

Review

A review of COVID-19 in children

Azin Hajjalibeig¹, Kosar Jafari Savadkouhi¹, Leila Shahbaznejad¹, Fatemeh Hosseinzadeh¹, Mohammad Sadegh Rezai^{1*}

1. Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*.Corresponding Author: E-mail: drmsrezai@yahoo.com

(Received 21 April 2021; Accepted 23 August 2021)

Abstract

In 2019-2020, a new coronavirus called SARS-CoV-2 was identified as the cause of several acute respiratory infections named COVID-19. So far, more than 200 million cases of the disease have been reported. The disease is transmitted mainly through secretions and large and small respiratory droplets, and even very small particles suspended in the air or direct contact. Transmission of the infection occurs 2-3 days before the onset of the symptoms till 7-14 days after that. Contact within 2 to 14 days of the onset of symptoms with an infected person can cause infection. In children, symptoms usually appear between 2-14 days after sick contact. Although the course of the disease in children is much milder than in adults and most of the children are asymptomatic, mild symptoms similar to the common cold including fever, lethargy, fatigue, loss of appetite, cough and rhinorrhea, or gastrointestinal symptoms such as vomiting, diarrhea and abdominal pain are common complications in children. Skin manifestations include generalized maculopapular rash, petechiae, and urticaria, and the involvement of a variety of mucosal surfaces is seen. In a small number of patients, involvement of the heart and other organs including cardiac, skin, ... occur in the second stage, as a syndrome related to COVID-19 called Multisystem-inflammatory syndrome-in children (MIS-c). Based on the probability of isolation of COVID-19 specific virus or antibody, radiological findings of the lung or other clinical signs, close contact with a suspected patient or a definite patient, the diagnosis of the disease is divided into three groups: definite, probable and suspicious. Suspected cases have symptoms and probable cases have radiological changes suggesting disease. The best way to diagnosing is RT-PCR. Stool RT-PCR is also helpful in patients with diarrhea. Chest imaging is performed according to the patient's condition. Proper quarantine is required in infected people to prevent transmission of the infection. Covid-19 infection and disease, like most viral diseases, have no specific treatment. Supportive treatment of the symptomatic patients is supplying water-electrolyte and calories. In severe forms of the disease, non-specific antiviral drugs such as remdesivir or favipiravir, etc., other alternative therapies such as corticosteroids and IVIG, etc are used in addition to oxygen therapy and supportive treatment. To prevent the disease, in addition to appropriate social distancing and using masks and gloves, several vaccines have been proposed, none of which have been recommended under the age of 18.

Keywords: Children, COVID-19, Social distance, RT-PCR.

ClinExc 2021;11(Special Issue):29-43 (Persian).

مروری بر بیماری کووید-۱۹ در کودکان

آذین حاجی علی‌بیگ، کوثر جعفری سوادکوهی^۱، لیلا شهبازنژاد^۱،
فاطمه حسین‌زاده^۱، دکتر محمدصادق رضایی^{۱*}

چکیده

در سال ۲۰۲۰-۲۰۱۹ کروناویروس جدیدی به‌عنوان عامل عفونت‌های حاد تنفسی متعددی به نام SARS-CoV-2 تحت عنوان COVID-19 شناخته شد. تا به حال بیش از ۲۰۰ میلیون مورد بیماری گزارش شده است. بیماری عمدتاً از طریق ترشحات و قطرات درشت و ریز تنفسی و حتی ذرات بسیار ریز معلق در هوا و یا تماس مستقیم انتقال می‌یابد. انتقال عفونت ۲-۳ روز قبل الی ۱۴-۷ روز پس از بروز نشانه‌های بیماری عارض می‌گردد. تماس طی ۱۴-۲ روز از شروع علائم در فرد مبتلا می‌تواند فرد را در معرض ابتلا قرار دهد. علائم در کودکان معمولاً بین ۱۴-۲ روز بعد از تماس ظاهر می‌شود. اگرچه سیر بیماری در کودکان بسیار ملایم‌تر و خفیف‌تر از بالغین می‌باشد و اکثر کودکان بدون علامت هستند ولی علائم خفیف مشابه سرماخوردگی شامل؛ تب، بی‌حالی، خستگی، بی‌اشتهایی، سرفه و رینوره و یا علائم گوارشی به‌صورت؛ استفراغ، اسهال و درد شکم از مشکلات شایع کودکان است. درگیری پوستی به‌صورت راش ماکولوپاپولر منتشر، پستی و کھیر بوده و درگیری انواع سطوح مخاطی دیده می‌شود. در تعداد کمی از بیماران درگیری قلبی و سایر اعضای بدن به‌صورت درگیری قلبی، پوستی و... در مرحله دوم بیماری به‌صورت سندرم وابسته به کووید-۱۹ به نام Multisystem-inflammatory syndrome (MIS-c) اتفاق می‌افتد. بر مبنای احتمال جداسازی ویروس یا آنتی‌بادی اختصاصی، یافته‌های رادیولوژیکی ریه و یا سایر نشانه‌های بالینی، تماس نزدیک با بیمار مشکوک یا بیمار قطعی مبتلا، تشخیص بیماری به سه گروه؛ قطعی، محتمل و مشکوک دسته‌بندی می‌شود. موارد مشکوک دارای علائم و موارد محتمل دارای تغییرات رادیولوژیکی مطرح‌کننده بیماری هستند. بهترین روش تشخیص بیماری RT-PCR نازوفارنکس است. در بیماران دچار اسهال RT-PCR مدفوع نیز کمک‌کننده است. تصویربرداری قفسه سینه بر حسب بیمار انجام می‌شود. برای جلوگیری از انتقال عفونت، در افراد مبتلا انجام قرنطینه مناسب لازم است. عفونت و بیماری کووید-۱۹ مانند عمده موارد بیماری‌های ویروسی درمان اختصاصی ندارد. درمان بیماران در موارد علامت‌دار حمایتی با تأمین آب، الکترولیت‌ها و کالری مناسب می‌باشد. در موارد شدید بیماری، علاوه بر اکسیژن درمانی و درمان حمایتی از داروهای غیراختصاصی ضد ویروسی مانند رمدسیویر یا فاپییراویر و... درمان جایگزینی دیگر مانند کورتیکواستروئید و IVIG و... استفاده می‌شود. جهت پیشگیری از بیماری، علاوه بر رعایت فاصله مناسب اجتماعی و استفاده از ماسک و دستکش، واکسن‌های متعددی مطرح شده‌اند که تاکنون هیچ‌یک در سن زیر ۱۸ سال توصیه نشده‌اند.

واژه‌های کلیدی: کودکان، کووید-۱۹، پیشگیری، RT-PCR، MIS-C، واکسن.

۱. مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۴/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱

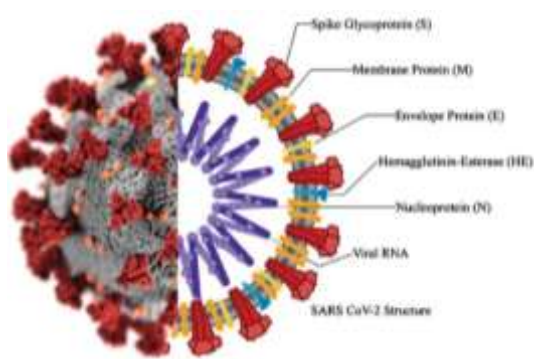
مقدمه

این عوارض و عواقب تهدیدکننده حیات در کودکان مورد توجه ویژه قرار گرفت (۴).

ویروس‌شناسی کروناویروس

کروناویروس، ویروس پوشش‌دار متوسط تا بزرگ با اندازه ۸۰-۲۲۰ nm، دارای RNA تک‌رشته‌ای است که نام‌گذاری آن به دلیل وجود زوائد سطحی تاج مانند آن است. شواهد زیادی مبنی بر وجود ذخایر حیوانی آن وجود دارد. گرچه در انسان‌ها و سایر پستانداران مانند سگ، گربه، خوک، پرندگان و ... یافت می‌شود. به نظر می‌رسد مخزن اصلی آن خفاش‌ها باشند و گاهی انسان به‌عنوان میزبان حد واسط آلوده می‌شود (۱). چهار نسل از کروناویروس به نام‌های آلفا، بتا، گاما و دلتاویروس وجود دارند. عامل ایجاد SARS-CoV-2 از نسل بتاکروناویروس است.

از سال ۱۹۳۰ کروناویروس به‌عنوان یک پاتوژن حیوانی شناسایی شده بود. تا قبل از همه‌گیری سال ۲۰۰۳، ۴ نوع ویروس کرونا سبب انواع مختلف عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی عمدتاً به‌صورت سرماخوردگی در انسان گزارش شده بود. در سال ۲۰۰۳، SARS-CoV-2 به‌عنوان یک ویروس جدید مسئول طغیان عفونی حاد تنفسی به مدت ۹ ماه و باعث مرگ ۷۷۴ بیمار شد. همچنین در سال ۲۰۱۲ نوع دیگر این ویروس خصوصاً در شبه‌جزیره عربستان مسئول همه‌گیری بیماری تنفسی حاد منتقله از شتر به انسان با نام MERS گردید.



در اواخر سال ۲۰۱۹ و اوایل سال ۲۰۲۰ بیماری عفونی جدیدی خصوصاً با درگیری شدید ریوی ابتدا در چین و سپس در سایر نقاط جهان به نام SARS-CoV-2^۱ و COVID-19^۲ شیوع یافت. کروناویروس پاتوژن مهمی است که عامل ۱۵ درصد موارد سرماخوردگی‌ها و از علل بیماری‌های تنفسی دیگر مانند کروپ، برونشولیت، پنومونی و تشدید حمله آسم است. کرونا ویروس می‌تواند علاوه بر درگیری سیستم تنفسی، درگیری گوارشی و عصبی نیز ایجاد کند (۱).

از اپیدمی‌های قرن اخیر می‌توان به بیماری SARS^۳ در سال ۲۰۰۳ و بیماری MERS^۴ در سال ۲۰۱۲ به‌واسطه نوعی از کرونا ویروس، بیماری آنفلوآنزای نوع خوکی H1N1 در سال ۲۰۰۹-۲۰۱۰، درگیری با Ebola در سال ۲۰۱۴-۲۰۱۶، درگیری با ویروس Zika در سال ۲۰۱۵-۲۰۱۶ و بیماری اخیر کووید-۱۹ اشاره کرد (۲).

این ویروس سومین کروناویروسی است که در ۲ دهه گذشته با همه‌گیری و افزایش ناگهانی موارد بستری به دنبال بروز پنومونی و درگیری اعضای مختلف بدن تبدیل به نگرانی بزرگ جهانی شده است. کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ به دنبال بروز پنومونی‌های با علت ناشناخته در بیماران زیادی در شهر ووهان چین مطرح شد و تا جولای ۲۰۲۰ بیش از ۲۰۰ کشور را درگیر کرده است (۳).

این بیماری در کودکان با علائم خفیف‌تری تظاهر می‌کند ولی می‌تواند به ۴ حالت درگیری تنفسی، درگیری گوارشی، سندرم التهابی چند سیستمی (MIS-C)^۵ و تب و راش بروز کند. گرچه در ابتدای شیوع بیماری موارد خفیفی گزارش شد، در ادامه روند بیماری موارد شدید MIS-C^۶ و PIMS^۶ دیده شد. به دنبال

۱. SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

۲. COVID-19: Coronavirus Disease 2019

۳. SARS: Severe acute respiratory syndrome

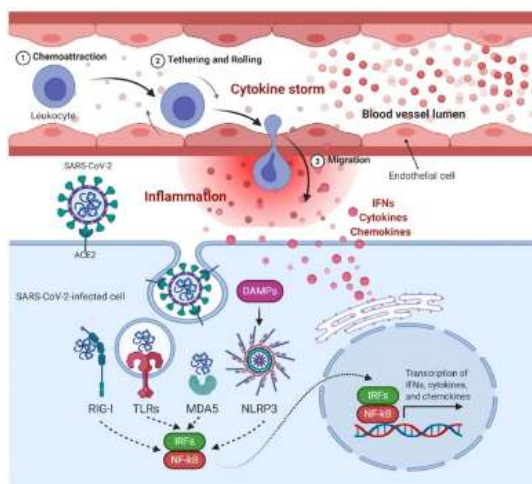
۴. MERS: Middle East Respiratory Syndrome

۵. MIS-C: Multisystem-inflammatory syndrome

۶. PIMS: Pediatric inflammatory multisystem syndrome

بیماری شدید همراه با لنفوپنی و التهاب سیستمیک کنترل نشده‌ای که منجر به نارسایی ارگان‌ها و مرگ می‌شود، طوفان سیتوکینی نام دارد. علاوه بر آسیب شدید به اندوتلیوم عروق، واسکولیت و آتروفی ثانویه بافت‌های لنفاوی هم دیده شده است. با افزایش فعالیت انعقادی، در موارد شدید بیماری مصرف فاکتورهای انعقادی رخ می‌دهد (شکل شماره ۳).

مطالعات نشان‌دهنده سطوح بالای IL2، IL7، GCSF، CXCL10، TNF، پروتئین ۱ منوسیت، پروتئین 1a التهابی ماکروفاژ و IL10 ضدالتهابی است. برخی مطالعات افزایش سطح IL6 را هم در بیماران شدیداً بدحال گزارش کرده‌اند. لازم به ذکر است که پاتوژن بیماری هنوز در حال بررسی است و به‌طور قطعی شناخته نشده است (۱۲).



شکل شماره ۳: پاتوژن کووید-۱۹

علائم و نشانه‌های بالینی

علائم کووید-۱۹ در کودکان معمولاً بین ۱۴-۲ روز بعد از تماس ظاهر می‌شود (۱۳). عفونت در اکثر کودکان مبتلا بدون علامت می‌باشد و یا علائم خفیف مشابه سرماخوردگی را نشان می‌دهند که شامل تب، بی‌حالی، خستگی، بی‌اشتهایی، سرفه و رینوره می‌باشند. هرچند بعضی از این کودکان می‌توانند فقط علائم گوارشی مانند اسهال و استفراغ را به همراه تب نشان دهند اما در مواردی علائم و نشانه‌های بیماری می‌تواند شدت بیشتری داشته باشد که همانند بزرگسالان شامل تب بالای ۳۸ درجه،

در بررسی پلاسمای دوره نقاهت بیماران، سطح آنتی‌بادی حدوداً از ۷۶ روز بعد از شروع علائم رو به کاهش شدیدتر می‌گذارد. در ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری شدید و ۸۷ درصد موارد خفیف، پاسخ T سل-های حافظه در دوران نقاهت (۵۸-۲۵ روز بعد از شروع بیماری) دیده شده است. T سل‌های CD4 و CD8 در ۴۱ درصد افراد سرنگاتیو از جمله افراد با علامت خفیف قلبی، اعضای خانواده دارای مواجهه و افراد سالم پاسخ داشته‌اند (۱۰).

با توجه به جهش‌های مختلفی که در ویروس از شروع پاندمی تا به حال اتفاق افتاده است، در مورد ابتلای مجدد اطلاعات محدودی وجود دارد و توصیه به رعایت موارد لازم در تمام افراد می‌شود. اگر بیماری طی ۹۰ روز بعد از بهبودی بدون علامت است، تکرار تست توصیه نمی‌شود. اگر فرد دچار علائم جدید شود و تشخیص دیگری مطرح نباشد، بررسی برای ابتلای مجدد توصیه می‌شود (۱۱). اطلاعات محدودی در مورد شدت و پاتوژن بیماری در کودکان در دست است. به نظر می‌رسد که سلول‌های هدف ویروس در سلول‌های بدن انسان از جمله سلول‌های اپیتلیال بینی و برونش و پنوموسیت‌ها به‌واسطه دارا بودن رستپور اختصاصی ویروس (ACE2) و Th^v 1-10 آلوده می‌شوند. پس از چسبیدن ویروس به رستپورهای اختصاصی خودش در سطوح سلولی وارد سلول می‌شود. مشابه سایر ویروس‌های سیستم تنفسی مانند آنفلوانزا، لنفوپنی شدید در بیماران به دلیل از بین رفتن لنفوسیت‌های T اتفاق می‌افتد. تا به حال رابطه‌ای بین افزایش تعداد رستپورهای ACE2 با مصرف داروهای مهارکننده آن اثبات نشده است. در مراحل بعدی بیماری با شکسته شدن سد اپیتلیال اندوتلیال و آلوده شدن سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی پاسخ التهابی افزایش می‌یابد که نتیجه آن انفیلتراسیون سلول‌های التهابی و بروز ادم و ایجاد نمای ground glass و ARDS است.

V. TLR: Toll-like receptor

سردرد، گلودرد، درد بدن، سرفه، سختی تنفس و افزایش تعداد تنفس، انسداد بینی، فقدان بویایی و اختلال چشایی است (شکل شماره ۴) (۱۴).

علائم گوارشی

تب، تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال از شکایات شایع کودکان است. در ۲۰-۳۰ درصد موارد در روزهای اول بیماری، گاهی اسهال تنها تظاهر بیماری است و علائم ریوی چند روز بعد بروز می‌کند. اسهال در صورت فقدان عارضه، لزج ولی غیرخونی است و معمولاً کمتر از یک هفته بهبود می‌یابد. دهیدراتاسیون از عوارض مهم بیماری در کودکان مبتلا است که ممکن است منجر به شوک هیپوولمیک شود. در بیمارانی که با علائم گوارشی بستری می‌شوند، مدت طولانی‌تری افزایش سطح مارکرهای التهابی و آنزیم‌های کبدی و کاهش فاکتورهای انعقادی دارند (۱۵).

علائم قلبی

درگیری قلبی در کودکان مبتلا به کووید ممکن است نشانه MIS-C یا ناشی از بیماری شبه کاوازاکی بعد از ابتلا به کووید-۱۹ باشد که به صورت میوکاردیت، کاردیومیوپاتی، درگیری عروق کرونر، فیوژن پریکارد، نارسایی دریچه‌های قلبی بخصوص میترا و تریکاسپید، افت عملکرد دیاستولی و سیستولی و نارسایی قلبی، آریتمی و شوک کاردیوژنیک است. از عوارض درازمدت قلبی بیمارانی اطلاعی در دست نیست. هرچند در مطالعاتی که تا به حال گزارش شده و تجربیات ما، این بیماران بهبودی نسبتاً کاملی را بعد از یک تا ۲ ماه کسب می‌کنند. گزارشات موردی در خصوص باقی ماندن درگیری عروق کرونر در مواردی که به شکل آنوریسم غول‌آسا بروز نموده منتشر شده است (۱۶).

علائم پوستی و مخاطی

درگیری پوستی شامل راش ماکولوپاپولر منتشر در سراسر بدن، پتشی، کهیر، وزیکول، اریتم مولتی فرم و

لیوورتیکولاریس است. درگیری مخاطی به صورت کونژکتیویت دوطرفه غیرچرکی، قرمزی لب‌ها، زبان توت‌فرنگی و قرمزی حلق دیده شده است. تظاهرات پوستی مخاطی بیشتر در MIS-C دیده می‌شود هرچند که گزارشاتی از علائم پوستی به شکل راش ماکولوپاپولر در هفته اول بیماری نیز وجود دارد.

سایر عوارض

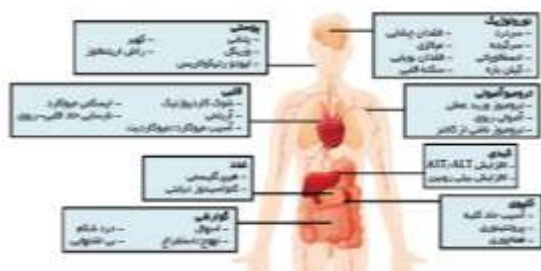
تظاهرات غدد شامل هیپرگلیسمی و کتواسیدوز دیابتی، درگیری کبدی بخصوص افزایش ALT^۸ و AST^۹، ترومبوآمبولی به صورت ترومبوز وریدی عمقی^۹ و ترومبوآمبولی ریوی^{۱۰} مرتبط با کاتتر رخ می‌دهد.

علائم کلیوی

از تظاهرات درگیری کلیه بیمارانی مبتلا به کرونا لکوسیتوز، هماچوری، پروتئینوری و گاهی نارسایی کلیوی است. تغییرات فشارخون محتمل است. در صورت وجود اختلال در آزمایش ادرار بیمار، بررسی BUN و Cr و سونوگرافی کلیه‌ها لازم است.

درگیری سیستم عصبی

درگیری سیستم عصبی شامل؛ سردرد، گیجی، انسفالوپاتی، گیلن‌باره، میالژی، آرنژی، آنوسمی، سردرد، درگیری ساقه مغز و مخچه است. آنوسمی و از دست رفتن چشایی در کودکان چندان گزارش نشده است.



شکل شماره ۴: تظاهرات بالینی کووید-۱۹ در کودکان

^۸. ALT: Alanine Aminotransferase Deep vein

^۹. DVT: Deep Vein Thrombosis

^{۱۰}. Pulmonary Thromboembolism

نشانه‌های بالینی در کودکان

بیماری متوسط: سطح اشباع اکسیژن $\leq 94\%$ است و شواهد درگیری بالینی یا تصویربرداری در ریه بیمار وجود دارد
بیماری شدید: سطح اشباع اکسیژن بالای ۹۴ درصد است و $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ، تنفس بالای ۳۰ در دقیقه یا درگیری ریوی بالای ۵۰ درصد
بیماری بحرانی: نارسایی تنفسی، شوک سپتیک یا اختلال عملکرد چندین عضو (۱۸).

تشخیص عفونت و بیماری کرونا

در هر بیمار مشکوک از نظر بالینی یا اپیدمیولوژیکی، برای تشخیص قطعی بیماری از جداسازی ویروس یا پاسخ ایمنی بدن به عفونت ویروس کرونا استفاده می‌شود. بر مبنای یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیکی، بیماران به سه دسته موارد مشکوک، محتمل و قطعی تقسیم می‌شوند.

موارد مشکوک؛ شامل شروع ناگهانی تب و سرفه یا وجود حداقل ۳ مورد از علائم تب، سرفه، ضعف یا بی‌حالی، سردرد، درد عضلانی، درد گلو، آبریزش بینی، تنگی نفس، بی‌اشتهایی، تهوع یا استفراغ، اسهال و اختلال هوشیاری است.

بروز بیماری حاد تنفسی با سابقه تب ≤ 38 درجه و سرفه طی ۲۰ روز قبل که نیاز به بستری داشته است جزو موارد مشکوک است (۱۹).

موارد محتمل؛ موارد مشکوکی هستند که تظاهرات رادیولوژیک مطرح کننده بیماری را داشته باشند یا فرد مبتلا به پنومونی علیرغم درمان‌های مناسب، پاسخ نامناسبی داشته باشد و به صورت غیرمعمول یا روند غیرقابل انتظار بدحال تر شده یا فوت کند. از دست دادن اخیر بویایی یا چشایی بدون علت شناخته شده، همچنین بیمار مشکوک به کووید-۱۹ که سابقه تماس با فرد محتمل یا ثابت شده را داشته باشد جزء موارد محتمل محسوب می‌شود به شرط آنکه نتیجه RT-PCR منفی یا نامعلوم باشد (۱۹). اگر مرگ بیمار مشکوک به کووید-۱۹ با دلیل دیگری توجیه نشود، از موارد محتمل در نظر گرفته می‌شود.

میزان موارد بروز این عارضه در بیماری کرونا به طور دقیق روشن نیست ولی به نظر می‌رسد در کودکان بیش از بالغین باشد. برای تشخیص سندرم التهاب چندسیستمی کودکان (MIS-C) و سندرم شبه کاوزاکی در بیماران مبتلا به کرونا از معیارهای CDC کمک گرفته می‌شود که شامل: سن زیر ۲۱ سال با تب بالای ۳۸ درجه بیش از ۲۴ ساعت، درگیری دو عضو یا بیشتر شامل درگیری سیستم‌های قلبی-عروقی (شوکه)، افزایش تروپونین، BNP، اکوکاردیوگرافی غیرطبیعی، آریتمی، $\text{EF}^{11} < 45\%$ ، تنفسی، کلیوی، اعصاب، هماتولوژیک، گوارشی (افزایش آنزیم‌های کبدی، اسهال و استفراغ، خونریزی، پانکراتیت)، پوستی (انواع راش و ...) می‌باشند. در موارد شدید بیماری بستری نیاز است و شواهد آزمایشگاهی شامل CRP بالای ۳۰ و افت هم‌زمان غیرقابل توجه $\text{ESR} > 40$ ، $\text{ESR} > 40$ ، فیبرینوژن کمتر از ۱۵۰، افزایش پروکلسی تونین، $\text{LDH} > 500$ ، $\text{IL6} > 100$ ، نوتروفیلی، لنفوپنی و هیپوآلبومینمی است.

فاکتورهای پیش‌بینی کننده وخامت و شدت بیماری شامل سن بالاتر، لنفوسیتوپنی و میزان بالای IL6 و IL8 می‌باشد (۱۷). وجود تاکی‌پنه، تنفس سخت، ناتوانی در خوردن، عدم برقراری ارتباط، علائم دهیدراتاسیون، تب ≤ 38.5 درجه بیش از ۵ روز و عود علائم بعد از بهبودی، از علائم هشدار است.

درجه‌بندی شدت بیماری

جهت طبقه‌بندی شدت بیماری کرونا سازمان بهداشت امریکا (NIH^{۱۲}) دستورالعمل زیر را ارائه نموده است:

- بدون علامت یا در معرض خطر: تست مثبت RT-PCR بدون علامت بالینی
- بیماری خفیف: علائم بالینی متفاوت است ولی تنگی نفس، کوتاهی تنفس و تصویربرداری ریه غیرطبیعی ندارند

¹¹ EF: Ejection fraction

¹² NIH: National Institute of Health

نقص ایمنی است هرچند در بعضی از کشورها به صورت گسترده از تمام بیمارانی که مشکوک به کووید می‌باشند، این تست انجام می‌شود. نمونه‌گیری برای انجام RT-PCR می‌تواند علاوه بر نازوفارنکس از اوروفارنکس، ترشحات بینی، خلط، مایع لاواژ برونکوالوئولار، ترشحات تراشه و مدفوع نیز باشد. دفع ویروس در بیماران دچار اسهال به مدت طولانی‌تری نسبت به نازوفارنکس گزارش شده است (۲۱-۲۰).

میزان حساسیت تست حدود ۹۷-۷۱ درصد و اختصاصیت آن ۱۰۰ درصد است. در بررسی RT-PCR، بار ویروس طی هفته اول بعد از شروع علائم بالینی بیماری بیشترین میزان است (۲۲). پنومونی اولیه و یا ثانویه ممکن است دیرتر و زمانی که RT-PCR منفی شده باشد عارض گردد. بار ویروس بسته به مرحله بیماری و محل نمونه‌گیری متفاوت است (۲۳).

از علل موارد منفی کاذب آزمایش کیفیت پایین نمونه‌گیری، نمونه‌گیری از محل فاقد ویروس یا نمونه‌گیری پس از هفته اول، انتقال نامناسب نمونه و مشکلات تکنیکی است (۲۴).

معمولاً گزارش پاسخ این تست با شماره چرخه‌ای که اولین سیگنال فلورسانس از آن ردیابی می‌شود یعنی حد آستانه یا Ct^{۱۳} است. در مطالعات مختلف حد آستانه کمتر از ۴۰-۳۶ مثبت در نظر گرفته شده است (شکل شماره ۵).

۲- سنجش آنتی‌بادی اختصاصی

روش‌های مختلف سنجش آنتی‌بادی وجود دارد.

الف: بررسی آنتی‌بادی به روش تست سریع یا RDT^{۱۴} به روش کروماتوگرافی طی ۳۰-۱۰ دقیقه انجام می‌شود و حساسیت ۹۹-۷۸/۹ درصد و اختصاصیت ۱۰۰-۹۵/۶ درصد دارد (۲۵). RDT در صورت مثبت بودن قابل اعتماد است ولی در صورتی که منفی باشد، باید با RT-PCR تأیید شود. تفسیر نتایج آن در شکل شماره ۶ آمده است (۲۳).

موارد قطعی: بیمارانی هستند که علائم و نشانه‌های بالینی مرتبط با کووید ۱۹ را همراه با RT-PCR مثبت داشته باشند.

در بیماران لکوپنی یا لنفوپنی (کمتر از ۳۰۰۰ در سن ۱-۱۲ ماه، کمتر از ۲۰۰۰ در سن ۵-۱ سال و کمتر از ۱۱۰۰ بالای ۵ سال) و ترومبوسیتوپنی می‌تواند وجود داشته باشد. وجود لکوسیتوز مطرح‌کننده احتمال ابتلا به عفونت باکتریال اولیه یا ثانویه است (۹).

پایش عملکرد کلیه و کبد، بررسی الکترولیت‌ها، فریتین، پروکلسی‌تونین، سدیمان خون و CRP در بیماران مبتلا به بیماری قطعی باید مدنظر باشد (۴، ۱۳). در بیماران مبتلا به MIS-C بررسی تروپونین، pro BNP، D-Dimer، PT، PTT توصیه می‌شود. براساس شرایط بیمار کشت خون در موارد مشکوک به عفونت ثانویه باکتریال ضرورت دارد (۱۳). نشانه‌های خطر عبارتند از افزایش تعداد تنفس یا نبض، کاهش سطح اشباع اکسیژن و تداوم در سطح اشباع کمتر از ۹۰ درصد علی‌رغم دریافت اکسیژن، افزایش پرشدگی مویرگی بیش از ۲ ثانیه یا افت فشارخون به کمتر از ۹۰ mmHg یا کمتر از ۵ درصد مناسب سن، خونریزی و یا اختلالات انعقادی، کاهش حجم ادرار و کاهش GFR زیر ۵۰ mL/min، کاهش سطح هوشیاری، کاهش پیشرونده لنفوسیت‌ها، افزایش بیش از ۵۰ درصد LDH یا CRP نسبت به آزمایش اولیه و D-dimer بالای ۱۰۰۰ و فریتین بالای ۵۰۰ (۹).

تشخیص بیماری

۱- جداسازی ویروس با RT-PCR

در حال حاضر بهترین روش آزمایشگاهی تشخیص بیماری کووید-۱۹، انجام RT-PCR از ترشحات نازوفارنکس است. در شرایط پاندمی و بر اساس امکانات کشورهای مختلف، اولویت انجام این تست در بیماران مشکوک بستری یا بیماران سرپایی که نشانه‌های درگیری سیستم تنفسی تحتانی را داشته و یا بیماران در معرض بروز عوارض شدید بیماری بوده و یا افراد دچار

^{۱۳}. CT: Cycle of Threshold

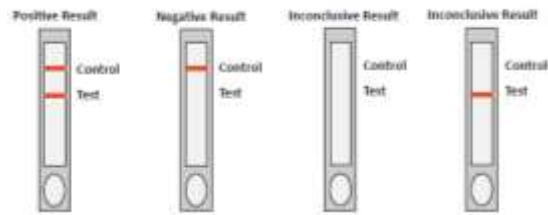
^{۱۴}. Rapid diagnostic test

CT scan حساسیت بالایی دارد و تغییرات GGO مولتی فوکال یک طرفه یا دوطرفه پریفرال، ساب پلورال یا پری واسکولار یا crazy paring، halo sign یا reverse halo sign دیده می شود. کدورت های ground glass معمولاً روزهای اول درگیری ریه و سپس consolidation دیده می شود. لنفادنوپاتی معمولاً وجود ندارد و پلورال افیوژن خفیف و نادر است. CT اسکن در اوایل بیماری ممکن است طبیعی باشد. در بررسی تصویربرداری های کودکان به همراهی سایر عفونت های ویروسی و باکتریال هم دقت شود. شکل شماره ۷ نمونه ای از درگیری دوطرفه ریه در بیمار مبتلا به کووید-۱۹ است.

در صورت انتقال بیمار به ICU، درگیری دوطرفه در رادیوگرافی ساده ریه، بدتر شدن رادیوگرافی قبلی، عدم پاسخ به درمان های ابتدایی و بدتر شدن دیسترس تنفسی و وضعیت بالینی بیمار انجام CT اسکن ریه توصیه می شود (۹). بیشترین میزان درگیری ریوی بین روزهای ۶-۱۱ بعد از شروع علائم است. در مطالعه ای میزان حساسیت و اختصاصیت CT به ترتیب ۹۷ و ۲۵ درصد در مقایسه با RT-PCR بوده است. ۹۳-۶۰ درصد بیماران قبل از مثبت شدن RT-PCR دارای درگیری ریوی در CT بوده اند (۲۲).

درمان

تاکنون درمان استاندارد قطعی و تأیید شده ای برای بیماری وجود ندارد و برای درمان بیماران اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. چگونگی درمان بیماران و ضرورت بستری احتمالی و یا استفاده از داروهای ضد ویروسی و درمان های حمایتی دیگر با توجه به شرایط بالینی آزمایشگاهی بیمار متفاوت است. در اکثر بیماران درمان های حمایتی و پیگیری بیماران کفایت می کند ولی اکسیژن درمانی در بیماران بستری مهم ترین اقدام است و کنترل سیر بیماری و اقدامات حمایتی ضروری است. بیماران دچار بیماری متوسط یا شدید نیاز به بستری دارند.



شکل شماره ۶: تست های تشخیصی سریع کووید-۱۹

ب: سنجش آنتی بادی به روش ELISA جهت تشخیص در مرحله حاد بیماری مناسب نیست ولی گاهی در موارد مراجعه دیررس یا RT-PCR منفی یا نامشخص، کمک کننده است. اگرچه بهترین روش ارزیابی نمونه خون می باشد ولی امکان بررسی بزاق، خلط یا مایع بیولوژیک دیگر وجود دارد. در هفته اول بعد از شروع علائم بیماری حساسیت آزمایش کم بوده ولی طی هفته های ۲ و ۳ افزایش می یابد. احتمال مثبت کاذب آن به دنبال واکنش های متقاطع اتفاق می افتد. درصد حساسیت آن حدود ۱۰۰-۱۳۹ درصد متغیر بوده و اختصاصیت ۱۰۰-۹۹ درصد دارد (۲۶).

روش های تشخیصی سرولوژیکی به خودی خود برای اثبات یا رد کردن بیماری مناسب نیستند. WHO در حال حاضر توصیه به استفاده از این روش در مطالعات کرده است (۷، ۱۹).

روش های تصویربرداری

رادیوگرافی قفسه سینه در مراحل اول بیماری یا در موارد درگیری خفیف، حساسیت بالایی ندارد اما در شرایط بیماری پیشرفته، حدود ۷۰ درصد بیماران در بدو بستری و ۸۰ درصد حین بستری دارای تغییرات غیرطبیعی در گرافی ریه می شوند. یافته های غیرطبیعی به صورت Consolidation^{۱۵} و GGO عمدتاً دوطرفه، محیطی و در قسمت های تحتانی ریه می باشند. احتمال بروز نمای white lung (درگیری اکثر قسمت های ریه دوطرفه) با پیشرفت بیماری وجود دارد.

^{۱۵}. GGO: Ground glass opacity

مدیریت غیردارویی

براساس توصیه سازمان جهانی بهداشت در موارد خفیف بیماری، بیمار ضمن رعایت اصول قرنطینه و فاصله‌گذاری اجتماعی، بهتر است مشاوره تلفنی با پزشک خانواده یا مراکز بهداشتی مختص کووید-۱۹ انجام دهد. درمان علامتی ضد درد و تب، تغذیه مناسب و پیشگیری از کم‌آبی بدن با نوشیدن مایعات فراوان و آموزش بر مبنای توصیه NIH امریکا و ایران، انجام آزمایش و یا تصویربرداری ریه و درمان ضدانعقادی ضرورتی ندارد. در بیماری متوسط پایش دقیق بیمار با توجه به احتمال پیشرفت سریع بیماری لازم است. درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی در شک به حضور پنومونی یا عفونت باکتریایی منتشر توصیه شده و معاینه روزانه بیمار لازم است (۹،۱۹).

درمان دارویی

با توجه به اینکه در اکثر کودکان نشانه‌های بیماری خفیف می‌باشد، نیاز به بستری وجود ندارد و درمان سرپایی کفایت می‌کند. در درمان سرپایی کودکان مبتلا به کووید-۱۹ در حال حاضر داروی تأیید شده با اثربخشی مناسب وجود ندارد. براساس تجربیات موجود، درمان حمایتی شامل تجویز روی و ویتامین دی منطقی به نظر می‌رسد. درمان موارد متوسط و شدید که منجر به بستری شود شامل موارد زیر است:

۱. استفاده از داروهای ضد ویروسی: از جمله

رمدسیویر (براساس دستورالعمل NIH استفاده از هیدروکسی کلروکین با یا بدون آزیترامایسین و کلترا در بیماران سرپایی و یا بستری توصیه نمی‌شود).

رمدسیویر یک آنالوگ ATP مهارکننده RNA پلیمراز است که مانع تکثیر ویروس می‌شود و جهت بیماران بستری توسط FDA تأیید شده است و اندیکاسیون‌های استفاده از آن در بالغین و کودکان بالای ۱۲ سال با وزن حداقل ۴۰ کیلوگرم است. دوز درمانی به صورت

۲۰۰ mg روز اول و سپس ۱۰۰mg روزانه است که در بیماران تحت ونتیلاتور ۱۰ روز و در سایر بیماران ۵ روز انجام می‌شود (بسته به شرایط عدم بهبودی بیماری می‌توان تا ۱۰ روز ادامه داد). استفاده از رمدسیویر در موارد مشکوک یا تأیید شده در کودکان بستری شده با وزن بالای ۳/۵ کیلوگرم و زیر ۱۲ سال نیز توصیه شده است. دوز درمانی روز اول ۵ mg/kg و سپس ۵/۲ g/kg روزانه است (۲۷). به دلیل عوارض احتمالی بهتر است این دارو تنها در مراکز درمانی با امکانات مراقبت‌های کامل استفاده شود. شروع درمان در بیماران مشکوک قبل از آماده شدن تأیید آزمایشگاهی بلا مانع است. شروع درمان در هر زمانی بعد از شروع علائم بیماری توصیه شده است. در تمام بیماران بررسی GFR و عملکرد کبدی و PT قبل و حین درمان ضروری است. در صورت بروز $GFR > 30$ و افزایش بیشتر از ۱۰ برابر ALT قطع درمان لازم است. در موارد حساسیت قابل توجه به دارو کنترااندیکاسیون مصرف وجود دارد (۲۷).

۲. کورتیکواستروئیدها: در بیماران با وضعیت

بحرانی و تحت ونتیلاتور، درگیری ریوی متوسط تا شدید نیازمند اکسیژن و یا شوک سپتیک، تجویز دگزامتازون با دوز کم توصیه شده است. استفاده از دوزهای بالاتر و پالس تراپی در بیماران با MIS-C براساس شرایط بیمار و قضاوت پزشک است (۲۸).

افزودن دگزامتازون به درمان‌های معمول با کاهش موارد مرگ‌ومیر در بیماران تحت ونتیلاتور یا اکسیژن به تنهایی همراه بوده ولی در موارد بدون نیاز به اکسیژن تأثیری نداشته است. دگزامتازون با دوز ۱۵ mg/kg وزن تا حداکثر ۸ میلی‌گرم هر ۱۲-۸ ساعت تجویز می‌شود. طبق توصیه‌های WHO در بیماران بحرانی یا شوک سپتیک، سپسیس، ARDS، تحت ونتیلاتور، درمان با داروهای وازوپرسور توصیه شده است (۲۹).

خون، CRP، ESR، پروکلسی تونین و در بیماران ICU کشت تراشه لازم است. در صورت منفی شدن نتایج و فقدان شواهد عفونت باکتریال جهت قطع یا تعدیل دارو تصمیم گیری می شود (۳۱).

۶. هرچند که در کودکان تجربیات کافی در زمینه استفاده از هموپرفیوژن، پلاسمافرز، پلاسماپیسیفیکاسیون و cytosorb cytokine removal وجود ندارد اما در شرایط خاص، برحسب وخامت حال بیمار، استفاده از این داروها گزارش شده است.

۷. در برخورد با علائم گوارشی در کودکان، اقدامات حمایتی، رعایت قرنطینه، مایع درمانی و درمان با زینک توصیه شده است. در سنین زیر ۳ ماه وجود تنموس، خون در مدفوع، تب بالای ۳۹/۵ درجه، ایلئوس و استفراغ شدید توصیه به بستری و در صورت نیاز درمان با آنتی بیوتیک و بررسی آزمایشگاهی توصیه شده است (۹).

در بیماران با تشخیص COVID-related MIS-C شامل موارد زیر است:

۱. اقدامات حمایتی شامل اکسیژن، هیدراتاسیون، اصلاح آلبومین و هموگلوبین بیمار
۲. در موارد با درگیری قلبی، وازوپرسورها و اینوتروپها مانند دوپامین و دوبوتامین و میلرینون استفاده می شود.
۳. IVIG و آسپرین براساس نتایج اکوکاردیوگرافی تجویز می شود IVIG در شرایط بحرانی و بیماران بدحال یا هیپوگاماگلوبولینمی، شواهد Kawasaki like syndrome و MIS-C تجویز می شود. IVIG با دوز ۲-۱ g/kg و آسپرین با دوز ۵۰ mg/kg روزانه در فاز انتهایی بیماری و سپس با دوز ۵ mg/kg روزانه تجویز می شود.
۴. پالس متیل پردنیزولون با دوز ۳۰-۱۰ mg/kg روزانه تا سه روز
۵. آنتی بادی های مونوکلونال از جمله infliximab (۹).

معیارهای ترخیص

فقدان تب بدون استفاده از تب بر برای حداقل ۲۴ ساعت، رو به بهبود بودن علائم تنفسی، پایداری علائم حیاتی، اشباع اکسیژن در هوای اتاق بالای ۹۳ درصد،

۳. **تعدیل کننده های سیستم ایمنی:** استفاده از مهارکننده اینترلوکین یک^{۱۶}، مهارکننده اینترلوکین ۱۷^{۱۷}، و Baricitinib و IVIG بسته به شرایط بیمار توصیه شده است.

۴. **درمان ضد انعقادی پروفیلاکسی با هپارین** در تمام بیماران بستری که خطر خونریزی نداشته باشند توصیه شده است (۳۰). در کودکان بدحال در صورت عدم وجود خونریزی فعال یا افت هموگلوبین بیشتر از ۲ گرم در ۲۴ ساعت یا پلاکت زیر ۲۵ هزار یا کاهش واضح آن نیاز به جراحی با دوز ترومبوپروفیلاکسی توصیه شده است (جدول شماره ۱) (۹).

کارکرد کلیوی نرمال

- شیرخوار ۲-۱ ماه ۷۵ mg/kg: انوکسپارین زیرپوستی هر ۱۲ ساعت (حداکثر ۶۰ mg در روز)
- وزن کمتر از ۵ mg/kg: ۶۰ kg انوکسپارین زیرپوستی هر ۱۲ ساعت (حداکثر ۶۰ mg در روز)
- وزن بالای ۴۰ mg: ۶۰ kg انوکسپارین زیرپوستی هر ۲۴ ساعت یا ۵۰۰۰ واحد هپارین زیرپوستی هر ۱۲ ساعت

اختلال عملکرد کلیوی

- وزن کمتر از ۵ mg/kg: ۶۰ kg انوکسپارین زیرپوستی هر ۲۴ ساعت
- وزن بالای ۳۰ mg: ۶۰ kg انوکسپارین زیرپوستی هر ۲۴ ساعت، ۵۰۰۰ واحد هپارین زیرپوستی هر ۱۲ ساعت.
- هر یک میلی لیتر انوکسپارین حاوی ۱۰۰ mg داروست. توصیه می شود از سرنگ انسولین برای تزریق استفاده شود. در سرنگ انسولین ۱۰۰ واحدی، یک میلی گرم انوکسپارین برابر با ۱۰۰ واحد است.
- ۵. آنتی بیوتیک برحسب بیمار با شک به پنومونی یا علل عفونی دیگر تجویز می شود. ارسال کشت

¹⁶. Anakinra

¹⁷. Tocilizumab

• واکسن

واکسن‌هایی که تا به حال مورد استفاده قرار گرفته‌اند در جدول شماره ۲ آمده است اما تا به حال واکسنی با مطالعات کافی و قابل استفاده در سن زیر ۱۸ سال معرفی نشده است.

جدول شماره ۲: واکسن‌های مطرح شده برای کووید-۱۹	
کشور	نام واکسن
امریکا	Pfizer Novavax Moderna
انگلستان	Astrazeneca
هند	Corishield Covaxin
انگلیس	Janssen
چین	Sinopharm Sinovac CansinoBIO Clover Zhifei Long com IMBCAMS
روسیه	Sputnik
کوبا	Soberana

ایزوله کردن بیماران

خاتمه ایزولاسیون بیمار ۲۴ ساعت بعد از قطع تب بدون تب بر و بهبود علائم مانند سرفه و سختی تنفس و حداقل ۱۰ روز بعد از شروع علائم بیماری خفیف- متوسط، ۲۰-۱۰ روز برای بیماری‌های شدید و بحرانی یا در افراد با نقص ایمنی شدید انجام می‌شود. جهت خروج از ایزولاسیون دو معیار test based and symptom based مطرح است که پیشنهاد براساس علائم است. در افراد بدون علامت، دوره جداسازی معمولاً تا ۱۰ روز پس از انجام RT-PCR اولیه است (۹).

محدودیت مطالعه

مطالعه در خصوص کودکان کمتر از بالغین است و قسمت‌های مختلف بیماری به دلیل در جریان بودن پاندمی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

وجود تحمل خوراکی، رو به طبیعی شدن CBC، افت CRP حدود ۵۰ درصد و ESR حدود ۲۰ درصد، در صورت تکرار تصویربرداری از تعداد ضایعات کم شده یا ضایعه جدیدی ایجاد نشده باشد. انجام RT-PCR از موارد الزامی قبل از ترخیص نیست (۹).

پیشگیری

روش‌های پیشگیری غیردارویی

شناسایی و بررسی سریع موارد مشکوک، جداسازی افراد آلوده، قرنطینه کردن افراد دارای تماس نزدیک با فرد آلوده، پرهیز از حضور در تجمعات و فضاهای با ونتیلاسیون نامناسب، شستن دست‌ها، پوشیدن ماسک، حفظ فاصله اجتماعی (۷).

• فاصله مناسب

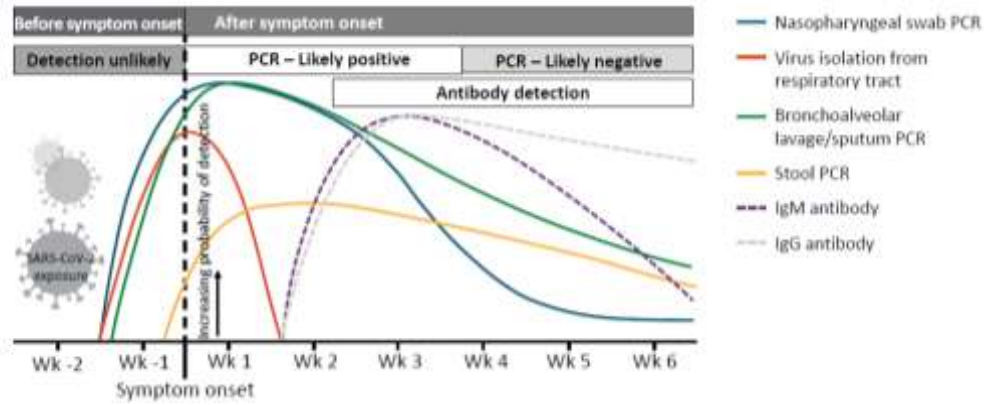
حفظ فاصله اجتماعی حدود ۲ متر و در حفاظت فردی حفظ فاصله فیزیکی بیشتر از ۱ متر توصیه شده است. در مواردی که امکان حفظ این فاصله فراهم نیست، باید از دیگران به واسطه پوشاندن بینی و دهان مراقبت شود (۳۲).

• استفاده از ماسک

استفاده از انواع ماسک جراحی، N95 یا پارچه‌ای باعث کاهش عفونت شده که ارتباط کاهش با N95 قوی‌تر است (۳۳). با ماسک N95 با پوشش کامل اطراف خطر انتقال ۵ درصد است که در سایر ماسک‌ها به ۵۰ درصد نیز می‌رسد. در بررسی قطرات ترشحات تنفسی بیماران مبتلا از ۱۰ مورد بدون ماسک در ۳ نفر و از ۱۱ مورد با ماسک هیچ موردی ویروس یافت نشد. آئروسول در ۴ نفر از ۱۰ نفر بدون ماسک و در هیچ موردی از ۱۱ نفر با ماسک جدا شد (۳۴). آخرین دستورالعمل WHO استفاده از ماسک پارچه‌ای روی ماسک جراحی می‌باشد.

• شستن دست‌ها

در صورت آلودگی به ترشحات حدود ۲ دقیقه و در غیر این صورت ۲۰ ثانیه لازم است. پوشیدن دستکش برطرف کننده نیاز به شستشوی دست‌ها نیست.



شکل شماره ۵: ملاحظات تشخیصی کووید-۱۹ براساس زمان بروز علائم



شکل شماره ۷: درگیری دوطرفه ریه در بیمار مبتلا به کووید-۱۹

وسسه	آنتی کوآگلوان پروفیلاکتیک	بنابین	درمانی
۱	اندیکاسیون: ng/mL D-dimer < ۵۰۰	اندیکاسیون: D-dimer ۵۰۰-۲۰۰۰ ng/mL در نظر گرفتن آزمایش بالینی در ارزیابی درمانی دوز پروفیلاکتیک آنتی کوآگلوان بجز شکک قوی به DVT یا آمبولی رویی	D-dimer ۲۰۰۰-۱۰۰۰۰ ng/mL دوز درمانی آنتی کوآگلوان یا کارآزمایی بالینی D-dimer > ۱۰۰۰۰ ng/mL دوز درمانی آنتی کوآگلوان ارجح است هپارین با وزن مولکولی پایین زیرپوستی ارجح است
۲	در تمام بیماران به جز افراد دارای کنترا اندیکاسیون قطعی	توصیه نشده است	شواهد عینی لخته D-dimer > ۵۰۰۰ ng/mL D-dimer > ۳۰۰۰ ng/mL و افزایش D-dimer > ۱۰۰۰ ng/mL در ۲۴ ساعت قبل D-dimer > ۱۰۰۰ ng/mL و بررسی DVT روی تخت
۳	- نبود ترومبوز مشخص D- < ۳۰۰۰ ng/mL - dimer	- نبود ترومبوز مشخص D-dimer ≥ ۳۰۰۰ ng/mL - دوز متوسط	ترومبوآمبولی وریدی مشخص یا مشکوک یا افزایش نیاز به اکسیژن، فضای مرده (dead space) یا نارسایی ارگان با توجه به ترومبوز میکروواسکولار دوز درمانی

References

1. LaRussa P, Marin M, Gershon A, Kliegman R. Nelson Textbook of Pediatrics. 2020.
2. Chaleplioglou A, Kyriaki-Manessi D. Comparison of Citations Trends between the COVID-19 Pandemic and SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola, Zika, Avian and Swine Influenza Epidemics. arXiv preprint arXiv:200605366. 2020.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-273.
4. Rezai MS, Shahbaznejad L. COVID-19 in Children Managed Without Antiviral Drugs. *Journal of Pediatrics Review*. 2021;9(1):81-82.
5. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Access: 31 M, 2021.
6. Organization WH. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation: scientific brief, 17 June 2020. World Health Organization; 2020.
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>.
8. Organization WH. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020. World Health Organization; 2020.
9. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, Armin S, et al. An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Iranian expert's consensus statement. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2020;8(2).
10. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-68. e14.
11. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/93433/cdc_93433_DS1.pdf
12. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2020;10(2):102-108.
13. Rahimzadeh G, Ekrami Noghabi M, Kadkhodaei Elyaderani F, Navaeifar MR, Enayati AA, Manafi Anari A, et al. COVID-19 infection in Iranian children: a case series of 9 patients. *Journal of Pediatrics Review*. 2020;8(2):139-144.
14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*. 2020;288(3):335-344.
15. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Ghorbani F, Naderi N. Increased inflammatory markers correlate with liver damage and predict severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2020;13(4):282.
16. Navaeifar MR, Shahbaznejad L, Sadeghi Lotfabadi A, Rezai MS. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome Complicated with Giant Coronary Artery Aneurysm. *Case Reports in Pediatrics*. 2021;2021.
17. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Last reviewed August 28 hwcmg-ch.
18. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
19. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1.
20. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115.
21. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*. 2020;369.
22. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
23. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with

- COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):903-908.
24. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.
 25. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> JHCfHSS-btfC-.
 26. Security. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> JHCfH. Serology-based tests for COVID-19.
 27. <https://www.fda.gov/media/137566/download>.
 28. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704.
 29. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *bmj*. 2020;370.
 30. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50:72-81.
 31. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98(7):442.
 32. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/WAftPUJ>.
 33. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10242):1973-1987.
 34. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020;26(5):676-680.