

# Kliničke osobitosti, liječenje i ishod COVID-19 kod djece

---

**Ljubas, Dominik**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:450031>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dominik Ljubas

KLINIČKE OSOBITOSTI, LIJEČENJE I ISHOD COVID-19 KOD  
DJECE

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom prim. dr. sc. Srđana Roglića, dr. med., spec. infektologije i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ABO – akutna bubrežna ozljeda

ACE-2 – angiotenzin konvertirajući enzim-2

AHA – engl. *American Heart Association*

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

ASK – acetilsalicilna kiselina

BAT – brzi antigenski test

CoV – koronavirus

COVID-19 – Koronavirusna bolest-2019 (engl. *coronavirus disease 2019*)

CR – kemokinski receptor (engl. *chemokine receptor*)

CDC – (Europski) Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centre for Disease Control*)

ECDC – Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *European Centre for Disease Control*)

ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

HFNC – nosna kanila visokog protoka (engl. *high flow nasal cannule*)

HFV – visokofrekventna ventilacija (engl. *high frequency ventilation*)

IFN – interferon (engl. *interferon*)

IL – interleukin (engl. *interleukin*)

IVIG – intravenski imunoglobulini

JIL – jedinica za intenzivno liječenje

KD – Kawasakijska bolest (engl. *Kawasaki disease*)

LRTI – infekcija donjeg dišnog sustava (engl. *lower respiratory tract infection*)

MEWS – engl. *modified early warning score*

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

MV – mehanička ventilacija (engl. *mechanical ventilation*)

NETS – engl. *neutrophil extracellular traps*

NIV – neinvazivna ventilacija (engl. *noninvasive ventilation*)

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal proBrain natriuretic peptide*)

RBD – receptor vezujuća domena (engl. *receptor binding domain*)

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

RT-PCR – reverzna transkripcija lančanom reakcijom polimeraze (engl. *reversed transcription polymerase chain reaction*)

SARS – teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*)

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

SpO<sub>2</sub> – saturacija kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom (engl. *pulse oximeter oxygen saturation*)

STAT1 – engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 1*

SZO (WHO) – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

URTI – infekcija gornjeg dišnog sustava (engl. *upper respiratory tract infection*)

TNF – faktor tumorske nekroze (eng. *tumor necrosis factor*)

TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza 2 (engl. *Transmembrane Serine Protease 2*)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1. 1. Epidemiološke osobitosti infekcije SARS-CoV-2 među djecom .....	2
1. 2. Patogeneza i tijek infekcije SARS-CoV-2.....	3
1. 3. Rizični čimbenici i kliničke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije u djece .....	7
1. 3. 1. Multisistemni inflamatorni sindrom u djece (MIS-C) .....	9
1. 3. 2. Klasifikacija težine bolesti.....	11
1. 4. Dijagnostika i liječenje COVID-19 .....	12
1. 5. Prevencija COVID-19.....	15
2. HIPOTEZA.....	17
3. CILJEVI RADA.....	17
4. MATERIJALI I METODE .....	18
5. REZULTATI.....	20
6. RASPRAVA .....	38
7. ZAKLJUČAK.....	45
8. ZAHVALE.....	47
9. LITERATURA .....	48
10. POPIS SLIKA, TABLICA I GRAFIKONA.....	58
ŽIVOTOPIS.....	59

## SAŽETAK

### Kliničke osobitosti, liječenje i ishod COVID-19 kod djece

**Uvod:** COVID-19 u djece uzrokuje blagu bolest koja kliničkim tijekom nalikuje ostalim respiratornim infekcijama, no bolest može biti kritična te rezultirati, iako rijetko, smrtnim ishodom. Nedovoljne spoznaje o patofiziologiji virusa, ulozi djece u transmisiji te manjkavi klinički podaci o liječenju predstavljaju glavne izazove u svakodnevnom radu.

**Predmet i cilj:** Prikazati dobne i spolne karakteristike pacijenata oboljelih od COVID-19 te njihovu simptomatologiju, težinu kliničke slike i modalitete liječenja. Učinjene su usporedbe simptoma, trajanja hospitalizacije i težine bolesti s obzirom na dob, epidemijske valove, komorbiditete i koinfekcije.

**Metode:** Retrospektivno istraživanje uključilo je 490 djece liječene u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ bilo ambulantno, u dnevnoj bolnici ili stacionarno tijekom perioda od 01.03.2020. do 01.03.2022. Za kontinuirane varijable iskazane su deskriptivne statističke vrijednosti, a za kategorijske varijable apsolutne i relativne frekvencije. Numeričke varijable uspoređene su Mann Whitney U testom, odnosno Kruskal Wallisovim testom, a kategorijske hi kvadratom, uz odgovarajuće *post hoc* testove za usporedbu više skupina. Pacijenti su kategorizirani s obzirom na dob (<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19 godina), s obzirom na komorbiditete te s obzirom na prisutnost koinfekcije.

**Rezultati:** Prosječna dob ispitanika bila je 59,71 mjeseci. Muški ispitanici činili su 51,84% oboljelih. Zabilježena su 2 smrtna ishoda (2/490; 0,41%). Između hospitaliziranih i izvanbolnički liječenih pacijenata utvrđena je razlika u srednjoj dobi (77,1 naprema 46,12;  $p < 0,001$ ). Udio bolnički liječenih razlikovao se među epidemijskim valovima (11,84% u četvrtom, 48,00% u trećem, 53,66% u drugom te 35,30% u prvom,  $p < 0,001$ ). Bolovi u abdomenu ( $p = 0,01$ ) i prsima ( $p < 0,006$ ) te glavobolja ( $p = 0,03$ ) bili su češći u starije djece, dok je u mlađe djece i dojenčadi bila češća pospanost ( $p < 0,001$ ). Identificirano je 50 slučajeva MIS-C-a, a najčešći simptomi bili su bol u abdomenu (58,00%) i osip (60,00%). U 32/50 (64,00%) MIS-C pacijenata korišteni su kortikosteroidi, u 9/50 (18,00%) suportivna respiratorna terapija, a u 22/50 (44,00%) vazoaktivna potpora. Među hospitaliziranim s COVID-19 28/144 (19,44%) je primilo kortikosteroide, 24/144 (16,67%) remdesivir, kisik 40/144 (27,78%), a vazoaktivnu potporu samo 2/144 (1,39%).

**Zaključak:** COVID-19 je u djece uglavnom blaga bolesti, koja ponekad može imati teški klinički tijek. Studija je dokazala značajno veći udio teško bolesnih među djecom s neneurološkim ( $p = 0,01$ ) i kombiniranim komorbiditetom ( $p < 0,001$ ) u usporedbi sa zdravom djecom, uz izostanak istih razlika među djecom koja imaju isključivo COVID-19. Pacijenti s koinfekcijom imali su dulje trajanje hospitalizacije (8,86 dana spram 4,98 dana,  $p < 0,001$ ). Također, studija je pokazala značajne promjene dobne distribucije kroz pandemijsko razdoblje s porastom udjela oboljele dojenčadi od prvog (32,25%) do četvrtog vala (72,37%).

**Ključne riječi:** COVID-19, MIS-C, SARS-CoV-2, terapija, epidemijski val, djeca

## SUMMARY

### Clinical characteristics, treatment and outcome of pediatric COVID-19

**Introduction:** COVID-19 in children causes a mild disease that resembles other respiratory infections in its clinical course, but the disease can be critical and result, albeit rarely, in death. Insufficient knowledge about the pathophysiology of the virus, the role of children in transmission, and insufficient clinical data on treatment represent the main challenges in everyday work.

**Aim:** To present the age and gender characteristics of patients infected with COVID-19, as well as their symptomatology, the severity of the clinical picture and treatment modalities. In addition, comparisons were made between symptoms, duration of hospitalization and disease severity in respect of age, epidemic waves, comorbidities and co-infections.

**Methods:** A retrospective study included 490 children admitted at the emergency clinic, day hospital or in-stay treatment during the period from 1.03.2020. until 1.03.2022. Descriptive values were calculated for continuous variables, and frequencies for categorical variables for comparison of which Mann Whitney, Kruskal Wallis and chi square with corresponding post hoc test were used, respectively. Patients were categorized according to age (<1, 1-4,5-9, 10-14, 15-19 years), comorbidities and presence of coinfection.

**Results:** The average age of the subjects was 59,71 months. Male subjects accounted for 51,84% of patients. 2 deaths were recorded (2/490; 0,41%). Between hospitalized and outpatient treated patients, a difference was found in the mean age (77,1 vs. 46,12;  $p<0.001$ ) during and rate of hospitalisation was different between epidemic waves (11,84% in the fourth, 48,00% in the third, 53,66% in the second and 35,30% in the first,  $p<0,001$ ). Pain in the abdomen ( $p=0,01$ ) and chest ( $p<0,006$ ) and headache ( $p=0.03$ ) were more common in older children, while drowsiness was more common in younger children and infants ( $p<0,001$ ). 50 cases of MIS-C were identified, and the most common symptoms were abdominal pain (58,00%) and rash (60,00%). Among MIS-C patients, corticosteroids were used in 32/50 (64,00%), supportive respiratory therapy in 9/50 (18,00%), and vasoactive support in 22/50 (44,00%). Among those with COVID-19, 28/144 (19,44%) received corticosteroids, 24/144 (16,67%) remdesivir, oxygen 40/144 (27,78%), and vasoactive support only 2/144 (1,39%).

**Conclusion:** In children, COVID-19 is mostly a mild disease, which can sometimes have a severe clinical course. Among all hospitalised patients, this study showed a higher proportion of seriously ill among children with non-neurological ( $p=0.01$ ) and combined comorbidities ( $p<0.001$ ) compared to healthy children, with the absence of these differences among children who only have COVID-19. Patients with co-infection had a longer duration of hospitalization (8.86 days vs. 4.98 days,  $p<0.001$ ). Significant change in the age distribution throughout the pandemic period with an increase in the proportion of sick infants from the first (32.25%) to the fourth wave (72.37%) was noticed.

**Keywords:** COVID-19, MIS-C, SARS-CoV-2, therapy, epidemic wave, children



## 1. UVOD

SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2*), novi virus iz porodice koronavirusa (lat. *Coronaviridae*), uzročnik je COVID-19 (engl. *coronavirus disease-2019*), akutne bolesti dišnog sustava. Trećina RTI (engl. *respiratory tract infection*) uzrokovana je koronavirusima, a pojavljuju se poglavito tijekom hladnijeg dijela godine (1). CoV (engl. *corona virus*) se prenose izravnim ili neizravnim kontaktom sa zaraženim sekretom dišnog sustava ili aerosolom. Koronavirusi HCoV-NL63, -229E, -HKU1 i -OC43 uzrokuju blage do srednje teške RTI sezonskog karaktera. Unatrag dvadeset godina otkrivena su još tri koronavirusa koji mogu također uzrokovati blage do umjerene RTI, ali su prepoznati i kao uzročnici težih kliničkih sindroma obilježenih većom stopom mortaliteta (1). Godine 2003. opisan je SARS-CoV, uzročnik SARS-a (engl. *severe acute respiratory syndrome*) u Kini (Guangdong), a 2012. godine MERS-CoV (engl. *middle east respiratory syndrome-coronavirus*) u Saudijskoj Arabiji (Jeddah). Virusi su uzrokovali epidemije teškog akutnog respiratornog distres sindroma s visokom smrtnošću od 11%, odnosno 36%. Posljednji otkriveni koronavirus, SARS-CoV-2 izoliran je 7. siječnja 2020., nakon niza slučajeva pneumonije nepoznatog uzroka u Kini (Wuhan) tijekom prosinca 2019. godine (2). SARS-CoV-2 pokazuje visoku stopu homologije (96,2%) sa životinjskom varijantom virusa (betaCoV RaTG13) što ukazuje na činjenicu da je rezervoar virusa vjerojatno životinjski organizam, premda on još nije identificiran (3). U ožujku 2020. godine SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) je proglasila pandemiju COVID-19, a do kolovoza 2022. zabilježeno je 572 milijuna slučajeva te 6,3 milijuna smrtnih ishoda povezanih s infekcijom (4).

U djece je COVID-19 uglavnom asimptomatska ili blaga bolest, koja nosi nizak rizik za razvoj ozbiljne bolesti, komplikacija i/ili smrtnog ishoda. Zbog spomenutog, djecu se smatra „asimptomatskim širiteljima“ zaraze, no bolest u djece, iako rijetko, može biti težeg oblika, bilo u obliku akutne teške bolesti ili MIS-C (engl. *multisystemic inflammatory syndrome in children*), kao postinfektivne komplikacije (5).

U ovom retrospektivnom istraživačkom radu prikazane su demografske (dob, spol) i kliničke karakteristike, težina bolesti te modaliteti i ishodi liječenja djece koja su imala RT-PCR-om (engl. *reversed transcription polymerase chain reaction*) ili BAT-om (hr. brzi antigenski test) potvrđenu SARS-CoV-2 infekciju i/ili MIS-C kao postinfektivnu komplikaciju bolesti, a koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom dvogodišnjeg perioda pandemije (01. ožujak 2020. – 01. ožujak 2022.)

## 1. 1. Epidemiološke osobitosti infekcije SARS-CoV-2 među djecom

SARS-CoV-2 uzročnik je infekcije dišnog sustava. Prijenos s čovjeka na čovjeka može se dogoditi direktno, inhalacijom aerosola ili indirektno, autoinokulacijom uzročnika nakon kontakta s površinom koja je kontaminirana kapljicama respiratornog sekreta. Aerosol i respiratorne kapljice nastaju tijekom govora, kihanja ili kašljanja (6). U djece je virusno opterećenje najveće u prva dva dana bolesti, a potom se značajno smanjuje nakon 5 dana bolesti (7).

Uloga pedijatrijske populacije u transmisiji SARS-CoV-2 i dalje nije u potpunosti jasna, no izaziva veliki interes, ponajprije po pitanju protuepidemijskih mjera, regulacije rada odgojno-obrazovnih ustanova i prijenosa bolesti u kućanstvu. Djeca najčešće razvijaju asimptomatski ili blagi oblik infekcije koji može ostati neprepoznat. Odrasle osobe s asimptomatskom infekcijom mogu prenositi virus, iako je stopa prijenosa u njih niska (0-2,2%) u usporedbi sa simptomatskim osobama (0,8-15,4%) (8). Iako je postotak prijenosa nizak, prijavljeni visoki udio asimptomatskih bolesnika (čak 65% u djece) čini ga značajnim i izaziva interes za mogući prijenos infekcije između djece te djece i njihovih skrbnika (9).

U studiji Hana i suradnika prosječno vrijeme detekcije virusa u respiratornim uzrocima djece s asimptomatskom infekcijom poprilično je dugo te iznosi 14,1 dan, a u djece s URTI (engl. *upper respiratory tract infection*) i LRTI (engl. *lower respiratory tract infection*) iznosi 18,7, odnosno 19,9 dana (10). Međutim, detekcija virusa RT-PCR metodom ne daje jasan kvantitativni ni kvalitativni podatak o količini i vijabilnosti virusa, što je bitan čimbenik u određivanju infektivnosti i mogućnosti zaraze. Virusno opterećenje ima značajnu ulogu u transmisiji virusa, a inicijalno se pretpostavljalo da ovisi o dobi i kliničkim osobitostima bolesti. Virusno opterećenje među djecom ne pokazuje statističku značajnost u ovisnosti o dobi djeteta, ali korelira s vijabilnošću virusa (7). Bitan faktor u transmisiji je i virusni soj, a u osoba inficiranih Delta varijantom zabilježeno je veće virusno opterećenje i veća infektivnost, no infektivnost u djece i dalje je manja nego u odraslih (11, 12). Nadalje, zbog visoke učestalosti gastrointestinalnih simptoma, feko-oralni put prijenosa i stvaranje aerosola uslijed dijarealnog sindroma, mogli bi biti značajni u širenju bolesti budući da je detekcija virusa RT-PCR metodom iz stolice moguća i nakon negativizacije respiratornih uzoraka (13, 14).

Dosadašnje znanje sugerira da su djeca manje podložna infekciji i transmisiji virusa, no studije među raznim dobnim skupinama ne daju jednoznačne rezultate ističući da je dob bitan čimbenik za stjecanje i širenje zaraze. Podložnost infekciji u osoba mlađih od 20 godina

dvostruko je manja nego u osoba starijih od 20 godina, a vjerojatnost transmisije među osnovnoškolskom djecom je manja nego u usporedbi sa srednjoškolskom djecom, u kojih je stopa transmisije skoro jednaka odrasloj populaciji (15, 16). Zbog ograničenog društvenog kretanja, predškolska djeca malokad su nulti pacijent u kućanstvu. Pojedine studije na temelju visoke seroprevalencije anti-SARS-CoV-2 protutijela sugeriraju brzo širenje među srednjoškolskom populacijom (17,18). S druge strane, kohortno istraživanje provedeno u Kanadi, koje je uključivalo samo simptomatske ispitanike mlađe od 18 godina, ističe da je u mlađih od tri godine najviši omjer izgleda za zarazu ukućana (19). Takav rezultat može se objasniti činjenicom da se između najmlađe djece i skrbnika, odnosno roditelja ostvaruje blizak kontakt uz otežano provođenje izolacijskih mjera uslijed skrbi za dijete.

Iz spomenutog se može zaključiti da djeca ne pripadaju kategoriji „superširitelja“ COVID-19, da u većini slučajeva imaju asimptomatski oblik infekcije te da dob igra bitnu ulogu u širenju zaraze u različitom socijalnom okruženju, pri čemu predškolska djeca predstavljaju izvor zaraze za kućanstvo, a osnovno- i srednjoškolska djeca rizik za veće kolektive, uz naglasak da je značajno veći rizik za prijenos infekcije s djeteta na odraslu osobu nego što je među djecom (20).

Epidemiološko praćenje i određivanje transmisije COVID-19 unutar populacije djece otežano je zbog visokog udjela asimptomatskih bolesnika. Točna prevalencija i incidencija infekcije među djecom nije utvrđena. U Sjedinjenim Američkim Državama djeca čine oko 19% zaražene populacije, međutim taj je postotak vjerojatno i veći. Prema hrvatskim službenim podacima, registrirano je 64276 slučajeva u dobi 1-10 godina te 130782 slučajeva u dobi 11-20 godina, jasno potvrđujući saznanja drugih epidemioloških studija (21, 22).

## **1. 2. Patogeneza i tijek infekcije SARS-CoV-2**

Klinički i patofiziološki tijek COVID-19 može se podijeliti u nekoliko faza, a to su: inkubacija, simptomatska te rana i kasna plućna faza bolesti (23). Razlozi visokog udjela asimptomatskog oblika bolesti, blagog kliničkog tijeka, rijetkih komplikacija i niskog letaliteta u djece oboljele od COVID-19 nisu sa sigurnošću utvrđeni, ali postoje mnoge teorije koje ih nastoje objasniti. Manji udio komorbiditeta, bolji imunološki odgovor urođene imunosti i nezrelost adaptivnog imuniteta, križna imunost uzrokovana učestalim infekcijama drugim koronavirusima, cijepljenje te visoka prisutnost drugih respiratornih patogena na sluznici

dišnog sustava u dječjoj dobi ubrajaju se u protektivne čimbenike za teži oblik COVID-19 (24, 25).

Drukčija konstitucija urođenog i adaptivnog imuniteta te posljedično drukčiji imunološki odgovor glavni su postulat kojim se pokušava objasniti rijetka pojava teškog i kritičnog COVID-19 u djece. Imunološki odgovor tijekom bolesti u odraslih je obilježen poremećenom spregom urođene i adaptivne imunosti, što organizam dovodi u nesvršishodno hiperinflamatorno stanje. Ovakvo je stanje obilježeno niskim razinama CD4+ pomoćničkih i CD8+ citotoksičnih T-limfocita, uz visoke razine neutrofila i proupalnih citokina (26, 27). SARS-CoV-2 primarno inficira stanice dišnog sustava, cilijarne stanice i potporne stanice olfaktorne sluznice nosa. Vežanje za stanice dišnog sustava omogućeno je zahvaljujući RBD, receptor vezujućoj domeni (engl. *Receptor Binding Domain*) S proteina virusne ovojnice koja prepoznaje ACE-2 receptor na cilijarnom epitelu. Stanična TMPRSS2 proteaza (engl. *Transmembrane Serine Protease 2*) uzrokuje konformacijske promjene u S proteinu i omogućuje fuziju virusa sa stanicom (28). Distribucija ACE-2 (engl. *Angiotensin Converting Enzyme-2*) receptora je varijabilna, izraženija u gornjim nego donjim dišnim putovima, a receptor se može naći i u drugim tkivima i stanicama, uključujući makrofage, monocite te vaskularne endotelne stanice masnog tkiva, mozga, jetre, bubrega i srca (29). Zbog ovakve ubiktivne distribucije receptora, bolest je obilježena složenom simptomatologijom i kliničkom slikom. Distribucija i gustoća ACE-2 receptora u tkivima tijekom života pokazuje standardnu distribuciju u populaciji te se povećava starenjem. Smanjena ekspresija ACE-2 receptora, uz smanjenu ekspresiju TMPRSS2 proteaze bitne za inficiranje stanice virusom djelomično objašnjava blagu kliničku sliku u djece (26). Nadalje, gustoća ACE-2 receptora pokazuje ovisnost o spolu što daje objašnjenje zašto muškarci, ali i muška djeca češće razvijaju težu kliničku sliku (30).

Tijekom faze inkubacije i simptomatske faze, SARS-CoV-2 inhibira STAT1 signalni put (engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 1*) uzrokujući disfunkcionalan interferonski odgovor, uz istovremenu aktivaciju NF- $\kappa$ B signalnog puta i produkciju kemokina, odnosno citokina, IL-1 $\beta$  (engl. *interleukin*) IL-8, TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) (31). Posljedica takvih zbivanja je disbalans interferenskog i proinflatornog, odnosno kemokinskog odgovora, što je glavni razlog otežane eliminacije virusa i izazivanja upalne reakcije. U osoba s primjerenim interferonskim odgovorom, eliminacija virusa je brza i bolest ne napreduje. Urođena imunost i interferonski odgovor ovise o dobi. U djece do 2 godine starosti interferonski odgovor je slab, a u periodu od 2 do 5 godine je obilježen pojačanim

lučenjem interferona i anti-upalnih citokina (IL-12, IL-10) uz istovremeno smanjeno lučenje proupalnih citokina, IL-6 i IL-23 (32). U studiji Piercea i suradnika, usporedba interferonskog odgovora u odraslih i djece inficiranih SARS-CoV-2 ukazuje na jači interferonski odgovor u djece, uz slični virusni titar i produkciju protutijela između skupina. Slične opservacije dokazane su i u drugim studijama, čime bi se mogla objasniti lakša eliminacija virusa, a time i blaža klinička slika u djece (33, 34). Upalni odgovor u pacijenata s težim oblicima COVID-19 posljedica je pojačanog imunološkog odgovora koji se nastavlja nakon eliminacije virusa. Nakon eliminacije virusa, zaostali fragmenti RNA (engl. *ribonucleic acid*) stimuliraju imunološki odgovor, pojačavaju lučenje proinflammatoryh citokina i kemokina potičući aktivaciju monocita, makrofaga i neutrofila, što dovodi do progresije bolesti koja se očituje njezinim ulaskom u plućnu fazu (23). Povećani broj neutrofila i formiranje tzv. NETS struktura (engl. *neutrophil extracellular traps*) pospješuje nastanak tromboembolijskih događaja, koji su rijetki u djece (26).

Stanični imunološki odgovor u djece također pokazuje stanovite razlike u usporedbi s adultnom imunosti. Visoki udio naivnih limfocita u ranoj dječjoj dobi i njemu pridružen veći repertoar T staničnih receptora te visoki udio NK (engl. *natural killer*) stanica omogućuje učinkovitiju aktivaciju stanične komponente urođenog i adaptivnog imunološkog odgovora (34, 35, 36). U odraslih osoba, broj CD4<sup>+</sup> limfocita fiziološki se smanjuje uslijed atrofije timusa, a tijekom infekcije SARS-CoV-2 stanična deplecija postaje dodatno izražena zbog inhibicije interferonskog odgovora posredovanog dendritičkim stanicama i antigenprezentirajućim stanicama te limfocitne iscrpljenosti dovodeći tako do kvalitativnog i kvantitativnog poremećaja limfocita (26). Nadalje, T-stanični odgovor CD4<sup>+</sup> limfocita u djece usmjeren je na nestrukturane proteine virusa koji imaju ulogu u blokadi interferonskog odgovora, što dodatno potvrđuje funkcionalne razlike u stečenoj imunosti između dječje i odrasle populacije (36).

Složeniju patofiziologiju od COVID-19 pokazuje MIS-C, kao hiperinflamatorna i postinfektivna komplikacija COVID-19 koja zahvaća sve razine imunološkog sustava, uključujući B- i T-staničnu te humoralnu imunost. Stanični odgovor u MIS-C-u obilježen je smanjenim brojem monocita i dendritičkih stanica, limfopenijom koja se očituje smanjenjem apsolutnog broja CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> limfocita, ali uz povećani broj plazma stanica (37). Iako obilježen limfopenijom, tijekom MIS-C-a uočena je pojačana limfocitna aktivnost, koja korelira s proizvodnjom D-dimera, trombocitopenijom i potrebom za vazoaktivnom potporom (38). Nadalje poliklonalna ekspanzija i aktivacija CD8<sup>+</sup> subpopulacije limfocita, koja nije zabilježena u pacijenata s KD (engl. *Kawasaki Disease*), sindromom toksičnog šoka i blagim

COVID-19, sugerira imunološku reakciju potaknutu superantigenom, premda on nije identificiran (36). Aktivirani limfociti, a posebno CD8<sup>+</sup> citotoksični limfociti pojačano ekspimiraju kemokinski receptor CX3CR1 (engl. CX3 *Chemokine Receptor 1*) koji pospješuje adheziju za endotelne stanice, čime se može objasniti oštećenje endotela, kardiovaskularne komplikacije te limfopenija uslijed pojačane ekstravazacije limfocita (39). Istovremeno je primijećen i veći udio limfocita koji ekspimiraju marker stanične iscrpljenosti, PD-1 (engl. *Programmed cell Death-1*) sugerirajući prolongiranu upalnu aktivnost u podlozi bolesti. Prethodno opisane promjene stanične imunosti dokazane su analizom upalnih biomarkera koji potvrđuju pojačanu aktivnost makrofaga (IL-6, TNF- $\alpha$ , feritin), prisutnost endotelne ozljede (VEGF), neutrofilnu aktivaciju (MPO, laktoferin), a čije se razine smanjuju paralelno s kliničkim poboljšanjem (40). Dok je dinamika humoralnog odgovora tijekom COVID-19 dobro poznata, u MIS-C sindromu humoralni odgovor nije toliko dobro istražen. Nakon infekcije dolazi do stvaranja IgM, IgA, a potom IgG protutijela protiv RBD regije S proteina SARS-CoV-2, pri čemu je humoralni odgovor brži u djece (24, 41). IgG i IgA protutijela imaju ulogu u aktivaciji neutrofila, formiraju NETS te pospješuju fagocitnu aktivnosti ovisnu o protutijelima u teškom, ali ne i u blagom obliku bolesti (26, 41). U asimptomatskom, blagom i umjereno teškom obliku bolest porast IgG i IgA protutijela je prolazan, dok je u teškom obliku COVID-19 i MIS-C on trajno povišen, a točan uzrok takvog abnormalnog odgovora nije utvrđen. Dugoročno izlaganje antigenu moglo bi objasniti kroničnu aktivaciju imunološkog sustava, premda rezervoar antigena nije utvrđen niti jasno dokazan, no gastrointestinalne manifestacije COVID-19, uz dugotrajno lučenje virusa, sugeriraju da bi mogao biti u probavnom sustavu (42).

Razvoj bolesti nakon perioda odgode, prethodno potvrđeni kontakt s oboljelim ili preboljela infekcija te uspješno liječenje IVIG-om sugeriraju da je MIS-C posljedica aberantnog odgovora adaptivne, humoralne imunosti (39). Repertoar protutijela također je raznovrstan, pokazujući stvaranje protutijela i na uzročnika COVID-19, ali i autoantitijela usmjerena na endotelne stanice, stanice gastrointestinalnog sustava, ali i autoantitijela povezana s nekim autoimunim poremećajima sugerirajući kompleksnost humoralnog odgovora. Za razliku od odraslih oboljelih od hiperinflamatornog sindroma u kojih je uočeno stvaranje autoantitijela protiv IFN-a (engl. *interferon*) i drugih IFN-stimulirajućih gena, u oboljelih od MIS-C-a to nije uočeno (36). Osim autoantitijela, dio humoralnog odgovora u MIS-C-u čini i porast titra protutijela usmjerenih na neke poznate uzročnike, poput Epstein-Barr virusa, virusa ospica, *Staphylococcus aureus*, ali i CoV uzročnika obične prehlade. Valja

istaknuti kako su neki od spomenutih patogena bitan patofiziološki čimbenik u razvoju KD, koja pokazuje i niz kliničkih preklapanja s MIS-C-om (41). Unatoč preklapanju, između spomenutih sindroma postoje razlike u biomarkerima i kliničkom očitovanju po pitanju kardiovaskularne zahvaćenosti. U osoba s MIS-C-om zabilježena je izraženija citopenija te niža koncentracija markera koji ukazuju na endotelno oštećenje, što se klinički očituje manjom učestalošću koronarnih aneurizmi i njihovom bržom rezolucijom u periodu rekonvalescencije (43).

Iako nije do kraja razjašnjena, znanje i razumijevanje imunopatofiziologije omogućuje otkrivanje i uvođenje novih, potencijalno korisnih terapijskih metoda, a ujedno skreće pozornost i na moguće komplikacije bolesti, koja zbog multisistemnog karaktera može zahvatiti sve organske sustave.

### **1. 3. Rizični čimbenici i kliničke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije u djece**

Klinički oblici SARS-CoV-2 infekcije u djece obilježeni su velikom varijabilnošću, od asimptomatske infekcije do kritičnih oblika bolesti koji zahtijevaju liječenje u JIL-u (jedinica za intenzivno liječenje). Inkubacija traje 1-14 dana, a njezino prosječno trajanje iznosi 3-7 dana (30). Najveći broj djece ima asimptomatsku ili blagu infekciju, dok se srednje teški, teški i kritični oblik bolesti rjeđe pojavljuju (22). Prosječno istraživanje Forresta i suradnika, koje je uključilo 82 798 pacijenata pokazalo je kako većina djece ima asimptomatsku bolest (66,4%), a tek 2,1% djece razvija teški i kritični oblik bolesti. Težina kliničke slike ovisi i o prisutnosti drugih kroničnih bolesti, dobi, spolu, a iako je uočen značajan porast broja slučajeva uslijed pojave Delta (B.1.617.2) i Omicron (B.1.1.529) varijante SARS-CoV-2, učinak varijante virusa na kliničku sliku i ishod bolesti i dalje nije detaljno istražen (44). Dok su u odrasloj populaciji rizični čimbenici dobro definirani, u djece je utjecaj rizičnih čimbenika značajno slabije istražen. Iako postoji razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, meta-analiza Choija i suradnika nije uočila statističku značajnost u toj razlici, no utvrđeno je da neonatusi imaju povećan rizik teže bolesti (45). Nadalje, ista je meta-analiza pokazala da su šećerna bolest, kronične plućne bolesti (ali ne i astma), srčane bolesti i neurološki komorbiditeti predisponirajući čimbenici za razvoj težih oblika COVID-19 (45).

Simptomi COVID-19 vezani su uz razne organske sustave, a najčešće uz respiratorni i gastrointestinalni sustav. Prema dosadašnjim podacima iz Sjedinjenih Američkih Država u djece se tipično javljaju simptomi poput vrućice, kašalja, mialgije, rinoreje i gastrointestinalnih

smetnji, međutim simptomatologija ovisi o dobi, posebice za ageuziju/disgeuziju, anosmiju/dizosmiju te glavobolju koji su neki od simptoma karakteristični za djecu stariju od 10 godina i odrasle (22).

COVID-19 zahvaća i druge organe osim dišnog sustava, pa su tako u djece opisane razne kliničke manifestacije COVID-19 koje ukazuju na multisistemski karakter bolesti. Prema učestalosti, ekstrapulmonalni simptomi najčešće se očituju u gastrointestinalnom sustavu (32,5%), renalnom sustavu (13,9%), kardiovaskularnom sustavu (11,4%), neurološkom sustavu (9,2%), hematološkom sustavu (6,1%) te koži (3,4%). Olfaktorni i gustatorni simptomi u djece se pojavljuju iznimno rijetko (0,5%) (46).

Pojava bubrežne ozlijede tijekom akutne bolesti posljedica je molekularnih i patofizioloških mehanizama zahvaćenosti drugih organskih sustava. Povišena razina ekspresije ACE-2 receptora u bubrežnom parenhimu i direktni citopatski efekt virusa, povećana vaskularna permeabilnost i volumna deplecija te zahvaćenost kardiovaskularnog sustava, neki su od mehanizama koji objašnjavaju nastanak ABO (hr. akutna bubrežna ozljeda) (45, 47).

Miokarditis i perikarditis najčešće su kliničke manifestacije vezane uz kardiovaskularni sustav tijekom akutne bolesti. Također, prema literaturnom pregledu AHA-e (engl. *American Heart Association*) rijetko su opisani i fulminantni oblik miokarditisa s kardiogenim šokom te aritmije (48). Prema američkim nacionalnim bolničkim podacima iz studije Boehmera i sur. miokarditis se pojavio u 0,146% djece s COVID-19, što je više od djece koja nemaju dijagnozu COVID-19 (0,009%) sugerirajući da COVID-19 zasigurno ima ulogu u razvoju miokarditisa u djece, premda je njegova pojavnost niska (49). Teža miokardijalna ozljeda znatno češće se susreće kao dio kliničke slike MIS-C-a kada je praćena povišenim razinama troponina i NT-proBNP-a, a u sklopu hiperinflamatornog sindroma opisane su i disfunkcije miokarda različitog stupnja, koronarne aneurizme i aritmije (47, 50, 51).

Neurološki simptomi mogu se pojaviti u blagom, ali i težim oblicima bolesti. Razvijaju se kao posljedica direktnog učinka virusa, prokoagulatornog stanja i poremećenog mikrovaskularnog protoka te imune disregulacije (u slučaju MIS-C-a). Najčešća prijavljivana neurološka manifestacija COVID-19 među djecom i adolescentima je glavobolja (22). U kritično bolesne djece hepatalna i renalna ozljeda, hipoksija i hipotenzija također mogu biti provocirajući čimbenik za konvulzije i/ili encefalopatiju (52).

Iako rijetkost, u djece su dokumentirani tromboembolijski događaji tijekom bolesti. Povišene razine D-dimera tijekom bolesti povezane su s lošijim ishodom i razvojem teže kliničke slike, a istovremeno sugeriraju prokoagulatorno stanje tijekom akutne bolesti. Tromboembolijski događaji evidentirani su tijekom COVID-19 u djece s pozitivnim nalazom



RT-PCR, ali i u djece s pozitivnim serološkim nalazom ukazujući na to da i stanje nakon bolesti zahtijeva oprez. Međutim, utvrđivanje točnog rizika tromboembolijskih događaja teško je zbog malog broja opisanih slučajeva te prisutnosti komorbiditeta koji povećavaju rizik od tromboembolije (53).

### 1. 3. 1. Multisistemni inflamatorni sindrom u djece (MIS-C)

Multisistemni inflamatorni sindrom u djece novo je opisani klinički entitet, koji je prvi puta zabilježen tijekom svibnja 2021. godine, kao kliničko stanje slično KD. CDC (engl. *Center for Disease Control*) do sada je zabilježio 8798 slučajeva te ukupno 71 smrtni ishod. Prosječna dob pacijenata bila je 9 godina s većom učestalošću dječaka, a najveći je broj slučajeva potvrđen u osoba latinoameričkog porijekla te crne rase što sugerira etničku i spolnu predispoziciju za razvoj bolesti. Visoki postotak pozitivnog nalaza na SARS-CoV-2 (98%, prema CDC-u) te vremenska povezanost s izloženošću virusu, glavni su argumenti koji ukazuju na povezanost s COVID-19 (53, 54). Vrućica, gastrointestinalni i kardiovaskularni simptomi te nešto rjeđe mukokutane promjene, glavni su simptomi bolesti. Gastrointestinalna zahvaćenost je izražena često imitirajući hitna kirurška stanja poput apendicitisa, a tipično je praćena ascitesom, mezenterijskim limfadenitisom, bilijarnom stazom i zadebljanjem stijenke crijeva (55). Neurološke manifestacije bolesti mogu uključivati aseptični meningitis, a krajnji oblik kardiovaskularne zahvaćenosti može se očitovati šokom i globalnom kardijalnom disfunkcijom. Za razliku od pacijenata s COVID-19 i KD, ovi pacijenti imaju značajno više upalne markere, markere srčanog oštećenja, trombocitopeniju i limfopeniju (54, 55). Osim spomenutih, u pacijenata se s visokom varijabilnošću, ali često pojavljuje hipoalbuminemija (48-95%), povišenje jetrenih enzima (62-70%) i LDH (10-60%) te hipertrigliceridemija (70%) (56). U usporedbi s COVID-19, među pacijentima s MIS-C visoki je postotak liječenja u JIL-u (44-100%), a prisutnost komorbiditeta od još manjeg je značaja nego u COVID-19. Unatoč visokom postotku liječenja u JIL-u, potrebe za respiratornom i vazoaktivnom potporom zbog vazoplegije i hipotenzije, mortalitet oboljelih od MIS-C je nizak i iznosi otprilike 2% (57).

Dijagnoza MIS-C postavlja se na temelju ispunjenja kriterija bolesti koje uređuju i donose nadležna zdravstvena tijela, SZO i CDC. Osnovni kriteriji za postavljanje dijagnoze obuhvaćaju dob bolesnika, epidemiološki kriterij (nedavna ili trenutačna SARS-CoV-2 infekcija potvrđena RT-PCR ili antigenskim testiranjem ili pozitivni anamnestički podatak o kontaktu sa zaraženim), simptomi koji zahvaćaju više od dva organska sustava te nemogućnost

opravdavanja simptoma nekom drugom bolesti. Trenutačni kriteriji za postavljanje dijagnoze prikazani su u Tablici 1. Prema CDC-u, pacijent mora zadovoljiti četiri kriterija, dok je prema SZO potrebno zadovoljiti šest kriterija.

Tablica 1. – Kriteriji za dijagnozu MIS-C prema CDC-u i SZO (53,58)

<b>Kriteriji CDC-a</b>	<b>Kriteriji SZO</b>
dob < 21 godine	dob 0-19 godina
TT >38,0 °C ≥ 24 h	TT >38,0 °C ≥ 3 dana
+ kardiovaskularni (šok, ↑ troponin, ↑ BNP, aritmija) respiratorni (pneumonija, ARDS) renalna (ABO) neurološki (aseptični meningitis, konvulzije) hematološki (koagulopatije) gastrointestinalni (abdominalna bol, gastrointestinalno krvarenje, ileus, ↑ ALT/AST/GGT/ALP, povraćanje, proljev)	klinički znak multisistemske bolesti (barem 2): 1. osip, bilateralni nepurulentni konjunktivitis, mukokutana upala 2. hipotenzija ili šok 3. srčana disfunkcija, perikarditis, abnormalnosti koronarnih krvnih žila 4. koagulopatija (↑PT/PTT/D-dimer) 5. akutni gastrointestinalni simptomi (dijareja, mučnina, povraćanje)
+ ↑ CRP, ↑ESR, ↑fibrinogen, ↑prokalcitonin, ↑D-dimer, ↑feritin, ↑LDH, ↑IL-6 neutrofilija, limfocitopenija, hipoalbuminemija	↑ CRP, ↑ESR, ↑fibrinogen, ↑prokalcitonin, ↑D-dimer, ↑feritin, ↑LDH, ↑IL-6 neutrofilija, limfocitopenija, hipoalbuminemija
nema alternativne dijagnoze koja bi objasnila kliničku sliku	
pozitivan RT-PCR test pozitivan serološki nalaz pozitivni BAT anamnestički podatak o kontaktu s osobom koja boluje od COVID-19	

ABO – akutna bubrežna ozljeda; BAT – brzi antigenski test; TT – tjelesna temperatura

### 1. 3. 2. Klasifikacija težine bolesti

Klasifikacijski sustavi za težinu bolesti koriste se u evaluaciji načina liječenja te kliničko zbrinjavanje oboljelih. U svrhu izvođenja kohortnih i kliničkih istraživanja za procjenu učinkovitosti terapije i ishoda liječenja SZO izdala je posebnu klasifikaciju (engl. *Clinical progression scale*). Druga klasifikacija SZO usmjerena je kliničkom radu te prema toj klasifikaciji težine COVID-19 razlikuje se asimptomatski, blagi, umjereno teški, teški i kritični oblik COVID-19, a glavni čimbenik u procjeni težine bolesti jest zahvaćenost pluća, odnosno postojanje klinički i/ili radiološki potvrđene pneumonije (59). Shodno tome, umjereno teška i teška COVID-19 bolest klinički se očituju upalom pluća, a glavni diferencirajući faktor između ovih stanja jest razina SpO<sub>2</sub> (engl. *Pulse Oximeter Oxygen Saturation*) i posljedična potreba za terapijom kisikom. U teškoj COVID-19 bolesti SpO<sub>2</sub> poprima vrijednosti niže od 90%. Kritični oblik bolesti obuhvaća razvoj ARDS (akutni respiratorni distress sindrom), potrebu za invazivnom ventilacijom, HFNC (visoki protok zraka na nosnu kanulu), HFV (visokofrekventna ventilacija), sepsu i septički šok, akutnu tromboemboliju i/ili razvoj MIS-C-a.

Za kliničku procjenu može se koristiti i MEWS (engl. *Modified Early Warning Score*) bodujući sustav, ili njegova pedijatrijska inačica, PEWS (engl. *Pediatric Early Warning Score*) premda nije riječ o bodovnim sustavima specifično osmišljenim za COVID-19. Svrha ovih klasifikacijskih sustava jest izdvojiti pacijente koji su pod rizikom za naglo kliničko pogoršanje. PEWS sustav procjenjuje kardiovaskularni (kapilarno punjenje, srčanu frekvenciju te boju kože) i respiratorni sustav (frekvenciju disanja, korištenje pomoćne dišne muskulature, potrošnju O<sub>2</sub> u L/min) te razinu svijesti. Maksimalni broj bodova je devet, a 0-2, 3-4,  $\geq 5$  bodova ukazuju na niski, srednji te visoki rizik od kliničkog pogoršanja. Spomenuta MEWS klasifikacijska ljestvica korelira s težinom bolesti prema WHO, koja je prikazana u Tablici 2 (60).

Tablica 2. - Težina COVID-19 bolesti (59)

<b>asimptomatska infekcija</b>	potvrđena infekcija RT-PCRT ili BAT, bez simptoma
<b>blaga bolest</b>	simptomi infekcije gornjeg dišnog sustava, bez kliničkih i radioloških znakova pneumonije
<b>umjerena bolest</b>	klinički i/ili radiološki znakovi upale pluća, ali bez potrebe za kisikom, SpO <sub>2</sub> >90-92%
<b>teška bolest</b>	klinički i/ili radiološki znakovi upale pluća, ali uz potrebu za kisikom na masku ili nosne nastavke SpO <sub>2</sub> <90-92%
<b>teška bolest</b>	pogoršanje pneumonije koje zahtjeva primjenu dodatne respiratorne potpore (HFNC, NIV, HFV, intubaciju i/ili MV) razvoj ARDS-a, septičkog šoka, tromboembolijskog incidenta te MIS-C
<b>smrtni ishod</b>	

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*); HFNC – visoki protok zraka na nosnu kanilu (engl. *High Flow Nasal Cannula*); HFV – visokofrekventna ventilacija (engl. *High Frequency Ventilation*); MV – mehanička ventilacija; NIV – neinvazivna ventilacija

#### 1. 4. Dijagnostika i liječenje COVID-19

Dijagnoza COVID-19 postavlja se na temelju pozitivnog nalaza RT-PCR na SARS-CoV-2, međutim u odluci o testiranju u obzir treba uzeti kliničku sliku, dostupnost testiranja, trajanje pretrage, smjernice zdravstvenih ustanova te druge okolnosti (22). Osim RT-PCR, infekcija se može potvrditi antigenskim testiranjem, dok serološko testiranje služi u svrhu dokaza preboljelog COVID-19 ili dokazivanja MIS-C-a. Meta-analize senzitivnosti i specifičnosti antigenskog testiranja ukazuju na visoku specifičnost, ali upozoravaju na nisku senzitivnost, 72% za simptomatske te 56% za asimptomatske bolesnike (61). Serološko testiranje također pokazuje nepouzdanost po pitanju specifičnosti i senzitivnosti, a istovremeno ovisi i o periodu kada je uzorak prikupljen. IgG protutijela tipično se pojavljuju 14. dana nakon pojave simptoma, a dinamika serokonverzije uvjetuje osjetljivost, specifičnost te prediktivnu vrijednost testa. U prvih 7 dana bolesti osjetljivost RT-PCR testiranja (66,7%) veća je od osjetljivosti serološkog testiranja (38,3%), dok u drugom tjednu osjetljivost serološkog

testiranja značajno raste na 89,6%. Među pacijentima s RT-PCR potvrđenom infekcijom, pozitivna prediktivna vrijednost serološkog testiranja pokazuje sličan porast, od 73% u prvome tjednu do 93% nakon 10. dana bolesti (62, 63).

S obzirom na visoki udio asimptomatskih i bolesnika s blagom kliničkom slikom, liječenje je uglavnom simptomatsko i temelji se na olakšavanju simptoma, a također se savjetuje i testiranje na ostale respiratorne ili druge patogene svojstvene sezoni, posebice respiratorni sincicijski virus i virus influence u našem podneblju (22, 64). Srednje teški (umjereni) oblik COVID-19 podrazumijeva pneumoniju bez znakova teške kliničke slike, s održanom saturacijom ( $SpO_2 \geq 90\%$ ) na sobnom zraku, znakovima tahidispneje i/ili radiološki potvrđenom upalom pluća (59). Profilaktično davanje antibiotika nije opravdano, premda je ono učestalo u pedijatrijskoj populaciji zbog činjenice da se infekcija, ili MIS-C kao njezina komplikacija, često prezentiraju kao febrilno stanje s povišenim upalnim parametrima (54, 59). Nadalje, bakterijske koinfekcije u djece su rijetkost, pa antibiotsku terapiju treba obustaviti ili prilagoditi, ako klinička slika i laboratorijske pretrage ukazuju na njezinu prisutnost (64). Osim simptomatske terapije antipireticima, treba osigurati i primjerenu nadoknadu tekućine i elektrolita, a po potrebi i respiratornu potporu. Terapija kisikom, neinvazivna ili invazivna primjenjuje se u pacijenata sa  $SpO_2 < 90\%$ , a u pacijenata koji imaju rizik ili pokazuju znakove mogućeg pogoršanja potrebna je redovita klinička procjena. S obzirom na nedovoljno istražene rizične čimbenike i njihov učinak na progresiju bolesti, ali i terapijske modalitete u domeni antivirusnog liječenja, trenutno ne postoje jednoznačni kriteriji i postupnik koji bi bio od pomoći kliničarima za liječenje putem dnevne bolnice. Dodatni otežavajući čimbenici su i nedovoljan broj kliničkih studija koje pokazuju učinkovitost i potencijalne nuspojave liječenja te nedostupnost pojedinih lijekova na tržištu (65). Američka akademija pedijatarata (engl. *American Academy of Pediatrics*, AAP) navodi da se u liječenju blagog do umjerenog COVID-19 u djece koja imaju rizik za progresiju bolesti može primijeniti PAXLOVID™ (nirmatrelvir-ritonavir), remdesivir te monoklonalno protutijelo (bebtelovimab) za djecu u dobi  $\geq 12$  godina, premda spomenuti lijekovi, uz iznimku remdesivira, nisu dostupni na tržištu u Hrvatskoj (64, 65). Zbog visoke učestalosti mutacija i pojave novih sojeva, liječenje i prevencija SARS-CoV-2 infekcije korištenjem protutijela jest ograničena i kontinuirano podliježe izmjenama. U slučaju primjene antivirusnog liječenja valja voditi računa o periodu koje je proteklo od nastupa prvih simptoma, budući da se liječenje nirmatrelvir-ritonavikom treba započeti unutar 5, a remdesivirom unutar 7 dana od početka simptoma (66).

Teški oblik COVID-19 uključuje pneumoniju koju prate značajno sniženje SpO<sub>2</sub> te klinički znakovi hipoksije i tahidispneje, uključujući retrakciju interkostalnih mišića te korištenje druge pomoćne muskulature, hroptanje, centralnu cijanozu ili druge znakove karakteristične za dojenčad i mlađu djecu (otežano dojenje/hranjenje i uzimanje tekućine, letargija i izražena pospanost te neurološki simptomi, poput konvulzija) (30, 59). U odraslih se teška pneumonija obično razvija 7 dana nakon početka simptoma, a posljedica je kombiniranog učinka umnažanja virusa i istovremenog pretjeranog imunološkog odgovora. Ovakve spoznaje temelj su terapijskih modaliteta korištenih u teškom obliku bolesti, a koji uključuju antivirusne i imunomodulatorne lijekove (66). Farmakoterapija teških oblika COVID-19 u djece nije dovoljno dobro istražena ponajprije zbog malog broja teško oboljelih, a veliki interes i nade polagale su se u lijekove koji već imaju odobrenu primjenu za druge indikacije zbog poznate farmakodinamike i farmakokinetike. Retrospektivno kohortno istraživanje, provedeno u Europi na 582 pedijatrijska pacijenta pokazalo je kako su hidroksiklorokin, remdesivir i lopinavir-ritonavir najčešće korišteni lijekovi za teške oblike COVID-19, no bez obzira na to korišteni su u niskom postotku – hidroksiklorokin u 40, remdesivir u 17, a lopinavir-ritonavir u 6 pacijenata. U istoj je kohortnoj skupini primijenjen i široki spektar imunomodulatornog liječenja, pri čemu su najčešće bili korišteni kortikosteroidi (sedam pacijenata), intravenski imunoglobulini (četiri pacijenta) te tocilizumab (tri pacijenta) (67). Randomizirano kliničko istraživanje SZO, *Solidarity trial* koje je obuhvatilo 11266 pacijenata liječenih remdesivirom, hidroksiklorokinom, lopinavirom i interferonom nije pokazalo učinkovitost ovih lijekova u smanjenju smrtnosti, potrebe za ventilacijom i trajanjem hospitalizacije (68). Međutim, jedno od zadnjih randomiziranih istraživanja koje je uključilo 562 pedijatrijska pacijenta dokazalo je kako trodnevni režim remdesivira smanjuje stopu hospitalizacije za 87% u djece s visokim rizikom progresije COVID-19. Dodatna vrijednost ovog istraživanja je i pružanje dokaza o dobrom sigurnosnom profilu remdesivira te podjednakoj pojavi simptoma između liječenih remdesivirom (42,3%) i liječenih placebom (46,3%) (69). U djece primjena remdesivira ostaje jedan od glavnih načina liječenja težih oblika bolesti. Kortikosteroidi se preporučuju pacijentima koji zahtijevaju respiratornu potporu, a pozitivni rezultati na ishod bolesti zabilježeni među odraslima opravdavaju njegovu primjenu i među djecom, premda učinkovitost u njih nije jasno dokazana (64, 66). Shodno tome, prenamjena dosadašnjih lijekova, iako praktična i interesantna, vjerojatno neće donijeti značajnije promjene u liječenju oboljelih.

U slučaju MIS-C-a, osim vazoaktivne i respiratorne potpore, indicirano je i liječenje IVIG-om s ili bez glukokortikoida, a zbog rizika od volumnog opterećenja doziranje IVIG-a ovisi o srčanoj funkciji i hemodinamskom statusu. U slučaju kada se pacijent očituje se hipotenzijom i kliničkim statusom koji odaje dojam septičkog stanja, uz vazoaktivnu potporu treba inicirati i resuscitaciju tekućinom i antibiotike, do isključenja infekcije (54, 70). Visoki tromboembolijski rizik koji se laboratorijski očituje visokim razinama D-dimera u oboljelih od MIS-C jasno potvrđuju i studije koje pokazuju da je rizik tromboembolijskog događaja 6,5 do 8% uz smrtnost od 28%. Trenutačne spoznaje sugeriraju terapiju niskom dozom salicilata, uz dodatnu primjenu nefrakcioniranog heparina ili LMWH u odabranih bolesnika (54, 71).

## 1. 5. Prevencija COVID-19

U prevenciji COVID-19 općim mjerama veliki problem predstavlja visoki udio asimptomatskih bolesnika te mogućnost širenja zaraze prije pojave simptoma. Nošenje maski smanjuje rizik od stjecanja infekcije (72). Međutim, u uvjetima obrazovnog kolektiva, maske ne pružaju nužno zaštitu od širenja zaraze, što se može dijelom objasniti izostankom fizičkog distanciranja. Spomenute mjere nailaze na niz poteškoća u implementaciji među dječjom populacijom. Suzbijanje širenja COVID-19 posebno je otežano u odgojno-obrazovnim ustanovama i uslijed pojave visoko zaraznih varijanti virusa (Delta i Omikron) (22). Iako primjeri iz prakse sugeriraju da je zatvaranje škola značajno utjecalo na smanjenje incidencije i mortaliteta, epidemiološki podaci o niskoj transmisiji COVID-19 među djecom ukazuju na to da zatvaranje odgojno-obrazovnih ustanova i kolektiva nije najpraktičnije rješenje (73). Nadalje, među dječjom populacijom provođenje mjera distanciranja predstavlja rizik za razvoj anksioznosti, poremećaja spavanja i apetita (74).

Cijepljenje je jedna od specifičnih metoda prevencije teške COVID-19 bolesti. U Republici Hrvatskoj trenutačno su dva cjepiva (Spikevax<sup>TM</sup>, elasomeran; Comirnaty<sup>TM</sup>, tozinameran) odobrena za primjenu u djece, a oba pripadaju mRNA cjepivima, pri čemu je Comirnaty odobren za djecu stariju od 5, a Spikevax za djecu stariju od 12 godina. Cjepiva sadrže mRNA molekulu koja kodira S protein SARS-CoV-2 virusa inkapsuliranu u lipidne nanočestice. Nakon aplikacije cjepiva, inkapsulirane nanočestice limfom se odnose do dendritičkih stanica i makrofaga u kojima se događa translacija i sinteza S proteina nakon čega se, posredovanjem T- i B-staničnog odgovora potiče produkciju neutralizirajućih protutijela. U Hrvatskoj je do kolovoza 2022. prvom dozom procijepljeno 7,95%, a drugom dozom 6,84%

stanovništva u dobi 0-19 godina, što ukazuje niske stope procijepljenosti mlađeg stanovništva (77).

Kliničke studije koje ispituju cjepiva u djece pokazuje visoku učinkovitost i dobar sigurnosni profil (74, 75). CDC-jevo izvješće pokazuje kako je nakon isporuke otprilike osam milijuna doza cjepiva (Comirnaty™) u djece dobi od 5 do 11 godina prijavljeno 4249 nuspojava, od čega 97% blagih. Jedna od značajnih nuspojava jest miokarditis, koji je bio zabilježen u 15 slučajeva, ali je na kraju potvrđen u njih 11. Osam slučajeva zabilježeno je tijekom nakon druge doze cjepiva. Izvješće navodi da se sedam pacijenata oporavilo, a informacije o simptomima, težini i kliničkom tijeku nisu navedene (78). Serija slučajeva od Puchalskija i sur. prijavila je pet pacijenata s miokarditisom, pri čemu su svi pacijenti bili pretili. Zabilježeni simptomi bili su bol u prsima i povišena temperatura te je najkraće trajanje simptoma bilo tri, a najdulje šest dana. U svih je pacijenata RT-PCR testiranjem isključena infekcija, a laboratorijski nalazi pokazali su povišene razine troponina I u pet pacijenata, dok su dva pacijenta imala povišene razine NT-pro-BNP-a (79).



## **2. HIPOTEZA**

Nul-hipoteze ( $H_0$ ):

1. Ne postoji razlika u kliničkim osobitostima, liječenju i tijeku COVID-19 među epidemijskim valovima i njima pripadajućim dominantim sojevima SARS-CoV-2.
2. COVID-19 nije blaga bolest u djece.

Alternativne hipoteze ( $H_1$ ):

1. Postoji razlika u kliničkim osobitostima, liječenju i tijeku COVID-19 među epidemijskim valovima i njima pripadajućim dominantim sojevima SARS-CoV-2.
2. COVID-19 blaga je bolest u djece.

## **3. CILJEVI RADA**

Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi osobitosti COVID-19, uključujući klinički tijek, liječenje i ishod bolesti među pedijatrijskom populacijom pacijenata (0-19 godina) s obzirom na pojedine pandemijske valove COVID-19.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. prikazati demografske osobitosti ispitanika oboljelih od COVID-19
2. odrediti apsolutnu i relativnu učestalost pojedinih simptoma, težine kliničke slike, načina liječenja, ishoda bolesti te duljinu bolničkog liječenja
3. utvrditi postoji li razlika u dobi, spolu, učestalosti simptoma i duljine bolničkog liječenja u pacijenata
4. postoje li razlike težine kliničke slike i duljine bolničkog liječenja te simptoma između epidemijskih valova
5. odrediti učinak komorbiditeta na težinu bolesti i duljinu hospitalizacije
6. odrediti učinak koinfekcije s COVID-19 na težinu bolesti i trajanje hospitalizacije
7. prikazati učestalost simptoma i liječenje pacijenata oboljelih od MIS-C

## 4. MATERIJALI I METODE

Ovo retrospektivno presječno istraživanje izrađeno je pregledom medicinske dokumentacije pacijenata starosti 0-19 godina koji su zaprimljeni u Hitnu dječju ambulantu i na bolničko liječenje Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u periodu od 1. ožujka 2020. do 1. ožujka 2022. godine. Uključeni su ispitanici s RT-PCR/BAT dokazanom SARS-CoV-2 infekcijom. Prikupljeni su podaci dobi, spola, datuma dolaska, simptoma, načina liječenja i ishoda bolesti te postojanja koinfekcije. Za hospitalizirane pacijente dodatno su prikupljeni podaci o postojanju komorbiditeta i duljini trajanja hospitalizacije.

### *Kategorije i definicije*

Epidemijski valovi definirani su prema dominantim sojevima i obuhvatili su sljedeće vremenske periode: 1. ožujka do 30. listopada 2020. (divlji tip virusa), 1. studenog 2020. do 30. svibnja 2021. (beta varijanta, B.1.351), 1. lipnja do 31. prosinca 2021. (delta varijanta, B.1.617.2) te 1. siječnja do 1. ožujka 2022. (omikron varijanta, B.1.1.529). Pacijenti su podijeljeni u dobne skupine <1 godine, 1-4 godine, 5-9 godina, 10-14 godina, 15-19 godina.

Prema komorbiditetima, hospitalizirani pacijenti podijeljeni su u skupine bez komorbiditeta, s neurološkim komorbiditetima, s ostalim komorbiditetima i kombiniranim komorbiditetom (neurološki i ostali, neneurološki komorbiditeti). Načini liječenja uključivali su: simptomatsko liječenje (antipiretike, intravensku nadoknadu tekućine, antiemetike), kortikosteroide, bronhodilatatore, remdesivir, IVIG, antimikrobno liječenje, terapiju kisikom i način primjene kisika, dijalizu ili ECMO (engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*). Za određivanje težine bolesti korištena je klasifikacija SZO prikazana u Tablici 2. Pacijenti su svrstani u kategorije asimptomatske, blage, umjerene, teške ili kritične bolesti.

Ishod bolesti definiran je kao izliječen/poboljšanje i neizliječen/premješten, s obzirom na to da su neki pacijenti nastavili liječenje u matičnoj ustanovi iz koje su bili premješteni u Kliniku zbog pogoršanja bolesti. Smrti ishod svrstan je odvojeno.

Prema dijagnozi COVID-19 hospitalizirani pacijenti su podijeljeni u tri kategorije: oni koji su imali samo dokazanu COVID-19 infekciju, oni s dokazanom COVID-19 infekcijom i koinfekcijom te, naposljetku, pacijenti koji su bili hospitalizirani zbog neke druge primarne dijagnoze, a imali su potvrđenu SARS-CoV-2 infekciju.

## ***Statističke metode***

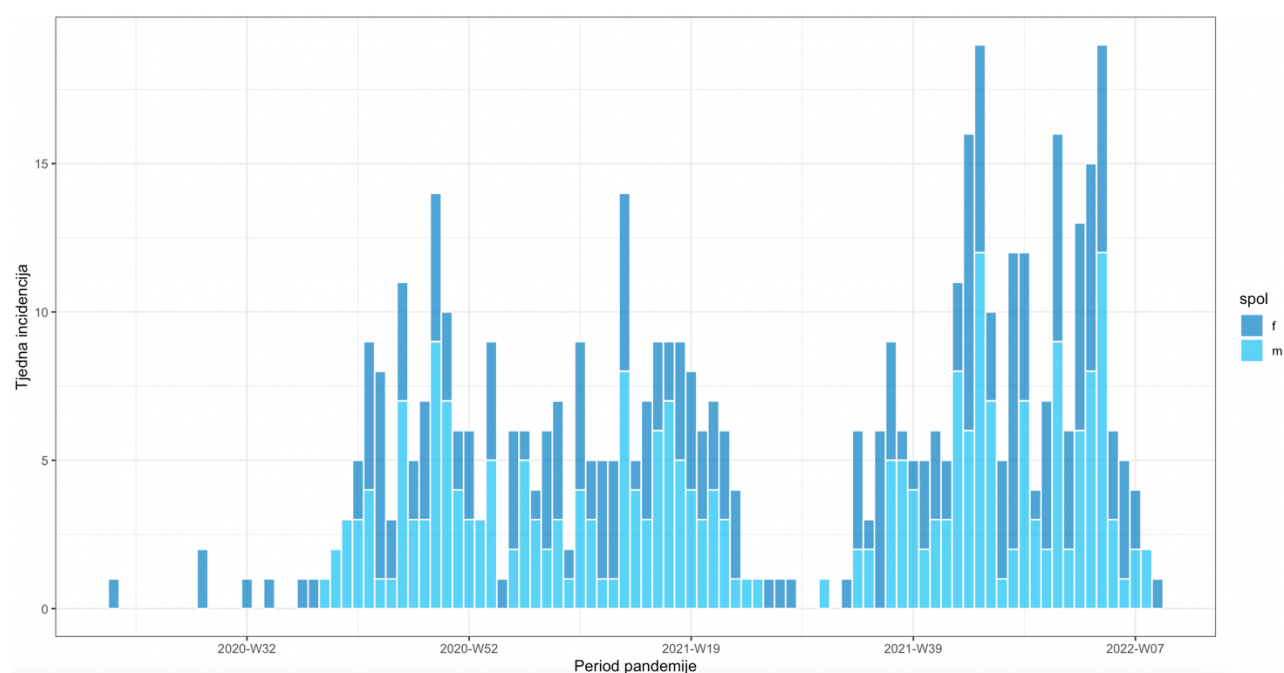
Za kategorijske varijable izračunate su apsolutne i relativne frekvencije. Za numeričke varijable (dob i trajanje hospitalizacije) izračunate su srednja vrijednost, minimalna i maksimalna vrijednost te interkvartilni raspon (IQR). Za usporedbu kategorijskih varijabli između dviju ili više skupina korišten je hi-kvadrat test. Za usporedbu kontinuiranih i ordinalnih varijabli između dviju skupina korišten je Mann Whitneyjev, odnosno Kruskal Wallisov test za tri ili više skupina. Pri statističkoj analizi, kategorija bolesti iskazana je u ordinalnoj skali (0 – asimptomatski, 5 – smrtni ishod) te je učinjena usporedba korištenjem Kruskal Wallisova testa. Pri usporedbi triju ili više skupina učinjeni su *post hoc* testovi (Dunnov test kao *post hoc* test za Kruskal Wallis te parna usporedba za hi-kvadrat) uz prilagodbu p-vrijednosti Bonferronijevom korekcijom.

Za statističku analizu podataka korišten je R programski jezik, verzija 4.1.1. Razina statističke značajnosti p iznosila je  $<0.05$ .

Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 490 ispitanika, od čega je 275 (56,12%) liječeno izvanbolnički, a 215 (43,88%) je bilo hospitalizirano. Prosječna dob ispitanika bila je 59,71 mjesec (4,96 godina). Ukupno je bilo 254 muških (51,84%) te 236 ženskih (48,16%) pacijenata. Ukupno je 470 (95,92%) ispitanika otpušteno izliječeno ili poboljšanog stanja, a 18 je premješteno i/ili je poboljšanje izostalo (3,67%). Zabilježena su 2 smrtna slučaja (0,41%). U jednog pacijenta smrtni ishod je nastupio uslijed razvoja MIS-C koji je progredirao u akutnu respiratornu insuficijenciju i ABO, a u drugog pacijenta uzrok smrti je bila akutna COVID-19 infekcija. Među svim pacijentima 50 ih je imalo dijagnozu MIS-C (50/490; 10,20%), od čega je jedan liječen putem dnevne bolnice, a ostali su hospitalizirani. Prikaz ispitanika po spolu nalazi se na Slici 1.



Slika 1. – Raspodjela po spolu kroz promatrani period

Omjer muških i ženskih pacijenata bio je 1,07. Prema dobi, bilo je najviše ispitanika mlađih od 1 godine (232; 47,35%) te su ujedno činili najveći udio među bolnički (76; 35,35%) i izvanbolnički liječenima (156; 56,72%). S obzirom na spol nije utvrđena statistički značajna razlika između bolnički i izvanbolnički liječenih pacijenata ( $p=0,0991$ ). Međutim, uočena je statistički značajna razlika između srednje dobi izvanbolnički i bolnički liječenih pacijenata, kako u čitavom uzorku ( $p<0,001$ ), tako i unutar odgovarajućeg spola, a pacijenti koji su bili

bolnički liječeni bili su starije dobi. Nakon kategorizacije pacijenata u dobne skupine (<1, 1-4,5-9,10-14,15-19), utvrđena je statistički značajna razlika između dobnih skupina i mjesta liječenja (izvanbolničko, bolničko) ( $p < 0,001$ ). Demografski podaci o dobi i spolu prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. – Demografske osobitosti pacijenata iz istraživanja

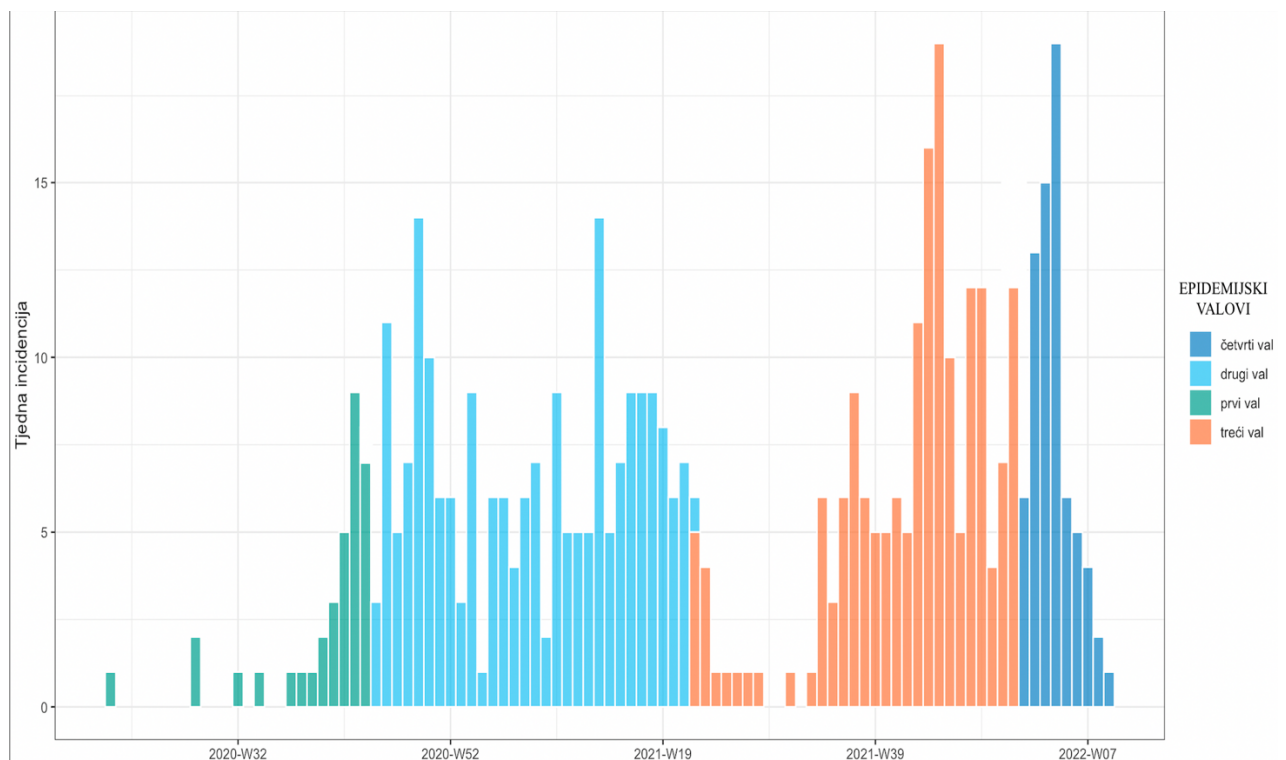
	Ukupno N=490 (100,00)	Izvanbolnički liječeni N=275 (56,12)	Bolnički liječeni N=215 (44,88)	P
<b>Spol</b> n (n/N%)				
<b>Muški, n (n/N %)</b>	254 (51,84)	133 (52,36)	121 (47,64)	0,0991 <sup>h</sup>
<b>Ženski, n (n/N %)</b>	236 (48,16)	142 (60,17)	94 (39,82)	
<b>Srednja vrijednost dobi (IQR)</b>				
<b>Svi pacijenti</b>	59,71 (2-120)	46,12 (2-69,50)	77,1 (2-142)	<0,001*
<b>Muški</b>	58,18 (2 - 120)	42,29 (2 - 41)	75,65 (2 - 138)	<b>0,008*</b>
<b>Ženski</b>	61,36 (2 - 120)	49,71 (2 - 87,5)	78,97 (2,25 - 56,75)	<b>0,029*</b>
<b>Dobne skupine</b> n (n/N%)				
<b>&lt; 1 godine</b>	232 (47,35)	156 (56,72)	76 (35,35)	<0,001 <sup>h</sup>
<b>1-4 godine</b>	73 (14,90)	45 (16,36)	28 (13,02)	
<b>5-9 godina</b>	48 (9,80)	21 (7,63)	27 (12,56)	
<b>10-14 godina</b>	59 (12,04)	17 (6,18)	42 (19,53)	
<b>15-19 godina</b>	78 (15,92)	36 (13,09)	42 (19,53)	

*h* - hi-kvadrat test, \* - Mann-Whitney U-test

Od ukupno 490 pacijenata najveći udio liječen je tijekom drugog epidemijskog vala COVID-19 (205; 41,84%), a najmanji tijekom prvog epidemijskog vala za vrijeme divljeg tipa SARS-CoV-2 (34; 6,94%). S obzirom na spol nije zabilježena statistički značajna razlika u broju pacijenata tijekom četiriju epidemijaska vala ( $p=0,385$ ), međutim uočena je razlika u srednjoj dobi pacijenata između pojedinih valova ( $p < 0,001$ ). Najmanju srednju dob (27,89 mjeseci; 2,32 godine) imali su pacijenti oboljeli tijekom četvrtog vala za vrijeme Omikron varijante, a najvišu (88,65 mjeseci; 7,39 godina) tijekom prvog vala u vrijeme divljeg soja virusa. *Post hoc* analizom utvrđeno je da je značajna razlika u dobi zabilježena između drugog i četvrtog ( $p < 0,001$ ), trećeg i četvrtog ( $p=0,005$ ) te prvog i četvrtog vala ( $p < 0,001$ ).

Između valova je također uočena razlika između udjela bolnički i izvanbolnički liječenih pacijenata ( $p < 0,001$ ), a *post hoc* analizom je utvrđena najveća razlika između trećeg

i četvrtog ( $p < 0,001$ ), drugog i četvrtog ( $p < 0,001$ ) te prvog i četvrtog vala ( $p = 0,003$ ). U četvrtom valu hospitalizirani pacijenti činili su 11,84% (9/76) od svih zaraženih pacijenata u tom valu, dok su tijekom prvog, drugog i trećeg vala udjeli hospitaliziranih pacijenata bili značajno veći čineći trećinu do polovicu ukupnog broja zaraženih u pripadajućem periodu (35,29%, 53,66% odnosno 48,00 %). Osobitosti ispitanika prema dobi i spolu, udjelu bolnički i izvanbolnički liječenih prikazani su u Tablici 4. Raspodjela slučajeva po odgovarajućem valu prikazana je na Slici 2.



Slika 2. – Epidemijski valovi i njima pripadajuće incidencije COVID-19 slučajeva

Tablica 4. – Karakteristike ispitanika s obzirom na epidemijski val

	Ukupno N (N/490 %)	I. val N (N/490 %)	II. val N (N/490 %)	III. val N (N/490 %)	IV. val N (N/490 %)	P
<b>Broj pacijenata</b>	<b>490 (100,00)</b>	<b>34 (6,94)</b>	<b>205 (41,84)</b>	<b>175 (35,71)</b>	<b>76 (15,51)</b>	
<b>Spol</b> n (n/N %)						
Muški, n (n/N %)	254 (51,84)	14 (41,18)	114 (55,61)	87 (49,71)	39 (51,32)	0,385 <sup>h</sup>
Ženski, n (n/N %)	236 (48,16)	20 (58,82)	91 (44,39)	88 (50,29)	37 (48,68)	
<b>Dob (mjeseci)</b>						
srednja vrijednost (IQR)	59,71 (2-120)	88,65 (8,25 - 172,50)	68,17 (4,00 - 126,00)	58,01 (2,00 - 125,50)	27,89 (2,00 - 15,25)	<0,001 <sup>KW</sup>
<b>Dobne skupine</b> n (n/N %)						
< 1 godine	232 (47,35)	11 (32,35)	79 (38,54)	87 (49,71)	55 (72,37)	
1-4 godine	73 (14,90)	5 (14,71)	32 (15,61)	28 (16,00)	8 (10,53)	
5-9 godina	48 (9,80)	3 (8,82)	29 (14,15)	11 (6,29)	5 (6,58)	
10-14 godina	59 (12,04)	4 (11,76)	35 (17,07)	17 (9,71)	3 (3,95)	
15-19 godina	78 (15,92)	11 (32,35)	30 (14,63)	32 (18,29)	5 (6,58)	
<b>Izvanbolnički liječeni</b>	275 (56,12)	22 (64,70)	95 (46,34)	91 (52,00)	67 (88,16)	<0,001 <sup>h</sup>
<b>Hospitalizirani</b>	215 (43,88)	12 (35,29)	110 (53,66)	84 (48,00)	9 (11,84)	

KW - Kruskal-Wallis test; h - hi-kvadrat test

U ovom istraživanju ispitivali smo nekoliko skupina simptoma, a to su respiratorni, dermatološki (osip), gastrointestinalni i neurološki simptomi (konvulzije, ageuzija, anosmija, vrtoglavica i hemipareza i/ili zamućenje vida) te opći simptomi (pospanost, umor/slabost, mialgija i glavobolja). Respiratorni simptomi uključivali su kašalj, bolove u prsima, tahidispneju, grlobolju i nazalnu kongestiju ili sekreciju te apneju.

Najčešći simptomi bili su (sub)febrilitet (446/490, 91,02%), kašalj (52,65%), kongestija i/ili sekrecija iz nosa (234/490, 47,76%) te gastrointestinalni simptomi, odnosno povraćanje (118/490, 24,08%), proljev (114/490, 23,27%) te smanjeni apetit (150/490; 30,61%). Najrjeđe opisani simptomi bili su ageuzija (1,22%), anosmija (1,43%) te neurološki simptomi. Hemiparezu i/ili zamućenje vida imalo je dvoje pacijenata. Apneja je bila zabilježena u pet je pacijenata (troje muške i dvoje ženske dojenčadi). Vrtoglavica je također bila rijedak simptom, a imalo ju je 10 (2,04%) ispitanika. Učestalost simptoma prikazana je u Tablici 5.

Osim spomenutih simptoma, uočeno je nekoliko rijetkih kliničkih manifestacija COVID-19. Jedan je pacijent imao plućnu emboliju kao tromboembolijsku komplikaciju, jedan se prezentirao mezenterijskim limfadenitisom ne zadovoljavajući uvjete za postavljanje

dijagnoze MIS-C, a jedan je pacijent zaprimljen s dijagnozom akutnog apendicitisa, što se prema nekim publikacijama povezuje s COVID-19. U dva je pacijenta zabilježeno povišenje jetrenih enzima, a bez dokazane infekcije hepatotropnim virusom i/ili anamnestičkim podatkom o uzimanju heptotoksičnog lijeka. U jednog pacijenta liječenog izvanbolnički, zabilježene su kožne manifestacije tipa AHEI (engl. *acute hemorrhagic edema of infancy*).

Tablica 5. – Pojavnost simptoma između izvanbolnički i bolnički liječenih pacijenata

	<b>Ukupno N (N/490 %)</b>	<b>Izvanbolnički n (n/N %)</b>	<b>Bolnički (n/N %)</b>	<b>p*</b>
(Sub)febrilitet	446 (91,02)	248 (55,61)	198 (44,39)	0,562
<b>Respiratorni simptomi</b>				
Kašalj	258 (52,65)	165 (63,95)	93 (36,05)	<b>&lt;0,001</b>
Bolovi u prsima <sup>x</sup>	36 (7,35)	22 (61,11)	14 (38,89)	<b>0,007</b>
Tahi/dispneja	97 (19,80)	52 (53,61)	45 (46,39)	0,656
Grlobolja <sup>x</sup>	44 (8,98)	21 (47,73)	23 (52,27)	0,585
Kongestija/sekrecija iz nosa	234 (47,76)	159 (67,95)	75 (32,05)	<b>&lt;0,001</b>
Apneja	5 (1,02)	1 (20,00)	4 (80,00)	-
<b>Opći simptomi</b>				
Pospanost	70 (14,29)	55 (78,57)	15 (21,43)	<0,001
Glavobolja <sup>x</sup>	59 (12,04)	30 (50,85)	29 (49,15)	0,086
Umor/slabost	107 (21,84)	70 (65,42)	37 (34,58)	0,037
Mialgija <sup>x</sup>	41 (8,37)	19 (46,34)	22 (53,66)	0,911
<b>Dermatološki simptomi</b>				
Osip	74 (15,10)	37 (50,00)	37 (50,00)	0,305
<b>Gastrointestinalni simptomi</b>				
Bolovi u abdomenu <sup>x</sup>	59 (12,04)	22 (37,29)	37 (62,71)	<b>0,003</b>
Mučnina <sup>x</sup>	28 (5,71)	9 (32,14)	19 (67,86)	0,510
Povraćanje	118 (24,08)	69 (58,47)	49 (41,53)	0,628
Proljevaste stolice	114 (23,27)	60 (52,63)	54 (47,37)	0,453
Smanjen apetit	150 (30,61)	118 (78,67)	32 (21,33)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neurološki simptomi</b>				
Vrtoglavica	10 (2,04)	6 (60,00)	4 (40,00)	-
Konvulzije	14 (2,86)	3 (21,43)	11 (78,57)	-
Hemipareza, zamućenje vida	2 (0,41)	0 (0,00)	2 (100,00)	-
Anosmija	7 (1,43)	3 (42,86)	4 (57,14)	-
Ageuzija	6 (1,22)	5 (83,33)	1 (16,67)	-

\* hi kvadrat test, x – računate su frekvencije za dobne skupine 1-4, 5-9, 10-14 i 14-19 godina

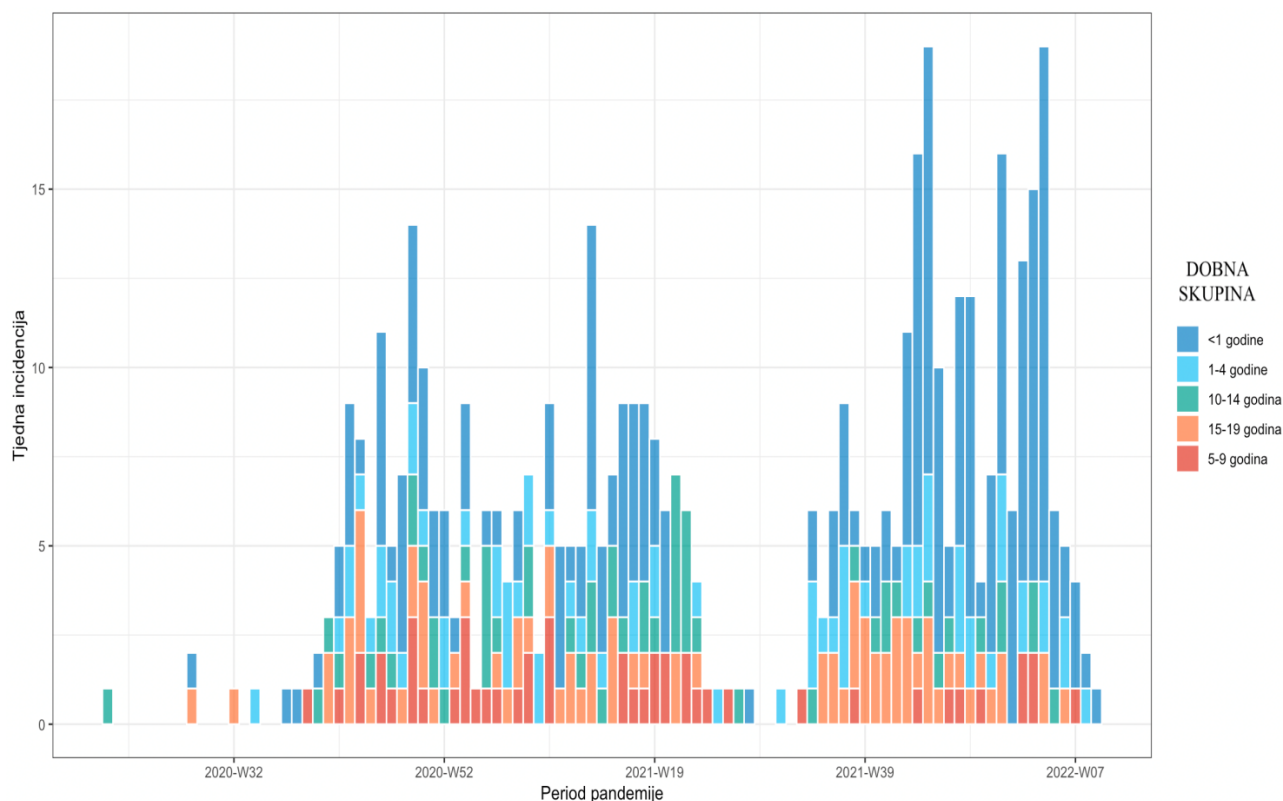


Korištenjem hi-kvadrata ispitana je učestalost pojedinog simptoma s obzirom na spol (muški, ženski), mjesto liječenja (bolnički, izvanbolnički), dobne skupine te epidemijski val. Pri određivanju učestalosti bolova u prsima, grlobolje, glavobolje, mialgije, bolova u abdomenu i mučnine rađene su usporedbe samo između pacijenata 5-9, 10-14 i 15-19 godina. Između muških i ženskih ispitanika razlike u učestalosti simptoma nisu bile statistički značajne, međutim učestalost kašlja ( $p < 0,001$ ), bolova u prsima ( $p = 0,007$ ), kongestije nosa ( $p < 0,001$ ), bolova u abdomenu ( $p = 0,003$ ) te smanjenog apetita ( $p < 0,001$ ) značajno se razlikovala između bolnički i izvanbolnički liječenih pacijenata.

Zanimljivo, bolovi u prsima bili su češći u pacijenata zaprimljenih na hitni prijem i/ili dnevnu bolnicu (22/248; 8,87%) nego među hospitaliziranim (14/215, 6,51%), a istovremeno nije zabilježena statistički značajna razlika u simptomu tahidispneje između tih dviju skupina, što možda upućuje na to da bolovi nisu isključivo respiratorne etiologije.

Bolovi u abdomenu zamijećeni su u 17,21% (37/215) hospitaliziranih, dok su u izvanbolnički liječenih bili znatno rjeđi (22/248, 8,87%). Smanjeni apetit bio je češći u izvanbolnički liječenih pacijenata (118/248; 47,58%) nego u bolnički liječenih (32/215; 14,88%). Otežano dojenje i veći rizik od dehidracije tijekom akutne bolesti mogli bi objasniti ovakvu raspodjelu simptoma budući da je dojenčad činila najveći udio pacijenata liječenih putem dnevne bolnice.

Promatrajući pojavnost simptoma u odnosu na dob, bolovi u prsima (21/36; 58,33%) i glavobolja (30/59; 50,85%) bili su najčešći u dobnoj skupini 15-19 godina, a pojavnost je također bila statistički značajnija s obzirom na druge dobne skupine ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,033$ ). Pospanost je bila najznačajniji simptom u dojenčadi (64/70; 91,43%,  $p < 0,001$ ). U dobnim skupinama između 5 do 9 i 10 do 14 godine zabilježena je najveća pojavnost bolova u abdomenu (38/59; 64,41%) i povraćanja (40/118; 33,90%), značajno viša nego u drugim dobnim skupinama ( $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$ ). Anosmija i ageuzija bile su najčešće u skupini 15-19 godina ( $p < 0,001$ ). Učestalost simptoma u kojih je utvrđena značajna razlika između dobnih skupina vidljiva je u Tablici 6. Također, vremenska raspodjela pacijenata po dobnoj skupini prikazana je na Slici 3.



Slika 3. – Raspodjela pacijenata po dobnim skupinama kroz promatrani period

Tablica 6. – Učestalost pojedinih simptoma s obzirom na dobnu skupinu svih pacijenata

	<1 n (n/N %)	1-4 n (n/N %)	5-9 n (n/N %)	10-14 n (n/N %)	15-19 n (n/N %)	p*
<b>Broj pacijenata, N</b>	<b>232 (100,00)</b>	<b>73 (100,00)</b>	<b>48 (100,00)</b>	<b>59 (100,00)</b>	<b>78 (100,00)</b>	
Kašalj	128 (55,17)	39 (53,42)	18 (37,5)	25 (42,37)	48 (61,54)	<b>0,0404</b>
Bolovi u prsima <sup>x</sup>	-	0 (0,00)	2 (4,17)	13 (22,03)	21 (26,92)	<b>0,0061</b>
Kongestija/sekrecija iz nosa	154 (66,38)	30 (41,10)	14 (29,17)	17 (28,81)	19 (24,36)	<b>&lt;0,001</b>
Pospanost	64 (27,59)	3 (4,11)	1 (2,1)	2 (3,39)	0 (0,00)	<b>&lt;0,001</b>
Glavobolja <sup>x</sup>	-	1 (1,37)	8 (16,67)	20 (33,90)	30 (38,46)	<b>0,0331</b>
Umor/slabost	31 (13,36)	14 (19,18)	12 (25,00)	23 (38,98)	27 (34,62)	<b>&lt;0,001</b>
Mialgija <sup>x</sup>	-	3 (4,11)	4 (8,33)	13 (22,03)	21 (26,92)	<b>0,0406</b>
Bolovi u abdomenu <sup>x</sup>	-	7 (9,59)	20 (41,67)	18 (30,51)	14 (17,95)	<b>0,0141</b>
Povraćanje	37 (15,95)	26 (35,62)	18 (37,5)	22 (37,29)	15 (19,23)	<b>&lt;0,001</b>
Anosmija <sup>x</sup>	-	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,69)	6 (7,69)	<b>&lt;0,001</b>
Ageuzija <sup>x</sup>	-	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,69)	5 (6,41)	<b>&lt;0,001</b>

*x* - rađene su usporedbe samo za dobnе skupine 1-4, 5-9, 10-14 i 15-19 godina; \* - hi kvadrat test

Usporedbom epidemijskog vala s pojavnošću simptoma utvrđena je statistički značajna razlika u febrilitetu ( $p=0,007$ ), kašlju ( $p=0,044$ ), bolovima u prsima ( $p=0,024$ ), kongestiji ili sekreciji iz nosa ( $p<0,001$ ), pospanosti ( $p=0,0055$ ), glavobolji ( $p=0,0196$ ) i bolovima u abdomenu te smanjenom apetitu ( $p<0,001$ ). Kongestija ili sekrecija iz nosa te pospanost bile su najčešće u pacijenata tijekom četvrtog epidemijskog vala, a u obzir treba uzeti kako su to ujedno bili i jedni od najčešćih simptoma prisutnih u dojenčadi, koja je činila i glavnu dobnu skupinu zaraženih tijekom četvrtog vala. Bolovi u prsima bili su najučestaliji simptom tijekom prvog vala epidemije, a učestalost im se smanjuje do četvrtog vala. Od pet dokumentiranih epizoda apneja, dvije su se pojavile tijekom trećeg, a tri tijekom četvrtog epidemijskog vala. Prikaz učestalosti statistički značajnih simptoma prema dobi i epidemijskom valu vidljiv je u Tablici 7.

Tablica 7. – Učestalost pojedinih simptoma s obzirom na epidemijski val među svim pacijentima

	I. val n (n/N %)	II. val n (n/N %)	III. val n (n/N %)	IV. val n (n/N %)	p**
<b>Broj pacijenata (N)</b>	<b>34 (100,00)</b>	<b>205 (100,00)</b>	<b>175 (100,00)</b>	<b>76 (100,00)</b>	
Febrilitet	26 (76,47)	185 (90,24)	166 (94,86)	69 (90,79)	<b>0,007</b>
Kašalj	18 (52,94)	93 (45,37)	104 (59,43)	43 (56,58)	<b>0,0448</b>
Bolovi u prsima <sup>x</sup>	6 (17,65)	15 (7,32)	14 (8,00)	1 (1,32)	<b>0,0237</b>
Kongestija/sekrecija iz nosa	10 (29,41)	82 (40,00)	97 (55,43)	45 (59,21)	<b>&lt;0,001</b>
Pospanost	4 (11,76)	17 (8,29)	30 (17,14)	19 (25,00)	<b>0,0055</b>
Glavobolja <sup>x</sup>	5 (14,71)	35 (17,07)	13 (7,43)	6 (7,89)	<b>0,0196</b>
Bolovi u abdomenu	2 (5,88)	43 (20,98)	12 (6,86)	3 (3,95)	<b>&lt;0,001</b>
Smanjen apetit	7 (20,59)	48 (23,41)	55 (31,43)	40 (52,63)	<b>&lt;0,001</b>

*x* - rađene su usporedbe samo za dobne skupine 1-4, 5-9, 10-14 i 15-19 godina; \* - hi kvadrat test

Od 490 pacijenata njih 15 je bilo asimptomatskih (15/490, 3,06%), a najveći udio ispitanika imao je blagu kliničku sliku (350/490, 71,43%). Kritički oblik bolesti imalo je 11.76% ispitanika pri čemu je najveći udio kritično oboljelih zabilježen tijekom drugog epidemijskog vala (43/205, 20,98%), a u cijelom promatranom periodu zabilježena su dva smrtna ishoda. Jedan ispitanik je preminuo tijekom drugog epidemijskog vala, a drugi tijekom četvrtog epidemijskog vala. Promatrajući dob iz Tablice 4. vidljivo je kako je najveći udio pacijenata dobi 15-19 godina zabilježen tijekom prvog epidemijskog vala, a najveći udio dojenčadi tijekom zadnjeg, četvrtog vala. Nakon postavljanja težine kliničke slike u ordinalnu skalu, utvrđena je statistički značajna razlika između težine kliničke slike i epidemijskog vala ( $p=0,002$ ). Najveći udio blagih oblika COVID-19 zabilježen je tijekom četvrtog epidemijskog vala (68/76; 89,47%), dok je najmanje zabilježeno tijekom drugog vala (131/205; 63,90%). *Post hoc* analizom utvrđena je statistički značajna razlika između drugog i četvrtog epidemijskog vala ( $p=0,001$ ; Dunnov test). Učestalost težine kliničke slike u odnosu na epidemijski val prikazana je u Tablici 8.

Tablica 8. – Težina bolesti prema odgovarajućem epidemijskom valu svih pacijenata

Svi pacijenti	Ukupno n (n/490 %)	I. val n (n/490 %)	II. val n (n/490 %)	III. val n (n/490 %)	IV. val n (n/490 %)	p
Broj pacijenata, n	490 (100,00)	34 (6,94)	205 (41,84)	175 (35,71)	76 (15,51)	
<b>Težina bolesti</b> N (N/n %)						
Asimptomatska	15 (3,06)	3 (8,82)	7 (3,41)	4 (2,29)	1 (1,32)	<b>0,002*</b>
Blaga	350 (71,43)	23 (67,65)	131 (63,90)	128 (73,14)	68 (89,47)	
Srednje teška	21(4,28)	1 (2,94)	9 (4,39)	8 (4,57)	3 (3,95)	
Teška	37 (7,55)	3 (8,82)	14 (6,83)	18 (10,29)	2 (2,63)	
Kritična	65 (13,27)	4 (11,76)	43 (20,98)	17 (9,71)	1 (1,32)	
Smrtni ishod	2 (0,41)	0 (0,00)	1 (0,49)	0 (0,00)	1 (1,32)	

\* - *Kruskal-Wallis test*

Nadalje, učinjena je preobrazba težine bolesti u ordinalnu skalu te je pomoću Kruskal Wallisova testa ispitana razlika težine bolesti između dobnih skupina. Pri ovoj analizi isključeni su pacijenti koji su imali asimptomatsku infekciju. Dodatna je usporedba rađena za hospitalizirane pacijente koji su imali isključivo dijagnozu COVID-19. U oba je slučaja utvrđena statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ), a *post hoc* analizom je utvrđena statistički značajna razlika u težini bolesti između pojedinih dobnih skupina. U uzorku svih pacijenata (isključujući asimptomatske) nađena je razlika u težini bolesti između dojenčadi (<1 godine) i dobnih skupina 1-4 godine ( $p < 0,001$ ), 10-14 godina ( $p < 0,001$ ) te 15-19 godina ( $p < 0,001$ ). Također, nađena je razlika između dobne skupine 1-4 i 5-9 godina ( $p = 0,004$ ). Posljednja bi razlika mogla biti opravdana time što su u skupini od 5-9 godina dijagnosticirani neki slučajevi MIS-C.

U hospitaliziranih pacijenata koji su imali isključivo COVID-19, uočena je statistički značajna razlika između težine bolesti i dobne skupine ( $p < 0,001$ ). Blagi oblik bolesti bio je najčešći u dojenčadi (212/350; 60,57%), srednje teški, teški i smrtni ishod u adolescenata (7/21; 33,33%, odnosno 13/37; 35,14% te 2 smrtna ishoda), a kritični u školske djece dobi 10-14 godina (24/65; 36,92%). *Post hoc* analizom utvrđeno je da je značajna razlika samo između dojenčadi i dobne skupine 15-19 godina ( $p < 0,001$ ). Ovakva razlika moguća je posljedica imunoloških čimbenika (ponajprije nezrelosti imunološkog sustava) koji su spomenuti u uvodu, a nude objašnjenje blažeg oblika bolesti u najmlađih. S obzirom na spol, razlike nisu utvrđene. Tablica 9. prikazuje raspodjelu težine bolesti s obzirom na dobne skupine.

Tablica 9. – Učestalost težine bolesti među dobnim skupinama svih ispitanika i hospitaliziranih ispitanika samo s COVID-19

	<b>Ukupno N (N/490 %)</b>	<b>&lt;1 n (n/N %)</b>	<b>1-4 n (n/N %)</b>	<b>5-9 n (n/N %)</b>	<b>10-14 n (n/N %)</b>	<b>15-19 n (n/N %)</b>	<b>P</b>
<b>Težina bolesti</b>							
Asimptomatska <sup>#</sup>	<b>15 (3,06)</b>	3 (20,00)	3 (20,00)	2 (13,33)	3 (20,00)	4 (26,67)	<b>&lt;0,001*</b>
Blaga	<b>350 (71,43)</b>	212 (60,57)	53 (15,14)	20 (5,71)	24 (6,86)	41 (11,71)	
Srednje teška	<b>21 (4,29)</b>	4 (19,05)	2 (9,52)	6 (28,57)	2 (9,52)	7 (33,33)	
Teška	<b>37 (7,55)</b>	10 (27,03)	6 (16,22)	4 (10,81)	4 (10,81)	13 (35,14)	
Kritična	<b>65 (13,27)</b>	3 (4,62)	9 (13,85)	16 (24,62)	24 (36,92)	13 (20,00)	
Smrtni ishod	<b>2 (0,41)</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (100,00)	
<b>Isključivo COVID-19 N=94</b>	<b>Ukupno n (n/N %)</b>	<b>&lt;1 n (n/N %)</b>	<b>1-4 n (n/N %)</b>	<b>5-9 n (n/N %)</b>	<b>10-14 n (n/N %)</b>	<b>15-19 n (n/N %)</b>	<b>P</b>
Blaga	<b>60 (63,82)</b>	41 (43,62)	3 (3,19)	2 (2,13)	6 (6,38)	8 (8,51)	<b>&lt;0,001*</b>
Srednje teška	<b>4 (4,26)</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (2,13)	1 (1,06)	1 (1,06)	
Teška	<b>20 (21,28)</b>	2 (2,13)	4 (20,00)	1 (1,06)	3 (3,19)	10 (10,64)	
Kritična	<b>9 (9,57)</b>	2 (2,13)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,06)	6 (6,38)	
Smrtni ishod	<b>1 (1,06)</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,06)	0 (0,00)	

\* - Kruskal Wallis test; # - asimptomatski pacijenti su isključeni iz analize

Hospitalizirani pacijenti su podijeljeni u tri skupine: pacijenti samo s dijagnozom COVID-19, pacijenti s koinfekcijom te pacijenti kojima je COVID-19 bio sporedna dijagnoza. Iz ove su podjele isključeni MIS-C slučajevi. Asimptomatski pacijenti su navedeni, ali također isključeni iz statističke obrade. U prvoj je skupini bilo 95 pacijenta (95/215; 44,19%), u drugoj 49 pacijenata (49/215; 22,79%), a u trećoj 22 pacijent (22/215; 10,23%). Preostalih 49 hospitaliziranih pacijenata bili su pacijenti s MIS-C-om (49/215; 22,79%). Dakle, 166 pacijenata je imalo dijagnozu COVID-19, a od toga je 158 simptomatskih uključeno u analizu.

Prosječno trajanje hospitalizacije svih pacijenata (isključujući asimptomatske) iznosilo je 6,77 dana. Pacijenti kojima je COVID-19 bio sporedna dijagnoza imali su srednju duljinu

trajanja hospitalizacije od 9,36 dana, što je dulje od prosječne hospitalizacije svih ispitanika (6,77 dana). Za pacijente koji su imali isključivo dijagnozu COVID-19 prosječno vrijeme hospitalizacije iznosilo je 5,02 dana te je bilo niže od prosječnog trajanja hospitalizacije pacijenata koji su uz COVID-19 imali koinfekciju (9 dana) te niže od trajanja hospitalizacije svih pacijenata (6,77 dana). Usporedbom težine kliničke slike između skupina nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0.9356$ ), no između skupina pacijenata utvrđena je i statistički značajna razlika u duljini trajanja bolničkog liječenja ( $p<0,001$ ), a *post hoc* ispitivanjem (Dunnov test) utvrđena je razlika u duljini hospitalizacije između skupine koja je imala isključivo COVID-19 sa skupinom koja je imala koinfekciju ( $p<0,001$ ) i skupinom koja je imala COVID-19 kao sporednu dijagnozu ( $p=0,006$ ). Tablični prikaz ovih razlika iskazan je u Tablici 10. Valja istaknuti kako je smrtni ishodi koji nije bio zbog MIS-C-a zabilježen u skupini zdravih pacijenata, koji nisu imali koinfekciju niti kronični komorbiditet.

Tablica 10. – Težina bolesti i trajanje hospitalizacije između skupina COVID-19 oboljelih

Potvrđen COVID-19 N = 166 <sup>#</sup>	Isključivo COVID-19 n (n/N %)	Koinfekcija n (n/N %)	COVID-19 sporedna n (n/N %)	p
	95 (57,22)	49 (29,51)	22 (13,25)	
<b>Težina kliničke slike</b>				
Asimptomatska <sup>#</sup> n (n/N %)	1 (1,60)	1 (4,08)	6 (27,27)	0,9356
Blaga n (n/N %)	60 (63,82)	28 (57,14)	10 (47,62)	
Srednje teška n (n/N %)	4 (4,26)	8 (16,33)	0 (0,00)	
Teška n (n/N %)	20 (21,28)	5 (10,20)	6 (28,57)	
Kritična n (n/N %)	9 (9,57)	7 (14,28)	0 (0,00)	
Smrtni ishod n (n/N %)	1 (1,06)	0 (0,00)	0 (0,00)	
<b>Trajanje hospitalizacije</b>				
Potvrđen COVID-19	Isključivo COVID-19	Koinfekcija COVID-19	COVID-19 sporedna	p
<b>Prosječno trajanje hospitalizacije (IQR)</b>				
6,77 (2-8)	5,02 (2-7)	9 (4-10)	9,36 (4,25-9)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Minimalno trajanje; Maksimalno trajanje</b>				
1; 51	1; 22	2; 51	3; 41	

# - asimptomatski su isključeni iz usporedbe trajanja hospitalizacije i težine bolesti; \* - Kruskal Wallis test

Tablica 11. prikazuje trajanje hospitalizacije svih bolnički liječenih pacijenata s dijagnozom COVID-19, odnosno pacijenata u kojih je COVID-19 bio jedina dijagnoza, pacijenata s koinfekcijom te pacijenata sa sporednom dijagnozom COVID-19 prema pripadajućem epidemijskom valu. Odvojeno je prikazano trajanje hospitalizacije u pacijenata koji su imali isključivo COVID-19. U obje analize isključeni su asimptomatski i MIS-C pacijenti. Dakle, u analizu je ponovo uvršteno 158 pacijenata te nije uočena razlika u trajanju hospitalizacije u pojedinom valu pandemije ( $p=0,3562$ ). U skupini isključivo COVID-19 ( $N=94$ ) također nije uočena razlika u duljini hospitalizacije između epidemijskih valova ( $p=0,1757$ ). Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije, pripadajuće minimalne i maksimalne vrijednosti te interkvartilni rasponi s obzirom na epidemijski val prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. – Duljina hospitalizacije s obzirom na epidemijski val

Potvrđen COVID-19 N = 158	Broj pacijenata n (n/N %)	Srednja vrijednost (IQR)	Min.	Max.	p*
Ukupno	158 (100,00)	6,41 (2-8)	1	51	0,3562
I. val	8 (5,06)	9,67 (2,75-12,75)	1	31	
II. val	68 (43,04)	6,54 (3-8)	1	51	
III. val	74 (46,84)	7,23 (3,75-9)	1	23	
IV. val	8 (5,06)	5,44 (4-6)	1	10	
Isključivo COVID-19 N = 94					p*
I. val	5	6,4 (2-12)	1	15	0,1757
II. val	39	4,1 (2-6)	1	13	
III. val	47	5,72 (5,72)	1	22	
IV. val	3	3 (1-4)	1	6	

\* - *Kruskal Wallis test*

S obzirom na prisutan komorbiditet ispitanici su bili kategorizirani u četiri skupine: zdravi, bolesnici s neurološkim komorbiditetima, bolesnici s komorbiditetima koji nisu neurološki te bolesnici s kombiniranim komorbiditetima. Najveći je bio udio zdravih hospitaliziranih bolesnika (163/215; 75,81%), dok je udio bolesnika s neurološkim komorbiditetom bio najniži (10/215; 4,65%). Ukupno je 31 pacijent imao neneurološki komorbiditet (31/215; 14,42%), a kombinacija komorbiditeta uočena je u 11 bolesnika (11/215;



5,12%). Usporedili smo težinu kliničke slike s obzirom na komorbiditet. U usporedbi su isključeni asimptomatski i MIS-C slučajevi. Tako je na kraju preostalo 158 pacijenata koji su uspoređivani.

Prvo smo usporedili pacijente isključivo s COVID-19, s koinfekcijom i sa sporednom dijagnozom COVID-19. Među njima je utvrđena razlika u težini kliničke slike s obzirom na komorbiditet ( $p < 0,001$ ). *Post hoc* analizom (Dunnov test) utvrđena je razlika između zdravih pacijenata i pacijenata s neneurološkim komorbiditetom ( $p = 0,01$ ) te s pacijentima koji imaju kombinirani komorbiditet ( $p < 0,001$ ). Teško bolesni činili su 13,91 % (16/115) među zdravima, dok je među djecom s neurološkim, ostalim i kombiniranim komorbiditetom taj udio 11,11% (1/9), 20% (5/25) te 66,67% (6/9). . Također, utvrđena je i razlika između duljine bolničkog liječenja zdravih i pacijenata s neurološkim komorbiditetom ( $p = 0,017$ ) te zdravih i pacijenata s kombiniranim komorbiditetom ( $p < 0,001$ ).

U drugoj usporedbi uključeni su isključivo pacijenti s COVID-19 te je utvrđena razlika u duljini trajanja bolničkog liječenja ( $p = 0,003$ ), no *post hoc* analizom nisu utvrđene značajne razlike između komorbiditetnih skupina. Spomenuti podaci prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. – Težina kliničke slike i trajanje hospitalizacije između zdravih i ispitanika s komorbiditetima

Potvrđen COVID-19 N =158	Zdravi n (n/N %)	Neurološki komorbiditeti n (n/N %)	Ostali komorbiditeti n (n/N %)	Kombinirani komorbiditet n (n/N %)	p
<b>Ukupno</b>	<b>115 (72,78)</b>	<b>9 (5,69)</b>	<b>25 (15,82)</b>	<b>9 (5,69)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Blaga	83 (52,53)	4 (2,53)	10 (6,32)	1 (0,63)	
Srednje teška	8 (5,06)	2 (1,26)	2 (1,27)	0 (0,00)	
Teška	16 (10,13)	1 (0,63)	8 (5,06)	6 (3,80)	
Kritična	7 (4,43)	2 (1,27)	5 (3,16)	2 (1,27)	
Smrtni ishod	1 (1,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
<b>Trajanje hospitalizacije</b>					
Srednja vrijednost (IQR)	4,92 (2 - 6)	14,33 (7 - 13)	7,16 (2 - 11)	15,44 (9 - 21)	<b>&lt;0,001</b>
Min.	1	2	1	7	
Max.	22	51	22	31	
Isključivo COVID-19 N = 94	Zdravi n (n/N %)	Neurološki komorbiditet n (n/N %)	Ostali komorbiditet n (n/N %)	Kombinirani komorbiditet n (n/N %)	p
Ukupno	67 (71,27)	6 (6,38)	18 (19,15)	3 (3,19)	<b>0,003</b>
Blagi	50 (53,19)	4 (4,25)	5 (5,31)	1 (1,06)	
Srednje teški	1 (1,06)	1 (1,06)	2 (2,13)	0 (0,00)	
Teški	10 (10,64)	1 (1,06)	7 (7,44)	2 (2,13)	

\* Kruskal Wallis test, svi ispitanici; \*\* Kruskal Wallis test, ispitanici s blagom, srednje teškom i teškom bolesti

U prikazu liječenja korišteni su podaci izvanbolnički i bolnički liječenih pacijenata, isključeni su podaci osoba koje su imale sporednu dijagnozu COVID-19 (to su bili isključivo hospitalizirani pacijenti) kako bi se umanjila kriva procjena terapijskih modaliteta korištenih u liječenju bolesti. Asimptomatski pacijenti su ostavljeni u izračunu, kako bi se dobila stvarna slika potrebe za terapijom.

Najčešći oblik liječenja bilo je simptomatsko liječenje (430/469; 91,68%), a potom slijedi antimikrobna terapija (134/469; 28,57 %) te terapija kortikosteroidima (75/469; 15,99%). Nakon nje, česta je bila i uporaba IVIG-a (50/469; 10,66%) koji su primijenjeni isključivo u liječenju osoba oboljelih od MIS-C. U kontekstu primjene tromboprofilakse, učestalost primjene antikoagulantnog liječenja (UFH, LMWH) bila je relativno niska (23/469; 4,90%). Jedan je pacijent umjesto UFH/LMWH primio martefarin. Među bolnički liječenim

pacijentima, remdesivir je bio primijenjen u 24/194 ispitanika (12,37%). Jedan je ispitanik zahtijevao liječenje ECMO-om, a jedan dijalizom, pri čemu valja istaknuti kako je primjena dijalize bila indicirana u pacijenta koji je na kraju imao smrtni ishod, dok je primjena ECMO-a bila indicirana u pacijenta koji je na kraju bio premješten u drugu ustanovu radi spomenute terapije i nastavka liječenja, a oba su imala dijagnozu MIS-C.

Od 469 pacijenata, 55 (11,73%) je zahtijevalo terapiju kisikom, od čega je 36 pacijenata primalo kisik na masku/nosne nastavke, 10 pacijenata HFNC, 2 su zahtijevala NIV, 7 je pacijenata bilo mehanički ventilirano, a u jednog je pacijenta primijenjen HFV. Druge karakteristike liječenja prikazane su u Tablici 13. Upotreba antibiotika ( $p < 0,0001$ ), kortikosteroida ( $p < 0,0001$ ) i kisika ( $p < 0,0001$ ) bila je statistički značajno učestalija u hospitaliziranih nego u nehospitaliziranih pacijenata, dok je primjena bronhodilatatora bila značajno češća u izvanbolničkoj skrbi ( $p < 0,001$ ).

Tablica 13. Liječenje djece koja su imali COVID-19, COVID-19 uz koinfekciju i MIS-C

	<b>Svi pacijenti</b> N=469	<b>Izvanbolnički liječeni,</b> N=275	<b>Bolnički liječeni<sup>#</sup></b> N=194	<b>MIS-C</b> N=50
	<b>n (n/N %)</b>	<b>n (n/N %)</b>	<b>n (n/N %)</b>	<b>n (n/N %)</b>
<b>Simptomatsko liječenje</b>	430 (91,68)	261 (94,90)	171 (88,14)	50 (100,00)
<b>Kortikosteroidi</b>	75 (15,99)	16 (5,82)	60 (30,93)	32 (64,00)
<b>Bronhodilatatori</b>	24 (5,12)	21 (7,64)	3 (1,55)	0 (0,00)
<b>Antimikrobno liječenje</b>	134 (28,57)	53 (19,27)	81 (41,75)	22 (44,00)
<b>Antikoagulantno liječenje</b>	23 (4,90)	0 (0,00)	23 (11,86)	2 (4,00)
ASK	16 (3,41)	0 (0,00)	16 (8,25)	16 (32,00)
<b>IVIG</b>	50 (10,66)	1 (0,44)*	49 (25,26)	50 (100,00)
<b>Vazoaktivna potpora</b>	24 (5,11)	0 (0,00)	24 (12,37)	22 (44,00)
<b>Rekovalescentna plazma</b>	2 (0,43)	0 (0,00)	2 (1,03)	0 (0,00)
<b>Remdesivir</b>	24 (5,12)	0 (0,00)	24 (12,37)	0 (0,00)
<b>Bez potrebe za O<sub>2</sub></b>	414 (88,27)	269 (97,81)	145 (74,74)	41 (82,00)
<b>Respiratorna potpora</b>	55 (11,73)	6 (2,18)	49 (25,26)	9 (18,00)
Maska, nosni nastavci	36 (7,68)	6 (2,18)	30 (15,46)	6 (12,00)
HFNC	10 (2,13)	0 (0,00)	10 (4,48)	0 (0,00)
MV	7 (1,49)	0 (0,00)	7 (3,06)*	2 (6,00)
HFV	1 (0,21)	0 (0,00)	1 (0,51)	1 (2,00)
NIV	2 (0,43)	0 (0,00)	2 (1,03)	0 (0,00)
<b>ECMO/dijaliza</b>	2 (0,43)	0 (0,00)	2 (1,05)**	2 (4,00)

\* jedan je pacijent bio samo intubiran, bez mehaničke ventilacije; \*\* jedan pacijent je zahtijevao ECMO, a drugi dijalizu (pacijent sa smrtni ishodom); # - isključivo COVID-19, COVID-19 uz koinfekciju te MIS-C

Slučajevi s potvrđenom MIS-C bolesti su izdvojeni i prikazani zasebno, budući da je riječ o posebnoj kliničkoj manifestaciji u postinfektivnom periodu COVID-19. U ovih je pacijenata izračunata učestalost pojedinih simptoma i načina liječenja te prosječno trajanje hospitalizacije. Prosječno trajanje hospitalizacije MIS-C slučajeva iznosilo je 7,39 dana, a prosječna dob oboljelih bila je 109,52 mjeseca, odnosno 9,13 godina. Bilo je ukupno 28 (56,00%) muških te 22 (46%) ženskih pacijenata. Ukupno je potvrđeno 50 MIS-C slučajeva, od čega ih je 49 bilo hospitalizirano. Jedan je pacijent preminuo (1/50; 2%). Svi su ispitanici imali febrilitet (50; 100%), a ostali najčešći simptomi uključivali su osip (30; 60%), bolove u abdomenu (29; 58%), povraćanje (24; 48%) i proljev (23; 46%) te umor (22; 44%) i gubitak apetita (19; 38%). Ostali podaci o simptomima prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14. – Simptomi u oboljelih s MIS-C

<b>N=50</b>	<b>Udio simptoma n (n/N %)</b>
Febrilitet	50 (100,00)
Kašalj	13 (26,00)
Tahi/dispneja	6 (12,00)
Apneja	0 (0,00)
Grlobolja	9 (18,00)
Kongestija/sekrecija iz nosa	10 (20,00)
Glavobolja	15 (30,00)
Umor/slabost	22 (44,00)
Mialgija	8 (16,00)
Osip	30 (60,00)
Bolovi u abdomenu	29 (58,00)
Mučnina	7 (14,00)
Povraćanje	24 (48,00)
Proljevaste stolice	23 (46,00)
Smanjen apetit	19 (38,00)
Pospanost	1 (2,00)
Vrtoglavica	0 (0,00)
Konvulzije	0 (0,00)
Hemipareza, zamućenje vida	1 (2,00)
Bolovi u prsima	6 (12,00)

Svi su pacijenti bili liječeni IVIG-om (50; 100,00%), a 32 (64,00%) su primali kortikosteroide uz IVIG. Antimikrobno liječenje primila su 22 pacijenta (44,00%), dok je primjenu antikoagulantnog liječenja (UFH, LMWH) zahtijevalo dvoje pacijenata. Acetilsalicilna kiselina primijenjena je u 16 (16/50; 32%). pacijenata. Vazoaktivnu potporu trebalo je njih čak 20 (40,00%), a dodatnu terapiju kisikom njih devetero (18,00%), od čega je jedan pacijent zahtijevao HFV, a dvoje MV. Remdesivir nije korišten u niti jednog pacijenta.

## 6. RASPRAVA

Nehospitalizirani pacijenti koji su zaprimljeni na hitni prijem ili liječenje putem dnevne bolnice činili su veći udio nego hospitalizirani pacijenti, a omjer njih i bolnički liječenih pacijenata iznosio je 1,27. Činjenica da je studija provedena u bolnici, kao tercijarno zdravstvenoj ustanovi objašnjava niski udio asimptomatskih bolesnika (15/490; 3,06%). Udio muških ispitanika iznosio je 51,84%, a prosječna dob iznosila je 59,71 mjeseci (4,97 godina). Slična spolna distribucija zabilježena je i u studiji provedenoj u Ankari, koja je uključivala 621 ispitanika, no u spomenutoj je studiji medijan dobi iznosio 11 godina, što je značajno niže od medijana ovog uzorka koji je iznosio 14,5 mjeseci (80). S obzirom na dva smrtna ishoda, može se zaključiti kako je COVID-19 u djece najčešće blaga bolest, unatoč tomu što je udio teško i kritično bolesnih bio visok (20,81%). Naime, ovdje se radi većinom o selekcioniranim bolesnicima s najtežom kliničkom slikom.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj je od početka pandemije do kolovoza 2022. godine zabilježeno ukupno 12 smrtnih slučajeva uzrokovanih COVID-19 među djecom. Od toga je pet smrtnih slučajeva zabilježeno u dobnoj skupini 0-9 godina, a sedam u skupini 10-19 godina. Kumulativan broj SARS-CoV-2 pozitivne djece starosti 0-9 godina iznosio 78321, a djece starosti 10-19 godina 144849. Prema tome, letalitet za dobnu skupinu 0-9 godina iznosio je 0,0064%, a za djecu u dobi 10-19 godina 0,0048%. S obzirom na ukupan udio djece u populaciji (743556 djece), specifični mortalitet od COVID-19 još je niži te iznosi 0,002%. Gledajući ukupnu populaciju Hrvatske, mortalitet je iznosio 0,42%, a letalitet 1,42% starijih od 19 godina letalitet od COVID-19 iznosio je 1,69%, a specifični mortalitet 0,52% (81, 82). Studije i pregledi literature većeg broja bolesnika i bolesnika liječenih samo u JIL-u daju bolji uvid u smrtnost COVID-19 među djecom, ističući neke rizične čimbenike za smrtni ishod. U kohorti 557 kritično bolesnih pacijenata liječenih u JIL-u, mortalitet iznosi 10% pri čemu je veći u dobi mlađoj od dvije godine, a zanimljivo i niži u osoba s MIC-S ili pojedinaca na terapiji IVIG-om ili metilprednizolonom (83). Među zemljama visokog i niskog/srednjeg prihoda također su uočene značajne razlike u stopi smrtnosti na milijun djece, pri čemu je smrtnost očekivano veća u zemljama nižih prihoda (84).

Ono što je u ovom istraživanju zanimljivo s epidemiološkog aspekta jest porast udjela oboljele dojenčadi kroz pandemijski period unutar odgovarajućih valova. Budući da dojenčad uglavnom dolazi u kontakt samo sa članovima kućanstva, navedeno bi moglo biti posljedica promjene javnozdravstvenih mjera, budući da je početkom pandemije kretanje bilo značajnije

ograničeno, a u proteklih nekoliko mjeseci ograničenja ne postoje pa je mobilnost članova kućanstva veća pa je time i veći rizik infekcije. Nadalje, kao posljedica morbiditet dojenčadi raste i postao je značajniji u četvrtom epidemijском valu.

Proučavajući potrebu za bolničkim i izvanbolničkim liječenjem utvrđena je statistički značajna razlika između epidemijских valova, a *post hoc* analizom utvrdili smo kako razlike postoje između četvrtog vala te ostalih valova. Dok je udio bolnički i izvanbolnički liječenih pacijenata kroz cijeli promatrani period približno ujednačen (43,88% naprema 56,12%), udio hospitaliziranih razlikuje se između valova. Najveći broj hospitaliziranih bio je tijekom drugog vala (Beta varijanta), a iznosio je 53,66% od ukupno zaraženih u tom valu, a nakon njega slijedi treći val (Delta varijanta) sa 48,00% hospitaliziranih pacijenata. Najveći omjer izvanbolnički i bolnički liječenih uočen je tijekom cirkuliranja Omikron varijante, 7,4 (67/9). Spomenuto ukazuje na to da Omikron varijanta uzrokuje blažu kliničku sliku. Istovremeno je zabilježena i značajna razlika srednje dobi između epidemijских valova, a *post hoc* ispitivanjem je dokazano kako razlike u dobi također postoje između četvrtog vala i ostalih valova. S obzirom da je najniža srednja dob (27,89 mjeseci) zabilježena tijekom četvrtog vala, ovakav rezultat uklapa se u prethodno zapažanje o većem udjelu oboljele dojenčadi tijekom četvrtog vala. Izvješće CDC-a, koje ističe visoki udio oboljele dojenčadi tijekom cirkuliranja Omikron varijante potvrđuje ove rezultate, ali uz opasku da je tijekom Omikron varijante zabilježen i veći udio hospitalizacija, premda težina bolesti nije pokazala značajnu razliku između dobnih skupina (85). Iako u ovom istraživanju nije pokazan udio pojedinih kliničkih oblika za odgovarajuću dobnu skupinu u pojedinom valu, sveukupni udio blagog oblika bolesti tijekom četvrtog vala je bio visok (68; 89,47%), kao i udio pacijenata liječenih putem dnevne bolnice i/ili hitne ambulante (67; 88,16%) iz čega se može zaključiti kako su rezultati u skladu s navedenim američkim opservacijama.

Studije koje proučavaju potrebu za hospitalizacijom među pedijatrijskom populacijom slabije su zastupljene nego u adultnoj medicini. Osim toga, među epidemiološkim opažanjima postoje i neke razlike, koje su vjerojatno posljedica razlika u lokalnom širenju virusa i posljedično klasifikacijskim razlikama epidemijских perioda. Englesko istraživanje, koje je uključivalo sve dobne skupine pokazuje kako jasne razlike postoje između trećeg i četvrtog vala COVID-19, odnosno Delta i Omikron varijante, pri čemu su snižene stope hospitalizacije zabilježene tijekom dominacije Omikron soja (86). Također, razlike u potrebi za hospitalizacijom između Delta soja i drugih sojeva prije Omikrona su zabilježene u studijama pedijatrijskih pacijenata ističući kako je prije četvrtog vala Delta soj virusa imao najznačajniji doprinos hospitalizaciji, premda u uzorku ovog istraživanja to nije potvrđeno (87). Zanimljivo,

u uzorku ovog istraživanja nisu zabilježene razlike u duljini bolničkog liječenja između epidemijskih valova, kako za sve hospitalizirane pacijente, tako ni za pacijente kojima je COVID-19 jedina dijagnoza ( $p=0,3562$ ;  $p=0,1757$ ).

Ovisnost težine kliničke slike o konstitucijskim i drugim čimbenicima u djece do sada je bila predmet mnogobrojnih istraživanja. Ovo istraživanje zabilježilo je visoki udio pacijenata mlađih od godinu dana u skupini blago oboljelih (212; 60,57%), a pacijenti u dobnim skupina 5-19 godine činili su čak 56,76% teško bolesnih (10,81%, 10,81% i 35,14% za odgovarajuće dobne skupine). Kohortno istraživanje provedeno u Europi koje je uključilo 582 djece pokazalo je da je rizik za tešku bolest i liječenje u JIL-u značajno veći u djece mlađe od 1 mjeseca, muškog spola i onih s otprije postojećim medicinskim stanjima (88). Druga studija, koja je provedena u Italiji na početku pandemije pokazala je da je rizik za tešku bolest veći u djece mlađe od 6 mjeseci (89). S druge strane, kanadska studija Farrara i sur. pokazuje kako su dobne skupine 2-4 te 12-17 godina pod najvećim rizikom za razvoj teške bolesti, pri čemu su kategoriji teške bolesti pripadali pacijenti liječeni u JIL-u, oni koji su zahtijevali hemodinamsku i respiratornu potporu te oni sa smrtnim ishodom (90). U našem uzorku ovog rada potvrđeno je kako mlađa djeca češće imaju blažu kliničku sliku, a posebice djeca mlađa od <1 godine. Međutim, među djecom koja su imala isključivo COVID-19 čak desetero teško oboljele djece bila je dojenčad (10/37; 27,03%). Među kritično oboljelima (kojima su poglavito pripadali pacijenti s MIS-C) dojenčad je činila značajno manji udio (3/65; 4,62%) pokazujući kako između dobih skupina postoji značajna klinička varijabilnost. Iz navedenog se može zaključiti kako točan rizik koji proizlazi iz dobi i dalje nije jasno utvrđen te ga treba pažljivo tumačiti. Otežano interpretiranje ovakvih rezultata jednim dijelom je posljedica multifaktorijalne pozadine težine bolesti. Težina bolesti posljedica je mnogobrojnih čimbenika koji djeluju istovremeno, a uključuju soj virusa, genetičku predispoziciju, osobitosti imunološkog sustava koje se mijenjaju kroz djetinjstvo, prisutnost komorbiditeta, koinfekcije i slično. Dodatan faktor koji treba uzeti u obzir je i različita klasifikacija težine bolesti u studijama te izostanak dosljedne i uniformne primjene klasifikacijskih sustava u kliničkom istraživanju.

U ovom istraživanju pacijenti su klasificirani na dva načina. Prva klasifikacija uključivala je razlog hospitalizacije, i po njoj su pacijenti činili tri skupine: pacijenti koji imaju isključivo COVID-19 bez dokazane koinfekcije, pacijenti s koinfekcijom uz COVID-19 te pacijenti s COVID-19 kao sporednom dijagnozom.

Između ovih pacijenata utvrđene su značajne razlike u duljini hospitalizacije, a detaljnija analiza *post hoc* testovima pokazala je kako je u pacijenata koji imaju samo COVID-



19 trajanje hospitalizacije značajno kraće nego u pacijenata s koinfekcijom ili COVID-19 kao sporednom dijagnozom. Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije pacijenata koji su imali samo COVID-19 bila je 5,02 dana, dok je u osoba s koinfekcijom bila veća (9,00 dana). Iz spomenutog se može zaključiti kako je koinfekcija zasigurno čimbenik koji produljuje hospitalizaciju, a time vjerojatno uvjetuje i teži klinički tijek bolesti, iako razlike u težini kliničke slike između spomenutih grupa nisu zabilježene ( $p=0,9356$ ). Skupine bolesnika koje nisu imale isključivo COVID-19 nezahvalne su za analizu jer je teško procijeniti doprinos pojedine infekcije težini bolesti zbog preklapanja simptoma; u končnici, neki od tih bolesnika mogli su imati asimptomatski COVID-19.

Druga podjela temeljila se na prisutnosti komorbiditeta te su pacijenti svrstani prema sljedećoj shemi: zdravi (bez komorbiditeta), pacijenti s neurološkim komorbiditetom, pacijenti s neneurološkim komorbiditetom te pacijenti s kombinacijom komorbiditeta. Statističkom analizom među svim COVID-19 pacijentima ( $N=158$ ) utvrđena je razlika težine kliničke slike između zdravih i pacijenata s kombiniranim te neneurološkim komorbiditetima, dok je razlika u trajanju hospitalizacije zabilježena između zdravih pacijenata i pacijenata sa neurološkim te pacijenata s kombiniranim komorbiditetima. Iako je ovakav nalaz teško detaljnije interpretirati i odrediti mu razloge, izostanak razlike u težini i duljini hospitalizacije između pojedinih komorbiditetnih skupina jasno ističe kako je određeni učinak komorbiditeta na hospitalizaciju i kliničku sliku ipak prisutan. Nadalje, činjenica da razlike *post hoc* analizom između pacijenata s komorbiditetom koji imaju isključivo COVID-19 ( $N=94$ ) nisu utvrđene, dodatno upućuje na kompleksnost učinka komorbiditeta na klinički tijek bolesti. Valja istaknuti kako je broj pojedinih pacijenata u skupini izuzetno nizak, što je moglo imati utjecaj na rezultate i otežava njihovu interpretaciju. Meta-analiza Tsankova i suradnika pruža detaljan uvid u težinu bolesti u djece s komorbiditetom, no istovremeno pokazuje i nisku učestalost komorbiditeta u istraživanjima. U meta-analizu je uključeno 9353 djece, od čega ih je 64 bilo pretilo, 58 imalo kroničnu respiratornu bolest, a 45 kardiovaskularnu bolest, dok su neurološke bolesti bile zastupljene u 33 pacijenta. Ova je meta-analiza dokazala da djeca s komorbiditetima imaju povećan rizik za smrtni ishod i težu kliničku sliku, a interesantno je da je utvrđena i poveznica teže kliničke slike s pretilošću, slično kao i u odraslih (91).

Učestalost simptoma COVID-19 u djece u našoj studji potvrđuje rezultate drugih istraživanja. Najčešći simptomi su bili febrilitet (91,02%), kašalj (52,65%) te kongestija, odnosno sekrecija iz nosa (47,76%). Treba istaknuti i visoki udio simptoma vezanih uz gastrointestinalni sustav, a posebice proljevaste stolice (23,27%), povraćanje (24,08%) te smanjene apetita (30,61%). Bolovi u abdomenu bili su značajno češći u hospitaliziranih

pacijenata, što bi se moglo objasniti visokim udjelom MIS-C slučajeva u uzorku, od kojih je čak 30 imalo bolove u abdomenu. Od gastrointestinalnih simptoma, povraćanje je bio simptom koji se značajno češće javljao u dojenčadi (od svih slučajeva povraćanja, 37/118; 31,36% zabilježeno je u dojenčadi), dok je bol u trbuhu bila češća u dobnih skupina starijih od 4 godine. Potrebno je naglasiti kako je srednja dob MIS-C pacijenata iznosila 9,12 godina, a udio pacijenata s boli u trbuhu u dobi od 5-9 godine bio je 41,67%. Statistički značajna razlika u distribuciji kašlja i bolova u prsima ističe kako je COVID-19 u osoba starijih od 10 godina primarno respiratorne simptomatologije, dok se u mlađe djece češće javljaju gastrointestinalni simptomi. Meta-analiza 737 publikacija, čiji su autori Assaker i sur., pokazuje također najveću učestalost febriliteta i kašlja među pacijentima oboljelima od COVID-19 (92). Druga meta-analiza pokazala je također da su febrilitet i kašalj najčešći simptomi, nakon kojih slijede mučnina, povraćanje i proljev, koji su i u ovom uzorku bili među češćim simptomima. Međutim, ista meta-analiza nije pokazala razlike u simptomatologiji prema dobnim skupinama. Valja istaknuti da je takav rezultat možda posljedica drukčije klasifikacije dobnih skupina ( $\leq 5$ , 5 do  $\leq 10$  i  $>10$ ) što umanjuje osjetljivost pri usporedbi (93). Neurološki simptomi bili su izuzetno rijetki, no valja ih istaknuti jer mogu imati dramatičnu kliničku sliku te uvjetuju široki spektar diferencijalnih dijagnoza. Najčešće su opisane konvulzije, u 14 pacijenata (2,86%). Pregled slučajeva Aljomaha i sur. opisuje slučajeve dizartrije, generaliziranih konvulzija te glavobolje uz papiledem i CT snimanjem isključeno intrakranijalno zbivanje, ukazujući na zbilja šaroliku prezentaciju neuroloških simptoma tijekom bolesti (94).

Uspoređujući epidemijski val i pojavnost pojedinih simptoma, utvrdili smo razlike u pojavi febriliteta, respiratornih simptoma (bolovi u prsima, kašalj i kongestija) te gastrointestinalnih simptoma (bolovi u abdomenu i smanjenje apetita). Glavobolja i pospanost također su pokazali razlike s obzirom na val (Tablica 7.) Incidencija bolova u prsima bila je najmanja tijekom četvrtog vala, što bi možda moglo ukazivati na otprije spomenutu činjenicu da Omikron varijanta, unatoč većoj infektivnosti, uzrokuje lakšu kliničku sliku. Međutim, razlike u pojavi bolova u prsištu nisu bili praćene i promjenama u pojavnosti tahidispneje, što ukazuje na potencijalno drukčiju etiologiju bolova (primjerice, koštano-mišićnu bol). Većina dosadašnjih istraživanja usmjerena je na promatranje razlika simptoma između dvaju valova, ili između dva pandemijska perioda, prije i poslije dolaska Omikron varijante virusa (95, 96, 97). Studije uglavnom nisu zabilježile razlike u simptomatologiji između prvog i drugog vala. Studija Ben-Tova i suradnika pokazala je da je febrilitet jedini simptom koji se razlikuje u periodu prije i tijekom Omikron varijante, dok ispitanici ovog istraživanja pokazuju ujednačenu pojavu febriliteta u drugom, trećem i četvrtom valu (oko 90%), a nižu stopu tijekom

prvog vala (76,47%) (97). Usporedbe simptoma i kliničke slike tijekom duljeg perioda u literaturi nisu dovoljno zastupljene. U retrospektivnoj studiji Alteri i sur. koja je uključila 612 djece u periodu od ožujka 2020. do kolovoza 2021. nisu uočene razlike u udjelu asimptomatske, hospitalizirane, blago i srednje teško bolesne djece s obzirom na pojedine sojeve virusa (Alfa varijanta, B.1.1.7.; Delta, B.1.617.2, Gamma, P.1.1.; ostale varijante), što jednim dijelom može ukazivati na ujednačenu distribuciju simptoma i znakova bolesti (98). Međutim, ova je studija uzela u obzir soj virusa, a ne epidemijski val. S druge strane, studija Chua i suradnika koja je obuhvatila 397 oboljele djece tijekom 3 epidemijska vala pokazala je također razliku u učestalosti kašlja, febriliteta i gubitka apetita. Rezultat našeg istraživanja pokazao je sličnu učestalost simptoma, ako se zanemari četvrti val. Slično njihovim rezultatima, ovaj je uzorak pokazao da je gubitak apetita češći tijekom trećeg, a učestalost kašlja tijekom prvog i trećeg vala. Febrilitet, koji je u prvom valu zabilježen u samo 26/34 slučaja (76,47%), u studiji Chua i suradnika bio je najčešći upravo tijekom prvog vala (99). S obzirom na navedeno, jasno je kako proučavanje simptoma i njihove učestalosti u pedijatrijskih pacijenata oboljelih od COVID-19 i dalje nije dostatno, a istovremeno je i otežano zbog drukčijeg ustroja pojedinih studija. U ovom radu gledani su simptomi svih pacijenata (pacijenti samo s COVID-19, asimptomatski COVID-19 pacijenti te pacijenti s koinfekcijama), zbog čega pojedina odstupanja mogu biti posljedica i drukčije klasifikacije bolesnika.

Po pitanju terapije treba istaknuti značajne razlike u propisivanju antibiotika između bolnički i izvanbolnički liječenih pacijenata. Udio pacijenata s dokazanom koinfekcijom koji su liječeni bolnički iznosio je 49/194 (25,25%), a antibiotsku terapiju primalo je 81/194 bolnički liječene djece (41,75%). Uzme li se u obzir i činjenica da je MIS-C slučajeva bilo 49/194 (25,25%), zaključujemo da je u većine djece primjena antibiotika bila opravdana. Nadalje, s obzirom na presječni karakter studije, ukidanje antimikrobne terapije za vrijeme boravka u bolnici nije dokumentirano. Iako su koinfekcije u djece koja su bolnički liječena rijetkost, propisivanje antibiotika ne pokazuje takve trendove. U kohortom istraživanju na 640 pacijenata, pokazano je kako je učestalost koinfekcija 7,0%, dok je propisivanje antibiotika iznosilo 54,2%, pri čemu je bilo veće u pacijenata s MIS-C. Nadalje, budući da je studija bila prospektivnog karaktera, tijekom provođenja je uočeno smanjenje stope potrošnje antibiotika (100). Ovakva distribucija potrošnje antimikrobnih lijekova ukazuje na dvije bitne stvari koje kliničari trebaju imati na umu pri zbrinjavanju pacijenata s COVID-19. Prvo, viša potrošnja antibiotika u slučajevima MIS-C je opravdana budući da klinička slika (hipotenzija, šok i osip) često sugerira sistemsku bakterijsku infekciju. S druge strane, postoji velika diskrepancija antibiotske potrošnje i mikrobiološkim metodama dokazane koinfekcije. Iako je ograničavanje

antibiotske potrošnje u pedijatrijskoj populaciji otežano zbog nespecifične početne kliničke prezentacije većine infektivnih bolesti u dječjoj dobi, upotreba antibiotika treba biti temeljena na kliničkim i laboratorijskim nalazima te prekinuta čim je to moguće, posebice u bolničkim uvjetima.

Klinička prezentacija pacijenata s MIS-C odgovara drugim studijama. Američka studija koja je uključila 186 pacijenata prijavljuje prosječnu dob od 8,3 godine i tri smrtna ishoda. Udio muških pacijenata iznosio je 62%, odnosno muški pacijenti su činili veći udio oboljelih (101). U britanskom multicentričnom istraživanju, bolest je također zabilježena češće u muških, ali uz višu prosječnu dob (11 godina). Bol u trbuhu (62%), proljev (64%) i povraćanje (63%) bili su najčešće opisani simptomi, što odgovara i rezultatima ovog rada (102). Valja istaknuti kako su MIS-C pacijenti činili 27,16% antimikrobno liječenih pacijenata te čak 91,67% pacijenata koji su zahtijevali vazoaktivnu potporu. Unatoč tomu, MIS-C pacijenti činili su samo 18,37% bolnički liječenih pacijenata koji su zahtijevali respiratornu potporu. Spomenuta razlika između potrebe za vazoaktivnom i respiratornom potporom potvrđuje i činjenicu da se MIS-C primarno prezentira kardiovaskularnom disfunkcijom i vazoplegijom, a zahvaćenost respiratornog sustava u bolesti je rijetka. Uspoređujući s drugim istraživanjima, prevalencija respiratornih simptoma u našem uzorku čini se manja nego u ostalim istraživanjima, gdje je prevalencija simptoma gornjeg i donjeg respiratornog sustava je značajno češća. U američkoj studiji koja je obuhvatila 539 pacijenata s MIS-C simptomi gornjeg i donjeg respiratornog sustava pojavljivali su se značajno češće (34,1% odnosno 43,00%). U istoj je studiji zabilježena i značajan udio pacijenata koji su trebali respiratornu potporu – 56,2% pacijenata trebalo je neki oblik respiratorne potpore (uključujući invazivnu, neinvazivnu ventilaciju te ECMO). Zanimljivost ovog istraživanja jest da su uspoređivani simptomi, laboratorijski nalazi i liječenje MIS-C i COVID-19 slučajeva te da je potreba za svim oblicima respiratorne potpore bila učestalija u pacijenata s MIS-C-om (103). Nadalje, i istraživanja s manjim uzorkom, primjerice Kaushika i sur. u kojoj je 33 ispitanika, upućuje na značajni udio pacijenata s dispnejom (33%), ali uz gotovo slične postotke gastrointestinalnih simptoma kao i u našem istraživanju. Od 33 bolesnika, neinvazivnu ventilaciju trebalo je njih 36%, a invazivnu 15%, dok je ECMO, kao i u našoj studiji, zahtijevao jedan pacijent (104).

## 7. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje je dokazalo nekoliko bitnih stvari, koje su dijelom potvrđene i u drugim dosadašnjim radovima izloženima u ovom radu. Epidemiološke karakteristike infekcije ukazuju da starija djeca češće razvijaju klinički oblik COVID-19 koji zahtijeva hospitalizaciju, a navedeno je dokazano u djece obaju spolova, a razlika je zabilježena i među pojedinim dobnim skupinama.

Promatra li se pandemija kroz četiri epidemijaska vala, može se zaključiti kako između valova postoji razlika u srednjoj dobi pacijenata oboljelih od COVID-19, uz zanimljivo zapažanje da se srednja dob bolesnika smanjuje kroz period pandemije. Nadalje, između epidemijaskih valova postoje razlike u udjelu bolnički liječenih pacijenata, a najveći udio bolnički liječenih zabilježen je tijekom drugog vala epidemije u kojem je liječeno više od polovice hospitaliziranih pacijenata. Spomenute razlike impliciraju na potencijalnu razliku morbiditeta između pojedinih SARS-CoV-2 sojeva, posebice između Omikrona i ostalih sojeva.

Promatrajući simptome, istraživanjem je dokazano kako su abdominalni bolovi značajno češći u hospitaliziranih pacijenata. Bol u abdomenu ujedno je bio i simptom koji je pokazao razliku u dobnoj distribuciji, s najvećom učestalošću u pacijenata od 5 do 14 godine što je ujedno i dobna skupina u kojoj se najčešće razvija MIS-C. Među pacijentima koji nisu hospitalizirani, značajno češće se pojavljivao kašalj i kongestija nosa, koji s febrilitetom čine najčešći trijas simptoma COVID-19. Zajedno s glavoboljom i bolovima u prsima i abdomenu, spomenuti trijas pokazuje razlike u učestalosti s obzirom na epidemijaski val. Glavobolja, bolovi u prsima, anosmija i ageuzija simptomi su koji su se s najvećom učestalošću javljali u starijih od 10 godina, dok su povraćanje, pospanost te nosna kongestija/sekrecija bili značajno češći među djecom mlađom od 4 godine.

Utvrđen je i kompleksan utjecaj komorbiditeta na duljinu hospitalizacije i klinički tijek, što djelomično upotpunjuje dosadašnje spoznaje o važnosti komorbiditeta u COVID-19 bolesti.

U MIS-C pacijenata glavni simptomi su febrilitet, osip te gastrointestinalni simptomi (bolovi u abdomenu, povraćanje i proljev) te sugeriraju da u starije djece s ovim simptomima, uz prikladne anamnestičke podatke, treba isključiti dijagnozu MIS-C.

Po pitanju terapije, uočena je značajna razlika antibiotske terapije između hospitaliziranih i nehospitaliziranih pacijenata. Budući da je udio pacijenata s opravdanom

primjenom antibiotika otprilike jednak njihovoj zabilježenoj potrošnji, podaci iz ovog rada služe i kao odličan primjer dobre medicinske prakse.

### ***Mogući nedostaci i buduća razmatranja***

Iako je razumijevanje COVID-19 među pedijatrijskom populacijom doživjelo velike napretke od početka pandemije, ovaj klinički entitet i dalje pred pedijatre, ali i ostale kliničare stavlja veliki izazov. Osim složene prirode bolesti, genetske podloge virusa koja je uzrok kontinuiranih mutacija i višestrukih faktora koji utječu na njezin ishod, pedijatrijska struka dodatno je suočena s izazovima u kliničkom zbrinjavanju bolesti zbog ograničenih i slabo dostupnih istraživanja, ponajprije zbog malog broja ispitanika kojeg ta istraživanja uključuju i posljedično otežanog izvođenja zaključaka o bolesti. S ciljem boljeg razumijevanja, u budućnosti bi se kliničari i znanstvenici trebali usredotočiti na provođenje centriranih studija s većim brojem ispitanika te dodatnu razradu kliničkih smjernica i klasifikacijskih podjela.

Ovo istraživanje ima neke nedostatke, a oni uključuju izostanak genotipizacije virusa pri čemu bi se dobile jasnije razlike o doprinosu pojedinog soja virusa na morbiditet dječje populacije. Nadalje, pojedini pacijenti otežano su klasificirani prema težini bolesti zbog prisutnosti koinfekcije i/ili komorbiditeta pa je doprinos simptoma u pojedinim pacijenata utvrđen na temelju kliničkog iskustva i pregleda nalaza, što otvara mogućnost subjektivne interpretacije kliničkog nalaza. Dodatno valja istaknuti kako su pojedine skupine pacijenata bile zastupljene u relativno malom uzorku, zbog čega buduće studije trebaju biti usmjerene na ciljane populacije pedijatrijskih pacijenata kako bi točno utvrdile rizične faktore pripadajućih skupina.

## 8. ZAHVALE

Hvala mom mentoru, prim. dr. sc. Srđanu Rogliću na danoj prilici da surađujemo, na strpljenju, savjetima i svojoj ostaloj pomoći. Hvala mu što mi je dopustio da većinu ovoga radim sam kako bih nešto i naučio. Također, hvala i prof. dr. sc. Goranu Tešoviću koji me uputio k njemu. Bilo mi je drago da sam imao priliku izrađivati diplomski rad na Odjelu.

Hvala mojoj obitelji. Hvala mojoj mami mi je prenijela tri najbitnije stvari: omogućila da budem i radim *što želim*, naučila da mislim *svojom glavom* i naučila da roditelji *griješe* i nisu uvijek u pravu.

Hvala mojoj baki koja me naučila kako da živim *sretan, jednostavan i ispunjen život*.

Hvala Bruni, mom bratu. Bez tebe bi mi život *stvarno* bio dosadan.

Hvala svim mojim prijateljima. Uz sva znanja koja sam naučio za svoj budući posao, vi ste me naučili ono najbitnije – kako biti i ostati čovjek. Nekima želim posebno zahvaliti: hvala *D* jer sam od tebe naučio što je *prijatelj*, *P* jer me *čuvaš* kad mi je teško i hvala *A* jer sam s tobom i od tebe *naučio* medicinu.

Hvala Tebi,

što si mi dao dva *najveća* uzora u životu,

što si mi dao ono što *trebam*, a ne ono što želim,

i što si me naučio umijeću *malih* koraka.

## 9. LITERATURA

1. Puljiz I. Koronavirusi. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešković G, Vince A., urednici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 596–606.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395(10223): 470–73.
3. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021; 13(2): 202.
4. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO. 2022. [Internet] [pristupljeno: 2. kolovoza 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Martin B, DeWitt PE, Russell S, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(2): e2143151.
6. Kirubananthan L, Illuri R, Rajendran R, Chandrasekaran PR. Mechanism and transmission routes of COVID-19. U: Dehghani MH, Karri RR, Roy S (ur.). *Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19)*. Elsevier: Amsterdam; 2021: 65–88.
7. Yonker LM, Boucau J, Regan J, Choudhary MC, Burns MD, Young N, et al. Virologic features of SARS-CoV-2 infection in children. *J Infect Dis*. 2021; 224(11): 1821–29.
8. Muller CP. Do asymptomatic carriers of SARS-COV-2 transmit the virus? *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 4: 100082.
9. Jackson WM, Price JC, Eisler L, Sun LS, Lee JJ. COVID-19 in Pediatric Patients: A Systematic Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022; 34(1): 141–47.
10. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin BL, Lee EJ, Kim BN et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr*. 2021;175(1):73–80.
11. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston D, Li M, et al. Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant is Associated with Higher Infectious Virus Loads Compared to the Alpha Variant in both Unvaccinated and Vaccinated Individuals. *Clin Infect Dis*. 2021: ciab986.



12. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58(1):39–45.
13. Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Fecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2 In Children: is it Time to Change Our Approach? *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7): e133–e134.
14. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(9): e249–e256.
15. Davies NG, Klepac P, Liu Y. et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020; 26: 1205–11.
16. Park YJ, Choe YJ, Park O. et al. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg. Infect. Dis*. 2020; 26(10): 2465–68.
17. Fontanet A, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Besombes C, Jolly N, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study in an area of high transmission, France, January to April 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26(15).
18. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, Cayam R, Miskin I. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(29): 2001352.
19. Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, Michelle S, Kevin BA, Michael W, et al. Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr*. 2021;175(11):1151–58.
20. Silverberg SL, Zhang BY, Li SNJ, Burgert C, Shulha HP, Kitchin V, et al. Child transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2022; 22(1): 172.
21. Koronavirus.hr. 2022. [Internet] [pristupljeno: 31. srpnja 2022.] Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/podaci/489>
22. Deville JG, Song E, Ouellette C. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. 2022. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>
23. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021; 35: 20587384211048026.
24. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immune response to SARS-CoV-2 in children: A review of the current knowledge. *Pediatr Investig*. 2021; 5(3): 217–28.

25. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity*. 2022; 55(2): 201–9.
26. Warner S, Richter A, Stamataki Z, Kelly D. Understanding COVID-19: are children the key? *BMJ Paediatr Open*. 2021; 5(1): e001063.
27. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*. 2020; 87(7): 537–46.
28. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021; 184(7): 1671–92.
29. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1): 45.
30. Roglić S, Stemberger Marić L. Infekcija SARS-CoV-2 (COVID-19) u djece. *Paediatr Croat*. 2020; 64: 94–100.
31. Su CM, Wang L, Yoo D. Activation of NF- $\kappa$ B and induction of proinflammatory cytokine expressions mediated by ORF7a protein of SARS-CoV-2. *Sci Rep*. 2021; 11: 13464.
32. Holt PG, Mok D, Panda D, Renn L, Fabozzi G, deKlerk NH, et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(3): 1176–82.e5.
33. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021; 6(9): e148694
34. Yoshida M, Worlock KB, Huang N, Butler CR, Kumasaka N, Mamanova L, et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature*. 2022; 602: 321–27.
35. Blekić M, Miškić B, Kljaić Bukvić B. COVID–19 i djeca. *Liječ Vjesn*. 2020; 142(3-4): 64–74.
36. Chou J, Thomas PG, Randolph AG. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Immunol*. 2022; 23: 177–85.
37. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep*. 2021; 9(4): 83–92.
38. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021; 6(57): eabf7570.
39. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183(4): 982–995.e14.

40. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med.* 2020; 28: 1050–62.
41. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med.* 2021; 27(3): 454–62.
42. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4): 968–981.e7.
43. Troisi J, Venutolo G, Pujolassos Tanyà M, Delli Carri M, Landolfi A, Fasano A. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? *World J Gastroenterol.* 2021; 27(14): 1406–18.
44. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics.* 2022; 149(4): e2021055765.
45. Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2022; 37(5): e35.
46. Pousa PA, Mendonça TSC, Oliveira EA, Simões-E-Silva AC. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97(2): 116–39.
47. Staico MF, Zaffanello M, Di Pietro G, Fanos V, Marcialis MA. The kidney in COVID-19: protagonist or figurant? *Panminerva Med.* 2020 doi: 10.23736/S0031-0808.20.03965-8.
48. Pei-Ni J, John A, Oster ME, Allen K, Tremoulet AH, Saarel EV, et al. SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 145(9): e1037–e1052
49. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(35): 1228–32.
50. Capucho ACMDV, Resende PLS, Mascarenhas DA, Silva CLMRD, Sawamura KSS, Menezes CDRB, et al. Cardiac manifestations in pediatric COVID-19. *Clinics (Sao Paulo).* 2021; 76: e3001.

51. Stevanović V, Ljubas D, Kniewald H, Krmek N, Marić LS, Roglić S, Tešović G. Mobitz Type I as the Initial Presentation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41(4):e185.
52. Aguilera-Alonso D, Murias S, Martínez-de-Azagra Garde A, Soriano-Arandes A, Pareja M, Otheo E, et al. Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. *Arch Dis Child.* 2021; 106(11): 1129–32.
53. CDC. COVID Dana Tracker, Pediatric Data. 2022. [Internet] [pristupljeno: 30. srpnja 2022.] Dostupno na: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
54. Stemberger Marić L, Kniewald H. Multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) u djece. *Liječ Vjesn.* 2022; 144(Suppl 1): 149–152.
55. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41(4): 315-323.
56. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. 2022. UpToDate. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?topicRef=127488&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?topicRef=127488&source=see_link)
57. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health.* 2021;14(4):484–94.
58. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. [Internet] [pristupljeno: 3. kolovoza 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
59. WHO. 2021. Living guidance for clinical management of COVID-19. [Internet] [pristupljeno: 3. kolovoza 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
60. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 3: od 21. listopada 2021. [Internet] [pristupljeno: 3. kolovoza 2022.] Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/smjernice-za-lijecenje-obiljelih-od-covid-19/805>

61. Fujita-Rohwerder N, Beckmann L, Zens Y, Verma A. Diagnostic accuracy of rapid point-of-care tests for diagnosis of current SARS-CoV-2 infections in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2022: bmjebm-2021-111828.
62. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2027–34.
63. Bohn MK, Hall A, Wilson S, Taher J, Sepiashvili L, Adeli K. Pediatric evaluation of clinical specificity and sensitivity of SARS-CoV-2 IgG and IgM serology assays. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(6): e235–e237.
64. Deville JG, Song E, Ouellette C. COVID-19: Management in children. 2022. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children#H4176123957>
65. AAP. Management Strategies in Children and Adolescents with Mild to Moderate COVID-19. 2022. [Internet] [pristupljeno: 5. kolovoza 2022.] Dostupno na: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>
66. Zhu F, Ang JY. COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2022; 24(4): 51–62.
67. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 653–61.
68. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384(6): 497–511.
69. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386(4): 305–15.
70. AAP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. 2022. [Internet] [pristupljeno: 5. kolovoza 2022.]. Dostupno na: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
71. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2022; 10(1): 1–10.
72. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, Fukui N, DeGuzman JL, Openshaw J, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2

- Infection — California, February–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71: 212–16.
73. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al. Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA.* 2020; 324(9): 859–70.
  74. Paiva ED, Silva LRD, Machado MED, Aguiar RCB, Garcia KRDS, Acioly PGM. Child behavior during the social distancing in the COVID-19 pandemic. *Rev Bras Enferm.* 2021; 74Suppl 1(Suppl 1): e20200762.
  75. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Procijepljenost u RH. 2022. [Internet] [pristupljeno: 5. kolovoza 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/procijepljenost/#nuts-razine---dobne-skupine>
  76. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022; 386(1): 35–46.
  77. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022; 386(21): 2011–23.
  78. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5-11 Years - United States, November 3-December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(5152):1755–60.
  79. Puchalski M, Kamińska H, Bartoszek M, Brzewski M, Werner B. COVID-19-Vaccination-Induced Myocarditis in Teenagers: Case Series with Further Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar; 19(6): 3456.
  80. Göktuğ A, Güngör A, Öz FN, Akelma Z, Güneylüoğlu MM, Yaradılmış RM, et al. Evaluation of Epidemiological, Demographic, Clinical Characteristics and Laboratory Findings of COVID-19 in the Pediatric Emergency Department. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(4): fmab066.
  81. HZJZ. Izvješće COVID-19. 2022. [Internet] [pristupljeno: 5. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>
  82. Popis stanovništva 2021. 2022 [Internet] [pristupljeno: 5. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://popis2021.hr>
  83. Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, Cantillano EM, Dallefeld S, Dominguez-Rojas J, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 12: 100272.

84. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One*. 2021; 16(1): e0246326.
85. Marks KJ, Whitaker m, Agathis NT, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 2020 – February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71: 429–36.
86. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022; 399(10332): 1303–12.
87. Yılmaz Çelebi M, Kıymet E, Böncüoğlu E, Şahinkaya Ş, Cem E, Düzgöl M, et al. Evaluation of childhood hospitalization rates and degree of severity of SARS-CoV-2 variants, including B.1.1.7 (Alpha), B.1.315/P.1 (Beta/Gamma), and B.1.617.2 (Delta). *J Med Virol*. 2022; 94(5): 2050–54.
88. ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 653–61.
89. CONFIDENCE and COVID-19 Italian Pediatric Study Networks. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(8):1315–23.
90. Farrar DS, Drouin O, Hepburn CM, Baerg K, Chan K, Cyr C, Donner EJ. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020–May 2021. *Lancet Reg Health Am*. 2020; 15: 1–13.
91. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, Jacobson K. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 103:246–56.
92. Assaker R, Colas AE, Julien-Marsollier F, Bruneau B, Marsac L, Greff B, Tri N, Fait C, Brasher C, Dahmani S. Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2020; 125(3):e330–e332.
93. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Feb 16;106(5):440–48.

94. Aljomah L, Almedlej S, Baarmah D, Altwaijri W, Alrumayyan A, Alrifai MT, Almuqbil M, Alshalaan M. Pediatrics COVID-19 and neurological manifestations: Single tertiary centre experience. *eNeurologicalSci*. 2021; 24: 100355.
95. Iijima H, Kubota M, Ogimi C. Clinical Characteristics of Pediatric Patients With COVID-19 between Omicron era vs. Pre-Omicron era. *J Infect Chemother*. 2022: S1341-321X(22)00213-6.
96. Krajcar N, Stemberger Marić L, Šurina A, Kurečić Filipović S, Trkulja V, Roglić S, Tešović G. Epidemiological and clinical features of Croatian children and adolescents with a PCR-confirmed coronavirus disease 2019: differences between the first and second epidemic wave. *Croat Med J*. 2020 Dec 31;61(6):491–500.
97. Ben-Tov A, Lotan R, Gazit S, Chodick G, Perez G, Mizrahi-Reuveni M, Patalon T. Dynamics in COVID-19 symptoms during different waves of the pandemic among children infected with SARS-CoV-2 in the ambulatory setting. *Eur J Pediatr*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04531-7>
98. Alteri C, Scutari R, Costabile V, Colagrossi L, Yu La Rosa K, Agolini E, et al. Epidemiological characterization of SARS-CoV-2 variants in children over the four COVID-19 waves and correlation with clinical presentation. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 10194. Erratum in: *Sci Rep*. 2022; 12(1): 12814.
99. Chua GT, Wong JSC, Lam I, Ho PPK, Chan WH, Yau FYS, et al. Clinical Characteristics and Transmission of COVID-19 in Children and Youths During 3 Waves of Outbreaks in Hong Kong. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(5): e218824.
100. Aguilera-Alonso D, Epalza C, Sanz-Santaeufemia FJ, Grasa C, Villanueva-Medina S, Melendo Pérez S, et al. Antibiotic Prescribing in Children Hospitalized With COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Spain: Prevalence, Trends, and Associated Factors. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022; 11(5): 225–28.
101. CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334–46.
102. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 669–77.
103. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem



Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. JAMA. 2021; 325(11): 1074–87.

104. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. J Pediatr. 2020; 224:24–9.

## **10. POPIS SLIKA, TABLICA I GRAFIKONA**

### **Popis slika**

Slika 1. – Raspodjela po spolu kroz promatrani period

Slika 2. – Epidemijski valovi i njima pripadajuće incidencije COVID-19 slučajeva

Slika 3. – Raspodjela pacijenata po dobnim skupinama kroz promatrani period

### **Popis tablica**

Tablica 1. – Kriteriji za dijagnozu MIS-C prema CDC-u i SZO

Tablica 2. – Težina COVID-19 bolesti

Tablica 3. – Demografske osobitosti pacijenata iz istraživanja

Tablica 4. – Karakteristike ispitanika s obzirom na epidemijski val

Tablica 5. – Pojavnost simptoma između izvanbolnički i bolnički liječenih pacijenata

Tablica 6. – Učestalost pojedinih simptoma s obzirom na dobnu skupinu svih pacijenata

Tablica 7. – Učestalost pojedinih simptoma s obzirom na epidemijski val među svim pacijentima

Tablica 8. – Težina bolesti prema odgovarajućem epidemijskom valu svih pacijenata

Tablica 9. – Učestalost težine bolesti među dobnim skupinama svih ispitanika i hospitaliziranih ispitanika samo s COVID-19

Tablica 10. – Težina bolesti i trajanje hospitalizacije između skupina COVID-19 oboljelih

Tablica 11. – Duljina hospitalizacije s obzirom na epidemijski val

Tablica 12. – Težina kliničke slike i trajanje hospitalizacije između zdravih i ispitanika s komorbiditetima

Tablica 13. – Liječenje djece koja su imali COVID-19, COVID-19 uz koinfekciju i MIS-C

Tablica 14. – Simptomi u oboljelih od MIS-C

## ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10. veljače 1998. godine u Zagrebu gdje sam završio osnovnu školu i V. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilista u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2016/17. U akademskoj godini 2018./19. nagrađen sam Stipendijom Grada Zagreba za izvrsnost koju primam tijekom cijelog studija.

Tijekom četvrte godine studija demonstrator sam na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju te Katedri za patofiziologiju. Sudjelovao sam u radu studentske udruge CROMSIC, kao asistent u Odboru za ljudska prava te kao edukator u The TALK projektu edukacije o spolnom i reproduktivnom zdravlju koje se provodilo na razini Hrvatske, u obliku održavanja radionica za učenike srednjih škola. Tijekom rada u studentskoj udruzi imao sam priliku organizirati predavanja, raditi sa stručnjacima i osobama pripadnicima društveno osjetljivih skupina te educirati kolege, buduće liječnike. Tijekom akademske godine 2019./20. volontirao sam u pozivnom centru za praćenje kontakata te na cijepljivoj stanici u Školi narodnog zdravlja dr. Andrija Štampar. Tijekom fakultetskog obrazovanja sudjelovao sam na dvama kongresima. Na 13. Kongresu nastavnika obiteljske medicine u organizaciji DNOOM-a sudjelovao sam kao koautor izlagajući rad *Procjena rizika nastajanja kardiovaskularnih događaja u oboljelih od šećerne bolesti* (Lipovac K, Ljubas D) te poster na temu *Poznavanje alata za procjenu kardiovaskularnog rizika u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 (DM2) među studentima medicine* (Lipovac K, Ljubas D). Na 10. jadranskom i 7. hrvatskom kongresu farmakoekonomike prezentirao sam rad *Differences in pandemic mitigation measures adherence among youth in Croatia* (Ljubas D, Likić R). Uz to sam koautor triju znanstvenih publikacija: Stevanović V, Ljubas D, Kniewald H, Krmek N, Marić LS, Roglić S, Tešović G. Mobitz Type I as the Initial Presentation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41(4):e185.; Sambolic T, Ljubas D, Jovanovic I, Habek M. Superficial abdominal reflexes. *Pract Neurol.* 2021; 21(6):541–42.; Ljubas D, Lalovac M, Vince A, Papic N. Brucellosis, a forgotten cause of hepatitis in travellers. *J Travel Med.* 2021; 28(3): taaa218.

Tijekom studija sudjelovao sam kao pružatelj prve pomoći na Knock Out Snow festivalu u Les Orresu i Sarajevu (CroMedic), radio antigenska testiranja (Vaš Pregled) te sudjelujem u kreiranju medicinsko-edukativnog sadržaja Poliklinike Mazalin, poliklinike za žensko zdravlje.

Tijekom rujna 2022. godine boravio sam na studentskoj razmjeni u Kielu, Njemačka, na odjelu ortopedije u Lubinus poliklinici.

Služim se engleskim (C1 razina i položeni TOEFL ispit), njemačkim (B1.2) i francuskim jezikom (A2.1). U 2022. godini položio sam Tečaj naprednih mjera održavanja djece i novorođenčadi (EPALS).

U slobodno vrijeme družim se s prijateljima, volim pročitati dobru knjigu, bavim se sportom, i putovati kada se za to ukaže prilika. U životu me zanima svašta, a profesionalno infektologija i pedijatrija.