

# Incidencija kompliciranih oblika akutnog apendicitisa u djece tijekom pandemije COVID-19 : sustavni pregled literature i meta-analiza

---

Žuvela, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:171:594005>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Žuvela**

**INCIDENCIJA KOMPLICIRANIH OBLIKA AKUTNOG APENDICITISA U DJECE  
TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19: SUSTAVNI PREGLED LITERATURE I META-  
ANALIZA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.**

**Split, lipanj, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tomislav Žuvela**

**INCIDENCIJA KOMPLICIRANIH OBLIKA AKUTNOG APENDICITISA U DJECE  
TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19: SUSTAVNI PREGLED LITERATURE I META-  
ANALIZA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.**

**Split, lipanj, 2022.**

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Embriologija crvuljka .....	2
1.2. Histologija debelog crijeva i crvuljka.....	2
1.3. Anatomija slijepog crijeva i crvuljka .....	3
1.4. Fiziologija i imunologija crvuljka .....	4
1.5. Akutni apendicitis.....	5
1.5.1. Epidemiologija .....	5
1.5.2. Etiologija, patogeneza i patofiziologija .....	5
1.5.3. Klinička slika.....	6
1.5.4. Komplikacije akutnog apendicitisa .....	8
1.6. Dijagnostička obrada akutnog apendicitisa .....	9
1.6.1. Laboratorijska dijagnostika .....	9
1.6.2. Slikovna dijagnostika .....	10
1.6.3. Bodovne ljestvice .....	11
1.6.4. Diferencijalna dijagnoza akutnog apendicitisa.....	12
1.7. Liječenje akutnog apendicitisa .....	13
1.7.1. Konzervativno liječenje.....	13
1.7.2. Medikamentna terapija u operiranih bolesnika .....	13
1.7.3. Kirurško liječenje .....	14
1.7.4. Otvorena apendektomija.....	14
1.7.5. Laparoskopiska apendektomija .....	15
1.8. Pandemija COVID-19 .....	17
1.8.1. Kronologija.....	17
1.8.2. Simptomi i klinička slika.....	18
1.8.3. Mjere prevencije.....	19
1.8.4. Utjecaj pandemije na društvo i gospodarstvo .....	19
1.8.5. Utjecaj pandemije na zdravstveni sustav.....	20
1.8.6. Utjecaj pandemije na učestalost, prezentaciju i liječenje akutnog apendicitisa .....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	24
3. ISPITANICI I METODE .....	26
3.1. Sustavno pretraživanje .....	27
3.2. Ispitanici i mjere ishoda .....	27
3.3. Kriteriji uključenja i isključenja .....	28
3.4. Sinteza podataka.....	28
3.5. Metodološka procjena kvalitete.....	28

3.6. Analiza podataka .....	29
4. REZULTATI .....	30
4.1. Karakteristike istraživanja .....	31
4.2. Metodološka procjena kvalitete .....	32
4.3. Analiza rezultata ishoda .....	35
4.3.1. Udio djece s kompliciranim oblikom akutnog apendicitisa .....	35
4.3.2. Udio djece liječene konzervativnim pristupom .....	35
5. RASPRAVA .....	37
6. ZAKLJUČCI .....	43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	45
8. SAŽETAK .....	56
9. SUMMARY .....	58
10. ŽIVOTOPIS .....	60

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Zenonu Pogoreliću na dobroj volji, posvećenom vremenu, stručnom vođenju i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.*

*Na kraju, želim se zahvaliti Lari, uz koju ciljevi i želje postaju stvarnost.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

**AIR** score – engl. *appendicitis inflammatory response score*

**ARDS** – akutni respiratorni distres sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

**CI** – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

**COVID-19** – engl. *coronavirus disease 2019*

**CRP** – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

**CT** – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**GALT** – limfno tkivo povezano sa crijevom (engl. *gut-associated lymphoid tissue*)

**IL-6** – interleukin 6

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**MERS-CoV** – engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*

**MIS-C** – multisistemski upalni sindrom u djece (engl. *multisystem inflammatory syndrome in children*)

**MR** – magnetska rezonanca

**PAS** – engl. *pediatric appendicitis score*

**PRISMA** – engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

**RIPASA** – engl. *The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis*

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**SARS-CoV-2** – engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

**STEMI** – infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**UZV** – ultrazvuk

## **1. UVOD**



## 1.1. Embriologija crvuljka

Poznavanje embriologije crvuljka pomaže u razumijevanju anatomskih odnosa u ileocekalnoj regiji. Kao posljedica cefalokaudalnog i lateralnog presavijanja embrija između 3. i 4. tjedna razvoja ploda, dorzalni dio žumanjčane vreće spaja se s endodermom te tvori primitivnu probavnu cijev (1). Primitivna probavna cijev dalje se diferencira u prednje, srednje i donje crijevo, čineći osnovu iz koje će se razviti organi probavnog sustava. U petom tjednu razvoja embrija, srednje crijevo pričvršćeno je za stražnju trbušnu stijenku tankim mezenterijem, a sa žumanjčanom vrećom komunicira preko žumanjčanog kanala (1). Granice srednjega crijeva u odraslih čine *papilla duodeni major* oralno, te prijelaz srednje u distalnu trećinu poprečnog kolona aboralno. Srednje crijevo krvlju opskrbljuje *a. mesenterica superior*. Zbog bržeg rasta u odnosu na ostatak probavne cijevi, srednje crijevo tvori primarnu crijevnu petlju. Tijekom šestog tjedna embrionalnog razvoja, dolazi do fiziološkog prolapsa primarne crijevne petlje izvan trbušne šupljine. Primarna crijevna petlja rotira se za 90° tijekom prolapsa te dodatnih 180° tijekom povratka u trbušnu šupljinu, koji započinje u desetom tjednu embrionalnog razvoja. Konačan je rezultat rotacija od 270° u smjeru suprotnom od kazaljke na satu, oko osovine koju čini *a. mesenterica superior* (1). Kada započne povratak crijevnih vijuga u trbušnu šupljinu, prvo se vraća proksimalni dio jejunuma te se smješta na lijevoj strani trbušne šupljine. Preostale vijuge dalje se smještaju sve više desno. Posljednja se vraća osnova slijepog crijeva te se privremeno smjesti ispod desnog jetrenog režnja. Osnova slijepog crijeva dalje se spušta u desnu ilijačnu udubinu, tvoreći uzlazni dio debelog crijeva i jetrenu fleksuru. Tijekom ovog procesa, distalni kraj slijepog crijeva formira uski divertikulum koji se naziva crvuljak. Budući da se crvuljak razvija tijekom spuštanja slijepog crijeva, često se može nalaziti retrocekalno ili retrokolično (1).

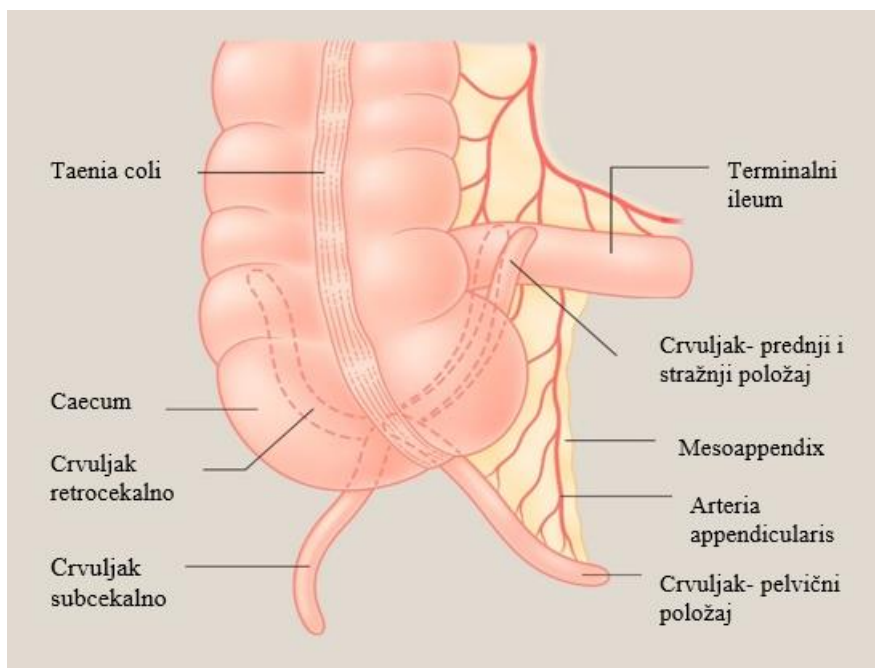
## 1.2. Histologija debelog crijeva i crvuljka

Za razumijevanje histologije crvuljka, korisno je poznavati histologiju debelog crijeva. Sluznica debelog crijeva ne sadrži resice ni nabore. Prekrivena je jednoslojnim cilindričnim epitelom koji oblaže crijevne žlijezde, a sadržava apsorpcijske, vrčaste i malo enteroendokrinih stanica. Mišićni sloj debelog crijeva građen je od uzdužne i kružne naslage. U vanjskoj uzdužnoj naslagi debelog crijeva, glatke mišićne stanice tvore tri debele trake, koje se nazivaju *taeniae coli*.

Budući da je crvuljak izdanak slijepog crijeva, histološka građa mu je slična građi ostatka debelog crijeva. Razlike su u tome što ima manje kripti i nema tenija (2). Crvuljak se histološki sastoji od sluznice, podsluznice, vanjskog mišićnog sloja i seroze. Sluznica (lat. *mucosa*) sastoji se od jednoslojnog cilindričnog epitela s enterocitima i vrčastim stanicama, lamine proprije i mišićnog dijela sluznice (lat. *muscularis mucosae*). U lamini propriji nalazi se mnogo makrofaga i plazma stanica koje proizvode IgA i IgG imunoglobuline. Crvuljak, kao i debelo crijevo, sadrži Lieberkühnove kripte. Panethove stanice, koje se inače nalaze u tankom crijevu, nalaze se u dnu ovih kripti i proizvode antimikrobne peptide. Podsluznica (lat. *submucosa*) je bogata limfnim folikulima koji prelaze iz podsluznice do lamine proprije (3).

### 1.3. Anatomija slijepog crijeva i crvuljka

Slijepo crijevo čini početni dio debelog crijeva i nalazi se u desnoj ilijačnoj udubini. Prema uzlaznom dijelu debelog crijeva nalazi se pod kutom od otprilike 90°. S dna slijepoga crijeva polazi crvoliki izdanak- crvuljak ili *appendix vermiformis*. Crvuljak je tanka i uska cijev duljine 6 do 9 centimetara, koja započinje na medijalnoj stijenci slijepoga crijeva, otprilike 25 milimetra ispod ileocealnog ušća te slobodno završava u trbušnoj šupljini (4). Crvuljak ima svoj mezenterij koji se naziva *mesoappendix* (Slika 1). Crvuljak krvlju opskrbljuje *a. appendicularis*, ogranak *a. ileocolice*. Vensku krv odvodi *v. ileocolica*, pritoka gornje mezenterične vene. Limfni čvorovi koji se nalaze u mezoapendiksu, *nodi lymphoidei appendiculares*, skupljaju limfu iz crvuljka, koja dalje otječe u ileokolične i gornje mezenterične limfne čvorove. Inervacija dolazi od gornjih mezenteričnih ganglija i *n. vagusa* (4, 5). Položaj crvuljka podložan je anatomskim varijacijama. Može biti smješten pelvično, subcekalno, retroilealno, retrocekalno, ektopično i preilealno (6). Klinički je važna projekcija crvuljka na prednju trbušnu stijenu. Projicira se u dvije klinički važne točke, u McBurneyevoj i u Lanzovoj točki. McBurneyeva se točka nalazi na polovici linije koja spaja pupak sa *spina iliaca anterior superior* te označava početak crvuljka. Lanzova se točka nalazi na prijelazu desne u srednju trećinu interspinalne linije (4).



**Slika 1.** Crvuljak s pripadajućim mezoapendiksom koji sadrži apendikularnu arteriju. Iscrtkane linije prikazuju anatomske varijacije položaja crvuljka (7).

#### 1.4. Fiziologija i imunologija crvuljka

Iako se dugo vremena smatralo da je crvuljak rudimentaran organ, danas znamo da je udružen s razvojem limfnog tkiva povezanog sa crijevom (engl. *gut-associated lymphoid tissue- GALT*) i očuvanjem crijevne flore. Primijećena je veća učestalost infekcija uzrokovanih s *Clostridium difficile* nakon apendektomije (5). Komenzalne bakterije zajedno sa sluzi tvore biofilm za koji se pretpostavlja da onemogućuje patogenim bakterijama prolazak crijevne barijere. Limfociti B stvaraju sekretorne IgA koji pomažu u stvaranju biofilma. Osim mehaničke zaštite, biofilm aktivno ljušti bakterije sa svoje površine i na taj način obnavlja crijevnu floru. Moguće je da je ova uloga jedinstvena za crvuljak, budući da u njemu biofilm ostaje netaknut nakon proljeva uzrokovanih gastroenteritisom (3).

## 1.5. Akutni apendicitis

### 1.5.1. Epidemiologija

Akutni apendicitis najčešći je razlog hitne abdominalne operacije u djece. Otprilike 20–30% djece koje se javlja liječniku zbog akutno nastale boli u trbuhu ima akutni apendicitis (8). Najčešće se javlja u djece 10 do 18 godina starosti, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Procjenjuje se da je šansa da će osoba dobiti akutnu upalu crvuljka tijekom života 7% u zapadnom svijetu (8). Ovaj je postotak nešto niži u zemljama slabijeg ekonomskog statusa. Međutim, dok je u razvijenim zemljama incidencija akutnog apendicitisa stabilna, zemlje u razvoju bilježe rastući trend u broju akutnih upala crvuljka (9).

### 1.5.2. Etiologija, patogeneza i patofiziologija

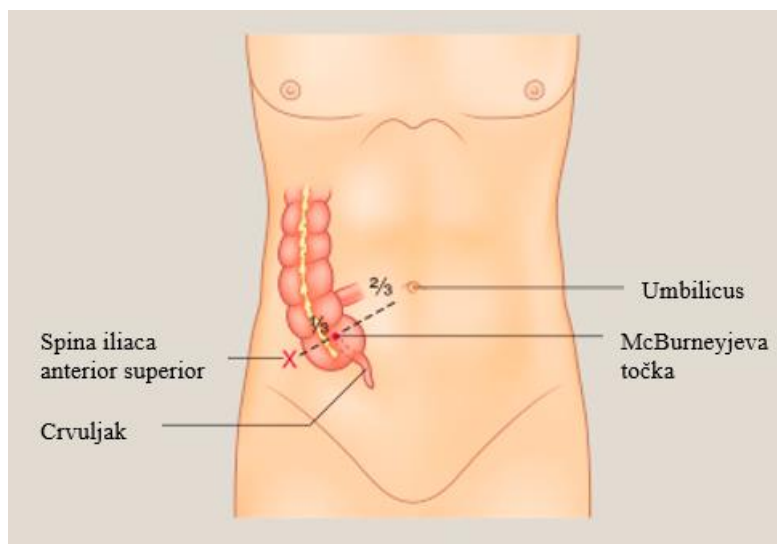
Apendicitis je upala crvuljka koja nastaje kao posljedica brojnih čimbenika, od kojih nisu svi dovoljno razjašnjeni. Najvažniji čimbenik nastanka upale jest intraluminalna opstrukcija crvuljka. Mehanizmi su nastanka opstrukcije raznoliki. Uzrok može biti limfoidna hiperplazija, strano tijelo, paraziti ili zgusnuti feces (fekalit). Postoji poveznica između incidencije apendicitisa i razvoja submukoznih limfoidnih folikula blizu baze crvuljka. Ove nakupine imunoloških stanica rijetke su pri rođenju, ali njihov broj raste s godinama, dostižući vrhunac u adolescenciji, te naglo opada nakon 30. godine života (10). Povezanost između fekalita i apendicitisa uočena je u razvijenim zemljama u kojima prevladava prehrana siromašna vlaknima. Nakon opstrukcije crvuljka, raste intraluminalni tlak zbog zastoja u otjecanju sluzi. Tlak nastavlja rasti te dolazi do opstrukcije limfne i venske drenaže, što rezultira lokalnim edemom. Ako se opstrukcija ne razriješi, dalje slijedi opstrukcija arterijskog protoka koja će zaustaviti izmjenu tvari među stanicama. Posljedično je narušen integritet tkiva koji u krajnjem slučaju dovodi do nekroze i perforacije crvuljka. Međutim, histološki nalaz ne potvrdi uvijek mehaničku intraluminalnu opstrukciju. Opstrukcija može biti i fiziološka ili statička, odnosno može se raditi o lokaliziranoj upali kao posljedici patološkog mikroorganizma. *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* te virus zaušnjaka, coxsackie B virus i adenovirusi mogući su uzročnici (10).

Međutim, osim opstrukcije lumena, vrijedi spomenuti genetske i okolišne čimbenike koji utječu na nastanak akutnog apendicitisa. Iako nijedan specifičan gen nije pronađen, rizik od akutnog apendicitisa tri puta je veći u osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u odnosu na one koji nemaju slučaj akutnog apendicitisa u obitelj (12). Nadalje, istraživanje provedeno na blizancima ukazuje da geni doprinose oko 30% riziku za nastanak akutnog apendicitisa (13). Okolišni čimbenici, poput onečišćenja zraka i godišnjeg doba također utječu na incidenciju ove bolesti. (14).

Patohistološki upalne promjene mogu biti različitog stupnja. Najraniji stadij akutnog apendicitisa naziva se *appendicitis acuta catarrhalis*. U tom se stadiju u lumenu nalazi upalni eksudat, a stijenka je edematozna i prožeta polimorfonuklearnim leukocitima. Sljedeća se faza naziva *appendicitis acuta suppurativa* ili *phlegmonosa*. Ta je vrsta upale obilježena upalnim eksudatom koji se širi kroz sve slojeve stijenke, a u lumenu se nalazi gnoj. *Appendicitis acuta gangraenosa* naziv je za najteži oblik, u kojemu nastaje nekroza stijenke, te može dovesti do perforacije crvuljka (11).

### 1.5.3. Klinička slika

Klinička prezentacija akutnog apendicitisa obično počinje muklom boli u središnjem dijelu trbuha. Ova je bol visceralnog porijekla. Tijekom sljedećih 6 do 12 sati, bol se lokalizira u desnom donjem kvadrantu trbuha (10). Ta jasno lokalizirana bol somatskog je porijekla, a nastaje kao posljedica zahvaćanja parijetalnog peritoneuma. Većina bolesnika leži mirno u krevetu, budući da se bol pojačava pokretom. Gubitak teka je, uz bol, najčešći simptom. Može se javiti i mučnina, koja se uvijek javlja nakon pojave boli. Povraćanje se, ako do njega dođe, javlja nekoliko sati nakon pojave boli. Tjelesna temperatura obično je blago povišena, oko 38°C. Opstipacija se javlja češće od proljeva. Klasičan klinički znak jest bolnost na palpaciju u McBurneyjevoj točki (Slika 2). Tvrdoća mišića trbušne stijenke u donjem desnom kvadrantu trbuha vidi se u uznapredovaloj fazi upale (10).



**Slika 2.** McBurneyjeva točka (7).

Postoje klinički znakovi koji pomažu u dijagnosticiranju akutnog apendicitisa. *Blumbergov* znak pozitivan je kada pritisak u McBurneyjevoj točki, praćen naglim otpuštanjem ruke, kratkotrajno pojačava bol. *Rovsingov* je znak pozitivan kada se pritiskom na lijevi dio trbuha pojačava bol na njegovom desnom dijelu. *Grassmanov* znak označava laganu perkusiju trbuha, koja je u slučaju akutnog apendicitisa, bolna. Kada povlačenje testisa prema dolje pojačava bol, kažemo da je pozitivan *Hornov* znak. *Krügerov* se znak ispituje na način da liječnik drži pritisnutu ruku u ileocekalnom području dok bolesnik podiže nogu ispruženu u koljenu. Znak je pozitivan ako se bol pojačava, a posljedica je zatezanja *m. psoasa*. Nadalje, postoje tri klinička znaka koja mogu upućivati na položaj crvuljka. Znak *psoasa* će biti pozitivan ako se crvuljak nalazi u retrocekalnom položaju, a ispituje se pasivnom ekstenzijom desne natkoljenice s ispruženim koljenom na lijevom boku. Ako kašljanje pojačava bolnost, pozitivan je *Dunphyjev* znak, koji također upućuje na retrocekalnu lokalizaciju crvuljka. Znak opturatora upućuje na pelvični položaj crvuljka, a ispituje se unutarnjom rotacijom flektirane desne natkoljenice (10, 11).

Postoje atipični oblici apendicitisa koji otežavaju dijagnozu, a najčešće su posljedica smještaja crvuljka ili dobi bolesnika. U bolesnika s retrocekalnom lokalizacijom crvuljka, bol se javlja više bočno i nije toliko izražena. Kod pelvičnog se apendicitisa, bol može pojaviti na lijevoj strani. Subhepatični apendicitis posljedica je mobilnog cekuma i visokog položaja crvuljka te ga je teško razlučiti od akutnog kolecistitisa. Stariji bolesnici s akutnim apendicitisom imaju manje izražene simptome. Obično navode neodređenu bol u truhu,

gubitak apetita i blago povišenu tjelesnu temperaturu. Apendicitis se u trudnoći može prezentirati bolnošću u gornjem desnom kvadrantu trbuha, kao posljedica potiskivanja crvuljka maternicom prema kranijalno (10, 11).

Iako je klasična prezentacija akutnog apendicitisa detaljno opisana u literaturi, djeca koja traže hitnu medicinsku pomoć zbog abdominalne boli često se atipično prezentiraju. Nedavno provedeno istraživanje utvrdilo je da, od djece u koje je bio potvrđen apendicitis, njih 40% nije imalo anoreksiju, 29% nije imalo mučninu ni povijest povraćanja, 50% nije imalo migrirajuću bol, a 50% nije imalo povratnu osjetljivost na pritisak (15). Nadalje, djeca u kojih je isključen apendicitis kao uzrok boli, često su se javljala s nekim od uobičajenih simptoma akutnog apendicitisa. Primjerice, 47% imalo je anoreksiju, 56% mučninu, 42% defans u donjem desnom kvadrantu trbuha te je 28% djece iskusilo migrirajuću bol iz periumbilikalnog područja u područje desnog donjeg kvadranta trbuha (15).

#### **1.5.4. Komplikacije akutnog apendicitisa**

U komplikacije akutnog apendicitisa ubrajamo perforaciju, stvaranje periapendikularnog apscesa, razvoj difuznog peritonitisa, pileflebitis i sepsu. Perforacija se javlja u oko 20% odraslih bolesnika, iako je u mlađe djece značajno češća, uglavnom zbog zakašnjele dijagnoze (11). Nedavno provedeno istraživanje zabilježilo je sljedeću učestalost perforacije u djece: 100% u djece <1 godinu dana starosti, 100% u djece 1–2 godine, 83,3% u djece 2–3 godine, 71,4% u djece 3–4 godine, 78,6% u djece 4–5 godina i 47,3% u djece 5 godina starosti (16). Periapendikularni apsces nastaje kao posljedica lokalizirane perforacije, pri čemu je širenje upalnog i fekalnog sadržaja ograničeno crijevnim vijugama i omentumom. Ako se upalni sadržaj ipak uspije proširiti po trbušnoj šupljini, nastaje difuzni peritonitis. Peritonitis se klinički prezentira difuznom abdominalnom boli, povišenom temperaturom, meteorizmom i parezom crijeva. Pileflebitis je komplikacija koja nastaje kada se upala proširi na portalni venski sustav. Očituje se kliničkom slikom sepse sa žuticom (11).

## 1.6. Dijagnostička obrada akutnog apendicitisa

Slijed postupaka kod postavljanja dijagnoze akutnog apendicitisa započinje anamnezom i kliničkim pregledom. Da bi se lakše donijela odluka o liječenju, izrade se laboratorijski nalazi iz krvi, analizira se sediment urina te se napravi ultrazvuk (UZV). Ako se dijagnoza još uvijek ne može postaviti sa sigurnošću, na raspolaganju su nam radiološke pretrage, kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*, CT) i magnetska rezonancija (MR). Uz slikovnu dijagnostiku, u novije vrijeme razvijene su ocjenske ljestvice za pomoć pri postavljanju dijagnoze (5, 11).

### 1.6.1. Laboratorijska dijagnostika

Bolesnici s akutnim apendicitisom obično imaju leukocite oko  $14 \times 10^9/L$ , a u slučaju perforacije te vrijednosti obično budu dodatno povišene (17). Međutim, porast leukocita bilježi se u preko dvije trećine bolesnika s drugim patološkim stanjima koja se prezentiraju abdominalnom boli te se mora razmotriti u kombinaciji s ostalim nalazima i kliničkom slikom (5, 11). C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin također su obično povišeni.

Osjetljivost i specifičnost CRP-a varira između 58% i 93%, odnosno između 28% i 82% u različitim studijama (15). Bolesnici s perforacijom crvuljka imaju više vrijednosti CRP-a u odnosu na neperforirani oblik bolesti (15).

Porast polimorfonuklearnih leukocita iznad  $7-7,5 \times 10^9/L$  pokazao je osjetljivost od 71–89% i specifičnost od 48–80% u dijagnozi akutnog apendicitisa (15).

Pri procjeni bolesnikova stanja, važno je uzeti u obzir sve navedene parametre jer zajedno omogućavaju bolju preciznost u donošenju dijagnoze. Ako su broj leukocita, CRP i postotak polimorfonukleara unutar referentnih vrijednosti, dijagnoza akutnog apendicitisa može se s velikom vjerojatnošću isključiti.

U novije vrijeme, određeni laboratorijski parametri dobili su više pozornosti pri prepoznavanju ovog stanja. Primjerice, interleukin-6 (IL-6) vrsta je citokina koji ima ulogu u izazivanju upalnog odgovora. IL-6 povišen je u ranim stadijima apendicitisa i pokazuje osjetljivost od 82% i specifičnost od 69% (18).



Serumski amiloid A još je jedan laboratorijski marker koji može poslužiti u dijagnosticiranju apendicitisa u ranoj fazi (18).

Hiponatrijemija se pokazala kao dobar parametar u dijagnosticiranju perforiranog akutnog apendicitisa. Naime, koncentracija natrija u serumu  $<135$  mmol/L upućuje na komplicirani oblik apendicitisa (19).

Nadalje, povišena razina ukupnog serumskog bilirubina bi mogla ukazivati na perforaciju crvuljka u djece (20). Budući da su razina natrija i bilirubina u krvi jeftini i lako dostupni parametri, ne bi trebali biti zanemareni pri dijagnosticiranju akutnog apendicitisa.

### **1.6.2. Slikovna dijagnostika**

Slikovna se dijagnostika često koristi da bi se potvrdila dijagnoza. Prihvatljiv postotak negativnih nalaza tijekom operacije iznosi  $<10\%$  za muškarce i  $<20\%$  za žene (5). Međutim, u modernim bolničkim centrima, zbog dostupnosti slikovne dijagnostike i bodovnih ljestvica, stopa negativnih apendektomija bi trebala iznositi  $<5\%$  (21). Slikovna dijagnostika najprikladnija je u bolesnika kod kojih dijagnoza nije jasna ili u onih koji imaju povišen rizik od operacijskog zahvata ili opće anestezije, primjerice trudnice ili bolesnici s komorbiditetima. Metode slikovne dijagnostike koje se rutinski primjenjuju su CT i UZV. Dostupnost MR značajno je manja u većini centara, osobito u hitnoj službi.

CT ima osjetljivost i specifičnost između 83 i 98% pri dijagnosticiranju akutnog apendicitisa te se smatra zlatnim standardom (5). Postotak negativnih nalaza tijekom operacije spustio se na  $<10\%$  u usporedbi s 21,5% prije dostupnosti CT-a (5). Nalaz CT-a nam obično prikaže proširenje lumena, fekolit i zadebljanje zida crvuljka (više od 6mm) te okolnog masnog tkiva. Najveća mana ove slikovne metode jest visoka doza zračenja. Međutim, u novije se vrijeme koristi niskodozni CT pri kojem je doza zračenja 2–4 mSV. Iako je slika nastala ovom metodom lošije rezolucije, to ne utječe na sposobnost postavljanja dijagnoze (5, 18).

UZV ima osjetljivost i specifičnost između 71% i 97% (5). Ako se UZV-om pronađe crvuljak promjera  $>6$  mm, apendikolit, bol pri pritisku sondom, povećana ehogenost okolnog masnog tkiva i periapendikularni izljev, to upućuje na dijagnozu akutnog apendicitisa. Prednosti su UZV-a u nižoj cijeni i većoj dostupnosti u odnosu na CT. Najznačajnija prednost

jest nedostatak ionizacijskog zračenja. Međutim, uspješnost metode ovisi o iskustvu liječnika koji izvodi pretragu te ima ograničenu upotrebu u pretilih ljudi. UZV svakako ima prednost u djece, trudnica i dojilja (5, 18).

MR ima osjetljivost 95% i specifičnost 92% za postavljanje dijagnoze akutnog apendicitisa (5). Zbog visoke cijene izvođenja metode i teške dostupnosti, koristi se kao dopunska metoda UZV-u u trudnica i pedijatrijske populacije (5).

### 1.6.3. Bodovne ljestvice

Bodovne ljestvice razvijene su s ciljem smanjenja zakašnjelih i pogrešnih dijagnoza akutnog apendicitisa. Ljestvice se temelje na ideji da je moguće bodovati određene kliničke simptome i znakove te laboratorijske parametre. Na temelju dobivenog rezultata bolesnike možemo podijeliti u grupe s određenim stupnjem vjerojatnosti dijagnoze akutnog apendicitisa.

Alvarado bodovna ljestvica koristi šest kliničkih i dva laboratorijska parametra koji nose određeni broj bodova. Temeljem dobivenog zbroja, bolesnici se stratificiraju u grupe s određenim rizikom. Ako je zbroj  $\geq 7$ , bolesnika bi trebalo operirati. Ovaj sustav bodovanja pokazao je osjetljivost 89% i specifičnost 59% (22).

PAS (engl. *Pediatric appendicitis score*) koristi slične parametre kao i Alvarado ocjenska ljestvica, pa stoga i ne čudi da imaju slične rezultate (Tablica 2). Naime, osjetljivost ove ljestvice iznosi 86%, a specifičnost 50% (22).

AIR (engl. *Appendicitis Inflammatory Response*) ljestvica novija je ljestvica koja, između ostalog, uvrštava i CRP u sustav bodovanja. Osim što ima bolju osjetljivost i specifičnost od prethodno spomenutih ljestvica, može pomoći i u razlikovanju perforiranog od neperforiranog apendicitisa (23, 24).

RIPASA (engl. *The Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis*) ljestvica razvijena je s ciljem poboljšavanja loših rezultata Alvarado ljestvice na azijskoj i srednjoistočnoj populaciji. Koristi 15 parametara u sustavu bodovanja. Iako je ljestvica primarno osmišljena za azijsku populaciju, primjenjuje se i u drugim dijelovima svijeta. Osjetljivost RIPASA ljestvice je 94%, a specifičnost 55% (25, 26).

#### 1.6.4. Diferencijalna dijagnoza akutnog apendicitisa

U svakog bolesnika u kojeg sumnjamo na akutni apendicitis, moramo uzeti u obzir i druga stanja koja uzrokuju abdominalnu bol, a simptomi im se djelomično preklapaju sa simptomima akutnog apendicitisa. Uzroci akutno nastale abdominalne boli u donjem desnom kvadrantu koji se ne mogu razlučiti od akutnog apendicitisa bez korištenja slikovne i laboratorijske dijagnostike su mezenterijski limfadenitis, Crohnova bolest, Meckelov divertikulitis, virusni i bakterijski gastroenteritis te patologija jajnika i jajovoda (10).

Mezenterijski limfadenitis najčešće je uzrokovan virusnom infekcijom. Bolesnik je obično febrilan te navodi nedavnu infekciju gornjih dijelova dišnog sustava.

Bolesnici koji boluju od gastroenteritisa mogu se žaliti na bol u trbuhu, ali ta bol obično ne prethodi pojavi proljeva i povraćanja, kao što je to slučaj u akutnom apendicitisu. Enteritis uzrokovan *Campylobacterom* uzrokuje grčevitu abdominalnu bol i često je praćena krvavim stolicama. *Yersinia enterocolitica* ili *Yersinia pseudotuberculosis* mogu uzrokovati vrućicu i abdominalnu bol koja je jako slična onoj u akutnom apendicitisu. Međutim, simptomi se obično razvijaju tijekom duljeg vremena u odnosu na upalu crvuljka. Suspektni gastroenteritis bi se trebao potvrditi koprokulturom i serologijom (8).

Torzija ciste jajnika ili tumor jajnika dio su diferencijalne dijagnoze u osoba ženskog spola. Ruptura folikula jajnika koja uzrokuje bol usred menstrualnog ciklusa (*Mittelschmerz*), salpingitis i ektopična trudnoća bi se trebali razmotriti kao mogući uzroci abdominalne boli u žena reproduktivne dobi (8).

Ileocekalna Crohnova bolest često se može zamijeniti s akutnim apendicitisom. Međutim, simptomi su obično kronični i praćeni drugim znakovima, poput usporenog rasta djeteta, ulceracijama na usnama i pozitivnom obiteljskom anamnezom (8).

## **1.7. Liječenje akutnog apendicitisa**

### **1.7.1. Konzervativno liječenje**

Apendektomija je zlatni standard liječenja akutnog apendicitisa više od stotinu godina. Iako se radi o relativno jednostavnoj operaciji, ona ipak nosi određene rizike. U novije se vrijeme proučavaju alternative operacijskom liječenju, točnije korištenje antibiotika. Konzervativno liječenje posebno je zanimljivo u djece. Za operacijski zahvat potrebna je opća anestezija, koja nosi određene rizike, uz stopu komplikacija od 7% koja prati sami zahvat (27). Da bi konzervativno liječenje bilo prihvatljivo, mora uspješno izliječiti apendicitis i imati nisku stopu recidiva. Nedavno objavljeni sustavni pregled navodi da je uspješnost konzervativnog liječenja akutnog apendicitisa 97%, sa stopom recidiva od 14% (27). Kessler i sur. primijetili su da je stopa recidiva sedam puta veća u djece liječene konzervativnim načinom (29). Ostala istraživanja potvrdila su uspješnost liječenja konzervativnom metodom, međutim zbog visoke stope recidiva, apendektomija ostaje zlatni standard liječenja akutnog apendicitisa (30-32).

Multicentrična randomizirano kontrolirana studija pokazala je rezoluciju u 73% bolesnika (skupina od 18 do 60 godina) koji su primali ertapenem (1 g intravenski 3 dana) zatim levofloksacin 7 dana (500 mg per os) u kombinaciji s metronidazolom (3 puta na dan 500 mg) (33). Cefalosporin kombiniran s metronidazolom najčešće se koristi za liječenje, a zatim slijedi penicilin u kombinaciji s inhibitorom beta laktamaze te kinoloni. Najčešća primjena antibiotika je intravenski tri dana, a zatim slijedi peroralna primjena tijekom 5 do 7 dana (33).

### **1.7.2. Medikamentna terapija u operiranih bolesnika**

Liječenje akutnog apendicitisa započinje intravenskom nadoknadom tekućine i antibioticima. Kod nekompliciranog apendicitisa, jedna doza antibiotika dovoljna je prijeoperacijska mjera. Nakon apendektomije, bolesnici se obično otpuste iz bolnice unutar jedan do tri dana (34). Poslijeoperacijsko liječenje antibioticima nije potrebno u nekompliciranih oblika apendicitisa (10). Ipak, bolesnici s perforacijom crvuljka zahtijevati će liječenje antibioticima i nakon operacije. Budući da je difuzni peritonitis, koji najčešće

nastane kao posljedica perforacije, polimikrobna infekcija, primijenjeni antibiotici moraju imati širok spektar djelovanja, naročito protiv anaerobnih i gram-negativnih bakterija. Protokol koji uključuje kombinaciju gentamicina jednom dnevno i metronidazola triput dnevno se pokazao učinkovitim (35). U novije se vrijeme ertapenem pokazao još boljim izborom u liječenju difuznog peritonitisa u pedijatrijskoj populaciji, rezultirajući rjeđim komplikacijama, bržem ostvarenju afebrilnog stanja i u konačnici kraćim boravkom u bolnici u usporedbi s kombinacijom gentamicina i metronidazola (35).

### 1.7.3. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje akutnog apendicitisa obuhvaća dvije metode: klasičnu ili otvorenu apendektomiju i laparoskopsku apendektomiju. Obje metode pokazuju slične rezultate liječenja, međutim laparoskopskoj se metodi ipak daje prednost (11). Razlozi za to su brži oporavak, kraći boravak u bolnici, manja učestalost infekcija te bolji estetski rezultat. Kod neperforiranog apendicitisa, smrtnost iznosi 0,1–0,5%, a morbiditet 5–7% (11). U slučaju perforacije, stopa smrtnosti raste na 5–15%, a morbiditeta na 15–60% (11). Ako je to potrebno, operacija se može odgoditi do 12 sati u bolesnika s trajanjem simptoma kraćim od 48 sati i u bolesnika kod kojih se radi o nekomplikiranom apendicitisu (36).

### 1.7.4. Otvorena apendektomija

Otvorena apendektomija izvodi se u općoj anesteziji. U donjem desnom kvadrantu učini se poprečna incizija, iznad i medijalno u odnosu na *spina iliaca anterior superior*. Rez medijalno prolazi kroz McBurneyjevu točku ili ispod nje. Obično se zahvat može izvesti kroz rez duljine 3 do 4 centrimetra. U pravilu, veći rez će kirurgu omogućiti bolju eksploraciju i brži zahvat, ali će produljiti boravak djeteta u bolnici. Potkožno se tkivo iznad *aponeuroze m. obliquus externus abdominis* disecira monopolarnim elektrokauterom. Zatim se vanjski kosi trbušni mišić razdvoji u smjeru pružanja mišićnih vlakana. Unutarnji kosi i poprečni trbušni mišići razdvoje se pomoću tupih škara ili prstima. Nakon tupe disekcije fascije poprečnog trbušnog mišića i preperitonejskog masnog tkiva, pristupimo na *peritoneum*. Pri otvaranju peritoneuma skalpelom ili elektrokauterom, aspirira se slobodna tekućina te se po potrebi pošalje na mikrobiološku analizu. Da bi pravilno prikazali crvuljak, bitno je prvo prikazati

slijepo crijevo. Uхватimo prednju *taenia coli* te je povlačimo dolje pa gore da bismo prikazali slijepo crijevo. Crvuljak je obično potrebno mobilizirati tupom disekcijom priraslog tkiva. Ako je potrebno, rez se može proširiti kroz mišić koristeći elektrokauter. Kada se prikaže crvuljak, podveže se pri bazi te se crvuljak odstrani. Prije vraćanja slijepog crijeva u trbušnu šupljinu, provjeri se hemostaza. Ako se radilo o perforiranom apendiksu, mora se ukloniti sav vidljivi gnoj te uzeti uzorak za mikrobiološku analizu. Zatim se rana zatvara u slojevima, kako slijedi: peritoneum, unutarnji kosi trbušni mišić, vanjski kosi trbušni mišić, aponeuroza, potkožje i koža (37).

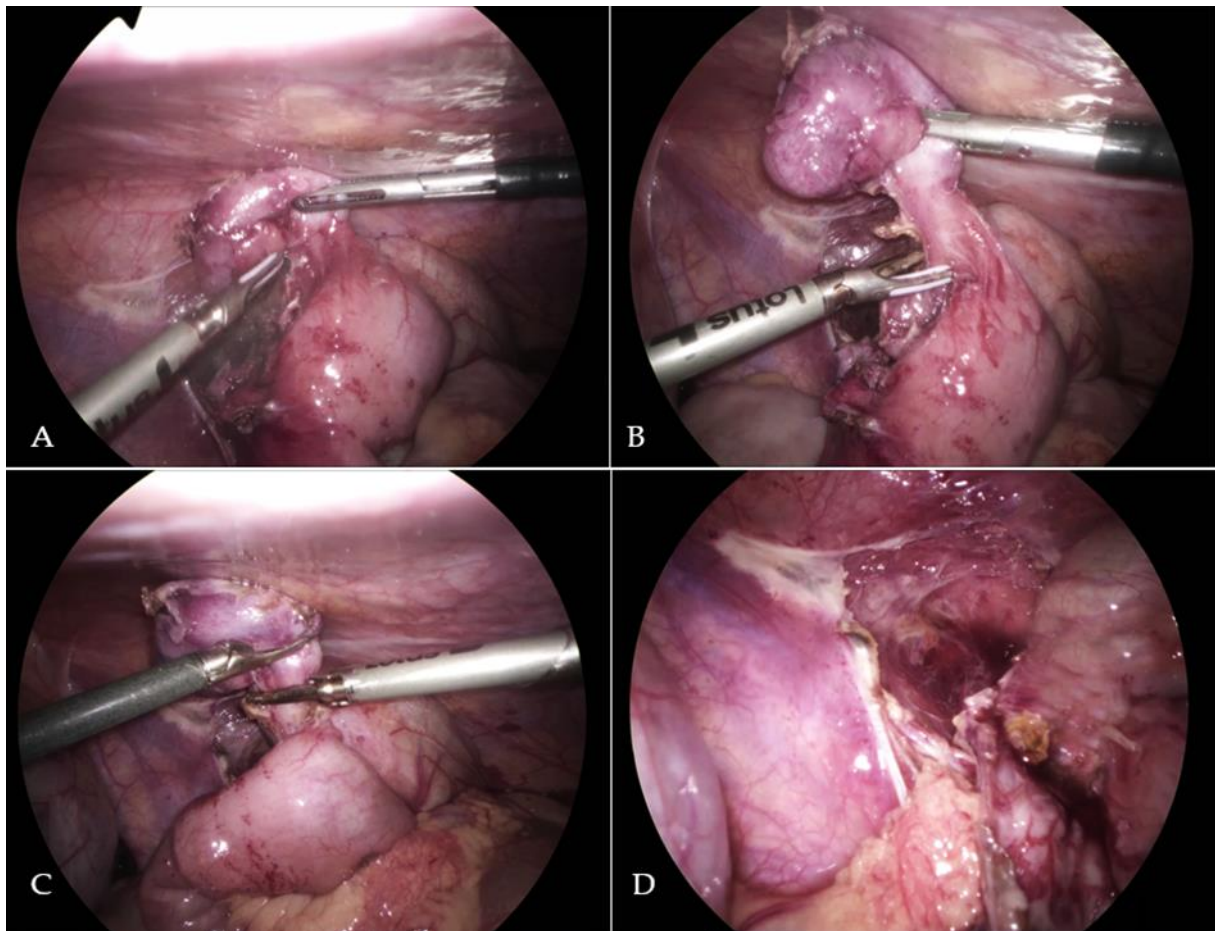
U slučaju da se prilikom operacije pronađe crvuljak koji nije zahvaćen upalom, apendektomija se svejedno provede s ciljem izbjegavanja dijagnostičkih nesporazuma u budućnosti (38). Međutim, prije apendektomije treba eksplorirati trbušnu šupljinu tražeći druge uzroke abdominalne boli, primjerice Meckelov divertikulitis, Crohnovu bolest, mezenterički limfadenitis te ginekološku patologiju u žena.

Istraživanja nisu pokazala razliku u stopi infekcija rane kod primarnog u odnosu na primarno odgođeno zatvaranje incizije (39). Nadalje, postavljanje drenova se nije pokazalo korisnim u kliničkim istraživanjima (40).

### **1.7.5. Laparoscopska apendektomija**

Pri izvođenju laparoscopske apendektomije, kirurg stoji bolesniku s lijeve strane, a asistent s desne. Napravi se 5 ili 10 milimetara duga polukružna incizija iznad pupka te se pomoću Veressove igle uspostavi pneumoperitoneum insuflacijom ugljikovog dioksida s ciljnim intraabdominalnim tlakom od 10 do 12 mmHg. Potom se na slijepo uvede 5 ili 10 milimetarski troakar kroz koji se uvede laparoscopska kamera. Uvedu se još dva troakara pod kontrolom laparoscopa, jedan u gornjem desnom kvadrantu trbuha, a drugi u donjem lijevom kvadrantu. Da bi se najlakše prikazao apendiks, bolesnik se postavi u Trendelenburgov položaj i rotira se blago ulijevo. Distalni dio mezoapendiksa uhvati se instrumentom da bi bolje prikazali bazu crvuljka. Ako je potrebno, crvuljak se mobilizira uklanjajući upalne priraslice za okolne strukture. Ako se pronađe crvuljak koji nije zahvaćen upalom, potrebno je svejedno izvesti apendektomiju da bi se izbjegli dijagnostički nesporazumi u budućnosti, te eksplorirati trbušnu šupljinu u potrazi za drugim mogućim uzrocima abdominalne boli. Mezenterij s *a. appendicularis* najčešće se presijeca koristeći bipolarnu koagulaciju ili

ultrazvučni rezač (Slika 3) (41). Baza se crvuljka zatvori pomoću endoskopske omče ili polimerske kvačice (42). U novije vrijeme, baza se crvuljka koagulira harmoničnim rezačem, ponavljanim aplikacijama rezača, bez postavljanja kvačice ili omče (43). Upaljeni crvuljak može se ukloniti kroz troakar ili koristeći endoskopsku vrećicu, da bi se izbjegao izravan kontakt s rubovima incizije. Vidljivi upalni sadržaj ukloni se kombinacijom irigacije i sukcije. Operacijsko se polje istraži da bi se potvrdila hemostaza, zatim se odstrani plin i uklone troakari. Kožne se incizije zatvore šavovima (37).



**Slika 3.** Intraoperacijski nalaz u 9-godišnjeg dječaka s gangrenoznim retrocekalnim apendicitisom: (A) – Nakon otvaranja retroperitoneuma i disekcije peritonealnih priraslica crvuljak je mobiliziran; (B) – Mezoapendiks je skeletiran pomoću harmoničnog rezača (Lotus™); (C) – Baza crvuljka osigurana je ponavljanom postupnom primjenom harmoničnog rezača (Lotus™); (D) – Zatvorena baza crvuljka nakon primjene harmoničnog rezača. Izvor: Arhiva Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split.

## 1.8. Pandemija COVID-19

### 1.8.1. Kronologija

COVID-19 (engl. *Coronavirus disease- 19*) naziv je za novu bolest dišnog sustava koja se prvi put pojavila u prosincu 2019. godine. Uzročnik je ove bolesti jednolančani RNA virus iz porodice koronavirusa, promjera 80–120 nm. Ovaj je novi virus nazvan SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) (44). Prvi je slučaj zabilježen u gradu Wuhanu, u kineskoj pokrajini Hubei. Najizglednije je da su prvi slučajevi zaraze potekli s gradske tržnice, kontroverznoj zbog prodaje živih životinja (44). Kineske su vlasti ubrzo nakon pojave virusa uvele karantene diljem Kine, ograničile zračni prijevoz te zatvorile navedenu tržnicu. Dezinfekcije javnih površina postale su obvezne. Unatoč naporima, epidemija je uskoro probila granice same Kine i proširila se na cijeli svijet.

Međutim, ovo nije bio prvi slučaj da je neki koronavirus zabrinuo javnost. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), SARS virus je tijekom 2002. i 2003. godine zarazio više od 8000 ljudi, od čega je čak 774 izgubilo život. Zatim se 2012. godine pojavio MERS-CoV, koji je zarazio 2494 osobe te koštao života 858 osoba (44). Koronavirusi pripadaju velikoj obitelji virusa koji uglavnom uzrokuju blage simptome gornjeg dišnog sustava. Sva tri prethodno spomenuta koronavirusa pripadaju obitelji  $\beta$ -koronavirusa.

SZO je 30. siječnja 2020. godine proglasila međunarodnu hitnu situaciju s ciljem sprječavanja širenja novog koronavirusa. Dana 9. veljače 2020. broj umrlih od novog virusa premašio je ukupan broj umrlih u pandemiji SARS virusa 2002./2003. godine. Veći broj novozaraženih osoba izvan Kine, nego u njoj, prvi se put dogodio 26. veljače 2020. SZO je službeno COVID-19 proglasila pandemijom 11. ožujka 2020 (44, 45).



## 1.8.2. Simptomi i klinička slika

Oboljeli od COVID-19 mogu razviti različite stupnjeve težine bolesti. Vrijeme inkubacije, odnosno vrijeme od infekcije do trenutka kada osoba razvije prve simptome je između 0 i 24 dana, s prosjekom od 5–7 dana (46). Zaraziti se može svatko, bez obzira na dob, uključujući i novorođenčad i trudnice. Većina oboljelih klinički se prezentira blagim do umjerenim simptomima. Najčešći su simptomi vrućica, suhi kašalj, umor, glavobolja, bolovi u mišićima i gastrointestinalni simptomi, poput boli u trbuhu i proljeva. Otprilike 20% oboljelih razvije težak oblik bolesti, sa stopom smrtnosti 2,3% (46). Bolesnici s teškom kliničkom slikom obično se prezentiraju vrućicom, suhim kašljem, dispnejom i obostranim plućnim infiltratima na snimkama pluća. Komplikacije bolesti COVID-19 uključuju akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), oštećenje jetre i bubrega, sepsu i višeorgansko zatajenje. Rizikni čimbenici za teži oblik bolesti uključuju stariju životnu dob i podležće komorbiditete, primjerice kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), hipertenziju, dijabetes i aterosklerotsku bolest srca i krvnih žila (46).

COVID-19 se u djece obično očituje blažom kliničkom slikom. Djeca se rjeđe prezentiraju vrućicom, kašljem ili dispnejom (73% u odnosu na 95% u odraslih), te se rjeđe hospitaliziraju (5,7% u odnosu na 10% u odraslih) (47). Nedavno istraživanje u kojem je praćeno 728 djece s PCR-potvrđenim SARS-CoV-2 virusom utvrđeno je da ih je 12,9% bilo asimptomatsko, a 43,1% je imalo samo blage simptome gornjeg dišnog sustava (47). Nadalje, istraživanje provedeno nad 171 osobom dječje dobi dobilo je sljedeće rezultate: 15,8% je bilo asimptomatsko, 19,3% se prezentiralo simptomima gornjeg dišnog sustava dok je 64,9% imalo pneumoniju potvrđenu CT-om (47). Do sredine listopada 2020. godine, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) bilo je hospitalizirano 61.364 bolesnika, od čega je 1,6% otpadalo na pedijatrijsku populaciju (47).

Međutim, infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati multisistemski upalni sindrom u djece (engl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C). Klinička prezentacija ovog sindroma uključuje vrućicu, teži oblik bolesti sa zahvaćanjem barem dva organska sustava, povišene upalne parametre te potvrđenu infekciju SARS-CoV-2. Klinička slika MIS-C-a nalikuje Kawasakijskoj bolesti i sindromu toksičkog šoka. Patogeneza ovog sindroma vjerojatno je povezana s odgođenim imunološkim poremećajem nakon SARS-CoV-2 infekcije (48).

### **1.8.3. Mjere prevencije**

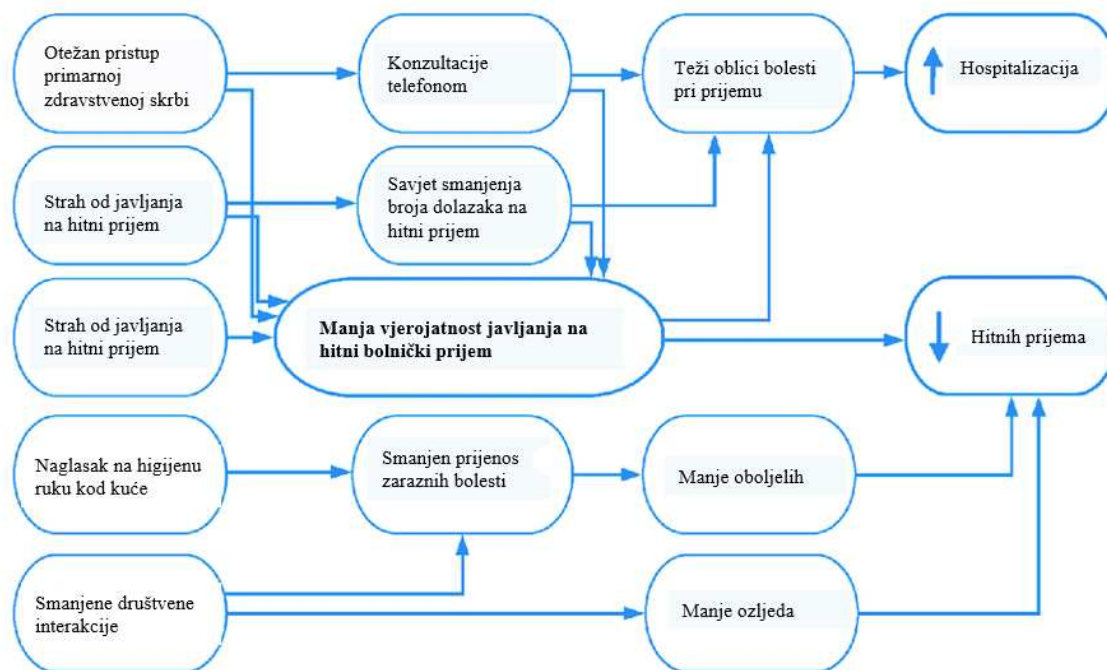
Budući da na početku pandemije nisu postojali ni cjepivo ni lijek protiv ove nove bolesti, jedino oružje koje je preostalo epidemiološke su mjere prevencije širenja novog koronavirusa. SARS-CoV-2 prenosi se kapljično s čovjeka na čovjeka. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti preporučili su niz mjera kojim bi se trebalo smanjiti širenje SARS-CoV-2, s ciljem rasterećenja zdravstvenog sustava. Preporučuje se redovno pranje ruku sapunom ili dezinfekcija antiseptičkim sredstvom, pogotovo nakon boravljenja u prostoru visokog rizika za zarazu. Pojedinci bi trebali pokriti nos i usta maramicom ili rukavom tijekom kihanja i kašljanja. Nadalje, preporuka, a kasnije i obveza nošenja maski za lice bi trebala ograničiti daljinu putovanja respiratornih kapljica koje se raspršuju tijekom razgovora, kihanja i kašljanja. Socijalno distanciranje mjera je kojom bi se trebala spriječiti česta i bliska interakcija s drugim ljudima te na taj način smanjiti širenje zarazne bolesti. Većina država svijeta je u određenom trenutku ograničila okupljanja u školama, kinima, kazalištima i drugim mjestima gdje su se okupljale veće skupine ljudi. Sportski događaji, koncerti i vjerska okupljanja otkazali su se. Uvedena je i mjera samoizolacije. To je posebna mjera zdravstvene zaštite koja se provodi temeljem odluke Ministarstva zdravstva. Primjenjuje se na zdrave, asimptomatske osobe koje se bile u bliskom kontaktu s oboljelim osobama ili su unazad 14 dana boravile u područjima ili državama s visokim rizikom od zaraze novim koronavirusom. Osnovno pravilo je da treba ostati kod kuće i izbjegavati bliski fizički kontakt s drugim ljudima. Vrijeme trajanja zdravstvenog nadzora, odnosno samoizolacije iznosi 14 dana, budući da inkubacija COVID-19 bolesti prosječno iznosi od 2 do 14 dana (49, 50).

### **1.8.4. Utjecaj pandemije na društvo i gospodarstvo**

Pandemija novog koronavirusa uzrokovala je niz društveno-gospodarskih posljedica kao što su nestašice raznih vrsta robe i panično kupovanje. Nadalje, zatvaranje ugostiteljskih objekata te ograničavanje određenih društvenih aktivnosti dovelo je do porasta stope nezaposlenosti. Turizam je jedna od najviše pogođenih grana ekonomije, što se posebno odražava na uslužne djelatnosti, ali i zrakoplovne tvrtke. Mjere koje su donesene s ciljem smanjivanja širenja virusa negativno su utjecale na svjetsku ekonomiju, ometajući lance distribucije dobara te mijenjajući odnos ponude i potražnje na burzi rada (51).

### 1.8.5. Utjecaj pandemije na zdravstveni sustav

Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na zdravstvene sustave svih zemalja svijeta. Mjere karantene uvele su se u mnogim državama s ciljem usporenja rasta broja dnevnih slučajeva te smanjenja opterećenja jedinica intenzivnog liječenja i održavanja dostupnosti strojeva za ventiliranje. Korištene su različite strategije s ciljem smanjenja širenja virusa. U bolničkom su se okruženju određeni zahvati, kod kojih je visok rizik od zaraze virusom, nastojali smanjiti ili potpuno ukinuti. Mnoge zemlje su ukinule elektivne kirurške zahvate, međutim naglašena je važnost dostupnosti kirurške skrbi za hitne bolesnike. Unatoč tome, u mnogim se zemljama smanjio broj ljudi koji su dolazili na hitne prijeme, primjerice u SAD-u se 42% manje ljudi javilo na hitne prijeme u prvom valu pandemije, u odnosu na isti period prethodne godine (52). U Ujedinjenom Kraljevstvu preporučilo se građanima da medicinske savjete potraže telefonski ako se ne radi o hitnim stanjima (53). Smanjen obujam rada hitnih prijema može se povezati i sa smanjenim brojem sportskih aktivnosti što je rezultiralo smanjenim brojem ozljeda lokomotornog sustava. Također, rad od kuće i online nastava smanjili su broj oboljelih od zaraznih bolesti koje nisu COVID-19. Niz faktora doveo je do smanjenja hitnih prijema u Ujedinjenom Kraljevstvu za 29,4% u odnosu na vrijeme prije pandemije (Slika 4) (53). Logično je pretpostaviti da je strah od zaraze novim i nepoznatim virusom doveo do smanjenog broja ljudi koji traže hitnu medicinsku skrb, čak i za stanja koja izravno ugrožavaju život, primjerice akutni infarkt miokarda, što je u konačnici dovelo do povećanja smrtnosti koja nije povezana s bolesti COVID-19 (52, 53).



**Slika 4.** Dijagram koji pokazuje razne uzroke koji su utjecali na smanjeni broj bolesnika na hitnim prijemima tijekom prvog vala pandemije u Ujedinjenom Kraljevstvu (53).

Meta-analiza koja je proučavala broj hospitalizacija za infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) i non-STEMI pokazala je pad broja hospitalizacija u periodu od prosinca 2019. do ožujka 2021. godine u zemljama diljem svijeta (54).

Nadalje, primijećen je porast broja zakašnjelih prezentacija hitnih stanja koja ne ugrožavaju život, ali dovode do smanjenja kvalitete života i povećanja morbiditeta, primjerice torzije testisa. Multicentrično istraživanje provedeno u Hrvatskoj, koje je obuhvatilo 119 pedijatrijskih bolesnika u periodu od siječnja 2019. godine do prosinca 2020. godine, pokazalo je da je broj orhidektomija značajno porastao u vrijeme COVID-19 pandemije (43,1%) u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje (16,2%) zbog zakašnjelog dolaska na hitne prijeme, a sve zbog straha od zaraze SARS-CoV-2. (55).

Pandemija se odrazila i na psihološko zdravlje samih zdravstvenih djelatnika. Zdravstveni djelatnici bili su izloženi strahu od zaraze, kako sebe samih, tako i njima bliskih osoba. Manjak zaštitne opreme tijekom prvog vala pandemije dodatno je pogoršao situaciju. Istraživanja su ukazala na veću učestalost "burnout" sindroma i posttraumatskog stresnog poremećaja u zdravstvenih radnika za vrijeme pandemije (56, 57).

### **1.8.6. Utjecaj pandemije na učestalost, prezentaciju i liječenje akutnog apendicitisa**

Pandemija COVID-19 utjecala je na prezentaciju, pristup dijagnosticiranju i liječenju te u konačnici na stopu komplikacija i ishode liječenja akutnog apendicitisa.

Uz standardne dijagnostičke izazove u pedijatrijskoj populaciji, pandemija je postala dodatna prepreka koju treba zaobići. Prikaz slučajeva sedmero djece iz Izraela ukazao je na povećanu stopu kompliciranih apendicitisa kao posljedica zakašnjele prezentacije u pandemijskom razdoblju (58).

Standardna obrada bolesnika s kliničkom dijagnozom akutnog apendicitisa u Ujedinjenom Kraljevstvu prije početka pandemije uključivala je dijagnostičku laparoskopiju. Žene reproduktivne dobi bi napravile test na trudnoću i ultrazvuk abdomena da bi se isključila patologija ginekološke prirode. Za starije osobe, ili one u kojih je dijagnoza bila nejasna, dilema bi se razriješila nalazom CT-a. CT se izbjegavao u mlađih bolesnika zbog veće potencijalne štetnosti zračenja. Međutim, COVID-19 pandemija je promijenila dijagnostički pristup bolesniku u kojega se sumnja na akutni apendicitis. Odraslim bolesnicima bi se napravio CT abdomena i prisišta da bi se utvrdila dijagnoza, procijenila ozbiljnost apendicitisa te isključila pneumonija uzrokovana novim koronavirusom. Bolesnici s urednim CT nalazom otpustili bi se iz bolnice da bi se smanjio rizik zaraze. Bolesnici kojima je CT nalaz potvrdio apendicitis uzeti su u obzir za konzervativno liječenje s obzirom na rizik od perforacije i drugih komplikacija (59). Bolesnici koji su liječeni konzervativno otpušteni su iz bolnice nakon prestanka simptoma, a oni podvrgnuti apendektomiji nisu obavljali redovne kontrolne preglede. Ovakva promjena u pristupu rezultirala je padom stope kirurškog liječenja sa 100% prije pandemije na 56,3% za vrijeme pandemije (59). Značajno veći broj bolesnika obavio je CT snimanje za vrijeme pandemije (100%) u odnosu na vrijeme prije pandemije (60,9%) (59). Promjena u dijagnostičkom i terapijskom pristupu nije negativno utjecala na kvalitetu skrbi ovog stanja (59).

Meta-analiza koja je provedena s ciljem utvrđivanja prihvaćenosti, efikasnosti i sigurnosti konzervativnog liječenja akutnog apendicitisa za vrijeme pandemije pokazala je da bi konzervativno liječenje moglo biti sigurna, kratkotrajna alternativa tijekom pandemije, s prihvatljivo niskom stopom neuspjeha i komplikacija (60). Neuspjehom konzervativnog liječenja smatra se potreba za apendektomijom ili pojava kompliciranih oblika apendicitisa nakon provedenog liječenja. Naime, zabilježena stopa neuspjeha konzervativnog liječenja

iznosila je 16%, što je značajno manje u odnosu na prethodno provedene meta-analize, koje su pokazale stopu neuspjeha konzervativnog liječenja od 28–37% (60). Ovakva razlika može se objasniti vremenom praćenja bolesnika nakon provedenog liječenja, koje je u ovoj meta-analizi iznosilo samo mjesec dana, u odnosu na 12 mjeseci u starijim istraživanjima (60).

Dva su istraživanja iz Njemačke zabilježila smanjen broj apendektomija tijekom pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje. Unatoč zakašnjelom javljanju i povećanoj stopi kompliciranih slučajeva, poslijeoperacijski mortalitet i morbiditet ostao je nepromijenjen u odnosu na vrijeme prije pandemije (61, 62).

Istraživanje provedeno u Mađarskoj razmotrilo je 1343 apendektomije obavljene u vremenu od 2012. do 2020. godine. Prateći stopu perforacije crvuljka kroz godine, zaključili su da visoka stopa perforacija za vrijeme COVID-19 pandemije ne mora biti povezana s pandemijom te da prati uzlazni trend koji se bilježi od 2015. godine (63).

Istraživanja provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD-u utvrdila su višu stopu kompliciranih oblika akutnog apendicitisa tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje (64, 65).

Dva su istraživanja predložila da akutni apendicitis može nastati kao posljedica MIS-C-a, koji može nastati kao posljedica infekcije SARS-CoV-2 virusom, otprilike dva tjedna nakon pojave upale pluća u djece (46, 66).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj ovog sustavnog pregleda i meta-analize ispitati je utjecaj pandemije COVID-19 na incidenciju kompliciranih oblika akutnog apendicitisa u djece te na učestalost konzervativnog liječenja akutnog apendicitisa u djece, u odnosu na razdoblje prije pandemije.

**Hipoteze:**

1. Incidencija kompliciranih oblika akutnog apendicitisa u djece viša je tijekom pandemije COVID-19, u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.
2. Učestalost konzervativnog liječenja akutnog apendicitisa u dječjoj populaciji viša je tijekom pandemije COVID-19, u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Sustavno pretraživanje

Sustavno pretraživanje provedeno je sukladno preferiranim smjernicama za sustavne preglede i meta-analize (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA) (67). Početno pretraživanje literature u *PubMed* bazi podataka neovisno su proveli diplomant i mentor, dana 14. listopada 2021. godine, s ciljem potvrđivanja odsutnosti sustavnih pregleda na ovu temu. Istog su dana oba autora sustavno pretražili *PubMed*, *EMBASE*, *Web of Science* i *Scopus* baze podataka, koristeći sljedeće ključne riječi: (coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR novel coronavirus) AND (appendicitis) (Tablica 1). Filteri za pretraživanje korišteni su s ciljem izdvajanja istraživanja provedenih na pedijatrijskoj populaciji. Nakon utvrđivanja ukupnog broja pronađenih istraživanja te otklanjanja duplih radova, preostala su istraživanja pregledana prema kriterijima uključenja i isključenja.

**Tablica 1.** Detaljna strategija pretraživanja baza podataka.

Baza podataka	Istraživanja
PubMed	66
EMBASE	102
Web of science	54
SCOPUS	123
Ukupno	345
Dupli radovi	180
Nakon uklanjanja duplih radova	165

### 3.2. Ispitanici i mjere ishoda

Ispitanici su svi bolesnici mlađi od 18 godina s dijagnosticiranim akutnim apendicitisom (prema kliničko-radiološkim kriterijima) tijekom pandemije COVID-19. Proučavana je intervencija apendektomija ili konzervativno liječenje. Skupinu za usporedbu čine bolesnici koji su se prezentirali akutnim apendicitisom u sličnim mjesecima prethodne godine, odnosno u pred-pandemijskom razdoblju. Primarni je ishod istraživanja udio djece koji su se prezentirali kompliciranim akutnim apendicitisom (apsces, gangrena ili perforacija crvuljka), dok je udio djece liječene konzervativnim pristupom bio sekundarni je ishod istraživanja.

### 3.3. Kriteriji uključenja i isključenja

Sva istraživanja koja su proučavala primarni ishod uključena su u meta-analizu. Operacijski pristup, laparoskopski ili klasični, nije bio uvjet za uključenje u meta-analizu. Istraživanja koja nisu bila na engleskom jeziku, prevedena su koristeći *Google prevoditelj*. Istraživanja bez dostupnog punog teksta isključena su iz meta-analize. Nadalje, prikazi slučajja (engl. *case reports*), mišljenja stručnjaka (engl. *expert opinions*), urednički članak (engl. *editorials*), osvrti (engl. *review articles*) i komentari (engl. *commentaries*) isključeni su iz meta-analize.

### 3.4. Sinteza podataka

Izvlačenje podataka provedeno je neovisno od strane dvaju autora - suradnika, koristeći tablice u programu *Microsoft Excel (verzija 15.24)*. Zabilježeni su podaci koji su uključivali ukupan broj ispitanika, broj bolesnika u svakoj skupini, prosječno trajanje simptoma, udio djece s kompliciranim oblikom akutnog apendicitisa, udio djece liječene konzervativnim pristupom te prosječan boravak u bolnici. Nadalje, zabilježeni su bibliografski podaci svakog istraživanja, primjerice ime prvog autora, godina objavljivanja i vrsta istraživanja. Nedoumice među autorima razriješene su konzultacijom s mentorom.

### 3.5. Metodološka procjena kvalitete

Dva su autora neovisno provela metodološku procjenu kvalitete, koristeći *Downs and Black* ljestvicu (68). Ova ljestvica sadrži 27 kriterija te ima bodovni raspon od 0 do 32. Na temelju ovog bodovanja, rizik pristranosti (engl. *risk bias*) procijenjen je kao visok (rezultat 0–15), umjeren (rezultat 16–23) ili nizak (rezultat >23). Naknadno je uspostavljen sporazum među promatračima koristeći kappa statistiku (69). Postignuta razina dogovora definirana je kao gotovo savršena (0,81–1,00), značajna (0,61–0,80), umjerena (0,41–0,60), blaga (0,21–0,40) ili mala (0,00–0,20).

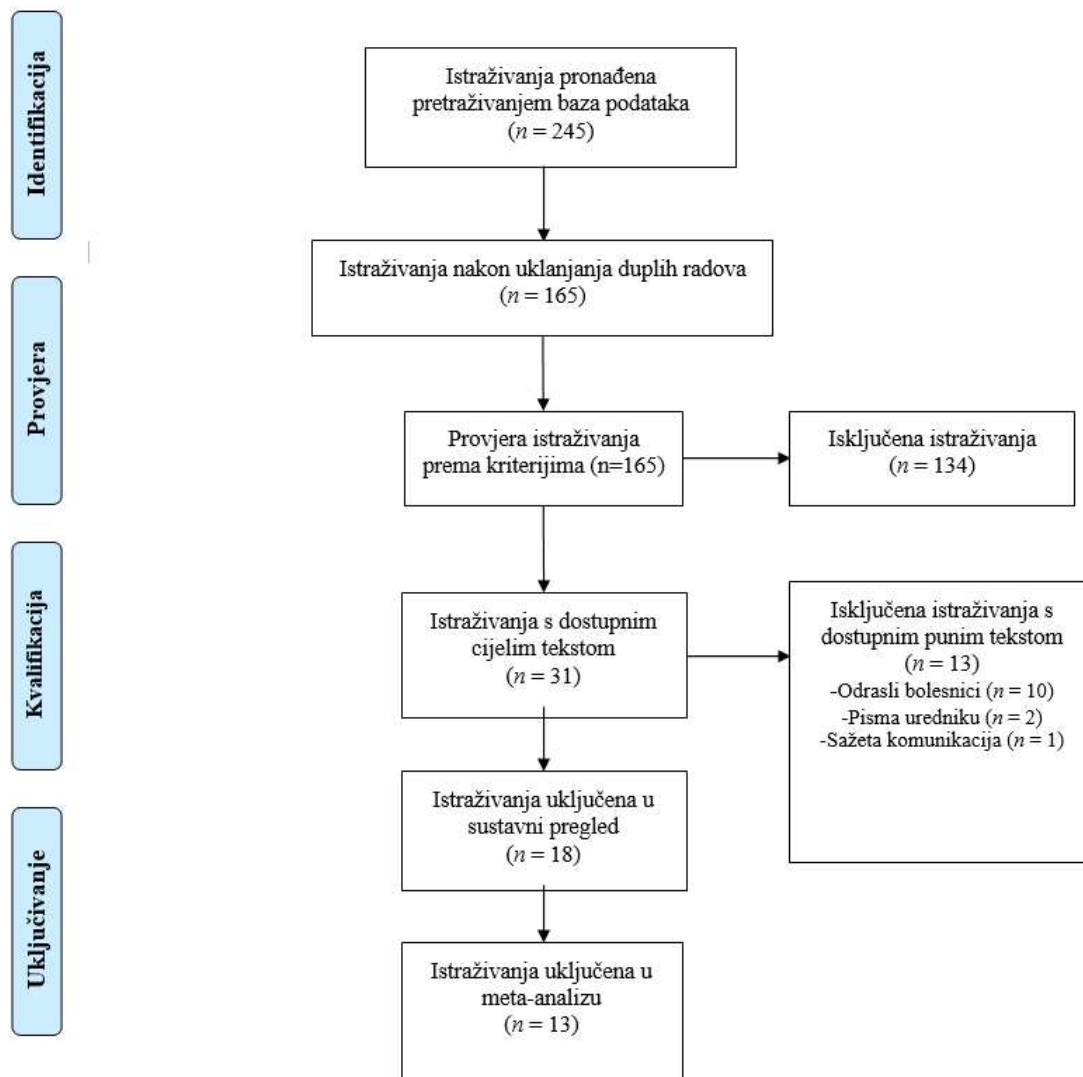
### 3.6. Analiza podataka

Osnovni su podaci izraženi kao brojevi, udjeli, prosjeci (aritmetički ili median) te rasponi. Meta-analiza provedena je koristeći *RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration, London, UK)* program. S obzirom da su oba ishoda bila dihotomna, za oba je izračunat omjer rizika (s 95% CI). Naknadno je *Mantel-Haenszel* metoda iskorištena za procjenu združenog omjera rizika. Heterogenost među uključenim istraživanjima procijenjena je koristeći  $I^2$  statistički model. Model slučajnih učinaka (engl. *random-effects model*) korišten je ako je heterogenost bila značajna ( $I^2 > 50\%$ ). Značajnom se smatrala p-vrijednost  $< 0,05$ . Za svrhe ove analize, ovisno o tome jesu li se bolesnici prezentirali tijekom COVID-19 pandemije ili prije pandemije, podijeljeni su u skupine A i B.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Karakteristike istraživanja

Ukupno je pronađeno 245 istraživanja korištenom strategijom pretraživanja. Od toga je 80 radova odbačeno jer se radilo o duplim radovima. Nadalje, sažetci ostalih 165 istraživanja pregledani su prema kriterijima uključivanja. Naknadno je odbačeno 134 znanstvena rada te ih je ostalo 31 koji su bili prikladni za kompletno proučavanje punog teksta. Dalje je još 13 studija izbačeno jer su uključivali odrasle bolesnike, bili su pisma uredniku (engl. *letter to the editor*) ili sažeta komunikacija (engl. *brief communication*). Iako je 18 znanstvenih radova (70-87) uključeno u sustavni pregled, samo 13 ih je uključeno u meta-analizu (70-82). Preostalih pet istraživanja (83-87) uspoređivalo je bolesnike iz različitih vremenskih razdoblja. Ukupno su 2782 bolesnika uključena u meta-analizu, od čega je 1239 iz vremena trajanja COVID-19 pandemije (Slika 5).



Slika 5. Dijagram tijeka koji pokazuje selekciju relevantnih istraživanja koristeći PRISMA smjernice.

Osnovne karakteristike znanstvenih radova koji su uključeni u meta-analizu prikazani su u Tablici 2. Sva su istraživanja, osim jednog, bila retrospektivna po tipu. Istraživanje provedeno od strane *Place i sur.* bilo je presječno po tipu (73). Deset od trinaest istraživanja proučavalo je trajanje simptoma između dvije grupe bolesnika. Značajna razlika u trajanju simptoma zabilježena je u četiri studije (71, 75, 77, 81).

**Tablica 2.** Osnovne karakteristike istraživanja uključenih u meta-analizu

Autor	Vrsta istraživanja	Veličina uzorka		Prosječno (aritmetička sredina/medijan) trajanje simptoma; sati		Prosječan (aritmetička sredina/medijan) boravak u bolnici; dani	
		A	B	A	B	A	B
		Bonilla i sur., 2020	Retro	49	41	40 (11–301)*	30,5 (9–248)*
Fonseca i sur., 2020	Retro	38	82	40,6 (35,5) <sup>†</sup>	28,2 (23,2) <sup>†</sup>	2,2 (2,0) <sup>†</sup>	2,4 (2,6) <sup>†</sup>
Pergola i sur., 2020	Retro	86	92	1 (1–2)* dana	1 (1–2)* dana	Nije zabilježeno	
Place i sur., 2020	Pres	90	70	Nije zabilježeno		Nije zabilježeno	
Schäfer i sur., 2020	Retro	176	338	Nije zabilježeno		5,3 (0,2) <sup>†</sup>	4,9 (0,1) <sup>†</sup>
Delgado-Miguel i sur., 2021	Retro	31	26	46,8 (13,5) <sup>†</sup>	22,9 (11,5) <sup>†</sup>	4,9 (3,2) <sup>†</sup>	2,5 (1,4) <sup>†</sup>
Esparaz i sur., 2021	Retro	103	102	Nije zabilježeno		Nije zabilježeno	
Gerall i sur., 2021	Retro	48	41	2 (0,5–14)* dana	1 (0,5–14)* dana	2 (0,5–22)*	1 (0,5–9)*
Meyer i sur., 2021	Retro	38	33	2 dana*	2 dana*	6 dana*	6 dana*
Orthopoulos i sur., 2021	Retro	37	96	Nije zabilježeno		2,5 (3,1) <sup>†</sup>	1,8 (1,9) <sup>†</sup>
Percul i sur., 2021	Retro	50	67	24 (3–120)*	24 (4–96)*	3 (2) <sup>†</sup> dana	3 (2) <sup>†</sup> dana
Sheath i sur., 2021	Retro	18	10	4 (1–14)* dana	2 (1–10)* dana	1 (0–10)*	1 (0–6)*
Theodorou i sur., 2021	Retro	592	606	2 (1–3)* dana	2 (1–3)* dana	3 (1–5)*	2 (1–4)*

<sup>†</sup>Aritmetička sredina

\*Medijan (raspon)

Skraćenice: A – skupina A; B – skupina B. Retro – retrospektivno; Pres – presječno.

#### 4.2. Metodološka procjena kvalitete

Rezultati sustava bodovanja Downs and Black prikazani su u Tablici 3. Prosječni rezultat iznosio je između 17,5 i 25. Konačan rezultat i sporazum među promatračima (engl. inter-observer agreement) prikazani su u Tablici 4. Dvanaest od trinaest istraživanja imali su umjereni rizik od pristranosti. Radovi *Place i sur.* (73) i *Theodorou i sur.* (82) imali su najniži, odnosno najviši rezultat. Sporazum među promatračima bio je gotovo idealan ( $\kappa=0,961$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablica 3.** Rezultati sustava bodovanja Downs and Black za uključena istraživanja, prema ocjenjivačima 1 i 2.

<b>Istraživanje</b>	<b>Izvještava nje (engl. reporting)</b>	<b>Vanjska valjanost (engl. external validity)</b>	<b>Unutarnja valjanost- pristranost (engl. internal validity- bias)</b>	<b>Unutarnja valjanost- zbunjujuća varijabla (engl. confounding)</b>	<b>Snaga (engl. power)</b>	<b>Ukupni rezultat</b>
<i>Metodološka procjena, ocjenjivač 1</i>						
Orthopoulos, 2021	9	3	5	2	0	19
Bonilla, 2021	8	3	5	2	0	18
Gerall, 2021	10	3	5	2	0	20
Fonseca, 2020	10	3	5	2	0	20
Sheath, 2021	9	3	5	2	0	19
Place, 2020	8	3	5	2	0	18
Percul, 2021	10	3	5	2	0	20
Delgado-Miguel, 2021	9	3	5	2	0	19
Meyer, 2021	8	3	5	2	0	18
Esparaz, 2021	8	3	5	2	0	18
Pergola, 2020	8	3	5	2	0	18
Schafer, 2021	8	3	5	2	0	18
Theodorou, 2021	11	3	5	2	4	25
<i>Metodološka procjena, ocjenjivač 2</i>						
Orthopoulos, 2021	10	3	5	2	0	20
Bonilla, 2021	9	3	5	2	0	19
Gerall, 2021	10	3	5	2	0	20
Fonseca, 2020	9	3	5	2	0	19
Sheath, 2021	9	3	5	2	0	19
Place, 2020	7	3	5	2	0	17
Percul, 2021	10	3	5	2	0	20
Delgado-Miguel, 2021	10	3	5	2	0	20
Meyer, 2021	8	3	5	2	0	18
Esparaz, 2021	8	3	5	2	0	18
Pergola, 2020	9	3	5	2	0	19
Schafer, 2021	8	3	5	2	0	18
Theodorou, 2021	11	3	5	2	4	25



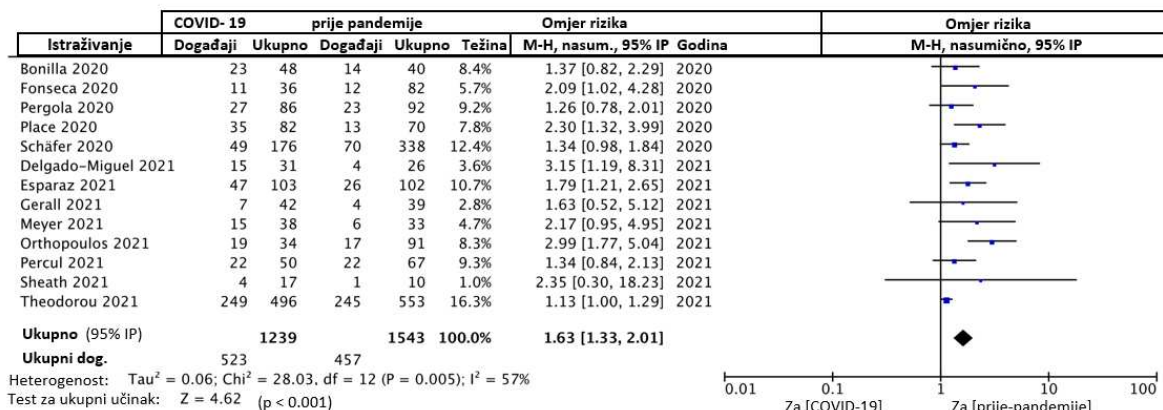
**Tablica 4.** Konačan rezultat i sporazum među ocjenjivačima

<b>Istraživanje</b>	<b>Ocjenjivač 1</b>	<b>Ocjenjivač 2</b>	<b>Prosjek</b>	<b>Kappa vrijednost</b>	<b><i>p</i></b>
Orthopoulos, 2021	19	20	19,5		
Bonilla, 2021	18	19	18,5		
Gerall, 2021	20	20	20		
Fonseca, 2020	20	19	19,5		
Sheath, 2021	19	19	19		
Place, 2020	18	17	17,5		
Percul, 2021	20	20	20	0,961	<0,001
Delgado-Miguel, 2021	19	20	19,5		
Meyer, 2021	18	18	18		
Esparaz, 2021	18	18	18		
Pergola, 2020	18	19	18,5		
Schafer, 2021	18	18	18		
Theodorou, 2021	25	25	25		

### 4.3. Analiza rezultata ishoda

#### 4.3.1. Udio djece s kompliciranim oblikom akutnog apendicitisa

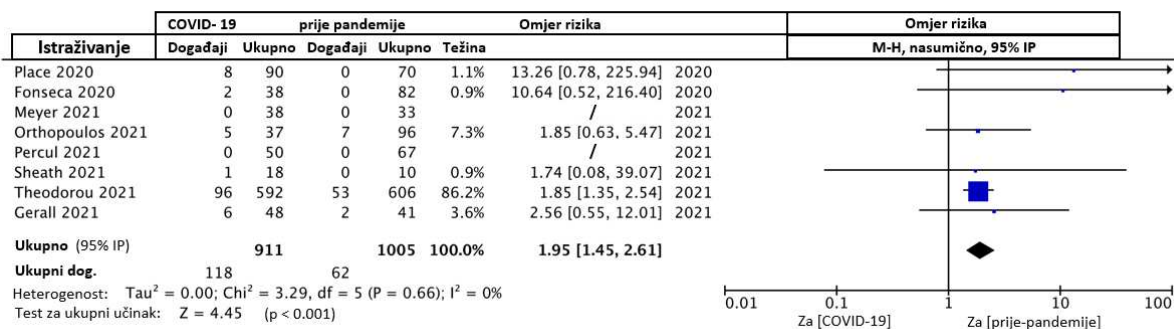
Ovaj ishod obrađen je u svih trinaest istraživanja (70-82). Ukupno je 980 od 2782 djece, od čega je 523 i 457 pripadalo skupini A odnosno B, razvilo komplicirani oblik akutnog apendicitisa. Nakon obrade podataka (Slika 6), utvrđena je statistički značajna razlika u incidenciji kompliciranog oblika akutnog apendicitisa u djece u skupini A u odnosu na skupinu B (RR=1,63; 95% CI 1,33–2,01;  $p<0,001$ ). Za ovaj je ishod procijenjena heterogenost istraživanja bila statistički značajna ( $I^2=57\%$ ,  $p=0,005$ ).



**Slika 6.** Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za primarni ishod- udio djece s kompliciranim oblikom akutnog apendicitisa.

#### 4.3.2. Udio djece liječene konzervativnim pristupom

Osam studija (71, 73, 77-82) uspoređivalo je stopu konzervativnog liječenja akutnog apendicitisa u djece u skupini A u odnosu na skupinu B. Dva istraživanja nisu zabilježila nijednog bolesnika liječenog konzervativnim pristupom u obje skupine. Prema tome, analiza ovog ishoda temeljila se na rezultatima šest istraživanja. Ukupno je 118/911 i 62/1005 djece, koji su pripadali skupini A, odnosno B, liječeno konzervativnim pristupom. Nakon obrade podataka (Slika 7) rezultati su pokazali statistički značajno viši udio djece liječene konzervativnim pristupom za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na vrijeme prije pandemije (RR=1,95; 95% CI 1,45–2,61;  $p<0,001$ ). Procijenjena heterogenost među uključenim istraživanjima nije bila statistički značajna ( $p=0,66$ ;  $I^2=0\%$ ).



**Slika 7.** Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za sekundarni ishod- udio djece liječene konzervativnim pristupom

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog istraživanja bio je sažeti i prikazati posljedice pandemije COVID-19 na djecu oboljelu od akutnog apendicitisa. Komplikiranim oblikom bolesti smatrao se dokazani perforirani ili gangrenozni crvuljak, intra-abdominalni apsces ili difuznog peritonitis, koji često rezultira dužim boravkom u bolnici te višim morbiditetom i mortalitetom. Komplikirani oblici apendicitisa češći su u djece, s incidencijom i do 30% (16, 88). Jedan od razloga češćih komplikacija u djece zakašnjela je dijagnoza. Uzroci kašnjenja dijagnoze dijelom su nejasna anamneza i atipična prezentacija u djece. Istraživanja su pokazala da se bolesnici s akutnim apendicitisom u 7–15% slučajeva javljaju dvaput na hitni prijem prije uspostavljanja ispravne dijagnoze (89-91). Rizik od perforacije u prva 24 sata od pojave simptoma iznosi 7,7% te linearno raste s vremenom (92). Društveno-ekonomski čimbenici, na koje je tekuća pandemija negativno utjecala, također utječu na zakašnjelu prezentaciju, budući da traženje medicinske skrbi ovisi o mogućnostima prijevoza, stanju osiguranika te financijskom statusu (93, 94). Dodatni razlog visoke incidencije komplikiranog apendicitisa pogrešno je postavljena dijagnoza. Pogrešna se dijagnoza često postavlja iz razloga što uobičajeni simptomi, koji se obično očituju u starije djece, izostaju u mlađe djece (22). Starost djeteta usko je povezana sa stadijem bolesti, budući da se mlađa djeca obično prezentiraju uznapredovalim stadijima bolesti te imaju viši rizik od perforacije. Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je odnos rizika od perforacije s godinama djeteta na sljedeći način: 100% <1 godinu; 100% 1–2 godine; 83,3% 2–3 godine; 71,4% 3–4 godine; 78,6% 4–5 godina i 47,3% u onih 5 godina starosti (16). Nadalje, utvrđeno je da je korištenje dostupnih metoda, poput kliničkog pregleda, laboratorijskih testiranja, slikovne dijagnostike te bodovnih ljestvica, čija dostupnost može biti smanjena tijekom COVID-19 pandemije, povezano sa smanjenjem stope negativne apendektomije s 14% na 4%, s blagim padom u stopi perforacija (95).

Uobičajeni modalitet liječenja akutnog apendicitisa jest apendektomija s pratećom nadoknadom tekućine, analgezijom i intravenskim antibioticima. Laparoskopna apendektomija najčešće je korištena operacijska metoda. Njene su prednosti niža incidencija poslijeoperacijskog ileusa, kraći boravak u bolnici, manja potreba za analgezijom, smanjena incidencija infekcije operacijske rane te manji rizik od poslijeoperacijske opstrukcije crijeva uzrokovane priraslicama (8, 34, 96-98). Stopa pojave intra-abdominalnog apscesa slična je nakon laparoskopne i otvorene apendektomije te većinom ovisi o statusu perforacije crvuljka (8, 34, 96-98). Alternativna opcija liječenja jest konzervativan pristup, odnosno liječenje antibioticima. Međutim, stopa uspješnog liječenja bez komplikacija viša je u slučaju operacijskog liječenja (8). Nedavno provedeni sustavni pregled navodi neuspjeh

konzervativnog liječenja za vrijeme prve hospitalizacije u 8% slučajeva, uz dodatnih 20% bolesnika koji će se zbog rekurentne epizode akutnog apendicitisa morati ponovno hospitalizirati (99).

Svi prethodno spomenuti faktori u dijagnozi i liječenju akutnog apendicitisa zahvaćeni su pandemijom COVID-19. Od njenog početka, pandemija je postala značajna prijetnja zdravlju u svijetu, kao i politički izazov te je drastično utjecala na ljudske živote i blagostanje (57, 100). Protuepidemijske mjere, poglavito uvođenje "lockdowna", uvedene su s ciljem smanjenja širenja virusa. Tijekom pandemije, elektivne su se operacije ukinule u mnogim bolničkim centrima te se pristupalo operacijskom zahvatu samo u hitnim kirurškim stanjima (52, 55, 101, 102). Mjere donesene s ciljem smanjenja protoka bolesnika kroz bolničke centre značajno su utjecale na smanjenje broja hitnih prijema (100, 102).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su statistički značajnu razliku u incidenciji kompliciranih oblika apendicitisa u djece tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje. Slične je rezultate pokazalo devet istraživanja uključenih u meta-analizu, dok su ostala četiri pokazala porast u incidenciji kompliciranih oblika bolesti, međutim nije se radilo o statistički značajnom porastu (72, 80-83). Rezultati šest istraživanja koji su uključeni u sekundarne ishode pokazali su značajno višu stopu konzervativnog načina liječenja akutnog apendicitisa za vrijeme COVID-19 pandemije u usporedbi s pred-pandemijskim razdobljem. Nedavno istraživanje provedeno od strane Lazzerinija i sur. pokazalo je da su hitni prijemi u Italiji za vrijeme vrhunca pandemije bili smanjeni za 88% u odnosu na prethodnu godinu (103).

Značajno viša učestalost kompliciranih oblika akutnog apendicitisa može se objasniti na različite načine. Najveći su utjecaj pokazali zakašnjela prezentacija u pedijatrijskoj populaciji i češća primjena konzervativnog liječenja tijekom pandemije. Društveno-ekonomski čimbenici i odgoda od prijema do odluke za operaciju kao posljedica smjernica za vrijeme pandemije vjerojatno su imali manji utjecaj (70). Istraživanja uključena u ovu meta-analizu pokazala su različite rezultate s obzirom na odgodu od pojave simptoma do javljanja na hitni prijem. Određena su istraživanja zabilježila produljeno vrijeme do javljanja na hitni prijem tijekom pandemije (71, 75, 77, 78, 81), dok druga nisu pokazala značajnu razliku u vremenu od početka simptoma do javljanja na hitni prijem (72, 74, 76, 78, 80). Značajno produljenje vremena proteklog od pojave simptoma do javljanja na hitne prijeme kod mnogih hitnih medicinskih stanja, uključujući i kirurška, zabilježeno je tijekom

COVID-19 pandemije (104). Pandemija je ostavila utjecaj i na drugim hitnim kirurškim stanjima u dječjoj populaciji, primjerice na torziju testisa. Najnovija istraživanja pokazala su da postoji značajna odgoda od početka simptoma torzije testisa do primitka u bolnicu tijekom pandemije (55, 105). Nadalje, odgoda u prezentaciji zabilježena je i u stanjima koja neposredno ugrožavaju život, poput infarkta miokarda i rane dijagnoze kolorektalnog karcinoma, što dovodi do smanjenja kvalitete medicinske skrbi (106, 107). Odgoda u javljanju na hitne prijeme može se objasniti izbjegavanjem dolaska u bolnicu iz straha od zaraze novim virusom.

Rezultati nedavnih istraživanja o akutnom apendicitisu pokazali su da se bolesnici tijekom COVID-19 pandemije javljaju na vrijeme na hitne prijeme, odnosno u istom vremenu od pojave simptoma kao i prije pandemije. Iako je korišten sličan terapijski pristup između dva razdoblja, ipak se tijekom COVID-19 pandemije učestalije koristio konzervativni način liječenja (108, 109). Naša meta-analiza pokazala je iste rezultate. Glavni razlozi pribjegavanja konzervativnom pristupu bili su rizik od lažno negativnih rezultata, smanjenje zaraze među zdravstvenim radnicima te smanjenje troškova bolnice. Nadalje, može se pretpostaviti da je veći broj bolesnika zahtijevao konzervativno liječenje s ciljem kraćeg boravka u bolnici i time manjim rizikom od zaraze virusom unutar bolnice. Otvorena apendektomija predložena je kao mogući operacijski pristup, budući da je rizik od zaraze manji te zahvat kraće traje (110, 111). Široka usvojenost laparoskopskog pristupa te potencijalan problem mlađih kirurga koji nisu usvojili tehniku izvođenja otvorene apendektomije, mogući su razlozi više učestalosti konzervativnog načina liječenja akutnog apendicitisa tijekom pandemije.

*Fonseca i sur.* zabilježili su pad u broju apendektomija za 56% za vrijeme pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje, dok su *Percul i sur.* zabilježili pad ukupnog broja slučajeva akutnog apendicitisa za 25% (71, 80). Može se pretpostaviti da za vrijeme COVID-19 pandemije bolesnici s blagim i nespecifičnim simptomima nisu dolazili u bolnicu zbog straha od zaraze. Broj slučajeva koji su se razriješili spontano ili kao posljedica prepisivanja antibiotika od strane liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, trebali bi se uzeti obzir. Dodatne varijable, poput ograničenja kretanja, razlika između blagih i strogih "lockdown" mjera, istraživanja provedena samo u tercijarnim centrima te ostale promjene uzrokovane pandemijom, također bi se trebale uzeti u obzir (76). Ovdje su potrebna dodatna istraživanja te podaci iz izvanbolničkih ustanova. Rezultati ovog istraživanja jasno su pokazali značajno viši broj kompliciranih oblika akutnog apendicitisa tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na vrijeme prije pandemije. Istraživanje je također utvrdilo porast

učestalosti konzervativnog načina liječenja akutnog apendicitisa. Bolnički bi centri trebali individualno procijeniti svoje mogućnosti liječenja akutnog apendicitisa tijekom pandemije, s obzirom na mogućnosti provođenja testiranja na COVID-19, dostupnosti slikovne dijagnostike te broja dostupnih kreveta i zaštitne opreme. Iako mjere smanjenja elektivnih operacija ne bi trebale utjecati na broj apendektomija, međunarodne institucije i profesionalne organizacije preporučuju konzervativni pristup liječenju akutnog apendicitisa tijekom pandemije (112).

COVID-19 pandemija drastično je promijenila način funkcioniranja hitnih prijema i dostupnost medicinske skrbi za hitne bolesnike. Veliki broj bolesnika, koji je preplavio bolnice, utjecao je na smanjenje izvođenja elektivnih i hitnih pedijatrijskih operacija te su mnogi pedijatrijski odjeli konvertirani u odjele za odrasle bolesnike, kako bi se napravilo mjesta za oboljele od bolesti COVID-19 (52, 101, 102). Brojna su se ograničenja trebala uzeti u obzir za vrijeme zbrinjavanja bolesnika, poput nastojanja skraćivanja boravka u bolnici i ograničenja broja operacija. U konačnici, COVID-19 pandemija ozbiljan je svjetski zdravstveni problem. U ovim izazovnim vremenima, naglašena je važnost detaljne anamneze, kliničkog pregleda te prikladnog i efektivnog liječenja djece u koje se sumnja na kirurško zbivanje. Trebalo bi postići ravnotežu između protuepidemijskih mjera te skrbi potrebne djeci kojima je potreban kirurški zahvat.

Rezultati ovog sustavnog pregleda moraju se interpretirati imajući na umu određena ograničenja. Svi, osim jednog, istraživanja imali su srednji rizik pristranosti. Nadalje, retrospektivna priroda svih, osim jednog istraživanja, izvor je informacijske pristranosti (engl. *information bias*) zbog varijabilnog izvještavanja (engl. *variable reporting*). Samo je osam istraživanja proučavalo udio djece liječene konzervativnim načinom. Prosječno trajanje simptoma i prosječni boravak u bolnici nejednako su bilježeni. Također, ova je meta-analiza uključivala skupljanje heterogenih podataka ( $I^2 > 50\%$  za primarni ishod). Iako su istraživanja u kojima su bolesnici liječeni u različitim mjesecima pandemijskog i pred-pandemijskog razdoblja isključeni, razdoblje promatranja nije se podudaralo među svim uključenim istraživanjima. Ostali faktori koji su mogli doprinijeti heterogenosti su uključivanje ispitanika iz različitih geografskih područja, varijacije u socioekonomskom statusu u različitim dijelovima svijeta, i drugi. U konačnici, bolesnici su liječeni od strane različitih kirurga u različitim dijelovima svijeta. Razlike u protokolu liječenja u različitim centrima mogli su utjecati na stopu apendektomija i konzervativnog liječenja. Zbog navedenih bi se razloga u



budućnosti trebala provesti istraživanja s homogenijim uzorkom ispitanika, prije nego što donesemo konačan zaključak.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Udio kompliciranih oblika akutnog apendicitisa značajno je viši za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.
2. Udio djece s akutnim apendicitisom liječene konzervativnim pristupom značajno je viši za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Sadler TW. Digestive System. U: Sadler TW, ur. Langman's medical embryology. 12. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. str. 222–4.
2. Junqueira CL, Carneiro J. Digestive Tract. U: Junqueira LC, Carneiro J, ur. Basic histology text & atlas. 13. izdanje. New York Lange Medical Books, McGraw-Hill, Medical Pub. Division 2013. str. 289–317.
3. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol.* 2016;186:1–9.
4. Krmpotić NJ, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić NJ, Marušić A, ur. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 343–4.
5. Dahdalek FS, Heidt D, Turaga KK. The appendix. U: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, ur. Schwartz's principles of surgery. 11. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2019. str. 1331–40.
6. Ghorbani A, Forouzesh M, Kazemifar AM. Variation in anatomical position of vermiform appendix among Iranian population: an old issue which has not lost its importance. *Anat Res Int.* 2014;2014:313575.
7. Sellars H, Boorman P. Acute appendicitis. *Surgery (Oxford).* 2017;35:432–8.
8. Stinger MD. Acute appendicitis. *J Paediatr Child Health.* 2017;53:1071–6.
9. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW i sur. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg.* 2017;266:237–41.
10. Peter SDS. Appendicitis. U: Holcomb G, Murphy JP, ur. Ashcraft's pediatric surgery. 5. izdanje. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. str. 549–56.
11. Stipančić I. Akutni apendicitis. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, i sur., ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 493–500.
12. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis. *Scand J Surg.* 2007;96:290–2.
13. Azodi OS, Andrén-Sandberg A, Larsson H. Genetic and environmental influences on the risk of acute appendicitis in twins. *Br J Surg.* 2009;96:1336–40.
14. Wei PL, Chen CS, Keller JJ, Lin HC. Monthly variation in acute appendicitis incidence: a 10-year nationwide population-based study. *J Surg Res.* 2012;178:670–6.
15. Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25:198–203.

16. Pogorelić Z, Domjanović J, Jukić M, Poklepović Peričić T. Acute appendicitis in children younger than five years of age: diagnostic challenge for pediatric surgeons. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21:239–45.
17. Ha SH, Hong CK, Lee Y, Sung AJ, Lee JH, Cho KW i sur. Clinical significance of fever and leukocytosis in diagnosis of acute appendicitis in children who visit emergency department with abdominal pain. *Int J Clin Pediatr*. 2012;1:9–18.
18. Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A. How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *Int J Surg*. 2017;40:155–62.
19. Pogorelić Z, Lukšić B, Ninčević S, Lukšić B, Polašek O. Hyponatremia as a predictor of perforated acute appendicitis in pediatric population: A prospective study. *J Pediatr Surg*. 2021;56:1816–21.
20. Pogorelić Z, Lukšić AM, Mihanović J, Đikić D, Balta V. Hyperbilirubinemia as an indicator of perforated acute appendicitis in pediatric population: A prospective study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22:1064–71.
21. Senocak R, Kaymak S. Diagnostic accuracy of ultrasonography and scoring systems: The effects on the negative appendectomy rate and gender. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26:306–13.
22. Pogorelić Z, Rak S, Mrklič I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and pediatric appendicitis score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31:164–8.
23. Pogorelić Z, Mihanović J, Ninčević S, Lukšić B, Elezović Baleović S, Polašek O. Validity of appendicitis inflammatory response score in distinguishing perforated from non-perforated appendicitis in children. *Children (Basel)*. 2021;8:309.
24. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Validation of the appendicitis inflammatory response (AIR) score. *World J Surg*. 2021;45:2081–91.
25. Frountzas M, Stergios K, Kospini D, Schizas D, Kontzoglou K, Toutouzas K. Alvarado or RIPASA score for diagnosis of acute appendicitis? A meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*. 2018;56:307–14.
26. Chong CF, Adi MIW, Thien A, Suyoi A, Mackie AJ, Tin AS i sur. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J*. 2010;51:220–5.
27. Lawton B, Goldstein H, Davis T, Tagg A. Diagnosis of appendicitis in the paediatric emergency department: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:312–6.

28. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;139:20163003.
29. Kessler U, Mosbahi S, Walker B, Hau EM, Cotton M, Piery B. Conservative treatment versus surgery for uncomplicated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2017;102:1118–24.
30. Hall NJ, Eaton S. Non-operative management of appendicitis in children. *Arch Dis Child*. 2018;103:498–502.
31. Gonzalez DO, Deans KJ, Minneci PC. Role of non-operative management in pediatric appendicitis. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25:204–7.
32. Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G i sur. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006;30:1033–7.
33. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute appendicitis: efficient diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018;98:25–33.
34. Pogorelić Z, Buljubašić M, Šušnjar T, Jukić M, Poklepović Peričić T, Jurić I. Comparison of open and laparoscopic appendectomy in children: a 5-year single center experience. *Indian Pediatr*. 2019;56:299–303.
35. Pogorelić Z, Silov N, Jukić M, Elezović Baloević S, Poklepović Peričić T, Jerončić A. Ertapenem monotherapy versus gentamicin plus metronidazole for perforated appendicitis in pediatric patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20:625–30.
36. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, Russell TR i sur. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Arch Surg*. 2010;145:886–92.
37. Rintala RJ, Pakarinen MP. Appendectomy: open and laparoscopic procedures. U: Spitz L, Coran AG, Teitelbaum DH, Tan HL, Pierro A, ur. *Operative Pediatric Surgery*. 7. izdanje. Taylor & Francis Group, LLC; 2013. str. 478–87.
38. Chiarugi M, Buccianti P, Decanini L, Balestri R, Lorenzetti L, Franceschi M i sur. "What you see is not what you get". A plea to remove a 'normal' appendix during diagnostic laparoscopy. *Acta Chir Belg*. 2001;101:243–5.
39. Siribumrungwong B, Chantip A, Noorit P, Wilasrusmee C, Ungpinitpong W, Chotiya P i sur. Comparison of superficial surgical site infection between delayed primary versus primary 48 wound closure in complicated appendicitis: A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2018;267:631–7.

40. Tander B, Pektas O, Bulut M. The utility of peritoneal drains in children with uncomplicated perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 2003;19:548–50.
41. Pogorelić Z, Katić J, Mrklić I, Jerončić A, Šušnjar T, Jukić M i sur. Lateral thermal damage of mesoappendix and appendiceal base during laparoscopic appendectomy in children: comparison of the harmonic scalpel (Ultracision), bipolar coagulation (LigaSure), and thermal fusion technology (MiSeal). *J Surg Res.* 2017;212:101–7.
42. Pogorelić Z, Kostovski B, Jerončić A, Šušnjar T, Mrklić I, Jukić M i sur. A comparison of endoloop ligatures and nonabsorbable polymeric clips for the closure of the appendicular stump during laparoscopic appendectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27:645–50
43. Pogorelić Z, Beara V, Jukić M, Rashwan H, Šušnjar T. A new approach to laparoscopic appendectomy in children-clipless/sutureless Harmonic scalpel laparoscopic appendectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2021. doi:10.1007/s00423-021-02389-1.
44. Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Sci Total Environ.* 2020;728:138882.
45. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250:271–8.
46. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH i sur. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21:343–60.
47. Malhotra A, Sturgill M, Whitley-Williams P, Lee YH, Esochaghi C, Rajasekhar H i sur. Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2?. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e49–55.
48. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel).* 2020;7:69.
49. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395:1973–87.
50. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020;188:109819.



51. Ibn-Mohammed T, Mustapha KB, Godsell J, Adamu Z, Babatunde KA, Akintade DD i sur. A critical analysis of the impacts of COVID-19 on the global economy and ecosystems and opportunities for circular economy strategies. *Resour Conserv Recycl.* 2021;164:105169.
52. Dong CT, Liveris A, Lewis ER, Mascharak S, Chao E, Reddy SH i sur. Do surgical emergencies stay at home? Observations from the first United States Coronavirus epicenter. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;91:241–6.
53. Honeyford K, Coughlan C, Nijman RG, Expert P, Burcea G, Maconochie I i sur. Changes in emergency department activity and the first COVID-19 lockdown: a cross-sectional study. *West J Emerg Med.* 2021;22:603–7.
54. Baumhardt M, Dreyhaupt J, Winsauer C, Stuhler L, Thiessen K, Stephan T i sur. The effect of the lockdown on patients with myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:447–53.
55. Pogorelić Z, Milanović K, Bosak Veršić A, Pasini M, Divković D, Pavlović O i sur. Is there an increased incidence of orchietomy in pediatric patients with acute testicular torsion during COVID-19 pandemic?-A retrospective multicenter study. *J Pediatr Urol.* 2021;17:479.e1–479.e6.
56. Rodriguez BO, Sanchez TL. The Psychosocial Impact of COVID-19 on health care workers. *Int Braz J Urol.* 2020;46:195–200.
57. Dolić M, Antičević V, Dolić K, Pogorelić Z. Questionnaire for assessing social contacts of nurses who worked with coronavirus patients during the first wave of the COVID-19 pandemic. *Healthcare (Basel).* 2020;9:930.
58. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, Yulevich A, Balla U i sur. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr.* 2020;109:1672–6.
59. Ganesh R, Lucoq J, Ekpete NO, Ul Ain N, Lim SK, Alwash A i sur. Management of appendicitis during COVID-19 pandemic; short-term outcomes. *Scott Med J.* 2020;65:144–8.
60. Emile SH, Hamid HKS, Khan SM, Davis GN. Rate of application and outcome of non-operative management of acute appendicitis in the setting of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;25:1905–15.
61. Wilms AG, Oldhafer KJ, Conze S, Thasler WE, von Schassen C, Hauer T i sur. Appendicitis during the COVID-19 lockdown: results of a multicenter analysis in Germany. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406:367–75.

62. Maneck M, Günster C, Meyer HJ, Heidecke CD, Rolle U. Influence of COVID-19 confinement measures on appendectomies in Germany-a claims data analysis of 9797 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406:385–91.
63. Fadgyas B, Garai GI, Ringwald Z. How COVID-19 pandemic influences paediatric acute appendicitis cases?. *Orv Hetil.* 2021;162:608–10.
64. Bowen JM, Sheen JRC, Whitmore H, Wright C, Bowling K. Acute appendicitis in the COVID-19 era: a complicated situation?. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;67:102536.
65. Lee-Archer P, Blackall S, Campbell H, Boyd D, Patel B, McBride C. Increased incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:1313–4.
66. Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutierrez R, Gomez-Vargas J, Antunez-Montes OY, Aida JAR i sur. Acute abdomen and appendicitis in 1010 pediatric patients with COVID-19 or MIS-C: a multinational experience from Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e364–9.
67. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
68. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:377–84.
69. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159–74.
70. Bonilla L, Gálvez C, Medrano L, Benito J. Impact of COVID-19 on the presentation and evolution of acute appendicitis in pediatrics. *An Pediatr (Barc).* 2021;94:245–51.
71. Fonseca MK, Trindade EN, Costa Filho OP, Nácúl MP, Seabra AP. Impact of COVID-19 outbreak on the emergency presentation of acute appendicitis. *Am Surg.* 2020;86:1508–12.
72. La Pergola E, Sgrò A, Rebosio F, Vavassori D, Fava G, Codrich D i sur. Appendicitis in children in a large Italian COVID-19 pandemic area. *Front Pediatr.* 2020;8:600320.
73. Place R, Lee J, Howell J. Rate of pediatric appendiceal perforation at a children's hospital during the COVID-19 pandemic compared with the previous year. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2027948.
74. Schäfer FM, Meyer J, Kellnar S, Warmbrunn J, Schuster T, Simon S, i sur. Increased incidence of perforated appendicitis in children during COVID-19 pandemic in a bavarian multi-center study. *Front Pediatr.* 2021;9:683607.

75. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Miguel-Ferrero M, De Ceano-Vivas M, Calvo C, Martínez L. Complicated acute appendicitis during COVID-19 pandemic: The hidden epidemic in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2021. doi: 10.1055/s-0041-1723992
76. Esparaz JR, Chen MK, Beierle EA, Anderson SA, Martin CA, Mortellaro VE i sur. Perforated appendicitis during a pandemic: The downstream effect of COVID-19 in children. *J Surg Res.* 2021;268:263–6.
77. Gerall CD, DeFazio JR, Kahan AM, Fan W, Fallon EM, Middlesworth W i sur. Delayed presentation and sub-optimal outcomes of pediatric patients with acute appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg.* 2021;56:905–10.
78. Meyer T. Impact of the COVID-19 pandemic on appendicitis in COVID-19 negative children. *Monthly childcare.* 2021; doi: 10.1007 / s00112-021-01161-5.
79. Orthopoulos G, Santone E, Izzo F, Tirabassi M, Pérez-Caraballo AM, Corriveau N i sur. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. *Am J Surg.* 2021;221:1056–60.
80. Percul C, Cruz M, Curiel Meza A, González G, Lerendegui L, Malzone MC i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with acute appendicitis: Experience at a general, tertiary care hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119:224–9.
81. Sheath C, Abdelrahman M, MacCormick A, Chan D. Paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Paediatr Child Health.* 2021;57:986–9.
82. Theodorou CM, Beres AL, Nguyen M, Castle SL, Faltermeier C, Shekherdimian S i sur. Statewide impact of the COVID pandemic on pediatric appendicitis in California: A multicenter study. *J Surg Res.* 2021;267:132–42.
83. Velayos M, Muñoz-Serrano AJ, Estefanía-Fernández K, Sarmiento Caldas MC, Moratilla Lapeña L, López-Santamaría M i sur. Influence of the coronavirus 2 (SARS-Cov-2) pandemic on acute appendicitis. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93:118–22.
84. Fisher JC, Tomita SS, Ginsburg HB, Gordon A, Walker D, Kuenzler KA. Increase in pediatric perforated appendicitis in the New York City metropolitan region at the epicenter of the COVID-19 outbreak. *Ann Surg.* 2021;273:410–5.
85. Montalva L, Haffreingue A, Ali L, Clariot S, Julien-Marsollier F, Ghoneimi AE i sur. The role of a pediatric tertiary care center in avoiding collateral damage for children with acute appendicitis during the COVID-19 outbreak. *Pediatr Surg Int.* 2020;36:1397–405.

86. Demir S, Öztörün C, Kiriş AG, Ertürk A, Erten EE, Çalışkan D i sur. Is the COVID-19 pandemic causing delays in the diagnosis of appendicitis in children? *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2021;15:155–61.
87. Gaitero Tristán J, Souto Romero H, Escalada Pellitero S, Espiñera CR, Andina Martín D, Espinosa Góngora R i sur. Acute appendicitis in children during the COVID-19 pandemic: Neither delayed diagnosis nor worse outcomes. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37:185–90.
88. Pham XD, Sullins VF, Kim DY, Range B, Kaji AH, de Virgilio CM i sur. Factors predictive of complicated appendicitis in children. *J Surg Res.* 2016;206:62–6.
89. Reynolds SL. Missed appendicitis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1993;9:1–3.
90. Nelson DS, Bateman B, Bolte RG. Appendiceal perforation in children diagnosed in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16:233–7.
91. Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med.* 1991;20:45–50.
92. Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2011;29:890–3.
93. Bodnar C, Buss R, Somers K, Mokdad A, Van Arendonk KJ. Association of neighborhood socioeconomic disadvantage with complicated appendicitis in children. *J Surg Res.* 2021;265:245–51.
94. O'Toole SJ, Karamanoukian HL, Allen JE, Caty MG, O'Toole D, Azizkhan RG i sur. Insurance-related differences in the presentation of pediatric appendicitis. *J Pediatr Surg.* 1996;31:1032–4.
95. Dhatt S, Sabhaney V, Bray H, Skarsgard ED. Improving the diagnostic accuracy of appendicitis using a multidisciplinary pathway. *J Pediatr Surg.* 2020;55:889–92.
96. Jukić M, Antišić J, Pogorelić Z. Incidence and causes of 30-day readmission rate from discharge as an indicator of quality care in pediatric surgery. *Acta Chir Belg.* 2021. doi: 10.1080/00015458.2021.1927657.
97. Mihanović J, Šikić NL, Mrklič I, Katusić Z, Karlo R, Jukić M i sur. Comparison of new versus reused Harmonic scalpel performance in laparoscopic appendectomy in patients with acute appendicitis—a randomized clinical trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406:153–62.

98. Perko Z, Bilan K, Pogorelić Z, Druzijanić N, Srsen D, Kraljević D i sur. Acute appendicitis and ileal perforation with a toothpick treated by laparoscopy. *Coll Antropol.* 2008;32:307–9.
99. Podda M, Gerardi C, Cillara N, Fearnhead N, Gomes CA, Birindelli A i sur. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270:1028–40.
100. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF i sur. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96:753–8.
101. Westgard BC, Morgan MW, Vazquez-Benitez G, Erickson LO, Zwank MD. An analysis of changes in emergency department visits after a state declaration during the time of COVID-19. *Ann Emerg Med.* 2020;76:595–601.
102. Boserup B, McKenney M, Elkbuli A. The impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits and patient safety in the United States. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1732–6.
103. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:e10–e11.
104. Kostopoulou E, Gkentzi D, Papatotiriou M, Fouzas S, Tagalaki A, Varvarigou A i sur. The impact of COVID-19 on paediatric emergency department visits. A one-year retrospective study. *Pediatr Res.* 2021. doi: 10.1038/s41390-021-01815-w.
105. Holzman SA, Ahn JJ, Baker Z, Chuang KW, Copp HL, Davidson J i sur. Western Pediatric Urology Consortium (WPUC). A multicenter study of acute testicular torsion in the time of COVID-19. *J Pediatr Urol.* 2021;17:478.e1–478.e6.
106. Schirmer CM, Ringer AJ, Arthur AS, Binning MJ, Fox WC, James RF i sur. Endovascular Research Group (ENRG). Delayed presentation of acute ischemic strokes during the COVID-19 crisis. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:639–42.
107. Balzora S, Issaka RB, Anyane-Yeboah A, Gray DM, May FP. Impact of COVID-19 on colorectal cancer disparities and the way forward. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:946–50.
108. Collard M, Lakkis Z, Loriau J, Mege D, Sabbagh C, Lefevre JH i sur. Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *J Visc Surg.* 2020;157:S33–S42.

109. Köhler F, Müller S, Hendricks A, Kastner C, Reese L, Boerner K i sur. Changes in appendicitis treatment during the COVID-19 pandemic - A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2021;95:106148.
110. Scott C, Lambert A. Managing appendicitis during the COVID-19 pandemic in the UK. *Br J Surg.* 2020;107:e271.
111. Veziant J, Bourdel N, Slim K. Risks of viral contamination in healthcare professionals during laparoscopy in the Covid-19 pandemic. *J Visc Surg.* 2020;157:S59–S62.
112. Parreira JG, DE-Godoy LGL, De-Campos T, Lucarelli-Antunes PS, DE-Oliveira-E-Silva LG, Santos HG i sur. Management of acute appendicitis during the COVID-19 pandemic: Views of two Brazilian surgical societies. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20202717.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog sustavnog pregleda i meta-analize bio je istražiti utjecaj COVID-19 pandemije na učestalost kompliciranih oblika apendicitisa u djece u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je sustavno pretraživanje četiri baze podataka. Korišteni su pojmovi za pretraživanje kako slijedi: (coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR novel coronavirus) AND (appendicitis). Uključeni su svi bolesnici mlađi od 18 godina kojima je dijagnosticiran akutni apendicitis tijekom i prije COVID-19 pandemije. Uspoređivao se udio djece s kompliciranim oblikom bolesti te udio djece liječene konzervativnim pristupom. Downs and Black ljestvica korištena je za metodološku procjenu kvalitete.

**Rezultati:** Ova je meta-analiza uključivala trinaest istraživanja (dvanaest retrospektivnih i jedno presječno istraživanje). Ukupno je uključeno 2782 bolesnika (1239 tijekom COVID-19 pandemije). Zabilježena je značajno viša učestalost kompliciranih oblika akutnog apendicitisa (RR=1,63; 95% CI 1,33–2,01;  $p<0,001$ ) te značajno viša učestalost konzervativnog pristupa liječenju u djece oboljele od akutnog apendicitisa (RR=1,95; 95% CI 1,45–2,61;  $p<0,001$ ) za vrijeme COVID-19 pandemije, u odnosu na razdoblje prije pandemije.

**Zaključci:** Učestalost kompliciranih oblika akutnog apendicitisa u djece značajno je viša tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na vrijeme prije pandemije. Nadalje, značajno je viši udio djece oboljele od akutnog apendicitisa liječen konzervativnim pristupom za vrijeme COVID-19 pandemije u odnosu na pred-pandemijsko razdoblje.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Incidence of complicated appendicitis in children during the COVID-19 pandemic: systematic review and meta-analysis

**Objectives:** The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate whether the COVID-19 pandemic resulted in higher incidence of complicated appendicitis in children presenting with acute appendicitis compared to the pre-COVID-19 period.

**Patients and methods:** Systematic search of four scientific databases was performed. The search terms used were (coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR novel coronavirus) AND (appendicitis). The inclusion criteria were all patients aged <18 years and diagnosed with acute appendicitis during the COVID-19 and pre-COVID-19 periods. The proportion of children presenting with complicated appendicitis and the proportion of children managed by non-operative management (NOM) was compared between the two groups. The Downs and Black scale was used for methodological quality assessment.

**Results:** The present meta-analysis included thirteen studies (twelve retrospective studies and one cross-sectional study). A total of 2782 patients (1239 during the COVID-19 period) were included. A significantly higher incidence of complicated appendicitis (RR=1.63; 95% CI 1.33–2.01;  $p<0.001$ ) and a significantly higher proportion of children managed via the NOM approach (RR=1.95; 95% CI 1.45–2.61;  $p<0.001$ ) was observed in patients during the COVID-19 pandemic when compared to the pre-COVID-19 period.

**Conclusion:** There is a significantly higher incidence of complicated appendicitis in children during the COVID-19 pandemic than in the pre-COVID-19 period. Additionally, a significantly higher proportion of children was managed via the NOM approach during the pandemic in comparison to the pre-pandemic period.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Tomislav Žuvela

Datum rođenja: 29. studenog 1997.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: Republika Hrvatska

## **OBRAZOVANJE:**

2004. – 2012. Osnovna škola Blatine-Škrape, Split

2012. – 2016. IV. Gimnazija "Marko Marulić", Split

2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij medicina

## **VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Informatička i informacijska pismenost

Posjedujem organizacijske, administrativne i socijalne vještine.