

# Učestalost i obilježja COVID-19 infekcije u djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

Ćubelić, Josipa

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:171:316510>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



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

**Josipa Čubelić**

**UČESTALOST I OBILJEŽJA COVID-19 INFEKCIJE U DJECE U**  
**SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

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

**Split, lipanj 2022.**

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

**Josipa Čubelić**

**UČESTALOST I OBILJEŽJA COVID-19 INFEKCIJE U DJECE U**  
**SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

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

**Split, lipanj 2022.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Početak COVID-19 pandemije u svijetu i Republici Hrvatskoj.....	2
1.2. Etiologija COVID-19 .....	3
1.3. Patogeneza COVID-19 .....	4
1.4. Epidemiologija COVID-19.....	5
1.4.1. Prijenos SARS-CoV-2.....	5
1.4.2. Razdoblje zaraznosti i period inkubacije .....	6
1.5. Klinička slika COVID-19 .....	7
1.5.1. COVID-19 pneumonija .....	8
1.5.2. Ostale manifestacije COVID-19 .....	9
1.6. Dijagnostika COVID-19.....	11
1.6.1. Uzorci za dijagnostiku.....	11
1.6.2. Dijagnostički testovi.....	12
1.7. Prevencija COVID-19 .....	15
1.7.1. Mjere primarne prevencije .....	15
1.7.1.1. Socijalno distanciranje .....	15
1.7.1.2. Nošenje maski za lice .....	16
1.7.2. Cijepljenje .....	17
1.7.2.1. Razvoj cjepiva protiv SARS-CoV-2 .....	17
1.7.2.2. Dostupna cjepiva .....	18
1.7.3. Mjere sekundarne prevencije .....	21
1.7.3.1. Zbrinjavanje nehospitaliziranih COVID-19 bolesnika.....	22
1.7.3.2. Farmakološko liječenje nehospitaliziranih COVID-19 bolesnika.....	23
1.7.3.3. Farmakološko liječenje hospitaliziranih COVID-19 bolesnika .....	24
1.7.3.4. Liječenje hipoksemije i akutnog respiratornog distres sindroma.....	25
1.8. Specifičnosti COVID-19 u djece.....	27
1.8.1. Multisistemski upalni sindrom u djece.....	28
1.8.2. Utjecaj COVID-19 na djecu.....	30

1.8.3.	Zaštita djece tijekom COVID-19 .....	31
<b>2.</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>32</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>34</b>
3.1.	Ustroj istraživanja.....	35
3.2.	Statistička analiza .....	36
3.3.	Etička načela.....	36
<b>4.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>37</b>
4.1.	Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece u pojedinom valu .....	38
4.2.	Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima .....	40
4.3.	Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama .....	42
4.4.	Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu .....	48
4.5.	Udio SARS-CoV-2 pozitivne djece u ukupno pozitivnoj populaciji .....	53
4.6.	Stope prevalencije.....	54
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>56</b>
5.1.	Limitacije istraživanja .....	62
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>90</b>

*Od srca zahvaljujem svom mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Jošku Markiću na ukazanom povjerenju, pristupačnosti, potpori i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, koji mi pružaju bezuvjetnu ljubav i podršku na ovom putu.*

*Hvala što ste mi sve omogućili, što ste uvijek bili tu uz mene i vjerovali u mene.*

*Bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

*Hvala bratu Ivanu i sestri Antei što su mi vjerno čuvali leđa.*

*Vi ste moj oslonac i ponos.*

*Hvala ostatku obitelji koja me uvijek podržavala.*

*Hvala mojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene.*

*Za kraj, hvala mom Šimi. Hvala ti što si uvijek pronalazio razumijevanje za mene, radovao se mojim uspjesima kao da su tvoji, bio najveći motivator i pružao mi neizmjernu podršku.*

*Hvala ti za ljubav.*

## **POPIS KRATICA**

ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2

APP – engl. *American Academy of Pediatrics*

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

BAT – brzi antigenski test

BBIBP-CorV – engl. *Beijing Institute of Biological Products COVID-19 vaccine*

BNP – B-natriuretski peptid

cDNK – komplementarna deoksiribonukleinska kiselina

CMIA – automatizirani kemiluminiscencijski imunološki test mikročestica

COVID-19 – engl. *coronavirus disease 2019*

CRISPR – engl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ELISA – enzimski imunosorbentni test

E-PROTEIN – engl. *envelope protein*

FiO<sub>2</sub> – engl. *fraction of inspired oxygen*

HFNC – engl. *high flow nasal cannula*

IgG – imunoglobulin klase G

IgM – imunoglobulin klase M

IL-6 – interleukin 6

IVIG – intravenski imunoglobulin

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LDH – laktat-dehidrogenaza

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

MEWS – engl. *modified early warning score*

MIS-C – multisistemiški upalni sindrom u djece

MODS – multiorganski disfunkcijski sindrom

M-PROTEIN – engl. *membrane protein*

mRNK – glasnička ribonukleinska kiselina

NIV – neinvazivna ventilacija

N-PROTEIN – engl. *nucleocapsid protein*

ORF – engl. *open reading frame*

PCR – engl. *polymerase chain reaction*

PEEP – engl. *positive end-expiratory pressure*

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sistem

RBD – engl. *receptor binding domains*

RdRP – engl. *RNA-dependent RNA polymerase*

RNK – ribonukleinska kiselina

ROX – engl. *respiratory rate-oxygenation*

RT-qPCR – engl. *real-time quantitative polymerase chain reaction*

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

SE – sedimentacija eritrocita

S-PROTEIN – engl. *spike protein*

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TV – engl. *tidal volume*



## **1. UVOD**

## 1.1. Početak COVID-19 pandemije u svijetu i Republici Hrvatskoj

Krajem 2019. pojavio se novi soj koronavirusa, nazvan teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2 od engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), koji dotada nije bio identificiran u ljudi. Prepoznat je kao uzročnik niza slučajeva upale pluća u Wuhanu, gradu u kineskoj provinciji Hubei (1). Virus se brzo širio svijetom što je navelo Svjetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) da krajem siječnja 2020. proglasi javnozdravstveno hitno stanje od međunarodnog značaja (2). Time je potakla vlade brojnih zemalja da pokrenu niz mjera zaključavanja tzv. „*lockdown*“ u svrhu smanjenja cirkulacije virusa u populaciji. Međutim, koronavirusna bolest ili COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) se ipak proširila na gotovo sve države svijeta te je Svjetska zdravstvena organizacija dana 11. ožujka 2020. postojeću epidemiju deklarirala globalnom pandemijom (2). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, za vrijeme pisanja rada, do sredine svibnja 2022. zabilježeno je 517.648.631 slučajeva COVID-19, uključujući 6.261.708 smrtnih slučajeva (3).

Prvo oboljenje od SARS-CoV-2 virusne infekcije u Hrvatskoj potvrđeno je krajem veljače 2020. u 26-godišnjeg mladića po njegovom povratku iz Milana u Italiji (4). Istog dana kada SZO objavljuje odluku o globalnoj pandemiji, u Hrvatskoj ministar zdravstva proglašava epidemiju na području čitave zemlje (4). Republika Hrvatska je već u ožujku 2020. uvela niz restriktivnih epidemioloških mjera za smanjenje širenja novog virusa (5). Ovim mjerama zabranila su se javna i vjerska okupljanja kao i sportski događaji, obustavio se rad u ugostiteljskim objektima i prodavaonicama, osim prehrambenih i ljekarni, obustavio se rad sportskih i rekreacijskih centara, a na snazi je bila i privremena zabrana prelaska preko graničnih prijelaza Republike Hrvatske (5). Sveučilište Oxford je, tada, u svom istraživanju vladinih odgovora na COVID-19 (engl. *COVID-19 government response tracker*), svrstalo Hrvatsku među zemlje s najstrožim ograničenjima i mjerama za suzbijanje pandemije (6). Tijekom više od dvije godine, koliko pandemija traje, mjere su se mijenjale, kako u Hrvatskoj tako i diljem svijeta, ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji. Prema službeno dostupnim podacima, do 16. svibnja 2022., u Hrvatskoj je od COVID-19 oboljelo 1.131.492, a preminulo 15.942 osoba (4). U Splitsko-dalmatinskoj županiji zabilježeno je 151.598 slučajeva bolesti, od toga 1.312 osoba sa smrtnim ishodom (4).

## 1.2. Etiologija COVID-19

SARS-CoV-2 virus novi je član porodice Coronaviridae, skupine raznolikih ovijenih virusa s genomom kojeg čini pozitivno orijentirani RNK lanac (7). Naziv duguju svom izgledu pod elektronskim mikroskopom koji, zbog šiljastih transmembranskih glikoproteinskih izdanaka („spikes“), podsjeća na krunu. Njihova RNK sadrži 26-32 tisuće nukleotida, no posebnost koronavirusima daju četiri virusna proteina: protein šiljastih izdanaka (S-protein), nukleokapsidni protein (N-protein), membranski protein (M-protein) i protein ovojnice (E-protein).

Prvi humani koronavirus izoliran je 1965., a do danas ih je identificirano čak sedam. Infekcija se najčešće očituje kao obična prehlada i infekcija gornjeg dijela dišnog sustava u imunokompetentnih osoba. Međutim, humani koronavirusi poput SARS-CoV, SARS-CoV-2 i Bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirus (MERS-CoV od engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) mogu uzrokovati epidemije različite težine kliničke slike, s respiratornim i ekstrapulmonarnim manifestacijama. Smrtnost koronavirusne bolesti uzrokovane SARS-CoV 2002. dosegla je 10%, a one uzrokovane MERS-CoV 2012. i do 35% (8, 9). Virus koji je izoliran iz uzoraka osoba oboljelih u Wuhanu pokazao je 82% sličnosti u slijedu nukleotida u usporedbi sa SARS-CoV i zato je dobio ime SARS-CoV-2 (10). Iako novi koronavirus ima genetske značajke koje su kompatibilne s porodicom Coronaviridae, ipak se značajno razlikuje od prethodno sekvenciranih koronavirusa (SARS-CoV i MERS-CoV) (11).

Genomske analize su utvrdile da novi virus potječe od šišmiša, ali prijelazni životinjski domaćin SARS-CoV-2 virusa između vjerojatnog rezervoara šišmiša i ljudi još uvijek je nepoznat (12). Koronavirusi mogu zaraziti ljude prvenstveno zbog jedinstvene strukture proteina na svojoj površini tzv. proteina šiljka (eng. *spike protein*). Prethodne studije tvrde da površinski glikoproteini na SARS-CoV šiljastom proteinu igraju važnu ulogu u vezivanju na receptor domaćina putem svojih domena za vezanje receptora (RBDs od engl. *receptor binding domains*) (13). Ove spoznaje dale su osnovu za početak daljnjih studija o patogenezi COVID-19 infekcije, kao i za unapređenje dijagnostičkih i antivirusnih strategija te razvoj mjera prevencije poput cijepljenja.

### 1.3. Patogeneza COVID-19

Protein virusnog šiljka (S-protein) ključan je za infekciju u ljudi, a predstavlja i glavni antigen za nastanak humoralnog imuniteta. Prilikom istraživanja terapijskih mogućnosti značajna pozornost posvetila se interakciji između SARS-CoV-2 S-proteina i njegovog receptora. Primarni humani stanični receptor, koji veže domenu za vezanje receptora (RBD) S proteina, je enzim koji pretvara angiotenzin 2 (ACE2 od engl. *angiotensin-converting enzyme* 2). Dokazano je da taj receptor ima mnogo veći afinitet vezanja na SARS-CoV-2 u usporedbi sa SARS-CoV (14).

ACE-2 protein nalazi se u membranama mnogih ljudskih epitelnih stanica koje oblažu određena tkiva, uključujući površinski epitel gornjeg i donjeg dišnog sustava, probavnog sustava i endovaskularnog epitela. Osim toga, nalazi se i u slobodnom obliku u cirkulaciji, osobito u plućima (15). ACE-2 protein negativni je regulator renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) koji je ključan za regulaciju krvnog tlaka, održavanje ravnoteže elektrolita, odvijanje upalnog procesa i zacjeljivanje rana (16). ACE-2 protein suprotstavlja se učincima proteina angiotenzina II i posljedično ostvaruje vazodilacijski, antitrombotski, antiproliferativni i antihipertrofijski učinak (17). Ograničeni dokazi sugeriraju da se izražaj ACE-2 gena u epitelu gornjih dišnih puteva povećava s dobi, što bi moglo objasniti zašto je prevalencija bolesti niža u djece (18). Djeca, za razliku od odraslih, pokazuju i povećanu gustoću ACE-2 proteina na pneumocitima tijekom akutne COVID-19 infekcije, što im pruža zaštitu od disregulacije angiotenzinskog sustava i posljedično prekomjernih učinaka angiotenzina II (19).

S-protein je kao trimer prisutan na zrelih virionima, a svaka jedinica se sastoji od S1/S2 heterodimera (20). Domena za vezanje receptora (RBD) unutar podjedinice S1 posreduje u vezanju na receptor stanice domaćina uz potrebne konformacijske promjene, a podjedinica S2 sudjeluje u fuziji virusne membrane i membrane stanice domaćina tijekom ulaska virusa u stanicu (21, 22). Razne proteaze stanice domaćina cijepaju trimerni S-protein kako bi se izložio fuzijski peptid podjedinice S2 (23). Fuzija virusne membrane s membranom stanice domaćina rezultira oslobađanjem virusnog genoma u citoplazmu domaćina (21, 22).

## 1.4. Epidemiologija COVID-19

SARS-CoV-2 virus, od prvih izvješća o slučajevima COVID-19 infekcije u Wuhanu, jako se brzo proširio na sve dijelove svijeta. Svakog dana, od početka pandemije, bilježi se broj novooboljelih osoba kao i broj smrtnih slučajeva od SARS-CoV-2. Za vrijeme pisanja rada, u tijeku pandemije COVID-19, prijavljeno je više od 500 milijuna potvrđenih slučajeva, od čega više od 6 milijuna smrtnih ishoda (3). Prijavljeni broj slučajeva, naravno, podcjenjuje stvaran teret COVID-19 infekcije, budući da se samo dio akutnih infekcija dijagnosticira i prijavljuje. Istraživanja seroprevalencije u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi pokazala su da nakon uračunavanja potencijalnih lažno pozitivnih i/ili negativnih rezultata, stopa seropozitivnosti premašuje incidenciju prijavljenih slučajeva za približno deset puta ili više (24-27).

### 1.4.1. Prijenos SARS-CoV-2

Izvor infekcije su asimptomatski ili simptomatski inficirani bolesnici. Primarni način prijenosa SARS-CoV-2 je izravni respiratorni prijenos s osobe na osobu (28). Virus se oslobađa u česticama respiratornog sekreta kada zaražena osoba kašlje, kiše ili razgovara te može zaraziti drugu osobu ako ona udahne kontaminirani aerosol ili uspostavi izravan kontakt sa sluznicom. Prijenos aerosolom jest vjerojatan prilikom bliskog kontakta, otprilike unutar dva metra, tijekom duljeg razdoblja i u relativno zatvorenom okolišu s lošom ventilacijom (29). SARS-CoV-2 može se prenijeti i na veće udaljenosti zračnim putem, udisanjem čestica zadržanih u zraku, međutim nije izvjesno koliko je ovaj način prijenosa pridonio pandemiji (29, 30). Dodirivanjem kontaminiranih površina, a potom dodirivanjem očiju, usta ili nosa, osoba se također može zaraziti, iako se smatra da to nije glavni put prijenosa. SARS-CoV-2 pronađen je i u uzorcima stolice, krvi, očnih sekreta i sjemena, međutim uloga tih mjesta u prijenosu infekcije još uvijek je nepoznata (31-34). Također, nema dokaza da se SARS-CoV-2 može prenijeti putem kontakta s mjestima koja nisu sluznica, kao što je oštećena koža (35). Opisano je nekoliko slučajeva i vertikalnog „*in utero*“ prijenosa infekcije, najčešće hematogenim putem (36-38). Iako intermedijarni domaćin u prijenosu infekcije još nije poznat, nema podataka o dodatnim prijenosima sa životinja na čovjeka te se stoga širenje bolesti odvija isključivo interhumanim prijenosom.

#### **1.4.2. Razdoblje zaraznosti i period inkubacije**

Mogućnost prijenosa COVID-19 infekcije postoji i prije razvoja simptoma, od asimptomatske osobe (39). Najveći je potencijal prijenosa u početku bolesti, a daljnjim tijekom bolesti rizik prijenosa se smanjuje (40). Osobe s COVID-19 infekcijom najzaraznije su nekoliko dana prije i nakon pojave simptoma (41). Neke studije su pokazale da izlučivanje virusa može započeti i 5-6 dana prije pojave prvih simptoma (42). Prijenos bolesti malo je vjerojatan nakon 7-10 dana infekcije, osobito ukoliko je riječ o imunokompetentnoj osobi s blažom kliničkom slikom (35). Također, procjenjuje se da bi jedna osoba u prosjeku mogla zaraziti dvije do tri osjetljive osobe (43).

Period inkubacije bio je predmet istraživanja brojnih studija, a definira se kao vremensko razdoblje od trenutka izlaganja virusu i ulaska virusa u organizam domaćina do pojave prvih simptoma. Od iznimne važnosti je bilo saznati period inkubacije SARS-CoV-2 kako bi se mogla odrediti optimalna duljina karantene za oboljele osobe i bliske kontakte. Meta-analizama procijenjeno prosječno vrijeme od izloženosti COVID-19 i pojave prvih simptoma varira između pet i šest te šest i sedam dana, ovisno o korištenom statističkom modelu (44-47). Jedna od studija preporuča prikupiti i podatke o dobi i spolu prilikom izračunavanja razdoblja inkubacije jer 95. percentil razdoblja inkubacije varira ovisno o srednjoj dobi bolesnika, povećavajući se za jedan dan kada se srednja dob poveća za 10 godina (47). U djece simptomi se mogu pojaviti od 1. do 14. dana, uz prosječni inkubacijski period koji je dulji nego u odraslih (48). Na temelju navedenih i još brojnih drugih studija tijekom COVID-19 pandemije mijenjale su se i odluke o duljini trajanja karantene. U Republici Hrvatskoj duljina karantene, od početnih 14 dana, od datuma pojave simptoma ili datuma pozitivnog testa (ovisno što je nastupilo ranije), tijekom pandemije doživjela je nekoliko promjena. Za vrijeme pisanja rada, izolacija osoba koje nisu potpuno cijepljene ili nisu prethodno preboljele COVID-19 traje 10 dana, dok se potpunim cijepljenjem ili prethodnim preboljenjem izolacija skraćuje na 7 dana (49). Također, osoba neovisno o cijepnom statusu ili preboljenju može prekinuti izolaciju ukoliko najranije petog dana izolacije zaprimi negativan rezultat brzog antigenskog testa (49). Mjera karantene za bliske kontakte sada je samo preporuka, a nije obvezujuća (49).

## 1.5. Klinička slika COVID-19

Sustavni pregledi pokazuju da je učestalost asimptomatske COVID-19 infekcije i do 40% (50). Klinička prezentacija infekcije COVID-19 može uključivati više organskih sustava, s blagim do umjerenim, ali i teškim simptomima (51). Među bolesnicima sa simptomatskom COVID-19 infekcijom najčešće prijavljeni simptomi su kašalj (63-83%), groznica (43-45%), umor (63%), mijalgija (36-63%), glavobolja (70,3%), gubitak mirisa (70,2%), rinoreja i začepjenost nosa (60-68%), poremećaji okusa (54,2%) i grlobolja (52,9%) (52, 53). Navedeni simptomi su najčešći u bolesnika s blažom do umjereno teškom kliničkom slikom.

Kako su se nove varijante SARS-CoV-2 pojavljivale tijekom pandemije, tako su neki simptomi bivali sve rjeđi, a neki simptomi učestaliji. Čini se da su blagi simptomi gornjih dišnih puteva, kao što su kihanje i začepjenost nosa, češći u Delta i Omicron varijantama (54). Najupečatljivija razlika uočena je kod gubitka ili promjene osjeta mirisa, simptoma patognomoničnog za ranije valove infekcije, koji je sada prisutan u manje od 20% slučajeva (54). Također, grlobolja i promuklost, dva su simptoma koja su dosljedno bila češća među Omicron nego Delta slučajevima (54). Trajanje akutnih simptoma bilo je kraće za 2 dana tijekom Omicron varijante nego tijekom Delta (54). Dodatno, stopa hospitalizacije je bila značajno niža u bolesnika zaraženih tijekom prevalencije Omicrona nego u bolesnika zaraženih tijekom Delta prevalencije (54).

Neke kliničke značajke poput poremećaja osjeta okusa i mirisa češće su kod COVID-19, međutim ne postoje simptomi ili znakovi koji bi COVID-19 mogli pouzdano razlikovati od drugih virusnih respiratornih infekcija poput influence (55, 56). Jedna od studija utvrdila je da su groznica, umor, kašalj, mijalgija i artralgijska bila najčešći simptomi za obje bolesti, COVID-19 i gripu, bez statistički značajnih razlika u učestalosti (56).

### 1.5.1. COVID-19 pneumonija

Klinički spektar COVID-19 kreće se od asimptomatske infekcije do kliničkih stanja obilježenih respiratornim zatajenjem koje zahtijevaju mehaničku ventilaciju, multiorganskih i sistemskih manifestacija kao što su sepsa, septički šok i sindrom multiple organske disfunkcije (MODS) (57). Većina slučajeva je, na sreću, ipak blaga ili umjerena i ne zahtijeva hospitalizaciju.

Pneumonija je najčešća ozbiljna manifestacija COVID-19, koju karakteriziraju vrućica, kašalj, dispneja i obično bilateralni infiltrati na snimkama prsnog koša (58-61). Razvoj dispneje otprilike tjedan dana nakon pojave početnih simptoma može ukazivati na COVID-19 pneumoniju i pogoršanje tijekom bolesti (61). U starijim dobnim skupinama (80 godina i više) češće se bilježila i promijenjena svijest, kao jedan od znakova pogoršanja (62). Virusna pneumonija može se razviti već od petog dana sve do drugog ili trećeg tjedna, s radiološkim znakovima obostranih infiltrata tipa mliječnog stakla (engl. *ground glass*), alveolarnih eksudata i interlobularne zahvaćenosti, s hipoksemijom koja prati težinu kliničke slike (63).

U studiji koja je uključivala više od 1000 bolesnika s pneumonijom dokazano je da CT ima 97% osjetljivost u dijagnosticiranju COVID-19 pneumonije (64). Glavna CT karakteristika je uzorak tipa mliječnog stakla tipično lociran subpleuralno, zatim bilateralna zahvaćenost, periferna distribucija i multilobarna zahvaćenost (65). Međutim, tijekom infekcije, CT karakteristike COVID-19 pneumonije mogu varirati u različitim bolesnika i različitim stadijima bolesti (66, 67).

Pneumonija se može komplicirati razvojem teškom akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), uz respiratorno zatajenje koje zahtijeva suplementaciju kisikom i mehaničku ventilaciju (61). U jednoj od studija, utvrđeno je da su bolesnici koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja bili u prosjeku starije životne dobi u odnosu na one s blažom kliničkom slikom i češće su imali neku kroničnu bolest kao što je arterijska hipertenzija (58,3%), šećerna bolest (22,2%), kardiovaskularna bolest (25%) i cerebrovaskularna bolest (16,7%) (61). Također, nepovoljniji tijek bolesti imale su i osobe koje boluju od kroničnih plućnih ili bubrežnih bolesti, karcinoma ili pretilosti (68).



### 1.5.2. Ostale manifestacije COVID-19

Poznato je da SARS-CoV-2, osim zahvaćanja dišnog sustava, dovodi i do dermatoloških komplikacija, gastrointestinalnih i kardiovaskularnih tegoba, neuroloških bolesti, ozljede jetre i bubrega, osobito u težim slučajevima (69).

Neke od kožnih manifestacija COVID-19 su makulopapulozni/morbiliformni osip, urtikarija, vezikularne erupcije i prolazni livedo reticularis (70-72). Opisani su i nalazi crvenkasto-ljubičastih čvorića na distalnim člancima nožnih prstiju, koji podsjećaju na ozljede usred smrzavanja, a nazvani su „COVID nožni prsti“, uglavnom u adolescenata i mladih s blagom infekcijom (72-75).

Gastrointestinalne tegobe, iako se ne javljaju u većine bolesnika mogu biti problem za pojedine bolesnike. U sustavnom pregledu studija koje su izvještavale o gastrointestinalnim simptomima u bolesnika s potvrđenim COVID-19, ukupna prevalencija bila je 18%, a simptomi su uključivali gubitak apetita, mučninu, proljev, povraćanje i bol u trbuhu (76). Također, ozljeda jetre s abnormalnim nalazima enzima jetre uočena je u 15-20% bolesnika s COVID-19 (77). Daljnje studije otkrile su da su bolesnici s teškim oblikom COVID-19 imali povišene aminotransferaze i bilirubin, ali ne i bolesnici s blažim simptomima (78).

Bolesnici s akutnim COVID-19 mogu imati širok spektar kliničkih srčanih manifestacija: ozljedu miokarda, zatajenje srca, kardiogeni šok i srčane aritmije uključujući iznenadni zastoj srca (79). U većine bolesnika s COVID-19 infekcijom prisutna je asimptomatska bolest srca, ali uz nalaz abnormalnih srčanih testova, poput povišenog srčanog troponina ili abnormalnog elektrokardiografskog ili slikovnog nalaza (79). Neki simptomi, kao što je dispneja, nedovoljno su specifični da bi se samo na temelju njih utvrdilo jesu li uzrokovani stanjem poput COVID-19 pneumonije ili pak srčanom bolešću (79). Miokarditis, stresna kardiomiopatija i infarkt miokarda klinička su stanja povezana s ozljedom miokarda (79). Postoje mnogi navodni uzroci ozljede miokarda u bolesnika s COVID-19, ali uzrok često nije identificiran u pojedinačnog bolesnika (80). Ograničeni podatci pokazuju da je među bolesnicima koji su imali COVID-19, rizik od kardiovaskularne bolesti veći u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali COVID-19, iako izravan uzročni mehanizam nije poznat (81).

U bolesnika s teškom COVID-19 infekcijom, osobito u bolesnika s hipertenzijom, malignitetom, kongestivnim zatajanjem srca ili u pretilih bolesnika, postoji značajan rizik od trombotske ili tromboembolijske bolesti (82, 83). Zabilježeno je nekoliko komplikacija, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, sistemsku arterijsku i vensku tromboemboliju i cerebrovaskularni incident (84). Čini se da je koagulopatija izazvana COVID-19 više protrombotska nego hemoragična, kao što je to kod diseminirane intravaskularne koagulopatije (83). Uočena je i znatno češća pojavnost diseminirane intravaskularne koagulacije kod preminulih (71%) u usporedbi s preživjelim (0,6%) (85). Vjeruje se da su citokinske oluje zajedno s povećanim razinama D-dimera glavni čimbenici koagulopatije (85).

SARS-CoV-2 virus pokazuje svojstva neuroinvazivnosti i neurotropizma, odnosno ima sposobnost prodiranja u živčani sustav i inficiranja živčanih stanica (86). Brojni se neurološki poremećaji mogu javiti u bolesnika oboljelih od COVID-19, manifestirajući se kao poremećaji središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Prema jednoj od studija neurološki poremećaji najčešće zahvaćaju središnji živčani sustav (25%), periferni živčani sustav (9%) i skeletne mišiće (11%) bolesnika (87). U bolesnika s manifestacijama središnjeg živčanog sustava najčešći simptomi bili su vrtoglavica i glavobolja, a u bolesnika sa simptomima perifernog živčanog sustava oštećenje osjeta okusa i oštećenje osjeta mirisa (87). Od poremećaja središnjeg živčanog sustava prijavljeni su i nesanica, metaboličko-hipoksijska encefalopatija i moždani udar, uz brojne druge, na sreću, rjeđe neurološke poremećaje (88). Uz navedene, poremećaji perifernog živčanog sustava uključivali su i mijalgiju, gubitak vida, neuralgičnu bol te Guillain-Barreov sindrom (88). Za bolesnike s teškim oblikom infekcije postoji veća vjerojatnost za razvoj neuroloških događaja, poput akutne cerebrovaskularne bolesti i poremećaja svijesti, uz nastup brzog kliničkog pogoršanja, što bi pridonijelo visokoj stopi smrtnosti (87).

SARS-CoV-2 može izravno inficirati bubrežne tubule i dovesti do akutne ozljede (89). Čestice nalik virusu pronađene su u bubrežima, što upućuje na izravne učinke virusne infekcije na disfunkciju bubrega (89). Bubrežne abnormalnosti povezane s COVID-19 uključuju proteinuriju, hematuriju i akutno oštećenje bubrega (89). Međutim, kliničko znanje o patološkim učincima SARS-CoV-2 na bubrege i dalje je nepotpuno.

## **1.6. Dijagnostika COVID-19**

### **1.6.1. Uzorci za dijagnostiku**

Od samog početka COVID-19 pandemije, provedene su opsežne studije kako bi se otkrilo ponašanje i obrazac emisije virusa u svrhu određivanja najboljih načina za dijagnozu SARS-CoV-2 (90).

Poželjna metoda uzorkovanja za dijagnostiku je uzimanje nazofaringealnog i orofaringealnog brisa, uzoraka iz gornjih dišnih puteva (91, 92). Tehnika uključuje umetanje brisa kroz nosnicu ili usta na željeno mjesto, uz držanje brisa na mjestu, rotaciju ili trljanje o okolno tkivo (93). Uzorak iz gornjih dišnih puteva može biti uzet i ispiranjem ili aspiracijom, međutim riječ je o uzorcima niže kvalitete (93). Ovim tehnikama nazofaringealni i nazalni uzorci prikupljaju se pomoću štrcaljki napunjenih fiziološkom otopinom ili mehaničkim usisavanjem za prikupljanje uzoraka (93). U bolesnika s težom respiratornom bolešću moguće je uzeti i uzorke iz donjeg dišnog sustava, kao što su iskašljaj, endotrahealni aspirat ili uzorak bronhoalveolarne lavaže (91, 92). Uzorke iskašljaja treba uzeti u obzir u bolesnika s dubokim produktivnim kašljem (93). Ipak, upotreba bronhoskopije kao dijagnostičke metode se ne preporučuje jer aerosolizacija predstavlja visok rizik i za bolesnike i za zdravstveno osoblje (91, 92). Za intubirane bolesnike, kada su uzorci iz gornjih dišnih puteva negativni, a druga dijagnostička uzorkovanja bi promijenila kliničko liječenje, može se razmotriti bronhoskopija (92).

Iznimno, dodatni klinički uzorci mogu se prikupljati za detekciju COVID-19, obzirom da je prisutnost virusa potvrđena u različitim ekstrapulmonalnim uzorcima, kao što su krv, urin ili stolica (94). Prisutnost virusne RNK u različitim tjelesnim uzorcima bolesnika također ukazuje na lošiju prognozu (95). Međutim, obzirom da su još uvijek predmet brojnih istraživanja, uzimanje ekstrapulmonalnih uzoraka ne preporučuje se u rutinskoj dijagnostici (96). Koliko dugo se SARS-CoV-2 RNK može izolirati iz gornjih i donjih dišnih puteva te iz krvi, urina i stolice još nije poznato (92). Kao što je uočeno u nekim slučajevima infekcije SARS-CoV ili MERS-CoV, pretpostavlja se da bi se virusna RNK mogla otkriti i tjednima nakon početka infekcije (92).

### 1.6.2. Dijagnostički testovi

Najmoćnija tehnologija za otkrivanje SARS-CoV-2, do sada, je molekularna detekcija, koju dijelimo u dvije glavne skupine na temelju metoda detekcije nukleinske kiseline i metoda detekcije proteinske baze (93, 97, 98). Metoda detekcije nukleinske kiseline osnovni je način pronalaska specifične sekvence nukleinske kiseline virusa u uzorcima bolesnika. Tehnike detekcije uključuju lančanu reakciju polimeraze (PCR od engl. *polymerase chain reaction*), kvantitativnu lančanu reakciju polimeraze u stvarnom vremenu (RT-qPCR od engl. *real-time quantitative polymerase chain reaction*), CRISPR (engl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) tehnologiju, sekvencioniranje visoke propusnosti i tehnologiju hibridizacije (99). Otkrivaju jedan ili više gena virusne ribonukleinske kiseline, najčešće gen N za protein nukleokapside, E za protein ovojnice, S za protein šiljak i RdRP gen za RNK-ovisnu RNK polimerazu (engl. *RNA-dependent RNA polymerase gene*), kao i ORF1a i 1b gen (engl. *open reading frame*), ukazujući na trenutnu infekciju ili nedavnu infekciju zbog produljenog vremena otkrivanja virusnog genoma (100, 101).

Zlatni standard u molekularnoj dijagnostici COVID-19 predstavlja RT-qPCR (101, 102). RT-qPCR korištenjem specifičnih primera za identifikaciju i umnožavanje virusnog genetskog materijala, omogućava detekciju COVID-19 pozitivnog bolesnika (97). RT-qPCR započinje konverzijom virusne RNK u DNK pomoću enzima RNK-ovisne DNK polimeraze (reverzne transkriptaze) (99). Zatim se dodaju kratki fragmenti DNK, nazvani primeri, koji su komplementarni dijelovima transkribirane virusne DNK (cDNK) i ti se fragmenti vežu za ciljne dijelove virusne DNK ako je virus prisutan u uzorku (99). Automatizirani sustav PCR aparata zatim ponavlja proces amplifikacije odgovarajući broj ciklusa, između 35-40, dok se virusna cDNK ne detektira, obično fluorescentnim ili električnim signalom (103). Test ima dokazano visoku specifičnost oko 95%, iako se mogu javiti i lažno pozitivni rezultati zbog kontaminacije brisa, osobito u asimptomatskih bolesnika (92, 104, 105). Međutim, stopa osjetljivosti nije točno određena, ali se procjenjuje da je u rasponu između 66-80% (105, 106). Negativan rezultat RT-qPCR se često tumači kao odsutnost bolesti (107). Jednim sustavnim pregledom pokazano je da do 58% bolesnika može imati početni lažno negativni rezultat, u ovisnosti o metodi uzorkovanja, vremenu uzorkovanja na temelju pojave simptoma i načinu prijenosa uzorka u laboratorij (108).

Imunološki testovi, metodom detekcije proteinske baze, također se koriste za otkrivanje COVID-19. Oni se temelje na izravnoj detekciji antigena i serološkoj neizravnoj detekciji antitijela (90). Obzirom da se broj pozitivnih slučajeva povećavao velikom brzinom, masivno javno testiranje bilo je važno za brzo prepoznavanje zaraženih, poduzimanje odgovarajućih epidemioloških mjera kao i liječenje zaraženih bolesnika. Unatoč visokoj osjetljivosti i specifičnosti, RT-qPCR metoda je skupa i zahtijeva stručno osoblje i specijaliziranu opremu u odgovarajućim kliničkim laboratorijima (109, 110). Također, izvješćivanje o rezultatima RT-qPCR može potrajati dulje od očekivanog u mnogim slučajevima zbog velikog broja uzoraka i nedostatka tehničke pomoći (110). Stoga, pristup pouzdanim brzim dijagnostičkim testovima, kao što su brzi antigenski testovi (BAT) za COVID-19, širi kapacitete testiranja kako bi se zadovoljile najhitnije medicinske i javnozdravstvene potrebe (111). Pojavom brzih kvalitativnih dijagnostičkih testova na antigen SARS-CoV-2 ostvarene su mnoge prednosti u smislu pristupačnosti, izvedbe i cijene. Brze antigenske testove je moguće jednostavno provoditi i tumačiti već na mjestu provedbe testa, bez potrebe za obučanim stručnjakom ili specijaliziranim uređajima (93). Vrijeme od prikupljanja uzorka do očitavanja rezultata testa je maksimalno 30 minuta, što značajno skraćuje vrijeme čekanja rezultata u usporedbi s RT-qPCR (93, 111).

Riječ je o imunokromatografskim testovima izolacije SARS-CoV-2 nukleokapsidnog proteina, tj. antigena, iz nazofaringealnog ili orofaringealnog uzorka bolesnika (90, 112). Tijekom ispitivanja, uzorak dolazi u interakciju s česticama obloženim antitijelima u testu, zatim kapilarnim djelovanjem migrira prema gore na nitroceluloznoj membrani i kao rezultat toga reagira s SARS-CoV-2 antitijelom u području testne linije (112, 113). Ako uzorak sadrži SARS-CoV-2 antigene, obojena linija će se pojaviti u području testne linije, što se tumači kao pozitivan rezultat. Ukoliko uzorak ne sadrži antigene, na mjestu testne linije neće se pojaviti obojena linija, što ukazuje na negativan rezultat. Postoji i kontrolna linija, čija obojanost, ukazuje da je dodan odgovarajući volumen uzorka i da je uspostavljen kapilarni protok. Međutim, postoji zabrinutost zbog varijabilne osjetljivosti testova. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, testovi s osjetljivošću  $\geq 80\%$  i specifičnošću  $\geq 97\%$  mogu se koristiti za dijagnosticiranje sumnjivih slučajeva COVID-19, idealno, u prvih 5 do 7 dana od početka simptoma (114). Nadalje, nalazi su najprihvatljiviji kada je prijenos u zajednici kontinuiran (stopa pozitivnih testova  $\geq 5\%$ ), u suprotnom raste broj lažno pozitivnih nalaza (114).

Infekcija SARS-CoV-2, kao i mnogim drugim virusima, potaknula je ljudski imunološki sustav na obranu. Odgovor imunološkog sustava je proizvodnja antitijela klase IgM i IgG tijekom infekcije, što čini osnovu dijagnostičkih seroloških COVID-19 testova (97). Dinamika proizvodnje antitijela pruža veći vremenski okvir za otkrivanje i praćanje trenutnih, ali i prošlih infekcija (109). Danas, serološki testovi uključuju imunokromatografski kvalitativni test brzog lateralnog protoka, enzimski imunosorbentni test (ELISA) i automatizirani kemiluminiscencijski imunološki test mikročestica (CMIA) (109). Za razliku od prije navedenih testova, serološki testovi kao uzorak koriste plazmu ili serum bolesnika. Najčešće se koristi enzimski imunosorbentni test na ploči s mikrojažicama koji može otkriti i kvantificirati antitijela, prisutna čak i u jako niskim koncentracijama, ali ne može utvrditi jesu li otkrivena antitijela zaštitna protiv virusne infekcije (109).

Vrijeme pojave SARS-CoV-2 specifičnih IgM i IgG antitijela je promjenjivo i može biti odgođeno (102). Studije su pokazale da je IgM tipično prvi prisutan, otprilike tjedan dana nakon infekcije, ali IgG se često pojavljuje ubrzo nakon toga (102). Također, stopa serokonverzije raste unutar 15 dana od razvoja simptoma (115). Razina titra antitijela proporcionalna je težini infekcije, što bi značilo da su razine najviše u najtežim infekcijama (116). Sumnja na trenutnu infekciju javlja se s nalazom pozitivnog IgM i negativnog IgG, ali trenutna ili nedavna infekcija također može biti praćena s pozitivnim rezultatima za IgM i IgG (102). Također, negativne rezultate treba tumačiti s oprezom, jer negativna serologija ne isključuje definitivno akutnu infekciju (102).

Dodatni izazov u razvoju pouzdanih seroloških testova predstavlja križna reaktivnost antitijela SARS-CoV-2 s antitijelima stvorenim protiv drugih koronavirusa (102, 113, 117). U jednoj studiji, testirani su uzorci plazme oboljelih bolesnika na S-protein SARS-CoV-2 i SARS-CoV i uočena je visoka učestalost križne reaktivnosti (117). Stoga, pozitivna serologija može biti odraz i prethodne ili trenutne infekcije drugim sojevima, a ne SARS-CoV-2. Iz navedenih razloga ne preporučuje se korištenje seroloških testova za potvrdu infekcije kada su rezultati RT-qPCR testa negativni (102).

Rezultate seroloških pretraga uvijek treba promatrati zajedno s kliničkom slikom i rezultatima drugih dijagnostičkih testova (102). Serološki testovi mogu se koristiti u epidemiološkim studijama, kao i pronalasku bolesnika koji mogu postati rekonvalescentni darivatelji seruma za protokole eksperimentalnog liječenja (102).

## **1.7. Prevencija COVID-19**

Zajednički cilj prevencije bolesti i promicanja zdravlja je očuvanje i unapređenje zdravlja, očuvanje kvalitete života i radne sposobnosti te smanjivanje ukupnih troškova zdravstvene zaštite (118). S jednakim ciljem pokrenute su i još uvijek se provode preventivne mjere za smanjenje rizika od SARS-CoV-2 infekcije.

### **1.7.1. Mjere primarne prevencije**

Mjere primarne prevencije usmjerene su na zdrave pojedince i podrazumijevaju mjere otklanjanja rizika bolesti i unaprjeđenje općeg zdravstvenog stanja kako bi se spriječio nastanak bolesti (118). Provedba ovih mjera uvelike se razlikovala od zemlje do zemlje, kao i tijekom vremena pandemije, ovisno o regionalnim stopama zaraze. U Republici Hrvatskoj najrelevantnije informacije za vrijeme pandemije pruža Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ako je prijenos SARS-CoV-2 u zajednici visok, kao prvi korak uspješne primarne prevencije preporučuju se osobne preventivne mjere. One uključuju: socijalno distanciranje, nošenje maski, higijenu dišnog sustava prilikom kihanja ili kašljanja, pravilno pranje ruku uz izbjegavanje dodirivanja lica, osiguravanje odgovarajuće ventilacije prostora i dezinfekciju predmeta i površina koje se često dodiruju (35). Ove mjere trebali bi slijediti svi pojedinci kada postoji prijenos SARS-CoV-2 u zajednici, ali poseban naglasak je na starijim osoba, imunokompromitiranim osobama kao i osobama oboljelim od kroničnih bolesti (35).

#### **1.7.1.1. Socijalno distanciranje**

Fizičko ili socijalno distanciranje, osobito u zatvorenim prostorima, povezano je sa smanjenim rizikom od prijenosa SARS-CoV-2. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje minimalnu udaljenost od jednog metra, za razliku od Centra za kontrolu i prevenciju bolesti koji preporučuje minimalnu udaljenost od dva metra, kako se provodilo i u Republici Hrvatskoj (120, 121). U meta analizi studija koje su procjenjivale odnos između fizičke udaljenosti i rizika prijenosa SARS-CoV-2, ali i SARS-CoV i MERS-CoV, dokazano je da je udaljenost od najmanje jednog metra povezana s velikim smanjenjem prijenosa infekcije, a udaljenost od dva metra je još učinkovitija (122).

### 1.7.1.2. Nošenje maski za lice

Maske za lice koristile su se desetljećima za prevenciju virusnih infekcija, pa tako i danas u borbi protiv COVID-19. Međutim, samo nošenje maske, bez ostalih preventivnih mjera, ne garantira zaustavljanje širenja bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija, kao i Hrvatski zavod za javno zdravstvo preporučuju uporabu maski u slučaju kada netko ima respiratorne simptome, kada postoji sumnja da je obolio od COVID-19 ili je bliski kontakt oboljele osobe, također preporuka nošenja maski vrijedi u svim javnim zatvorenim prostorima, ali i na otvorenome, ako ne postoji mogućnost socijalnog distanciranja (123, 124). Za vrijeme pandemije navedene preporuke bile su podložne promjenama, kao i većina epidemioloških mjera. U tijeku pandemije maske za lice bile su predmet brojnih rasprava, obzirom da je utvrđeno kako se COVID-19 prvenstveno širi respiratornim kapljicama (čestice kapljica  $>5-10$   $\mu\text{m}$  u promjeru), ali je postojala kontroverza oko prijenosa zračnim putem (čestice  $<5$   $\mu\text{m}$  u promjeru) (125). Međutim, jedna od studija dokazala je da SARS-CoV-2 ostaje održiv i infektivan u aerosolu satima, najmanje tri sata, što je govorilo u prilog prijenosu COVID-19 i zračnim putem (126).

Postoje brojne vrste maski za lice od filtrirajućih maski s ventilom za izdah ili bez ventila, medicinskih jednokratnih maski do višeslojnih pamučnih maski za višekratnu upotrebu (119). Maske ili respiratori s ventilom ili bez njega štite od udisanja i kapljica i čestica te imaju najveću mogućnost filtracije, slijede ih medicinske maske, dok platnene maske imaju najnižu mogućnost filtracije (119). Unatoč varijabilnosti u učinkovitosti filtracije, podaci o razlikama u kliničkoj učinkovitosti u sprječavanju prijenosa SARS-CoV-2 izostaju (35). Na koncu, najvažniji je aspekt korištenja maske, budući da nepravilna upotreba ili loše pristajanje uz lice umanjuje vrijednost filtracije pojedinog materijala (119).



## 1.7.2. Cijepljenje

### 1.7.2.1. Razvoj cjepiva protiv SARS-CoV-2

Razvoj cjepiva smatra se najvećim uspjehom primarne prevencije za zaštitu od brojnih zaraznih bolesti, uključujući COVID-19. Pandemija COVID-19 uzrokovala je globalnu krizu s velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem, stoga su potrebna sigurna i djelotvorna cjepiva kako bi se zaštitili od bolesti (127). U protekloj godini zajedničkim medicinskim i znanstvenim naporima zabilježen je značajan napredak u istraživanju i razvoju novih cjepiva protiv SARS-CoV-2, što je rezultiralo primjenom cjepiva u mnogim zemljama (128). Iako se infekcija SARS-CoV-2 još uvijek može pojaviti unatoč cijepljenju, rizik kao i težina kliničke slike su znatno manji (129).

Cjepiva za zaštitu od COVID-19 započela su se razvijati tek nakon pojave virusa i analize genetskog sastava, budući da je SARS-CoV-2 novi oblik virusa koji nije bio otkriven ranije (127). Za razliku od dotadašnjih cjepiva, razvoj cjepiva protiv bolesti COVID-19 odvijao se puno brže, zajedno s procesom davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet zbog izvanredne javnozdravstvene situacije (127). Međutim, jednako kao i ostala cjepiva, cjepivo protiv COVID-19 moralo je ispuniti stroge zakonske zahtjeve o kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti (127).

Stopa mutacije u RNK virusima kao što je SARS-CoV-2 je visoka, što predstavlja veliki izazov u razvoju cjepiva jer proizvedeno cjepivo tako može brzo izgubiti na učinkovitosti, iako ne nužno (127). Primjerice, cjepiva protiv ospica ili rubeole ostaju djelotvorna mnogo godina, ali s druge strane, za bolesti poput gripe sastav cjepiva prilagođava se svake godine (127). Za utvrditi mogu li dostupna cjepiva pružiti odgovarajuću zaštitu protiv mutiranih sojeva virusa, potrebno je vrijeme. Ipak, zbog mogućnosti slabljenja imuniteta i smanjene učinkovitosti protiv određenih varijanti virusa (Delta, Omicron) koje bi mogle izbjeći imunološki odgovor usmjeren protiv proteina šiljka na koje ciljaju izvorna cjepiva, pokrenuta je primjena dopunskog cjepiva za pojedince koji su primili kompletnu primarnu seriju (129). Idealno cjepivo trebalo bi smanjiti prijenos infekcije, potaknuti ostvarivanje imuniteta krda i osigurati dugotrajni imunitet (90). Procjenjuje se da u slučaju SARS-CoV-2, ostvarivanje imuniteta krda zahtijeva cijepljenje oko 67% populacije (90).

### 1.7.2.2. Dostupna cjepiva

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvila su se i razvijaju se pomoću već postojećih metoda, korištenih u cjepivima protiv drugih bolesti, ali i putem novih metoda. Od novih metoda očekuje se da će povećati količinu i brzinu proizvodnje, kao i poboljšati stabilnost proizvoda koji će potaknuti imunološku reakciju tijela u borbi protiv zaraze (127). Za razliku od novih, otprije poznate metode trebale bi olakšati uporabu već dostupnih proizvodnih pogona i proizvoditi cjepiva u većim količinama (127). Klasične platforme u razvoju cjepiva najčešće koriste inaktivirani ili živi atenuirani virus i rekombinantne proteine, dok posljednjih godina platforme za razvoj cjepiva sljedećih generacija koriste virusne vektore ili nukleinske kiseline (129).

Metoda pripreme inaktiviranih cjepiva temeljenih na virusu je dobro poznata i pouzdana, cjepivo je sigurno i lako se priprema (128). Međutim, daljnjim praćenjem utvrđeno je da pružaju relativno slabiji imunitet (128). Ovu strategiju razvoja cjepiva koristile su Kina i Indija proizvodnjom BBIBP-CorV (kineska tvrtka Sinopharm), CoronaVac (kineska tvrtka Sinovac) i Covaxin (proizvodnja Bharat Biotech), ali ta cjepiva nisu na listi odobrenih u Europskoj uniji (90).

Korištenje tehnologije rekombinantnih proteina smatra se sigurnijom od drugih cjepiva, s malim rizikom od izazivanja nuspojava, ali i problemom imunološkog odgovora koji također može biti nedovoljno jak za kontrolu virusa (128). Odobreno rekombinantno proteinsko cjepivo je Novavax ili Nuvaxovid koje sadrži laboratorijski proizvedenu verziju proteina šiljka (S-protein) sličnu onome na površini koronavirusa (130). Imunološki sustav osobe prepoznaje protein iz cjepiva kao strani i protiv njega proizvodi protutijela i T-stanice te će pri sljedećem kontaktu s COVID-19 biti spreman za obranu (130). Odobreno je za sprječavanje COVID-19 u osoba u dobi od 18 godina i starijih, s procijenjenom djelotvornošću od oko 90% (130). Najčešće nuspojave cjepiva Nuvaxovid obično su blage ili umjerene, a uključivale su osjetljivost i bol na mjestu primjene, glavobolju, mučninu ili povraćanje, bol u mišićima i zglobovima uz umor tijekom nekoliko dana (130).

Novije platforme imaju prednost jer samo na temelju informacija o kodirajućim sekvencama za virusni protein, koji je važan za pružanje zaštite, mogu razviti cjepiva na bazi nukleinske kiseline ili virusnih vektora (131). Metoda koja obećava je korištenje virusnih vektora zbog proizvodnje endogenog antigena i stimulacije humoralnog i staničnog imunološkog odgovora (131). Virusna vektorska cjepiva sastoje se od rekombinantnog virusa, često atenuiranog, koji je izmijenjen pomoću tehnike rekombinantne DNK i sadrži gen koji kodira virusni antigen, protein šiljka (131). Postoji nekoliko cjepiva razvijenih na bazi virusnih vektora za zaštitu od COVID-19, ali na listi odobrenih za korištenje u zemljama Europske Unije nalaze se samo dva cjepiva, Vaxzevria (AstraZeneca) i Jcovden (Janssen, Johnson & Johnson) (132, 133).

Vaxzevria je monovalentno cjepivo koje kao vektor koristi rekombinantni adenovirus čimpanze nesposoban za replikaciju, koji kodira S-protein SARS-CoV-2 (132). Nakon primjene cjepiva S-protein potiče stvaranje neutralizirajućih protutijela i stanični imunski odgovor za zaštitu od COVID-19 (132). Cjepivo se primjenjuje u dvije doze u razmaku od 4 do 12 tjedana (132). Procijenjena učinkovitost cjepiva u prevenciji COVID-19 bila je oko 60%, uz naglasak da je primanje druge doze nakon 12 tjedana povezano s većom učinkovitošću od primitka druge doze ranije od 6. tjedna (132, 134). Najčešće prijavljene nuspojave su bile jednake navedenima za Nuvaxovid cjepivo, uz mogući razvoj zimice i vrućice. Međutim, nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi sindroma tromboze praćene trombocitopenijom, tromboze moždanih vena i venskih sinusa, sindroma kapilarnog curenja kao i Guillain-Barréovog sindroma i transverzalnog mijelitisa, što je uvelike zabrinulo javnost i na određeni način depopulariziralo cjepivo (132).

Jcovden cjepivo protiv COVID-19 temelji se također na vektoru virusa, ali se radi o adenovirusu 26 koji jednako tako nije kompetentan za replikaciju (133). Utvrđena djelotvornost cjepiva nakon samo jedne doze iznosila je 67% (133). Prema početnim preporukama jedna doza cjepiva bila je dovoljna, što je za pojedince bila prednost pri izboru cjepiva (133). Ipak dodatnom dozom cjepiva, 2 mjeseca nakon prve doze, utvrđena je veća učinkovitost u osoba od 18 godina i starijih (133). Lokalne i sustavne nuspojave su relativno česte i većina odgovara kategorijama nuspojavama Vaxzevria cjepiva. Događaji povezani s anksioznošću, poput tahikardije, hiperventilacije, vrtoglavice i sinkope, također su prijavljeni nakon primjene ovog cjepiva (135).

Iako se cjepiva temeljena na nukleinskim kiselinama mogu proizvesti brzo, zahtijevaju relativno stroge uvjete transporta i skladištenja kako bi se osigurala stabilnost cjepiva (128). Trenutačno su odobrena dva cjepiva protiv bolesti COVID-19 temeljena na nukleinskim kiselinama, i to glasničkoj ribonukleinskoj kiselini (136). Riječ je o mRNK cjepivima Comirnaty (Pfizer/BioNtech) i Spikevax (Moderna) (136). Odobrena cjepiva sadrže molekulu glasničke ribonukleinske kiseline koja stanicama daje gensku uputu za stvaranje proteina šiljka (136). Ulazak mRNA u stanice nije moguć bez molekula nosača, a u tu svrhu najčešće se koriste lipidne nanočestice, koje ujedno sprječavaju njenu razgradnju (136). Nakon stvaranja S-proteina, imunološki sustav pokreće prirodnu obranu tijela protiv ovog proteina i proizvodi protutijela i T-stanice (136). Pri sljedećem izlaganju virusu, imunološki sustav osobe štiti je protiv bolesti COVID-19 (136). Također, mRNA iz cjepiva ne ostaje u tijelu, već se ubrzo nakon cijepjenja razgrađuje, što ide u prilog nemogućnosti razvoja dugoročnih nuspojava (136). U skladu s načinom djelovanja, sigurnosni profili oba cjepiva su slični, ali ipak određene razlike postoje (136).

Comirnaty je COVID-19 cjepivo odobreno za primjenu u osoba u dobi od pet godina i starijih, dok se Spikevax primjenjuje u starijih od 6 godina (137, 138). Comirnaty sadrži tozinameran, a Spikevax elasameran kao glasničku molekulu RNK (137, 138). Daju se u dvije doze intramuskularno uz vremenski razmak od 21 do 28 dana i uz prilagodbu doze ovisno o dobi (137, 138). Brojnim ispitivanjima utvrđena je djelotvornost Comirnaty cjepiva od 90-100%, također u ovisnosti o dobnoj skupini u kojoj se ispitivanje provodilo (137). Djelotvornost cjepiva Spikevax bila je slična u svim ispitivanim dobnim skupinama, a iznosila je oko 94% (138). Uz primjenu treće, dopunske doze cjepiva, obično 6 mjeseci nakon druge doze za Comirnaty, odnosno 3 mjeseca za Spikevax, vidljiv je porast razine protutijela protiv SARS-CoV-2 (137, 138). Nuspojave koje se javljaju nakon primjene cjepiva Comirnaty ili Spikevax gotovo u potpunosti su jednake, najčešće su blage ili umjerene i prolaze nakon nekoliko dana (137, 138). Najčešće nuspojave obuhvaćaju bol i oticanje na mjestu primjene injekcije, umor, glavobolju, bol u mišićima i zglobovima, zimicu, vrućicu i proljev (137, 138). Manje česte nuspojave su svrbež na mjestu primjene injekcije, povećani limfni čvorovi, poteškoće sa spavanjem, malaksalost, smanjen apetit, letargija, hiperhidroza, noćno znojenje, astenija i alergijske reakcije (137, 138). Akutna periferna paraliza lica ili pareza, miokarditis i perikarditis mogu se javiti, ali vrlo rijetko (137, 138).

### 1.7.3. Mjere sekundarne prevencije

Mjere sekundarne prevencije odnose se na prepoznavanje oboljelih u ranom stadiju bolesti, kako bi se pravodobnom intervencijom započelo liječenje, spriječilo napredovanje bolesti i razvoj težih posljedica, uz očuvanje životnog vijeka i kvalitete života (118).

Patogeneza COVID-19 upravljaju dva glavna procesa (139). Tijekom ranog kliničkog tijeka, bolest je uglavnom uzrokovana replikacijom SARS-CoV-2 (139). Kasnije u kliničkom tijeku, bolest je potaknuta nereguliranim imunološkim/upalnim odgovorom na SARS-CoV-2, što dovodi do oštećenja tkiva (139). Na temelju tog shvaćanja, očekuje se da će terapije usmjerene izravno protiv SARS-CoV-2 biti najučinkovitije u ranim fazama bolesti, dok imunosupresivne/protuupalne terapije mogu biti korisnije u kasnijim fazama COVID-19 (139).

Prije početka liječenja, potrebno je procijeniti težinu kliničke slike bolesnika. Otprilike 80% bolesnika s COVID-19 ima blagu bolest, definiranu odsustvom virusne pneumonije i hipoksemije, koja se može liječiti kod kuće ili u ambulantnim uvjetima te ne zahtijeva hospitalizaciju (53, 140, 141). Bolesnici s virusnom pneumonijom, ali bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ili sa srednje teškim oblikom bolesti zahtijevaju pažljivo ambulantno praćenje jer plućna bolest može brzo napredovati i dovesti do potrebe za hospitalizacijom (141). U bolesnika s teškim COVID-19, koji su dispnoični, tahipnoični, hipoksemični i imaju infiltrate u plućima koji zauzimaju više od 50 % ukupne površine pluća, najčešće se preporuča hospitalizacija (141). Također, posljednja kategorija je kritični oblik bolesti u bolesnika s ostvarenim kriterijima za akutni respiratorni distress sindrom, odnosno sepsu, septični šok, sa ili bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (141). Bolesnike s malignim bolestima, imunodeficijencijom, dijabetesom, koji uzimaju imunosupresivne lijekove, koji su transplantirali koštanu srž te bolesnike s asplenijom smatramo imunokompromitiranim bolesnicima i uvijek ih treba svrstati u jednu kategoriju težine bolesti više (142). U procjeni težine bolesti liječnicima pomažu MEWS kriteriji (engl. *modified early warning score*) koji uključuju respiratornu frekvenciju, srčanu frekvenciju, sistolički tlak, tjelesnu temperaturu i stanje svijesti (142).

### **1.7.3.1. Zbrinjavanje nehospitaliziranih COVID-19 bolesnika**

Značajnu ulogu u brizi za bolesnike oboljele od COVID-19 s blažom do srednje teškom bolesti imaju specijalisti obiteljske medicine. Specijalisti obiteljske medicine, prilikom vođenja ambulantnih bolesnika, trebali bi pružiti potpunu njegu, poduzeti korake za smanjenje rizika od prijenosa SARS-CoV-2, kao što su prijava zarazne bolesti i bliskih kontakata oboljele osobe, uz identificiranje bolesnika koji bi mogli biti pod rizikom za progresiju bolesti (143). Kada je to moguće, bolesnike sa simptomima COVID-19 potrebno je trijažirati, barem putem telefona ili elektroničke pošte, kako bi se na vrijeme utvrdila potreba za terapijom ili detaljnijim pregledom liječnika (143). Osim procjene težine kliničke slike i općeg stanja bolesnika važno je procijeniti uvjete kućnog smještaja i socijalne faktore (143). Potporna skrb zahtijeva liječenje simptoma, uz savjete mjerenja saturacije krvi kisikom ukoliko bolesnik ima pristup pulsnom oksimetru i kontaktiranja liječnika u slučaju pogoršanja, na što može uputiti novonastala dispneja, pogoršanje postojeće dispneje, pojava vrtoglavice ili promjena mentalnog statusa (143). Potrebno je i upoznati bolesnike sa širim spektrom simptoma i očekivanim tijekom oporavka (143).

Važno je naglasiti da je prije provođenja općeg ili farmakološkog liječenja potrebno isključiti mogućnost neke druge bolesti koja simptomima nalikuje na COVID-19, kao što su najčešće druge respiratorne infekcije, astma ili KOPB, napad panike, srčano zatajenje i brojne druge.

Simptomatsko liječenje uključuje korištenje antipiretika, analgetika ili antitusika za liječenje najčešćih simptoma vrućice, glavobolje, mijalgije i kašlja (144). Potrebne su i edukacije o vježbama disanja i savjeti o redovitom uzimanju tekućine, kao i o primjerenosti tjelesnoj aktivnosti (144). U Republici Hrvatskoj od antipiretika preporuča se najčešće paracetamol u oralnom ili intravenskom obliku (142). Međutim, učinak antipiretika u COVID-19 može biti skroman i u takvim slučajevima posumnjati na mogući razvoj tzv. citokinske oluje (142). Ibuprofen je također dozvoljeno koristiti (142).

### 1.7.3.2. Farmakološko liječenje nehospitaliziranih COVID-19 bolesnika

Trenutno je dostupno nekoliko terapijskih opcija za liječenje nehospitaliziranih bolesnika oboljelih od blagog ili umjerenog COVID-19 koji su pod rizikom od napredovanja bolesti (144). Uloga specijalista obiteljske medicine je identificirati te bolesnike, jer upravo oni mogu biti kandidati za liječenje monoklonskim antitijelima protiv SARS-CoV-2 (143). Neki od čimbenika rizika za tešku bolest su indeks tjelesne mase  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , kronično bubrežno zatajenje, dijabetes, imunosupresija, dob  $\geq 65$  godina, dob  $\geq 55$  godina uz kardiovaskularnu bolest i/ili hipertenziju i/ili KOPB (142). Ipak, brojni čimbenici poput dostupnosti liječenja, mogućnosti davanja parenteralnih lijekova, mogućnosti interakcija lijekova i regionalne prevalencije pojedinih varijanti SARS-CoV-2, utječu na odabir najbolje terapijske opcije za pojedinog bolesnika (144).

Neke zemlje, poput Sjedinjenih Američkih Država, odobrile su primjenu lijekova protiv SARS-CoV-2 i u nehospitaliziranih bolesnika s visokim rizikom od progresije bolesti (144). Preporučene terapijske opcije su oralni nirmatrelvir pojačan ritonavirovom koji se koristi u većine visokorizičnih nehospitaliziranih bolesnika s blagim do umjerenim COVID-19 ili intravenski remdesivir kao druga opcija, ukoliko nirmatrelvir pojačan ritonavirovom nije dostupan ili ga se zbog interakcije s lijekovima ne smije koristiti (144). Alternativne terapijske opcije smiju se koristiti samo kada navedeni preporučeni lijekovi nisu dostupni, izvedivi za uporabu ili klinički priklani, a uključuje monoklonsko protutijelo bebtelovimab i inhibitor virusne RNK polimeraze molnupiravir (144).

U usporedbi s hospitaliziranim bolesnicima u kojih je primjena obvezna, antitrombotička i antikoagulacijska profilaksa ne preporuča se u okviru liječenja nehospitaliziranih bolesnika. Međutim, ukoliko je bolesnik prije infekcije SARS-CoV-2 uzimao navedenu terapiju, preporuča se nastavak uzimanja kao i dosada (142). pNajčešće nije potrebno mijenjati uobičajnu terapiju koju bolesnici uzimaju (142). Također, ne preporučuje se korištenje deksametazona ili drugih sistemskih glukokortikoida za liječenje ambulanti bolesnika s blagim do umjerenim COVID-19 koji ne zahtijevaju hospitalizaciju ili dodatni kisik (144).

### **1.7.3.3. Farmakološko liječenje hospitaliziranih COVID-19 bolesnika**

Smjernice za liječenje hospitaliziranih bolesnika oboljelih od COVID-19 razlikuju se od zemlje do zemlje. U Republici Hrvatskoj odobreno je nekoliko lijekova antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova za terapiju hospitaliziranih bolesnika (145).

Nirmatrelvir je inhibitor proteaze, aktivan protiv virusne proteaze koja obavlja važnu ulogu u replikaciji virusa (146). Nirmatrelvir je pojačan s ritonavirovom (lijek Paxlovid), jakim inhibitorom citokroma P450 (CYP3A4), koji je potreban za povećanje koncentracije nirmatrelvira do ciljanih terapijskih raspona (146). Preporučuje se primjenjivati ga unutar prvih pet dana od pojave simptoma bolesti (145). Paxlovid ima značajne interakcije među lijekovima, prvenstveno zbog ritonavira koji inhibira metabolizam lijeka s kojim se daje u kombinaciji (145, 146). Stoga, prije propisivanja, liječnici bi trebali pažljivo pregledati terapiju bolesnika, uključujući lijekove bez recepta i biljne dodatke, kako bi procijenili potencijalne interakcije (146).

Remdesivir (Veklury) je nukleotidni analog koji posjeduje in vitro aktivnost protiv SARS-CoV-2, kao i protiv srodnih koronavirusa (146). Zahtijeva trodnevnu intravensku primjenu u bolničkom okruženju unutar sedam dana od početka simptoma bolesti (145). Kontraindikacije za primjenu remdesivira uključuju jetrenu i bubrežnu disfunkciju, multiorgansko zatajenje ili stanje šoka, te kroničnu dijalizu ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (145). Ispitivanja su pokazala da u hospitaliziranih bolesnika sa zasićenošću krvi kisikom većom od 94% ili frekvencijom disanja manjom od 24 udisaja u minuti, bez dodatnog kisika, remdesivir nije pokazao značajnu korist, stoga se ne preporučuje (146).

Nakon sedmog dana bolesti kortikosteroidi su se pokazali korisnima u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19, ali su kontraindicirani ranije (145). Jednako tako, ne preporučuje se korištenje kortikosteroida u hospitaliziranih bolesnika kojima nije potreban dodatni kisik (146).

Od ostalih lijekova odobreni su antagonist interleukina 6 tocilizumab, inhibitor janus kinaza baricitinib i monoklonska protutijela casirivimab/imdevimab, kao i regdanvimab i sotrovimab (145).



#### 1.7.3.4. Liječenje hipoksemije i akutnog respiratornog distress sindroma

Preporuča se započeti suplementaciju kisikom ako dispneja perzistira i ako zasićenost hemoglobina kisikom padne ispod 94%, s ciljem održavanja razine periferne zasićenosti iznad 90-96% (63). Za bolesnike s dispnejom, kao početna strategija prikladna je oksigenacija preko nosnih kanila ili preko maske, ovisno o potrebi, uz niske protoke kisika (do 6 L/min) (63). Kada se potrebe za kisikom počnu povećavati na 6 do 15 L/min ili disanje postane otežano, nastupilo je akutno hipoksemijsko respiratorno zatajenje, koje zahtjeva korištenje neinvazivnih modaliteta (147). Opcije su kisik visokog protoka preko nosnih kanila (HFNC od engl. *high flow nasal cannula*) i kisik koji se isporučuje putem uređaja za neinvazivnu ventilaciju (NIV od engl. *noninvasive ventilation*) (147). Primjena visokoprotočnog kisika preko nosnih kanila savjetuje se u teže hipoksičnih bolesnika sa saturacijom <90% unatoč primjeni kisika na masku, u kojih ne postoji slabost ili zamor respiratorne muskulature, koji nisu hemodinamski nestabilni ili encefalopatični, uz uvjet da mogu nesmetano disati na nos (145). Ako bolesnik ima komorbiditete poput akutnog kardiogenog plućnog edema, opstruktivnu apneju u snu, akutno hiperkapnijsko zatajenje zbog kronične opstruktivne plućne bolesti, prednost ima NIV (147). Za većinu bolesnika preporuča se da se uz najniži mogući FiO<sub>2</sub> postigne ciljna oksigenacija (147). Potrebno je pomno pratiti respiratorni, hidracijski i nutritivni status u bolesnika koji primaju neinvazivnu respiratornu potporu (147).

Za hospitalizirane bolesnike s hipoksemijskim respiratornim zatajenjem zbog COVID-19, preporuča se ležanje u položaju tzv. budne pronacije, točnije ležanje na trbuhu, najmanje 6-8 sati na dan (147). Preporuka položaja budne pronacije rezultat je brojnih studija, kojima je utvrđeno da je navedeni položaj poboljšao odgovor na terapiju kisikom, smanjio stopu neuspjeha liječenja i smanjio stopu intubacije, međutim, ne i smrtnosti (148-151). Nakon HFNC-a tijekom ponovne procjene bolesnika, korisno je praćenje ROX (engl. *respiratory rate-oxygenation*) indeksa kako bi se pravovremeno donijela odluka o intubaciji i mehaničkoj ventilaciji (145). ROX indeks uključuje vrijednosti zasićenja krvi kisikom, udjela kisika u udahnutoj smjesi plinova, respiratorne frekvencije i upit o potvrđenosti COVID-19 infekcije (145). Iako još uvijek nema utvrđenih kriterija, smatra se da su bolesnici s brzim napredovanjem bolesti, trajnom potrebom za visokim protokom, hiperkapnijom, pogoršanjem mentalnog statusa, hemodinamskom nestabilnošću ili multiorganskim zatajenjem pod najvećim rizikom od intubacije (147).

Ako dođe do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), u SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika, potrebna je intubacija i primjena mehaničke ventilacije, najčešće kao posljednje opcije. Većina bolesnika s COVID-19 u početku respiratornog distres sindroma ostvaruje veliki spontani minutni volumen, ali uz znatan respiratorni napor koji može rezultirati daljnjim oštećenjem plućne funkcije, osobito ako traje duže (145). Međutim, ne smije se čekati na intubaciju sve dok bolesnik ne razvije obilježja respiratornog zastoja, kao što su tahipneja  $>30/\text{min}$ , uporaba pomoćne dišne muskulature i razvoj abdominalnog paradoksa (147).

Modaliteti mehaničke ventilacije mogu se razlikovati, obzirom da se u oboljelih od COVID-19 često ne radi o uobičajenom akutnom respiratornom distres sindromu (145). Za svakog bolesnika preporuča se individualni pristup (145). U početku je potrebno procijeniti težinu akutnog respiratornog distres sindroma. Blagi akutni respiratorni distres sindrom karakteriziran je dobrom plućnom rastezljivošću, dok srednje teški do teški obilježava slabija plućna rastezljivost, nekardiogeni edem pluća, otežana ventilacija i oksigenacija (145). Osnovni modalitet liječenja u bolesnika s blažim ARDS-om uključuje ciljani dišni volumen (TV, engl. *tidal volume*) od 6-8 mL/kg predviđene tjelesne težine uz vršni tlak  $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$ , niže vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP od engl. *positive end-expiratory pressure*) do 10 cm, uz ciljanu saturaciju od 92-96% i održavanje euvolemije (145). U liječenju srednje teškog do teškog ARDS-a koriste se više vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija 10-15  $\text{cmH}_2\text{O}$ , ciljani dišni volumen od 4-6 mL/kg tjelesne mase uz vršni tlak 35  $\text{cmH}_2\text{O}$ , bolus ili kontinuirana infuzija miorelaksansa i položaj ležanja na trbuhu (145). Položaj pronacije povezan je s mogućim komplikacijama u mehanički ventiliranih osoba, primjerice slučajna ekstubacija prilikom okretanja bolesnika je jedan od češćih incidenata (145). Farmakoterapija mehanički ventiliranih bolesnika obuhvaća sedaciju, analgeziju, neuromuskularnu blokadu, profilaksu stres ulkusa i tromboembolije (147). Treba razmotriti i primjenu terapije specifične za COVID-19 kao i empirijskih antibiotika pri sumnji na bakterijsku koinfekciju ili superinfekciju (147).

## 1.8. Specifičnosti COVID-19 u djece

Pandemija SARS-CoV-2 utjecala je, izravno ili neizravno, na cjelokupno stanovništvo, zahvaćajući sve dobne skupine (152). Smatralo se da djeca rijetko obolijevaju od SARS-CoV-2 jer je u počecima pandemije udio COVID-19 potvrđenih slučajeva među djecom bio relativno mali. Naknadnim studijama dokazana je osjetljivost djece na COVID-19 infekciju, ali je i veliki postotak njih asimptomatski ili predsimptomatski (153-155). Zbog toga, kao i zbog niske stope testiranja u djece, prava učestalost infekcije je podcijenjena (156). Djeca najčešće, ukoliko nisu asimptomatska, imaju blagu kliničku sliku, s rijetkim slučajevima teške bolesti ili smrtnog ishoda (157). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od početka pandemije do 25. listopada 2021., djeca mlađa od pet godina predstavljaju 2% prijavljenih slučajeva bolesti i 0,1% prijavljenih smrtnih slučajeva, djeca od 5 do 14 godina predstavljaju 7% prijavljenih slučajeva bolesti i 0,1% smrtnih slučajeva, a dobna skupina od 15-24 predstavlja 15% prijavljenih slučajeva bolesti i 0,4% smrtnih slučajeva (158).

Istražene su brojne teorije koje objašnjavaju zašto djeca, u usporedbi s odraslom populacijom, imaju blažu kliničku sliku. Utvrđene su razlike u ekspresiji ACE-2 gena u epitelnim stanicama nosa i afinitetu ACE-2 receptora za SARS-CoV-2 u odraslih i djece (18, 159). Zaključeno je da je ekspresija ACE-2 gena niža u djece, pri čemu je najniža u mlađih od 10 godina te se povećava s dobi (18). Također, djeca imaju manji afinitet ACE-2 receptora prema SARS-CoV-2 u usporedbi s afinitetom u odraslih (159). U prvim godinama života djeca češće obolijevaju od respiratornih infekcija, što urođeni imunološki odgovor na viruse čini jačim i uvježbanijim, mehanizmom križne reaktivnosti i stvaranja memorijskih stanica (152). Čini se da su djeca sposobna za bržu proizvodnju interferona tijekom razdoblja inkubacije virusa i da imaju niži prag za interferonski antivirusni odgovor, potreban za rano uništavanje virusa i aktivaciju obrambenih mehanizama domaćina (160). Osim navedenog, veća je i prevalencija rizičnih komorbiditeta u odraslih povezanih s težim tijekom bolesti (161). U djece su identificirani drugi komorbiditeti koji uključuju primarne imunodeficijencije, autizam, neurološke bolesti, autoimune bolesti i brojne sindrome, koji pridonose težini kliničke slike (161). Još dva istraživana čimbenika koja mogu doprinijeti manje teškom tijeku bolesti u djece su zaštitni učinak živih atenuiranih cjepiva i više razine vitamina D (152).

### 1.8.1. Multisistemski upalni sindrom u djece

Budući da je COVID-19 sistemska bolest, prezentacija u djece može uključivati širok spektar kliničkih manifestacija u rasponu od asimptomatskih nositelja do životno opasnih i smrtonosnih stanja. Jedno od takvih stanja je multisistemski upalni sindrom u djece (MIS-C, engl. *multisystem inflammatory syndrome in children*). Riječ je o rijetkom, teškom i postinfektivnom hiperupalnom stanju koje se obično javlja 2-6 tjedana nakon infekcije SARS-CoV-2 kada je PCR test obično negativan, a serološki test antitijela često pozitivan (162, 163). Ovaj sindrom prvi put je opisan u skupini djece u Londonu sredinom travnja 2020. (164). Centar za kontrolu i prevenciju bolesti definirao je MIS-C već mjesec dana nakon, u svibnju 2020., obzirom da je broj prijavljenih slučajeva globalno rastao (165). Za vrijeme pisanja rada, do 31. svibnja 2022., u Sjedinjenim Američkim Državama, ukupan broj prijavljenih i potvrđenih slučajeva multisistemskog upalnog sindroma u djece iznosi 8.525, od čega je 69 djece preminulo (165). Procjenjuje se da je srednja dob bolesnika s MIS-C 9 godina, a više od 60% oboljele djece su muškog spola (165). Također, prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti, 98% djece imalo je pozitivan rezultat testa na SARS-CoV-2, dok je preostalih 2% imalo kontakt s osobom oboljelom od COVID-19 (165).

Prema definiciji, kod svakog pojedinca mlađeg od 21 godine s groznicom  $>38,0^{\circ}\text{C}$  tijekom  $\geq 24$  sata, laboratorijskim nalazima koji ukazuju na upalu i dokazima klinički teške bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju, tj. multisistemskim zahvaćanjem organa, uz nepostojanje alternativnih dijagnoza i nalazom COVID-19 testa koji upućuje na trenutnu ili nedavnu infekciju SARS-CoV-2 treba posumnjati na MIS-C (166). Od laboratorijskih nalaza mogu se pronaći povišeni C-reaktivni protein (CRP), brzina sedimentacije eritrocita (SE), fibrinogen, prokalcitonin, D-dimeri, feritin, dehidrogenaza mliječne kiseline (LDH) ili interleukin 6 (IL-6), također i povišeni neutrofili, smanjeni limfociti uz nizak albumin (166). U krvi nekih bolesnika se nalaze i povišeni markeri oštećenja srca, poput troponina i B-natriuretskog peptida (BNP ili proBNP) (166). U Republici Hrvatskoj češće se koristi definicija Svjetske zdravstvene organizacije koja uključuje dob 0-19 godina, vrućicu  $>3$  dana, povišene markere upale, isključen infektivni uzrok, dokaz COVID-19 infekcije i barem dva od navedenih simptoma: osip, konjunktivitis ili mukokutane lezije, hipotenziju ili šok, znakove disfunkcije miokarda, koagulopatiju i gastrointestinalne simptome (167).

Uspoređujući kliničku prezentaciju COVID-19 infekcije u djece s MIS-C, u prilog tipičnom prikazu COVID-19 išli su grlobolja, otežano disanje i kašalj (168). Groznica uz zahvaćenost najmanje 2 organska sustava, najčešće gastrointestinalnog, kardiovaskularnog i kože opisuje MIS-C (169). Mučnina, povraćanje, proljev, osip, mukokutane lezije, umor, mijalgija, glavobolja, miokarditis uz razvoj hipotenzije i šoka, aritmije, disfunkcija lijeve klijetke, aneurizma koronarne arterije uz nalaz limfocitopenije u krvi i abnormalnog radiološkog snimka prsnog koša pokazuju značajno veću povezanost s MIS-C (168). U diferencijalnoj dijagnozi MIS-C treba razmotriti druga upalna stanja, uključujući Kawasakijevu bolest, sindrom toksičnog šoka i sindrom aktivacije makrofaga (170). Osim navedenog, potrebno je isključiti infekciju, sepsu, akutni abdomen i malignitet zbog određenih nespecifičnih značajki MIS-C (170). Većina trenutnih kliničkih smjernica za terapiju izbora u liječenju MIS-C preporučuje intravenske imunoglobuline (IVIG), koje treba polagano davati osobama s abnormalnom srčanom funkcijom i/ili preopterećenjem volumena, a za teške slučajeve i glukokortikoide kao komplementarnu terapiju (171). Za bolesnike refraktorne na terapiju prve linije, približno 30-80% bolesnika, potrebne su pulsne doze metilprednizolona ili anakinra (171). Obzirom da se bolest prezentira kao febrilno stanje s povišenim upalnim parametrima, antibiotici se redovito koriste, iako se njihova uporaba još uvijek ne nalazi u smjericama za liječenje MIS-C (172-174). Antitrombocitna i antikoagulantna terapija mogu biti indicirane za bolesnike s MIS-C (171). Većina smjernica predlaže niske doze acetilsalicilne kiseline, osim u bolesnika koji aktivno krvare ili imaju značajan rizik za krvarenje (171).

Zaštitu od teških oblika bolesti, hospitalizacije ili teških komplikacija poput MIS-C, i među djecom i adolescentima, pruža cijepljenje protiv SARS-CoV-2 (175). Od kraja 2021. u Republici Hrvatskoj je omogućeno cijepljenje djece starije od pet godina s cjepivom Comirnaty i cjepivom Moderna za djecu stariju od 12 godina (176). Preporuke se odnose na djecu s kroničnim bolestima, djecu koja žive u kućanstvu s kroničnim i imunokompromitiranim članovima ili u kolektivnim smještajima poput domova te učenike završnih razreda srednje škole (176). Unatoč dostupnosti cjepiva i navedenim preporukama imunizacija ni u ovim dobnim skupinama nije dosegla potrebnu razinu (176). U Republici Hrvatskoj, do 9. veljače 2022., cijepljeno je 6.795 djece mlađe od 15 godina, a u Splitsko-dalmatinskoj županiji njih 1.104 (17).

### 1.8.2. Utjecaj COVID-19 na djecu

Pandemija COVID-19, od proglašenja u ožujku 2020., utječe na fizičko, ali i mentalno zdravlje svakog pojedinca, ne zaobilazeći ni djecu i adolescente. Izravni i neizravni psihološki i društveni učinci pandemije su sveprisutni te bi mogli utjecati i na mentalno zdravlje u budućnosti (177). Mjere za suzbijanje pandemije poput zatvaranja škola i prelaska na model nastave na daljinu, socijalna izolacija od vršnjaka, učitelja, šire obitelji i zajednice pridonijeli su problemima mentalnog zdravlja djece (177).

U sustavnom pregledu, koji je procjenjivao učinak COVID-19 izolacije na mentalno zdravlje djece i adolescenata, uočen je značajan porast simptoma depresije i anksioznosti u odnosu na učestalost tih simptoma prije uvođenja karantene (178-180). Iako se tijekom izolacije mogu javiti nove promjene mentalnog zdravlja, djeca i adolescenti s prethodnim poteškoćama u mentalnom zdravlju mogu doživjeti i reaktivaciju stanja (181). Najintenzivnije su pogođena djeca s prethodnim poremećajima hranjenja, njih čak 41% doživjelo je reaktivaciju simptoma za vrijeme izolacije (181). Česti problemi mentalnog zdravlja u djece su i poremećaji spavanja i posttraumatski stresni poremećaj (182). Promjena ciklusa budnosti i spavanja, produljeno izlaganje ekranu i ograničeni pristup aktivnostima na otvorenom pridonose poremećajima spavanja, koji mogu biti preteča drugih težih mentalnih problema (183). Osim poremećajima spavanja, prekomjerno vrijeme provedeno na internetu, uz smanjenje tjelesne aktivnosti, rezultira i psihološkim stresom u djece (179). Također, s izolacijom od COVID-19 javili su se i osjećaji usamljenosti, stresa, ljutnje, razdražljivosti, dosade te straha (184). Istraženi čimbenici koji utječu na razvoj lošijeg ishoda mentalnog zdravlja uključuju ženski spol, razdoblje adolescencije, djecu s prethodnim poteškoćama u mentalnom zdravlju ili neurorazvojnim poremećajima i prekomjernu medijsku izloženost informacijama o COVID-19 (184).

Osim utjecaja na mentalno zdravlje, nažalost, pandemija COVID-19 pogoršala je i epidemiološki teret pretilosti, uz značajno povećanje tjelesne težine i indeksa tjelesne mase tijekom razdoblja izolacije u djece i adolescenata (185).

### 1.8.3. Zaštita djece tijekom COVID-19

Mjere za suzbijanje pandemije, kao što su zatvaranje škola i ograničenje kretanja, poremetile su djetetovu rutinu i društvenu podršku, ali istovremeno stvorile i nove izvore stresa za roditelje i skrbnike, koji su bili primorani pronaći nove opcije za čuvanje djece kako bi mogli nastaviti s poslom (186). Iako su mnoga djeca bila sretnija što mogu više vremena provoditi s obitelji, nažalost, kod neke djece povećao se rizik od viđenja ili doživljavanja obiteljskog, emocionalnog, fizičkog ili seksualnog zlostavljanja (186). Također, prema istraživanju Svjetske zdravstvene organizacije, tijekom pandemije prekinule su se neke osnovne zdravstvene usluge, što je uključivalo i usluge bitne za djecu poput rutinskog cijepljenja (187).

Neke studije su identificirale zaštitne čimbenike za djecu tijekom COVID-19 pandemije, ističući učestalost razgovora između roditelja i djece, usvajanje novih rutina i pozitivnih vještina suočavanja sa stresom, poticanje na tjelesnu aktivnost i igru (188-191). Posljedice izolacije bi se mogle ublažiti roditeljskom podrškom uz usklađivanje obiteljskog i radnog vremena, podrškom zajednice i škole uz osiguravanje sigurnog školovanja, minimiziranjem poremećaja zdravstvenih sustava za djecu i očuvanjem kvalitete skrbi (184, 187). Potrebno je tražiti i koristiti sve dostupne resurse za poboljšanje higijene spavanja, održavanja uravnotežene prehrane i skrbi za mentalno zdravlje (184). Zdravstveni sustav treba biti spreman nositi se s posljedicama i problemima COVID-19, među kojima su istaknuti multisistemski upalni sindrom i mentalni problemi u djece i adolescenata.

Iako djeca i mladi imaju blaži tijek bolesti, ne smiju se zanemariti učinci i dugoročne posljedice COVID-19 pandemije na ove dobne skupine (175). Od iznimne važnosti je da djeca, unatoč neizvjesnosti trenutne pandemije, dobiju fizičku i mentalnu skrb koja im je potrebna za rast, razvoj i napredak (175). Odgovarajuća roditeljska, zdravstvena i socijalna podrška trebala bi odgovoriti na brojne izazove kojima su djeca i mladi izloženi tijekom pandemije COVID-19 (175).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



## **Glavni cilj**

Cilj istraživanja je utvrditi učestalost i obilježja COVID-19 infekcije u bolesnika, u dobi od 0 do 18 godina, koja su bila pozitivna na SARS-CoV-2 na testu lančane reakcije polimeraze (PCR) u Splitsko-dalmatinskoj županiji, od početka pandemije do 31. ožujka 2022. Također, cilj je utvrditi i ukupnu stopu prevalencije, stopu prevalencije prema dobnim skupinama i spolu SARS-CoV-2 pozitivne djece, u dobi od 0 do 19 godina, u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

## **Sekundarni ciljevi**

1. Utvrditi i usporediti učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima Splitsko-dalmatinske županije u pojedinom valu COVID-19 pandemije (I.-V. val).
2. Utvrditi i usporediti učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama u pojedinom valu COVID-19 pandemije (I.-V. val).
3. Utvrditi i usporediti učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu u pojedinom valu COVID-19 pandemije (I.-V. val).

## **Hipoteze**

1. Kako je pandemija napredovala učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece se povećavala, stoga je najveća učestalost u posljednjem analiziranom valu (V. val).
2. Veća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je na geografskom području priobalja u svim valovima COVID-19 pandemije (I.-V. val).
3. Veća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je u dobnoj skupini 7-14 godina u svim valovima COVID-19 pandemije (I.-V. val).
4. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je veća u muške u odnosu na žensku djecu u svim valovima COVID-19 pandemije (I.-V. val).
5. Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji je manja od 20%.
6. Najviša stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece je u dobnoj skupini 10-14 godina.
7. Viša stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece je u muške u odnosu na žensku djecu.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ustroj istraživanja

Za potrebe izrade empirijskog dijela ovog rada korištena je baza podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i prikupljeni su podaci o broju SARS-CoV-2 pozitivnih osoba na području Splitsko-dalmatinske županije, od početka pandemije do 31. ožujka 2022. Iz baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo su uzeti podaci o dobi, spolu, općini i datumu rezultata PCR testa za djecu Splitsko-dalmatinske županije, starosti od 0 do 18 godina.

Podatci o dobi korišteni su za podjelu prema dobnim skupinama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Dobne skupine su uključivale djecu starosti <1 godine, 2-3 godine, 4-6 godina, 7-14 godina i 15-18 godina.

Podatci o općinama korišteni su za podjelu na geografska područja Splitsko-dalmatinske županije, a to su priobalje, zaobalje i otoci. Geografsko područje priobalja uključivalo je općine Split, Solin, Kaštela, Podstrana, Makarska, Baška Voda, Brela, Podgora, Tučepi, Gradac, Omiš, Dugi Rat, Zadvarje, Trogir, Marina i Okrug. Geografsko područje zaobalja uključivalo je općine Vrgorac, Imotski, Lokvičići, Lovreć, Podbablje, Proložac, Runovići, Zagvozd, Zmijavci, Cista Provo, Šestanovac, Sinj, Vrlika, Hrvace, Dicmo, Otok, Trilj, Klis, Dugopolje, Muć, Lećevica, Prgomet, Primorski Dolac i Seget. Otoci su uključivali općine Supetar, Milna, Sutivan, Nerežišća, Postira, Bol, Pučišća. Selca, Hvar, Jelsa, Stari Grad, Sućuraj, Vis, Komiža i Šolta.

Datum rezultata pozitivnog PCR testa korišten je u svrhu pridruživanja pripadajućem valu COVID-19 pandemije. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo I. val je trajao od 24.02.2020. do 21.06.2020. (tjedni 9-25 2020.), II. val od 22.06.2020. do 28.02.2021. (tjedan 26 2020.-tjedan 8 2021.), III. val od 01.03.2021. do 27.06.2021. (tjedni 9-25 2021.), IV. val od 28.06.2021. do 26.12.2021. (tjedni 26-51 2021.). V. val COVID-19 pandemije započeo je 27.12.2021. i u vrijeme pisanja ovog rada još uvijek traje (tjedan 52 2021. - tekući tjedan).

Za potrebe utvrđivanja stopa prevalencije korišteni su podaci o ukupnom broju djece, broju djece prema spolu i dobnim skupinama iz popisa stanovništva Republike Hrvatske 2021. godine za Splitsko-dalmatinsku županiju, objavljeni na web stranici Državnog zavoda za statistiku. Prema podacima Državnog zavoda za statistiku dobne skupine su uključivale djecu starosti 0-4 godine, 5-9 godina, 10-14 godina i 15-19 godina.

### **3.2. Statistička analiza**

U empirijskom dijelu ovog rada koriste se primijenjene kvantitativne metode. Za obradu podataka koriste se metode grafičkog i tabelarnog prikaza kojima se prezentira struktura prema promatranim obilježjima bolesnika upotrebom apsolutnih i relativnih frekvencija. Upotrebom metode deskriptivne statistike, uključujući aritmetičke sredine i standardne devijacije, prezentiraju se numeričke vrijednosti. Hipoteze istraživanja se ispituju upotrebom Z testa za razlike u proporciji dva nezavisna skupa i upotrebom T-testa, dok se kretanje broja pozitivne djece u pojedinim valovima pandemije prezentira i upotrebom eksponencijalnog regresijskog modela. Rezultati su tumačeni uz prihvatljivu razinu statističke značajnosti postavljene na vrijednost vjerojatnosti  $<0,05$  ( $P <0,05$ ).

Podatci su analizirani u statističkom programu STATISTICA 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California).

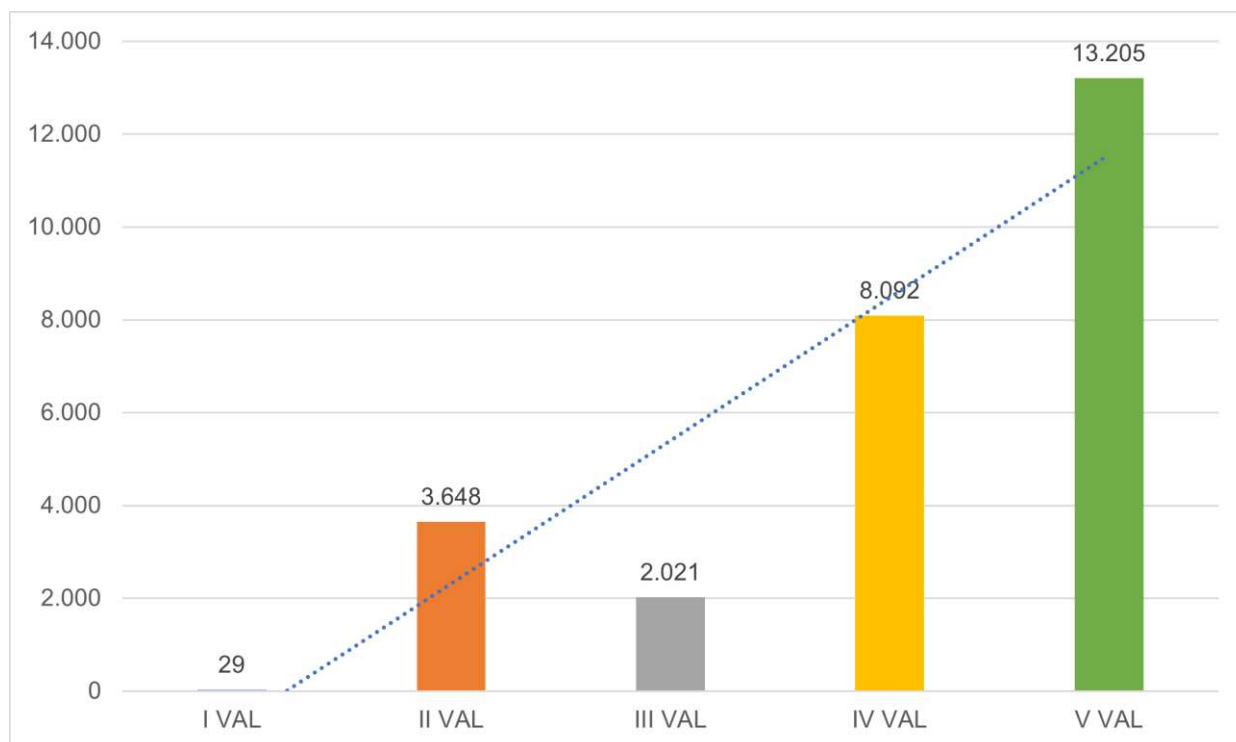
### **3.3. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12). Istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. - 2013.).

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece u pojedinom valu

U prvom valu je utvrđeno 29 SARS-CoV-2 pozitivnih slučajeva, dok je u drugom valu utvrđen intenzivniji porast na 3.648, nakon kojeg je u trećem valu došlo do smanjenja broja pozitivne djece na 2.021. U četvrtom valu je utvrđen značajniji porast na 8.092 pozitivna slučaja te se rast nastavio i u petom valu kada je utvrđeno 13.205 pozitivne djece (Slika 1).



**Slika 1.** Prikaz ukupnog broja SARS-CoV-2<sup>a</sup> pozitivne djece u pojedinom valu

<sup>a</sup> teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 od engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

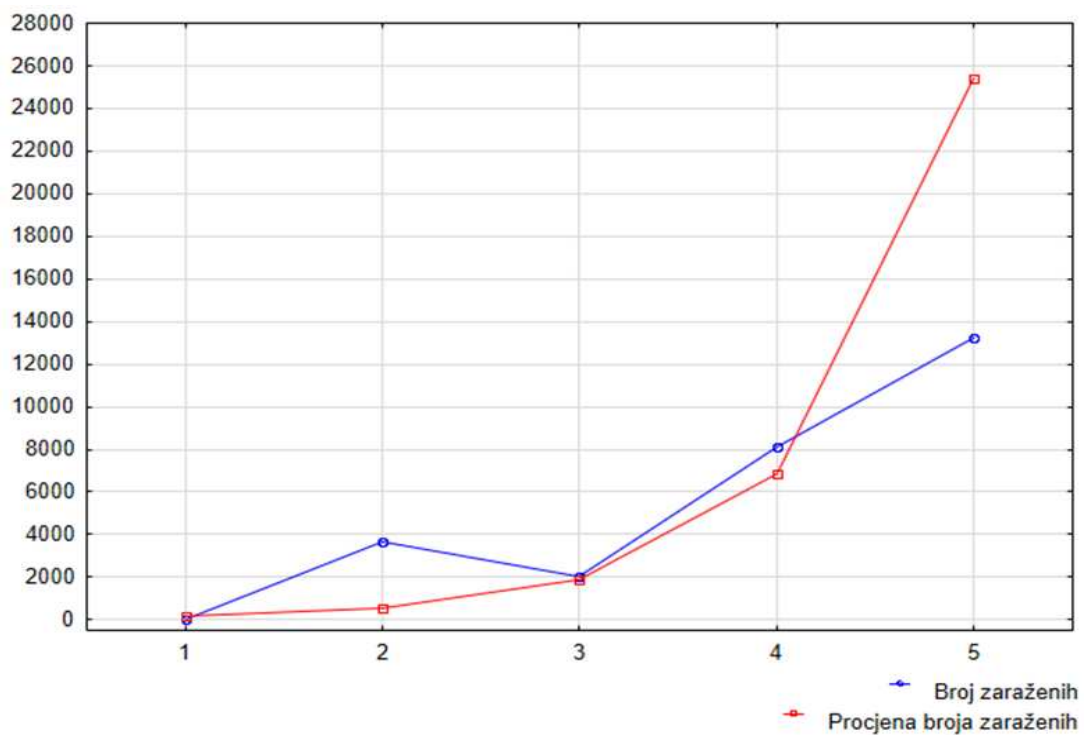
Kretanje broja pozitivne djece modelira se, u cilju mogućnosti predviđanja budućih kretanja, na temelju prvih pet valova. Procijenjeni model tumači 71,45% odstupanja broja pozitivnih, odnosno riječ je o reprezentativnom modelu (Tablica 1). Prema procijenjenom modelu se u svakom narednom valu očekuje porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u prosjeku za 268,36% (Slika 2).

**Tablica 1.** Model predviđanja kretanja broja SARS-CoV-2 pozitivne djece prema valovima

	$\beta^\dagger$	$P^*$
Konstanta	37,41	0,105
Pandemija	3,68	0,071

\* Eksponecijalni regresijski model

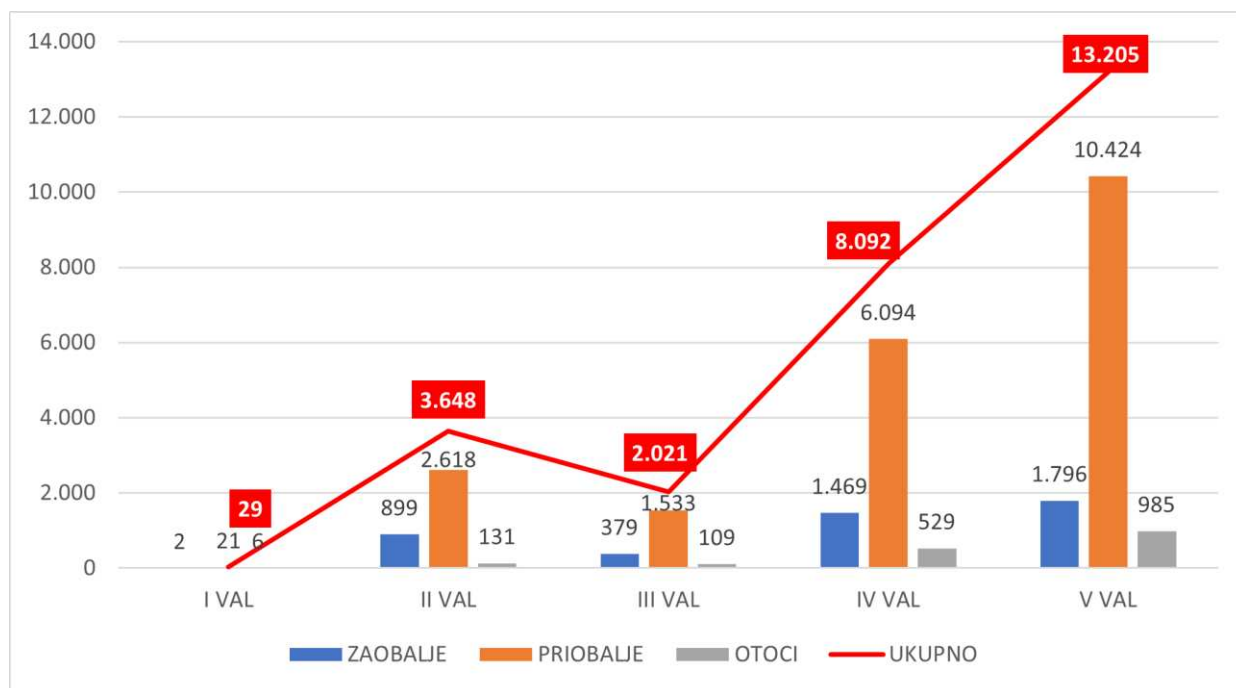
† Predstavlja očekivani broj pozitivnih u „nultom valu“ prema modelu



**Slika 2.** Model predviđanja broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u budućim valovima

#### 4.2. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima

Utvrđeno je da je najveći broj SARS-CoV-2 pozitivne djece na svim promatranim geografskim područjima Splitsko-dalmatinske županije u petom valu (Slika 3, Tablica 2). Među ispitanicima u promatranih pet valova na svim geografskim područjima utvrđena je najmanja učestalost u prvom valu (Slika 3, Tablica 2).



**Slika 3.** Prikaz ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima u pojedinom valu

**Tablica 2.** Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima u pojedinom valu

VAL	ZAObALJE N=4.545		PRIObALJE N=20.690		OTOCI N=1.760		UKUPNO N=26.995	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I VAL	2	0,04	21	0,10	6	0,34	29	0,11
II VAL	899	19,78	2.618	12,65	131	7,44	3.648	13,51
III VAL	379	8,34	1.533	7,41	109	6,19	2.021	7,49
IV VAL	1.469	32,32	6.094	29,45	529	30,06	8.092	29,98
V VAL	1.796	39,52	10.424	50,38	985	55,97	13.205	48,92

Podatci su prikazani kao brojevi (N, n) i postotci (%)



Od ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece na pojedinom geografskom području najveća učestalost u prvom valu je na otocima, kada je bilo pozitivno 0,34% djece, dok je najmanja učestalost u zaobalju, kada je bilo pozitivno 0,04% djece te je ispitivanjem utvrđena statistički značajna razlika ( $P=0,002$ ). Utvrđena je veća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece na otocima i u odnosu na priobalje ( $P=0,005$ ), dok ispitivanjem prvog vala nije utvrđena statistički značajna razlika između učestalosti pozitivne djece u zaobalju i priobalju ( $P=0,220$ ) (Tablica 2).

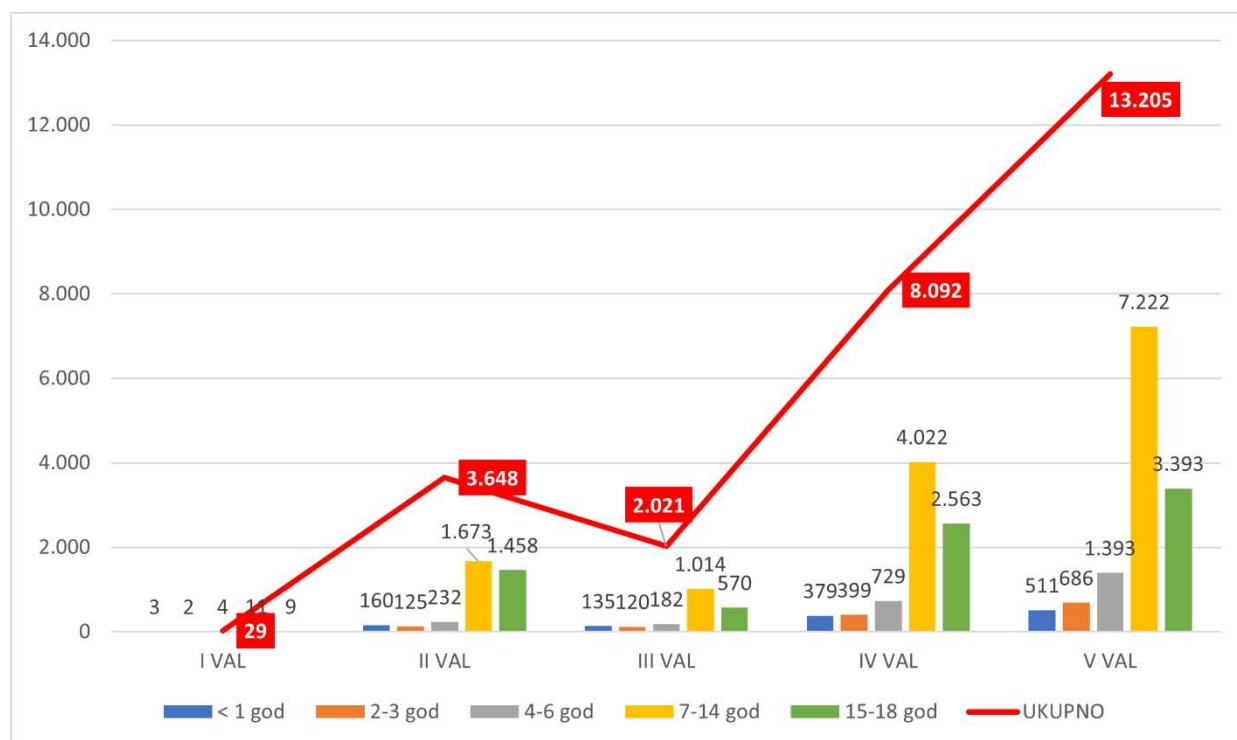
U drugom valu, od ukupnog broja pozitivne djece na pojedinom geografskom području, najveća učestalost je u zaobalju, kada je bilo pozitivno 19,78% djece. Utvrđena je statistički značajna razlika u odnosu na učestalost u priobalju i na otocima ( $P<0,001$ ) (Tablica 2).

U trećem valu najveća učestalost pozitivne djece je u zaobalju (8,34%), kao i u četvrtom valu (32,32%), uz statistički značajnu razliku u odnosu na učestalost u priobalju ( $P=0,032$ ) i na otocima ( $P=0,004$ ) (Tablica 2).

U petom valu, za razliku od prethodna tri vala, najmanja učestalost pozitivne djece, od ukupnog broja na pojedinom geografskom području, utvrđena je u zaobalju (39,52%), uz statistički značajnu razliku u odnosu na priobalje i otoke ( $P<0,001$ ), a najveća na otocima kada je bilo pozitivno 55,97% djece (Tablica 2).

### 4.3. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama

Analizom svih valova COVID-19 pandemije, utvrđen je porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u svim dobnim skupinama (Slika 4).



**Slika 4.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama u pojedinom valu

U dobnj skupini <1 godine, tijekom analiziranog razdoblja COVID-19 pandemije, bilo je pozitivno 1.188 djece, što čini 4,40% od ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece, dok je 1.332 djece bilo pozitivno u dobnj skupini 2-3 godine ili 4,93% od ukupnog broja pozitivne djece. U dobnj skupini 4-6 godina bilježi se intenzivniji porast broja pozitivne djece na 2.540, odnosno 9,41% od ukupnog broja ispitanika. Najznačajniji porast utvrđen je za dobnj skupinu 7-14 godina s 13.942 pozitivne djece ili čak 51,65% od ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece. U dobnj skupini 15-18 godina bilo je pozitivno 7.993 djece, što čini 29,61% od ukupnog broja ispitanika (Tablica 3).

Najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece, u svim valovima COVID-19 pandemije, utvrđena je u dobnj skupini 7-14 godina. Kreće se u rasponu od 37,93% utvrđeno u prvom valu do 54,69% utvrđeno u petom valu (Tablica 3).

**Tablica 3.** Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama u pojedinom valu

VAL	<1 godine		2-3 godine		4-6 godina		7-14 godina		15-18 godina	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I VAL	3	10,34	2	6,90	4	13,79	11	37,93	9	31,03
II VAL	160	4,39	125	3,43	232	6,36	1.673	45,86	1.458	39,97
III VAL	135	6,68	120	5,94	182	9,01	1.014	50,17	570	28,20
IV VAL	379	4,68	399	4,93	729	9,01	4.022	49,70	2.563	31,67
V VAL	511	3,87	686	5,20	1.393	10,55	7.222	54,69	3.393	25,69
UKUPNO (N)	1.188	4,40	1.332	4,93	2.540	9,41	13.942	51,65	7.993	29,61

Podatci su prikazani kao brojevi (N, n) i postotci (%)

Prosječna starosna dob SARS-CoV-2 pozitivne djece je najmanja u prvom valu kada je 10,02 godine, dok je najveća u drugom valu kada je za 1,82 godine veća (Tablica 4).

**Tablica 4.** Starosna dob prema valovima COVID-19 pandemije

VAL	N	Prosjek±SD
I VAL	29	10,02±5,47
II VAL	3.648	11,84±2,59
III VAL	2.021	10,55±4,83
IV VAL	8.092	11,04±4,66
V VAL	13.205	10,66±4,43

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

Ispitivanjem je utvrđena statistički značajno niža starosna dob SARS-CoV-2 pozitivne djece u prvom valu u odnosu na drugi val ( $P=0,034$ ), dok statistička razlika u odnosu na ostale valove nije utvrđena ( $P>0,050$ ). Prosječna starosna dob u drugom valu je statistički značajno veća u odnosu na ostale promatrane valove ( $P<0,050$ ). U trećem valu je utvrđena statistički značajno manja dob u odnosu na četvrti val ( $P<0,001$ ), dok razlika u odnosu na peti val nije utvrđena ( $P=0,305$ ). U petom valu je utvrđena statistički značajno manja dob u odnosu na četvrti val ( $P<0,001$ ) (Tablica 5).

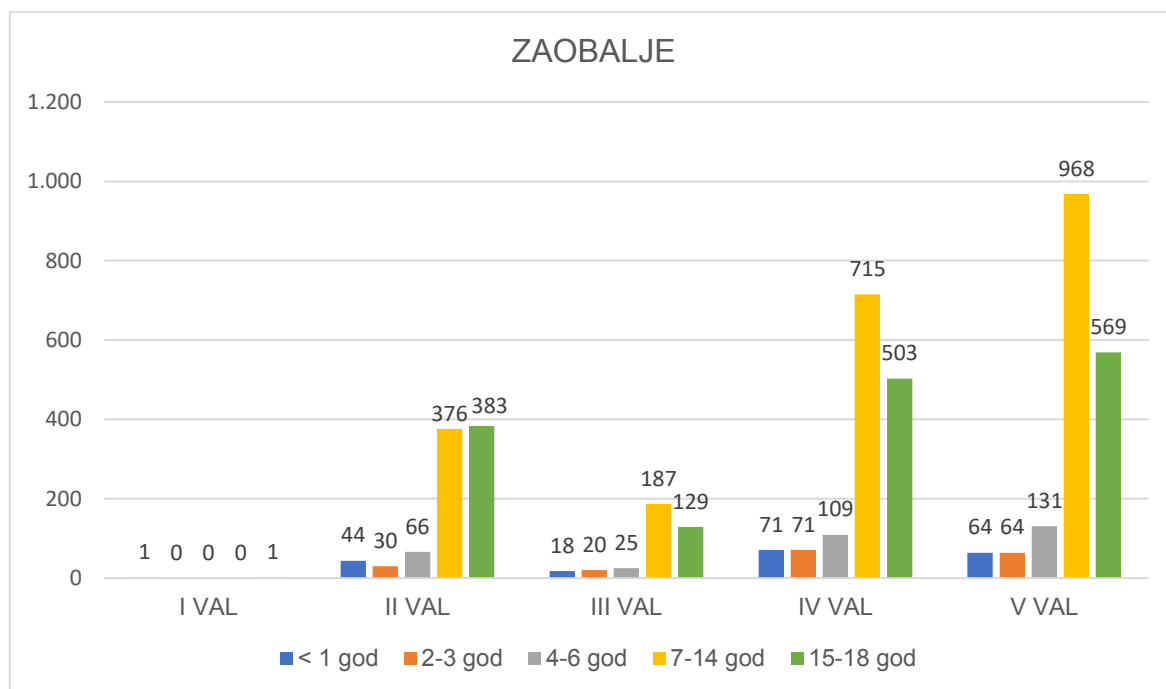
**Tablica 5.** Ispitivanje statističke razlike u starosnoj dobi među valovima COVID-19 pandemije

	<b>I VAL</b>			
<b>II VAL</b>	0,034	<b>II VAL</b>		
<b>III VAL</b>	0,558	<0,001	<b>III VAL</b>	
<b>IV VAL</b>	0,249	<0,001	<0,001	<b>IV VAL</b>
<b>V VAL</b>	0,437	<0,001	0,305	<0,001

\* T-test za nezavisna mjerenja

U zaobalju, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u svim dobnim skupinama utvrđen je u četvrtom valu. (Slika 5).

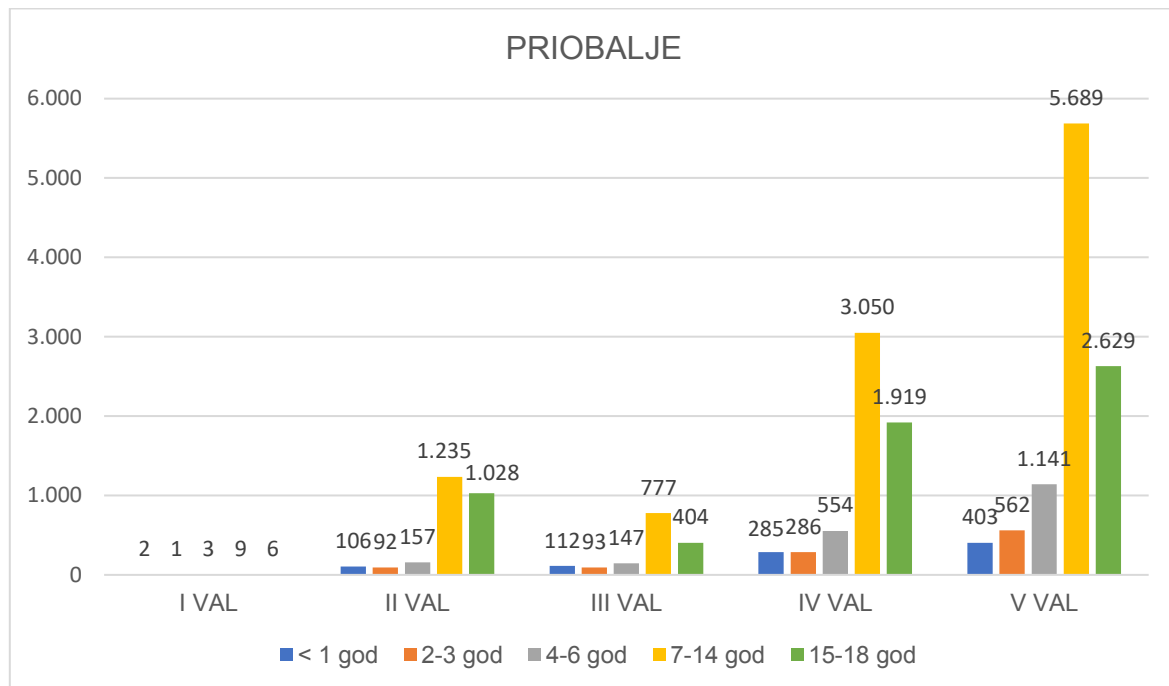
U svim valovima COVID-19 pandemije, izuzev prvog vala, najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je bila u dobnj skupini 7-14 godina (Slika 5).



**Slika 5.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u zaobalju prema dobnim skupinama u pojedinom valu

U priobalju, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u svim dobnim skupinama, izuzev dobne skupine 15-18 godina, utvrđen je u petom valu, a u dobnjoj skupini 15-18 godina najveći porast je u četvrtom valu (Slika 6).

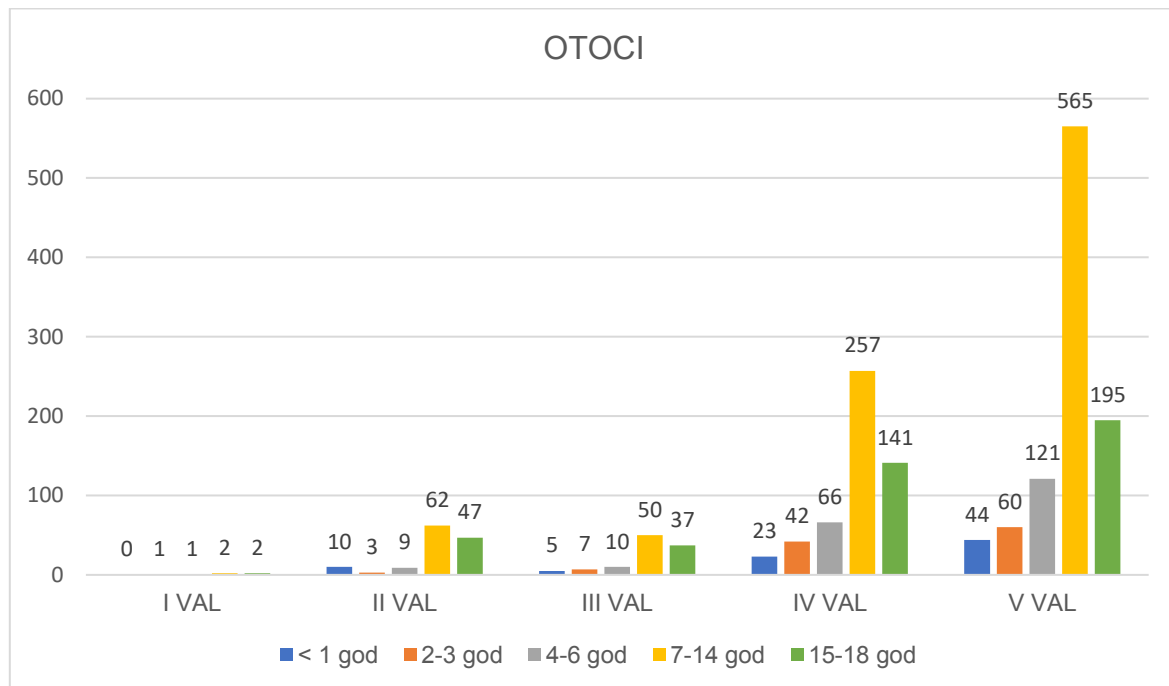
U svim valovima COVID-19 pandemije najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je bila u skupini 7-14 godina (Slika 6).



**Slika 6.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u priobalju prema dobnim skupinama u pojedinom valu

Na otocima, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u dobnim skupinama <1 godine i 7-14 godina utvrđen je u petom valu, dok je u ostalim dobnim skupinama porast najveći u četvrtom valu (Slika 7).

U svim valovima COVID-19 pandemije najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je bila u dobnj skupini 7-14 godina (Slika 7).



**Slika 7.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece na otocima prema dobnim skupinama u pojedinom valu

U prvom i drugom valu nije utvrđena statistički značajna razlika u starosnoj dobi SARS-CoV-2 pozitivne djece na promatranim geografskim područjima (P>0,050) (Tablica 6).

U trećem valu prosječna starosna dob ispitanika u zaobalju je 11,28 godina, u priobalju 10,34 godine te na otocima 11,06 godina. Statistički značajna razlika utvrđena je za 0,94 godine stariju pozitivnu djeca u zaobalju u odnosu na priobalje (P<0,001), dok statističke razlike među ostalim geografskim područjima nisu utvrđene (P>0,050) (Tablica 6).

U četvrtom valu prosječna starosna dob ispitanika u zaobalju je 11,28 godina, u priobalju 11,05 godina te na otocima 10,34 godine. Ispitivanjem je utvrđena statistički značajno niža starosna dob pozitivne djece na otocima u odnosu na starosnu dob ispitanika u zaobalju (P<0,001) i priobalju (P<0,001), dok statistička razlika među pozitivnom djecom sa područja zaobalja i priobalja nije utvrđena (P=0,088) (Tablica 6).

U petom valu prosječna starosna dob ispitanika u zaobalju je 11,36 godina, u priobalju 10,59 godina te na otocima 10,08 godina. SARS-CoV-2 pozitivna djeca u zaobalju su statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike u priobalju (P=0,042) i na otocima (P<0,001). Također, utvrđena je statistički značajna razlika među pozitivnom djecom u priobalju i na otocima (P<0,001), odnosno stariji su ispitanici iz priobalja u odnosu na ispitanike sa otoka (Tablica 6).

**Tablica 6.** Starosna dob SARS-CoV-2 pozitivne djece na geografskim područjima Splitsko-dalmatinske županije u pojedinom valu

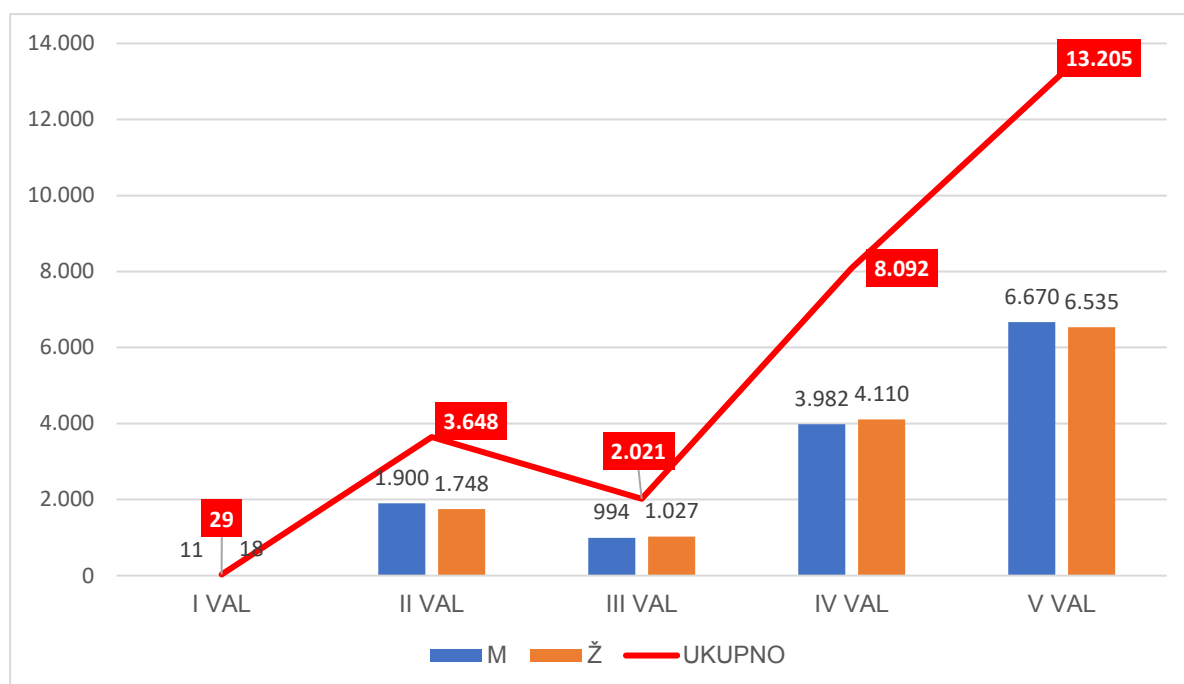
VAL	Lokacija	N	Prosjekek	Lokacija	Otoci	Priobalje
I	Zaobalje	2	8,50±8,00	Zaobalje	0,771	0,691
I	Priobalje	21	10,10±5,20	Priobalje	0,951	
I	Otoci	6	10,25±5,26	Otoci		
II	Zaobalje	899	11,90±4,76	Zaobalje	0,202	0,735
II	Priobalje	2.618	11,84±4,52	Priobalje	0,209	
II	Otoci	131	11,33±4,84	Otoci		
III	Zaobalje	379	11,28±4,67	Zaobalje	0,667	<0,001
III	Priobalje	1.533	10,34±4,85	Priobalje	0,134	
III	Otoci	109	11,06±4,84	Otoci		
IV	Zaobalje	1.469	11,28±4,68	Zaobalje	<0,001	0,088
IV	Priobalje	6.094	11,05±4,63	Priobalje	<0,001	
IV	Otoci	529	10,34±4,77	Otoci		
V	Zaobalje	1.796	11,36±4,33	Zaobalje	<0,001	0,042
V	Priobalje	10.424	10,59±4,44	Priobalje	<0,001	
V	Otoci	985	10,08±4,36	Otoci		

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

\* T-test za nezavisna mjerenja

#### 4.4. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu

Porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece utvrđen je u muškom i u ženskom spolu (Slika 8).



**Slika 8.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu u pojedinom valu

U svim valovima COVID-19 pandemije, izuzev drugog vala, nije utvrđena učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece u oba spola koja se statički značajno razlikuje. U drugom valu je utvrđena statistički značajno veća učestalost muškog spola među pozitivnom djecom u odnosu na ženski spol ( $P=0,012$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu u pojedinom valu

VAL	N	M <sup>†</sup>		Ž <sup>‡</sup>		$\chi^2$	P*
		n	%	N	%		
UKUPNO	26.995	13.557	50,22	13.438	49,78	0,52	0,469
I	29	11	37,93	18	62,07	1,69	0,194
II	3.648	1.900	52,08	1.748	47,92	6,33	0,012
III	2.021	994	49,18	1.027	50,82	3,50	0,062
IV	8.092	3.982	49,21	4.110	50,79	2,03	0,155
V	13.205	6.670	50,51	6.535	49,49	1,38	0,240

Podatci su prikazani kao brojevi (N, n) i postotci (%)

\* Hi-kvadrat test ( $\chi^2$ )

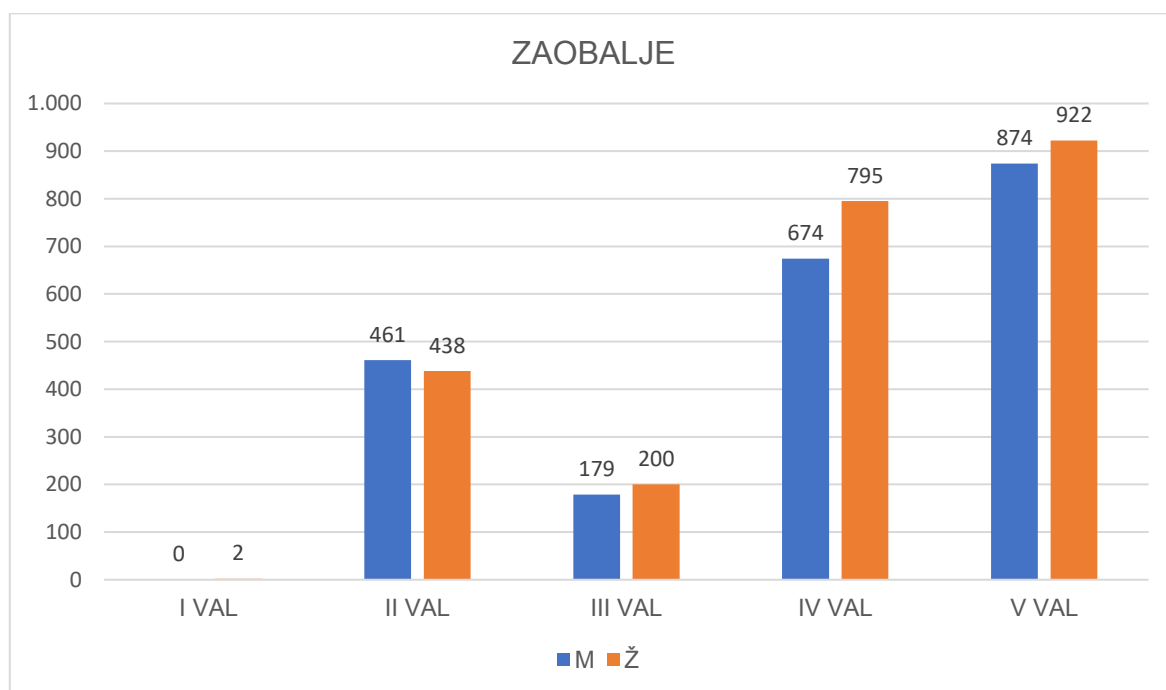
† M-muški spol

‡ Ž-ženski spol



U zaobalju, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u oba spola utvrđen je u četvrtom valu, s 179 na 674 muške djece i s 200 na 795 ženske djece (Slika 9).

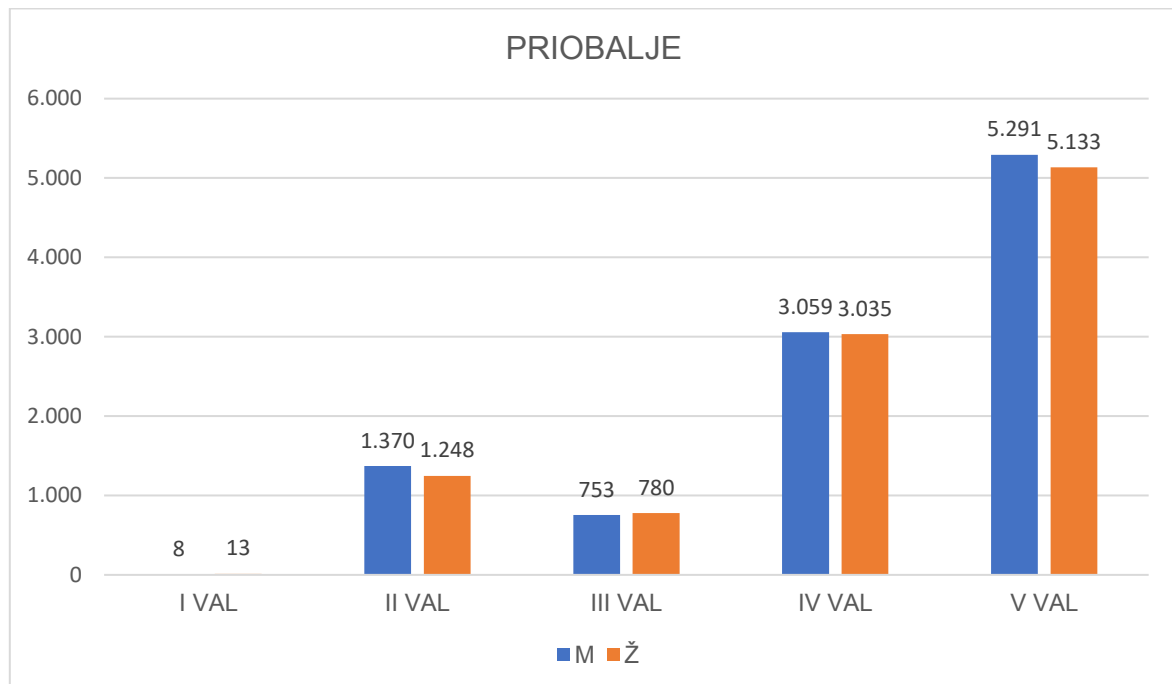
Na području zaobalja, u svim valovima COVID-19 pandemije, izuzev četvrtog vala, nije utvrđena učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece u oba spola koja se statistički značajno razlikuje. U četvrtom valu je statistički značajno veća učestalost ženskog spola među pozitivnom djecom u odnosu na muški spol ( $P=0,002$ ) (Tablica 8). Također, u zaobalju je utvrđena statistički značajno veća učestalost ženskog spola u odnosu na muški spol, promatrajući ukupan broj SARS-CoV-2 pozitivne djece u COVID-19 pandemiji ( $P=0,012$ ) (Tablica 8).



**Slika 9.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u zaobalju prema spolu u pojedinom valu

U priobalju, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u oba spola utvrđen je u četvrtom valu, sa 753 na 3.059 muške djece i sa 780 na 3.035 ženske djece (Slika 10).

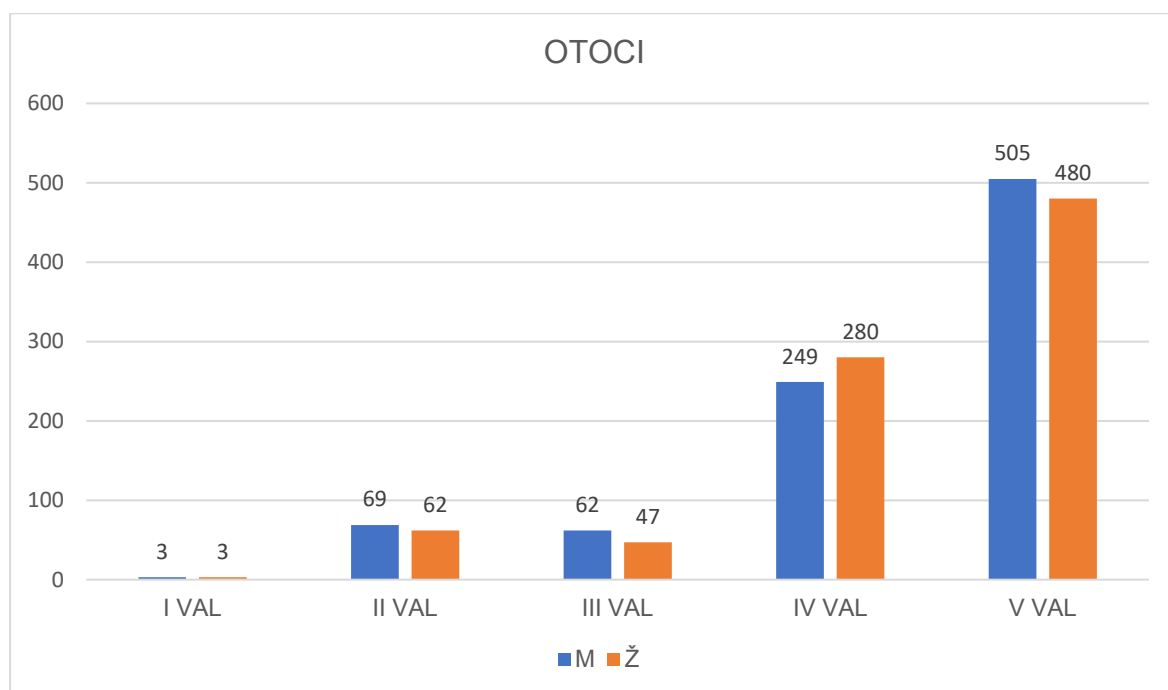
Na području priobalja u drugom valu je statistički značajno veća učestalost muškog spola u odnosu na ženski spol ( $P=0,017$ ), dok statistička razlika kod ostalih valova i ukupnoj pandemiji COVID-19 nije utvrđena ( $P>0,050$ ) (Tablica 8).



**Slika 10.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u priobalju prema spolu u pojedinom valu

Na otocima, najznačajniji porast broja SARS-CoV-2 pozitivne muške djece utvrđen je u petom valu, sa 249 na 505, a ženske djece u četvrtom valu, sa 47 na 280 (Slika 11).

Na otocima nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti među spolovima u pojedinom valu, kao i ukupnoj pandemiji COVID-19 ( $P > 0,050$ ) (Tablica 8).



**Slika 11.** Prikaz broja SARS-CoV-2 pozitivne djece na otocima prema spolu u pojedinom valu

**Tablica 8.** Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece prema spolu na geografskim područjima Splitsko-dalmatinske županije u pojedinom valu

	M <sup>‡</sup>			Ž <sup>§</sup>		$\chi^2$	P <sup>*</sup>
	N	N	%	n	%		
<b>Zaobalje</b>	4.545	2.188	48,1	2.357	51,86	6,28	0,012
I VAL	2	0	0,0	2	100,00	n/a <sup>†</sup>	n/a <sup>†</sup>
II VAL	899	461	51,3	438	48,72	0,59	0,443
III VAL	379	179	47,2	200	52,77	1,16	0,281
IV VAL	1.469	674	45,9	795	54,12	9,97	0,002
V VAL	1.796	874	48,7	922	51,34	1,28	0,257
<b>Priobalje</b>	20.690	10.481	50,7	10.209	49,34	3,58	0,059
I VAL	21	8	38,1	13	61,90	1,19	0,275
II VAL	2.618	1.370	52,3	1.248	47,67	5,69	0,017
III VAL	1.533	753	49,1	780	50,88	0,47	0,490
IV VAL	6.094	3.059	50,2	3.035	49,80	0,10	0,759
V VAL	10.424	5.291	50,8	5.133	49,24	2,40	0,122
<b>Otoci</b>	1.760	888	50,5	872	49,55	0,15	0,703
I VAL	6	3	50,0	3	50,00	n/a <sup>†</sup>	n/a <sup>†</sup>
II VAL	131	69	52,7	62	47,33	0,37	0,541
III VAL	109	62	56,9	47	43,12	2,06	0,151
IV VAL	529	249	47,1	280	52,93	1,82	0,178
V VAL	985	505	51,3	480	48,73	0,64	0,426

Podatci su prikazani kao brojevi (N, n) i postotci (%)

\* Hi-kvadrat test ( $\chi^2$ )

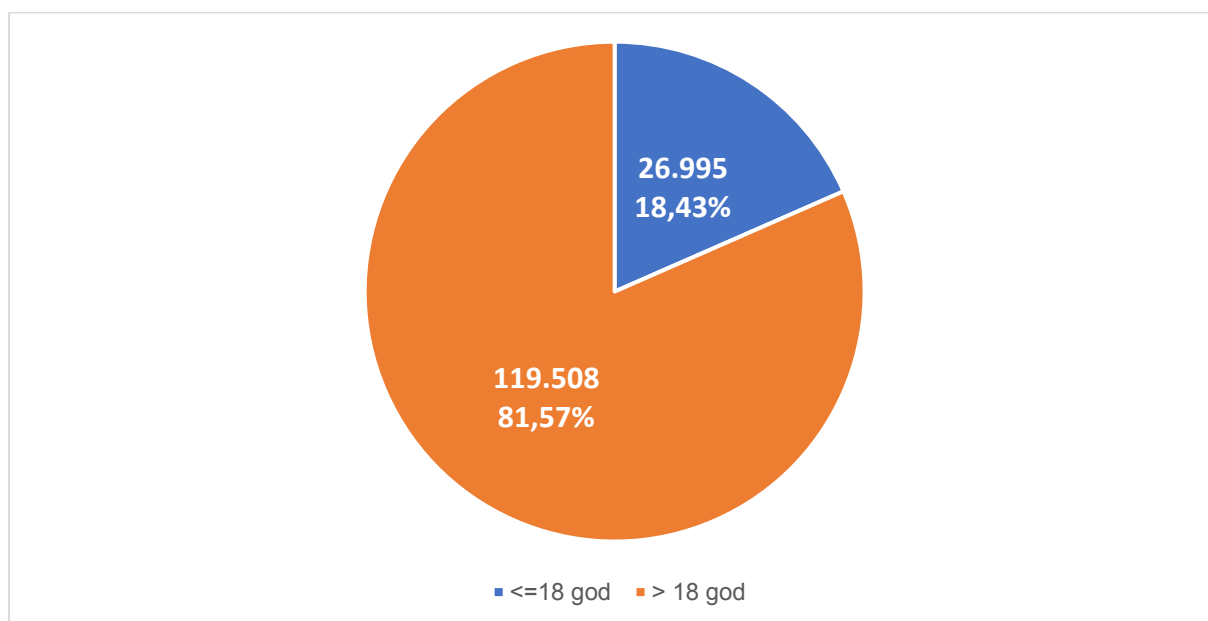
† Nema podataka/nemogućnost provođenja testa

‡ M-muški spol

§ Ž-ženski spol

#### 4.5. Udio SARS-CoV-2 pozitivne djece u ukupno pozitivnoj populaciji

U Splitsko-dalmatinskoj županiji, do 31. ožujka 2022., od SARS-CoV-2 oboljele su ukupno 146.503 osobe (Tablica 9). Ukupan broj SARS-CoV-2 pozitivne djece, od 0-18 godina, je 26.995 (18,43%), a osoba starijih od 18 godina 119.508 (81,57%) (Slika 12).



**Slika 12.** Prikaz udjela ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u ukupno SARS-CoV-2 pozitivnoj populaciji Splitsko-dalmatinske županije

Najmanja učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je u prvom valu kada je bilo 5,17% pozitivnih te je utvrđena tendencija porasta učestalosti u naredna tri vala kada je u četvrtom dosegnuto 21,34% pozitivne djece u ukupnom broju ispitanika. U petom valu je utvrđena blaga korekcija učestalosti pozitivne djece među ispitanicima za 0,53 postotna boda (Tablica 9). Najznačajniji porast, promatrajući broj SARS-CoV-2 pozitivne djece, utvrđen je u četvrtom valu pandemije (s 2.021 na 8.092 oboljele osobe), dok je u osoba starijih od 18 godina porast najintenzivniji u drugom valu pandemije (s 532 na 26.322 oboljele osobe) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece i starijih od 18 godina u pojedinom valu

VAL	N	<=18 god		>18 god	
		N	%	N	%
UKUPNO	146.503	26.995	18,43	119.508	81,57
I	561	29	5,17	532	94,83
II	29.970	3.648	12,17	26.322	87,83
III	14.589	2.021	13,85	12.568	86,15
IV	37.916	8.092	21,34	29.824	78,66
V	63.467	13.205	20,81	50.262	79,19

Podatci su prikazani kao brojevi (N, n) i postotci (%)

#### 4.6. Stope prevalencije

Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji je 33,52%, tijekom analiziranog razdoblja COVID-19 pandemije (Tablica 10).

Najniža stopa prevalencije je utvrđena u SARS-CoV-2 pozitivne djece u dobnoj skupini 0-4 godine gdje iznosi 16,51%, dok je najveća stopa prevalencije utvrđena među SARS-CoV-2 pozitivnom djecom starosne dobi 10-14 godina i iznosi 42,79% (Tablica 10).

Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece muškog spola u Splitsko-dalmatinskoj županiji je bila 32,66%, a djece ženskog spola je bila viša i iznosila je 34,42% (Tablica 10).

**Tablica 10.** Izračun stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama i spolu

<b>Populacija djece Splitsko-dalmatinske županije (2021.)</b>	<b>M*</b>	<b>Ž†</b>	<b>Ukupno</b>
0-4	10261	9632	19893
5-9	10506	9864	20370
10-14	11480	11002	22482
15-19	11566	10906	22472
Ukupno	43813	41404	85217
<b>SARS-CoV-2 pozitivna djeca</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
0-4	1743	1541	3284
5-9	3133	2966	6099
10-14	4868	4751	9619
15-19	4566	4993	9559
Ukupno	14310	14251	28561
<b>SARS-CoV-2 pozitivna djeca na 100.000 stanovnika</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
0-4	16987	15999	16508
5-9	29821	30069	29941
10-14	42404	43183	42785
15-19	39478	45782	42537
Ukupno	32662	34419	33516
<b>Stopa prevalencije po dobnim skupinama</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
0-4	16.99%	16.00%	16.51%
5-9	29.82%	30.07%	29.94%
10-14	42.40%	43.18%	42.79%
15-19	39.48%	45.78%	42.54%
Ukupno	32.66%	34.42%	33.52%

Podatci su prikazani kao brojevi i postotci (%)

\* M-muški spol

† Ž-ženski spol

Utvrđena je statistički značajna razlika u stopi prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne muške djece među svim dobnim skupinama ( $P < 0,001$ ) (Tablica 11). Također, statistički značajna razlika utvrđena je i u stopi prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne ženske djece među svim dobnim skupinama ( $P < 0,001$ ) (Tablica 11). Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece, uključujući oba spola, se statistički značajno razlikuje među svim dobnim skupinama izuzev dobnim skupinama 10-14 godina i 15-19 godina među kojima nije utvrđena statistički značajna razlika ( $P = 0,592$ ) (Tablica 11).

Usporedbom stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne muške djece sa stopama prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne ženske djece u dobnim skupinama 0-4 godine ( $P = 0,062$ ), 5-9 godina ( $P = 0,697$ ), 10-14 godina ( $P = 0,237$ ) nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 11). Međutim, u dobnj skupini 15-19 godina je utvrđena statistički značajna razlika, odnosno statistički je značajno veća stopa prevalencije COVID-19 infekcije u djece ženskog spola u odnosu na muški spol ( $P < 0,001$ ) (Tablica 11). Usporedbom ukupne stope prevalencije pozitivne djece muškog spola sa ukupnom stopom prevalencije pozitivne djece ženskog spola, utvrđena je statistički značajna razlika, odnosno veća je ukupna stopa prevalencije COVID-19 infekcije u djece ženskog spola ( $P < 0,001$ ) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Ispitivanje statističke razlike u stopama prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece

<b>Muška djeca</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>
0-4	<0,001	<0,001	<0,001
5-9	-	<0,001	<0,001
10-14	-	-	<0,001
<b>Ženska djeca</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>
0-4	<0,001	<0,001	<0,001
5-9	-	<0,001	<0,001
10-14	-	-	<0,001
<b>Ukupno</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>
0-4	<0,001	<0,001	<0,001
5-9	-	<0,001	<0,001
10-14	-	-	0,592
<b>Muška djeca u usporedbi sa ženskom djecom</b>			
0-4		0,062	
5-9		0,697	
10-14		0,237	
15-19		<0,001	
Ukupno		<0,001	

\* Z test

## **5. RASPRAVA**



U prosincu 2019. u Kini se pojavila nova bolest pod nazivom COVID-19, uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusa-2 (SARS-CoV-2). Ubrzo nakon toga, infekcija se proširila svijetom i proglašena je pandemija. Svakog dana, od početka pandemije, broj novooboljelih osoba, kao i broj smrtnih slučajeva od SARS-CoV-2, raste.

COVID-19 zahvatio je osobe svih starosnih dobi, ne zaobilazeći ni djecu. U počecima pandemije udio SARS-CoV-2 pozitivne djece bio je relativno mali te se učestalosti infekcije u djece nije pridavao veliki značaj. Međutim, kasnijim istraživanjima seropozitivnosti na SARS-CoV-2 u djece i ispitivanjima epidemiološke anamneze uz nalaz da je većina djece asimptomatska, utvrđene su nove spoznaje o populaciji djece i mladih, kao značajnim širiteljima virusa u zajednici. Budući da je stopa testiranja na SARS-CoV-2 u djece niska, a većina djece bez simptoma infekcije, učestalost se procjenjuje isključivo na temelju pozitivnog nalaza testirane djece, i kao takva je podcijenjena. Trenutna epidemiološka situacija uvjetuje, svugdje u svijetu, razne epidemiološke mjere koje su na snazi kako bi se spriječilo širenje SARS-CoV-2 od početka pandemije. U tu svrhu, mjerama zatvaranja škola i prelaskom na model nastave na daljinu, u određenim trenucima pandemije, željela se uspostaviti kontrola širenja virusa među djecom i mladima, uz moguć utjecaj i na cjelokupnu COVID-19 pandemiju.

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati podatke o djeci, u dobi od 0-18 godina, koja su bila pozitivna na SARS-CoV-2 na PCR testu u Splitsko-dalmatinskoj županiji, od početka pandemije do 31. ožujka 2022. Rezultati istraživanja pokazali su da je u tom razdoblju ukupno oboljelo 26.995 djece u dobi od 0-18 godina, što čini 18,43% od ukupne SARS-CoV-2 pozitivne populacije Splitsko-dalmatinske županije i prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo predstavlja približno isti udio u oboljelima kao na razini Republike Hrvatske. Također, utvrđena je i ukupna stopa prevalencije pozitivne djece koja iznosi 33,52% ili 33.516 SARS-CoV-2 pozitivne djece na 100.000 stanovnika. Slično istraživanje, ali na razini Sjedinjenih Američkih Država (SAD), provela je Američka pedijatrijska akademija (APP od engl. *American Academy of Pediatrics*) i utvrdila da SARS-CoV-2 pozitivna djeca čine 18,9% svih prijavljenih slučajeva (192). Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece u SAD-u iznosi 17,87% ili 17.874 slučaja na 100.000 djece u populaciji (192).

Promatrajući broj SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji u pojedinom valu COVID-19 pandemije, najznačajniji porast utvrđen je u četvrtom (8.092) i petom valu (13.205), koji čine čak 78,89% od ukupnog broja pozitivne djece. Navedeni porast, zabilježen je u vrijeme pojavljivanja i širenja Omicron varijante SARS-CoV-2. Omicron varijantu SARS-CoV-2 obilježava najveći broj mutacija među svim varijantama do sada, što bi značilo da je virus lakše i brže prenosiv i/ili bolji u izbjegavanju imunološke zaštite (193, 194). Prvi slučaj Omicron varijante u Republici Hrvatskoj izoliran je u prosincu 2021., što bi prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo odgovaralo razdoblju prelaska iz četvrtog u peti val pandemije (195). I u drugim zemljama prijavljeni slučajevi COVID-19 među djecom dramatično su porasli 2022., tijekom zimskog širenja varijante Omicron. Američka pedijatrijska akademija izvještava o čak 1.150.000 prijavljenih slučajeva u jednom tjednu (192).

Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece utvrđena je i na pojedinom geografskom području Splitsko-dalmatinske županije u pojedinom valu pandemije. Iz rezultata se zaključuje da je učestalost bila najveća u zaobalju u svim valovima pandemije, izuzev prvog i petog vala kada je učestalost bila veća na otocima. Navedene učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne djece utvrđene su iz broja pozitivne djece na pojedinom geografskom području i ukupnog broja pozitivne djece na tom geografskom području. Međutim, za procjenu stvarne učestalosti na pojedinom geografskom području, potrebno bi bilo u obzir uzeti i ukupan broj stanovnika, starosti 0-18 godina, na tom geografskom području, ali navedeni podatci iz Popisa stanovništva Republike Hrvatske 2021, nisu bili dostupni u vrijeme pisanja rada.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, populacija SARS-CoV-2 pozitivne djece podijeljena je u dobne skupine <1 godine, 2-3 godine, 4-6 godina, 7-14 godina i 15-18 godina, što je omogućilo utvrđivanje učestalosti pozitivne djece i prema dobnim skupinama u pojedinom valu pandemije. Rezultati istraživanja utvrdili su da je najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece, u svim valovima COVID-19 pandemije, bila u dobnoj skupini 7-14 godina (51,65%). Dobna skupina 7-14 godina odgovara populaciji osnovnoškolske djece. Odmah nakon nje, na drugom mjestu po učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne djece je bila dobna skupina 15-18 godina (29,61%) ili populacija srednjoškolske djece. Protuepidemijske mjere zatvaranja osnovnih i srednjih škola, uz primjenu modela održavanja nastave na daljinu, imale su uporište u navedenim podacima.

U Republici Hrvatskoj, za vrijeme COVID-19 pandemije, ove mjere mijenjale su se tijekom školske godine 2019./2020. i 2020./2021. Prva odluka o obustavi nastave u osnovnim i srednjim školama donesena je 16. ožujka 2020., pritom su učenici od prvog do četvrtog razreda osnovne škole pratili nastavu putem emisija na Hrvatskoj radioteleviziji i Sportskoj televiziji, a viši razredi osnovne škole i učenici srednje škole nastavu su pratili online (196, 197). Mjera je bila na snazi do 11. svibnja 2020., kada učenici od prvog do četvrtog razreda ponovno pohađaju osnovnu školu, a viši razredi osnovne škole i učenici srednje škole nastavu prate online (197). Nastava u školskoj godini 2020/2021. odvijala se po istom modelu, do 15. veljače 2021., kada se svi učenici vraćaju u školske klupe. Međutim, ne zadugo, već 12. travnja 2021., školu pohađaju samo učenici nižih razreda osnovne škole. Posljednja mjera donesena je 10. svibnja 2021. kada je odlučeno da se nastava za učenike osnovnih i srednjih škola odvija u školi. U školskoj godini 2021./2022. nije bilo promjena navedenih epidemioloških mjera.

Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece u dobnoj skupini 7-14 godina bila je najmanja za vrijeme prvog (37,93%) i drugog vala (45,86%) COVID-19 pandemije, u razdoblju kada su na snazi bile mjere zatvaranja škola i praćenja nastave na daljinu i/ili pohađanja škole samo za učenike nižih razreda. Najveća učestalost utvrđena je u petom valu COVID-19 pandemije, od 27.12.2021., kada protuepidemijske mjere u školstvu više nisu bile na snazi. Navedeni rezultati istraživanja, u ovoj dobnoj skupini, navode na zaključak da su epidemiološke mjere bile učinkovite. Međutim, u dobnoj skupini srednjoškolske djece, 15-18 godina, najmanja učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece utvrđena je u petom valu (25,69%), dok je najveća učestalost utvrđena za vrijeme drugog vala (39,97%), uz protuepidemijske mjere. Navedeni rezultati istraživanja navode na zaključak da mjere, u dobnoj skupini 15-18 godina, nisu bile učinkovite. Ipak, potrebno je naglasiti da drugi val, koji počinje 22. lipnja 2020., a završava 28. veljače 2021., obuhvaća i ljetni period kada se nastava ne održava. Na temelju rezultata istraživanja o učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama, ne može se sa sigurnošću govoriti o učinkovitosti navedenih mjera. Za procjenu učinkovitosti epidemioloških mjera u školstvu potrebno je pratiti tjedni trend broja SARS-CoV-2 pozitivne djece, jer mjere nisu bile na snazi cijelo razdoblje trajanja pojedinog vala. U obzir je potrebno uzeti i školske praznike, kao i trenutnu varijantu SARS-CoV-2 virusa. Primjerice, razlog najveće učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne djece u dobnoj skupini 7-14 godina u petom valu može biti trenutna varijanta Omicron, a ne nužno popuštanje epidemioloških mjera uz održavanje nastave u školama.

U većini zemalja, kasnija epidemiološka istraga je otkrila da se prijenos SARS-CoV-2 u školama odnosi na samo manji dio slučajeva COVID-19, posebno kada se strogo primjenjuju mjere kontrole infekcije (1). Štoviše, širenje prijenosa unutar škola može se drastično smanjiti čestim čišćenjem kontaktnih površina, redovitim provjetravanjem prostorija, higijenom ruku i korištenjem maske za lice unutar i izvan učionice, uz održavanje socijalne distance među djecom u učionicama i privremenom odsutnošću bolesne djece s nastave (198). U Republici Hrvatskoj se, s ciljem što dužeg održavanja nastave u školi, u veljači 2022., provela mjera dobrovoljnog samotestiranja učenika, kojom se želio smanjiti rizik od prijenosa COVID-19 i omogućiti ukidanje mjere samoizolacije za učenike koji su bili u kontaktu sa zaraženom osobom (199).

Iako je učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece, u svim valovima COVID-19 pandemije, u dobnim skupinama <1 godine (4,40%), 2-3 godine (4,93%) i 4-6 godina (9,41%) bila značajno manja od učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne školske djece, ne smije se zanemariti. O važnosti COVID-19 infekcije u mlađe djece u svom radu govori i Paul Lauren A sa suradnicima (200). Ova studija, provedena u Kanadi, na 6.280 djece podijeljene u dobne skupine 0-3 godine, 4-8 godina, 9-13 godina i 14-17 godina, utvrđuje da je veća vjerojatnost da će mlađa djeca prenijeti infekciju SARS-CoV-2, a najveći izgledi za prijenos zabilježeni su u djece starosti 0-3 godine (200).

Prosječna starosna dob SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji razlikovala se u valovima COVID-19 pandemije. U ukupnoj pandemiji, prema prosječnoj starosnoj dobi, SARS-CoV-2 pozitivna djeca bila su najmlađa u prvom valu ( $10,02 \pm 5,47$ ), dok su bila najstarija u drugom valu ( $11,84 \pm 2,59$ ). U trećem ( $10,55 \pm 4,83$ ) i petom valu ( $10,66 \pm 4,43$ ) COVID-19 pandemije djeca su bila značajno mlađa u odnosu na prosječnu starosnu dob pozitivne djece u četvrtom valu ( $11,04 \pm 4,66$ ). Zaključno, prosječne starosne dobi SARS-CoV-2 pozitivne djece u svim valovima pandemije, odgovaraju rezultatu istraživanja o učestalosti pozitivne djece prema dobnim skupinama, gdje je najveća učestalost utvrđena za djecu dobne skupine 7-14 godina. Prosječna starosna dob djece, u već navedenom istraživanju Paul Lauren A i suradnika, je  $10,7 \pm 5,1$ , što potvrđuje rezultate našeg istraživanja (200).

Promatrajući pojedina geografska područja, u prvom i drugom valu nije utvrđena značajna razlika u starosnoj dobi SARS-CoV-2 pozitivne djece, dok su u preostalim COVID-19 valovima značajno starija bila pozitivna djeca na geografskom području zaobalja u odnosu na ispitanike u priobalju i na otocima.

Od ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece 50,22% je bilo muškog spola, a 49,78% ženskog spola. Prema rezultatima istraživanja, infekcija SARS-CoV-2 ipak nije bila značajno češća ni u muške ni u ženske djece u ukupnoj COVID-19 pandemiji, kao i u pojedinim valovima, s izuzetkom drugog vala kada je učestalost SARS-CoV-2 pozitivne muške djece bila značajno veća. Iako većina studija govori u prilog veće učestalosti pozitivne muške djece u COVID-19 pandemiji, zbog razlika u imunološkom sustavu, još uvijek je potrebno utvrditi postojanje značajne razlike u učestalosti među spolovima (201-203). Razlog veće učestalosti u muške djece su, prema nekim studijama, ženski spolni kromosom (X kromosom) i ženski spolni hormoni (osobito progesteron) koji igraju važnu i zaštitnu ulogu u imunološkom odgovoru na zarazne bolesti, pa i u odgovoru na COVID-19 (204, 205).

Također, na području zaobalja, od ukupnog broja SARS-CoV-2 pozitivne djece u COVID-19 pandemiji, utvrđena je veća učestalost infekcije u ženske djece, dok na području priobalja i na otocima nije utvrđena značajna razlika u učestalosti infekcije među spolovima.

Osim do sada navedenih, u istraživanju smo analizirali još nekoliko podataka za koje u dosadašnjim studijama nismo pronašli usporedive rezultate, poput stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece prema dobnim skupinama i spolu. Prilikom utvrđivanja stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji, djeca su podijeljena u dobne skupine 0-4 godine, 5-9, 10-14 i 15-19 godina, prema Državnom zavodu za statistiku. U dobnoj skupini 0-4 godine utvrđena stopa prevalencije je bila 16,51% ili 16.508 SARS-CoV-2 pozitivne djece na 100.000 stanovnika, to je ujedno i najniža stopa prevalencije, a u dobnoj skupini 5-9 godina 29,94% (29.941/100.000). Najviša stopa prevalencije utvrđena je u dobnoj skupini 10-14 godina i iznosi 42,79% (42.785/100.000), a prati je stopa prevalencije u dobnoj skupini 15-19 godina koja iznosi 42,54% (42.537/100.00). Na web stranicama Zavoda za javno zdravstvo u Ontariu (engl. *Public Health Ontario*) svakodnevno se utvrđuju stope prevalencije, od početka pandemije, za dobne skupine <4 godine, 5-11 godina i 12-19 godina. Za vrijeme pisanja rada, do 12. lipnja 2022., stopa prevalencije za djecu <4 godine iznosi 5,40% (5.396/100.000), za dobnu skupinu 5-11 godina 6,95% (6.951/100.00), a najviša stopa prevalencije utvrđena je u dobnoj skupini 12-19 godina i iznosi 7,97% (7.970/100.000) (206).

Musa Omran A. H. sa suradnicima, proveo je istraživanje prevalencije COVID-19 infekcije u Kataru, u razdoblju od 1. ožujka do 31. srpnja 2020 (207). Studija je uključivala djecu, u dobi od 0 do 18 godina, s PCR potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom u tom vremenskom razdoblju (207). Prema rezultatima istraživanja, prevalencija SARS-CoV-2 pozitivne djece u dobnoj skupini <5 godina iznosila je 37,8%, u dobnoj skupini 5-9 godina 34,3%, a u dobnoj skupini >10 godina 37,3%, što je usporedivo s rezultatima našeg istraživanja (207). Međutim, potrebno je naglasiti da se stope prevalencije, u navedenom istraživanju, odnose samo na djecu na simptomatskom COVID-19 infekcijom (207).

Iako u Splitsko-dalmatinskoj županiji, u svim dobnim skupinama, ima više muške djece, ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece muškog spola je bila niža i iznosila je 32,66% (32.662/100.000), a djece ženskog spola je bila viša i iznosila je 34,42% (34.419/100.000). Značajna razlika utvrđena je analizirajući stope prevalencije pozitivne muške ili pozitivne ženske djece među svim dobnim skupinama, pri čemu u ženske djece stopa prevalencije kontinuirano raste sa starosnom dobi, dok je u muške djece zabilježen pad u stopi prevalencije u dobnoj skupini 15-19 godina. Za razliku od našeg istraživanja, stope prevalencije u Ontariu, kontinuirano rastu u oba spola (206).

Također, prilikom uspoređivanja stopa prevalencije potrebno je imati na umu da vrijednost stope prevalencije ovisi i o vremenskom razdoblju provođenja istraživanja, epidemiološkim mjerama na promatranom području, procijepljenosti stanovništva i brojnim drugim faktorima COVID-19 pandemije.

### **5.1. Limitacije istraživanja**

Učestalost i obilježja COVID-19 infekcije u djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji utvrđeni su retrospektivnom analizom. Za potrebe pisanja ovog rada, podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo bili su dostupni do 31. ožujka 2022. Peti val COVID-19 pandemije, u vrijeme pisanja rada, još uvijek traje, stoga su svi podatci o petom valu utvrđeni zaključno sa datumom dostupnih podataka. Za procjenu stvarne učestalosti SARS-CoV-2 pozitivne djece na pojedinom geografskom području, potrebni su podatci o ukupnom broju djece na tom području, koji nisu dostupni iz Popisa stanovništva Republike Hrvatske 2021. Također, podjela djece prema dobnim skupinama razlikuje se ovisno o državi, što otežava usporedbu podataka.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Kako je pandemija napredovala učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece se povećavala, stoga je najveća učestalost u posljednjem analiziranom valu (V. val) sa 13.205 slučajeva.
2. Veća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je na geografskom području zaobalja u svim valovima COVID-19 pandemije (I.-V. val), izuzev prvog i petog vala kada je učestalost veća na otocima.
3. Najveća učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je u dobnoj skupini 7-14 godina u svim valovima COVID-19 pandemije (I.-V. val) i iznosi 51,65%.
4. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je veća u muške u odnosu na žensku djecu samo u drugom valu COVID-19 pandemije.
5. Ukupna stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji je veća od 20% i iznosi 33,52%.
6. Najviša stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece je u dobnoj skupini 10-14 godina i iznosi 42,79%.
7. Viša stopa prevalencije SARS-CoV-2 pozitivne djece je u ženske (34,42%) u odnosu na mušku djecu (32,66%).



## **7. LITERATURA**

1. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in children: where do we stand?. *Arch Med Res.* 2022;53:1-8.
2. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Timeline: WHO's COVID-19 response [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
3. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
4. Vlada Republike Hrvatske. koronavirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2022. [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
5. Ravnateljstvo civilne zaštite [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2020. Od ponoći na snazi odluke Stožera civilne zaštite RH u svrhu sprječavanja širenja zaraze novim koronavirusom [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://civilna-zastita.gov.hr/vijesti/od-ponoci-na-snazi-odluke-stozera-civilne-zastite-rh-u-svrhu-sprjecavanja-sirenja-zaraze-novim-koronavirusom/2271>
6. Blavatnik School of Government [Internet]. Oxford: University of Oxford; 2022. COVID-19 government response tracker [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/covid-19-government-response-tracker>
7. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:327-47.
8. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S i sur. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967-76.
9. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle east respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:191-8.
10. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S i sur. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221-36.
11. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know?. *J Med Virol.* 2020;92:719-25.
12. 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.

13. Perreault J, Tremblay T, Fournier MJ, Drouin M, Beaudoin-Bussi eres G, Pr evost J i sur. Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset. *Blood*. 2020;136:2588-91.
14. Nguyen HL, Lan PD, Thai NQ, Nissley DA, O'Brien EP, Li MS. Does SARS-CoV-2 bind to human ACE2 more strongly than does SARS-CoV?. *J Phys Chem B*. 2020;124:7336-47.
15. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, Schulze A, Ye M, Liu P i sur. Ang II (angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyloligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent. *Hypertension*. 2020;75:173-82.
16. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2013;77:301-8.
17. Kne evi  Prave ek M, Kljai  Bukvi  B, Mi ki  B. Uloga inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19). *Lije ni ki vjesnik*. 2020;142:405-9.
18. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323:2427-9.
19. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:371-2.
20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O i sur. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260-3.
21. Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4240-5.
22. He Y, Li J, Du L, Yan X, Hu G, Zhou Y i sur. Identification and characterization of novel neutralizing epitopes in the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein: Revealing the critical antigenic determinants in inactivated SARS-CoV vaccine. *Vaccine*. 2006;24:5498-508.
23. Izaguirre G. The proteolytic regulation of virus cell entry by furin and other proprotein convertases. *Viruses*. 2019;11:E837.

24. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H i sur. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396:313-9.
25. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ i sur. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1576-86.
26. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Commercial laboratory seroprevalence surveys [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html>
27. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R i sur. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:606-8.
28. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174:69-79.
29. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.12458.
30. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med*. 2020;8:914-24.
31. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X i sur. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:469-73.
32. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G i sur. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323:1843-4.
33. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P i sur. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med*. 2020;173:242-3.
34. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208292.
35. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H2249304152>

36. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT i sur. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192:E647-50.
37. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J i sur. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11:3572.
38. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, Ramos-Benitez MJ, Vannella KM, Hewitt SM i sur. In utero severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9:769-71.
39. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L i sur. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1406-7.
40. 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.
41. Ge Y, Martinez L, Sun S, Chen Z, Zhang F, Li F i sur. COVID-19 transmission dynamics among close contacts of index patients with COVID-19: a population-based cohort study in Zhejiang province, China. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1343-50.
42. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X i sur. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672-5.
43. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. Pitanja i odgovori o bolesti uzrokovanoj novim koronavirusom [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pitanja-i-odgovori-o-bolesti-uzrokovanoj-novim-koronavirusom/>
44. Wei Y, Wei L, Liu Y, Huang L, Shen S, Zhang R i sur. Comprehensive estimation for the length and dispersion of COVID-19 incubation period: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2021. doi:10.1007/s15010-021-01682-x.
45. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Incubation period for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Z Gesundh Wiss*. 2021;1-8.
46. Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e117.
47. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. [Incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221:109-17.

48. Vidya G, Kalpana M, Roja K, Nitin JA, Taranikanti M. Pathophysiology and clinical presentation of COVID-19 in children: Systematic review of the literature. *Maedica (Bucur)*. 2021;16:499-506.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Postupanje s oboljelima, bliskim kontaktima oboljelih i prekid izolacije i karantene [citirano 18. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Postupanje-s-oboljelima-bliskim-kontaktima-oboljelih-i-prekid-izolacije-i-karantene-ver18.pdf>
50. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM i sur. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2109229118.
51. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD i sur. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15:359-86.
52. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q i sur. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288:335-44.
53. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S i sur. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:759-65.
54. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A i sur. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID study. *Lancet*. 2022;399:1618-24.
55. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM i sur. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020:CD013665.
56. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L i sur. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020;22:481-8.
57. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45:100618.

58. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.
59. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
61. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J i sur. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
62. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Clinical characteristics of COVID-19 [citirano 18. svibanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
63. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13868.
64. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W i sur. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:E32-40.
65. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215:87-93.
66. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L i sur. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295:715-21.
67. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30:4381-9.
68. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
69. Thakur V, Ratho RK, Kumar P, Bhatia SK, Bora I, Mohi GK i sur. Multi-organ involvement in COVID-19: beyond pulmonary manifestations. *J Clin Med*. 2021;10:446.
70. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212-3.

71. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:700.
72. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A i sur. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:71-7.
73. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:746-8.
74. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L i sur. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020;6:489-92.
75. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA i sur. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:667-70.
76. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R i sur. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:81-95.
77. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK i sur. AGA institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159:320-334.e27.
78. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J i sur. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:667-78.
79. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022. COVID-19: Cardiac manifestations in adults [citirano 23. svibanj 2022.]. Dostupno na:  
[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults?sectionName=ACUTE%20CLINICAL%20MANIFESTATIONS&topicRef=128323&anchor=H1780220865&source=see\\_link#H1780220865](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults?sectionName=ACUTE%20CLINICAL%20MANIFESTATIONS&topicRef=128323&anchor=H1780220865&source=see_link#H1780220865)
80. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1244-58.
81. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583-90.



82. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A i sur. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:72-81.
83. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189:846-7.
84. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
85. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
86. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229:e13473.
87. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683-90.
88. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India*. 2020;68:560-72.
89. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H i sur. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021;12:2506.
90. Aghamirza Moghim Aliabadi H, Eivazzadeh-Keihan R, Beig Parikhani A, Fattahi Mehraban S, Maleki A, Fereshteh S i sur. COVID-19: a systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm (2020)*. 2022;3:e115.
91. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020 [citirano 24. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
92. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F i sur. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288:192-206.

93. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: a comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron.* 2020;165:112454.
94. Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X i sur. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101673.
95. Hung IFN, Cheng VCC, Wu AKL, Tang BSF, Chan KH, Chu CM i sur. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1550-7.
96. Huang Z, Ning B, Yang HS, Youngquist BM, Niu A, Lyon CJ i sur. Sensitive tracking of circulating viral RNA through all stages of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest.* 2021;131:e146031.
97. Jiang C, Li X, Ge C, Ding Y, Zhang T, Cao S i sur. Molecular detection of SARS-CoV-2 being challenged by virus variation and asymptomatic infection. *J Pharm Anal.* 2021;11:257-64.
98. Liu R, Fu A, Deng Z, Li Y, Liu T. Promising methods for detection of novel coronavirus SARS-CoV-2. *View.* 2020;1:e4.
99. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ i sur. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci.* 2020;6:591-605.
100. Pujadas E, Ibeh N, Hernandez MM, Waluszko A, Sidorenko T, Flores V i sur. Comparison of SARS-CoV-2 detection from nasopharyngeal swab samples by the Roche cobas 6800 SARS-CoV-2 test and a laboratory-developed real-time RT-PCR test. *J Med Virol.* 2020;92:1695-8.
101. Zhou Y, Pei F, Ji M, Wang L, Zhao H, Li H i sur. Sensitivity evaluation of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) RT-PCR detection kits and strategy to reduce false negative. *PLoS One.* 2020;15:e0241469.
102. Ward S, Lindsley A, Courter J, Assa'ad A. Clinical testing for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:23-34.
103. VanGuilder HD, Vrana KE, Freeman WM. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *Biotechniques.* 2008;44:619-26.
104. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97:7-12.
105. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020;369:m1808.

106. Mehta V, Jyoti D, Guria RT, Sharma CB. Correlation between chest CT and RT-PCR testing in India's second COVID-19 wave: a retrospective cohort study. *BMJ Evid Based Med.* 2022. doi:10.1136/bmjebm-2021-111801.
107. Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening and diagnosis. *BMJ.* 2016;353:i3139.
108. Pecoraro V, Negro A, Pirotti T, Trenti T. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2022;52:e13706.
109. Habli Z, Saleh S, Zaraket H, Khraiche ML. COVID-19 in-vitro diagnostics: State-of-the-art and challenges for rapid, scalable, and high-accuracy screening. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:605702.
110. Soleimani R, Khoussaji M, Gruson D, Rodriguez-Villalobos H, Berghmans M, Belkhir L i sur. Clinical usefulness of fully automated chemiluminescent immunoassay for quantitative antibody measurements in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;93:1465-1477
111. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA [citirano 25. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>
112. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C i sur. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein [Internet]. *Epidemiology;* 2020 [citirano 25. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.07.20032524>
113. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC i sur. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano.* 2020;14:3822-35.
114. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [citirano 25. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
115. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y i sur. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2027-34.

116. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J i sur. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:833-6.
117. Lv H, Wu NC, Tsang OTY, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS i sur. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell Rep.* 2020;31:107725.
118. Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko - dalmatinske županije. Split: Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko - dalmatinske županije; 2018. Odjel za prevenciju bolesti [citirano 26. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://nzjz-split.hr/promicanje-zdravlja-i-prevencija-bolesti/>
119. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Types of Masks and Respirators [citirano 26. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/types-of-masks.html>
120. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic [citirano 26. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
121. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [citirano 26. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
122. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ i sur. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395:1973-87.
123. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Koronavirus - najnovije preporuke [citirano 27. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/koronavirus-najnovije-preporuke/>
124. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Infection prevention and control in the context of coronavirus disease (COVID-19): a living guideline [citirano 27. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-ipc-guideline-2022.1>

125. Tabatabaeizadeh SA. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2021;26:1.
126. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN i sur. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564-7.
127. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021. Kako cjepiva protiv bolesti COVID-19 djeluju? [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Kako-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-djeluju/>
128. Li T, Huang T, Guo C, Wang A, Shi X, Mo X i sur. Genomic variation, origin tracing, and vaccine development of SARS-CoV-2: a systematic review. *Innovation (Camb).* 2021;2:100116.
129. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022. COVID-19: Vaccines [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?topicRef=126981&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?topicRef=126981&source=see_link)
130. European Medicines Agency. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Nuvaxovid [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
131. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020;19:810-2.
132. European Medicines Agency. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Vaxzevria (previously COVID-19 vaccine AstraZeneca) [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
133. European Medicines Agency. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen) [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
134. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK i sur. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;397:881-91.

135. Hause AM, Gee J, Johnson T, Jazwa A, Marquez P, Miller E i sur. Anxiety-related adverse event clusters after Janssen COVID-19 vaccination - five U.S. mass vaccination sites, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:685-8.
136. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2021. Usporedni prikaz cjepiva Comirnaty i Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna) - Informacije o odobrenim cjepivima [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Usporedni-prikaz-cjepiva-Comirnaty-i-COVID-19-Vaccine-Moderna/>
137. European Medicines Agency. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020. Comirnaty [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
138. European Medicines Agency. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [citirano 28. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
139. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2022. COVID-19 Treatment Guidelines [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/>
140. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980>
141. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2022. Clinical Spectrum [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
142. Koronavirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2022. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 5 od 08. veljače 2022. [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_5\\_od\\_08\\_veljace\\_2022\\_edb7d62da1.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_5_od_08_veljace_2022_edb7d62da1.pdf)
143. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021. Nonhospitalized Patients: General Management [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/>

144. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021. Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
145. Koronavirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2020. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_20za\\_20lije\\_C4\\_8\\_Denje\\_20oboljelih\\_20od\\_20\\_COVID\\_19\\_2\\_C\\_20verzija\\_201\\_20od\\_2008\\_09\\_2020\\_pdf\\_698eb2ae2d.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_20za_20lije_C4_8_Denje_20oboljelih_20od_20_COVID_19_2_C_20verzija_201_20od_2008_09_2020_pdf_698eb2ae2d.pdf)
146. National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021. Hospitalized Adults: Therapeutic Management [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management>
147. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022. COVID-19: COVID-19: Respiratory care of the nonintubated hypoxemic adult (supplemental oxygen, noninvasive ventilation, and intubation) [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation>
148. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E i sur. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020;323:2336-8.
149. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P i sur. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:765-74.
150. Ibarra-Estrada MÁ, Marín-Rosales M, García-Salcido R, Aguirre-Díaz SA, Vargas-Obieta A, Chávez-Peña Q i sur. Prone positioning in non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory failure, the PRO-CARF trial: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21:940.
151. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B i sur. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1387-95.
152. Kapustova L, Petrovicova O, Banovcin P, Antosova M, Bobcakova A, Urbancikova I i sur. COVID-19 and the differences in physiological background between children and adults and their clinical consequences. *Physiol Res*. 2021;70:S209-25.

153. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J i sur. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020;105:1180-5.
154. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:187-90.
155. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
156. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z i sur. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20:911-9.
157. Gaythorpe KAM, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJT, Imai N, Cuomo-Dannenburg G i sur. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. *Sci Rep*. 2021;11:13903.
158. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents>
159. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Sikkema L, Waghray A, Heimberg G i sur. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med*. 2021;27:546-59.
160. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282:20143085.
161. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS i sur. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31:1-10.
162. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J i sur. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347-358.
163. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF i sur. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:334-46.



164. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8.
165. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
166. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
167. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
168. Kornitzer J, Johnson J, Yang M, Pecor KW, Cohen N, Jiang C i sur. A systematic review of characteristics associated with COVID-19 in children with typical presentation and with multisystem inflammatory syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8269.
169. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B i sur. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J Pediatr*. 2020;226:45-54.
170. Case SM, Son MB. COVID-19 in pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47:797-811.
171. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i sur. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1791-805.
172. Guimarães D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimarães H. Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14450.
173. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R i sur. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional atudy from New York city. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.

174. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S i sur. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021;143:21-32.
175. Karin Ž, Nonković D, Gotovac M. Djeca i mladi u pandemiji COVID-19. *Liječnički vjesnik*. 2022;144:133-8.
176. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. Dobrovoljno cijepljenje djece protiv COVID-19 u dobi od 5 i više godina [citirano 31. svibanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Dobrovoljno-cijepljenje-djece-protiv-COVID-19-u-dobi-od-5-i-vi%C5%A1e-godina.pdf>
177. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L i sur. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:547-60.
178. Bignardi G, Dalmaijer ES, Anwyl-Irvine AL, Smith TA, Siugzdaite R, Uh S i sur. Longitudinal increases in childhood depression symptoms during the COVID-19 lockdown. *Arch Dis Child*. 2021;106:791-7.
179. Chen IH, Chen CY, Pakpour AH, Griffiths MD, Lin CY. Internet-related behaviors and psychological distress among schoolchildren during COVID-19 school suspension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59:1099-1102.
180. Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, Richardson CE, Oar EL, Fardouly J. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic. *J Youth Adolesc*. 2021;50:44-57.
181. Graell M, Morón-Nozaleda MG, Camarheiro R, Villaseñor Á, Yáñez S, Muñoz R i sur. Children and adolescents with eating disorders during COVID-19 confinement: difficulties and future challenges. *Eur Eat Disord Rev*. 2020;28:864-70.
182. Ma L, Mazidi M, Li K, Li Y, Chen S, Kirwan R i sur. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;293:78-89.
183. Liu Z, Tang H, Jin Q, Wang G, Yang Z, Chen H i sur. Sleep of preschoolers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *J Sleep Res*. 2021;30:e13142.
184. Panchal U, Salazar de Pablo G, Franco M, Moreno C, Parellada M, Arango C i sur. The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021. doi:10.1007/s00787-021-01856-w.

185. Chang TH, Chen YC, Chen WY, Chen CY, Hsu WY, Chou Y i sur. Weight gain associated with COVID-19 lockdown in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13:3668.
186. The Alliance for Child Protection in Humanitarian Action [Internet]. New York: UNICEF; 2019. Technical Note: Protection of Children during the Coronavirus Pandemic [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20\(COVID-19\)%20pandemic.pdf](https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20(COVID-19)%20pandemic.pdf)
187. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Considering the impact of COVID-19 on children [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/europe/activities/considering-the-impact-of-covid-19-on-children>
188. Jones EAK, Mitra AK, Bhuiyan AR. Impact of COVID-19 on mental health in adolescents: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2470.
189. Tang S, Xiang M, Cheung T, Xiang YT. Mental health and its correlates among children and adolescents during COVID-19 school closure: the importance of parent-child discussion. *J Affect Disord*. 2021;279:353-60.
190. Idoiaga Mondragon N, Berasategi Sancho N, Dosil Santamaria M, Eiguren Munitis A. Struggling to breathe: a qualitative study of children's wellbeing during lockdown in Spain. *Psychol Health*. 2021;36:179-94.
191. Liu Q, Zhou Y, Xie X, Xue Q, Zhu K, Wan Z i sur. The prevalence of behavioral problems among school-aged children in home quarantine during the COVID-19 pandemic in China. *J Affect Disord*. 2021;279:412-6.
192. American Academy of Pediatrics [Internet]. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2022. Children and COVID-19 [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
193. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*. 2021;375:n2943.
194. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C i sur. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825-32.

195. Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar [Internet]. Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar; 2021. Omikron varijanta SARS-CoV-2 [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://stampar.hr/hr/novosti/omikron-varijanta-sars-cov-2>
196. Vlada Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2020. Obustava nastave na dva tjedna [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://vlada.gov.hr/vijesti/obustava-nastave-na-dva-tjedna-odgoda-placanja-poreza-na-dohodak-i-dobit-te-doprinosa-za-poduzetnike/28984>
197. ECML Covid [Internet]. Bruxelles: European Commission; 2020. Measures list [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://covid-statistics.jrc.ec.europa.eu/RMeasures>
198. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:344-53.
199. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Bez samo izolacije učenika [citirano 10. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/bez-samoizolacije-ucenika/>
200. Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, Science M, Brown KA, Whelan M i sur. Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr.* 2021;175:1151-8.
201. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Carducci FIC i sur. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2020;4:653-61.
202. 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.
203. Parri N, Magistà AM, Marchetti F, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M i sur. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian pediatric research networks. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1315-23.
204. Purwati NH, Noprida D, Agustia W, Imroatun T, Sarini S, Sahariah S i sur. Impact of age and gender on the incidence of COVID-19 in children at Pasar Rebo hospital, Jakarta. *KnE Life Sciences.* 2022;460-6.
205. Bwire GM. Coronavirus: why men are more vulnerable to COVID-19 than women?. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:874-6.

206. Public Health Ontario [Internet]. Toronto: Public Health Ontario; 2020. Ontario COVID-19 Data Tool [citirano 12. lipanj 2022.]. Dostupno na:  
<https://www.publichealthontario.ca/en/Data-and-Analysis/Infectious-Disease/COVID-19-Data-Surveillance/COVID-19-Data-Tool>
207. Musa OAH, Chivese T, Bansal D, Abdulmajeed J, Ameen O, Islam N i sur. Prevalence and determinants of symptomatic COVID-19 infection among children and adolescents in Qatar: a cross-sectional analysis of 11 445 individuals. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e203.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Cilj ovog istraživanja je bio prikazati podatke o djeci, u dobi od 0-18 godina, koja su bila pozitivna na SARS-CoV-2 na PCR testu u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Prikupljeni su podatci o broju SARS-CoV-2 pozitivnih osoba na području Splitsko-dalmatinske županije, od početka pandemije do 31. ožujka 2022. Za djecu, starosti od 0 do 18 godina, analizirani su podatci o dobi, spolu, općini i datumu rezultata PCR testa. Za potrebe utvrđivanja stopa prevalencije korišteni su podatci o ukupnom broju djece, broju djece prema dobnim skupinama i spolu iz popisa stanovništva Republike Hrvatske 2021. za Splitsko-dalmatinsku županiju.

**Rezultati:** Rezultati istraživanja pokazali su da je u tom razdoblju oboljelo ukupno 26.995 djece u dobi od 0-18 godina, što čini 18,43% ukupne SARS-CoV-2 pozitivne populacije Splitsko-dalmatinske županije. Većina njih (13.205, 48,92%) je bila pozitivna u petom valu. Učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece je, u većini valova pandemije, bila veća u zaobalju u odnosu na priobalje i otoke. Najveći broj pozitivne djece, u svim valovima COVID-19 pandemije, utvrđen je u dobnoj skupini 7-14 godina (13.942, 51,65%). Infekcija SARS-CoV-2 nije bila značajno češća ni u muške ni u ženske djece u ukupnoj COVID-19 pandemiji. Prema popisu stanovništva iz 2021., prevalencija SARS-CoV-2 pozitivne djece iznosila je 33,52%. Prevalencija u muške djece je bila 32,66%, a u ženske djece 34,42%, što nije značajno. Najniža prevalencija utvrđena je u dobnim skupinama 0-4 godine i 5-9 godina (16,51% odnosno 29,94%), dok je najviša u dobnim skupinama 10-14 godina i 15-19 godina (42,79% odnosno 42,54%).

**Zaključak:** Napredovanjem COVID-19 pandemije, učestalost SARS-CoV-2 pozitivne djece se povećava. Na važnost njihove uloge u tekućoj pandemiji, ukazuju i utvrđene visoke stope prevalencije u djece u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Također, iako djeca imaju obično blažu kliničku sliku bolesti, ne smiju se zanemariti učinci i dugoročne posljedice COVID-19 pandemije na ove ranjive dobne skupine.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Frequency and characteristics of COVID-19 infection in children in Split-Dalmatia County, Croatia.

**Objectives:** The aim of this study was to present data on children, aged 0-18 years, who tested positive to SARS-CoV-2 on a PCR test in Split-Dalmatia County.

**Materials and methods:** The study was conducted by retrospective analysis of the database of the Croatian Institute of Public Health. Data on the number of SARS-CoV-2 positive persons in the Split-Dalmatia County were collected from the beginning of the pandemic until March 31 2022. For children, aged 0 to 18, data on age, sex, municipality and date of PCR test results were analyzed. Data on the total number of children, the number of children by age groups and sex from the 2021 census of the Republic of Croatia for the Split-Dalmatia County, were used to determine the prevalence rates.

**Results:** The results of the study showed that, during this time, the total number of positive children, aged 0-18, was 26.995, which is 18.43% of the total SARS-CoV-2 positive population. Most of them (13.205, 48.92%) tested positive in the fifth wave. The frequency of SARS-CoV-2 positive children was higher offshore than on the coast and islands, in most waves of the pandemic. When analyzing all waves, the highest number of positive tests was found among children aged 7-14 (13.942, 51.65%). SARS-CoV-2 infection was not significantly more common in both male and female children in the overall COVID-19 pandemic. According to the 2021 census, the prevalence of SARS-CoV-2 positive children in Split-Dalmatia County was 33.52%. The prevalence in male children was 32.66% and in female children 34.42%, which is not significant. The lowest prevalence was found in the age groups 0-4 years and 5-9 years (16.51% and 29.94%, respectively), while the highest in the age groups 10-14 years and 15-19 years (42.79% and 42.54%, respectively).

**Conclusions:** As the COVID-19 pandemic progresses, the number of SARS-CoV-2 positive children increases. The importance of their role in the current pandemic is indicated by the established high prevalence rates among children in the Split-Dalmatia County. Also, although children usually have a milder clinical picture of the disease, the effects and long-term consequences of the COVID-19 pandemic on these vulnerable age groups should not be neglected.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Josipa Čubelić

Datum i mjesto rođenja: 8. prosinca 1997., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Ivana Kukuljevića Sakcinskog 21, 21000 Split, Hrvatska

## **OBRAZOVANJE**

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

2012. – 2016. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

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

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Strani jezici: engleski jezik – aktivno, talijanski jezik – pasivno

Vozačka dozvola: B kategorija

Dobro služenje računalom i Microsoft Office programima

## **NAGRADE**

2017. – 2020. Državna stipendija za posebne skupine studenata

2021. – 2022. Stipendija grada Splita

2022. Dekanova nagrada

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

2018./2019. i 2019./2020. zamjenik lokalnog dužnosnika za razmjene Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC)

2020./2021. lokalni dužnosnik za profesionalne razmjene Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC)

2017./2018. i 2018./2019. demonstrator na Katedri za anatomiju

2020./2021. i 2021./2022. demonstrator na Katedri kliničkih vještina