

Osobitosti infekcije sa SARS-CoV-2 i utjecaj na trkačke sposobnosti igrača hrvatskog prvoligaškog nogometnog kluba tijekom dvije pandemijske nogometne sezone s različitim dominantnim virusnim varijantama

Ninčević, Jasna

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:167188>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-06**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

JASNA NINČEVIĆ

**OSOBITOSTI INFEKCIJE SA SARS-COV-2 I UTJECAJ NA
TRKAČKE SPOSOBNOSTI IGRAČA HRVATSKOG
PRVOLIGAŠKOG NOGOMETNOG KLUBA TIJEKOM DVIJE
PANDEMIJSKE NOGOMETNE SEZONE S RAZLIČITIM
DOMINANTNIM VIRUSNIM VARIJANTAMA**

DOKTORSKI RAD

Split, 2024.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Istraživanje je provedeno u suradnji s Kineziološkim fakultetom Split i medicinskim timom HNK „Hajduk“.

Voditeljica rada: izv. prof. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, specijalist epidemiolog

ZAHVALA

Zahvaljujem svim suradnim institucijama i koautorima znanstvenih članka na kojima se temelji ova doktorska disertacija, za značajan doprinos i uspješnu suradnju, kao i svima koji su sudjelovali u provedbi istraživanja.

Hvala mojoj mentorici, izv. prof. prim. dr. sc. Anamariji Jurčev Savičević, na poticaju i vodstvu tijekom provedbe istraživanja i izrade doktorske disertacije.

Ovaj rad posvećujem mom Ninči

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Pojavnost COVID-19	4
1.2. Virus SARS-CoV-2.....	6
1.3. Klinički aspekti COVID-19.....	10
1.4. Prevencija COVID-19	14
1.5. Sport, posebno profesionalni nogomet, i pandemija COVID-19	17
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	22
2.1. Ciljevi istraživanja.....	23
2.2. Hipoteze	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI	24
3.1. Etička načela.....	25
3.2. Ustroj istraživanja.....	25
3.3. Ishod istraživanja.....	25
3.4. Ispitanici	26
3.5. Postupci	27
3.5.1. Testiranje na SARS-CoV-2 metodom RT-PCR	27
3.5.2. Epidemiološko anketiranje	28
3.5.3. Klinička evaluacija inficiranih igrača.....	29
3.5.4. Mjerenje trkačkih sposobnosti.....	29
3.5.5. Statistički postupci	30
4. REZULTATI.....	32
4.1. Obilježja infekcije sa SARS-CoV-2.....	33
4.2. Grupiranja infekcije.....	41
4.3. Trkačke sposobnosti	43
5. RASPRAVA.....	51
5.1. Epidemiološke osobitosti COVID-19 i klinička važnost	53
5.2. Trkačke sposobnosti prije i nakon infekcije sa SARS-CoV-2.....	58
5.3. Snaga i ograničenja istraživanja	63
6. ZAKLJUČAK	65
7. SAŽETAK.....	67
8. SUMMARY	69
9. LITERATURA.....	72
10. ŽIVOTOPIS	87

POPIS KRATICA I OZNAKA

ACE 2	angiotenzin – konvertirajući enzim 2 (engl. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ALT	alanin aminotransferaza
ARDS	sindrom akutnog respiratornog distresa
AST	aspartat aminotransferaza
CK	kreatin kinaza
COVID-19	prema engl. <i>Coronavirus Disease-19</i>
CRP	C-reaktivni protein
ECDC	Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EKG	elektrokardiogram
GISAID	prema engl. <i>Global Initiative on Sharing All Influenza Data</i>
GISRS	sustav globalnog nadzora gripe (engl. <i>Global Influenza Surveillance and Response System</i>)
GPS	globalni položajni sustav (engl. <i>Global Positioning System</i>)
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IL-6	interleukin 6
IRQ	medijan s interkvartilnim rasponom
LDH	laktat dehidrogenaza
MERS	respiratorni sindrom Bliskog istoka (engl. <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>)
MR	magnetska rezonancija
MRP	trkačka sposobnost (engl. <i>Match Running Performance</i>)
NAAT	test amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>)
NT-proBNP	N-terminalni moždani natriuretički peptid (engl. <i>N-terminal proBrain Natriuremic Peptide</i>)
PANGO	prema engl. <i>Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak</i>
RNA	ribonukleinska kiselina
RTP	povratak u igru (engl. <i>Return to Play</i>)
RT-PCR	lančana reakcija polimeraze reverznom transkripcijom (engl. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)

SARS	teški akutni respiratorni sindrom (engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)
SARS-CoV-2	prema engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SD	standardna devijacija
SOFA	sekvencijska procjena zatajenja organa (engl. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TIBC	ukupna sposobnost vezivanja željeza (engl. <i>Total Iron Binding Capacity</i>)
TTE	transtorakalni ehokardiogram
UIBC	nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>Unsaturated Iron Binding Capacity</i>)
VOC	zabrinjavajuća varijanta (engl. <i>Variant Of Concern</i>)
VOI	varijanta od interesa (engl. <i>Variant Of Interest</i>)
VUM	varijanta pod nadzorom (engl. <i>Variant Under Monitoring</i>)

1. UVOD

Početak dvadesetih godina 21. stoljeća jedinstveno je vrijeme u novijoj ljudskoj povijesti obilježeno pojavom novog uzročnika koji se velikom brzinom proširio svijetom uzrokujući globalnu javnozdravstvenu ugrozu.

Za postojanje novog mikroorganizma doznalo se u kineskom gradu Wuhanu na samom kraju 2019. godine (1, 2) nakon uočenog grupiranja atipične bolesti nalik upali pluća koja nije dobro reagirala na standardno liječenje. Uzročnik je kasnije identificiran kao novi koronavirus, nazvan SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19 (3, 4). U prvim mjesecima širenja, dotada nepoznate bolesti, zdravstvene vlasti, vladine agencije i javnost nisu bili sigurni kako će se širiti i kako će utjecati na svakodnevni život. Međutim, vremenom je postalo jasno da brzina širenja bolesti i ozbiljnost kliničke prezentacije te posljedice po zdravlje pojedinaca i populacije dotada nisu bili viđeni u povijesti kojoj svjedočimo. Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ubrzo proglasila pandemiju COVID-19 te uvela izvanredno stanje međunarodnog značaja nastojeći smanjiti štetne posljedice nove globalne javnozdravstvene ugroze (5).

Pokazalo se da je COVID-19 bolest koja se može manifestirati u širokom rasponu – od asimptomatske infekcije do ozbiljnih kliničkih slika i fatalnih ishoda. Kod većine zaraženih osoba, infekcija je praćena blagim do umjerenim respiratornim simptomima uz spontani oporavak (6, 7). Međutim, dio je zaraženih imao tešku infekciju koja je zahtijevala intenzivnu medicinsku skrb. Vjerojatnost razvoja ozbiljne bolesti veća je kod starijih ljudi i onih s pridruženim bolestima poput malignih bolesti, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti ili kroničnih bolesti dišnog sustava te kod pretilih osoba (8).

Nakon više od tri godine, SZO proglasila je završetak izvanrednog stanja u području javnog zdravlja međunarodnih razmjera izazvanog COVID-19 ističući kako to ne znači da bolest više nije globalna prijetnja (9).

Tijekom pandemije provedene su različite protuepidemijske mjere koje su se mijenjale s pojavom novih saznanja o samom virusu, načinu prenošenja i mogućnostima nefarmakološke i farmakološke prevencije. Pandemija je utjecala na sve sfere življenja i djelovanja, ne samo zbog direktnog utjecaja virusa na zdravlje i život, nego i zbog implementacije protuepidemijskih mjera koje su duboko utjecale na različite ljudske aktivnosti i kontakte.

Teret pandemije bio je primjetan i u svim sportskim aktivnostima bez obzira na razinu – profesionalnu, amatersku, rekreativnu ili navijačku. Privremena zabrana ili različiti oblici ograničavanja sportskih i navijačkih aktivnosti neizbježno su vodili nužnom prilagođavanju i modificiranju u području sporta i rekreacije te posljedičnim značajnim promjenama u dotadašnjem funkcioniranju. Kako je osjetljivost na novi virus bila univerzalna, pojedinci

izvršnog zdravstvenog stanja, kakvi profesionalni sportaši moraju biti, inficirali su se, oboljevali, provodili vrijeme u izolaciji/samoizolaciji te se potom nastojali što prije vratiti uobičajenoj tjelesnoj spremnosti, režimu treninga i natjecanja. Premda se mahom radilo o blagim kliničkim slikama, praćenje njihovog zdravstvenog stanja, procjena spremnosti za povratak sportskim aktivnostima i pažljivo osmišljen način postepenog povratka u igru, pokazalo se važnim za zaštitu njihovog zdravlja i sprječavanje nastanka ozljeda (10). Kad je o profesionalnim nogometašima riječ, za vraćanje u natjecateljski ritam nakon infekcije i izostanka od uobičajenog treniranja, bilo je potrebno vratiti visoku razinu trkačkih sposobnosti. To je zahtijevalo potpuni oporavak kao i pravodobno otkrivanje mogućih ozbiljnijih komplikacija (10, 11). U tu je svrhu trebalo istražiti sve osobitosti infekcije u ovoj specifičnoj populacijskoj skupini, načine širenja uzročnika i mogućnosti sprječavanja novih infekcija, pratiti njihovo zdravstveno stanje i razinu fizičke spremnosti, kako bi se što prije, ali postepeno i sigurno, vratili svakodnevnom treniranju i natjecateljskom ritmu. Nastojalo se maksimalno zaštititi njihovo zdravlje te omogućiti funkcioniranje nogometnih klubova. Prema saznanjima pristupnice ovo je istraživanje među prvima u svijetu, a prvo u Hrvatskoj, doprinijelo takvim spoznajama.

Premda više nismo u izvanrednom stanju vezanom uz COVID-19, SARS-CoV-2 i dalje cirkulira u populaciji, sada otpornijoj nego na početku širenja virusa. Profesionalni sport, pa tako i nogomet, nastavio se uobičajenim ritmom i bez ograničenja.

Danas je naše razumijevanje ovog virusa i bolesti koju uzrokuje na većoj razini nego na početku pandemije pa imamo više mogućnosti za prevenciju i liječenje. Istraživanja svih aspekata ove pandemije, pa tako i ona vezana za infekcije profesionalnih nogometaša, obogatila su naše poznavanje uzročnika i bolesti te promijenila praksu. Samim time bit ćemo spremniji za neke, možebitne, buduće pandemije.

1.1. Pojavnost COVID-19

Dana 31. prosinca 2019. godine, zdravstvene su vlasti u gradu Wuhanu, provincija Hubei u kontinentalnoj Kini, izdale izvješće o grupiranju slučajeva upale pluća nepoznate etiologije, epidemiološki povezanih s veleprodajnom tržnicom ribe i živih životinja, o čemu su obaviještene zemlje članice SZO-a. Ubrzo je došlo do eksponencijalnog rasta broja prijavljenih slučajeva, od kojih dio nije bio povezan s navedenom tržnicom, sugerirajući interhumanu transmisiju. Dana 11. siječnja 2020. zabilježen je prvi smrtni slučaj.

Iako je kineska vlada uložila znatne napore u kontroliranje kretanja ljudi nastojeći spriječiti širenje bolesti, virus se brzo širio iz Wuhana u druge kineske gradove. Prvi slučaj izvan Kine zabilježen je na Tajlandu 13. siječnja 2020. godine, a prvi europski slučajevi 24. siječnja 2020. godine (12).

Dana 30. siječnja 2020. godine SZO proglasila je ovu epidemiju novog koronavirusa „javnozdravstvenim izvanrednim stanjem od međunarodnog značaja“, a 11. ožujka 2020. godine službeno ju je proglasila globalnom pandemijom (5). Koordiniranim protuepidemijskim aktivnostima, na globalnoj i nacionalnim razinama, provodilo se brzo otkrivanje, potvrda i opis prvih slučajeva izvan granica Kine kako bi se bolje razumjela klinička prezentacija nove bolesti i prenosivost virusa te osmislila optimalna strategija prevencije i kontrole (13).

Nakon što je u razdoblju dužem od 12 mjeseci uočen silazni trend pandemije, jačanjem imuniteta, zahvaljujući cjepivima i prethodnim infekcijama, smanjenim stopama smrtnosti, kao i manjim pritiskom na nekoć preopterećene zdravstvene sustave, SZO je 5. svibnja 2023. godine proglasila kraj izvanrednog stanja (9). To ne znači da virus više ne cirkulira, da nema svoje breme na zdravlje i život i da neće dalje mutirati u neizvjesnim smjerovima. Stoga prioritet zdravstvenih sustava treba biti održavanje visoke razine spremnosti i otpornosti na ovaj, i moguće nove patogene budućnosti, kao i učenje iz iskustva ove pandemije. Prikazivati danas pojavnost ove pandemije podacima o broju zaraženih i umrlih kompleksno je, i sa stručne strane otegotno, jer se bolest više ne prati na isti način kao tijekom trajanja pandemije. Nadzor nad infekcijama izazvanim SARS-CoV-2 sada je integriran u sustav Globalnog nadzora gripe (GISRS- engl. *Global Influenza Surveillance and Response System*).

Prema zadnjim podacima SZO-a, u svijetu je, s datumom 23. lipnja 2024. godine, prijavljeno više od 775 milijuna potvrđenih slučajeva i više od 7 milijuna smrtnih slučajeva.

U vrijeme pisanja ovog rada broj novih tjednih smrtnih slučajeva bio je stabilan u odnosu na prethodno 28-dnevno razdoblje, s prijavljenih novih 0,1 milijun zaraženih i 2000 novih smrtnih ishoda, uz porast postotka pozitivnih testova na SARS-CoV-2 s 5,6% na 7,1% (14). Međutim,

procjene dobivene iz praćenja virusnog opterećenja u nadzoru otpadnih voda, ukazuju da je kliničko otkrivanje slučajeva podcijenilo stvarni teret pojavnosti ove bolesti od 2 do 19 puta (15).

Po regijama, prema podacima SZO, dosad je u Europi zabilježeno 279,5 milijuna (36%) zaraženih SARS-CoV-2 i 2,3 milijuna umrlih (32%), na zapadnom Pacifiku 208,5 milijuna zaraženih (27%) i 421 125 umrlih (6%), u Američkoj regiji 194 milijuna zaraženih (25%) i 3 milijuna umrlih (43%), u jugoistočnoj Aziji 61,3 milijuna zaraženih (8%) i 808 760 umrlih (11%), u Africi 9,6 milijuna zaraženih (1%) te 175 510 umrlih (2%) te na istočnom Mediteranu 23,4 milijuna zaraženih (3%) te 351 975 umrlih (5%) (14).

Učestalost prijema na jedinice intenzivnog liječenja na 1000 hospitalizacija zbog COVID-19 i stopa mortaliteta na 1000 hospitalizacija služe kao pokazatelji kojima se procjenjuje ozbiljnosti COVID-19, posebice jer se nadzor temeljen na praćenju inficiranih osoba više ne provodi sustavno. Općenito, na globalnoj razini, broj prijema na intenzivnu njegu na 1000 hospitalizacija doživio je svoj vrhunac u srpnju 2021. godine kada je stopa iznosila 245 na 1000 hospitalizacija i od tada je u stalnom padu. Na početku 2022. stopa je pala ispod 132 na 1000 hospitalizacija a do kraja 2023. godine i na manje od 69 na 1000 hospitalizacija. Broj smrtnih slučajeva na 1000 hospitalizacija pokazao je dosljedan pad od lipnja 2021. godine kada je iznosio 253 na 1000 hospitalizacija do niske razine od 57 na 1000 hospitalizacija u kolovozu 2023. godine. Međutim, počevši od siječnja 2024. godine stopa je postupno rasla dosegnuvši 121 smrtni slučaj na 1000 hospitalizacije do kraja lipnja 2024. godine. Smatra se da su ovi podatci vjerojatno rezultat kombinacije povećanja/smanjenja imuniteta koji proizlazi iz preboljenja infekcije ili primjene cjepiva, poboljšanja u ranoj dijagnozi i kliničkoj skrbi, smanjenog opterećenja zdravstvenih sustava i drugih čimbenika (14).

Kako zarazne bolesti ne poznaju granice među zemljama, 25. veljače 2020. godine zabilježen je prvi slučaj COVID-19 u Hrvatskoj. Radilo se o oboljelom 25-godišnjem muškarcu iz Zagreba koji je doputovao iz talijanske pokrajine Lombardija (16). U toj je pokrajini, uz susjednu pokrajinu Veneto, od 21. veljače 2020. godine uočeno naglo povećanje broja zaraženih (17). Epidemiološkim anketiranjem doznalo se da je gledao utakmicu nogometne Lige prvaka između talijanskog kluba Atalanta i španjolskog kluba Valencia na stadionu San Siro u Milanu 19. veljače 2020. godine zajedno s više od 44 000 navijača. Smatra se da je ta utakmica, na kojoj su postignuta četiri gola domaćina, proslavljena ne samo grljenjem, ljubljenjem, pjevanjem i vikanjem na stadionu, nego i navijačkim druženjem izvan stadiona u ugostiteljskim objektima, na javnim površinama i u privatnim prostorima, doprinijela značajnom širenju infekcije u Italiji, Španjolskoj i drugdje po Europi (18).

Nakon prvog inficiranog hrvatskog bolesnika, istoga dana potvrđen je drugi slučaj infekcije povezan s njim te se tijekom pandemije razvijao slično kao i u drugim europskim zemljama.

Kao i u drugim zemljama, preporuke testiranja i praćenja pojavnosti COVID-19 u Hrvatskoj značajno su se promijenile te prikazivanje kumulativnih podataka o pobolu i smrtnosti ne odražava stvarnu situaciju u Hrvatskoj. Prema zadnjim podatcima SZO-a u vrijeme pisanja ovog rada (7. srpnja 2024. godine) u Hrvatskoj je zabilježeno preko 1,3 milijuna zaraženih i 18 752 umrlih osoba (19).

Kao i Europskoj uniji, i u Hrvatskoj se promijenio način praćenja pojavnosti COVID-19 i postao je sastavnim dijelom općeg praćenja zaraznih bolesti bez posebnih dnevnih, tjednih i mjesečnih izvješća. Prijavljeni slučajevi zasigurno ne predstavljaju točne podatke o pobolu i smrtnosti zbog smanjenja testiranja, sekvenciranja, kasnih prijavljivanja. Stoga broj prijavljenih novih slučajeva i smrtnih ishoda treba oprezno tumačiti. Važno je nastaviti nadzor, izvješćivanje, praćenje varijanti i kliničke slike te pružanja odgovarajuće skrbi oboljelima. Potrebno je kontinuirano provoditi cijepljenje visokorizičnih skupina te održavati komunikaciju svih relevantnih dionika, uključujući dobro funkcioniranje sustava brzog informiranja i ranog reagiranja, kojeg je Hrvatska odavno dijelom.

1.2. Virus SARS-CoV-2

Bolest COVID-19 uzrokuje virus SARS-CoV-2 iz reda Nidovirales, porodice *Coronaviridae*, roda *Betacoronavirus* (20).

Koronavirusi velika su porodica virusa koje nalazimo u ljudi i životinja. Pod elektronskim mikroskopom ovi virusi imaju oblik krune zbog čega su nazvani po latinskoj riječi „*corona*“ što znači „kruna“. Do danas je otkriveno sedam različitih vrsta ljudskih koronavirusa, od kojih četiri uzrokuju blage do umjerene respiratorne bolesti poput običnih prehlada. Ostala tri uzrokuju teže i ponekad smrtonosne bolesti. Uz SARS-CoV-2, to su SARS-CoV, uzročnik teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS), te MERS-CoV, uzročnik respiratornog sindroma Bliskog istoka (MERS).

SARS-CoV-2 nesegmentirani je virus koji ima ribonukleinsku kiselinu (RNA) promjera 65 – 125 nm, kao svoj genetički materijal (21). Virus sadrži četiri glavna strukturalna proteina: glikoprotein šiljka (S), mali glikoprotein ovojnice (E), membranski glikoprotein (M) i nukleokapsidni protein (N). Protein šiljka trimerni je glikoprotein koji posreduje ulasku virusa u stanice domaćina. Šiljasti se protein sastoji od dvije podjedinice, S1 i S2 te se veže na receptor

stanice domaćina za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE 2) preko receptorske vezujuće domene koja se nalazi u podjedinici S1 (21,22).

Originalni (ancestralni) soj je onaj SARS-CoV-2 koji je identificiran u prosincu 2019. godine. Još se naziva i „Wuhanski“ soj. Međutim, kao i svi virusi, i SARS-CoV-2 evoluirao i prilagođava se mutacijom. Većina tih promjena ima mali ili beznačajan utjecaj na svojstva virusa. Međutim, neke promjene mogu bitno utjecati na osobitosti virusa te stvoriti varijante sa selektivnim prednostima kao što su veća prenosivost, bolje izbjegavanje imunološkog odgovora vezanog uz preboljenje ili cijepljenje ili izazivanje ozbiljnijih oblika bolesti (21). Varijante su specifični virusni genomi koji sadržavaju jednu ili više razlika od genoma pretka. Mutacije koje virusu donose selektivnu prednost obično se nalaze na glikoproteinu šiljka, na njegovoj receptorskoj vezujućoj domeni kojom se vezuje za stanice domaćina. Varijante sa selektivnom prednošću brzo se šire u populaciji i postaju dominantne.

Filogenetskim analizama i aktivnim genomskim praćenjem SARS-CoV-2 pokazalo se da ovaj virus neočekivano brzo mutira stvarajući nove varijante koje se od samog početka pandemije pomno prate i obilježavaju.

Nomenklatura varijanti neujednačena je te se danas koristi više klasifikacija. Svaka varijanta ima svoj znanstveni naziv koji sadrži važne znanstvene informacije. Iako imaju svoje prednosti, ova znanstvena imena zahtjevnija su za izgovaranje i prisjećanje. Neko vrijeme su se u komunikaciji, naročito u medijima, nazivale po mjestima/zemljama gdje su prvi puta otkrivene, što je bilo stigmatizirajuće i diskriminirajuće. Kako bi se to izbjeglo i kako bi se pojednostavila javna komunikacija, SZO je u svibnju 2021. godine uvela označavanje varijanti virusa slovima grčke abecede, počevši s Alpha pa nadalje.

Otkada smo suočeni sa SARS-CoV-2, njegova cirkulacija i varijante se kontinuirano prate te se dodatno označavaju vezano uz njihov javnozdravstveni značaj. Do sada je pet varijanti klasificirano kao one koje izazivaju zabrinutost (VOC – engl. *Variant Of Concern*) – Alpha, Beta, Gamma, Delta i Omicron. VOC-om se danas smatra varijanta SARS-CoV-2 s genetskim promjenama za koje se predviđa ili zna da utječu na virusna obilježja – prenosivost, virulencija, izbjegavanje protutijela, osjetljivost na terapeutike i detektabilnost, za koje je utvrđeno da imaju prednost u rastu u odnosu na druge cirkulirajuće varijante u više od jedne regije SZO-a s rastućom relativnom prevalencijom uz sve veći broj slučajeva tijekom vremena ili druge očite epidemiološke učinke koji upućuju na pojavu rizika za globalno javno zdravstvo. Također, mora ispunjavati barem jedan od sljedećih kriterija u usporedbi s ostalim varijantama – promjenu u težini kliničke bolesti, promjenu u epidemiologiji COVID-19 što utječe na

sposobnost zdravstvenih sustava za pružanje skrbi pacijentima s COVID-19 ili pokazuje značajno smanjenje učinkovitosti dostupnih cjepiva u zaštiti od teških oblika bolesti.

Uz VOC, prate se i varijante od interesa (VOI – engl. *Variant Of Interest*) koje imaju genetske promjene za koje se zna da mogu utjecati na ozbiljnost bolesti, izbjegavanje imunskog odgovora i bolju prenosivost. Postoje i varijante pod nadzorom (VUM – engl. *Variant Under Monitoring*) koje imaju manji javnozdravstveni značaj s obzirom na to da postoji sumnja da njihove promjene u genomu nose povećani rizik i da bi mogle loše utjecati na epidemiološku sliku (23).

Po klasifikaciji PANGO (engl. *Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak*), virusne linije (grupe srodnih virusa sa zajedničkim pretkom) dobivaju oznake, ovisno o detaljnim evolucijskim i epidemiološkim kriterijima, s abecednim prefiksom koji označava roditeljsku liniju i brojevima koje označavaju potomke – Alpha B.1.1.7, Beta B.1.351, Gamma P.1, Delta B.1.617.2 i Omicron B.1.1.529.(24).

U uporabi je još nomenklatura razvijena u Nexstrain projektu te klasifikacija po Nextrain granama, a predstavlja manje skupine PANGO linija koje se označavaju brojčanim prefiksima (godina u kojoj je grana izdvojena) i slovima dodijeljenim po abecedi (25).

Od početka pandemije COVID-19, SZO je proglašavala nove varijante na temelju njihova procijenjena potencijala za širenje i zamjenu prethodnih varijanti, a koje su izazivale nove valove infekcije s povećanom cirkulacijom virusa te su zahtijevale prilagodbe javnozdravstvenih mjera. U usporedbi s prethodnim varijantama koje izazivaju zabrinutost, Omicron predstavlja najdivergentniji VOC viđen do danas. Veliki broj mutacija u proteinu šiljka doveo je do lakšeg izbjegavanja imunološkog odgovora, ali ga obilježava i manja virulentnost u odnosu na prethodne varijante.

Od roditeljske Omicron B.1.1.529. linije do danas identificirane su brojne nove Omicron podvarijante kao i rekombinantne linije. Međutim, od studenog 2021. godine, SZO nije dodijelila niti jedno novo slovo niti jednoj novoj podvarijanti Omicrona. Od veljače 2022. godine, Omicron virusi čine više od 98% javno dostupnih sekvenci SARS-CoV-2.

U ožujku 2023. godine promijenjen je način klasifikacije te se grčka slova dodjeljuju samo varijantama koje izazivaju zabrinutost, a ne više varijantama od interesa.

Klasifikacija varijanti služi kao važan komunikacijski alat za upozoravanje zemalja o pojavi varijanti SARS-CoV-2 i njihovim značajnim svojstvima koja bi mogla utjecati na epidemiološku situaciju. Redovito se procjenjuju novi dokazi o varijantama otkrivenim epidemiološkim obavještajnim podacima, skeniranjem genoma ili iz drugih znanstvenih izvora.

U vrijeme pisanja ovog rada, niti jedna varijanta SARS-CoV-2 ne smatra se varijantom koja izaziva zabrinutost. SZO trenutno prati nekoliko varijanti od interesa (BA.2.86 i JN.1) i varijanti pod nadzorom (JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3 i LB.1). To, međutim, ne znači da kruženje SARS-CoV-2 više ne predstavlja prijetnju javnom zdravlju. Nastavljaju se pratiti kako bi se identificirale dodatne ili nove opasnosti mimo onih koje predstavljaju trenutačne varijante virusa u cirkulaciji. Aktualne podatke koji opisuju cirkulaciju potomaka Omicrona treba tumačiti uzimajući u obzir sva ograničenja u trenutnom nadzoru COVID-19 – razlike u kapacitetu sekvenciranja i strategija uzorkovanja između zemalja, promjene u strategijama uzorkovanja tijekom vremena, manjeg testiranja i sekvenciranja te kašnjenja u učitavanju podataka o sekvencama u internacionalnu bazu podataka o prioritarnim patogenima (GISAID-engl. *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*) (14).

SARS-CoV-2 prvenstveno se prenosi udisanjem respiratornih kapljica zaražene osobe (uključujući aerosole nastale kihanjem, kašljanjem, govorom, pjevanjem ili disanjem) ili izravnim kontaktom sa zaraženim kapljicama kroz oči, usta ili nos. Prijenos je vjerojatniji u neposrednoj blizini izvora. Međutim, neka istraživanja pokazuju da se prijenos SARS-CoV-2 također događa u zatvorenim, slabo prozračenim prostorima bez neposredne blizine izvora (26, 27).

Prenosivost, dužina inkubacije i zaraznost osobe variraju ovisno o varijantama virusa i individualnom imunitetu.

Inkubacija COVID-19 kreće se od dva do četrnaest dana, s prosjekom od pet do šest dana za ranije sojeve. Neke varijante, poput Omicrona, imaju kraće razdoblje inkubacije (28).

Pojedinac je zarazan ako nosi i širi vijabilni virus, bez obzira na to ima li simptome (29). Razdoblje zaraznosti vrijeme je tijekom kojeg osobe mogu prenijeti SARS-CoV-2 drugima. Zaražena osoba može prenijeti virus do dva dana prije pojave simptoma, što ukazuje na to da je predsuptomatska faza COVID-19 vrlo zarazna (30). Na dužinu zaraznosti može utjecati i težina bolesti, već postojeći imunitet stečen cijepljenjem ili prethodnom infekcijom (31). Prisutnost SARS-CoV-2-RNA otkrivena RT-PCR metodom (engl. *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) kod pacijenta (tj. izlučivanje virusne RNA) ne znači nužno prisutnost zaraznog SARS-CoV-2 i izlučivanja virusa (32). U istraživanju provedenom na 1700 nogometaša i klupskog osoblja u njemačkoj Bundesligi koji su se rutinski testirali dva puta tjedno SARS-CoV-2 RT-PCR metodom, 98 je testiranih imalo pozitivan test. Test je ubrzo ponovljen te je kod njih 11 potom bio negativan. Istraživači su zaključili da se radilo o prolaznom pozitivnom RT-PCR testu malog virusnog opterećenja. Takvi su ispitanici bili bez simptoma i niti jedan nije razvio dugotrajni COVID. Dodatno, svima su rađena specifična IgG

i IgA protutijela te analizirane specifične CD4 i CD8 T stanice te se pokazalo da je samo jedan od tih jedanaest ispitanika reagirao specifičnim celularnim i humoralnim imunološkim odgovorom. Zaključili su da jedan pozitivan PCR test može predstavljati prolaznu kolonizaciju gornjeg dišnog sustava bez stvaranja specifične adaptivne imunosti (32).

Ne postoje podatci koji pokazuju da Omicron ima povećanu sposobnost preživljavanja u aerosolima ili se uspješnije prenosi putem aerosola uspoređujući ga s prethodno cirkulirajućim varijantama. Veća prenosivost Omicron VOC-a primarno je uzrokovana imunološkim bijegom (33) ili intrinzičnim virološkim karakteristikama ove varijante (kao što je veći afinitet za receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 i optimiziran ulazak u stanicu), a ne promjenama u sposobnosti prijenosa u aerosolu ili boljim preživljavanjem u aerosolima (26).

Asimptomatske osobe, ili one s blagim simptomima u predsimptomatskim i ranim stadijima infekcije, također doprinose širenju COVID-19, ali manje u usporedbi sa simptomatskim pacijentima (relativni rizik 0,35, 95% CI 0,10-1,27) (34).

Prijenos SARS-CoV-2 dobro je opisan u prepunim, zatvorenim prostorima kao što su radna mjesta (uređi, tvornice), crkve, restorani, odmarališta, sale za vjenčanja, kućne zabave, trgovački centri, radnički domovi, tečajevi plesa, brodovi za krstarenje i vozila (35). Događaji na otvorenom, kao što su nogometne utakmice (36, 37), također su povezani sa širenjem SARS-CoV-2 te ukazuju na rizik povezan s gužvom tijekom događanja na otvorenom, kao i s gužvama u zatvorenim prostorima kao što su restorani i barovi, što otežava procjenu doprinosa vanjskih prostora prijenosu.

1.3. Klinički aspekti COVID-19

Bolest može varirati od asimptomatske infekcije do ozbiljnog zatajenja više organa (38). Najčešći simptomi COVID-19 uključivali su temperaturu, kašalj i otežano disanje. Ostali simptomi mogu uključivati umor, bolove u mišićima ili tijelu, glavobolju, gubitak okusa ili mirisa, grlobolju, začepljenost ili curenje nosa, mučninu ili povraćanje i proljev. Simptomi variraju po učestalosti i težini, ovisno o virusnoj varijanti kojom se osoba zarazila (39).

COVID-19 pogađa ljude svih dobnih skupina, uključujući djecu koja također mogu oboljeti od teškog oblika bolesti (38, 40). Međutim, zahvaćenost više organskih sustava (kardiovaskularni, središnji i periferni živčani sustav, jetra, skeletni mišići i bubrezi) jasno je označila COVID-19 kao nešto više od uobičajene respiratorne infekcije.

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, klinička se slika kod odraslih bolesnika može podijeliti na blagu bolest (simptomatska bolest bez znakova virusne pneumonije ili

hipoksije), umjereno ozbiljnu bolest (pneumonija dijagnosticirana klinički ili radiološki), ozbiljnu bolest (klinički znakovi pneumonije s jednim od sljedećih znakova – frekvencija respiracije veća od 30 udisaja u minuti, ozbiljan respiratorni distres ili zasićenost krvi kisikom $SaO_2 < 90\%$ na sobnom zraku) te kritičnu bolest (akutni respiratorni distres sindrom – ARDS) (41). Rizik nastanka ozbiljnih oblika bolesti načelno raste s dobi i s komorbiditetima te je nešto veći u muškaraca nego žena. Najčešći su čimbenici rizika za razvoj teškog oblika bolesti: životna dob iznad 60 godina, podležće bolesti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, kronične bolesti jetre, maligna bolest), prirođena ili stečena imunodeficijencija, adipozitet i trudnoća (42–45). Pušenje je također povezano s većim rizikom ozbiljnih ishoda bolesti (46).

Prediktorima nepovoljnog ishoda bolesti smatraju se: saturacija krvi kisikom (SaO_2) $< 93\%$ na sobnom zraku ($< 90\%$ u slučaju kroničnih stanja koja prati hipoksemija), viši *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) skor, D-dimeri $> 1 \mu\text{g/mL}$, limfopenija, povišene koncentracije transaminaza, laktat-dehidrogenaze, C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina 6 (IL-6) i feritina (47).

Klinička prezentacija COVID-19 može se klasificirati i prema lokalizaciji na simptome: gornjeg respiratornog trakta (npr. anosmija, disgeuzija, simptomi nosne sluznice, grlobolja), opće torakalne (kašalj, kratkoća daha i bol u prsima) te sistemske (mialgija, glavobolja, povišena tjelesna temperatura i malaksalost) (48).

Najčešće je COVID-19 blaga ili umjereno ozbiljna bolest koja ne zahtjeva hospitalizaciju ili posebnu medicinsku skrb (39). Ozbiljni oblici bolesti najčešće se javljaju kao pneumonija s kratkoćom daha i plućnim infiltratima na radiološkim snimkama pluća. Kao komplikacija pneumonije javlja se respiracijska insuficijencija koja zahtijeva liječenje kisikom i mehaničku ventilaciju (49). Mogu nastati i druge ozbiljne komplikacije: tromboembolija, cirkulacijski šok, oštećenje miokarda, aritmije, encefalopatija i druge (49–51). Pogoršanje bolesti najčešće nastaje tjedan dana od pojave simptoma.

COVID-19 može utjecati i na druge organske sustave, uključujući kardiovaskularni, neurološki, gastrointestinalni i renalni sustav kao i na funkciju skeletnih mišića (52, 53).

Virusne mutacije mogu utjecati na kliničku sliku zbog promijenjenog tropizma tkiva ili zbog povećane virulencije (54). Na primjer, varijanta s predilekcijom za replikaciju u respiratornoj sluznici, a ne u alveolama, primarno uzrokuje simptome poput rinoreje, nazalne kongestije, grlobolje i kašlja. Varijanta s predilekcijom za alveole može uzrokovati upalu pluća i ARDS. Upala grla bila je češći simptom tijekom razdoblja u kojem je prevladavala varijanta Omicron za razliku od promjene osjeta mirisa koja je bila češća tijekom razdoblja u kojem je prevladavala

varijanta Delta (54). Također je moguće da imunitet domaćina sprječava kliničke bolesti donjeg respiratornog trakta kao što je upala pluća. Postoje dokazi da je u odnosu na soj predaka, Alpha varijanta bila virulentnija, a Delta još virulentnija od Alpha (55, 56). Neke su studije pokazale da je varijanta Omicron bila manje virulentna od prošlih varijanti (57) i da se nije tako dobro replicirala u alveolama kao prethodne varijante (58). Pojava varijanti u različitim vremenskim točkama u populacijama s različitim populacijskim imunitetom od cijepljenja i/ili prošlih infekcija rezultirala je poteškoćama u konačnom identificiranju specifičnih mutacija kao odgovornih za veću virulentnost ili promijenjeni tropizam tkiva (59).

Najčešći su simptomi bolesti tijekom dominantnog Wuhanskog soja i Alpha varijante SARS-CoV-2 bili slabost, glavobolja, povišena tjelesna temperatura i gubitak/smanjivanje osjeta njuha, za razliku od Omicrona praćenog blažom i kraćom kliničkom prezentacijom bolesti u kojoj su prevladavali grlobolja, kihanje, curenje nosa i glavobolja (54, 60).

Međutim, primijećeno je da neki bolesnici mogu imati dugotrajne simptome nejasne etiologije, nazvane post-COVID stanje ili dugotrajni COVID. Po zadnjoj definiciji SZO-a, to je stanje koje nastane u osoba koje su imale vjerojatnu ili potvrđenu infekciju sa SARS-CoV-2 te imaju simptome koji traju barem 2 mjeseca, a koji su se javili unutar 3 mjeseca od akutnog COVID-19 (61).

Od simptoma se najčešće spominje umor, poremećaj mirisa i anksioznost. Međutim, navodi se širok raspon simptoma vezan uz dugotrajni COVID – bol u prsima, kognitivne poteškoće, kašalj, proljev, vrtoglavica, dispneja, bol u uhu/zujanje u ušima, groznica, glavobolja, nesanica, bolovi u zglobovima ili oticanje, osjetljivost na svjetlo, gubitak apetita, promjene raspoloženja, mijalgija, mučnina, palpitacije, posturalni simptomi, osip, bol u trbuhu, bol u očima ili grlu (61). Simptomi se mogu pojaviti nakon oporavka od akutnog COVID-19 ili perzistiraju od inicijalne bolesti. Bolesnici s komorbiditetima, pretili, uznapredovale dobi, ženskog spola i oni koji su bili hospitalizirani češće prijavljuju ovakve simptome (62).

Pravovremeno dijagnosticiranje infekcije sa SARS-CoV-2 pokazalo se vrlo važnim u kontroli pandemije. Postoje dvije glavne metode za dokazivanje infekcije SARS-CoV-2 – molekularni testovi i testovi brzog otkrivanja antigena. Molekularni su testovi osjetljivi i specifični u otkrivanju virusne RNA testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) – najčešće metodom RT-PCR. Ova se metoda najčešće koristila zbog visoke osjetljivosti tijekom pre-simptomatskih i prvih nekoliko simptomatskih dana kao i zbog brzine te jednostavnosti postupka. Međutim, budući da se molekularnim metodama može samo potvrditi prisutnost virusne nukleinske kiseline, ograničenje ove je metode da pozitivan test ne znači nužno prisutnost vijabilnog virusa. Stoga se rezultati molekularnog testiranja trebaju interpretirati u

kontekstu kliničke slike (63). Testovi za brzo otkrivanje SARS-CoV-2 virusnih proteina (antigena) koriste iste uzorke kao i molekularni testovi od kojih su manje osjetljivi. Prednosti su brzih testova jednostavno i brzo dobivanje rezultata te manja cijena. Uz to, dostupni su izvan specijaliziranih laboratorija (63). Tijekom pandemije ovi su se testovi koristili kao javnozdravstveni alat za pregled pojedinaca s povećanim rizikom od infekcije, za zaštitu klinički ranjivih ljudi, osiguranje sigurnog putovanja i nastavka školovanja i društvenih aktivnosti te omogućavanje ekonomskog oporavka (64). Iako se ne koristi rutinski, izolacija virusa u kulturi stanica, vrijedna je dijagnostička metoda koja dokazuje vijabilnost virusa. Metoda je složena i zahtjevna, a laboratorij mora ispunjavati zahtjeve razine 3 biološke sigurnosti. Zbog ovih problema nije prikladan za rutinsku uporabu te se prvenstveno koristi u istraživačke svrhe (63).

Testovi na SARS-CoV-2 specifična antitijela mogu se koristiti 5 – 7 dana nakon pojave simptoma zbog dinamike imunološkog odgovora i proizvodnje antitijela. Ne preporučuju se za dijagnozu trenutne infekcije COVID-19 (41).

Liječenje blagih oblika bolesti načelno se provodi u kućnim uvjetima. Osnova zbrinjavanja ove skupine bolesnika je simptomatska terapija (antipireza, adekvatan unos tekućine i primjena antitusika). Postoji više randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o učinkovitosti pojedinih antivirusnih ili imunomodulacijskih lijekova ili kombinacije lijekova za liječenje COVID-19 (65). Preporuke ovise o dostupnosti lijekova, načinima primjene, kombinaciji istodobno primijenjenih lijekova, trajanju liječenja i vremenu od pojave simptoma do početka liječenja. U određenim kategorijama bolesnika i određene kliničke prezentacije bolesti postoje smjernice za liječenje kombinacijom lijekova nirmatrelvir/ritonavir, remdesivirom, kombinacijom monoklonskih protutijela tixagevimab i cilgavimab, kortikosteroidima, antagonistima interleukina 6, tocilizumabom, baricitinibom, monoklonskim protutijelima, rekonvalescentnom plazmom i intravenskim imunoglobulinima uz simptomatsko liječenje. Uz antivirusne i imunomodulacijske lijekove, značajno je simptomatsko i suportivno liječenje, uključujući i mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele sukladno važećim smjernicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske iz listopada 2023. godine. Premda se cijepljenje smatra najboljom prevencijom COVID-19, poglavito težih oblika bolesti i hospitalizacije, postoji i pre-ekspozicijska profilaksa kombinacijom monoklonskih protutijela tixagevimab i cilgavimab u strogo definiranim indikacijama. Prema ovim smjernicama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara koji skrbe o konkretnom bolesniku (47).

1.4. Prevencija COVID-19

Pandemija COVID-19 zahtijevala je hitno provođenje općih i specifičnih protuepidemijskih mjera s ciljem kontrole brzine širenja virusa, smanjenja broja oboljelih i pritisaka na zdravstveni sustav. Kao početni odgovor na pandemiju COVID-19, zdravstvene vlasti preporučile su niz nefarmakoloških mjera suzbijanja i sprječavanja širenja infekcije koje su varirale između i unutar zemalja s obzirom na nedostupnost cjepiva i kemoprofilakse (66). Odluka o tome kada provesti nefarmakološke javnozdravstvene i socijalne mjere, ovisila je o preporukama međunarodnih javnozdravstvenih institucija te procjeni nacionalnih stručnjaka sukladno epidemiološkoj situaciji. Nastojalo se uravnoteženo procijeniti rizik i korist od mjera te njihov mogući srednjoročni i dugoročni socioekonomski učinak, kao i provesti odgovarajuću komunikaciju o riziku zajednice (66).

Na razini pojedinca, nefarmakološke su mjere obuhvaćale standardne higijenske mjere – pranje ruku i respiratorna higijena, izbjegavanje kontakta i ostanak kod kuće kod pojave simptoma ili kontakta s oboljelim.

Na razini zajednice, provodile su se preporuke ili nalozi za testiranje, izolaciju i karantenu, korištenje maski u javnim prostorima i javnom prijevozu, mjere socijalnog distanciranja i ograničavanje masovnih okupljanja, privremeno zatvaranje granice te naredbe o ostanu kod kuće.

Održavanje fizičkog razmaka nastojalo se postići ograničenjima javnih i privatnih okupljanja (variralo je od određenog broja okupljenih osoba do zabrane svih okupljanja), zatvaranju javnih prostora (zabavnih, sportskih, smještajnih, ugostiteljskih, prodajnih...) i prijevoza, ograničenjima na radnim mjestima (zatvaranje, rad od kuće, adaptacije radnih prostora), preporukama i naredbama za ostanak kod kuće.

Mjere održavanja higijene i sigurnosne zdravstvene mjere odnosile su se na uporabu zaštitnih maski i drugih zaštitnih sredstava, dezinfekciju te odgovarajuću kvalitetu zraka. U bolesnika i njihovih kontakata provodila se izolacija i samoizolacija, praćenje kontakata te komunikacija s javnošću.

Na putovanja, bilo internacionalna, bilo unutar zemlje, odnosio se niz mjera: probir na granicama (testiranja, mjerenja temperature), selektivna ili opća zabrana putovanja, karantena za međunarodne putnike, praćenje putnika i sl. (66).

Tijekom pandemije mijenjale su se i preporuke o nošenju maski u zajednici – obvezno ili preporučeno, okolnosti u kojima se trebaju nositi kao i ciljane skupine za nošenje (45). Maske su jedna komponenta sveobuhvatnog paketa preventivnih mjera za ograničavanje širenja

SARS-CoV-2 (fizičko distanciranje, ventilacija, higijena ruku, respiratorna higijena i cijepljenje) (67). Upotreba medicinskih maski za lice za kontrolu izvora infekcije i osobnu zaštitu bila je indicirana, posebno tijekom razdoblja visokog prijenosa u zajednici i gdje je fizičko distanciranje teško ili nemoguće.

Prema zadnjim preporukama (veljača, 2022. godine) Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti u sredinama gdje je javnozdravstveni cilj smanjiti tekući prijenos COVID-19 u zajednici, nošenje maski za lice (tj. medicinska maska za lice ili pokrivalo za lice u zajednici) treba smatrati jednom od niza mogućih mjera u ograničenim javnim prostorima ili prenapućenim vanjskim okruženjima gdje fizičko distanciranje nije moguće. Dodatna je opcija korištenje maski za lice u samo određenim okruženjima kako bi se zaštitile osobe ranjive na tešku bolest COVID-19 – starije osobe i osobe s pridruženim zdravstvenim problemima. U ovom se slučaju, maske za lice mogu preporučiti i za ranjive osobe i osobe koje redovito s njima komuniciraju (68).

Različite zemlje koristile su mjere različito, sukladno procjenama nacionalnih zdravstvenih tijela. Brojna istraživanjima o učinkovitosti nefarmakoloških mjera bila su obilježena metodološkim razlikama, varijacijama u mjerenju ishoda i relativno niskim pridržavanjem mjera tijekom istraživanja (69,70). Smatra se da su nefarmakološke mjere usporile širenje SARS-CoV-2 u početnoj fazi pandemije i da su bile važne u odgovoru na pandemiju (71, 72). Zaključeno je da korištenje višestrukih preventivnih mjera intervencija za smanjenje rizika od infekcije SARS-CoV-2 djeluje sinergistički. Nijedna pojedinačna mjera nije savršena ili dovoljna za sprječavanje širenja SARS-CoV-2. Svaka mjera ima svoje inherentne slabosti ili ograničenja što može omogućiti prijenos virusa. Kada se nekoliko intervencija koristi zajedno te dosljedno i ispravno, potencijalne slabosti u bilo kojoj od njih trebale bi se nadoknaditi snagom druge (73, 74, 75).

Vlada je Republike Hrvatske u cijeloj zemlji, 16. ožujka 2020. godine, uvela mjere za kontrolu širenja virusa, uključujući svojevrsnu karantenu (ograničenje kretanja, školovanja i rada) (76). Mjere su se s vremenom mijenjale, sukladno epidemiološkoj situaciji, a detaljne preporuke vezane za zdravstvenu zaštitu, socijalnu skrb, obrazovanje, gospodarstvo i društvene djelatnosti, prelazak granice, vjerska okupljanja te opće upute redovito objavljivale na stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (45). Kad je proglašen kraj pandemije, u Hrvatskoj su ukinute protuepidemijske mjere u zajednici s revidiranim preporukama o cijepljenju protiv COVID-19.

U prosincu 2020. godine, uz nefarmakološke mjere prevencije, počelo je cijepljenje protiv COVID-19, najučinkovitija pojedinačna mjera za smanjenje rizika od teških ishoda bolesti.

Smanjenje broja oboljelih od teške bolesti COVID-19 sprječava ne samo smrtnu slučajevu, već i smanjuje broj bolničkih prijema, što posljedično manje opterećuje zdravstveno osoblje, zalihe i objekte te smanjuje utjecaj COVID-19 na zdravstvenu skrb vezanu za druge bolesti.

Cjepiva protiv COVID-19 razvijena su na nekoliko različitih platformi: mRNA (molekule glasničke ribonukleinske kiseline stanicama daju gensku uputu za stvaranje proteina šiljka), vektorska (upute za proizvodnju antigenskog proteina sadržane su u bezopasnom vektoru-adenovirusu), proteinska (sadrže dio proteina šiljka virusa SARS-CoV-2) te na osnovi inaktiviranog (mrtvog) virusa. Cjepiva odobrena u Europskoj uniji razvijena su na osnovi originalnog Wuanskog soja te varijanti Alpha, Beta i Omicron i njegovih podvarijanti (prilagođena cjepiva).

Baza dokaza o sigurnosti i učinkovitosti cjepiva kontinuirano se razvija s novim istraživanjima, uključujući istraživanja s prilagođenim cjepivima i novonastalim varijantama virusa. Bez obzira na uočenu smanjenu učinkovitost cjepiva vezanu za cirkulirajuću varijantu SARS-CoV-2, cjepiva su i dalje učinkovita protiv teških oblika COVID-19 i hospitalizacija (77).

Sustavni pregled Cochrane koji je uključio 40 randomiziranih kliničkih istraživanja i 12 različitih cjepiva protiv COVID-19 koja su objavljena u nepune prve dvije godine od početka cijepljenja, rezultirao je zaključkom da, u usporedbi s placebo, većina cjepiva smanjuje ili vjerojatno smanjuje broj oboljelih s laboratorijski potvrđenim COVID-19, a za neka postoje dokazi visoke sigurnosti da smanjuju tešku ili kritičnu bolest (78).

Kad se izdvojeno analizirala učinkovitost cjepiva u odnosu na varijante koje izazivaju zabrinutost, novija metaanaliza 57 istraživanja, pokazala je da je potpuno cijepljenje cjepivima protiv COVID-19 vrlo učinkovito protiv Alpha varijante, a umjereno učinkovito protiv Beta, Gamma i Delta varijanti. Docijepljivanje je učinkovitije protiv varijanti Delta i Omicron. Čini se da mRNA cjepiva imaju višu učinkovitost protiv Alpha, Beta, Gamma i Delta varijanti u odnosu na druga (79).

Rezultati tekućeg sustavnog pregleda ECDC-a pokazuju da je u vrijeme dominirajućeg Omicron VOC-a učinkovitost cjepiva u sprječavanju bilo kakve infekcije SARS-CoV-2 ili blage bolesti niska i kratkotrajna nakon primarne imunizacije, ali se može poboljšati docijepljivanjem. Učinkovitost je cjepiva protiv teške bolesti visoka i dugotrajna, posebno nakon docijepljivanja (68).

Dosadašnjim spoznajama, najboljim prediktorom zaštitnog imuniteta kod prethodno zaraženih ili cijepljenih osoba smatra se prisutnost SARS-CoV-2 neutralizirajućih protutijela u serumu. Kako vrijeme nakon cijepljenja prolazi, zaštita od infekcije slabi jer titar antitijela u serumu postupno opada. Međutim, može se obnoviti primjenom dopunskih doza cjepiva. Prirodne

infekcije izazivaju razine antitijela koje su niže u usporedbi s cijepljenjem. Međutim, prethodna infekcija SARS-CoV-2 smanjuje rizik od ponovne infekcije SARS-CoV-2 (80, 81). Nakon nekoliko godina cirkulacije SARS-CoV-2 u populaciji i dostupnog cjepiva, sve je više osoba steklo hibridnu imunost, tj. imunost koja se dobiva kombinacijom cijepljenja i najmanje jednom prethodnom infekcijom. Osobe s hibridnom imunosti pokazuju najvišu razinu i trajanje zaštite od ponovne infekcije, prijema u bolnicu i teške bolesti (81).

Preporuke za cijepljenje protiv COVID-19 u Hrvatskoj izdaje Hrvatski zavod za javno zdravstvo sljedeći preporuke ECDC-a. Strategija se cijepljenja u Hrvatskoj mijenjala i nadopunjavala ovisno o epidemiološkoj situaciji i rastućem znanju o virusu, bolesti i učinkovitosti cjepiva. Na osnovi istraživanja učinkovitosti cjepiva koja ukazuju na visoku razinu zaštite od hospitalizacije, teških oblika bolesti i smrti, HZJZ, iako je proglašen kraj pandemije, i dalje preporučuje cijepljenje određenim rizičnim skupinama – osobama starijima od 65 godina, korisnicima i radnicima domova za starije osobe i institucija za njegu kroničnih bolesnika, osobama smještenima u institucijama, bolesnicima s kroničnim bolestima, trudnicama i zdravstvenim radnicima (82).

1.5. Sport, posebno profesionalni nogomet, i pandemija COVID-19

Pandemija COVID-19 pogodila je sve segmente društva, uključujući i sport (83–86). Različitim protuepidemijskim mjerama, zaustavljeni su ili ograničeni mnogi aspekti života ljudi, a time i sport kao jedan od generatora društvenog i gospodarskog razvoja, bez obzira na njegovu razinu – profesionalnu, amatersku ili rekreativnu (87). To se posebno odnosilo na ograničavanje mogućnosti treniranja, otkazivanje/odgodu sportskih događaja, zabranu prisustvovanja navijača na natjecanjima uz ozbiljne financijske gubitke (88). Bilo je jasno da se virus ne može izbjeći, ali da se njegov utjecaj može reducirati, čak i u sportu. Stoga se, s vremenom, profesionalni sport nastavio uz primjenu specifičnih protuepidemijskih mjera. Kad su popustile protuepidemijske mjere, počela su se javljati prva grupiranja infekcije COVID-19 u sportskim klubovima (10). Profesionalni su sportaši nastavili putovati unutar zemlje i u inozemstvo radi treninga i natjecanja te su dopušteni sportski događaji kontinuirano predstavljali rizik od obolijevanja, uglavnom zbog poteškoća u održavanju fizičke distance (89).

O nastavku i načinu funkcioniranja profesionalnog nogometa tijekom pandemije COVID-19 dosta se raspravljalo, a vlade i njihova upravna tijela diljem su svijeta provodila različiti opseg mjera kako bi osigurala siguran nastavak nogometnih natjecanja (60, 90, 91).

Nekoliko je istraživanja analiziralo utjecaj COVIDA-19 na nogometaše, uključujući infektivni i imunološki status profesionalnih nogometaša, klupskog osoblja i drugih dionika nogometne lige (60,92,93). Pokazalo se da je klinička prezentacija COVID-19 kod nogometaša i drugih profesionalnih sportaša većinom bila blaga, bez potrebe za hospitalizacijom, često i asimptomatska. Međutim, uočilo se da i u profesionalnih sportaša infekcija može rezultirati s teškim akutnim i kroničnim zdravstvenim posljedicama (94). Samo je mali dio sportaša iskusio prolongirane simptome tijekom oporavka od bolesti, većinom blage naravi, koji su, međutim, mogli utjecati na odluku o vremenu povratka u punu formu (94–98).

Potencijalno opasne komplikacije poput miokarditisa, zabilježene u sportaša, predstavljale su značajan zdravstveni rizik, osobito kod povratka ozbiljnijoj razini vježbanja i tjelesne aktivnosti. Stoga je ključna uloga sportske medicine bila osmisliti i provoditi smjernice za siguran povratak igrača u igru nakon preboljenja COVID-19 (99).

Naime, profesionalni su sportaši specifična populacijska podskupina koja mora imati odlične psihofizičke sposobnosti i zdravstveno stanje kao preduvjet za bavljenje natjecateljskim sportom. Neka rana pandemijska istraživanja infekcija u sportaša, ukazivala su na mogućnost nastanka srčanih komplikacija koje je potrebno pomno pratiti (95, 100). Druga su, pak, rezultirala različitim zaključcima. Dva su velika provedena istraživanja, koja su uključila 789 zaraženih sportaša Sjevernoameričke lige i 3018 njihovih kolega, mahom prikazala pojavnost COVID-19 kao blaže infekcije s potpunim oporavkom, a učestalost je miokarditisa/perikarditisa bila niska (0,6% i 0,7%) (101,102). Međutim, zabilježena je i prisutnost određenih simptoma kod nekih sportaša poput kašlja, umora i tahikardije tjednima, pa čak i mjesecima nakon početne infekcije COVID-19, što je također uočeno u općoj populaciji (99).

Za razliku od brojnih istraživanja COVID-19 u općoj populaciji, postoji ograničen broj istraživanja fokusiranih na infekciju među profesionalnim nogometašima te utjecaju na njihove motoričke sposobnosti (103, 104). U vrijeme provođenja ovog istraživanja, mnoga pitanja o tome kako virus utječe na zdravlje sportaša nisu bila u potpunosti odgovorena te su svi podatci i praćenja sportaša u pandemiji bili od iznimne koristi kako bi se igrače moglo što prije vratiti redovnom režimu treninga uz minimalne zdravstvene rizike. Prethodna su istraživanja uglavnom bila usmjerena na performanse sportaša nakon razdoblja karantene (*lockdown*) (105, 106) i rezultirala su različitim zaključcima. Pokazalo se da je među igračima, u vodećoj poljskoj nacionalnoj nogometnoj ligi, nakon razdoblja karantene došlo do značajnog pada u trčanju visokog intenziteta i prijeđenoj udaljenosti po utakmici ali u Njemačkoj, nisu utvrđene značajne razlike (106). Slično je istraživanje provedeno u najvećoj nogometnoj ligi u Španjolskoj te se

pokazalo da su motoričke performanse bile bolje u razdoblju prije COVID-19, ali su u razdoblju nakon COVID-a zabilježene povećane vrijednosti ubrzanja/min i usporavanja/min (105). Autori su ove nalaze pripisali prenatrpanom rasporedu utakmica.

Malo je istraživanja analiziralo utjecaj infekcije COVID-19 na kardiorespiratorni sustav sportaša (107, 108). Jedno takvo istraživanje, provedeno među odbojkašicama, pokazalo je da je plućna funkcija nakon infekcije COVID-om bila oko 80% od predviđene vrijednosti za svakog od sudionika iako elektrokardiografija nije pronašla znakove ishemija, aritmije ili abnormalnosti provođenja ili repolarizacije (108). Autori su zaključili da su promatrani sportaši iskusili tipične posljedice propuštanja treninga određeno vrijeme. U istraživanju provedenom na 26 olimpijskih sportaša koji su preboljeli COVID-19 s blagim ili umjerenim simptomima, magnetska rezonancija (MR) nije pronašla nijedan akutni miokarditis, ali je pet ispitanika (19%) imalo neku vrstu srčane abnormalnosti, od čega su četiri sportaša imala granične znakove izoliranog edema miokarda a jedan je imao neishemijsko kasno povećanje gadolinija s pleuralnim i perikardijalnim izljevom (107).

U kontekstu obolijevanja profesionalnih sportaša od COVID-19, pojavila su se tri glavna izazova – rizik od bolesti, rizik od provođenja restriktivnih mjera i rizik oporavka. Kod prvog izazova nužno je definirati i razlikovati klinički „rizik“ akutne bolesti te pravodobno uočiti ozbiljne patološke promjene poput srčanih bolesti. Drugo, potrebno je utvrditi koje su restriktivne mjere potrebne, misleći pritom na privremene zabrane fizičke aktivnosti, odnosno njena smanjivanja ili modifikacije. Treće, potrebno je pratiti oporavak te pravodobno uočiti postoje li kod sportaša i nakon preboljenja prolongirani simptomi (109). Stoga su, vezano za infekciju sa SARS-CoV-2 u profesionalnih sportaša, pa tako i nogometaša, ključna pitanja bila kad je pravo vrijeme za siguran povratak treningu visokog intenziteta i natjecanjima nakon bolesti i postupak koji pritom treba slijediti.

Iako nisu savršeni alati, povijest bolesti, anamneza i fizikalni pregled koji uključuje 12-kanalni EKG predstavljaju osnovni probir koji će upozoriti na kardiovaskularni rizik – najčešće na upalu miokarda (npr. inverzija T-vala ili nove promjene u ST segmentu). Navedeni su alati korisni u identifikaciji onih sportaša koji zahtijevaju dodatno testiranje i medicinsku skrb prije povratka u igru (96, 109–111).

Brojna su istraživanja pokušala procijeniti pojavnost i važnost post-COVID miokarditisa te razviti protokole povratka u igru (RTP – engl. *Return To Play*). Općenito, protokol povratka u igru treba biti pažljivo izbalansiran s obzirom na moguće zdravstvene posljedice COVID-19, uključujući i rizik od ozljeda nakon prisilnog odmora.

U početku pandemije, medicinska društva i sportske organizacije, preporučile su različite protokole bez općeg konsenzusa koji su rezultirali proturječnim informacijama i preporukama za medicinske stručnjake koji skrbe o zdravlju sportaša (100). Uloga klupskih liječnika time je opterećena novim odgovornostima, ne samo praćenjem rizika od izlaganja i infekcije sportaša, nego i posebnom brigom i nadzorom sportaša sa simptomima COVID-19 te protokolom povratka u igru za one koji se oporavljaju od bolesti (112).

RTP za profesionalne nogometaše uslijedio je nakon prisilne izolacije, individualne ili grupne, kakva dotada nije bila zabilježena (113). Vezano za to, postavilo se pitanje kada će se i kako nogometaši vratiti u adekvatni trenažni proces, ali sa što manjim gubitkom fizičke spremnosti. Preporuke medicinskih društava razlikovale su se, primjerice, u duljini trajanja izolacije ili razdoblja oporavka (7 do 14 dana) u asimptomatskih sportaša i potrebi za opsežnom stratifikacijom kardiovaskularnog rizika, uključujući elektrokardiogram (EKG) u mirovanju/tjelovježbi, transtorakalni ehokardiogram (TTE), magnetsku rezonanciju srca i praćenje razine troponina, uključujući povijest bolesti i fizički pregled ovisno o kliničkom tijeku bolesti (10).

Na početku pandemije COVID-19, smjernice su mahom preporučivale opsežne pretrage svih zaraženih profesionalnih sportaša nakon oporavka od COVID-19. Međutim, s vremenom se pokazalo da je to nepotrebno i skupo. Umjesto toga, utvrđeno je da treba pomno obraditi samo one igrače s teškom kliničkom slikom, sportaše s trajnim ili dugotrajnim simptomima ili one koji od ranije imaju neke kardiovaskularne rizike. Svi su protokoli utvrdili da je najbolji postupni RTP uz liječnički nadzor (114–116). Čini se da klinički tijek, osobito s prisustvom umora, utječe na trajanje oporavka. Vježbanje se ne smije nastaviti ako igrač i dalje ima simptome, tj. perzistentnu vrućicu, dispneju u mirovanju, kašalj, bol u prsima ili palpitacije.

Provedena istraživanja među populacijom profesionalnih igrača nogometa u Rusiji koji su preboljeli COVID-19 u asimptomatskom ili blagom obliku, pokazala su kako ne postoji potreba smanjivanja fizičke aktivnosti nakon oporavka kao ni potreba produljenja vremena vraćanja u prvobitnu formu (117). Ipak, prema istraživanju Hulla i sur. iz Ujedinjenog Kraljevstva, obrazac kliničke slike i trajanje COVID-19 simptoma kod profesionalnih elitnih sportaša bili su slični kao u općoj populaciji. Pokazalo se da se četvrtina zahvaćenih sportaša vratila u punu formu tek 28 dana nakon početka simptoma bolesti. U istom je istraživanju prisutnost kliničkih simptoma vezanih za donji respiratorni trakt bila povezana s duljim trajanjem bolesti i odgađanjem povratka u punu formu (96). Iako je većina profesionalnih sportaša tijekom pandemije preboljela blagi oblik COVID-19 bez komplikacija i potrebe za hospitalizacijom, manji broj ih je prijavio perzistentne/rezidualne simptome i to nekoliko tjedana do mjeseci

nakon oboljenja. Ti su simptomi uključivali kašalj, tahikardiju i ekstremnu iscrpljenost. Njih su većinom prijavljivali sportaši kojima je COVID-19 zahvatio donji respiratorni trakt.

Kad je ovo istraživanje započeto, mali je broj drugih istraživanja proučavao utjecaj COVID-19 infekcije na fizičku sposobnost sportaša (97, 107, 108) unatoč važnosti takvih informacija. Nijedno istraživanje nije analiziralo utjecaj infekcije COVID-19 na performanse sportaša na terenu. Do ovog istraživanja nije bilo spoznaja kako različite zabrinjavajuće varijante virusa utječu na kliničku sliku te trkačke sposobnosti inficiranih igrača u stvarnom sportskom okruženju. U pretraženoj literaturi primjetno je orijentiranje istraživanja vezanih uz COVID-19 među sportašima najviše u prisutnim simptomima ili broju zaraženih u klubovima/ligama (118, 119), ali nedostajali su podatci o načinu širenja virusa i nastanku grupiranja. Također, u Hrvatskoj se dosada nije uopće istraživala pojavnost COVID-19 vezana za sportska okruženja za koja su postojale nacionalne smjernice koji bi spriječile i suzbile širenje infekcije.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi obilježja COVID-19 među igračima istog nogometnog kluba u dvije nogometne sezone – Sezona 1 (2020./2021.) i Sezona 2 (2021./2022.) s različitim dominantnim varijantama virusa SARS-CoV-2 koji se odnose na:

- dinamiku zaražavanja
- kliničku prezentaciju infekcije i vodeće simptome
- broj dana bez fizičke aktivnosti i brzinu povratka u punu formu nakon izolacije
- prisutnost simptoma mjesec dana od početka infekcije
- kliničku evaluaciju inficiranih igrača nakon izlaska iz izolacije.

2. Prikazati način širenja infekcije koji je doveo do grupiranja.

3. Izmjeriti trkačke sposobnosti (engl. *Match Running Performance* MRP) igrača u dvije nogometne sezone.

2.2. Hipoteze

1. COVID-19 će se u ispitivanoj populaciji profesionalnih nogometaša manifestirati sličnom kliničkom slikom kao i u općoj populaciji mladih zdravih osoba, odnosno blagom, samolimitirajućom infekcijom.

2. Različite dominantne zabrinjavajuće varijante SARS-CoV-2 imat će različiti utjecaj na kliničku prezentaciju bolesti kao i na trkačke sposobnosti nogometaša.

3. Razlozi grupiranja infekcije uglavnom će biti posljedica nedovoljnog pridržavanja mjera sprječavanja i suzbijanja širenja infekcije.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etička načela

Istraživanje je provedeno prema smjernicama Helsinške deklaracije i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (broj odobrenja: 2181-103-01-22-1, 1. lipnja 2022. godine).

3.2. Ustroj istraživanja

U ovom su opazajnom istraživanju uključeni igrači istog prvoligaškog nogometnog kluba iz Splita u dvjema uzastopnim nogometnim sezonama za vrijeme pandemije COVID-19. Istraživanje je započelo tijekom protuepidemijske intervencije pristupnice, epidemiologinje Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, koja je epidemiološki nadzirala slučajeve COVID-19 u sportskim klubovima. Nakon pojave prvog grupiranja COVID-19 među igračima kluba i epidemiološkog postupanja pristupnice, dogovoren je nastavak praćenja ispitanika tijekom dvije nogometne sezone kao osmišljena rutina za potrebe znanstvenog istraživanja. Početno mjerenje trkačkih sposobnosti igrača obavljeno je u cijeloj momčadi i prije pojave prvog grupiranja infekcije. Pristupnica je epidemiološki nadzirala pojavu novih infekcija u suradnji s liječničkim timom nogometnog kluba dok su trkačke sposobnosti igrača pratili stručnjaci Kineziološkog fakulteta u Splitu.

Istraživanje je provedeno u suradnji nekoliko ustanova: Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Hrvatskog nogometnog kluba Hajduk, Kineziološkog fakulteta Split i Sveučilišta u Splitu. Stručnjaci različitih profila, iz domene svojih kompetencija, sudjelovali su u istraživanju; liječnici (epidemiolozi, specijalist medicine rada i sporta, traumatolozi, fizijatri, specijalisti javnog zdravstva, mikrobiolozi), laboranti, medicinska sestra/tehničar, kineziolozi te statističar.

3.3. Ishod istraživanja

1. Razlike u pojavnosti COVID-19 u dvije nogometne sezone s različitim dominantnim varijantama SARS-CoV-2 u odnosu na broj inficiranih igrača tijekom sezone, reinfekcije, broj grupiranja infekcije, kliničke prezentacije infekcije (simptomatska/asimptomatska), vodeće simptome bolesti, broj simptoma, broj dana bez fizičke aktivnosti i broj dana potreban za povratak u punu formu.

2. Epidemiološka analiza nastanka grupiranja infekcije.

3. Razlike u MRP-u prije i poslije infekcije te između inficiranih i neinficiranih igrača u obje sezone.

3.4. Ispitanici

Istraživanje se provelo tijekom dvije profesionalne nogometne sezone – 2020./2021. (Sezona 1) i 2021./2022. (Sezona 2). Prva je sezona trajala od 13. kolovoza 2020. godine do 22. svibnja 2021. godine, a druga od 17. srpnja 2021. godine do 21. svibnja 2022. godine.

Istraživanje je obuhvatilo zdrave muške ispitanike koji profesionalno igraju nogomet u istom nogometnom klubu koji se natječe u Prvoj hrvatskoj nogometnoj ligi. U prvoj je sezoni u klubu takvih igrača bilo ukupno 47, a u drugoj 33.

Kriteriji su uvrštenja u istraživanje bili: aktivno sudjelovanje u nogometu najmanje 10 godina i profesionalni status u momčadi. Kriteriji su isključenja bile: mišićno-koštane ozljede i bolesti koje nisu COVID-19 (definiralo medicinsko osoblje tima).

Igrači su u svakoj sezoni bili podijeljeni u dvije podskupine na temelju rezultata amplifikacije nukleinske kiseline SARS-CoV-2 metodom RT-PCR na pozitivne (inficirane) i negativne (neinficirane).

Trkačke su se sposobnosti mjerile u onih inficiranih igrača koji su sudjelovali u barem jednoj utakmici (minimalno 60 minuta) u razdoblju od mjesec dana prije postavljanja dijagnoze COVID-19 i barem jednoj utakmici (minimalno 60 minuta) najmanje mjesec dana nakon povratka u igru poslije izolacije zbog COVID-19. Inficirani su igrači bili izolirani sukladno važećim nacionalnim smjernicama koje su se vremenom mijenjale. Nakon izlaska iz izolacije, klupski su liječnici medicinski evaluirali igrače te su proveli protokol povratka u igru od jednog do četiri tjedna sukladno objavljenim preporukama (120, 121) prije nastavka treniranja s ostatkom tima. RTP se temeljio na individualnom pristupu, odnosno igrači su individualno vježbali s kondicijskim trenerima kluba. Naglasak je prvenstveno bio stavljen na izdržljivost i snagu, nedvojbeno smanjenima zbog dugog razdoblja netreniranja ili ograničenosti na treniranje kod kuće (122, 123). Za inficirane je asimptomatske igrače organiziran trening kod kuće, praćen online video pozivom. Trening je uključivao lagane vježbe snage i kardio vježbe. Stoga su RTP treninzi obično uključivali trčanje i tehničke vježbe kojima je cilj poboljšanje aerobnih i anaerobnih kapaciteta i tehničkih vještina.

Naime, na temelju smjernica Elliota i sur., igrači su započeli laganim aerobnim vježbama koje su se postepeno povećavale do anaerobnih vježbi visokog intenziteta (120). Kao posljedica

toga, kada su se igrači vratili na službene utakmice, njihova aerobna i anaerobna izdržljivost najvjerojatnije je bila na razini prije bolesti.

Od igrača koji nisu bili inficirani, za uključenje se tražilo da nemaju nikakvu drugu bolest ili stanje koje bi ih spriječilo da treniraju ili se natječu dulje od 10 dana (20 dana kumulativno tijekom polusezone) te su trebali sudjelovati u 60 minuta igre u najmanje dvije utakmice tijekom prve polovice sezone.

Pozicija vratara bila je dodatni kriterij isključenja samo za mjerenje trkačkih sposobnosti bez obzira na rezultate PCR testa na SARS-CoV-2.

3.5. Postupci

3.5.1. Testiranje na SARS-CoV-2 metodom RT-PCR

Zdravstveno je osoblje, sukladno smjernicama za uzorkovanje, za testiranje uzelo brisove nazofarinksa i orofarinksa igrača (124, 125). Mikrobiološka je analiza uzoraka provedena u ovlaštenim mikrobiološkim laboratorijima metodom RT-PCR na SARS-CoV-2.

Igrači nisu imali obvezu rutinskog testiranja tijekom sezone ili prije utakmica, bilo klupskih, ili u organizaciji Hrvatskog nogometnog saveza. Igrači su bili testirani nakon pojave simptoma i tijekom epidemiološkog istraživanja grupiranja bolesti kad se testirao cijeli tim. Testiranje je indicirao klupski liječnik ili epidemiolog te se nije ponavljalo za neinficirane igrače, osim u slučaju pojave simptoma. Inficiranim se igračem definirao svaki igrač koji je zadovoljio laboratorijske kriterije za potvrđeni slučaj COVID-19 (otkrivanje ribonukleinske kiseline SARS-CoV-2 u kliničkom uzorku pomoću testa amplifikacije nukleinske kiseline) bez obzira na prisutnost simptoma (126). Igračima koji su imali pozitivan test, a nisu imali simptome, nije se ponavljao test da bi se isključila eventualna prolazna kolonizacija gornjeg dišnog sustava zbog velikog opterećenja zdravstvenog sustava testiranjima te su se i takvi igrači smatrali inficiranim.

U ovom su se istraživanju koristili podatci o dominantnim varijantama virusa SARS-CoV-2 izoliranim na nacionalnoj razini sekvenciranjem genoma SARS-CoV-2. Strategiju i selekciju uzoraka za reprezentativno uzorkovanje proveo je Hrvatski zavod za javno zdravstvo prema smjernicama Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti za praćenje razine cirkulacije varijanti na nacionalnoj razini. Uzorci su ispitanika iz ovog istraživanja bili uključeni u selekciju uzoraka za sekvenciranje genoma na nacionalnoj razini sukladno smjernicama uzorkovanja (127).

3.5.2. Epidemiološko anketiranje

Epidemiološko anketiranje provelo se prema strukturiranom upitniku za prijavu slučaja COVID-19 Svjetske zdravstvene organizacije (128). Taj se upitnik koristio za praćenje svih inficiranih osoba u Hrvatskoj pa i za inficirane igrače ovog kluba i prije pojave prvog grupiranja kad su se anketirali sporadični slučajevi.

Upitnik je sadržavao: osnovne informacije o bolesniku (datum rođenja, spol, mjesto gdje je infekcija dijagnosticirana i prebivalište bolesnika), kliničke informacije (simptomatska /asimptomatska infekcija, datum početka simptoma, hospitalizacija da/ne, datum hospitalizacije, naziv bolnice, ventilacija da/ne, datum smrti, datum otpusta iz bolnice), simptomi da/ne (povišena temperatura, zimica, malaksalost, umor, kašalj, grlobolja, glavobolja, curenje/začepljenost nosa, kratkoća daha, poremećaji probave, glavobolja, bol u mišićima i zglobovima, ostalo – gubitak njuha, gubitak okusa, kašalj, kihanje, poremećaji mokrenja, gubitak težine, nesanica i drugo – specificirano), podležeća stanja i komorbiditeti da/ne (kardiovaskularne bolesti, dijabetes, jetrene bolesti, kronične neurološke ili neuromuskularne bolesti, imunodeficijencija, bubrežna bolest, kronična plućna bolest, maligna bolest), izloženost i putovanja 14 dana prije pojave simptoma (ili pozitivnog testa kod asimptomatske osobe), (putovanje da/ne, zemlja i grad putovanja, datum odlaska s destinacije putovanja), odlazak u zdravstvene ustanove unutar 14 dana prije pojave simptoma, bliski kontakt s vjerojatnim ili potvrđenim slučajem COVID-19 unutar 14 dana prije pojave simptoma, identifikacija kontakta, mjesto izloženosti, laboratorijske informacije (naziv laboratorija, vrsta testa, datum testa).

Upitnik je dopunjen pitanjima o cijepljenju i postojanju simptoma mjesec dana nakon početka bolesti koji su za potrebe ovog istraživanja definirani kao prolongirani simptomi. Zabilježilo se jesu li inficirani igrači dio grupiranja infekcije. U otvorenom dijelu upitnika postavila su se detaljnija pitanja vezana uz okolnosti nastanka grupiranja infekcije sukladno procjeni nadležnog epidemiologa (pristupnice). Svako se uočeno grupiranje infekcije među igračima u promatranom razdoblju detaljno opisalo. Grupiranje COVID-19 definirano je kao dva ili više laboratorijski potvrđenih COVID-19 slučajeva među igračima s početkom bolesti (ili ako su asimptomatski s pozitivnim rezultatom testa) unutar 14 dana, a koji su epidemiološki povezani s predmetnim nogometnim klubom (129).

Igrači su anketirani nakon pozitivnog testa i ponovno, mjesec dana nakon, dodatnim pitanjima o broju dana bez tjelesne aktivnosti (za vrijeme i nakon izolacije) i samoprocijenjenom broju dana do povratka u punu formu nakon završetka izolacije. Ta su se pitanja testirala na jasnoću

i dosljednost na nekoliko sudionika te se sukladno modificirala. Epidemiološki su se podaci prikupili za sve inficirane igrače.

3.5.3. Klinička evaluacija inficiranih igrača

Kako nisu postojale službene smjernice Hrvatskog nogometnog saveza za kliničku evaluaciju inficiranih igrača nakon izlaska iz izolacije, ista su napravljena prema procjeni klupskih liječnika i dostupne stručne literature vezane za preporuke procjene kardiorespiratornog statusa igrača nakon infekcije (110, 120).

Inficirane su igrače nakon izlaska iz izolacije pregledali klupski liječnici. Pregled je obuhvaćao uzimanje anamneze, fizikalni pregled, mjerenje perifernog krvnog tlaka, 12-kanalni elektrokardiogram te laboratorijske pretrage krvi.

Fizikalni je pregled obuhvatio klinički pregled vidljivih sluznica i kože, auskultaciju srca i pluća, palpaciju trbuha i neurološki status.

Laboratorijske su pretrage krvi sadržavale: kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom – metabolički panel (glukoza u krvi, kreatinin, urea, urati, bilirubin, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gamma glutamil transferaza, alkalna fosfataza, natrij, kalij, kalcij, željezo, ukupna sposobnost vezivanja željeza i nezasićeni kapacitet vezivanja željeza), lipidni panel (kolesterol, trigliceridi, lipoproteini visoke i niske gustoće) i pregled urina test trakom.

Dodatna se klinička evaluacija inficiranih igrača (RTG prsnog koša, pregled kardiologa, ergometrija, ultrazvuk srca, ultrazvuk abdomena) provela sukladno odluci klupskih liječnika.

U sezoni 2, odlukom klupskih liječnika, uz navedenu kliničku evaluaciju, svim su se inficiranim igračima nakon izlaska iz izolacije izmjerili markeri upale (C-reaktivni protein, D-dimer, test visoko osjetljivog troponina i N-terminalni moždani natriuretski peptid). Sve je inficirane igrače pregledao kardiolog uz 12-kanalni elektrokardiogram i ultrazvuk srca. Ergometrija je rađena prema preporuci kardiologa.

3.5.4. Mjerenje trkačkih sposobnosti

U obje se sezone provelo isto mjerenje trkačkih sposobnosti globalnim položajnim sustavom (engl. *Global Positioning System* – GPS), uređajem frekvencije uzorkovanja od 10 Hz (Vector S7, 180 Catapult, Catapult Sports Ltd., Melbourne, Australija). Valjanost i pouzdanost ovih je uređaja potvrđena u drugim istraživanjima (130, 131). U mjerenje su uključene sljedeće

motoričke performanse: ukupna prijeđena udaljenost (m), prijeđena udaljenost pri različitim brzinama – trčanje niskog intenziteta (<14,3 km/h), trčanje (14,4 – 19,7 km/h), trčanje visokog intenziteta (>19,8 km/h), trčanje velikom brzinom (19,8 – 25,1 km/h) i sprint (>25,2 km/h), ukupna ubrzanja i usporavanja ($\geq \pm 0,5 \text{ m/s}^2$) i ubrzanja i usporavanja visokog intenziteta ($> \pm 3 \text{ m/s}^2$).

MRP se mjerio samo onim igračima koji su ispunili navedene kriterije sudjelovanja/isključenja. Za inficirane se igrače MRP mjerio prije i poslije infekcije. U analizi trkačkih su sposobnosti prije infekcije uključene sve utakmice koje je inficirani igrač odigrao mjesec dana (30 dana) prije infekcije. Analiza je trkačkih sposobnosti nakon infekcije obuhvatila sve utakmice odigrane mjesec dana od izlaska iz izolacije.

Kod neinficiranih se igrača MRP analizirao u utakmicama prve polusezone (one koje su igrali minimalno 60 minuta). Standard od 60 minuta po utakmici (2/3 trajanja utakmice) određen je sukladno preporuci često citiranog istraživanja (132).

Epidemiološki i klinički su podatci prikupljeni za inficirane igrače u obje sezone, ali trkačke su se performanse mjerile samo onim inficiranim igračima koji su zadovoljili navedene kriterije isključenja/uključenja.

3.5.5. Statistički postupci

Korištene su deskriptivne statističke metode, učestalosti i srednje vrijednosti za opis skupova podataka. Kolmogorov-Smirnov test korišten je za test normalnosti distribucija varijabli. Za normalno distribuirane varijable (MRP) izračunati su srednja vrijednost i standardna devijacija. Za kategorijske varijable (prevalencije COVID-19 pozitivnih nalaza) podatci su prikazani kao frekvencije i postotci. Kod ordinarnih su varijabli izračunati medijani s interkvartilnim rasponom (IRQ).

Podatci iz dvije sezone smatrani su dvama neovisnim skupovima podataka. Većina je igrača bila različita u dvjema sezonama. Sukladno spoznaji da imunitet nakon oporavka od infekcije nije trajan ili doživotan, odlučilo se zanemariti utjecaj prebolijevanja tijekom sezone 1.

χ^2 test neovisnosti korišten je kako bi se utvrdio ovisi li o sezoni broj zaraženih igrača, broj ponovnih infekcija, broj asimptomatskih igrača, broj prethodno zaraženih igrača i pojava abnormalnih laboratorijskih nalaza. Dvostrani t-test, uz pretpostavku nejednakih varijanci, korišten je za određivanje razlike u prosječnom broju prijavljenih simptoma po igraču među sezonama, razlike u prosječnom broju prijavljenih simptoma po igraču između prvi put zaraženih igrača i ponovno zaraženih, razlike u prosječnom samoprocijenjenom broju dana do

povratka u punu formu, između skupine s povišenom temperaturom kao prijavljenim simptomom i skupine bez nje, prosječnog broja dana za povratak u punu formu između igrača u sezoni 2 koji su prvi put zaraženi i onih koji su ponovno zaraženi.

T-test za nezavisne uzorke korišten je za usporedbu skupina inficiranih i neinficiranih igrača. Razlike u MRP-u unutar skupine inficiranih igrača procijenjene su t-testom za zavisne uzorke. Kako bi se utvrdile potencijalne razlike u trkačkim kapacitetima prije i poslije infekcije, kao i između grupa inficiranih i neinficiranih igrača, korištena je ANOVA za ponovljena mjerenja uz eta squared (η^2) za mjerenje jakosti efekta.

Broj je dana bez tjelesne aktivnosti podijeljen u tri skupine: 0 – 4 dana, 5 – 9 dana te 10 i više dana te je korišten χ^2 test neovisnosti da se utvrdi ovisi li broj dana bez tjelesne aktivnosti o sezoni. Jednostavna je linearna regresija korištena za testiranje ovisi li broj dana bez tjelesne aktivnosti o broju simptoma. Samoprocijenjeni broj dana do povratka u punu formu podijeljen je u tri skupine: 0 – 7 dana, 8 – 14 dana te 15 i više dana. Kako bi se utvrdio ovisi li o sezoni samoprocijenjeni broj dana do povratka u punu formu, korišten je χ^2 test neovisnosti. Jednostavna linearna regresija korištena je za testiranje ovisi li samoprocijenjeni broj dana do povratka u punu formu o broju simptoma. Za mjeru jakosti efekta prikazan je R^2 uz linearnu regresiju i Cohenov D uz t-test. Kod MRP-a u skupini inficiranih igrača za procjenu jakosti efekta korištena je sljedeća kvalitativna opisna skala: < 0.02 = trivijalna, $0.2 - 0.6$ = mala, $> 0.6 - 1.2$ = srednja; $> 1.2 - 2.0$ = velika i > 2.0 jako velika) (133).

Vrijednost P manja od 0,05 prihvaćena je kao indikacija statističke značajnosti u svim testiranjima.

U statističkoj obradi podataka korišten je χ^2 online kalkulator na <https://www.statology.org/chi-square-test-of-independence-calculator>, StatSoft Statistica ver. 13.0 (Tulsa, OK, USA) i Microsoft Office Standard 2013 Excel software package.

4. REZULTATI

4.1. Obilježja infekcije sa SARS-CoV-2

Istraživanje je uključilo sve igrače iz obje promatrane nogometne sezone, u sezoni 2020./2021. (sezona 1) 47 igrača, u sezoni 2021./2022. (sezona 2) 31 igrač.

Tijekom sezone 1, 31 od 47 igrača (66%) pozitivan je na SARS-CoV-2, u sezoni 2 pozitivan je rezultat zabilježen u 16 od 31 igrača (51,6%) što se nije pokazalo statistički značajnim ($\chi^2 = 1,604$, $p = 0,205$). U prvoj je sezoni, jedan igrač prije početka nogometne sezone u svibnju 2020. godine bio prvi put pozitivan na SARS-CoV2 te se zatim ponovno zarazio u veljači 2021. godine. U drugoj je sezoni ukupno 15 igrača prethodno bilo inficirano ($\chi^2 = 24,516$, $p < 0,01$). Od njih 15, pozitivnih na SARS-CoV-2 u prethodnoj sezoni, šest je igrača tijekom druge sezone ponovno bilo pozitivno na RT-PCR testu. U sezoni 1, to je bio samo jedan igrač ($\chi^2 = 9,780$, $p < 0,01$) (Tablica 1).

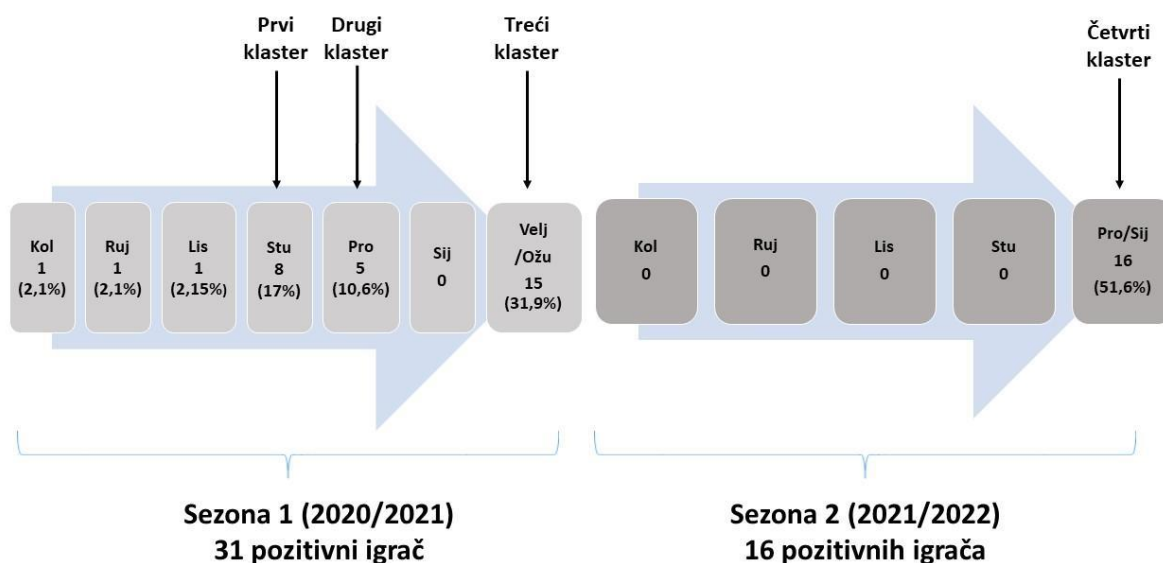
Tablica 1. Obilježja ispitanika

Igrači	Sezona 1 (2020./2021.) N (%)	Sezona 2 (2021./2022.) N (%)	χ^2 *	p*
Ukupni broj ispitanika	47	31		
Laboratorijski pozitivni	31 (66,0%)	16 (51,6%)	1,604	0,21
Raspon dobi u godinama (medijan)	18 – 40 (21)	17 – 37 (24)		
Prethodno zaraženi sa SARS-CoV-2	1 (2,1%)	15 (48,4%)	24,516	< 0,01
Reinficirani	1 (3,2%)	6 (37,5%)	9,780	< 0,01
Primarno cijepljenje protiv COVID-19	0	9 (29%)		

* χ^2 – hi-kvadrat test, p – nivo značajnosti

Na samom su početku prve sezone u kolovozu, rujnu i listopadu 2020. godine tri igrača bila inficirana kao sporadični slučajevi bez daljeg širenja unutar kluba. Tri su grupiranja infekcija primijećena tijekom zimskog razdoblja. Prvo je grupiranje uočeno od 5. do 11. studenog 2020. godine s osam pozitivnih igrača, drugo od 30. studenog do 8. prosinca 2020. godine s pet pozitivnih igrača, dok je u trećem grupiranju u veljači/ožujku 2021. godine bilo ukupno petnaest inficiranih igrača (Slika 1).

U drugoj je sezoni zabilježeno samo jedno grupiranje koje je nastalo u zimskim mjesecima (kraj prosinca – sredina siječnja) kad je inficirano 16 igrača, od kojih je šest bilo reinficiranih. Prijavljena su i dva slučaja probojnih infekcija.



Slika 1. Dinamika širenja virusa i broj inficiranih igrača tijekom dvije natjecateljske sezone

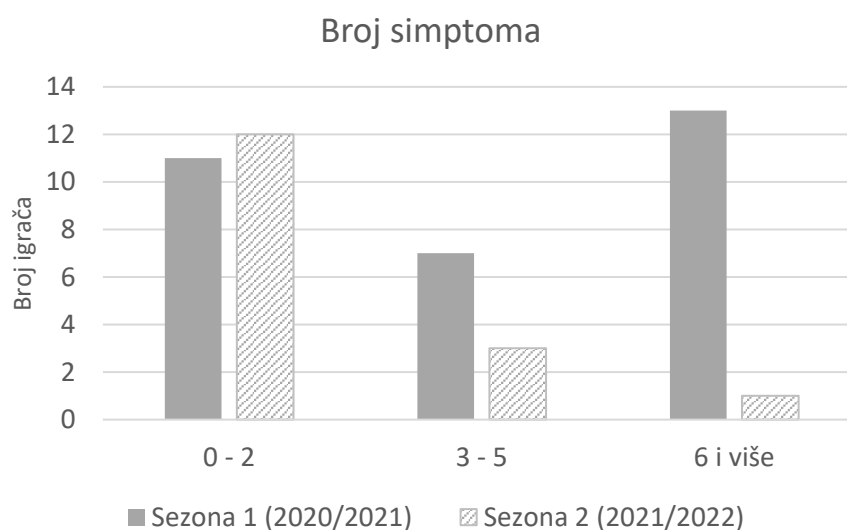
U prvoj je sezoni osam inficiranih igrača bilo asimptomatsko, za razliku od dva igrača u drugoj sezoni što nije bilo od statističke značajnosti ($\chi^2 = 1,116$, $p = 0,29$). Najčešći su simptomi u prvoj sezoni bili umor (61,3%), malaksalost (58,1%), povišena tjelesna temperatura (48,4%), glavobolja (45,2%) i gubitak njuha (41,9%). U drugoj su sezoni najčešći simptomi bili curenje/začepljen nos (50%), glavobolja (31,3%) i kašalj (31,3%), a povišena tjelesna temperatura zabilježena je kod samo jednog (6,1%) igrača. Nije bilo težih kliničkih slika koje bi zahtijevale bolničko liječenje ili specifično liječenje COVID-a 19. U obje sezone nisu zabilježeni srčani simptomi (Tablica 2.)

Tablica 2. Simptomi COVID-19 kod inficiranih igrača po sezonama

Simptom	Sezona 1 (2020. – 2021.)	Sezona 2 (2021. – 2022.)
	N=31 (%)	N=16 (%)
asimptomatski	8 (25,8%)	2 (12,5%)
povišena temperatura *	15 (48,4%)	1 (6,3%)
glavobolja	14 (45,2%)	5 (31,3%)
zimica	2 (6,5%)	0
gubitak njuha	13 (41,9%)	1 (6,3%)
gubitak okusa	12 (38,7%)	2 (12,5%)
umor	19 (61,3%)	2 (12,5%)
malaksalost	18 (58,1%)	2 (12,5%)
bol u mišićima i zglobovima	8 (25,8%)	1 (6,3%)
kašalj	9 (29,0%)	5 (31,3%)
curenje/začepljenost nosa	8 (25,8%)	8 (50,0%)
kratkoća daha	6 (19,4%)	0
kihanje	3 (9,7%)	0
poremećaji probave	4 (12,9%)	0
grlobolja	14 (45,2%)	3 (18,8%)
poremećaji mokrenja	2 (6,5%)	0
gubitak težine	4 (12,9%)	1 (6,3%)
nesanica	4 (12,9%)	0

* više od 37 °C

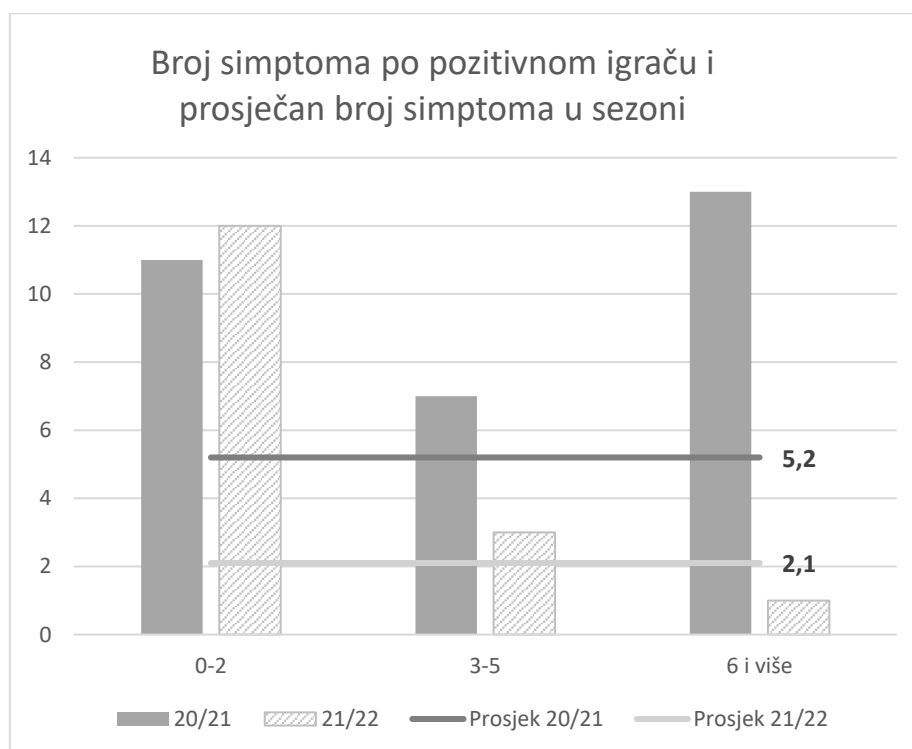
Većina je zaraženih igrača u prvoj sezoni imala šest ili više simptoma (41,9%) a u drugoj do dva simptoma (68,75%) (Slika 2).



Slika 2. Broj simptoma po igraču po sezonama

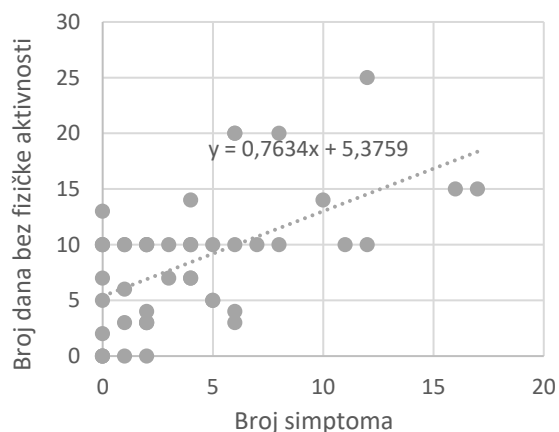
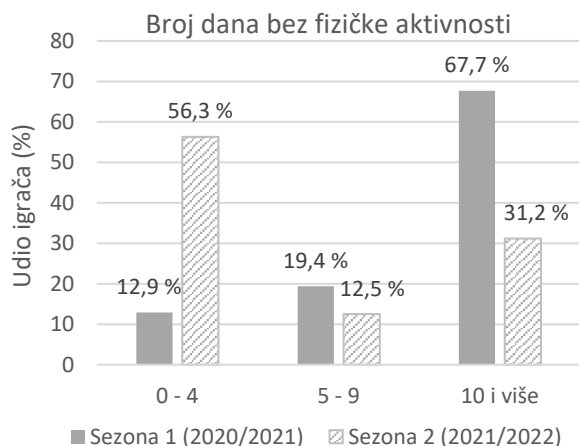
Utvrđena je statistički značajna razlika u prosječnom broju prijavljenih simptoma po igraču (5,2 simptoma u sezoni 1 u odnosu na 2,1 simptom u sezoni 2) ($t = 3,24$; $p < 0,01$) Cohenov $d = 0,8$ (Slika 3.).

Među pozitivnim igračima u drugoj sezoni nije utvrđena značajna razlika u prosječnom broju simptoma po igraču za one koji su bili zaraženi prvi put u odnosu na one koji su bili ponovno zaraženi ($t = 1,423$, $p = 0,18$). Srednja je vrijednost 2,9 simptoma za prvi put zaražene i 2,7 za ponovno zaražene igrače.



Slika 3. Prosječan broj simptoma po igraču po sezonama

Tijekom prve sezone, 67,7% pozitivnih igrača bilo je fizički neaktivno 10 ili više dana (prosječno 10,3 dana), a tijekom druge sezone većina pozitivnih igrača (56,3%) bila je fizički neaktivna četiri dana (prosječno 5,1 dan) što se pokazalo značajnom razlikom ($\chi^2 = 10,000$, $p < 0,01$) (Slika 4a.). Utvrđeno je da broj simptoma značajno predviđa broj dana bez tjelesne aktivnosti. Prilagođeni je regresijski model iznosio: $y = 0,7634x + 5,3759$. Ukupna je regresija bila statistički značajna ($R^2 = 0,3177$, $F(1, 45) = 20,9523$, $p < 0,01$) (Slika 4b.).



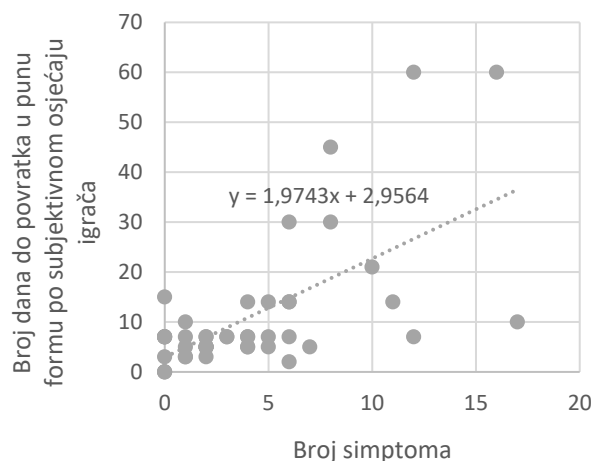
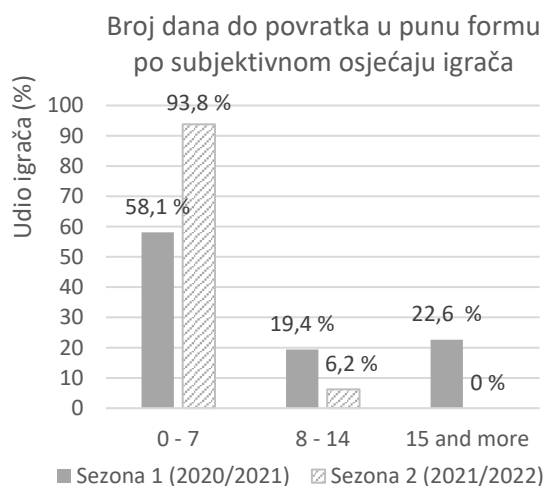
a)

b)

Slika 4. a) broj dana bez fizičke aktivnosti pozitivnih igrača

b) korelacija broja simptoma i broja dana bez fizičke aktivnosti

U sezoni 1, 58,1% je igrača procijenilo da im je trebalo do sedam dana za povratak u punu formu nakon završetka izolacije, isto je navelo 93,8% igrača u sezoni 2 ($\chi^2 = 6,744$; $p = 0,03$). U sezoni 1, 22,6% je igrača izjavilo da im je za povratak u punu formu trebalo 15 ili više dana. U sezoni 2 takvo razdoblje nije prijavio nijedan igrač (Slika 5a.). U sezoni 2 igrači koji su drugi put bili inficirani izvijestili su o značajno kraćem samoprocijenjenom povratku u punu formu (srednja vrijednost = 4,3 dana) uspoređujući ih s onima kojima je to bio prvi kontakt s virusom ($\bar{x} = 6,3$ dana) ($t = 2,197$, $p = 0,04$), Cohenov $d = 1,1$. Utvrđeno je da broj simptoma značajno predviđa samoprocjenu povratka u punu formu. Prilagođeni regresijski model bio je: $y = 1,9743x + 2,9564$. Ukupna je regresija bila statistički značajna ($R^2 = 0,3966$, $F(1, 45) = 29,577$, $p < 0,01$) (Slika 5b.).



a)

b)

Slika 5. a) broj dana do povratka u punu formu po subjektivnom osjećaju igrača

b) korelacija broja simptoma i samoprocijenjenog broja dana do povratka u punu formu.

Promatrali smo povezanost glavnih kliničkih simptoma (povišena tjelesna temperatura, umor/malaksalost i kašalj) i broj dana do povratka u punu formu (samoprocjena igrača).

Povišenu tjelesnu temperaturu imalo je 15 igrača u sezoni 1, a u sezoni 2 samo jedan je igrač imao povišenu temperaturu. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u broju dana do povratka u punu formu između skupine igrača koji su imali povišenu tjelesnu temperaturu (prosjek 19,0 dana) i skupine igrača koji nisu imali povišenu tjelesnu temperaturu (prosjek 6,9 dana) ($t\text{-test} = 2,42; p = 0,03$).

Umor i/ ili malaksalost imalo je 19 igrača u sezoni 1 i tri igrača u sezoni 2. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u broju dana do povratka u punu formu između skupine igrača koji su imali umor/malaksalost (prosjek 17,1 dana) i skupine igrača koji nisu imali umor/malaksalost kao simptom bolesti (prosjek 5,8 dana) ($t\text{-test} = 3,06; p < 0,01$).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju dana do povratka u punu formu između skupine igrača koji su imali kašalj (prosjek 15,3 dana) i skupine igrača koji nisu imali kašalj (prosjek 9,3 dana) ($t\text{-test} = 1,10; p = 0,29$).

Tablica 3. Razlike u glavnim kliničkim simptomima u odnosu na broj dana do povratka u punu formu igrača

Simptom		Prosjek broja dana do povratka u punu formu	p*
Povišena temperatura	da	19,0	0,03
	ne	6,9	
Umor/malaksalost	da	17,1	0,01
	ne	5,8	
Kašalj	da	15,3	0,29
	ne	9,3	

*p – nivo značajnosti

U prvoj je sezoni, od 31 inficiranog igrača, pet igrača imalo prisutan neki od simptoma (umor, malaksalost, kašalj) mjesec dana od početka bolesti, u drugoj sezoni nijedan igrač nije imao simptome pri ponovnom anketiranju mjesec dana od početka bolesti.

Uspoređujući broj dana do povratka u punu formu skupine igrača koji su imali prolongirane simptome (prosjek 25,6 dana) sa skupinom onih koji ih nisu imali (prosjek 11,7 dana), nije uočena statistički značajna razlika ($t = 1,41$; $p = 0,22$).

Nakon izlaska iz izolacije u sezoni 1, 25 od 31 igrača (80,60%) s pozitivnim RT-PCR nalazom pregledali su klupski liječnici. Igračima je napravljen fizikalni pregled s mjerenjem perifernog krvnog tlaka i 12-kanalni elektrokardiogram. Sukladno procjeni klupskih liječnika, 12 je igrača (s 5 i više simptoma, temperaturom iznad 38,5 duže od tri dana ili kašljem tijekom bolesti), upućeno na kardiološki pregled, ultrazvuk srca i ergometriju. Nalazi su bili uredni, osim što je ergometrija u dva igrača pokazala blaža odstupanja te je ponovljena tjedan dana kasnije i nalaz je bio uredan.

Standardne su laboratorijske pretrage krvi napravljene kod 25 igrača, 10 ih je imalo odstupanja od referentnih vrijednosti, ali bez kliničkog značaja. Najčešća odstupanja odnosila su se, u sezoni 1, na više vrijednosti sljedećih markera: AST (27,6%), CK (24,1%) i ALT (13,8%). Svi su navedeni laboratorijski parametri bili do maksimalno 10% iznad gornje granice referentnih vrijednosti.

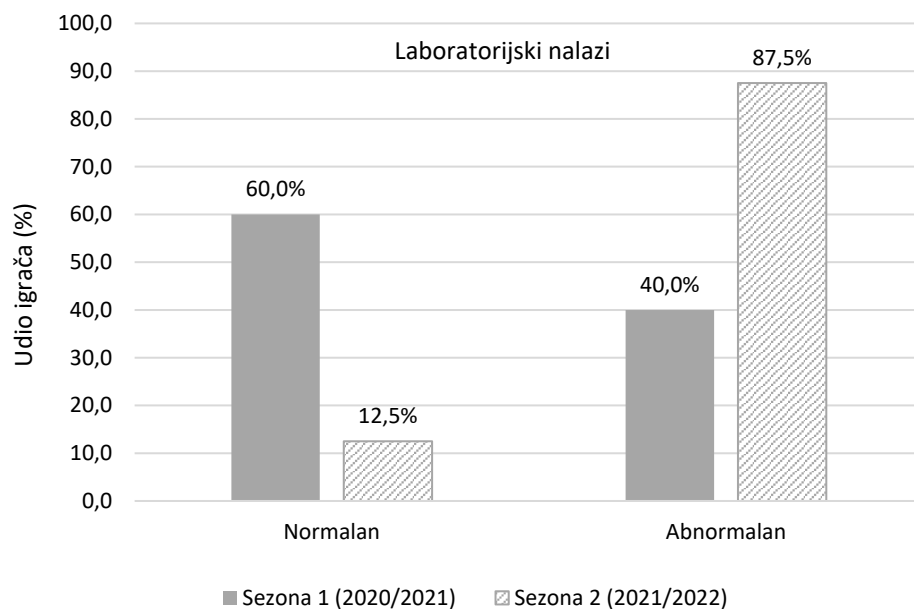
Jednom je igraču napravljen ultrazvuk abdomena zbog povišenih vrijednosti jetrenih enzima. Nalaz je bio uredan. RTG prsnog koša obavljen je kod tri igrača, nalaz je bio uredan.

U sezoni 2, pregledani su svi inficirani igrači, bez obzira na prisutnost simptoma. Uočena su laboratorijska odstupanja kod 14 od 16 (87,5%) inficiranih igrača što se pokazalo statistički značajnim ($\chi^2 = 9,069240$; $p < 0,01$) (Slika 6.). Najčešća su se odstupanja u sezoni 2 odnosila

na više vrijednosti sljedećih markera: CK (29,4%), Ca (23,5%), trombocita, željeza, TIBC i UIBC (po 17,6%). Svi su navedeni laboratorijski parametri bili do maksimalno 10% iznad gornje granice referentnih vrijednosti.

C-reaktivni protein, D-dimer, LDH, hs-tropinin i NT-proBNP mjereni su u inficiranih igrača u sezoni 2 te su bili unutar referentnih vrijednosti.

Kardiološkim pregledom i testovima (12-kanalni elektrokardiogram i ultrazvuk srca) nisu utvrđeni abnormalni nalazi kod testiranih igrača. Ergometrija je napravljena, po preporuci kardiologa, u 10 igrača koji su imali odstupanja laboratorijskih nalaza od referentnih vrijednosti te je nalaz bio uredan.



Slika 6. Udio inficiranih igrača s odstupanjima od referentnih vrijednosti laboratorijskih nalaza nakon izlaska iz izolacije

4.2. Grupiranja infekcije

Prvo je grupiranje zabilježeno od 5. do 11. studenog 2020. s osam pozitivnih igrača, a drugo od 30. studenog do 8. prosinca 2020. s pet pozitivnih igrača. Treće grupiranje u veljači/ožujku 2021. činilo je 15 zaraženih igrača (Slika 1).

Sva tri su grupiranja infekcije u sezoni 1 započela tijekom putovanja autobusom na gostujuće utakmice. Pojava prvog i drugog grupiranja (studen i prosinac 2020. godine) vezana je za jednodnevna putovanja u obližnji grad, udaljen sat vremena vožnje. Tijekom putovanja na utakmicu, jedan je od igrača bio u fazi inkubacije, bez simptoma. Na povratku kući, razvio je simptomatsku bolest. Epidemiološkim istraživanjima pokazalo se da su se zarazili igrači koji su u autobusu sjedili u njegovoj neposrednoj blizini, ispred njega, iza njega i sa strane. Također je utvrđeno da se tijekom putovanja nisu poštovale preporučene epidemiološke mjere (održavanje razmaka, nošenje maski u zatvorenom prostoru).

Treće grupiranje (veljača/ožujak 2020. godine) nastalo je tijekom višednevnog putovanja autobusom. Jedan je igrač imao grlobolju i temperaturu četiri dana prije putovanja. Testiran je RT-PCR testom na SARS-CoV-2 te je nakon dobivenog negativnog rezultata krenuo s momčadi na putovanje. Nakon dva su dana još dva igrača razvila simptome: bol u trbuhu i malaksalost. Igrači sa simptomima vraćeni su kući dok su ostali igrači nastavili putovanje, treniranje i igranje utakmice. Igrači koji su vraćeni kući odmah su po povratku testirani RT-PCR-om na SARS-CoV-2 te im je infekcija laboratorijski potvrđena. U međuvremenu su se kod još četvero igrača, koji su nastavili putovanje, pojavili simptomi. Po povratku su svi igrači i klupsko osoblje testirani. Oni s pozitivnim nalazima na RT-PCR testu stavljeni su u izolaciju, a svi ostali u samoizolaciju.

Uzročnik prvog i drugog grupiranja vjerojatno je Wuhanski soj SARS-CoV-2d, a treće je grupiranje uzrokovano varijantom Alpha B.1.1.7 koja je u to vrijeme bila dominantna na nacionalnoj razini (od veljače 2021.). (134). Uzorci su pozitivnih igrača iz trećeg grupiranja uključeni u sekvenciranje cijelog genoma kao dijelom praćenja varijanti virusa na nacionalnoj razini.

U sezoni 2, u razdoblju od 23. prosinca 2021. do 5. siječnja 2022., zabilježeno je jedno grupiranje s najvećim brojem zaraženih igrača, njih 16. Navedeno se grupiranje dogodilo u drugoj sezoni natjecanja i vjerojatno je započelo zbog izvan klupskih sportskih aktivnosti. Nekoliko je igrača kluba sudjelovalo na tradicionalnom novogodišnjem malonogometnom turniru koji se održavao tijekom nekoliko dana u zatvorenoj sportskoj dvorani uz prisustvo

velikog broja gledatelja. Razumno je pretpostaviti da su se igrači ondje zarazili jer su mnogi novi slučajevi COVID-19 među općom populacijom u Splitu i Splitsko-dalmatinskoj županiji anamnestički povezani s tim turnirom (neobjavljeni podatci Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti NZJZ SDŽ). Tijekom, i nakon turnira, igrači su sudjelovali u redovnim klupskim treninzima, neki od njih u inkubaciji. To je dovelo do širenja bolesti na druge igrače, uključujući i one koji su prethodno preboljeli COVID-19 (šest ih je ponovno zaraženo). Prijavljena su i dva pozitivna RT-PCR nalaza kod cijepljenih igrača. Uzorci su uključeni u sekvenciranje genoma te je u ovom grupiranju otkrivena Omicron B1.1.529. varijanta SARS-CoV-2. Ta je varijanta bila dominantna na nacionalnoj razini u vrijeme pojave četvrtog grupiranja, a vrhunac broja novih infekcija zabilježen je u trećem tjednu 2022. godine (135).

4.3. Trkačke sposobnosti

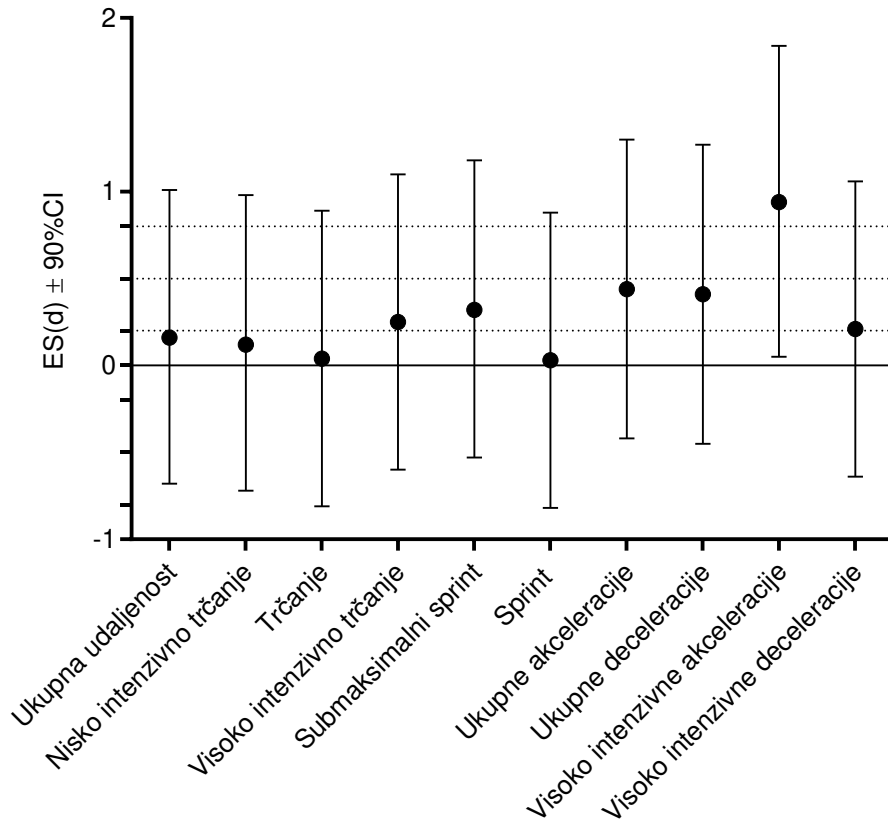
U sezoni 1 broj dana u kojima zaraženi igrači nisu trenirali s momčadi kretao se od 7 do 51 (medijan 12), a broj je dana u kojima zaraženi igrači nisu igrali utakmicu bio od 7 do 97 (medijan 13). Kad su se analizirale trkačke sposobnosti neinficiranih igrača i onih igrača koji su poslije inficirani sa SARS-CoV-2, pokazalo se da su potonji postigli veći broj ubrzanja visokog intenziteta od neinficiranih igrača ($t = 2,39, p < 0,03$). U tablici 4. prikazani su rezultati mjerenja trkačkih sposobnosti neinficiranih i inficiranih prije dijagnoze COVID 19.

Tablica 4. Trkačke sposobnosti neinficiranih i inficiranih igrača prije dijagnoze COVID-19 (Sezona 1)

Trkačke sposobnosti	Neinficirani igrači		Inficirani igrači (prije infekcije)		T-test	
	srednja vrijednost	SD*	srednja vrijednost	SD*	t*	p*
Ukupna udaljenost (m)	10776,08	566,27	10651,16	918,15	0,41	0,69
Trčanje niskog intenziteta (m)	8518,35	421,05	8457,23	524,94	0,32	0,75
Trčanje (m)	1562,42	280,76	1545,55	469,29	0,11	0,92
Trčanje visokog intenziteta (m)	697,33	197,31	648,10	193,85	0,63	0,54
Trčanje velikom brzinom (m)	572,44	160,10	524,16	135,83	0,82	0,42
Sprint (m)	122,07	56,76	124,22	72,55	-0,08	0,94
Ukupna akceleracija (broj)	500,44	42,63	479,08	51,91	1,12	0,27
Ukupna deceleracija (broj)	500,49	42,86	480,52	54,73	1,01	0,32
Akceleracija visokog intenziteta (broj)	18,87	8,55	28,68	11,56	-2,39	0,03
Deceleracija visokog intenziteta (broj)	36,54	9,35	38,10	10,34	-0,39	0,70

*SD – standardna devijacija, t – vrijednost T - testa, p – nivo značajnosti

Za većinu varijabli, razlike u veličini učinka bile su beznačajne do male, a kod ubrzanja visokog intenziteta zabilježena je umjerena veličina učinka (Slika 7).



*Isprekidana linija predstavlja raspon veličine učinka (ES): < 0,02 = beznačajne; 0,2 – 0,6 = male; > 0,6 – 1,2 = umjerene; > 1,2 – 2,0 = velike; > 2,0 vrlo velike razlike

Slika 7. Razlike u veličini učinka (ES) u sezoni 1 kod trčanja tijekom utakmice između neinficiranih i inficiranih igrača prije nego im je dijagnosticiran COVID-19

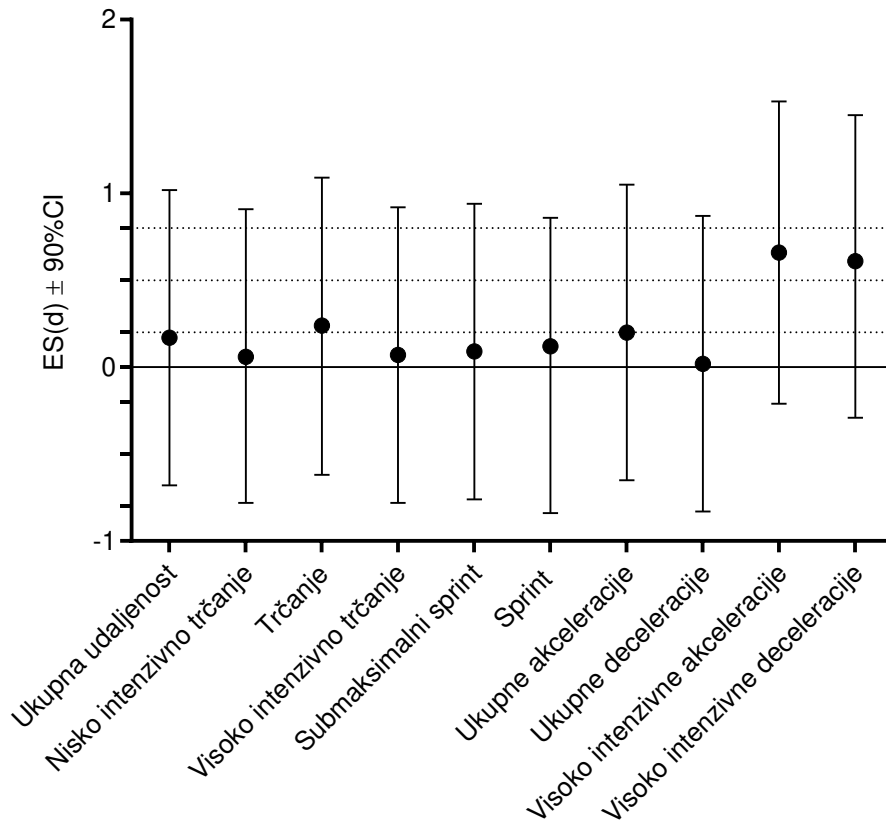
Kad su se mjerile trkačke sposobnosti inficiranih igrača prije infekcije COVID-19 i nakon povratka u igru nakon infekcije COVID-19, dobile su se značajne razlike za ubrzanja visokog intenziteta ($t = 2,11, p < 0,04$) i usporenja visokog intenziteta ($t\text{-test} = 2,13, p < 0,04$). Oba su učinka bila slabija nakon povratka u igru (nakon izolacije igrača zbog infekcije) uspoređujući učinke prije infekcije (Tablica 5.).

Tablica 5. Trkačke sposobnosti inficiranih igrača prije i nakon infekcije (Sezona 1)

Trkačke sposobnosti	prije COVID-19		nakon COVID-19		T-test	
	srednja vrijednost	SD*	srednja vrijednost	SD*	t*	p*
Ukupna udaljenost (m)	10651,16	918,15	10799,96	765,13	-1,02	0,32
Trčanje niskog intenziteta (m)	8457,23	524,94	8490,32	519,02	-0,36	0,72
Trčanje (m)	1545,55	469,29	1648,05	397,37	-1,12	0,28
Trčanje visokog intenziteta (m)	648,10	193,85	662,52	232,93	-0,31	0,76
Trčanje velikom brzinom (m)	524,16	135,83	538,72	161,38	-0,42	0,68
Sprint (m)	124,22	72,55	123,64	87,79	0,03	0,97
Ukupna akceleracija (broj)	479,08	51,91	489,63	47,98	-1,18	0,26
Ukupna deceleracija (broj)	480,52	54,73	479,30	57,60	0,13	0,89
Akceleracija visokog intenziteta (broj)	28,68	11,56	21,22	10,83	2,11	0,04
Deceleracija visokog intenziteta (broj)	38,10	10,34	31,33	15,28	2,13	0,04

*SD – standardna devijacija, t – vrijednost T - testa, p – nivo značajnosti

Uočena je umjerena razlika u veličini učinka za ubrzanja i usporavanja visokog intenziteta, a u veličini učinka za preostale trkačke sposobnosti u inficiranih igrača prije i nakon COVID-19 nađene su beznačajne do male razlike. (Slika 8.).



*Isprekidana linija predstavlja raspon veličine učinka (ES): < 0,02 = beznačajne; 0,2 – 0,6 = male; > 0,6 – 1,2 = umjerene; > 1,2 – 2,0 = velike; i > 2,0 vrlo velike razlike

Slika 8. Razlike u veličini učinka u trkačkim sposobnostima (ES) tijekom utakmice kod inficiranih igrača prije i nakon povratka u igru nakon COVID-19 (Sezona 1).

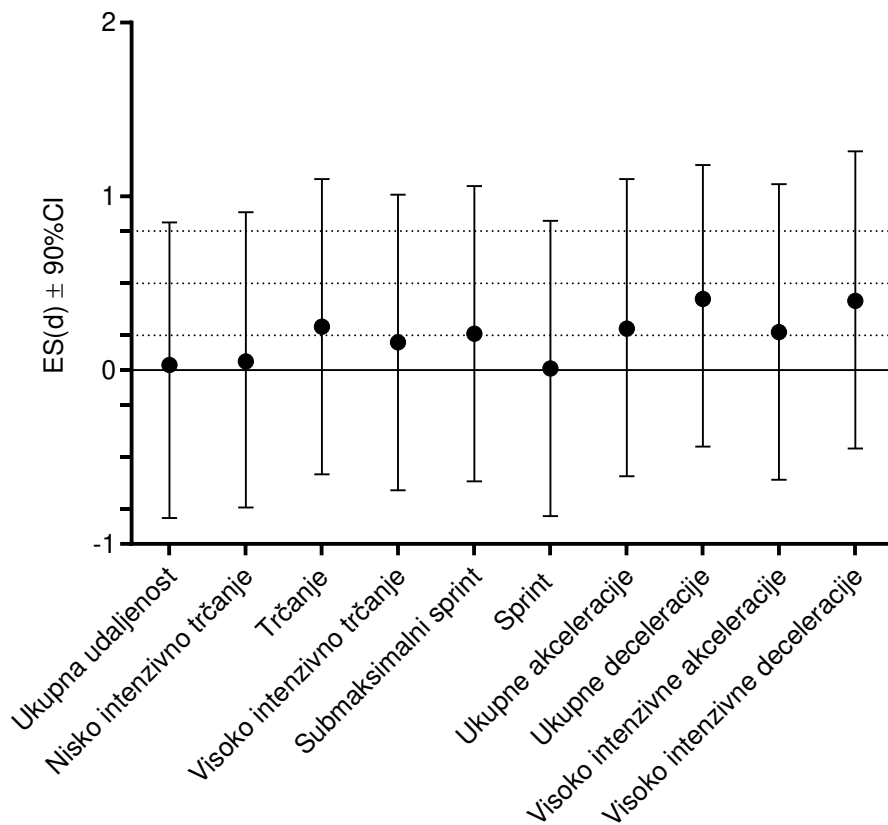
Nije dokazana statistički značajna razlika u trkačkim sposobnostima između neinficiranih igrača i inficiranih igrača nakon izolacije zbog infekcije i povratka u igru (Tablica 6.).

Tablica 6. Trkačke sposobnosti neinficiranih igrača i inficiranih igrača nakon izolacije zbog infekcije i povratka u igru (Sezona 1).

Trkačke sposobnosti	Neinficirani igrači		Inficirani igrači nakon COVID-19		T-test	
	srednja vrijednost	SD*	srednja vrijednost	SD*	t*	p*
Ukupna udaljenost (m)	10776,08	566,27	10799,96	765,13	-0,09	0,93
Trčanje niskog intenziteta (m)	8518,35	421,05	8490,32	519,02	0,15	0,88
Trčanje (m)	1562,42	280,76	1648,05	397,37	-0,62	0,54
Trčanje visokog intenziteta (m)	697,33	197,31	662,52	232,93	0,40	0,69
Trčanje velikom brzinom (m)	572,44	160,10	538,72	161,38	0,52	0,61
Sprint (m)	122,07	56,76	123,64	87,79	-0,05	0,96
Ukupna akceleracija (broj)	500,44	42,63	489,63	47,98	0,59	0,56
Ukupna deceleracija (broj)	500,49	42,86	479,30	57,60	1,04	0,31
Akceleracija visokog intenziteta (broj)	18,87	8,55	21,22	10,83	-1,00	0,28
Deceleracija visokog intenziteta (broj)	36,54	9,35	31,33	15,28	0,62	0,54

*SD – standardna devijacija, t – vrijednost T-testa, p – nivo značajnosti

Uočene su beznačajne do male razlike u veličini učinka za sve promatrane trkačke sposobnosti tijekom utakmice između neinficiranih i inficiranih igrača nakon COVID-19 (Slika 9.).



*Isprekidane linije predstavljaju raspon veličine učinka (ES): < 0,02 = beznačajne; 0,2 – 0,6 = male; > 0,6 – 1,2 = umjerene; > 1,2– 2,0 = velike; > 2,0 vrlo velike razlike

Slika 9. Razlike u veličini učinka (ES) za trkačke sposobnosti tijekom utakmice između neinficiranih i inficiranih igrača nakon povratka u igru nakon COVID-19 (Sezona 1).

Trkačke su sposobnosti analizirane i u sezoni 2 za inficirane i neinficirane igrače (Tablica 7.).

Tablica 7. Deskriptivna statistika trkačkih sposobnosti inficiranih i neinficiranih igrača (Sezona 2)

Trkačke sposobnosti	Inficirani		Neinficirani	
	srednja vrijednost	SD*	srednja vrijednost	SD*
Ukupna udaljenost prije	11083,71	1048,29	10793,89	1087,88
Trčanje niskog intenziteta prije	8516,86	949,43	8523,56	415,56
Trčanje prije	1663,65	282,91	1647,32	550,90
Trčanje visokog intenziteta prije	764,79	233,71	622,84	266,67
Trčanje velikom brzinom prije	618,19	170,38	507,64	212,42
Sprint prije	145,10	76,24	115,12	63,26
Ubrzanje prije	493,83	55,97	503,36	52,93
Usporenje prije	482,59	57,44	498,17	54,86
Ubrzanje visokog intenziteta prije	26,76	11,34	23,08	8,50
Usporenje visokog intenziteta prije	39,13	12,56	36,27	7,89
Ukupna udaljenost poslije	11029,33	654,84	11046,77	718,58
Trčanje niskog intenziteta poslije	8380,49	302,26	8502,06	371,54
Trčanje poslije	1799,93	296,31	1803,83	430,69
Trčanje visokog intenziteta poslije	848,46	205,05	740,35	215,46
Trčanje velikom brzinom poslije	680,45	165,94	595,58	168,10
Sprint poslije	168,15	56,88	144,67	59,36
Ubrzanje poslije	495,61	34,81	522,05	40,49
Usporenje poslije	494,84	38,17	518,94	38,12
Ubrzanje visokog intenziteta poslije	26,85	8,28	27,66	8,53
Usporenje visokog intenziteta poslije	39,89	10,79	39,30	11,44

*SD - standardna devijacija

Kako bi se vidjelo postoji li razlika u MRP-u, korištena je ANOVA ponovljenih mjerenja (Tablica 8). Glavni učinci nisu pokazali razlike između skupina, ali su više vrijednosti prijavljene u post MRP-u uspoređujući ih s cijelim uzorkom ispitanika za trčanje ($F = 5,63, p = 0,03$), za trčanje visokog intenziteta ($F = 14,02, p = 0,01$), za trčanje velikom brzinom ($F = 7,99, p = 0,01$) i sprint ($F = 6,38, p = 0,02$). Osim toga, nije bilo značajnih razlika u MRP-u za učinke interakcije.

Tablica 8. Ponovljena mjerenja trkačkih sposobnosti (Sezona 2)

Trkačke sposobnosti	Glavni efekti						Interakcije		
	Grupe			Prije/poslije			F*	p*	Eta*
	F*	p*	Eta*	F*	p*	Eta*			
Ukupna udaljenost	0,13	0,72	0,01	0,19	0,67	0,01	0,46	0,51	0,03
Trčanje niskog intenziteta	0,10	0,75	0,01	0,13	0,72	0,01	0,07	0,80	0,00
Trčanje	0,00	0,97	0,00	5,63	0,03	0,27	0,03	0,87	0,00
Trčanje visokog intenziteta	1,30	0,27	0,08	14,02	0,00	0,48	0,40	0,54	0,03
Trčanje velikom brzinom	1,37	0,26	0,08	7,99	0,01	0,35	0,23	0,64	0,02
Sprint	0,78	0,39	0,05	6,38	0,02	0,30	0,10	0,76	0,01
Ubrzanje	0,91	0,36	0,06	0,60	0,45	0,04	0,41	0,53	0,03
Usporenje	1,28	0,28	0,08	1,06	0,32	0,07	0,07	0,79	0,00
Ubrzanje visokog intenziteta	0,12	0,73	0,01	1,26	0,28	0,08	1,16	0,30	0,07
Usporenje visokog intenziteta	0,11	0,75	0,01	1,96	0,18	0,12	0,70	0,42	0,04

*F – vrijednost F - testa, p – nivo značajnosti, Eta – mjera udjela varijance

5. RASPRAVA

Rezultati su ovog istraživanja rezultirali nekolicinom novih spoznaja i doprinijeli boljem razumijevanju utjecaja COVID-19 na zdravlje i trkačke performanse profesionalnih nogometaša.

Igrači u sezoni 1 (nogometna sezona 2020./2021.) s dominantnim divljim Wuhanskim sojem i Alpha VOC-om uspoređujući ih s igračima u sezoni 2 (nogometna sezona 2021./2022.) s dominantnim Omicron VOC-om, imali su značajno više simptoma, duže razdoblje tjelesne neaktivnosti, duže samoprocijenjeno razdoblje do povratka u punu formu i prisutnost određenih simptoma i do mjesec dana nakon inficiranja. Nije zabilježeno oštećenje srca ni kod jednog igrača u obje nogometne sezone.

Unatoč blažoj kliničkoj prezentaciji infekcije u sezoni 2, igrači su imali značajno više odstupanja od referentnih vrijednosti standardnih hematološko-biokemijskih krvnih pretraga, iako bez kliničkog značaja u vrijeme istraživanja.

Uočena su četiri grupiranja infekcije koja su vjerojatno rezultat nedovoljnog pridržavanja preporučenih epidemioloških mjera kao i niskog cjepnog obuhvata među igračima.

Primijećeno je da nije bilo značajnijeg pada trkačkih sposobnosti igrača vezanog za infekciju sa SARS-CoV-2 jer su značajne promjene uočene samo u aktivnostima visokog intenziteta. Igrači su slijedili protokol povratka u igru i postepeno su uključivani u timsko treniranje i natjecateljski ritam nakon izolacije te se može zaključiti da su protokoli povratka u igru bili dobro osmišljeni. Pokazalo se da je tri tjedna za inficirane igrače bez simptoma i četiri do šest tjedana za inficirane simptomatske igrače bilo dovoljno da dosegnu trkačke sposobnosti koje su imali prije infekcije. Kako je uočeno smanjenje aktivnosti visokog intenziteta nakon duljeg izbivanja iz treninga specifičnog za ovaj timski sport, jasno je da su potrebne određene prilagodbe RTP protokola kako bi se dodatno smanjio pad trkačkih sposobnosti, a što je još i važnije, omogućila sigurnost igrača. Potrebno je uključiti individualne sportske vježbe kojima se može postići maksimalno ubrzanje i time dodatno prilagoditi pripremu igrača timskom nogometnom treningu i zahtjevima utakmice. Međutim, treba naglasiti da su generalizacije nepoželjne i da svakom inficiranom igraču treba pristupiti individualno, uzimajući u obzir ono što se zna o utjecaju COVID-19 na zdravlje i motoričke sposobnosti sportaša (stečeno i ovim istraživanjem) kao opće smjernice, a ne kao stroge upute.

Omicron varijanta virusa u drugoj sezoni nije imala negativni utjecaj ni u jednom parametru promatranih trkačkih sposobnosti nakon povratka u igru inficiranih igrača za razliku od divljeg Wuhanskog soja i Alpha VOC-a iz prve sezone kada je utvrđena razlika u ubrzanjima i usporenjima visokog intenziteta prije i poslije infekcije kod igrača koji su imali pozitivan RT-PCR test.

5.1. Epidemiološke osobitosti COVID-19 i klinička važnost

Klinička prezentacija infekcije, vodeći simptomi, težina bolesti, broj dana bez tjelesne aktivnosti kao i vrijeme povratka u punu formu nakon izolacije u velikoj su mjeri pokazali sličnost s drugim istraživanjima. Svi su inficirani igrači u obje sezone imali blagu kliničku prezentaciju bolesti COVID-19 bez desaturacije ili potrebne bolničke skrbi kao što je prikazano drugdje (96, 97, 109, 117, 136, 137). Međutim u tim istraživanjima, udio igrača s pozitivnim testom na SARS-CoV-2, ali bez simptoma bolesti, jako varira. To se može objasniti različitim nacionalnim preporukama za testiranje, klupskim protokolima za testiranje, dizajnom istraživanja i dominantnom varijantom virusa. Neki su sportski klubovi usvojili strategiju tjednog testiranja kako bi smanjili rizik prijenosa i izbjegli širenje virusa od asimptomatskih igrača. To se pokazalo korisnim u određenoj mjeri (137). U ovom se nogometnom klubu testiranje radilo isključivo prema liječničkoj indikaciji (nakon pojave simptoma ili nakon pojave grupiranja infekcije), a ne kao dio redovita testiranja.

Uočene su značajne razlike u infekcijama tijekom dvije nogometne sezone u kojima su dominirale različite varijante virusa. Pokazalo se da je infekcija u sezoni 1 rezultirala težim kliničkim tijekom – broj simptoma (5,2 u sezoni 1 nasuprot 2,1 u sezoni 2), više dana bez tjelesne aktivnosti (11,2 nasuprot 4,8), duljim razdobljem za povratak u punu formu (do 7 dana za 58,1% nasuprot 93,8%). Osim toga, 25% je igrača prve sezone prijavilo prisutnost nekog od simptoma nakon mjesec dana (umor, malaksalost, kašalj, glavobolja, nesanica), a u sezoni 2 nijedan igrač nije prijavio prisutnost nekog simptoma već po izlasku iz desetodnevne izolacije. To se može tumačiti činjenicom da se u prvoj sezoni radilo o pojavi novog virusa u populaciji za kojeg nije postojala prethodna imunost. Do početka sezone 2 veliki je dio igrača već došao u kontakt s virusom, stekao određenu imunost, a i činjenica je da je Omicron varijanta, dominantna u sezoni 2, uzrokovala manje simptoma.

Najčešći su simptomi u prvoj sezoni (umor, malaksalost, povišena tjelesna temperatura, glavobolja i gubitak njuha) sukladni najčešćim simptomima opisanim u drugim radovima vezanim za isti dominirajući soj virusa (60). Obilježja pandemijskog vala Omicrona praćena blažom i kraćom kliničkom prezentacijom bolesti u kojoj su prevladavali curenje/začepljen nos, glavobolja, kašalj i grlobolja, navedeni su i drugdje (54). Uočljiva je manja prisutnost gubitka njuha u sezoni 2 (41,9% u sezoni 1 nasuprot 6,3% u sezoni 2), patognomonična značajka ranijih valova infekcije SARS-CoV-2 (54).

Prema tada važećim nacionalnim smjernicama, svim je pozitivnim igračima bila preporučena izolacija bez obzira na prisutnost simptoma. Značajan broj igrača u sezoni 1 (22,6%) prijavio

je 15 ili više dana fizičke neaktivnosti. Tijekom propisane izolacije igrači nisu sudjelovali na službenim treninzima. Njihova je tjelesna aktivnost ovisila o njihovu zdravstvenom stanju te su je tijekom izolacije nadzirali klupski treneri i liječnički tim. Kako je prikazano u istraživanju Paluca i sur. (138), bilo bi korisno planirati i motivirati igrače da vježbaju kod kuće tijekom izolacije kako bi se smanjio učinak dugotrajnog nedostatka fizičke aktivnosti pri povratku u formu. Treninge kod kuće trebaju individualno planirati i strukturirati treneri i kondicijski stručnjaci u suradnji s klupskim liječničkim timom uvažavajući zdravstveno stanje pojedinog igrača. Osim toga, uočeno je da se mentalno zdravlje igrača može poboljšati ako su treneri educirani o važnosti dobre komunikacije tijekom krize (139). Ovaj se pristup može primijeniti za bilo koju sličnu situaciji u kojoj sportaši ostaju kod kuće ili izvan klupskih objekata.

Ključno je pitanje za profesionalne sportaše odluka o pravom vremenu za siguran povratak treningu i utakmicama, naglašavajući oprez poradi mogućih srčanih reperkusija infekcije i ozljeda nakon razdoblja neaktivnosti. Medicinski je tim kluba slijedio protokol predložen u stručnoj literaturi budući da u početku nisu postojale druge službene preporuke od strane sportskih organizacija ni medicinskih institucija (110, 120).

Preporuke i protokoli o nadzoru igrača tijekom i nakon infekcije te sigurnog povratka u igru, mijenjali su se i razvijali tijekom pandemije na znanstveno utemeljenim dokazima. Prva su istraživanja preporučivala detaljne kardiološke preglede (EKG, razinu troponina, ultrazvuk srca) nakon infekcije za sve sportaše (140). Kasnija istraživanja rezultirala su zaključcima da nema potrebe za širokom primjenom opsežnih i skupih dijagnostičkih pretraga te je predloženo da samo igrače koji imaju teže srčane simptome ili one koji se pogoršavaju treba kardiološki evaluirati (116).

I najnovije preporuke *American College of Cardiology*, kao što je pokazalo i ovo istraživanje, preporučuju da ako ne postoje sumnje na srčanu zahvaćenost (bol/pritisak u prsima, dispneja, palpitacija i sinkopa) nema potrebe za kardiološkim testiranjem (141). Taj bi se probir trebao provesti kod postojanja kliničke sumnje na oštećenje srca ili prisutnost dugotrajnih simptoma COVID-19 (26, 110, 138, 142, 143). Među ispitanicima u ovim istraživanju nisu uočene kardiološke smetnje, a rezultati kardiološke obrade nisu ukazali na patološke promjene. Osim toga, upalni su markeri bili negativni kod svih zaraženih igrača u sezoni 2.

U sezoni 2, unatoč blažoj kliničkoj prezentaciji COVID-19, uočeno je značajno više odstupanja od referentnih vrijednosti standardnih hematološko-biokemijskih krvnih pretraga nego u sezoni 1, iako bez kliničkog značaja. To se prvenstveno odnosilo na porast transaminaza. Detaljnijom analizom dostupne klupske medicinske dokumentacije, odstupanja od referentnih vrijednosti laboratorijskih parametara uočena su u istom klubu kod igrača u sezoni prije pojave COVID-

19, odnosno sezoni 2019./2020., kao i u ponovljenim mjerenjima pola godine nakon preboljenja u sezoni 2 (neobjavljena medicinska dokumentacija kluba prikupljena nevezano za ovo istraživanje). Razumno je pretpostaviti da se spomenuta odstupanja kod ovih ispitanika možda ne mogu dovesti u direktnu vezu sa samom infekcijom virusa SARS-CoV-2. Međutim, povećane su vrijednosti jetrenih enzima (najčešće uočeno laboratorijsko odstupanje u ovom istraživanju) više puta opisane u stručnoj literaturi kod bolesnika s COVID-19, s medijanom javljanja u 15% do 58% bolesnika. Uglavnom se radilo o povećanim transaminazama, tipično 1 – 2 puta iznad referentnih vrijednosti (144, 145), posebno u bolesnika s ozbiljnim oblikom COVID-19 (146, 147). Navodi se, također, da bolesnici s blagim oblicima COVID-19 imaju samo blago i prolazno povišene razine transaminaza (147). Smatra se da SARS-CoV-2 može izazvati oštećenje jetre na više načina – ozljeda hepatocita posredovana ACE2 receptorima, ozljeda jetre sustavnim inflamatornim odgovorom, ishemijom, hipoksijom, trombozom i hepatotoksičnim lijekovima (antipireticima, antibioticima, antivirusnim lijekovima i steroidima) (147). Radovi upućuju da je oštećenje jetre varijantom Omicronom blaže nego kod prethodno cirkulirajućih varijanti (148, 149) te da se ne razlikuje ni kod podvarijanti Omicrona (149).

Trenutačni dokazi upućuju na to da se SARS-CoV-2 uglavnom prenosi izravnim kontaktom velikim respiratornim kapljicama i u manjoj mjeri kapljičnim jezgrama, posebno u napučenim, zatvorenim prostorima s neadekvatnom ventilacijom i produljenom izloženosti. Kao što su naveli Schreiber i sur., izravan kontakt u profesionalnom nogometnom timu tijekom utakmica je kratak i nije čest (< 1 po igračkom satu za 88% igrača, svaki ne traje dulje od 3 sekunde) (150). Jedna je video analiza 50 nogometnih utakmica pokazala da su se frontalni kontakti dogodili manje od jednom po igraču po utakmici pri čemu nijedan nije trajao duže od 3 sekunde, a nakupljanje je igrača (u prosjeku 2 – 6 igrača) trajalo uglavnom manje od 10 sekundi. Autori su zaključili da je rizik prijenosa nizak tijekom nogometnih natjecanja što je bio još jedan u nizu dokaza da su sportske aktivnosti na otvorenom općenito povezane s niskim rizikom prijenosa COVID-19 (151, 152). U ovom se istraživanju epidemiološkom analizom pokazalo da je širenje infekcije uglavnom bilo uzrokovano prijenosom u zatvorenom prostoru (klupska dvorana i putovanje autobusom). Malo je vjerojatno da je bilo povezano s prijenosom na samom terenu. Međutim, zaključeno je da su sportska događanja u zatvorenim prostorima rizična u smislu transmisije virusa, posebno kad nije moguće održavati mjere socijalnog distanciranja (153). Za vrijeme prvog pandemijskog vala, jedno je hrvatsko istraživanje pokazalo da profesionalni sportaši imaju značajno veću seroprevalenciju nego opća populacija u istom razdoblju (ELISA 11,1% vs. 2,2%, neutralizacijski test 5,5% vs. 0,2%). Bez obzira na to što su

tada uvedene mjere socijalnog distanciranja i zabrane putovanja, međunarodna su putovanja bila neizbježna zbog sportskih natjecanja, što je dodatno povećavalo rizik zaraze. Isto je istraživanje pokazalo da profesionalni sportaši imaju 5,54 puta češće pozitivan ELISA test i 31,94 puta pozitivan neutralizacijski test uspoređujući rezultate s općom populacijom. (16).

Većina se inficiranih igrača mogla povezati s lancima transmisije, osim nekoliko sporadičnih slučajeva. Prvo javljanje infekcije među igračima započelo je sporadičnom infekcijom triju igrača na samom početku prve sezone, bez daljeg širenja. Tijekom dviju nogometnih sezona, uočena su četiri grupiranja infekcije.

Od pojave prvog grupiranja infekcije u ovom klubu, epidemiološki je tim predložio detaljan protokol postupanja s ciljem sprječavanja prijenosa virusa. Taj je protokol ažuriran nekoliko puta tijekom pandemije sukladno izmjenama i dopunama nacionalnih smjernica, a epidemiološki je tim bio u stalnoj komunikaciji s igračima i liječničkim timom kluba.

Kako se Hrvatska uključila u rutinsko genomsko praćenje SARS-CoV-2 u suradnji s ECDC-om, bilo je moguće identificirati varijante virusa koje su uzrokovale odgovarajuće grupiranje u ovom nogometnom klubu. Svi izolati ispitanika ovog istraživanja, zajedno s izolatima drugih inficiranih osoba, ulazili su u preporučeni odabir reprezentativnog uzorka za genomsko praćenje virusnih varijanti na razini Hrvatske te se na taj način zaključivalo o tome koja virusna varijanta dominantno cirkulira na području Hrvatske u određenom razdoblju pandemije, a ne na razini pojedinačnih podataka za svakog inficiranog igrača.

Prva dva grupiranja COVID-19 u sezoni 1 (studeni i prosinac 2020. godine) uzrokovana su Wuhan divljim sojem SARS-CoV-2, originalnim sojem iz kojeg su kasnije mutacijama nastale različite virusne varijante. Ova su grupiranja odgovarala valovima pandemije diljem zemlje u istom vremenskom razdoblju, ali i valovima pandemije koji su istovremeno zabilježeni diljem Europe (154, 155).

Alfa varijanta otkrivena je u Ujedinjenom kraljevstvu u rujnu 2020. godine s više mutacija. Neke su mutacije značajno utjecale na funkciju S proteina. U Hrvatskoj je prvi slučaj COVID-19 izazvan varijantom Alpha otkriven u veljači 2021. godine što je potaknulo treći pandemijski val. Upravo je tada Hrvatska započela nadzor nad novim virusnim varijantama cjelogenomskim sekvenciranjem SARS-CoV-2 po smjernicama ECDC-a (155). Preporučeno je praćenje relativnog udjela varijanti tijekom vremena kao i veličina uzorka koja je potrebna za procjenu 95% intervala pouzdanosti za udio određene varijante (151). Sve su se dobivene sekvence učitavale u bazu podataka Globalne inicijative o dijeljenju svih podataka o gripi (GISAID) (156).

Rezultati sekvenciranja pokazali su porast izolata izazvanog Alpha VOC-om od 21% (prvi tjedan veljače 2021. godine) do 96% (zadnji tjedan travnja 2021. godine) (134). Treće je grupiranje infekcije u ovom nogometnom klubu zabilježeno upravo u vrijeme dominirajućeg Alpha VOC-a (veljača 2021).

Prvi je slučaj COVID-19 uzrokovan Delta VOC-om u Hrvatskoj otkriven u prvom tjednu lipnja 2021. godine, između dviju promatranih nogometnih sezona u ovom radu (135) te je brzo, do početka kolovoza 2021. godine, zamijenio Alfa varijantu s više od 90% sekvenciranih izolata. U tom su razdoblju sekvencirani samo pojedinačni izolati Beta i Gamma varijante. Delta varijanta potaknula je četvrti pandemijski val dosegnuvši vrhunac u 45. tjednu 2021. godine praćen polaganim, ali kontinuiranim padom novih infekcija (156).

Prvi je slučaj COVID-19 izazvan Omicron VOC-om otkriven u Hrvatskoj u studenom 2021. godine te se brzo proširio istiskujući Delta varijantu i uzrokujući peti pandemijski val. U vrijeme pojave četvrtog grupiranja (prosinac 2021. godine/siječanj 2022. godine) u promatranom je nogometnom klubu, Omicron VOC bio dominantna varijanta (135), a vrhunac broja novih infekcija zabilježen je u trećem tjednu 2022. godine.

Naglo širenje COVID-19 među igračima kluba i veliki broj zaraženih igrača, od kojih je šest ponovno zaraženo (tj. bili su pozitivni i u prvoj sezoni) na kraju 2021. godine i na samom početku 2022. godine, potaknuli su sumnju na Omicron cirkulaciju, dominantnu u to vrijeme u Europi (156) što je sekvenciranjem i dokazano.

Omicron VOC s više od 50 mutacija, od čega više od 30 mutacija u S proteinu, imao je više od 15 promjena u istoj regiji kad ga se uspoređi s drugim varijantama koje izazivaju zabrinutost (157). Te su promjene dovele do boljeg izbjegavanja postojećeg imunološkog odgovora (158, 159) te bolje prenosivosti virusa u odnosu na prethodne varijante (33).

Ovi su zaključci također u skladu s in vitro istraživanjima koja pokazuju da se Omicron u bronhu replicira brže, a u plućnom parenhimu manje učinkovito ako ga usporedimo s drugim varijantama SARS-CoV-2. Čini se i da ulazi u ljudske stanice drugačijim putem od drugih varijanti (58, 160).

Uz visoku zaraznost Omicron VOC-a, nedovoljno pridržavanje farmaceutskih i nefarmaceutskih mjera kontrole (unatoč preporukama liječničkih timova i trenutnim nacionalnim preporukama) pridonijelo je velikom broju zaraženih igrača.

Veliki broj inficiranih igrača s četiri klastera u proučavanom nogometnom klubu u obje je sezone utjecao na normalno funkcioniranje kluba zbog izostanaka s utakmica i redovitih treninga. Kako bi se smanjili poremećaji u momčadskoj izvedbi i utjecaj na zdravlje igrača te

širenje infekcije na njihove obiteljske i druge kontakte, potrebno je provoditi i poštovati mjere suzbijanja i sprječavanja infekcije.

Tijekom prve sezone cjepivo protiv COVID-19 nije bilo dostupno ili je bilo dostupno samo za rizične skupine, a to nije uključivalo mlade i zdrave sportaše. Unatoč tome što je cjepivo s vremenom postalo dostupno, posebno u sezoni 2, obuhvat cijepjenja u ovom nogometnom klubu nije bio visok (9 od 31 igrača imalo je primarno cijepjenje protiv COVID-19). Dva su igrača zaražena unatoč cijepljenju, što je u skladu sa saznanjima o imunološkom bijegu Omicron VOC-a. Niska procijepjenost nogometaša (29%) u ovom istraživanju niža je od procijepjenosti opće hrvatske populacije (51% u sličnim dobnim skupinama) (161). Međutim, ovaj se rezultat može objasniti činjenicom da ova skupina elitnih sportaša nema komorbiditeta kao dodatnog čimbenika cijepjenja kao skupine u općoj populaciji. Iako su prethodno navedena mišljenja da je rizik od prijenosa SARS-CoV-2 na nogometnom terenu vrlo nizak, autori vjeruju da bi se cijepjenje profesionalnih igrača trebalo preporučiti i provoditi, posebice jer se infekcije vjerojatno šire u zatvorenom prostoru. Autori se slažu s Krzywanskim i sur. da cijepjenje protiv COVID-19 može uzrokovati manje i predvidljive rizike no unatoč tome trebalo bi biti uključeno u nacionalne preporuke preventivnih mjera za sportaše (162). Zapravo, Američka nacionalna nogometna liga traži primarno cijepjenje i docijepjivanje za sve članove osoblja koji su u izravnom kontaktu s igračima. Zanimljivo je da, iako cijepjenje nije bilo obvezno za igrače, procijepjenost je igrača bila visoka (> 94% igrača) (163). Pokazalo se da se cijepjenje protiv SARS-CoV-2 dobro podnosi i da su značajne nuspojave bile rijetke, kratkotrajne i nisu utjecale na sudjelovanje u sportu (164, 165). Što se tiče ostalih vrsta cjepiva u profesionalnih igrača, u drugim je istraživanjima zabilježen respektabilan cjepni obuhvat. Kao što su prikazali Signorelly i sur., obuhvat cijepljenih protiv gripe među vrhunskim nogometašima kretao se 40 – 50% u Italiji (166). U Grčkoj je 87% liječničkih klupskih timova preporučilo cjepivo protiv sezonske gripe, 62% cjepivo protiv hepatitisa B i 50% cjepivo protiv pneumokoka (167). U Hrvatskoj cijepjenje igrača protiv COVID-19, gripe i drugih zaraznih bolesti nije obvezno, nego ih liječnički timovi preporučuju ovisno o pojedinom klubu.

5.2. Trkačke sposobnosti prije i nakon infekcije sa SARS-CoV-2

U vrijeme provođenja ovog istraživanja, znanje o novom virusu i utjecaju na zdravlje sportaša i njihove motoričke sposobnosti bilo je prilično ograničeno. Objavljeno je više istraživanja s ciljem davanja uputa i smjernica o liječenju sportaša tijekom i nakon infekcije (114, 115, 120,

168, 169). Protokoli sigurnog povratka u igru razvijeni su na temelju prethodnog znanja o virusnim infekcijama koje zahvaćaju i kardiorespiratorni sustav (120, 169). Međutim, nedostatak istraživanja na konkretnim primjerima sportaša s COVID-19 bio je očigledan. Važnost su ovog pitanja naglasili Impellizzeri i sur. primijetivši da „je pružanje specifičnih preporuka u ovoj situaciji zahtjevno, a generički savjeti vjerojatno nisu od velike pomoći jer previše nepredvidivih pojedinačnih i kontekstualnih čimbenika može imati utjecaj" (170). S druge strane, izražena je potreba za preporukama utemeljenim na dokazima jer takve informacije proizašle iz stvarnih podataka o sportašima mogu pomoći u sličnim budućim situacijama (170). U ovom su se istraživanju analizirali prikupljeni podatci o elitnim nogometašima kako bi utvrdili konkretne primjere o motoričkim sposobnostima nakon infekcije COVID-19 u profesionalnom sportu.

U prvoj je sezoni najčešće bilo sedmodnevno razdoblje prilagodbe, a srednja je vrijednost bila 12 dana. Analizirajući ove podatke treba uzeti u obzir i neke druge objektivne okolnosti. Tako su, primjerice, pred sam kraj jesenske polusezone u sezoni 1 četiri igrača bila pozitivna pa je nakon izolacije uslijedila pauza čime se dodatno produljilo razdoblje do prvog ponovnog nastupa. U sezoni 2 prodor se virusa dogodio u vrijeme pauze između dvije polusezone pa nije bilo moguće utvrditi točno vrijeme prilagodbe i ponovnog nastupa kao ni usporediti podatke sa sezonom 1.

Prema saznanjima autora, dotada jedino istraživanje koje je analiziralo vrijeme potrebno za povratak punom treningu nakon infekcije COVID-19 provedeno je na uzorku sportaša iz različitih sportova i različitih natjecateljskih razina kojima je dijagnosticiran COVID-19 ili neka druga respiratorna infekcija (99). Podskupina koja je bila zaražena COVID-19 imala je medijan od 30 dana protokola povratka u igru, a druga podskupina (s drugim respiratornim infekcijama) značajno manje, samo 10 dana. Razlog veće razlike u danima do RTP-a u prethodnom istraživanju, kada ga se usporedi s ovim istraživanjem, može se objasniti heterogenošću uzorka u drugom istraživanju koje je uključivalo sportaše iz različitih sportova i natjecateljskih razina (99). Štoviše, vezano za pandemiju COVID-19, važno je naglasiti da važeći natjecateljski propisi i kalendar u hrvatskom nogometu nisu dopuštali dulji period oporavka. Naime, igrači obuhvaćeni ovim istraživanjem imali su manje raspoloživog vremena za prilagodbu punog trenažnog procesa zbog rasporeda utakmica. Nacionalni nogometni savez dopuštao je odgodu utakmica ako je zaraženo više od sedam igrača. U slučaju pojedinačnih infekcija utakmice su se igrale prema rasporedu što je na određeni način usmjeravalo profesionalne momčadi da ubrzaju povratak k punom trenažnom i natjecateljskom ritmu.

Početno mjerenje trkačkih sposobnosti igrača obavljeno je u cijeloj momčadi nevezano za infekciju i prije pojave prvog grupiranja infekcije. Kad se pojavilo prvo grupiranje infekcije sa SARS-CoV-2 među igračima kluba, pozvan je epidemiolog Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (pristupnica) te je uz potrebno epidemiološko postupanje, dogovoren nastavak praćenja ispitanika tijekom dvije nogometne sezone kao osmišljena rutina za potrebe ovog znanstvenog istraživanja.

Usporedba trkačkih performansi igrača u utakmicama igranim prije i nakon infekcije sa SARS-CoV-2 u prvoj je sezoni ukazala na slične vrijednosti ukupne prijeđene udaljenosti, prijeđene udaljenosti u različitim kategorijama brzine – trčanje niskog intenziteta, trčanje, trčanje visokog intenziteta, brzo trčanje i sprint), ukupan broj ubrzanja i usporavanja te usporavanja visokog intenziteta. Nasuprot tome, uočen je znatno manji broj ubrzanja visokog intenziteta u utakmicama igranim nakon infekcije sa SARS-CoV-2. Iako se ne može sa sigurnošću dokazati da su ovi rezultati rezultat infekcije, razumno je pretpostaviti da je na promatrane izvedbe, barem djelomično, utjecao specifični protokol povratka u igru u kojem su zaraženi igrači sudjelovali nakon izolacije.

Nedavno provedena istraživanja pokazala su da prijeđena udaljenost visokog intenziteta (npr. brzo trčanje i sprint) u nogometnim utakmicama odgovara intenzitetu anaerobnog praga, a aktivnosti slabog i umjerenog intenziteta (npr. ukupna prijeđena udaljenost, trčanje niskog intenziteta i prijeđena udaljenost trčanja) odgovaraju aerobnom pragu (171). Stoga su visoke razine aerobne i anaerobne izdržljivosti (dostignute u individualno kreiranim RTP-ovima) najvjerojatnije omogućile igračima da ponovo postignu na utakmicama trkačke sposobnosti koje su imali prije inficiranja sa SARS-CoV-2. Ovo može objasniti nedostatak razlika između ukupne prijeđene udaljenosti i prijeđene udaljenosti u različitim brzinskim kategorijama – trčanje niskog intenziteta, trčanje, trčanje visokog intenziteta, trčanje velikom brzinom i sprint, između utakmica prije i nakon infekcije.

Jasno je da su individualno osmišljeni RTP-ovi omogućili igračima da dosegnu svoju razinu prije COVID-a za neke motoričke performanse, te se, iz te perspektive, RTP pokazao ispravno dizajniranim. Međutim, takvi individualni pristupi mogu biti posebno izazovni u višestruko natjecateljskom timskom sportu kao što je nogomet jer im nedostaju obrasci kretanja specifični za nogomet (122). To je djelomično zato što su protuepidemijske preporuke sugerirale fizičko distanciranje pri čemu je trebalo održavati razmak od 2 metra između igrača (122). Stoga igrači neko vrijeme nisu sudjelovali u grupnim vježbama specifičnim za nogomet. Budući da se takve vježbe izvode na malom prostoru, igrači su bili ograničeni u postizanju većih brzina trčanja i veće ukupne udaljenosti. Takve vježbe uglavnom karakteriziraju veće stope ubrzanja, posebno

ubrzanja visokog intenziteta koja omogućuju igračima da steknu prostorno-vremensku prednost nad protivnikom na malom prostoru (132, 172). Kao posljedica neizlaganju takvim obrascima specifičnim za nogomet tijekom duljeg vremenskog razdoblja (tj. razdoblja izolacije i razdoblja RTP-a), igrači vjerojatno nisu dovoljno trenirali koristeći pokrete specifične za nogomet.

Inficirani igrači bez simptoma nisu bili uključeni u grupni trening specifičan za nogomet najmanje tri tjedna (tijekom izolacije i protokola povratka u igru), a inficirani igrači sa simptomatskom bolešću nisu imali grupni trening specifičan za nogomet 4 – 6 tjedana (tj. otprilike dva tjedna izolacije i 2 – 4 tjedna RTP-a). Tijekom tog razdoblja, radno opterećenje igrača bilo je 20 – 40% u odnosu na normalno natjecateljsko razdoblje budući da je preporučeno vrijeme za povratak punom timskom treningu bez visokog rizika od ozljeda procijenjeno 3 – 5 tjedana (122, 173). Budući da su se RTP-ovi provodili tijekom natjecateljske faze sezone, to se vjerojatno nije u potpunosti poštovalo. Stoga brzi prijelazi s treninga koji nisu specifični za nogomet na pokrete specifične za nogomet u utakmicama najvjerojatnije nisu omogućili igračima da postignu odgovarajuće razine ubrzanja visokog intenziteta u utakmicama nakon infekcije. To je rezultiralo znatno manjim ubrzanjima visokog intenziteta na utakmicama nakon COVID-19 u usporedbi s utakmicama prije COVID-19.

Mišljenje da trenažni proces utječe na izvedbu na utakmici prikazano je u prethodnim istraživanjima koautora ovog istraživanja koja su analizirala povezanost između izvedbe trčanja na treningu i utakmica. Ukratko, Modrić i sur. pokazali su da broj ubrzanja visokog intenziteta tijekom tjednih treninga odražava ubrzanja visokog intenziteta u utakmicama (174, 174). Autori su izvijestili o umjerenim korelacijama između ubrzanja visokog intenziteta na treningu i utakmicama ukazujući na razumnu povezanost između njih. Budući da veći broj ubrzanja visokog intenziteta izravno utječe na stvarnu izvedbu igre (za neke igračke pozicije) (175), treninzi tijekom protokola povratka u igru trebali bi biti više usmjereni na korištenje većeg broja ubrzanja visokog intenziteta.

Vezano za različite varijante virusa, rezultati mjerenja trkačkih sposobnosti pokazali su da Omicron varijanta nije negativno utjecala na izvedbu igrača. Razumno je pretpostaviti da za to postoje dva glavna razloga. Jedan od njih je blaža klinička slika kod inficiranih igrača u sezoni 2 u kojoj je Omicron VOC dominirao, za razliku od sezone 1. Osim toga, u praćenju igrača nakon COVID-19, pokazalo se da se igrači subjektivno osjećaju bolje i imaju manje simptoma te da su, što je možda najvažnije, proveli manje dana bez fizičke aktivnosti. To je zasigurno rezultiralo manjim padom njihove izdržljivosti tijekom trajanja infekcije i izolacije. Dodatni mogući razlog za izostanak značajnog pada u rezultatima trčanja kao posljedice infekcije može se pronaći u protokolima povratka u igru. Konkretno, tijekom sezone 1, utvrđen je značajan pad

u intenzitetu trčanja tijekom utakmica, preciznije, manji broj ubrzanja i usporavanja visokog intenziteta kod zaraženih igrača (10). Stoga, premda je RTP bio dobro osmišljen i implementiran, bile su potrebne određene kondicijske prilagodbe kako bi se dodatno smanjio pad spomenutih intenzivnih radnji (10).

Te su zaključke, fitness treneri i članovi medicinskog klupskog tima sustavno primjenjivali u praksi. Konkretno, intenzitet protokola sigurnog povratka u igru postupno se podizao, a igrači su ranije uključeni u nogometno specifične vježbe kad ih usporedimo s onima inficiranima u sezoni 1, kako na individualnoj, tako i u grupnoj razini treniranja. Za napomenuti je da je potonje provedeno u kontroliranim uvjetima (tj. kontrola otkucaja srca i mehaničkog opterećenja).

Premda je ovo važna tema vezana za raširenost i popularnost sporta na globalnoj razini, ovo je jedno od prvih i rijetkih istraživanja koje je izravno uspoređivalo performanse sportaša prije i nakon infekcije COVID-19. Jedno takvo istraživanje provedeno na srednjoškolskim nogometašicama je također otkrilo smanjenje trkačkog intenziteta, posebno udaljenosti prijeđene tijekom igre, koje je nastalo nakon infekcije (176). Pretpostavlja se da je nadzor i pravilno doziranje intenziteta vježbanja tijekom RTP-a ključno za održavanje specifičnih kondicijskih sposobnosti sportaša. Zajedno s prethodno spomenutim blažim simptomima, bolji protokol povratka u igru gotovo je sigurno pridonio činjenici da igrači u drugoj sezoni nisu doživjeli smanjenje performansi kao posljedicu infekcije COVID-19 što je bio slučaj tijekom natjecateljske sezone 1.

Štoviše, jedna je od razlika pronađenih u promatranju performansi trčanja na utakmicama poslije COVIDA-19 u drugoj sezoni opće povećanje prijeđene udaljenosti u trčanju (15 – 19,8 km/h), trčanju velikom brzinom (19,8 – 25 km/h) i sprintu (> 25 km/h) i za inficirane i neinficirane nogometaše. Ovakvi se rezultati mogu tumačiti s obzirom na dio sezone kada su svi podaci prikupljeni. Kako su se sve infekcije u sezoni 2 dogodile kao dio grupiranja krajem prosinca i početkom siječnja, sve su utakmice u osnovnom mjerenju bile na rasporedu krajem studenog i prosinca, odnosno na samom kraju prve polusezone. S druge strane, sve utakmice odigrane u nastavku bile su tijekom, i neposredno nakon, zimskog pripremnog razdoblja. Stoga se može pretpostaviti da se povećanje navedenih parametara trčanja javlja kao posljedica bolje kondicije nakon razdoblja specifičnog treninga kad je jedan od primarnih ciljeva bio povećanje kondicijske sposobnosti što je u skladu s drugim istraživanjima koje redovito potvrđuju poboljšanje aerobnih i anaerobnih kapaciteta nakon predsezonskog razdoblja treninga (177, 178).

Za liječničke je timove odluka vezana za siguran povratak u igru zahtjevna te je treba pažljivo evaluirati na individualnoj razini, od igrača do igrača, uzimajući u obzir kliničku sliku COVID-19. Povratak treningu mora biti postupan i pod nadzorom liječničkog tima.

5.3. Snaga i ograničenja istraživanja

Iako postoje brojna istraživanja na temu COVID-19 u sportu, nema mnogo istraživanja koja uspoređuju fizičku izvedbu igrača prije i nakon infekcije COVID-19 što je bilo predmetom ovog istraživanja. Ispitanici su bili profesionalni nogometaši koji se natječu u najvišoj nogometnoj ligi u Hrvatskoj.

Prema saznanju pristupnice, ovo je prva detaljna usporedba kliničke slike, epidemioloških karakteristika i motoričkih sposobnosti inficiranih nogometaša tijekom dvije uzastopne sezone profesionalnog nogometa s različitim dominantnim VOC-om SARS-CoV-2.

Snaga ovog istraživanja uključuje respektabilno razdoblje promatranja jer se igrači kluba kontinuirano i pomno pratilo u dvjema profesionalnim sezonama, mada je istraživanje započelo nakon pojave prvog grupiranja infekcije u klubu. Osim toga, instrumenti korišteni za procjenu MRP-a bili su prethodno validirani GPS uređaji koji jamče precizna mjerenja kretanja igrača. Jedno od ograničenja istraživanja jest činjenica da su promatrani igrači članovi jedne momčadi koja se natječe u hrvatskoj ligi. Međutim, razumno je pretpostaviti da utjecaj na zdravlje u pogledu simptoma i komplikacija, kao i razlike u MRP-u, prije i nakon infekcije COVID-19, nisu povezani s određenim nogometnim klubom već s varijantama SARS-CoV-2 koje dijele istu pojavnost i rizik u cijeloj Hrvatskoj i svim klubovima.

Također, premda je uzorak potpun jer su uključeni svi igrači, u apsolutnom broju nije velik. Stoga, treba biti oprezan pri generalizaciji rezultata i zaključaka na opću nogometnu populaciju. Fokus na elitne nogometaše ograničava ekstrapolaciju rezultata na druge sportske discipline.

Dodatno, mjerenje MRP-a nije bilo apsolutno standardizirano jer su različiti igrači promatrani tijekom različitih utakmica (zbog razlika u tome kada su igrači bili pozitivni na SARS-CoV-2). Stoga treba jasno naglasiti da su specifične situacije tijekom sezone (taktika, protivnici, rezultat) mogle utjecati na proces uključivanja igrača u trenažni proces i njihovu selekciju za pojedine utakmice.

Naposljetku, budući da ne postoji prihvaćena metodologija u vezi vremenskog okvira u procjeni učinka nakon infekcije, u istraživanju je za analizu određeno proizvoljno razdoblje od mjesec dana (30 dana). Međutim, nema sumnje da bi tijekom tog razdoblja i drugi čimbenici mogli utjecati na performanse trčanja pa se to treba promatrati kao moguće ograničenje istraživanja.

Ovo je istraživanje bilo usmjereno na populaciju odraslih muškaraca koji su vjerojatno zdraviji od opće populacije. Dodatno, igrači mogu biti skloni davanju krivih odgovora zbog mogućih posljedica na njihov igrački status u klubu. To se ograničenje pokušalo prevladati intervjuiranjem od strane iskusnog epidemiologa.

Također, vezano uz nepostojanje službenih smjernica za klinički nadzor inficiranih igrača nakon izlaska iz izolacije, raspon kliničkog praćenja inficiranih igrača nije bio isti tijekom dvije promatrane nogometne sezone. Za napomenuti je da se asimptomatskim igračima s pozitivnim RT-PCR testom na SARS-CoV-2 nije ponavljao test kako bi se isključila moguća prolazna kolonizacija gornjeg dišnog sustava zbog velikog opterećenja zdravstvenog sustava testiranjima. Takvi su igrači definirani inficiranim igračima.

Istraživanje je dijelom provedeno prije pronalaska cjepiva i dijelom tijekom razdoblja u kojem je cijepljenje bilo moguće i dostupno za cijelu populaciju. Ne može se sa sigurnošću tvrditi koliki je utjecaj cjepivo imalo na kliničku prezentaciju i MRP u sezoni 2 budući da je 29% igrača bilo primarno cijepljeno, a dvoje je od njih imalo infekciju unatoč cijepljenju.

6. ZAKLJUČAK

U provedenom je istraživanju, COVID-19 u profesionalnih nogometaša, vidljivo da je infekcija bila blaga, samoograničavajuća ili asimptomatska te da nije bila potrebna bolnička skrb bez obzira na dominantni VOC.

Uočene su razlike vezane za infekciju različitim varijantama virusa. Infekcija divljim sojem SARS-CoV-2 i varijantom Alpha rezultirala je s više simptoma i dužim razdobljem neaktivnosti igrača kao i duže potrebnim vremenom povratka u punu formu u odnosu na infekciju Omicron varijantom.

Moguće kardiološke komplikacije nisu utvrđene ni kod jednog inficiranog nogometaša u obje promatrane nogometne sezone tijekom pandemije COVID-19.

Identificirani su lanci transmisije virusa tijekom nekoliko grupiranja infekcije koji su, vjerojatno, nastali zbog nepoštivanja preventivnih mjera, ne samo tijekom vremena provedenog u klubu i klupskim aktivnostima, već i u privatnom životu igrača, što je utjecalo na momčadsku izvedbu. Unatoč ograničenoj učinkovitosti cjepiva protiv COVID-19, posebno tijekom dominacije Omicron VOC-a, nizak obuhvat cijepljenja među igračima pridonio je brzom širenju virusa, velikom broju reinficiranih i posljedičnom utjecaju na utakmice i treninge.

Što se tiče motoričkih sposobnosti igrača, rezultati ovog istraživanja upućuju na to da su određene promjene protokola povratka u igru napravljene na temelju saznanja iz prvog dijela istraživanja, na istom uzorku igrača, pravilno primijenjene jer su pomogle sportašima da relativno brzo vrate svoje fizičke kapacitete kakve su imali prije infekcije. Ovo je istraživanje rezultiralo boljim znanjem i implementiranjem istog u praksu. To se posebno odnosi na zaključke da je optimalno i individualno isplaniran RTP protokol ključan za MRP zaraženih igrača.

Rezultati ovog istraživanja pomogli su nam bolje razumjeti učinak različitih prevladavajućih VOC-ova SARS-CoV-2 na zdravlje i igračke sposobnosti profesionalnih nogometaša.

7. SAŽETAK

Uvod: Osjetljivost na novi virus SARS-CoV-2 bila je univerzalna. Inficirali su se, obolijevali, izolirali i pojedinci izvrsnog zdravstvenog stanja – profesionalni sportaši koji su se nastojali vratiti svojoj uobičajenoj tjelesnoj spremi, treninzima i natjecanjima što prije. Upravo je zato bilo potrebno vratiti visoku razinu trkačkih sposobnosti što je zahtijevalo potpuni oporavak i pravodobno otkrivanje komplikacija bolesti. Ciljevi su ovog istraživanja bili: utvrditi obilježja COVID-19 među profesionalnim nogometašima u dvije natjecateljske sezone s različitim dominantnim varijantama virusa SARS-CoV-2 koja se odnose na dinamiku zaražavanja, kliničku prezentaciju infekcije i vodeće simptome, dužinu fizičke neaktivnosti te brzinu povratka u punu formu, prikazati način širenja infekcije koji je doveo do grupiranja i izmjeriti trkačke sposobnosti igrača u obje nogometne sezone.

Ispitanici i postupci: Ispitanici su bili svi profesionalni muški igrači istog nogometnog kluba Prve hrvatske nogometne lige tijekom sezone 1 (2020./2021.) i sezone 2 (2021./2022.). Infekcija sa SARS-CoV-2 potvrdila se metodom RT-PCR iz brisa nazofarinksa i orofarinksa. Epidemiološko se anketiranje provelo strukturiranim upitnikom za COVID-19 Svjetske zdravstvene organizacije. Prikupljeni su podaci o nastanku grupiranja infekcije. Igrače je klinički evaluirao klupski liječnički tim nakon izlaska iz izolacije. Trkačke su se sposobnosti mjerile globalnim položajnim sustavom tijekom utakmice.

Rezultati: Igrači u sezoni 1 (dominacija divljeg Wuhanskog soja i Alpha varijante), u odnosu na sezonu 2 (dominirajuća Omicron varijanta), imali su značajno više simptoma ($p=0,002$), duže razdoblje tjelesne neaktivnosti ($p=0,006$), duže samoprocijenjeno razdoblje do povratka u punu formu ($p=0,034$) i prisutnost određenih simptoma mjesec dana nakon početka bolesti. Nije zabilježeno oštećenje srca ni kod jednog igrača. Unatoč blažoj kliničkoj prezentaciji infekcije u sezoni 2, igrači su imali značajno više odstupanja od referentnih vrijednosti standardnih biokemijskih krvnih nalaza, iako bez kliničkog značaja u vrijeme istraživanja. Uočena su četiri grupiranja infekcije, najveće u sezoni 2. Omicron varijanta virusa u sezoni 2 nije imala negativni utjecaj ni u jednom parametru trkačkih sposobnosti nakon povratka u igru inficiranih igrača za razliku od virusa iz sezone 1 kada je utvrđena razlika u ubrzanjima i usporenjima visokog intenziteta prije i poslije infekcije.

Zaključak: COVID-19 kod profesionalnih je nogometaša bila blaga ili asimptomatska bolest te nije bila potrebna bolnička skrb bez obzira na dominantnu virusnu varijantu. Grupiranja infekcije vjerojatno su nastala zbog nepoštivanja preventivnih mjera. Određene promjene protokola povratka u igru, napravljene temeljem saznanja iz istraživanja u sezoni 1, na istom uzorku igrača, pravilno su primijenjene jer su pomogle sportašima da relativno brzo vrate svoje fizičke sposobnosti u sezoni 2 kakve su imali prije infekcije.

8. SUMMARY

CHARACTERISTICS OF SARS-COV-2 INFECTION AND IMPACT ON THE MATCH RUNNING PERFORMANCES OF PLAYERS OF THE CROATIAN FIRST LEAGUE SOCCER CLUB DURING TWO PANDEMIC SOCCER SEASONS WITH DIFFERENT DOMINANT VIRUS VARIANTS

Introduction: Given that susceptibility to the new SARS-CoV-2 virus was universal, even individuals in excellent health, such as professional athletes, were infected, fell ill, isolated and tried to return to their usual physical fitness, training and competitions, as soon as possible which ago. That is why it was necessary to restore a high level of running performances, which required complete recovery, as well as timely detection of complications of the disease. This study aimed to explore the features of COVID-19 among professional football athletes during two seasons of competition with different dominant variants of the SARS-CoV-2 virus, in terms of the dynamics of infection, the clinical presentation of the infection and leading symptoms, the length of physical inactivity and the time to return to full form, describe clusters of infection and to measure the match running performances of the players in both soccer seasons.

Participants and methods: Participants were all professional male players of the same soccer club competing in the first Croatian football league during season 1 (2020/2021) and season 2 (2021/2022). During both seasons, all nasopharyngeal and pharyngeal swabs were analyzed using real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) to identify SARS-CoV-2. In this study data was used regarding dominant virus variants isolated at a national level by genome sequencing. Epidemiological surveying was carried out according to the structured questionnaire for COVID-19 of the World Health Organization. Data were collected on the emergence of infection clustering. Match running performances were measured using a GPS device.

Results: The players had significantly more symptoms ($p = 0.002$), longer periods of physical inactivity ($p = 0.006$), longer self-assessed periods to reach the full form ($p = 0.034$), and more frequent symptoms one months after onset in season 1 (2020/2021) (time of Wuhan wild strain and Alpha VOC) than in season 2 (2021/2022) (time of Omicron VOC). No cardiac involvement was noticed. Although the clinical presentation of infection was milder in season 2, the players exhibited significantly more deviations from standard biochemical blood values, though these changes had no clinical significance at the time of the study. Four clusters of infection were observed, the largest in season 2. Omicron variant did not negatively affect player's performance in contrast to the viruses from season 1 when a difference in accelerations and decelerations of high intensity was observed before and after infection.

Conclusion: In professional soccer players, COVID-19 was a mild or asymptomatic disease that did not require hospital care, regardless of the dominant viral variant. The clusters were probably caused by non-compliance with preventive measures. Certain changes to the return-to-play protocol made based on the findings from research in Season 1 on the same sample of players were properly implemented as they helped the athletes to return to their pre-infection running performances relatively quickly in Season 2.

9. LITERATURA

1. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. World Health Organization; [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med.* 2020 Feb 20;9(1):19.
3. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020 Mar;22(2):80–5.
4. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020 Aug 27;21(1):224.
5. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
7. Blair JE, Gotimukul A, Wang F, Mina SA, Bartels HC, Burns MW, et al. Mild to moderate COVID-19 illness in adult outpatients: Characteristics, symptoms, and outcomes in the first 4 weeks of illness. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jun 18;100(24):e26371.
8. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Lazzeri C, editor. *PLOS ONE.* 2021 May 3;16(5):e0250602.
9. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 [Internet]. World Health Organization; [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>
10. Savicevic AJ, Nincevic J, Versic S, Cuschieri S, Bandalovic A, Turic A, et al. Performance of Professional Soccer Players before and after COVID-19 Infection; Observational Study with an Emphasis on Graduated Return to Play. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 7;18(21):11688.
11. Nincevic J, Jurcev-Savicevic A, Versic S, Modric T, Turic A, Bandalovic A, et al. How Different Predominant SARS-CoV-2 Variants of Concern Affected Clinical Patterns and Performances of Infected Professional Players during Two Soccer Seasons: An Observational Study from Split, Croatia. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 20;20(3):1950.
12. Siddiqui S, Alhamdi HWS, Alghamdi HA. Recent Chronology of COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2022 May 4;10:778037.

13. A timeline of WHO's COVID-19 Response in the WHO European Region: a living document (version 3.0, from 31 December 2019 to 31 December 2021). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
14. COVID-19 epidemiological update – 15 July 2024 [Internet]. World Health Organization; 2024 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-169>
15. De Graaf M, Langeveld J, Post J, Carrizosa C, Franz E, Izquierdo-Lara RW, et al. Capturing the SARS-CoV-2 infection pyramid within the municipality of Rotterdam using longitudinal sewage surveillance. *Sci Total Environ*. 2023 Jul;883:163599.
16. Vilibic-Cavlek T, Stevanovic V, Brlek-Gorski D, Ferencak I, Ferenc T, Ujevic-Bosnjak M, et al. Emerging Trends in the Epidemiology of COVID-19: The Croatian 'One Health' Perspective. *Viruses*. 2021 Nov 24;13(12):2354.
17. COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/COVID-19-priopcenje-prvog-slucaja/>
18. Rudan I. A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European Union countries. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):010335.
19. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization; 2024 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/COVID19/cases?n=c>
20. Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses The 9th Report of the ICTV (2011) [Internet]. ICTV; [cited 2024 Jul 24]. Available from: https://ictv.global/report_9th
21. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269.
22. Zhang J, Xiao T, Cai Y, Chen B. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol*. 2021 Oct;50:173–82.
23. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>
24. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2020 Jul 15;5(11):1403–7.
25. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Kelso J, editor. *Bioinformatics*. 2018 Dec 1;34(23):4121–3.
26. Willett BJ, Grove J, MacLean OA, Wilkie C, De Lorenzo G, Furnon W, et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol*. 2022 Jul 7;7(8):1161–79.

27. Wang Q, Yang L, Jin H, Lin L. Vaccination against COVID-19: A systematic review and meta-analysis of acceptability and its predictors. *Prev Med.* 2021 Sep;150:106694.
28. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Incubation period for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Z Gesundheitswissenschaften J Public Health.* 2022;30(11):2649–56.
29. Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch II, Low N, Cevik M. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARS-CoV-2 transmission-a living systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Apr;27(4):511–9.
30. Muggleston MA, Ratnaraja NV, Bak A, Islam J, Wilson JA, Bostock J, et al. Presymptomatic, asymptomatic and post-symptomatic transmission of SARS-CoV-2: joint British Infection Association (BIA), Healthcare Infection Society (HIS), Infection Prevention Society (IPS) and Royal College of Pathologists (RCPATH) guidance. *BMC Infect Dis.* 2022 May 12;22(1):453.
31. Van Kampen JJA, Van De Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):267.
32. Gärtner BC, Klemis V, Schmidt T, Sester M, Meyer T. Transient Positive SARS-CoV-2 PCR without Induction of Systemic Immune Responses. *Vaccines.* 2023 Feb 19;11(2):482.
33. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark. *Nat Commun.* 2022 Sep 23;13(1):5573.
34. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. Ford N, editor. *PLOS Med.* 2020 Sep 22;17(9):e1003346.
35. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, CMMID COVID-19 Working Group, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020 Jun 5;5:83.
36. Dehning J, Mohr SB, Contreras S, Dönges P, Iftekhar EN, Schulz O, et al. Impact of the Euro 2020 championship on the spread of COVID-19. *Nat Commun.* 2023 Jan 18;14(1):122.
37. Alfano V. COVID-19 Diffusion Before Awareness: The Role of Football Match Attendance in Italy. *J Sports Econ.* 2022 Jun;23(5):503–23.
38. Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* 2022 Jun;36(2):231–49.
39. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022 Apr;54:46–57.
40. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141–54.

41. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
42. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev.* 2022 Dec 31;31(166):220098.
43. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):257–61.
44. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020 Dec;141:92–104.
45. Koronavirus – najnovije preporuke [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/koronavirus-najnovije-preporuke/>
46. Gallus S, Scala M, Possenti I, Jarach CM, Clancy L, Fernandez E, et al. The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023 Mar 31;32(167):220191.
47. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 10 od 17. listopada 2023. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2023.
48. Burke RM, Killerby ME, Newton S, Ashworth CE, Berns AL, Brennan S, et al. Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 — United States, January–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 17;69(28):904–8.
49. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061.
50. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145–7.
51. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583–90.
52. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020 Dec;51(6):613–28.
53. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Aug;45(8):100618.
54. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet.* 2022 Apr;399(10335):1618–24.

55. Fisman DN, Tuite AR. Age-Specific Changes in Virulence Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e69–75.
56. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2022 Feb 10;602(7896):300–6.
57. Bálint G, Vörös-Horváth B, Széchenyi A. Omicron: increased transmissibility and decreased pathogenicity. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 May 7;7(1):151.
58. Hui KPY, Ho JCW, Cheung M chun, Ng K chun, Ching RHH, Lai K ling, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. 2022 Mar 24;603(7902):715–20.
59. Mahilkar S, Agrawal S, Chaudhary S, Parikh S, Sonkar SC, Verma DK, et al. SARS-CoV-2 variants: Impact on biological and clinical outcome. *Front Med*. 2022 Nov 10;9:995960.
60. Schumacher YO, Tabben M, Hassoun K, Al Marwani A, Al Hussein I, Coyle P, et al. Resuming professional football (soccer) during the COVID-19 pandemic in a country with high infection rates: a prospective cohort study. *Br J Sports Med*. 2021 Oct;55(19):1092–8.
61. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>
62. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626–31.
63. Đaković Rode O, Višković K, Mehmedović A, Kurolt IC, Jeličić K. COVID-19 Microbiological and Radiological Diagnostics. *Infektološki Glas*. 2021 Feb 22;40(3):97–106.
64. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10326):757–68.
65. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 10 November 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>
66. Lionello L, Stranges D, Karki T, Wiltshire E, Proietti C, Annunziato A, et al. Non-pharmaceutical interventions in response to the COVID-19 pandemic in 30 European countries: the ECDC–JRC Response Measures Database. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2024 Jul 25];27(41). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.41.2101190>
67. Infection prevention and control in the context of coronavirus disease (COVID-19): a living guideline, 10 August 2023 [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-guideline-2023.2>
68. European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations for the use of face masks in the community in the context of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. 7

February 2022. ECDC: Stockholm; 2022. [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/using-face-masks-community-reducing-covid-19-transmission>

69. Iezadi S, Gholipour K, Azami-Aghdash S, Ghiasi A, Rezapour A, Pourasghari H, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical public health interventions against COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Mitra P, editor. PLOS ONE. 2021 Nov 23;16(11):e0260371.
70. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Van Driel ML, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 Jan 30 [cited 2024 Jul 25];2023(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006207.pub6>
71. Murphy C, Wong JY, Cowling BJ. Nonpharmaceutical interventions for managing SARS-CoV-2. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 May;29(3):184–90.
72. Krishnaratne S, Littlecott H, Sell K, Burns J, Rabe JE, Stratil JM, et al. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic. Cochrane Public Health Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2022 Jan 17 [cited 2024 Jul 25];2022(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015029>
73. Sun KS, Lau TSM, Yeoh EK, Chung VCH, Leung YS, Yam CHK, et al. Effectiveness of different types and levels of social distancing measures: a scoping review of global evidence from earlier stage of COVID-19 pandemic. *BMJ Open*. 2022 Apr;12(4):e053938.
74. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000 Mar 18;320(7237):768–70.
75. Escandón K, Rasmussen AL, Bogoch II, Murray EJ, Escandón K, Popescu SV, et al. COVID-19 false dichotomies and a comprehensive review of the evidence regarding public health, COVID-19 symptomatology, SARS-CoV-2 transmission, mask wearing, and reinfection. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec;21(1):710.
76. Odluke Stožera civilne zaštite RH za sprečavanje širenja zaraze koronavirusom [Internet]. Ministarstvo unutarnjih poslova RH; 2024 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://civilna-zastita.gov.hr/odluke-stozera-civilne-zastite-rh-za-sprecavanje-sirenja-zaraze-koronavirusom/2304>
77. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med*. 2023 May;11(5):439–52.
78. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Dec 7;12(12):CD015477.
79. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 Dec;20(1):200.

80. Stein C, Nassereldine H, Sorensen RJD, Amlag JO, Bisignano C, Byrne S, et al. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2023 Mar;401(10379):833–42.
81. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis*. 2023 May;23(5):556–67.
82. HZJZ. Privremene preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 – jesen 2023. godine [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [cited 2024 Jul 25]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Privremene-preporuke-za-cijepljenje-protiv-bolesti-COVID-19-%E2%80%93-jesen-2023._napomena.pdf
83. Shukla A, Dogra DK, Bhattacharya D, Gulia S, Sharma R. Impact of COVID-19 outbreak on the mental health in sports: a review. *Sport Sci Health*. 2023 Apr 20;1–15.
84. Williams Z, Hull JH. Respiratory complications following COVID-19 in athletic populations: A narrative review. *Scand J Med Sci Sports*. 2022 Dec 20;
85. Goergen J, Bavishi A, Eimer M, Zielinski AR. COVID-19: the Risk to Athletes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2021;23(11):68.
86. Peebles LA, Aman ZS, Kraeutler MJ, Mulcahey MK. Impact of the COVID-19 Pandemic on Sports Medicine Patient Care. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2023 Feb;39(2):161–5.
87. Tovar J. Soccer, World War II and coronavirus: a comparative analysis of how the sport shut down. *Soccer Soc*. 2021 Feb 17;22(1–2):66–74.
88. How coronavirus infected sport [Internet]. European Parliament; 2021 [cited 2022 Nov 5]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2021/659449/EPRS_BRI\(2021\)659449_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2021/659449/EPRS_BRI(2021)659449_EN.pdf)
89. Vilibic-Cavlek T, Stevanovic V, Brlek-Gorski D, Ferencak I, Ferenc T, Ujevic-Bosnjak M, et al. Emerging Trends in the Epidemiology of COVID-19: The Croatian ‘One Health’ Perspective. *Viruses*. 2021 Nov 24;13(12):2354.
90. Rico-González M, Pino-Ortega J, Ardigò LP. Playing Non-Professional Football in COVID-19 Time: A Narrative Review of Recommendations, Considerations, and Best Practices. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 12;18(2):568.
91. Chamari K, Dergaa I, Mujika I, Schumacher YO, Tabben M, Ben Saad H. Football in Times of COVID-19: A Recapitulation of Preventive Measures and Infection Control Policies Aiming at a Safe Game Environment. *Int J Sports Physiol Perform*. 2022 Aug 30;17(9):1448–51.
92. Gattoni C, Conti E, Casolo A, Nuccio S, Baglieri C, Capelli C, et al. COVID-19 disease in professional football players: symptoms and impact on pulmonary function and metabolic power during matches. *Physiol Rep*. 2022 Jun;10(11):e15337.

93. Walker CR, Belisario JC, Abramoff B. The Effect of Probable COVID-19 Infection on the National Football League Players' Performance and Endurance During the 2020 Season. *Cureus*. 2023 Mar;15(3):e35821.
94. Lemes IR, Smaira FI, Ribeiro WJD, Favero NK, Matos LDNJ, Pinto ALDS, et al. Acute and post-acute COVID-19 presentations in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Aug;56(16):941–7.
95. Krzywański J, Mikulski T, Krysztofiak H, Pokrywka A, Młyńczak M, Małek ŁA, et al. Elite athletes with COVID-19 - Predictors of the course of disease. *J Sci Med Sport*. 2022 Jan;25(1):9–14.
96. Hull JH, Wootten M, Moghal M, Heron N, Martin R, Walsted ES, et al. Clinical patterns, recovery time and prolonged impact of COVID-19 illness in international athletes: the UK experience. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):4–11.
97. Colangelo L, Volpe A, Toso E, Magnano M, Matta M, Vignati C, et al. Incidence and Clinical Relevance of COVID-19 in a Population of Young Competitive and Elite Football Players: A Retrospective Observational Study. *Sports Med - Open*. 2022 Dec;8(1):54.
98. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 25]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.14.20212555>
99. Schwellnus M, Sewry N, Snyders C, Kaulback K, Wood PS, Seocharan I, et al. Symptom cluster is associated with prolonged return-to-play in symptomatic athletes with acute respiratory illness (including COVID-19): a cross-sectional study—AWARE study I. *Br J Sports Med*. 2021 Oct;55(20):1144–52.
100. Khan Z, Na JS, Jerome S. Review of COVID-19 Myocarditis in Competitive Athletes: Legitimate Concern or Fake News? *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jul 14;8:684780.
101. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, DiFiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul 1;6(7):745.
102. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021 Jul 27;144(4):256–66.
103. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):729–34.
104. Pillai S, Siddika N, Hoque Apu E, Kabir R. COVID-19: Situation of European Countries so Far. *Arch Med Res*. 2020 Oct;51(7):723–5.
105. García-Aliaga A, Marquina M, Cerdón-Carmona A, Sillero-Quintana M, De La Rubia A, Vielcazat S, et al. Comparative Analysis of Soccer Performance Intensity of the Pre–Post-Lockdown COVID-19 in LaLiga™. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 1;18(7):3685.

106. Radzimiński Ł, Padrón-Cabo A, Konefał M, Chmura P, Szwarc A, Jastrzębski Z. The Influence of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Physical Performance of Professional Soccer Players: An Example of German and Polish Leagues. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 20;18(16):8796.
107. Małek ŁA, Marczak M, Miłosz-Wieczorek B, Konopka M, Braksator W, Drygas W, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: A magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Jun;53(6):1723–9.
108. Milovancev A, Avakumovic J, Lakicevic N, Stajer V, Korovljev D, Todorovic N, et al. Cardiorespiratory Fitness in Volleyball Athletes Following a COVID-19 Infection: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 12;18(8):4059.
109. Hull JH. Persistent symptoms in athletes following COVID-19: time to take a breath in the search for answers? *Br J Sports Med*. 2022 Sep;56(17):952–3.
110. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, Pollock N, Dodd M, Haines J, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med*. 2020 Oct;54(19):1157–61.
111. Baggish A, Drezner JA, Kim J, Martinez M, Prutkin JM. Resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. *Br J Sports Med*. 2020 Oct;54(19):1130–1.
112. Lott A, Roberts T, Carter CW. Mask Use for Athletes: A Systematic Review of Safety and Performance Outcomes. *Sports Health*. 2022;14(5):632–47.
113. Bisciotti GN, Eirale C, Corsini A, Baudot C, Saillant G, Chalabi H. Return to football training and competition after lockdown caused by the COVID-19 pandemic: medical recommendations. *Biol Sport*. 2020 Sep;37(3):313–9.
114. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, Iqbal Z, Hughes C, Börjesson M, et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: A Question and Answer session with the experts Endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Aug;27(12):1242–51.
115. McKinney J, Connelly KA, Dorian P, Fournier A, Goodman JM, Grubic N, et al. COVID-19-Myocarditis and Return to Play: Reflections and Recommendations From a Canadian Working Group. *Can J Cardiol*. 2021 Aug;37(8):1165–74.
116. Kim JH, Levine BD, Phelan D, Emery MS, Martinez MW, Chung EH, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Athletic Heart: Emerging Perspectives on Pathology, Risks, and Return to Play. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):219–27.
117. Bezuglov E, Khaitin V, Lazarev A, Achkasov E, Romanova L, Butovskiy M, et al. The incidence and severity of COVID-19 in adult professional soccer players in Russia. *PloS One*. 2022;17(6):e0265019.
118. Mohan B, Vinod N. COVID-19: An Insight into SARS-CoV2 Pandemic Originated at Wuhan City in Hubei Province of China. *J Infect Dis Epidemiol [Internet]*. 2020 Jul 18 [cited

2023 Sep 10];6(4). Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-146.php?jid=jide>

119. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Sep;41(9):1141–9.

120. Elliott N, Martin R, Heron N, Elliott J, Grimstead D, Biswas A. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection. *Br J Sports Med.* 2020 Oct;54(19):1174–5.

121. Schellhorn P, Klingel K, Burgstahler C. Return to sports after COVID-19 infection. *Eur Heart J.* 2020 Dec 7;41(46):4382–4.

122. Mohr M, Nassis GP, Brito J, Randers MB, Castagna C, Parnell D, et al. Return to elite football after the COVID-19 lockdown. *Manag Sport Leis.* 2022 Mar 4;27(1–2):172–80.

123. Lolli L, Batterham AM, Hawkins R, Kelly DM, Strudwick AJ, Thorpe RT, et al. The acute-to-chronic workload ratio: an inaccurate scaling index for an unnecessary normalisation process? *Br J Sports Med.* 2019 Dec;53(24):1510–2.

124. Uzimanje uzoraka za testiranje na SARS-CoV-2 [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [cited 2024 Jul 27]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Uzimanje-uzoraka-na-SARS-CoV-2_3103.pdf

125. Upute za prikupljanje uzoraka za testiranje na novi koronavirus (SARS-CoV-2) [Internet]. Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/01/Upute-za-prikupljanje-uzoraka-za-testiranje-na-novi-koronavirus_V4_26.2.2020.pdf

126. Postupanje zdravstvenih djelatnika u slučaju postavljanja sumnje na COVID-19, bolest uzrokovanu novi koronavirusom (S [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/postupanje-zdravstvenih-djelatnika-u-slucaju-postavljanja-sumnje-na-novi-koronavirus-2019-ncov/>

127. Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring>

128. Interim case reporting form for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) of confirmed and probable cases [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2024 Jul 27]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332411/WHO-2019-nCoV-Surveillance_CRF-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

129. Prioritizing non-healthcare worksite assessments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/community-mitigation/prioritizing-non-healthcare-assessments.html>

130. Castellano J, Casamichana D, Calleja-González J, Román JS, Ostojic SM. Reliability and Accuracy of 10 Hz GPS Devices for Short-Distance Exercise. *J Sports Sci Med*. 2011;10(1):233–4.
131. Johnston RJ, Watsford ML, Kelly SJ, Pine MJ, Spurrs RW. Validity and interunit reliability of 10 Hz and 15 Hz GPS units for assessing athlete movement demands. *J Strength Cond Res*. 2014 Jun;28(6):1649–55.
132. Stevens TGA, De Ruiter CJ, Twisk JWR, Savelsbergh GJP, Beek PJ. Quantification of in-season training load relative to match load in professional Dutch Eredivisie football players. *Sci Med Footb*. 2017 May 4;1(2):117–25.
133. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. MA, USA: Academic Press: Cambridge; 2013.
134. Vilibic-Cavlek T, Stevanovic V, Ilic M, Barbic L, Capak K, Tabain I, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence and Neutralizing Antibody Response after the First and Second COVID-19 Pandemic Wave in Croatia. *Pathogens*. 2021 Jun 20;10(6):774.
135. Vilibic-Cavlek T, Stevanovic V, Kovac S, Borko E, Bogdanic M, Miletic G, et al. Neutralizing Activity of SARS-CoV-2 Antibodies in Patients with COVID-19 and Vaccinated Individuals. *Antibodies*. 2023 Sep 25;12(4):61.
136. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar;11(3):e048391.
137. Papagiannis D, Laios T, Tryposkiadis K, Kouriotis K, Roussis X, Basdekis G, et al. COVID-19 Infection among Elite Football Players: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Vaccines*. 2022 Apr 19;10(5):634.
138. Paludo AC, Karpinski K, Silva SEF, Kumstát M, Sajdlová Z, Milanovic Z. Effect of home training during the COVID-19 lockdown on physical performance and perceptual responses of team-sport athletes: a mini-review. *Biol Sport*. 2022 Oct;39(4):1095–102.
139. Sun S, Zhang SX, Jahanshahi AA, Jahanshahi M. Drilling under the COVID-19 pandemic: A diary study of professional football players' mental health and workout performance. *Stress Health*. 2022 Feb;38(1):3–18.
140. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiol*. 2020 Oct 1;5(10):1085.
141. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May;79(17):1717–56.
142. Gervasi SF, Pengue L, Damato L, Monti R, Pradella S, Pirroni T, et al. Is extensive cardiopulmonary screening useful in athletes with previous asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection? *Br J Sports Med*. 2021 Jan;55(1):54–61.

143. Chevalier L, Cochet H, Mahida S, S SB, Benard A, Cariou T, et al. Resuming Training in High-Level Athletes After Mild COVID-19 Infection: A Multicenter Prospective Study (ASCCOVID-19). *Sports Med - Open*. 2022 Dec;8(1):83.
144. Moon AM, Barritt AS. Elevated Liver Enzymes in Patients with COVID-19: Look, but Not Too Hard. *Dig Dis Sci*. 2021 Jun;66(6):1767–9.
145. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May 19;11(1):10599.
146. Mohammed Abdelrahman M, A. Abdel-baset A, Adel Younis M, Gaber Mahmoud M, Saber Shafik N. Liver function test abnormalities in COVID-19 patients and factors affecting them – a retrospective study. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(3):297–304.
147. Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in COVID-19: Causes, clinical evidence, and potential treatments. *Nurse Pract*. 2021 Jan;46(1):21–6.
148. Zhang J, Zhao D, Hu J, Huang X, Gu Q, Tao Z. Hepatic dysfunctions in COVID-19 patients infected by the omicron variant of SARS-CoV-2. *Front Public Health*. 2022 Nov 18;10:1049006.
149. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update. *Front Med*. 2021 Sep 27;8:651658.
150. Schreiber S, Faude O, Gärtner B, Meyer T, Egger F. Risk of SARS-CoV-2 transmission from on-field player contacts in amateur, youth and professional football (soccer). *Br J Sports Med*. 2022 Feb;56(3):158–64.
151. Faude O, Müller S, Schreiber S, Müller J, Nebiker L, Beaudouin F, et al. A video-based analysis of situations bearing the risk of respiratory disease transmission during football matches. *Sci Rep*. 2022 Feb 22;12(1):3034.
152. Gualano B, Brito GM, Pinto AJ, Lemes IR, Matos LDNJ, de Sá Pinto AL, et al. High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil. *Br J Sports Med*. 2021 Jul 5;bjsports-2021-104431.
153. Pauser J, Schwarz C, Morgan J, Jantsch J, Brem M. SARS-CoV-2 transmission during an indoor professional sporting event. *Sci Rep*. 2021 Oct 20;11(1):20723.
154. Kant R, Nguyen PT, Blomqvist S, Erdin M, Alburkat H, Suvanto M, et al. Incidence Trends for SARS-CoV-2 Alpha and Beta Variants, Finland, Spring 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021 Dec;27(12):3137–41.
155. Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 2024 Jul 28]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529>
156. Ferenčak I, Obrovac M, Žmak L, Kuzle J, Petrović G, Vilibić-Čavlek T, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant in Croatia—Rapid Detection of the First Case and Cross-Border Spread. *Pathogens*. 2022 Apr 26;11(5):511.

157. He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*. 2021 Dec;2(4):838–45.
158. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1288–90.
159. Servellita V, Syed AM, Morris MK, Brazer N, Saldhi P, Garcia-Knight M, et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Cell*. 2022 Apr;185(9):1539-1548.e5.
160. Ledford H. How severe are Omicron infections? *Nature*. 2021 Dec;600(7890):577–8.
161. COVID-19 Vaccine Tracker [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>
162. Krzywański J, Mikulski T, Krysztofiak H, Pokrywka A, Sobierajski T, Młyńczak M, et al. Vaccine versus infection – COVID-19-related loss of training time in elite athletes. *J Sci Med Sport*. 2022 Dec;25(12):950–9.
163. Mack CD, Wasserman EB, Killerby ME, Soelaeman RH, Hall AJ, MacNeil A, et al. Results from a Test-to-Release from Isolation Strategy Among Fully Vaccinated National Football League Players and Staff Members with COVID-19 — United States, December 14–19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Feb 25;71(8):299–305.
164. Rankin A, Hull JH, Wootten M, Ranson C, Heron N. Infographic. Safety of the SARS-CoV-2 vaccination and addressing vaccine hesitancy in athletes. *Br J Sports Med*. 2022 Sep;56(18):1055–6.
165. Hull JH, Wootten M, Ranson C. Tolerability and impact of SARS-CoV-2 vaccination in elite athletes. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):e5–6.
166. Signorelli C, Odone A, Miduri A, Cella P, Pasquarella C, Gozzini A, et al. Flu vaccination in elite athletes: A survey among Serie A soccer teams. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2016 Sep 13;87(2):117–20.
167. Papagiannis D, Rachiotis G, Xanthopoulos A, Simou A, Zilidis C, Triposkiadis F. Vaccination practices and influenza in professional football players in Greece. *Occup Med Oxf Engl*. 2020 May 27;70(3):200–2.
168. Ibarrola M, Dávalos I. Myocarditis in athletes after COVID-19 infection: The heart is not the only place to screen. *Sports Med Health Sci*. 2020 Sep;2(3):172–3.
169. van Hattum JC, Spies JL, Verwijns SM, Verwoert GC, Planken RN, Boekholdt SM, et al. Cardiac abnormalities in athletes after SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021;7(4):e001164.
170. Impellizzeri FM, Franchi MV, Sarto F, Meyer T, Coutts AJ. Sharing information is probably more helpful than providing generic training recommendations on return to play after COVID-19 home confinement. *Sci Med Footb*. 2020 Jul 2;4(3):169–70.

171. Modrić T, Veršić Š, Sekulić D. Does aerobic performance define match running performance among professional soccer players? A position-specific analysis. *Res Sports Med Print*. 2021;29(4):336–48.
172. Clemente FM, Rabbani A, Conte D, Castillo D, Afonso J, Truman Clark CC, et al. Training/Match External Load Ratios in Professional Soccer Players: A Full-Season Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 23;16(17):3057.
173. Purdam C, Drew M, Blanch P, Champman D, Gabbett TJ, Gore C, et al. Prescription of training load in relation to loading and unloading phases of training. *Aust Sports Comm Bruce Aust*. 2015;
174. Modrić T, Veršić Š, Sekulić D. Playing position specifics of associations between running performance during the training and match in male soccer players. *Acta Gymnica*. 2020 Sep 28;50(2):51–60.
175. Modrić T, Veršić Š, Sekulić D, Liposek S. Analysis of the Association between Running Performance and Game Performance Indicators in Professional Soccer Players. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 21;16(20):4032.
176. Wilson A, Carlson LM, Norton C, Bruce WD. Decreases in Performance Observed After COVID-19 Infection in High School Female Soccer Players. *Int J Athl Ther Train*. 2022 Jul 1;27(4):179–83.
177. Meckel Y, Doron O, Eliakim E, Eliakim A. Seasonal Variations in Physical Fitness and Performance Indices of Elite Soccer Players. *Sports Basel Switz*. 2018 Feb 13;6(1):14.
178. Magal M, Smith RT, Dyer JJ, Hoffman JR. Seasonal variation in physical performance-related variables in male NCAA Division III soccer players. *J Strength Cond Res*. 2009 Dec;23(9):2555–9.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. veljače 1963. u Makarskoj gdje sam završila osnovnu i srednju (ekonomsku) školu.

Diplomirala sam 1987. godine. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu – Studij u Splitu.

Državni sam ispit položila 1989. godine.

Nakon položenog stručnog ispita, radila sam u Domu zdravlja Makarska, na Hitnoj pomoći te kao liječnik opće medicine u DZ Split.

Na početku 1991. godine zaposlila sam se u Domu zdravlja Sinj gdje sam radila na Odjelu hemodijalize, HMP i u timu terenskih liječnika za potrebe HV u početcima Domovinskog rata.

1995. – 1999. godine obnašala sam dužnost ravnateljice Doma zdravlja Sinj.

Od 2002. godine radim u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo SDŽ.

Specijalizaciju iz epidemiologije dobila sam 2003. godine.

Specijalistički sam ispit položila u svibnju 2006. godine

Nakon položenog specijalističkog ispita radila sam u Službi za epidemiologiju kroničnih nezaraznih bolesti, a zatim kao voditelj Službe za zdravstvenu ekologiju.

Tijekom specijalizacije završila sam i znanstveni poslijediplomski doktorski studij „Klinička medicina zasnovana na dokazima“ pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Magistarski sam rad obranila 2011. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Na zagrebačkoj sam visokoj školi za financije i pravo „Effectus,, 2015./2016. godine završila jednogodišnje stručno usavršavanje – Menadžment u zdravstvenim sustavima.

2010. – 2018. godine obnašala sam dužnost ravnateljice Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ.

Od 2018. godine radim na radnom mjestu voditeljice Službe za javno zdravstvo u NZJZ SDŽ.

Na temelju objavljenih stručnih i znanstvenih članaka, sudjelovanju na brojnim kongresima i stručnim skupovima, obnašanju značajnih funkcija u svom dugogodišnjem radu te ispunjavanju

svih ostalih propisanih uvjeta u rujnu 2023. godine Ministarstvo zdravstva priznalo mi je naziv Primarijus.

Hrvatski sam branitelj i dragovoljac Domovinskog rata, majka troje djece.