



Karakteristik Klinis Serta Pengaruh Reseptor ACE2 dan Sel *Natural Killer* Terhadap Gejala COVID-19 pada Anak

Giovanni Reynaldo

Rumah Sakit St. Carolus, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. Gejala pada anak umumnya cukup ringan. Faktor yang dapat berperan adalah usia di bawah 10 tahun, memiliki respons imun bawaan aktif, dan saluran napas yang lebih sehat, paparan terhadap asap rokok dan polusi lebih rendah dibandingkan pada orang tua, serta imaturitas reseptor *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)* yang merupakan tempat utama berikatan COVID-19. Faktor lainnya adalah tingginya sel *natural killer (NK)*.

Kata kunci: ACE2, anak, COVID-19, limfosit

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus was first reported in Wuhan, China, in December 2019. Symptoms in children are generally mild. Factors that can contribute including innate immune response in children under 10 year-old, healthier airways, lower exposure to cigarette smoke and pollution compared to adult, and immaturity of the *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)* receptor, the most frequent binding site for COVID-19. Another factor that can contribute is the high level of *natural killer (NK)* cells. **Giovanni Reynaldo. Clinical Characteristics and the Influence of ACE2 Receptor and Natural Killer T Cell on Symptoms of COVID-19 among Children**

Keywords: ACE2, children, COVID-19, lymphocytes

Pendahuluan

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*).¹ *Corona* merupakan keluarga besar virus yang dapat mengakibatkan beberapa penyakit seperti SARS, MERS, dan COVID-19.¹ Virus ini sebagian besar ditemukan pada mamalia dan burung, namun sampai saat ini telah ditemukan tujuh jenis penyakit disebabkan virus *corona* yang dapat ditransmisikan dari manusia ke manusia.¹ COVID-19 pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina, pada Desember 2019.² Gejala klinis umum berupa demam, batuk kering, dan gangguan pernapasan.^{1,3} Nyeri otot, produksi dahak, dan nyeri tenggorokan juga lebih jarang dilaporkan.¹ Walaupun sebagian besar pasien bergejala ringan, penyakit lain yang mendasari seperti gangguan jantung, diabetes, penyakit pernapasan kronik, dan kanker dapat mengeksaserbasi efek COVID-19.¹⁴ Virus ini menyebar dari orang terinfeksi melalui

percikan ludah saat batuk, bersin, ataupun berbicara.¹⁵ Masa inkubasi COVID-19 antara 2 sampai 14 hari.^{6,7} Mortalitas diperkirakan 2 sampai 5 persen, sangat bervariasi tergantung status kesehatan dan usia.⁷ Usia sangat memengaruhi derajat keparahan penyakit dan mortalitas.⁶

Prevalensi

Kasus infeksi pada bayi pertama kali dilaporkan di Xiaogan, provinsi Hubei, Cina. Bayi usia 3 bulan dengan gejala demam dilaporkan pada tanggal 26 Januari 2020.¹⁸ Kasus lain pada anak juga dilaporkan pada tanggal 28 Januari 2020 di provinsi Wuhan, Cina, tempat penyebaran pertama kali dimulai.⁹ Laporan menyebutkan bahwa 2,1% pasien terinfeksi adalah anak-anak, tidak ditemukan kasus parah pada anak di bawah 9 tahun.⁶ Kasus dengan gejala berat hanya ditemukan pada 4,4% anak yang terinfeksi, berbeda pada orang dewasa yaitu sebanyak 15%.¹⁰ Usia rata-rata yang dilaporkan terinfeksi adalah

6,7 tahun dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 1:1.⁷

Peran Reseptor ACE2 dan Sel *Natural Killer*

Alasan rendahnya kasus COVID-19 pada anak, yaitu sedikitnya aktivitas di luar rumah dibandingkan orang dewasa mengakibatkan rendahnya paparan terhadap virus.¹¹ Penyebab lain yang mungkin yaitu anak usia di bawah 10 tahun memiliki respons imun bawaan aktif dan saluran napas yang lebih sehat.^{7,12} Paparan lebih rendah terhadap asap rokok dan polusi dibandingkan pada orang tua juga menurunkan risiko terkena COVID-19.¹³

Kemungkinan lain penyebab rendahnya kasus COVID-19 berat pada anak berkaitan dengan imaturitas reseptor *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)*, reseptor yang merupakan tempat berikatan COVID-19 yang paling utama.¹⁴ Virus SARS, SARS-CoV-2, dan *human coronavirus-NL63 (HCoV-NL63)* menggunakan

Alamat Korespondensi email: gioreynaldo@yahoo.com



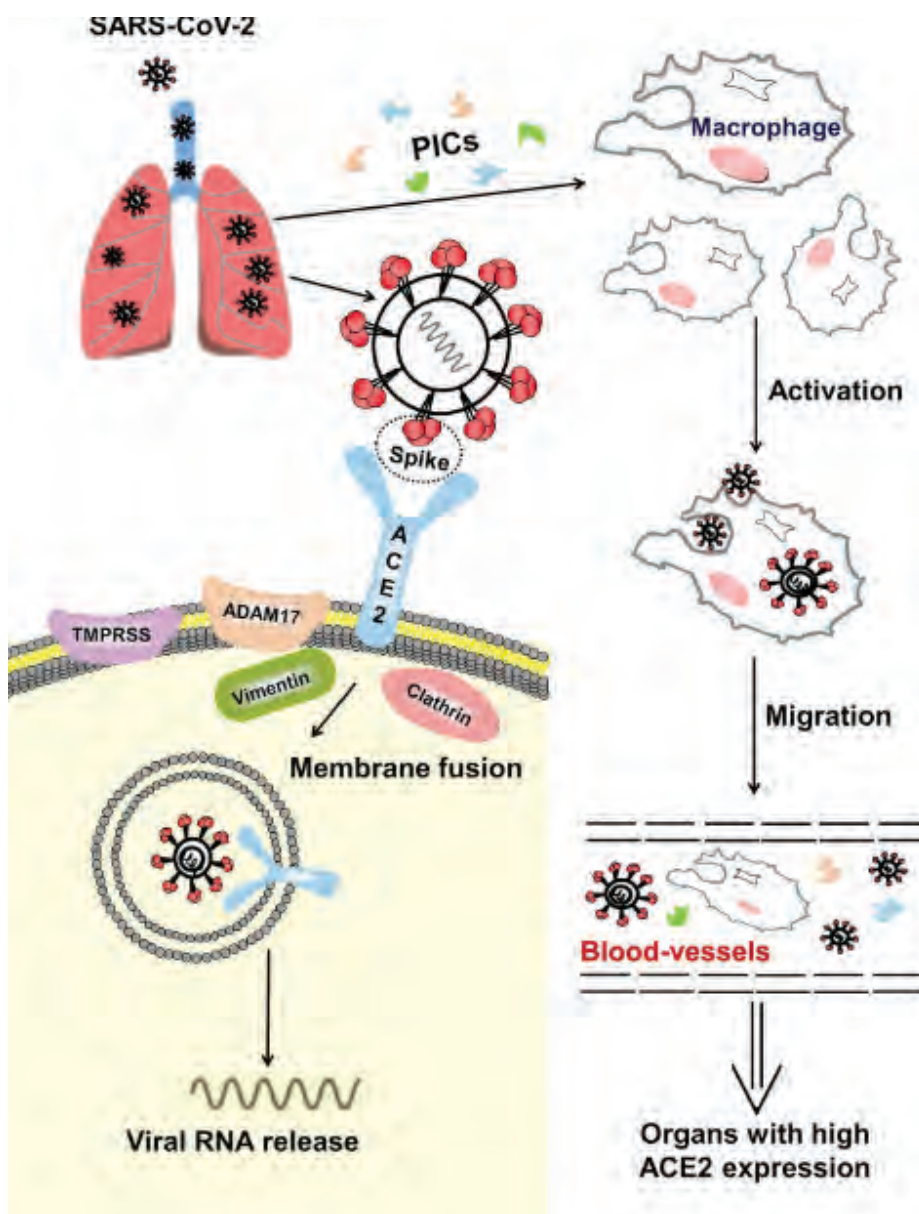
ACE2 sebagai reseptor sel tubuh manusia.¹ Studi menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel dengan cara menempelkan *spike protein*-nya terhadap reseptor ACE2; oleh karena itu jumlah reseptor ACE2 permukaan secara langsung memengaruhi kerentanan sel terhadap infeksi.¹⁵ Studi Lee, dkk. menunjukkan bahwa ACE2 memainkan peranan penting dalam mekanisme perlindungan paru, dan dapat melindungi paru dari serangan virus pada eksperimen pada tikus dan pasien anak.⁶ ACE2 sebagian besar terdapat pada sel epitel paru, saluran pencernaan, ginjal, dan pembuluh darah, hal ini dapat menjelaskan tingginya insidens pneumonia dan bronkitis pada pasien COVID-19 berat.¹⁵ Penelitian

terbaru menunjukkan ACE2 juga terdapat pada mukosa rongga mulut, sehingga memudahkan akses bagi virus SARS-CoV-2.¹⁵

Zhou, dkk. menunjukkan SARS-CoV-2 dapat masuk ke sel yang mengekspresikan ACE2, tapi tidak pada sel yang tidak memiliki reseptor ACE2 atau reseptor *coronavirus* lainnya seperti aminopeptidase N dan *dipeptidyl peptidase 4* (DPP4), mengonfirmasi bahwa ACE2 merupakan reseptor SARS-CoV-2.^{16,17} Studi lebih lanjut menunjukkan afinitas ikatan glikoprotein *spike* dari SARS-CoV-2 terhadap ACE2 adalah 10 sampai 20 kali lipat dibandingkan SARS-CoV dengan ACE2.¹⁸ Mekanisme yang mungkin menjadi

cara masuk SARS-CoV-2 ke dalam sel inang dijabarkan dalam Gambar.¹⁷ Secara singkat, glikoprotein berikatan pada ujung reseptor ACE2, segera setelah SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 terjadi aktivasi proses penyatuan membran virus dengan sel inang, dan terjadi pelepasan RNA virus ke dalam sitoplasma, sehingga memulai proses infeksi.^{16,19} ACE2 diekspresikan di hampir semua organ tubuh manusia dengan derajat yang berbeda. Analisis immunohistokimia dan *single-cell RNA-sequence* menunjukkan bahwa ACE2 diproduksi terutama di sel epitel alveolus tipe II di paru, lebih sedikit diproduksi di permukaan sel epitel mulut dan mukosa hidung ataupun nasofaring.²⁰ ACE2 juga terdapat di sel miokardium, sel tubulus proksimal ginjal, dan cukup banyak di enterosit usus halus terutama ileum.^{16,20} Virus dapat menyebar dari paru ke organ lain dengan ekspresi ACE2 tinggi melalui sirkulasi darah. Sebagai contoh 67% pasien menunjukkan gejala diare selama masa infeksi COVID-19, dan cukup banyak pasien menunjukkan gejala enterik.¹⁶ Replikasi virus secara aktif pada enterosit di usus halus juga dilaporkan dan dibuktikan dengan adanya SARS-CoV-2 pada spesimen feses.²¹

Infeksi virus bisa mengganggu keseimbangan lokal antara *renin angiotensin system* (RAS) dan ACE2/angiotensin-(1-7), yang dikaitkan dengan terjadinya kerusakan organ.^{16,22} Studi pada hewan menemukan bahwa penggunaan *ACE inhibitor* (ACEI) dapat meningkatkan kadar angiotensin plasma, menurunkan kadar Ang II plasma, dan akhirnya meningkatkan ekspresi ACE2 dari jantung.²² Sedangkan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARBs) dapat meningkatkan kadar Ang II dan Angiotensin-(1-7) plasma dan pada akhirnya juga meningkatkan ekspresi ACE2 dari jantung.^{16,22} Oleh karena itu, penggunaan ACEIs/ARBs, *renin inhibitors*, dan analog angiotensin-(1-7) diperkirakan dapat bermanfaat bagi pasien COVID-19 dengan menghambat jalur renin-angiotensin atau meningkatkan kadar Angiotensin-(1-7).²³ Namun, beberapa studi lain memberikan hasil berbeda, yaitu bahwa penggunaan ACEIs/ARBs dapat memfasilitasi infeksi dan menimbulkan gejala yang lebih berat dengan meningkatkan ekspresi ACE2 di organ target.²⁴ Penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk mengetahui efek ACEIs/ARBs pada pasien COVID-19.²⁴



Gambar. ACE2 sebagai reseptor utama SARS-CoV-2¹⁷

Penurunan leukosit dan limfosit dapat terjadi



pada pasien COVID-19 dewasa, virus baru ini dapat mempengaruhi limfosit terutama limfosit T, dengan menginduksi badai sitokin dan stimulasi respons pertahanan tubuh.²⁵ Pada studi lain, penurunan limfosit juga dikaitkan dengan hambatan fungsi imun selular oleh virus, tapi pada anak, angka limfosit ini bisa normal.^{1,26,27} Kadar limfosit normal pada anak disebabkan anak memiliki kadar limfosit yang lebih tinggi terutama sel *natural killer* (NK).²⁸

Gejala Klinis

Demam, lemas, batuk kering, dan gejala saluran napas atas (hidung tersumbat dan berair) dan beberapa gejala saluran cerna seperti mual, muntah, dan diare adalah gejala klinis utama COVID-19.^{1,3} Gejala umum pada pasien dewasa seperti demam (80-98%), batuk kering (80%), dan kelelahan (40-60%).¹ Gejala pada anak lebih bervariasi dan batuk bisa lebih ringan, gejala gastrointestinal dua kali lebih sering dibandingkan pasien dewasa, bisa disebabkan karena perbedaan maturitas ACE2.²⁶ Pada studi Yang, dkk. atas 416 anak usia di bawah 10 tahun di Cina, 76,1% anak yang terinfeksi memiliki gejala demam dan 70,4% menunjukkan gambaran pneumonia viral pada pemeriksaan *imaging*.²⁹ Pada studi Onder, 5,9% kasus COVID-19 anak memiliki gejala berat, dalam kategori ini terdapat anak dengan *congenital heart disease*, *bronchopulmonary hypoplasia*, gangguan jalan napas dan paru, dan gizi buruk,³⁰ namun masih dibutuhkan lebih banyak penelitian untuk mengetahui keterkaitan kondisi tersebut. Diare dan muntah lebih sering dialami anak dibandingkan pasien dewasa.^{1,31}

Keterlibatan saluran cerna diduga disebabkan oleh ekspresi reseptor ACE2 dan *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) yang merupakan protein utama proses masuknya virus ke dalam sel.³ Ko-ekspresi kedua protein ini di dalam sel yang sama sangat penting dalam masuknya virus ke dalam sel seperti halnya sel alveolar tipe II di paru, sel *gland* di esofagus, dan *absorptive enterocytes* di ileum.³ Setelah proses masuknya virus, RNA virus spesifik dan protein disintesis di dalam sitoplasma untuk menghasilkan virus baru yang dikeluarkan ke dalam saluran cerna, hal ini menjelaskan mengapa virus bisa terdeteksi di dalam feses.³

Hasil laboratorium seperti *C-Reactive Protein*

(CRP) bisa pada rentang normal atau sedikit meningkat pada anak yang terbukti terinfeksi COVID-19.¹ Studi berbeda menyebutkan jumlah leukosit pada awal fase penyakit bisa normal atau sedikit menurun, begitu juga dengan hitung limfosit juga menurun pada anak.¹¹ Perubahan enzim (*creatin kinase-MB/CKMB*), *alanine aminotransferase/ALT*), *aspartate aminotransferase*, dan *lactate dehydrogenase* (LDH), dan *procalcitonin* (PCT) juga bisa dijumpai pada anak terinfeksi.^{1,11} Penanda paling baik derajat keparahan COVID-19 pada anak adalah kadar bilirubin dan enzim hati.^{1,11} Gambaran paru menunjukkan peningkatan ringan corakan bronkovaskular atau adanya *ground glass opacity* atau pneumonia.^{11,32,33}

Secara umum, COVID-19 pada anak dapat dibagi menjadi 5 kategori klinis:^{34,35} (1) Gejala ringan: bervariasi seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, nyeri kepala, nyeri otot, tanpa tanda sepsis atau kesulitan bernapas. Infeksi tanpa gejala dapat dikategorikan dalam infeksi laten. (2) Pneumonia ringan: gejala batuk dan demam disertai gambaran radiologi berupa inflamasi paru, tapi tidak terdapat gejala pneumonia berat ataupun kesulitan bernapas. (3) Pneumonia berat: demam, batuk disertai kesulitan bernapas (usia di bawah 2 bulan frekuensi napas di atas 60 kali per menit, usia 2-12 bulan frekuensi napas di atas 50 kali per menit, usia 1-5 tahun frekuensi napas di atas 40 kali per menit), adanya *wheezing*, kesulitan makan, dan bahkan kejang. (4) *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS): gejala memburuk dalam 1 minggu setelah timbulnya gejala pneumonia berat, derajat ARDS bisa ditentukan berdasarkan saturasi oksigen dan analisis gas darah. (5) Syok sepsis: Anemia, penurunan kesadaran, bradikardi atau takikardi, pelebaran pembuluh darah disertai nadi lemah, kesulitan bernapas, kemerahan dan ekimosis kulit, peningkatan kadar laktat darah, oliguria, hipertermi atau hipotermi.^{34,35}

COVID-19 dapat memiliki gejala mirip penyakit Kawasaki, pada kasus ini dilaporkan terjadi gangguan jantung.³¹ Penelitian Feldstein, dkk. menunjukkan 33% anak yang didiagnosis COVID-19 memiliki gejala yang sama dengan penyakit Kawasaki, sebagian besar pasien yang memiliki gejala sama berusia di bawah 5 tahun, sama dengan rata-rata pasien penyakit Kawasaki.³⁶

Tatalaksana

Kasus positif tanpa gejala umumnya tidak memerlukan pengobatan; hanya membutuhkan isolasi di rumah selama 2 minggu untuk menghindari penyebaran penyakit.³⁷ Dalam 2 minggu isolasi pengobatan hanya suportif, obat antiviral tidak dianjurkan.³⁵ Sebagian besar anak dengan COVID-19 menunjukkan gejala ringan tanpa demam atau pneumonia berat, rata-rata pemulihan pasien anak berkisar 1 sampai 2 minggu.³⁷

Terapi antiviral umum digunakan bagi pasien COVID-19 dewasa seperti interferon, lopinavir/ritonavir, umifenovir, remdesivir, dan oseltamivir, namun sampai saat ini tidak dianjurkan untuk pasien anak terutama dengan gejala ringan.¹ Pada studi Chen, dkk. terapi terbaik adalah interferon- $\alpha 2b$.²⁶ Chen, dkk. juga merekomendasikan protokol: (1) interferon- $\alpha 2b$ dosis 100.000-200.000 IU/kg dengan cara nebulisasi untuk kasus ringan dan 200.000-400.000 IU/kg untuk kasus berat, 2 kali sehari selama 5-7 hari. (2) Lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg) dengan dosis rekomendasi untuk berat badan 7-15 kg sebesar 12 mg/3 mg per kilogram, berat badan 15-40 kg sebesar 10 mg/2,5 mg per kilogram, berat badan di atas 40 kg sebesar 400 mg/100 mg seperti orang dewasa dua kali sehari selama 1-2 minggu.³⁸ (3) ribavirin 10-15 mg/kg/hari sebagai tambahan terapi interferon.^{1,39}

Kortikosteroid harus dihindari pada pasien dengan gejala ringan, dapat diberikan pada pasien dengan gejala berat perburukan gambaran paru dan tanda ARDS, ensefalitis atau ensefalopati, *hemophagocytic syndrome*, dan komplikasi lain sepsis ataupun *wheezing* yang terdengar jelas.^{1,7,38} Pada anak dengan gejala ringan sampai berat suplementasi oksigen disesuaikan dengan kebutuhan pasien yang diukur dengan kadar saturasi oksigen darah; jika suplementasi oksigen melalui kateter nasal tidak cukup dapat diberikan *high flow catheter inhalation* (HFNO) atau *non-invasive ventilation* (NIV).^{1,31} Pada kasus infeksi paru penggunaan antibiotik seperti *azithromisin* dapat dipertimbangkan untuk mencegah infeksi sekunder dan keadaan inflamasi.⁴⁰

Prognosis

Anak memiliki prognosis lebih baik dibandingkan pasien dewasa karena



SARS-CoV-2 menginfeksi dengan cara menempelkan protein kepada reseptor *angiotensin-converting-enzyme* (ACE)2, padahal reseptor ini belum terbentuk dengan baik pada anak dan remaja.⁴¹ Sampai saat ini belum ditemukan laporan terkait respons inflamasi berlebihan pada pasien anak.⁴² Pada pertengahan Mei 2020, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan *World Health Organization* (WHO), menginformasikan adanya sindrom hiperinflamasi pada anak yang biasa disebut *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C) yang ditandai dengan banyak gejala seperti konjungtivitis,

kemerahan kulit, edema, syok, gejala gastrointestinal, dan kegagalan multiorgan.⁴³ Satu studi melaporkan dari 171 anak yang dirawat di rumah sakit dari Januari sampai 26 Februari 2020, sebanyak 149 (87,1%) dipulangkan per 8 Maret 2020.^{42,44} Studi lain oleh Cao, dkk. melaporkan 398 pasien COVID-19 anak di luar provinsi Hubei, Cina, pulih dalam 1-2 minggu.⁴⁵

Simpulan

Penyebab rendahnya kasus COVID-19 berat pada anak berkaitan dengan imaturitas reseptor *angiotensin converting enzyme 2*

(ACE2), yang merupakan tempat berikatan COVID-19 yang paling utama. Virus SARS, SARS-CoV-2, dan *human coronavirus-NL63* (HCoV-NL63) menggunakan ACE2 sebagai reseptor sel tubuh manusia. Studi menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel dengan cara menempelkan *spike protein* nya terhadap reseptor ACE2; oleh karena itu, jumlah reseptor ACE2 permukaan secara langsung memengaruhi kerentanan sel terhadap infeksi. Gejala COVID-19 pada anak paling sering berupa gejala saluran cerna seperti diare dan muntah.

DAFTAR PUSTAKA

- Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, Hamidieh AA, Memarpour-Yazdi M. Coronavirus disease 2019 COVID-19 in children: Prevalence, diagnosis, clinical symptoms, and treatment. *Internat J General Medicine*. 2020;13:477-81. Doi: 10.2147/IJGM.S262098
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report—37 [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200226-sitrep-37-covid-19.pdf?sfvrsn=6126c0a4_2.
- Matthai J, Shanmuggam N, Sobhan P. Coronavirus disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. *Indian Pediatr*. 2020;57(6):533-5. doi: 10.1007/s13312-020-1851-5
- Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 Novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547-51.
- Chua M, Lee J, Sulaiman S, Tan H. From the frontline of COVID-19 – How prepared are we as obstetricians: A commentary. *BJOG*. 2020;127(7):786-8. doi: 10.1111/1471-0528.16192
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;92(6):564-7. doi: 10.1002/jmv.25740
- Zhang Y, Lin D, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX, et al. 2019-novel-coronavirus infection in a three-month-old baby. *Zhonghua Er Ka Za Zhi*. 2020;58:E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0006
- Cui X, Zhang T, Zheng J, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol*. 2020. 10.1002/jmv.26023. doi: 10.1002/jmv.26023.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001.jama.2020.2648
- Tan X, Huang J, Zhao F, Zhou Y, Li JQ, Wang XY. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: An analysis of 13 cases from Changsa, China. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22:294-8. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003199
- Shahabi F, Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, et al. Therapeutic approach for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. Preprints [Internet]. 2020. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0206/v1>
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-3. doi:10.1111/apa.15271
- Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020
- Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: Protective role in women and children. *Front Pediatr*. 2020;8. doi: 10.3389/fped.2020.00206.
- Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0
- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probably bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger J. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010;128:119-28. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.003
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4. doi: 10.1126/science.abc.1669
- Ferrario CM, Jessup J, Chappel MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81:537-40. doi: 10.1002/ddr.21656
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8



25. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017;137:82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
27. Feng K, Yun YX, Wang XF, Yang GD, Zheng YJ, Lin CM, et al. Analysis of CT features of 15 children with 2019 Novel coronavirus infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58:E007 doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0007.
28. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020;323(13):1313-4. doi: 10.1001/jama.2020.2131
29. Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infection.* 2020;80(6):671-93. doi 10.1016/j.jinf.2020.02.024
30. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. doi: 10.1001/jama.2020.4683
31. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborn, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):2. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001
32. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with Novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1135-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0272
33. Tan YP, Tan BY, Pan J, Wu J, Zeng SZ, Wei HY. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsa, China. *J Clin Virol.* 2020;127:104353. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104353
34. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4427-33. doi: 10.1007/s00330-020-06860-3.
35. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C, et al. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(6):1430-32. doi: 10.1002/ppul.24767
36. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-6. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
37. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, Armin S, et al. An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Iranian expert's consensus statement. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020;8:e102400. doi: 10.5812/pedinf.102400
38. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020;40(2):275-80. doi: 10.1007/s11596-020-2172-6
39. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of coronavirus disease cases between children and their families in China – The character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):703-13. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483
40. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 Novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020;16(3):240-6. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5
41. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: A meta-analysis. *Pediatr Res.* 2020. doi: 10.1038/s41390-020-1015-2
42. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109:1088-95. doi: 10.1111/apa.15270
43. Centers For Disease Control and Prevention For parents: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Nov 20] Available from : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/mis-c.html>
44. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;55(2):95-102. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.20270
45. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119:670-3. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009