

SARS-CoV-2 Neuroinvasion Potential; Narrative Review

Firoozeh Alavian*¹

¹Assistant Professor, Medical Physiology, Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

Received: 28 June 2020 **Accepted:** 28 October 2020

Abstract

The outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS - CoV-2) in December 2019 has led to the epidemic of Covid-19. Recent clinical studies have shown that parts of the nervous system; Cerebrospinal fluid (CSF) are involved in SARS-CoV-2 infection, which is associated with a variety of neurological manifestations such as headache, dizziness, and olfactory and gustatory disorders. This study provides an overview of the Pubmed, Google Scholar and Scopus databases; and the keywords SARS - CoV-2, Covid-19, ACE2 and the nervous system were used to find articles related to the clinical data of SARS - CoV-2 invasion of the nervous system. The published articles retrieved from 1992 to 2020. The findings suggest that coronaviruses invade the human nervous system and cause severe neurological changes. Therefore, given that the SARS-CoV-2 specific receptor; ACE2 is abundant in the central nervous system, and the neurological and invasive properties of other human coronaviruses have been widely reported, it is essential to identify possible complications of COVID-19 on the nervous system.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, Nervous system

یتانسیل تهاجم عصبی SARS-CoV-2؛ مطالعه مروری

فیروزه علویان*^۱

^۱ استادیار، فیزیولوژی پزشکی، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

چکیده

ظهور کرونا ویروس سندرم تنفسی حاد شدید ۲ (SARS-CoV-2) در دسامبر ۲۰۱۹، به بیماری همه گیر کووید-۱۹ منجر شده است. اخیراً مطالعات بالینی نشان داده اند بخش هایی از سیستم عصبی؛ از جمله مایع مغزی نخاعی طی عفونت SARS-CoV-2 درگیر می شوند که با تظاهرات عصبی متنوعی مانند سردرد، سرگیجه و اختلال در حواس بویایی و چشایی، همراه است. در این مطالعه مروری از پایگاه های اطلاعاتی Pubmed، Google Scholar و Scopus؛ و کلمات کلیدی SARS-CoV-2، کووید-۱۹، ACE2 و سیستم عصبی برای یافتن مقالات مربوط به داده های بالینی تهاجم SARS-CoV-2 به سیستم عصبی استفاده شد. مقالات مطالعه شده در این تحقیق مربوط به فاصله زمانی ۱۹۹۲ تا ۲۰۲۰ هستند. یافته ها بیانگر این مطلب است که کرونا ویروس ها به سیستم عصبی انسان حمله می کنند و باعث تغییرات عصبی شدید می شوند. بنابراین، با توجه به اینکه گیرنده اختصاصی SARS-CoV-2؛ یعنی ACE2 در سیستم عصبی مرکزی به تعداد فراوانی وجود دارد و خاصیت عصبی و تهاجمی سایر کرونا ویروس های انسانی به طور گسترده ای گزارش شده اند، شناسایی عوارض احتمالی کووید-۱۹ بر روی سیستم عصبی، ضروری است.

کلیدواژه ها: SARS-CoV-2، کووید-۱۹، ACE2، سیستم عصبی.

مقدمه

کرونا ویروس‌ها گروهی از ویروس‌ها هستند که می‌توانند سبب بیماری در انسان یا حیوانات شوند. تا به امروز، چندین نوع کرونا ویروس مرتبط با مشکلات تنفسی شناسایی شده‌اند. آخرین نمونه از این نوع ویروس‌ها، SARS-CoV-2 است که عامل بیماری کووید-۱۹ می‌باشد. SARS-CoV-2 پیش از همه‌گیری در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین، ناشناخته بود (۱). این ویروس بعد از مدت کوتاهی تمامی کشورهای جهان را درگیر کرد؛ به طوری که تاکنون بیش از ۴۲ میلیون نفر از مردم کشورهای مختلف جهان به این بیماری مبتلا شده‌اند و منجر به مرگ حدود ۱۱۴۶۰۰۰ نفر از آن‌ها شده‌است. بیشترین میزان مرگ‌ومیر بیماری کووید-۱۹ مربوط به افراد با سابقه بیماری زمینه‌ای مانند فشار خون، دیابت، سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی و یا بیماری‌های مزمن تنفسی است (۲).

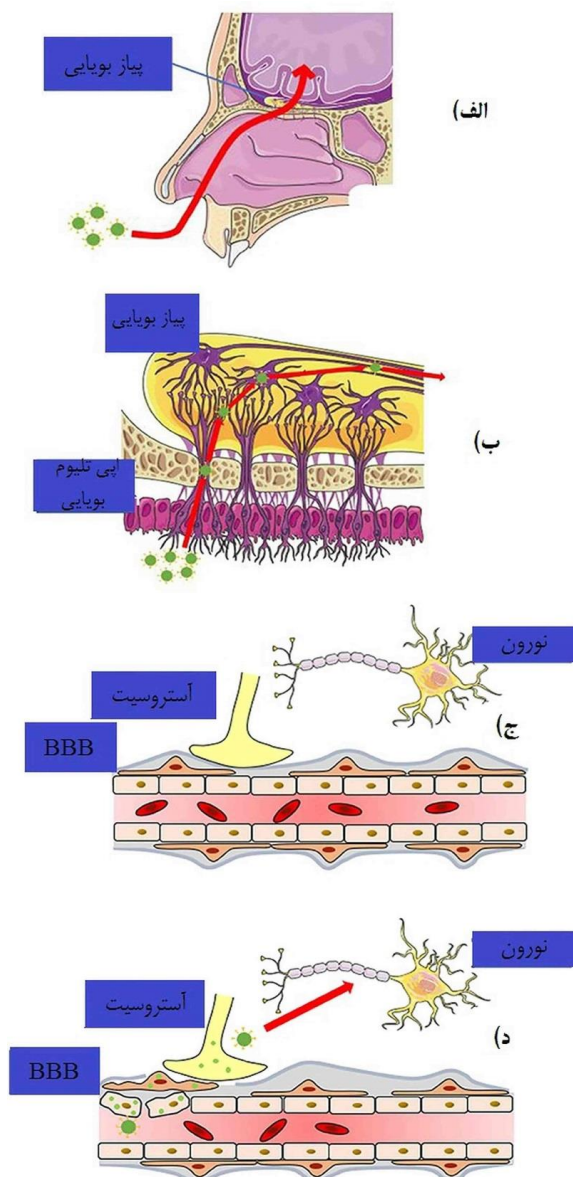
SARS-CoV-2 ویروسی پوشش‌دار با تک زنجیره RNA مثبت است (۳) که می‌تواند از طریق قطرات کوچک تنفسی بینی یا دهان در هنگام بازدم، عطسه یا سرفه از فرد مبتلا به سایر افراد منتقل شود (۴). شروع پاتوژنز SARS-CoV-2 با اتصال یکی از پروتئین‌های ساختاری سطحی آن به نام Spike (S)، به آنزیم نوع ۲ میدل آنژیوتانسین: Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) به عنوان گیرنده آن است. سپس، آندوسیتوز وابسته به کلاترین روی می‌دهد و RNA ویروس به داخل سیتوپلاسم سلول میزبان رها می‌شود و شروع به تکثیر می‌کند تا ذرات ویروسی جدید تولید شود و منجر به آسیب و عفونت شود (۵). آسیب‌شناسی کووید-۱۹ با طیف گسترده‌ای از علائم؛ از جمله تب، سرفه، تنگی نفس، گلودرد، سردرد، خستگی، عوارض گوارشی مانند اسهال و استفراغ؛ از بین رفتن حواس بویایی و چشایی و اختلالات شنوایی همراه است. از آنجا که سندرم حاد تنفسی، ویژگی بارز بیماری کووید-۱۹ است، بیشتر مطالعات اولیه در مورد کووید-۱۹ و تأثیر آن بر سیستم تنفسی بوده است (۶-۹). با این حال، شواهد متعددی نشان می‌دهند که SARS-CoV-2 اندام‌های دیگر را نیز آلوده می‌کند و می‌تواند بر قسمت‌های مختلف بدن؛ از جمله سیستم عصبی، تأثیر بگذارد (۱۰، ۱۱). درگیری سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System: CNS) در عفونت کووید-۱۹ از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا ممکن است بر شدت بیماری، تظاهرات بالینی و فراوانی علائم تأثیر بگذارد؛ خصوصاً اینکه، درگیری CNS ممکن است وضعیت تنفسی بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 را بدتر کند. درگیری عصبی SARS-CoV-2 ممکن است این موضوع را توضیح دهد که چرا برخی از بیماران مبتلا، دچار نارسایی تنفسی هستند، درحالی که برخی دیگر این گونه نیستند. از سوی دیگر، مطالعات انسانی و حیوانی، توانایی SARS-CoV در آلوده کردن مغز؛ به‌ویژه ساقه مغز را نشان داده‌اند؛ به طوری که، برخی از کرونا ویروس‌ها می‌توانند از طریق آکسون

گیرنده‌های مکانیکی و شیمیایی ریه و مجاری تنفسی تحتانی به سمت ساقه مغز گسترش پیدا کنند (۱۲). مطالعات اولیه بالینی نشان می‌دهند که تزریق داخل دهانی یا داخل چشمی کرونا ویروس‌ها در پستانداران غیرانسانی، منجر به تشخیص RNA یا آنتی‌ژن این ویروس‌ها در مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal Fluid; CSF) است. تجزیه و تحلیل‌های پس از مرگ این پستانداران حاکی از پاتولوژی مغز؛ از جمله التهاب، آنسفالومیلیت و تورم ماده سفید مغز است (۱۳، ۱۴). Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) نیز با آنسفالیت کشنده در کودکان همراه است (۱۵). علاوه بر این، پاسخ التهابی سیستمیک شدید مرتبط با عفونت ویروسی می‌تواند منجر به شکست سد خونی-مغزی (Blood-Brain Barrier: BBB) شود که به‌نوبه خود برای سیتوکین‌های محیطی امکان دسترسی به CNS را فراهم می‌کند (۱۶). کروناویروس‌ها در خود ایمنی CNS، از جمله مولتیپل اسکلروزیس (MS) نیز نقش دارند؛ به طوری که آنتی‌ژن کروناویروس‌ها و RNA آن‌ها در بافت مغز انسان و CSF بیماران مبتلا به MS یافت شده است (۱۷). همچنین، CoV-OC43 و CoV-229E در CSF بیماران مبتلا به پارکینسون یافت شده است (۱۸). در مورد شواهد بالینی مربوط به تهاجم عصبی SARS-CoV2، در پژوهش‌های اخیر، RNA ویروس در CSF برخی از بیماران آلوده تشخیص داده شده است (۱۹). از سوی دیگر، تحقیقات اولیه بیانگر این موضوع است که ۳۶ درصد از ۲۱۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در چین دارای نشانه‌هایی از تأثیر SARS-CoV2 بر روی سیستم عصبی از جمله تضعیف و از بین رفتن حواس بویایی و چشایی، دردهای عصبی تا تشنج و سکتة مغزی بودند. همچنین، ویروس می‌تواند از طریق پیاز بویایی وارد CNS شده (شکل-۱) و باعث التهاب و دمیالیناسیون می‌شود (۲۰)؛ بنابراین، طبیعی است که عفونت‌های کرونا ویروس‌ها با تظاهرات عصبی همراه باشند (به‌عنوان مثال تشنج، تغییر وضعیت روانی، آنسفالیت و مشکلات مغزی-عروقی) (۲۰).

با توجه به شواهد فوق در مورد پیامدهای احتمالی بلندمدت کووید-۱۹ بر روی سیستم عصبی، در این مقاله مروری سعی شده است، اطلاعات مربوط به تهاجم عصبی SARS-CoV2 و عوارض مرتبط، مورد بررسی قرار گیرد.

اختلالات بویایی و چشایی ناشی از کووید-۱۹

گزارش‌های متعدد از کاهش حواس بویایی و چشایی، از جمله شواهدی هستند که نشان می‌دهند SARS-CoV-2 دارای پتانسیل تهاجمی عصبی است. شایع‌ترین شکایت در این مورد، درگیری سیستم عصبی محیطی (Peripheral Nervous System: PNS)، کاهش چشایی (۶، ۷٪) و کاهش بویایی (۵، ۱٪) است (۲۱). در مطالعه‌ای از ۵۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، در ۷۱٪ از آن‌ها از بین رفتن حواس بویایی و چشایی گزارش شده است (۲۲).



شکل-۱. مسیرهای ممکن برای ورود SARS-CoV-2 به CNS. الف) SARS-CoV-2 از طریق انتقال معکوس و به واسطه عصب بویایی؛ همان‌طور که در مورد سایر ویروس‌های تنفسی مشاهده می‌شود، به CNS منتقل می‌شود. ب) انتهای عصبی گیرنده‌های سلول‌های عصبی بویایی در مخاط بینی توزیع می‌شوند. این نورون‌ها در معرض SARS-CoV-2 قرار دارند و به پیاز بویایی وصل می‌شوند. ج) BBB از سلول‌های اندوتلیالی با اتصالات محکم، غشاء پایه و پایانه انتهایی آستروسیت‌ها تشکیل شده است. همه این بخش‌ها از ورود مستقیم مولکول‌های بزرگ به CNS جلوگیری می‌کنند. د) هنگامی که عفونت ویروسی در سلول‌های اندوتلیالی، پریسیت‌ها یا آستروسیت‌ها رخ دهد، BBB، عملکرد محافظتی خود را از دست می‌دهد.

ارتباط میان کووید-۱۹ و آنسفالوپاتی

آنسفالیت: بیماری کووید-۱۹ پتانسیل هدف قرار دادن CNS را دارد و چندین علائم عصبی مرتبط با آنسفالیت در این بیماران توصیف شده است. از علائم آنسفالیت می‌توان به تب، سردرد، سفتی گردن، فوتوفوبیا یا ترس از نور، تشنج، تحریک‌پذیری و عصبی

تغییرات گذرای غیرطبیعی در درک طعم و بو، حتی ممکن است قبل از تظاهرات ریوی رخ دهد؛ با این حال، علت طعم یا بوی غیرطبیعی در بیماران مبتلابه کووید-۱۹، مبهم است. برای توضیح این پدیده می‌توان فرضیه‌های متعددی را مطرح کرد. اول اینکه، احتمال درگیری CNS وجود دارد (شکل-۱)؛ به این معنی که در برخی از بیماران، مننژیت/آنسفالیت موضعی ایجاد می‌شود که بر روی کورتکس چشایی و بویایی، یا مسیرهای صعودی/نزولی مرتبط زیر قشری اثر می‌گذارد. استدلال توجیه‌کننده این فرضیه هم این است که RNA ویروس را می‌توان در CSF بیماران آلوده تشخیص داد (۲۳، ۲۴). دوم، PNS؛ به ویژه اعصاب جمجمه‌ای شماره ۷ (چهره‌ای)، ۹ (زبانی حلقی) و ۱۰ (واگ)، توسط SARS-Cov-2 هدف قرار می‌گیرند (۲۵). در فرضیه سوم، استوماتیت (التهاب فراگیر دهان) و یا رینیت (التهاب مخاط بینی) باعث واکنش التهابی موضعی می‌شوند و ادم ناشی از آن، عملکرد طبیعی جوانه‌های چشایی و یا اپیتلیوم بویایی را مختل می‌کند. فرضیه سوم با مطالعه اخیر بر روی ۶۰۵ بیمار مبتلابه کووید-۱۹ در منطقه ووهان چین است که ۳٫۵٪ (۲۱ بیمار) از آن‌ها آبریزش بینی، ۱٫۳٪ (۸ بیمار) گرفتگی بینی و ۴٪ (۲۴ بیمار) از گلودرد و خشکی دهان شکایت داشتند. با این وجود، از بین رفتن حواس بویایی و چشایی قبل از بروز علائم موضعی التهاب مانند رینوره (نشت مایع مغزی نخاعی از بینی) یا گلودرد اتفاق افتاده بود (۲۶). چهارم، این موضوع منطقی است که ویروس باعث تولید آنتی‌بادی در برابر اجزای خاصی از غشای سلول‌های اپیتلیالی یا گیرنده‌هایی می‌شود که عمدتاً در زبان یا اپیتلیوم بویایی بیان می‌شوند (۲۷). پنجم، اختلالات بویایی و چشایی می‌تواند مربوط به عوارض جانبی برخی از داروهایی باشد که مبتلایان به کووید-۱۹ استفاده می‌کنند (۲۸). ششم، در بیماران مبتلابه کووید-۱۹، سلول‌های جوانه‌های چشایی یا اپیتلیوم بویایی بیان‌کننده ACE2 ممکن است توسط SARS-CoV-2 از طریق یک اثر سمی که می‌تواند منجر به مرگ سلول‌ها شود، هدف قرار گیرند. از طرف دیگر، انتقال عصبی تغییر یافته نیز به‌طور مشابه مانع از درک طعم و بو می‌شود. با حمایت از این دیدگاه، در یک مطالعه بالینی، نشان داده شده که در بیماران مبتلابه کووید-۱۹، از بین رفتن جزئی حواس بویایی یا چشایی، با گذشت زمان می‌تواند نوسان داشته باشد (۱۰). جالب توجه است که ACE2 با DOPA دکربوکسیلاز (Dopa Decarboxylase: DDC) همکاری می‌کند؛ بنابراین، ممکن است مسیرهای سنتز دوپامین و سروتونین در بیماران مبتلابه کووید-۱۹ آسیب ببینند (۲۹). ACE2 و DDC توسط جوانه‌های چشایی بیان می‌شوند و سنتز وابسته به DDC سروتونین برای عملکردهای طبیعی درک مزه الزامی است (۳۰). علاوه بر فرضیه تاثیر سمی ویروس بر سلول‌های حسی-عصبی، آمار بالای از دست دادن درک بو و مزه در بیماران مبتلا ممکن است تاثیر SARS-CoV-2 در سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی (بخصوص سروتونین و دوپامین) را بیان کند.

داشته باشد (۳۲). گرایش کروناویروس‌های مسئول آنسفالومیلیت به CNS به‌طور قانع‌کننده‌ای ثابت شده است (۳۶،۳۷). حداقل دو مورد از آنسفالیت/ آنسفالومیلیت انسانی ناشی از HCoV-OC43 نیز گزارش شده است (۱۵،۳۲). مطالعات تجربی چندگانه در مورد کرونا ویروس‌ها نشان داده است که در مرحله حاد عفونت، میزان میلین در طناب نخاعی موش‌ها کاهش می‌یابد (۳۸) و ۳-۲ میلیون هفته پس از عفونت، تخریب می‌شود (۳۹،۴۰). همچنان که تحقیقات قبلی، یک کودک ۱۵ ساله با علائم اولیه تنفسی فوقانی و ADEM متعاقب آن را گزارش کرده‌اند که HCoV-OC43 در هر دو نمونه CSF و نازوفارنکس او مشاهده شده است (۳۲). در گزارشی دیگر، فرد ۷۱ ساله مبتلا به عفونت سندرم حاد تنفسی خاورمیانه (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) معرفی شده که در روز ۲۴ بیماری، ضایعات جدید دمیالینه در ماده سفید ناحیه پری و نتریکولار، جسم پینه‌ای، پل مغزی، مغزیانی، مخچه سمت چپ و بالای طناب نخاعی گردن نشان داده است (۴۱).

کووید-۱۹ و خطر سکته مغزی

سکته مغزی یکی از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر است که هر دو بخش عروقی و عصبی را درگیر می‌کند (۴۲-۴۴). رابطه واقعی بین عفونت کووید-۱۹ و احتمال بروز سکته مغزی هنوز دقیقاً مشخص نیست. با این وجود، پیشنهاد شده است که عفونت کووید-۱۹ ممکن است عامل سکته مغزی باشد. بیماری‌های عروقی-مغزی، از جمله عوارض بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با علائم شدید تنفسی است. در مطالعات قبلی، توانایی‌های نوروتروفیک و عصبی-عروقی کروناویروس‌های انسانی تشریح شده است (۴۵). به‌عنوان مثال، در یک مطالعه، آنسفالوپاتی هیپوکسیک/انسداد عروقی مغزی در ۲۰ بیمار از ۱۱۳ بیمار فوت‌شده با کووید-۱۹ گزارش شده است (۴۶). یک مورد آنسفالوپاتی هموراژیک حاد همراه با مرگ بافتی نیز گزارش شده است (۳۴). در مطالعه‌ای دیگر، از ۱۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که تحت MRI مغزی قرار داشتند، سکته مغزی ایسکمی حاد مشاهده شد (۴۷). در یک مطالعه بر روی ۲۱۴ مورد بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در ووهان چین، ۳۶،۴٪ از آنها علائم عصبی داشتند؛ که این علائم در بیماران بدحال، شدیدتر بود. شایع‌ترین علائم شناسایی‌شده در این افراد، سرگیجه (۱۶،۸٪) و سردرد (۱۳،۱٪) بود، درحالی‌که از دست دادن حس بویایی در ۵،۱٪ آنها مشاهده شد. سکته مغزی در شش مورد (۲،۸٪) رخ داد که در ۵ نفر از آنها عفونت شدید مشاهده شد. بیشترین نوع سکته، ایسکمی بود؛ اما یک مورد خونریزی داخل مغزی نیز اتفاق افتاده بود (۲۱). چند فرضیه پیشنهادی در مورد مکانیسم‌های بالقوه افزایش خطر سکته مغزی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد که مهم‌ترین آنها، تحریک تشکیل لخته است. یکی از نشانه‌های ظهور شدید بیماری کووید-۱۹، انعقاد خون است که با سطح بالای

شدن، استفراغ، لوچ شدن چشمها، هم‌اندازه نبودن مردمک دو چشم، از دست دادن هوشیاری، اختلال در صحبت کردن و از دست دادن شنوایی اشاره کرد که گاهی اوقات با ضعف یا فلج دست‌وپا، خواب‌آلودگی و تغییرات شخصیتی همراه است (۳۱). از آنجا که ضمن ایجاد عفونت‌های حاد مانند آنچه در بیماری کووید-۱۹ اتفاق می‌افتد، بیماران مسن در معرض خطر تغییر وضعیت روانی و تغییر در سطح هوشیاری و عوارض آنسفالوپاتی هستند. همچنین، بیماران با عوارض عصبی قبلی و علائم حاد تنفسی بیشتر در معرض خطر ابتلا به آنسفالوپاتی هستند. شناسایی آنسفالوپاتی می‌تواند به‌عنوان علامتی از ابتلا به کووید-۱۹ باشد (۳۲). اولین گزارش ابتلا به آنسفالیت/مننژیت پس از آلودگی به SARS-CoV-2 مربوط به مردی ۲۴ ساله است که RNA ویروس در CSF وی تشخیص داده شد و به دنبال آن، تست (Magnetic Resonance Imaging) بیانگر تغییرات غیرطبیعی سیگنال در لوب تمپورال مغز؛ خصوصاً هیپوکمپ این بیمار بود (۳۳). شایع‌ترین آنسفالیت، نوع ویروسی آن است. ویروس، خود را از طریق خون و BBB به مغز می‌رساند و در عملکرد آن خلل ایجاد می‌کند (۳۱). ژو و همکاران، حضور ژنوم ویروس در CSF یک بیمار ۵۹ ساله مبتلا به پنومونی کووید-۱۹ را تأیید کردند، تشخیص آنسفالیت ویروسی در این فرد، نشان‌دهنده آسیب مستقیمی است که ویروس در CNS ایجاد می‌کند (۳۳). نوع دیگر آنسفالیت، هموراژی است که شیوع کمتری دارد و در سی‌تی‌اسکن و MRI معمولاً ضایعات هموراژیک گسترده در ماده سفید نخاع مشاهده می‌شود. Poyiadji و همکاران، گزارش یک بیمار مبتلا به آنسفالوپاتی نکرورکننده حاد مبتلا به کووید-۱۹ را ارائه دادند که احتمالاً مربوط به طوفان سایتوکاین‌هایی است که در CNS به دنبال این بیماری، تولید شده‌اند. آنسفالوپاتی نکرورکننده حاد، یک عارضه نادر از آنفولانزا و سایر عفونت‌های ویروسی است و مربوط به طوفان سیتوکین‌ها درون جمجمه است که منجر به شکست BBB می‌شود و بدون تهاجم مستقیم ویروسی یا تخریب میلین اتفاق می‌افتد (۳۴). این رویداد را می‌توان با حضور گیرنده‌های ACE2 در آندوتلیوم عروقی مغزی و عملکرد خودتنظیمی توضیح داد. با حمله ویروس، خودتنظیمی مغز باعث افزایش فشارخون مغزی می‌شود و در نتیجه پارگی رگ رخ می‌دهد (۳۵).

آنسفالومیلیت: آنسفالومیلیت حاد منتشر شده (Acute Disseminated Encephalomyelitis: ADEM) یک بیماری خود ایمنی دمیالینه‌کننده CNS است. کرونا ویروس‌ها دارای پتانسیل ایجاد یک حالت مزمن دمیالینه‌کننده هستند که در درجه اول، کودکان و نوجوانان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این بیماری شبیه به بیماری MS است و با شدت سیگنال ماده سفید مغز و نخاع در MRI مشخص می‌شود. ممکن است در مبتلایان عوارضی همچون تب، سردردهای طولانی‌مدت شدید، آنسفالوپاتی منتشر، تشنج، دوبینی، فلج اندام‌ها یا علائم مطرح‌کننده قطع نخاع وجود

با افزایش سن کاهش می‌یابد و این کاهش در مردان، بیشتر از زنان است (۳۸).

کووید-۱۹ و نشانگان گیلن باره

نشانگان گیلن باره (Guillain-Barré syndrome: GBS)، نوعی بیماری ایمنی اعصاب محیطی و ریشه‌های عصبی است که معمولاً توسط عفونت‌های مختلف ایجاد می‌شود و باعث نارسایی عصبی - عضلانی حاد می‌شود. این بیماری التهابی نادر، CNS را درگیر می‌کند و به سرعت سبب ضعف عضلات و بی‌حسی می‌شود. GBS می‌تواند در تمام سنین رخ دهد؛ اما بین ۵۰-۳۰ سالگی شایع‌تر است (۳۹،۵۰). در مجموع، از ۱۳ مورد مبتلا شده به GBS پس از ابتلا به کووید-۱۹، ۱۰ مرد و ۳ زن با میانگین سنی ۵۸،۹ تا اوایل می ۲۰۲۰ گزارش شده است. در این افراد، علائم عصبی بین ۳ تا ۲۸ روز پس از ظهور علائم تنفسی در فاصله متوسط ۱۱ روز ایجاد شده است. به نظر می‌رسد SARS-CoV-2 از طریق ایجاد یک پاسخ ایمنی نابجا باعث GBS شده است (۳۲).

اولین مورد مربوط به القاء GBS توسط SARS-CoV-2، در ۲۳ ژانویه ۲۰۲۰ گزارش شد که مربوط به یک زن ۶۱ ساله با ضعف حاد در هر دو پا و خستگی شدید بود و طی ۱ روز پیشرفت شدیدی در بیماری داشت. وی در ۱۹ ژانویه ۲۰۲۰ از وهان چین بازگشته بود و علائمی چون تب، سرفه، درد قفسه سینه یا اسهال نداشت. معاینه عصبی بیانگر ضعف متقارن و عارضه فلج در هر دو پای وی بود. ۳ روز پس از بستری شدن، علائم این بیمار پیشرفت کرد. قدرت عضلات در هر دو بازو و پاها به شدت کاهش یافت. علاوه بر این، حساسیت به نور نیز در او کاهش یافته بود. مطالعات سرعت هدایت عصبی در روز پنجم، تأخیر در حرکات اندام‌های دیستال را نشان داد که از نوروپاتی دمی‌لینه کننده حمایت می‌کرد. در روز هشتم (۳۰ ژانویه)، بیمار سرفه خشک و تب ۳۸،۲ درجه سانتی‌گراد داشت. سی‌تی‌اسکن قفسه‌سینه در هر دو ریه کدورت‌های زمینه شیشه‌ای داشت و سوپ‌های دهانی برای ارزیابی SARS-CoV-2 در روش RT-PCR مثبت بودند. وی بلافاصله به اتاق قرنطینه منتقل شد و داروهای مراقبت حمایتی و ضدویروسی دریافت کرد. در روز بیستم، وضعیت بالینی وی به تدریج بهبود یافت و تعداد لنفوسیت‌ها و ترومبوسیت‌های وی، عادی شد. در روز ۳۰، قدرت عضلانی نرمال در هر دو بازو و پاها و بازگشت رفلکس‌های تاندون در هر دو پای این زن، گزارش شد. علائم تنفسی وی نیز برطرف شد. آزمایش سوپ‌های دهانی برای SARS-CoV-2 منفی بود. با توجه به ارتباط زمانی، حدس می‌زنیم که ممکن است عفونت SARS-CoV-2 مسئول بروز GBS در این بیمار باشد (۴۱).

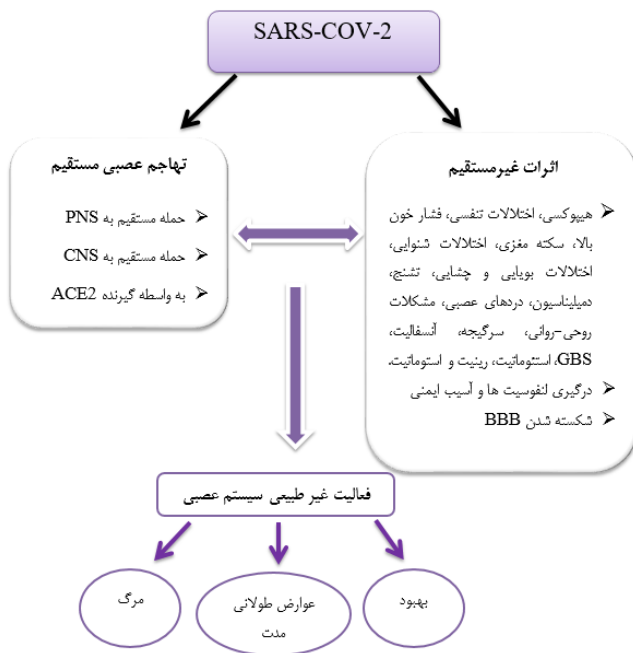
به طور کلی، بر اساس اطلاعات موجود، ۱۲ مورد از GBS در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ گزارش شده است. برخی از آنها نیاز به تهویه مکانیکی داشتند. فاصله بین شروع بیماری و ویروسی

دی‌ایمر (معیار حضور ترومبوز و لخته) و فیبرینوژن بالا مشخص می‌شود (۲۱،۴۸). پاتولوژی ریه در یک بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ترومبوز در عروق ریز را نشان داد که بیانگر این نکته است که ترومبوز میکروواسکولار ریه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ممکن است در نارسایی تنفسی نقش داشته باشد (۴۹). همچنین، انتشار ترومبوز داخل عروقی آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، در ۳ بیمار دیگر مبتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است. این آنتی‌بادی‌ها به سمت فسفوپروتئین‌ها هدایت می‌شوند و با هر دو رویداد ترومبوز شریانی و وریدی همراه هستند. هر ۳ بیمار دچار انفارکتوس مغزی متعدد بودند. همچنین، یک نفر از آن‌ها، مبتلا به ایسکمی متعدد اندام نیز بود. هر ۳ نفر، آنتی‌بادی‌های IgA و IgG2 و گلیکوپروتئین I افزایش یافته داشتند. افزایش طولانی مدت و جزئی ترومبوسیتین فعال نیز رخ داده بود؛ علاوه بر این، زمان واکنش پروترومبین افزایش یافته بود (طولانی شدن زمان مسیر انعقاد خارجی خون)، اما ضد انعقاد لوپوس نداشتند (ضد انعقاد لوپوس باعث افزایش توانایی خون افراد در لخته شدن است). دو نفر از ۳ بیمار، ترومبوسیتوپنی و همه پروتئین واکنش C بالایی داشتند. این پروتئین با فسفوکولین موجود در غشای لنفوسیت‌های T ترکیب شده و از فعال شدن لنفوسیت T توسط آنتی‌ژن‌ها جلوگیری می‌کند (۲۳). در تحقیقات قبلی نیز، ارتباط آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید با عفونت‌های ویروسی؛ به ویژه HIV-1 و هپاتیت C ثابت شده است، به طوری که زیر گروهی از آن‌ها با وقایع ترومبوز مرتبط هستند (۳۶).

در مقابل، اپیدمی کووید-۱۹، همچنین می‌تواند با عواملی مرتبط باشد که به طور بالقوه می‌توانند بروز سکتة مغزی را کاهش دهند. به عنوان مثال، کاهش قابل توجه آلودگی در کشورهای مختلف در طی بیماری همه‌گیر گزارش شده است (۳۴). آلودگی با افزایش خطرات قلبی و عروقی و سکتة مغزی همراه است و کاهش آن می‌تواند به طور بالقوه در مقابل سکتة مغزی، محافظت ایجاد کند (۳۵).

دلیل شیوع بیشتر سکتة مغزی مرتبط با عفونت کووید-۱۹ در مردان: ویروس SARS-CoV-2 از طریق ساختار اسپایک خود به ACE2 متصل می‌شود. ACE2 در سلول‌های عضلات صاف و آندوتلیال مغز انسان و نورون‌های سایر پستانداران مانند موش بیان می‌شود (۱۵). بیان بیش از حد ACE2 در سلول‌های عصبی یا سلول‌های اجدادی آندوتلیال سبب حفاظت مغز در برابر سکتة مغزی ایسکمی است (۳۲). SARS-CoV-2 از طریق آندوسیتوز سبب کاهش ACE2 در سطح غشاء می‌شود. با توجه به اینکه ACE2 آنژیوتانسین را از آنژیوتانسین II تولید می‌کند، با کاهش ACE2 و افزایش آنژیوتانسین II، آنژیوتانسین II تعادل را به سمت انقباض عروقی هدایت می‌کند و عملکرد آندوتلیال را در اندام‌هایی مانند قلب و مغز بدتر می‌کند؛ که احتمال وقوع سکتة مغزی در این شرایط افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، بیان ACE2

پاتوفیزیولوژی چندوجهی کووید-۱۹ ممکن است مسیر را برای غلبه بر همه‌گیری بیماری؛ از طریق تغییر رویکرد درمانی به سمت ترکیب وقایع عصبی و تنفسی که منجر به نتایج دارویی مؤثرتری خواهد شد، هدایت کند. مقرون به صرفه بودن و پتانسیل تشخیصی معیارهای تازه ظاهر شده، مانند علائم عصبی در افراد با سابقه تماس با بیماران مثبت SARS-CoV-2 و اختلال در عملکرد طعم و بو، باید در مطالعات آینده، مورد بررسی قرار گیرند. همچنین، با در نظر گرفتن تظاهرات عصبی این بیماری، نیاز به ایجاد ابزارهای جدید ردیابی برای بهبود درک اثر متقابل درگیری CNS و سایر ارگان‌ها توسط کووید-۱۹ ضروری است.



شکل-۲. مکانیسم‌های بالقوه زمینه ساز تظاهرات عصبی در کووید-۱۹ براساس شواهد موجود. دو مسیر برای درگیری عصبی کووید-۱۹ وجود دارد: الف) SARS-CoV-2 می‌تواند سیستم عصبی را از طریق مسیرهای مستقیم، با هدف قرار دادن پیازبویایی، CNS و گیرنده‌های ACE2 درگیر کند. ب) SARS-CoV-2 از طریق مسیر خونی، سیستم ایمنی را غیرفعال می‌کند و سیتوکین‌های ثانویه و ایمونوگلوبین‌ها سیستم عصبی را مختل می‌کنند.

نتیجه‌گیری

با توجه به ابعاد جهانی بیماری همه‌گیر عفونت کووید-۱۹، نگرانی در مورد پیامدهای احتمالی بلندمدت کووید-۱۹ بر سیستم عصبی احساس می‌شود. واکنش‌های التهابی سیستمیک و یا مغزی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 ممکن است مکانیسم‌های طولانی مدتی را آغاز کند که نتیجه آن، افزایش گسترده اختلالات عصبی است. براین اساس، پیشنهاد می‌شود که پیگیری بیماران کووید-۱۹ شامل ارزیابی دقیق بالینی؛ و تصویربرداری و بررسی‌های عصبی باشد. بررسی علائم عصبی عفونت کووید-۱۹

و بروز علائم GBS تقریباً ۱۰ روز بود. بیشتر بیماران مبتلا به خواب‌رفتگی و گزگز اندام و پلی نوروپاتی التهابی حاد بودند. ایجاد پلی نوروپاتی آکسونال در زمینه عفونت ویروسی نشان می‌دهد که ویروس می‌تواند از طریق تقلید سیستم ایمنی باعث یک واکنش التهابی عصبی شود یا بخشی از یک سندرم پاسخ التهابی باشد. با این حال، مکانیسم نوروپاتی مربوط به SARS-CoV-2 کاملاً شناخته شده نیست.

بحث

بیماری‌های عصبی انسان غالباً فرآیندی تدریجی را شامل می‌شوند که در برخی موارد طی چندین دهه تکامل می‌یابند. در حال حاضر، SARS-CoV-2، تعداد زیادی از افراد سراسر جهان را آلوده کرده است و یا به زودی آلوده خواهد کرد. بیشتر کروناویروس‌ها دارای ساختارهای مشابه و مسیرهای عفونی مشابهی هستند؛ از این رو، مکانیسم‌های آسیب سلولی که قبلاً برای سایر کروناویروس‌ها شناسایی شده‌اند ممکن است در مورد SARS-CoV-2 نیز کاربرد داشته باشند. کرونا ویروس‌های انسان همیشه محدود به دستگاه تنفسی نیستند. آنها می‌توانند به CNS حمله کنند. شواهد و مدارک در حال رشد نشان می‌دهند که تهاجم نورونی و نوروتروپیسیم یکی از ویژگی‌های مشترک ویروس‌های انسانی است (۱۰،۲۱،۲۶،۴۶،۴۷،۵۱). فراوانی بیشتر علائم مرتبط با CNS در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با مشکلات شدیدتر نسبت به وضعیت نرمال، نشان می‌دهد که بیماری‌زایی بالای SARS-CoV-2 ممکن است به دلیل پتانسیل بالای تهاجم عصبی آن باشد (۳۲،۳۵،۴۷). از بین رفتن حواس بویایی و چشایی، آنفالوپاتی، MS، دردهای عصبی، مننژیت، سندرم گیلین باره و سکنه مغزی از جمله عوارضی هستند که تحت تاثیر عفونت کووید-۱۹ ایجاد شده و یا تشدید می‌شوند (۱۰،۱۵،۲۱،۴۶،۵۰). بیماران مبتلا به کووید-۱۹، ممکن است دچار نقایص هیپوکسی، متابولیک و الکترولیت شوند (۴۶). از این رو انتظار می‌رود که در این بیماران تشنج حاد و صرع رخ دهد. مطالعات CSF تا حدودی، برای درک بهتر نوروتروپیسیم SARS-CoV-2 و ارزیابی اینکه آیا تاثیر ویروس بر روی CNS از طریق عفونت مستقیم است یا از طریق اثرات ثانویه مربوط به افزایش سیگنالینگ التهابی، ضروری خواهد بود (در شکل ۲، برخی از مکانیسم‌های عفونت سیستم عصبی و عواقب عصبی ناشی از SARS-CoV-2، خلاصه شده است). از آنجاکه یافته‌های بیماری‌های عصبی و سایر عفونت‌های ویروسی نشان می‌دهند که واسطه‌های التهابی سیستمیک ممکن است از طریق اختلال در عملکرد BBB به CNS دسترسی داشته باشند، ممکن است التهاب سیستمیک ناشی از کووید-۱۹ به فرآیندهای عصبی التهابی کمک کرده و حساسیت به سندرم‌های عصبی را افزایش دهد؛ بنابراین، عفونت‌های CNS ممکن است باعث پیشرفت بیماری عصبی در افراد در معرض خطر شود (۲۳،۲۴،۳۲،۳۴). بر این اساس، درک

نقش نویسندگان: نویسنده با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرد.

تضاد منافع: نویسنده تصریح می‌کند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع:

1. of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4): 536. [doi:10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z)
2. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Archives of academic emergency medicine*. 2020; 8(1). [doi:10.1371/journal.pone.0241265](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241265)
3. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105951.. [doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105951](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951)
4. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020:1-6.. [doi:10.1007/s12098-020-03263-6](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6)
5. Vallamkondu J, John A, Wani WY, Ramadevi S, Jella KK, Reddy PH, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020:165889.. [doi:10.1016/j.bbadis.2020.165889](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165889)
6. Reinholz M, French L. Medical education and care in dermatology during the SARS-CoV2 pandemic: challenges and chances. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*2020.. [doi:10.1111/jdv.16391](https://doi.org/10.1111/jdv.16391)
7. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annual review of virology*. 2020;7. [doi:10.1146/annurev-virology-012420-022445](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445)
8. Su Z, Wu Y. A multiscale and comparative model for receptor binding of 2019 novel coronavirus and the implication of its life cycle in host cells. *BioRxiv* 2020. [doi:10.1101/2020.02.20.958272](https://doi.org/10.1101/2020.02.20.958272)
9. Degen C, Lenarz T, Willenborg K, editors. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia. *Mayo Clin Proc*; 2020: Elsevier. [doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.034](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.034)
10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020:1-11.
11. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163-9. [doi:10.1159/000453066](https://doi.org/10.1159/000453066)
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia

ممکن است گامی در جهت درک بهتر رفتار متغیر ویروس باشد و از شیوع بیشتر این بیماری جلوگیری می‌کند.

تشکر و قدردانی: بدین‌وسیله، از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فرهنگیان تقدیر و تشکر می‌شود.

- in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020. [doi:10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
13. Cabirac GF, Soike KF, Zhang J-Y, Hoel K, Butunoi C, Cai G-Y, et al. Entry of coronavirus into primate CNS following peripheral infection. *Microbial pathogenesis*. 1994;16(5):349-57.. [doi:10.1006/mpat.1994.1035](https://doi.org/10.1006/mpat.1994.1035)
14. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12(1):14. [doi:10.3390/v12010014](https://doi.org/10.3390/v12010014)
15. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R373-R81 [doi:10.1152/ajpregu.00292.2006](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006)
16. Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, Chaudhry S, Cutforth T, Franks KM, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(12):6708-16. [doi:10.1073/pnas.1911097117](https://doi.org/10.1073/pnas.1911097117)
17. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Chemistry*. 2003;49(12):2108. [doi:10.1373/clinchem.2003.025437](https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025437)
18. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1992;7(2):153-8. [doi:10.1002/mds.870070210](https://doi.org/10.1002/mds.870070210)
19. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020:116832.. [doi:10.1016/j.jns.2020.116832](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832)
20. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018;12:386. [doi:10.3389/fncel.2018.00386](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386)
21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-90. [doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
22. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS, editors. Association of chemosensory dysfunction and کووید-۱۹ in patients presenting with influenza-like symptoms. *International forum of allergy & rhinology*; 2020: Wiley Online Library. [doi:10.1002/alr.22579](https://doi.org/10.1002/alr.22579)

23. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
24. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *Journal of Medical Virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25903
25. Pavlidis P, Cámara RJ, Kekes G, Gouveris H. Bilateral taste disorders in patients with Ramsay Hunt syndrome and Bell palsy. *Annals of neurology*. 2018;83(4):807-15. doi:10.1002/ana.25210
26. Cheng J, Huang C, Zhang G, Liu D, Li P, Lu C, et al. Epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia in Henan. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua Jiehe he Huxi Zazhi= Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020;43:E027-E.
27. Li X, Zhang C, Liu L, Gu M. Existing bitter medicines for fighting 2019-nCoV-associated infectious diseases. *The FASEB Journal*. 2020;34(5):6008-16. doi:10.1096/fj.202000502
28. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G, editors. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in کووید-۱۹ patients. *International forum of allergy & rhinology*; 2020: Wiley Online Library. doi:10.1002/alr.22593
29. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of کووید-۱۹. *Journal of medical virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25826
30. Pan H-R, Tian M, Xue J-B, Li S-M, Luo X-C, Huang X, et al. Mammalian Taste Bud Cells Utilize Extragemmal 5-Hydroxy-L-Tryptophan to Biosynthesize the Neurotransmitter Serotonin. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:461. doi:10.3389/fncel.2018.00461
31. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and. *Lancet*. 2020;6736(20):19-20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
32. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation research*. 2020;126(10):1443-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
33. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020:201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
34. Popovich N. Watch the Footprint of Coronavirus Spread Across Countries-The New York Times. *The New York Times*. 2020.
35. Bejot Y, Reis J, Giroud M, Feigin V. A review of epidemiological research on stroke and dementia and exposure to air pollution. *International Journal of Stroke*. 2018;13(7):687-95. doi:10.1177/1747493018772800
36. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo M, Pinto-Patarroyo G, Suarez-Almazor M. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520-31. doi:10.1177/0961203316640912
437. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clinics in perinatology*. 2004;31(3):501. doi:10.1016/j.clp.2004.03.019
38. Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life sciences*. 2005;78(5):431-41. doi:10.1016/j.lfs.2005.09.012
39. Blum S, McCombe PA. Genetics of Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): current knowledge and future directions. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2014;19(2):88-103.
40. Pryce-Roberts A, Talaei M, Robertson N. Neurological complications of COVID-19: a preliminary review. *Journal of Neurology*. 2020:1. doi:10.1007/s00415-020-09941-x
41. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):383-4. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
42. Flemming A. Nano-adjuvant: double TLR stimulation is the key. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(4):259-..doi:10.1038/nrd3426
43. Menezes V, Malek A, A Keelan J. Nanoparticulate drug delivery in pregnancy: placental passage and fetal exposure. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011;12(5):731-42. doi:10.2174/138920111795471010
44. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
45. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
46. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.m1091
47. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMc2008597
48. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817
49. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for کووید-۱۹ associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. doi:10.1111/jth.14828
50. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* 2020:1-13. doi:10.1007/s00415-020-09974-2
50. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study 2020 doi:10.2139/ssrn.3544840.