

COVID19 Pandemisi Sürecinde Çocuklar: Derleme

Mustafa ÇİFTÇİ¹ 

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

ÖZET:

Corona virüsler tarih boyunca çeşitli zamanlarda salgınlara yol açmışlardır. Genellikle Corona virüslerin yol açtığı enfeksiyon sağlıklı çocuklarda asemptomatik seyrederek ve nadiren morbidite ve mortaliteye neden olur. Buna rağmen yaşlılarda, altta yatan hastalığı olan erişkin ve çocuklarda ağır bir klinik tablo ile seyredebilir. 2019 yılının aralık ayında Çin Halk Cumhuriyeti'nde başlayan son Corona virüs salgını hızla tüm dünyaya yayılarak pandemiye dönüşmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından COVID-19 olarak isimlendirilen bu salgın tüm dünyada ekonomik ve sosyal kayıplara neden olmuş ve dünya çapında 21 Haziran'a kadar 450,000'den fazla can kaybına yol açmıştır. Spesifik antiviral tedavisi ve koruyucu aşısı henüz bulunamayan COVID-19 halen dünyayı tehdit eden en önemli sağlık sorunudur.

Anahtar Sözcükler: Corona virüs, Pandemi, Pediatri, Çocuk

ABSTRACT:

Corona viruses have led to outbreaks at various times throughout history. Generally, infection caused by Corona viruses progresses asymptotically in healthy children and rarely causes morbidity and mortality. Despite this fact, the infection may cause a severe clinical picture in the elderly and adults and children with predisposing underlying disease. The novel Corona virus outbreak, which started in China in December 2019, has rapidly spread all over the world and turned into a pandemic. This pandemic, named as COVID-19 by WHO (World Health Organisation), caused economic and social losses all over the world and caused more than 450,000 deaths worldwide up to 21 June. COVID-19, whose specific antiviral therapy and preventive vaccine is not yet available, is still the most serious health problem in the world.

Keywords: Coronaviruses, Pandemic, Pediatrics, Children

Cite this article as: Çiftçi M. COVID19 Pandemisi Sürecinde Çocuklar: Derleme. Medical Research Reports 2020;3(Supp 1):140-148

Corona Virüsler:

Corona virüsler zoonotik zarflı RNA virüsleridir. Çağlar boyunca Corona virüsler hayvanlardan insanlara bulaşmışlar ve belli dönemlerde salgınlara neden olmuşlardır. Örneğin, 2002 yılında SARS-CoV Çin Halk Cumhuriyeti'nde yarasadan insanlara bulaşarak salgına neden olmuştur (1). Benzer şekilde 2012 yılında MERS-CoV Suudi Arabistan'da deve den insanlara bulaşmış ve salgına neden olmuştur (2). Son olarak 2019 yılının aralık ayında yine Çin Halk Cumhuriyeti'nde yeni bir corona virüs (SARS-CoV2) salgını görülmüş ve pandemiye yol açmıştır (3,4).

Epidemioloji:

a) Dünyada Pandemi:

SARS-CoV salgını ilk kez Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde nedeni açıklanamayan pnömoni vakaları şeklinde ortaya çıkmış ve hastalığın etkeni ancak 2020 yılı Ocak ayında Corona virüs ailesine ait bir virüs olarak izole edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu yeni tip Corona virüsü COVID-19 olarak isimlendirmiştir. COVID-19 tüm dünyaya hızla yayılmış ve yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir. Avrupa'da ilk vaka ocak ayının sonunda Fransa'da görülmesine karşın salgının en ağır seyrettiği ülkeler İtalya, İspanya ve

Amerika Birleşik Devletleri olmuştur (5). WHO verilerine göre 22 Haziran 2020'de tüm dünyada toplam 8 860 331 sayıda COVID-19 vakası görülmüş olup 465 740 kişi de COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir (6).

b) Türkiye'de Pandemi:

Türkiye'deki ilk vaka 13 Mart 2020'de Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından rapor edilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 22 Haziran 2020'de Türkiye'de toplam 188 897 sayıda COVID-19 vakası görülmüş olup, bu vakalardan 4974 kişisi de COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir (7).

c) Çocuklarda Pandemi

COVID-19 ile enfekte çocuk vakası ilk kez 20 Ocak'ta Çin Halk Cumhuriyeti'nde bildirilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nca 2020 Nisan'da açıklanan verilere göre toplam vakaların %5'inden azı 15 yaş altı çocuklardan oluşmakta ve 5 yaş altı çocukların oranı %2 civarında görülmektedir (8).

Klinik Bulgular:

Virüsün inkübasyon süresi genellikle 5-6 gün olmakla beraber 2 gün kadar kısa da olabilir, 2 hafta kadar da sürebilir (8). Klinik seyirden bağımsız olarak hastaların dışkılarında 2-4 hafta kadar virüsün izole

edilebildiği gözlenmiştir ve toplum içinde bulaşmayı engellemek için göz önüne alınmalıdır (9).

Virüsün bulaşma yolları: Virüsün damlacık yoluyla, fekal oral yolla ve kontamine olmuş yüzeylerle temas sonrası ağız, burun ve göze dokunma yoluyla bulaşabildiği saptanmıştır. Prenatal hayatta veya anne sütü tüketimi ile virüsün bulaşıp bulaşmadığı kesin olarak kanıtlanamamış olup emziren annelerde virüsün damlacık yoluyla bulaşabileceği göz önüne alınmalıdır (9,10). Kliniği ağır seyreden vakaların yüksek viral yükleri nedeni ile daha bulaştırıcı oldukları gösterilmiştir (11).

Corona virüsler genel olarak çocukluk döneminde özellikle hafif şiddette solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarken, erişkinlerde bronkopnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve multipl organ yetmezliğine neden olup fatal seyredebilirler. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu da benzer şekilde sıklıkla asemptomatik seyreder veya çocuklar bu enfeksiyonu hafif semptomlarla geçirirler. Bu nedenle çocuklar hastalığın toplumda yayılmasında taşıyıcı gibi rol oynarlar. Hastalık 1 yaş altında ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda daha ağır seyreder (12).

COVID-19 enfeksiyonu ağırlıklı olarak solunum sistemi tutulumu ile seyretse de hastalık gastrointestinal, kardiyak, nörolojik ve cilt tutulumu görülebilir (13,14).

Solunum sisteminin tutulması COVID-19 enfeksiyonunun asıl morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik tablo basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan ARDS'ye yol açan pnömoniye kadar değişiklik gösterir ve fatal seyredebilir. Hastalığın en sık bulguları vakaların neredeyse yarısında görülen yüksek ateş ve öksürüktür. Hastanın kliniği ağırlık derecesine göre 5 farklı evreye ayrılır (15). Klinik evreler Tablo-1'de anlatılmaktadır.

Kardiyovasküler sistem tutulumu genellikle erişkin hastalarda görülmekte olup, miyokardit, miyokard hasarı, disritmiler veya kardiyojenik şok tablosu şeklinde görülebilir. Çocuklarda kesin kardiyak tutulum görülmemektedir (16).

Gastrointestinal sistem tutulumu ishal, kusma gibi semptomlarla başlayabilir ve hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme ile tespit edilebilen hepatosit hasarı görülebilir (17).

Çiftçi M. COVID19 Pandemisi Sürecinde Çocuklar: Derleme

1. Asemptomatik	PCR ya da spesifik antikor pozitif olup bulgusu olmayan hasta
2. Hafif	Hafif ateş, kırgınlık, kas ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük var ama solunum sesleri doğal.
3. Orta	Ateş, balgamlı öksürük, takipne var, oskültasyonda raller veya wheezing duyulabilir, radyolojik olarak pnömoni görülebilir, satürasyon değerleri düşmüyor, solunum sıkıntısı yok
4. Ağır	Genellikle hafif ve orta vakaların kliniğinin kötüleşmesi ile ortaya çıkar, pnömoni ağırlaşır, solunum sıkıntısı, hipoksi, beslenme bozukluğu görülebilir
5. Kritik	ARDS, şok, ensefalopati, myokard hasarı, konjestif kalp yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği gibi multiorgan yetmezliği tablosu görülür.

Tablo-1: COVID-19 enfeksiyonunun klinik evreleri

Nörolojik tutulum çocuklarda bildirilmemiş olmasına rağmen erişkinlerde baş ağrısı, uykuya meyil gibi nonspesifik semptomlarla görülebileceği gibi bilinç bulanıklığı ile seyreden viral meningoensefalit tablosu da görülebilir (14).

Ayrıca çocuk hasta grubunda gözlenmesi de eritem ve ürtiker ile seyreden cilt bulguları ve genellikle konjonktivit ile seyreden göz tutulumu da klinik tabloya eşlik edebilir (18).

Erişkinlerde sitokin fırtınasına bağlı dissemine intravasküler koagülasyon tablosu gelişebilir (19).

Tanı:

a) Laboratuvar:

COVID enfeksiyonu açısından şüpheli bulgular ile başvuran veya COVID pozitif olduğu bilinen bir vaka ile teması olan kişilerde kesin tanı solunum yolları sekresyonlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile virüsün gösterilmesidir. Örneğin alt solunum yollarından alınması özellikle kliniği ağır seyreden vakalarda hem daha güvenilir olacaktır hem de viral yükü değerlendirmede daha kıymetli olduğu gösterilmiştir. Eğer klinik şüphe varsa, alınan ilk testler negatif olsa bile test tekrarlanmalıdır. Virüs ayrıca idrar, dışkı, kan, anal ve konjonktival sürüntü örneklerinde de tespit edilebilir ancak tanı için değerli değildir (19). Tanıyı desteklemek için kanda COVID-19 için spesifik IgM ve IgG antikor testleri kullanılabilir (8).

Destekleyici laboratuvar testleri hastalığa spesifik değildir ancak klinik tablonun

ciddiyetini, komplikasyon varlığını ve solunum sistemi dışındaki sistemlerin tutulumunu değerlendirmede kullanılabilir. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı normal ya da düşük olabilir, lenfosit sayısı azalmış olabilir. Karaciğer enzimleri, Laktat Dehidrogenaz enzimi seviyelerinde artış gözlenebilir. Genellikle C reaktif protein (CRP), feritin ve sedimentasyon değerinde artış saptanır. Prokalsitonin normal seviyelerdedir. D-dimer, Troponin T ve I seviyelerinin artması, lenfosit sayısının belirgin olarak azalması kötü prognostik işaretlerdir (10,16).

b) Radyoloji:

COVID enfeksiyonunun radyolojik tanısında direk akciğer grafileri ve bilgisayarlı toraks tomografisi kullanılabilir. Özellikle hastalığın erken evrelerde direk grafide bulgu saptanamayabilir. Dolayısı ile akciğer grafisinin normal olması, hastalığı dışlamaz. COVID 19 pnömonisindeki direk akciğer grafisinin duyarlılığı % 59 iken, BT'nin duyarlılığı % 98 olarak tespit edilmiştir. Hatta birçok vakada BT bulgularının PCR ile virüsün tespit edilmesinden de önce ortaya çıktığı gözlenmiştir (20).

Direk akciğer grafisinde ve bilgisayarlı toraks tomografisinde görülebilecek COVID enfeksiyonuna spesifik bulgular pulmoner tutulum nedeni ile gelişen

pnömoniye ait bulgulardır. Spesifik bulgular genellikle alt loblarda gelirin, bilateral izlenen, periferik ve/veya subplevral yerleşimli buzlu cam opasiteleridir. Buzlu cam görüntüsünün çok odaklı veya yaygın olması, tek taraflı veya santral yerleşimli görülmesi, bilateral peribronşial kalınlaşma ve/veya opasite görülmesi ve kaldırım taşı görünümü olası bulgular olarak değerlendirilir ve COVID-19 pnömonisi haricinde birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumda da görülebilir. Bunların dışında unilateral lobar konsolidasyon, hava bronkogramı, kavitasyon veya plevral efüzyon COVID-19 pnömonisi için atipik bulgulardır (20).

Çocuk yaş grubunda hem hastaların çoğunda klinik tablonun hafif olması hem de beklenen prognozun iyi olması nedeni ile radyasyonun oluşturacağı riski göz önüne alarak toraks BT çekilmesine karar verilmesi uygun olur. Ayrıca çocuklarda erken dönemde direk akciğer grafisinin tanısız duyarlılığı düşüktür. Bu sebeple; klinik olarak şüphelenilen, genel durumu bozuk olan ve PCR ile COVID 19 testi negatif olan çocuk hastalarda grafi çekilmesi daha uygundur (20).

Tedavi ve Korunma:

Çocukların tedavisinde en önemli basamak çocuklara COVID enfeksiyonunun bulaşmasını önlemektir. Bu sayede hem

çocukları korumuş oluruz hem de çocukların enfeksiyonun birer taşıyıcıları olmalarına engel olarak pandeminin yayılım hızını düşürebiliriz. Pandeminin hızını azaltabilmek klinik tablonun ağır seyredildiği erişkin ve yaşlı hastaların kısıtlı bir süre içinde yüksek sayılarda hasta olmalarını önlemekte, dolayısı ile servis ve yoğun bakım yatağı sayısının, uzman personel sayısının ve tedavi ekipmanlarının hasta yığılması nedeni ile yetersiz kalmasına engel olmaktadır. Bu noktada en önemli yöntem vakaların erken tanısı ve özellikle riskli grupların vaka ile temasın önlenmesi için uygun karantina tedbirlerinin alınmasıdır. Hastaneye başvuran ateşli hastalar diğer hastalardan ayrı yerlerde muayene edilmelidir. Servislerde gerekli izolasyon tedbirleri alınmalı, dezenfeksiyon kurallarına uyulmalıdır. Yoğun bakım servisinde özellikle viral yükü yüksek vakalar negatif basınçlı odalarda izlenmeli, bulaş riskini artıran nazofarengeal örnek alma, nebulizasyon tedavisi, entübasyon ve bronkoskopi gibi işlemler çok gerekmedikçe yapılmamalı, bu işlemlerin yapılması zorunlu ise tüm koruyucu tedbirler alınarak işleme başlanmalıdır (15,19).

Çocuklarda COVID enfeksiyonunun spesifik tedavisi ile ilgili kanıtlanmış herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Spesifik tedavi ile ilgili erişkinlerde yürütülen çalışmalarda önerilen tedavi yöntemlerine çocuklarda her vaka kendi içinde değerlendirilip tedavinin etkinliği ve olası yan etkileri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Genel bir bakış açısı ile klinik tablosu ağır olmadıkça veya altta yatan bir risk faktörü olmadıkça çocuklara spesifik tedavi başlamaktan ve hastaneye yatırmaktan kaçınmak gerekir. Çocuklarda uygulanabilecek tedaviler destekleyici tedavilerdir (8,21).

Hastaneye yatırılan hastaların oral alımları düzenlenmeli, gerekirse damar içi sıvı verilmelidir. Ateşi olan hastalara ateş düşürücü verilebilir. Hipoksiye engel olmak için invaziv olmayan solunum destekleri kullanılabilir. Hastanın solunum sıkıntısının şiddetine göre maske ile oksijen vermek, yüksek akışlı oksijen tedavisi veya BİPAP kullanılabilir. Hedef Oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde tutmaya çalışmaktır. Bulaş riskini arttırdığı için sadece gerekli olduğu hallerde entübe hastada ventilatör tedavisi veya ECMO gibi invaziv solunum desteği yöntemleri uygulanabilir. Antibiyotik tedavisi sadece pnömoni saptanan hastalara başlanmalıdır. Klinik durumu ağır olan veya altta yatan bir hastalığı olan çocukların tedavisine antiviral ilaçlar kar-zarar dengesi gözetilerek eklenebilir (21). Tedavide kullanılacak ilaçlar, dozları ve

kombinasyon tedavileri ile ilgili sürekli yeni yayınlar çıktığı için tedavi kararı verirken mutlaka güncel bilgileri gözden geçirmek gereklidir.

Aslında antimalariyel tedavide kullanılan hidroksiklorokin virüsün hücreye bağlanmasını ve hücre içine girmesini engelleyerek antiviral etki göstermektedir ancak disritmi ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri nedeni ile dikkatle önerilmelidir ve COVID tedavisindeki etkinliği halen tartışmalıdır (22).

Azitromisin antimikrobiyal, antiviral ve antiinflamatuvar etkileri ile tedavide kullanılabilir bir antibiyotiktir ancak kombine kullanımlarda hidroksiklorokin disritmi yan etkisini artırabileceği unutulmamalıdır (23).

Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir kombinasyonu ve Oseltamivir kullanılabilir antiviral ilaçlardır ve halen ilaçların tedavide etkinliği ve yol açabileceği yan etkiler üzerine kıyaslamalı çalışmalar yayınlanmaktadır (24-26).

Seçilmiş vakalarda kar-zarar oranı göz önüne alınarak erişkinler üzerine yapılan çalışmalarda kortikosteroidler, antisitokin-immünmodülatuvar ajanlar ve IVIG tedavisi uygulanabilir (25,27).

COVID enfeksiyonunu geçirip iyileşen ve serumda yeterli antikor yanıtı olan

kişilerden alınan antikorların halen enfeksiyonu geçirmekte olan hastalara verilerek virüse karşı pasif bağışıklık sağlama yöntemi olan konvelesan plazma tedavisi umut verici sonuçlar vermektedir (28).

Prognoz:

Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunda çok nadiren ağır klinik tablo görülür. Yapılan tüm çalışmalarda pediatrik vakaların neredeyse % 90'ı asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosuyla sağlık merkezine başvurduğu veya en fazla hafif-orta şiddette pnömoni ile hastalığı geçirdiği gözlenmiştir. Çocuk hastaların yalnızca % 5'inde ise solunum yetmezliği görülmüş olup 0-9 yaş aralığında ise hiç ölüm bildirilmemiştir (13). Bununla beraber, çocuk hastalarda klinik tablonun kötü olması risk faktörleri Çin'de yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir. Ağır klinik tablosu olan vaka ile temas eden, bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaç kullanan, altta yatan kronik hastalığı olan veya üç aydan küçük olan çocukların klinik durumlarının ağır olma riski daha yüksektir. Ayrıca klinik olarak uzun süren dirençli ateş, belirgin dispne, siyanoz, takibinde klinik tablonun kötüleşmesi, bilinç değişiklikleri, beslenmenin bozulması, ikincil enfeksiyonların eklenmesi; laboratuvar bulgularında metabolik asidoz, hipoksi, lenfosit azalmasının belirginleşmesi,

karaciğer enzimlerinde artış, feritinin ve D-dimer değerlerinin yükselmesi kötü prognozu işaret eder (29). Kötü prognostik faktörleri hastanın tedavisi ve takibinde göz önünde bulundurmaya doğru kararlar almaya yardımcı olacaktır.

Sonuç:

Sonuç olarak, henüz özgün bir tedavisi ve aşısı bulunamayan COVID-19 pandemisi ile mücadele etmenin en önemli basamağı, virüsün bulaşmasını engellemek için,

mümkün olan en sıkı şekilde, özellikle risk altında olan kişilerden başlayarak toplumun her kesimini kapsayacak şekilde uygun tedbirleri almaktır. Çocuklarda enfeksiyonun morbiditesi ve mortalitesi çok düşük olmasına karşın, çocukların toplumda hastalığın yayılmasında asemptomatik taşıyıcılar rolünü üstlenebileceği unutulmamalıdır.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

Kaynaklar:

1. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967–1976.
2. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013;87:7790–7792.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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;395:514–523.
5. Stoecklin BS, Rolland P, Silue Y, et al. Investigation Team. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations, and control measures, January 2020. *Euro Surveill* 2020 Feb;25(6):2000094.
6. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200622-covid-19-sitrep-154>
7. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
8. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). T. C. Sağlık Bakanlığı. Nisan 2020
9. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 21;323(14):1406-1407.
10. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S., et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review, *Fetal and Pediatric Pathology*, 2020 Jun;39(3):246-250.
11. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657.
12. Niehues T, Neubert J. (2020). *Pediatrics*. in Eds: Kamps BS, Hoffman C. COVID Reference. Third edition. Hamburg. 2020. pp: 197-218.
13. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702
14. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Mar 30;87:18-22.
15. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandao MB. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review *Pediatr Pulmonol.* 2020 Jun 3;10.1002/ppul.24885.

Çiftçi M. COVID19 Pandemisi Sürecinde Çocuklar: Derleme

16. Koçak G., Ergül Y., Nişli K., Tutar E., Tokel NK., Hatemi AC. Ve ark. COVID-19 Pandemi Sürecinde Çocuk Kalp Sağlığı Hizmetlerinin Yürütülmesi Ve İnfekte Çocukların Kardiyak Yönden Değerlendirilmesi. <https://turkpedkar.org.tr/covid-19-ve-cocuk-kalp-sagligi-rehberi/>
17. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1141-1143.
18. M Hedou, F Carsuzaa, E Chary, E Hainaut, F Cazenave-Roblot, M Masson Regnault. Comment on "Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective " by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 21;10.1111/jdv.16519.
19. 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;39:355–368.
20. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol*. 2020 Apr 14;1-7.
21. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4
22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20;105949.
23. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129(5):493–499.
24. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1844.
25. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 23;7(4):ofaa105.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799.
27. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *J Transl Med*. 2020;18(1):164.
28. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44–46.
29. Shen, K., Yang, Y., Wang, T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Feb 7;1-9.