



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی همدان

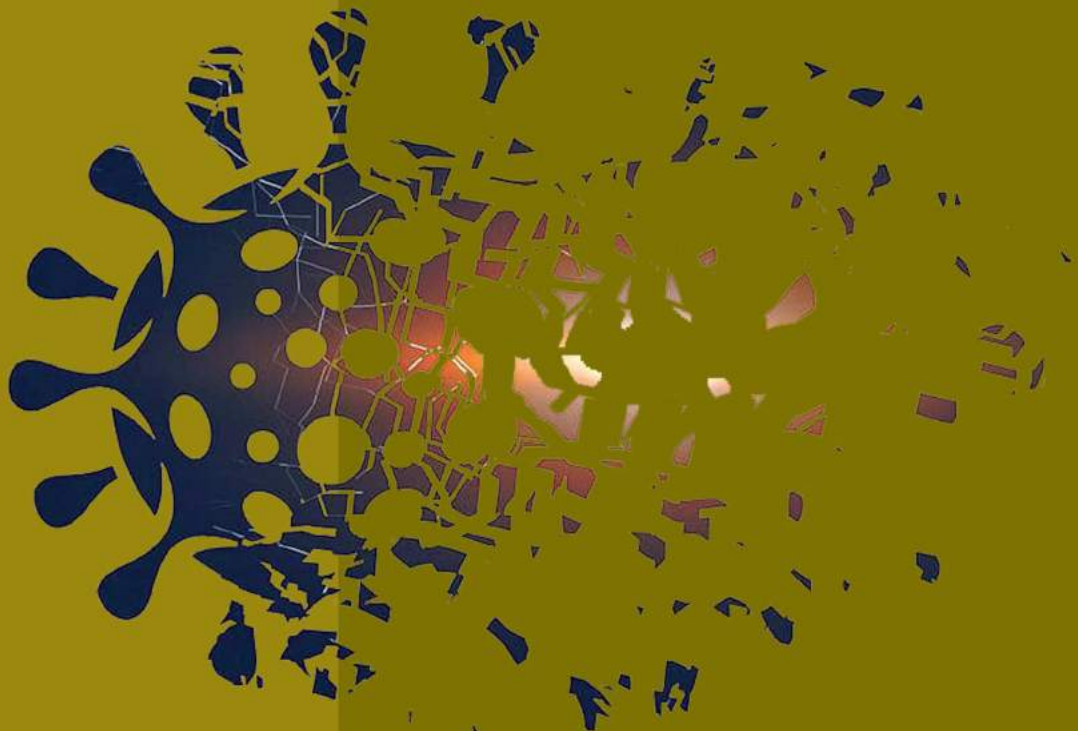


# گاهنامه علمی

# ویروفاژ

## *Viro\_Phage*

سال سوم / شماره ششم / بهمن ۱۳۹۹



# فهرست

۱

ویروس SARS-Cov-۲

۲

درمان بیماران مبتلا به Covid-۱۹

۴

گزارش مورد

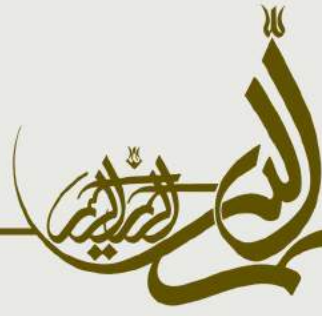
۵

واکسن های ساخته شده

۷

موتاسیون





**صاحب امتیاز:**

دپارتمان ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**مدیر مسئول:**

زهراسلیمی

**سر دبیر:**

ایمان اولیائی

**ناظر علمی / اجرایی:**

دکتر فرید عزیزی جلیلیان

**کمیته علمی:**

دکتر فرید عزیزی جلیلیان

دکتر نسترن انصاری

دکتر مریم فاضلی

دکتر بهزاد پورحسین

**هیات تحریریه و ویرایش:**

نرجس مروتی معز

سمیه شریفی

زهرابخشوند

زهرامظاهری

زهرانور آفتاب

**صفحه آرایی:**

فرناز شیخ الاسلامی



موارد زیادی وجود دارد که با رعایت آنها میتوان از انتقال ویروس جلوگیری کرد از جمله مهمترین راهها رعایت بهداشت فردی، بالا بردن ایمنی بدن و خودداری از تجمع در مکانهای پرجمعیت میباشد.

رعایت بهداشت فردی شامل زدن ماسک در مکان های عمومی و تجمعات، پوشیدن دستکش، شستن دستها به صورت مکرر، رعایت فاصله یک و نیم متری از سایرین میباشد. طبق جدیدترین بروز رسانیهای سازمان بهداشت جهانی این ویروس از پوست سالم عبور نمیکند و تا ده دقیقه روی پوست زنده میماند و در صورتی که افراد برای پیشگیری از دستکش استفاده نکنند نباید دستهای خود را به بینی و دهان خود بزنند، چون محل تجمع اصلی این ویروس در بینی است، پس بهتر است افراد به طور مرتب بینی خود را با آب گرم شستشو دهند. به علت درشت بودن ذرات این ویروس، هر ماسکی می تواند در محیط آلوده نقش محافظ را داشته باشد به شرط آنکه خشک باشد. ماسک های مورد استفاده در انتقال کرونا شامل ماسک پارچهای، ماسک جراحی، ماسک N95 و ماسک فیلتردار میباشد. ماسک جراحی در هنگام شیوع بیماری جهت کنترل انتشار بیماری استفاده میشود.

ماسک های N95 و فیلتردار برای کلیه شاغلین و افراد در تماس با بیماران مشکوک و مبتلا به ویروس کرونا مورد استفاده قرار میگیرد. لازم به ذکر است که استفاده از این نوع ماسکها به دلیل اینکه در هنگام دم هوا از بدنه ماسک فیلتر میشود و در هنگام بازدم هوا بدون عبور از بدنه ماسک از دریچه یا سوپاپ خارج میشود برای بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و افراد مشکوک به این بیماری ممنوع میباشد.

## مقدمه:

## ویروس SARS-Cov-2

ویروس عامل بیماری کووید ۱۹ عضوی از خانواده ی کروناویروسها میباشد که از طریق قطرات تنفسی و تماس مستقیم با ترشحات حاوی ویروس، منتقل میشود.

کروناویروسها، خانوادهای از ویروس های RNA دار هستند. این ویروسها قابلیت آلوده کردن حیوان و انسان را دارند و برخی نیز توانایی انتقال از حیوانات به انسان و بالعکس را دارند.

برخلاف تصور، بعد از انتقال به انسان نیز با سرعت بالایی شیوع پیدا میکند. بزرگترین دلیل شیوع بالای این بیماری، انتقال آن توسط افراد ناقل و فاقد علامت یا با علامتهای خفیف بیماری است براساس گفتهی محققان، این ویروس میتواند مدت نسبت زیادی به صورت نهان در بدن افراد باشد و سبب انتقال بیماری شود بدون اینکه فرد علائمی از خود نشان دهد؛ این ویژگی باعث میشود که سرعت شیوع ویروس افزایش یابد و پیشگیری و کنترل موج بیماری سختتر گردد.



## درمان بیماران مبتلا به Covid-19

۲. Remdesivir، در درمان بیماران بستری نیاز به دریافت اکسیژن استفاده میگردد و با مهار تکثیر ماده ژنتیکی ویروس، در کنترل روند بیماری تاثیر به سزایی دارد اما به دلیل هزینه ی بالا و در دسترس نبودن دارو، به صورت عمده استفاده نمی شود.

۳. Favipiravir، این دارو که اولین بار در سال ۲۰۱۴ در ژاپن به منظور درمان آنفولانزای همه گیر استفاده شد، در ماه فوریه ۲۰۲۰ با تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا، مجددا وارد فاز درمانی شده و به صورت عمده در درمان بیماران مبتلا به ۱۹- کووید به صورت خوراکی استفاده میشود و از رونویسی RNA و تکثیر ویروس جلوگیری کرده و موجب کاهش تولید ذرات عفونی ویروس میگردد.

از زمان ظهور اپیدمی تنفسی SARS-Cov-19 در ووهان چین تا به حال، تلاش محققان با امید به تولید واکسن و درمانی قطعی برای ریشه کنی کامل ویروس، همچنان ادامه دارد.

اما نتایج مطالعات و کارآزمایی های بالینی نشان میدهد که درمان بیماران مبتلا به ۱۹- کووید باید متکی بر تجویز داروهای آنتی- وایرال، درمانهای حمایتی و در نهایت تجویز داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی باشد. با توجه به اینکه فاز ابتدایی بیماری در بدن با تکثیر ویروس همراه است و با ورود به فاز دوم یعنی فعالیت بیش از اندازه ی سیستم ایمنی و تولید فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین و آبشار سایتوکین که با آسیب به بافت همراه است، درمانهای آنتی- وایرال در فاز ابتدایی بیماری و درمانهای ضدالتهابی و سرکوب کننده ی سیستم ایمنی در فاز تأخیری بیماری، به ترتیب، بیشترین تأثیر را بر کنترل بیماری دارند.

درمانهای آنتی- وایرال شامل:

۱. دریافت آنتی بادی های مونوکلونال ضد سارس مانند: Bamlanivimab، Casirivimab/Imdevimab در بیماران سرپایی که در فاز ابتدایی ابتلا به ویروس ۱۹- کووید، میباشند، که از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری میکند.



در فاز دوم بیماری مصرف؛

۱- کورتیکواستروئید

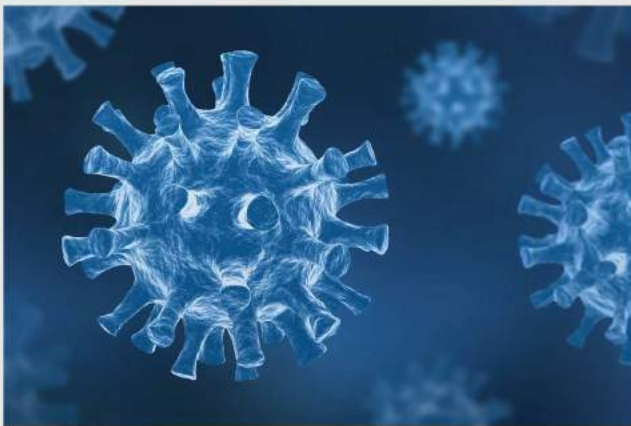
مانند: دگزامتازون وریدی، قرص پردنیزولون خوراکی که موجب کاهش التهابات و تضعیف سیستم ایمنی بیماران بستری میشود.

۲- تزریق زیرجلدی اینترفرونهای بتا-۱-ای و بتا-۱-بی که با از بین بردن سلولهای آلوده به ویروس ۱۹- کووید در روند بهبود بیماری نیز تأثیر به سزایی دارد.

۳- همچنین، به منظور جلوگیری از عفونتهای همزمان، مصرف آزیترومايسين در مهار عفونتهای باکتریال، تجویز داروهای ضدانگلی مانند Ivermectin، داروهای ضد مالاریا مانند کلوروکین و هیدروکسی کلوروکین نیز توصیه میشود.

با توجه به بروز عوارض جانبی در مصرف برخی داروها، پژوهشها به سمت تولید دارویی مطمئنتر و با عوارض جانبی کمتر و در دسترس تر میباشد که یکی از جدیدترین پژوهشهای صورت گرفته استفاده از آنتی بادیهای تولید شده در شتر Llama میباشد.

این نانوآنتی بادیها، که ۴/۱ اندازه طبیعی آنتی بادیهای انسانی داشته و از یک شتر ۴ ساله Llama گرفته شده است، با قابلیت پایداری بالا و دریافت آن به صورت تنفسی، به یک کاندید بسیار خوب برای درمان بیماران مبتلا به ۱۹- کووید تبدیل میگردد. این آنتی بادیها با اتصال به پروتئینهای سطحی ویروسی، ورود ویروس به سلولهای میزبان را مهار میکنند، اما فاز بالینی آن هنوز در دست بررسی میباشد.



## گزارش مورد

یکی از موارد بروز این عارضه، ترومبوز وریدی تخمدان نادر در یک زن باردار پس از عفونت با ویروس کرونا است. این بیمار بدون هیچ گونه شواهدی از سابقه ترومبوز وریدی در زایمان های قبلی یا سابقه پزشکی، در خردادماه سال ۱۳۹۹، یک زن ۲۶ ساله، در ماه دوم بارداری، در هنگام مراجعه به بیمارستان بعثت سنندج با علائم شکم درد، حالت تهوع و استفراغ به مدت یک هفته بستری گردید. نتیجه آزمایش سوآپ حلق بیمار با روش واکنش RT-PCR مثبت بوده و اسکن ریه نیز ویروس کرونا در این بیمار را تایید کرده و این زن به عنوان بیمار کرونا مثبت مورد تایید قرار گرفت و سایر عوامل احتمالی رد گردید. بیمار به دلیل درد شکم و استفراغ مکرر، با دستور پزشک معالج سونوگرافی از شکم و لگن انجام شد.

در بررسی های سونوگرافی، به شکل کاملاً تصادفی، یک رگ بین ورید تحتانی دیده شد. در مطالعات اولیه، ترومبوز ورید غدد جنسی پیشنهاد شد. در بررسی تصاویر، قسمت انتهایی ورید اجوف تحتانی کاملاً برجسته و سیگنال غیرعادی که تا حدی نشان دهنده ترومبوز ورید اجوف تحتانی بود دیده شد. ظاهر ورید تخمدان راست در تصاویر با علائم افزایش سیگنال در این منطقه که نشان دهنده ترومبوز ورید تخمدان است ثابت گردید.

همانطور که میدانیم مهمترین عارضه عفونت با ویروس کرونا، عفونت شدید ریوی و نارسایی حاد تنفسی است، ولی این بیماری سایر دستگاههای بدن را هم میتواند درگیر کند و عوارض مهمی ایجاد نماید.

یکی از این مشکلات، اختلال در سیستم انعقاد خون و ترومبوز است. اگرچه سیستم انعقادی و تشکیل لخته خون در بدن جهت ترمیم زخمها ضروری است ولی ترومبوز نابجا در داخل شریانها و وریدهای بدن میتواند موجب ایسکمی و نارسایی در عملکرد قلب، ریه، اندامها و مغز گردد و کوآگلوپاتی یا ایجاد لخته ی خون در بدن به عنوان یک عامل قابل توجه در ایجاد عوارض ترومبوتیک در بیماران ظاهر شده است.

به نظر میرسد سرعت بالای عوارض ترومبوتیک مرتبط با COVID-19 منعکس کننده ی عفونت ویروسی سلولهای اندوتلیال عروقی باشد که بیانگر پروتئین ACE۲ است که SARS-CoV-۲ را قادر به حمله به سلولها میکند. محرک های مختلف پیش التهابی میتوانند با القای بیان فاکتور بافتی که با فاکتور انعقادی در گردش خون برای ایجاد انعقاد خارجی تعامل دارد، باعث ترومبوز یا لخته شوند.

همچنین ترومبوآمبولی های وریدی و سکتة مغزی به ترتیب در ۲۰٪ و ۳٪ بیماران گزارش شده است. به نظر می رسد که در بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه، بروز ترومبوز شیوع بالاتری دارد. اگر چه جهت کاهش خطر بروز ترومبوز، پروفیلاکسی ضدانعقاد افزایش میابد اما دوزهای بهینه ضدانعقاد هنوز تعریف نشده است.



## واکسن های ساخته شده

واکسن دیگر Pennsylvania است که از نوع DNA واکسن میباشد.

با این روش، ماده ی ژنتیکی تزریق شده و به وسیله ی سلولهای انسانی به یک پروتئین ویروسی ترجمه میشود سپس این پروتئین سیستم ایمنی را برمی انگیزد تا آنتی بادی بسازد.

واکسن Novavax نانوذره گلیکوپروتئین نو ترکیب و با طول کامل SARS CoV-۲ است که با پروتئین ماتریکس، ادجوانت شده است.

شرکت Sinovac Biotech (واکسن غیر فعال + آلود) و نیز واکسن PiCoVacc از ویروس غیر فعال شده استفاده کرده اند که در میمونها محافظت ایجاد کرده است. واکسن سینوفارم نیز ساخت موسسه وهان چین است.

ChAdOx1-S که به وسیله ی دانشگاه آکسفورد در همکاری با AstraZeneca ساخته شده است اولین کاندیدای واکسن است که به ترایال کلینیکال فاز ۳ رسیده است و بر اساس وکتور نو ترکیب غیر تکثیر شونده آدنوویروس شامپانزه ساخته شده است. نکته ی جالب اینجاست که آکسفورد ادعا کرده که یک دوز تنها از واکسن میتواند یک پاسخ ایمنی قوی در میمون رزوس ایجاد کند.

تا کنون بالغ بر ۱۳۰ کاندیدای واکسن COVID-۱۹ در حال ساخت میباشد. مبنای طراحی واکسنها، طیفی از وکتورهای ویروسی، ذرات شبه ویروسی (VLP)، لیپوزوم، واکسنهای اسید نوکلئیکی و... میباشد. اصلیتترین کاندیداهای طراحی واکسن آنهاهی هستند که بر اساس RNA و DNA هستند و پس از آن، واکسنهای زیر واحد-نو ترکیب در رتبه ی بعدی قرار دارند.

پروتئین سطحی ویروس SARS-Co-۲ (اسپایک یا S) نقش مهمی در اتصال به گیرنده های سلولی و اتصال بین غشاهای سلول میزبان و ویروس و القا آنتی بادیهای خنثی کننده و ایمنی محافظتی در طی عفونت ایفای کند.

از جمله واکسنهای بر مبنای mRNA، Moderna تولید شده است. واکسنهای mRNA پایداری زیادی ندارند برای همین باید درون نانوذرات لیپیدی یا LNP به عنوان یک مولکول حامل حمل شوند تا بتوانند به داخل سلول راه یابند.

mRNA موجود در این نوع واکسن ها، سلولهای بدن فرد دریافت کننده را برای تولید پروتئین های شبه ویروسی تحریک میکند، سیستم ایمنی فرد دریافت کننده ی واکسن نیز به این پروتئین پاسخ میدهد. تولید این واکسن فقط ۴۲ روز طول کشیده است.

باید دقت کرد افرادی که به PEG یا پلیسوربات حساسیت دارند، نباید این نوع واکسنها را دریافت کنند. واکسنهای BioNTech و Fosun Pharma و Pfizer نیز بر اساس LNP-mRNAs هستند.



## موتاسیون

در آگوست و سپتامبر سال ۲۰۲۰، یک نوع تغییر ژنتیکی دیگری از این ویروس، مرتبط با عفونت در بین راسوهای پرورشی و متعاقب انتقال آن به انسان، در شمال دانمارک شناسایی شد.

این نوع جهش که توسط مقامات دانمارکی به عنوان "خوشه ۵" نامگذاری شد، ترکیبی از جهش‌هایی است که قبلاً مشاهده نشده است؛ تنها ۱۲ مورد انسانی از نوع "خوشه ۵" را در سپتامبر ۲۰۲۰ شناسایی کرده‌اند و به نظر نمی‌رسد به طور گسترده‌ای گسترش یافته باشد.

در ۱۴ دسامبر ۲۰۲۰، مقامات انگلستان گزارشی را به سازمان بهداشت جهانی ارائه دادند که این سویه جدید شامل ۲۳ جهش از نوع جایگزینی نوکلئوتیدی است.

در ۱۸ دسامبر ۲۰۲۰، مقامات ملی آفریقای جنوبی از کشف نوع جدیدی از ویروس سارس کوو-۲ خبر دادند که به سرعت در آفریقای جنوبی در حال گسترش است و به دلیل تغییرات ژنتیکی، این نوع را ۵۰۱Y.۷۲ نامگذاری کرده است.

از ۳۰ دسامبر تا کنون، نسخه ۵۰۱Y.۷۲ از آفریقای جنوبی در چهار کشور دیگر نیز گزارش کرده‌اند. مدیرکل WHO طی یک جلسه مطبوعاتی اذعان کرد: که آژانس در ماه‌های اخیر از جهش ویروس کرونا، سویه جدیدی از ویروس در ژاپن مطلع شده‌اند.

تا قبل از سال ۲۰۰۲ تصور میشد کروناویروسها مشکل حادی را ایجاد نمیکنند؛ ولی این ویروسها، برای اولین بار با شیوع سارس در چین و ۲۹ کشور دیگر باعث مبتلا شدن بیش از ۸۰۰۰ نفر و مرگ حدود ۱۰ درصد از مبتلایان شد.

برای بار دوم در سال ۲۰۱۲، کرونا ویروس جدیدی جهان را تحت تاثیر قرار داد که این کرونا ویروس که سندرم تنفسی خاورمیانه نام داشت، از عربستان شروع شده بود.

این ویروس کندتر از سارس قدرت منتشر شدن را داشت، با این حال این ویروس ۲۴۹۴ نفر را مبتلا کرد و موجب مرگ حدود ۳۵ درصد از مبتلایان شد. بار دیگر در دسامبر ۲۰۱۹، کرونا ویروس دیگری که مهار آن دغدغه‌ی امروز جامعه جهانی شده است، در شهر ووهان چین کشف گردید.

این ویروس مشکلات تنفسی شدید و کشنده‌های ایجاد میکند که این مشکلات تنفسی شبیه به سندرم حاد تنفسی است.

SARS-CoV-۲، ویروسی که باعث ۱۹-کووید میشود، طی چند ماهه‌ی اخیر، یکسری تغییرات در ژنهای کدکننده پروتئین‌های سطحی سویه اولیه سارس کوو-۲ شناسایی شد که به شکل غالب ویروس در سطح جهان تبدیل شده است.

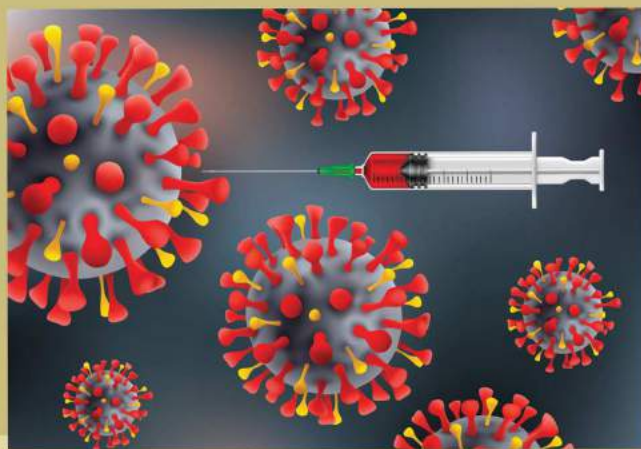


شناسایی نوع جدید ویروس از سوی ژاپن در حالی صورت می‌گیرد که کشورها در تلاشند که این دو سویه مسری، همان‌هایی باشند که در انگلیس و آفریقای جنوبی ظهور کرده‌اند.

دانشمندان در اوهایو آمریکا دو سویه جدید و جهش یافته از ویروس کووید ۱۹ یافته‌اند که با دو نوع قبلی شناسایی شده در انگلیس و آفریقای جنوبی متفاوت است و توانایی و شیوع بیشتری نسبت به سویه‌های دیگر این ویروس را دارد.

این سویه شامل ترکیبی کشنده از جهش‌هاست که برخی از آنها هرگز دیده نشده‌اند و قابلیت انتقال ویروس را به شکل چشمگیری افزایش داده است.

همانگونه که میدانیم این ویروس با تغییرات ژنتیکی که در آن رخ می‌دهد، میتواند برای جامعه انسانی بسیار خطرناک و کشنده باشد بخصوص برای افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند و آنها را بیشتر در معرض مبتلا شدن به این بیماری قرار میدهد



## ویروس SARS-Cov-2

1. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
2. Xu K, Lai X, Liu Z. Suggestions for prevention of 2019 novel coronavirus infection in otolaryngology head and neck surgery medical staff. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2020;55:E001-E.
3. WHO. Coronavirus Disease (COVID -19) advice for the public 2020. Available from: <https://coronavirus-2019/advice-for-public>.

## درمان بیماران مبتلای به Covid-19

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836
2. Horby P, Shen Lim W, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. 2020;Preprint
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020.
4. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies. Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, Van Breedam W, Roose K, van Schie L; VIB-CMB COVID-19 Response Team, Hoffmann M, Pöhlmann S, Graham BS, Callewaert N, Schepens B, Saelens X, McLellan JS. *Cell*. 2020 Apr 29. pii: S0092-8674(20)30494-3. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.031. [Epub ahead of print] PMID: 32375025.

## گزارش مورد

1. Castro-Verdes M, Gkouma A, Wort J, Ridge C, Mirsadraee S, Padley S, et al. Corona Virus Disease 2019 in situ arterial and venous thrombosis in critically ill patients: a case series. *European Heart Journal-Case Reports*. 2020.
2. DiNicolantonio JJ, McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart*. 2020;7(1):e001337.
3. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research*. 2020.
4. Mohammadi S, Abouzaripour M, Shariati NH, Shariati MBH. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020:1.

## واکسن های ساخته شده

1. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):1969-73.
2. Hume HKC, Lua LH. Platform technologies for modern vaccine manufacturing. *Vaccine*. 2017;35(35):4480-
3. Zandi M, Rashid S, Nasimzade S, Pourhossein B, Fazeli M. A Snapshot of Different Types of Under Research Vaccines Against COVID-9: A Review.

## موتاسیون

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019, *N Engl J Med*. 2020;382:727-733. doi:10.1056/NEJMona2001017.