

ÇOCUKLARDA COVID-19 YÖNETİMİ İÇİN HIZLI ÖNERİ KILAVUZU

Enmei Liu^{1,2,3#}, Rosalind L. Smyth^{4,5#}, Zhengxiu Luo^{1,2,3}, Amir Qaseem⁶, Joseph L. Mathew⁷, Quan Lu⁸, Zhou Fu^{1,2,3}, Xiaodong Zhao^{1,2,3}, Shunying Zhao⁹, Janne Estill^{10,11}, Edwin Shih-Yen Chan^{12,13}, Lei Liu^{14,15}, Yuan Qian¹⁶, Hongmei Xu^{1,2,3}, Qi Wang^{17,18}, Toshio Fukuoka^{19,20}, Xiaoping Luo²¹, Gary Wing-Kin Wong²², Junqiang Lei²³, Detty Nurdianti²⁴, Wenwei Tu²⁵, Xiaobo Zhang²⁶, Xianlan Zheng^{1,2,3}, Hyeong Sik Ahn^{27,28,29,30}, Mengshu Wang²³, Xiaoyan Dong³¹, Liqun Wu³², Myeong Soo Lee^{33,34,35,36}, Guobao Li^{14,15}, Shu Yang^{37,38}, Xixi Feng³⁹, Ruiqiu Zhao^{1,2,3}, Xiaoxia Lu⁴⁰, Zhihui He⁴¹, Shihui Liu⁴², Weiguo Li^{1,2,3}, Qi Zhou⁴³, Luo Ren^{1,2,3}, Yaolong Chen^{44,45,46,47,48,49}, Qiu Li^{1,2,3}

1. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. UCL Great Ormond St Institute of Child Health, London, UK;
5. Great Ormond Street Hospital, London, UK;
6. Clinical Policy and Center for Evidence Reviews, American College of Physicians, Philadelphia, USA;
7. Advanced Pediatrics Centre, PGIMER Chandigarh, Chandigarh, India;
8. Shanghai Children's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;
9. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China;
10. Institute of Global Health, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
11. Institute of Mathematical Statistics and Actuarial Science, University of Bern, Bern, Switzerland;
12. Centre for Quantitative Medicine, Office of Clinical Sciences, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore;
13. Singapore Clinical Research Institute, Singapore;
14. National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518020, China;
15. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China;
16. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;
17. Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada;
18. McMaster Health Forum, McMaster University, Hamilton, Canada;
19. Emergency and Critical Care Center, the Department of General Medicine, Department of Research and Medical Education, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;
20. Advisory Committee in Cochrane Japan, Tokyo, Japan;
21. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;
22. Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;

23. Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
24. Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit, Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia;
25. Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China;
26. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;
27. Department of Preventive Medicine, Korea University, Seoul, Korea;
28. Korea Cochrane Centre, Seoul, Korea;
29. Evidence Based Medicine, Seoul, Korea;
30. Korea University School of Medicine, Seoul, Korea;
31. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China;
32. Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China;
33. Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea;
34. University of Science and Technology, Daejeon, Korea;
35. London Southbank University, London, UK;
36. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
37. College of Medical Information Engineering;
38. Digital Institute of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
39. Department of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China;
40. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China;
41. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China;
42. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;
43. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
44. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
45. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China;
46. GIN Asia, Lanzhou 730000, China;
47. Chinese GRADE Centre, Lanzhou 730000, China;
48. Lanzhou University, an Affiliate of the Cochrane China Network, Lanzhou 730000, China;
49. Key Laboratory of Evidence Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

#These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Yaolong Chen. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Email: chenyaolong@lzu.edu.cn; Qiu Li. the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Email: liqiu_21@126.com.

Giriş

COVID-19'un dünya çapında hızla yayılması, yerel ve küresel halk sağlığı güvenliği ve sağlık sistemlerine büyük zorluklar getirmiştir. 12 Mart 2020'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) koronavirüs salgınını küresel bir salgın olarak ilan etti (1-6).

Yeni bir bulaşıcı hastalık olan COVID-19 ve patojen SARS-CoV-2, genellikle tüm insanlara duyarlıdır. Temel üreme sayısı R0, SARS'a benzer ve MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) veya gripten (7-10) çok daha yüksek oran 3.3 (1.4-6.5 arası) olarak tahmin edilmiştir. 15 Nisan'a kadar, dünya çapında yaklaşık iki milyon vaka bildirildi. 18 yaşın altındaki hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir, ancak tüm vakaların yaklaşık %2'sini oluşturur (11,12).

Kanıtlar, aile kümesinin çocuklar için COVID-19 enfeksiyonunun ana kaynağı olduğunu göstermektedir. Yetişkinlerin aksine, enfekte çocukların çoğu asemptomatiktir veya sadece hafif klinik belirtilere sahiptir (13).

Halk sağlığı politikalarına yönelik mevcut COVID-19 klinik uygulama kılavuzları, çoğunlukla çocuklara çok az dikkat edilerek yetişkinlerde önleme, tanı ve tedaviye odaklanmıştır. Bunlardan birkaçı sistematik gözden geçirmelerin kanıtlarına dayanmaktadır (14). Yukarıdaki hususlara dayanarak, DSÖ'nün halk sağlığı acil durumları için hızlı öneri kılavuz ilkeleri ve GRADE yöntemlerini kullanarak, bu kılavuz çalışma grubu çocukların COVID-19 yönetimi için hızlı bir öneri kılavuzu geliştirmiştir (15-17). Kılavuz, Uluslararası Kılavuz Raporlama Standardı (RIGHT) referans alınarak yazılmıştır.

Yöntemler

Kapsam ve Tanımlar

Bu rehber tarama, tanı, tedavi ve hasta eğitimi dahil SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş 18 yaşından küçük çocukların tedavisine odaklanmaktadır (18). Rehber kullanıcılar, dünyadaki genel hastaneler, çocuk hastanesi, birincil kliniklerde çocuk doktorları, klinik eczacılar, pratisyen hekimler ve hemşireler gibi çocuk COVID-19 önleme ve kontrol personelidir. COVID-19'un terminolojisi ve salgın özellikleri ile ilgili temel tanımlar *Ek I*'de sunulmaktadır.

Kılavuz Çalışma Grubunun Oluşturması

Kılavuz 26 Ocak 2020'de hazırlamaya başlatılmıştır. Çalışma grubunun 11 ülkeden gelen 67 üyesi üç gruba ayrılmıştır: 1) Kılavuz Geliştirme Grubu: Enfeksiyon hastalıkları doktoru, solunum hastalıkları doktoru, halk sağlığı uzmanları, klinik eczacılar, metodolojik uzmanlar, hemşireler, sağlık ekonomisi uzmanları, pratisyen hekimler, hukuk uzmanları ve küresel sağlık araştırmacıları dahil 39 multidisipliner ekipten oluşmaktadır; 2) Hızlı Gözden Geçirme Grubu: 26 metodolojik uzmanlar ve

çocuk doktorundan oluşmaktadır. Temel sorumluluklar klinik sorular toplamak, hızlı sistematik bir inceleme yapmak ve kanıt kalitesini sınıflandırmaktır; 3) Hasta Temsilcileri: Çocuklar için iki hasta bakıcıdan oluşur ve esas olarak bu kılavuzun önerilerinin ve tam metnin geri bildirimini oylama sürecine katılır. Kılavuz çalışma grubunun tüm üyeleri çıkar çatışması bildirim formunu doldurmuştur.

Kılavuz Geliştirme Süreci

Kılavuzun Kaydı ve Raporu: Kılavuz Uluslararası Uygulama Yönergeleri Kayıt Platformu'na (International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>) kaydedildi (Kayıt No. IPGRP-2020CN008) ve kılavuzun protokolü yayınlandı (19). Bu kılavuz 2014'te DSÖ'nün Dünya Sağlık Örgütü İlkeleri Geliştirme Kılavuzuna uygun olarak geliştirilmiştir ve tam metnin hazırlanması ve raporlanması RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, Sağlık Hizmetlerinde Uygulama Kılavuzlarını Raporlama Öğeleri) bildirisini izlemiştir (16,17,20,21).

Klinik Soruların Toplanması ve Seçmesi: Kılavuzların çekirdek üyeleri (3 pediatrik solunum uzmanı ve 1 metodolog) tartışmadan sonra 20 klinik soru hazırladı ve klinik soruların önemini belirlemek için anket düzenledi. Klinik problemlerin önemi puanlandı ve son olarak bu kılavuzda çözülecek 10 klinik problem seçildi. Klinik problemlerin ayrıntılı toplama ve seçim yöntemleri için plana (19) bakınız.

Kanıt Sentezleri ve Değerlendirme: Seçilen klinik sorulara dayanarak, Hızlı Gözden Geçirme Grubu klinik konularla ilgili önerileri desteklemek için hızlı sistem değerlendirmeleri (rapid reviews) geliştirdi. COVID-19 hakkında yayınlanan sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, bazı klinik sorular için hızlı sistem değerlendirmeleri, dolaylı kanıt olarak SARS, MERS ve enflüanza ile ilgili çalışmalarını da içermektedir. (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) Yöntem ilkelerine göre, bir Öneri-Karar tablosu (Evidence-to-Decision, EtD) oluşturmak için kanıtlar ve öneri görüşleri derecelendirildi (Ayrıntılar için Tablo 1'e bakın) (17, 22).

Önerilerin Formülasyonu: Hızlı sistem inceleme grubu tarafından sağlanan öneri karar tablosuna dayanarak, kılavuz geliştirme grubu ve hasta temsilcileri 24 Şubat 2020 ve 28 Şubat 2020'de iki tur Delphi öneri görüş anketi gerçekleştirdiler ve ilk öneriye oy verdiler. Panelistlerden toplam 186 öneri toplanmıştır. Delphi'nin iki turunda toplam 186 geri bildirim önerisi toplandı. Hasta tercihleri ve değerleri, müdahalelerin maliyeti, artıları ve eksileri dengelendikten sonra nihayet 10 tavsiye oluşturuldu. Bu kılavuz, Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Araştırmaları Merkezi'nin resmî web sitesinde (<https://www.chcmu.com/>) ve Uluslararası Uygulama Yönergeleri Kayıt Platformunda (<http://www.guidelines-registry.org>) kanıtlara dayanarak

güncellenecektir.

Tablo 1 Kanıt Kalitesinin ve Önerilerin Gücünün Derecelendirilmesi	
Kanıt Kalitesi	Açıklama
Yüksek kaliteli kanıt	Etki tahmini, gerçek etkiye yakın olduğundan çok emin.
Orta kaliteli kanıt	Etki tahmin orta derecede güvenilir: Etki tahmini, gerçek etkiye yakın olabilir, ancak aynı zamanda büyük ölçüde farklı olma olasılığı vardır.
Düşük kaliteli kanıt	Etki tahminine olan güven sınırlıdır: Etki tahmini, gerçek etkiden büyük ölçüde farklı olabilir.
Çok düşük kaliteli kanıt	Etki tahminine çok az güvenilir: Etki tahmini, gerçek etkiden çok büyük ölçüde farklı olması muhtemeldir.
Öneri Derecesi	Açıklama
Güçlü öneri	Müdahale önlemlerinin avantajlardan veya dezavantajlardan daha ağır olduğu belirlenir.
Zayıf öneri	Artıları ve eksileri belirsiz veya kanıt kalitesi ne olursa olsun artıları ve eksileri eşit olduğu belirlenir.

Öneriler

Klinik soru 1: COVID-19'lu çocukların belirtileri nelerdir? Hangi çocuklar daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyar?

Öneri 1: Çocuklarda COVID-19'un en yaygın belirtileri ateş ve/veya öksürüktür, kusma ve ishal daha az görülmektedir. Hasta bakıcılar, COVID-19 vakalarına maruz kalan çocukların semptomlarını izlemelidir (Zayıf öneri, Orta kaliteli kanıt).

Gerekçe

Çocuklarda COVID-19'un ana belirtilerini anlamak, hasta bakıcıların ve klinisyenlerin zamanla şüphelenilen vakaları fark etmelerine yardımcı olur. SARS-CoV-2 ile etkilenen çocukların yetişkinlere kıyasla sadece hafif belirtilere sahip olma olasılığı daha yüksektir ve çocukların yaklaşık beşte biri asemptomatiktir. Çocukların yarısından azında ateş veya öksürük ve üçte birinde ateş ve öksürük görülür. Vakaların sadece küçük bir azınlığında kusma ve ishal vardır.

Kanıt özeti

Hızlı sistem değerlendirmelerimiz 1667 çocukla yapılan 49 çalışmayı (25 olgu sunumu, 23 olgu serisi ve bir kohort çalışması) içermektedir. Sonuçlar, vakaların %83'ünün (%95 güven aralığı [CI]: %78, %88) aile kümelerinde görüldüğünü ve çocukların %48'inde (%95CI %39~%56) ateş olduğunu, %39 (%95CI %30~%48) öksürüklü, %30 (%95CI %18~%42) hem ateşli hem de öksürüklü ve %19 (%95CI %14~%23) asemptomatik olduğunu belirlemiştir. Çocukların sadece %3'ünde (%95CI %2~%4) şiddetli belirtiler vardı. Çocukların %7'sinde (%95CI %5~9%)

ishal, %6'sında (%95CI %4~%9) bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal belirtiler vardı (23).

Klinik Soru 2: COVID-19 hastalarıyla temas etmiş çocukların durumu nasıl yönetilir?

Öneri 2: COVID-19 hastalarıyla temas etmiş olan çocuklarda Yeni Koronavirüs Pnömoni belirtileri yoksa, evde 14 gün boyunca gözlemlenmelidir. Bu süre zarfında çocuklar eğitimlerine devam etmeli ve hasta bakıcılar, çocukların zihinsel sağlığına dikkat etmelidir. Herhangi bir belirti ortaya çıkarsa, önce sağlık kuruluşlarına ve/veya aile doktoruna telefonla veya teletıpla başvurmalıdır (Belirli form ülkenin sağlık politikasına bağlı olmalıdır) (zayıf öneri, düşük kalite kanıt).

Gerekçe

Solunum damlacıkları ve doğrudan temas Sars-Cov-2'nin ana bulaşma yollarıdır. Sars-Cov-2 hastanede enfeksiyon riski çok yüksektir (24). Çocuklarda COVID-19'un prognozu iyi olduğundan ve çok az ölüm olduğu için, aileleri çocuklara salgını ve izolasyonun nedenini anlatmalı, yaklaşık izolasyon süresini açıklamalı ve izolasyon sırasında öğretici aktiviteler yapılmalıdır (25). Telefonla veya çevrimiçi konsültasyon yoluyla, aile doktoru veya klinisyen çocuğun belirtilerine dayanarak daha fazla tanı ve tedaviye ihtiyaç olup olmadığını önerebilir. Bir vaka serisi raporu, COVID-19'un çocuklarda kuluçka süresinin yetişkinlerden daha uzun olabileceğini göstermektedir (14).

Kanıt Özeti

COVID-19'un temel enfeksiyon sayısı R0 (aralık 1,4 ila 6,5) ve SARS'a (aralık 1,5 ila 5) benzer, ancak MERS (aralık 0,3 ila 0,8) ve influenzadan (aralık 2 ila 3) daha yüksektir (26 -29). Şimdiye kadar, Sars-Cov-2 ile enfekte olan çocukların çoğunda sadece hafif belirtiler vardır veya hiç belirti yoktur (23). COVID-19 erişkin hastalarda kuluçka süresi genellikle 2 ila 14 gündür (30-33). Hastanelerde Koronavirüs Enfeksiyonu ile ilgili hızlı sistematik değerlendirmemiz 40 çalışmayı (olgu sunumları ve olgu serileri) ve 22519 hastayı içermekte, ancak çocuk COVID-19 hastalarından doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Çalışma, COVID-19, SARS ve MERS tanısı alan hastalar arasında, erken nozokomiyal enfeksiyonların oranının%44 (%95 CI: 0.36-0.51), %36 (%95 CI: 0.23-0.49) ve%56 (95) olduğunu gösterdi. % CI: 0.08-1.00) (34). Model çalışmasını hızlı ve sistematik değerlendirmemiz, izolasyon önlemi alınmamış durumun oranı ile karşılaştırıldığında, doğrulanmış veya şüphelenilen vakalarla temas etmiş kişilerin izolasyonunun vakaların%44-81'ini ve ölümlerin%31-63'ünü azaltacağını göstermektedir (35). Koronavirüs salgını sırasında teletıp uygulamalarının bir başka hızlı incelemesi dokuz kesitsel çalışma ve 100, 659 konsültasyonu içermektedir. Çalışma, Yeni Koroner Pnömoni salgını sırasında en sık rastlanan belirtiler (%64,2), salgın ve halk sağlığı önlemleri (%14,5) ve psikolojik problemler (%10,3) olduğunu göstermiştir. SARS salgını döneminde konsültasyon belirtileri, korunma ve tedavi ile psikolojik problemlerin oranı sırasıyla %35, %22 ve %23'dür.

Teletıp, şüpheli hastaların taranmasına ve tavsiyede bulunmasına yardımcı olabilir, ancak teletıp, danışmanların takip, teşhis ve tedavisini izleme konusunda sınırlara sahip olduğundan ve tüm şüpheli hastaları tanımlamanın zordur (36).

Klinik Soru 3: Çocuklarda COVID-19 olgularının tanı ve izlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmalı mıdır?

Öneri 3: BT taraması, çocuklarda COVID-19'u teşhis etmek için sıklıkla kullanılmamalıdır, ancak çocuğun durumunun şiddetini değerlendirmeye yardımcı olabilir (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt).

Gerekçe

Radyolojik incelemeler erişkinlerde COVID-19'u teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve birkaç yeni kron kılavuzunda önerilmektedir (37-39). Çalışmalar, çocukların COVID-19 belirtilerinin genellikle hafif olduğunu ve BT tarama sonuçlarında spesifik bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Çocuklarda COVID-19'u teşhis etmek için BT taraması kullanmanın yararları belirsizdir, ancak BT taramasının çocuklar için risk oluşturduğuna dair yüksek kalitede kanıt vardır (40). Artıları ve eksileri tarttıktan sonra, CT taramalarını çocuklarda şüpheli COVID-19 vakaları için sık kullanılan bir teşhis aracı olarak kullanmamanızı öneririz. BT'nin ciddi vakalar üzerindeki etkisi hakkında daha fazla kanıt ortaya çıkarsa, BT taramaları hastalığın şiddetini değerlendirmede yardımcı olabilir.

Kanıt Özeti

Hızlı gözden geçirme, 5694 vakayla 104 çalışmayı (83 olgu serisi, 21 olgu sunumu) içerir. Tüm çalışmalarda COVID-19'u teşhis etmek için BT taramaları kullanıldı. Dahil edilen çalışmaların sadece 7'si çocuklarda COVID-19 tanısına odaklanmıştır. Referans olarak ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sonuçları kullanılarak, meta-analiz, yaştan bağımsız olarak tüm hastalarda göğüs BT taramasının havuzda duyarlılığının %99 (%95 CI: %97 ila %100) olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çocuk hastalarda BT taramalarının duyarlılığı sadece %66'dır (%95 CI: %11-%100). COVID-19 hastalarında en sık görülen görüntüleme bulgusu, hastaların %75'inde (%95 GA: %68 ila %82) bulunan yer camı opasiteleri (GGO) idi. Bilateral akciğer tutulumu olasılığı %84 (%95 GA: %81-88) dir. Bu nedenle, çocuklarda COVID-19'u teşhis etmek için göğüs BT taramalarının kullanımı sınırlı bir etkiye sahiptir (41).

Klinik Soru 4: COVID-19'lu çocukları tedavi etmek için ribavirin, interferon, remdesivir (GS-5734), lopinavir / ritonavir veya oseltamivir gibi antiviral ilaçlar kullanılmalı mıdır?

Öneri 4: Antiviral ilaçlar sadece klinik çalışma koşulları altında çocuklarda COVID-19 tedavisi için kullanılmalıdır (güçlü öneri, düşük kalite kanıt).

Gerekçe

Çoğu viral hastalık, spesifik antiviral tedavi gerektirmeyen kendi kendini sınırlayan hastalıklardır. Bazı kılavuzlar, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için lopinavir / ritonavir, interferon, abidor veya hidroklorokin (38,42,43) gibi antiviral ilaçların kullanılmasını önermektedir. Çinde hemen hemen tüm COVID-19 hastalarına antiviral tedavi uygulandı (44). Bununla birlikte, antiviral tedavinin çocuklarda COVID-19 için etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Yayınlanan çalışmalar, lopinavir / ritonavir ve abidolün COVID-19 hastalarında etkili olmadığını ve rediseve'nin etkinliğinin hala tartışmalı olduğunu göstermiştir (45-46).

Kanıt Özeti

Hızlı gözden geçirme, toplam 6008 vakayla 23 çalışma (6 randomize kontrollü çalışma ve 17 kohort çalışma) içerir. Çocuklarda doğrudan COVID-19 kanıtı yoktur. Yetişkin COVID-19 vakaları için lopinavir / ritonavir mortaliteyi azalttı (göreceli risk [RR] = 0.77, %95 güven aralığı [CI]: 0.45, 1.30) ve artmış viral nükleik asit dönüşüm oranı (RR) = 0.98, %95 CI: 0.82, 1.18) geçersizdir. Abidor, viral nükleik asidin negatif oranını iyileştirmek için yararlı değildir (RR = 1.27, %95 CI: 0.93, 1.73). Hidroklorokin, anormal görüntüleme bulgularının (RR = 1.47, % 95 CI: 1.02, 2.11) rahatlamasını sağlayabilir ve ateş süresini azaltabilir (ağırlıklı ortalama fark [WMD] = 0.90 gün, % 95 CI: -1.48, -0.31), Bununla birlikte, viral nükleik asidin negatif dönüşüm oranının iyileştirilmesinde hiçbir yararı yoktur (RR = 0.93,% 95 CI: 0.73, 1.18).

Klinik Soru 5: COVID-19'lu çocuklarını tedavi etmek için antibiyotik kullanmak mümkün müdür?

Öneri 5: Bakteriyel enfeksiyonu olmayan COVID -19 olan çocuklar için antibakteriyel ilaçlar önerilmez (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Gerekçe

Viral hastalıklar için, kombine veya ikincil bakteriyel enfeksiyonların yokluğunda, genellikle antibakteriyel ilaçların kullanılması önerilmez. COVID -19 ile ilgili kılavuzlar antibakteriyel ilaçların, özellikle geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanılmasını önermez. COVID -19 vakaları arasında %1,0 ila %27,3 arasında Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar bulunurken, antibiyotik alan hastaların oranı %13 ila %100 arasında değişmektedir. SARS hastalarında antibakteriyel ilaçların erken kullanımı kolayca zararlı ve yararsız olabilen bakteriyel bozukluğa yol açabilir.

Kanıt Özeti

Hızlı sistematik gözden geçirmemiz, 626 vaka ile antibakteriyel ilaçların COVID-19 hastaları üzerindeki etkinliğini incelemek için toplam 6 çalışmayı (5 olgu serisi ve 1 kohort çalışması) ve 3203 COVID-19 hastalarında mevcut antibiyotik kullanımı ve bakteriyel koenfeksiyon durumları üzerine 33 çalışmayı içermektedir. Antibakteriyel ilaçların COVID -19'lu çocuk hastalar üzerindeki terapötik etkisini kanıtlayan doğrudan bir kanıt yoktur. 349 kritik MERS yetişkin vakasının kontrol grubu ile

kıyaslanması sonucunda, Makrolid tedavisi 90 günlük mortalite (OR = 0.84, %95 CI 0.47 ~ 1.51) ve MERS-CoV-RNA klerensi (HR = 0.88, %95 CI 0.47 ~ 1.64) ile ilişkili değildir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonları olan 14 SARS hastasında antibakteriyel ilaçlar, semptomları etkili bir şekilde hafifletebilir (%50,0) ve bakteriyel enfeksiyonları tanımlarken antibakteriyel ilaçların etkinliğini destekleyen toplam beyaz kan hücresi sayısını (%61,5) azaltabilir. Çocukların COVID-19 verileri, etiyoloji kanıtı olmadığında antimikrobiyal ilaçların kullanımının %19,4 ila %100,0 arasında değiştiğini, en yaygın olanlarının meropenem ve linezolid olduğunu göstermektedir. 29 yetişkin COVID-19 çalışması, kullanılan antibakteriyel ilaçların oranının %13,2 ila %100,0 olduğunu, en yaygın olanlarının kinolonlar, sefalosporinler ve makrolidler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarının sadece %1,0 ila %27,3'ü sekonder bakteriyel enfeksiyonlara sahiptir En yaygın patojenler Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi Gram-negatif basillerdir (48)

Klinik Soru 6: Ciddi COVID-19'lu çocukları tedavi etmek için sistemik glukokortikoidler kullanılmalı mıdır?

Öneri 6: COVID-19'lu çocuklar için rutin olarak sistemik glukokortikoid uygulaması önerilmez (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt). Sadece klinik çalışmalar yürütülmesi bağlamında, şiddetli COVID-19 çocuklarını tedavi etmek için düşük dozlu, kısa süreli sistemik glukokortikoidlerin kullanımı (zayıf öneri, çok düşük kaliteli kanıt) düşünülebilir.

Gerekçe

Sistemik glukokortikoidler oldukça etkili anti-enflamatuar ilaçlardır, ancak ciddi solunum yolu viral enfeksiyonlarında kullanımları tartışmalıdır. Kanıtlar, sistemik glukokortikoidlerin ciddi COVID-19, SARS ve MERS vakalarına fayda sağlayamayabileceğini ve yüksek doz uygulamalardan sonra femur başı nekrozu gibi ciddi yan etkilerin ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Kanıt Özeti

Hızlı sistematik derlememiz toplam 13.815 hasta ile 23 çalışma (1 RCT, 22 kohort çalışma) içermektedir. COVID-19 olan çocuklardan doğrudan bir kanıt yoktur. Yetişkin COVID-19 vakalarında, sistemik glukokortikoidlerin kullanımı mortaliteyi (RR = 2.00, %95 CI: 0.69 ila 5.75) veya akciğer iltihabı süresini azaltmadı (WMD = -1 gün, %95 CI: -2.91 ~ 0.91). SARS hastalarında, glukokortikoidler ayrıca mortaliteyi (RR = 1.52, %95 CI: 0.89 ila 2.60), ateş süresini (WMD = 0.82 gün, %95 CI: -2.88 ila 4.52) veya akciğer iltihabı emilimini azaltmadı. (KİS = 0.95 gün, %95 CI: -7.57 ila 9.48). Sistemik glukokortikoid tedavisi kullanımı COVID-19 (WMD = 2,43 gün, %95 CI: 1.42 ila 3.43), SARS (WMD = 6,83 gün, %95 CI: 1.48 ila 12.17) ve MERS hastalarında hastanede kalış süresini uzattı (KİS = 6,30 gün, %95 CI: 2.36 ila 10.24). Yüksek doz glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı, korozyonlar gibi SARS

hastalarında advers reaksiyon riskini arttırmıştır (RR = 3.52, %95 CI: 2.33 ila 5.32) (49).

Klinik Soru 7: Şiddetli COVID-19'lu çocukları tedavi etmek için IVIG kullanılabilir mi?

Öneri 7: Ciddi COVID-19 çocukların tedavisi için intravenöz gama globulin (IVIG) önerilmemektedir (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt).

Gerekçe

IVIG, gama globulinemisi olmayan çocuklar için alternatif ve Kawasaki hastalığının tedavisi için etkili bir ilaçtır. Bazı rehberler şiddetli COVID-19 hastaları için IVIG önermektedir (50-52). Çin'de şiddetli COVID-19 hastalarının üçte biri IVIG tedavisi almıştır (53). COVID-19 vakalarının iyileşme evresindeki plazmanın aksine, IVIG SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar içermez (54). IVIG'nin ciddi SARS hastaları için yararlı olmadığına dair kanıtlar vardır. IVIG kan transfüzyonu ile bulaşan hastalık riskini artırabilir ve çocukların gecikmeli aşılmasına neden olabilir (55,56) ve tedavi maliyeti yüksektir.

Kanıt Özeti

Hızlı değerlendirmemiz 6 çalışmada (1 RCT, 4 olgu serisi ve 1 olgu sunumu) toplam 198 hastayı içermektedir. Çocuklarda COVID-19'un IVIG tedavisine dair doğrudan bir kanıt elde edilmemiştir. IVIG tedavisi akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan COVID-19 hastalarının sağkalım oranını iyileştiremedi (P = 0.051). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IVIG tedavisi gören ciddi SARS hastalarının mortalite oranı (%18,1'e karşı %23,8) ile nozokomiyal enfeksiyon oranı (%65,2'ye karşı %65,4) azalmadı ve ALI (%50,0'a karşı %38,5) ve ARDS (%81,8'e karşı %75,0) hastalar arasında nozokomiyal enfeksiyon insidansı açısından kayda değer bir fark yoktu (57).

Klinik soru 8: Ciddi COVID-19 olan çocuklar için uygun destekleyici tedavi nedir?

Öneri 8: Şiddetli COVID-19 olan çocuklar için aşağıdaki destekleyici bakım yöntemleri önerilmektedir: Yeterli sayıda sağlık personelinin sağlanması (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi); hayati belirtilerin sistematik olarak izlenmesi ve kaydedilmesi (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi); klinik ihtiyaçlara göre solunum ve kardiyovasküler semptomlar için destekleyici bakım kullanmak (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi); ve gerektiğinde çocuklara ve ailelerine psikolojik müdahaleler yapılması (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

Gerekçe

Destekleyici tedaviler, solunum yolu hastalığı olan çocukların yönetiminin önemli ve etkili bir parçasıdır. Kritik hastaların çoğu yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilir ve yeterli personel alımı çok önemlidir. Solunum yetmezliği durumunda zamanında müdahale sağlamak için yaşamsal bulguların izlenmesi çok önemlidir. Kritik hastalar için mortaliteyi azaltmak hala en öncelikli konudur. Bu nedenle,

tamamlayıcı oksijen tedavisine yeterince cevap vermeyen hastalarda, derhal solunum desteği sağlanmalıdır. Dolaşım ve sıvı dengesini desteklemek de önemlidir. Bu müdahalelerin ve içinde buldukları çevrenin etkisi nedeniyle, uygun öğrenme aktivitelerinin (örneğin çocuklara kitap okuma) ve psikolojik desteğin sağlanması önemlidir. Ebeveynlere psikolojik destek sağlamak da önemlidir, bu nedenle tıbbi çalışanlar onlarla düzenli olarak iletişim kurmalıdır (58-59).

Kanıt Özeti

Sistematik derlemenin yeniden değerlendirilmesinde COVID-19, SARS, MERS ve influenza üzerine 18 sistematik derleme ve meta-analiz yer aldı. Sonuçlar, ekstrakorporeal membran oksijen asyönünün (ECMO) H1N1 (İnfluenza A virüsü alt tipi H1N1) hastalarında mortaliteyi kontrol grubuna kıyasla %25-72 oranında azalttığını, ancak ARDS hastalarında mortalitenin azalmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Ayrıca, sistematik gözden geçirme ve yeniden değerlendirmede, artan kayıtlı hemşire personelinin, YBÜ'lerde (OR = 0.91, %95 CI, 0.86-0.96), cerrahi hastalarda (OR = 0.84, %95 CI, 0.80-0.89) ve tıbbi hastalarda (OR = 0.94, %95 CI, 0.94-0.95) daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aralıklı hayati belirtilerin gelişmiş izlenmesi, olağan bakımla karşılaştırıldığında ölüm riskini orta derecede azaltabilir (OR = 0.78, %95 CI, 0.61-0.99). Buna ek olarak, karantinanın psikolojik etkisi geniş kapsamlı, önemli ve uzun süreli olabilir. Yetkililer bireyleri gereğinden fazla karantinaya almamalı ve onlara karantina için açık nedenler ve karantina planları hakkında bilgi vermeli ve yeterli malzeme temini sağlamalıdır (60).

Klinik soru 9: COVID-19 olan anneler bebeklerini emzirmeye devam etmeli mi?

Öneri 9: SARS-CoV-2 ile enfekte olan emziren anneler, kendi sağlık izinleri varsa (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi) emzirmeye devam etmelidir. Anneler bebekleriyle temas etmeden önce hasta bakıcı önlemler almalıdır (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt). Anne karantina nedeniyle bebek ile aynı odada kalamazsa, bebek, önceden anneden alınmış anne sütüyle beslenebilir.

Gerekeçe

Anne sütü, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğer yetkili kuruluşlar tarafından bebek maması için en uygun olanıdır ve birçok faydası vardır (61). Bazı kılavuzlar SARS-CoV-2 ile enfekte olan annelerin emzirmeyi askıya almasını önerirken, diğerleri devam etmeyi önermektedir (62-67). SARS-CoV-2'nin ana iletim yolları hava damlacıkları ve kontak iletimidir. Mevcut çalışmalar, COVID-19'lu çocukların asemptomatik veya hafif enfeksiyonlara sahip olduklarını göstermiştir. SARS-CoV-2'nin anne sütü ile bulaşabileceğini gösteren hiçbir kanıt yoktur. Emzirmenin avantajlarının annenin olası enfeksiyonu ile ilgili risklerden daha yüksek olmaktadır. Enfekte annelerin, emzirirken diğer yollardan bulaşmasını önlemek için, bebeklerini tutmadan önce el yıkama ve bebekleriyle yakın temas halindeyken yüz maskesi takma gibi uygun önlemleri alması gerekir.

Kanıt Özeti

Hızlı sistematik derlememiz, bebeği anne sütüyle emziren 58 anneye ait altı çalışmayı (beş olgu sunumu, bir olgu serisi) içermektedir. Bu örneklerin 13'ü COVID-

19 hastası olan annelerden alınan anne sütü örneklerinden elde edilmiştir. SARS-CoV-2 nükleik asit testleri negatiftir ve SARS-CoV-2'nin anne sütü ile bulaşabileceğine dair doğrudan bir kanıt yoktur. Bir vaka serisi raporunda, emzirmeden önce önleyici tedbirler (el hijyeni ve maskeleri) alan 42 influenza ile enfekte olan anne bir aylık takip sırasında hiçbir bebeğe influenza bulaşmamıştır (67). Sistematik bir inceleme çalışmasının sonuçlarına göre, maske takmanın ve el hijyeninin (OR = 0.32, %95 CI 0.26 ~ 0.39 giyen maske ve el hijyeni OR = 0.54, %95 CI 0.44 ~ 0.67) solunum virüslerinin damlacıklar ve temas yoluyla yayılma riskini azaltabildiğini göstermiştir (68).

Klinik soru 10: Ebeveynlere SARS-CoV-2 enfeksiyonu hakkında nasıl ve nereden bilgi alınmalıdır?

Öneri 10: Ebeveynler, İnternet veya sosyal medyadaki genel aramalardan bilgi almak yerine, DSÖ ve Ulusal Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) gibi yetkili resmî web sitelerinden veya bu yetkililer tarafından onaylanan diğer kaynaklardan bilgi edinmelidir (güçlü öneri, düşük kaliteli kanıt).

Gerekçe

Salgın eğilimleri ve virüs evriminin belirsizliği nedeniyle COVID-19 veya diğer ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların patlak vermesi, genellikle halk arasında belirli bir derecede paniğe neden olur. Sosyal medya, salgın ve sağlık eğitimi hakkında çeşitli ve çelişkili bilgilerle doludur, ancak anketler, hükümet yetkilileri tarafından yayımlanan verilerin daha güvenilir olduğunu göstermiştir. DSÖ'nün resmî web siteleri ve çoğu ulusal CDC, salgın ve önleyici tedbirlerle ilgili bilgileri hemen günceller. Ebeveynlerin çocuklarını COVID-19 hakkındaki kanıta dayalı bilgilerin önemi konusunda eğitmeleri ve önleyici tedbirler ve hijyen davranışları uygulamalarına yardımcı olmaları gerekir. Bu resmî web sitelerindeki en son halk sağlığı bilgileri, aile seyahati veya yurt dışında çalışma ve eğitim gibi faaliyetleri planlamak için önemli bir kaynaktır.

Kanıt Özeti

Hızlı sistematik derlememiz toplam 24 sağlık eğitim araştırması içermektedir. Bu araştırma içerisinde 15,869 katılımcı ile COVID-19'un başlamasından sonra 6 anonim internet örnekleme araştırması, aynı zamanda 20,000'den fazla katılımcı ile SARS ve MERS salgınları sırasında 18 anketi vardır. COVID-19 salgını sonrasında ebeveynler için sağlık eğitiminde doğrudan bir kanıt yoktur. Birçok çalışma, halkın ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklarla nasıl yüzleşeceğini bilmediğini ortaya koymaktadır. Bazı araştırmalar, insanların COVID-19 hakkında iyi bir bilgi tutumuna ve pratiğine sahip olduğunu göstermiştir, ancak toplumun halk sağlığı eğitimini güçlendirmeye devam etmek gerekmektedir. Bir çalışma, hastalık salgınının erken evrelerinde SARS ile enfekte olmuş potansiyel insanlar arasında korku ve damgalamanın ortaya çıktığını ve bunun TV ve İnternet'teki salgın durumu hakkında çok sayıda küresel medya raporuyla ilgili olduğunu göstermektedir. Bir çalışma, kitle iletişim araçlarının daha yaygın halk sağlığı tehditlerine kıyasla ortaya çıkan sağlık tehlikelerini fazla bildirdiğini gösterdi. İki çalışma, kâr amacı gütmeyen web sitelerinden, hükümet web sitelerinden ve akademik web sitelerinden gelen sağlık bilgilerinin, ticari ve özel medya web sitelerinden gelen bilgilerden daha doğru olduğunu göstermiştir. Beş çalışma, dini

gezinlerin salgın sırasında MERS hakkında bilgi sahibi olmadığını ve sağlık anketleri ve sağlık eğitimi yapılması gerektiğini göstermiştir. Çin'den yapılan üç çalışma, bir sağlık eğitimi müdahalesinden sonra, SARS veya MERS'in nasıl önleneceğine dair farkındalığın arttığını ve sağlık davranışının iyileştirildiğini göstermiştir (69).

Uzmanlar tarafından kararlaştırılan çocukların COVID-19 yüksek riskli gruplarının taranması ve yönetimi için akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tartışma

Özet

Bu kılavuz, 18 yaşından küçük çocuklarda COVID-19'u kapsar, ayrıca teşhis, değerlendirme ve yönetim ile çocuklar ve yetişkinler arasındaki farkları ve farklı yaşlardaki çocukların ihtiyaçlarını yansıtır. 1) Çocuklarda COVID-19'un tanı ve değerlendirilmesinde, çocuklarda COVID-19'un klinik semptomları yetişkinlerden nispeten daha hafif olduğu ve spesifik olmadığı için, evde izole edilmesi ve gözlemlenmesi önerilir. BT incelemesi çocukların COVID-19 teşhisi için rutin bir görüntüleme muayenesi olarak kullanılmamalıdır. 2) Farmakoterapi ile ilgili olarak, COVID-19'lu çocukların tedavisinde antiviral ilaçların, antimikrobiyal ajanların, kortikosteroidlerin veya IVIG'nin etkinliği için doğrudan klinik kanıtı yoktur. SARS ve MERS'in dolaylı kanıtı da ilacın etkinliğini gösterememiştir. Potansiyel yan etkiler, kaynak mevcudiyeti ve hastaların bu müdahalelerle ilgili tercihleri göz önüne alındığında, klinik çalışma bağlamında bu ilaçların hiçbiri önerilmemiştir. Bunun yerine, destek tedavisi, özellikle çocuklar için psikolojik destek tedavisi, güçlü bir öneri olarak listelenmektedir; 3) Emziren anneler, durumlarına göre izin verilirse, ancak uygun koruma ile emzirmeye devam etmelidir; 4) Yönetim: Toplum ve aile karantinası, bulaşıcı hastalıkların salgını sırasında önemli bir önleme ve kontrol önleimidir, gereksiz tıbbi tedaviyi azaltır ve enfeksiyon ve enfeksiyon riskini etkili bir şekilde azaltabilecek ve personelin gereksiz çalışmasını ve zaman kaybını önleyecek. Tarama ve triyaj uygulayınız, tıbbi kaynakların rasyonel kullanımına teşvik ediniz ve ayrıca nozokomiyal enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olunuz; 5) Hasta eğitimi düzeyinde, bu kılavuz ebeveynlerin resmi kaynaklardan güvenilir sağlık ve bilim bilgisi edinmesinin önemini vurgulamakta ve ebeveynlerin çocukları COVID-19'un kanıta dayalı bilgisi hakkında eğitmek zorunda olduklarına dikkat çekmektedir.

Yaygınlaştırma ve Uygulama

1) Bu kılavuz İngilizce, Çince, Japonca, Korece dahil olmak üzere birçok dilde

yayınlanacaktır. 2) Bu kılavuz DSÖ Kılavuz Uygulama ve Bilgi Çevirisi İş birliği Merkezi ve Yönergeleri Uluslararası Ağı aracılığıyla tanıtılacaktır. 3) Kılavuz çalışma grubu, Ulusal Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Tıp Araştırma Merkezi web sitesinde, bu kılavuzun tüm ilgili bilgilerinin depolanması ve paylaşılması ve daha sonraki kılavuzların güncellenmesi için kullanıcılardan geri bildirim alınması için özel bir giriş oluşturmuştur. 4) Çocuklar ve bakıcılarının çocuklarda COVID-19'un yönetimi hakkındaki tavsiyeyi daha iyi anlayabilmeleri için bu kılavuza dayanan kolay anlaşılır bir çevrimiçi hasta ve genel versiyon kılavuzu veya broşürü geliştireceğiz. 5) Ülkeler arasında sağlık politikaları ve sistemlerindeki farklılıklar, kaynaklar, fizibilite ve eşitlik göz önüne alındığında, ülkelere ve bölgelere kılavuz ilkeleri yerel bağlamlarına uyarlamalarında yardımcı olacağız.

Güçlü yönler ve sınırlamalar

Kılavuzumuzun aşağıdaki gibi güçlü yönleri vardır. 1) Bu kılavuz, DSÖ rehberlik yaklaşımına dayanan COVID-19'lu çocukların yönetimi için ilk uluslararası hızlı tavsiye kılavuzudur. 2) Hızlı incelemeler ve kılavuzumuz tarafından desteklenen önerilerimiz, COVID-19 hakkındaki mevcut kılavuzların sistematik bir incelemesine dayanmaktadır. 3) Yeni koronavirüs salgınının erken aşaması nedeniyle, Çince veya İngilizce olarak çok sayıda orijinal çalışma yayınlanmıştır, bu nedenle bu kılavuz kanıt dahil edilmesi açısından nispeten kapsamlıdır.

Sınırlamalar : 1) Çocuklarda doğrulanan vakaların sayısı halen oldukça azdır, bu nedenle sağlam kanıtlar yoktur. Kanıt hala gelişmekte ve durumlar değişebilir. 2)

Kanıtların çoğu COVID-19 olan yetişkinlerden veya erişkinlerdeki diğer hastalıklardan tahmin edilmektedir. Katı karantinanın zihinsel, fiziksel ve sosyal sonuçları ile ilgili olarak yetişkinlerden çocuklara sonuçların genelleştirilebilirliği sorgulanabilir. Bununla birlikte, önerilerimizin çoğu, aşırı tanı ve tedaviden kaçınmak için müdahaleleri kısıtlamayı önermektedir ve bu müdahalelerin zararlılığını destekleyen kanıtların kalitesi orta veya hatta yüksektir.

Gelecekteki Araştırmaların Yönleri

DSÖ, UNICEF (Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuk Acil Durum Fonu) ve Lancet tarafından hazırlanan bir rapor yakın zamanda gelecekteki araştırmaları çocuklara, özellikle de pandemi önleme ve kontrol döneminde çocukların ruh sağlığı üzerine odaklanmaya çağırdı(70,71). Bu kılavuzun önerilerine ve kanıtlarına dayanarak, gelecekteki araştırmalara rehberlik etmek için aşağıdaki araştırma boşluklarını belirledik :

- SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklar yetişkinlere (viral dökülme, viral yük, serum antikor) kıyasla ne kadar bulaşıcıdır?
- COVID-19 hastaları ile temas etmiş olan çocuklar hangi koşullar altında SARS-CoV-2 PCR için test edilmelidir?
- COVID-19'lu çocukların tedavisinde antiviral ilaçların etkinliği ve güvenliği nedir?
- COVID-19'lu çocukların tedavisinde sistemik glukokortikoidlerin (düşük doz ve kısa süre) etkinliği ve güvenliği nedir?
- Karantina, COVID-19'lu çocukların psikolojik durumunu nasıl etkiler?
- Halk sağlığı yetkilileri okulları kapatmalı mı ve okul kapatmanın çocuklar ve hastalık kontrolü üzerindeki etkisi nedir?

Acknowledgments

We thank Dr. Sarah Louise Barber, Dr. Yu-Lung Lau, Prof. Youning Liu, and Prof. Jürgen Schwarze for doing external review. We thank Dr. Wilson Were and Mansuk Daniel Han for reviewing the key terms, clinical questions and recommendations. We thank Dr. Yao Zhao, Jihong Dai, Jian Luo, Qubei Li, Donghong Peng, Chang Shu and Daiyin Tian for providing human resources. We thank Dr. Feng Xiao for giving advice on the pathway and terminology. We thank the members of the Rapid Review group for their work (Zijun Wang, Yuyi Tang, Meng Lv, Yinmei Yang, Xufei Luo, Liping Huang, Qianling Shi, Jing Liao, Yangqin Xun, Nan Yang, Qinyuan Li, Yelei Gao, Jingyi Zhang, Rui Liu, Shuya Lu, Muna Baskota, Qingxia Shi, Chenglin Wang, Jianjian Wang, Xia Wang, Xingmei Wang, Xiaoqing Wang, Shuangyuan Yang, Siyi Che, Xin Long, Xin Chen, Wei Li, Hui Zhai).

Funding: National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) (NCRCCHD- 2020-EP-01); Special Fund for Key Research and Development Projects in Gansu Province in 2020; The fourth batch of "Special Project of Science and Technology for Emergency Response to COVID-19" of Chongqing Science and Technology Bureau; Special funding for prevention and control of emergency of COVID-19 from Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province (GSEBMKT- 2020YJ01); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (lzujbky-2020-sp14); Newton international fellowship from The Academy of Medical Science (NIF004/1012); UK National Institute of Health Research GOSH Biomedical Research Centre.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was submitted to ATM as a revised version along with the incisive peer review comments after rejection from another esteemed journal. Given the revisions and the wide concern and pressing importance of research relating to COVID-19, the article was managed via the rapid communication pathway and underwent internal review.

Reporting Checklist: The authors have completed the RIGHT reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at

Referanslar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2019; 382: 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-06.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323:707-08.
4. WHO. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Feb 11, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed March 16, 2020).
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
6. WHO. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. March 12, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 16, 2020).
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–16.
9. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
10. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904–06.
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020; 69: 422-26.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
13. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; published online Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
14. Zhao S, Cao J, Qian L, et al. A Quality Evaluation of Guidelines on Five Different Viruses Causing Public Health Emergencies of International Concern. *Ann Transl Med* 2020; 8:500.
15. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PloS Med* 2007; 4: e119.

16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
17. Yang K, Chen Y, Li Y, et al. can China master the guideline challenge? *Health Res Policy Sys* 2013; 11: 1.
18. The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Convention on the Rights of the Child. 1989. <https://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1007&context=child>
19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020; published online Feb 21. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
22. Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 150-8.
23. Wang Z, Zhou Q, Wang C, et al. A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020. published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
27. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270: 1979-89.
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
29. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
31. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020; 9: E538.
32. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*

2020; 25: 2000062.

33. 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: 1199-1207.
34. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
35. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.
36. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of Telemedicine During the Coronavirus Disease Epidemics: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
37. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4.
38. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020; 23: 73-79.
39. Chinese Medical Association Radiology Branch. Radiological diagnosis of novel coronavirus pneumonia: expert recommendations from the Chinese Medical Association Radiology Branch. *Chin J Radiol*. 2020. published online Feb 8. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
40. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
41. Lv M, Wang M, Yang Nan, et al. Chest Computed Tomography for the Diagnosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
42. 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; published online Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
43. Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
44. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. 2020 Mar 25. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5
45. Holshue MG, Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised,

- double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. published online Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
47. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
 48. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
 49. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
 50. ZM Chen, Fu JF, Q Shu, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49: 1.
 51. Pediatric Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia in paediatrics of guangdong province. *Guangdong Med*, 2020, 41 (3) : 217-21.
 52. Chinese society of pediatrics. Recommendations for diagnosis and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children (1 edition) . *Chinese journal of pediatrics*. 2020, 58 : 169-174.
 53. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*, 2020;doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
 54. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
 55. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2014; 24: 219-26.
 56. Listed NA. A guide to contraindications to childhood vaccinations. *Paediatrics & Child Health* 2000; 5:13-14.
 57. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
 58. Chan S, Leung D, Chui H, et al. Parental response to child's isolation during the SARS outbreak. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 401-04.
 59. Chan SS, Leung DY, Wong EM, et al. Balancing infection control practices and family-centred care in a cohort of paediatric suspected severe acute respiratory syndrome patients in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 20-27.
 60. Luo X, Lv M, Wang X, et al. Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
 61. WHO. Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breast feeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services. 2017. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/> (accessed Mar.30.2020).
 62. NHC. Department of Maternal and Child Health of National Health Council, Notice on

strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of COVID-19. February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cfc3888c630.shtml>(accessed Mar.30.2020).

63. NCIRD. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. March 17, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>(accessed Mar.30.2020).
64. NCIRD.Division of Viral Diseases, Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. February 18, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067978854Interim(accessed Mar.30.2020).
65. WHO.Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. March 12,2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)(accessed Mar.30.2020).
66. AAP. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. April 2,2020. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers>(accessed Mar.30.2020)
67. Yang N, Che S, Zhang J, et al. Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
68. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD006207.
69. Li W, Liao J, Li Q, et al. Public Health Education for Parents During the Outbreak of COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
70. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A,et al. A future for the world's children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 395: 605-08.
71. Wang G,Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020; 395: 945-47.

Ek 1

Temel tanımlar

1.Aemptomatik Enfeksiyon

Onaylanmış veya şüpheli bir COVID-19 vakasına maruz kalan ve herhangi bir klinik semptom ve anormal göğüs görüntüleme bulgusu olmadan SARS-CoV-2 için pozitif test edilen çocuklar (1, 2).

2.Onaylanmış Durum

Aşağıdaki patojenik kanıt türlerinden en az birine sahip şüpheli vaka (1):

- 1) Solunum, kan veya dışkı örneklerinde nükleik asit için Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi ile SARS-CoV-2 için pozitif sonuç.
- 2) Solunum, kan veya dışkı örneklerinde SARS-CoV-2'ye yüksek homojenlik gösteren viral gen dizilimi.
- 3) Serotip yeni koronavirüs-spesifik IgM antikorları ve IgG antikorları pozitifdir; serotip yeni koronavirüs-spesifik IgG antikorları negatiften pozitive değişir veya iyileşme süresi akuttan 4 kat veya daha fazladır.

3. Temas

Temas, aşağıdakilerden herhangi birine dahil olan kişi olarak tanımlanır (1):

- 1) Bir COVID-19 hastasının (daireler, evler, sınıf, toplantılar dahil) aynı yakın ortamında kalmak.
- 2) Her türlü taşımada COVID-19 hastası ile yakın mesafede (1m) seyahat etmek.
- 3) Vücut sıvılarına veya aerosoller dahil örneklere doğrudan maruz kalma
Şu ana kadar özellikle çocuklar için temas için ayrı bir kriter yoktur.

4. Kuluçka Süresi

Kuluçka süresi, SARS-CoV-2'ye maruz kalma ile semptom başlangıcı arasındaki aralığı ifade eder. COVID-19'un kuluçka süresi genellikle 1 ila 14 gündür ve çoğu durumda 3 ila 7 gün arasındadır (3). Gözlemlenen en uzun inkübasyon süresi bir çalışmada 24 gündü (4).

5. Hafif Kılıf

Pnömoni belirtisi olmadan üst solunum yolu enfeksiyonu (ateş, öksürük ve / veya yorgunluk ile) gösteren SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklar (2,5).

6. İletim Yolu

SARS-CoV-2'nin ana iletim yolu solunum damlacıklar ve temastır. Uzun süre nispeten kapalı bir ortamda yüksek konsantrasyonda aerosollere maruz kaldığında (7) ve fekal-oral yolla (8) aerosol yoluyla bulaşma meydana gelebilir. Bulaşmanın idrar yolu ile veya anneden bebeğe utero (9), perinatal veya anne sütü ile gerçekleşip gerçekleşmediği henüz belirlenmemiştir.

7. Karantina

Çocukların karantinaya alınmaları gerekirse, evde kalmaları ve halka açık bir bölgeye gitmekten veya sosyal toplantılara katılmaktan şüphelendikleri salgın temaslarından veya SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan 14 gün sonra kaçınmaları gerekir. Ayrıca, bakıcılar COVID-19'un herhangi bir semptomunu farkederse derhal sağlık birimlerine bildirmelidir. Temas gerektiğinde uygun kişisel koruyucu ekipman ve hijyen uygulamaları kullanılmalıdır (10,11).

8. SARS-CoV-2

SARS-CoV-2, daha önce insanlarda tanımlanmamış yeni bir koronavirüs suşudur. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Virüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılır (12). Bu,

60-140 nm çapında bir zarflı RNA virüsü (13) olan β cinsinin bir koronavirüsüdür. SARS-CoV-2'nin genetik özellikleri, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) karakteristiklerinden farklıdır (13). SARS-CoV-2 genomunun, yarasadan türetilen SARS benzeri koronavirüslerin (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) genomu ile %88 aynı olduğu ileri sürülmektedir (13). Dünya Sağlık Örgütü, neden olduğu hastalığı yeni bir koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak adlandırmıştır (12).

9.Şiddetli Kılıf

Şiddetli pnömoni (taşipne, dispne, solunum sıkıntısı, hipoksemi, bilinç değişikliği veya sorun besleme gibi) veya kritik hastalık (solunum yetmezliği, septik şok veya yoğun bakım gerektiren diğer organ yetmezliği gibi) kriterlerini karşılayan COVID-19 olan çocuklar (5,14).

10. Şüpheli Vaka (Soruşturmadaki Kişi)

COVID-19 hastalarıyla temas geçmişi olan ve aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahiptir:

- 1) Akut viral solunum yolu hastalıkları (ateş ve / veya solunum semptomları) (1);
- 2) Gastrointestinal semptomlar (kusma ve / veya ishal) gibi diğer semptomlar (4);
- 3) Semptomsuz anormal göğüs görüntüleme bulguları (15).

Referanslar

- 1 World Health Organization (WHO). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed Feb 27, 2020)
- 2 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; published online Feb 20. [PMID: 32034659] doi: <https://xs.scihub.ltd/https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- 3 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020; published online Jan 29. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; published online Feb 28. [PMID: 32109013] doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 5 World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Mar 13, 2020)
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (accessed Mar 4, 2020)
- 7 National Health Commission of the People's Republic of China (NHC). New coronavirus

- pneumonia prevention and control program (7nd ed.) (in Chinese). 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> (accessed Mar 3, 2020).
- 8 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32142773] doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
 - 9 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395: 809–15. [PMID: 32151335] doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
 - 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for Preventing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Homes and Residential Communities <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> (accessed Mar 6, 2020)
 - 11 World Health Organization (WHO). Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (accessed Feb 04, 2020)
 - 12 World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. 2020 [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed Mar 15, 2020)
 - 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. [PMID: 32007145] doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 - 14 World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1 (accessed Mar 15, 2020)
 - 15 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: 514-23. [PMID: 31986261] doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9