

مقاله مروری

اپیدمیولوژی، روش‌های انتقال، تظاهرات بالینی، علائم رادیولوژیک، پیش‌آگهی و درمان کووید ۱۹ در کودکان

*مژگان هاشمیه^۱

۱. گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین برای اولین بار ویروس کرونای جدید شناسایی شد و سپس با سرعت زیادی در سراسر جهان انتشار یافت، به طوری که سازمان بهداشت جهانی این بیماری را به عنوان پاندمی گزارش داد. در این مقاله مروری به ذکر یافته‌های اپیدمیولوژیک، روش‌های انتقال، تظاهرات بالینی، علائم رادیولوژیک، پیش‌آگهی و درمان کووید ۱۹ در کودکان و همچنین ذکر تفاوت‌های ابتلا به این ویروس در بین اطفال و بزرگسالان پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: جست‌وجو در مدلاین با استفاده از کلمات کلیدی «کووید ۱۹»، «کرونا»، «کودکان» و «پاندمی» انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: تمامی اصول اخلاقی این مطالعه مقاله بر اساس رهنمودهای کمیته اخلاق ملی و مقررات COPE رعایت شده است.

یافته‌ها: بیشتر داده‌هایی که در رابطه با این ویروس وجود دارند، مربوط به سیر این بیماری در بالغین هستند و اطلاعات راجع به کودکان محدود است. در حال حاضر اکثر یافته‌ها حکایت از این نکته دارند که سیر این بیماری در کودکان ملایم‌تر بوده و عفونت ناشی از این ویروس در اطفال از پیش‌آگهی بهتری برخوردار است. همچنین با توجه به علائم بالینی خفیف در کودکان، بسیاری از آنان در مراحل اولیه این عفونت تشخیص داده نمی‌شوند. هم‌اکنون با افزایش تعداد مبتلایان در سراسر جهان مسلماً شیوع این بیماری در کودکان نیز رو به تزاید است.

نتیجه‌گیری: کووید ۱۹ در کودکان دارای علائم بالینی خفیف‌تر و همچنین پیش‌آگهی مطلوب‌تری است. تا به امروز واکسن ضد این ویروس و درمان اختصاصی آنتی‌ویرال برای این ویروس ابداع نشده است، بنابراین پیشگیری بهترین راهکار است.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۱ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۹ مرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ آذر ۱۳۹۹

کلیدواژه‌ها:

کووید ۱۹، کودکان، کرونا، پاندمی

مقدمه

دموکراتیک کونگو در سال ۲۰۱۹، مهم‌ترین معضل جهانی تهدیدکننده حیات شناخته می‌شود [۲].

این ویروس جزء ویروس‌های مشترک بین انسان و حیوان است که می‌تواند منجر به بروز علائم شدید تنفسی، روده‌ای، قلبی و نورولوژیک در حیوانات شود [۳، ۴]. در انسان ویروس کرونا عمدتاً سبب بروز تظاهرات تنفسی و گوارشی می‌شود که طیف آن از یک سرماخوردگی ساده تا علائم بالینی شدید از قبیل برونشیت، پنومونی، سندرم دیسترس تنفسی حاد^۳، اختلالات انعقادی منتشر، نارسایی چندین ارگان به صورت هم‌زمان و مرگ می‌تواند متغیر باشد. همچنین ویروس کرونای انسانی می‌تواند منجر به بروز اپیزودهای حاد و شدید در بیماران مبتلا به آسم، فیبروز کیستیک و بیماری‌های مزمن انسدادی ریه شود [۵].

در دسامبر ۲۰۱۹ همه‌گیری یک ویروس جدید در شهر ووهان از استان هوبی چین رخ داد که بعداً این ویروس به نام SARS-CoV-2 نام‌گذاری شد. در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی اعلام کرد که این ویروس منجر به بروز یک پاندمی در سراسر جهان شده است [۱]. در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی همه‌گیری این ویروس را به عنوان ششمین اورژانس تهدیدکننده سلامت جامعه که نیاز به توجه بین‌المللی دارد اعلام کرد. این ویروس بعد از ویروس آنفولانزا H1N1 در سال ۲۰۰۹، ویروس پولیو در سال ۲۰۱۴، ابولا^۱ در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴، ویروس زیکا^۲ در سال ۲۰۱۶ و ابولا در جمهوری

1. Ebola

2. Zika

3. Acute respiratory distress syndrome

* نویسنده مسئول:

دکتر مژگان هاشمیه

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان.

تلفن: ۰۲۱-۸۰۱۵۰۸۰ (۹۱۲) +۹۸

پست الکترونیکی: mozhganhashemih@gmail.com

افزایش قابل ملاحظه سیتوکین‌های التهابی از قبیل اینترکولین ۲، ۷، ۱۰ و همچنین فاکتور محرک رشد کلنی‌های گرانولوسیتی^۴، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا^۵ و پروتئین التهابی ماکروفاژها^۶ رخ می‌دهد [۹]. در شیرخواران و کودکان علائم بالینی در مقایسه با بزرگسالان به مراتب خفیف‌تر است. همچنین در شیرخواران کوچک‌تر، زمینه برای بروز عفونت ناشی از کووید ۱۹ مستعدتر است [۱۰]. در بین کودکانی که شواهد ویروس‌شناسی بیماری در آنان به اثبات رسیده است، ۱۳ درصد فاقد علائم بالینی هستند. در بین کودکان علامت‌دار، ۵ درصد از آن‌ها دچار تنگی نفس یا آفت درصد اشباع اکسیژن خون شریانی می‌شوند که این رقم به مراتب پایین‌تر از بزرگسالان است. همچنین در درصد اندکی از موارد، بیماری به سمت سندرم دیسترس تنفسی حاد یا اختلال در عملکرد ارگان‌ها پیشروی می‌کند. در شیرخواران و همچنین کودکان در سنین قبل از مدرسه تظاهرات بالینی بیماری به مراتب شدیدتر از کودکان بزرگ‌تر است. علاوه بر این، بیماری‌های زمینه‌ای ریوی و نقص سیستم ایمنی سبب بروز علائم بالینی شدیدتری در کودکان می‌شوند. از طرفی در ۲/۳ درصد از کودکانی که ویروس کرونا در سیستم تنفسی آن‌ها یافت می‌شود، عفونت هم‌زمان با سایر ویروس‌ها نیز وجود دارد. ذکر این نکته ضروری است که کودکان می‌توانند در انتقال این ویروس در جامعه نقش مهمی بر عهده داشته باشند. همچنین در برخی از موارد پخش این ویروس از طریق مدفوع چندین هفته پس از تشخیص در کودکان ادامه می‌یابد [۱۱]. از دیگر تظاهرات بالینی در کودکان می‌توان به سمپتوم‌های گوارشی از قبیل درد شکم، تهوع، اسهال و استفراغ اشاره کرد که در مقایسه با بالغین، این علائم شایع‌تر است. در برخی از کودکان ممکن است ویزینگ یا آبریزش بینی وجود داشته باشد [۱].

چرا علائم بالینی در کودکان خفیف‌تر از بزرگسالان است؟

معمولاً در کودکان سیر بالینی خفیف‌تر از بالغین است که مهم‌ترین دلایل آن عبارتند از:

۱. کودکان معمولاً در منزل به خوبی تحت مراقبت هستند و در نتیجه کمتر در معرض پاتوژن‌ها یا تماس با افراد بیمار قرار می‌گیرند [۱۰].

۲. مشخص شده است که آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۱۱ به عنوان گیرنده مخصوص ویروس کووید ۱۹ عمل می‌کند. در ریه طبیعی انسان، ACE 2 در سلول‌های اپیتلیال آئینول نوع ۱ و ۲ بیان می‌شود که ۸۳ درصد سلول‌های آئینول نوع ۲ بیان ACE 2 را انجام می‌دهند. معمولاً در جنس مذکر سلول‌های آئینولی

4. Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)

5. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

6. Macrophage Inflammatory Protein-1A (MIP-1A)

7. Angiotensin Converting Enzyme II (ACE 2)

ویروس‌های کرونا به چهار گونه مهم آلفا، بتا، گاما و دلتا تقسیم می‌شوند که ویروس‌های بتاکرونا سبب بروز تظاهرات بالینی در پستانداران، خفاش، جوندگان، گربه‌ها و انسان می‌شوند. در حال حاضر اکثر یافته‌ها حکایت از این نکته دارند که سیر این بیماری در کودکان ملایم‌تر بوده و عفونت ناشی از این ویروس در اطفال از پیش‌آگهی بهتری برخوردار است. همچنین با توجه به علائم بالینی خفیف در کودکان، بسیاری از آنان در مراحل اولیه این عفونت تشخیص داده نمی‌شوند. از آنجا که این عفونت حتی از افراد ناقل آسمپتوماتیک نیز به دیگران قابل سرایت است، کودکان می‌توانند در انتقال این ویروس در خانواده نقش مهمی را بر عهده داشته باشند. به عبارت دیگر اطفال می‌توانند منجر به انتشار خوشه‌ای در محیط خانه شوند [۵، ۲]. همچنین با توجه به غالب بودن علائم گوارشی در شیرخواران و کودکان، در برخی از موارد پخش این ویروس از طریق مدفوع چندین هفته پس از تشخیص در کودکان ادامه می‌یابد و بدین ترتیب بیماری کرونا می‌تواند در مهدکودک‌ها یا دبستان‌ها انتشار یابد [۵].

انتقال

در بررسی‌های اپیدمیولوژیک اولیه به عمل آمده مشخص شد که در ابتدا شیوع این ویروس در شهر ووهان چین از طریق مواد غذایی دریایی بوده و یک ارتباط نزدیک بین مبتلایان و افرادی که در بازارچه‌های فروش مواد غذایی دریایی کار می‌کردند یا به این مکان‌ها مراجعه داشتند یافت شد. در مطالعات بعدی مشخص شد یکی از مهم‌ترین راه‌های انتقال این ویروس، انتقال انسان به انسان از طریق قطرات تنفسی آلوده یا تماس مستقیم با اشیاء از قبیل اسباب‌بازی در کودکان است [۲]. علاوه بر این، در ۴۱ درصد موارد انتقال درون بیمارستانی گزارش شده است [۶]. همچنین ویروس کووید ۱۹ می‌تواند از طریق تماس با ناقلین بدون علامت در بین انسان‌ها منتشر شود و همین امر سبب بروز پتانسیل بالایی برای این پاندمی در جوامع بشری می‌شود [۲]. کودکان و بالغین مبتلا به کانسر با توجه به نیاز به دوره‌های طولانی بستری در بیمارستان و همچنین نقص سیستم ایمنی زمینه‌ای به واسطه شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، در معرض خطر انتقال بیمارستانی بیشتری در مقایسه با افراد عادی جامعه هستند [۷].

علائم بالینی

دوره کومون یا نهفتگی این ویروس بین یک الی چهارده روز و به صورت میانگین معادل پنج روز است [۸]. معمولاً علائم بالینی شایع در جریان عفونت با کووید ۱۹ شامل تب، سرفه، گلودرد، خستگی، درد عضلانی و تنگی نفس است. در برخی بیماران ورم ملتحمه گزارش می‌شود. معمولاً این علائم بالینی قابل افتراق از سایر عفونت‌های تنفسی نیستند. در برخی از بیماران در پایان هفته اول، بیماری به سمت پنومونی، نارسایی تنفسی و مرگ پیشروی می‌کند. هم‌زمان با پیشرفت تظاهرات بالینی، غالباً

داشته باشد. فرم بحرانی طبق تعریف به مواردی اطلاق می‌شود که نارسایی تنفسی، دیسترس تنفسی حاد، شوک و علائم دال بر نارسایی چندین ارگان از قبیل انسفالوپاتی، نارسایی قلبی، اختلالات انعقادی یا نارسایی حاد کلیه موجود باشد. همچنین در این مطالعه مشخص شد نیمی از موارد بحرانی کووید ۱۹ در شیرخواران زیر یک سال به وقوع پیوسته است [۱۰]. در مطالعه دیگری که توسط یانگ و همکاران روی ۱۷۱ کودک در وهان چین انجام شده است، مشخص شد فقط سه کودک نیاز به مراقبت‌های ویژه داشتند که هر سه مورد نیز دارای بیماری زمینهای بودند. کودک اول دچار هیدرونفروز، کودک دوم تحت شیمی‌درمانی و کودک سوم نیز دچار پیچ‌خوردگی روده بود [۱۴].

علائم هشدار دهنده

علائم هشداردهنده کووید ۱۹ در کودکان عبارت‌اند از:

۱. یکی از مهم‌ترین علائم خطر در کودکان وجود تاکی‌پنه است. طبق تعریف تاکی‌پنه به تعداد تنفس بیشتر از ۶۰ عدد در زیر دو ماه، بیشتر از ۵۰ عدد بین دو تا دوازده ماه، بیشتر از ۴۰ عدد بین سن یک تا چهار سال و بیش از ۳۰ عدد برای کودکان بالای پنج سال تعریف می‌شود؛
۲. دیسترس تنفسی شامل به داخل کشیده شدن قفسه سینه، سیانوز، ناله کردن، زنش پره‌های بینی و تاکی‌پنه؛
۳. سیانوز لب و زبان؛
۴. عدم توانایی برای نوشیدن یا بلعیدن؛
۵. عدم توانایی جهت برقراری ارتباط در فاز بیداری کودک و یا بی‌قراری شدید؛
۶. خشکی بیش از حد مخاط دهان؛
۷. کاهش حجم ادرار و شوک؛
۸. تب بیشتر از ۴۰ درجه سانتی‌گراد یا تب مستمر بالا به مدت بیش از سه تا پنج روز؛
۹. برگشت علائم بعد از بهبودی نسبی [۱۵].

پنومونی شدید به موارد زیر اطلاق می‌شود:

۱. درجه حرارت بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد؛
۲. دیسترس تنفسی متوسط تا شدید (طبق تعریف تعداد تنفس بیشتر از ۷۰ عدد در دقیقه برای شیرخواران زیر دوازده ماه و بیشتر از ۵۰ عدد در دقیقه برای کودکان بزرگ‌تر، به داخل کشیده شدن قفسه سینه در بالای استخوان جناغ، فواصل بین دنده‌ای و تحت دنده‌ای، سیانوز، ناله کردن، زنش پره‌های بینی، آپنه)؛

دارای سطح ACE 2 بالاتری نسبت به جنس مؤنث هستند. همچنین آسیای‌ها سطح بالاتری از بیان ACE 2 در سلول‌های آلوئولی خود نسبت به جمعیت سفیدپوست و همچنین جوامع آمریکایی آفریقایی دارند. اتصال کروناویروس نوین ۲۰۱۹ روی ACE 2 باعث افزایش بیان ACE 2 می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب سلول‌های آلوئولی و در نهایت بروز یک سری واکنش‌های سیستمیک و حتی مرگ شود [۱۲]. شواهد اخیر نشان می‌دهند که به علت کاهش عملکرد و همچنین میزان تکامل ACE 2 در کودکان، این گروه سنی نسبت به ویروس کووید ۱۹ حساسیت کمتری از خود نشان می‌دهند [۱۰].

۳. کودکان معمولاً در فصول سرد سال عفونت‌های تنفسی متعددی از قبیل ویروس سنی‌شیال تنفسی (RSV) را تجربه می‌کنند و در نتیجه دارای سطوح بالاتری از آنتی‌بادی نسبت به بزرگسالان هستند [۱۰].

۴. ایمونیتة سلولی و هومورال در اطفال هنوز به صورت کامل تکامل پیدا نکرده است، بنابراین این امر می‌تواند یکی از علل مهم عدم وجود پاسخ ایمنی گسترده و شدید بدن در مقابله با عفونت ویروسی باشد [۱۰].

۵. تعداد زیادی از بیماری‌های عفونی در اطفال خفیف‌تر از بالغین است. در نوجوانان و بالغین بیماری سرخچه می‌تواند خود را به صورت یک بیماری علامت‌دار با تظاهرات سیستمیک نشان دهد، در صورتی که در کودکان تظاهرات بیماری خفیف‌تر است [۱۳].

۶. در کودکان معمولاً سیستم تنفسی از سلامت بیشتری برخوردار است؛ زیرا این گروه سنی کمتر در معرض استنشاق آلاینده‌ها و همچنین استعمال سیگار قرار می‌گیرند [۱۳].

۷. در اطفال احتمال بروز بیماری‌های زمینهای به مراتب کمتر است.

در مجموع بر اساس کل این یافته‌ها می‌توان به این نتیجه رسید که استعداد ابتلا به ویروس نوین کرونای ۲۰۱۹ در کودکان به مراتب کمتر از بزرگسالان است [۱۳].

بررسی شدت بیماری

بر اساس بزرگ‌ترین مطالعه انجام‌شده روی ۲۱۴۳ کودک مشخص شد بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ثابت‌شده، مبتلا به فرم بدون علامت، خفیف یا متوسط بیماری بوده‌اند. همچنین ۵ درصد کودکان فرم شدید و کمتر از یک درصد فرم بحرانی (Critical) بیماری را داشته‌اند. بر اساس تقسیم‌بندی ارائه‌شده جهت تعیین شدت بیماری در مطالعات چینی‌ها، بیماری شدید زمانی اطلاق می‌شود که تنگی نفس، سیانوز مرکزی یا اشباع اکسیژن شریانی زیر ۹۲ درصد وجود

شدن ضایعات رادیولوژیک در سی‌تی‌اسکن بعد از یک فاصله زمانی پس از برطرف شدن سمپتوم‌های بیمار و همچنین تست اسیدنوکلئیک است. گاهی حتی پس از منفی شدن دو تست متوالی اسیدنوکلئیک، همچنان ضایعات در سی‌تی‌اسکن ریه قابل رؤیت است. ذکر این نکته ضروری است که یافته‌های کووید ۱۹ در سی‌تی‌اسکن بیماران می‌بایستی از سایر عفونت‌های ویروسی از قبیل آنفولانزا، پارآنفلانزا، آدنوویروس و ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی (RSV) افتراق داده شوند. معمولاً در جریان پنومونی‌های ناشی از آدنوویروس، ضایعات از دانسیته بالاتری برخوردار هستند، تراکم بیشتری دارند و ضایعات زیر پلور بارزتر هستند. در مورد عفونت‌های تنفسی ناشی از ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی (RSV) یا پارآنفلانزا، پراکندگی ضایعات بیشتر در اطراف برونش‌هاست و افزایش ضخامت دیواره برونش‌ها رؤیت می‌شود. در مورد ویروس آنفولانزا تصاویر شبکه‌مانند (Grid like) رؤیت می‌شوند [۲۱].

تشخیص قطعی

در کودکان قویاً مشکوک به کووید ۱۹، نمونه‌برداری می‌بایستی از دستگاه تنفسی فوقانی به کمک سواب نازوفارنژیال یا اوروفارنژیال انجام شود. تمامی نمونه‌های اخذ شده می‌بایستی عفونی فرض شوند و افرادی که این نمونه‌ها را اخذ می‌کنند، هم در زمان کسب نمونه و هم در زمان انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه باید رعایت استانداردهای لازم را بنمایند. این افراد می‌بایستی از وسایل حفاظت فردی از قبیل عینک، ماسک، دستکش و گان استفاده کنند. نمونه‌های انتقالی حتماً در داخل یک محفظه سه‌لایه حمل شده و در آزمایشگاه نیز می‌بایستی نمونه‌های مشکوک به کووید ۱۹ کاملاً جدا از سایر نمونه‌ها نگهداری شوند. جهت نمونه‌برداری نباید از سواب‌های کتان استفاده کرد و جنس سواب‌های استریل باید از جنس داکرون یا ریون (Rayon) باشد. نمونه‌هایی که از لوزه‌ها یا زبان کوچک اخذ می‌شوند، فاقد ارزش هستند. در کودکی که قویاً مشکوک به کووید ۱۹ است، تنها با یک تست منفی نمی‌توان بیماری را رد کرد و لازم است حتماً نمونه مجددی از دستگاه تنفسی فوقانی یا یک نمونه از دستگاه تنفسی تحتانی گرفته و ارسال شود [۱۵]. القا کردن خلط برای جمع‌آوری نمونه توصیه نمی‌شود. همچنین در برونکوسکوپی به عنوان یک روش جمع‌آوری نمونه، امکان انتقال عفونت به دیگران وجود دارد. از این رو باید از انجام آن خودداری کرد و ترجیحاً استفاده از آن را برای تمیز کردن مسیر هوایی بیماران لوله‌گذاری شده از پلاک‌های موکوسی محدود کرد [۲۲]. RNA این ویروس به واسطه واکنش زنجیره پلیمرز (RT-PCR) شناسایی می‌شود. نتایج عموماً در عرض چند ساعت تا دو روز در دسترس هستند. یک نتیجه آزمون مثبت باید توسط یک تست به روش RT-PCR دوم که ژن دیگری از SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهد، تأیید شود [۶]. تست دیگری که جهت تشخیص به کار گرفته می‌شود، آنتی‌بادی‌های IgM و IgG تولیدشده برای مقابله با این ویروس را در نمونه‌های

۳. درصد اکسیژن خون شریانی زیر ۹۳ درصد در شرایطی که بیمار در حال دریافت اکسیژن است یا زیر ۹۰ درصد در هوای اتاق؛

۴. خواب‌آلودگی؛

۵. خستگی تنفسی که می‌تواند با یا بدون افزایش غلظت مونواکسیدکربن باشد؛

۶. اسیدوز متابولیک توجیه‌نشده [۱۷، ۱۶].

یافته‌های آزمایشگاهی

علائم آزمایشگاهی ناشی از ویروس کووید ۱۹ مشابه سایر ویروس‌های کرونای انسانی است. معمولاً در کودکان تعداد گلبول‌های سفید، نرمال یا کاهش یافته است. در برخی از موارد ممکن است کاهش نوتروفیل‌های خون محیطی (نوتروپنی) یا کاهش لنفوسیت‌ها (لنفوپنی) وجود داشته باشد. تعریف لنفوپنی بر اساس گروه سنی متفاوت است. بین سن یک‌ماهگی تا دوازده‌ماهگی لنفوسیت کمتر از ۳۰۰۰ در هر میکرولیتر، در کودکان یک‌ساله تا پنج‌ساله کمتر از ۲۰۰۰ در هر میکرولیتر و در کودکان بالای پنج سال کمتر از ۱۱۰۰ در هر میکرولیتر، لنفوپنی تلقی می‌شود. گاهی نیز ترومبوسیتوپنی خفیف وجود دارد. وجود ترومبوسیتوپنی می‌تواند دلالت بر پیش‌آگهی وخیم داشته باشد. در اکثریت موارد پروتئین واکنشی پلازما (CRP) و پروکلسی‌تونین نرمال است. در موارد شدید بیماری، افزایش آنزیم‌های کبدی، لاکتات‌دهیدروناژ سرم، اختلال در پارامترهای انعقادی یا افزایش D-dimer مشاهده می‌شود [۱۸، ۱۵، ۵]. بر اساس مطالعه انجام‌شده توسط لیو و همکاران، یافته‌های آزمایشگاهی در جریان کووید ۱۹ مشابه ویروس‌های آنفولانزای نوع A یا B است و صرفاً بر اساس یافته‌های فوق، این دو عفونت قابل افتراق از یکدیگر نیستند [۱۹].

علائم رادیولوژیک

در مراحل اولیه بیماری، در گرافی ساده قفسه سینه در کودکان مبتلا به بیماری کووید ۱۹ هیچ یافته غیرطبیعی رؤیت نمی‌شود. بنابراین پرتونگاری ساده در مراحل اولیه بیماری در افراد بدون علائم یا بدون فاکتورهای خطر توصیه نمی‌شود. برای بیماران مشکوک باید به سرعت سی‌تی‌اسکن قفسه سینه انجام شود. مهم‌ترین یافته در مراحل اولیه، یک یا چند کدورت محدود شیشه مات (Ground glass) عمدتاً در زیر پلور یا در نزدیکی عروق خونی برونش‌شیل، خصوصاً در لب‌های تحتانی است. در فرم‌های شدید بیماری معمولاً تراکم منتشر (Consolidation) یک یا دوطرفه ریه همراه نمای شیشه مات رؤیت می‌شود [۲۰]. همچنین در مقایسه با بزرگسالان تراکم‌های احاطه‌شده با halo sign در کودکان شایع‌تر است و به عنوان یک نشانه تیپیک و متداول در کودکان مطرح شده است. معمولاً برطرف

اثرات آن‌ها بر تعدیل سیستم ایمنی در درمان بیماری‌های اتوایمونی از قبیل لوپوس و آرتریت روماتوئید اندیکاسیون دارند. همچنین این داروها از اثرات ضدویروس نیز برخوردار هستند [۲۵]. عوارض جانبی هیدروکسی کلروکین معمولاً خفیف و شامل گیجی، منگی، سردرد و بی‌اشتهایی است، ولیکن عوارض اصلی این دارو شامل سمیت چشمی و قلبی است. چنانچه در طی مصرف این دارو اختلالات چشمی بروز نماید، باید هرچه سریع‌تر تجویز این دارو متوقف شود. کلروکین و هیدروکسی کلروکین می‌توانند منجر به طولانی شدن فاصله QT و همچنین آریتمی بطنی به خصوص در شرایط تجویز هم‌زمان با کلترا شوند. به همین علت توصیه می‌شود قبل از شروع این دارو، حتماً یک نوار قلب گرفته شود و در طی درمان نیز مانیتورینگ قلبی به عمل آید. ندرتاً این داروها می‌توانند سبب پسیکوز (Psychosis) و لکونی شوند [۲۶]. در بیمارانی که دچار کاهش سطح پتاسیم (هیپوکالمی)، کاهش منیزیم خون (هیپومنیزیمی) یا برادیکاردی هستند، مصرف این دارو باید با احتیاط فراوان باشد [۱۵].

اسلتامیویر

این دارو متعلق به خانواده مهارکننده‌های نورآمینیداز است که سبب مهار آزادسازی ویروس از سلول‌ها و پیشگیری از عبور ویروس از سطوح مخاطی سیستم تنفسی می‌شود. این دارو به صورت روتین جهت درمان ویروس آنفولانزا مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۵]. اخیراً نشان داده شده است علی‌رغم اثرات سودمند این دارو در جریان عفونت‌های حاصله از مرس (MERS-CoV)، این دارو در درمان ویروس جدید کرونا مؤثر نیست [۲۷].

کلترا

این دارو ترکیب دو داروی لوپیناویر^{۱۱} و ریتوناویر^{۱۲} است که اولین بار در درمان کودکان مبتلا به ایدز به کار گرفته شد [۲۸، ۲۹]. اثرات مثبت درمانی این دارو در عفونت‌های سارس (SARS) و مرس (MERS) در کارآزمایی‌های بالینی به اثبات رسیده است [۳۰، ۳۱]. این دارو هم به صورت قرص و هم به صورت محلول خوراکی در دسترس است. فرم محلولی خوراکی این دارو جهت کودکانی که سطح بدن آن‌ها کمتر از ۰/۶ متر مربع است، اندیکاسیون دارد. این دارو از طریق کبد متابولیزه می‌شود، بنابراین در بیمارانی که دچار نارسایی کبدی هستند، منع مصرف دارد. همچنین مصرف این دارو می‌تواند سبب بروز بلوک قلبی درجه اول، دوم یا سوم شود. در برخی از کودکان مصرف‌کننده این دارو، عوارض جانبی از قبیل اسهال، استفراغ و بثورات جلدی دیده می‌شود [۲۶].

خون، سرم و پلاسما مورد سنجش قرار می‌دهد. در این آزمایش از نوعی روش ایمنووکروماتوگرافی استفاده می‌شود. اندازه‌گیری توأم آنتی‌بادی‌های IgM و IgG نسبت به آزمایش هر یک از این دو آنتی‌بادی به تنهایی از حساسیت و ویژگی بالاتری برخوردار است. این روش می‌تواند برای غربالگری سریع افراد ناقل، علامت‌دار یا آسمپتوماتیک در بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها مورد استفاده قرار گیرد [۲۳].

مدیریت درمانی کووید ۱۹ در کودکان

درمان‌های حمایتی

تا امروز درمان اختصاصی برای این ویروس ابداع نشده است و همچنین واکسن ضد این ویروس وجود ندارد، بنابراین پیشگیری بهترین راهکار است. با در نظر گرفتن خصوصیات خاص این ویروس از جمله علائم غیراختصاصی، انتقال ویروس در دوره نهفتگی، تمایل این ویروس برای غشاهای مخاطی از قبیل ملتحمه، دوره طولانی این بیماری و همچنین امکان انتقال حتی بعد از بهبودی، پیشگیری از این ویروس بسیار مشکل است. همچنین تا به امروز واکسن‌های ایجادشده در مرحله تجربی هستند و هنوز واکسن قطعی ابداع نشده است [۹]. درمان علیه این ویروس شامل دو بخش است. درمان‌های حمایتی شامل تنظیم آب و الکترولیت، تجویز مایعات، برقراری اکسیژناسیون مناسب و حمایت تنفسی، تب‌بر و مسکن است. درمان‌های اختصاصی شامل تجویز داروهای آنتی‌ویرال است، اگرچه هم‌اکنون شواهد قوی به نفع یک داروی اختصاصی در کودکان وجود ندارد [۲۴].

درمان‌های اختصاصی

درمان‌های اختصاصی در بیمارانی که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شوند شامل تجویز هم‌زمان داروهای ضدویروس و تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی است مانند اسلتامیویر^۸ به همراه هیدروکسی کلروکین و داروی کلترا^۹ که در کنار این سه دارو می‌توان بر اساس شرایط بیمار از ریباویرین^{۱۰} یا حتی آنتی‌بیوتیک نیز استفاده کرد. در بیمارانی که دچار پنومونی خفیف هستند، صرفاً تجویز اسلتامیویر و هیدروکسی کلروکین اندیکاسیون دارد. البته در طول زمان یا بیشتر شدن تجربیات حاصل از درمان کودکان مبتلا به کووید ۱۹، ممکن است پروتکل‌های درمانی دستخوش تغییر شوند [۱۵].

کلروکین و هیدروکسی کلروکین

این دو دارو جزء داروهای ضد مالاریا هستند که با توجه به

8. Oseltamivir
9. Kaletra
10. Ribavirin

11. Lopinavir
12. Ritonavir

ریباویرین

اکتورا^{۱۱}

این دارو که نام دیگر آن Tocilizumab است در موارد کووید ۱۹ که همراه با طوفان سیتوکینی هستند، مؤثر است [۳۴]. در جریان عفونت با این ویروس سطوح پلاسمایی سیتوکین‌های موجود در سرم مانند اینترکولین ۲، ۶، ۷، ۱۰، فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی، پروتئین التهابی ماکروفاژی یک آلفا و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا افزایش می‌یابد. این پدیده که به نام طوفان سیتوکینی معروف است ارتباط تنگاتنگی با شدت و وخامت بیماری و همچنین پیش‌آگهی بیماری دارد [۳۶، ۳۵]. در بین این سیتوکین‌ها، اینترلوکین ۶ از اهمیت بیشتری برخوردار است. داروی اکتورا یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه اینترلوکین ۶ است که کاربرد متداول آن در درمان آرتریت روماتوئید است [۳۸، ۳۷]. هنوز کارآزمایی بالینی در رابطه با استفاده از داروی فاویپیراویر، رمدسیویر و اکتورا در کودکان انجام نشده است [۳۹].

پلاسمای افراد بهبودیافته

در بدن افرادی که به‌تازگی از کروناویروس جدید بهبود یافته‌اند آنتی‌بادی‌هایی وجود دارد که در جریان خون آنان در گردش است. تزریق این آنتی‌بادی‌ها به بدن بیماران مبتلا به کووید ۱۹ کمک می‌کند تا بدن این افراد بهتر با عفونت مقابله کند. گرچه هنوز کارآزمایی‌های بالینی ادامه دارد، اما نتایج اولیه پلاسمادمانی بیماران در مراحل اولیه ابتلا به ویروس کرونا در کشورهای مختلف موفقیت‌آمیز بوده است [۴۷-۴۰].

پیشگیری

مبتلایان به ویروس جدید کووید ۱۹ منبع اصلی پخش عفونت در جامعه محسوب می‌شوند. کودکان مبتلا با در نظر گرفتن وضعیت عمومی آن‌ها باید در منزل در یک اتاق در بسته با سرویس دستشویی و حمام مجزا ایزوله شوند یا در بیمارستان در بخش‌های مخصوص تحت نظر کادر پزشکی در اتاق ایزوله بستری شوند. به منظور پیشگیری از انتقال ویروس توسط قطرات تنفسی باید به کودکان آموزش داده شود تا در زمان عطسه و سرفه دهان و بینی خود را با دستمال کاغذی بپوشانند. شست‌وشوی مکرر دست‌ها باید به کودکان گوشزد شود. برای ضدعفونی کردن اسباب‌بازی‌های کودکان می‌توان از دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه، الکل ۷۵ درجه، محلول‌های ضدعفونی‌کننده حاوی کلر و اشعه اولتراویوله استفاده کرد و در زمانی که کودک وارد فضاهای شلوغ یا تهویه نامناسب می‌شود حتماً از ماسک استفاده کند. کودکانی که سابقه تماس با یک فرد مبتلا یا مشکوک به کووید ۱۹ دارند، باید تحت نظر باشند و درجه حرارت بدن آنان مرتباً چک شود و در صورت بروز نشانه‌های

این دارو معمولاً همراه با اینترفرون جهت درمان ویروس‌های RNA در کارآزمایی‌های بالینی مصرف می‌شود. این دارو سبب مهار فعالیت پلیمرز و در نتیجه سنتز پروتئین‌های ویروسی می‌شود. عارضه مهم جانبی این دارو بروز آنمی همولیتیک به خصوص در دوزهای بالاست. امروزه شواهد قوی به نفع استفاده از این دارو در کووید ۱۹ وجود ندارد [۲۵].

اینترفرون

این دارو یک آنتی‌ویرال وسیع‌الطیف است که سبب مهار تکثیر و انتشار ویروس می‌شود. اثرات سودمند مصرف این دارو در کودکان در تجربیات دانشمندان چینی به اثبات رسیده است. عوارض جانبی این دارو شامل تب خفیف و علائم شبه آنفلوآنزا است و مصرف این دارو در کودکان با اختلال تست‌های کبدی و همچنین کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه ممنوع است. همچنین مصرف این دارو در کودکانی که دچار اختلالات ذهنی، آنمی آپلاستیک یا بیماری‌های شدید قلبی هستند، کنترااندیکه است [۲۶].

رمدسیویر^{۱۳}

این دارو یک آنالوگ نوکلئوتیدی است که مکانیزم اصلی آن مهار پلیمرز ویروس‌های RNA است. این دارو دارای فعالیت آنتی‌ویرال وسیع‌الطیف است و علیه ویروس‌های گوناگونی از قبیل ویروس ابولا، کروناویروس، سارس و مرس مؤثر است [۳۲]. این دارو برای بیماران که دچار سمپتوم‌های شدید از قبیل سندرم حاد دیسترس تنفسی هستند و نیاز به تهویه مکانیکی دارند، کاربرد دارد [۳۳]. هنوز کارآزمایی‌های بالینی در رابطه با این دارو به اتمام نرسیده و تا به حال توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تأیید نشده است [۲۵].

فاویپیراویر^{۱۴}

این دارو یک پره کورسور نوکلئوزیدی است که اولین‌بار جهت درمان آنفلوآنزا پاندمیک مورد استفاده قرار گرفت و پس از آن برای درمان برخی ویروس‌های دیگر به کار گرفته شد. تأیید اثرات ضدویروس این دارو نیازمند مطالعات تکمیلی فراوانی است. در حال حاضر کارآزمایی‌های بالینی عدیده‌ای به منظور بررسی اثر این دارو بر ویروس کووید ۱۹ در جریان است [۲۵].

13. Remdesivir

14. Favipiravir

15. Actemra

حامی مالی

این مقاله با همکاری و حمایت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شده است

مشارکت نویسندگان

نویسندگان معیارهای کمیته بین‌المللی سردبیران نشریات پزشکی (ICMJE) را رعایت کرده‌اند.

تعارض منافع

نویسنده تصریح می‌کند هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

احتمالی حتماً به بیمارستان مراجعه نمایند [۴۸، ۲۴]. چنانچه کودک در زمان بستری نیاز به حمایت تنفسی دارد باید بلافاصله به اتاق‌های ایزوله با فشار منفی انتقال داده شود [۴۹].

سایر افراد خانواده کودکی که مشکوک به کووید ۱۹ است، باید به صورت دقیق مسائل بهداشتی را رعایت کرده و حداقل یک متر با کودک فاصله داشته باشند. همچنین سطح توالیت، حمام، میز، تختخواب و کلیه سطوحی که کودک مکرراً با آنها تماس دارد، باید در ابتدا با آب و صابون و سپس با محلول سفیدکننده ۰/۵ درصد هیپوکلریت سدیم شست‌وشو داده شود. پرستاری که از کودک مراقبت می‌کند باید حتماً از ماسک جراحی استفاده کند و از تماس مستقیم با ترشحات تنفسی یا دهانی یا همچنین مدفوع کودک اجتناب نماید. توصیه می‌شود علاوه بر شست‌وشوی مکرر دست‌ها با صابون، در صورت امکان از دستکش‌های یک‌بار مصرف پلاستیکی یا لاتکس استفاده شود. البسه کودک مبتلا، حوله‌ها و ملحفه‌ها می‌بایستی در یک کیف نایلونی مجزا نگهداری شوند و سپس با آب داغ (دمای بین ۶۰ تا ۹۰ درجه) شست‌وشو داده شوند. پوشیدن دستکش در زمان تماس با این البسه کاملاً ضروری است [۵۰، ۱۵].

نتیجه‌گیری

علی‌رغم مقالات متعددی که در زمینه عفونت با کووید ۱۹ در بالغین وجود دارد، مطالعه روی کودکان کمتر انجام شده است. شیوع بیماری و همچنین شدت علائم بالینی در کودکان به مراتب در مقایسه با بزرگسالان کمتر است و معمولاً بیماری از پیش‌آگهی بهتری برخوردار است. در شیرخواران زیر یک سال، شدت علائم بالینی بیشتر از کودکان بزرگ‌تر است. در کودکان مبتلا به نقایص سیستم ایمنی هومورال و سلولار و همچنین اطفال کانسری با توجه به نیاز به دوره‌های طولانی بستری در بیمارستان، خطر ابتلا به کووید ۱۹ در مقایسه با کودکان عادی جامعه افزایش می‌یابد. هم‌زمان با ازدیاد شیوع بیماری در بزرگسالان انتظار می‌رود کودکان بیشتری به این ویروس مبتلا شوند. همچنین در کودکان احتمال همراهی سایر ویروس‌های تنفسی به صورت هم‌زمان با ویروس کووید ۱۹ بالاتر است. با توجه به عدم وجود داروی ضدویروس اختصاصی و همچنین واکسن علیه این ویروس، بهترین راه رعایت استانداردهای دقیق بهداشتی است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته ملی اخلاق و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

References

- [1] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1088-95. [DOI:10.1111/apa.15270] [PMID] [PMCID]
- [2] 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.* 2020; 55(3):105924. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924] [PMID] [PMCID]
- [3] Amer HM. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev.* 2018; 19(2):113-24. [DOI:10.1017/S1466252318000117] [PMID] [PMCID]
- [4] Saif LJ. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *Rev Sci Tech.* 2004; 23(2):643-60. [DOI:10.20506/rst.23.2.1513] [PMID]
- [5] Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(5):355-68. [DOI:10.1097/INF.0000000000002660] [PMID] [PMCID]
- [6] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-9. [DOI:10.1001/jama.2020.1585] [PMID] [PMCID]
- [7] Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020; 31(7):894-901. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.296] [PMID] [PMCID]
- [8] Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020; 92(6):564-7. [DOI:10.1002/jmv.25740] [PMID] [PMCID]
- [9] Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4):281-6. [DOI:10.1007/s12098-020-03263-6] [PMID] [PMCID]
- [10] Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6):e20200702. [DOI:10.1542/peds.2020-0702] [PMID]
- [11] Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: Initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020; 145(6):e20200834. [DOI:10.1542/peds.2020-0834] [PMID]
- [12] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020. [DOI:10.1101/2020.01.26.919985]
- [13] Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):371-2. [DOI:10.1016/j.jmii.2020.02.011] [PMID] [PMCID]
- [14] Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? *J Infect.* 2020; 80(6):671-93. [DOI:10.1016/j.jinf.2020.02.024] [PMID] [PMCID]
- [15] Karimi A, Tabatabaei SR, 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. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020; 8(2):e102400. [DOI:10.5812/pedinf.102400]
- [16] Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020; 16(3):240-6. [DOI:10.1007/s12519-020-00345-5] [PMID] [PMCID]
- [17] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017; 45(6):1061-93. [DOI:10.1097/CCM.0000000000002425] [PMID]
- [18] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20. [DOI:10.1056/NEJMoa2002032] [PMID] [PMCID]
- [19] Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; 382(14):1370-1. [DOI:10.1056/NEJMoa2003717] [PMID] [PMCID]
- [20] Liu M, Song Z, Xiao K. High-Resolution Computed Tomography Manifestations of 5 Pediatric Patients With 2019 Novel Coronavirus. *J Comput Assist Tomogr.* 2020; 44(3):311-3. [DOI:10.1097/RCT.0000000000001023]
- [21] Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(5):1169-74. [DOI:10.1002/ppul.24718] [PMID] [PMCID]
- [22] Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2020; 27(4):e52-4. [DOI:10.1097/LBR.0000000000000681] [PMID] [PMCID]
- [23] Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020; 92(9):1518-24. [DOI:10.1002/jmv.25727] [PMID] [PMCID]
- [24] Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: Experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020; 16(3):223-31. [DOI:10.1007/s12519-020-00343-7] [PMID] [PMCID]
- [25] Ziaie Sh, Koucheck M, Miri M, Salarian S, Shojaei S, Haghighi M, et al. Review of therapeutic agents for the treatment of COVID-19. *J Cell Mol Anesth.* 2020; 5(1):32-6. [DOI:10.22037/jcma.v5i1.29760]
- [26] Wang Y, Zhu LQ. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr.* 2020; 16(3):271-4. [DOI:10.1007/s12519-020-00353-5] [PMID] [PMCID]
- [27] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020; 14(1):69-71 [DOI:10.5582/bst.2020.01020] [PMID]
- [28] Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(3):216-24. [DOI:10.1097/01.inf.0000055061.97567.34] [PMID]
- [29] Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003; 63(8):769-802. [DOI:10.2165/00003495-200363080-00004] [PMID]

- [30] Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: A multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003; 9(6):399-406. [PMID]
- [31] Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi JP, Shin HS; Rapid Response Team. Antiviral treatment guidelines for Middle East respiratory syndrome. *Infect Chemother*. 2015; 47(3):212-22. [DOI:10.3947/ic.2015.47.3.212] [PMID] [PMCID]
- [32] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2327-36. [DOI:10.1056/NEJMoa2007016] [PMID] [PMCID]
- [33] Yeoh CB, Lee KJ, Rieth EF, Mapes R, Tchoudovskaia AV, Fischer GW, et al. COVID-19 in the Cancer Patient. *Anesth Analg*. 2020; 131(1):16-23. [DOI:10.1213/ANE.0000000000004884] [PMID] [PMCID]
- [34] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20):10970-5. [DOI:10.1073/pnas.2005615117] [PMID] [PMCID]
- [35] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-13. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
- [36] 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. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
- [37] Kaly L, Rosner I. Tocilizumab - a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26(1):157-65. [DOI:10.1016/j.berh.2012.01.001] [PMID]
- [38] Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371(9617):998-1006. [DOI:10.1016/S0140-6736(08)60454-7]
- [39] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020; 323(18):1824-36. [DOI:10.1001/jama.2020.6019]
- [40] Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4):398-400. [DOI:10.1016/S1473-3099(20)30141-9]
- [41] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-9. [DOI:10.1001/jama.2020.4783] [PMID] [PMCID]
- [42] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(17):9490-6. [DOI:10.1073/pnas.2004168117] [PMID] [PMCID]
- [43] Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130(4):1545-8. [DOI:10.1172/JCI138003] [PMID]
- [44] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130(6):2757-65. [DOI:10.1172/JCI138745] [PMID]
- [45] Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: Possibilities and challenges. *JAMA*. 2020; 323(16):1561-2. [DOI:10.1001/jama.2020.4940] [PMID]
- [46] Meher BR, Padhy BM, Das S, Mohanty RR, Agrawal K. Effectiveness of convalescent plasma therapy in the treatment of moderate to severe COVID-19 patients: A Systematic review and meta-analysis. *J Assoc Physicians India*. 2020; 68(12):35-43. [PMID]
- [47] Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020; 368:m1256. [DOI:10.1136/bmj.m1256] [PMID]
- [48] Centers for Disease Control and Prevention. Infection control guidance for healthcare professionals about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 [Updated 2020 February 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>
- [49] Devrim İ, Bayram N. Infection control practices in children during COVID-19 pandemic: Differences from adults [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Am J Infect Control*. 2020; 48(8):933-9. [DOI:10.1016/j.ajic.2020.05.022] [PMID] [PMCID]
- [50] Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020; 8(3):47. [DOI:10.21037/atm.2020.02.20] [PMID] [PMCID]