

### کرونا ویروس جدید ( SARS-CoV-2 )

واحد توسعه تحقیقات بالینی مجتمع بیمارستانی امام رضا (ع)  
دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

ویرایش اول ۲۹ اسفند ۱۳۹۸

## پیش گفتار

بی شک بزرگترین رویداد جهانی در سال ۱۳۹۸ ایجاد پاندمی توسط کرونا ویروس نوع COVID-19 است که اثرات اقتصادی و اجتماعی آن ممکن است حتی با کنترل بیماری مدت ها دامن گیر جهان شود. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کمک گروه فوق تخصصی عفونی کودکان و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا اقدام به گردآوری راهنمایی بالینی برخورد با این بیماران را نموده است. یادآوری می شود که دانش ما در خصوص این بیماری اندک بوده و ممکن است با پیشرفت های پزشکی در درمان و واکسیناسیون و راه های ساده تر تشخیص، این توصیه ها تغییر کند.

این گردآوری را تقدیم به روح پزشکان، پرستاران و دیگر پرسنل بهداشتی که جان خود را فدای سلامت هم میهنانمان نمودند می نمایم و برای پزشکان و پرستاران و دیگر پرسنلی که به صورت شبانه روزی در حال خدمت به مردم هستند آرزوی موفقیت و سلامتی و شادابی می نمایم.

بسیار خوشحال خواهیم شد اگر دوستان انتقادات و اشتباهات ما را از طریق ایمیل به ما اطلاع دهند.

[K-ghadiri@yahoo.com](mailto:K-ghadiri@yahoo.com)

دکتر کیقباد قدیری

رییس مرکز تحقیقات بیماری های عفونی

**گردآورنده‌گان :**

دکتر کیقباد قدیری

دکتر علیرضا اکیا

دکتر جبار علی صفایی

دکتر رضا حبیبی

دکتر بابک صیاد

دکتر همایون بشیری

دکتر علیرضا خاتونی

دکتر شهاب رضاییان

دکتر مصیب رستمیان

دکتر آرزو بزرگ امید

رویا چگنه لرستانی

فاطمه نعمتی

نخستین بار شیوع بیماری کروناویروس جدید (کووید-۱۹) در دهم دی ماه ۱۳۹۸ در ووهان چین گزارش شد. تصور می‌شود که موجودات دریایی فروخته شده برای مصارف غذایی منشأ با واسطه این ویروس باشند زیرا بسیاری از نخستین افرادی که مبتلا به بیماری شدند کارگرانی بودند که در بازار غذاهای دریایی فعالیت یا رفت و آمد می‌کردند. یکی از دلایل ناتوانی در کنترل مناسب بیماری در ووهان چین، جمعیت بالای این شهر بود (۹ میلیون نفر ساکن، ۵ میلیون نفر رهگذر). از دلایل دیگر که به گسترش بیماری از ووهان به سایر مناطق کشور چین منجر شد میتوان به بازگشت به زادگاه به دلیل سال نو چینی، تعطیلات و ترس از کرونا اشاره کرد. با این حال همچنان اکثریت بیماران مبتلا به کووید -۱۹ از ووهان گزارش گردید. در چین بر اساس آمار منتشر شده تا ۲۸ اسفند تعداد افراد مبتلا به بیماری ۸۰۹۲۸ نفر اعلام شد که از این میان ۳۲۴۵ مورد فوت کرده و ۷۰۴۲۰ مورد بهبود یافتند. در طول چند هفته، ویروس به سرعت در سرتاسر چین و طی یک ماه به چندین کشور دیگر از جمله ایتالیا، ایران، ایالت متحده، آلمان، اسپانیا و... گسترش یافت بطوریکه تا کنون این ویروس در بیش از ۱۷۷ کشور گزارش شده است. سازمان بهداشت جهانی در ۲۱ اسفند ۱۳۹۸ وضعیت شیوع این بیماری در جهان به سطح پاندمی را اعلام کرد. در ایران اولین موارد مرگ ناشی از کووید ۱۹ در تاریخ ۲۹ بهمن ۱۳۹۸ به طور رسمی اعلام شد. براساس گزارشات رسمی تا کنون ( ۲۸ اسفند) تعداد ۲۱۹۹۵۶

مورد عفونت کووید -۱۹ و تعداد ۸۹۸۰ مورد مرگ در سرتاسر دنیا گزارش شده است هر چند این موارد میزان اعلام رسمی بوده و میزان واقعی بیشتر از این ها به نظر می رسد.

## کلیات ویروژی

بیماری کرونایروس ۲۰۱۹ یا کووید ۱۹ (COVID-19) بیماری عفونی است که بر اثر کرونای جدید، یک ویروس در ارتباط نزدیک با کروناویروس سارس، ایجاد می شود. علائم معمول آن تب، سرفه، و تنگی نفس هستند. درد عضلانی، تولید خلط، و گلودرد از جمله نشانه های کمتر معمول آن می باشند. عامل ایجاد کننده این بیماری ویروس کرونا جدید به نام SARS-CoV-2 است.

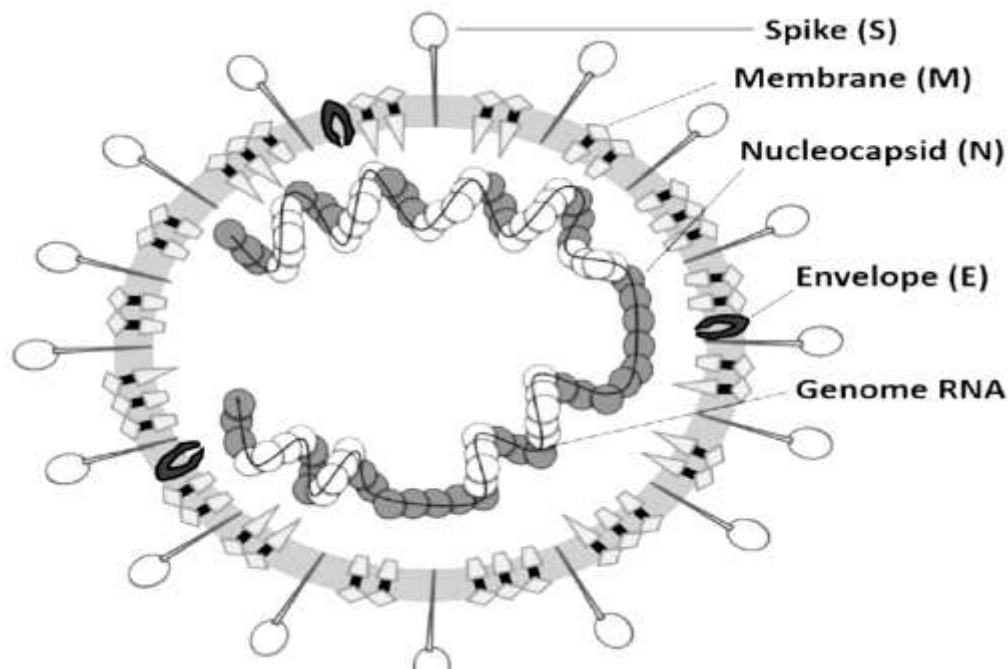
## خصوصیات کلی کروناویروسها

کروناویروس ها گروه بزرگی از ویروسهای RNA تک رشته ای (ssRNA viruses) هستند که در گونه های مختلف جانوری یافت می گردند. این ویروسها به دلیل وجود تیغ (Spike) های گلیکوپروتئینی که در سطح خود دارند، در زیر میکروسکوپ الکترونی شبیه تاج دیده میشوند و به همین دلیل به آنها کرونا ویروس میگویند (کرونا در لاتین به معنی تاج است).

کروناویروسهای زنده از یک نوکلئوکپسید (متشکل از RNA ژنومیک و پروتئین نوکلئوکپسید (N) فسفوریله) محصور در غشای دولایه، دو نوع مختلف پروتئین های تیغی و پوشش (envelope) تشکیل شده اند. دو نوع پروتئینهای تیغی عبارتند از تریمر گلیکوپروتئین تیغی (S) که در همه ی کروناویروسها یافت میگردد، و هماگلوتینین استراز (HE) که در برخی

کروناویروسها دیده میشود. پروتئینهای غشایی M (یک گلیکوپروتئین نوع سوم گذرکننده از غشا) و پروتئینهای پوششی E لا به لای پروتئین های S در پوشش ویروس قرار گرفته اند (شکل ۱).

ویروس SARS-CoV-2 تقریباً کروی یا بیضوی و اغلب پلی مورف است. قطر این ویروس حدود ۶۰ تا ۱۴۰ نانومتر است. از لحاظ سایر خصوصیات این ویروس بسیار شبیه سایر کروناویروسها است. گلیکوپروتئینهای تیغهای کروناویروسها متشکل از دو زیرواحد S1 و S2 هستند. هموتریمرهای پروتئین های S تیغها را در سطح ویروس تشکیل میدهند و باعث ایجاد پل ارتباطی بین ویروس و رسپتورهای میزبان میگرددند. در ویروس SARS-Cov-2 زیرواحد S2 که شامل یک پپتید اتصال، یک دومن عبور از غشا و یک دومن سیتوپلاسمی است، شدیداً محافظت شده (conserved) است و بنابراین میتواند به عنوان یک هدف برای ترکیبات ضدویروسی بکار گرفته شود. اجزایی دیگر از SARS-CoV-2 که تحقیقات باید روی آنها تمرکز کنند عبارتند از ۱- ORF3b که با سایر SARS-CoV ها همولوژی ندارد و ۲- یک پروتئین ترشحی که توسط ORF8 کد میشود و از لحاظ ساختاری با سایر SARS-CoV ها متفاوت است.



شکل ۱. اجزای کروناویروسها.

### طبقه بندی کروناویروسها

کرونا ویروسها از راسته (order) نیدوویرال (Nidovirales) ، تیره (family) کروناویریده (Coronaviridae) و زیر تیره (subfamily) ارتوکروناویرینه (Orthocoronavirinae) هستند. زیر تیره ی ارتوکروناویرینه ها به چهار سرده (genus) آلفا، بتا، دلتا و گاما کروناویروس تقسیم میگردند. مطالعات ژنومیک نشان داده است که احتمالاً خفاشها و جوندگان منبع ژنی آلفا و بتا کروناویروسها هستند، در حالی که منبع ژنی دلتا و گاما کروناویروسها احتمالاً پرندگان هستند.

اعضای مختلفی از گروه کروناویروسها موجب بیماریهای تنفسی، روده ای، کبدی و عصبی در گونه های مختلف حیوانی از قبیل شترها، گاوها، گربه ها و خفاشها میگردند. تا به حال هفت کروناویروس انسانی (کروناویروسی که قابلیت ایجاد بیماری در انسان دارد)، مورد شناسایی قرار گرفته است. برخی از

این کروناویرس‌های انسانی در دهه ۶۰ میلادی و مابقی در هزاره جدید شناسایی شده اند.

به طور کلی، تخمین داده میشود که ۲ درصد از افراد سالم در جوامع بشری ناقل کروناویروسها هستند و نیز این ویروسها مسئول حدود ۵ تا ۱۰ درصد عفونتهای حاد تنفسی میباشند. رایج ترین کروناویروسهای انسانی OC43 و HKU1 (از سرده بتاکروناویروسها) و 229E و NL63 (از سرده آلفاکروناویروسها) هستند که موجب سرماخوردگی های رایج و عفونت های خفیف خود بهبود شونده میشوند. این ویروسها در افراد با نقص ایمنی و افراد مسن ممکن است باعث عفونت در دستگاه تنفسی تحتانی نیز بشوند.

سایر کروناویروسهای انسانی MERS-CoV، SARS-CoV و SARS-CoV-2 (همگی از سرده بتاکروناویروسها) هستند که باعث اپیدمی های شدید مختلف در دستگاه تنفسی میگردند.

سرده بتاکروناویروسها خود به پنج زیر سرده (subgenus) تقسیم میگردد. ویروس SARS-Cov2 در زیر سرده ساربعوویروس (Sarbecovirus) از بتاکروناویروسها قرار دارد. همچنین در تقسیم بندی دیگر بتا کروناویروسها به پنج رده (lineage) A تا D تقسیم میگردند. SARS-Cov2 در رده B قرار دارد.

طبقه بندی کلی ویروس SARS-Cov2 به شکل زیر است:

ویروسهای RNA تک رشته ای	گروه (category)
نیدوویرالس (Nidovirales)	راسته (order)
کروناویریده (Coronaviridae)	تیره (family)
ارتوکروناویرینه	زیر تیره



(Orthocoronavirinae)	(subfamily)
بتاکرونا ویروس (Betacoronavirus)	سرده (genus)
ساربعو ویروس (Sarbecovirus)	زیرسرده (subgenus)
B	رده (lineage)
SARS-Cov-2	گونه (species)

### تکثیر و رونویسی کروناویروسها

کروناویروسها با نوکلئوکپسید پوشیده شده اند و بزرگترین ژنوم RNA ویروسی شناخته شده را دارند. ژنوم آنها RNA تک رشته ای مثبت با طولی حدود ۲۶ تا ۳۰ کیلوباز و یک کلاهک<sup>ه</sup> و یک دم پلی A<sup>۳</sup> است. زمانی که ویروس سلول میزبان را آلوده کند با شروع از RNA ویروس، سنتز پلی پروتئین 1a/1ab (pp1a/pp1ab) در میزبان رخ میدهد. رونویسی از طریق کمپلکس همانند سازی-رونویسی سازمان یافته در وزیکولهای دو غشایی و از طریق سنتز توالیهای RNA ی ساب ژنومیک، انجام میگردد. خاتمه رونویسی هم در توالیهای تنظیمی مابین قالبهای خوانش باز (ORF ها) که بعنوان الگوهای تولید mRNA های ساب ژنومیک ایفای نقش میکنند، رخ میدهد. در ژنوم کروناویروسی دست کم شش ORF میتواند حضور داشته باشد که از بین آنها یک تغییر قالب بین ORF1a و ORF1b منجر به تولید پلی پپتیدهای 1a و 1b و نیز یک یا دو پروتئاز شبه پاپائین میگردد. پلی پپتیدهای 1a و 1b سپس توسط یک پروتئاز کد شونده توسط ویروس به نام پروتئاز شبه کموتریپسین و یا توسط پروتئاز اصلی

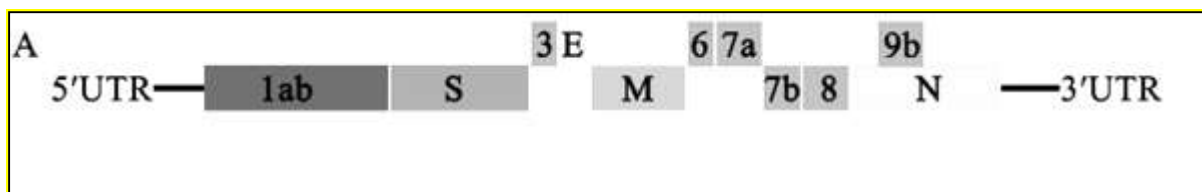
(Mpro) پردازش میشوند. پروتئازهای شبه پاپائین هم برای تولید پروتئینهای غیر ساختاری به کار گرفته میشوند. علاوه بر ORF های ۱ و ۲، سایر ORF ها برای کد کردن پروتئین های ساختاری از قبیل تیغ ها، غشا، پوشش، پروتئین های نوکلئوکپسیدی و زنجیرهای پروتئیک یدکی ویروس به کار گرفته میشوند.

### **ژنتیک SARS-Cov-2**

از لحاظ ژنتیکی، محققین اثبات کردند که ژنوم SARS-Cov-2 شباهت نوکلئوتیدی ۸۹ درصدی با ویروس شبه SARS خفاشی به نام CoVZXC21 و شباهت نوکلئوتیدی ۸۲ درصدی با ویروس SARS-CoV انسانی دارد و به همین دلیل این ویروس را SARS-CoV-2 نامیدند. اگرچه منشا این ویروس به طور قطع مشخص نشده است، اما این آنالیزهای ژنومی نشان میدهد که SARS-CoV-2 احتمالاً از ویروسی در خفاش منشا گرفته است. واسطه ویروسی بین ویروس خفاشی و ویروسی که توان عفونت در انسان را داراست، هنوز مشخص نیست. با این حال شاید اصلاً چنین واسطه ویروسی بوجود نیامده باشد و جهش های ژنتیکی مستقیماً ویروس خفاشی را به ویروس انسانی تبدیل کرده باشند. در پایگاههای ژنی بین المللی از قبیل GenBank چندین سکانس ژنی از SARS-CoV-2 وجود دارد. این توالی ها به محققین کمک میکند تا درخت فیلوژنی ویروس را رسم کرده و مهمتر از آن، زیرگونه های احتمالی ویروس که توسط جهش ایجاد شده اند را مورد شناسایی قرار دهند. به عنوان نمونه، بر اساس تحقیقی که اخیراً انجام شده است یک جهش در تیغ ویروس که احتمالاً در اواخر

نوامبر ۲۰۱۹ رخ داده است منجر به ایجاد ویروس انسانی شده است.

ژنوم SARS-CoV-2 از یک سره ترجمه نشونده (5' UTR)، قالبهای خوانش باز (ORF) پروتئینهای 1ab، S، E، M و N، پروتئینهای یدکی مانند ۳، ۶، ۷a، ۷b، ۸ و ۹b و یک سر 3' ترجمه نشونده (3' UTR) تشکیل شده است (شکل ۲). همانطور که در شکل مشخص است ۶ قالب خوانش باز (ORF) در ژنوم SARS-CoV-2 شناسایی شده است که عبارتند از 1a، 1b، S، E، M و N که هر کدام پروتئینی فعالویروسی میسازند. سایر ORF های این ویروس پروتئینهای میسازند که عملکردشان مشخص نیست.



شکل ۲. ساختار ژنتیکی SARS-CoV-2

### ایمنوپاتولوژی کروناویروسها:

هر چند نحوه دقیق بیماریزایی کروناویروسها هنوز مشخص نیست، اما نشان داده شده است که فاکتورهای ویروسی و میزبان هر دو در ایجاد عفونت نقش دارند. حین عفونت با ویروس، فاکتورهای میزبان یک پاسخ ایمنی علیه ویروس ایجاد میکنند. اما این پاسخ لزوماً اثر بخش نیست و گاهی پاسخ ایمنی کنترل نشده ممکن است باعث آسیب به بافت های ریوی و تخریب عملکرد و کاهش ظرفیت ریه ها گردد. نشان داده شده است که فاکتورهای کموتاکتیک (chemotactic) بدلیل نقش تنظیمی در فراخوانی لکوسیتها به سلولهای ریوی میزبان، برای ایجاد پاسخ ایمنی علیه کروناویروسها ضروری هستند. تغییر در این فاکتورهای کموتاکتیک ممکن است باعث ایجاد پاسخ ایمنی

ناکافی و یا پاسخی که درست جهت یابی نشده باشد، گردد و نه تنها ویروس را کنترل نکند بلکه باعث افزایش همانندسازی ویروس و ایجاد آسیبهای بافتی شود. از طرفی دیگر پاسخهای بیش از حدسیستم ایمنی نیز ممکن است باعث القای شرایط بیماریزایی وابسته به پاسخ ایمنی ( immunopathological conditions ) گردد.

جایگاه اولیه عفونت SARS-CoV-2 هنوز کاملاً مشخص نشده است و پاتوژنز آن نیز هنوز در دست بررسی است. بیشتر بیماران COVID-19 لنفوپنی و پنومونی دارند. همچنین مطالعه روی ۴۱ بیمار نشان داد که سایتوکاینهای پیش التهابی مانند IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A و TNF $\alpha$  در سطوح بالا در آنها دیده میشود. این یافته ها نشان میدهد که در بیماری COVID-19 هم مانند بیماران مبتلا به SARS و MERS لنفوپنی و طوفان سایتوکاینی (cytokine storm) دیده میشود. طوفان سایتوکاینی میتواند شروع کننده سپسیس ویروسی و آسیبهای ریوی القا شونده توسط التهاب گردد. این آسیبها ممکن است منجر به پنومونیت، سندروم حاد تنفسی (ARDS)، شوک و احتمالاً مرگ گردند. مطالعات اتوپسی و بیوپسی بیشتری نیاز است تا جزئیات بیشتری از پاتوژنز SARS-CoV-2 حاصل گردد.

زمانی که SARS-CoV-2 به ریه ها میرسد، به سلولهای بیان کننده رسپتور ACE2 مانند سلولهای ریوی نوع ۲ و سایر سلولهایی که هنوز شناخته نشده اند، وارد میشوند. ویروس ممکن است پاسخهای انتروفرونی میزبان را سرکوب کند و بنابراین باعث همانندسازی غیر قابل کنترل خود گردد. فراخوانی و ورود نوتروفیلها و مونوسیت/ماکروفاژها منجر به

تولید بیش از حد سایتوکاینهای پیش التهابی می‌گردد و ایجاد طوفان سایتوکاینی میکند که منجر به ایمنوپاتولوژی ریه ها میشود. سلولهای **Th1/Th17** نیز ممکن است وارد ماجرا شده و فعال گردند و با تشدید پاسخهای التهابی وضع را بدتر کنند. سلولهای **B** با تولید آنتی بادی علیه ویروس ممکن است نقش مهار کنندگی ایفا کنند.

### ایمنولوژی کروناویروس ها:

برای مهار کروناویروس ها نیاز به هر دو نوع پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی میباشد. سیستم ایمنی ذاتی میزبان عفونتهای ویروسی را توسط مولکولهای تشخیص دهنده الگو (**PRR** ها) تشخیص میدهند. این مولکولها الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (**PAMP** ها)، را تشخیص میدهند. تا به حال مشخص شده است که **PRR** های مختلفی مانند رسپتورهای شبه تول (**TLR** ها)، رسپتورهای شبه **RIG-I** (**RLR** ها)، رسپتورهای شبه **NOD** (**NLR** ها)، رسپتورهای شبه لکتین تیپ **C** (**CLmin** ها) و رسپتورهای آزاد در سیتوپلاسم از قبیل **cgAS**، **IFI16**، **STING**، **DAI** و غیره در تشخیص کروناویروسها نقش دارند. یکی از شناخته شده ترین مولکولهای تشخیص دهنده کروناویروسها **TLR4** است که پس از تشخیص پروتئین های **S** ویروس، مسیر وابسته به پروتئین های **MyD88** و **TRIF** را فعال میکند که پس از فعالسازی چندین پروتئین واسط نهایتا باعث ایجاد سایتوکاین های ضد ویروسی از قبیل انترفرونها میگردند (شکل ۳). پس از تشخیص مولکولهای **PAMP** ویروسی توسط **PRR** ها مسیره های سیگنال دهی مختلفی در سلولهای میزبان ایجاد میگردد که برخی از آنها منجر به ایجاد انترفرونهای ضد ویروسی تیپ ۱ میگردند. این

انترفرونها هم به نوبه خود مسیرهای سیگنالدهی دیگر را راه می‌اندازند که منجر به تولید سایر پروتئینهای وابسته به انترفرون توسط سلول میزبان میگردند. بعنوان مهمترین مولکولهای ضد ویروسی، انترفرونها انتشار ویروس را محدود میکنند و نقش تعدیگر ایمنی برای ماکروفاژها در فاگوسیتوز ویروسها و نیز سلولهای NK و سلولهای T و B سیستم ایمنی اکتسابی را نیز ایفا میکنند. بعنوان اجزایی دیگری از سیستم ایمنی ذاتی میزبان، سلولهای دندریتیک همانطور که در پاسخ ایمنی علیه بسیاری از پاتوژنها نقش دارند در ایمنی نسبت به کروناویروسها نقش بسیار مهمی دارند. این سلولها توان مهاجرت بالایی دارند و پس از بلوغ به طور موثری باعث فعالسازی سیستم ایمنی اکتسابی از طریق عرضه آنتی ژنهای ویروسی میگردند.

در مورد پاسخهای ایمنی اکتسابی نشان داده شده است که هر دو نوع این پاسخ یعنی پاسخهای وابسته به سلول T و پاسخهای همورال (وابسته به سلول B) در ایجاد ایمنی علیه کروناویروسها نقش اساسی دارند. با این حال به نظر میرسد پاسخهای نوع T نقش مهمتری نسبت به پاسخهای همورال دارند. پاسخهای وابسته به سلول T توسط سلولهای CD8+ و CD4+ ایجاد میگردند. سلولهای CD4+ باعث پیشروی تولید آنتی بادیهای ضد ویروسی توسط سلولهای B میشود. سلولهای CD8+ T سایتوتوکسیک هستند و میتوانند سلولهای آلوده به ویروس را بکشند. نشان داده شده است که حدود ۸۰ درصد از سلولهای حاضر در پاسخ ایمنی علیه برخی کروناویروسها مانند SARS-CoV از نوع سلولهای CD8+ T هستند که نقش اساسی در پاکسازی

کروناویروسها در سلولهای عفونی دارند. این سلولها میتوانند در ریه های عفونی شده باقی بمانند و به مبارزه با ویروسها پردازند.

تحقیقات نشان میدهد که آنتی بادی ها هم با اتصال به ویروس و خنثی کردن آن در ایمنی علیه کروناویروسها نقش دارند. توالی ۹ تایی CYSSLILDY در گلیکوپروتئین S کروناویروسها یکی از مهمترین مناطقی است که توسط آنتی بادیها مورد شناسایی قرار میگیرد. همچنین مطالعات کامپیوتری نشان داده است که این منطقه بعنوان اپی توپ توسط مولکولهای MHC-I به سلولهای T عرضه میگردد و باعث ایجاد پاسخ ایمنی میگردد. سایر اجزای سیستم ایمنی از قبیل دهنسین ها و کموکاین ها نیز در ایجاد پاسخ ایمنی علیه کروناویروسها نقش دارند.

### ماندگاری SARS-CoV-2 در محیط :

ویروس SARS-CoV-2 میتواند در محیط اطراف از طریق تماس افراد با سطوحی که در تماس مستقیم با فرد بیمار بوده اند، منتقل شود. در مطالعه ای که اخیراً در آمریکا روی ویروس SARS-CoV-2 انجام شد نشان داده شد که این ویروس در آئروسول ها تا ۳ ساعت، بر روی سطوح مسی تا ۴ ساعت، بر روی سطوح مقوایی تا ۲۴ ساعت و بر روی سطوح پلاستیکی و فولاد ضدزنگ ۲ تا ۳ روز زنده باقی میماند. نیمه عمر (half-life) این ویروس در آئروسول ها به طور میانگین ۲/۷ ساعت است. نیمه عمر این ویروس بر روی فولاد به طور میانگین ۱۳ ساعت و بر روی پلی پروپیلن به طور میانگین ۱۶ ساعت است.

مطالعات دیگری هم در این زمینه انجام شده است و نشان داده اند که رطوبت بالای هوا طول عمر ویروس کرونا را افزایش

می‌دهد و ویروس بر روی سطوحی که رطوبت بیشتری دارند ممکن است تا ۴ یا ۵ روز هم زنده بماند. طبق گزارشی از مجله معتبر science محققین با جمع آوری یافته‌های ۲۲ مطالعه قبلی به این نتیجه رسیده‌اند که کروناویروس‌هایی مانند SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 بر روی سطوح فلزی، شیشه‌ای و پلاستیکی تا حدوداً ۹ روز هم زنده می‌مانند. میانگین زمان ماندگاری بر روی این سطوح حدود ۴ تا ۵ روز می‌باشد.

جرم‌زدایی سطوح توسط محلول ۰/۱ درصد هیپوکلریت سدیم و یا اتانول الکل ۶۲ تا ۷۱ درصد و یا ۰/۵ درصد هیدروژن پراکسید به مقدار زیادی این ویروس‌ها را در مدت یک دقیقه از بین می‌برد. ویروس SARS-CoV-2 هم شبیه سایر کروناویروس‌ها به امواج فرابنفش و گرما حساس است و به طور موثری توسط حلاله‌هایی از قبیل اتر (تا ۷۵ درصد)، اتانول، ضد عفونی کننده های حاوی کلر، پراکسی استیک اسید و کلروفورم، غیر فعال می‌گردد. با این حال به نظر میرسد کلروهگزدین روی این ویروس اثر قوی ندارد.

البته مطالعات روی ماندگاری ویروس بیشتر روی ویروس‌های SARS-CoV و MERS بوده‌اند با این حال دانشمندان معتقدند این نتایج را میتوان به عامل COVID-19 یعنی SARS-CoV-2 هم نسبت داد. لازم به ذکر است که این موارد حاصل مطالعات محدودی در این زمینه هستند و ماندگاری دقیق ویروس SARS-CoV-2 نیازمند مطالعات بیشتری است. آنچه مسلم است اینکه ویروس بر روی سطوح مختلف زنده میماند و از آنجایی که ما روزانه به سطوح مختلفی دست می‌زنیم احتمال آلودگی دست ما به این ویروس بالا میرود. مشکل زمانی بیشتر میشود که اکثر



آدمها عادت دارند در طول روز بارها و بارها صورت خود را با دستشان لمس کنند.

### یافته های بالینی

تظاهرات کلینیکی در کودکان متغیر است. در بزرگسالان حدود ۸۰ درصد موارد بیماری آسمپتوماتیک یا خفیف است. به نظر می رسد بیماری در کودکان بخصوص زیر ده سال خفیف تر است تا بزرگسالان و کودکان ۱۰ تا ۱۸ سال. بیماری به نظر می رسد در پسرها بیشتر دیده می شود.

کودکان مبتلا در بیش از نیمی از موارد تب دار نیستند. سرفه، گلودرد، خستگی، رینوریا، استفراغ، احتقان بینی، تاکی پنه و تنگی نفس جزو یافته های بالینی کودکان هستند. شدت بیماری از آسمپتوماتیک تا نارسایی تنفسی می تواند در تغییر باشد. در موارد نقص ایمنی بایستی به تظاهرات آتیپیک در بیماران توجه داشت.

به طور کلی به نظر میرسد کودکان کمتر تحت تاثیر بیماری قرار میگیرند و افرادی هم که بیمار می شوند دارای بیماری خفیفی هستند. با اینحال بیماری شدید و کشنده در کودکان هم گزارش شده است و کودکان می توانند در انتقال موثر باشند. با توجه به محدود بودن اطلاعات ما در مورد بیماری در کودکان باید پزشکان مرتب اطلاعات خود را در مورد بیماری به روز کنند.

آن چنان که اشاره شد علائم اولیه بیماری COVID-19 در بچه ها عبارتند از تب، سرفه، احتقان، آبریزش بینی یا گلودرد. بیشتر موارد خفیف است ولی موارد شدید هم در بچه ها گزارش شده است. معیارهای تست در بچه ها شبیه بزرگسالان است.

پزشکان بایستی به نشانه های بیماری و تماس با بیمار دقت کنند و دیگر علل بیماری را رد کنند. بچه ها با بیماری خفیف می توانند بیماری را به دیگران منتقل کنند. و هم چنین گزارشاتی از انتقال از افراد آسیمپتوماتیک بیان شده است که اهمیت این گونه انتقال ممکن است قابل ملاحظه نباشد.

هنوز درمان موثر برای بچه ها **approve** نشده و هنوز دقیقا مشخص نیست کدام بیماری زمینه ای، بچه ها را در ریسک بیماری شدید قرار می دهد. هرچند بیماری هایی نقص ایمنی اولیه با ثانویه و دریافت کننده گان داروهایی ساپرس کننده ایمنی احتمالا در ریسک بیماری شدیدتر هستند.

ویروس **COVID-19** از ۱-۲ روز قبل از علایم در دستگاه تنفسی فوقانی یافت می شود و در موارد متوسط ۷-۱۲ روز و در شدت تا ۱۴ روز یافت می شود، این که یک فرد مبتلا به **COVID-19** تا چه زمانی بیماری را منتقل می کند به صورت دقیق مشخص نیست.

در بعضی مطالعات دفع ویروس تا ۲۴ روز پس از شروع نشانه های بیماری در نازوفارنکس جدا شده است. گر چه در این روش از **RT-PCR** استفاده شود و حضور ویروس زنده در محیط کشت ثابت نشده است. بنابراین بیشتر اعتقاد بر این است تا دو هفته پس از شروع علائم را مدت واگیری در نظر می گیریم. ویروس در مدفوع ۳۰٪ بیماران از ۵ روز پس از شروع علائم به مدت ۴-۵ روز در موارد عفونت متوسط در مدفوع حمل می شود. ولی اهمیت مدفوع در انتقال بیماری مشخص نشده است. گر چه راه اورال فکال به نظر نمی رسد در انتقال نقش داشته باشد ولی بیماران باید بهداشت را رعایت کنند.

## تعریف موارد بیماری

موارد مشکوک :

هرکودک مبتلا به سرفه خشک، گلودرد ، تنگی نفس، لرزها یا بدون تب دارای حداقل یکی از مشخصات زیر:

- سابقه تماس نزدیک با مورد محتمل یا قطعی کووید-۱۹ طی ۱۴ روز قبل از شروع علائم در فرد مذکور
- والدین آن ها از کارکنان مراکز بهداشتی درمانی بوده که شرح حالی از تماس و مراقبت نزدیک با بیماران محتمل یا قطعی کووید-۱۹ در طی ۱۴ روز قبل از شروع علائم

موارد محتمل :

موارد مشکوکی که :

- بیمار علائم تنفسی داشته و در عکس قفسه سینه یا سی تی اسکن ریه ایشان انفیلتراسیون یک یا دوطرفه مولتی لوبر گزارش شده باشد
- بیمار مبتلا به پنومونی که علیرغم درمان مناسب پاسخ بالینی درخور نداشته است

موارد قطعی :

هر فردی که صرفنظر از وجود علائم و نشانه های بالینی - کووید-۱۹ از بدن ایشان جدا شده است.

## تشخیص ویروس کرونا COVID-19

روش های کلی تشخیص عفونت کرونا ویروس COVID-19 :

۱- تشخیص مولکولی ژنوم ویروس با روش

real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR)

۲- تشخیص با علائم بالینی بیمار همراه با Chest CT و یا  
گرافی سینه

۳- تشخیص با علائم بالینی بیمار و یافته های آزمایشگاهی

4- کشت سلولی که در کارهای تحقیقاتی می شود.

۵- تست های رپید

**روش تشخیص مولکولی ژنوم ویروس :**

ویروس COVID-19 دارای ژنوم RNA میباشد. در روش rRT-PCR ابتدا ژنوم RNA ویروس استخراج و به cDNA تبدیل میشود و سپس با استفاده از پرایمرهای ویژه، تکثیر ژنهای ویروس صورت میگیرد. ژنهای هدف ویروس برای تکثیر شامل N, E, S and RdRP میباشد.

نمونه گیری برای تشخیص به روش مولکولی پرسنلی که اقدام به نمونه گیری مس کنند بایستی رعایت احتیاطات کامل ائروسول و تماسی را بنمایند. در روش rRT-PCR یک نکته اساسی نمونه گیری درست است. روشهای نمونه گیری از ترشحات دستگاه تنفسی شامل:

۱- دستگاه تنفس فوقانی: نمونه با استفاده از سواپ های با فیبر سنتتیک (پلی استر یا داکرون) و میله پلاستیکی یا آلومینیمی (از سواپ های کلسیم آلژینات یا پنبه ای و با میله چوبی استفاده نشود) از ناحیه نازوفارنکس و اوروفارنکس گرفته میشود (در بیماران

بد حال ار شستشوی نازوفارنکس و یا بینی هم میتوان استفاده کرد).

۲- دستگاه تنفس تحتانی: برای بیماران با سرفه خلط دار از نمونه خلط هم استفاده میشود یا ۲ تا ۳ میلی لیتر از برونکوآلوئولار لاواژ و آسپیراسیون تراشه.

نمونه گیری بعد از ضد عفونی کردن دست و پوشیدن دستکش، گان، ماسک و عینک حفاظتی انجام شود.

- ابتدا بیمار بینی اش را تخلیه کند.
- سر بیمار کمی به عقب خم و به دیوار تکیه دهید.
- لوله حاول دو میلی لیتر ویرال ترانسپورت مدیا

#### (Viral transport media)

- با یک ابسلنگ زبان را پایین نگهدارید و سواپ را به سطح خلفی حلق بمالید. توجه کنید سواپ نباید با زبان، دندان و یا لثه بیمار تماس پیدا کند.
- سواپ را داخل لوله نموده و قسمت اضافه میله آن را از لبه لوله بشکنید تا درب لوله حاوی نمونه کامل بسته شود.

سپس با سواپ دیگری از نازوفارنکس بیمار نمونه بگیرید:

- سواپ را موازی سطح کام وارد سوراخ بینی و تا رسیدن به دیواره خلفی ادامه دهید (به اندازه فاصله گوش تا بینی بیمار).
- سواپ را آرام بچرخانید و چند ثانیه نگهدارید تا ترشحات را جذب نماید.

- سپس مثل روش بالا سواپ را در لوله حاوی محیط انتقالی قرار دهید.

توجه: سواپ نازوفانکس نمونه بهتری نسبت به سواپ اوروفارنکس است. میتوان هر دو سواپ را در یک لوله قرار داد.

### روش نگهداری و انتقال نمونه ها

لوله های حاوی نمونه باید در باکس یخ ۴ درجه (۲-۸) قرار داده شوند و به سرعت به آزمایشگاه فرستاده شوند. نمونه ها تا ۷۲ ساعت قابل نگهداری در ۲ تا ۸ درجه هستند. اگر زمان بیشتری نیاز به نگهداری باشد در منهای ۷۰ درجه قرار دهید و با یخ خشک به جاهای دیگر انتقال دهید. ژنوم استخراج شده ویروس نیز باید در دمای ۷۰- یا پایین تر (در صورت نبود امکانات در ۲۰-) نگهداری شود.

سطح لازم ایمنی زیستی (Biosafety level) آزمایشگاه برای COVID  
19

نمونه های ویروس کرونا باید در آزمایشگاه سطح دو (BSL-2) یا بالاتر با پوشیدن گان و تمام وسایل حفاظتی مورد بررسی و آزمایش قرارگیرند. در صورت امکان تست مثبت بایستی با تست دوم که از ژنهای ویروس استفاده می شود برای اثبات بیماری استفاده شود ولی در حال حاضر یک تست کافی است.

ویروس COVID-19 در مدفوع برخی از بیماران مبتلا به COVID-19 توسط روش RT-PCR شناسایی شده است. استفاده از نمونه مدفوع نسبت به نمونه سواپ حلقی جهت شناسایی ویروس COVID-19 حساسیت پایین تری دارد. در مطالعه ای که در

International Journal of Infectious Diseases منتشر شده است با استفاده از سه کیت مختلف Fluorescent RT-PCR نتایج زیر به دست آمد. از نوزده بیمار قطعی مبتلا به COVID-19، در نمونه های سوآپ دهانی حلقی (اوروفارنژیال) ۹ نمونه، در مدفوع ۸ نمونه و در نمونه های ادرار و خون مورد مثبتی پیدا نشد. در مطالعه ای دیگر که در جاما منتشر شده است، از افراد مبتلا به COVID-19، نمونه ی ادرار و مدفوع جمع آوری شده است. از ۷۲ نمونه ادرار مورد بررسی، RNA ویروس COVID-19 در هیچ نمونه ای شناسایی نشده است و ۲۹ درصد نمونه های مدفوع (44/153) دارای RNA ویروس COVID-19 بودند.

بر اساس گزارش WHO در چین، ۵ روز پس از شروع علائم بالینی بیماری COVID-19 و به مدت بیش از ۵-۴ هفته، RNA ویروس در نمونه مدفوع بیش از ۳۰ درصد بیماران شناسایی شده است. البته شناسایی RNA ویروس COVID-19 در نمونه های مدفوع توسط روش RT-PCR لزوماً به معنی زنده بودن ویروس و قابلیت انتقال آن نیست. زیرا روش RT-PCR مشابه سایر روشهای متکی بر واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) قادر به تمایز بین سلولهای زنده و مرده نیست. یکی از روشهای موجود برای تشخیص عفونتهای ویروسی و ویروس زنده، کشت و جداسازی ویروس از محیطهای کشت زنده است. ویروس زنده COVID-19 از مدفوع برخی از بیماران COVID-19 کشت داده شده است. به هر حال خطر انتقال COVID-19 از مدفوع فرد آلوده ناشناخته است. هر چند احتمال آن نادر و شاید غیرممکن باشد ولی باید رعایت موازین بهداشتی را نمود. WHO یادآور میشود که انتقال

مدفوعی دهانی به نظر نمی رسد که عامل مهمی در گسترش عفونت باشد. انتظار می رود این خطر براساس اطلاعات قبلی شیوع کروناویروس های مرتبط، مانند سندرم حاد تنفسی حاد (SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) کم باشد. تاکنون گزارشی از انتقال مدفوع و دهانی COVID-19 گزارش نشده است.

### یافته های آزمایشگاهی :

شواهد آزمایشگاهی کمک کننده عبارتند از لکوپنی یا لنفوپنی ، افزایش CRP و LDH و هایپوکسی.

به نظر می رسد لنفوپنی در کودکان نسبت به بزرگ سالان کمتر دیده می شود. لنفوپنی بر اساس سن به صورت زیر تعریف می شود:

- لنفوسیت کمتر از ۳۰۰۰ زیر یکسال، کمتر از ۲۰۰۰ در سن ۱-۵ سال و بالای ۵ سال کمتر از ۱۱۰۰.
- CRP و LDH: مقادیر غیر طبیعی بر اساس سن و کیت آزمایشگاهی مورد استفاده.

بهرتر است با توجه به شیوع آنفولانزا از تمامی بیماران مشکوک بستری تست آنفولانزا انجام شود و نتایج آن سریع گزارش شود.

یافته های رادیولوژیکی:

### HRCT

روش تشخیصی انتخابی رادیولوژیکی است. یافته تیپیک آن Ground-glass opacity در موقعیت پریفرال است. دیگر یافته ها



عبارتند از **Local patchy shadowing** و **Bilateral patchy shadowing** است و ندرتا **Interstitial abnormality**. افیوژن و لنفادنوپاتی معمولاً دیده نمی شود.

## CXR

حساسیت کمتری از سی تی اسکن دارد و در اوایل بیماری ممکن است نرمال باشد. اما در موارد شدید درگیری دو طرفه و حتی **white lung** را نشان دهد.

در بعضی بیماران علی رغم درگیری شدید رادیولوژیکی حال عمومی بد نیست.

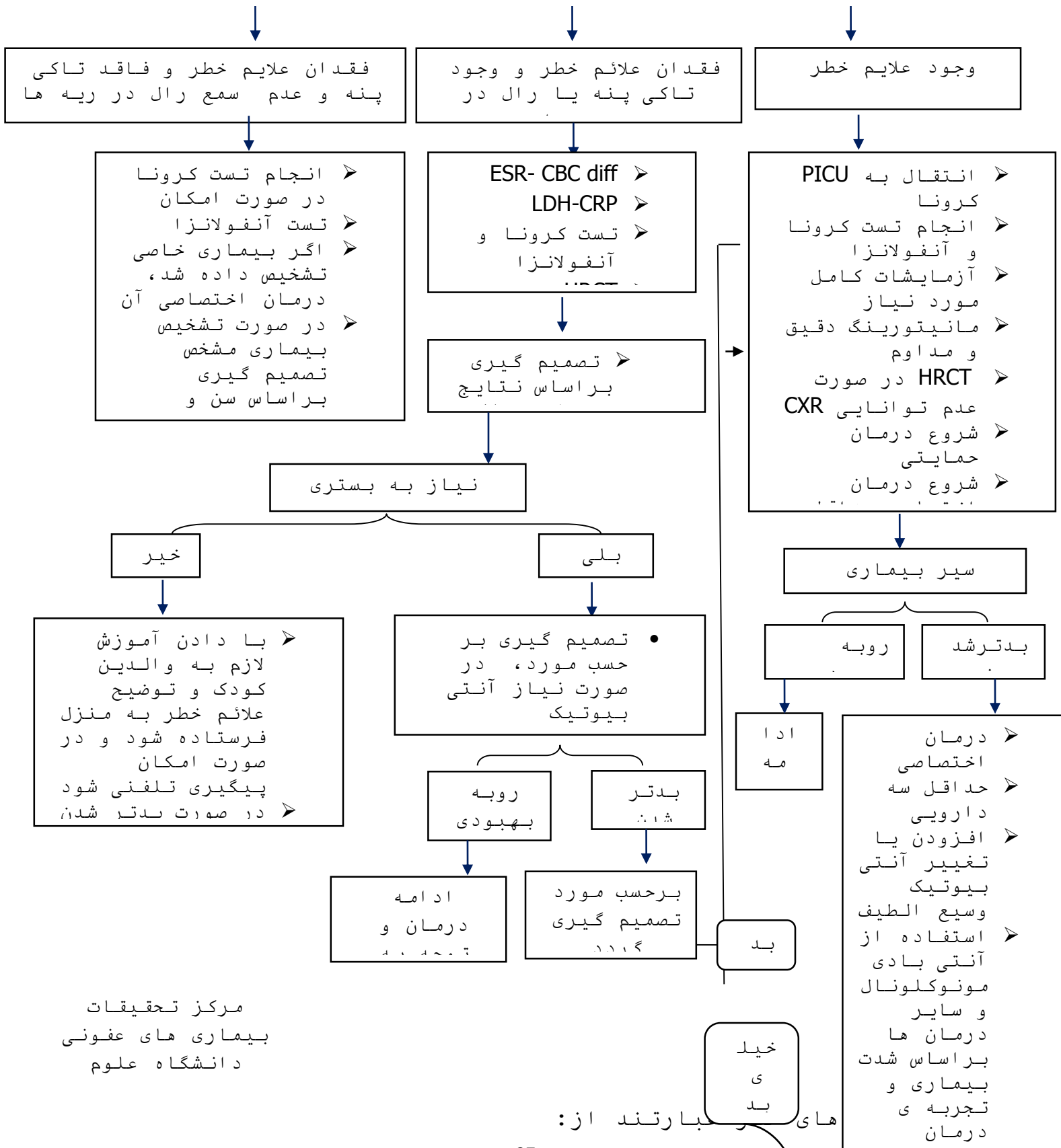
## ارزیابی کودکی

در صورتیکه در بیمارستان امکانات مورد نیاز موجود باشد کودکان بایستی در ابتدا تریاژ شوند. کودکی که با علائم مشکوک به کرونا وارد بیمارستان می شود باید به سالن انتظار مخصوص این بیماران فرستاده شود. بیمار و همراهان وی ماسک جراحی استفاده نمایند و بروشوری که مخصوص این والدین و کودکان با زبان ساده تهیه شده است در اختیارشان قرار بگیرد. پرستار تریاژ بایستی قدرت تشخیص بیماران بدحال و تفکیک بیماران کرونایی از غیر کرونایی را داشته باشد. در صورتیکه امکان استفاده از سالن مجزایی نیست بایستی این بیماران در این فرصت ویزیت شوند. اگر کودک بدحال نیست می تواند در صورت شلوغ بودن بیمارستان یا مرکز درمانی در اتومبیل منتظر ویزیت بماند. در صورت امکان در شرایط اپیدمی بایستی مراکز درمانی و پزشکان و پرسنل بهداشتی با تلفن مشاوره لازم به خانواده ها بدهند. اگر

کودکی علائم سرماخوردگی دارد بهتر است والدین با پزشک ، مرکز درمانی تماس تلفنی برقرار نمایند و در صورتیکه نشانه های خطر ندارد ضمن آموزش لازم بهتر است حداقل بیمار و افراد خانواده به مدت ۱۴ روز ایزوله گردند و خود افراد خانواده هم رعایت نکات بهداشتی را بکنند و کودک مبتلا ماسک جراحی بپوشد و افراد خانواده و بیمار شستشوی مرتب دست ها با صابون و آب را داشته باشند و آموزش تمیز کردن سطوح به آنها داده شود. در صورت بد حال شدن کودک بایستی کودک را سریعاً با رعایت مسایل بهداشتی و پیشگیری به درمانگاه یا بیمارستان آورده شود.

در بیمارستان کودک مشکوک به کرونا که علائمی مانند سرفه خشک، لرز، با یا بدون تب به اورژانس آمده است بایستی طبقه بندی شود. در صورتی که کودک هیچ نشانه ای از علائم خطر یا بیماری خیلی شدید ندارد بایستی ضمن آموزش لازم کودک را به خانه برگرداند و در صورت بد حال شدن یا علائم خطر سریعاً به اورژانس مراجعه نمایند. کودک بایستی ۱۴ روز ایزوله بماند. می توان برای وی در صورت تب استامینوفن تجویز نمود و باید دقت کرد نباید به هر قیمتی تب بیمار را قطع نمود. استراحت و نوشیدن مایعات و تغذیه مهم هستند. در معاینه اول اگر بیماری دیگری برای وی تشخیص داده شد باید درمان خاص آن را انجام داد مثلاً اگر کودک یافته های تیپیک فارنژیت استرپتوکوکی یا مونونوکلئوز را دارد درمانها و اقدامات لازم را انجام داد.

کودک دارای علائم مشکوک به COVID-19 مانند تب، لرز، سرفه خشک، احساس



- خواب آلودگی غیر عادی، کاهش سطح هوشیاری یا تشنج

- ناتوانی در خوردن و نوشیدن یا کودک هر چیزی را که می خورد استفراغ می کند

- ناتوانی تکلم

- علائم شوک یا دهیدراتاسیون خیلی شدید

- افت اشباع اکسیژن زیر ۹۰٪ در هوای آزاد

- وجود سیانوز، تو کشیده‌گی قفسه سینه، گرانتینگ، زنش پره- های بینی و تاکی پنه شدیدکه تعداد تنفس بیشراز ۷۰ در زیر یک سال و بیشتر از ۵۰ در بالای یک سال تعریف می شود

در صورتیکه بیمار مشکوک به کرونا هر کدام از یافته های فوق را دارد. بایستی بیمار به قید فوریت بستری شود و اقدامات اولیه اورژانس را برای وی با رعایت اصول پیشگیری انجام داد و در صورت امکان به **PICU** منتقل شود. بستری این بیماران در شرایط ایده آل بهتر است در اتاق ایزوله با فشار منفی باشد و اگر اتاق ایزوله فشار منفی در دسترس نیست ضمن رعایت اقدامات بهداشتی می توان آنها را به صورت کوهورت در یک اتاق با فاصله ۶ فوت بستری نمود. بهتر است پرسنل و پرستاران مراقبت کننده هم کوهورت شوند که ضمن رعایت موارد بهداشتی بایستی دستکش، گان، ماسک **N95** و فیلد صورت داشته باشند. پرسنل بهداشتی بخصوص در تماس نزدیک بهتر است رعایت پیشگیری آئروسول را بنمایند. در اولین فرصت بایستی تست گاز خون شریانی یا **ABG (Arterial blood gas test)** و **CXR** و آزمایشات لازم زانجام داد. اگر امکان سی تی اسکن

بود و پزشک معالج تشخیص داد اقدام به سی تی اسکن شود. بایستی دقت نمود بیماران بدحال جهت انجام سی تی اسکن جای آنها به خطر نیافتد. بایستی اکسیژن تراپی را شروع نمود و در صورت نیاز به انتوباسیون کودک را بررسی نمود. مدهای NIP معمولاً در این گونه کودکان توصیه نمی شود.

کودک‌انی که ARDS دارند بایستی محدودیت مایع هم داشته باشند البته با دقت به داشتن out put و برون ده ادراری کافی. در کودک در حال شوک می توان مایع داخل وریدی داد ولی بهتر است در حد امکان از تجویز بی مورد آن دوری شود و بهتر است اگر دوز لودینگ 10cc/kg داده شود.

کودکی که بصورت کریتیکال بیمار می باشد نیاز به اقدامات آنی و پزشکان و پرسنل ماهر را دارد. بهتر است درمان این کودکان توسط تیمی که حداقل شامل پزشکان فوق تخصص عفونی کودکان، اینتنسیویست، فوق تخصص های ریه و قلب و پزشکان فارماکولوژیست بالینی باشد صورت گیرد و در صورت لزوم مشاوره مورد نیاز انجام شود. تجویز مایعات دقت نمود. با توجه به تداخلات داروئی بایستی در تجویز داروها دقت نمود.

- در صورتی که کودک فاقد علامت خطر باشد ولی تاکی پنه دارد یا کراکل واضح در سمع شنیده می شود بهتر است برای وی آزمایشات CBC، ESR و CRP و تست کرونا و آنفلونزا انجام شود و برای پیگیری ریه ها سی تی اسکن (HRCT) انجام شود. در صورت امکان سی تی با دوز پایین بهتر است. باید براساس یافته های سی تی اسکن و آزمایشات در خصوص نیاز به بستری یا فرستادن کودک به

خانه تصمیم گیری نمود. تاکی پنه به صورت زیر تعریق می شود:

تعداد تنفس بیش از ۶۰ در دقیقه در سن زیر دو ماه، بیش از ۵۰ در دقیقه در سن ۲ ماه تا یکسال، بیشتر از ۴۰ در دقیقه در سن ۴-۱ سال و بیش از ۳۰ در دقیقه برای سن بالای ۵ سال تاکی پنه شدیدکه تعداد تنفس بیش از ۷۰ در زیر یک سال و بیشتر از ۵۰ در بالای یک سال تعریف می شود.

بستری این بیماران هم بهتر است در اتاق ایزوله فشار منفی باشد و اگر امکان آن نیست با رعایت فاصله می توان به صورت کوهورت در بخش کرونا در اتاق معمولی بستری نمود. این کودکان نیاز به PICU ندارند.

کودکانی که به خانه فرستاده می شوند و کودکانی که علائم خفیف دارند بایستی آموزش لازم به والدین داد که در صورت ایجاد علائم خطر یا تنگی نفس سریعاً به اورژانس بیمارستانهای مراکز کرونایی مراجعه نمایند. اگر امکان داشته باشد بیماران سرپایی سریعاً تست شوند و شدیداً توصیه به تست می شود. توجه به نمونه گیری صحیح در کودکان حائز اهمیت است.

در کودکانی که تنها علائم خفیف دارند در صورت امکان بایستی تست کرونا برای آن ها انجام شود و با آموزش علائم خطر و توصیه به ایزولاسیون دو هفته ای و توصیه به درمان های حمایتی به منزل فرستاده می شوند و در صورت بدتر شدن بایستی سریعاً با رعایت اصول پیشگیری در طی انتقال ارجاع داده شوند. در صورت امکان بایستی با بیماران تماس تلفنی داشت. اگر حال بیمار خوب است توجه به ایزولاسیون در خانه

نمود در صورت بد حال شدن به درمانگاه یا بیمارستان مراجعه نماید. برای انتقال موارد مشکوک بایستی با ۱۱۵ تماس گرف تا راهنمایی ها و اقدامات لازم را انجام دهند. و لذا انتقال بیماران در وسایل نقلیه شخصی یا عمومی باید پرهیز شود و یا با رعایت موازین کامل بهداشتی و پیشگیری از انتقال. افراد بدون علامت خانگی که فقط در معرض تماس بوده اند نیاز به ایزولاسیون ندارند.

اگر چه موارد شدید در کودکان کمتر است ولی این کودکان چون اکثرا فاقد علامت شدید می باشند نقش مهمی در انتشار ممکن است پیدا کنند. البته به محدودیت تست باید دقت کرد ولی مسلما در آینده با تولید انبوه تست و تولید تستهای رپید و تستهای با قابلیت انجام توسط خود فرد، انجام تست جز اقدامات اولیه خواهد بود. زیرا براساس آن افراد بخصوص با بیماری خفیف یا بدون علامت را می توان تشخیص و ایزوله نمود و از انتشار بیماری جلوگیری نمود.

در خصوص درمان موثر ضد ویروسی در کودکان اوویدنس کافی موجود نیست و بیشتر به مطالعات بزرگسال استناد می شود که در بزرگسالان هم هستند اثر درمان ضد ویروسی اوویدنس کافی را ندارد. اوسلتامی ویر جایگاهی در درمان کودکان کرونایی ندارد و نباید آن را تجویز نمود مگر در مواردی که مشکوک به بیماری آنفلوانزا هستیم. همچنین با توجه به اینکه اوویدنس ها در مورد کلروکین کم است بهتر است در بیماران سرپایی هم آن را تجویز نکرد.

در بیماران بستری که نیازی به مراقبت‌های ویژه کودکان (PICU) ندارند و بدحال نیستند، بهتر است مورد به مورد

همکاران محترم عفونی اطفال تصمیم گیری نمایند و بایستی مراقب تداخلات دارویی بود.

در ابتدای درمان بهتر است، داروی کلروکین (Chloroquine) تجویز گردد و پس از پنج روز در صورت ادامه نشانه های بیماری لوپیناویر/ ریتوناویر (کالترا) شروع شود چون ای دو دارو با هم تداخل و عوارض خطرناکی دارند.

داروی ریم دسی ویر (Remdesivir) ممکن است داروی موثر در درمان ویروس کرونا کووید ۱۹ باشد که در ایران در دسترس نیست. از جمله داروهای دیگر می توان از دارو ناویر/ریتوناویر استفاده نمود (به جای کالترا).

در بیمارانی که در PICU بستری هستند با قبول عوارض می توان همزمان کالترا و کلروکین را تجویز نمود که در این حالت بهتر است کلروکین به صورت تک دوز و با فاصله با کالترا مصرف شود. در بیماران کریتیکال می توان همزمان از سه داروی کلروکین، کالترا و ریباویرین (Ribavirin) استفاده نمود. همچنین در صورت در دسترس بودن پزشک ممکن است تصمیم به تجویز داروهایی مانند اینترفرون یا آنتی بادی مونوکلونال بگیرد. باید دقت نمود اثربخشی این داروها بخصوص در کودکان هنوز ثابت نشده و بایستی دقت کرد از درمان های به اصطلاح ساچمه ای که بعضی کشورها تجویز می کنند پرهیز کرد.

در صورت انعقاد منتشر داخل عروقی (Disseminated intravascular coagulation, DIC) یا ترومبوسیتوپنی شاید بتوان بر اساس مورد، گلبول قرمز متراک (Packed red blood cell) ، ایمونوگلوبین داخل



وریدی (Intravenous immunoglobulin, , IVIG)، پلاسماي تازه منجمد (Fresh frozen plasma, FFP) يا ساير اقدامات موردی انجام داد.

## آنتی بیوتیک

بیماری کرونا ویروس کووید-۱۹ یک بیماری ویروسی است. گرچه در مواردی ممکن است عفونت ثانویه باکتریال اضافه شود. در موارد سرپایی بهتر است داروهای ضد ویروسی تجویز نکنیم. در شک به عفونت باکتریال می توان از آنتی بیوتیک هایی مانند آزیترومایسین یا آموکسی سیلین استفاده نمود. باید دقت کرد آزیترومایسین، داروهای ضد ویروسی و کلروکین ممکن است تداخل داشته باشند. در کودک بستری که شواهد بالینی یا آزمایشگاهی یا رادیولوژیکی دال بر عفونت ثانویه هست حسب مورد تصمیم گیری شود. در موارد خفیف شاید بهترین گزینه سفالوسپورین های نسل سوم باشد که می توان با دوز بالا آن را تجویز نمود. در بیماران کریتیکال که شک به عفونت ثانویه داریم میتوان وانکومایسین با دیگر آنتی بیوتیک های وسیع الطیف دیگر به رژیم آنتی بیوتیکی اضافه نمود. بایستی دقت کرد که فلوروکینولون (Fluoroquinolone) تجویز نشود مگر اندیکاسیون واضح داشته باشد. چون با داروهای دیگر تداخلات خطرناک دارند.

## کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids) :

از تجویز بی مورد کورتیکواستروئید بخصوص در اوایل بیماری بایستی پرهیز نمود چون ممکن است باعث تشدید بیماری و عوارض دیگر شود.

در بیماران کریتیکال و یا در شوک مقاوم و یا سندرم دیسترس تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) شدید شاید بتوان از دگزامتازون (Dexamethasone) استفاده نمود.

بایستی ملاقات بیمار مگر در موارد خیلی ضروری ممنوع شود. در تمامی بیماران بستری بهتر است کودک و همراه وی مشاوره روانشناسی شوند. هم چنین مشاوره تغذیه کمک موثری می تواند به این بیماران کند.

### اقدامات حمایتی

شامل اقدامات معمول مانند استراحت، دادن اکسیژن، ساکشن، بخور و تغذیه کافی می باشد. کودک باید ماسک جراحی بپوشد و مراقبین و افراد در تماس رعایت اصول پیشگیری را بکنند.

در مواردی که خانمی باردار به بیماری COVID-19 مشکوک و یا مبتلا است و جهت زایمان ارجاع داده شده است، ابتدا بایستی بخش زایمان از حضور فردی مشکوک یا مبتلا به COVID-19 مطلع شود تا اقدامات پیشگیرانه مورد نیاز صورت پذیرد. بیمارانی که به اورژانس های زایمان مراجعه می کنند بایستی در خصوص نشانه های ابتلا یا سابقه تماس با افراد COVID-19 و علائم بیماری سوال بپرسیم و آنان را تریاژ نماییم. در صورت امکان بیمارستانهای زنان و زایمان بایستی بخش خاصی مختص افراد مبتلا به COVID-19 داشته باشند و اقدامات حفاظتی لازم پیش بینی و اجرا شود و اگر در همه بیمارستان ها این امکانات و تجهیزات وجود ندارد بایستی بیمارستان های خاصی جهت ارجاع این بیماران مشخص

گردد و همچنین پرسنل دارای وسایل محافظتی باشند و آموزش های لازم را دیده باشند. در خصوص تصمیم به زایمان زودرس بهتر است کمیته های شامل متخصص زنان و پریناتولوژیستها، فوق تخصص نوزادان و عفونی، متخصص داخلی و عفونی این کار را انجام دهد. به طور کلی مادر باردار در ریسک بیماری شدید و تغییرات فیزیولوژیک و ایمنولوژیک در خود و بچه است.

تا کنون مشخص نشده است که آیا نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به COVID-19 در خطر عوارض شدید این بیماری هستند یا خیر و به دلیل اینکه زمان زیادی از حضور و اپیدمی بیماری نگذشته است مشخص نیست که آیا اگر خانمی در اوایل بارداری به این بیماری مبتلا گردد خطراتی جنین یا نوزاد متولد شده را تهدید مینماید یا خیر.

برای کاهش خطر انتقال بیماری از مادر به کودک باید تسهیلاتی فراهم نمود که امکان جدایی موقتی نوزاد از مادر فراهم باشد و در مورد فواید و مضرات این جدایی با پدر و مادر صحبت کرد. همچنین افرادی که از نوزاد مراقبت و نگهداری کنند بایستی موارد ایمنی را رعایت کرده و آموزش لازم را دیده باشند و از گان، دستکش، ماسک و عینک استفاده کنند. به طور کلی نوزاد به دنیا آمده بایستی مورد بررسی قرار گیرد و مادر و نوزاد به طور موقتی از هم جدا شوند. تصمیم برای جدا نمودن موقتی مادر از بچه می تواند **case-by-case** باشد. بهتر است این تصمیم ها توسط گروهی شامل واحد کنترل عفونت، فوق تخصص های نوزادان و عفونی اطفال صورت گیرد. این تصمیم گیری براساس شدت بیماری و علائم

بالینی و این که تستهای بیماری در دسترس هستند یا خیر و چه زمانی نتایج آنها در دسترس قرار می گیرد انجام می شود. در صورتی که امکانات جدایی نوزاد از مادر در بیمارستان وجود نداشت، بایستی شرایط پیشگیری و جلوگیری از انتقال بیماری را فراهم نمود. فاصله مادر مبتلا به COVID-19 از نوزاد باید حداقل ۶ پا باشد. اگر مادر مجبور است از نوزاد خودش مراقبت نماید بایستی ماسک بپوشند و بهداشت دست را رعایت نمایند بخصوص قبل از شیردادن یا تماس نزدیک با نوزاد.

اگر مادر قصد دارد شیر خود را به نوزاد بدهد باید قبل از هر بار شیر دادن دست ها را تمیز شسته و ماسک بگذارد. و اگر موقتی به نوزاد شیر نمی دهد بایستی شیر خود را توسط شیر دوش بدوشد و هر بار شیر دوش را شسته و دست ها را هم تمیز بشوید.

در صورت امکان بایستی از نوزاد متولد شده نمونه ای جهت آزمایش COVID-19 گرفته شود.

COVID-19 در شیر دیده نشده است. اگر نوزاد از مادر جدا می شود می توان شیر را دوشید و به نوزاد داد اما با رعایت موازین بهداشتی و شستشوی دست و شیشه و پمپ شیردوش.

تصمیم در مورد قطع نمودن **Transmission based precaution** باید در صورت امکان شامل همه موارد زیر باشد:

-قطع تب بدون استفاده از داروی ضد تب .

-بهبودی علامت و یافته های بیمار و کودک قادر به تغذیه کافی باشد و والدین مراقبت از کودک را داشته باشند.

-دو تا نمونه منفی به فاصله ۲۴ ساعت از گلو و نازوفارنژیال (هر کدام یک سواپ جمعاً ۴ سواپ) . و از شروع بیماری ۱۴ روز گذشته باشد.

در بیمارانی هم که ایزوله هستند و آسیمیتوماتیک هستند با رعایت ایزوله ۱۴ روزه گی ،انجام تست قبل از خروج از ایزولاسیون مفید است ولی با توجه به نیاز سایر اولویت ها به تست تا در دسترس بودن تست به صورت انبوه فعلا در اولویت نیستند.

#### منابع :

- 1- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. eatures, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.2020 Mar 8.

- 2- Han Q, Lin Q , Jin S, et al., Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line, Journal of Infection, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010>
- 3- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92:424–432.
- 4- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol DOI 10.12932/AP-200220-0772
- 5- Doremalen NV, Bushmaker T, Morris D, Myndi Holbrook, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217>
- 6- <http://www.sci-news.com/medicine/human-coronaviruses-disinfection-08112.html>
- 7- Ashour HM, Elkhatib WF, Masudur Rahman Md, et al. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. Pathogens 2020, 9, 186; doi:10.3390/pathogens9030186
- 8- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- 9- Rothan HA, Byrareddy SN. Journal of Autoimmunity, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

10- Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: A bird's eye view. *Int J Occup Environ Med* 2020;11:65-71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921

11- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery* 76 (2020) 71–76.

12- World Health Organization. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2)

13- Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of hospital infection*. March 2020, Volume 104, Issue 3, Pages 246–251. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>

14- Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. WHO, 2 March 2020

15- Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. Berlin, Jan 17th, 2020

16- GenScript SARS-CoV-2 detection assay key features. [www.genscript.com](http://www.genscript.com)

17- CDC 2019- Novel Coronavirus Real time RT-PCR diagnostic panel

18- Real-Time RT-PCR Panel for Detection, 2019-nCoV rRT-PCR Panel CDC/NCIRD/DVD

١٩-<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

٢٠-<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>

٢١-<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html>

22- Fan J, Liu X, Pan W, et al. Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus Disease-19 in Gansu Province, China, 2020. Emerg Infect Dis , 26 (6).DOI: 10.3201/eid2606.200251

23- <http://www.worldometers.info/coronavirus/>

٢٤- دستور العمل كشوری کرونا ویروس

٢٥- The Australian and New Zealand intensive care society for COVID-19