

# Incidencija orhidektomije u djece s akutnom torzijom testisa tijekom pandemije COVID-19 : retrospektivna multicentrična studija

---

**Milanović, Karla**

**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:171:345388>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Milanović**

**INCIDENCIJA ORHIDEKTOMIJE U DJECE S AKUTNOM TORZIJOM TESTISA  
TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19: RETROSPEKTIVNA MULTICENTRIČNA  
STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1.	Anatomija .....	2
1.1.1.	<i>Testis</i> .....	2
1.1.2.	<i>Epididimis</i> .....	3
1.1.3.	Sjemenovod .....	3
1.1.4.	<i>Funiculus spermaticus</i> .....	3
1.2.	Embriologija testisa .....	4
1.3.	Spuštanje sjemenika .....	4
1.4.	Akutna torzija testisa .....	5
1.4.1.	Epidemiologija .....	5
1.4.2.	Patogeneza .....	5
1.4.3.	Patologija .....	6
1.4.4.	Torzija testikularnih privjesaka .....	6
1.4.5.	Kronična intermitentna torzija .....	7
1.4.6.	Klinička slika .....	7
1.4.7.	Diferencijalna dijagnoza .....	8
1.4.8.	Dijagnoza .....	8
1.4.9.	Komplikacije torzije testisa .....	9
1.4.10.	Liječenje .....	10
1.4.11.	Prognoza .....	11
1.4.12.	Posebni oblici akutnoga skrotuma .....	11
1.5.	Coronavirusi .....	12
1.6.	Etiologija SARS-CoV-2 .....	13
1.7.	Epidemiologija SARS-CoV-2 .....	15
1.8.	Patogeneza COVID-19 .....	15
1.9.	Kliničke karakteristike COVID-19 .....	16

1.10.	Dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije .....	17
1.10.1.	Izoliranje virusne nukleinske kiseline (PCR) .....	17
1.10.2.	Brzi antigeni test.....	17
1.10.3.	Serološki testovi .....	18
1.11.	Prevenција SARS-CoV-2 infekcije.....	18
1.11.1.	Osobne mjere zaštite .....	18
1.11.2.	Cijepljenje .....	19
1.12.	Liječenje .....	20
1.12.1.	Antivirusna i antibiotska terapija .....	21
1.12.2.	Imunomodulatorna terapija .....	21
1.12.3.	Stanična terapija .....	22
1.13.	Post-COVID-19.....	22
1.14.	Utjecaj pandemije na dijagnozu i liječenje non-COVID-19 bolesti.....	23
1.15.	Utjecaj pandemije na dijagnostiku i liječenje akutne torzije testisa.....	23
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	25
3.	ISPITANICI I METODE .....	27
3.1.	Ispitanici .....	28
3.2.	Organizacija studije .....	28
3.3.	Mjesto studije .....	28
3.4.	Metode prikupljanja i obrade podataka .....	28
3.4.1.	Mjere ishoda .....	28
3.4.2.	Statistička obrada podataka .....	29
3.5.	Protokol istraživanja.....	29
3.6.	Etička načela.....	29
3.7.	Operacijski zahvat i poslijeoperacijsko praćenje .....	29
4.	REZULTATI .....	31
4.1.	Karakteristike istraživanja.....	32

4.2.	Analiza rezultata.....	32
5.	RASPRAVA.....	36
6.	ZAKLJUČCI.....	40
7.	LITERATURA.....	42
8.	SAŽETAK.....	52
9.	SUMMARY.....	54

*Želim zahvaliti mentoru, izv. prof. dr. sc. Zenonu Pogoreliću, na izdvojenome vremenu, strpljenju, trudu i stručnim savjetima tijekom ovoga završnog poglavlja studiranja.*

*Veliko hvala i svim mojim bližnjima na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koje su mi pružili ovih šest godina moga života.*

## **POPIS KRATICA**

**ACE2** – Angiotensin converting enzyme-2

**ARDS** – Acute respiratory distress syndrome

**BatCoV** – Bat coronavirus

**COVID-19** – Coronavirus disease 2019

**CRP** – C-reaktivni protein

**CT** – Kompjutorizirana tomografija

**FDA** – Food and drug administration

**FFP2** – Filtering facepiece 2

**FFP3** – Filtering facepiece 3

**IgG** – Imunoglobulin G

**IgM** - Imunoglobulin M

**IL-1** – Interleukin 1

**IL-6** – Interleukin 6

**IQR** – Interkvartilni raspon

**JAK** – Janus kinaze

**mAb** – Monoklonalno protutijelo

**MERS-CoV** – Middle east respiratory syndrome coronavirus

**MIS-C** – Multisistemiški upalni sindrom u djece

**MR** – Magnetska rezonanca

**mRNA** – Glasnička ribonukleinska kiselina

**NAAT** – Nucleic acid amplification test

**NIV** – Neinvazivna ventilacija

**PEG** – Polietilen glikol

**PV** – Protrombinsko vrijeme

**RBD** – Receptor binding domain

**RNA** – Ribonukleinska kiselina

**RT-PCR** – Realtime polymerase chain reaction

**SARS-CoV** – Severe acute respiratory syndrome coronavirus

**SARS-CoV-2** – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**SD** – Standardna devijacija

**SE** – Sedimentacija eritrocita

**SRY** – Sex-determining region Y

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**Tc-99m** – Tehnecij 99m

**TNF- $\alpha$**  – Tumornekrotizirajući faktor  $\alpha$

**UZV** – Ultrazvuk

**$\beta$ -CoV** –  $\beta$  coronavirus

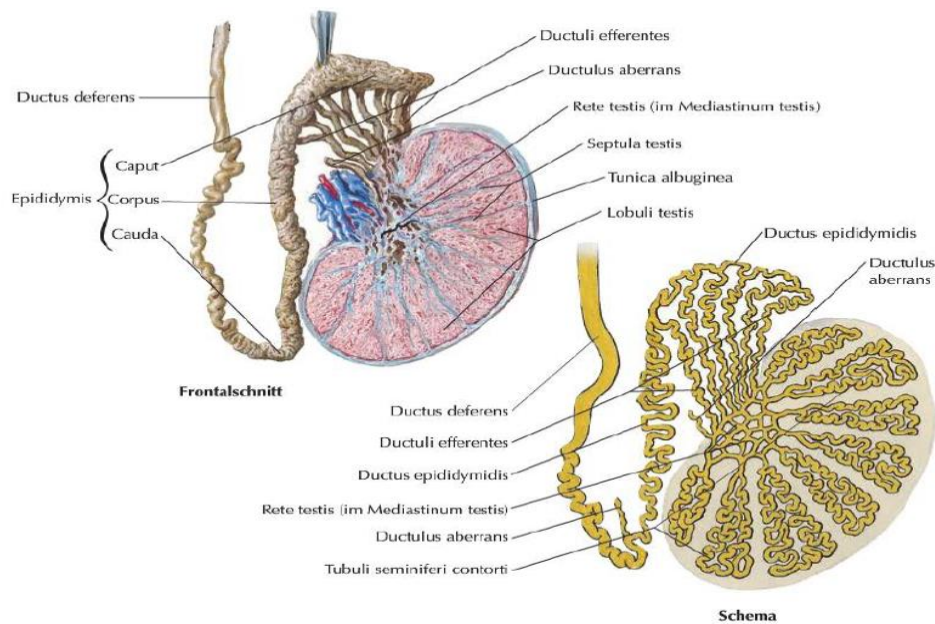


## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija

### 1.1.1. Testis

*Testis* (sjemenik) je parna muška spolna žlijezda smještena u skrotumu. Veličina testisa iznosi 4 – 5 cm (1). U tom organu umnažaju se i sazrijevaju spermiji, te luče muški spolni hormoni. Razlikujemo dva kraja, dvije strane i dva ruba testisa. *Extremitas superior* (gornji rub) prekriven je početnim dijelom pasjemenika, za taj rub ponekad je pričvršćen *appendix testis* (hydatida Morgagni) koji predstavlja ostatke Mullerova kanala. *Appendix testis* pojavljuje se u 76 – 83% testisa (2). *Extremitas inferior* (donji rub) pričvršćen je za skrotum. *Facies lateralis* strana je testisa okrenuta prema natrag i dolje, a *facies medialis* prema naprijed i gore. Rubovi testisa su *margo anterior* i *margo posterior*, kroz koji u testis ulaze živci i krvne žile. Sjemenik je obavijen s nekolicinom ovojnica i njihovih listova. Površnja, koja se naziva *tunica vaginalis testis*, ima dva lista: *lamina visceralis* i *lamina parietalis*. Ispod vaginalne ovojnice se nalazi vezivna, *tunica albuginea*. Njezin dublji sloj s krvnim žilama zove se *tunica vasculosa*. Dio vezivne ovojnice koji pokriva stražnju stranu sjemenika nazivamo *mediastinum testis*, a on predstavlja ishodište za pregrade (*septula testis*) koje žlijezdu dijele na režnjeve (*lobuli testis*). Unutar režnjića nalaze se *tubuli seminiferi contorti*, zavijeni kanalići u kojima nastaju spermiji. Nekoliko zavijenih kanalića spaja se u jedan ravni, *tubulus seminiferus rectus*, koji predstavlja početak izvodnog sustava sjemenika. Dolaskom u prethodno spomenuto područje medijastinuma ravni kanalići čine mrežu rete testis, a ona se pak nastavlja u 6 do 12 izvodnih kanalića, *ductuli efferentes testis* kojima spermiji dolaze do pasjemenika (Slika 1). Krvnu opskrbu testisa osiguravaju desna i lijeva *a. testicularis*, ogranci abdominalne aorte. Prolaze kroz ingvinalni kanal kao dio sjemenskog snopa (*funiculus spermaticus*) te na testis pristupaju u predjelu medijastinuma. Svaka *a. testicularis* u testisu anastomozira s *a. ductus deferentis* i *a. cremasterica*. Grananjem u području *tunicae vasculosae* nastaju ogranci krvnih žila koji opskrbljuju kanaliće testisa. Venski splet testisa, *plexus pampiniformis* također je dio sjemenskog snopa. Venska krv spleta svake strane u konačnici se ulijeva u desnu odnosno lijevu *v. testicularis*. Postoje individualne varijacije u anatomiji krvnih žila. Anatomske varijacije arterija i vena češće su pronađene na lijevoj strani (3).



**Slika 1.** Anatomija testisa, epididimisa i sjemenovoda. Preuzeto iz „Interactive Atlas of Human Anatomy“ by Franck Netter

### 1.1.2. Epididimis

*Epididimis* se sastoji od glave (*caput epididymidis*), tijela (*corpus epididymidis*) i repa (*cauda epididymidis*). Glavu čine režnjići koji predstavljaju nastavak izvodnih kanala *ductuli efferentes*. Tijelo pasjemenika je zavijena cijev u kojoj dozrijevaju spermiji, a rep je završni dio na koji se nastavlja sjemenovod.

### 1.1.3. Sjemenovod

*Ductus deferens* predstavlja nastavak pasjemenika te seže do baze prostate, a tada se nastavlja u *ductus ejaculatorius*. Razlikuju se četiri dijela sjemenovoda. *Pars scrotalis* dio je pozicioniran uz epididimis i testis, *pars funicularis* nalazi se u sjemenskom snopu, *pars inguinalis* prolazi kroz ingvinalni kanal i *pars pelvica*, dio pasjemenika u maloj zdjelici. Oba sjemenovoda završavaju na bazi prostate proširenjem – *ampulla ductus deferentis*.

### 1.1.4. Funiculus spermaticus

Sjemenski snopić je struktura kroz koju prolaze krvne žile (*a. testicularis*, pampiniformni pleksus), živci i *ductus deferens*. *Funiculus spermaticus* ovijen je istim ovojnicaama kao i testisi, što je posljedica spuštanja testisa iz trbušne šupljine kroz ingvinalni kanal. *Fascia spermatica externa* najpovršnija je i predstavlja izbočenje *m. obliquus externus abdominis*. Slijedi *m.*

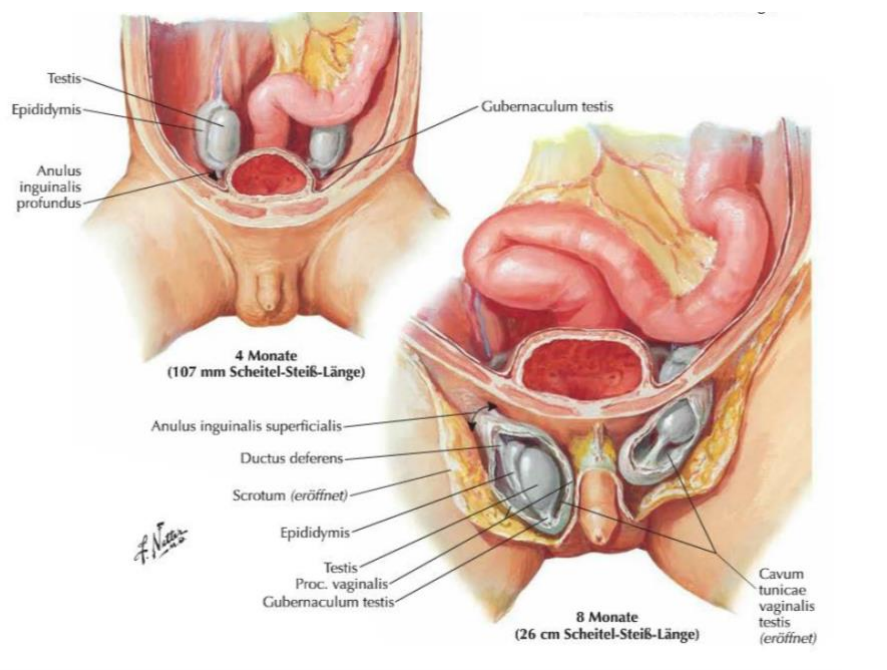
*cremaster* koji potječe od *m. obliquus internus abdominis*. *Fascia spermatica interna* nastavak je transversalne fascije trbušne stijenke i naslanja se na tunicu vaginalis testis.

## 1.2. Embriologija testisa

Genetski spol embrija određen je u vrijeme oplodnje postojanjem Y kromosoma, ali su u prvih 6 tjedana razvoja XY i XX embriji identični. Nakon toga dolazi do indukcije SRY (engl. *sex-determining region Y*) gena čime započinje diferencijacija spola (4). Naime, na Y kromosomu nalazi se SRY gen, *testis* determinirajući gen, čiji produkti usmjeravaju razvoj primitivnih gonada u muške. Prvotni oblik spolnih žlijezda su spolni nabori nastali proliferacijom epitela i zgušnjavanjem mezenhima. Na početku u spolnim naborima nema primitivnih spolnih stanica već one naseljavaju epitel žlijezda u šestom tjednu razvoja. Tijekom dolaska spolnih prastanica, epitel urasta u mezenhim spolnog nabora, te se formira primitivni spolni tračak koji je još uvijek indiferentna spolna žlijezda. Dolaskom spolnih stanica do spolnih nabora inducira se razvoj u jajnik ili *testis*. Spolne prastanice genetski muškog spola sadržavaju kromosome XY te pod utjecajem SRY gena primitivni spolni tračci proliferiraju i nastaju tračci testisa, koji u pubertetu postaju prohodni sjemenski kanalići. U ovoj razvojnoj fazi tračci *testisa* sačinjeni su od spolnih prastanica i Sertolijevih stanica. Leydigove stanice razvijaju se iz mezenhima spolnog nabora, a u 8. tjednu počinju lučiti testosteron (5). Pod utjecajem testosterona diferenciraju se vanjski spolni organi. Daljnjim razvojem formira se *tunica albuginea testis*. *Ductuli efferentes* nastaju od kanalića mezonefrosa. Od Wolffova kanala razvijaju se pasjemenik i sjemenovod. Rudimentarni ostatak Wolffova kanala čini *appendix epididymis*. Mullerov kanal u muškaraca regredira, a od njega može zaostati rudimentarni *appendix testis*.

## 1.3. Spuštanje sjemenika

*Descensus testis* podrazumijeva spuštanje žlijezde iz lumbalne regije u skrotalnu vreću. Naime, za donji pol testisa pričvršćena je vezivna spona, *gubernaculum testis*, koja kaudalno završava na mjestu unutarnjeg preponskog otvora. Na toj lokaciji izbočuje se peritonej i čini *processus vaginalis peritonei*. Gubernakulum dalje potiskuje *processus vaginalis peritonei* kroz vanjski i unutarnji kosi trbušni mišić i transversalnu fasciju, te formira ingvinalni kanal (Slika 2). Spuštanje se odvija u dvije faze: intraabdominalna, između 10. i 15. tjedna trudnoće i ingvinoskrotalna, između 25. i 35. tjedna (6). U većine novorođenčadi testisi se nalaze u skrotumu prije rođenja, a *processus vaginalis* normalno obliterira u prvoj godini života. No, ukoliko se testisi ne spuste do rođenja, radi se o kriptorhizmu.



**Slika 2.** *Descensus testis*. Preuzeto iz „Interactive Atlas of Human Anatomy“ by Franck Netter

#### 1.4. Akutna torzija testisa

Torzija testisa je medicinska hitnoća koja nastaje kada se testis rotira oko uzdužne osi što rezultira opstrukcijom protoka krvi i ishemijom (7). Stoga je ispravniji naziv torzija sjemenskoga snopa. S obzirom na to da je ovo potencijalno reverzibilno stanje, treba ga što prije prepoznati i liječiti kako bi se izbjegao neželjeni ishod – orhidektomija.

##### 1.4.1. Epidemiologija

Incidencija torzije testisa je 1: 4000 muškaraca u dobi do 25 godina (8). U dječjoj populaciji postoje dva perioda vršne pojavnosti torzije testisa: u prvoj godini života te oko 13. godine (9). Nešto češće zahvaćen je lijevi testis (8). Torzija se može dogoditi i u djece s kriptorhizmom. Incidencija kriptorhizma prisutna pri porodu iznosi 2 – 8% (10). S druge strane, u djece koja su napunila godinu dana i odraslih pojava kriptorhizma je 0,8 – 1% (11). U usporedbi s normalno spuštenim testisima kriptorhični testisi imaju 10 puta veći rizik za razvoj torzije testisa (8, 12).

##### 1.4.2. Patogeneza

Torzija se uglavnom javlja zbog nekih podležećih anatomskih poremećaja kao što su široka *tunica vaginalis testis*, izostanak stražnjeg sidrenja gubernakuluma i insuficijencija *ligamentum scrotale testis*. Ovi čimbenici omogućavaju pretjeranu slobodu kretanja testisa unutar njegovih

ovojnica i time povećavaju vjerojatnost nastanka torzije. Jedan od češćih deformiteta povezanih s torzijom testisa je „*bell clapper*“ fenomen, za koji je u nekim studijama dokazano da se pojavljuje bilateralno u čak 78% slučajeva (13). *Bell clapper* fenomen je najbolje definiran kao potpuno ulaganje testisa, epididimisa i distalnog dijela sjemenskoga snopa vaginalnom tunikom (14). Torzija testisa može biti izazvana nekim provocirajućim čimbenicima poput tjelesne aktivnosti, hladnoće, traume i pokreta tijela u snu. Svakako, dolazi do pojačane aktivnosti, tj. spazma kremasteričnog mišića te njegove kontrakcije rezultiraju torzijom. Testis se obično torkvira u smjeru od lateralno prema medijalno. Stupanj torzije varira  $90^{\circ} - 270^{\circ}$  (nepotpuna torzija), do  $360^{\circ} - 720^{\circ}$  (kompletna torzija).

### **1.4.3. Patologija**

Testikularna torzija nastaje rotacijom sjemenog snopa što dovodi do ishemije i eventualnog infarkta. Opseg ishemije ovisi o trajanju i stupnju torkviranosti (15). Ovisno o trajanju simptoma patološke promjene variraju od kongestije u ranijim, do hemoragijskog infarkta u kasnijim stadijima.

Torzija testisa dijeli se na intravaginalnu i ekstravaginalnu s obzirom na dob i anatomske karakteristike.

Intravaginalna torzija češći je oblik i pojavljuje se kada postoji „*bell clapper*“ anatomski deformitet, koji je prethodno pojašnjen. Ovdje dolazi do rotacije testisa unutar vlastitih ovojnica, s ili bez rotacije epididimisa. Ovaj se oblik torzije viđa u adolescenata i odraslih muškaraca (16).

Ekstravaginalni oblik torzije obično se pojavljuje u prenatalnom i neonatalnom razdoblju. Anomskih abnormalnosti koje bi objasnile uzrok nastanka torzije uglavnom se ne nađe. Nekada se u novorođenčadi mogu zamijeniti dijagnoza skrotalnog hematoma i torzije testisa. Na primjer, u jednoj je studiji prikazano pet slučajeva inicijalne dijagnoze torzije testisa za koje se kasnije dokazalo da je zapravo riječ o skrotalnome hematomu (17).

### **1.4.4. Torzija testikularnih privjesaka**

Ponekad je moguće da se razvije torzija testikularnog privjeska, hydatide Morgagni. Ona predstavlja embrionalni ostatak Mullerova kanala, a smještena je na gornjem polu testisa. Torzija se može dogoditi zbog toga što privjesak visi na peteljci. Ovaj oblik torzije čini 92% svih torzija privjesaka (18). Klinički nalaz može nalikovati torziji testisa, a pomoć u dijagnozi torzije privjesaka može biti podatak o postojanju palpabilnog nodula (9). Također je tijekom

transiluminacije često vidljiv „*blue dott sign*“ koji može usmjeriti dijagnozu (9, 19). Liječenje obuhvaća kirurško uklanjanje torkviranoga privjeska.

#### **1.4.5. Kronična intermitentna torzija**

Ovaj je oblik torzije obilježen rekurentnim napadima unilateralne skrotalne boli. Bolni napadaji prestaju spontano unutar nekoliko sati, a u fizikalnom pregledu obično se ne nalazi znakova torzije testisa. Isto tako se nakon izvođenja slikovnih dijagnostičkih testova nađe normalan nalaz, jer spontana detorzija nastupi prije dolaska liječniku. Rijetko ovakav oblik torzije može izazvati ishemiju pojedinih dijelova testisa (20).

#### **1.4.6. Klinička slika**

Bolesnici se obično prezentiraju s iznenadnim i naglim bolovima u skrotumu. U nekim slučajevima bol je lokalizirana abdominalno. U fizikalnom nalazu vidljivi su otok i crvenilo zahvaćenog testisa. Torkvirani je testis uglavnom retrahiran, položen više i horizontalno unutar skrotuma (21) (Slika 3). Ove simptome obično prate mučnina i povraćanje (22). Elevacija testisa uglavnom ne olakšava bol (Phrenov znak), kao što je to slučaj kod orhitisa (16). Također na zahvaćenoj strani može biti odsutan kremasterični refleks, međutim nekada je on očuvan iako je testis torkviran, te stoga odsutstvo refleksa treba razmotriti kontekstu cjelokupne kliničke slike (23). U slučaju da se razvije torzija nespuštenoga testisa, bolnost je lokalizirana ingvinalno (24).



**Slika 3.** Intraoperacijski nalaz torzije testisa – vitalan testis, torkviran za 270°. Izvor: Arhiva Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split

#### **1.4.7. Diferencijalna dijagnoza**

Torziju testisa treba razlikovati od ostalih uzroka akutnoga skrotuma. Tu ubrajamo akutni epididimitis, rupturu testisa, hidrocelu, inkarceriranu herniju, tumor testisa, idiopatski edem skrotuma, te prethodno spomenutu torziju *hydatidae Morgagni*. Prema podacima iz literature otprilike 9% djece koji se prezentiraju slikom akutnog skrotuma u podlozi imaju testikularnu torziju (25). Od navedenih uzroka najčešći su akutni epididimitis, torzija *hydatidae Morgagni* i torzija testisa (26). Razlikovanje ovih stanja na temelju kliničkoga pregleda može biti iznimno teško. No, postoje neki čimbenici koji mogu usmjeriti dijagnozu. Primjerice, u usporedbi s orhitisom bol zbog torzije testisa značajno je intenzivnija i nastupa naglo. S druge strane, kada nastupi torzija testikularnih privjesaka, bol se razvija postepeno, a uz prisutnost lokalne otekline u gornjem polu testisa i nalaz prethodno opisanog „*blue dot*“ znaka te odsutan kremasterični refleks. Rijetki uzroci akutnoga skrotuma mogu biti poliarteritis nodosa i Henoch-Schonlein purpura (9, 27).

#### **1.4.8. Dijagnoza**

Akutna skrotalna bol treba se promatrati kao torzija testisa dok se ne dokaže suprotno. Kada god postoji sumnja na akutnu torziju testisa indicirano je uraditi kiruršku eksploraciju (22).



U postavljanju dijagnoze prvenstveno su bitni anamneza i fizikalni pregled. U anamnezi su važni podatci o načinu nastupa bolova, njihovu trajanju i karakteru. Fizikalni pregled treba biti podroban, ali kratak, kako se ne bi gubilo dragocjeno vrijeme. Posebnu pozornost treba obratiti na crvenilo i otok, te horizontalni i viši položaj testisa (21, 22). Palpacijski nalaz ukazuje na postojanje otvrdnuća. Phrenov znak je obično negativan, a kremasterični refleks odsutan (9, 16).

U laboratorijskim testovima krvi nalazimo najčešće uredne vrijednosti, uz moguću prisutnost leukocitoze i povišenih vrijednosti C-reaktivnog upalnog proteina u bolesnika koji imaju upalnu etiologiju akutnog skrotuma (28). Analiza urina također pokazuje uredne nalaze.

U nekim situacijama od pomoći mogu biti slikovne dijagnostičke pretrage, primjerice kada je fizikalni nalaz dvosmislen. No, svakako je važno naglasiti da, ukoliko bi čekanje na bilo kakvu slikovnu pretragu bilo predugo, indicirano je učiniti kiruršku eksploraciju, bez obzira na to je li klinički sigurna dijagnoza akutne torzije testisa. Na ovaj način izbjegava se nepotrebno gubljenje vremena koje je od najveće važnosti u spašavanju organa (15). Preferirana radiološka pretraga je Doppler UZV testisa. Obično se prvo izvodi pregled nezahvaćenog testisa, kako bi se kasnije mogle usporediti vrijednosti protoka. Ukoliko se radi o kompletnoj torziji testisa, na UZV je krvni protok u potpunosti odsutan. S druge strane, ako je torzija nepotpuna, mogu se još uvijek naći znakovi protoka, ali su oni sniženi. Nadalje, dokazano je da nalaz tzv. „*Whirlpool sign*“ na UZV predstavlja najosjetljiviji i najspecifičniji znak torzije testisa. Ovaj znak opisuje se kao prisutnost spiralnog uzorka na UZV nalazu tijekom pregleda sjemenoga snopa (29). Od ostalih dijagnostičkih metoda mogu se uraditi MR i radionuklidna scintigrafija. Prilikom izvođenja scintigrafije koristi se Tc-99m. S obzirom na to da je zbog torzije testisa smanjeno nakupljanje Tc-99m, nalaz na scintigramu prikazivat će hladnu zonu. Osjetljivost ovoga testa iznosi 95%, a specifičnost 80 – 100% (30).

#### **1.4.9. Komplikacije torzije testisa**

Jedna od komplikacija torzije može biti smanjena plodnost ili sterilitet. Otprilike 36% bolesnika ima broj spermija <20 milijuna/mL (15).

Nadalje, dokazano je kako torzija jednog testisa biokemijskim promjenama dovodi i do oštećenja drugoga. Smatra se da oštećenje krvno-testikularne barijere dovodi do aktiviranja i otpuštanja citokina koji oštećuju zametni epitel kontralateralnog testisa (31). Neke eksperimentalne studije ukazuju na to da molekule poput 5' adenzin monofosfat aktivirane protein kinaze, fosfolipaze A2 i arahidonske kiseline mogu imati važnu ulogu u oštećenju

testisa, i stoga predstavljaju potencijalno mjesto djelovanja novih farmakoloških opcija za sprječavanje oštećenja zametnih stanica (32).

#### 1.4.10. Liječenje

Za očuvanje testisa kod akutne torzije važna su tri čimbenika: pravovremena prezentacija, dijagnoza i hitna kirurška eksploracija. Klinički nalaz je odlučujući. Ukoliko se ne može isključiti torzija testisa fizikalnim pregledom ili slikovnim metodama, mora se učiniti kirurška eksploracija skrotuma (33). Konačno, liječenje je kirurško, a obuhvaća orhidopeksiju ili orhidektomiju, ovisno o vijabilnosti testisa koja se pronađe tijekom eksploracije (15, 16).

Kirurška eksploracija izvodi se kroz skrotalnu inciziju, nakon čega slijedi detorzija zahvaćenog sjemenog snopa i testisa. Nakon detorzije provjerava se vijabilnost testisa (16). Ukoliko je testis vitalan, učini se orhidopeksija. No, ukoliko nema znakova vijabilnosti, postavljaju se oblozi vruće fiziološke otopine u trajanju 5 – 10 minuta (34). Ako dođe do revitalizacije tkiva testisa, napravi se orhidopeksija. Međutim, ako i nakon toga nema znakova koji bi ukazali na to da je testis vitalan, učini se incizija *tunicae albugineae*, te ako nema krvarenja, slijedi orhidektomija. Kada je god moguće, nakon orhidektomije potrebno je učiniti fiksaciju kontralateralnog testisa. Ovaj zahvat uključuje fiksaciju šavovima između *tunicae albugineae* i *fasciae dartos*. Potrebno je postaviti najmanje tri neresorptivna šava (16, 34). Isto to učini se i ukoliko se testis revitalizira i ne bude potrebna orhidektomija. Neke studije ukazuju na to da se nakon detorzije može razviti ishemijsko-reperfuzijska ozljeda posredovana reaktivnim radikalima kisika (35). Upravo zbog ovoga patofiziološkog procesa pojedini autori navode kako bi očuvanje torkviranog testisa, nakon dužeg vremena ishemije, više ugrozilo funkciju kontralateralnoga testisa nego orhidektomija (36). Konačno, još uvijek postoje dvojbe kliničara oko pitanja treba li ukloniti testis koji je dugo vremena bio torkviran, bez obzira na njegovu vijabilnost, ali je praksa i dalje očuvanje svakog vijabilnog testisa.

U literaturi je opisana i manualna detorzija, ali nije standard liječenja torzije testisa. Može se primijeniti kada je riječ o kroničnoj intermitentnoj torziji. Radi se o bolnoj proceduri koja stoga zahtijeva primjenu anestezije. S obzirom na smjer kojim nastaje torzija, detorzija se vrši od medijalno prema lateralno (16, 34). Ukoliko je uspješna, bolesnici osjete olakšanje boli, a na Doppler UZV vidi se ponovno uspostavljeni protok krvi. Svakako je nakon detorzije potrebno učiniti eksploraciju i fiksaciju, jer može doći do ponovne torzije.

#### **1.4.11. Prognoza**

Stopa orhidektomije zbog akutne torzije testisa iznosi 32 – 64% (37–39). Bolesnici kojima se učini detorzija unutar 6 šest sati od nastupa simptoma imaju visoku šansu očuvanja testisa (38). Šansa za očuvanje testisa iznosi 90 – 100% ukoliko se liječenju pristupi unutar šest sati od pojave boli. Ako liječenje započne unutar šest do dvanaest sati, ovisno o stupnju torzije, bit će sačuvano 20 – 50% testisa, a ako liječenje započne nakon 12 sati, šansa za očuvanje iznosi 0 – 10% (39)

#### **1.4.12. Posebni oblici akutnoga skrotuma**

Ponekad je moguće da se dijete s akutnim skrotumom prezentira bez karakterističnih bolova u skrotumu, što može otežati postavljanje ispravne dijagnoze i produžiti vrijeme do početka intervencije. Također je moguće da simptomi koji se jave budu jako nespecifični, poput abdominalne i preponske boli, te mučnine (39–41). Upravo ovakva raznolikost u kliničkoj slici naglašava potrebu da se i za manje tipične simptome u diferencijalnu dijagnozu uključi akutni skrotum.

Važno je naglasiti da se ponekad bolesnici prezentiraju samo bolovima lokaliziranim abdominalno ili ingvinalno, a tek se kasnije razvije tipična slika s bolovima u skrotumu (41). Ovo može produljiti vrijeme do postavljanja ispravne dijagnoze, stoga je važno da se u svakoga dječaka koji navodi abdominalne bolove učini pregled testisa, da bi se isključila torzija. Abdominalni bolovi mogu imitirati stanja poput apendicitisa, pa i to može biti razlog za kašnjenje u postavljanju dijagnoze, zbog čega su umanjene mogućnosti spašavanja zahvaćenoga testisa.

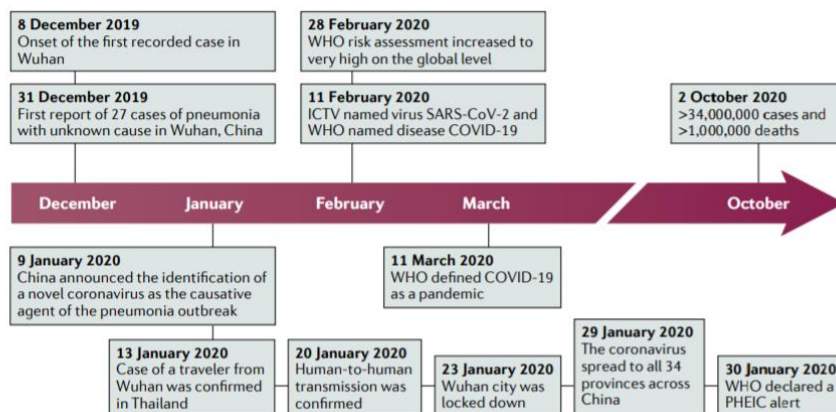
Još jedan primjer atipične testikularne torzije je torzija nespuštenoga, kriptorhičnog testisa. Nespušteni testisi mogu biti lokalizirani abdominalno, ingvinalno ili subingvinalno (24). U dječaka koji pri rođenju imaju kriptorhizam, obično se testisi u skrotum spuste unutar prve godine života. Ukoliko se to ne dogodi do kraja prve godine, učini se orhidopeksija zahvaćenoga testisa. Orhidopeksija je nužna zbog toga što testisi koji nisu lokalizirani u skrotumu imaju veću vjerojatnost maligne alteracije, češće se razvije testikularna torzija i veća je sklonost razvoju neplodnosti (8, 10, 12). Još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno zašto nastaje torzija kriptorhičnih testisa, ali se smatra da tome pridonosi nepotpuno zatvaranje vaginalnoga izdanka peritoneuma i relativno velika širina testisa, u odnosu na njegov mezenterij (24). Torzija nespuštenoga testisa može oponašati druga hitna stanja poput ukliještene hernije ili akutnoga abdomena, stoga kada su prisutnosti bolovi u preponama treba napraviti abdominalni,

ingvinalni i genitourinarni pregled. Može se dogoditi i torzija nespuštenoga testisa koji je lokaliziran intraabdominalno, zbog čega se ona mora uključiti u diferencijalnu dijagnozu akutnoga abdomena. Liječenje torzije kriptorhičnoga testisa podrazumijeva kiruršku eksploraciju, po principima koji se koriste i za normalno spuštene testise. Konačno, zbog visoke učestalosti torzije nespuštenih testisa i atipične kliničke prezentacije važno je uvijek pregledati skrotalnu vreću u dječaka s abdominalnim ili preponskim bolovima.

## 1.5. Coronavirusi

Porodica koronavirusa uključuje oko 24 vrste jednolančanih RNA virusa. Prema genetskim svojstvima virusi se mogu svrstati u  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$  i  $\delta$  rodove. Patogeni za sisavce i ljude su rodovi  $\alpha$  i  $\beta$  (42). Istraživanjima je pronađeno da 6 različitih koronavirusa uzrokuje bolesti respiratornog sustava ljudi, među kojima su SARS-CoV (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) i MERS-CoV (engl. *middle east respiratory syndrome coronavirus*). U prosincu 2019. godine zabilježena je pojava novoga koronavirusa, u bolnicama grada Wuhana u Kini. Nakon toga, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je objavila da se radi o koronavirusu nazvanom SARS-CoV-2, a bolest koju izaziva ovaj virus nazvana je COVID-19 (engl. *Corona Virus Disease 2019*) (43).

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) je virus koji ljudska vrsta prije nije poznavala, a pripada grupi  $\beta$ -CoV. Oko jednolančane RNA nalazi se virusna ovojnica. Genom virusa kodira četiri strukturna proteina; nukleokapsidni, membranski, protein ovojnice i površinski (S) glikoprotein. S-protein odgovoran je za karakterističnu strukturu koronavirusa, u obliku krune. Ovaj protein sastoji se od S1 i S2 podjedinice. S1 podjedinica sadrži RBD (engl. *receptor binding domain*) kojom se virus veže na ACE2 (engl. *angiotensin converting enzyme-2*) receptor (44). Glavne karakteristike SARS-CoV-2 koje pridonose boljem vezanju za ACE2 su mutacije u RBD, prisutnost O-vezanih glikana i postojanje polibazičnog mjesta cijepanja (45). U Kini su 31. prosinca 2019. prijavljeni slučajevi pneumonije nepoznatoga uzroka, a nakon toga je 7. siječnja 2020. potvrđeno da su slučajevi povezani s novim koronavirusom. Ipak, neki stručnjaci smatraju da su postojali i raniji slučajevi zaraze ovim virusom, ali oni nisu dokumentirani. S obzirom na rapidno interhumano širenje zaraze, 11. ožujka 2020. proglašena je globalna pandemija (46) (Slika 4).



Slika 4. Vremenski tijek ključnih događaja u COVID-19 pandemiji (66)

## 1.6. Etiologija SARS-CoV-2

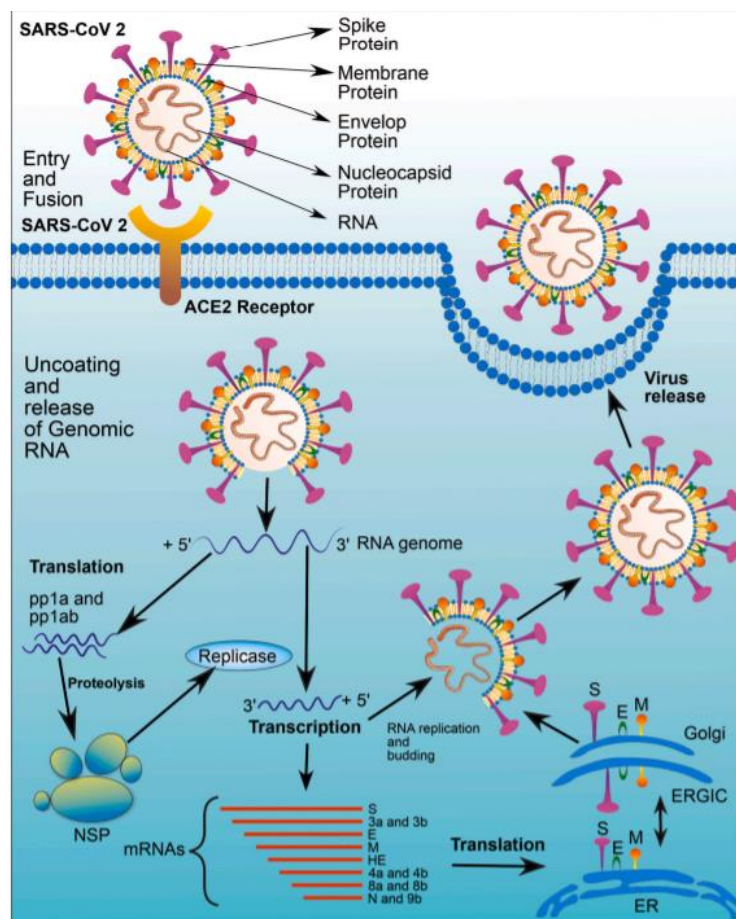
Od početka pandemije pokušalo se utvrditi ishodište virusa i način na koji je prešao na ljudsku vrstu. Tijekom istraživanja predložene su brojne teorije i objašnjenja. Prema jednoj od njih, izvor prve transmisije SARS-CoV-2 na čovjeka je životinjska tržnica u Wuhanu.

Nakon genomske identifikacije SARS-CoV-2 u Kini pronađena je sličnost sekvenci od 79,6% s već poznatim SARS-CoV i 96,2% sličnost s cjelokupnim genomom koronavirusa šišmiša, BatCoV RaTG13 (47). Ova pretpostavka dovela je do zaključka da je transmisija BatCoV RaTG13 na čovjeka potpomognuta intermedijarnim domaćinom. Novootkriveni virus je nakon analize pokazao visoku strukturnu i genetsku homologiju virusu koji je u period 2012. – 2013. izazvao pandemiju, MERS-CoV (48). Daljnjim istraživanjima utvrđena je 91% sličnost pangolin-CoV sa SARS-CoV-2 (49). Prema tome, virus koji napada pangoline drugi je najbliži srodnik ljudskom SARS-CoV-2, nakon BatCoV RaTG13. S obzirom na visoku sličnost pangolin-CoV sa SARS-CoV-2, neke studije predložile su hipotezu prema kojoj su pangolini intermedijarni domaćin u transmisiji virusa od šišmiša do čovjeka. No, drugo istraživanje identificiralo je jedinstvenu peptidnu inserciju u humanom SARS-CoV-2, čime je opovrgnuta hipoteza o pangolinima kao izvoru zaraze (50). Predložene su i teorije po kojima su moguća ishodišta virusa Centar za kontrolu i prevenciju bolesti ili Virološki institut u Wuhanu, koji se nalaze u blizini životinjske tržnice. Međutim, iako oba ova laboratorija istražuju BatCoV, ovakve su tvrdnje opovrgnute kasnijim saznanjima o svojstvima novoga koronavirusa.

Nakon višestrukih analiza i istraživanja danas se ne smatra da je virus laboratorijski konstruiran, nego da je zaraza čovjeka rezultat prirodne selekcije. Ovakvo objašnjenje podupiru hipoteze o podrijetlu virusa koje u obzir uzimaju glavne virusne karakteristike. Jedno od svojstava SARS-CoV-2 je visokoafinitetno vezivanje za ljudski ACE2 receptor (Slika 5). Ono

je vjerojatno posljedica prirodne selekcije ACE2 receptora koja omogućava optimalno vezanje RBD domene *spike* proteina. Drugo važno svojstvo je postojanje polibazičnog mjesta cijepanja između S1 i S2 podjedinice *spike* proteina. Na ovom mjestu događa se izrezivanje enzima te određuje infektivnost virusa i vrsta domaćina koju virus napada (45). Također se na mjesto cijepanja insertira prolin, te slijedi vezivanje O-vezanih glikana jedinstvenih za SARS-CoV-2. Pojava ovih svojstava zahtijeva uključivanje imunološkoga sustava, koji u staničnoj kulturi ne postoji, te se stoga na ovaj način pobija hipoteza o mogućnosti podrijetla virusa iz kulture.

Jedna studija predlaže dvije hipoteze o podrijetlu SARS-CoV-2; prirodna selekcija u animalnog domaćina prije prijenosa na čovjeka i prirodna selekcija virusa nakon prijenosa na ljudsku vrstu (51). Ove hipoteze podupiru visoka sličnost genoma SARS-CoV-2 i šišmišjeg koronavirusa, sličnost RBD pangolinskog virusa s RBD SARS-CoV-2 i jedinstvena insercija mjesta cijepanja, koja se vjerojatno dogodila kao posljedica prirodne selekcije za vrijeme interhumanog prijenosa.



Slika 5. Replikacija SARS-CoV-2 u stanicama domaćina (61)

## 1.7. Epidemiologija SARS-CoV-2

Za razvoj infektivne bolesti važni su izvor infekcije, put prijenosa i osjetljiva populacija. Trenutno najvažniji izvor zaraze SARS-CoV-2 su zaraženi bolesnici koji tijekom simptomatskog razdoblja produciraju veliku količinu virusa u gornjem respiratornom traktu. Isto tako zarazni za okolinu su i bolesnici s blagim simptomima, oni u kojih je bolest tek u začetku, kao i asimptomatski (52). Otežavajući čimbenik obuzdavanja pandemije je veliki period inkubacije 1 – 14 dana, iako većina zaraženih razvije simptome unutar 3 – 7 dana od kontakta s virusom (46). Nadalje, virus se širi aerosolom, kapljično ili direktnim kontaktom. Sitne aerosolne čestice mogu dugo ostati u zraku i nakon inhalacije prodrijeti u pluća dotad nezaražene osobe (53). Isto tako koronavirus može danima preživjeti na neživim materijalima, što je još jedan otežavajući faktor u sprječavanju širenja zaraze (54). Trenutno ne postoje dokazi o transplacentalnom prijenosu virusa, ali je virus izoliran iz suza i uzorka stolice. Iako COVID-19 zahvaća sve dobne skupine, posebnu pozornost treba obratiti na zaštitu osjetljive populacije. Najpodložnije skupine su starije stanovništvo, mala djeca i trudnice. Od ukupnog broja zaraženih mali udio čine trudnice, ali su njihovi simptomi izraženiji i komplikacije teže.

## 1.8. Patogeneza COVID-19

Kao što je prethodno spomenuto, virus u organizam ulazi vezanjem RBD na humani ACE2 receptor. ACE2 receptor nalazi se u sluznici nosa, bronhima, plućima, srcu, bubrezima i u probavnom traktu, te su stoga svi ovi organi podložni oštećenjima SARS-CoV-2 (55). Pretpostavka je da se prva replikacija virusa događa u sluznici gornjeg respiratornog trakta nakon infekcije, a zatim slijedi multiplikacija u dijelovima donjeg respiratornog sustava i gastrointestinalnoj sluznici. Ukoliko imunološki sustav iskontrolira infekciju u ovom koraku, zaražena osoba će razviti blage simptome, ili ih uopće neće biti. No, COVID-19 može biti teška i po život opasna bolest s razvojem kliničke slike ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome*) i multiorganskog zatajenja. Smatra se da je u podlozi ovih kliničkih stanja zapravo citokinska oluja. Kada je aktivacija imunološkog sustava normalna, nakon kontakta s patogenom, pokreću se signalni putevi i dolazi do sinteze molekula koje su nužne za odgovor imunološkoga sustava domaćina na susret s virusom. U te molekule ubrajamo proinflammatorne citokine, kemokine i adhezijske molekule. Oni aktiviraju leukocite i plazmatske proteine na mjestu infekcije kako bi se obuzdala infekcija. Međutim, ukoliko se razvije neadekvatni ili pretjerani odgovor imunološkog sustava, to može uzrokovati ozbiljno kliničko stanje. Ako dođe do naglog akutnog otpuštanja visoke razine proinflammatornih citokina poput IL-6, IL-1, i TNF- $\alpha$  u cirkulaciju, aktiviraju se brojne upalne stanice na mjestu infekcije. Smatra se da su brza

virusna replikacija i oštećenje stanica odgovorni za agresivni upalni odgovor koji uzrokuje SARS-CoV-2 (56). Limfociti, makrofazi i neutrofilni uzrokuju destrukciju endotelnih stanica, kapilara, oštećenje alveola, što konačno dovodi do multiorganskoga zatajenja i smrti. Difuzno oštećenje alveola uzrokovano citokinskom olujom može progredirati u ARDS, koji je jedan od glavnih uzroka smrti od COVID-19.

### **1.9. Kliničke karakteristike COVID-19**

Simptomi COVID-19 razvijaju se obično nakon 5 – 6 dana inkubacije (57). Ukupno 81% slučajeva su klasificirani kao blagi, 14% ozbiljni koji su trebali strojnu ventilaciju u Jedinicama intenzivnog liječenja i 5% čine kritični slučajevi. Kritično bolesnima smatraju se oni koji imaju zatajenje plućne funkcije, razvijaju septički šok i/ili multiorgansko zatajenje (58). Najveći rizik za razvoj ozbiljne kliničke slike ima populacija starija od 60 godina i osobe s komorbiditetima poput pretilosti, dijabetesa, hipertenzije, kardiovaskularnih i kroničnih respiratornih bolesti (59). Zaraziti se mogu i djeca, a njihova klinička slika uglavnom je blaga ili asimptomatska. Međutim, mogu se razviti teški oblici bolesti, posebice u mlađe djece, s incidencijom kritičnog oblika bolesti 7 – 10% za dob mlađu od 5 godina (60). Opisani su slučajevi multisistemskoga upalnog sindroma u djece sa znakovima šoka, srčane disfunkcije i akutne ozljede bubrega. Multisistemski upalni sindrom u djece (MIS-C) se može razviti i nakon perioda infekcije, čak i u asimptomatske djece. Posebno osjetljiva skupina su trudnice, zbog sklonosti razvoju teške pneumonije. Ovakva pneumonija može biti uzrok intrauterinoga zastoja rasta i prijevremenoga porođaja, te predstavlja visoku prijetnju trudnicama i novorođenčadi. Zbog toga je stopa smrtnosti u zaraženih trudnica viša nego u općoj populaciji (46).

Prvi simptomi koji se razvijaju su nespecifični. Najčešće su to temperatura, kašalj i umor. Rjeđe se javljaju glavobolja, gubitak mirisa, kratkoća daha, opća slabost, proljev i povraćanje (61, 62). Mogu se javiti i simptomi gornjeg respiratornog trakta poput rinoreje, faringitisa i kihanja. Bolesnici koji se javljaju na prijem na nalazu kompjutorizirane tomografije (CT) pluća često imaju opisan obostrani periferni uzorak mliječnog stakla ili subsegmentalna područja konsolidacije (63). U oboljelih se u krvnoj slici može naći limfopenija, koja je ozbiljnija u bolesnika koji podlegnu bolesti (64, 65). Bolesnici koji trebaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi imaju više vrijednosti plazmatskih citokina, što sugerira da je citokinska oluja podležeći imunopatološki proces (56, 63, 65). Od ostalih laboratorijskih nalaza značajni su produženo protrombinsko vrijeme (PV), visoki D-dimeri, povišeni jetreni enzimi, elektrolitski disbalans te povišeni C-reaktivni protein (CRP), ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i povišene vrijednosti feritina. Nadalje, zabilježeno je da zaraženi mogu razviti simptome središnjeg živčanog sustava



poput nesvjestice, glavobolje, vrtoglavice i akutne cerebrovaskularne bolesti, te hipogeuziju i hiposmiju kao znak zahvaćanja perifernih živaca (61). Najčešća komplikacija je sepsa, a slijede zatajenje plućne funkcije, ARDS, zatajenje srca i septički šok (46). Prema podacima iz istraživanja 5% zaraženih liječi se na jedinicama intenzivne skrbi, 2,3% bolesnika treba invazivnu mehaničku ventilaciju, a 1,4% je podleglo bolesti (59).

Kako je prethodno spomenuto, u nekim slučajevima infekcija iznimno napreduje te se razviju teški oblici pneumonije, a ponekad i akutni respiratorni distressni sindrom. Već je objašnjeno da se u podlozi nalazi veliki boj upalnih citokina koji potiče upalne stanice na oštećenje tkiva i daljnje održavanje upale. Stoga se ovo stanje objašnjava kao difuzno alveolarno oštećenje. Razaranje pluća rezultira kolapsom funkcije, što se očituje sniženim vrijednostima parcijalnog tlaka kisika, dispnejom, tahipnejom, tahikardijom, kašljem i bolovima u prsištu.

## **1.10. Dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije**

### **1.10.1. Izoliranje virusne nukleinske kiseline (PCR)**

Kako bi se širenje pandemije uspješno kontroliralo potrebno je što prije identificirati zaražene osobe. Zlatni standard za dokazivanje zaraze je izoliranje virusne nukleinske kiseline metodama amplifikacije, odnosno NAAT (engl. *nucleic Acid Amplification Test*) testovima. Metoda izbora je *real-time* RT-PCR, a detektiraju se geni N, E, S i RdRp (66). Najčešće korišteni uzorci su bris nazofarinksa i orofarinksa, a najveća koncentracija virusa pronađena je u donjim dišnim putevima. Da bi se test smatrao pozitivnim potrebno je dokazati barem dva različita ciljna gena COVID-19 genoma, ili jedan pozitivan NAAT rezultat uz daljnju identifikaciju virusa sekvenciranjem genoma. Prema preporukama SZO za dijagnozu bi trebalo identificirati E gen, te nakon toga potvrditi postojanje RdRp gena. Ograničenja ove metode su dugotrajnost izvođenja i mogući lažno negativni rezultati.

### **1.10.2. Brzi antigeni test**

S obzirom na to da je izvođenje RT-PCR testa dugotrajno, sve više se koriste brzi antigeni testovi. Testom se identificira prisutnost virusnog antigena, poput *spike*-protiena. Oni su jeftiniji i jednostavniji za izvođenje, te se mogu izvoditi neposredno uz bolesnika, odmah nakon uzimanja uzorka. Primjer ovakvog testa brzi kromatografski imunotest, koji detektira nukleokapsidni N antigen u respiratornim uzorcima.

### **1.10.3. Serološki testovi**

Osnovni princip serološkoga testa je detekcija antitijela koja se razviju kao odgovor na infekciju virusom, to jest na virusne antigene. Detektiraju se antitijela klase IgG i IgM na virusne proteine N i S (66). Prisutnost IgM antitijela govori u prilog nedavnoj izloženosti virusu, dok postojanje IgG antitijela sugerira prethodnu izloženost virusu. Kako cjepiva aktiviraju sintezu protutijela na S-protein, njihova prisutnost može ukazivati na cijepljenje ili prethodnu zarazu. S druge strane postojanje protutijela na N-protein govori u prilog prethodnoj infekciji. Po trenutnim smjernicama serološki se testovi ne bi trebali koristiti za procjenu o potrebi cijepljenja niti za donošenje odluke o mjeri samoizolacije.

## **1.11. Prevencija SARS-CoV-2 infekcije**

### **1.11.1. Osobne mjere zaštite**

Već je prije navedeno kako se prijenos SARS-CoV-2 događa aerosolom, kapljičnim putem ili direktnim kontaktom. Stoga je u obuzdavanju pandemije važno provoditi preventivne mjere koje će smanjiti mogućnost transmisije virusa bilo kojim od navedenih načina (62). Prema uputama vodećih stručnjaka iz SZO predloženo je provođenje mjera izolacije za kontakte oboljelih, održavanje socijalne distance u javnim ustanovama i korištenje zaštitne opreme. U skladu s preporukama tijekom pandemije svaka zemlja donosila je individualne odluke o preventivnim mjerama na temelju aktualne epidemiološke situacije.

Socijalno distanciranje jedna je od prvih preventivnih mjera koja se počela provoditi. Naime, tijekom pandemije brojne su zemlje izdale zabrane o javnim masovnim okupljanjima, škole i fakulteti održavali su nastavu na daljinu, uslužne djelatnosti bile su obustavljene, a trgovine su imale prilagođeno radno vrijeme. Danas, dio takvih mjera je zadržan, uz ograničenje u broju okupljenih ljudi na pojedinome mjestu, a preporuke o održavanju socijalne distance još uvijek su na snazi u većini zemalja. SZO preporučuje udaljenost od tri metra kako bi se smanjila mogućnost interhumanog prijenosa virusa (61). Kako bi se mogućnost širenja zaraze svela na minimum, osobe koje su epidemiološkom anamnezom identificirane kao bliski kontakti zaraženoga trebali bi biti u izolaciji 14 dana od dana zadnjega kontakta s oboljelom osobom. Bliskim kontaktom smatraju se sve osobe koje su s oboljelim kontaktirale na udaljenosti manjoj od dva metra, u trajanju dužem od 15 minuta, i to i u periodu od 48 sati prije nastupa simptoma. Ovakve mjere nužno su dovele do utjecaja na mentalno zdravlje pojedinaca, osjećaja usamljenosti, psihološkog i socijalnog stresa. Nadalje, tijekom perioda ovakvih mjera izolacije smanjio se broj prijavljenih slučajeva obiteljskoga nasilja. To, nažalost, ne znači da je broj

slučajeva opao, već da se rizik za obiteljsko nasilje povećao, ali je broj prijava manji zbog toga što brojne žrtve još teže mogu potražiti i pronaći pomoć u ovako izazovnim vremenima.

Osobna zaštitna oprema primarno se koristi u zdravstvenim ustanovama prilikom kontakta sa zaraženima. Na ovaj način izbjegava se potencijalno prenošenje virusa na druge bolesnike i ostalo osoblje. Oprema bi trebala prekriti cijelo tijelo, u tu svrhu nose se mantili, kape, rukavice i maske. Preferirane maske za pregledavanje infektivnih bolesnika su N95 (filtrira >95% čestica zraka), FFP2 (filtrira >94% čestica zraka) i FFP3 (filtrira >99% čestica zraka). Važno je da osoblje nauči prikladno koristiti zaštitnu opremu te zbrinuti je nakon upotrebe (61).

Na razini populacije koja ne radi ili ne boravi u zdravstvenim ustanovama također je preporučeno nošenje zaštitnih maski, posebice u zatvorenim prostorijama i kada održavanje preporučenoga razmaka nije moguće. Državna tijela izdala su ovakve preporuke jer se nošenjem maski smanjuje mogućnost prijenosa virusa kapljičnim putem. S obzirom na to da se virus nalazi u području gornjeg respiratornog trakta zaražene osobe, maska služi kao svojevrsna barijera prema dijelovima lica koji se smatraju kritičnima, i preko kojih nezaražena osoba može inhalirati čestice. Zbog toga je preporučeno da se tijekom kihanja i kašljanja koristi maramica ili prekrivanje lica laktom (67).

Među važne mjere prevencije ubraja se i redovno pravilno pranje ruku, uz korištenje alkoholnih dezinficijensa. Smatra se da bi sredstva za dezinfekciju trebala sadržavati minimalno 60% alkohola (61, 67). Potrebno je izbjegavati diranje očiju, nosa i usta, posebno ukoliko ruke nisu oprane.

### **1.11.2. Cijepljenje**

Cijepljenje je najučinkovitija metoda za dugoročnu kontrolu i prevenciju COVID-19 infekcije. Trenutno su u Europskoj uniji odobrena četiri cjepiva protiv COVID-19; Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax i Vaxzevria. U Hrvatskoj je cijepljeno 59,45% ukupnoga, odnosno 70,71% odraslog stanovništva (7. travnja 2022.) (68).

Comirnaty (Pfizer) je cjepivo koje sadržava mRNA molekulu na temelju koje se sintetizira virusni S-protein. Cjepivo se primjenjuje u dvije doze. Treća doza može se dati osobama s oslabljenim imunološkim sustavom. Prema podacima dostupnim na stranicama Europske agencije za lijekove učinkovitost ovoga cjepiva iznosi 95% za ljude starije od 16 godina (69). Najčešće nuspojave uključuju oticanje i crvenilo na mjestu primjene, glavobolju, temperaturu i umor. Zabilježen je mali broj miokarditisa i ozbiljnih alergijskih reakcija kao posljedica cijepljenja (70).

Spikevax (Moderna) također sadrži mRNA i aplicira u dvije doze. *Booster* doza može se primijeniti u starijih od 18 godina. Među češće nuspojave nakon cijepljenja ubrajaju se oticanje ruke, mučnina i povraćanje. S obzirom na to da cjepivo sadrži PEG, preporučuje se izbjegavanje ovoga cjepiva osobama alergičnima na spomenuti spoj (70).

COVID-19 Vaccine Janssen sadržava modificirani adenovirus. Naime, ovaj virus sadrži gen koji kodira S-protein koronavirusa, i na taj način aktivira transkripciju gena i sintezu proteina. Cjepivo se administrira u jednoj dozi. Od neželjenih nuspojava uglavnom se javljaju umor i glavobolja. No, prijavljeni su slučajevi trombotskih incidenata u bolesnika s niskim brojem trombocita (71).

Vaxzevria (AstraZeneca) cjepivo također sadrži adenovirus s promijenjenim genomom, ali se primjenjuje u dvije doze. Najznačajnije nuspojave su tromboza s trombocitopenijom i Guillain-Barreov sindrom, a zabilježene su i alergijske reakcije i slučajevi angioedema (71,72).

### **1.12. Liječenje**

Čini se kako su dva procesa odgovorna za patogenetski mehanizam COVID-19 bolesti. Naime, u početku se simptomi javljaju kao posljedica virusne replikacije, a kasnije se klinička slika razvija zbog aktivacije imunološkog sustava, odnosno upale. Na temelju ovih podataka možemo zaključiti da će lijekovi koji djeluju na replikaciju virusa imati najveći učinak u početnome dijelu bolesti, a oni koji djeluju protuupalno i imunosupresivno najveću korist pokazuju u kasnijim fazama bolesti. Razlikujemo nekoliko kliničkih varijanti infekcije SARS-CoV-2; asimptomatsku ili presimptomatsku infekciju, blagu, umjerenu, tešku i kritičnu bolest. Odluka o liječenju u bolnici ili ambulantnome praćenju donosi se za svakoga bolesnika posebno. Svakako, potrebno je naglasiti kako su trenutne smjernice usmjerene uglavnom na suportivne mjere, jer specifični i visokoučinkoviti lijekovi nisu pronađeni. Zato je i dalje veliki dio borbe protiv pandemije usmjeren prema mjerama prevencije poput cijepljenja i mjera osobne zaštite.

Bolesnici s blagom kliničkom slikom koji ne pokazuju znakove pneumonije i hipoksije ne zahtijevaju hospitalizaciju i trebaju se liječiti kod kuće. Za ovakve bolesnike preporučena je simptomatska terapija koja uključuje hidraciju, analgetike i antipiretike te antitusike. Rizične bolesnike potrebno je upozoriti da se jave nadležnim službama ukoliko zamijete pogoršanje ili pojavu novih i težih simptoma. Bolesnike s ozbiljnom kliničkom slikom potrebno je hospitalizirati. Njima se uglavnom zbrinjavaju komplikacije bolesti poput ARDS, sepse, pneumonije i tromboembolije.

### **1.12.1. Antivirusna i antibiotska terapija**

Neke kliničke manifestacije COVID-19 događaju se zbog virusne replikacije, stoga su istraživani antivirusni lijekovi koji bi imali najviše koristi ako se primijene u ranoj fazi infekcije. Potencijalna mjesta djelovanja su inhibicija ulaska virusa preko ACE2 receptora i enzima potrebnih za virusnu replikaciju. FDA je zasad odobrila samo Remdesivir.

Remdesivir je nukleotidni analog adenzina koji učinak ostvaruje vezanjem na virusnu RNA-ovisnu RNA polimerazu i prekida transkripciju virusne RNA. Na animalnim modelima u kojih je korišten remdesivir dokazana je manja količina virusa i manje oštećenje plućnoga parenhima (61, 62, 66, 73).

Ivermektin je lijek odobren od FDA za liječenje parazitskih bolesti, ali nije odobren za liječenje nijedne virusne bolesti. Objavljena su istraživanja prema kojima upotreba ivermektina snižava razine biljega upale, trajanje bolesti i stope mortaliteta (74). No, za uvođenje ovoga lijeka u upotrebu u SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika potrebna su dodatna istraživanja.

Trenutno ne postoje dokazi o korisnosti empirijske primjene antibiotika u bolesnika s ozbiljnom kliničkom slikom i smjernice govore protiv empirijskoga korištenja azitromicina u liječenju hospitaliziranih oboljelih od COVID-19.

### **1.12.2. Imunomodulatorna terapija**

Već je više puta objašnjeno kako se smatra da pretjerani upalni odgovor nakon infekcije COVID-19 predstavlja patogenetski mehanizam odgovoran za razaranje organskih sustava. Shodno tome, aktualne smjernice predlažu upotrebu nekih imunomodulatornih lijekova, kao što su kortikosteroidi, inhibitori IL-6 i inhibitori Janus kinaze (JAK inhibitori).

Randomizirane kliničke studije dokazale su učinkovitost kortikosteroida u kliničkim ishodima i smanjenju mortaliteta u bolesnika kojima je potrebna primjena kisika (62, 66, 75). Nasuprot tome, ne postoje dokazi o dobrobiti upotrebe sistemskih kortikosteroida u bolesnika koji ne trebaju dodatni kisik. Preporučuje se upotreba deksametazona u dozi od 6 mg jedanput dnevno, u trajanju od 10 dana ili do otpusta iz bolnice.

Objašnjeno je kako COVID-19 infekcija stimulira otpuštanje upalnih molekula poput IL-6, te se smatra da upravo visoke razine tih molekula dovode do snažne sistemske upale. Zato lijekovi koji djeluju kao inhibitori IL-6 pokazuju učinkovitost u tretmanu COVID-19 (66). Anti-IL-6 mAb, tocilizumab, FDA je odobrila za hospitalizirane bolesnike koji koriste uređenje s visokim protokom kisika ili neinvazivnu ventilaciju (NIV).

Alternativno se mogu koristiti inhibitori kinaze, poput baricitiniba. Oni preveniraju aktivaciju imunološkoga sustava, i na taj način umanjuju pretjeranu upalnu reakciju.

### 1.12.3. Stanična terapija

Mezenhimalne stanice su multipotentne matične stanice prisutne u većini tkiva, mogu se samoobnavljati i diferencirati u različite vrste stanica. Smatra se da ove stanice mogu inhibirati stanično posredovani upalni odgovor i umanjiti ozljedu plućnoga tkiva, te su zato istraživane kao moguća terapija u COVID-19 bolesnika. Rezultati studija su pokazali bolje ishode za bolesnike koji su primali ovu terapiju, u usporedbi sa standardnom terapijom (77). No, po trenutnim smjernicama upotreba mezenhimalnih matičnih stanica dopuštena je samo u eksperimentalne svrhe.

### 1.13. Post-COVID-19

Tijekom pandemije veliki broj bolesnika prijavio je perzistiranje simptoma i nakon akutne infekcije virusom. Točna incidencija, patofiziologija i etiologija ovoga fenomena još uvijek nisu razjašnjeni, pa stoga ne postoji ni točna definicija ovoga kliničkog stanja. Isto tako u upotrebi su različiti nazivi *poput long COVID, post-acute COVID-19, post-acute COVID syndrome, chronic COVID i post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*. Po trenutnim smjernica termin post-COVID odnosi se na različite zdravstvene posljedice koje su prisutne četiri ili više tjedana nakon infekcije SARS-CoV-2 (78). Post-COVID se može javiti nakon svih oblika bolesti, čak i nakon blagih i asimptomatskih. Teško je razlučiti koji simptomi su se javili kao dio *long-COVID*-a od onih koji su nastali zbog podležućih bolesti, hospitalizacije ili zbog dotad neotkrivenih kroničnih bolesti. Često se navode simptomi kao što su umor, bol u zglobovima i prsištu, palpitacije, kratkoća daha, kognitivna oštećenja i generalno pogoršana kvaliteta života (79). Uz simptome akutnoga i postakutnoga COVID-a mogu se razviti i neuropsihijatrijski poremećaji poput depresije (80). Opisani su i slučajevi Guillain-Barreova sindroma nekoliko tjedana nakon infekcije (80, 81). Što se tiče liječenja, većinu post-COVID stanja mogu zbrinuti liječnici obiteljske medicine adekvatnom rehabilitacijom bolesnika. Cilj je kontrola novonastalih bolesti i simptoma postizanje što bolje kvalitete života. Potrebna su dodatna istraživanja o spektru COVID-19 bolesti, uključujući i *long-COVID*. Nova saznanja pomoći će u boljem razumijevanju COVID-povezanih bolesti i omogućiti nove strategije u prevenciji i liječenju.

#### **1.14. Utjecaj pandemije na dijagnozu i liječenje non-COVID-19 bolesti**

Za vrijeme pandemije zabilježen je smanjeni broj posjeta hitnim prijemima za bolesti i stanja koja nisu povezana s COVID-19 infekcijom. Prema nekim studijama broj posjeta hitnim prijemima bio je 42% niži nego prije proglašenja pandemije (82). Izbjegavanje odlaska liječniku dovelo je do povećanja broja komplikacija koje bi se mogle izbjeći ukoliko se bolesnici jave na vrijeme. Ovakvi ishodi posljedica su propisanih mjera koje su građane pozivale na ostanak kući i izbjegavanje nepotrebnih kontakata. Isto tako, veliku ulogu imao je i strah od zaraze novim i nepoznatim virusom. Objavljene su studije koje ukazuju na smanjeni broj posjeta zbog hitnih stanja poput infarkta miokarda, moždanog udara i hiperglikemijske krize (82). Sva ova stanja zahtijevaju žurnu obradu i u vremenu pandemije. Iako se djeca rijetko javljaju zbog stanja s visokim mortalitetom, kašnjenje u postavljanju dijagnoze može rezultirati povećanjem morbiditeta i mortaliteta te produženom hospitalizacijom. Primjerice, u periodu pandemije zabilježen je veći broj perforacije apendicitisa nego u prethodnome periodu, kao i veći broj djece liječene konzervativno – antibiotskom terapijom (83, 84). Studije su pokazale da je u Italiji nakon proglašenja pandemije broj posjeta pedijatrijskim hitnim prijemima opao za oko 70% (85). Na prijem su se sa zakašnjenjem javila djeca s dijabetičkom ketoacidozom, s visokom temperaturom, te djeca koja su imala ponavljajuće konvulzije. Iako je ovo izazovan period za zdravstvene službe i bolesnike, potrebno je osigurati jasnu i dostupnu komunikaciju sa zdravstvenim ustanovama i osobljem kako ne bi došlo do neželjenih ishoda. Preko medija bi se trebala naglasiti važnost pravovremene skrbi za hitne medicinske slučajeve i uvjeriti javnost da se na prijemima provode sve mjere prevencije i kontrole koje osiguravaju zaštitu bolesnika i osoblja.

#### **1.15. Utjecaj pandemije na dijagnostiku i liječenje akutne torzije testisa**

U vrijeme pandemije u većini bolnica radile su se samo hitne operacije, dok su elektivni zahvati odgođeni. Zbog toga, kao i zbog straha od zaraze virusom, na dječjim hitnim prijemima također je smanjen broj dolazaka, što je utjecalo na morbiditet i mortalitet različitih bolesti u djece. Primjer hitnoga stanja na koje je pandemija značajno utjecala je akutna torzija testisa. Velika studija iz Sjedinjenih Američkih država i Kanade pokazala je značajno produljenje vremena od početka simptoma do dolaska na prijem, ali povećanje stope orhidektomije nije bilo statistički značajno (86). U studiji je izneseno da generalno niska svijest o torziji testisa objašnjava visoke stope orhidektomije i prije pandemije, te da je zabrinutost o zarazi samo pogoršala postojeće stanje.

Jedna je studija također pokazala povećan ukupni broj slučajeva akutne torzije testisa u vrijeme pandemije, ali još nije razjašnjeno zašto je točno došlo do povećanja incidencije i koji je mehanizam u podlozi (87).

Iako je princip liječenja ostao isti, neke bolnice uvele su dodatne pretrage u djece s akutnim skrotumom, kao rezultat aktualne pandemije. To je uključivalo test na COVID-19 i CT toraksa, a skraćeno je i trajanje operativnoga zahvata te postoperativni boravak u bolnici (88).

Neke studije nisu pokazale značajne razlike u vremenima koja su protekla od početka pojave simptoma, niti su rezultati pokazali povećanje stope orhidektomije (89, 90). Moguće je da su takvi rezultati posljedica manjega broja ispitanika i kraćega perioda provođenja istraživanja.

Konačno, meta-analiza s ukupno 711 bolesnika (od kojih 473 u vrijeme COVID-19), u koju je uključeno šest studija, pokazala je razliku u trajanju simptoma, broju djece sa zakašnjelom prezentacijom i stopi orhidektomije u djece s akutnom torzijom testisa tijekom COVID-19 pandemije, međutim ta razlika nije bila statistički značajna u usporedbi s predpandemijskim vremenom (91).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj ovoga istraživanja je ispitati je li COVID-19 pandemija uzrokovala povećani broj orhidektomija u dječaka sa simptomima akutne torzije testisa u usporedbi s predpandemijskim periodom.

**Hipoteze:**

1. Stopa orhidektomije u dječaka s akutnom torzijom testisa viša je tijekom pandemije COVID-19, u odnosu na predpandemijsko razdoblje.
2. Vrijeme od početka simptoma do prezentacije na hitni prijem je značajno produženo u dječaka s akutnom torzijom testisa za vrijeme pandemije COVID-19, u odnosu na predpandemijsko razdoblje.

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

### **3.1. Ispitanici**

Ukupno 119 pedijatrijskih bolesnika kojima je učinjena hitna eksploracija skrotuma zbog akutne torzije testisa i koji su zadovoljavali kriterij uključenja, u periodu od siječnja 2019. do prosinca 2020., uključeno je u studiju. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina (pre-COVID-19) sastojala se od bolesnika kojima je operacija učinjena prije proglašenja pandemije, od 1. siječnja 2019. do 10. ožujka 2020. Drugu skupinu činili su bolesnici kojima je operacija učinjena tijekom pandemije, od 11. ožujka 2020. do 31. prosinca 2020. Pandemijska skupina bila je određena prema odredbi početka pandemije koju je proglasila SZO. Kriteriji uključenja su pedijatrijski bolesnici starosti jednog mjeseca do 17 godina kojima je operacija učinjena zbog akutne torzije testisa u centrima koji su sudjelovali u studiji. Kriteriji isključenja su neonatalna torzija (starost manja od jednoga mjeseca), bolesnici stariji od 17 godina, bolesnici kojima nakon eksploracije nije potvrđena torzija testisa, oni operirani u centrima koji nisu uključeni u studiju i bolesnici kojima je učinjena manualna detorzija.

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno istraživanje, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Republici Hrvatskoj kao multicentrična retrospektivna studija. U ovom istraživanju sudjelovalo je šest centara: Klinika za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split (n = 50), Zavod za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb (n = 22), Klinika za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka (n = 19), Klinika za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek (n = 17), Odjel za dječju kirurgiju Opće bolnice Šibenik (n = 7), Odjel za dječju kirurgiju Opće bolnice Zadar (n = 4). Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo svake bolnice uključene u studiju.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Provedena je retrospektivna multicentrična studija. Podatke smo prikupili istraživanjem pisanog protokola i elektronskih arhiva povijesti bolesti Klinika / Odjela / Zavoda za dječju kirurgiju iz svih šest ustanova koje su uključene u studiju.

#### **3.4.1. Mjere ishoda**

Primarni ishod istraživanja je stopa orhidektomije. Sekundarni ishod je vrijeme od početka simptoma do prezentacije na hitnome prijemu.

### **3.4.2. Statistička obrada podataka**

Za statističku analizu podataka korišten je statistički paket za socijalne znanosti (SPSS, verzija 24.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Medijan i interkvartilni raspon (IQR) ili srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) su korišteni za kvantitativne ili ordinalne varijable. Za opis distribucije kategorijalnih varijabli korištene su apsolutna i relativna frekvencija. Značajnost razlike u kvantitativnim varijablama između ispitivanih skupina procijenjena je t-testom za nezavisne uzorke, odnosno njegovom alternativom - neparametrijskim testom (Mann-Whitney U test). Hi-kvadrat test je korišten za procjenu razlike u distribucijama kategoričkih podataka. Kada je učestalost događaja u određenoj ćeliji niska korišten je Fisherov točni test. Svi testovi su obostrani uz stupanj značajnosti od 0,05.

### **3.5. Protokol istraživanja**

Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podatci: anamneza, demografski podatci (godine, tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase), mjesto stanovanja, udaljenost od bolnice, strana torzije, trajanje simptoma, vrsta simptoma, prijeoperacijski ultrazvuk, intraoperacijski nalaz (stupanj torzije), ishodi liječenja (detorzija i fiksacija ili orhidektomija) i recidivi (ukoliko su postojali).

### **3.6. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci 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.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 500-03/21-01/03. Suradnici iz ostalih centara uključenih u studiju također su ishodili odobrenja Etičkog povjerenstva ustanova u kojima se provodilo istraživanje: KBC Zagreb (02/21AG); KBC Rijeka 2170-29-02/1-2-2; KBC Osijek R2-3563/2021; OB Šibenik 01-498/1-4 i OB Zadar 02-759/21-3/21.

### **3.7. Operacijski zahvat i poslijeoperacijsko praćenje**

Operacijski zahvat izveden je u hitnim okolnostima nakon kliničkoga i ultrazvučnoga pregleda skrotuma ovisno o odluci nadležnoga kirurga. Primijenjen je algoritam i kirurško liječenje torzije testisa koji su opisani prethodno u tekstu (16, 34, 39). Bolesnici su poslijeoperacijski dobivali analgetsku terapiju i promatrani su na Klinikama / Zavodima /

Odjelima za dječju kirurgiju centara uključenih u studiju. Također su bolesnici redovito praćeni nakon otpusta zbog pojave potencijalnih kasnih komplikacija.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Karakteristike istraživanja

Tijekom provođenja studije operirano je ukupno 119 bolesnika zbog akutne torzije testisa. Za vrijeme pre-COVID-19 perioda operirano je njih 68 (57,1%), a tijekom COVID-19 pandemijskog perioda 51 (42,9%) bolesnik. Ispitivane skupine nisu se značajnije razlikovale s obzirom na dob, tjelesnu visinu, tjelesnu masu, lateralizaciju torzije, udaljenost od bolnice i kliničku sliku. Demografski i osnovni klinički podatci bolesnika iz obje skupine prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Demografski i klinički podatci bolesnika

	Skupina 1	Skupina 2	<i>P</i>
	pre-COVID-19 (n = 68)	COVID-19 (n = 51)	
Dob (godine) medijan (IQR)	14 (13; 16)	15 (14; 16)	0,133*
Visina (cm) medijan (IQR)	170 (162,5; 179)	175 (165; 183)	0,089*
Težina (kg) medijan (IQR)	55,5 (48; 65)	60 (45; 70)	0,222*
ITM (kg/m <sup>2</sup> ) medijan (IQR)	20,4 (18,7; 23)	21,1 (18,9; 23,6)	0,329*
Strana, n (%)			
Lijeva	33 (48,5)	16 (31,4)	
Desna	35 (51,5)	35 (68,6)	0,059†
Udaljenost (km) medijan (IQR)	18 (4; 53)	19 (5; 45)	0,659*
Klinička slika, n (%)			
Bol	67 (98,5)	50 (98)	
Otok	54 (79,4)	45 (88,2)	
Crvenilo	18 (26,5)	22 (43,1)	0,677†
Tvrđ testis	47 (69,1)	35 (68,6)	
Horizontalni položaj	46 (67,6)	33 (64,7)	

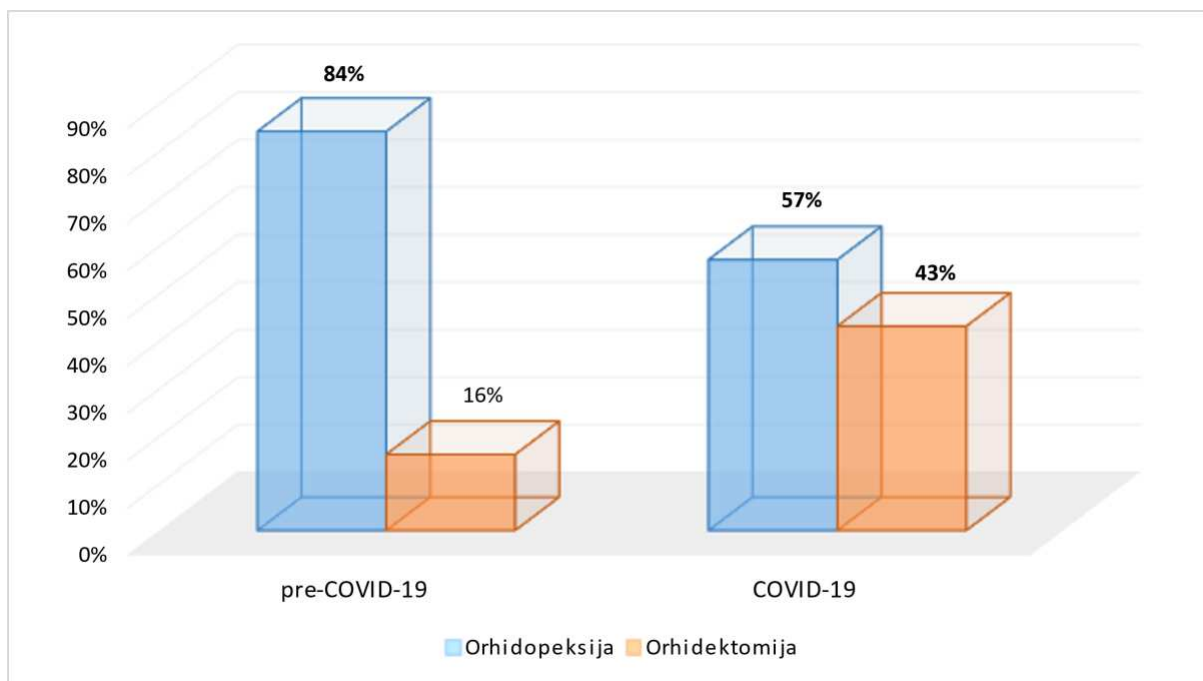
ITM – Indeks tjelesne mase; IQR – Interkvartilni raspon

\*Mann-Whitney U-test; †Hi-kvadrat test

#### 4.2. Analiza rezultata

Za primarni ishod (stopa orhidektomije) u periodu istraživanja pronađena je statistički značajna razlika između ispitivanih skupina. Tijekom pandemijskoga perioda orhidektomija je učinjena u 43,1% (22/51) bolesnika. U pre-COVID-19 skupini orhidektomija je učinjena u 16,2% (11/68) bolesnika ( $P = 0,001$ ) (Slika 6) (Tablica 2).





**Slika 6.** Stopa orhidopeksije/orhidektomije između pre-COVID-19 i COVID-19 perioda

**Tablica 2.** Intraoperacijski nalaz i ishodi liječenja bolesnika

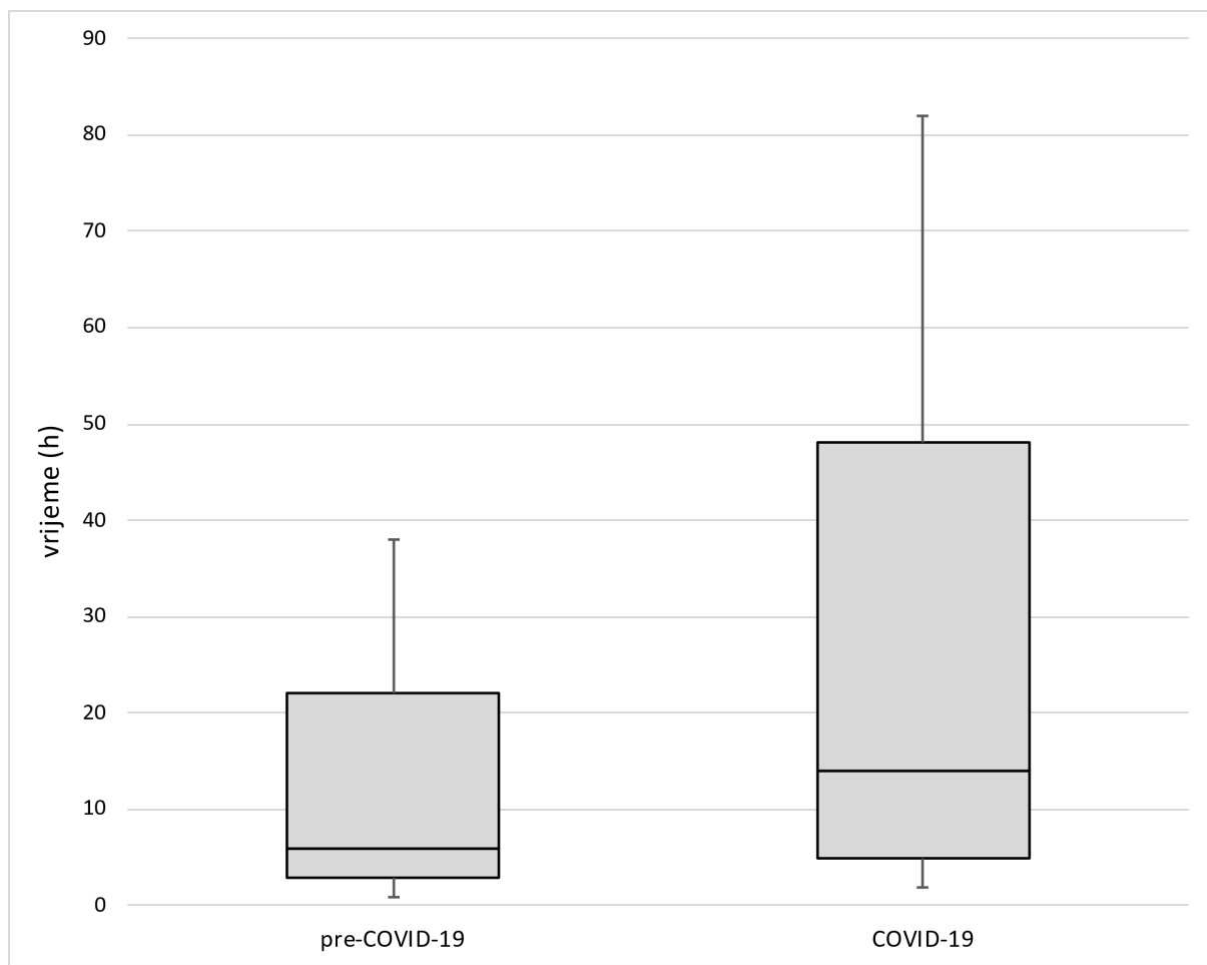
	Skupina 1	Skupina 2	<i>P</i>
	pre-COVID-19 (n = 68)	COVID-19 (n = 51)	
Stupanj torzije (°), medijan (IQR)	360 (360; 720)	360 (360; 720)	0,238*
Trajanje simptoma (h), medijan (IQR)	6 (3; 22)	14 (5; 48)	0,007*
Trajanje simptoma 12-24h, n (%)	7 (10,3)	8 (9,8)	0,929†
Trajanje simptoma >24 h, n (%)	16 (8,8)	24 (47,0)	0,007†
Stopa orhidektomije, n (%)	11 (16,2)	22 (43,1)	0,001†
Stopa orhidopeksije, n (%)	57 (83,8)	29 (56,9)	
Kašnjenje u dolasku na prijem, n (%)	23 (38,2)	29 (56,9)	0,012†

IQR – Interkvartilni raspon

\*Mann-Whitney U-test

†Hi-kvadrat test

Rezultati za drugi ispitivani ishod pokazuju da je vrijeme od početka simptoma do dolaska na hitni prijem tijekom COVID-19 pandemije bilo 14 sati (IQR 5, 48), dok je u pre-COVID-19 skupini bolesnika taj period bio značajno kraći, i iznosio je 6 sati (IQR 3, 22) ( $P = 0,007$ ) (Slika 7) (Tablica 2).



**Slika 7.** Vrijeme od početka simptoma do dolaska na hitni prijem između pre-COVID-19 i COVID-19 skupina

Veći udio bolesnika čekao je dulje od 24 sata do javljanja na hitni prijem tijekom COVID-19 pandemije u usporedbi s predpandemijskim razdobljem, 47% i 8,8%,  $P = 0,007$  (Tablica 2). Značajna razlika u vremenu od dolaska na hitni prijem do ulaska u operacijsku salu nije pronađena među promatranim skupinama. Štoviše, nešto kraće vrijeme je zabilježeno tijekom pandemije – 68 minuta (IQR 40, 74 min) u usporedbi s pre-COVID-19 skupinom – 75 minuta (IQR 45, 80 min) ( $P = 0,155$ ).

Od ukupnoga broja bolesnika uključenih u studiju, 56,9% njih iz COVID-19 skupine kasnilo je u traženju pomoći, u usporedbi s 38,2% njih iz pre-COVID-19 skupine ( $P = 0,007$ ). Najčešći razlog kašnjenja u COVID-19 skupini bio je strah od infekcije COVID-19 virusom. U pre-COVID-19 skupini glavni razlog kasnoga dolaska na prijem jesu pojava simptoma tijekom noći i odgođeno obavješćavanje roditelja o prisutnim simptomima.

Tablica 3 prikazuje usporedbu glavnih ishoda studije između bolničkih centara uključenih u studiju.

**Tablica 3.** Usporedba glavnih ishoda između bolničkih centara uključenih u studiju

Bolnica	Karakteristike	Skupina 1	Skupina 2	P
		pre-COVID-19	COVID-19	
		n (%) ili srednja vrijednost ± SD		
KBC Split	Orhidopeksija	23 (79)	11 (52)	0,043*
	Oridektomija	6 (21)	10 (48)	
	Trajanje simptoma (h)	19,1 ± 15,0	37,0 ± 45,9	0,041†
KBC Zagreb	Orhidopeksija	12 (86)	6 (75)	0,601‡
	Oridektomija	2 (14)	2 (25)	
	Trajanje simptoma (h)	10,7 ± 10,9	13,3 ± 18,1	0,787†
KBC Rijeka	Orhidopeksija	9 (100)	5 (50)	0,032‡
	Oridektomija	0 (0)	5 (50)	
	Trajanje simptoma (h)	5,7 ± 7,0	40,6 ± 50,4	0,028†
KBC Osijek	Orhidopeksija	8 (80)	7 (100)	0,485‡
	Oridektomija	2 (20)	0 (0)	
	Trajanje simptoma (h)	13,4 ± 14,5	27,5 ± 33,9	0,047†
OB Šibenik	Orhidopeksija	4 (100)	0 (0)	0,028‡
	Oridektomija	0 (0)	3 (100)	
	Trajanje simptoma (h)	3,2 ± 0,9	48,0 ± 24,9	0,001†
OB Zadar	Orhidopeksija	1 (50)	0 (0)	>0,999‡
	Oridektomija	1 (50)	2 (100)	
	Trajanje simptoma (h)	17 ± 18,3	19,5 ± 0,7	0,432†

KBC – Klinički bolnički centar; OB – Opća bolnica; SD – Standardna devijacija

\*Mann-Whitney U-test; †Hi-kvadrat test; ‡Fisherov točni test

U većini ispitivanih centara pronađen je veći udio orihdektomija (osim u jednoj bolnici) i produljeno srednje vrijeme od nastupa simptoma do dolaska na hitni prijem u COVID-19 skupini u odnosu na pre-COVID-19 skupinu.

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ove studije jasno prikazuju značajno viši broj orhidektomija tijekom COVID-19 pandemije u usporedbi s predpandemijskim vremenom. Također, značajno dulje vrijeme od pojave simptoma do dolaska u bolnicu zabilježeno je tijekom COVID-19 pandemije. Oba ishoda su vrlo vjerojatno indirektna posljedica COVID-19 pandemije. Bolesnici u COVID-19 skupini značajno su više kasnili u dolasku na hitni prijem u usporedbi s pre-COVID-19 skupinom, što također potvrđuje indirektni utjecaj COVID-19 pandemije na provođenje medicinske skrbi.

Za vrijeme pandemije u većini bolnica elektivni kirurški zahvati su odgođeni. Provodili su se samo hitni zahvati. S ciljem reduciranja broja bolesnika koji cirkulira u bolnici, smanjio se i broj bolesnika koji se javljaju na hitni prijem (85, 92). Medicinska zajednica zabilježila je značajan porast kasnog zbrinjavanja različitih medicinskih hitnoća, uključujući i hitnoće dječje kirurgije, tijekom COVID-19 pandemije. Objavljen je niz znanstvenih radova koji potvrđuju utjecaj pandemije na zakašniju dijagnostiku i liječenje hitnih stanja (82–85, 92).

Nekoliko istraživanja o akutnome apendicitisu, uključujući i meta-analizu, tijekom pandemije jasno pokazuju da su javnozdravstvene mjere sigurnosti negativno utjecale na djecu s apendicitisom. U usporedbi s pre-COVID-19 periodom, povišena stopa perforiranih apendicitisa je zabilježena tijekom COVID-19 pandemije (83, 84, 92). Veći broj komplikacija i dulji boravak u bolnici nakon operacijskog zahvata zabilježeni su u bolesnika s perforiranim apendicitisom (84, 92).

U dostupnoj literaturi dvije studije ispitivale su je li pandemija uzrokovala povišeni broj orhidektomija i kašnjenje u dolasku na prijem u bolesnika s akutnom torzijom testisa. Suprotno od rezultata iskazanih u ovome istraživanju, Nelson i suradnici nisu pronašli značajne razlike u vremenu od pojave simptoma do dolaska na prijem i stopi orhidektomije tijekom pandemije u usporedbi s predpandemijskim vremenom (89). No, u njihovome gradu zabilježen je smanjeni broj dolazaka bolesnika s hitnim stanjima poput moždanoga i srčanoga udara tijekom pandemije. Ovakve rezultate objasnili su činjenicom da priroda, ozbiljnost i akutnost simptoma povezanih s torzijom testisa te vidljivo oticanje čine ovo stanje teškim za ignorirati (89). Littman i suradnici također nisu pronašli kašnjenje u dolasku u bolnicu niti više stope orhidektomije tijekom COVID-19 pandemije u svojim istraživanjima (90). Moguće je da su ovakvi rezultati posljedica manjega broja uključenih ispitanika ( $n = 17$  i  $n = 21$ ), kao i činjenica da su uključeni samo ispitanici iz jedne bolnice.

S druge strane, u ovome istraživanju sudjelovalo je šest centara sa značajno većim brojem uključenih ispitanika (n = 119). Nadalje, obje studije uključile su u COVID-19 skupinu bolesnike koji su torziju testisa imali od ožujka do svibnja 2020., dok je ovo istraživanje nastavljeno i do kraja 2020. (89, 90). Ova studija usporedbom bolesnika iz svake bolnice zasebno, nije pronašla značajnu razliku među skupinama unutar bolnica s manjim brojem bolesnika, dok su značajne razlike pronađene unutar bolnica s većim brojem bolesnika.

Naknadno je objavljena meta-analiza koja je uključila šest studija s ukupnim od 711 bolesnika, od čega je 473 bolesnika bilo tijekom pandemije COVID-19. Meta-analiza je pokazala razliku u duljini trajanja simptoma, broju djece sa zakašnjelom prezentacijom na hitne prijame i stopi orhidektomije u djece s akutnom torzijom testisa tijekom COVID-19 pandemije, međutim ta razlika nije bila statistički značajna u usporedbi s predpandemijskim razdobljem (91).

Stopa orhidektomije uslijed testikularne torzije je visoka i kreće se između 20 i 35% (93). Bez obzira na pandemiju, neka djeca se kasno jave na hitne prijeme zbog akutne torzije testisa. Nedavno istraživanje objavilo je da 13% djece s torzijom kasno obavijesti svoje roditelje uglavnom zbog srama i straha. Također djeca s poremećajima iz spektra autizma imaju veći rizik zakašnjelog dolaska u bolnicu (94). Najveća vjerojatnost spašavanja testisa je unutar šest do osam sati od nastupa simptoma (39–41). Dva su glavna vremenska okvira u kojima se gubi dragocjeno vrijeme za spašavanje testisa. Prvi je trajanje simptoma, odnosno vrijeme do kada dijete prepozna problem i dođe u bolnicu, dok je drugi vrijeme koje je potrebno da se u bolnici postavi dijagnoza i započne liječenje (39–41, 93). Tijekom COVID-19 pandemije mnogi su bolesnici kasnije dolazili u hitne službe zbog straha od infekcije novim virusom, što je produljilo ionako kratko vrijeme za spašavanje testisa. Vrijeme od prijema do ulaska u operacijsku dvoranu nije se značajno razlikovalo između dvije grupe ovoga istraživanja. Bilo je potrebno 68 – 75 minuta za obavljanje dijagnostičkih postupaka i pripremu bolesnika za operativni zahvat. S druge strane, Johnston i suradnici su zabilježili su produljenje vremena provedenog u bolnici do početka operacije (dva sata i 24 minute za bolesnike ispod 14 godina, i dva sata i 35 minuta za bolesnike starije od 14 godina) (95).

Ovo je prva multicentrična i dugoročna studija nad pedijatrijskim bolesnicima koja jasno pokazuje utjecaj COVID-19 pandemije na akutnu torziju testisa. Iako rezultati jasno prikazuju povišen broj orhidektomija i značajno dulje vrijeme do dolaska na hitni prijem, ova studija ima nekoliko ograničenja. Glavno ograničenje je retrospektivnost iako je uključena višestruka

provjera vjerodostojnosti i unakrsna provjera valjanosti u alatu korištenom za skupljanje podataka. Daljnje studije i meta-analize su potrebne za analizu istih parametara na većem uzorku. Također suvremena prospektivna kohortna studija bi poboljšala pronalazke ove studije, ali u ovom trenutku nije moguće konstruirati takvu studiju jer nije poznato kada će pandemija završiti.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Tijekom COVID-19 pandemije značajno je povišena stopa orhidektomije u bolesnika s akutnom torzijom testisa.
2. Tijekom COVID-19 pandemije značajno je produljeno vrijeme od nastupa simptoma do javljanja na hitni prijem.
3. Potrebna je bolja edukacija bolesnika tijekom pandemije o hitnim stanjima poput testikularne torzije.

## **7. LITERATURA**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Spolni organi. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, ur. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 376–82.
2. Jacob M, Barteczko K. Contribution to the origin and development of the appendices of the testis and epididymis in humans. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:287–302.
3. Nallikuzhy TJ, Rajasekhar SSSN, Malik S, Tamgire DW, Johnson P, Aravindhana K. Variations of the testicular artery and vein: A meta-analysis with proposed classification. *Clin Anat*. 2018;31:854–69.
4. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis development. *Endocr Rev*. 2019;40:857–905.
5. Sadler TW. Urogenitalni sustav. U: Sadler TW, ur. Langmanova medicinska embriologija. 10. izdanje. Philadelphia: Walters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. str. 243.
6. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Newgreen D, Cousinery M. Regulation of testicular descent. *Pediatr Surg Int*. 2015;31:317–25.
7. Kwenda EP, Locke RA, DeMarco RT, Bayne CE. Impact of hospital transfer on testicular torsion outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2021;17:293.e1–293.e8.
8. Williamson RC. Torsion of the testis and allied conditions. *Br J Surg*. 1976;63:465–76.
9. Melekos MD, Asbach HW, Markou SA. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. *J Urol*. 1988;139:1023–5.
10. Marchetti F, Bua J, Tornese G, Piras G, Toffol G, Ronfani L. Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatr*. 2012;12:4.
11. Guta D, Leduc F, Herman D. Acute abdominal pain: the importance of genital examination. *Acta Chir Belg*. 2011;11:398–9.
12. Zilberman D, Inbar Y, Hayeman Z, Shinhar D, Bilik R, Avigad I i sur. Torsion of the cryptorchid testis – can it be salvaged? *J Urol*. 2006;175:2287–9.
13. Martin AD, Rushton HG. The prevalence of bell clapper anomaly in the solitary testis in cases of prior perinatal torsion. *J Urol*. 2014;191:1573–7.

14. Taghavi K, Dumble C, Hutson JM, Mushtaq I, Mirjalili SA. The bell-clapper deformity of the testis: The definitive pathological anatomy. *J Pediatr Surg.* 2021;56:1405–10.
15. Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int.* 2003;92:200–3.
16. Kappor S. Testicular torsion: a race against time. *Int J Clin Pract.* 2008;62:821–7.
17. Diamond DA, Borer JG, Peters CA, Cilento BG, Sorcini A, Kaefer M i sur. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. *BJU Int.* 2003;91:675–7.
18. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in paediatric pathology, chapter 19. Testicular torsion, testicular appendix torsion, and other forms of testicular infarction. *Pediatr Dev Pathol.* 2016;19:345–59.
19. Mäkelä E, Lahdes-Vasama T, Rajakorpi H, Wikström S. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. *Scand J Surg.* 2007;96:62–6.
20. White WM, Brewer ME, Kim ED. Segmental ischemia of testis secondary to intermittent testicular torsion. *Urology.* 2006;68:670–1.
21. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg.* 2004;14:333–8.
22. Lavallee ME, Cash J. Testicular torsion: evaluation and management. *Curr Sports Med Rep.* 2005;4:102–4.
23. Nelson CP, Williams JF, Bloom DA. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1248–9.
24. Pogorelić Z, Mrklić I, Jurić I, Biočić M, Furlan D. Testicular torsion in the inguinal canal in children. *J Pediatr Urol.* 2013;9:793–7.
25. Stehr M, Boehm R. Critical validation of colour Doppler ultrasound in diagnostics of acute scrotum in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13:386-92.
26. Cavusoglu YH, Karaman A, Karaman I, Erdogan D, Aslan MK, Varlikli O i sur. Acute scrotum – etiology and management. *Indian J Pediatr.* 2005;72:201–3.
27. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr.* 2007;96:552–5.

28. Meštrović J, Biočić M, Pogorelić Z, Furlan D, Družijanić N, Todorčić D, i sur. Differentiation of inflammatory from non-inflammatory causes of acute scrotum using relatively simple laboratory tests: prospective study. *J Pediatr Urol.* 2013;9:313–7.
29. Vijayaraghavan SB. Sonographic differential diagnosis of acute scrotum: real-time whirlpool sign, a key sign of torsion. *J Ultrasound Med.* 2006;25:563–74.
30. Wu HC, Sun SS, Kao A, Chaung FJ, Lin CC, Lee CC. Comparison of radionuclide imaging and ultrasonography in the differentiation of acute testicular torsion and inflammatory testicular disease. *Clin Nucl Med.* 2002;27:490–3.
31. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol.* 1998;160:1158–60.
32. Reyes JG, Farias JG, Henríquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB i sur. The hypoxic testical: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev.* 2012. 2012:929285.
33. Sachwitz D, Haß HJ, Kroker S, Meyer F, Krause H. Acute scrotum in childhood. *Zentralbl Chir.* 2014;139:621–6.
34. Holcomb GW, Murphy JP. The acute scrotum. U: Holcomb GW, Murphy JP, ur. *Ashcraft's pediatric surgery.* 5. izdanje. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. str. 688.
35. Meštrović J, Drmić-Hofman I, Pogorelić Z, Vilović K, Šupe-Domić D, i sur. Beneficial effect of nifedipine on testicular torsion-detorsion injury in rats. *Urology.* 2014;84:1194–8.
36. Filho DW, Torres MA, Bordin ALB, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med.* 2004;25:199–210.
37. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. *J Urol.* 2011;185:2009–13.
38. Bhalodi A, Ferretti M, Goltzman M, Miller I, Franco I. Is transfer of adolescents for testicular torsion appropriate? *J Urol.* 2016;195:e89.

39. Pogorelić Z, Mustapić K, Jukić M, Todorčić J, Mrkličić I, Meštrović J i sur. Management of acute scrotum in children: a 25-year single center experience on 558 pediatric patients. *Can J Urol*. 2016;23:8594–601.
40. Pogorelić Z, Neumann C, Jukić M. An unusual presentation of testicular torsion in children: a single - centre retrospective study. *Can J Urol*. 2019;26:10026–32.
41. Pogorelić Z, Mrkličić I, Jurić I. Do not forget to include testicular torsion in differential diagnosis of lower acute abdominal pain in young males. *J Pediatr Urol*. 2013;9:1161–5.
42. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323:707–8.
43. Yang Y, Peng F, Wang R, Yange M, Guan K, Jiang T, i sur. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020;109:102434.
44. Cui J, Lee F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181–92.
45. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesele D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–92.
46. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020;81:1–9.
47. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W i sur. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3.
48. Sommer IE, Bakker PR. What can psychiatrists learn from SARS and MERS outbreaks? *Lancet Psychiatry*. 2020;7:565–6.
49. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020;30:1346–51.
50. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT i sur. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92:602–11.
51. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450–2.

52. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z i sur. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177–9.
53. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2063.
54. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246–51.
55. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14:185–92.
56. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W i sur. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12:372.
57. Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillen VF, Arriero-Marin JM, Gutierrez F, Carratala-Munuera C. Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Clin Esp.* 2021;221:109–17.
58. Wu Z, McGoogan JM. Characteristic of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
59. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX i sur. Clinical characteristic of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
60. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z i sur. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
61. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R i sur. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375.
62. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taan O, Rashid F i sur. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97:110–6.
63. Goudeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Deschata A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health.* 2021;47:408–9.

64. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristic of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
65. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G i sur. Clinical characteristic of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
66. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristic of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141–54.
67. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ i sur. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of Coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29.
68. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E i sur. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. *OurWorldInData.org*; 2020 [citirano 7. travnja 2022.]. Dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
69. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
70. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA i sur. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1423–37.
71. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT i sur. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after AD26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325:2448–56.
72. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1013–9.
73. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J i sur. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585:273–6.
74. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK i sur. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2021;103:214–6.



75. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC i sur. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41.
76. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Ibat T i sur. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1859–65.
77. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q i sur. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11:216–28.
78. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020;324:2251–2.
79. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvy O, McLean L i sur. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–22.
80. Suvvari TK, Kutikuppala LVS, Tsagkaris C, Corriero AC, Kandi V. Post-COVID-19 complications: multisystemic approach. *J Med Virol*. 2021;93:6451–5.
81. Klinic D, Van de Pasch S, Doets AY, Jacobs BC, Van Vliet J, Garssen MPJ. Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27:1757–8.
82. Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, Dias T, Twentyman E, Fuld J i sur. Potential indirect effects of the COVID-19 pandemic on use of emergency departments for acute life-threatening conditions – United States, January-May 2020. *Am J Transplant*. 2020;20:2612–7.
83. Place R, Lee J, Howell J. Rate of pediatric appendiceal perforation at a Children’s hospital during the COVID-19 pandemic compared with the previous year. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2027948.
84. Pogorelić Z, Anand S, Žuvela T, Singh A, Križanac Z, Krishnan N. Incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic versus the pre-pandemic period: A systematic review and meta-analysis of 2782 pediatric appendectomies. *Diagnostics*. 2022;12:127.

85. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:11.
86. Holzman SA, Ahn JJ, Baker Z, Chuang KW, Copp HL, Davidson J i sur. A multicenter study of acute testicular torsion in the time of COVID-19. *J Pediatr Urol*. 2021;17:478.e1–478.e6.
87. Shields LBE, Daniels MW, Peppas DS, White JT, Mohamed AZ, Canalichio K i sur. Surge in testicular torsion in pediatric patients during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Surg*. 2021. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.07.008.
88. Yu X, Zhang Y. New characteristics of testicular torsion in children during COVID-19. *J Pediatr Urol*. 2021;17:882–3.
89. Nelson CP, Kurtz MP, Logvinenko T, Venna A, McNamara ER. Timing and outcomes of testicular torsion during the COVID-19 crisis. *J Pediatr Urol*. 2020;16:841.e1–841.e5.
90. Littman AR, Janssen KM, Tong L, Wu H, Wang MD, Blum E i sur. Did COVID-19 affect time to presentation in the setting of pediatric testicular torsion? *Pediatr Emerg Care*. 2021;37:123–5.
91. Pogorelić Z, Anand S, Artuković L, Krishnan N. Comparison of the outcomes of testicular torsion among children presenting during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic versus the pre-pandemic period: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2022. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.01.005.
92. Finkelstein P, Picado O, Muddasani K, Wodnicki H, Mesko T, Unger S i sur. A retrospective analysis of the trends in acute appendicitis during the COVID-19 pandemic. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2021;31:243–6.
93. Zvizdić Z, Aganović A, Milišić E, Jonuzi A, Zvizdić D, Vranić S. Duration of symptoms is the only predictor of testicular salvage following testicular torsion in children: a case-control study. *Am J Emerg Med*. 2021;41:197–200.
94. Bayne CE, Villanueva J, Davis TD, Pohl HG, Rushton HG. Factors associated with delayed presentation and misdiagnosis of testicular torsion: a case-control study. *J Pediatr*. 2017;186:200–4.

95. Johnston JW, Larsen P El-Haddawi FH, Fancourt MW, Farrant GJ, Gilkison WT i sur. Time delays in presentation and treatment of acute scrotal pain in a provincial hospital. ANZ J Surg. 2015;85:330–3.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi je li COVID-19 pandemija utjecala na povećanje stope orhidektomije, kod dječaka s akutnom torzijom testisa, u odnosu na predpandemijsko razdoblje.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno u periodu od siječnja 2019. do prosinca 2020. Uključeno je 119 bolesnika iz šest ustanova, koji su operirani zbog akutne torzije testisa. Istraživanje je provedeno u Hrvatskoj kao multicentrična retrospektivna studija, a bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Bolesnici operirani prije proglašenja pandemije ( $n = 68$ ) činili su prvu skupinu (pre-COVID-19), a druga se skupina (COVID-19) sastojala od bolesnika operiranih za vrijeme pandemije ( $n = 51$ ). Stopa orhidektomije i vrijeme od nastupa simptoma do javljanja na hitni prijem bili su glavni ishodi istraživanja.

**Rezultati:** Stopa orhidektomije u predpandemijsko vrijeme iznosila je 16,2% (11/68), a u COVID-19 skupini 43,1% (22/51) ( $P = 0,001$ ). Nadalje, u pre-COVID-19 skupini medijan vremena od nastupa simptoma do dolaska na prijem iznosio je 6 sati (IQR 3; 22), dok je tijekom pandemije ta vrijednost iznosila 14 sati (IQR 5; 48) ( $P = 0,007$ ). U usporedbi s pre-COVID-19 razdobljem, tijekom COVID-19 pandemije veći udio bolesnika čekao je dulje od 24 sata do dolaska na hitni prijem (8,8% i 47%,  $P = 0,007$ ).

**Zaključci:** Ovim istraživanjem utvrđena je značajno viša stopa orhidektomije i češće kašnjenje u dolasku na hitni prijem zbog akutne torzije testisa u vrijeme COVID-19 pandemije. Nužno je osigurati bolju edukaciju bolesnika o hitnim stanjima, poput testikularne torzije, u pandemijskim uvjetima.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Incidence of orchiectomy in children with acute testicular torsion during the COVID-19 pandemic: a retrospective multicenter study

**Objectives:** The aim of this study was to determine whether the COVID-19 pandemic affected the increase in the orchiectomy rate, in boys with acute testicular torsion, compared to the pre-pandemic period.

**Patients and methods:** The study was conducted in the period from January 2019 to December 2020. It included 119 patients from six institutions, who underwent surgery for acute testicular torsion. The study was conducted in Croatia as a multicenter retrospective study. Patients were divided into two groups. Patients operated on before the pandemic was declared ( $n = 68$ ) made up the first group (pre-COVID-19) and the second group (COVID-19) consisted of patients operated on during the pandemic ( $n = 51$ ). The rate of orchiectomy and the time from onset of symptoms to emergency response were the main outcomes of the study.

**Results:** The rate of orchidectomy in the pre-pandemic period was 16.2% (11/68), and in the COVID-19 group 43.1% (22/51) ( $P = 0.001$ ). Furthermore, in the pre-COVID-19 group, the median time from onset of symptoms to admission was 6 hours (IQR 3; 22), while during the pandemic this value was 14 hours (IQR 5; 48) ( $P = 0.007$ ). Compared to the pre-COVID-19 period, during the COVID-19 pandemic, a higher proportion of patients waited longer than 24 hours to arrive at the emergency room (8.8% and 47%,  $P = 0.007$ ).

**Conclusion:** This study found a significantly higher rate of orchiectomy and more frequent delays in arriving at the emergency room due to acute testicular torsion during the COVID-19 pandemic. It is necessary to ensure better education of patients about emergencies, such as testicular torsion, in pandemic conditions.