

# Obilježja dojenčadi liječene zbog akutne infekcije donjih dišnih puteva u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u pre-COVID i COVID razdoblju

---

Mrčela, Dina

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:171:158056>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dina Mrčela**

**OBILJEŽJA DOJENČADI LIJEČENE ZBOG AKUTNE INFEKCIJE DONJIH  
DIŠNIH PUTEVA U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC-a SPLIT U PRE-COVID I  
COVID RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Joško Markić**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dina Mrčela**

**OBILJEŽJA DOJENČADI LIJEČENE ZBOG AKUTNE INFEKCIJE DONJIH  
DIŠNIH PUTEVA U KLINICI U DJEČJE BOLESTI KBC-a SPLIT U PRE-COVID I  
COVID RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina  
2021./2022.**

**Mentor:  
izv. prof. prim. dr. sc. Joško Markić**

**Split, srpanj 2022.**

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Bolesti dišnog sustava .....   | 2         |
| 1.1.1. Bronhiolitis .....   | 4         |
| 1.1.2. Bronhitis .....  | 5         |
| 1.1.3. Pneumonija .....   | 5         |
| 1.2. Respiratorni sincicijski virus .....   | 6         |
| 1.2.1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa .....                    | 6         |
| 1.2.2. Epidemiološke karakteristike i rizični čimbenici ALRI uzrokovanih RSV-om ..... | 8         |
| 1.2.3. Patogeneza infekcije RSV-om.....   | 9         |
| 1.2.4. Klinička slika.....  | 10        |
| 1.2.5. Diferencijalna dijagnoza .....   | 11        |
| 1.2.6. Dijagnostika.....  | 11        |
| 1.2.7. Liječenje .....  | 13        |
| 1.2.8. Prevencija i profilaksa infekcije RSV-om.....                                  | 14        |
| 1.3. Bolest uzrokovana SARS–CoV–2 .....   | 15        |
| 1.4. Utjecaj COVID–19 na sezonalnost RSV-a i drugih respiratornih virusa.....         | 17        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>   | <b>20</b> |
| <b>3. ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>  | <b>23</b> |
| 3.1. Organizacija istraživanja .....  | 24        |
| 3.2. Etičnost istraživanja .....  | 24        |
| 3.3. Ispitanici .....   | 24        |
| 3.4. Opis istraživanja.....   | 25        |
| 3.5. Statistički postupci .....   | 26        |
| <b>4. REZULTATI .....</b>   | <b>27</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.1. Ukupna incidencija ALRI u dojenčadi tijekom pre-COVID i COVID perioda .....  | 28        |
| 4.2. Broj RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi oboljele od ALRI.....           | 29        |
| 4.3. Težina kliničke slike oboljele dojenčadi .....                               | 32        |
| 4.4. Utjecaj pandemije SARS–CoV–2 na epidemiološku sliku ALRI i sezonalnost RSV-a | 36        |
| 4.5. Prikaz demografskih karakteristika dojenčadi .....                           | 37        |
| 4.6. Podatci o načinu prehrane oboljele dojenčadi .....                           | 38        |
| 4.7. Podatci o primijenjenoj farmakoterapiji .....                                | 39        |
| 4.8. Prikaz prosječne duljine hospitalizacije .....                               | 39        |
| <b>7. LITERATURA .....</b>  | <b>49</b> |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>  | <b>61</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>   | <b>63</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>   | <b>65</b> |

*„Budite prvak svijeta u svakodnevnom životu.“*

prof. dr. sc. Julije Meštrović, listopad 2021.

Najtoplije se zahvaljujem svome mentoru, izv. prof. dr. sc. Jošku Markiću koji je pristao biti zadnja stepenica na mom studentskom putovanju na mjestu gdje su se želja za studiranjem medicine i ljubav prema njoj rodile. Hvala Vam na prijateljskom pristupu, pomoći prilikom pisanja ovog rada te na svim savjetima koje ću uvijek nositi sa sobom tijekom svoje profesionalne karijere.

Također, od srca hvala i prof. dr.sc. Juliju Meštroviću na svim inspirativnim predavanjima i svakoj riječi ohrabrenja upućenoj nama studentima.

Hvala Vam obojici što ste svojim životom i primjerom dali konačno usmjerenje u mom liječničkom pozivu.

Hvala mojoj rodici Ivani i prijateljicama Mariji i Emi koje su razumjele svako moje „Moram učiti.“, koje su me hrabrile na svako predispitno „Past ću.“ i koje su se sutradan veselile svakoj mojoj petici. Zauvijek ću čuvati sve naše zajedničke trenutke, svaki prijateljski savjet i toplu riječ koju ste mi uputile u trenucima kada sam je najviše trebala.

Hvala dragim kolegicama Petri, Marini, Nadi i Mariji što su uljepšale sve teške dane što ih je medicina nosila sa sobom. Jednog dana dobit ćete prvo izdanje „Mrčelice“!

Hvala rodbini, svim dragim kolegama, prijateljima i profesorima koji su svojim savjetima i podrškom učinili ovo putovanje lakšim.

Hvala mojoj savršeno nesavršenoj obitelji što mi je pružila priliku da studiram i bez kojih ništa ovo ne bi bilo moguće.

Posebno hvala mom „Maratoncu“ što je zaplivaao sa mnom i pružio mi podršku da što lakše dođem do svog konačnog cilja!

I za kraj, hvala didi Stipi koji mi je večer i jutro prije svakog ispita poželio sreću, koji bi me sa osmijehom dočekao kući nakon svakog položenog ispita i koji je cijeli život bio moj „vjetar u leđa“ . Hvala ti na bezgraničnoj ljubavi i vječnoj podršci. Hvala ti što si me naučio da sve što je vrijedno sa sobom nosi žrtvu, trud i odricanje te što si mi usadio uvjerenje da sve što želim mogu i postići.

*Dragi Dida tebi posvećujem ovaj diplomski rad!*

## **POPIS KRATICA**

**ARTI** – akutna infekcija dišnog sustava (engl. *Acute respiratory tract infection*)

**URI** – infekcija gornjeg dišnog sustava (engl. *Upper respiratory tract infection*)

**ALRI** – akutna infekcija donjeg dišnog sustava (engl. *Acute lower respiratory infection*)

**RSV** – Respiratorni sincicijski virus (engl. *Respiratory syncycial virus*)

**RV** – Rinovirus (engl. *Rhinovirus*)

**PCR** – polimerazna lančana reakcija (engl. *Polymerase chain reaction*)

**CCA** – uzročnik prehlade u čimpanzi (engl. *Chimpanzee corzya agent*)

**BPD** – bronhopulmonalna displazija (engl. *Bronchopulmonary displasia*)

**mAb** – monoklonalno protutijelo (engl. *Monoclonal antibody*)

**COVID – 19** – koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*)

**SARS–CoV–2** – ozbiljni akutni respiratorni sindrom uzrokovan Koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*)

**RNA** – ribonukleinska kiselina (engl. *Ribonucleic acid*)

**MIS-C** – multiinflamatorni sindrom u djece (engl. *Multiinflammatory sindrom in children*)

**AST** – aspartat-aminotransferaza

**ALT**– alanin aminotransferaza

**CK** – kreatin kinaza

**IVIG** –intravenski imunoglobulin (engl. *Intravenosus immunoglobulin*)

**JILD**- jedinica za intenzivno liječenje djece

**JIL**- jedinica za intenzivno liječenje

## **1. UVOD**



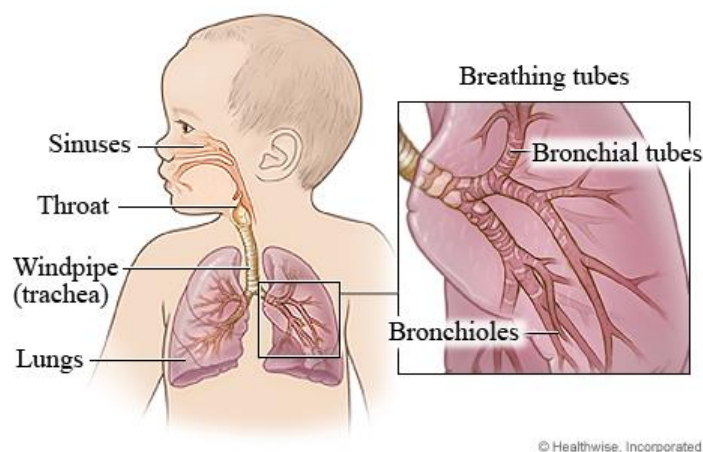
## 1.1. Bolesti dišnog sustava

Akutne infekcije dišnih putova (engl. *Acute respiratory tract infection*, ARTI) pripadaju skupini najčešćih bolesti dječje dobi i svake godine predstavljaju veliki teret zdravstvenom sustavu zbog čestih konzultacija s liječnicima, neracionalnog propisivanja antibiotika te izostanka roditelja s posla u svrhu njege bolesnog djeteta (1). Epidemiološke studije pokazale su da je čak više od 50% posjeta pedijatrijskim ordinacijama primarne prakse prouzrokovano ARTI (2). Djeca su osjetljivija na infekcije od osoba starije dobi i vjerojatnost razvoja klinički prepoznatljive bolesti u dojenčadi iznosi 1:2 za razliku od starije djece i odraslih gdje ona pada na 1:4 (2). Većoj incidenciji i težoj kliničkoj slici respiratornih infekcija u djece pridonosi osobitost njihovih dišnih organa koje karakterizira smanjena rastezljivost pluća, manja funkcionalna rezerva donjih dišnih putova te kraći i uži dišni putevi (2,3). To je posebno izraženo u djece dojenačke dobi gdje je prisutno fiziološko suženje lumena bronha u ekspiriju prouzrokovano njihovom dinamičkom kompresijom. Također, zbog karakteristične anatomije i užih dišnih putova, upalni edem i zadebljanje sluznice za 1 mm u dojenčadi može dovesti do smanjenja presjeka trahealnog lumena za 75% u usporedbi s odraslom dobi gdje bi se lumen suzio za samo 20% (2).

Dišni sustav neprekidno je u komunikaciji s vanjskim svijetom te je stalno izložen zraku u kojem se nalaze potencijalni uzročnici infekcija (4,5). Postoji niz obrambenih mehanizama kojima se on služi kako bi se održala sterilnost donjeg dijela dišnih putova. Neki od njih su pročišćavanje i vlaženje udahnutog zraka u nosnoj šupljini, proizvodnja sline, obnavljanje epitelnih stanica, prisustvo sekretornih IgA i fiziološke flore u nazofarinku, epiglotički refleks i kašalj, mukocilijarni transportni mehanizam te čimbenici stanične i humoralne imunosti (4). Infekcije respiratornog sustava najčešće se prenose kapljičnim putem, s čovjeka na čovjeka, s vrhom incidencije u jesenskim i zimskim mjesecima zbog većeg boravka u zatvorenim prostorima (4,5).

ARTI se klasificiraju prema mjestu patološkog procesa i dijelimo ih na one koje zahvaćaju gornji ili donji dio dišnog sustava. Gornji dišni sustav proteže se od usta do epiglotisa uz sinuse i srednje uho, a donji podrazumijeva strukture ispod epiglotisa do pluća, uključujući bronhe, bronhiole i alveole (3) (Slika 1). U infekcije gornjeg dišnog sustava (engl. *Upper respiratory tract infection*, URI) ubrajamo stanja poput prehlade, tonzilitisa, faringitisa, rinitisa, epiglotitisa, otitisa i sinusitisa koje su najčešće virusne i izazivaju blagu kliničku sliku te prolaze same od sebe (6). Tijekom prvih nekoliko godina života djeca prebole šest do devet URI na

godinu, a potom u razdoblju adolescencije taj broj pada na dvije do četiri infekcije godišnje (7). Za razliku od URI, koje su same po sebi najčešće benignog tijeka, infekcije donjeg dišnog sustava glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta u djece mlađe od 5 godina (7,8). U djece se najčešće prezentiraju kliničkom slikom bronhitisa, bronhiolitisa ili pneumonije (9). One su znatno rjeđe od URI i klinička slika im je teža (7). Otprilike jedna trećina djece razvije jednu akutnu infekciju donjeg dišnog puta tijekom prve godine života (10). Uvođenje cjepiva protiv *Haemophilus influenzae* tipa b kao i konjugiranog pneumokoknog cjepiva dovelo je do rastuće prevlasti virusa kao uzročnika ALRI u djece (11). Stoga danas, kao najčešće uzročnike ALRI u djece, možemo izdvojiti respiratorne viruse poput respiratornog sincicijskog virusa (engl. *Respiratory syncycial virus*, RSV), parainfluenza virus, adenoviruse, influenza virus, metapneumovirus, bokavirus, rinovirus (engl. *Rhinovirus*, RV) te koronavirus kao i bakteriju *Mycoplasma pneumoniae* (12,13). Jedan te isti virus u djece iste dobne skupine, a poglavito u onih različite dobi, može dovesti do različite kliničke slike (2). Infekcije s dvama virusima istovremeno su česte, a postoje i dokazi da više od jedne trećine djece oboljele od ALRI ima istodobno virusno-bakterijsku koinfekciju (7). Brzi razvoj laboratorijske dijagnostike i veća dostupnost molekularno-dijagnostičkih testova poput polimerazne lančane reakcije (engl. *Polymerase chain reaction*, PCR) tijekom zadnjih nekoliko godina uvelike su povećale mogućnost otkrivanja respiratornih virusa među oboljelima i bolje praćenje njihovih epidemioloških karakteristika (7,11).



**Slika 1.** Anatomija dišnog sustava u djece

Preuzeto sa: <https://www.medicalrecords.com/health-a-to-z/respiratory-system-in-a-child-multimedia> (Pristupljeno: 15.ožujka 2022.)

### 1.1.1. Bronhiolitis

Bronhiolitis je najčešći oblik ALRI u male djece i najčešće je uzrokovan RSV-om (14). Riječ je o kliničkoj dijagnozi karakteriziranoj tahipnejom, sipnjom (wheezingom) ili krepitacijama koja se javlja u djece dojenačke dobi (14). Najveći broj oboljele djece dobi je od tri do šest mjeseci (2). Primijećena je veća incidencija bolesti u dječaka, posebno onih koji nisu dojeni i koji žive u većim zajednicama te u djece mladih majki i onih izloženih duhanskom dimu (15). Najveći dio djece ima blagu kliničku sliku i liječi se kod kuće. Hospitalizacija se indicira u slučaju pojave hipoksemije, ( $SpO_2 < 92\%$ ), slabijeg uzimanja obroka, apneje i frekvencije disanja veće od 60/min (2). U Tablici 1. prikazana je klasifikacija akutnog bronhiolitisa prema težini kliničke slike u djece dojenačke dobi.

**Tablica 1.** Klasifikacija akutnog bronhiolitisa prema težini kliničke slike infekcije (16)

|  | <b>Blaga bolest</b>                      | <b>Umjerena bolest</b>                 | <b>Teška bolest</b>             |
|--|--|--|---------------------------------|
| <b>Hranjenje</b>                         | normalno                                 | manje od uobičajenog<br>>50% normalnog | nema interesa<br><50% normalnog |
| <b>Frekvencija disanja</b>               | <2 mjeseca >60/min<br>>2 mjeseca >50/min | >60/min                                | >70/min                         |
| <b>Uvlačenje interkostalnih prostora</b> | blago                                    | umjereno                               | teško                           |
| <b>Širenje nosnica ili stenjanje</b>     | odsutno                                  | odsutno                                | prisutno                        |
| <b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>               | >92%                                     | 88 – 92%                               | <88%                            |
| <b>Opće stanje</b>                       | normalno                                 | razdražljivo                           | letargično                      |

### 1.1.2. Bronhitis

Akutni bronhitis rijetko se javlja kao samostalna bolest već je najčešće riječ o virusnoj infekciji koja prati upalu gornjih dišnih putova (2). Javlja se najčešće tijekom zimskog perioda godine i započinje rinitisom nakon kojeg nastupa kašalj koji može ili ne mora biti praćen gnojnim sekretom. Cijela akutna epizoda bolesti traje u prosjeku 2 tjedna (17). Auskultacijski nalaz nad plućima varira od urednog nalaza do difuzno oštrijeg disanja i zvižduka (2). Djeca se mogu žaliti na bol u prsima koja je uzrokovana snažnim kašljem. Terapija je simptomatska, a glavni je cilj liječnika isključiti upalu pluća koja bi zahtijevala antibiotsko liječenje (17).

### 1.1.3. Pneumonija

Pneumonija je upala plućnog parenhima koja može biti uzrokovana bakterijama, virusima ili gljivama (18). Unatoč poboljšanju zdravstvene skrbi i dalje predstavlja vodeći uzrok smrti u djece ispod pete godine života (2,8). Tradicionalna podjela pneumonija na tipične i atipična danas je zamijenjena s podjelom prema okolnostima u kojoj nastaju, a to su vanbolničke, bolničke pneumonije te pneumonije u imunodeficijentnih (2,19). Bolest nastaje invazijom patogena u dijelove donjeg dišnog sustava bilo inhalacijom ili hematogenim širenjem (18). Mlađa djeca sklonija su njenom razvoju, a uz dob neki od čimbenika rizika su: pušenje, boravak u zajednici, izloženost cigaretnom dimu itd. Uzročnici se razlikuju ovisno o starosti djeteta i u mlađe djece najčešće prevladavaju virusi, dok su u starije djece glavni uzročnici bakterije poput pneumokoka, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydie pneumoniae* (2). Zbog nespecifičnih kliničkih simptoma, koji se mogu javiti u drugim bolestima donjeg dišnog sustava, postavljanje dijagnoze pneumonije je izazovno (20). Od simptoma najčešće su prisutni: vrućica, kašalj i tahipneja koje mogu biti praćene zimicom i pleuritичnom boli češće kod bakterijskih uzročnika (17). U fizikalnom pregledu mogu se uočiti znakovi dispneje kao što su inspiratorne retrakcije, širenja nosnica te stenjanje, a nad plućima auskultatorno moguće je čuti uredan nalaz, krepitacije, zvižduke ili pak tihi šum disanja ukoliko je nastupila konsolidacija parenhima (2,17,20). U dojenčadi mogu se vidjeti poremećaji hranjenja uz apneju ili zagrcavanje. Pneumonija je klinička dijagnoza koja treba uzeti u obzir povijest sadašnje bolesti, nalaz fizičkog pregleda, laboratorijske pretrage i nalaz slikovnih dijagnostičkih metoda (21). Liječenje je pneumonije etiološko i uključuje primjenu odgovarajućeg antimikrobnog lijeka uz pružanje potporne terapije (2).

## 1.2. Respiratorni sincicijski virus

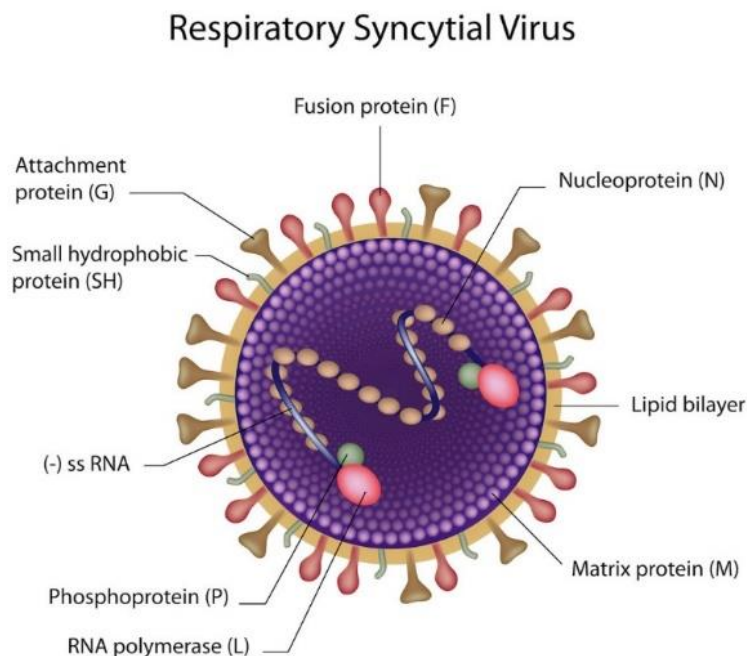
### 1.2.1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa

Respiratorni sincicijski virus prvotno je izoliran 1956. kao uzročnik prehlade u čimpanzi pod nazivom CCA (engl. *Chimpanzee coryza agent*) (22). Nedugo nakon toga, protutijela na CCA i virusni izolat iz obriska ždrijela pronađeni su u dojenčadi i male djece oboljele od bronhopneumonije i laringotraheobronhitisa te je ustanovljena povezanost navedenog virusa i infekcija donjeg respiratornog sustava (23). Nakon godinu dana, 1957. ime virusa preimenovano je u respiratorni sincicijski virus zbog njegove povezanosti s respiratornim infekcijama i karakterističnog citopatskog učinka u kulturi stanica koji je bio u obliku sincicija (24). RSV danas je najčešći uzročnik akutnih infekcija donjeg dišnog sustava u pedijatrijskoj populaciji do pete godine života s gotovo 33 milijuna slučajeva u svijetu, 3,6 milijuna hospitalizacija i 26 300 smrtnih ishoda (25).

RSV obavijeni je jednolančani RNA (engl. *Ribonucleic acid*, RNA) virus negativnog usmjerenja koji pripada obitelji *Paramyxoviridae*, rodu *Pneumovirus*, podfamiliji *Pneumoviridae* (26). Virusni genom građen je od 10 gena koji kodiraju 11 virusnih proteina od kojih je 9 strukturnih i 2 nestrukturna (27). Ovojnica mu je sačinjena od četiri strukturna proteina. To su matriks (M) protein te transmembranski proteini: glikoprotein (G), fuzijski glikoprotein (F) i mali hidrofobni glikoprotein (SH). Matriks (M) protein oblaže unutrašnju površinu virusne ovojnice i važan je za morfogenezu viriona (24,26). Površinski virusni proteini G i F glavni su virusni antigeni i imaju ključnu ulogu u virulenciji gdje glikoprotein (G) ima ulogu u vezivanju virusa za stanice domaćina, a glikoprotein (F) odgovoran je za fuziju i njegov ulazak u stanicu. Također, F protein potiče agregaciju stanica s više jezgri fuzijom njihovih citoplazmi stvarajući izgled sincicija po kojem je virus dobio ime (24,26,27). Zadnji od strukturnih proteina ovojnice, SH, pokazao se važan u jačini infektivnosti virusa (28). Uz proteine koji grade ovojnicu, postoje i strukturni proteini, vezani za jezgru virusne čestice, koji su važni u procesu replikacije: veliki protein (L), nukleokapsid (N), fosfoprotein (P), M1-2 i M2-2 (24,26). RSV posjeduje i 2 nestrukturna proteina NS1 i NS2 do čije ekspresije dolazi prilikom aktivacije imunološkog odgovora domaćina te su oni zaduženi za smanjivanje razine interferona  $\alpha/\beta$  (29) (Slika 2).

Za ovaj virus karakteristično je postojanje dviju antigenskih skupina, A i B, koje su rezultat varijacije G proteina (30,31). Štoviše unutar tih dviju skupina javlja se dodatna antigenska varijabilnost i na osnovi analize G proteina identificirano je čak 11 RSV-A i 23

RSV-B genotipova (32). Navedene karakteristike govore u prilog nemogućnosti stvaranja adekvatnog imunološkog odgovora i potvrđuju zašto se osobe tijekom cijeloga života mogu više puta zaraziti RSV-om (33). Tijekom sezone epidemije na određenom području najčešće se pronalazi značajno veća incidencija oboljelih od jedne antigenske skupine virusa u odnosu na drugu (34). Primijećeno je i da su infekcije RSV-A češće od infekcija RSV-B te da je ujedno prenosivost RSV tipa A veća od tipa B (35). Brojna istraživanja proučavala su težinu infekcije ovisno o antigenskoj grupi virusa te su dobiveni kontroverzni rezultati. Određene studije pokazale su da je klinička slika nakon infekcije tipom A teža u odnosu na infekciju tipom B dok su drugima vide suprotni rezultati ili pak da nema razlike u težini infekcije između dvaju navedenih tipova (35-37).



**Slika 2.** Struktura respiratornog sincicijskog virusa

Preuzeto sa: <https://www.pedilung.com/pediatric-lung-diseases-disorders/synagis-injection-infants/respiratory-syncytial-virus-rsv-2/>

(Pristupljeno 22. travnja 2022.)

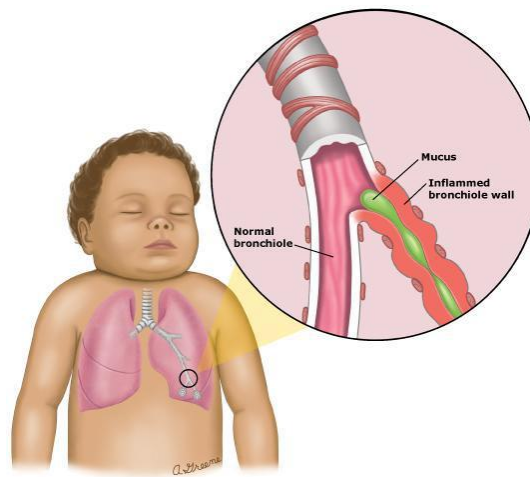
### 1.2.2. Epidemiološke karakteristike i rizični čimbenici ALRI uzrokovanih RSV-om

Većina infekcija RSV-om javlja se u obliku sezonskih epidemija, a njihova pojavnost ovisi o geografskom području i klimi (27). Na sjevernoj hemisferi, u područjima umjerene klime, sezona virusa kreće pojavom kasne jeseni i rane zime te završava u travnju ili svibnju (26,27). Broj zaraženih svoj vrhunac doseže između siječnja i veljače te se preklapa sa sezonom virusa influenzae (38). Smatra se da takvom obrascu pojavnosti najviše pridonose veći boravak u zatvorenim prostorima te niska temperatura i vlažnost koja produžava stabilnost virusa i u konačnici povećava rizik za razvoj infekcije (39). Na južnom dijelu zemljine polutke i tropskim krajevima obrasci pojavnosti infekcije manje su predvidivi i one se najčešće javljaju tijekom kišnih razdoblja godine s vrhuncem u proljeće i jesen, no moguća je i stalna stopa cirkuliranja virusa i pojava infekcija tijekom čitave godine (26,40). Neka istraživanja pokazala su da je takva pojavnost rezultat utjecaja stalne temperature kao i veće razine vlage u zraku koja omogućava kapljicama aerosola da se lakše održe i omoguće prijenos virusa (39). Najveći broj djece zarazi se u dobi od tri mjeseca, a gotovo svi prebole infekciju do druge godine života. Usprkos posjedovanju specifičnih protutijela, nije stvoren dugoročni imunitet te su reinfekcije česte i mogu se pojaviti unutar iste virusne sezone. No za razliku od primarne infekcije, njihova klinička slika je blaža i najčešće se prezentiraju kao blage infekcije gornjih dišnih putova poput prehlade (26).

Klinička slika infekcije prouzrokovane navedenim virusom može varirati od asimptomatske, bronhiolitisa ili pneumonije, a u određenih pacijenata s rizičnim čimbenicima može nastupiti pogoršanje simptoma i u konačnici rezultirati pojavom fatalnog ishoda (40). Do razvoja teške RSV infekcije i potrebe za hospitalizacijom mogu dovesti različiti rizični čimbenici. Možemo ih podijeliti na čimbenike koji ograničavaju sposobnost kontrole infekcije kao što su: prijevremeni porod (GD<35 tjedana), niska porođajna težina, muški spol, dob manja od 6 mjeseci, neobično uski dišni putovi i nizak titar serumskih antitijela specifičnih za RSV. Tu još ubrajamo i stanja poput kroničnih plućnih bolesti kao što su bronhopulmonalna displazija (engl. *Bronchopulmonary displasia*, BPD) i cistična fibroza, hemodinamski značajne kongenitalne srčane greške, imunodeficijencije i cerebralnu paralizu (27,41). Također, primijećena je i veća stopa infekcije u dojenčadi koja su izložena duhanskom dimu, hospitaliziranom djecom, onima koji borave u jaslicama i koji imaju veći broj braće i sestara (24).

### 1.2.3. Patogeneza infekcije RSV-om

RSV najčešće se prenosi velikim kapljicama dišnog sekreta i izravnim kontaktom. Nos i oči glavna su mjesta ulaska virusa (40). Iako je virus izrazito labilan, može preživjeti van domaćina čak 6 sati. Inkubacijski period od ekspozicije do pojave bolesti iznosi 2 do 8 dana, prosječno 5 (27). U zaražene dojenčadi u sekretima dišnih putova virus se nalazi u visokom titru i izlučivanje virusa može trajati 1 do 3 tjedna (40). RSV prvotno inficira nazofaringealni epitel gornjih dišnih putova, replicira se u epitelnim stanicama te potom brzo širi na donje dišne putove dopirući do terminalnih bronhiola gdje je replikacija najveća (27). Tijekom tog perioda postupno dolazi do nekroze epitelnih stanica dišnog sustava i destrukcije cilija uz izazivanje jakog upalnog odgovora s brзом proliferacijom polimorfonukleara i limfocita. Submukoza i adventicija postaju edematozne te dolazi do hipersekrecije sluzi koja zajedno s nekrotičnim staničnim ostacima i "paralizom cilijarnog aparata" uzrokuje taloženje čepova staničnog otpada. Oni začepljuju lumen bronhiola te mogu dovesti do bronhiolarne opstrukcije i zarobljavanja zraka što u konačnici rezultira pojavom lobarnog kolapsa (42) (Slika 2). Pneumonije uzrokovane RSV-om pokazuju najčešće kombinirani intersticijalno-alveolarni karakter. Na početku infekcije dolazi do pojave edema i mononuklearne infiltracije alveolarnih pregrada, a kasnije do deskvamacije pneumocita i eksudacije fibrina i neutrofila u same alveolarne prostore. Patohistološke promjene koje nastaju na sluznici rezultat su direktnog oštećenja stanica dišnog sustava virusom, ali i zbog razvoja imunološkog odgovora na samu infekciju (43).



**Slika 3.** Patogeneza infekcije RSV-om

Preuzeto sa: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-and-rsv-in-infants-and-children-beyond-the-basics/print> (Pristupljeno 4. svibnja 2022.)



#### 1.2.4. Klinička slika

Spektar bolesti dišnog sustava uzrokovanih RSV-om varira od asimptomatskih infekcija i prehlade, koje su prisutne najčešće u starije djece i odraslih, do bronhiolitisa i pneumonije u dojenčadi i male djece (40). U dojenčadi, pojava upale gornjih dišnih putova praćene kongestijom, kihanjem i rinorejom prvi je znak infekcije RSV-om (17,27). Uz navedene simptome istodobno može se javiti kašalj, no on se obično razvija nakon jednog do tri dana od početka bolesti (17). Na njega se nadoveže nastanka opstruktivne dispneje, širenje nosnica, uvlačenje juguluma, interkostalnih prostora, supraklavikularnih jama i epigastrija kako bi se nadvladao otpor opstruiranih dišnih puteva. Tjelesna temperatura povišena je u jedne trećine dojenčadi i to najčešće na samom početku bolesti, no najčešće ne doseže vrijednosti iznad 38 °C (42,43). U određenog broja dojenčadi može doći do progresije bolesti te razvoja teške i po život opasne bolesti s pojavom cijanoze, apneje, otežanog hranjenja, letargije i tahipneje (frekvencije disanja >70/min) (17).

Fizikalnim pregledom može se pronaći hipersonoran plućni zvuk kao rezultat hiperinflacije plućnog parenhima te plitko i ubrzano disanje. Auskultacijski nad plućima najčešće se čuje oslabljeni šum disanja, kratki inspirij s obostranim inspiratornim krepitacijama i hropčićima te produženi i otežani ekspirij uz visoke polifone zvižduke odnosno sipnju (wheezing). U oboljelih, jetra i slezena često su palpabilne zbog potisnuća spušenom dijafragmom ili zbog pojave kongestije (2,17). U dojenčadi s težom kliničkom slikom, progresijom bolesti nastupa zamor respiratorne muskulature, disanje postaje oslabljeno i gotovo nečujno, a dijete blijedo, sužene svijesti i bez reakcije na bolni podražaj. U acidobaznom statusu prisutna je acidoza praćena hipoksemijom i hiperkapnijom. Takva dramatična klinička slika dovodi do potrebe za intubacijom i mehaničkom ventilacijom oboljelog djeteta (43).

Najvažnija je komplikacija RSV infekcije zatajenje disanja tj. respiratorna insuficijencija i ona se razvije u 5% hospitaliziranih i u 20% djece s određenim čimbenicima rizika (44). Ostale komplikacije bolesti su: apneja, dehidracija, sekundarne bakterijske infekcije kao i znakovi popuštanja desnog srca, miokarditis ili pak poremećaji provođenja (43). Oni se češće javljaju u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca, prematurusa, imunodeficijentnih ili u onih s kroničnom plućnom, srčanom ili neurološkom bolesti (44,45). Mortalitet među hospitaliziranima manji je od 1%, dok je u rizičnoj populaciji 3 do 5% (44). Medijan trajanja simptoma bolesti dva je tjedna, iako 20% dojenčadi može imati simptome i do 3 tjedna (42).

Primijećena je veća pojavnost bronhoopstrukcija tijekom prve godine života u djece koja su preboljele RSV uzrokovani bronhiolitis (45). Također, studije su pokazale povezanost između RSV bronhiolitisa i pojave astme u kasnijoj životnoj dobi (46).

### **1.2.5. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza virusom izazvanog bronhiolitisa uključuje razmatranje različitih infektivnih i neinfektivnih uzročnika bolesti. Odsutnost simptoma gornjeg dišnog sustava uz prisustvo dispneje trebalo bi potaknuti sumnju na druge uzroke respiratornog distresa uključujući srčane bolesti, prirođene abnormalnosti dišnih puteva ili aspiraciju stranog tijela (42). U djece koja imaju teški ili paroksizmalni kašalj treba razmotriti hripavac (42). Također, virusni bronhiolitis potrebno je razlikovati od recidivnog opstruktivnog bronhitisa koji predstavlja bolest koja se ponavljano javlja u određenog dojenčeta tijekom prve dvije godine života, dok bronhiolitis predstavlja virusnu infekciju RSV-om koja se u pravilu javlja u dojenačkoj dobi najčešće od trećeg do šestog mjeseca života (2).

### **1.2.6. Dijagnostika**

Postavljanje dijagnoze infekcije RSV-om temelji se na kliničkoj slici. Uobičajene laboratorijske pretrage imaju minimalnu korist u većini slučajeva ALRI uzrokovanih RSV-om. Pacijenti najčešće imaju normalan ili povišen broj bijelih krvnih stanica, a u diferencijalnoj krvnoj slici moguća je pojava neutrofilne ili mononuklearne dominacije (17). Potrebno je pratiti acidobazni status bolesnika s tlakovima respiratornih plinova i saturacijskom kisika, koji mogu odstupati od normalnih vrijednosti ovisno o kliničkom tijeku bolesti. U pacijenata s bronhiolitisom česta je pojava sniženog parcijalnog tlaka kisika i snižene saturacija kisika (43).

Najbolji uzorak za detekciju virusa lapaža je nazofarinksa iz stražnje nosne šupljine ili aspirat sluzi, dok se brisevi nazofarinksa i ždrijela smatraju prihvatljivima, no manje pouzdanima (17). Trahealni aspirat može se uzeti od pacijenata koji su intubirani i priključeni na mehaničku ventilaciju (17). Pravo vrijeme uzimanja uzorka za izolaciju prva su dva do tri dana bolesti, ali virus se može dokazati i dva dana prije pojave prvih simptoma, sve do četrnaestog dana od početka bolesti (43). Etiološka dijagnoza može se postaviti izolacijom virusnog materijala na kulturi stanica, metodama brzog direktnog dokazivanja virusa pomoću brzih antigenskih testova kao i korištenjem molekularnih metoda dokazivanja virusne

nukleinske kiseline poput PCR-a. U današnje vrijeme kultivacija virusa, koja bi rezultirala pojavom sincicijskog citopatskog učinka za 2 do 10 dana, zamijenjena je novim i naprednijim dijagnostičkim metodama. Brzi antigenski testovi široko su dostupni i većina laboratorija koristi ih u svakodnevnom radu (47). Pomoću njih do definitivne dijagnoze se može doći nakon 30 minuta. Pozitivni rezultat testova očituje se promjenom boje, koja nastaje uslijed reakcije RSV specifičnih protutijela s površinskim virusnim proteinom prisutnim u ispitivanom uzorku (48). Tehnika PCR-a ima najveću osjetljivost i specifičnost te je pomoću nje za postavljanje dijagnoze potrebno vrijeme od 2 do 24 sata. Navedena metoda posebno je prihvatljiva u pacijenata u kojih se virusne čestice nalaze u manjoj količini kao što su starije i imunokompromitirane osobe. Serološka dijagnostika najčešće se koristi u epidemiološkim studijama zbog vremena potrebnog za dobivanje rekoalescentnog seruma, ali i malog porasta titra protutijela u dojenčadi i imunokompromitiranih (47).

Od slikovne dijagnostike najčešće se radi rendgenska slika torakalnih organa. Najveći dio pacijenata ima uredne radiološke snimke ili im radiološki nalazi pak ukazuju na blagu bolest sa vidljivim peribronhijalnim zadebljanjima, hiperinflacijom plućnog parenhima uz spuštenu dijafragmu ili pojačanim intersticijskim crtežom uz pojavu konsolidacije koja može biti odraz atelektaze ili pneumonične infiltracije (2,43) (Slika 4).



**Slika 4.** Radiološki prikaz RSV bronhiolitisa

Preuzeto sa: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4641>

(Pristupljeno 22.5.2022.)

## **1.2.7. Liječenje**

### **1.2.7.1. Potporna terapija**

Većina dojenčadi s RSV infekcijom razvija blagu bolest koja se najčešće liječi ambulantno uz pomno praćenje (49). Ona dojenčad u koje se pojave problemi poput poteškoća u hranjenju, izražene respiracijske tegobe i potreba za kisikom zahtijevaju hospitalizaciju radi agresivnijeg liječenja i praćenja njihova stanja (27). U oboljelih najčešće se primjenjuje simptomatska suportivna terapija koja podrazumijeva adekvatnu hidraciju i prehranu uz dišnu potporu (2). Ukoliko su prisutni simptomi nosne kongestije bitno je provoditi toaletu nosne šupljine fiziološkom otopinom ili kapima za nos. Djeca sa  $SpO_2 < 90\%$  zahtijevaju primjenu toplog i vlažnog kisika. Ako dođe do pojave hipoksemije otporne na primjenu kisika putem maske te nastupe znakovi respiratornog zatajenja, nužno je provoditi ventilaciju pomoću kontinuiranog pozitivnog tlaka ili dijete endotrahealno intubirati. U manjeg broja dojenčadi prilikom hranjenja mogu nastupiti komplikacije kao što su pad saturacije ili povećani rizik od aspiracije te bi se takvim bolesnicima adekvatni unos hrane i tekućine trebao osigurati putem nazogastrične ili orogastrične sonde ili pak parenteralno ukoliko enteralno hranjenje nije moguće (27).

### **1.2.6.2. Farmakološka terapija**

Bolest je najčešće samoograničavajućeg tijeka stoga se specifične farmaceutske intervencije rutinski ne preporučuju jer povećavaju troškove liječenja i imaju potencijalno štetne učinke (42). Upotreba lijekova poput bronhodilatatora, racemičnog epinefrina i inhalacijskih kortikosteroida u svakodnevnom kliničkom radu česta je, no klinička ispitivanja pokazala su tek kratkotrajni korisni učinak te ih stoga ne bi trebalo primjenjivati (2,50,51). Hipertonična inhalacijska otopina NaCl-a, koja je prvotno korištena u liječenju respiratornih simptoma cistične fibroze, pokazala je poboljšanje kliničke slike te kraće trajanje bolničkog liječenja stoga se sve češće primjenjuje u praksi (17). Trenutno je jedini antivirusni lijek odobren za liječenje pacijenata koji su pod većim rizikom za razvoj težeg RSV bronhiolitisa ribavirin. Neka istraživanja pokazala su kako je primjenom toga lijeka u pacijenata došlo do smanjenja izlučivanja virusa i kraćeg trajanja hospitalizacije, no njegova primjena u svakodnevnom radu nije zaživjela (2,52). Također, u liječenju navedene infekcije prisutna je prekomjerna upotreba antibiotika koja je prouzrokovana zabrinutošću zbog male životne dobi pacijenata, simptoma poput groznice te mogućeg razvoja atelektaza kao i sekundarne

bakterijske infekcije (42). No, pokazano je da se protuupalna svojstva azitromicina, korištenog u liječenju infekcije, nisu pokazala učinkovitija od placeba u duljini boravka u bolnici, oksigenoterapiji ili rehospitalizaciji (53). Nažalost, takvo neracionalno propisivanje antibiotika u konačnici dovodi do nepotrebnih štetnih učinaka na pacijente kao i do porasta bakterijske rezistencije na antimikrobna sredstva (32).

### **1.2.8. Prevencija i profilaksa infekcije RSV-om**

Zbog nedostatka učinkovite terapije, smanjivanje morbiditeta i mortaliteta RSV infekcijom oslanja se na primjenu preventivnih mjera (38). Bitna uloga prevencije leži i u izbjegavanju primjene neprikladnih terapija, uključujući i antibiotike (54). Najčešći način prijenosa virusa događa se prilikom kontakta virusa sa kontaminiranih površina sa sluznicom nazofarinksa i oka te stoga opće mjere kao što su pranje ruku, pravilna higijena kašlja te izbjegavanje dima mogu smanjiti njegovo širenje među populacijom (55). Prva tvar koja se koristila u profilaksi infekcije bilo je korištenje RSV intravenskog imunoglobulina (engl. *Intravenous immunoglobulin*, IVIG). Riječ je o skupini poliklonalnih protutijela dobivenih iz plazme donora koja je prirodno sadržavala visoku razinu RSV neutralizirajućih protutijela (56). No, ovaj lijek imao je mnoštvo slabosti kao što su: intravenska primjena, preopterećenje tekućinom, hipoksemija ili cijanoza, nuspojave u djece s kroničnim srčanim bolestima i potrebu za odgodom cijepljenjem živim cjepivima (56). Stoga je povučen sa tržišta nakon licenciranja prvog anti-RSV monoklonalnog protutijela (engl. *Monoclonal antibody*, mAb) palivizumaba (57). Palivizumab je jedina tvar koja je trenutno dostupna za zaštitu od RSV-a (38). Riječ je o rekombinantnom humaniziranom mišjem mAb, koje pripada skupini imunoglobulina G1, sa snažnim afinitetom za RSV fuzijski protein. Na taj način, svojim potentnim neutralizirajućim i inhibirajućim učinkom, on dovodi do prestanka virusne replikacije. Prvotno je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove još 1998. te ga trenutno preporučuje Američko društvo za pedijatriju kao mjesečnu profilaksu dojenčadi koja su pod većim rizikom za razvoj teže kliničke slike RSV-om uzrokovane ALRI tijekom sezonskog perioda bronhiolitisa (58,59). S obzirom na njegovu visoku cijenu, palivizumab se preporučuje samo u slučajevima visokorizične dojenčadi uključujući nedonoščad, djecu s BPD ili hemodinamski značajnom srčanom greškom te u određenim klinički rijetkim patološkim stanjima (neuromišićne bolesti, teške imunodeficijencije, kongenitalne anatomske plućne abnormalnosti) (54). Intramuskularna profilaksa palivizumabom tijekom RSV sezone rezultirala je smanjenjem hospitalizacije oboljelih za 55% (60). Štoviše, grupa dojenčadi koja

ga je primala imala je kraći boravak u bolnici i manju incidenciju prijema u jedinice intenzivno liječenja u usporedbi s placebo grupom (60). Tijekom posljednjih desetljeća nastavljeni su naponi za razvoj novih mAb s potencijalno boljim omjerom isplativosti u usporedbi s palivizumabom (54). Provođenjem mnogih istraživanja unutar toga polja cilj je pružiti bolju i dugotrajniju zaštitu od infekcije RSV-om (38). Jedan od prioriteta WHO-a izrađivanje je cjepiva i novih mAb protiv RSV-a (61).

### **1.3. Bolest uzrokovana SARS-CoV-2**

U prosincu 2019. nekoliko kineskih zdravstvenih ustanova prijavilo je bolesnike s upalom pluća nepoznatog uzroka. Svi oni epidemiološki su bili povezani s veleprodajnom tržnicom morskih plodova i životinja koja se nalazila u kineskom gradu Wuhanu provincije Hubei (62). Uzročnik navedenog stanja bio je novi virus teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2) koji je doveo do pojave koronavirusne bolesti (COVID-19) koja se ubrzo proširila čitavim svijetom (62). Bolest je 11. ožujka 2020. proglašena pandemijskom bolešću i do dana 23. svibnja 2022. godine zabilježeno je u svijetu ukupno 525,6 milijuna oboljelih i 6,3 milijuna smrtnih slučajeva (63).

Koronavirusi su virusi koji pripadaju *Coronaviridae* obitelji, redu *Nidovirales*. Naziv koronavirusi dobili su po šiljcima koji se nalaze na njihovoj površini koji podsjećaju na krunu. Novi virus SARS-CoV-2 ima tipičnu strukturu kao i drugi koronavirusi te posjeduje nesegmentiranu, jednolančanu i pozitivno usmjerenu RNA (64).

U odraslih osoba bolest COVID-19 može dovesti do teške obostrane upale pluća koja često zahtjeva hospitalizaciju na odjelima za intenzivno liječenje. Za razliku od osoba odrasle dobi, djeca imaju manju učestalost ove infekcije te blaže kliničke manifestacije bolesti zbog specifičnih fenotipskih i funkcionalnih karakteristika njihova imunološkog sustava (65). Također, u djece je primijećena manja ekspresija angiotenzin konvertirajućeg enzim 2 receptora na epitelu nosne sluznice i donjih dišnih putova (66). Taj receptor ima ključnu ulogu u pričvršćivanju virusnog S-proteinaza stanice sluznice dišnog sustava domaćina. Nakon toga nastupa invazija virusa u stanicu i njeno posljedično inficiranje (67).

Klinička slika u djece razlikuje se te je prema ozbiljnosti simptoma i učestalosti možemo podijeliti na:

1. Asimptomatsku infekciju (14.2%): djeca nemaju simptome i dijagnoza se može potvrditi samo pozitivnim nalazom na PCR testu.
2. Blagu bolest (36.3%): prisutni simptomi bolesti gornjih dišnih puteva (temperatura, kašalj, grlobolja, kataralni simptomi), mialgija, glavobolja, bol, mučnina, povraćanje i proljev.
3. Umjerenu bolest (46%): skupina djece sa dijagnosticiranom upalom pluća.
4. Ozbiljnu bolest (2.1%): bolest započne kao blaga, no tijekom vremena dolazi do progresije simptoma uz pojavu dispneje i središnje cijanoze. SpO<sub>2</sub><92% glavna je značajka navedenog stanja.
5. Kritične slučajeve (1.2%): progresija bolesti do akutnog respiratornog distres sindroma i multiorganskog zatajenja (68).

Pojavila se zabrinutost da će od COVID-19 teže oboljeti djeca koja su imunokompromitirana kao što je to bio slučaj kod infekcija s drugim respiratornim virusima poput influenze, RSV-a ili adenovirusa. No, unatoč početnoj zabrinutosti pokazalo se da su ta djeca zaštićenija od težeg oblika infekcije zbog slabijeg imunološkog odgovora koji je bio glavni okidač oštećenja pluća (69). Iako u djece nije zabilježen veliki broj teških infekcija virusom SARS-CoV-2, u njih su opisani slučajevi teškog multisistemskog upalnog sindroma (engl. *Multiinflammatory syndrom in children*, MIS-C) i dugotrajne post-COVID posljedice (70,71).

Metaanalizom 48 istraživanja analizirane su kliničke karakteristike oboljele djece (72). Laboratorijski nalazi koji su promatrani uključivali su krvne testove, testove jetrene, bubrežne i srčane funkcije, faktore upale i D-dimere. Studija je pokazala da je u oboljelih broj bijelih krvnih stanica bio normalan u 69% slučajeva, da je leukocitoza opažena u 10%, leukopenija u 19%, a limfopenija u 16% ispitanika. Također marker upale poput C-reaktivnog proteina i prokalcitonina bili su povišeni u 19% i 36%. Jetreni enzimi (AST i ALT) bili su povišeni u 11% ispitanika, a srčani (CK i CK-MB) u 9% i 37%. Povišene D-dimere imalo je 11% djece (71). Također, snimke pluća najčešće su pokazivale uredan nalaz (41%) ili pak uzorak mliječnog stakla-GGO (36%) dok su promjene poput bijelih pluća ili pleuralnog izljeva iznimno rijetke (2%) (72).

Zlatni standard u dijagnostici virusa SARS-CoV-2 analiza je brisa nosa i grla metodom polimerazne lančane reakcije reverznom transkripcijom u stvarnom vremenu (73).

U slučaju sumnje da je dijete zaraženo moraju se poduzeti hitne mjere kontrole prevencije infekcije. Za djecu koja zahtijevaju prijem u zdravstvenu ustanovu glavna metoda liječenja provođenje je potporne terapije koja uključuje adekvatnu prehranu, hidraciju i terapiju dodatnim kisikom ukoliko je potrebna (73). U djece koja su razvila teški oblik infekcije, protuupalni lijekovi poput kortikosteroida te antivirusni lijekovi poput ramdesivira pokazali su obećavajuće dokaze u kontroli infekcije (74). IVIG, drugi protuupalni ili imunomodulatorni agensi kao što je anakinra te lijekovi poput aspirina i antikoagulansa imaju terapijsku ulogu u liječenju MIS-C-a (74).

U djece inficirane virusom SARS-CoV-2 rizik za razvoj teže kliničke slike manji je u usporedbi s odraslom populacijom (75-77). Stoga se postavlja pitanje o potrebi cijepljenja pedijatrijske populacije protiv COVID-19. Postoji niz argumenata koji govore za i protiv cijepljenja (78). Kako bi se lakše odredili omjer koristi i rizika potrebno je pedijatrijsku populaciju podijeliti na dobne skupine. Na taj način mogla bi se pratiti učestalost razvoja teže kliničke slike u dojenačkoj dobi, mlađe djece i adolescenata te na osnovu toga lakše izvesti zaključci o dobrobiti cijepljenja djece (78).

#### **1.4. Utjecaj COVID-19 na sezonalnost RSV-a i drugih respiratornih virusa**

COVID-19 proglašena je pandemijom 11. ožujka 2020. i u cijelom svijetu uvedene su restriktivne mjere s ciljem smanjenja društvenih kontakata (79). Te mjere nisu imale samo učinak na širenje bolesti SARS-CoV-2 već i drugih respiratornih virusa te su u konačnici rezultirale nižom incidencijom drugih ARTI u djece i odraslih osoba. Na sjevernoj hemisferi pandemija SARS-CoV-2 poklopila se s vrhuncem epidemije respiratornih virusa poput virusa influence i RSV-a (55,80). Period zatvaranja, koji je uslijedio na početku pandemije, u SAD-u rezultirao je 98%-tnim padom pozitivnih testova na influencu. Također, broj pozitivnih influenza testova ostao je nizak tijekom cijelog narednog međusezonskog perioda (81). Izvještaji iz zemalja poput Italije, Finske, Belgije, UK i SAD-a pokazali su raniji i iznenadni završetak sezonske epidemije RSV u odnosu na prethodne godine te gotovo nijedan slučaj RSV infekcije u tim zemljama nije otkriven u narednim mjesecima (82-85). Za razliku od sjeverne hemisfere, južnu je polutku pandemija pogodila u razdoblju prije početka sezone virusa influence te se aktivnost tog virusa zadržala iznimno niskom tijekom cijele sezone u odrasloj, ali i pedijatrijskoj populaciji. Na tom dijelu planete bio je također zabilježen i sličan pad incidencije infekcijom RSV-om (81,86). Glavne mjere intervencije koje su usvojene



i primijenjene na globalnoj razini s ciljem smanjenja širenja SARS-CoV-2 bile su ostanak kod kuće, socijalno distanciranje te ne-farmaceutске intervencije poput pranja ruku i nošenja maski za lice (55). Pranje ruku dovelo je do manje sposobnosti RSV-a da zarazi domaćina zbog razaranja njegove lipidne virusne ovojnice, maske za lice blokirale su prijenos RSV-a putem kapljica, a socijalno distanciranje pridonijelo je manjoj šansi kontakta sa zaraženim osobama (86). Nefarmakološke intervencije pokazale su se najučinkovitije u sprječavanju širenja infekcije (80). Tome u prilog govori činjenica da u Europi i u Australiji nakon ukidanja potpunog zatvaranja nije došlo do porasta incidencije RSV infekcije zbog adekvatnog provođenja preventivnih mjera (85,86). Također, ponovno otvaranje škola u Finskoj nije dovelo do porasta infekcije drugim respiratornim virusima. Jedan od razloga takvog trenda bio je postojeći imunitet djece na ostale virusne patogene i manjak imuniteta prema SARS-CoV-2. Kao drugi razlog navodi se ostanak djece kod kuće, čak i ukoliko bi imali blage respiratorne simptome (npr. rinitis) što je u konačnici smanjilo moguću cirkulaciju respiratornih virusa među populacijom (87). Sljedeći čimbenik koji je zasigurno doprinio smanjenju incidencije infekcije RSV-om virusna je interferencija. Ona je opisana između virusa influence i drugih respiratornih virusa, a sličan proces mogao se dogoditi između RSV-a i SARS-CoV-2 (88). Navedeno podupire i niska stopa koinfekcije SARS-CoV-2-om i drugim respiratornim virusima (89).

Razdoblje pandemije utjecalo je i na promjenu epidemiološke slike infekcija uzrokovanih RV-om gdje je zabilježen njihov porast incidencije (90). Zanimljivo je da RV posjeduju strukturu bez omotača na koju ne mogu djelovati dezinficijensi koji sadrže etanol što čini ove viruse izuzetno otpornima i omogućuje im dugo preživljavanje na različitim površinama (91,92). Također, u jednoj studiji pokazano je da kirurške maske mogu zaštititi osobe od infekcije sezonskim humanim koronavirusima, influenza virusima, ali ne i od infekcije RV-om (93). Upravo navedena svojstva objašnjavaju i razlog porasta navedene infekcije u COVID periodu (90,94). Istraživanje u UK pratilo je incidenciju RV-a u periodu prije pandemije, u periodu zatvaranja i razdoblju nakon njega. Primijećeno je da je tijekom perioda zatvaranja došlo do pada incidencije RV-a među odraslom populacijom, a nakon povratka djece u škole nastupio je ponovni porast zaraženih što je potvrdilo tvrdnju da su zdrava djeca rezervoar za širenje te infekcije među odraslom populacijom (94). To također razlikuje RV od RSV-a čiji su rezervoar odrasle osobe sa KOPB-om ili djeca sa imunodeficijencijom (95,96). Popuštanje mjera i otvaranje granica doveli su do porasta broja RSV infekcije u rujnu 2020. u Zapadnoj Australiji gdje je ukupan broj zaražene djece bio značajno veći od istog perioda u razdoblju od 2012.-2019. godine. Zanimljivo je da je došlo i do značajne promjene u medijanu dobi bolesne

djece te je on narastao s 7,3 - 12,4 mjeseci na 18,4 mjeseci (97). Početno pandemijsko smanjenje RSV infekcija može dovesti do niza problema u budućnosti, a jedan od njih je i povećanje skupine djece koja će biti osjetljiva na navedenu infekciju (98). Tijekom intrauterinog života dolazi do transplacentarnog prijenosa Anti-RSV IgG od majke do djeteta. Postoje studije koje pokazuju učinkovitost navedenog neutralizirajućeg protutijela u smanjenju hospitalizacije oboljele dojenčadi mlađe od 6 mjeseci (99,100). Također ozbiljnost RSV infekcije i upale pluća povezana je sa razinom tih protutijela (101,102). Pandemijsko smanjenje cirkulacije RSV-a može rezultirati porastom broja dojenčadi rođenih od majki koje nisu bile u kontaktu s navedenim virusom, koje nisu ojačale svoj imunološki sustav i stvorile neutralizirajuća anti-RSV protutijela. Dojenčad tih majki neće primiti protutijela transplacentarno i kao takva neće biti zaštićena od RSV-a. Ukoliko bi nakon toga došlo do ponovnog povećanja recirkuliranja RSV-a, kao u Zapadnoj Australiji, ovaj virus mogao bi skupinu imunološki osjetljive djece te u konačnici dovesti do pojavnosti većih i težih epidemija (98).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi koliko je djece dojenačke dobi hospitalizirano u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. zbog akutne infekcije donjih dišnih putova (ALRI).
2. Analizirati broj dojenčadi testirane na RSV te prikazati udio pozitivnih od ukupnog broja oboljelih tijekom navedenih dvaju razdoblja.
3. Opisati utjecaj pandemije virusa SARS-CoV-2 na incidenciju ALRI i RSV pozitivnih infekcija u dojenačkoj dobi.

Sekundarni ciljevi istraživanja:

1. Prikazati udio oboljelih, testiranih i RSV pozitivnih po dobnim skupinama
2. Prikazati koliko je dojenčadi bilo hospitalizirano zbog blage, ozbiljne i vrlo ozbiljne ALRI uz prikaz RSV testiranih i pozitivnih po dobnim skupinama te utvrditi postoji li razlika u težini kliničke slike u pre-COVID i COVID periodu.
3. Prikazati demografske karakteristike ALRI bolesnika prije pandemije (spol, dob, gestacijska dob, broj nedonoščadi, rodna masa, rodna duljina, tjelesna masa i duljina u trenutku hospitalizacije) te ih usporediti s onima u COVID periodu.
4. Analizirati prehranu dojenčadi u trenutku hospitalizacije (majčino mlijeko, adaptirani mliječni pripravak ili kombinacija).
5. Navesti učestalost korištenja antibiotske terapije u pre-COVID i COVID periodu.
6. Prikazati prosječnu duljinu trajanja hospitalizacije i usporediti trajanje hospitalizacije prije pandemije i tijekom pandemije.

Hipoteze istraživanja su:

1. Pandemija koronavirusa dovela je do smanjenja broja hospitalizirane dojenčadi oboljele od ALRI.
2. Stroge epidemiološke mjere i period zatvaranja dovele su do odgode sezone RSV-a i povećanja broja oboljelih u ljetnim mjesecima.
3. Tijekom 2020. i 2021. veći je postotak dojenčadi testiran na RSV.
4. Postotak RSV pozitivne dojenčadi bio je niži tijekom pandemijskog razdoblja.
5. Klinička slika ALRI bila je teža u razdoblju COVID pandemije.
6. Muška dojenčad imaju veći rizik za obolijevanje u oba promatrana razdoblja.
7. U oba razdoblja najveći broj oboljelih nalazio se u dobnoj skupini od 28 dana - <3 mjeseca.
8. Tijekom pandemije došlo je do povećanja broja oboljelih u dobnoj skupini 0 - <28 dana.
9. Antibiotička terapija primjenjivala se u više od 85% ispitanika u oba razdoblja.
10. Duljina trajanja hospitalizacije duža je u razdoblju COVID pandemije.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Organizacija istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije koja je uključivala elektronske i papirnate povijesti bolesti bolesnika.

### **3.2. Etičnost istraživanja**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Etičko povjerenstvo KBC-a Split dalo je odobrenje za provođenje ovog istraživanja. Klasa: 500-03/21-01/182, Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

### **3.3. Ispitanici**

Ispitanici su novorođenčad i dojenčad liječena u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. pod dijagnozom akutne infekcije donjih dišnih putova. Promatrano četverogodišnje razdoblje podijelili smo na razdoblje prije pandemije virusa SARS-CoV-2 (1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019.) te na Covid period (1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021.).

Kriteriji uključenja:

- dob ispitanika manja od 365 dana na dan hospitalizacije;
- hospitalizacija u trajanju dulje od 24 sata i
- otpusna dijagnoza akutne upale donjih dišnih putova (bronhiolitis, bronhitis i pneumonija).

Kriteriji isključenja:

- bolesnici s nedostatnom medicinskom dokumentacijom.

### 3.4. Opis istraživanja

Teža ALRI je definirana kao ALRI s hipoksemijom ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), a vrlo ozbiljna ALRI kao ALRI koja je zahtjevala intenzivno liječenje. Dobne skupine podijelili smo na dob 0 - <28 dana, 28 dana - <3 mjeseca, 3 mjeseca - <6 mjeseci, 6 mjeseci - <9 mjeseci, 9 mjeseci - <12 mjeseci.

Analizirali smo:

- ukupan broj ALRI;
- broj učinjenih imunokromatografskih testova na RSV i udio RSV pozitivne dojenčadi;
- broj oboljele, RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi po dobnim skupinama;
- težinu infekcije;
- broj ALRI i udio RSV pozitivnih po mjesecima hospitalizacije;
- demografske parametre:
  - spol
  - dob (dani) u trenutku hospitalizacije
  - gestacijska dob (GD)
  - broj oboljele nedonoščadi (<28 tjedana, 28 - <32 tjedana, 32 - <37 tjedana)
  - rodna masa (RM) i rodna duljina (RD)
  - tjelesna masa (TM) i tjelesna duljina (TD) na dan prijema;
- način prehrane dojenčadi (dojenje, adaptirani mliječni pripravak ili kombinacija adaptiranog pripravka i dojenja);
- primijenjenu farmakoterapiju tijekom hospitalizacije:
  - antibiotici - da/ne
  - vrsta antibiotika - ceftriakson, azitromicin, kombinacija ceftriaksona i azitromicina te ostali (amoksisilin, amoksisilin+klavulanska kiselina, cefaleksin, cefpodoksim...);
- duljinu trajanja hospitalizacije.



### 3.5. Statistički postupci

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice pomoći računalnog programa Microsoft Office Excel 2013 te su analizirani pomoću računalnog programa Statistical Package for the Social Science za računalno sučelje Windows 10 (IBM SPSS software, verzija 28). Statistički postupci provedeni su prema standardnim načelima statistike. Kategorijski (nominalni) podaci izraženi su kao broj odnosno postotak. Kod usporedbe kategorijskih podataka između promatranih skupina korišten je hi-kvadrat test ili Fisher exact test. Kontinuirani (numerički) podaci prikazani su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija te je za analizu tih varijabli korištena analiza varijanci odnosno ANOVA test. Slika 8. dobivena je korištenjem Phyton (verzija 3.6). Razina statističke značajnosti postavljena je pri  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Ukupna incidencija ALRI u dojenčadi tijekom pre-COVID i COVID perioda

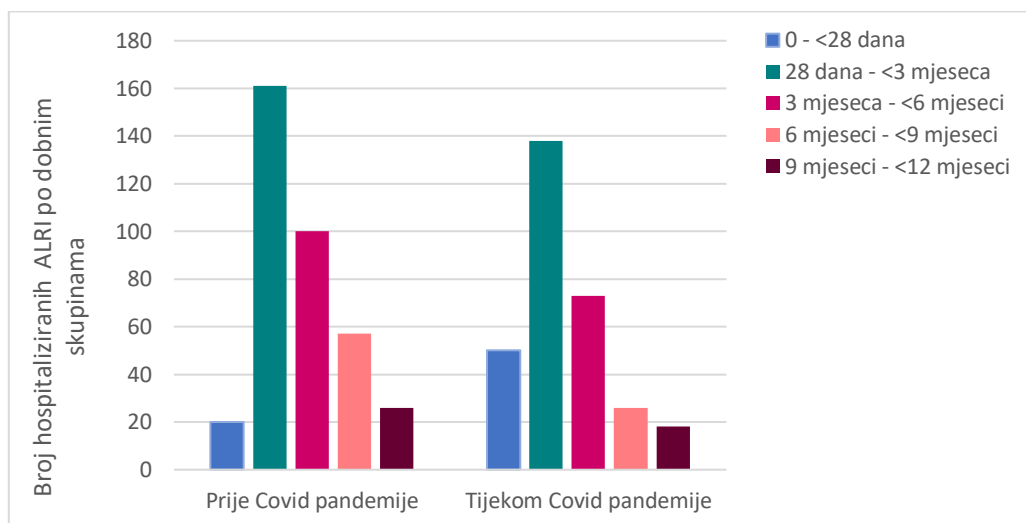
U razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split ukupno je hospitalizirano 669 dojenčadi zbog akutne infekcije donjih dišnih puteva (ALRI). U razdoblju prije pandemije koronavirusa SARS-CoV-2 zabilježeno je ukupno 364 (54,4%) dojenčadi oboljele od ALRI, a tijekom pandemije njihov broj bio je 305 (45,6%). U Tablici 2. prikazana je ukupna incidencija ALRI po dobnim skupinama među hospitaliziranom dojenčadi tijekom dvaju navedenih razdoblja. Između navedenih dvogodišnjih perioda utvrđena je statistički značajna razlika u incidenciji bolesti među pojedinim dobnim skupinama ( $P < 0,001$ ). Vidljiv je porast u broju hospitaliziranih unutar dobne skupine 0 - <28 dana sa 20 (5,5%) prije pandemije na 50 (16,4%) tijekom pandemije. Najveći broj oboljelih zabilježen je unutar dobne skupine 28 dana - <3 mjeseca te je za pre-COVID razdoblje iznosio 161 (44,2%), a COVID 138 (45,3%). U dobnim skupinama 3 mjeseca do <12 mjeseci tijekom pandemijskog razdoblja došlo je do smanjenja broja hospitalizirane dojenčadi.

**Tablica 2.** Ukupna incidencija ALRI tijekom dojenačke dobi s obzirom na dobnu skupinu u razdoblju 2018.-2021.

|                      | Ukupno      | Pre-COVID   | COVID       | <i>P</i> *       |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| <b>SVI ALRI</b>      | 669 (100%)  | 364 (54,4%) | 305 (45,6%) |                  |
| <b>Dob</b>           |             |             |             |                  |
| 0 - <28 dana         | 70 (10,5%)  | 20 (5,5%)   | 50 (16,4%)  |                  |
| 28 dana - <3 mjeseca | 299 (44,7%) | 161 (44,2%) | 138 (45,3%) | <b>&lt;0,001</b> |
| 3 - <6 mjeseci       | 173 (25,9%) | 100 (27,5%) | 73 (23,9%)  |                  |
| 6 - <9 mjeseci       | 83 (12,4%)  | 57 (15,7%)  | 26 (8,5%)   |                  |
| 9 - <12 mjeseci      | 44 (6,6%)   | 26 (7,1%)   | 18 (5,9%)   |                  |

\*Hi-kvadrat test;  $P < 0,05$  (statistički značajno)

Na Slici 5. grafički je prikazana je incidencija ALRI u promatranim dobnim skupinama.



**Slika 5.** Grafički prikaz ALRI u dojenčadi po dobnim skupinama prije i tijekom COVID pandemije

#### 4.2. Broj RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi oboljele od ALRI

Tablica 3. prikazuje ukupan broj RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi te njihovu podjelu po dobnim skupinama. Tijekom analiziranog četverogodišnjeg perioda testirano je 548 (81,9%) dojenčadi, dok je broj netestiranih iznosio 121 (18,1%). U periodu prije COVID pandemije testirano je 271 (74,4%) od ukupnog broja dojenčadi, a tijekom pandemije napravljeno je 280 (91,8%) testova na RSV. Između dvaju navedenih razdoblja postoji statistički značajna razlika u ukupnom broju testirane dojenčadi ( $P < 0,001$ ) na način da je došlo do porasta broja RSV testirane dojenčadi u COVID periodu. Uspoređujući broj testirane dojenčadi prema dobnim skupinama, pronađena je statistički značajna razlika u broju testiranih u razdoblju prije i tijekom COVID-a ( $P < 0,001$ ). Došlo je do porasta broja testiranih u dobi 0 - <28 dana sa 5,5% prije pandemije na 17,1% tijekom pandemije kao i pandemijsko smanjenje broja testiranih unutar ostalih dobnih skupina.

Ukupan broj RSV pozitivne dojenčadi tijekom navedenog četverogodišnjeg perioda iznosio je 262 (47,8%) od svih testiranih. Prije COVID pandemije zabilježena su 136 (50,2%) slučaja RSV pozitivne dojenčadi, a u pandemijskom periodu njih 126 (45,5%) u odnosu na ukupan broj testiranih u tim razdobljima. Između navedena dva razdoblja nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnom broju RSV pozitivne dojenčadi ( $P = 0,240$ ).

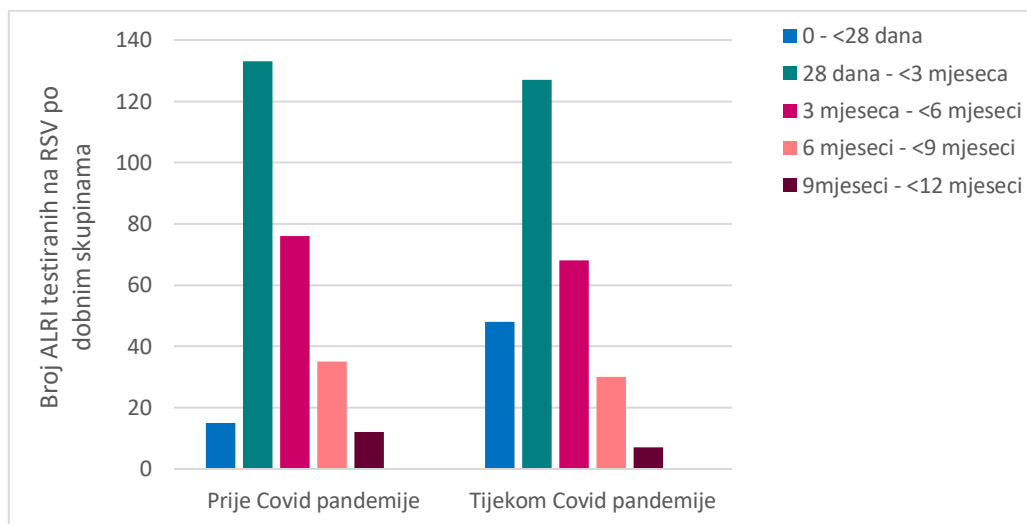
Gledajući RSV pozitivnu dojenčad po dobnim skupina, između navedenih razdoblja, pronađena je statistički značajna razlika u pojavnosti RSV pozitivne infekcije ovisno o dobi dojenčeta ( $P=0,004$ ). Najveći broj RSV pozitivnih nalazi se u skupini u dobi 28 dana - <3 mjeseca što se slaže i sa vrškom pojavnosti ALRI u toj dobi te se navedeno ne razlikuje između preCOVID i COVID perioda. No, tijekom pademije nastupio je skok u broju RSV pozitivne novorođenčadi mlađe od 28 dana, sa prijepandemijskih 5,9% na 17,5 % u COVID razdoblju. Uz navedeno, tijekom pandemije došlo je i do pada RSV pozitivnih sa unutar dobnih skupina 28 dana - <3 mjeseca, 6 - <9 mjeseci te 9 - <12 mjeseci.

**Tablica 3.** Broj RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi prije i tijekom pandemije

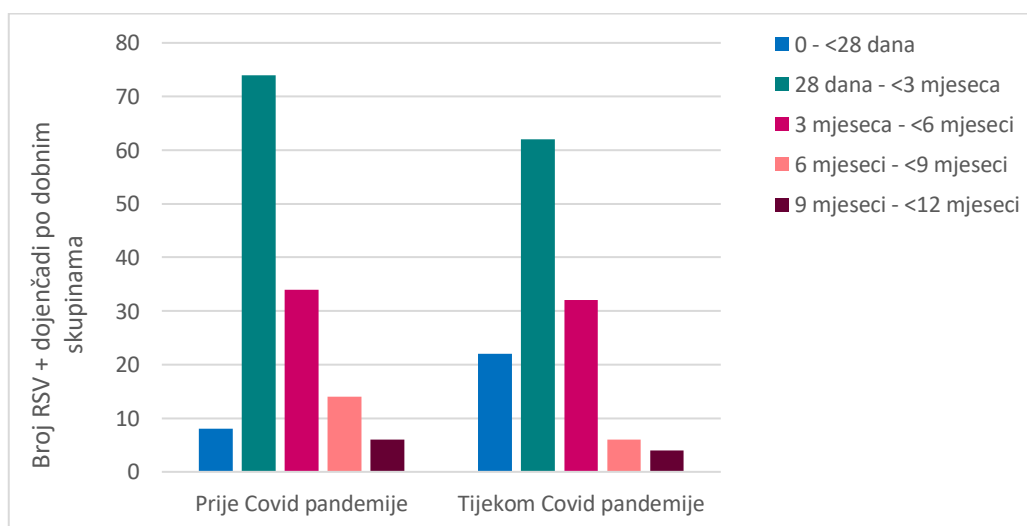
|                      | <b>Ukupno</b> | <b>Pre-COVID</b> | <b>COVID</b> | <b><i>P</i>*</b> |
|----------------------|---------------|------------------|--------------|------------------|
| <b>SVI ALRI</b>      | (N=669)       | (N=364)          | (N=305)      |                  |
| <b>RSV TESTIRANI</b> | 551 (82,4%)   | 271 (74,4%)      | 280 (91,8%)  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Dob</b>           |               |                  |              |                  |
| 0 - <28 dana         | 63 (11,5%)    | 15 (5,5%)        | 48 (17,1%)   |                  |
| 28 dana - <3 mjeseca | 260 (47,2%)   | 133 (49,1%)      | 127 (45,4%)  |                  |
| 3 - <6 mjeseci       | 144 (26,1%)   | 76 (28,0%)       | 68 (24,3%)   | <b>&lt;0,001</b> |
| 6 - <9 mjeseci       | 65 (11,8%)    | 35 (12,9%)       | 30 (10,7%)   |                  |
| 9 - <12 mjeseci      | 19 (3,4%)     | 12 (4,4%)        | 7 (2,5%)     |                  |
| <b>RSV+</b>          | 262 (47,6%)   | 136 (50,2%)      | 126 (45,0%)  | 0,240            |
| <b>Dob</b>           |               |                  |              |                  |
| 0 - <28 dana         | 30 (11,5%)    | 8 (5,9%)         | 22 (17,5%)   |                  |
| 28 dana - <3 mjeseca | 136 (51,9%)   | 74 (54,4%)       | 62 (49,2%)   |                  |
| 3 - <6 mjeseci       | 66 (25,2%)    | 34 (25,0%)       | 32 (25,4%)   | <b>0,028</b>     |
| 6 - <9 mjeseci       | 20 (7,6%)     | 14 (10,3%)       | 6 (4,8%)     |                  |
| 9 - <12 mjeseci      | 10 (3,8%)     | 6 (4,4%)         | 4 (3,2%)     |                  |

\*Hi-kvadrat test,  $P<0,05$  (statistički značajno)

Slika 6. i 7. grafički su prikaz broja testirane i RSV pozitivne dojenčadi po dobnim skupinama tijekom dvaju navedenih razdoblja.



**Slika 6.** Grafički prikaz broja dojenčadi testirane na RSV po dobnim skupinama prije i tijekom COVID pandemije



**Slika 7.** Grafički prikaz broja RSV+ dojenčadi po dobnim skupinama prije i tijekom pandemije

### 4.3. Težina kliničke slike oboljele dojenčadi

Najveći broj dojenčadi, njih 622 (93,42%) imao je blagu infekciju donjih dišnih puteva, od kojih je razdoblju prije pandemije pripadalo 348 (95,6%), a tijekom pandemije 274 (89,8%). Broj dojenčadi koji je obolio od ozbiljne infekcije tijekom pre-COVID perioda bio je 9 (2,5%), a tijekom COVID perioda 19 (6,2%), dok je broj oboljelih od vrlo ozbiljne za navedena razdoblja iznosio 7 (1,9%) i 12 (3,9%). Između promatranih razdoblja postojala je statistički značajna razlika u težini kliničke slike infekcije na način da je klinička slika bila teža tijekom COVID pandemije ( $P=0,014$ ). U Tablici 4. prikazana je učestalost blagih, ozbiljnih i vrlo ozbiljnih infekcija tijekom promatranog perioda.

**Tablica 4.** Učestalost blage, ozbiljne i vrlo ozbiljne ALRI tijekom dojenačke dobi u razdoblju 2018.-2021.

|                                | Ukupno      | Pre-COVID   | COVID       | <i>P</i> *   |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| SVI ALRI                       | (N=669)     | (N=364)     | (N=305)     |              |
| <b>Blaga infekcija</b>         | 622 (93,0%) | 348 (95,6%) | 274 (89,8%) |              |
| <b>Ozbiljna infekcija</b>      | 28 (4,2%)   | 9 (2,5%)    | 19 (6,2%)   | <b>0,014</b> |
| <b>Vrlo ozbiljna infekcija</b> | 19 (2,8%)   | 7 (1,9%)    | 12 (3,9%)   |              |

\*Hi-kvadrat test,  $P<0,05$  (statistički značajno)

U Tablici 5. prikazan je broj oboljele djece s obzirom na težinu infekcije i dobnu skupinu u razdoblju prije i tijekom COVID pandemije. Veći broj oboljele novorođenčadi dobi 0 - <28 dana, tijekom razdoblja pandemije, rezultiralo je i porastom broja oboljelih od blage infekcije za tu dob u navedenom periodu. No, pandemijsko razdoblje dovelo je i zanimljivog porasta broja oboljelih od ozbiljne i vrlo ozbiljne infekcije unutar dobne skupine 0 - <28 dana. Također veći broj oboljelih od ozbiljne infekcije tijekom COVID perioda bio je prisutan i u drugim dobnim skupinama osim u skupini od 9 - <12 mjeseci gdje tijekom pandemije nije bilo oboljelih za razliku od pandemijskog perioda gdje je broj oboljelih iznosio 4 (44,4%). Stoga, analizirajući dojenčad prema težini infekcije tijekom promatranih razdoblja

ustanovljena je statistički značajna razlika u pojavnosti blage i ozbiljne infekcije među različitim dobnim skupinama ( $P < 0,001$ ).

**Tablica 5.** Incidencija blage, teške i vrlo teške infekcije s obzirom na dobnu skupinu

|                                | <b>Ukupno</b> | <b>Pre-COVID</b> | <b>COVID</b> | <b>P</b>          |
|--------------------------------|---------------|------------------|--------------|-------------------|
| <b>Blaga infekcija</b>         | (N=622)       | (N=348)          | (N=274)      |                   |
| <b>Dob</b>                     |               |                  |              |                   |
| 0 - <28 dana                   | 62 (9,9%)     | 19 (5,5%)        | 40 (15,5%)   |                   |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 291 (46,6%)   | 160 (46,0%)      | 131 (47,3%)  | <b>&lt;0,001*</b> |
| 3 - <6 mjeseci                 | 161 (25,8%)   | 96 (27,6%)       | 65 (23,4%)   |                   |
| 6 - <9 mjeseci                 | 72 (11,5%)    | 51 (14,7%)       | 21 (7,6%)    |                   |
| 9 - <12 mjeseci                | 39 (6,2%)     | 22 (6,3%)        | 17 (6,1%)    |                   |
| <b>Ozbiljna infekcija</b>      | (N=28)        | (N=9)            | (N=19)       |                   |
| <b>Dob</b>                     |               |                  |              |                   |
| 0 - <28 dana                   | 5 (17,9%)     | 0 (0,0%)         | 5 (26,3%)    |                   |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 6 (21,4%)     | 1 (11,1%)        | 5 (26,3%)    |                   |
| 3 - <6 mjeseci                 | 6 (21,4%)     | 1 (11,1%)        | 5 (26,3%)    | <b>0,005‡</b>     |
| 6 - <9 mjeseci                 | 7 (25%)       | 3 (33,3%)        | 4 (21,1%)    |                   |
| 9 - <12 mjeseci                | 4 (14,3%)     | 4 (44,4%)        | 0 (0,0%)     |                   |
| <b>Vrlo ozbiljna infekcija</b> | (N=19)        | (N=7)            | (N=12)       |                   |
| <b>Dob</b>                     |               |                  |              |                   |
| 0 - <28 dana                   | 6 (31,6%)     | 1 (14,29%)       | 5 (41,7%)    |                   |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 2 (10,5%)     | 0 (0,0%)         | 2 (16,7%)    |                   |
| 3 - <6 mjeseci                 | 6 (31,6%)     | 3 (42,86%)       | 3 (25,0%)    | 0,241‡            |
| 6 - <9 mjeseci                 | 4 (21,5%)     | 3 (42,86%)       | 1 (8,3%)     |                   |
| 9 - <12 mjeseci                | 1 (5,3%)      | 0 (0,0%)         | 1 (8,3%)     |                   |

\*Hi-kvadrat test, ‡ Fisher Exact test,  $P < 0,05$  (statistički značajno)



Tablica 6. prikazuje broj RSV testirane i RSV+ dojenčadi prema težini infekcije. Tijekom promatranog razdoblja zbog razlike u pojavnosti određenih tipova infekcije došlo je i do promjene u broju testiranih i broju pozitivnih. Pandemijski je period, zbog porasta broja ozbiljnih i vrlo ozbiljnih infekcija, rezultirao i u porastu u broju testiranih. Za ozbiljnu infekciju broj testiranih iznosio je 6 (2,2%) u pre-COVID i 18 (6,4%) u COVID razdoblju, a za vrlo ozbiljnu 3 (1,1%) prije i 12 (4,3%) tijekom pandemije. Broj RSV pozitivne dojenčadi oboljele od ozbiljne infekcije također je porastao tijekom pandemijskog razdoblja sa 33,3% na 44,4%, dok se broj u skupini vrlo ozbiljnih spustio sa 66,7% na 41,7%. Pronađena je statistički značajna razlika u broju RSV testirane ( $P<0,003$ ), ali ne i u broju RSV pozitivne dojenčadi ( $P=0,050$ ) s obzirom na različitu težinu kliničke slike infekcije.

**Tablica 6.** Broj RSV testiranih ALRI i RSV+ ALRI s obzirom na težinu infekcije

|                                | Ukupno      | Pre-COVID   | COVID       | <i>P</i> *   |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>TESTIRANI ALRI</b>          | (N=551)     | (N=271)     | (N=280)     |              |
| <b>Blaga infekcija</b>         | 512 (93,0%) | 262 (96,7%) | 250 (89,3%) |              |
| <b>Ozbiljna infekcija</b>      | 24 (4,4%)   | 6 (2,2%)    | 18 (6,4%)   | <b>0,003</b> |
| <b>Vrlo ozbiljna infekcija</b> | 15 (2,7%)   | 3 (1,1%)    | 12 (4,3%)   |              |
| <b>RSV+ ALRI</b>               | (N=262)     | (N=136)     | (N=126)     |              |
| <b>Blaga infekcija</b>         | 245 (47,9%) | 132 (50,4%) | 113 (45,2%) |              |
| <b>Ozbiljna infekcija</b>      | 10 (41,7%)  | 2 (33,3%)   | 8 (44,4%)   | 0,050        |
| <b>Vrlo ozbiljna infekcija</b> | 7 (46,7%)   | 2 (66,7%)   | 5 (41,7%)   |              |

\*Hi-kvadrat test,  $P<0.05$  (statistički značajno)

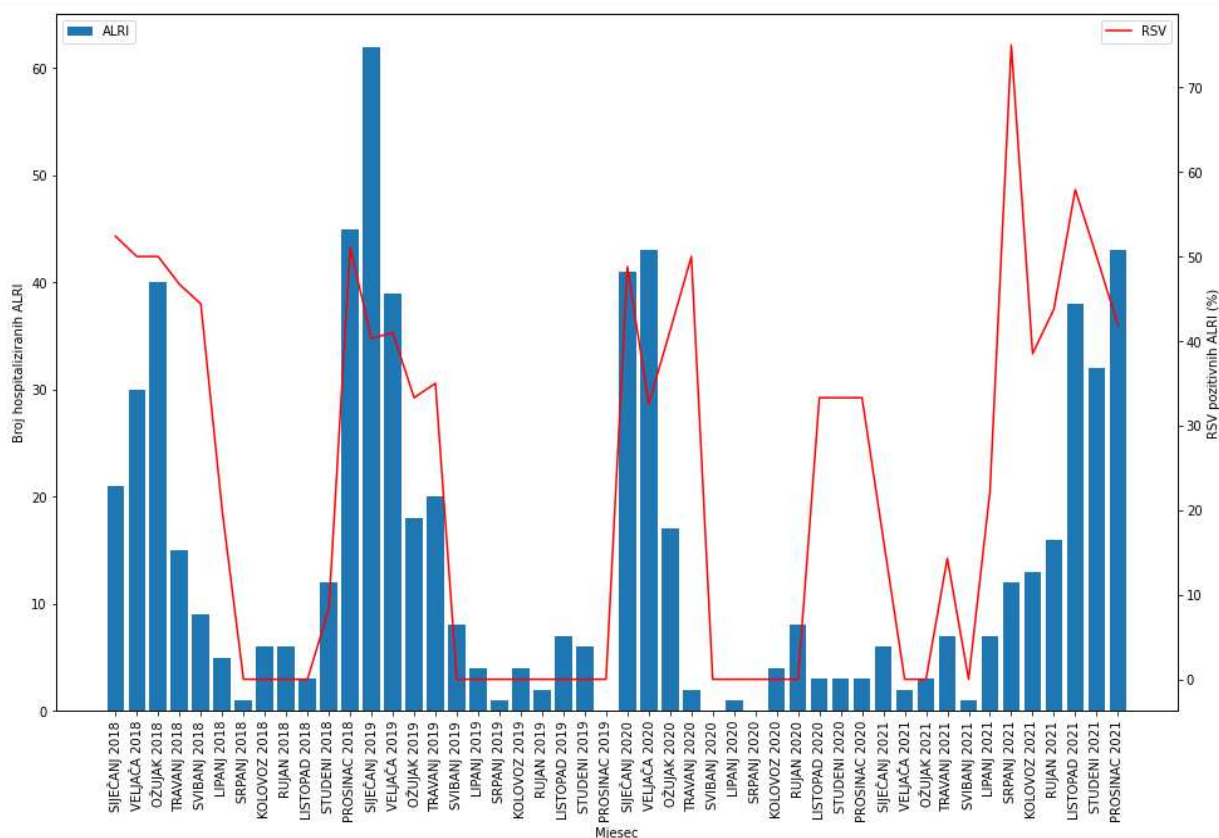
U Tablici 7. prikazan je broj RSV testirane i RSV pozitivne dojenčadi po dobnim skupinama prema kliničkoj slici kojom su se oboljeli prezentirali. Vidljivo je da je tijekom COVID perioda došlo do porasta broja RSV pozitivne dojenčadi oboljele od ozbiljne i vrlo ozbiljne infekcije u odnosu na pre-COVID razdoblje. Također, u tom periodu zabilježen je veći broj RSV pozitivne dojenčadi najmlađe dobne skupine koji je imao ozbiljniju infekciju ili boravio na JILD-u.

**Tablica 7.** Broj RSV testiranih i RSV+ ALRI po težini infekcije i dobnim skupinama

| <b>Blaga infekcija</b>         | <b>Pre-COVID (N=348)</b> |             | <b>COVID (N=274)</b> |             |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                                | <b>RSV testirani</b>     | <b>RSV+</b> | <b>RSV testirani</b> | <b>RSV+</b> |
|                                | 262 (75,3%)              | 132 (50,4%) | 250 (91,2%)          | 109 (43,8%) |
| <b>Dob</b>                     |                          |             |                      |             |
| 0 - <28 dana                   | 15 (5,7%)                | 8 (6,1%)    | 38 (15,2%)           | 15 (13,8%)  |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 132 (50,4%)              | 74 (56,1%)  | 125 (50,0%)          | 56 (51,4%)  |
| 3 - <6 mjeseci                 | 75 (28,6%)               | 33 (25,0%)  | 58 (23,2%)           | 31 (28,4%)  |
| 6 - <9 mjeseci                 | 31 (11,8%)               | 12 (9,1%)   | 16 (6,4%)            | 4 (3,7%)    |
| 9 - <12 mjeseci                | 9 (3,4%)                 | 5 (3,8%)    | 12 (4,8%)            | 3 (2,8%)    |
| <b>Ozbiljna infekcija</b>      | <b>Pre-COVID (N=9)</b>   |             | <b>COVID (N=19)</b>  |             |
|                                | <b>RSV testirani</b>     | <b>RSV+</b> | <b>RSV testirani</b> | <b>RSV+</b> |
|                                | 6 (66,7%)                | 2 (22,2%)   | 18 (94,7%)           | 8 (42,1%)   |
| <b>Dob</b>                     |                          |             |                      |             |
| 0 - <28 dana                   | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)    | 5 (27,8%)            | 4 (50%)     |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 1 (16,7%)                | 0 (0,0%)    | 5 (27,8%)            | 3 (37,5%)   |
| 3 - <6 mjeseci                 | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)    | 4 (22,2%)            | 0 (0,0%)    |
| 6 - <9 mjeseci                 | 2 (33,3%)                | 1 (50%)     | 4 (22,2%)            | 1 (12,5%)   |
| 9 - <12 mjeseci                | 3 (50%)                  | 1 (50%)     | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)    |
| <b>Vrlo ozbiljna infekcija</b> | <b>Pre-COVID (N=7)</b>   |             | <b>COVID (N=12)</b>  |             |
|                                | <b>RSV testirani</b>     | <b>RSV+</b> | <b>RSV testirani</b> | <b>RSV+</b> |
|                                | 3 (42,9%)                | 2 (28,6%)   | 12 (100%)            | 5 (41,7%)   |
| <b>Dob</b>                     |                          |             |                      |             |
| 0 - <28 dana                   | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)    | 5 (41,7%)            | 3 (60%)     |
| 28 dana - <3 mjeseca           | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)    | 2 (16,7%)            | 2 (12,5%)   |
| 3 - <6 mjeseci                 | 1 (33,3%)                | 1 (50%)     | 3 (25,0%)            | 0 (0,0%)    |
| 6 - <9 mjeseci                 | 2 (66,7%)                | 1 (50%)     | 1 (8,3%)             | 0 (0,0%)    |
| 9 - <12 mjeseci                | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)    | 1 (8,3%)             | 0 (0,0%)    |

#### 4.4. Utjecaj pandemije SARS-CoV-2 na epidemiološku sliku ALRI i sezonalnost RSV-a

Slika 8. sadrži histogram koji prikazuje incidenciju ALRI dojenčadi koja je hospitalizirana u Klinici za dječje bolesti tijekom navedenog četverogodišnjeg razdoblja. Također uz incidenciju ALRI prikazan je i udio RSV pozitivne dojenčadi od ukupnog broja oboljelih za svaki mjesec u promatranim godinama. Tijekom 2018. i 2019. incidencija ALRI bila je najveća tijekom hladnijeg dijela godine, a sezona RSV bila je u skladu s uobičajnim obrascima pojavnosti od studenog do početka travnja. Pandemijske 2020. i 2021. u kojima su nastupile mjere zatvaranja i socijalnog distanciranja, dovele su do pada u broju hospitalizirane dojenčadi oboljele od ALRI uz promjenu sezonalnosti RSV-a koja je bila obilježena porastom broja RSV pozitivnih tijekom ljeta i rane jeseni.



**Slika 8.** Broj hospitalizirane dojenčadi oboljele od ALRI i prikaz RSV pozitivnih (%) tijekom promatranog četverogodišnjeg razdoblja

#### 4.5. Prikaz demografskih karakteristika dojenčadi

**Tablica 8.** Demografske karakteristike dojenčadi oboljele od ALRI (N=644)

|  | <b>Pre-COVID</b> | <b>COVID</b>    | <b>P</b> |
|--|------------------|-----------------|----------|
| <b>Spol</b>                                | N=364            | N=305           |          |
| Muški                                      | 217 (59,6%)      | 172 (56,4%)     | 0,400*   |
| Ženski                                     | 147(40,4%)       | 133 (43,6%)     |          |
| <b>Dob (dani)</b>                          | N=363            | N=304           |          |
|  | 119,6 ± 83,9     | 96,3 ± 79,2     | <0,001†  |
| <b>Gestacijska dob (GD)</b>                | N=355            | N=296           | 0,409†   |
|  | 38,7 ± 2,8       | 38,5 ± 2,9      |          |
| <b>Broj nedonoščadi</b>                    |                  |                 |          |
| <b>GD &lt;28</b>                           | 8 (2,3%)         | 5 (1,7%)        |          |
| <b>28 - &lt;32</b>                         | 8 (2,3%)         | 7 (2,4%)        | 0,494*   |
| <b>32 - &lt;37</b>                         | 31 (8,7%)        | 40 (13,5%)      |          |
| <b>Rodna masa (g)</b>                      | N=362            | N=282           |          |
|  | 3347,7 ± 733,4   | 3341,2 ± 676,6  | 0,908†   |
| <b>Rodna duljina (cm)</b>                  | N=361            | N=282           |          |
|  | 50,0 ± 3,7       | 49,8 ± 3,5      | 0,383†   |
| <b>Tjelesna masa na dan prijema (g)</b>    | N=363            | N=288           |          |
|  | 6314,7 ± 1826,9  | 5661,1 ± 1724,4 | <0,001†  |
| <b>Tjelesna duljina na dan prijema(cm)</b> | N=357            | N=280           |          |
|  | 62,7 ± 7,3       | 60,1 ± 6,4      | <0,001†  |

Podatci su prikazani kao broj (%), srednja vrijednost ± standardna devijacija;

\*Hi-kvadrat test , †ANOVA test; P<0,05 (statistički značajno)

U Tablici 8. prikazane su demografske karakteristike oboljele dojenčadi. Tijekom navedena dva razdoblja postojala je statistički značajna razlika između prosječne dobi (u danima) u trenutku hospitalizacije, tjelesne mase i tjelesne duljine na dan prijema ( $P < 0.001$ ). Prije pandemije prosječna dob iznosila je  $119,6 \pm 83,9$  dana, a u razdoblju pandemije  $96,3 \pm 79,2$  dana. Tjelesna masa na dan hospitalizacije tijekom prije-pandemijskog razdoblja bila je  $6314,7 \pm 1826,9$  g, a u COVID periodu  $5661,1 \pm 1724,4$  g. Tjelesna duljina oboljelih iznosila je  $62,7 \pm 7,3$  cm prije pandemije odnosno  $60,1 \pm 6,4$  cm tijekom nje. U oba perioda zabilježen je veći broj hospitalizirane muške dojenčadi, njih 217 (59,6%) u pre-COVID i 172 (56,4%) u COVID periodu. Statističkom analizom između pre-COVID i COVID perioda nije utvrđena razlika u spolu, rodnoj masi i duljini, gestacijskoj dobi te broju nedonoščadi ( $P > 0,05$ ).

#### 4.6. Podatci o načinu prehrane oboljele dojenčadi

Tablica 9. prikazuje način prehrane oboljele dojenčadi. Tijekom oba razdoblja najveći postotak oboljelih bio je hranjen adaptiranim pripravkom, njih 152 (42,9%) u pre-COVID i 131 (48,3%) u COVID razdoblju. Na drugom mjestu bilo je dojenje sa 143 (40,4%) u prije-pandemijskom i 106 (39,1%) u pandemijskom periodu. Najmanji broj dojenčadi u oba razdoblja konzumirao je kombinaciju adaptiranog mliječnog pripravka i dojenja njih 59 (16,7%) Pre-COVID i 34 (12,6%) COVID. Pokazali smo da između navedenih razdoblja nije bilo razlike u načinu prehrane oboljele dojenčadi ( $P = 0,246$ ).

**Tablica 9.** Način prehrane dojenčadi (N=625)

|                      | <b>Pre-COVID</b><br>(N=354) | <b>COVID</b><br>(N=271) | <b>P*</b> |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------|
| Dojenje              | 143 (40,4%)                 | 106 (39,1%)             |           |
| Dojenje i adaptirano | 59 (16,7 %)                 | 34 (12,6%)              | 0,246     |
| Adaptirano mlijeko   | 152 (42,9%)                 | 131 (48,3%)             |           |

\*Hi-kvadrat test;  $P < 0.05$  (statistički značajno)

#### 4.7. Podatci o primijenjenoj farmakoterapiji

Tablica 10. prikazuje podatke o primijenjenoj antibiotskoj terapiji u hospitalizirane dojenčadi. U oba perioda zabilježena je velika stopa korištenja antibiotske terapije koja je iznosila 87,4% u pre-COVID i 88,9% u COVID razdoblju. Među navedenim razdobljima nije utvrđena statistički značajna razlika u korištenju antiibiotske terapije ( $P=0,554$ ).

**Tablica 10.** Antibiotska terapija korištena u liječenju dojenčadi oboljele od ALRI (N=669)

|                            | <b>Pre-COVID</b><br>(N=364) | <b>COVID</b><br>(N=305) | <b>P*</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------|
| Da                         | 318 (87,4%)                 | 271 (88,9%)             | 0,554     |
| Ne                         | 46 (12,7%)                  | 34 (11,1%)              |           |
| <i>Ime antibiotika</i>     |                             |                         |           |
| -Ceftriakson               | 97 (30,5%)                  | 77 (25,2%)              |           |
| -Azitromicin               | 65 (20,4%)                  | 52 (17,1%)              | 0,865     |
| -Ceftriakson i azitromicin | 140 (44,1%)                 | 126 (41,3%)             |           |
| -Ostali                    | 16 (5,0%)                   | 16 (5,5%)               |           |

\*Hi-kvadrat test;  $P<0.05$  (statistički značajno)

#### 4.8. Prikaz prosječne duljine hospitalizacije

Tablica 11. prikazuje prosječnu duljinu hospitalizacije oboljele dojenčadi. Tijekom pre-COVID perioda prosječni boravak u bolnici iznosio je  $5,99 \pm 3,60$  dana, dok tijekom pandemije zabilježen porast na  $6,97 \pm 4,19$  dana. Uočena je statistički značajna razlika između prosječne duljine hospitalizacije prije i tijekom COVID perioda ( $P<0,001$ ) na način da je hospitalizacija tijekom pandemije trajala duže.

**Tablica 11.** Prosječna duljina hospitalizacije dojenčadi oboljele od ALRI (N=649)

|                                | <b>Pre-COVID</b><br>(N=362) | <b>COVID</b><br>(N=287) | <b>P†</b>        |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| Duljina hospitalizacije (dani) | $5,99 \pm 3,60$             | $6,97 \pm 4,19$         | <b>&lt;0,001</b> |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija, †ANOVA test,  $P<0,05$  (statistički značajno)

## **5. RASPRAVA**

Svrha ovog istraživanja bila je analizirati učestalost i kliničke karakteristike ALRI u dojenačkoj dobi u razdoblju prije i tijekom COVID pandemije. U navedenom četverogodišnjem razdoblju u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split, pod otpusnom dijagnozom pneumonije, bronhiolitisa ili bronhitisa, ukupno je hospitalizirano 669 djece dojenačke dobi.

U razdoblju prije pandemije broj hospitaliziranih iznosio je 364 (54,4%), a tijekom pandemije 305 (45,6%). Rezultati prikazuju da je incidencija ALRI bila veća prije razdoblja COVID pandemije u odnosu na COVID period. Manji broj hospitalizirane dojenčadi prouzrokoavan je pandemijom virusa SARS-CoV-2 koju je obilježilo razdoblje zatvaranja, strogo provođenje epidemioloških mjera te sužavanje broja socijalnih kontakata. To je sve rezultiralo manjom cirkulacijom respiratornih virusa u populaciji, manjem broju zaraženih, a posljedično tome i manjem broju hospitaliziranih od ALRI. Navedeno se poklapa sa podacima iz međunarodne literature u kojima je tijekom pandemijskog razdoblja zabilježena manja stopa infekcija respiratornog sustava (86, 103). Stera i suradnici proveli su istraživanje, u sveučilišnoj bolnici Saint Orsola u Bologni, u kojem su prikazali stopu hospitalizacije dojenčadi oboljele od bronhiolitisa tijekom četiri sezone: 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020 i 2020-2021. Rezultati su pokazali da tijekom sezone 2020-2021 nije bio zabilježen nijedan slučaj bronhiolitisa u dojenačkoj dobi za razliku od prethodne tri sezone gdje je ukupno hospitalizirano 342 oboljele dojenčadi (104).

Gledajući ukupnu pojavnost infekcije među različitim dobnim skupinama vidimo da je najveći broj oboljele dojenčadi bio je u dobnim skupinama od 28 dana do <3 mjeseca (44,7%) i od 3 mjeseci do <6 mjeseci (25,9%). Naši rezultati, u ukupnoj pojavnosti infekcije tijekom četverogodišnjeg perioda, slažu se sa onima iz studija Tabain i suradnika iz 2017. gdje je također najveća stopa hospitalizacije zabilježena u dobi mlađoj od 6 mjeseci (105). Istraživanje koje smo proveli pokazalo da je u pre-COVID i COVID razdoblju vršak oboljelih bio u dobnj skupini od 28 dana do <3 mjeseca, no i da je tijekom COVID pandemije hospitaliziran veći broj novorođenčadi dobi do 28 dana, njih 50 (16,4%), dok je za isto razdoblje tijekom 2018. i 2019. broj hospitaliziranih unutar te dobnj skupine bio 20 (5,5%). Također, tijekom pandemije zabilježena je i manja stopa hospitaliziranih u dobnj skupini od 6 do <9 mjeseci, njih 26 (8,5%), za razliku od prije pandemijskog razdoblja gdje je ona iznosila 57 (15,7%). Točan razlog porasta broja hospitalizirane novorođenčadi tijekom COVID pandemije nije jasan, no mogao bi naći objašnjenje u istraživanju Reicherza i suradnika (106). Oni su u svojoj studiji uspoređivali razinu neutralizirajućih RSV protutijela dobivenih iz seruma majki i dojenčadi u godinama prije pandemije i tijekom COVID pandemije. Ustanovili su da je razina zaštitnih anti-



RSV protutijela značajno pala tijekom pandemijskog perioda zbog strogih epidemioloških mjera i manjeg kontakta majki sa respiratornim virusima. To je u konačnici rezultiralo i manjem transplacentarno prijenosu zaštitnih protutijela njihovoj novorođenoj djeci te manjoj zaštiti od djece od RSV infekcije (106). Navedena saznanja mogla bi objasniti pandemijske promjene u dobnim skupinama oboljelih od ALRI. No, kako bi došli do točnih zaključaka o učinkovitosti pasivne humoralne imunosti, potrebne su studije koje bi obuhvatile veću broj ispitanika.

Naše je istraživanje pokazalo i skok u postotku dojenčadi testirane na RSV koji je tijekom pandemije iznosio 90,8% u odnosu na pre-COVID razdoblje gdje je udio RSV testiranih bio 74,4%. Analizom je utvrđena statistički značajna razlika između u ukupnom broju RSV testiranih kao i broju testiranih po dobnim skupinama ( $P < 0,001$ ). Veći broj RSV testiranih možemo objasniti boljim tehnološkim i financijskim mogućnostima koje su uslijedile u godinama koje je obilježila COVID pandemija, dok je razlika u broju testiranih unutar dobnih skupina odraz promjene u dobi hospitalizirane dojenčadi.

Utjecaj epidemioloških mjera, na sezonalnost i kliničku sliku RSV infekcija, opisan je u studiji Fourgeaud i suradnika. Oni su u istraživanju promatrali razliku RSV povezanih ALRI uspoređujući oboljele u sezonama 2018/2019 i 2019/2020 sa onima u sezoni 2020/2021. Istraživanje je uključilo sve pedijatrijske i odrasle pacijente oboljele od navedene infekcije u periodu od 1. kolovoza 2018. do 30. travnja 2021. Pedijatrijske pacijente podijelili su po dobnim skupinama 0 - 5 mjeseci, 6 - 11 mjeseci, 12 - 23 mjeseca, 2 godine - 17 godina. Njihovi rezultati pokazali su statistički značajan pad broja zaraženih u dobi od 0 - 5 mjeseci kao i porast broja zaražene djece u dobnj skupini od 6 - 11 mjeseci tijekom COVID perioda. Navedeni rezultati razlikuju sa rezultatima našeg istraživanja. U našem istraživanju ukupan broj RSV pozitivne dojenčadi tijekom 2018. i 2019. iznosio 136 (50,2%), a tijekom pandemije 125 (45,5%). Nije pronađena statistički značajna razlika u ukupnom broju RSV pozitivne dojenčadi ( $P=0,240$ ) tijekom promatranih razdoblja, no pronađena je razlika u broju RSV pozitivnih među dobnim skupinama ( $P=0,028$ ). Unutar dobne skupine od 0 - <28 dana uočen skok u broju RSV pozitivnih sa 8 (5,9%) na 22 (17,5%), a u dobnj skupini 6 - <9 mjeseci pad sa 14 (10,3%) na 6 (4,8%). Navedeni skok broja RSV pozitivnih tijekom novorođenačke dobi mogli bi prepisati većoj stopi ALRI u toj dobnj skupini tijekom pandemije kao i mogućem manjem titru zaštitnih protutijela koju su dojenčad stekla od majki tijekom pandemije.

Agha i suradnici u svom istraživanju prikazali su broj RSV pozitivnih pacijenata u dobi od 0 do 18 godina života koji su bili hospitalizirani u bolnici u New Yorku u periodu od siječnja

2016 do 8. svibnja 2021. Za sezone 2019-2020 i 2020-2021 određivali su i težinu infekcije oboljelih i boravak u JIL-u. Podaci dobiveni njihovim istraživanjem govore da je tijekom sezone 2020-2021 veći broj oboljelih imao težu kliničku sliku i boravio u JIL-u u usporedbi sa sezonom 2019-2020 (107). Slični rezultati zabilježeni su i u našem istraživanju u kojem je pandemijsko razdoblje također dovelo do porasta broja oboljelih od ozbiljne i vrlo ozbiljne infekcije. No, izvještaji iz Australije i Francuske prijavili su manji broj hospitaliziranih na JIL-u kao i kraći boravak na tom odjelu što nije u skladu sa našom kao ni sa studijom iz New Yorka (108,109). Gledajući u obzir težinu kliničke slike, u KBC-u Split, u oba promatrana razdoblja, najveći broj oboljelih, njih 622 (93,0%) imao je blagu infekciju donjih dišnih putova. Prije pandemije 9 (2,5%) dojenčadi hospitalizirano je pod slikom ozbiljne infekcije, a tijekom pandemije njihov broj porastao je na 19 (6,2%). Broj dojenčadi liječenih u JILD-u tijekom 2018. i 2019. iznosio je 7 (1,9%), a u pandemijskom razdoblju 12 (3,9%). Analizom navedenih rezultata pronađena je statistički značajna razlika u težini kliničke infekcije oboljele dojenčadi ( $P=0,014$ ) kao i razlika među dobnim skupinama oboljele dojenčadi za blagu ( $P<0,001$ ) i ozbiljnu infekciju ( $P=0,005$ ). Zanimljivo je da je tijekom COVID pandemije ozbiljna i vrlo ozbiljna infekcija bila češća u dobnj skupini 0-<28 dana u odnosu na prijepandemijsko razdoblje. Naime, broj hospitaliziranih u toj dobnj skupini porastao je sa 0 (0,0%) na 4 (50,0%) za ozbiljnu i sa 0 (0,0%) na 3 (60,0%) za vrlo ozbiljnu infekciju. Također, povećanu pojavnost ALRI unutar navedene dobne skupine pratio je i veći udio RSV pozitivnih među oboljelima. Zašto je došlo do takve pojave teško je objasniti, no moguće da je u tih pacijenata bila lošija komponenta pasivno stečene humoralne imunosti. Također, mi u našoj studiji nismo prikazali komorbiditete određene dojenčadi već samo nedonošenost kao jedan od čimbenika za razvoj težeg oblika RSV infekcije. Nije isključivo ni da je tijekom pandemijskog razdoblja bilo hospitalizirano više djece mlađe životne dobi koja su u podlozi imala neku kroničnu neurološku, plućnu ili srčanu bolest koja je mogla dovesti do pojave teže kliničke slike.

Već spomenuto istraživanje Aghae i suradnika prikazalo je i epidemiološku sliku RSV infekcije tijekom COVID pandemije. Pokazali su da je do pojave COVID pandemije RSV sezona na tom području slijedila je uobičajan obrazac pojavnosti, no s nastupom pandemije i razdoblja zatvaranja došlo je do promjena. Prvi RSV pozitivan pacijent u sezoni 2020-2021 pojavio se tek u veljači 2021 (107). Slični obrasci pojavnosti zabilježeni su i u našem istraživanju. Na Slici 8. prikazali smo histogram s incidencijom ALRI tijekom promatranog četverogodišnjeg razdoblja uz prikaz postotka RSV pozitivnih među oboljelima. Iz grafa je vidljivo da je tijekom 2018. i 2019. hospitaliziran veći broj dojenčadi u odnosu na 2020. i 2021.

godinu te da je sezonalnost RSV-a bila je u skladu s dosadašnjim uobičajenim razdobljem njegove pojavnosti od studenog do travnja. Vršak oboljevanja bio je tijekom kasne jeseni i zime u odnosu na ljetne mjesece gdje je incidencija ALRI bila niska, a postotak RSV pozitivnih 0. No, s početkom pandemije došlo je do promjene u epidemiološkoj slici i pojavnosti infekcije. Vidljiv je nagli pad oboljelih i RSV pozitivnih tijekom razdoblja zatvaranja, koji je u Hrvatskoj nastupio u dva navrata, od ožujka do sredine svibnja 2020, te od kraja studenog 2020, do početka travnja 2021. Nakon tog perioda i potpunog popuštanja epidemioloških mjera uslijedio je nagli skok oboljelih te pojava RSV pozitivne dojenčadi tijekom ljetnih mjeseci koja do sada nije bila zabilježena na području naše hemisfere.

Guitart i suradnici u svom istraživanju opisali su epidemiološke i kliničke karakteristike djece do 2 godine života koja su bila hospitalizirana pod dijagnozom akutnog bronhiolitisa. Razdiobom po spolu vidljivo je da je u oba promatrana razdoblja hospitaliziran veći broj muške djece (110). Navedeno se slaže i sa rezultatima dobivenima u našem istraživanju u kojem je tijekom pre-COVID perioda broj hospitalizirane muške dojenčadi iznosio je 217 (59,6%), a tijekom COVID pandemije 172 (56,4%). U obje studije nije pronađena statistički značajna razlika u spolu među oboljelima tijekom promatranih razdoblja ( $P>0,05$ ). Rezultati naše studije pokazali su statistički značajnu razliku u dobi u trenutku hospitalizacije kao i tjelesnoj masi i duljini ( $P<0,001$ ). Prosječna dob u trenutku hospitalizacije tijekom prijepandemijskog razdoblja iznosila je  $119,6 \pm 83,9$  dana, dok je tijekom razdoblja pandemije bila  $96,3 \pm 79,2$ . Naši rezultati ne slažu sa podacima iz studije Guitart i suradnika u kojoj je tijekom COVID pandemije zabilježen veći broj oboljelih starijih dobnih skupina, čiji je medijan dobi bio 73 (ICR 33-163) u odnosu na prijepandemijsko razdoblje gdje je medijan dobi u danima iznosio 43 (ICR 26-97), no njihova studija promatrala je populaciju do 2. godine života stoga je to mogući uzrok odstupanja (110). Slično je primjećeno i u Australiji, gdje je medijan dobi tijekom pandemije porastao na 18,4 mjeseci, dok je u periodu 2012.-2019. iznosio 7,3-12,4 mjeseci, no i njihova studija nije bila ograničena samo na dojenačku populaciju (97). U našem istraživanju tjelesna masa i duljina na dan prijema prije COVID pandemije iznosile su  $6314,7 \pm 1826,9$  g i  $62,7 \pm 7,3$  cm, a tijekom pandemije  $5661,1 \pm 1724,4$  g i  $60,1 \pm 6,4$  cm. Navedeno je prouzrokovano većim udjelom hospitalizirane dojenčadi mlađe životne dobi. Također u promatranim razdobljima nije bilo statistički značajne razlike u broju hospitalizirane nedonoščadi prema GD ( $P=0,494$ ) što se slaže i sa rezultatima iz studije Guitart i suradnika (110).

U svom istraživanju Stanley i suradnici pokazali su da majčino mlijeko ima snažne antivirusne, antibakterijske i imunomodulacijske učinke te da dojenje smanjuje stopu hospitalizacije dojenčadi oboljele od ALRI (111). U našem istraživanju prikazali smo da je upravo najveći broj oboljele dojenčadi, njih 152 (42,9%) u pre-COVID i 131 (48,34%) u COVID periodu, hranjen adaptiranim mliječnim pripravkom. Također nije bilo razlike u načinu prehrane oboljele dojenčadi između navedenih razdoblja ( $P=0,246$ ).

Premda je riječ o virusnoj infekciji u našem istraživanju zabilježena je velika primjena antibiotika koja se nije razlikovala među navedenim razdobljima ( $P=0,554$ ). Broj dojenčadi koji je tijekom 2018. i 2019. primao antibiotike iznosio je 321 (88,2%), a tijekom 2020. i 2021. bio je 271 (88,85%). Cochrane-ovi sustavni pregledi iz 2014. pokazali su da korištenje antibiotske terapije ne dovodi do kraćeg trajanja hospitalizacije i ublažavanja kliničke slike oboljelih pacijenata (112). Anna Camporesi i suradnici u svojoj studiji naveli su postotak korištenja antibiotske terapije u liječenju bronhiolitisa u tri geografske regije Italije. Gledajući sve tri regije zajedno, antibiotici su se koristili u svega 22% pacijenata oboljelih od bronhiolitisa. Postotak korištenja antibiotika značajno se razlikovao ovisno o geografskoj regiji i na jugu Italije on je iznosio 57,14%, a u sjevernim i srednjim regijama 22,22 i 10,0% (113). Postotak korištenja antibiotske terapije u spomenutom istraživanju na području Italije istraživanju manji je nego što je zabilježeno u našoj studiji. Rezultati dobiveni našim istraživanjem trebali bi upozoriti i osvijestiti zdravstvene radnike na što racionalnije propisivanje antibiotika s ciljem smanjenja antimikrobne rezistencije, ali i niza drugih toksičnih učinaka na organizam što antibiotsko liječenje nosi sa sobom.

Loconsole i suradnici u svom istraživanju promatrali su epidemiološke i demografske karakteristike djece oboljele od RSV infekcije u razdoblju od kolovoza 2021. do prosinca 2021. Rezultati njihova istraživanja pokazali su da je prosječna duljina boravka u bolnici iznosila 6 dana što je manje nego u našem istraživanju (114). Naša studija, tijekom COVID perioda, zabilježila je statistički značajnu razliku u duljini boravka u bolnici ( $P<0,001$ ) kao što je navedeno i u studiji Rabia Aghae i suradnika (107). U KBC-u Split u pre-COVID razdoblju prosječna duljina hospitalizacije oboljele dojenčadi iznosila je  $5,99 \pm 3,60$  dana, a za vrijeme pandemije  $6,97 \pm 4,19$  dana što je i više nego u New Yorku gdje je zabilježen porast sa 3 na 4 dana (107). Navedeni porast u trajanju hospitalizacije možemo prepisati težoj kliničkoj slici, koja je zabilježena tijekom pandemije, kao i većem broja oboljelih mlađe životne dobi.

Unatoč tome što je naša studija donijela neke nove informacije o razlici u kliničkim i epidemiološkim obilježjima ALRI u dojenačkoj dobi, moramo biti svjesni njenih ograničenja. Jedno od njih je veličina promatrane populacije koja je u našem slučaju podrazumijevala samo djecu dojenačke dobi. Kako bismo bolje razumjeli učinak pandemije na učestalost ALRI promatranu populaciju trebalo bi proširiti do dobi druge ili pete godine života. U našem istraživanju promatrali smo samo RSV koji je jedan od najvažnijih uzročnika ALRI, nipoštoje i brojni drugi virusi koji mogu dovesti do slične kliničke slike. U sljedećim studijama, zbog boljeg praćenja epidemioloških karakteristika navedenih infekcija, trebali bi uključiti i podatke o rezultatima testiranja na druge respiratorne viruse poput adenovirusa, virusa influence A i B kao i virusa SARS-CoV-2 na čije je širenje značajno utjecalo pandemijsko razdoblje. Kako bi pobliže opisali kliničke karakteristike bolesnika, uz podjelu na težinu kliničke slike, vrijedni bi nam bili i podaci poput apneje i cijanoze u trenutku hospitalizacije, auskultacijskom nalazu nad plućima te rektalnoj temperaturi koji su u medicinskoj dokumentaciji loše zabilježeni jer su anamneze pisane od strane različitih osoba. Također, mogli bismo prikazati i najčešće komorbiditete oboljelih, ponajprije nedonoščadi, koji mogu utjecati na težinu infekcije. Ovim bismo mogli procijeniti da li je veći broj oboljele djece uzrokovan većem broju djece sa komorbiditetima tijekom COVID perioda.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Pandemija bolesti COVID–19, koja je bila obilježena strogim epidemiološkim mjerama, dovela je do pada incidencije ALRI u dojenačkoj dobi.
2. Razdoblje zatvaranja i stroge epidemiološke mjere rezultirale su promjenom sezonalnosti RSV-a i porasta broja oboljelih tijekom proljetnih i ljetnih mjeseci 2021.
3. Tijekom 2020. i 2021. došlo je do porasta u testiranju dojenčadi na RSV.
4. Ukupan broj RSV pozitivne dojenčadi nije se značajno promijenio,
5. Muška dojenčad imaju veći rizik za obolijevanje u oba promatrana razdoblja.
6. Tijekom pandemije klinička slika akutne infekcije donjih dišnih puteva bila je teža u odnosu na pre-COVID razdoblje.
7. Najviše oboljelih bilo je unutar dobne skupine od 28 dana - <3 mjeseci tijekom prijepandemijskog i pandemijskog razdoblja.
8. U COVID periodu došlo je do porasta broj oboljelih i pozitivnih u dobnoj skupini 0- <28 dana.
9. Nije bilo razlike u načinu prehrane bolesnika te ih je najviše konzumiralo adaptirani mliječni pripravak.
10. U više od 85% ispitanika zabilježeno je korištenje antibiotske terapije te se navedeno nije razlikovalo između pre-COVID i COVID perioda.
11. Duljina trajanja hospitalizacije duža je tijekom COVID pandemije.

## **7. LITERATURA**



1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: Implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:469–74.
2. Mardešić D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 764–813.
3. Bruce CS, Hoare C, Mukherjee A, Paul SP. Managing acute respiratory tract infections in children. *Br J Nurs.* 2017;26:602–9.
4. Kuzman I. Akutna respiratorna bolest. U: Begovac J i sur. *Klinička infektologija.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 106–10.
5. Lepur D. Respiratorne infekcije. U: Lepur D i sur. *Infektologija.* Naknada Slap; 2018. str. 115–37.
6. Rohilla A, Sharma V, Kumar S. UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION: AN OVERVIEW. *Int J Curr Pharm Res.* 2013;5:1–3.
7. Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S6–10.
8. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J i sur. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e47–57.
9. Chang AB, Chang CC, O'Grady K, Torzillo PJ. Lower respiratory tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:1303-21
10. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. THE TUCSON CHILDREN'S RESPIRATORY STUDY. *Am J Epidemiol.* 1989; 129: 1232–46.
11. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011;377:1264–75.
12. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5:010408.
13. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr.* 1986;108:635–46.

14. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774–93.
15. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive Epidemiological Features of Bronchiolitis in a Population-Based Cohort. *Pediatrics*. 2008;122:1196–203.
16. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:23.
17. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis and bronchitis. U: Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE i sur. *Nelson textbook of pediatrics*. 20. izdanje, Philadelphia, Elsevier; 2016. str. 2044 –48.
18. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. [citirano 24. travnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
19. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG i sur. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7:25.
20. Popovsky EY, Florin TA. Community-Acquired Pneumonia in Childhood. U: Janes S. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Elsevier; 2022; str.119–31.
21. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 24. travnja 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536940/>
22. Blount RE , Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92:544–49.
23. Chanock R, Roizman B, Myers R. RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORZYA AGENT (CCA) I. ISOLATION, PROPERTIES AND CHARACTERIZATION. *Am J Hyg*. 1957; 66:281–90.
24. Collins PL, Graham BS. Viral and Host Factors in Human Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *J Virol*. 2008;82:2040–55.

25. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ i sur. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399:2047–64.
26. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:331–79.
27. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr. Rev*. 2014;35:519–30.
28. Huang YT, Collins PL, Wertz GW. Characterization of the 10 proteins of human respiratory syncytial virus: Identification of a fourth envelope-associated protein. *Virus Res*. 1985;2:157–73.
29. Carter SD, Dent KC, Atkins E, Foster TL, Verow M, Gorny P i sur. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. *FEBS Lett*. 2010;584:2786–90.
30. Hendry RM, Talis AL, Godfrey E, Anderson LJ, Fernie BF, McIntosh K. Concurrent Circulation of Antigenically Distinct Strains of Respiratory Syncytial Virus During Community Outbreaks. *J Infect Dis*. 1986;153:291–7.
31. Johnson TR, Graham BS. Contribution of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S46–57.
32. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1717.
33. Agoti CN, Mwihuri AG, Sande CJ, Onyango CO, Medley GF, Cane PA i sur. Genetic Relatedness of Infecting and Reinfected Respiratory Syncytial Virus Strains Identified in a Birth Cohort From Rural Kenya. *J Infect Dis*. 2012;206:1532–41.
34. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect*. 2005;133:279–89.

35. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA i sur. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A AND B Among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:808–10.
36. Hornsleth A, Klug B, Nir M i sur. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1114–21.
37. McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:815–19.
38. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M i sur. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021;47:198.
39. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P i sur. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect.* 2007 Oct;135:1077–90.
40. Tabain I, Paramiksovirusi i virus rubeole. U: Tonkić M, Dobec M, urednici. *Jawetz, Melnick i Adelberg Medicinska mikrobiologija.* Prvo izdanje. 2015. str. 591–612.
41. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr.* 2003;143:S112–7.
42. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *The Lancet.* 2017;389:211–24.
43. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J, Božinović D, urednici. *Infektologija.* 1. izdanje. Zagreb: Profil; 2006. str. 471–77.
44. Roglić S. Bronhiolitis. U: Begovac J i sur. *Klinička infektologija.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 138–41.
45. Roglić S. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J i sur. *Klinička infektologija.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 522–24.
46. Zhou Y, Tong L, Li M, Wang Y, Li L, Yang D i sur. Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Front Pediatr.* 2021;9:649003.
47. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2015;1960-63.

48. Prendergast C, Papenburg J. Rapid antigen–based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol.* 2013;8:435–44.
49. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2012;97:827–30.
50. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD001266.
51. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD004878.
52. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, and Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med.* 1991;325:24–9.
53. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R i sur. Azithromycin Therapy in Hospitalized Infants with Acute Bronchiolitis is Not Associated with Better Clinical Outcomes: A Randomized, Double–Blinded, and Placebo–Controlled Clinical Trial. *J Pediatr.* 2012;161:1104–8.
54. Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L i sur. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? *Int J Mol Sci.* 2021;22:3703.
55. Gastaldi A, Donà D, Barbieri E, Giaquinto C, Bont LJ, Baraldi E. COVID–19 Lesson for Respiratory Syncytial Virus (RSV): Hygiene Works. *Children.* 2021;8:1144.
56. Soto JA, Gálvez NMS, Pacheco GA, Bueno SM, Kalergis AM. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Mol Med.* 2020;26:35.
57. Mejias A, Garcia–Maurino C, Rodriguez–Fernandez R, Peeples ME, Ramilo O. Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine.* 2017;35:496–502.
58. The IMpact–RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High–risk Infants. *Pediatrics.* 1998;102:531–7.

59. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998;102:1211–1216.
60. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV–IGIV. *Pediatrics*. 1998;102:1211–6.
61. RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap [Internet]. [citirano 23. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-IVB-17.12>
62. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J i sur. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33.
63. COVID–19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citirano 23. svibnja]. Dostupno na: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
64. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID–19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91–8.
65. Ruggiero A, Attinà G, Chiaretti A. Additional hypotheses about why COVID-19 is milder in children than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109:1690.
66. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin–Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020;323:2427.
67. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID–19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38:1-9.
68. Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1892–9.
69. D’Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26:832–4.
70. Cattalini, M., Taddio, A., Bracaglia, C i sur. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021;47:24.

71. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110:914–21.
72. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J i sur. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93:1057–69.
73. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan AV. Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) in Children – What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr.* 2020;57:435–42.
74. Panda P, Sharawat I, Natarajan V, Bhakat R, Panda P, Dawman L. COVID–19 treatment in children: A systematic review and meta–analysis. *J Fam Med Prim Care.* 2021;10:3292.
75. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI i sur. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:653–61.
76. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S i sur. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174:882.
77. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:355–68.
78. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID–19? *Arch Dis Child.* 2022;107:e1.
79. WHO Director–General’s opening remarks at the media briefing on COVID–19 – 11 March 2020 [Internet]. [citirano 23. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19—11-march-2020>
80. Di Mattia GD, Nenna R, Mancino E i sur. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatric Pulmology.* 2021;56:3106-9.
81. Olsen SJ, ziz–Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF i sur. Decreased Influenza Activity During the COVID–19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. 2020;69:5.

82. Calderaro A, De Conto F, Buttrini M, Piccolo G, Montecchini S, Maccari C i sur. Human respiratory viruses, including SARS–CoV–2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int J Infect Dis.* 2021;102:79–84.
83. Sherman AC, Babiker A, Sieben AJ, Pyden A, Steinberg J, Kraft CS i sur. The Effect of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS–CoV–2) Mitigation Strategies on Seasonal Respiratory Viruses: A Tale of 2 Large Metropolitan Centers in the United States, *Clin Infect Dis.* 2021;39:5.
84. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen–Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID–19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:5.
85. Van Brusselen D, De Troeyer K, ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S i sur. Bronchiolitis in COVID–19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180:1969–73.
86. Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T i sur. COVID–19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:e42–3.
87. Haapanen M, Renko M, Artama M, Kuitunen I. The impact of the lockdown and the re–opening of schools and day cares on the epidemiology of SARS–CoV–2 and other respiratory infections in children – A nationwide register study in Finland. *E Clinical Medicine.* 2021;34:100807.
88. Zheng X, Song Z, Li Y, Zhang J, Wang XL. Possible interference between seasonal epidemics of influenza and other respiratory viruses in Hong Kong, 2014–2017. *BMC Infect Dis.* 2017;17:772.
89. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS–CoV–2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *J Infect.* 2020;81:966–72.
90. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, Oliveto G, Viscido A, Petrarca L, La Regina DP, Mancino E, Di Mattia G, Villani A, Midulla F. First COVID–19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr.* 2022;00:1–5.
91. Poole S, Brendish NJ, Tanner AR, Clark TW. Physical distancing in schools for SARS–CoV–2 and the resurgence of rhinovirus. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e92–3.



92. Winther B, McCue K, Ashe K, Rubino JR, Hendley JO. Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. *J Med Virol.* 2007;79:1606–10.
93. Savolainen–Kopra C, Korpela T, Simonen–Tikka ML, Amiryousefi A, Ziegler T, Roivainen M i sur. Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus–hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *J Med Virol.* 2012 ;84:543–7.
94. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP i sur. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020;26:676–80.
95. Seemungal T, Harper–Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S i sur. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1618–23.
96. Madhi SA, Venter M, Madhi A, Petersen K, Klugman KP. Differing manifestations of respiratory syncytial virus–associated severe lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1–infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:164-70.
97. Foley DA, Yeoh DK, Minney–Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e2829–30.
98. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID–19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:30547–53.
99. Eick A, Karron R, Shaw J, Thumar B, Reid R, Santosham M i sur. The Role of Neutralizing Antibodies in Protection of American Indian Infants Against Respiratory Syncytial Virus Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:207–12.
100. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Agerskov K, Meakins T, Aaby P i sur. Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:398–403.

101. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98:708–15.
102. Lamprecht CL, Krause HE, Mufson MA. Role of Maternal Antibody in Pneumonia and Bronchiolitis Due to Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis*. 1976;134:211–7.
103. Trenholme A, Webb R, Lawrence S, Arrol S, Taylor S, Ameratunga S i sur. COVID-19 and Infant Hospitalizations for Seasonal Respiratory Virus Infections, New Zealand, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:641–3.
104. Stera G, Pierantoni L, Masetti R, Leardini D, Biagi C, Buonsenso D i sur. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Bronchiolitis Hospitalizations: The Experience of an Italian Tertiary Center. *Children*. 2021;8:556.
105. Tabain I, Vilibić-Čavlek T, Jelić V, Mlinarić-Galinović G. EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE INFEKCIJA RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM U ZAGREBU TIJEKOM DVIJU UZASTOPNIH ZIMSKIH SEZONA. *Acta Med Croat*. 2017;71: 115-9.
106. Reicherz F, Xu RY, Abu-Raya B, Majdoubi A, Michalski C, Golding L i sur. Waning Immunity Against Respiratory Syncytial Virus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis*. 2022;jiac192.
107. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021;148:e2021052089.
108. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P i sur. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Nov;40:2389–95.
109. Saravanos GL, Hu N, Homaira N, Muscatello DJ, Jaffe A, Bartlett AW i sur. RSV Epidemiology in Australia Before and During COVID-19. *Pediatrics*. 2022 Feb 1;149:e2021053537.
110. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alexandre C i sur. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2022, 22:84.
111. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess*. 2007;1–186.

112. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;:CD005189

113. Camporesi A, Morello R, Ferro V, Pierantoni L, Rocca A, Lanari M i sur. Epidemiology, Microbiology and Severity of Bronchiolitis in the First Post-Lockdown Cold Season in Three Different Geographical Areas in Italy: A Prospective, Observational Study. *Children (Basel).* 2022;9:491.

114. Loconsole D, Centrone F, Rizzo C, Caselli D, Orlandi A, Cardinale F i sur. Out-of-Season Epidemic of Respiratory Syncytial Virus during the COVID-19 Pandemic: The High Burden of Child Hospitalization in an Academic Hospital in Southern Italy in 2021. *Children.* 2022;9:848.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je prikazati karakteristike dojenčadi oboljele od akutne infekcije dišnog sustava (ALRI) u razdoblju prije i tijekom COVID pandemije.

**Materijali i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem je uključena sva dojenčad liječena u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. pod dijagnozom ALRI. Prikazali smo ukupan broj oboljelih, broj RSV testiranih, broj RSV pozitivnih, težinu kliničke slike, epidemiološku sliku pojavnosti ALRI i RSV-a, demografske karakteristike, način prehrane dojenčadi, korištenje antibiotske terapije i duljinu trajanja hospitalizacije.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 669 pacijenta od kojih je 364 (54,4%) hospitalizirano prije, a 305 (45,6%) tijekom COVID pandemije. Između promatranih razdoblja utvrdili smo statistički značajnu razliku u dobnim skupina oboljelih ( $P < 0,001$ ). Tijekom pandemije broj RSV testirane dojenčadi iznosio je 277 (90,8%), a u pre-COVID periodu 271 (74,4%). Broj RSV pozitivne djece iznosio je 136 (50,2%) za prijepandemijski i 126 (45,5%) za pandemijski period. Između navedenih razdoblja pronađena je statistički značajna razlika u broju RSV testirane ( $P < 0,001$ ), ali ne i RSV pozitivne dojenčadi ( $P = 0,240$ ). U oba razdoblja najveći broj djece prezentirao se kliničkom slikom blage infekcije, no tijekom pandemije zabilježili smo porast broja hospitaliziranih zbog ozbiljne i vrlo ozbiljne infekcije. Analizom je utvrđena statistički značajna razlika u težini kliničke slike oboljele dojenčadi ( $P = 0,014$ ). Također, pandemija SARS-CoV-2 i stroge epidemiološke mjere dovele su do pada incidencije ALRI kao i promjene sezonalnosti RSV-a. Razdiobom po spolu utvrđena je veća stopa hospitalizacije muške dojenčadi, njih 217 (59,6%) u pre-COVID i 172 (56,4%) u COVID periodu. Prosječna duljina trajanja hospitalizacije iznosila je  $5,99 \pm 3,6$  dana u prijepandemijskom, a  $6,97 \pm 4,19$  u pandemijskom razdoblju. Pronađena je statistički značajna razlika u duljini trajanja hospitalizacije oboljele dojenčadi ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Provođenje strogih epidemioloških mjera i razdoblje zatvaranja utjecalo je na promjenu sezonalnosti RSV kao jednog od najčešćeg uzročnika ALRI u djece. U našem istraživanju zabilježen je pad broja hospitaliziranih, kašnjenje sezone RSV-a te pojava RSV pozitivne dojenčadi u razdoblju ljetnih i ranih jesenskih mjeseci. Također, klinička slika oboljele dojenčadi u razdoblju pandemije bila je teža što se očitovalo i na dulje trajanje hospitalizacije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of infants hospitalized because of acute lower respiratory infections in the Department of Pediatrics, University Hospital of Split before and during COVID pandemic.

**Objectives:** The aim of this study was to present demographic and clinical characteristics of infants hospitalized because of ALRI before and during COVID pandemic.

**Subjects and methods:** A retrospective study was conducted in which we included hospitalized infants with diagnosis of ALRI treated in Department of Pediatrics, University Hospital of Split in period from January 1<sup>st</sup> 2018 to December 31<sup>st</sup> 2021. We analyzed: total number of ALRI, number of RSV tested and RSV positive, severity of infection, epidemiological picture of all ALRI and RSV, demographic characteristics (sex, GA, birth weight and height, number of preterm infants by GA, age, weight and height in time of hospitalization), diet, antibiotics used in treatment and length of hospitalization.

**Results:** The study included 669 patients, out of whom 364 (54.4%) were hospitalized during pre-pandemic and 305 (45.6%) during pandemic period. We found statistically significant difference between age groups among hospitalized with these two periods ( $P < 0.001$ ). The number of RSV tested infants was 277 (90.8%) during pandemic and 271 (74.4%) in pre-COVID period. The number of RSV positive was 136 (50.3%) in pre-pandemic and 126 (45.6%) in pandemic period. A statistically significant difference was found in total number RSV tested ( $P < 0.001$ ) but not RSV positive ( $P = 0.240$ ). In both periods, most children had mild infection, but during pandemic there was increase in number of infants with diagnose severe or very severe illness. A statistically significant difference was found in severity of infection ( $P = 0.014$ ). Also, pandemic of SARS-CoV-2 and epidemiological measures led to a decline in incidence of ALRI as well as changes in the seasonality of RSV. The length of hospitalization before pandemic was  $5.99 \pm 3.60$  and during pandemic  $6.97 \pm 4.19$  days. A statistically significant difference in length of hospitalization between these two period was found ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Implementation of strict epidemiological measures and lockdown changed the seasonality of RSV as one of the most common causes of ALRI in children. In our research there was decrease in number of hospitalized, delayed RSV season and the occurrence of RSV positive infants in summer and early autumn months. Also during pandemic there was higher number of infants with clinical presentation of severe and very severe infection which is in correlation with longer duration of hospitalization.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OPĆI PODATCI**

**Ime i prezime:** Dina Mrčela

**Datum rođenja:** 3. svibnja 1997.

**Mjesto rođenja:** Split

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Vrlička 8, Split, Hrvatska

## **ŠKOLOVANJE**

2004. – 2012. Osnovna škola „Brda“, Split

2012. – 2016. IV. gimnazija Marko Marulić Split

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **JEZICI**

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju (2020.-2022.)

Demonstratorica na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (ak.godina 2021./2022.)

Demonstratorica na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju (2019.-2022.)

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine (2020.-2022.)

Članica vodstva Crowsic Split (2019.-2020.)

Član uredništva Glasnika Medicinskog fakulteta (2019.-2022.)

## **STRUČNA PRAKSA**

Rujan 2021., Ospedale San Raffaele, Milano- endokrinologija i dijabetologija; onkologija

## **ZNANSTVENA AKTIVNOST**

Vucemilović H, Pavičić Perković S, Vlastelica Munivrana I, Ančić Bočina N, Stojanović Stipić S, Mrčela D. Pediatric polytrauma with massive transfusion and secondary extremity compartment syndrome. Eur J Anaesthesiol. 2021;38:178.