

ÇOCUKLARDA COVID-19 VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

PEDIATRIC COVID-19 AND GASTROINTESTINAL SYSTEM

Hakan SALMAN¹, Mustafa AKÇAM¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme BD.

Cite this article as: Salman H, Akçam M. Pediatric COVID-19 and Gastrointestinal System. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):147-151.

Öz

COVID-19 hastalığı daha iyi tanındıkça ilk tarif edildiğinin aksine hastalık sırasında solunum sistemi dışındaki organ tutulumları ile daha fazla oranda seyrettiği anlaşılmıştır. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi dışında en fazla tutulan sistemdir. Bu çalışmada bizim deneyimlerimizi de katarak PubMed veri tabanlı İngilizce yayımlanan makaleler taranarak COVID-19 ilişkili gastrointestinal hastalıklar hakkında bir derleme yapmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit; COVID-19; gastrointestinal; ishal; kusma.

Abstract

As COVID-19 disease is better known, it has been understood that, contrary to the first description, it presents with organ involvement except the respiratory system during the disease. The gastrointestinal system is the most affected system except the respiratory system. In this study, we aimed to make a review about COVID-19 related gastrointestinal diseases by scanning PubMed-based articles published in English by adding our experience.

Keywords: Acute appendicitis, COVID-19, gastrointestinal, diarrhea, vomiting

Giriş

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) asemptomatik veya hafif solunum semptomlarından şiddetli akciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar değişen COVID-19 etiyolojik ajanı olarak kabul edilmiştir. Yaygın olarak solunum yolu hastalığı olarak bilinmesine rağmen, artık pediatrik çağda en fazla gastrointestinal (Gİ) sistemi etkilediği kabul edilmektedir (1).

Hastalık daha iyi öğrenildikçe çocuklarda COVID-19'a bağlı gelişen klinik durumlar içerisinde pulmoner bulgulardan ziyade başta Gİ semptomları olmak üzere ekstrapulmoner belirtiler ön planda olmaktadır (2).

Bu derlemede COVID-19'lu çocuklarda Gİ sistem semptom ve bozukluklarını mekanizmaları ile gözden geçirip, pediatrik gastroenteroloji için klinik sonuçlarını ve COVID-19 hastalığının kronik Gİ sistem hastalıkları üzerine olan etkisini tartışıp literatüre sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Bu derlemede kendi klinik deneyimlerimiz yanında günümüze kadar PubMed veri tabanlı yayımlanmış İngilizce makalelerden faydalanılmıştır.

SARS-CoV-2 ve Gİ Kanal

SARS-CoV-2 anjiyotensin converting enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile hücrelere girmektedir. ACE 2

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: salmanhakan983@yahoo.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 26.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.04.2021

ORCID IDs of the authors: H.S. 0000-0002-4973-0122; M.A. 0000-0002-4973-0122

reseptörü akciğerde tip II alveolar hücrelerde, Gİ sistemde en çok ince bağırsak, nadiren kolon, rektum, üst özofagus, hepatosit, kolonjiositlerde, ayrıca kalp ve böbrekte de bulunmaktadır (3).

Gastrointestinal sistem SARS-CoV-2'nin aktif olarak enfekte edebileceği ve replike olabileceği bir sistemdir. Rektal sürüntüden ve gaitadan da SARS-CoV-2 RNA'sı izole edilebilmektedir (4). Gaita polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinde fekal nükleik asit, solunumsal örneklerin pozitifleşmesinden 2-5 gün sonra pozitifleşir. Hastalarda respiratuvar örneklerin negatifleşmesinden sonra da fekal testlerin pozitifliğinin 30 güne kadar devam ettiği gösterilmiştir. Sanitasyon kuralları ve el yıkama hastalığın kontrolünde önemlidir. Gastrointestinal sistemden yayılma riski, iyileşme süreçlerinde bu riskin devam etmesi; ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli üst düzey önlemler alınması gerektiğini göstermiştir (5).

SARS-COV-2 Enfeksiyonunda Gİ Hastalıklarının Patogenezi

Patogenezi bağırsak epitel hasarı, bağırsak-kan bariyerinin bozulması, mukozal inflamasyon, artmış geçirgenlik, bakteriyel translokasyon, disbiyozis, ACE-2 disfonksiyonu ve enterik sinir sistemi (ESS) enfeksiyonu suçlanmaktadır (6). ACE-2 ve tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) hem ince hem de kalın bağırsağın ESS'sinde tespit edilmiş olup, nörojenik bir iletim olasılığını düşündürmektedir. Enfekte ESS'nin, vagus veya splanknik sinirler yoluyla santal sinir sistemi viral nöroinvasiyonuna doğrudan giriş olarak hizmet edebileceği varsayılmıştır (7). Bizim de akut batın tablosuyla gelen 2 hastamızdan birinde nörolojik sistem tutulumuna ait Guillain-Barre Sendromu, birinde de "Reversible splenial lesion syndrome" saptanmıştır. İshal oluşumunda özellikle virüsün Gİ sisteme direkt sitopatik etkisi ön plandadır. Ayrıca tedavide kullanılan ajanların yan etkisi, antibiyotikler ile indüklenen disbiyozis diğer nedenler arasında yer almaktadır. Karaciğer hasarı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hepatositlere virüsün direkt sitopatik etkisi, immun aracılı hasar, ilaç toksisitesi, sitokin fırtınası veya pnömoni ile ilişkili hipoksinin yol açabileceği düşünülmektedir (8). SARS-CoV-2'nin kolonjiositlerdeki ACE-2 reseptörlerine bağlanması da bozulmuş karaciğer fonksiyonunu açıklayabilir (9).

Çocuklardaki SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Sırasında Görülen Gİ Semptom ve Laboratuvar Bulgular

Hastalık çok değişik Gİ bulgularla ortaya çıkabilir. Çocuklarda erişkinlere göre Gİ semptomlar daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda COVID-19'a bağlı Gİ semptom insidansının %3-84,1

arasında olduğu görülmüştür. Semptomlar içinde %23-56,8 iştahsızlık, %2-49,5 ishal, %3,6-66,7 kusma, %1-34,3 bulantı, %2,2-27,3 karın ağrısı ve %4-13,7 Gİ kanama gözlenmiştir. İshal ortalama 4,1±2,5 gün sürmekte, tanı öncesi ve sonrası görülebilmektedir. Kusma ve ishal çocuklarda en sık görülen Gİ sistem semptomlarıdır. Yukarıda bahsedilen veriler en azından pandemi süresince akut ishal ve/veya kusmanın ayırıcı tanısı arasına SARS-CoV-2 enfeksiyonunun dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir (6,8,10-12).

Çeşitli çalışmalarda hastalık seyri boyunca %14,8-53,1 oranında alanine aminotransferaz, aspartate amino transferaz ve gama-glutamil transferaz değerlerinde artış olabileceği, buna hafif düzeyli bilirubin artışının da eklenebileceği bildirilmiştir (8,12). Bizim de yaptığımız ve henüz yayımlanmamış bir çalışmada, takip ettiğimiz ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı koyduğumuz 17 olgunun 8'inde transaminaz seviyelerinde artış mevcuttu.

Çocuklardaki SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Sırasında Görülen Gİ Klinik Tablolar

Nadir görülen Gİ sistem semptomları karakteristik olarak çocuklarda SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C tablosuna bağlıdır. MIS-C kavramı postinfeksiyöz bir komplikasyondur. Gİ sistem enfeksiyonları ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile karışan, ateş ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize sistemik hiperinflamasyonla seyreden bir sendromudur (13).

Bir derlemede 41 çocuktan 16'sına SARS-CoV-2 pnömonisi, 10'una akut apandisit, 10'una MIS-C ve 5'ine geleneksel olmayan semptomlar tanısı konmuştur. Apandisit ve MIS-C hastalarının, pnömoni hastalarından anlamlı derecede daha yüksek beyaz küre ve mutlak nötrofil değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. MIS-C hastalarında C-reaktif protein (CRP) değeri pnömoni hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. MIS-C olan on çocuktan üçü SARS-CoV-2 PCR-pozitif, 6'sı PCR-negatif ve SARS-CoV-2 antikoru pozitif; bir hasta da hem SARS-CoV-2 PCR hem de antikor pozitif saptanmıştır. On MIS-C hastasından beşi Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılamış olup ateşle birlikte saptanan en belirgin semptomlar makulopapüler döküntü ve konjonktivittir. MIS-C hastalarından 8'inde miyokarditi düşündürülen ekokardiyografik anormallikler ve bu hastaların da 2'sinde anormal koronerler saptanmıştır. Radyolojik apandisit tanısı alan 10 çocuktan 5'inde apandiks perforasyonu olmuştur. Hastaların 8'ine apendektomi yapılmış ve diğer 2'si tıbbi olarak tedavi edilmiştir. Apandisit oluşum nedeni bilinmemekle birlikte, mezenterik lenfadenite veya apendokolit oluşumu gibi bir faktöre ikincil

olarak apendiks lümeninin tıkanmış olduğundan şüphelenilmektedir (14).

Bir derlemede MIS-C ile takip edilen 44 hastanın 15'ine (%34,1) karın görüntüleme işlemi yapılmıştır. Bu hastaların ikisinde mezenterik adenit, 6'sında safra çamuru veya taşsız kolesistit ve 6'sında asit tespit edilmiştir. Üç hastanın (%20) karın görüntüleme bulguları normaldir. Üç hastada eşlik eden klinik belirtiler enflamatuvar bağırsak hastalığı için tipik olmamasına rağmen ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme bağırsak duvar kalınlaşması saptanmıştır. Bu hastalardan bir tanesinde şiddetli sağ alt kadranda ağrısı, ateş ve döküntü, manyetik rezonans görüntüleme terminal ileumun duvar kalınlaşması, ödem ve geniş mezenterik yağ doku ödemi ile benzer şekilde rektosigmoid kolonda duvar kalınlaşması olduğu bulunmuştur. Diğer iki hastanın sağ alt kadranda bağırsak duvarında nonspesifik kalınlaşma yüksek CRP ve hafif düşük albümin değerleri mevcuttur (15).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun nadir belirtileri arasında akut fazda belirgin mukozal inflamasyonun görüldüğü, ateş ve karın ağrısı semptomları olan atipik apandisit taklit eden terminal ileit tablosudur (16). Bizim de dört olgumuzda akut apandisit düşündürülen bulgular mevcuttu, ikisi intravenöz immünglobulin ve metilprednisolon tedavisine yanıt verdi. İkisine medikal tedavi ile rahatlamayınca laparotomi yapıldı. Bu iki olguda akut apandisit destekler bulgular izlenmedi.

Nazofaringeal PCR ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif tespit edilen yaşları 11-17 arasındaki 4 çocuktan oluşan bir vaka serisinde tüm vakalar 1 ila 4 gün arasında karın ağrısı, kusma ve/veya bulantı öyküsü ile başvurmuştur. Olguların karın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri, intraoperatif dilate, sıvı dolu apandikse ait bulguları ve histoloji ile birlikte akut apandisit oldukları doğrulanmıştır (17).

Akut başlangıçlı yüksek ateş, kusma, karın ağrısı, ishal ve COVID-19'la temas öyküsü ile başvuran 6 yaşındaki erkek çocukta flegmonöz ileokolit vakası tanımlanmıştır. Negatif nazofaringeal PCR rağmen, pozitif COVID-19 immünglobulin G varlığı ile olgunun geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu olduğu doğrulanmıştır. Karın ve pelvis BT taramasında ileoçekal bileşke ve terminal ileum çevresinde, çekum ve çıkan kolonda kalınlaşma, sağ alt kadranda çok sayıda mezenterik genişlemiş lenf düğümleri ve apendiks kalınlaşması ile birlikte flegmonöz değişiklikler gözlenmiştir. Seftriakson, metronidazol, metilprednisolon ve immünglobulin ile 7 günlük tedaviden sonra BT tekrarında ileoçekal flegmonun tamamen kaybolduğu gösterilmiştir (18).

İntusepsiyonun çocukluk çağında COVID-19'un klinik spektrumunun bir parçası olduğu bildirilmiştir. İntusepsiyonlu 5 bebeğin SARS-CoV-2 için pozitif olduğu bulunmuştur. Tüm olgularda intusepsiyondan önce birkaç günlük kusma, jöle dışkılama ve huzursuzluk öyküsü mevcutmuş, sadece 1'inde korizal semptomlar ve bilateral konjunktivit gibi Gİ olmayan semptomlar mevcut olup hiçbirinde ateş, öksürük veya nefes darlığı görülmemiştir. Bir bebekte intusepsiyonun pnömatik olarak azaltılmasından 2 gün sonra solunum sıkıntısı ve abdominal distansiyon ile ilerleyici kötüleşme gelişmiştir. Toraks ve karın BT taraması ile hem akciğerde infiltrasyon, hem de peritonda asit ve ince bağırsak duvarında kalınlaşma görülmüştür (19). SARS-CoV-2'nin intusepsiyonun altında yatan bir neden olabileceği bu nedenle pandemi sırasında intusepsiyonun alta yatan bir nedeni olarak COVID-19'u dışlamak gerekir.

Pnömatosis intestinalis ve protein kaybettiren enteropati, nazofaringeal PCR ile pozitif test edilen 6 yaşındaki bir erkek çocukta COVID-19'un akut belirtisi olarak rapor edilmiştir. Şiddetli karın ağrısı ve sağ alt kadranda hassasiyeti için yapılan karın BT taramasında genişlemiş kolon ve çıkan kolonda pnömatosis saptanmıştır (20).

Bir ergende COVID-19 bağlı yaygın bir mezenterik lenfadenopati bildirilmiştir. Mezenterik adenopatinin COVID-19'a ikincil olduğunu kanıtlayan hiçbir doku örneği olmamasına rağmen, çocukta SARS-CoV-2 için PCR pozitifliği, uyumlu toraks BT bulguları, COVID-19 ile uyumlu hiperinflamatuvar yanıt ve mezenterik lenfadenopatinin diğer nedenleri dışlanarak tanı konulmuştur (21).

Diğer bir yayında dokuz yaşındaki kız hastanın iki gündür ateş ve bir gündür iştahsızlık ve yorgunluk ile birlikte kusma şikayetiyle yapılan değerlendirmesinde akut apandisit taklit eden MIS-C tanısı almıştır (22). Bu olgular kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, deri, göz, nörolojik ve Gİ sistem dahil olmak üzere birçok organda görülen, ateş ve inflamasyonla birlikte Kawasaki hastalığını düşündürülen MIS-C'nin de akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Çocuk Gastroenteroloji Yönünden Etkisi

Hekimler COVID-19 salgını sırasında, Gİ sistem semptomlarının artmış görülme sıklığı, fekal-oral geçiş olasılığı, endoskopi gibi prosedürlerin damlacık yayımı ile artmış riskleri ve pandemi sırasında artan psikososyal yüke bağlı fonksiyonel bozukluklarda artış gibi zorluklarla karşı karşıya kaldılar. Elektif veya rutin klinik bakımın kesintiye uğraması, klinik öncelik-

lerin sıfırlanması, COVID-19 riskine ilişkin kanıt eksikliği ve pandemi sırasında kronik tıbbi rahatsızlığı olan hastalarda alınan önlemler, hastalar ve klinisyenler arasında anksiyeteyi artırdı. Sağlık sistemi üzerindeki yükte artışa neden oldu. Kronik sindirim sistemi hastalığı olan çocukların pandemi sırasında uygun ve zamanında takip ve tedaviye ihtiyaçları vardı. Ancak hem sağlık uzmanlarını hem de hastaları güvende tutarak bu hastalara temel bakımı sağlamaya devam etmek en büyük zorluktu. Teletıp araçlarının genişletilmesi, hastaların risk yönetimi ve müdahalelerin uygun şekilde önceliklendirilmesi gibi stratejiler uygulanarak bu zorluklar giderilebilir (6).

SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun

Çocuklardaki Kronik Gi Hastalıklar Üzerine Etkisi
İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi kronik sindirim sistemi hastalığı olan çocuklar yetişkinlere göre daha geniş ve şiddetli fenotipe sahip olma eğilimindedir ayrıca sürekli olarak immünomodülatörlere ve biyolojik maddelere daha fazla ihtiyaç duyarlar. İBH'de immünsüpresif tedavinin kullanılması, bu çocuklarda olası daha yüksek COVID-19 riski ile ilgili endişeleri, bunların yönetimi ve tedavisi için yeni yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Yeterli bir yönetim sağlamak için düzenli takip, yeterli beslenme, psikososyal destek, endoskopik ve histolojik yeniden değerlendirme gereklidir. Mevcut gözlemsel kanıtlar İBH'li çocukların genel popülasyona kıyasla daha yüksek SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski taşımadığını desteklemektedir. İmmünsüpresif ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen, İBH'li çocuklarda başlangıçta hafif bir hastalık seyri ile giden birkaç COVID-19 vakası bildirilmiştir (23). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda artan COVID-19 hastalık şiddeti ile interlökin-6 gibi kemokinler ve sitokin düzeylerinin artması arasındaki ilişki, immünomodülatör tedavi ve pasif immünizasyon stratejilerinin potansiyel olarak ciddi COVID-19 hastalığından koruyabileceğini düşündürmektedir (24). Literatürde 20 yaşından küçük 29 hastadan sadece 3'ü (%10) hastaneye yatmayı gerektirmiş, hiçbir çocukta yoğun bakıma ihtiyaç duyulmamış ve pediatrik alt grupta hiçbir ölüm meydana gelmediği belirtilmiştir. Şiddetli COVID-19 ve olumsuz sonuçlarıyla ilişkili risk faktörleri; ileri yaş, komorbidite sayısı, kortikosteroid kullanımı ve 5-aminosilat/ sülfasalazindi. Tümör nekroz faktörü (TNF) antagonisti ile biyolojik tedavi COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü değildi. Tiyopürin ve TNF antagonistleri ile kombinasyon tedavisiyle ilişkili risk tiyopürinlerden kaynaklanıyor gibi görünmekteydi. Bu bağlamda, COVID-19 salgını sırasında sağlık hizmetlerine erişimin azalmasının, genellikle iyi huylu Gi bozukluklarda bile gecikmiş tanı ve ciddi hastalık ortaya çıkma riskinin artması gibi olası sonuçlarının altını çizmek gerekir. COVID-19 hastalığını kontrol için evde kalma uygula-

maları sırasında çölyak hastalığı (ÇH) olan çocukların %70'inde glutensiz diyete uyumun değişmediği ve %29'unda daha katı diyet yaptığı gösterilmiştir. Varsayıldığı gibi diyet tedavisinin olumlu sonucu, yemekleri evde yemenin, yemek hazırlamak için daha fazla zamanı olmasının, çocuğa bakımın ve uyumu kontrol etmenin sonucuydu. ÇH'li 387 çocuktan 23'ünde (%5,9) COVID-19 benzeri semptomlar bildirilmiştir. COVID-19 benzeri semptomlar yaşayan hastalarda bildirilen herhangi bir komplikasyon olmayıp genel popülasyona kıyasla COVID-19 prevalansında anlamlı bir artış izlenmemiştir (6).

Sonuç

COVID-19'un enterik enfeksiyonuna veya Gi sistem üzerindeki etkilerine bağlı semptomlar belirgindir fakat bağırsak epitel hücrelerinin SARS-COV-2 ile enfekte olmasının fekal-oral yolla ya da solunum yolu enfeksiyonuna sekonder olup olmadığı hala bilinmemektedir. Mevcut verilere göre pandemi süresince akut ishal ve / veya kusmanın ayırıcı tanısı arasına SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dahil etme ihtiyacını artıran çocuklarda yüksek bir Gi semptom prevalansı vardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sıklıkla MIS-C'de görülen atipik Gi belirtileri tanısız zorluğa neden olabilir. Gi sistem semptomları ile başvuran tüm çocuklarda COVID-19 için yüksek bir şüphe indeksi olmalıdır. COVID-19 pandemisinin pediatrik kronik Gi hastalıklarının tanı, yönetimi ve tedavi sunumu üzerindeki etkisi izlenmelidir. Tedaviye erişimi ve hastaların bu süreci en az zararla atlattıklarını sağlamak gereklidir. COVID-19 salgınının teşhis ve tedavisi ile ilgili yönergeler ve sağlık hizmeti ortamlarında bulaşma riskini en aza indiren önlemlerin uygulanması hem sağlık çalışanları hem de hastalar açısından çok önemlidir.

Kaynaklar:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33
2. Lu S, Lin J, Zhang Z, Xiao L, Jiang Z, Chen J, et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: A case report of a familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(1):518-21
3. Wang J, Zhao S, Liu M, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1.full.pdf>
4. Xu Y, Li X, Zhu B et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 202;26(4):502-505.
5. Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G, Jie Y. Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative. *Chinese Journal of Digestion* ; (12): E002-E002, 2020.
6. Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, Gaynor E and Borrelli O. SARS-

- CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. *Front Pediatr.* 2021 Feb 22;9:617980. doi: 10.3389/fped.2021.617980.
7. Deffner F, Scharr M, Klingenstein S, Klingenstein M, Milazzo A, Scherer S, et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV2. *Front Neuroanat.* 2020 Oct 6;14:596439. doi: 10.3389/fnana.2020.596439.
 8. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical characteristics of children with COVID-19: a meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020 Jul 3;8:431. doi: 10.3389/fped.2020.00431
 9. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004.
 10. Tian Y, Rong L, Nian W, and He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9): 843–851
 11. Badal S, Bajgain BT, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics and outcome of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021 Feb;135:104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715
 12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428-430.
 13. Riphagen S, Xabier G, Gonzalez-Martinez G, Wilkinson N, Paraskevi T. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607–8
 14. Amisha M; Sturgill, Pharm D, Patricia MM, Yi-Horn, Chika E, Hariprem R. Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2 ? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021;40(2):49-55
 15. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:19–20.
 16. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M and Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571–4
 17. Meyer JS, Robinson G, Moonah S, Levin D, McGahren E, Herring K, et al. Acute appendicitis in four children with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101734
 18. Shahein RA, Young H, Dalabih A. Phlegmonous ileocolitis as a presentation of post SARS-CoV-2 (COVID-19) multisystem inflammatory syndrome in children. *Front. Pediatr.* 2021, doi: org/10.3389/fped.2021.617980
 19. Martínez-Castaño I, Calabuig-Barbero E, González-Piñera J, López-Ayala JM. COVID-19 infection is a diagnostic challenge in infants with ileocecal intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2020;(6):e368. doi: 10.1097/PEC.0000000000002155.
 20. Rohani P, Karimi A, Tabatabaie RS, Khalili M, Sayyari A. Protein losing enteropathy and pneumatosis intestinalis in a child with COVID19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021 Jan;64:101667. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101667
 21. Noda S, Ma J, Romberg EK, Hernandez RE, Ferguson MR. Severe COVID-19 initially presenting as mesenteric adenopathy. *Pediatr Radiol.* 2021 Jan;51(1):140-143
 22. Jackson RJ, Chavarria HD, and Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus* 2020; 29;12(9) doi:10.7759/cureus.10722
 23. Turner D, Huang Y, Martin-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. Coronavirus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD porto group of european society of paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *JPGN.* 2020;70(6):727-733. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.
 24. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:405–7