

Pediyatrik Popülasyonda COVID-19 Pandemisi

COVID-19 Pandemia in Pediatric Population

Özge Kaba¹ , Ayper Somer¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ö.K. 0000-0002-8381-3255; A.S. 0000-0002-7827-1113

Atf/Citation: Kaba O, Somer A. Pediyatrik popülasyonda COVID-19 pandemisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(2):66-71.
<https://doi.org/10.26650/jchild.2020.2.763279>

ÖZ

Bugüne kadar hem hayvan hem de insanlarda enfeksiyon oluşturduğu bilinen koronavirus ailesine, 2019 yılı sonlarında, kümelenmiş atipik pnömoni vakalarında tanımlanan yeni tip bir koronavirus eklenmiştir. Pandemi ilanına sebep olan bu virus özellikle ileri yaş ve komorbid hastalığı olan erişkin yaş grubunda etkili olmuştur. Çocukluk çağında çoğunlukla kendini hafif hastalık olarak gösteren bu etken nadir de olsa kritik hastalık tablosu meydana getirmektedir. Ortaya çıktığı andan itibaren destek tedavi uygulamalarının yanında çeşitli antiviral tedaviler denenmiştir. Ağırlıklı olarak erişkin yaş grubunda uygulanan bu tedavilerin kısmen etkili olduğu bildirilse de virusa spesifik tedavi seçeneği henüz mevcut değildir. İlaç ve aşı geliştirme çalışmaları bir umut ışığı oluştursa da enfeksiyondan kaçınabilmenin şimdilik tek yolu korunma önlemlerine uymaktan geçer.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, çocuk, COVID-19 hastalığı

ABSTRACT

A new type of coronavirus, identified in clustered atypical pneumonia cases, was added to the family of coronavirus known to cause infection in both animals and humans to date. This virus, which caused the announcement of pandemic, was especially effective in the adult age group with advanced age and comorbid disease. This factor, which generally manifests itself as a mild disease in childhood, rarely creates a critical disease picture. Various antiviral therapies have been tried as well as supportive treatments since its emergence. Although it is reported that these treatments, which are mostly administered in the adult age group, are partially effective, virus-specific treatment options are not yet available. Although drug and vaccine development efforts create a glimmer of hope, the only way to avoid infection is to follow the protection measures for now.

Keywords: SARS-CoV-2, child, COVID-19 disease

GİRİŞ

Coronaviridae ailesi ve Orthocoronavirinae alt ailesine ait olan koronaviruslar hem insanlarda hem de hayvanlarda pek çok enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İlk defa 1937 yılında kuşlarda görülen bronşit vakalarından izole edilmişlerdir (1). 1960'lı yıllarda insan koronavirus (HCoV)-229E ve HCoV-OC43'ün gösterilmesiyle ile genişleyen aileye, 2000'li yıllardan itibaren HCoV-NL63, HCoV-HKU1 de katılmış olup, bu 4 virüs insanlarda soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülen patojenlerinden olmuştur (2). 2003 yılında tanımlanan ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirusu (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV) ile 2012 yılında tanımlanan Ortadoğu respiratuar sendrom koronavirusu (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV) ise meydana getirdikleri ciddi pnömoni tabloları ve yüksek fatalite hızı ile dikkat çeken beta koronaviruslardendir (3).

2019 yılı Aralık ayı sonlarına doğru Çin'in Wuhan şehrinde benzer özellikler gösteren kümelenmiş atipik pnömoni vakaları saptanmıştır. İzolasyonu ile birlikte yeni tip bir koronavirus olduğu anlaşılan bu virüsün kaynağının, Wuhan şehrindeki Huanan deniz ürünleri marketinde satılan hayvanlar olduğu düşünülmektedir (4). 5 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından dünyaya duyurulan bu tablo, Çin'in diğer şehirleri ile Çin dışındaki ülkelere de yayılmaya devam etmiştir. Ocak ayı sonlarına doğru global bir sorun haline gelen hastalık, 11 Şubat 2020 tarihinde Koronavirüs hastalığı 19 (Coronavirus disease 19, COVID 19) olarak tanımlanmıştır (5). İlk çocuk vaka 20 Ocak 2020'de Çin'den bildirilmiştir (6). Ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihi aynı zamanda WHO tarafından pandeminin ilan edildiği tarihtir (7). 01 Temmuz 2020 tarihi itibarıyla 216 ülkeden bildirilen bu viral enfeksiyon, 502,278 kişinin ölümüne ve 10,117,687 kişinin de enfekte olmasına yol açmıştır (8).

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özge Kaba E-mail: ozgekabamd@gmail.com

Başvuru/Submitted: 07.07.2020 • **Kabul/Accepted:** 07.09.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

olmadığı düşünülse de tuvalet eğitimi almamış süt çocuğu ve çocuklara da dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (20). Henüz vertikal bulaşa dair kanıt bulunamamıştır (21).

Hastalığın kuluçka süresi ortalama 5-7 gün arasında olup minimum 2 gün, maksimum 14 gün kadar olabileceği bilinmektedir (22). Semptomların ortaya çıkmasından 1-3 gün önce ve hastalık dönemi boyunca bulaştırıcı olduğu ve virüs saçılım süresinin de hastalık şiddeti ve virüs yükü ile korele olduğu düşünülmektedir (23). Literatürde bildirilmiş olan en uzun saçılım süresi 62 günden fazladır (24). SARS-CoV-2 virüsünün yüzeylerde canlılığını koruyabildiği süre bilinmemekte olup, diğer koronavirüslerin optimum şartlar sağlandığında yüzeylerde 5 güne kadar kalabildiği de bilinmektedir (Tablo 1).

KLİNİK BULGULAR

Bulaşta rolü olduğu düşünülen asemptomatik bireylerin %40-45 oranında olduğu tahmin edilmektedir (26). Pandemi kontrolünde yapılması önerilen taramalarla asemptomatik bireylerin saptanmasının bulaş hızını düşürebileceği öne sürülmektedir. Virüsün çıkış noktası olan Wuhan'da SARS-CoV-2 pozitif saptanan 171 çocuk vaka değerlendirildiğinde yaklaşık %16'sının asemptomatik olduğu görülmüştür. Yine Çin'e ait, kanıtli COVID-19 hastalığı olan 728 çocuk olgunun değerlendirildiği bir başka vaka serisinde vakaların %55'inin asemptomatik ve hafif hastalık tablosu taşıyan olgular olduğu ortaya konmuştur.

2020 yılı Mart ayı ortalarında yapılan analizler, tüm dünyadaki çocuk vaka oranını %1-5 olarak belirlemiştir (27). Yakın tarihlerde, Asya ve Avrupa kıtaları ile ülkemizden bildirilen pediatrik vaka oranları %2'nin altında kalırken, Haziran 2020'de, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki oran, %3.2 olarak duyurulmuştur (28).

Erişkin yaş grubunda olduğu gibi pediatrik grupta da erkek cinsiyetin ön planda etkilendiği bilinmektedir. Etkilenen yaş grubunun ağırlıklı olarak 5 yaş üzeri olduğu, bunu da 1 yaş altı grubun takip ettiği ve görülen ağır hastalık tablolarının da yine 1 yaş altı grupta olduğu bildirilmiştir (29). Bunun yanında yoksulluk, sağlık hizmetine ulaşım güçlüğü, farklı kuşakların bir arada yaşadığı etnik/ırksal statülerin de fark yaratabileceği ön görülmektedir (30). Ağır hastalık oranı düşük olsa bile kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, hipertansiyon, kronik akciğer ve böbrek hastalıkları gibi komorbiditelerin varlığı hastalık tablosunu ağırlaştırmakta ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (29).

Ateş ve öksürük pediatrik hasta grubunda en sık bildirilen semptomlardır (31). Erişkin yaş grubuna benzerlik gösteren bu semptomların yanı sıra halsizlik, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yaygın kas ağrısı, tat ve koku duyusunda azalma da bildirilen diğer semptomlardır (32). Dong ve ark.'ları (33) tarafından yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif hastalar semptom varlığı, fizik muayene bulgusu, patolojik görüntüleme bulgusu varlığına göre değerlendirilmiştir. Mevcut bulgularına göre gruplandırılan hastalarda, klinik progresyonu ifade eden asemptomatik, hafif, orta, ciddi ve kritik olmak üzere 5 hastalık evresi tanımlanmıştır (33).

Respiratuvar bulgular olmaksızın ishal, kusma, karın ağrısı gibi belirtilerin görülen yaygın gastrointestinal bulgular olduğu

bildirilmiştir (33). Bu durum da mevcut ACE-2 reseptörlerinin ince bağırsakta da bulunması ile açıklanmıştır.

Çok iyi tanımlanmasa da makülopapüler, ürtikeryal, veziküler karakterli döküntüler tarif edilmiştir (34). Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalığı olan çocuk ve genç yetişkin bireylerin sakral bölgelerinde görülen pernio benzeri lezyonlar tanımlanmıştır (35). Görülme sıklığı olarak %0.2-20.4 arasında geniş bir aralık verilmektedir (36).

Kardiyotropik olmadığı bilinen bu virusun viral miyokardit, hipoksik hasar, stres kardiyomyopatisi veya sitokin fırtınası gibi mekanizmalarla aritmi, kalp yetersizliği, kardiyojenik şok gibi kardiyak sorunlara yol açabileceği düşünülmektedir (37).

Pediyatrik yaş grubunda, Nisan 2020'de başta Birleşik Krallık olmak üzere, Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nden inkomplet Kawasaki Sendromu veya toksik şok tablosuna benzer vakaların varlığı bildirildi (38). Patofizyolojisi henüz aydınlatılmamış olan bu tablonun, virusa karşı geliştirilen anormal immün yanıtı dayandığı öngörülmektedir. Sitokin salınım sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu veya Kawasaki hastalığına benzerliği nedeniyle pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom, pediatrik hiperinflamatuvar sendrom, pediatrik hiperinflamatuvar şok gibi farklı tanımlamalar yapılmıştır. Mayıs ayı ortalarında Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından benzer kriterlerle tanımlanan bu duruma, Sağlık Bakanlığı'nın güncellenen tedavi rehberinde de yer verilmiştir (Tablo 2).

TANI

Klinik veya epidemiyolojik bulguların varlığında, kesin tanı koymak amacıyla, hastanın mevcut hastalık tablosuna göre orofarengeal ve nazal sürüntü veya alt solunum yolu aspirasyon örnekleme yapılmalıdır. Gerçek zamanlı, ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu aracılı nükleik asit amplifikasyon testleri gibi virüse ait gen bölgelerinin gösterildiği testlerin, tanıda kullanılması kabul görmüştür. Doğruluğu sistematik olarak değerlendirilmemiş olsa da oldukça spesifik testlerdir (40). Yanlış negatiflik oranı %5-40 arasında bildirilen bu testin negatif sonuçlanması tanıyı dışlatmaz (41). Klinik şüphenin devam etmesi halinde 24-48 saat sonra ikinci bir örnekleme yapılması ve mümkünse bu örneğin alt solunum yollarından alınması önerilmektedir.

Serolojik testler ile gösterilebilen SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı geliştirilen antikorlar geçirilmiş veya geçirilmekte olan hastalık tablosuna işaret eder (42). Sensitivite ve spesifitesi kesin olarak bilinmeyen bu testlerin tek başına tanı koymada veya tanıyı dışlamada rolü yoktur.

Nükleik asit testlerinden daha az duyarlı olduğu bilinen, geçirilmekte olan enfeksiyon tablosuna işaret eden ve bir saatten daha kısa sürede sonuç veren antijen testleri de mevcuttur (43). Güvenlik gerekçeleri nedeniyle viral kültürü önerilmemektedir.

Mikrobiyolojik yöntemlerden sonra tanıda oldukça yardımcı olan bir diğer yöntem görüntülemedir. Erken dönemde normal olabilen direkt grafilere ile karşılaştırıldığında toraksın

Tablo 2: T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) çocuk hasta yönetimi ve tedavi rehberi. Olgu tanımının sağlanabilmesi için her maddeden istenen sayıda kriterin varlığı gerekmektedir (39).

1	0-21 yaş arasında olmak
2	24 saatten uzun süren >38.0°C ateş varlığını
3	Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazlasının varlığı) <ul style="list-style-type: none"> • Artmış C-reaktif protein • Artmış sedimantasyon • Artmış fibrinojen • Artmış prokalsitonin • Artmış D-dimer • Artmış ferritin • Artmış laktat dehidrogenaz • Artmış interlökin-6 seviyesi • Artmış nötrofil sayısı • Lenfositopeni • Hipoalbuminemi
4	Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
5	Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı) <ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler (Şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal eko bulguları, aritmi) • Solunum (Pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) • Böbrek (Böbrek yetersizliği) • Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit) • Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi) • Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus) • Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü)
6	Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirus enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi)
7	Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı) <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği • SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği • SARS-CoV-2 antijen pozitifliği • Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

bilgisayarlı tomografisinin (BT) daha duyarlı olduğu bilinmektedir (44). Özellikle alt akciğer alanlarının sıklıkla bilateral ve perifer ağırlıklı tutulduğu bildirilmiştir. Bao ve ark.'larının (45) 2700 hastayı değerlendirdiği sistematik bir derlemede en sık bildirilen anormal özellikler buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramları olmuştur.

Kesin tanıda rol oynayan herhangi bir laboratuvar parametresi bulunmamakla birlikte lenfopeni, transaminaz yüksekliği, laktat dehidrogenaz yüksekliği, C-reaktif protein, sedimantasyon ve interlökin-6 gibi akut faz parametrelerinde artış gibi bazı değişimler sık bildirilmiştir (46). Bunun yanında D-dimer artışı, ferritin artışı, lenfopeni varlığı, prokalsitonin artışı gibi değişimlerin varlığı kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (47).

TEDAVİ

Tedavide güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmış olan spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Medikal tedavide, riskli hasta grubunda uygulanan ve yararlı olduğuna dair çeşitli verilerin yayınlandığı aday ilaçların destek tedavinin yanında kullanılabileceği bildirilmiştir. Favipiravir, remdesivir, interlökin-1 ve IL-6 inhibitörleri bunlardan bazılarıdır (48). Daha önceden kullanımı önerilen ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan hidroklorokin ise potansiyel risklerin daha ağır basması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (49).

Pediyatrik yaş grubunda genellikle hafif hastalık tablosunda seyreden bu enfeksiyon nadiren tedavi gereksinimi doğurur. Komorbid hastalığı veya hastaneye yatış ihtiyacı olmayan hasta grubu, ateş kontrolü ve hidrasyon destek tedavileri ile evde

izole edilerek izlenebilir. Pnömoni ve buna bağlı solunum sıkıntısının ön planda olduğu durumlarda nazal kanül ile verilen yüksek akımlı oksijen, invazif olmayan mekanik ventilasyon ve gerekirse de invazif mekanik ventilasyon gündeme gelebilir (50). Net bir öneri olmamakla birlikte oksijen ihtiyacı, şok tablosu ile birlikte ciddi ve kritik hastalık durumları ile pediatrik multistemik inflamatuvar sendrom izlenen seçilmiş hastalarda uygulanmış çeşitli tedaviler literatürde bildirilmiştir (51).

KORUNMA

Virusa spesifik herhangi bir tedavi bulunmadığından en önemli adımı korunma basamağı oluşturmaktadır. Alınması gereken başlıca önlemler; kalabalık ortamlara girmemek, girilmesi gerektiğinde en az 1,5 m olan sosyal mesafeyi korumak, hasta kişiler ile temastan kaçınmak ve el yıkamaktr. El hijyeninde en az %60 oranında alkol içeren dezenfektanlar tercih edilmeli ve görünür kirlilik halinde de mutlaka su ve sabun ile en az 20 sn boyunca yıkanmalıdır (52).

Alınabilecek mekanik önlemlerin dışında aşı ile korunmanın da mümkün olduğu öngörülmektedir. Haziran 2020 itibarıyla prelinik aşamada 132, klinik aşamada 17 adet aday aşı çalışması yürütülmektedir. Bunların içerisinde sadece bir tanesi Faz 3 aşamasına geçebilmeyi başarmıştır (53).

Tüm yaş gruplarını etkileyen bu enfeksiyon hastalığı her geçen gün daha çok bireyin enfekte olmasına ve daha çok bireyin hayatını kaybetmesine yol açmaktadır. Yürütülen aşı çalışmalarından yüz güldürücü bir sonuç elde edilinceye kadar korunma önlemlerinin en önemli halkayı oluşturduğu asla unutulmamalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.K., A.S.; Veri Toplama- Ö.K., A.S.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.K., A.S.; Yazı Taslağı-Ö.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.S.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.K., A.S.; Malzeme ve Teknik Destek- Ö.K., A.S.; Süpervizyon-A.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.K., A.S; Data Acquisition- Ö.K., A.S.; Data Analysis/Interpretation- Ö.K., A.S.; Drafting Manuscript-Ö.K.; Critical Revision of Manuscript- A.S.; Final Approval and Accountability- Ö.K., A.S.; Technical or Material Support- Ö.K., A.S.; Supervision- A.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Beaudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc* 1937;90:51-8.
2. Ogimi C, Kim YJ, Martin ET, Huh HJ, Chiu CH, Englund JA. What's new with the old coronaviruses? *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020;9(2):210-17. doi:10.1093/jpids/piaa037
3. Englund J, Kim Y, McIntosh K. Human coronaviruses, including Middle East respiratory syndrome coronavirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. [1 online resource (xxvi, 2696)]. Available at: Clinical Key <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20141033200>. Accessed February 10, 2020.
4. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
5. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019- nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on May 28, 2020.)
6. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23. doi: 10.1093/infdis/jiaa077
7. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on May 28, 2020.)
8. World Health Organization (WHO). Emergencies, Diseases, Coronavirus disease 2019. Available from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Accessed on May 28, 2020.)
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270.
10. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91.
11. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (Accessed on February 12, 2020).
12. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
13. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-454. doi:10.1038/nature02145
14. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020;215:108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
15. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F, Cañas CA. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *J Thromb Thrombolysis* 2020;1-5. doi:10.1007/s11239-020-02172-x
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
17. Palmeira P, Barbuto JAM, Silva CAA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1947. doi:10.6061/clinics/2020/e1947
18. Cao Q et al., SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics, *Journal of the Formosan Medical Association*, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
19. World Health Organization (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief. 29 March 2020 [online]. Available from <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-oftransmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> [accessed 29 June 2020].
20. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;S1542-3565(20)30481-X. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.001
21. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-5A.
22. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82. doi:10.7326/M20-0504
24. Shin KS, Park HS, Lee J, Lee JK. Environmental surface testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) during prolonged isolation of an asymptomatic carrier [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;1-9. doi:10.1017/ice.2020.300

25. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
26. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Ann Intern Med*. 2020;M20-3012. doi:10.7326/M20-3012
27. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088.
28. United States Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html> (Accessed on June 17, 2020).
29. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422.
30. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among Black patients and White patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
31. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med* 2020;NEJMc2007617. doi:10.1056/NEJMc2007617
32. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):3-11. doi:10.1177/0194599820926473
33. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Pediatrics* 2020;e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
34. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183(1):71-7. doi:10.1111/bjd.19163
35. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020;S0190-9622(20)30558-2. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018
36. Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;10.1001/jamadermatol.2020.1438. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1438
37. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17:259.
38. World Health Organization, Newsroom, Commentaries, Detail, Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Accessed on June 24, 2020).
39. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19, Yeni Koronavirüs Hastalığı, Rehberler, Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 3 Haziran 2020. Available from https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_COCUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI.pdf. Accessed on June 24, 2020.
40. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, et al. Comparison of commercially available and laboratory developed assays for in vitro detection of SARS-CoV-2 in clinical Laboratories. *J Clin Microbiol* 2020;JCM.00821-20. doi:10.1128/JCM.00821-20
41. Long DR, Gombor S, Hogan CA, et al. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa722. doi:10.1093/cid/ciaa722
42. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A narrative review. *Ann Intern Med* 2020;M20-2854. doi:10.7326/M20-2854
43. US Food and Drug Administration Statement: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Antigen Test to Help in the Rapid Detection of the Virus that Causes COVID-19 in Patients. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes> (Accessed on June 29, 2020).
44. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on June 26, 2020).
45. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT findings: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701.
46. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *N Engl J Med* 2020;382:2372.
47. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-28. doi:10.1515/cclm-2020-0369
48. US FDA. Remdesivir letter of EUA. <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed on June 29, 2020).
49. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. June 15, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (Accessed on June 29, 2020).
50. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2020 Feb 25;]. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
51. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus Disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci* 2020;50:592-603.
52. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Koronavirüs, COVID-19 Yeni Koronavirüs Hastalığı, COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, Ankara, 29 Haziran 2020. Available from https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJIVE_TANI.pdf. Accessed on June 29, 2020.
53. World Health Organization, Health Topics, Coronavirus disease (COVID-19), Research and Guidance, Global Research, Update on WHO Solidarity Trial-Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed on 29 June 2020.