثل (سارس، مرس و کووید ۱۹) باشند. منشأ ویروس های کرونا که در گذشته همه گیر شده بود، حیوانات بود. ویروس سارس اول در خفاش شروع شد و بعد به گربه ها منتقل شد و بعد هم به انسان رسید. در سال ۲۰۱۴، ویروس مرس در خاورمیانه موجب مرگ ۸۵۸ نفر از ۲۴۹۴ بیمار مبتلا شد. این ویروس، از ستر به انسان منتقل شده بود. منبع طبیعی اولیه در ویروس کووید ۱۹، طبق تحقیقات پژوهشگران، خفاش های نعل اسبی هستند و پانگولین ها، میزبان حد واسط این ویروس، بین خفاش و انسان هستند. البته ممکن است جانوران دیگری هم در شیوع نقش داشته باشند (۱).

کروناویروس ها جزو ویروس های پوشش دار، با منشأ جانوری و Sens-Positive و دارای RNA تک رشته ای، متعلق به خانواده Coronaviridae و دسته Nidovirales سایز ژنوم ویروس بین ۱۷ تا ۹۱ کیلوباز است. کرونا ویروس جزو بزرگترین RNA ویروس ها است. این ویروس ها دارای دو نوع مختلف از پروتئین های سطحی هستند و نام خود را از روی همین ویژگی ظاهری گرفته اند. خانواده کروناویروس ها از نظر جنس (آلفا، بتا، گاما و دلتا) تقسیم بندی می شود. تقریباً ۳۰ نوع کروناویروس در انسان، پستانداران و پرندگان شناسایی شده است. کروناویروس های انسانی توسط جنس آلفا و بتا ایجاد می شود. از دهه ۱۹۶۰ میلادی تاکنون شش گونه ویروس انسانی از این نوع گزارش شده است. چهار مورد آنها (229E و NL63 از نوع آلفا و HKU1) و OC43 (از نوع بتا که باعث بیماری خفیفی مانند سرماخوردگی و عفونت دستگاه گوارش می شود. با این حال، دو نوع β این ویروس یعنی CoV-SARS و CoV-MERS می توانند باعث بیماری شدید و در نهایت مرگ شوند (۲).

توالی ژنوم ویروس و تجزیه و تحلیل درجه تکاملی (فیلولژنی)، خفاش به عنوان میزبان طبیعی منشأ ویروس است و ممکن است SARS-CoV-2 از طریق میزبان واسطه ناشناخته به انسان منتقل شود و آنها را آلوده کند. امروزه مشخص شده است SARS-VOID-2 می تواند از آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که همان گیرنده SARS-COVID-2 است برای آلوده کردن انسان ها استفاده کند (۴).



شکل ۱- در شکل فوق چهار پروتئین سطحی ویروس COVID-19 نشان داده می شود (۱۱).

اپیدمیولوژی ویروس کرونا

کروناویروس در طول هزار سال گذشته بارها و بارها تکامل یافته است. اولین بیماری حاصل از کروناویروس ها شامل بیماری هایی بود که در حیوانات شناسایی شدند که می توان به ویروس برونشیت عفونی در مرغ ها، موش ها و جوندگان در سال ۱۹۴۹ میلادی ویروس های هیپاتیت اشاره کرد. در طی سال های ۱۹۴۶ میلادی در خوک ها، ویروس دستگاه گوارش قابل انتقال در ایالات متحده آمریکا مشاهده شد (۳).

کروناویروس های انسانی برای اولین بار در دهه ۱۹۶۰ میلادی از عفونت های دستگاه تنفسی جدا شدند. اولین ویروس های جدا شده، دو ویروس B814 و 229E بودند. پس از آن، چندین سویه دیگر کروناویروس با استفاده از روش کشت بافت از انسان جدا شدند. تعداد کروناویروس های شناسایی شده همچنان به طور چشمگیری در حال افزایش هستند که گونه های جانوری متعددی را مانند گوساله ها، سگها، گربه ها، خفاشها، گنجشک ها، خرگوش ها و بوقلمون ها آلوده می کنند. به نظر می رسد توالی ژنوم SARS-COVID، ارتباط نزدیکی با ژنوم ویروس گربه های (Civets) دارد. بنابراین ممکن است ویروس SARS-COVID-2 از ویروس گربه زیاد منشأ گرفته باشد. بعدها، گربه های زیاد به عنوان میزبان واسطه و خفاش ها به عنوان میزبان طبیعی برای SARS-COVID در نظر گرفته شدند. در سال های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ میلادی، ویروس SARS-COVID در ۲۹ کشور منجر به بیماری و مرگ و میر شد که بیشترین موارد در چین و هنگ کنگ بود. تعداد

کل موارد گزارشش ده ۸۰۹۶ نفر بود که از این تعداد ۷۷۴ نفر فوت کردند (۵).

در سالهای ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ میلادی، ویروس SARS-COVID در ۲۹ کشور منجر به بیماری و مرگ و میر شد که بیشترین موارد در چین و هنگ کنگ بود. تعداد کل موارد گزارش شده ۸۰۹۶ نفر بود که از این تعداد ۷۷۴ نفر فوت کردند. در دسامبر سال ۲۰۱۹، SARS-COVID-2 در شهر ووهان چین برای اولین بار این ویروس ظاهر و باعث بیماری شدید تنفسی و مرگ و میر شد که در مطالعات اولیه گزارش داده اند این ویروس ممکن است از خفاش ها منشأ گرفته و تکامل پیدا کرده باشد؛ زیرا تجزیه و تحلیل درجه تکاملی، ۹۶/۳ درصد (ژنوم این ویروس با ژنوم کروناویروس RaTG13 خفاش) شباهت دارد (۱۴).

اپیدمیولوژی کرونا در ایران

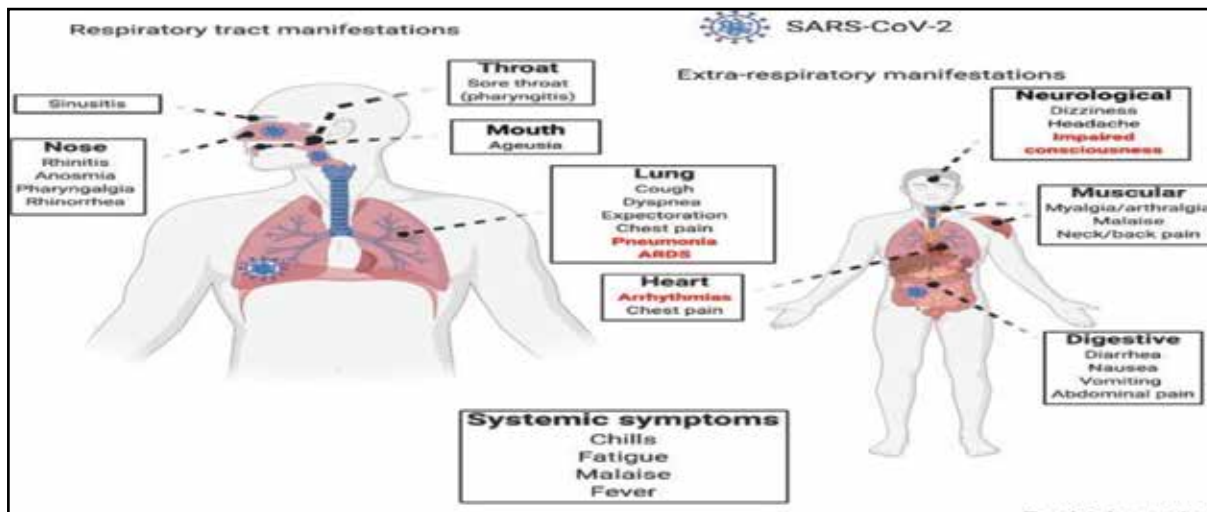
شروع تشخیص اپیدمی در ایران از شهر قم و در ۳۰ بهمن ماه سال ۱۳۹۸ بوده و از آنجا که از زمان ورود ویروس به یک کشور تا زمان شناخت اپیدمی در تمامی کشورها چند هفته فاصله وجود داشته است. این نکته در مورد ایران نیز صدق می کند و به نظر می رسد احتمالاً این ویروس علاوه بر قم در چند شهر دیگر کشور نیز به صورت محدود در گردش بوده است که عمده موارد، مثبت کم علامت یا بدون علامت بوده است. مرادوات کشورهای توسعه یافته با چین بسیار گسترده بوده و مستندات قوی وجود دارد که ورود ویروس به این کشورها نیز به طور تقریبی همزمان با ایران بوده است، اما نگاه گذشته نگر به زمان شناخت اپیدمی در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی نشان می دهد که عمده این کشورها در فاصله زمانی ۴ تا ۵ روز پیش یا پس از ایران، اپیدمی های خود را شناخته اند که خود دلیل قابل توجهی بر آن است که تاخیر چند هفته ای در شناخت اپیدمی به نوعی پاندمی بوده است (۲۱).

انتقال ویروس کرونا

انتقال انسان به انسان از طریق قطرات تنفسی، اشیاء آلوده به ویروس، تاکنون هیچ شواهد محکمی مبنی بر انتقال داخل رحمی وجود ندارد. ویروس عمدتاً از طریق قطرات تنفسی فرد آلوده به هنگام سرفه، عطسه، صحبت کردن، یا تنفس منتشر شود (۱۸).

چرخه زندگی ویروس کووید ۱۹

ویروس ها برای تکثیر خود به سلول زنده احتیاج دارند. از دیدگاه ژنتیک و تکامل، موجود زنده به ساختاری گفته می شود که بتواند ماده وراثتی یا DNA خود را به نسل های بعد



در شکل ۲ علائم بالینی ویروس SARS-COV-2 نشان داده می شود(۱۹).

این زیرژنومی ها ترجمه می شوند. پروتئین های ترجمه شده شامل: پروتئین های ساختاری، پوششی و غشایی به همراه نوکلئوپروتئین و پروتئین های فرعی هستند. پروتئین های ترجمه شده، وارد شبکه آندوپالسمی و سپس وزیکول های حد واسط دستگاه گلژی و شبکه آندوپالسمی و همچنین دستگاه گلژی سلول میزبان می شوند. این اندامک ها در پردازش و آماده سازی محصولات سنتز شده سلولی و سنتز و اصلاح پروتئین ها نقش دارند. طی فرایند ادغام، نوکلئوپروتئین دور ژنوم جدید می پیچد و باعث ایجاد نوکلئوکسپید می شود. پروتئین های ساختاری ویروس در سطح پوشش قرار می گیرند و ویروئین ایجاد شده بلوغ می یابد و طی فرایند راهایی، ویروس جدید از وزیکول خارج شده و با فرایند آگروسیتوز سلول میزبان را ترک می کند(۲۰).

تشخیص ویروس کرونا

راه های مختلفی برای تشخیص ویروس کرونا وجود دارد. بهترین روش تشخیص آزمایشگاهی این ویروس که مورد تایید سازمان های بین المللی است روش های مولکولی مثل RealTime-PCR است. در کنار این روش تصویرداری از ریه و انجام CT-SCAN نیز برای تشخیص عفونت با ویروس می تواند مفید باشد. شایان ذکر است در کنار این روش ها امروزه تست های سرولوژی مانند CRP و آنتی بادی های IgG, IgM همچنین بررسی سلول های خونی و انجام آزمایش CBC نیز به نوبه خود می توانند کمک کننده باشد(۱۰).

کنترل و درمان ویروس کرونا

در ژانویه سال ۲۰۲۰ میلادی، WHO هنگامی که مشکوک

انتقال دهد. ویروس تا زمانی که وارد سلول میزبان خود نشود، نمی تواند تکثیر شود؛ از این رو پاسخ به این سؤال که ویروس زنده یا غیر زنده است، ساده نیست. سلول میزبان دارای ماده ژنتیکی، سیتوپلاسم، اندامک هایی مانند شبکه آندوپالسمی و دستگاه گلژی، ریبوزوم ها و غیره است؛ بنابراین نیاز ویروس به سلول زنده برای ترجمه ماده ژنتیکی خود و ساخت پروتئین های لازم و به طور کلی چرخه زندگی ویروس، امری ضروری و اجتناب ناپذیر برای آن است SARS-COV-2 از طریق آئروسول، تماس نزدیک با بیمار و لمس کردن چشم و بینی یا دهان هنگام آلودگی دست ها به ویروس به بدن انسان ورود پیدا می کند. هنگامی که پروتئین ها به گیرنده خود اتصال یافت، از طریق ادغام غشایی یا اندوسیتوز وارد سلول میزبان می شود. سرین 2 (Transmembrane protease, serine 2) TMPRSS2 پروتئین در سلول میزبان، غشای ویروس و میزبان را می شکند. ssRNA در سیتوپلاسم آزاد میگردد. سر 5' از ssRNA و ویروس، ژنوم لازم را برای سنتز RNA ویروس دارد. ریبوزوم های میزبان در سیتوپلاسم شروع به ترجمه رشته ssRNA از انتهای 5' می کنند. پروتئین های pp1a و pp1ab که ترجمه شده اند، از طریق پروتئولیز واکنش شیمیایی که پیوندهای پپتیدی را حذف می کند تبدیل به کمپلکس رپلیکاز-ترانس کریپتاز (transcriptase-Replicase complex) می شوند. این کمپلکس، کپی کردن ssRNA را انجام می دهد. ابتدا باعث ایجاد پیش ژنوم ssRNA (+) می شود که سرانجام این فرایند، ایجاد ژنوم ویروس جدید است. کار دیگر این کمپلکس، رونویسی از ژنوم ویروس اولیه است که باعث ایجاد زیرژنومی RNA(ssRNA (+)Subgenomic) می گردد و سپس

مواد و روش تحقیق

پژوهش حاضر از نوع توصیفی مقطعی بوده و در ۳ ماهه اول سال ۱۴۰۰ در شهر تبریز صورت گرفته است. برای انجام مطالعه حاضر در مرحله اول تشخیص بیماری کرونا توسط پزشکان انجام می شد. همچنین جهت مطالعه حاضر از مبتلایان به بیماری کرونا در فضای آزمایشگاه تشخیص پزشکی CC2 خونگیری به عمل می آمد.

لوله های آزمایش CBC به صورت تجاری و با برند FL ایتالیابود که خریداری شده بودند استفاده شد. آزمایش شمارش سلول های خونی (CBC) با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر هماتولوژی صورت گرفت. تعداد نمونه در مطالعه حاضر ۱۰۰ مورد بود و همچنین مطلب قابل توجه این که از این تعداد نفرت بعد از سپری شدن دوران قرنطینه و درمان دوباره خونگیری به عمل آمد و آزمایش شمارش سلول های خونی (CBC) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج ثبت و مورد بررسی واقع شد.



تصویر ۳) دستگاه اتوآنالیزر مورد استفاده در مطالعه را نشان می دهد (۱).

نتایج تحقیق

مقدار نرمال آزمایش پلاکت در مطالعه حاضر با توجه به رفرانس های هماتولوژی برابر با ۴۵۰۰۰۰ - ۱۴۵۰۰۰۰ در نظر گرفته شده است. با توجه به تعداد مبتلایان ابتدا با توجه به سن، افراد در ۴ گروه دسته بندی شدند.

براساس نتایج بدست آمده در مرحله اول مطالعه از تعداد ۱۰۰ نمونه مورد بررسی تعداد ۴۵ مورد (۴۵٪) شمارش پلاکت آنها کمتر از نرمال طبیعی بودند. تعداد ۲۵ مورد (۲۵٪) با کاهش تعداد پلاکت تا مقدار ۱۴۵۰۰۰ مواجه شده بودند و همچنین در ۳۰ مورد (۳۰٪) نمونه ها هیچ تغییری در تعداد پلاکت آنها مشاهده نشد. از ۴۵ مورد که با کاهش پلاکت همراه بود تعداد ۳۰ (۶۶,۶٪) در گروه سنی ۲۵-۳۵، ۸، ۳۶-۴۶، ۱۷,۷٪) در گروه سنی ۳۵-۴۵

به عفونت ۲ SARS-COV-2 بود، برای مدیریت بالینی دستورالعمل هایی صادر کرد. در این راهنما، آغاز درمان های اضطراری، اجرای فوری راهکارهای پیشگیری و کنترل، درمان حمایتی زود هنگام و پیشگیری از عوارض SARS-COV-2 به تفصیل شرح داده شد. تا کنون هیچ داروی ضدویروسی خاص تأیید شده های برای عفونت ویروس کرونا وجود ندارد. بنابراین اقدامات پیشگیرانه و غیرفعال کردن ویروس برای متوقف کردن و کنترل شیوع بیماری ضروری است (۸).

عوارض شیوع ویروس کرونا در جهان

از زمان شیوع بیماری کرونا در سال ۲۰۱۹ تا به امروز، براساس گزارش سازمان های بین المللی، جوامع بشری دچار ضرر و زیان هایی شدند که جبران این خسارت شاید چند سال به طول انجامد. آثار فیزیولوژیک ابتلا به ویروس کرونا یکی از مهمترین عوارض ابتلا به ویروس کرونا می تواند باشد. همچنین عوارضی که ناشی از مصرف داروهای غیر ضروری در طول این چند سال اتفاق افتاده و ممکن است در سال های آینده خودش را نشان دهد، یکی از عوارض مهم ابتلا به ویروس کوید ۱۹ است (۱۱). با شیوع بیماری کرونا ما شاهد تغییراتی در رفتار مردم بودیم مثلاً استفاده از مواد پاک کننده های صنعتی بر پایه مواد مختلف افزایش یافت. استفاده از مواد الکلی بدون توجه به غلظت ماده بیشتر شد. همچنین در روزها و ماه های اول شیوع کرونا در راستای کاهش ابتلا به ویروس COVID-19 ما شاهد روی کار آمدن گروه های مردمی بودیم که بدون توجه به عوارض استفاده از شوینده ها، پاک کننده ها و مواد الکلی اقدام به ضد عفونی معابر می کردند که این کار نیز باعث بوجود آمدن مشکلاتی برای افرادی می شد. همان طور که اشاره شد ابتلا به ویروس کرونا دارای اثرات مختلفی در افراد مبتلا بود. یکی از اثراتی که ابتلا به ویروس کرونا از خودش نشان داد تاثیر آن بر روی ارگان های حساس مثل مغز استخوان، ریه، کبد است. تغییرات ژنتیکی حاصل از ابتلا به ویروس کرونا بر روی هر کدام از اندام های اشاره شده دارای عوارضی بود که یکی از این تغییرات مربوط به پلاکت خون می باشد. در مطالعه حاضر نیز با توجه به اهمیت موضوع تصمیم بر این شد که یک بررسی توصیفی مقطعی از ابتلا به ویروس کرونا و اثر آن بر روی فاکتور انعقادی پلاکت انجام شود (۱۲).

ضرورت و اهمیت تحقیق

با توجه به گزارش علل فوت بیماران مبتلا به کرونا از سوی سازمان های مختلف که خونریزی بدون علت و یا سکنه های قلبی و مغزی ناشی از تغییرات در پلاکت را عنوان کردند ما نیز در مطالعه حاضر به بررسی اثر ابتلا به ویروس COVID-19 بر روی پلاکت ها را مورد مطالعه قرار دادیم (۹).

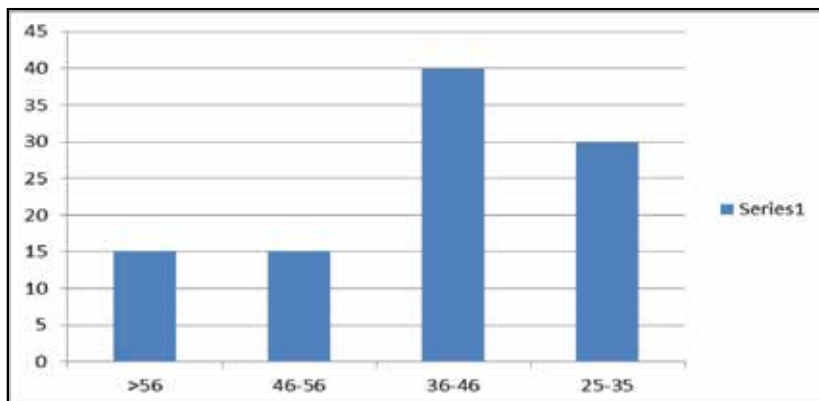
بحث

با توجه به این که ویروس SARS-COVID-2 یک بیماری نوظهور به شمار می رود و با سرعت بالایی سراسر جهان را در بر گرفت و تبدیل به پاندمی شد. لذا محققان و دانشمندان بسیاری در دانشگاههای مختلف روی عوارض ناشی از ابتلا به این ویروس را بررسی می کنند، و هر روز عوارض جدیدی از این بیماری کشف می شود که هرکدام نیز نیاز به بررسی های بیشتر می باشد تا جنبه واقعی به خود بگیرد. براساس مطالعه ای که توسط پرفسور Campbell در دانشگاه

یوتا انجام داده نتایج نشان می دهد تغییر در پلاکت های خون ناشی از COVID-19 می تواند به بروز سکنه های قلبی، سکنه های مغزی و سایر عوارض جدی منجر شود. همچنین ایشان اعلام داشتند پروتئین های التهابی تولید شده در هنگام عفونت، عملکرد پلاکت ها را به میزان قابل توجهی تغییر می دهد، و آنها را "بیش فعال" و مستعد تر برای ایجاد لخته های خون خطرناک و بالقوه کشنده می کند و یا با تاثیر بر روی مغز استخوان تعداد تولید پلاکت ها را با مشکل مواجه می سازند. همچنین در موارد دیگری از بررسی پروفیسور Campbell به این مسئله نیز تاکید کردند که مصرف برخی از داروهای غیرضروری ضد التهاب در افراد مبتلا COVID-19 می تواند بر megakaryocytes، سلول های تولیدکننده ی پلاکت ها اثر بگذارد و باعث کاهش تعداد پلاکت و همچنین اختلالات عملکردی در پلاکت ها شود.

نتیجه گیری

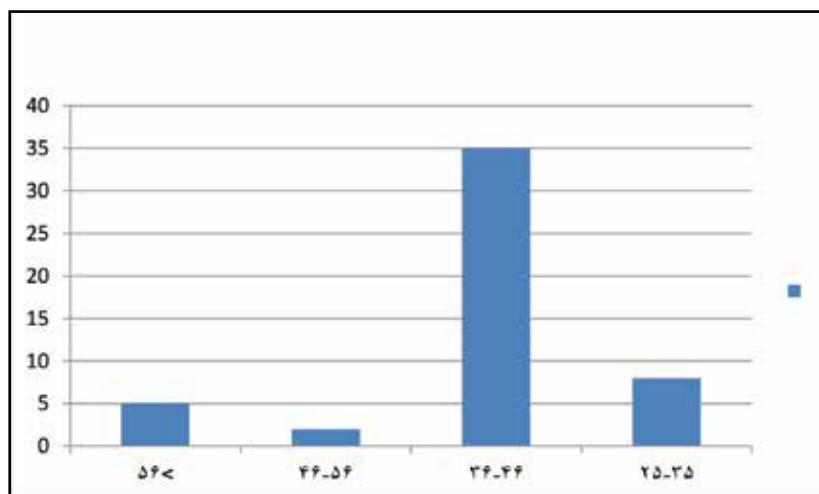
در مطالعه حاضر با توجه به پارامتر مورد اندازه گیری (پلاکت) در افراد مبتلا به ویروس SARS-COVID-2 مشخص شد که این ویروس می تواند در افراد مختلف اثرات فیزیولوژیک متفاوتی داشته و یکی از آن عوارض آن مربوط به کاهش تعداد پلاکت باشد، که در این تحقیق نیز به آن پرداخته شده و می توان گفت ویروس SARS-COVID-2 بر روی عملکرد پلاکت ها و برخی از ارگان های مختلف بدن اثر داشته و عملکرد



نمودار شماره ۱) توزیع سنی نمونه های مورد مطالعه را نشان می دهد که در ستون افقی گروه های سنی و در ستون عمودی تعداد نمونه نشان داده می شود که بر این اساس بیشترین نمونه در گروه سنی ۳۶-۴۶ با تعداد ۴۰ مورد است.

و، ۲ مورد (۴،۴٪) در گروه سنی ۴۶-۵۶ و همچنین ۵ مورد (۱۱،۱٪) در گروه سنی بیشتر از ۵۶ سال بودند.

لازم به توضیح است از ۴۵ مورد که در مرحله اول مطالعه همراه با کاهش پلاکت مواجه شده بودند بعد از سپری کردن دوران ۱۵ روز قرنطینه دوباره آزمایش آنالیز سلول های خونی (CBC) از آنها به عمل آمد که ۳۰ مورد (۶۶٪) با افزایش کامل تعداد پلاکت همراه بودند. همچنین تعداد ۱۵ مورد (۳۳،۳٪) از نمونه ها با بهبودی کامل تعداد پلاکت همراه نبودند.



نمودار ۲) نتایج مطالعه را نشان می دهد. که بیشترین تعداد کاهش پلاکت در گروه سنس ۳۶-۴۶ و کمترین تعداد در گروه سنی ۴۶-۵۶ قرار داشتند.

10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 39(5): 507-513.

11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 13(9): 565-574.

12. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med*. 2020;40(5): 51-60.

13. Liu R, Han H, Liu F, Lv ZH, Wu KL, Liu YL, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020;5(5):17-25.

14. Banerjee AR., Bruce E. A., Honson D. D., Chen L. M. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. 2020: 10(5) 20-30

15. Chan J, A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster, 2020;12(3):150-161

16. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;57(9):270-273

17. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;39(5):497-506

18. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. 2020;18(1):271-280

19. Korber B. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. 2020;18(2):812-827.

20. Ziegler C.G.K. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. 2020;18(1):1016-1035.

21. Mahdi Bazargan, Geographical Analysis of COVID-19 Epidemiology in Iran with Exploratory Spatial Data Analysis Approach (ESDA), *Journal of Military Medicine*, 2020, 22(6), 542-552

22. Niloofar Peykari, Trend of the COVID-19 Pandemic in IRAN, *Journal of Culture and Health Promotion of the Academy of Medical Sciences*, 2020, 4(1), 12-19

آنها را با مشکل مواجه می سازد. همچنین با توجه به جنبش های ژنتیکی این ویروس، مطالعه اثرات آن بر روی سلول های مختلف در بدن امری ضروری به نظر می رسد که باید مورد توجه محققان قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پزشکانی که از بابت معرفی بیماران برای انجام این مطالعه و همچنین از تمام کسانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

منابع:

1. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020.

2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020

3. Zhou P YX, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.

4. Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *Journal of medical virology*. 2020.

5. Gralinski LE, Menachery VD. Return Of The Coronavirus: 2019 -Ncov. *Viruses* 2020; 12(2): 13-18


6. Shih TP, Ko WC, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov - 2) And Corona Virus Disease -2019 (COVID -19): The Epidemic And The Challenges. *Int J Antimicrob Agents (In press)* 2020; 10(5):92-100


7. Gaunt ER, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *Journal of clinical microbiology*. 2019;48(8):29-40


8. Menachery VD, et al. A SARS - like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med*, 2015; 21(12): 13-20


9. 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 Microb*, 2020; 27(10): 32-42

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی را در فضای مجازی دنبال کنید:

 @Tashkhis_Magazine

 Tashkhis_Magazine

 www.tashkhis.com

 tashkhis magazine