


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## COVID-19: a literature review

Greta Mitkutė<sup>1</sup>, Mantas Guzevičius<sup>1</sup>, Unė Krasauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuania University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

The coronavirus (COVID-19) infection caused a global crisis. The infection spread worldwide 3 months after the first case of new virus was registered and it affected more than 110 countries. COVID-19 became the focus of the community, media, politics and the field of medicine. This literature review discusses the main peculiarities of the COVID-19 infection.

Three of seven known species of coronavirus are responsible for infections in humans. The reviewed COVID-19 is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and spreads by air-droplets. COVID-19 manifests by fever and dry cough, accompanied by dyspnea, and fatigue. Most of the cases are mild, asymptomatic and proceed without any complications. Severe cases are mostly in elderly patients or those with chronic concomitant diseases and they require an additional supply of oxygen in order to maintain respiratory function. Diagnostic is complicated by the fact, that the infection has no specific signs. COVID -19 is diagnosed by performing microbiological tests from pus, nasopharynx, bronchial or tracheal secretion using a polymerase chain reaction (PCR). Laboratory and clinical trials are underway to develop anti-viral drugs against SARS-CoV-2 because there is still no specific treatment. Pneumonia and acute severe respiratory distress syndrome are the main lethal complications, especially among the elderly. The infection may also lead to shock, acute damage of the kidneys, liver or heart. Because of the massive spread of the virus, it is necessary to take all possible measures in order to stop it. Restriction of human contact, isolation for feverish or those who returned from high risk countries is one of the main means of prevention. It is significant to follow all recommendations provided by health care facilities in order to protect yourself and others.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, infection, pneumonia.

## COVID-19: literatūros apžvalga

Greta Mitkutė<sup>1</sup>, Mantas Guzevičius<sup>1</sup>, Unė Krasauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Koronavirusinė (COVID-19) infekcija sukėlė globalią krizę. Praėjus trims mėnesiams nuo pirmojo užfiksuoto naujo viruso atvejo, infekcija pasklido po visą pasaulį. Pasaulio sveikatos organizacijos paskelbta pandemija paveikė daugiau nei 110 šalių. COVID-19 tapo visuomenės, žiniasklaidos, politikos ir medikų dėmesio centru. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami pagrindiniai COVID-19 infekcijos ypatumai.

Iš septynių žinomų koronaviruso atmainų, trys gali sąlygoti infekcijas žmonėms. Straipsnyje apžvelgiama COVID-19 sukelia sunkus ūmus respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SŪRS-CoV-2). Juo užsikrečiama oro lašeliniu būdu, liečiant užterštus paviršius bei oraliu - fekaliniu keliu. COVID-19 simptomatika pasireiškia karščiavimu, sausu kosuliu su dusuliu bei nuovargiu. Didžioji dalis atvejų yra lengvi, besimptomiai bei nesukeliantys komplikacijų. Likusią dalį sudaro sunkesni atvejai. Dažniausiai tai vyresni ar sergantys gretutinėmis lėtinėmis ligomis pacientai, kurių kvėpavimo palaikymui neretai būtinas papildomas deguonies tiekimas. Ligos simptomai nėra specifiniai COVID-19 infekcijai ir gali būti panašūs į gripo požymius. Taip pat ligos diagnostiką apsunkina ir tai, jog infekcija gali sukelti ir nespecifinius virškinamojo trakto sutrikimus. COVID-19 diagnozuojama atliekant mikrobiologinį tyrimą paėmiant mėginį iš pūlių, nosiaryklės, bronchų ar trachejos ir laboratorijoje atliekant polimerazės grandininę reakciją (PGR). Nustačius šią infekciją pacientams taikomas simptominis gydymas ir deguonies terapija, kadangi specifinio gydymo dar nėra. Šiuo metu yra atliekami laboratoriniai ir klinikiniai tyrimai, siekiant sukurti antivirusinius vaistus, veiksmingus prieš SŪRS-CoV-2 sukėlėją. Pagrindinės ir ypač vyresniame amžiuje mirtinos komplikacijos yra pneumonija ir ūmus progresuojantis respiracinis distreso sindromas. Infekcija taip pat gali sukelti šoką, antrines infekcijas, ūmius inkstų, kepenų ar širdies pažeidimus. Dėl masinio viruso paplitimo rekomenduojama imtis visų įmanomų priemonių, siekiant sustabdyti infekcijos plitimą. Viena pagrindinių priemonių galinčių tai sustabdyti yra žmonių kontakto ribojimas. Ypač svarbu izoliuoti visus, kurie karščiuoja, buvo išvykę į didelės rizikos šalis ar turėjo kontaktą su grįžusiais iš tų šalių. Siekiant apsaugoti save ir kitus svarbu laikytis sveikatos priežiūros įstaigų teikiamų rekomendacijų.

**Raktiniai žodžiai:** COVID-19, koronavirusas, SŪRS-CoV-2, infekcija, pneumonija.

## Ivadas

Koronavirusinė (COVID-19) infekcija yra virusinė kvėpavimo takų liga, sukelta sunkaus ūmaus respiracinio sindromo koronaviruso 2, SŪRS-CoV-2 (angl. *SARS-CoV-2*) ir plinta oro lašeliniu ar kontaktiniu būdu. Nuo pirmojo jos protrūkio Uhano provincijoje, Kinijoje 2019 metų gruodžio mėnesį, infekcija išplito visame pasaulyje, o kovo 11 dieną atvejų skaičiui viršijus 118000 Pasaulio Sveikatos Organizacija (toliau – PSO) paskelbė COVID-19 pandemiją, kuri paveikė daugiau nei 110 šalių visame pasaulyje (1). Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia literatūra, nagrinėjanti svarbiausius COVID-19 infekcijos ypatumus.

## Epidemiologija

PSO duomenimis, 2020 m. balandžio 12 dieną visame pasaulyje jau buvo patvirtinta 1,7 milijono žmonių, sergančių COVID-19 infekcija. Net ir praėjus trims mėnesiams nuo pirmųjų atvejų, matomas sergančiųjų skaičiaus eksponentinis augimas. Tuo tarpu Europos gyventojai sudaro daugiau nei pusę užsikrėtusiųjų, t.y. 880 tūkstančių. Mirusiųjų skaičius didėja taip sparčiai kaip ir užsikrėtusiųjų. Iki balandžio 12 dienos jau buvo užfiksuota 105 tūkstančiai mirčių visame pasaulyje, o daugiausiai jų Italijos regione ir siekia 19,4 tūkstančių.

Pirmasis COVID-19 infekcijos protrūkis nustatytas 2019 metų gruodžio mėnesį Uhano mieste, Kinijoje (2). Nuo sausio 30 dienos, kai buvo užfiksuotas

pirmasis atvejis Tibete, sergančiųjų skaičius pasiekė beveik 45 tūkstančius visoje Kinijoje vos per 12 dienų, o mirtingumas – 2.3 %. Didžiausias sergamumo pikas Kinijoje pasiektas vasario 12 dieną, kai buvo nustatyta 15 tūkstančių užsikrėtusių. Didžioji dalis pacientų buvo 30–79 metų amžiaus (3). Pastaruoju metu dar didesni koronaviruso protrūkiai stebimi Amerikoje, Italijoje, Ispanijoje, Vokietijoje, Prancūzijoje ir Irane (3,4). PSO duomenimis, šalys, kuriose yra patvirtintas didžiausias užsikrėtusių pacientų skaičius yra Amerika (29%), Ispanija (9.5%) ir Italija (8.9%). Didžiausias mirtingumas nuo šios infekcijos stebimas Italijoje (19,4 tūkst.), Amerikoje (18,5 tūkst.) ir Ispanijoje (16,3 tūkst.).

Lietuvoje yra patvirtinti 1026 koronaviruso ligos atvejai, viso ištirta 38 tūkstančiai simptomus jaučiančių žmonių. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras pranešė, kad pasveiko 54 pacientai, o 22 žmonės mirė. Daugiausiai mirusiųjų yra Klaipėdos ir Vilniaus apskrityse (5).

## Patogeneizė

Koronavirusų šeima yra kapsulė bei viengrandę RNR turintys virusai, dažniausiai sukeliantys lengvus viršutinių kvėpavimo takų simptomus. Iš septynių koronaviruso atmainų, trys žmonėms gali sukelti komplikuotas infekcijas: sunkus ūmus respiracinio sindromo koronavirusas SŪRS-CoV (angl. *SARS-CoV*), artimųjų rytų respiracinio sindromo koronavirusas ARRS-CoV (angl. *MERS-CoV*) bei sunkus ūmus respiracinio sindromo koronavirusas 2

SŪRS-CoV-2 (angl. *SARS-CoV-2*), kuris ir sukelia COVID-19 (6,7). SŪRS-CoV-2 yra sudarytas iš 4 struktūrinių baltymų: spyglio (S), apvalkalo (E), membranos (M) ir nukleokapsidės (N). S baltymas atsakingas už viruso patekimą į ląsteles, todėl yra svarbiausias ligos patogenezėje (8). Virusas patenka į žmogaus organizmą oro lašelinio būdu čiaudint, kosėjant ar kalbant, liečiant užterštus paviršius bei oraliu-fekaliniu keliu. Tuomet SŪRS-CoV-2 S baltymas prisijungia prie angiotenziną konvertuojančių fermentų 2 (AKF-2), randamų žarnyno, inkstų, kraujagyslių epitelinėse bei 2 tipo plaučių alveolinėse ląstelėse (6,9), aktyvuojama uždegiminė kaskada apatiniuose kvėpavimo takuose, vyksta AKF-2 skilimas bei S baltymo aktyvavimas. Virusas patekimas į ląstelę aktyvuoja šeimininko organizmo imuninę atsaką, o antigeną pateikiančios ląstelės inicijuoja uždegiminę kaskadą (10).

### Rizikos veiksniai

Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras (toliau – angl. CDC) išskiria šias žmonių grupes, kurioms yra didesnė sunkių COVID-19 infekcijos komplikacijų rizika:

- vyresni nei 65 metų amžiaus;
- gyvenantys slaugos namuose ar gydomi slaugos ligoninėje;
- turintys gretutinių ligų, ypač kai jos blogai kontroliuojamos: lėtinė plaučių liga ar vidutinio sunkumo/sunki astma, taip pat sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis, imunosupresiniais asmenys (po organo ar kaulų čiulpų persodinimo,

rūkantys, sergantys ŽIV ar AIDS, ilgą laiką vartojantys gliukokortikoidus ar kitus imuninėtą silpninančius vaistus, onkologiniai pacientai), sergantys cukriniu diabetu bei lėtine inkstų liga;

- nutukę, ypač kai  $KMI \geq 40$   $kg/m^2$  (6,11,12).

### Klinika

Dažniausiai pasireiškiantys COVID-19 simptomai yra karščiavimas, sausas kosulys su dusuliu ir nuovargis (4,13,14). Tokie pat simptomai pasireiškia ir jau anksčiau ištirtam betakoronavirusui (13). Inkubacinis laikas, kitaip dar vadinamas laikas nuo užsikrėtimo iki pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo, yra apie 6-7 dienos (14). Didžiausia grupė, kurią sudaro daugiau kaip 80% sergančiųjų, apima lengvus, besimptomius ir pneumonijos nesukėlusius atvejus (2,3). Užsikrėtusieji, kuriems jokie simptomai nepasireiškia, taip pat priskiriami prie potencialių infekcijos šaltinių (3). Kitą grupę sudaro 18% sunkių ir kritinių ligonių, kuriems reikalingas deguonies tiekimas kvėpavimui palaikyti. Joje didžioji dalis yra vyresni ar sergantys gretutinėmis lėtinėmis ligomis pacientai (2,3). Nors koronavirusas dažniausiai pasireiškia apatinių kvėpavimo takų sutrikimo simptomais, tačiau stebima ir viršutinių kvėpavimo takų pažeidimo klinika: rinorėja, pagausėjusi skreplių gamyba, čiaudėjimas ar gerklės skausmas. Taip pat gali būti stebimi nespecifiniai virškinamojo trakto simptomai tokie kaip vėmimas ar viduriavimas (2,13). Nors ligos simptomai yra žinomi, tačiau jie nėra

specifiniai COVID-19 infekcijai ir gali būti panašūs į gripo kliniką. Dar labiau diagnostiką apsunkina ir tai, kad apatinių kvėpavimo takų infekcija gali pasireikšti ir virškinamojo trakto sutrikimais (13).

### Diagnostika

Pasak CDC asmenys, kuriems reikia įtarti ir tirti dėl COVID-19 yra hospitalizuoti pacientai, sveikatos priežiūros specialistai bei rizikos grupėje esantys asmenys (vyresnio amžiaus, sergantys lėtinėmis ligomis, imunosupresiški). Taip pat tie, kuriems pasireiškė koronaviruso infekcijos simptomai bei visi asmenys, kurie per pastarąsias 2 savaites artimai kontaktavo su įtariamai užsikrėtusiu ar sergančiu COVID-19 žmogumi, ar buvo išvykę į užsienį (15). COVID-19 diagnozė patvirtinama atlikant mikrobiologinį tyrimą. Tamponu iš nosiaryklės (esant lengviems ar nesant simptomų), pūlių (kai pacientams pasireiškia produktyvus kosulys) arba bronchų ar trachejos sekreto (pacientams, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija) paimamas mėginys (1) ir laboratorijoje atliekama polimerazės grandininė reakcija (PGR). Šiuo metu tai vienintelis tyrimas, naudojamas patvirtinti koronavirusinę infekciją (16). Tačiau kovo pabaigoje kai kuriose šalyse pradėti ir greitųjų serologinių testų IgG bei IgM diagnostiniai bandymai antikūnų nustatymui (17–19). Pacientams, kuriems patvirtinta COVID-19, atliekami laboratoriniai bei radiologiniai tyrimai ir radiniai:

- bendras kraujo tyrimas: leukopenija, leukocitozė ir limfopenija (dažniausiai);

- biocheminis kraujo tyrimas: C reaktyvinio baltymo padidėjimas;
- uždegiminiai žymenys: LDH bei feritino padidėjimas;
- kepenų pažeidimo žymenys: ALT bei AST padidėjimas;
- krūtinės ląstos rentgenograma ir/ar KT: nespecifiniai radiniai, dažniausiai abipusės, periferinių plaučių dalių ir/ar bazalinės atipinės ar besiorganizuojančios pneumonijos požymiai.(15);

### Gydymas

Šiuo metu specifinio COVID-19 infekcijos gydymo nėra. Daugumai pacientų taikomas simptominis gydymas ir deguonies terapija. Tie, kuriems pasireiškia tik lengvi simptomai, gydomi namuose, o jei būklė sunki, pacientai hospitalizuojami, prireikus taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija, išskirtiniais atvejais gydoma pasveikusio asmens plazma ir imungobulinu G (21). Taip pat atliekama daugybė antivirusinių eksperimentinių vaistų klinikinių tyrimų (6). Tarp eksperimentinių vaistų paminėtini:

- Remdesiviras - naujas priešvirusinis vaistas, priklausantis nukleotidų analogų grupei, skirtas Ebolos ir Marburgo virusų sukeltų ligų gydymui. Remdesiviras taip pat pasižymi priešvirusiniu aktyvumu prieš kitus viengrandžius RNR virusus, tarp jų ir SŪRS-CoV-2 (22);
- Chlorokvinas ir hidroklorokvinas - plačiai naudojami gydyti maliariją ir tam tikras

autoimunines ligas, tačiau nustatyta, kad hidroksichlorokvinas gali žymiai sumažinti virusų skaičių žmogaus organizme, o jo poveikį sustiprina azitromicinas (23);

- Lopinaviras - ritonaviras - kombinuoti proteazės inhibitoriai, vartojami gydyti ŽIV infekciją, galimai stabdo SŪRS-CoV akyvumą in vitro (24);

-Tocilizumabas - rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas prieš IL-6 receptorių skirtas reumatoidiniam artritui gydyti. Šiuo metu tirama, ar jis gali padėti pacientams, kuriems nustatyta aukšta IL-6 koncentracija.

Kol kas tyrimai nėra baigti ir jokių išvadų apie šių vaistų saugumą bei veiksmingumą gydant bei užkertant kelią COVID-19 ligai nėra pateikiama. (6).

### **Komplikacijos**

Remiantis esama padėtimi daugumai koronavirusu užsikrėtusių pacientų prognozės esti pozityvios, kol tuo tarpu vyresnieji ir lėtinėmis ligomis sergantys pacientai susiduria su kritinėmis būklėmis. Tyrimų duomenimis pagrindinės komplikacijos yra pneumonija ir ūmus progresuojantis respiracinis distreso sindromas, todėl tokiems pacientams reikalinga intensyvosios terapijos gydytojų priežiūra ir invazinis mechaninis plaučių ventiliavimas dėl nepakankamo deguonies patekimo į plaučius ir į kraujotaką. Šie procesai gali sukelti nevaldomą citokinų išsiskyrimą lemiantį dauginį organų disfunkcijos sindromą ar septinį šoką (2,4). Nepaisant tinkamos priežiūros, pneumonija sukelta

SARS-CoV-2 yra siejama su 11 % didesne mirties rizika (4).

Žmogaus organizme įvairiuose audiniuose yra paplitę ACE<sub>2</sub> receptoriai. Į kraują patekę mikroorganizmai tokie kaip COVID-19 virusas išnešiojami po visą organizmą, neaplenkiant smegenų. Tokiuose organuose kaip plaučiai, širdis, inkstai, žarnynas ar smegenys yra ACE<sub>2</sub> receptorių ir visi minėti organai yra galimi COVID-19 viruso taikiniai. Atlikti tyrimai su gyvūnais rodo šio viruso galimybę sunaikinti neuronus patekus į smegenis per uoslės nervą, todėl nereikėtų atmesti galimybės, kad tai nevyksta ir žmogaus smegenyse (20).

Tarp užsikrėtusiųjų apart minėtų kvėpavimo takų ar smegenų komplikacijų, taip pat pasireiškia šokas, ūmus inkstų pažeidimas, reikalaujantis pakaitinės inkstų terapijos, aritmijos, širdies ir kepenų pažeidimai bei antrinės infekcijos. Nepalankios klinikinės baigtys pasireiškia greičiau kaip per 14 dienų vyresniems nei 65 metų pacientams, dažniau – vyrams su ūmiu respiraciniu distreso sindromu. Vyresniesiems reikalingas didesnis dėmesys ir priežiūra dėl silpnesnės imuninės sistemos (2,4).

### **Rekomendacijos**

Rekomenduojama imtis pačių griežčiausių priemonių viruso plitimui sustabdyti dėl labai greitai progresuojančios ir sunkiai valdomos padėties. Imantis drastiškų kontroliavimo priemonių rekomenduojama sumažinti judėjimą į kitas šalis ir miestus, ypač ten, kur yra viruso židiniai, reikėtų uždaryti šalių sienas, oro uostus, traukinių ir autobusų stotis, riboti viešąjį transportą.

Rekomenduojama atšaukti masinio susibūrimo renginius, mokymosi procesus perkelti į virtualią mokymosi aplinką, esant galimybei dirbti iš namų, tokiu būdu siekiant sumažinti žmonių kontaktą (25). Visi, kurie karščiuoja, buvo išvykę į didelės rizikos šalis ar turėjo kontaktą su grįžusiais iš tų šalių, turėtų būti izoliuojami keturiolikai dienų. Visi, net ir simptomų nejauciantys, turėtų dėvėti veido kaukę viešose erdvėse, neliesti veido, laikytis 2 metrų atstumo vienas nuo kito bei palaikyti rankų higieną, naudojant muilą ar dezinfekuojant (26). Koronavirusą galima veiksmingai inaktyvuoti naudojant dezinfekavimo priemones, turinčias 62–71% etanolio, 0.5% vandenilio peroksidadą ar 0.1% natrio hipochloritą (4).

#### Išvados

COVID-19 yra viena grėsmingiausių virusinių infekcijų. Pavojų visuomenei kelia didelis užkrečiamumas ir greitas ligos plitimas pasauliniu mastu. Kasdien yra imami mėginiai, siekiant nustatyti naujus infekcijos atvejus. Diagnostiką apsunkina tai, jog susirgimas neturi vien jam būdingų klinikinių požymių, kurie leistų iš karto įtarti COVID-19. Nors mirtingumas nuo šios ligos nėra didelis, tačiau laiku nediagnozuota infekcija gali sąlygoti gyvybei grėsmingas būkles ar net mirtį. Ypatingai didelė grėsmė kyla vyresniems ar sergantiems gretutinėmis lėtinėmis ligomis pacientams. O simptominio gydymo taikymas nevisada yra pakankamas užsikrėtusiems koronavirusu. Norint išvengti greitai didėjančių sergančiųjų ir mirusiųjų skaičių, ypač svarbu

laikytis sveikatos priežiūros įstaigų išleistų rekomendacijų.

#### Literatūros šaltiniai:

1. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Apr;
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
3. Duan G. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.* 2020;1–17.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;55(3):105924. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
5. “Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos.” Covid-19 užsikrėtusieji Lietuvoje. 2020;388. Available from: <https://sam.lrv.lt/koronavirusas>
6. McIntosh K. Coronavirus disease 2019

- (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention - UpToDate.
7. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. 2020;
  8. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635–64.
  9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):875–9.
  10. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Nasser AD, Kasasbeh GA, Salameh DM. Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020;9(3):1–14.
  11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
  12. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness | Coronavirus | COVID-19 | CDC.
  13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;(February):102433. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
  14. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* [Internet]. 2020;80(4):401–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
  15. Clinical Specimens: Novel Coronavirus (2019-nCoV) | CDC.
  16. Branch RV. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus Centers for Disease Control and Prevention , Respiratory Viruses Branch , Division of Viral Diseases. 2020;1–12.
  17. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid. 2020;2019(January):1–7.
  18. U.S. Food & Drug Administration. Determination of a Public Health Emergency and Declaration that Circumstances Exist Justifying Authorizations Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3 . 2020;2:1–8.
  19. Xiao SY, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020;92(5):464–7.
  20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic



- Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;0–3.
21. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
22. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
23. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;
24. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19. *J Chinese Med Assoc*. 2020 Apr;1.
25. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect* [Internet]. 2020;22(2):80–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>
26. Sohrabi C, Alsafi Z, O’Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* [Internet]. 2020;76(February):71–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>