

ویروس کرونای جدید: از پیشگیری و درمان تا سازوکار تکثیر و گسترش در بدن انسان

فائزه موسوی موحدی^۱، رضا یوسفی^{۲*}

چکیده

به دلیل آنکه سیستم ایمنی انسان از قبل برای مقابله با ویروس کرونای جدید (عامل بیماری کووید-۱۹) آماده نداشتن است، سرعت گسترش این ویروس مهلک در جوامع انسانی بسیار بالا است. منشأ این ویروس نیز همانند دو ویروس هم خانواده آن یعنی عامل سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS) و یا عامل سندرم شدید تنفسی حاد (SARS)، حیوانی می‌باشد. مسیر اصلی انتقال این ویروس از طریق قطرات تنفسی افراد بیمار و یا تماس با سطوح و اشیاء آلوده است. افرادی که از بیماران کووید-۱۹ مراقبت می‌کنند و یا آنهایی که در مکان‌های حضور و تردد بیماران آلوده به این ویروس قرار می‌گیرند، به میزان بیشتری در معرض ابتلا به ویروس کرونای جدید می‌باشند. این ویروس در سطح خود پروتئین تاجی شکلی دارد که پس از اتصال به آنزیم غشایی موسوم به ACE2 به درون سلول‌های سالم راه می‌یابد، سپس برای ایجاد نسخه‌های بیشتر تکثیر می‌شود. این گیرنده پروتئینی نقش مهمی در کنترل فشار خون و عملکرد قلب و شش‌ها دارد و در بخش‌های مختلف بدن نظیر شش، قلب و عروق خونی، کلیه‌ها و دستگاه گوارش حضور دارد. اگرچه تاکنون داروی مؤثری برای درمان بیماری کووید-۱۹ معرفی نشده است ولی طراحی آنتی‌بادی علیه پروتئین تاجی شکل ویروس کرونای جدید و یا داروهایی که پیش از اتصال ویروس به گیرنده غشایی اش جایگاه اتصال ویروسی آن را اشغال نمایند، از اهداف پژوهشگران فعال در حوزه طراحی داروهای جدید می‌باشد. همچنین دلیل تشدید علائم بیماری ویروس کرونای جدید در برخی افراد با بیماری‌های زمینه‌ای افزایش بیان گیرنده غشای سلولی ACE2، کاهش توان سیستم ایمنی بدن و یا هر دوی این عوامل اعلام شده است. با افزایش سن نیز نرخ مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید به دلیل کاهش قدرت سیستم ایمنی و ابتلا به برخی بیماری‌های زمینه‌ای افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد در شرایط حاضر مراقبت‌های بهداشتی فردی و اجتماعی با هدف پیشگیری از آلوده شدن به این عفونت ویروسی و به‌کارگیری روش‌های طبیعی جهت تقویت سیستم ایمنی مهمترین راهکارهایی باشد که می‌توان با هدف جلوگیری از گسترش بیشتر این بیماری در جوامع انسانی به کار گرفت.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، آنزیم غشایی ACE2، عفونت ویروسی، پروتئین تاجی شکل، سیستم ایمنی.

* عهده‌دار مکاتبات، دانشیار بیوشیمی دانشگاه شیراز، تلفن: ۰۷۱۳۶۱۳۷۶۱۷، نشانی الکترونیکی: ryousefi@shirazu.ac.ir

^۱ مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB)، دانشگاه تهران

^۲ آزمایشگاه شیمی پروتئین (PCL)، بخش زیست‌شناسی دانشگاه شیراز

مقدمه

جامعه انسانی به شدت بالاست. به طور کلی احتمال ابتلا به این ویروس در کارکنان مراقبت‌های بهداشتی که از افراد مبتلا مراقبت می‌کنند، بیشتر است [۳]. همچنین تماس با افرادی که از کانون‌های شیوع بین‌المللی ویروس باز می‌گردند، ملاحظات جدی را می‌طلبد.

راه‌های انتقال ویروس کرونای جدید

از آنجاییکه SARS-CoV-2 یا 2019-nCoV ویروس جدیدی است، راه‌های انتقال آن مشابه خانواده ویروس کرونا که قبلاً اعلام شده است، می‌باشد. قرار گرفتن در فاصله کمتر از ۱/۸ متر با افراد آلوده احتمال ابتلای به عفونت ویروسی را بالا می‌برد (۴). در این حالت ابتلای فرد سالم به ویروس از طریق قطرات تنفسی و ضمن سرفه یا عطسه فرد مبتلا امکان‌پذیر است. راه دیگر آلودگی به این ویروس تماس سطوح و اشیاء آلوده است. در این حالت لازم است شخص ابتدا سطح یا شی آلوده را لمس نماید و سپس دهان، بینی و احتمالاً چشم خود را لمس کند (۵). انتقال ویروس از طریق مدفوع فرد بیمار نیز به عنوان یک روش محتمل نادر در نظر گرفته می‌شود. اخیراً ماده ژنتیکی این ویروس که اسید نوکلئیک RNA است در نمونه‌های مدفوع افراد آلوده دیده شده است [۴]. همچنین تنها از طریق علائم نمی‌توان تفاوت بین عفونت ویروس کرونای جدید و دیگر بیماری‌ها را مشخص کرد. بعد از آنکه سابقه تماس‌ها و مسافرت فرد مشخص شود، ضروری است تا پزشکان معاینه فیزیکی و دقیق فرد مشکوک را نیز در دستور کار قرار دهند و افراد مشکوک را برای انجام آزمایش‌های دقیق تشخیص کرونا معرفی نمایند (۵). در حال حاضر دارویی برای درمان یا پیشگیری از این ویروس وجود ندارد و اغلب درمان‌ها حمایتی هستند. این بدان معنی است که ضمن آنکه عفونت مسیر خود را ادامه می‌دهد لازم است بیمار حمایت شود تا سیستم ایمنی‌اش بتواند آن را از بدن پاک نماید (۶).

ویروس‌های کرونا (CoV) خانواده‌ی بزرگ ویروسی هستند که عامل طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها در پستانداران و پرندگان می‌باشند. ابتلا به اعضای این خانواده ویروسی، طیف وسیعی از علائم بالینی از سرماخوردگی ساده تا بیماری‌های مزمن تنفسی ایجاد می‌کند [۱]. نام ویروس کرونا از کلمه لاتین corona به معنای «تاج» یا «هاله» گرفته شده است که به بخش مهمی از ساختار ویروس (پروتئین تاجی شکل سطحی آن) اشاره دارد که به کمک میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده است (۱). ویروس جدیدی که از این خانواده در سال ۲۰۱۹ شایع شد، SARS-CoV-2^۱ نام گذاری شده است (۲) و در این نوشتار با عنوان ویروس کرونای جدید نیز معرفی می‌شود. همچنین سازمان بهداشت جهانی نیز عامل بیماری عفونی کرونای جدید را 2019-nCoV نام نهاده است که n به معنی جدید (new) CoV و به معنی ویروس تاجدار است و ۲۰۱۹ نیز سال شیوع آن می‌باشد. این ویروس عامل بیماری عفونی تنفسی کرونای جدید است که اولین بار در ووهان^۲ چین ظاهر شد و سازمان بهداشت جهانی در فوریه سال ۲۰۲۰ آن را کووید-۱۹ (COVID-19)^۳ نام نهاد (۲). این ویروس نیز شبیه دو ویروس عامل سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS)^۴ و یا عامل سندرم شدید تنفسی حاد (SARS)^۵ منشأ حیوانی دارد و احتمالاً از خفاش به انسان منتقل شده است؛ اگر چه در خصوص منشأ حیوانی دقیق آن هنوز شواهد علمی جدی در دست نیست (۳). علائم مهم ابتلا به این ویروس اغلب دو تا چهارده روز از زمان مواجهه اولیه در انسان ظاهر می‌شود. تب، سرفه و مشکلات تنفسی از نشانه‌های جدی ابتلا به این ویروس می‌باشد. با وجود آنکه این ویروس در برخی افراد علائم نسبتاً خفیفی دارد ولی همچون عامل بیماری SARS می‌تواند مشکلات تنفسی شدیدی در افراد ایجاد کند که به مرگ نیز منتهی گردد [۲]. به دلیل آنکه این ویروس جدید می‌باشد و سیستم ایمنی انسان از قبل برای مقابله با آن آمادگی ندارد، از این رو سرعت گسترش آن در

¹ Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

² Wuhan

³ Coronavirus disease-2019

⁴ The Middle East respiratory syndrome coronavirus

⁵ Severe acute respiratory syndrome coronavirus

تشخیص بیماری کرونای جدید (کووید-۱۹)

در دست داشتن سابقه مسافرت افراد به کانون‌های آلودگی یا سابقه تماس آنها با اشخاص درگیر بیماری مهم می‌باشد. بیشتر اوقات مشکل بیمار، سرماخوردگی تشخیص داده می‌شود و به منزل فرستاده خواهد شد ولی در صورتیکه علائم بیماری شدید باشد، تیم پزشکی ممکن است نمونه‌هایی از ترشحات بینی یا مخاط گلو و یا خون فرد را برای تشخیص دقیق‌تر بیماری تهیه نماید (۵).

راه‌های درمان بیماری کووید-۱۹

برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تاکنون دارو یا واکسن خاصی معرفی نشده است. با این حال برای نوع خفیف این بیماری اقدامات کمکی جهت کاهش علائم بیماری انجام می‌شود (۶). این اقدامات حمایتی شامل استراحت، نوشیدن مایعات، پایین آوردن تب با استفاده از داروی تیلنول^۱ (استامینوفن) [۵] و استفاده از بخور برای تسکین سرفه است (۵). ضروری است توجه داشته باشیم که در این شرایط به دلیل خطر ابتلا به سندرم ری^۲ که بالقوه می‌تواند کشنده باشد، کودکان و نوجوانان خود را با مصرف آسپرین و محصولات حاوی این دارو با خطر مواجه نسازید [۶]. نظیر ابتلا به عفونت ویروسی عامل بیماری‌های MERS و SARS، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نیز در شرایطی نیازمند مراقبت‌های ویژه پزشکی می‌باشند. این مراقبت‌ها شامل بستری شدن در بیمارستان، اکسیژن‌رسانی و سایر روش‌های حمایتی است تا سیستم ایمنی آلودگی ویروسی را از بدن پاکسازی نماید. داروی مشخصی که قادر به سرکوب یا از بین بردن این ویروس باشد در حال حاضر در دسترس نیست (۶).

راه‌های جلوگیری از ابتلا به بیماری کرونای جدید

برای جلوگیری از ابتلا به کووید-۱۹ لازم است همان اقداماتی را انجام دهید که معمولاً برای محافظت خود در مقابل آنفلونزا انجام می‌دهید. این اقدامات مهم شامل مواردی است که توسط پزشکان اطلاع‌رسانی شده است. برای کسب اطلاعات بیشتر در

ارتباط با این موضوع شما می‌توانید به این آدرس‌ها رجوع نمایید: (۷ و ۸).

علائم ابتلا به بیماری کووید-۱۹

علائم مهم آلودگی به ویروس کرونای جدید که اغلب در بخش‌های فوقانی سیستم تنفسی نمایان می‌شود، تب، سرفه و تنگی نفس است (۹) و می‌تواند با آبریزش بینی، گلودرد، سردرد، کسالت واضطراب نیز همراه باشد. گاهی نیز این ویروس ضمن درگیر کردن سیستم تنفسی علائمی نظیر ذات‌الریه یا برونشیت را ایجاد می‌کند. لازم به یادآوری است که این علائم بیشتر در کودکان، افراد مسن و افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های ریوی و یا دیابت دارند دیده می‌شود (۵).

انواع مختلف ویروس‌های کرونا

با وجود آنکه بیشتر ویروس‌های کرونا موجب بروز علائم خفیف سرماخوردگی نظیر آبریزش بینی یا گلودرد می‌شوند، انواع خطرناک‌تر آن نظیر ویروس کرونایی که باعث سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS) و یا سندرم شدید تنفسی حاد (SARS) می‌شود ممکن است زمینه بروز ذات‌الریه را فراهم کند و همچنین باعث مرگ افراد مبتلا شود. ویروس کرونا متعلق به خانواده Coronaviridae است که هفت نوع مختلف دارد. گزارش شده است که همه این هفت نوع ویروس کرونا می‌توانند انسان را به بیماری مبتلا کنند. چهار نوع متداول این ویروس‌ها که به ویروس کرونای اکتسابی معروفند شامل E2۲۹، NL۶۳، HKU1، OC۴۳ هستند. این چهار نوع ویروس کرونا که بسیار شایع هستند، می‌توانند باعث بروز علائم سرماخوردگی شوند و برای انسان‌ها در جوامع مختلف مشکل ایجاد نمایند. همچنین سه نوع دیگر ویروس کرونا شامل SARS-CoV، MERS-CoV و CoV و 2019-nCoV یا SARS-CoV-2 است که اغلب مشکلات پزشکی جدی ایجاد می‌کنند. این سه نوع اخیر قادرند در انسان علائمی نظیر ذات‌الریه را ایجاد کنند. گزارش‌های

¹ Tylenol

² Reye's Syndrome

بیوشیمی و ساختار شیمیایی ویروس کرونای جدید

همانند دیگر ویروس‌های کورونا، ویروس کرونای جدید نیز ساختار کروی با پروتئین‌هایی موسوم به تاج یا سنبله (اسپایک^۱) دارد که از سطح آن بیرون زده است. این پروتئین‌های سطحی به گیرنده پروتئینی خاصی در غشای سلول‌های انسانی متصل می‌شوند و ضمن تغییر شکل امکان ادغام پوشش غشایی ویروس با غشای پلاسمایی سلول انسان را فراهم می‌کنند. به این ترتیب محتوی ژنتیکی ویروس (اسید نوکلئیک RNA) برای ایجاد نسخه‌های بیشتر به درون سلول‌های انسانی راه می‌یابد و به این ترتیب نسخه‌های زیادی از ویروس بوجود می‌آیند که به تدریج، دیگر سلول‌های بدن را مورد یورش و تهاجم قرار می‌دهند. پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد که پروتئین تاجی شکل سطحی این ویروس به یکی از آنزیم‌های مهم غشای سلول انسانی که به اختصار ACE^۲ خوانده می‌شود، متصل می‌گردد. اخیراً با هدف حمایت از پژوهش‌های مرتبط با ویروس کرونای جدید، توالی ژنوم آن توسط دانشمندان چینی منتشر شده و همچنین به کمک میکروسکوپ الکترونی تصویر سه بعدی از پروتئین تاجی شکل این ویروس تهیه شده است (۱۴).

نتایج پژوهش محققان نشان داده است که توانایی اتصال پروتئین تاجی این ویروس به گیرنده غشایی در قیاس با پروتئین مشابه در ویروس SRAS 2002 ده تا بیست برابر بیشتر می‌باشد [۸]. با وجود شباهت توالی و ساختار بین پروتئین‌های تاجی شکل در این دو ویروس، سه آنتی بادی مختلف بر علیه ویروس SARS2002 که در گذشته تهیه شده است، نمی‌توانند با موفقیت به پروتئین تاجی شکل ویروس کرونای جدید متصل شود. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که واکسن و آنتی‌بادی علیه SARS 2002، بر ضد ویروس کرونای جدید کارایی ندارد و از این رو تولید واکسن و آنتی‌بادی اختصاصی علیه آن ضروری می‌باشد [۹]. پژوهشگران در حال حاضر شرایط تولید آنتی-بادی‌هایی را بررسی می‌کنند که پروتئین تاجی شکل سطح این ویروس را هدف قرار می‌دهد. آنها همچنین امیدوارند که از

علمی نشان می‌دهد که این سه نوع خطرناک ویروس کرونا از حیوانات به انسان منتقل شده‌اند (۱۰ و ۱۱). بر اساس گزارش مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های آمریکا (CDC)، ویروس MERS-CoV معمولاً باعث تب، سرفه و مشکلات تنفسی می‌شود و غالباً به بروز ذات‌الریه در افراد مبتلا می‌انجامد. همچنین سی تا چهل درصد مبتلایان به ویروس MERS معمولاً جان خود را از دست می‌دهند (۱۲). ویروس SARS-CoV نیز باعث تب، لرز، درد بدن و عفونت تنفسی می‌شود که می‌تواند کشنده باشد. هنوز هم مواردی از آلودگی با عامل ویروسی بیماری MERS در بعضی از کشورها وجود دارد ولی از سال ۲۰۰۴ تاکنون هیچ موردی از SARS در جهان گزارش نشده است. ویروس کرونا (SARS-CoV) یک ویروس شایع است که حداقل یک بار در طول زندگی افراد را آلوده می‌کند (۱۳).

آنالیز ژنتیکی عامل بیماری کرونای جدید (SARS-CoV-2) یا (2019-nCoV) نشان داده است که این ویروس دارای دو نوع L و S است. نوع L (۷۰ درصد) این ویروس شایع‌تر از نوع S (۳۰ درصد) آن است. این دو نوع ویروس با دو چند شکلی ژنتیکی تک نوکلوتیدی^۱ از همدیگر متمایز می‌شوند. نوع S که نسخه‌ی اجدادی است، زمینه پیدایش نوع L را فراهم نموده است. در حالیکه نوع L بسیار مهاجم‌تر با شیوع بسیار سریع است. قدرت تهاجمی و سرعت شیوع نوع S که از نظر تکاملی قدیمی‌تر و آرام‌تر است، کمتر می‌باشد. همچنین در مراحل اولیه همه‌گیری این بیماری در ووهان چین، نوع L بسیار شایع بود ولی بعد از اوایل ژانویه ۲۰۲۰ فراوانی آن به تدریج کاهش یافت که این پدیده می‌تواند به دلایل مداخله‌ی انسانی باشد. مداخله انسان ممکن است فشار انتخابی شدیدتری را بر روی نوع L قرار دهد تا آن را سریع‌تر و مهاجم‌تر نماید. از طرف دیگر، نوع S که از نظر تکاملی قدیمی‌تر و از لحاظ تهاجمی ضعیف‌تر است ممکن است به واسطه فشار انتخابی شیوع بیشتری پیدا نماید [۷].

¹ Single-nucleotide polymorphism

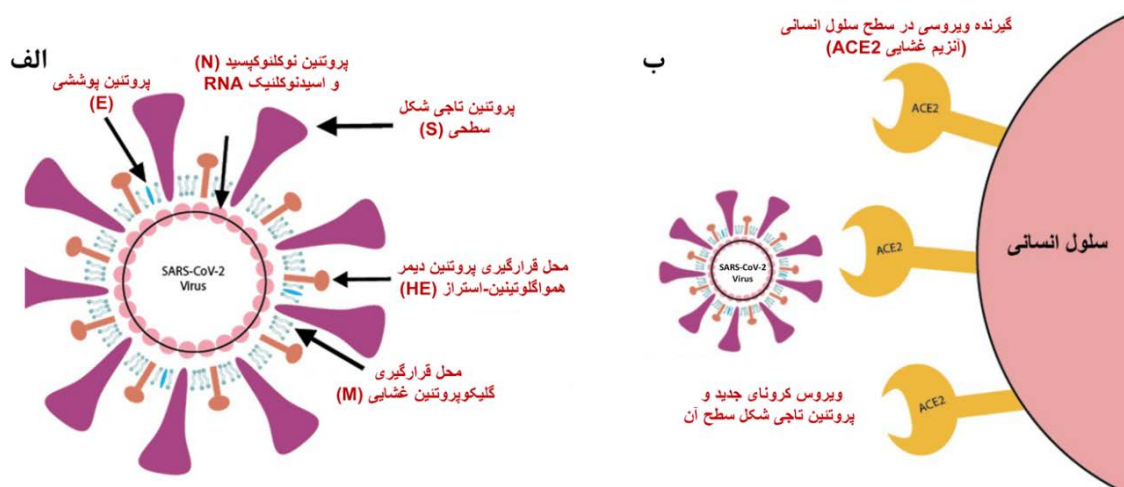
² Spike

³ Angiotensin-Converting Enzyme 2

امولکول‌های پروتئینی N ضمن اتصال به ژنوم حلقوی این ویروس ساختاری تسبیح مانند را ایجاد می‌کنند که احتمالاً به ژنوم ویروسی کمک می‌کند تا کمپلکس رپلیکاز-ترانسکریپتاز^۵ (RTC) و متعاقباً ژنوم کپسوله شده را درون ذرات ویروسی بسته‌بندی کند. پروتئین غشایی پوششی^۶ (E) به مقدار کمی در ویروس دیده می‌شود و احتمالاً به‌عنوان کانال یونی عمل می‌کند. علاوه بر نقش در انتقال یون‌ها، این پروتئین فرایند مونتاژ و رهاسازی ویروس را نیز تسهیل می‌کند. اگرچه این پروتئین در تکثیر ویروس نقشی مهمی ندارد ولی در بیماری‌زایی آن مؤثر می‌باشد. پروتئین غشایی^۷ (M) فراوان‌ترین پروتئین ساختاری این ویروس است که توالی پپتید نشانه را ندارد و به صورت دوتایی (دایمر) دیده می‌شود. این پروتئین ممکن است دو ساختار فضایی مختلف داشته باشد که امکان انحنای غشایی را فراهم می‌کند و به نوکلئوکپسید متصل می‌شود. پروتئین دایمر هموآگلوتینین استراز^۸ (HE) که در ویروس‌های کرونای نوع بتا

پروتئین تاجی شکل سطحی برای جداسازی آنتی بادی از افرادی که از عفونت ویروس کرونای جدید بهبود یافته‌اند نیز استفاده کنند. اگر این آنتی بادی در مقادیر زیادی تولید شود، به‌طور بالقوه می‌تواند برای درمان عفونت‌های جدید و قبل از تهیه واکسن استفاده شود. علاوه بر این، پژوهشگران انستیتوی ملی بهداشت آمریکا (NIH)^۱ رویکردهای دیگری را نیز برای درمان بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید دنبال می‌کنند (۱۴).

ژنوم این ویروس از جنس اسید نوکلئیک RNA است و پروتئین تاجی آن (S) به شدت گلیکوزیله^۲ (قندی) می‌باشد. این پروتئین از توالی پپتید نشانه انتهای N^۳ برای رسیدن به شبکه آندوپلاسمی سلول (ER) استفاده می‌کند و این مسیر شرایط اتصال ویروس به گیرنده غشای سلول میزبان را فراهم می‌نماید. طی مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که پروتئین نوکلئوکپسید^۴ (N) این ویروس که به شدت فسفوریله است به ژنوم آن (RNA) متصل می‌شود (شکل ۱-الف) [۱۰].



شکل ۱: الف) جزئیات ساختاری ویروس کرونای جدید. ساختار این ویروس متشکل از اجزای مختلف شامل یک پروتئین تاجی شکل سطحی (S)، پروتئین دایمر هموآگلوتینین-استراز (HE)، یک گلیکوپروتئین غشایی (M)، یک پروتئین پوششی (E)، یک پروتئین نوکلئوکپسید (N) و اسید نوکلئیک RNA می‌باشد. ب) نمایش گیرنده پروتئینی ویروس کرونای جدید در سطح سلول انسانی و چگونگی برهمکنش ویروس با آن. همانطور که در این شکل نشان داده شده است گیرنده ACE2 سلول انسانی، ویروس کرونا را از طریق پروتئین تاجی شکل سطحی آن شناسایی می‌کند (۱۵).

¹ National Institutes of Health

² Glycosylated

³ N-terminal signal sequence

⁴ Nucleocapsid

⁵ Replicase-transcriptase complex

⁶ Envelope protein

⁷ Membrane protein

⁸ Hemagglutinin-esterase dimer protein

دیده می‌شود، از طریق مشتق قندی سیالیک اسید^۱ به گلیکوپروتئین‌های سطحی سلول میزبان وصل می‌شود. این پروتئین در ورود ویروس به سلول میزبان و تکثیر و گسترش آن در بخش‌های مخاطی بدن نقش مهمی دارد (شکل ۱-الف) [۱۰].

گیرنده غشایی ویروس کرونای جدید در غشای سلول‌های انسانی

آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که یک آگروپتیداز^۲ است در سال ۲۰۰۲ کشف شد. این آنزیم که در تبدیل آنژیوتانسین II (Ang II) به آنژیوتانسین (Ang 1-7) نقش دارد، اثرات مستقیمی بر عملکرد قلب و سیستم ایمنی داشته و به میزان زیادی در سلول‌های اندوتلیال عروقی قلب، کلیه، ریه و دستگاه گوارش بیان می‌شود [۱۲]. همچنین اخیراً نقش این آنزیم در فشار خون [۱۳] و بروز عارضه دیابت [۱۴] روشن شده است. این پروتئین غشایی علاوه بر وظایف فیزیولوژیک مهمی که بر عهده دارد، جایگاه اتصال و ورود ویروس کرونای جدید (SARS-CoV-2) و عامل بیماری کووید-۱۹ است (شکل ۱-ب). از این رو بیشترین آثار بالینی این ویروس در همین نواحی بدن مشاهده می‌شود که بیان گیرنده غشایی ACE2 را نشان می‌دهند [۸]. همچنین ویروس کرونای جدید علاوه بر مخاط سیستم تنفسی از طریق لوله گوارش نیز به بدن راه می‌یابد [۱۵]. میزان بیان این گیرنده غشایی پروتئینی در شش‌ها و قلب به مراتب بیشتر از دیگر بخش‌های بدن می‌باشد. از این رو شش‌ها با سطح نسبتاً وسیعی که دارند بیشترین دریافت ویروس را خواهند داشت و به علت میزان بالای گیرنده پروتئینی ACE2 بهترین انبار نگهداری و تکثیر ویروس کرونای جدید می‌باشند. به همین دلیل این بیماری را در ابتدا با بروز اختلال در سیستم تنفسی می‌توان تشخیص داد. علائم بیماری کووید-۱۹ در بیماران قلبی-عروقی بروز نسبتاً شدیدتری دارد که ممکن است به دلیل میزان حضور گیرنده ACE2 در این بیماران باشد [۱۶]. علاوه بر عملکردش در قلب، نقش این گیرنده غشایی در فشار خون [۱۳] و دیابت [۱۴] نیز روشن شده است. همچنین این

آنزیم غشایی در مقابل داروهای مهار کننده آنزیم مشابهی که به اختصار ACE نام دارد و از مهمترین آنزیم‌های تنظیم کننده فشار خون است حساسیتی ندارد [۱۲]. گزارش شده است که نسبت آنزیم ACE به ACE2 در افراد با فشار خون بالا به مراتب بیشتر از افراد سالم است [۱۶]. از آنجایی که جایگاه اصلی اتصال و ورود ویروس کرونای جدید، گیرنده غشایی ACE2 است از اینرو این آنزیم هدف مهم دارویی برای داروهای مقابله با این ویروس است که در آینده به حوزه درمان وارد می‌شوند.

به نظر می‌رسد علاوه بر طراحی آنتی‌بادی بر علیه پروتئین تاجی شکل سطحی ویروس و یا تهیه واکسن بر اساس همین پروتئین جستجوی ترکیباتی که بتوانند پیش از اتصال ویروس کرونا به جایگاه اتصال گیرنده سلولی ACE2، این جایگاه را با تمایل بالا اشغال نمایند، از اهمیت زیادی در پیشگیری و درمان بیماری کرونای جدید برخوردار هستند. علاوه بر آنزیم غشایی ACE2 پروتئین غشایی دیگری نیز به عنوان جایگاه احتمالی ورود ویروس کرونای جدید معرفی شده است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که پروتئین غشایی CD 209L که در سلول‌های اندوتلیال کبدی و غدد لنفاوی دیده می‌شود و جایگاه اتصال و ورود ویروس هیپاتیت C است احتمالاً در اتصال و ورود ویروس کرونای جدید به درون سلول نیز نقش داشته باشد [۱۷ و ۱۸].

رابطه مصرف سیگار و ابتلا به بیماری کرونای جدید (کووید-۱۹)

نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهد که مصرف سیگار توان سیستم ایمنی را به تدریج رو به ضعف می‌برد. همچنین دود سیگار باعث افزایش ظهور گیرنده غشایی ویروس کرونای جدید (ACE2) در مجاری و کیسه‌های هوایی ریوی می‌گردد. از اینرو افراد سیگاری به مراتب بیشتر از افراد غیرسیگاری مستعد ابتلا به بیماری کووید-۱۹ هستند. این افراد معمولاً هنگام ابتلا به این ویروس علائم نسبتاً شدیدتری را نشان می‌دهند [۱۹]. بر اساس آمارهایی که بوسیله مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های چین ارائه شده است، اگرچه زنان و مردان تقریباً به

¹ Sialic acids

² Exopeptidase

خطر ابتلای بیماران قلبی عروقی به ویروس کرونای

جدید

پژوهش‌ها نشان می‌دهد که میزان حضور گیرنده غشایی ACE2 که ورود ویروس کرونای جدید را به سلول‌های بدن تسهیل می‌کند، ممکن است در بیماران قلبی-عروقی در قیاس با افراد سالم به مراتب بیشتر باشد. همچنین داروهای کنترل‌کننده فشار خون که معمولاً سیستم رنین-آنژیوتنسنین را هدف قرار می‌دهند، میزان تولید پروتئین ACE2 را در بدن بالا می‌برند. از این رو خطر ابتلا به ویروس کرونای جدید در افرادی که این داروها را مصرف می‌کنند، می‌تواند به‌طور بالقوه بیشتر باشد [۱۶]. گزارش‌های علمی حاکی از آن است که ویروس کرونای عامل سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) می‌تواند باعث میوکاردیت حاد و نارسایی قلبی شود. همچنین گزارش شده است که عامل بیماری عفونی کرونای جدید (SARS-CoV-2) و MERS-CoV بیماری‌زایی مشابهی دارند و آسیب میوکارد ناشی از عفونت با این ویروس‌ها بدون شک باعث افزایش دشواری و پیچیدگی درمان این بیماران می‌شود. آسیب‌های میوکارد در ۵ بیمار از ۴۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در وهان چین گزارش شده است که در آنها سطح تروپونین ۱ نیز به میزان قابل توجهی بالا بوده است (< ۲۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر). اگرچه تأثیر دقیق بیماری ویروسی کووید-۱۹ بر سیستم قلبی-عروقی هنوز به میزان زیادی ناشناخته مانده است ولی گزارش‌هایی وجود دارد که آسیب حاد قلبی^۱، آریتمی^۲، کاهش فشار خون و تاکی کاردی^۳ را در بیماران آلوده به این ویروس نشان می‌دهد. همچنین مشکلات قلبی-عروقی قابل توجهی همزمان در افراد آلوده به این ویروس به‌ویژه آنهایی که نیاز به مراقبت‌های ویژه دارند، گزارش شده است. به طور کلی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ممکن است به صدمات جدی قلبی-عروقی دچار شوند و دلیل اصلی آن احتمالاً می‌تواند حضور بالای گیرنده غشایی ACE2 در سیستم قلب و عروق باشد [۱۶].

یک اندازه مستعد بیماری کرونای جدید هستند اما درصد مرگ و میر در میان مردان چینی ۲/۸ و در زنان چینی ۱/۷ می‌باشد [۳]. یکی از علل مهمی که برای شیوع بیشتر مرگ و میر ناشی از ابتلا به این ویروس در مردان ذکر شده است تفاوت میزان مصرف سیگار بین جمعیت مردان و زنان این کشور می‌باشد. چین بیشترین جمعیت افراد سیگاری در جهان را دارد و بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۹، ۴۷/۶ درصد مردان چینی سیگار مصرف کرده‌اند در حالی که این درصد برای زنان چینی ۱/۸ بوده است [۳]. همچنین پژوهش‌ها نشان می‌دهد که میزان بیان گیرنده این ویروس (ACE2) در سطح سلول‌های هدف افرادی که قبلاً سیگار را ترک کرده‌اند، بسیار کاهش یافته است. از این رو پیشنهاد می‌شود که ترک سیگار ممکن است خطر ابتلا به این بیماری ویروسی را به میزان قابل-توجهی کاهش دهد (۱۶). برای درک بیشتر آثار سیگار روی بدن مطالعه این کتاب پیشنهاد می‌شود: [۲۰].

دلایل بالاتر بودن خطر ویروس کرونای جدید برای

بیماران دیابتی

گزارش شده است که بیماری دیابت دو تا سه برابر احتمال ابتلا به بیماری کووید-۱۹ را افزایش می‌دهد. اگر بیماران دیابتی به این ویروس مبتلا شوند به علت تغییرات زیاد قند خون، درمان آن بسیار سخت‌تر خواهد بود. همچنین این بیماران علائم نسبتاً شدیدتری را نیز بعد از عفونت نشان می‌دهند. در بیماران دیابتی سیستم ایمنی به تدریج آسیب می‌بیند و از این رو جنگ با ویروس برای چنین بیمارانی سخت‌تر خواهد بود که به تبع آن دوره‌ی درمان نیز برای آنها طولانی‌تر خواهد شد. همچنین پژوهش‌های علمی نشان داده است که ویروس در محیطی که غلظت قند بیشتر است، بهتر تکثیر می‌یابد و برای زمان نسبتاً طولانی‌تری باقی می‌ماند (۱۷ و ۱۸).

¹ Acute cardiac injury

² Arrhythmia

³ Tachycardia

ویروس کرونای جدید و خطرات برای کودکان و افراد

مسن

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های چین (CCDC)^۱ بر اساس نتایج یک پژوهش آماری که در استان ووهان و هوبئی^۲ (چین) بر روی ۴۴۶۷۲ نفری که بیماری کرونای جدید در آنها تأیید شده است (از ۷۲۳۱۴ نفر که بعضی سالم و بعضی مشکوک به بیماری بودند) اعلام کرده است که احتمال ابتلا به بیماری کووید-۱۹ در افراد مسن و افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای نظیر عوارض قلبی-عروقی، بیماری‌های ریوی، کلیوی و دیابت به مراتب بیشتر از دیگران است [۳] و (۱۹). گزارش‌ها نشان می‌دهد که آمار مرگ و میر در بین افراد با سن ۸۰ و بالاتر که به بیماری ویروس کرونای جدید مبتلا شده‌اند، حدود ۱۴/۸ درصد می‌باشد [۳]. اگر چه دلایل علمی تأثیر سن بر روی میزان ابتلا به کووید-۱۹ کاملاً مشخص نیست اما گفته می‌شود که سیستم ایمنی افراد مسن قدرت به مراتب کمتری جهت مقابله با بیماری‌ها و عفونت‌ها را دارد. همچنین افراد مسن اغلب دارای بیماری‌های زمینه‌ای هستند که باعث بروز مشکلات جدی در درمان آنها می‌شود و زمان رسیدن به بهبودی را نیز افزایش می‌دهد (۱۹). آمار کودکان مبتلا به ویروس کرونای جدید خیلی کمتر از افراد بزرگسال است و تاکنون تقریباً هیچ کودک زیر ۹ سالی چه در کشور چین و یا در دیگر کشورهای درگیر ویروس کرونای جدید، نمرده است. این یافته‌ها به معنای عدم مواجه کودکان با این بیماری عفونی نیست. گزارش‌ها حاکی از آن است که کودکان این بیماری را به صورت بسیار خفیف نشان می‌دهند و در این شرایط می‌توانند نقش ناقل آن به دیگران را ایفا نمایند [۳] و (۲۰).

پزشکان چینی گزارش کرده‌اند که کودکان آلوده اغلب دچار سرفه، گرفتگی بینی و آبریزش بینی، اسهال و سردرد می‌شوند. همچنین کمتر از نیمی از کودکان تب می‌کنند و بسیاری از آنها هیچ علامتی ندارند. اکثر کودکان و نوجوانان مبتلا در چین دارای عفونت خفیف بوده‌اند و در مدت یک یا دو هفته بهبود یافته‌اند

(۲۰). به طور کلی میزان مرگ و میر ناشی از بیماری کووید-۱۹ با افزایش سن بالا می‌رود.

تقویت سیستم ایمنی راهکاری مهم جهت مقابله با عفونت ویروس کرونای جدید

یک بدن سالم فقط به معنای سالم بودن از بیرون نیست بلکه داشتن سیستم ایمنی قوی نیز سلامت و ایمنی آن را در برابر بیماری‌های عفونی و غیرعفونی تضمین می‌کند. از آنجایی که در شرایط حاضر درمان مشخصی برای ویروس کرونای جدید وجود ندارد، علاوه بر مراقبت‌های بهداشتی جدی با هدف پیشگیری، تقویت سیستم ایمنی نیز برای مبارزه با این ویروس خطرناک مهم است. با وجود آنکه ژنتیک فرد نقش مهمی در داشتن سیستم ایمنی قوی دارد سبک زندگی و نحوه تغذیه نیز در دارا بودن سیستم ایمنی توانمند اهمیت اساسی دارند. حتی زمانی که به نظر می‌رسد اطرافیان شما در یک اجتماع کوچک نظیر خانواده و مدرسه مریض هستند، هنوز راهکارهای مهمی وجود دارد که می‌توانید به کمک آنها سیستم ایمنی بدن خود را تقویت کنید. آیا تا به حال فکر کرده‌اید که چگونه بعضی از افراد بسیار مریض می‌شوند و به طور دائمی مستعد ابتلا به عفونت سرماخوردگی و ویروسی هستند؟ این موضوع عمدتاً به سیستم ایمنی بدن آنها مربوط است که اولین خط دفاعی در برابر عوامل عفونی است که به بدن راه می‌یابند. سیستم ایمنی بدن خود را قوی‌تر کنید تا کمتر به عوامل عفونی و بیماری‌های دیگر مبتلا شوید. با کمی تغییر سبک زندگی می‌توانید شرایطی را ایجاد کنید که سیستم ایمنی بدن به اندازه کافی قوی‌تر شود تا از شما در برابر عفونت ویروسی به میزان قابل توجهی محافظت نماید. از داشتن خواب خوب تا پیاده‌روی زیر نور خورشید و داشتن یک رژیم غذایی مفید و متعادل همگی راه‌های ساده و طبیعی هستند که در تغییر و بهبود سیستم ایمنی بدن و قدرت بدن در مبارزه با بیماری‌های عفونی و غیرعفونی نقش مهمی دارند. در ادامه چند راهکار مهم طبیعی که در تقویت سیستم ایمنی و به تبع آن در توان بدن جهت مقابله با عفونت‌های ویروسی و

¹ Chinese Center for Disease Control and Prevention

² Hubei province, China

قابل توجه از ویتامین‌های A, B و C می‌تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی شما شود. به طور کلی ویتامین A, B6, C, D و E می‌تواند به افزایش توان سیستم ایمنی بدن شما کمک کند. از بین همه این ویتامین‌ها، ویتامین C نقش مهمتری در تقویت سیستم ایمنی دارد و عدم وجود آن نیز موجب بروز بیماری‌های مختلفی نظیر اسکوروی^۱ می‌شود. ویتامین C را می‌توانید از مرکبات مانند پرتقال، گریپ فروت، اسفناج و توت-فرنگی دریافت کنید. شما می‌توانید مکمل‌های مولتی‌ویتامین را نیز با تجویز پزشک خود مصرف نمایید؛ اگرچه مصرف طبیعی آنها از طریق جیره غذایی بهترین راه ممکن دریافت روزانه آنها است (۲۲).

• ورزش کنید.

شواهد علمی نشان می‌دهد که ورزش سیستم ایمنی بدن شما را تقویت می‌کند. ورزش منظم تحرک سلول‌های دفاعی که از بدن شما در مقابل بیماری محافظت می‌کند را بیشتر می‌نماید. ورزش در فصل سرما و آنفولانزا نیز می‌تواند از اهمیت بیشتری برخوردار باشد. ورزش با افزایش گردش خون در بدن می‌تواند سلامت و ایمنی را تقویت کند. با گردش خون مناسب، سلول‌های ایمنی (سلول‌های دفاعی) می‌توانند به طور مؤثر در سراسر بدن حرکت کنند و شما را در برابر ابتلا به بیماری عفونی مقاوم‌تر نمایند. با این وجود، تمرین‌های جلدی مداوم و ورزش‌های سخت و شدید ممکن است سیستم ایمنی بدن را تضعیف کنند و شما را مستعد ابتلا به بیماری آنفولانزا و دیگر عفونت‌های ویروسی نماید [۲۲].

• خواب کافی داشته باشید.

خواب ناکافی می‌تواند سیستم ایمنی بدن و پاسخ به واکسن‌ها را به شدت تضعیف کند. کمبود خواب باعث می‌شود که واکنش ایمنی التهابی فعال شود و این پدیده نیز به نوبه خود باعث کاهش فعالیت سلول‌های لنفوسیتی T در بدن می‌شود. اگر می‌خواهید عملکرد سیستم ایمنی خود را بهبود ببخشید سعی نمایید حداقل ۷ ساعت خواب خوب و کیفی در شبانه روز داشته باشید و از بیدار ماندن تا پاسی از شب به شدت خودداری نمایید [۲۳] و (۲۳). با خواب خوب شرایط تولید مؤثر ملاتونین (آنتی-

باکتریایی نقش دارند، معرفی می‌شوند (۲۱ و ۲۲). این راهکارهای مهم به طور خلاصه در شکل ۲ نیز معرفی شده‌اند.



شکل ۲: این شکل روش‌های طبیعی برای تقویت سیستم ایمنی بدن را نشان می‌دهد.

• سطح استرس خود را کاهش دهید.

استرس می‌تواند سیستم ایمنی بدن شما را تخلیه کند. از این رو هر آنچه را که می‌توانید برای مدیریت سطح استرس خود انجام دهید. استرس مزمن با آزاد کردن هورمون کورتیزول، پاسخ ایمنی بدن را به شدت سرکوب می‌کند. این هورمون نیز در عملکرد و تولید مجدد سلول‌های دفاعی T (یک نوع گلبول سفید خاص) تداخل ایجاد می‌کند. همچنین کورتیزول میزان تولید یکی از مولکول‌های دفاعی مهم (آنتی‌بادی IgA) را کاهش می‌دهد. این آنتی‌بادی در روده و مجاری تنفسی که اولین خطوط دفاعی ما در برابر عفونت‌ها هستند نقش جدی ایفا می‌کند. برای اینکه سطح استرس خود را کاهش دهید، شما می‌توانید به طور منظم نرمش با تنفس عمیق را تمرین نمایید [۲۱] و (۲۲).

• مطمئن شوید که A-B-C-D-E خود را دریافت می‌کنید.

این سخن که مصرف روزانه یک عدد سیب شما را از پزشک دور نگه می‌دارد، کاملاً بجا است زیرا که سیب با داشتن مقادیر

¹ Scurvy

سبزیجاتی نظیر کلم بروکلی و کلم در رژیم غذایی روزانه مهم است (۲۲).

- **آغوز را امتحان کنید.**

به اولین شیر مادر اصطلاحاً آغوز گفته می‌شود. آغوز سرشار از مولکول‌های دفاعی یا همان آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده در برابر بیماری‌ها است. این آنتی‌بادی‌ها به نوزاد کمک می‌کنند تا در سال‌های اولیه زندگی با قدرت بیشتری بر بیماری‌ها غلبه کند. مصرف همین آنتی‌بادی‌ها، کودکانی که از شیر مادر تغذیه می‌شوند را در برابر سرماخوردگی و آلرژی (حساسیت) مقاوم‌تر می‌کند. این آنتی‌بادی‌های به صورت پودر از شیر گاو و شیر بز نیز قابل تهیه هستند. از این‌رو افراد بزرگسال نیز می‌توانند از مزایای مصرف آنها بهره‌مند شوند. برای مصرف پودر آغوز شما می‌توانید آن را با آب و یا آب میوه‌ها مخلوط و سپس میل نمایید (۲۲ و ۲۴)

سخن آخر

اگر چه نرخ مرگ و میر در مبتلایان به ویروس کرونای جدید در قیاس با ویروس‌های کرونای مشابه دیگر کمتر است، در شرایط حاضر این ویروس با سرعت زیادی در جوامع انسانی در حال گسترش است. با هدف جلوگیری از گسترش و مهار کامل این ویروس ضروری است اهتمام بیشتری به مراقبت‌های بهداشتی فردی و اجتماعی و تقویت سیستم ایمنی به روش‌های طبیعی داشته باشیم. همچنین لازم است مراقبت از افراد در معرض خطر بیشتر نظیر سالخوردگان و افرادی که از قبل مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، بیماری‌های تنفسی و بیماری‌های قلبی-عروقی هستند، مورد توجه بیشتر قرار گیرد.

* شماره در گروه منظور منابع و مواخذ است و شماره در پراپتر منظور وبگاه است.

وبگاه‌های بازدید شده

(1) <https://www.merriam-webster.com/dictionary/coronavirus>

(2) [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

اکسیدان مهم بدن) را ایجاد نماید تا شما را از سمیت رادیکال-های آزاد و استرس‌های شیمیایی رها سازد [۲۴ و ۲۵].

- **سیگار را ترک کنید.**

عادت به مصرف سیگار را متوقف کنید زیرا سیگار نه تنها خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد بلکه سیستم ایمنی بدن را نیز به میزان قابل توجهی مختل می‌کند. گزارش شده است که دود سیگار بر دو سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی تأثیر منفی دارد. همچنین دود سیگار شانس بروز پاسخ‌های ایمنی آسیب‌زا را به شدت افزایش می‌دهد و باعث کاهش کارایی دفاعی سیستم ایمنی بدن می‌شود (۲۲).

- **در معرض نور آفتاب قرار بگیرید.**

قدم گذاشتن در نور طبیعی یکی از مهمترین عوامل تولید ویتامین D در بدن است و این ویتامین برای عملکرد صحیح سیستم ایمنی ضروری است. این ویتامین به بدن جهت تولید مولکول‌های دفاعی (آنتی‌بادی‌ها) کمک می‌کند. سطح پایین ویتامین D در بدن به عنوان یکی از دلایل عمده مشکلات تنفسی شناخته شده است. قدم زدن در نور آفتاب به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه باعث می‌شود که ویتامین D به اندازه کافی در بدن تولید شود (۲۲).

- **روزانه پروبیوتیک مصرف کنید.**

مطالعات متعددی نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها و مکمل‌ها سیستم ایمنی بدن را بهبود می‌بخشند. خوردن ماست یا کفیر علاوه بر اینکه یک وعده غذایی خوشمزه است، در تقویت سیستم ایمنی نیز مؤثر می‌باشد. از آنجایی که که دستگاه گوارش بخش بزرگی از سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهد با مصرف یک مکمل پروبیوتیک، شما سیستم ایمنی بدن خود را با تمام آنچه برای مبارزه با ویروس‌ها و باکتری‌ها لازم است، مسلح می‌کنید [۲۶ و ۲۷]، (۲۲).

- **سبزیجات و میوه‌های بیشتری بخورید.**

سبزیجات، میوه‌ها، دانه‌ها و آجیل‌ها حاوی مواد مغذی هستند که برای سیستم ایمنی بدن ما ضروری هستند. مصرف روزانه آنها باعث افزایش توان سیستم ایمنی می‌شود. همچنین کبد سالم روند سم‌زدایی طبیعی بدن را تضمین می‌کند و به این ترتیب به توان ایمنی بدن کمک می‌کند. برای داشتن یک کبد سالم، وجود

- [2]. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.
- [3]. Chinese Center for Disease Control and Prevention (CCDC), The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.
- [4]. Gu, J., Han, B., & Wang, J. (2020). COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- [5]. Shortridge, L., & Harris, V. (2007). Alternating acetaminophen and ibuprofen. *Paediatrics & Child Health*, 12(2), 127-128.
- [6]. Schrör, K. (2007). Aspirin and Reye Syndrome. *Pediatric Drugs*, 9(3), 195-204.
- [7]. Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Cui, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, DOI: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [8]. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
- [9]. Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 12(3), 254.
- [10]. Fehr A.R., Perlman S. (2015) Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H., Bickerton E., Britton P. (eds) *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology*, vol 1282. Humana Press, New York, NY
- [11]. Holmes, K. V. (2003). SARS-associated coronavirus. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1948-1951.
- [12]. Tikellis, C., & Thomas, M. C. (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*, vol. 2012, 1-8.
- [13]. Ingelfinger, J. R. (2009). Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 18(1), 79-84.
- [14]. Wong, D. W., Oudit, G. Y., Reich, H., Kassiri, Z., Zhou, J., Liu, Q. C., Scholey, J. W. (2007). Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) (3) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>
(4) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>
(5) <https://www.verywellhealth.com/coronavirus-overview-4783291>
(6) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2Fabout%2Fprevention.html
(7) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
(8) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/index.html>
(9) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>
(10) <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
(11) <https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses>
(12) <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/index.html>
(13) <https://www.cdc.gov/sars/index.html>
(14) <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments>
(15) https://www.prosci-inc.com/covid-19/#_edn4
(16) <https://www.nytimes.com/2020/02/20/health/coronavirus-men-women.html>
(17) <https://www.medscape.org/viewarticle/926097>
(18) <https://diabetesvoice.org/en/news/covid-19-and-diabetes/>
(19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>
(20) <https://medicine.yale.edu/news-article/22996/>
(21) <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/coronavirus-resource-center>
(22) <https://healthcareinamerica.us/for-a-stronger-immunity-natural-ways-to-boost-the-immune-system-d7aba9ae599b>
(23) <https://www.ucsf.edu/news/2012/08/12458/sleep-affects-potency-vaccines>
(24) <https://www.healthline.com/nutrition/bovine-colostrum>

منابع و مؤاخذ

- [1]. Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F. (2009). Human coronaviruses. *Pathologie-biologie*, 57(2), 149-160.

- [21]. Jefferies, W. M. (1991). Cortisol and immunity. *Medical hypotheses*, 34(3), 198-208.
- [22]. Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science*, 8(3), 201-217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
- [23]. Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137.
- [۲۴]. سلیمان پور، مرجان، یوسفی، رضا، موسوی موحدی، علی اکبر، (۱۳۹۶)، ملاتونین: آنتی‌اکسیدان محصول خواب با کیفیت، نشریه نشا علم، مجلد ۷، شماره ۲، صفحات ۱۰۷-۱۱۵
- [۲۵]. پیرحقی، میترا، فرهادی، محمد، موسوی موحدی، علی اکبر، (۱۳۹۵)، سبک زندگی و پزشکی خواب، نشریه نشا علم، مجلد ۶، شماره ۲، صفحات ۱۰۳-۱۱۳
- [۲۶]. یوسفی، رضا، ایزدی، محمود، نیازی، علی، سلامی، مریم، موسوی موحدی، علی اکبر، (۱۳۸۹) تأثیر پروبیوتیک‌ها بر سلامتی و ایمنی بدن انسان، نشریه رازی، مجلد ۲۱، شماره ۴، صفحات ۲۷-۳۶
- [۲۷]. مصلحی شاد، مریم، سلامی، مریم و موسوی موحدی، علی اکبر، (۱۳۹۲)، آیا همه می‌توانند از فرآورده غذایی پروبیوتیکی استفاده کنند؟، نشریه نشا علم، مجلد ۳، شماره ۲، صفحات ۱۰۴-۱۰۷
- accelerates diabetic kidney injury. *The American Journal of Pathology*, 171(2), 438-451.
- [15]. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Li, C., He, J., Hong, Z., ... & Lai, R. (2020). Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *MedRxiv*, DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
- [16]. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X., (2020), COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [17]. Gardner, J. P., Durso, R. J., Arrigale, R. R., Donovan, G. P., Maddon, P. J., Dragic, T., & Olson, W. C. (2003). L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 100(8), 4498-4503.
- [18]. Cai, G., Cui, X., Zhu, X., & Zhou, J. (2020). A Hint on the COVID-19 Risk: Population Disparities in Gene Expression of Three Receptors of SARS-CoV, Preprints, DOI: [doi: 10.20944/preprints202002.0408.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202002.0408.v1)
- [19]. Wang, J., Luo, Q., Chen, R., Chen, T., Li, J., (2020), Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. Preprints, DOI: [10.20944/preprints202003.0078.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0078.v1)
- [۲۰]. موسوی موحدی، علی اکبر، موسوی نژاد، سیده زهرا، یوسفی، رضا، (۱۳۸۸)، دود سیگار: تازه‌های علمی در تعدیل آسیب‌های ناشی از آن، انتشارات امیرکبیر