



UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Andreja A. Prijić

**Ispitivanje specifičnosti
kovid-19 infekcije kod dece
i uticaja bolesti na kvalitet života**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2023



UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Andreja A. Prijić

**Examining the properties
of COVID-19 in children and
impact of the disease on the quality of life**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2023

**MENTOR I ČLANOVI KOMISIJE
ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE**

Mentor:

Prof. dr Nataša Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Dragana Vujić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za zdravstvenu zaštitu majku i deteta Srbije
2. Doc. dr Tatjana Gazibara, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju
3. Prof. dr Nataša Rančić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Mesto i datum odbrane: Beograd, 2023. godine

ZAHVALNICA

Za izradu doktorske disertacije dugujem zahvalnost:

Mentorki, profesorki Nataši Maksimović, za ukazano poverenje, prijateljsku podršku i savete;

Profesorki Aniti Grgurević, za nesebičnu volju i energiju uloženu u moje akademsko usmerenje;

Prijateljima na strpljenju;

Suprugovim roditeljima na razumevanju;

Mojim roditeljima na životnom uzoru, bezrezervnoj podršci i ljubavi;

Sergeju, na putu kojim me je vodio, viziji i istrajnoj motivaciji;

Sari i Nađi, na snazi koju su mi dale i bezgraničnoj ljubavi.

ZAHVALNICA

(koautorima radova, koji su publikovani kao rezultat istraživanja doktorske teze)

Nataši Maksimović - za kreiranje koncepta teze i strateški doprinos u strukturi istraživanja

Tanji Gazibari – za koncipiranje metodologije naučnog rada

Sergeju Prijiću – za superviziju učinjenog istraživanja

Stefanu Mandiću-Rajčeviću – za analizu dobijenih podataka

Veliko hvala!

SAŽETAK

Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života

UVOD: Kovid-19 je bolest uzrokovana SARS-CoV-2, a koja je prvi put registrovana decembra 2019. godine u Kini. Svetska zdravstvena organizacija je februara 2020. godine proglasila pandemiju kovid-19. Deca ređe obolevaju od kovid-19 u odnosu na odrasle, uglavnom se inficiraju kapljičnim putem u domaćinstvu od članova porodice, imaju blažu kliničku sliku i bolju prognozu bolesti. Neselektivna upotreba antimikrobnih lekova u lečenju obolele dece predstavljala je jedan od glavnih problema tokom pandemije. S obzirom na to da je kovid-19 infekcija pretnja svetskih razmera, pored uticaja na zdravstveno stanje, uočen je i uticaj na kvalitet života obolele dece.

CILJ: Ciljevi istraživanja bili su: ispitati demografske karakteristike dece obolele od kovida-19, kao i prisustvo prethodnih hroničnih oboljenja; proceniti karakter i stepen težine kliničkih simptoma i znakova kovida-19 kod dece u različitim uzrasnim grupama; ispitati stepen zasićenosti hemoglobina kiseonikom, laboratorijske karakteristike, radiografski nalaz i kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša kod dece sa infekcijom SARS-CoV-2; proceniti terapijske protokole i prediktore za primenu i dužinu trajanja antimikrobne terapije; proceniti kvalitet života dece dve godine nakon preležane infekcije SARS-CoV-2.

METOD: Prospektivna kohortna studija je sprovedena u Kliničko-bolničkom centru „Dr D. Mišović – Dedinje“, nacionalnom centru za lečenje dece obolole od kovida-19. Prvo je sprovedena studija preseka, u okviru koje su regrutovani ispitanici za longitudinalno praćenje. Istraživanje je uključilo svu decu sa dokazanom infekcijom SARS-CoV-2 (N = 127), koja su hospitalizovana u periodu od 6. marta do 31. maja 2020. godine (prvi talas pandemije u Srbiji). Demografski, klinički i laboratorijski podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Dve godine nakon preležane infekcije, procenjivan je kvalitet života kod 81 deteta pomoću KINDL upitnika.

REZULTATI: Prosečan uzrast ispitanika je bio $7,9 \pm 5,5$ godina. Većina (95%) dece je imala kontakt sa kovid-19 pozitivnim ukućanima. Najčešći simptomi i znaci kod dece obolele od kovida-19 bili su: povišena telesna temperatura (45,7%), tahikardija (29,1%) i kašalj (26,8%). Zapaljenje pluća je registrovano kod 1/4 ispitanika, neutropenija i limfocitoza kod više od polovine ispitanika, povišene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) (> 10 mg/L) kod 4%, a parametri oštećenja jetre kod 20% obolelih. Antimikrobna terapija je primenjivana kod 47,2% ispitanika, a najveći broj dece je primao azitromicin (37,8%) i ceftriakson (22,8%). Najvažniji prediktori upotrebe antimikrobnih lekova bili su povišena telesna temperatura (UO 4,32; 95% CI: 1,77, 10,56; $p = 0,001$) i radiografski nalaz zapaljenja pluća (UO 7,42; 95% CI: 2,52, 21,83; $p = 0,001$). Sva deca sa aktivnom hroničnom bolešću (N = 4) su imala pneumoniju sa potrebom za antimikrobnim lekovima, od čega je dvoje dece je bilo na terapiji dodatnim kiseonikom, a kod jednog ispitanika sa varijantom *Guillan-Barré* sindroma bila je potrebna primena mehaničke ventilacije. Prediktori upotrebe većeg broja antimikrobnih lekova kod dece uzrasta 1–5 godina bili su muški pol (B = -0,65; 95% CI: -1,17, -0,13; $p = 0,018$), odsustvo kovida-19 u porodici (B = -1,38, 95% CI: -2,43, -0,34; $p = 0,011$), povišena koncentracija CRP-a (B = 0,12; 95% CI: 0,07, 0,17; $p = 0,001$) i radiografski verifikovana pneumonija (B = 0,81; 95% CI: 0,34, 1,29; $p = 0,002$). Navedene varijable i febrilnost na prijemu (B = 3,20; 95% CI: 1,03, 5,37; $p = 0,006$), bili su značajni prediktori dužeg trajanja antimikrobnog lečenja. Prediktori upotrebe većeg broja antimikrobnih lekova kod dece uzrasta 5–17 godina bili su ženski pol (B = 0,52; 95% CI: 0,08, 0,97; $p = 0,021$), povišena telesna temperatura (B = 0,43; 95% CI: 0,07, 0,79; $p = 0,018$), povišene vrednosti CRP-a na prijemu (B = 0,04; 95%CI: 0,01,

0,06; $p = 0,006$), radiografski verifikovano zapaljenje pluća ($B = 0,91$; 95% CI: 0,53, 1,29; $p = 0,001$), hiperemija ždrela ($B = 1,37$; 95% CI: 0,61, 2,13; $p = 0,001$) i odsustvo rinoreje ($B = -1,27$; 95% CI -2,47, -0,08; $p = 0,037$); navedene varijable, izuzev odsustva rinoreje, bile su značajni prediktori dužeg trajanja antimikrobnog lečenja kod dece uzrasta 5–17 godina.

Nakon dve godine, ukupni skor kvaliteta života meren KINDL upitnicima iznosio je $79,1\% \pm 13,1\%$. Skor emotivnog blagostanja je kod devojčica bio značajno viši u odnosu na dečake ($p = 0,013$), ukupni skor kvaliteta života je bio veći kod dece koja nisu imala srodnike prvog stepena ($p = 0,061$), dok su deca sa hroničnim oboljenjem imala lošiji skor u pogledu emotivnog blagostanja ($p = 0,002$), samopouzdanja ($p = 0,020$), prijateljskih odnosa ($p = 0,002$), odnosa u vrtiću ili školi ($p = 0,005$), kao i u pogledu ukupnog skora kvaliteta života ($p = 0,001$). Ukupan skor kvaliteta života bio je najviši u grupi najmlađe dece uzrasta 4–6 godina ($89,9\% \pm 4,0\%$), u uzrasnoj grupi 7–13 godina iznosio je $79,9\% \pm 13,5\%$, dok su najniže vrednosti zabeležene kod najstarijih ispitanika uzrasta 14–17 godina ($72,7\% \pm 12,3\%$) ($p = 0,001$). Najviši zabeleženi skor u svim uzrasnim grupama registrovan je vezano za pitanja o prijateljskim odnosima, a najniži skor vezano za odnose u školi/vrtiću. Prema rezultatima linearne regresione analize, viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem ($p = 0,023$), sa nižim samopouzdanjem ($p = 0,054$) i sa lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,029$) kod svih 81 ispitanika. U grupi dece uzrasta 4–6 godina, devojčice su imale bolje odnose sa prijateljima ($p = 0,017$) i bolje odnose u vrtiću ($p = 0,007$); zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim emocionalnim blagostanjem ($p = 0,023$), boljim odnosima sa prijateljima ($p = 0,032$) i boljim odnosima u vrtiću ($p = 0,010$). U grupi dece uzrasta 7–13 godina, devojčice su ostvarile više skorove u pogledu emocionalnog blagostanja ($p = 0,050$); febrilnost je bila povezana sa lošijim samopouzdanjem ($p = 0,001$), lošijim porodičnim odnosima ($p = 0,042$), lošijim odnosima u vrtiću i školi ($p = 0,029$) i lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,001$); više koncentracije CRP-a su bile povezane sa lošijim samopouzdanjem ($p = 0,001$) i lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,001$). U grupi dece uzrasta 14–17 godina ($N = 37$), zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim prijateljskim odnosima ($p = 0,050$); viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem ($p = 0,030$).

ZAKLJUČAK: Naučni doprinos ove doktorske disertacije se odnosi na rezultate sveobuhvatne evaluacije sociopediemioloških karakteristika, kliničkog ispoljavanja i primenjenog lečenja SARS-CoV-2 infekcije kod dece u prvom talasu pandemije kovid-19, kao i na parametre kvaliteta života ispitanika i uticaja kovida-19 na kvalitet života dve godine nakon preležane infekcije. Većina pedijatrijskih bolesnika je imala prethodni kontakt sa SARS-COV-2 pozitivnim ukućanima. Velika većina obolelih (76%) je imala blagu kliničku sliku kovida-19, dok je umereno teško kliničko ispoljavanje sa registrovanom pneumonijom imalo 24% ispitanika. Oko polovine ispitanika je dobijalo antibiotike, a najznačajniji prediktori upotrebe antimikrobnih lekova bili su febrilnost i zapaljenje pluća. Nakon dve godine praćenja, pokazano je da kovid-19 nije značajno uticao na kvalitet života ispitanika. Istraživanje ovakvog tipa, prema našim saznanjima, do sada nije urađeno u našoj zemlji, niti u svetu.

Ključne reči: kovid-19, SARS-COV-2, koronavirus, klinička slika, antiobiotski tretman, kvalitet života

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj

ABSTRACT

Examining the properties of COVID-19 in children and impact of the disease on the quality of life

BACKGROUND: COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2, registered in December 2019 in China for the first time. In February 2020, the World Health Organization declared the COVID-19 pandemic. Compared to adults, children get affected less often, they are mostly infected from family members, have milder clinical manifestations and better prognosis. Misuse of antibiotics to treat children with COVID-19 is one of the major issues during the pandemic. Because COVID-19 poses a global threat to health of children, their quality of life may be affected as well.

OBJECTIVES: The objectives of the research were: to examine the demographic characteristics of children with COVID-19, as well as the presence of previous chronic diseases; to evaluate clinical manifestations of COVID-19 in children in different age groups; to examine oxygen saturation level, laboratory characteristics, radiographic and computed tomography findings in children with SARS-CoV-2 infection; to investigate therapeutic protocols and predictors for the antibiotic treatment; to evaluate the quality of life in children two years after the recovery from SARS-CoV-2 infection.

METHODS: A prospective cohort study was conducted at the Clinical Centre "Dr. D. Mišović – Dedinje", a national centre for COVID-19 treatment in children. First, a cross-sectional study was conducted when participants were recruited for the longitudinal follow-up. The research included all children with proven SARS-CoV-2 infection (N = 127), who were hospitalized in the period from March 6 to May 31, 2020 (the first wave of the pandemic in Serbia). Demographic, clinical and laboratory data were collected from medical records. The quality of life of 81 children was assessed, using the KINDL questionnaire, two years after the recovery from the infection.

RESULTS: The average age of the patients was 7.9 ± 5.5 years. Most children (95%) had contact with COVID-19 positive family members. The most common manifestations in paediatric patients with COVID-19 were fever (45.7%), tachycardia (29.1%) and cough (26.8%). Pneumonia was registered in 1/4 of the subjects, neutropenia and lymphocytosis in more than one-half, elevated C-reactive protein (CRP) concentration (> 10 mg/L) in 4%, and liver injury parameters in 20% of patients. Antibiotics were used in 47.2% of participants, mostly azithromycin (37.8%) and ceftriaxone (22.8%). The most important predictors of the antibiotic administration were fever (OR 4.32; 95% CI: 1.77, 10.56; $p = 0.001$) and radiographic findings of pneumonia (OR 7.42; 95% CI: 2.52, 21.83; $p = 0.001$). All patients with active chronic disease (N = 4) had pneumonia treated with antibiotics, two children were on supplemental oxygen therapy, and one with a variant Guillain-Barré syndrome required mechanical ventilation. Predictors of the administration of a higher number of antibiotics in children aged 1–5 years were: being a boy (B = -0.65; 95% CI: -1.17, -0.13; $p = 0.018$), absence of COVID-19 in the family (B = -1.38, 95% CI: -2.43, -0.34; $p = 0.011$), higher CRP concentration (B = 0.12; 95% CI: 0.07, 0.17; $p = 0.001$) and radiographically verified pneumonia (B = 0.81; 95% CI: 0.34, 1.29; $p = 0.002$). These parameters, along with fever (B = 3.20; 95% CI: 1.03, 5.37; $p = 0.006$), were associated with a longer duration of the antibiotic treatment. Predictors of the administration of a higher number of antibiotics in children aged 5–17 years were: being a girl (B = 0.52; 95% CI: 0.08, 0.97; $p = 0.021$), fever (B = 0, 43; 95% CI: 0.07, 0.79; $p = 0.018$), higher CRP concentration (B = 0.04; 95% CI: 0.01, 0.06; $p = 0.006$), radiographically verified pneumonia (B = 0.91; 95% CI: 0.53, 1.29; $p = 0.001$), pharyngeal hyperemia (B = 1.37; 95% CI: 0.61, 2.13; $p = 0.001$) and absence of rhinorrhea (B = -1.27; 95%

CI -2.47, -0.08; $p = 0.037$). These variables, excluding the absence of rhinorrhea, were associated with a longer duration of antibiotic treatment.

After two years, quality of life scores were obtained in the following domains: physical well-being ($75.5\% \pm 21.6\%$), emotional well-being ($76.9\% \pm 18.0\%$), self-esteem ($80.2\% \pm 22.7\%$), family ($81.9\% \pm 16.3\%$), friends ($87.9\% \pm 15.7\%$), and functioning in kindergarten/school ($71.4\% \pm 20.2\%$). The total quality-of-life score was $79.1\% \pm 13.1\%$. The score of emotional well-being was significantly higher in girls compared to boys ($p = 0.013$), the total score of quality of life was higher in children who had no first-degree relatives ($p = 0.061$), while children with chronic diseases had a worse score in terms of emotional well-being ($p = 0.002$), self-esteem ($p = 0.020$), friendships ($p = 0.002$), relationships in kindergarten or school ($p = 0.005$), as well as in terms of the overall quality-of-life score ($p = 0.001$). The overall quality-of-life score was the highest in the group of the youngest children aged 4–6 years ($89.9\% \pm 4.0\%$), the values in the age group 7–13 years were $79.9\% \pm 13.5\%$, while the lowest values were registered in the oldest participants aged 14–17 years old ($72.7\% \pm 12.3\%$) ($p = 0.001$). In all age groups, the highest score was registered in the domain friendship, and the lowest in the domain relationships in kindergarten/school. Linear regression analysis of all 81 children has shown that a higher CRP concentrations were associated with a worse physical well-being score ($p = 0.023$), lower self-esteem ($p = 0.054$) and worse overall quality of life ($p = 0.029$). In the group of children aged 4–6 years, girls had better relationships with friends ($p = 0.017$) and better relationships in kindergarten ($p = 0.007$); pneumonia was associated with poorer emotional well-being ($p = 0.023$), better relationships with friends ($p = 0.032$), and better relationships in kindergarten ($p = 0.010$). In the group aged 7–13 years, girls achieved higher scores in terms of emotional well-being ($p = 0.050$); fever was associated with worse self-esteem ($p = 0.001$), worse family relationships ($p = 0.042$), worse relationships in kindergarten and school ($p = 0.029$) and worse overall quality of life ($p = 0.001$); higher CRP values were associated with worse self-esteem ($p = 0.001$) and worse overall quality of life ($p = 0.001$). In the group aged 14–17 years ($N = 37$), pneumonia was associated with worse friendships ($p = 0.050$); higher CRP concentration was associated with worse physical well-being ($p = 0.030$).

CONCLUSION: The scientific contribution of this doctoral dissertation includes the results of a comprehensive evaluation of socio-epidemiological characteristics, clinical manifestations and applied treatment of SARS-CoV-2 infection in children in the first wave of the COVID-19 pandemic, as well as parameters of the quality of life and the impact of COVID-19 on the quality of life two years after the disease. The majority of paediatric patients had previous contact with SARS-CoV-2 positive family members. The vast majority of patients (76%) had a mild clinical manifestation of COVID-19, while 24% of subjects had a moderately severe disease with registered pneumonia. About half of the subjects received antibiotics, and the most significant parameters that predicted the use of antibiotic treatment were fever and pneumonia. After two years of follow-up, it was shown that COVID-19 did not significantly affect the quality of life of the participants. To the best of our knowledge, similar studies have not been performed thus far neither in our country, nor worldwide.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, clinical presentation, antibiotic treatment, quality of life

Science topic: Medicine

Close scientific topic: Epidemiology

UDK number

SADRŽAJ

1.	Uvod	1
	1.1. Epidemiološke karakteristike kovid-19	1
	1.2. Epidemija kovid-19 u Srbiji	2
	1.3. Struktura virusa	4
	1.4. Patofiziološke karakteristike	5
	1.5. Klinička slika	6
	1.6. Dijagnoza	7
	1.7. Lečenje	11
	1.8. Vakcinacija	11
	1.9. Kvalitet života povezan sa zdravljem	13
	1.10. Kvalitet života osoba sa infekcijom kovid-19	15
2.	Ciljevi istraživanja	16
3.	Materijal i metode	17
	3.1. Tip studije	17
	3.2. Mesto i period istraživanja	17
	3.3. Etičko odobrenje	17
	3.4. Selekcija ispitanika	17
	3.5. Instrumenti merenja	18
	3.5.1. KINDL upitnici	19
	3.6. Statistička analiza	20
4.	Rezultati	22
	4.1. Demografske karakteristike ispitanika	22
	4.2. Distribucija prema vremenu hospitalizacije	23
	4.3. Distribucija prema mestu stanovanja	23
	4.4. Kliničke karakteristike ispitanika	24
	4.5. Laboratorijski parametri	26
	4.6. Lečenje	29
	4.7. Kvalitet života povezan sa zdravljem nakon 2 godine praćenja	35
	4.7.1. Prediktori kvaliteta života	41
	4.7.2. Prediktori kvaliteta života prema uzrasnim grupama	45
5.	Diskusija	62
6.	Zaključak	72
7.	Literatura	74

1. UVOD

Kovid-19 je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Februara 2020. godine Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je proglasila pandemiju oboljenja kovid-19, što je predstavljalo izazov za savremenu medicinu, s obzirom na to da se radilo o novoj bolesti koja je ubrzo postala pretnja od međunarodnog značaja. Pandemija je uzrokovala zdravstvenu krizu širom sveta, sa razornim posledicama po ljude, socio-psihološke odnose u društvu i globalnu ekonomiju (1). Prva osoba sa kovidom-19 u Srbiji je identifikovana 6. marta 2020. godine. Tokom epidemije u našoj zemlji, Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“, odlukom Ministarstva zdravlja, postala je referentna republička ustanova za obolele od kovid-19 u pedijatrijskom uzrastu.

Kovid-19 je visoko kontagiozna virusna infekcija. Smatra se da je SARS-CoV-2 „patogen koji se javlja jednom u veku“, imajući u vidu relativno malu smrtnost i veliku kontagioznost. Naime, letalitet od kovid-19 je < 1%, što je manje od smrtnosti kod „klasičnog“ gripa. Poređenja radi, smrtnost tokom pandemije gripa iz 1857. godine je bila 0,6%, a tokom pandemije španskog gripa iz 1918. godine 2% (ukupno 50 miliona ljudi širom sveta). Do 31. maja 2022. godine, prijavljeno je 6,9 miliona umrlih od kovid-19. Međutim, stvarni letalitet od i dalje nije predvidiv u potpunosti. S druge strane, visoka eksponencijalna stopa prenošenja ove bolesti ukazuje da je kovid-19 kontagiozniji u odnosu na druge viruse koji su uzrokovali pandemije (1).

1.1. Epidemiološke karakteristike kovid-19

Nova respiratorna infekcija, naknadno nazvana kovid-19, registrovana je u decembru 2019. godine u Vuhanu (provincija Hubej, Kina) kod pacijenata sa nespecifičnim radiografskim nalazom.

Poreklo novonastale bolesti kovid-19 u početku je bilo kontroverzno. Međutim, Vorobei i saradnici su prikupili dokaze o prvobitnoj pojavi transmisije na pijaci divljih životinja i morskih plodova u Vuhanu, gde su nađeni uzorci pozitivni na SARS-COV-2 virus (2). Pekar i saradnici su registrovali genomsku raznolikost virusa, koja je obuhvatala dve različite virusne loze (loza A i B), pre februara 2020. godine, što predstavlja rezultat prenošenja virusa sa životinja na ljude na dva odvojena mesta (2, 3). Direktnih dokaza za sada nema, ali svi indirektni dokazi ukazuju da je postojao više od jednog načina prenosa sa životinja na ljude u periodu od novembra do decembra 2019. godine. Kineska vlada je 31. decembra 2019. godine obavestila Svetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) o pojavi teške upale pluća nepoznate etiologije sa sličnim kliničkim znacima i simptomima u Vuhanu. Inicijalne dijagnoze su utvrđene u nekoliko odvojenih bolnica u periodu od 18. do 29. decembra 2019. godine. Prvobitna analiza 41 hospitalizovane osobe sa neidentifikovanom upalom pluća u periodu do 2. januara 2020. godine, pokazala je da je 27 pacijenata (66%) bilo u direktnom kontaktu sa virusom na pijaci divljih životinja i morskih plodova. Za ove prve slučajeve utvrđeno je da su zaraženi novim koronavirusom, koji je nazvan „koronavirus-2 povezan sa teškim akutnim respiratornim sindromom“ (SARS-CoV-2), a bolest je kasnije nazvana koronavirusna bolest 2019 (COVID-19). Prve genetske karakteristike novog virusa otkrivene su 7. januara 2020. godine metatranskriptomskim sekvencioniranjem plućne tečnosti pacijenata iz Vuhana (4), a genom novog koronavirusa objavljen je 10. januara 2020. godine (4). Međutim, zapaženje da je većina ranih slučajeva bila povezana sa pijacom divljih životinja, ne potvrđuje u potpunosti da je pandemija kovid-19 infekcije nastala u Vuhanu.

Dve nedelje nakon otkrivanja genoma virusa SARS-CoV2, objavljeni su prvi dijagnostički testovi za otkrivanje virusa. Stotine miliona pacijenata testirani su na prisustvo

SARS-CoV-2. Testiranje je sprovedeno iz dva razloga. Prvi razlog je bio da se otkriju simptomatski pacijenti, izoluju i započne lečenje. Drugi razlog je bio da se identifikuju asimptomatski pacijenti, izoluju iz populacije i na taj način da se spreči širenje infekcije. Mnoge zemlje su sprovele masovno testiranje i na taj omogućile održavanje javnog zdravlja. Zemlje koje su imale veliki broj testiranih na SARS-CoV-2 mogle su da kontrolišu cirkulaciju virusa u populaciji i na taj način spreče dalje širenje infekcije.

Jedan od prvih sojeva SARS-CoV-2, nazvan varijanta B.1, otkriven je u Italiji, gde je izazvao epidemiju u Lombardiji, a zatim je cirkulisao po Evropi. Ovaj soj virusa izazvao je epidemiju i u Njujorku. Lanac prenosa virusa širom sveta rekonstruisan je praćenjem četiri mutacije u varijanti B.1 SARS-CoV-2. Do avgusta 2021. godine Svetska zdravstvena organizacija je prijavila oko 202 miliona slučajeva, sa skoro 4,3 miliona smrtnih slučajeva i 4 milijarde datih doza vakcina (5). Krajem novembra 2021. godine identifikovan je Omikron soj SARS-CoV-2 u Južnoj Africi i Bocvani. Omikron soj je infektivniji od Delta soja i nije podložan imunološkoj zaštiti, koju pružaju antitela kod vakcinisanih osoba. Omikron je otkriven u više od 90 zemalja i 46 američkih država (6). Od 20. decembra 2021. godine u SAD je registrovano u proseku 1300 smrtnih slučajeva dnevno povezanih sa SARS CoV-2 virusom. Omikron soj je postao dominantan u svetu i sa prisutvom u 73% uzoraka zamenio je Delta soj koji je do tada cirkulisao (6).

Metodama genomske epidemiologije i sekvencioniranjem genoma SARS-COV-2, sa metapodacima kao što su lokacija infekcije, datum i metod uzorkovanja, dobijeni su podaci o replikaciji, transmisiji i mutacijama koje se dešavaju u virusu u zemaljama širom sveta. Metod genomske epidemiologije korišćen je prethodno i za praćenje virusa Ebole i Zika virusa. Hiljade virusnih genoma su sekvencionirani u istraživačkim laboratorijama i deljeni u bazama podataka otvorenog pristupa (EpiCoV-GISAID). Navedeni podaci su bili od značaja u donošenju odluka o regionalnoj blokadi, karantinu i ograničavanju putovanja (4). Raznolikost sojeva, brzo širenje bolesti i nereprezentivno uzorkovanje su doveli do nejasnih zaključaka tokom ranih faza pandemije.

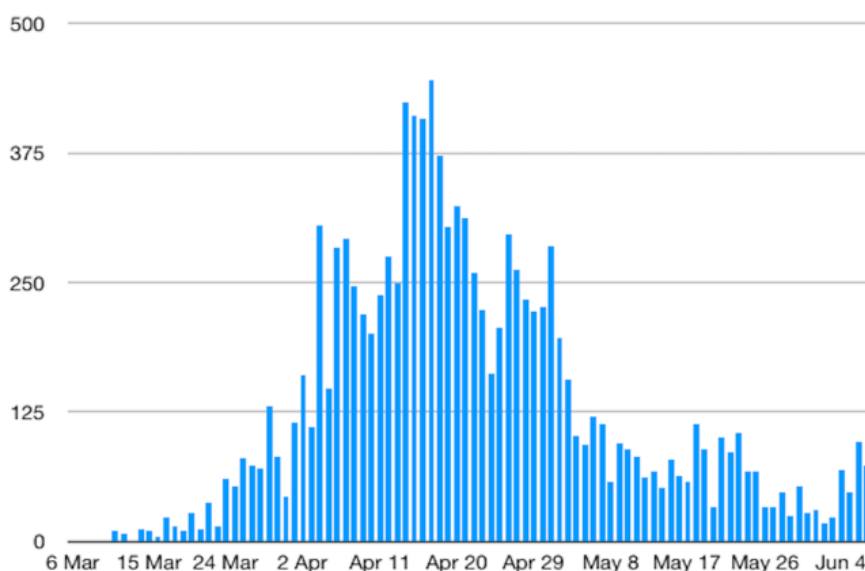
SARS-CoV-2 se lakše širi u populaciji u odnosu na SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) i MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) viruse (7). Jedna osoba inficirana SARS-COV-2 virusom zarazi u proseku još tri osobe (7), što je više od infektivnosti za SARS virus (1,7 - 1,9 osoba) i MERS (< 1 osobe) virusa. Pozitivan antigenski ili PCR test ukazuju na prisustvo infekcije i potrebno je izolovati pacijenta kako bi se sprečilo dalje širenje virusa. Nakon pojave simptoma infektivnost pacijenta postepeno opada. Međutim, i tokom kasnih faza infekcije uzorci iz donjih respiratornih puteva (sputum, bronhoalveolani lavat (BAL), trahealni aspirat) mogu imati visoke titre virusa. Čak i nekoliko nedelja nakon prestanka kliničkih simptoma, moguće je potvrditi prisustvo virusne RNK, ali u ovoj fazi bolesti virus nije sposoban za replikaciju, te se pacijenti smatraju neinfektivnim (4).

Mere za sprečavanje širenja virusa uključivale su pranje ruku, fizičku distancu i izbegavanje masovnih okupljanja. Pandemija je imala uticaj na društveni život, imajući u vidu zatvaranje škola, institucija, smanjenje radnog vremena i rad od kuće. Tokom pandemija kovid -19 uveden je novi način održavanja nastave - digitalno učenje (8).

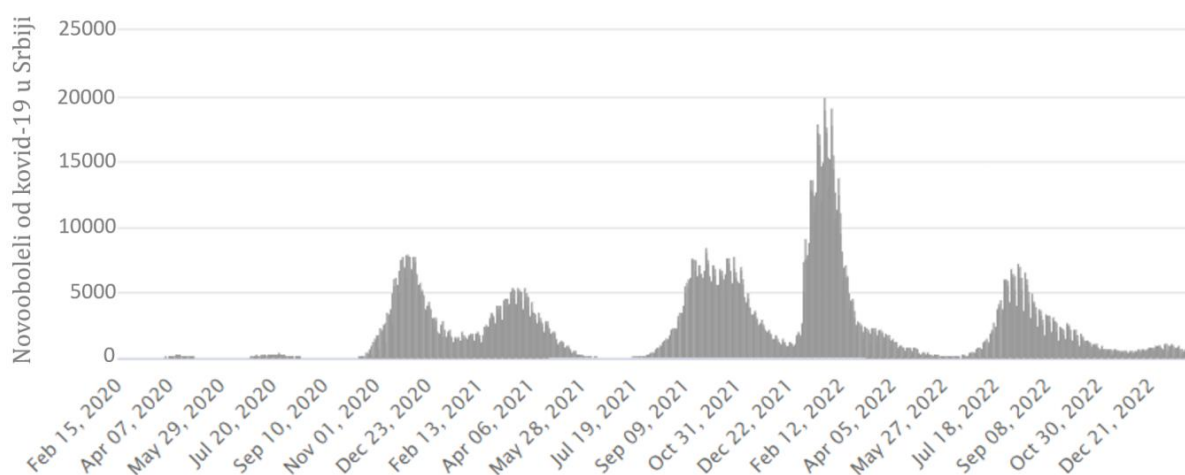
1.2. Epidemija kovida-19 u Srbiji

Prva osoba obolela od kovida-19 u Srbiji registrovana je 6. marta 2020. godine. Nakon porasta broja novoidentifikovanih slučajeva, 15. marta 2020. godine uvedeno je vanredno stanje i karantin u celoj zemlji, sa ciljem sprečavanja širenja infekcije, tokom kojeg su sve škole, vrtići, univerziteti i studentski domovi bili zatvoreni. Tokom narednih nekoliko dana, uveden je policijski čas, osobama starijim od 65 godina zabranjeno je da napuštaju domove,

zatvoreni su kafići i tržni centri, javni prevoz je obustavljen, a dozvoljeno je okupljanje najviše dve osobe. Od 6. maja ukinut je policijski čas, a od 1. juna dozvoljena su masovna okupljanja. Pri tome na snazi su ostale mere socijalnog distanciranja i nošenja maski i rukavica. Tokom navedenog perioda (prvi talas pandemije) svi bolesnici sa potvrđenom infekcijom kovid-19 bili su hospitalizovani, što je omogućeno prenamenom bolnica širom Srbije u bolnice za lečenje pacijenata sa kovidom-19 (kovid bolnice). Za vreme prvog talasa pandemije (od 6. marta do 1. juna) u Srbiji je registrovano oko 1000 smrtnih ishoda vezanih za kovid-19. Navedene mere su doprinele sprečavanju širenja infekcije i izvesnom smanjenju broja novoobolelih, koji je bio manji u odnosu na naredni period (grafikoni 1 i 2).

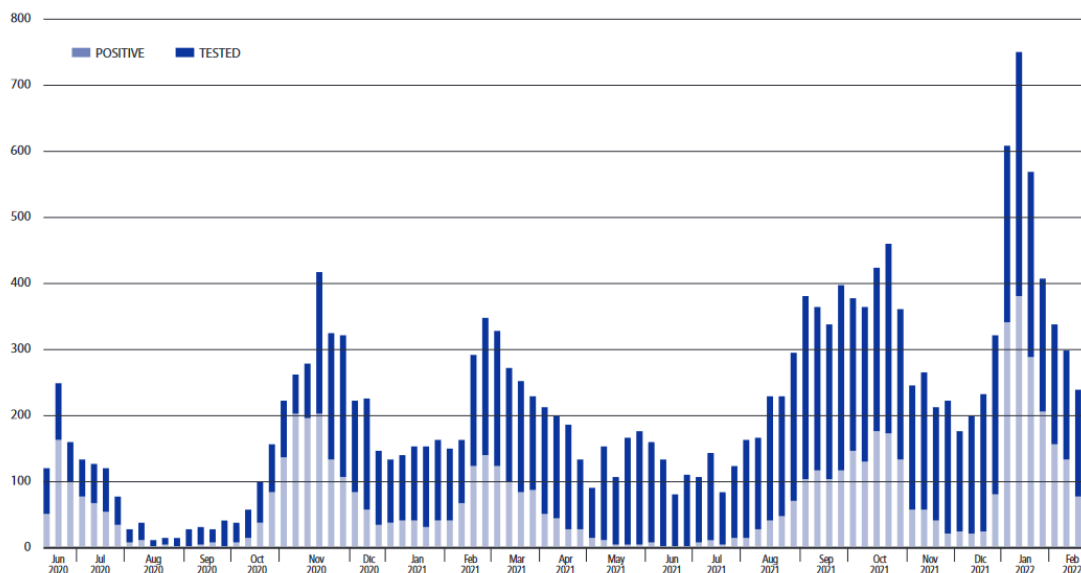


Grafikon 1. Dnevni broj novoobolelih od kovid-19 u Srbiji u prvom talasu pandemije (6. mart – 1. jun 2020. godine) (preuzeto sa: <https://www.intellinews.com/serbia-declares-state-of-emergency-in-belgrade-as-coronavirus-cases-spike-186834>)



Grafikon 2. Broj novoobolelih od kovid-19 u Srbiji tokom 2020-2022. godine (preuzeto sa: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/serbia>)

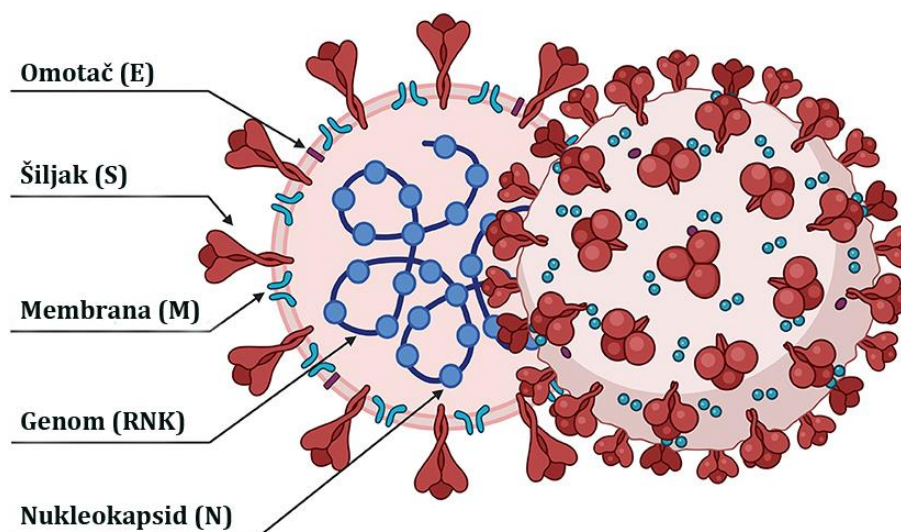
Paunić i saradnici su istraživali dinamiku epidemije kovid-19 među studentima Univerziteta u Beogradu od juna 2020. do marta 2022. godine (9). Epidemijski talasi među studentima odgovarali su onima koji su registrovani u opštoj populaciji. Međutim, imajući u vidu da studenti imaju frekventne socijalne kontakte, pokazano je da kovid-19 među njima ima tendenciju javljanja 1-2 nedelje pre nego u opštoj populaciji (grafikon 3).



Grafikon 3. Nedeljni broj pozitivnih i testiranih studenata tokom epidemijskih talasa od juna 2020. do marta 2022. godine na Univerzitetu u Beogradu (preuzeto iz: *Epidemiol Prev. 2022; 46(4):278-280*)

1.3. Struktura virusa

Koronavirusi su jednolančani RNK virusi. Na osnovu genomske strukture podeljeni su u četiri roda: A, B, C i D. Rodovi A i B inficiraju samo sisare (10, 11). SARS-CoV-2 se klasifikuje kao rod B koronavirusa (10). Postoji mnogo sličnosti između SAR-CoV-2, SARS i MERS virusa. Sličnost između genomske sekvence SAR-CoV-2 i SARS virusa iznosi 79,5%.



Slika 1. Struktura SARS-CoV-2 virusa – adaptirano prema Pizzato M, *Front Virol, 2022 (11)*

SAR-CoV-2 se sastoji od četiri strukturalna proteina koji formiraju sledeće strukture: šiljak (S), membranu (M), omotač (E) i nukleokapsid (N) (slika 1) (10). Šiljak se sastoji od transmembranskog glikoproteina, koji viri sa površine virusa i određuje raznolikost koronavirusa i tropizam domaćina. Šiljak ima dve funkcionalne podjedinice (S1 i S2).

1.4. Patofiziološke karakteristike

Po ulasku u organizam domaćina virusi prolaze kroz pet različitih faza (vezivanje, penetracija, biosinteza, sazrevanje i oslobađanje u domaćinu). Podjedinica S1 je odgovorna za vezivanje za receptor ćelije domaćina, a podjedinica S2 je odgovorna za fuziju virusne i ćelijske membrane. Strukturna i funkcionalna analiza pokazala je da receptor za SARS-CoV-2 predstavlja enzim koji konvertuje angiotenzin-2 (ACE-2) (10). Ekspresija ACE-2 enzima je visoka u plućima, endotelu krvnih sudova, srcu, tankom crevu, bubrezima i mokraćnoj bešici (10). Jednom kada se virusi vežu za receptore domaćina (vezivanje), oni ulaze u ćelije putem endocitoze ili fuzije membrane (penetracija), a potom se virusni sadržaj oslobađa unutar ćelija. Virusna RNK ulazi u jezgro i vrši se replikacija sa proizvodnjom virusnih proteina (biosinteza). Zbog neadekvatnog imunog odgovora dolazi do nekontrolisane replikacije virusa u početnoj fazi infekcije (12). Nakon toga se sintetišu nove virusne čestice (sazrevanje) i oslobađaju u domaćinu.

Nakon vezivanja SARS-CoV-2 za receptor domaćina, glikoproteini šiljaka prolaze kroz proces cepanja od strane proteaza, posle čega podjedinice S1 i S2 ostaju nekovalentno vezane. Distalna podjedinica S1 doprinosi stabilizaciji, a podjedinica S2 stanju prefuzije (10). Naknadno cepanje podjedinice S2 aktivira šiljak za fuziju membrane (putem ireverzibilnih konformacionih promena). Koronavirusni šiljak je neobičan među virusima jer ga niz različitih proteaza može cepati i aktivirati. Karakteristike jedinstvene za SARS-CoV-2 među koronavirusima je postojanje mesta S1/S2, koje je podložno cepanju od strane proteaze furina („RPPA“ sekvenca). Navedeno mesto (S1/S2) mogu da cepaju i druge proteaze kao što su transmembranska proteaza serin 2 (TMPRSS2) i katepsin L. Sveprisutna ekspresija furina čini ovaj virus veoma patogenim (10).

Angiotenzin konvertujući enzim 2 (receptor za virus) je visoko eksprimiran u plućima na apikalnoj strani epitelnih ćelija alveolarnih prostora (13, 14). Nakon inficiranja i oštećenja epitela, alveolarni makrofagi i dendritične ćelije (komponente inicijalnog imunog odgovora u disajnim putevima) fagocituju epitelne ćelije. Drugi način vezivanja SARS-CoV-2 za dendritične ćelije i makrofage je preko dendritičnog/makrofagnog međućelijskog adhezivnog molekula neintegrina i proteina povezanog sa neintegrinom (15-17). Treća pretpostavka je da virus direktno inficira dendritične ćelije i alveolarne makrofage. Antigen prezentujuće ćelije (dendritične ćelije i makrofagi) odlaze u limfne čvorove da bi predstavile virusne antigene T ćelijama (CD4+ i CD8+). Ćelije CD4+ aktiviraju B ćelije koje sintetišu antitela specifična za virus, a CD8+ ćelije eliminišu ćelije zaražene virusom. Kod težih kliničkih slika uočena je povećana ekspresija CD4+ i CD8+ ćelija (10).

Pacijenti sa teškom kliničkom slikom su imali limfopeniju (prvenstveno smanjene vrednosti T limfocita) i povećane koncentracije proinflamatornih citokina u plazmi (IL-6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP-1 α i TNF) (18). Interleukin-6 (IL-6) je značajan prognostički faktor težine bolesti. Infiltracija velikog broja inflamatornih ćelija (neutrofila i T limfocita) registrovana je u plućima kod pacijenata koji su imali teške kliničke slike. Povećana aktivacija neutrofila i citotoksičnih CD8+ limfocita, pored poželjnog antivirusnog efekta, može da bude povezana i sa oštećenjem plućnog parenhima (19-21).

ACE-2 je eksprimiran i u endotelnim ćelijama krvnih sudova pluća, koje imaju ulogu u antiagregaciji i fibrinolizi (22). Oštećenje endotela je povezano sa pojavom tromboze

(uključujući i plućnu emboliju) i povišenim koncentracijama D-dimera. Tešku infekciju kovid-19 karakteriše masivan inflamatorni odgovor ili citokinska oluja, koja progredira u akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) i multiorgansku disfunkciju (MOD) (10).

Inflamatorni odgovor kod dece i odraslih se razlikuje. Starenje je povezano sa povećanom produkcijom proinflamatornih citokina, što je povezano sa težom kliničkom slikom. Deca i osobe ženskog pola imaju blažu kliničku sliku, što se povezuje sa nižom ekspresijom ACE-2 (10). Drugo objašnjenje za blago kliničko ispoljavanje kod dece je povezano sa prevagom CD4+ posredovanim Th-2 odgovorom u odnosu na Th-1 odgovor u pedijatrijskoj populaciji, kao i većim nivoom antitela usled aktivacije imunskog sistema prethodnim virusnim infekcijama (respiratorni sincicijalni virus) (23-25). Istovremeno prisustvo većeg broja virusa u mukozni disajnih puteva, koji deluju kompetitivno sa SARS-COV-2, kao i manja izloženost virusu, predstavlja treće objašnjenje za blagu kliničku sliku kod dece (26).

1.5. Klinička slika

Deca obolevaju od kovida-19 ređe od odraslih (obuhvataju 1-5% obolelih), uglavnom se inficiraju kapljičnim putem u domaćinstvu od članova porodice (27), imaju blažu kliničku sliku i bolju prognozu bolesti (24, 28-30). Bolest ima tri faze, prvo se javljaju opšti simptomi i znaci virusne infekcije, zatim dolazi do zahvatanja plućnog parenhima, a potom hiperinflamacije (31).

Deca sa kovidom-19 uglavnom imaju blagu respiratornu infekciju. Međutim, vremenom bolest može da progredira do pojave intersticijalne pneumonije (32). Asimptomsko ispoljavanje i pojava blagih simptoma infekcije gornjih respiratornih puteva su prisutni kod 55,4% obolele dece sa kovid-19, dok se umereno teška i teška klinička slika sa registrovanom pneumonijom javlja kod 44% obolelih (33). U studiji rađenoj na 1.117 pacijenata pedijatrijskog uzrasta, infekcija je podeljena na osnovu težine kliničke slike. Asimptomatskih bolesnika je bilo 159 (14,2%), 406 (36,3%) je imalo blago, 514 (46,0%) umereno teško, 25 (2,1%) teško, a 13 (1,2%) kritično ispoljavanje. Osmoro dece je podvrgnuto invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, a kod jednog prevremeno rođenog novorođenčeta koje je imalo respiratorni distres primenjena je neinvazivna mehanička ventilacija (34). Prema drugim podacima, težak oblik kovid-19 kod dece se javlja sa učestalošću od 5,2%, u izvesnoj meri različito u zavisnosti od uzrasta: 10,6% (uzrast <1 godine), 7,3% (uzrast 1-5 godina), 4,2% (uzrast 6-10 godina) i 3,0% (uzrast >16 godina) (35). Najteži oblici kovid-19 kod dece, koji uključuju akutnu respiratornu slabost, registruju se u 0,6% slučajeva.

Najčešći simptom kovida-19 kod dece je povišena telesna temperatura (47,5% - 81,2% slučajeva), zatim kašalj (41,5% - 58,5%), umor (5,0% - 38,5%), nazalni simptomi (11,2%), gastrointestinalni simptomi, kao što su dijareja (8,1%), mučnina i povraćanje (7,1%), a potom i otežano disanje (3,5%). Zapaljenje pluća je imalo 36,9%, a 10,9% obolelih je imalo infekciju gornjih disajnih puteva. Među najčešćim kliničkim znacima na prijemu registruju se faringealni eritem (20,6%), tahikardija (18,6%) i tahipneja (13,4%) (7, 34). Zeng i saradnici su pokazali nešto veću učestalost gastrointestinalnih tegoba. Naime, od 67 pacijenata sa SARS COV-2 virusom 13 (19,4%) je imalo dijareju (31). Pojedini pedijatrijski pacijenti sa kovid-19 imali su glavobolju, mijalgiju, artralgiu i gubitak čula mirisa i ukusa (5).

Kod asimptomskih bolesnika i bolesnika sa blagom kliničkom slikom SARS-CoV-2 se kolonizuje u nazofarinksu, ali bez specifične reakcije imunog sistema, zbog čega se virus eliminiše iz tela fiziološkim reakcijama, uključujući kihanje i curenje iz nosa. Povišena telesna temperatura iznad 39°C, povraćanje i groznica obično su povezani sa težim oboljenjem i

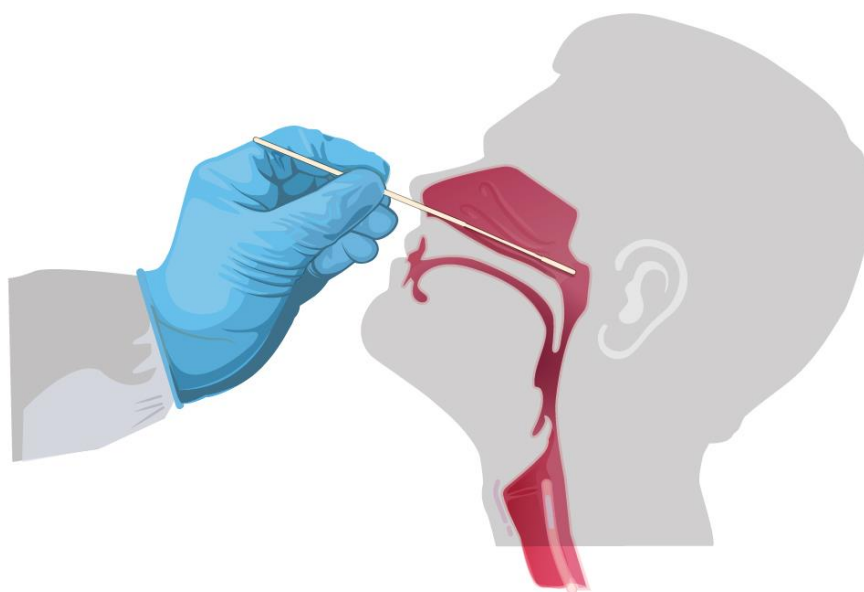
dužim boravkom u bolnici (7). Klinička slika kovida-19 pneumonije manifestuje se se otežanim disanjem, gubitkom apetita, vrtoglavicom, bolom/pritiskom u grudima i povišenom telesnom temperaturom preko 38°C.

Starije osobe i one sa hroničnim bolestima, kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hronične respiratorne bolesti i karcinom, imaju težu formu bolesti (5). Najteža forma bolesti je akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), kada obično sledi letalni ishod. Međutim, prognoza kovida-19 kod dece je dobra, sa velikim izgledima za potpuni oporavak (34).

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza se zasniva na nalazu pozitivnog testa na SARS-CoV-2 virus, laboratorijskih analiza, radiografije pluća i CT pregleda grudnog koša.

Prisustvo virusa. RNK genom SARS-CoV-2 može se otkriti testovima reverzne transkripcije – kvantitativne polimerazne lančane reakcije (PCR), a prisustvo virusnih proteina otkriva se antigenskim testovima. Ove analize zahtevaju da uzorak ima dovoljan broj kopija virusnog genoma ili virusnih proteina koji se mogu detektovati. Osetljivost testa za otkrivanje SARS-CoV-2 zavisi od vremena i mesta uzorkovanja, kao i od tehničkih karakteristika testa. Tokom ranog stadijuma infekcije potrebno je uzeti duboki nazofaringealni bris (slika 2). Drugi testovi su manje invazivni, a podrazumevaju oralne i nazalne briseve, zatim analizu pljuvačke. Konačna dijagnoza kovida-19 zahteva pozitivan rezultat PCR testa (31). Prema prvobitnom CDC-ovom protokolu, oporavljeni pacijenti trebalo je da imaju najmanje jedan negativan SARS-CoV-2 PCR rezultat i tada su smatrani zdravim (4).



Slika 2. Način uzimanja nazofaringealnog brisa za potvrdu prisustva SARS-CoV-2 virusa (modifikovano prema: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>)

Krvna slika. Osobe obolele od kovida-19 imaju normalan ili snižen broj leukocita. Na osnovu analiza iz 29 studija može se zaključiti da je broj belih krvnih zrnaca (leukocita) kod 76% pacijenata u granicama normale, kod 7% povišen, a kod 17% smanjen. Zheng i saradnici,

u jednom od prvih objavljenih radova vezanih za oboljevanje dece od kovid-19, pokazali su da je kod 25 bolesnika medijana vrednosti leukocita $6,2 \times 10^9/L$ (IQR: 4,30–9,85) (36).

Broj limfocita kod obolelih od kovida-19 je detaljno prikazan u nekoliko studija (oko 1500 pacijenata). Normalan broj limfocita je registrovan kod 70% pacijenata, povišen kod 12%, a smanjen kod 13-19% obolelih (34). Zheng i saradnici, su pokazali da je medijana broja limfocita $2,19 \times 10^9/L$ (IQR: 1,15–3,31) (36). Za razliku od dece, 80% odraslih ima limfopeniju, koja predstavlja prediktor lošije prognoze (34). Stoga, limfopenija nije pouzdan laboratorijski pokazatelj kovid-19 kod dece (34).

Broj trombocita je opisan u nekoliko studija. Normalan broj trombocita kod dece sa kovid-19 se registruje kod 78% bolesnika, smanjen kod 3%, a povišen kod 9% obolelih (34).

Parametri zapaljenja. C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin uglavnom imaju normalne vrednosti kod dece sa kovidom-19 (35, 37). Nivo CRP-a u krvi kod obolelih je bio povišen u oko 20% slučajeva. Prosečne vrednosti CRP-a su iznosile 0,8–16,2 mg/L (34, 36, 38). Nivoi prokalcitonina su bili povišeni kod oko 50% obolelih. Jiehao i saradnici su prijavili srednju vrednost nivoa prokalcitonina od 0,07 ng/dL (34, 38). Takođe je primećena ubrzana sedimentacija eritrocita, kao i povišena koncentracija D-dimera u krvi kod bolesnika sa teškim oblikom bolesti (39, 40). Povišene vrednosti koncentracije citokina i hemokina u krvi primećeni su kod pojedinih pacijenata sa kovid-19 infekcijom (IL-1b, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF2, GCSF, GMCSF, IFNg, IP-10, MCP-1, MIP-1b, MIP PDGFB, TNFa i VEGFA). Vrednosti proinflatornih citokina su parametri težine oboljenja (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a i TNFa) (39).

Enzimi jetre. Povećana koncentracija enzima jetre je opisana kod oko 20% pedijatrijskih bolesnika sa kovidom-19 i predstavlja parametar težine oboljenja (40). Srednja vrednost alanin aminotransferaze je izosila 12–18,5 IU/L, a vrednost aspartat aminotransferaze 27,7 IU/L (34, 36, 38).



Slika 3. Radiografija pluća kod deteta sa kovidom-19; registruju se bilateralne promene donjih partija plućnog parenhima, predominantno po tipu konsolidacija, a u manjem stepenu su prisutni senke tipa „mlečnog stakla“ (adaptirano prema: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/how-lung-disorders-like-covid-19-affect-children.html>)

Radiografija. Radiografija grudnog koša je primarna dijagnostička metoda za dijagnozu SARS-CoV-2 pneumonije, kliničko praćenje i procenu komplikacija. Radiografski snimak grudnog koša ima nisku osetljivost u pogledu registrovanja plućnih infiltrata u početnim fazama infekcije i u blagim oblicima bolesti. Validnost radiografije pluća zavisi od zahvaćenosti plućnog parenhima (41). Međutim, široka dostupnost radiografije, čini ovu metodu vrednom u praćenju bolesnika sa kovid-19 (31). Osnovnu ulogu radiografije grudnog koša predstavlja praćenje toka plućnih promena kod pacijenata sa teškim oboljenjem, uključujući one koji su primljeni u odeljenje intenzivne nege. Studija koja je uključivala 64 pacijenta sa dijagnozom SARS-CoV-2, pokazala je da su radiografski verifikovane konsolidacije bazalnih delova plućnog parenhima najčešći registrovani nalaz (slika 3) (31).

Kompjuterizovana tomografija (CT). Kompjuterizovana tomografija grudnog koša omogućava najvalidniji dijagnostički uvid od 10 do 12 dana bolesti. Karakterističan nalaz predstavlja multifokalna konsolidacija izgleda mlečnog stakla, promenljive ekstenzije i morfologije, sa perifernom/subpleuralnom distribucijom (slika 4) (31).



Slika 4. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša kod mladića sa kovid-19, desetodnevnom febrilnošću, kašljem, otežanim disanjem i saturacijom kiseonika od 66%: vide se bilateralne senke tipa „mlečnog stakla“, sa predominacijom u posteriornim regionima (adaptirano prema: <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/covid19-imaging-findings>)

Prva dva dana od pojave simptoma bolesti, CT nalaz je normalan u više od 50% slučajeva, zato se savetuje da se CT grudnog koša radi u drugoj nedelji bolesti (31). Tokom rane faze bolesti (prva nedelja) zamućenja po tipu „mlečnog stakla“ postaju vidljiva, sa ili bez vaskularne dilatacije. Brza progresija ovih zamućenja/konsolidacija govori u prilog progresije bolesti i loše prognoze (31). Tokom 2 do 3 nedelje od početka bolesti mogu se videti znaci organizovane pneumonije (linearna/zakrivljena područja konsolidacije, perilobularni znak i obrnuti halo znak), koji predstavljaju parametar napredovanja oboljenja. Ako bolest regredira dolazi do smanjenja zamućenja alveola i počinju da se pojavljuju suppleuralne linije na CT

pregledu grudnog koša (31). Dugoročni klinički tok je nepoznat, ali se očekuje da će se kod nekih pacijenata sa teškom pneumonijom razviti fibroza (kao što se desilo sa SARS-om 2013. godine). Nalazi kao što su inflamacija u limfnim čvorovima, kavitacija, lobarna ili segmentna pneumonija, kao i pluralni izliv ukazuju na bakterijsku superinfekciju (31). CT je takođe koristan za procenu plućne tromboembolije, čija je incidencija veća kod pacijenata sa težom kliničkom slikom (31). U meta-analizi koju su sproveli Kim i saradnici osetljivost CT je bila veća od 90%, ali je specifičnost bila niska sa visokom stopom lažno pozitivnih nalaza, što je dovelo do zaključka da ovu tehniku ne bi trebalo koristiti kao skrining, posebno u geografskim regionima gde je prevalencija bolesti niska (< 10%). U dvadeset sedam studija analizirana su 184 pacijenta kod kojih je rađen CT pregled grudnog koša. Od toga, 116 pacijenata (63%) je imalo promene na CT nalazu. Najčešće promene su opisane kao „mlečno staklo“, neravne senke i konsolidacija u plućnom parenhimu. Studija koja je uključivala 171 pacijenta, pokazala je da su promene po tipu „mlečnog stakla“ uočene je kod 33%, a nejednaka zasenčenja kod 31% obolelih (34).

Pozitronska emisiona tomografija (PET). Kombinovana pozitronska emisiona tomografija i kompjuterska tomografija (PET-CT) korisna je za procenu zahvaćenosti pluća, lokalizaciju promena, procenu odgovora na lečenje i praćenje kliničkog toka bolesti (slika 5) (31). Iako PET snimanje ne bi trebalo rutinski da se koristi kod pacijenata sa kovid-19 infekcijom, prve objavljene studije ukazuju da podaci dobijeni ovom tehnikom mogu pružiti važne podatke kod pacijenata sa kovid-19. Metoda PET-CT može biti od koristi u sledećim situacijama: (1) dijagnoza kod asimptomatskih pacijenata i pacijenata sa normalnim CT nalazom; (2) praćenje odgovora na lečenje (u kombinaciji sa CT pregledom grudnog koša); (3) prognoza za oporavak od bolesti; (4) procena sistemske vanplućne zahvaćenosti. Nekoliko pretkliničkih studija otkrilo je da PET-CT snimanje može biti korisno za procenu imunološkog odgovora na virusnu infekciju (na osnovu nalaza u limfnih čvorovima) (31).



Slika 5. PET-CT nalaz multifokalnih bilateralnih infiltrata u donjem levom plućnom krilu (42)

1.7. Lečenje

Terapijska strategija zavisi od stadijuma bolesti. Bolesnici sa prethodnim hroničnim bolestima, kao npr. kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, dijabetes melitus, hronična respiratorna oboljenja, imunodeficijencije i maligni tumori, imaju lošiju prognozu (43, 44). Kovid-19 predstavlja novu bolest u populaciji i još uvek nisu jasno definisani faktori koji dovode do težeg kliničkog ispoljavanja, a samim tim do intenzivne i prolongirane terapije. Većina do sada objavljenih studija je ukazala na značaj primene imunomodulatornih lekova (hlorokin, kortikosteroidi, imunoglobulini, monoklonska antitela) i antivirusnih lekova (remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, oseltamivir). Do danas, nijedan terapijski tretman se nije pokazao dovoljno efikasnim protiv kovid-19, tako da se lečenje ovih pacijenata prvenstveno zasniva na simptomatskom tretmanu, uz kontinuirano provođenje mera za prevenciju transmisije infekcije (31).

Smatra se da kovid-19 ima tri faze bolesti, u kojima se primenjuje različita terapijska strategija. Prva faza obuhvata period inkubacije i pojavu nespecifičnih tegoba. U ovoj fazi bolesti dolazi do blage respiratorne infekcije i pojave opštih simptoma bolesti (malaksalost, groznica, neproduktivni kašalj). Cilj lečenja tokom ove faze bolesti je kontrola simptoma infekcije (simptomatska terapija) (31).

Druga fazu bolesti je posledica umnožavanja virusa i širenja infekcije na plućni parenhim (virusna pneumonija sa ili bez hipoksemije). Rendgenski snimak i CT grudnog koša u ovoj fazi otkrivaju bilateralne infiltrate plućnog parenhima i promene po tipu „mlečnog stakla“. U laboratorijskim analizama uočava se limfopenija, povišene vrednosti transaminaza, kao i povišene vrednosti markera inflamacije. Većina pacijenata u ovoj fazi zahteva hospitalizaciju. Lečenje se sastoji od primene simptomatske terapije i antivirusnih lekova, koji su pokazali efikasno dejstvo. Razmatrani su sledeći antivirusni lekovi: lopinavir (500 mg), ritonavir (500 mg), oseltamivir (2 x 75 mg) i ganciklovir (250 mg) (39). Pri tome, antivirusni lekovi za koje je potvrđena efikasnost protiv kovid-19 su: remdesivir, nirmatrelvir, molnupiravir i favipiravir. Pacijenti u drugom stadijumu bolesti koji nemaju hipoksiju ne bi trebalo da primaju kortikosteroide zbog rizika od bakterijske superinfekcije. Međutim, kod pacijenata sa hipoksemijom ili potrebom za neinvazivnom respiratornom podrškom, preporučuje se antiinflamatorno lečenje (kortikosteroidi) (31).

Najteži oblik bolesti manifestuje stanjem teške sistemske inflamacije. Bolesnici razvijaju akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), sa razvojem teške respiratorne insuficijencije, koja zahteva respiratornu podršku. Ovi bolesnici često imaju stanje šoka i multiorganske disfunkcije (MOD). Ovaj stadijum se karakteriše povišenim serumskim nivoima markera inflamacije kao što su CRP, prokalcitonin, feritin, D-dimeri, fibrinogen i citokini (IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, TNF- α). Da bi se smanjili efekti sistemske inflamacije i rizik od multiorganske insuficijencije, kod pacijenata u ovoj fazi preporučuju se primena imunomodulatorne terapije (visoke doze kortikosteroida, tocilizumab (inhibitor IL-6), anakinra (antagonist receptora za IL-1), intravenski imunoglobulini). Prognoza kod pacijenata u ovoj fazi nije povoljna (31).

Najčešće korišćeni lekovi kod dece sa kovidom-19 su antipiretici i antibiotici. Međutim, prema nekim autorima, kod 30% obolelih uočena je neadekvatna upotreba parenteralne antibiotske terapije (45).

1.8. Vakcinacija

Vakcine su najvažnije sredstvo za prevenciju i suzbijanje kovida-19 (6). Do februara 2021. godine 75 različitih vakcina je testirano je na ljudima, a 20 vakcina je ušlo u treću fazu

kliničkog ispitivanja. Međutim, prihvatanje vakcinacije u populaciji nije bilo zadovoljavajuće. Analizom sociodemografskih grupa ustanovljeno je da žene, osobe starosti 20-49 godina i osobe sa lošim ekonomskim statusom u manjoj meri prihvataju vakcinaciju (46). Prevalencija prihvatanja vakcinacije u Evropi je bila od 60% do 80% (47-55), a u Japanu 62% (46). Studija u SAD, koja je sprovedena tokom 2020. godine, sugerisala je da je 56% građana saglasno sa vakcinacijom (56). Tokom 2021. godine, u SAD je primenjeno oko 500 miliona doza vakcina protiv kovid-19 i vakcinisano je 62% stanovništva. S obzirom na visoku kontagioznost Delta i Omikron soja virusa cilj je bio da se vakciniše od 80% do 85% populacije (6).

Vakcine koje se koriste u prevenciji kovida-19 zasnovane su na četiri različita mehanizma dejstva (57).

(1) Inaktivisane (mrtve) vakcine koriste inaktivirane viruse, koji ne mogu da izazovu bolest. Međutim, ove vakcine pokreću imuni sistem i aktiviraju ga (57).

(2) Druga vrsta dejstva se ostvaruje vakcinama zasnovanim na virusnim proteinskim antigenima, koji se proizvode tehnikom rekombinovanja. Do sada korišćene vakcine sa ovom tehnikom su usmerene protiv velikog kašlja, pneumokoka i *Haemophilus influenzae* (57).

(3) Vektorske vakcine sadrže virusne vektore sa antigenom koji može da pokrene imunski odgovor domaćina. Virusi koji se koriste su adenovirus i virus malih boginja. Vakcine zasnovane na virusnim vektorima daju veliki stepen ekspresije proteina i izazivaju jak imunski odgovor (12). Do sada korišćene vakcine zasnovane na ovom mehanizmu dejstva su vakcine protiv ebole.

(4) Četvrta grupa vakcina je zasnovana na nukleinskim kiselinama. Ove vakcine koriste RNK ili DNK, koje ulaze u ćeliju domaćina, nakon čega počinje produkcija antigena koji se prepoznaju od strane imunog sistem i dolazi do njegove aktivacije (slika 6). Aktiviraju se T ćelije ubice i B ćelije koje proizvode antitela (57). Jedne od najpotentnijih vakcina su mRNK-1273 (Moderna) i mRNK Pfizer-BioNTech.

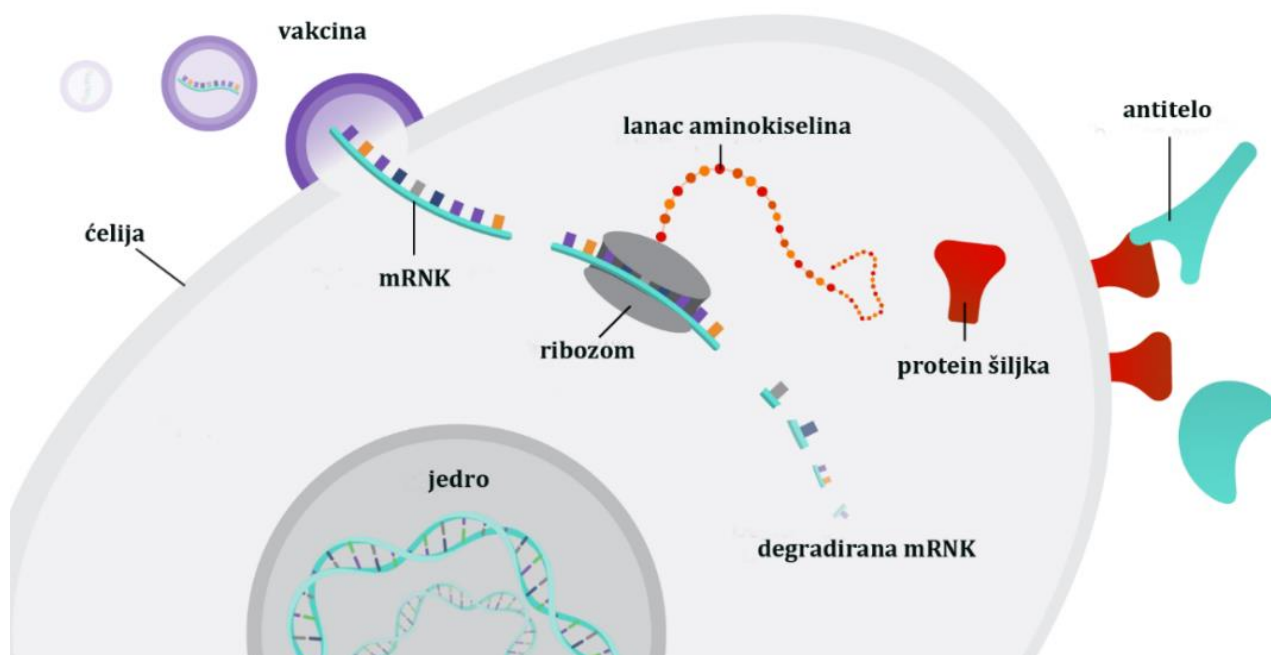
Većina hospitalizovanih pacijenata i onih sa smrtnim ishodom je bila nevakcinisana. Kod osoba koje su vakcinisane, infekcija SARS COV-2 virusom nije dovodila do teške kliničke slike. Dakle, vakcinacija je pružila zaštitu od teške forme bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda. Dve doze BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vakcine pružaju 70% zaštite od teških komplikacija koje zahtevaju hospitalizaciju (6). Omikron soj virusa SARS COV-2 ima sposobnost mutacije i 2-3 puta je infektivniji od Delta soja, pri čemu je efikasnost vakcine protiv Omikrona manja.

Smatra se da preležana infekcija ostavlja imunitet kao jedna doza vakcine. Procenjeno je da asimptomatski pacijenti i oboleli sa blagim simptomima (40-75% od ukupnog broja bolesnika) posle preležane infekcije imaju niži nivo imuniteta u odnosu na bolesnike sa težom kliničkom slikom. Više od 90% osoba zaraženih SARS-Cov-2 proizvodi antitela tokom prvih nedelju dana nakon pojave simptoma, a stvorena antitela traju najmanje 3 meseca (5). U ponovnom kontaktu sa SARS-COV-2 može da dođe do ponovne infekcije (reinfekcije). Stopa reinfekcije na svetskom nivou je od 0.5% do 5% (5). Pri tome, nova infekcija može biti posledica zaražavanja istim infektivnim agensom ili novim sojem virusa. Uočeno je da se reinfekcija javlja od 1,5 do 6 meseci posle prethodne infekcije (5). Većina reinficiranih pacijenata je bila asimptomatska ili sa blagim do umerenim simptomima kao što su respiratorni ili gastrointestinalni simptomi.

Osoba je „potpuno vakcinisana“ ako je primila 3 doze mRNA vakcine. Definicija „potpune vakcinacije“ je bila od značaja za međunarodna putovanja i prisustvo događajima u zatvorenim prostorijama (6).

U istraživanju koje je sprovedeno među studentima Univerziteta u Beogradu (58), ispitivan je uticaj vakcinacije na težinu obolevanja od kovida-19, u periodu od jula do septembra 2021. godine. Rezultati su pokazali da je vakcinacija protiv kovida-19 povezana sa

manjom verovatnoćom za razvoj umerenih i teških formi bolesti. Studenti koji su vakcinisani protiv kovida-19 imali su 78% veću verovatnoću da ne razviju umereno teške simptome bolesti i 96% veću verovatnoću da ne razviju teške simptome kovida-19 (58).



Slika 6. Dejstvo mRNA vakcine (adaptirano prema: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Understanding-COVID-19-mRNA-Vaccines>)

1.9. Kvalitet života povezan sa zdravljem

Upitnici se smatraju primarnim metodom za procenu kvaliteta života kod odraslih i dece. Kvalitet života povezan sa zdravljem opisuje fizičko, mentalno, emocionalno i socijalno stanje kakvim ga lično doživljavamo. Posebna pitanja u upitnicima za decu i adolescente se odnose na samopoštovanje, odnos prema roditeljima i prijateljima, te uspeh u školi. Procena kvaliteta života značajna je u pogledu promocije zdravlja. Takođe, otkrivanje poremećaja ponašanja i narušenih socio-ekonomskih odnosa, može da bude osnova za prevenciju akutnih i hroničnih bolesti (59).

Uvek je poželjno da osoba sama popunjava upitnik, međutim u slučaju istraživanja među decom, popunjavanje upitnika samostalno ili od strane roditelja/staratelja zavisi, pre svega od uzrasta deteta (za decu mlađu od 7 godina upitnike popunjavju roditelji/staratelji), ali i od kognitivnih sposobnosti deteta, zdravstvenog stanja i slično. Uočeno je da roditelji daju validne podatke prilikom procene mentalnog zdravlja dece. Pri tome, studije koje su uključivale zdravu decu zaključile su da roditelji daju bolje podatke o mentalnom zdravlju i blagostanju nego deca, dok roditelji dece sa hroničnim bolestima prijavljuju niži kvalitet života u odnosu na decu (60). Roditelji mogu lako da uvide probleme u ponašanju, ali teže odgovaraju na pitanja vezana za emotivno blagostanje (npr. vezano za tugu ili napetost).

Identifikovano je 30 generičkih testova i 64 instrumenta za merenje kvaliteta života kod specifičnih oboljenja (60). Jedan od često primenjivanih upitnika za procenu kvaliteta života dece je upitnik KINDL (61, 62). U studijama je zaključeno da KINDL verzije upitnika omogućavaju pouzdanu procenu opšteg kvaliteta života dece.

Ravens-Sieberr i saradnici u BELL studiji (59), koja je sprovedena u Nemačkoj, utvrđuju dobru validnost KINDL upitnika, što potvrđuje da je KINDL upitnik pogodan za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem. Takođe, psihometrijsko testiranje je potvrdilo da je KINDL upitnik dobar merni instrument, koji pruža adekvatan uvid u razlike u kvalitetu života povezanog sa zdravljem (59). Smatra se da je KINDL upitnik posebno validan za upotrebu kod dece starije od 11 godina, s obzirom da mlađi ispitanici mogu imati poteškoća pri davanju odgovora. To se objašnjava sa tim da mlađa deca imaju nižu pažnju i koncentraciju ili se teže sećaju događaja vezanih za pitanja u upitniku. Zato postoje verzije KINDL upitnika koje popunjavaju roditelji (59). Razlike u odgovorima između dece i roditelja su bile izraženije u mlađem uzrastu (11–13 godina), nego u starijoj starosnoj grupi (14–17 godina) (59).

Pri tome, KINDL verzije upitnika za decu i roditelje pokazuju dobru konvergentnu i diskriminantnu validnost (61, 62). Dodatno, vezano za pitanja u vezi emocionalnih problema i problema u ponašanju, izveštaj popunjen od strane roditelja ima bolju konvergentnu i diskriminantnu validnost. Analiza podataka dobijenih za roditelje pokazuje veće koeficijente validnosti u pogledu razlike u odgovorima vezanih za decu sa i bez hroničnih bolesti.

Samostalno popunjavanje upitnika se smatra primarnim metodom za procenu kvaliteta života. Razlika u kvalitetu života pri proceni od strane roditelja, smatra se saglasnom ako je apsolutna razlika manja ili jednaka polovini standardne devijacije vrednosti koja je dobijena samoprocenom od strane deteta (60). U studiji rađenoj u Nemačkoj najveća saglasnost (51,8%) dobijena je u psihološkoj skali. Takođe, dobro slaganje između roditelja i dece je registrovano u pogledu fizičkog blagostanja. Najmanje uporedive procene su bile vezane za samopouzdanje (samo 1/3 roditelja je imala ocene u saglasnosti sa ocenom deteta). Na pitanja o porodici ocena roditelja je bila niža u odnosu na decu (60) Dodatno, KINDL verzije upitnika koje popunjavaju deca bolje obuhvataju očekivani uticaj niskog socio-ekonomskog statusa, u odnosu na verzije za roditelje (63).

KINDL upitnik sagledava razvojni proces deteta i sastoji se od 24 pitanja, koja se odnose na prethodnu nedelju i kojima se ispituje šest domena kvaliteta života:

- Fizičko blagostanje (npr. osećao sam se bolesno, bio sam umoran),
- Emocionalno blagostanje (npr. zabavljao sam se i smejao mnogo, uplašio sam se),
- Samopouzdanje (npr. bio sam ponosan na sebe, imao sam mnogo dobrih ideja),
- Porodica (na primer, dobro sam se slagao sa roditeljima, osećao sam se dobro kod kuće),
- Prijatelji (npr. druga deca su me volela, dobro sam se slagao sa mojim prijateljima),
- Odnosi u vrtići ili školi (npr. radim svoj školski zadatak lako, brinuo/la sam zbog ocena).

Svako pitanje nudi pet kategorija odgovora (nikad, retko, ponekad, često, uvek), od kojih učesnik može da izabere jedan odgovor. Za svih šest domena izračunava se skor kvaliteta života. Ukupan skor kvaliteta života u vezi sa zdravljem izračunava se na osnovu odgovora na sva 24 pitanja, tj. sabiranjem pojedinačnih skorova. Svi rezultati se transformišu u vrednosti između 0% i 100%, pri čemu veći rezultat ukazuje na bolji kvalitet života (59). Očekivani ukupni skor KINDL upitnika koje popunjavaju roditelji je između 69,7% i 80,3%, dok je za decu od 58,3% do 81,9% (59).

Faktori koji mogu uticati na odgovore su uzrast i pol deteta, zatim osoba koja pomaže u odgovaranju (majka, otac ili druga osoba), mesto prebivališta, poreklo, socijalni status porodice, odnosi u kući, roditeljska procena zdravstvenog stanja deteta, bilo kakav bol u poslednja tri meseca (60). Deca nižeg socio-ekonomskog statusa imaju niži kvalitet života od

dece sa srednjim i višim društvenim statusom. Hronične bolesti u detinjstvu deluju negativno na fizičko, emocionalno i socijalno blagostanja ispitanika. Takođe, hronični bol je povezan sa nižim kvalitetom života.

Pri tome, podaci o primanjima roditelja, zanimanju i obrazovanju koriste se za kvalifikaciju socio-ekonomskog statusa (60). Svaka od tri komponente (primanja, zanimanje i obrazovanje roditelja) se ocenjuju bodovima od 1-7 poena, a na osnovu zbira kategorišu se sledeće grupe: 1) nizak (3-8 poena), srednji (9-14 poena) i visok socio-ekonomski status (15-21 poena) (60).

1.10. Kvalitet života osoba sa infekcijom kovid-19

Još uvek nema reprezentativnih studija praćenja kvaliteta života i zdravstvenog stanja u dužem periodu nakon preležane infekcije kovid-19 kod dece, što je učinjeno u našem istraživanju. Naime, kvalitet života se decenijama ispituje kod obolelih od hroničnih nezaraznih bolesti, ali je od značaja i ispitivanje kvaliteta života kod dece nakon preležane akutne infektivne bolesti, kao što je kovid-19. Za ispitivanje kvaliteta života, mentalnog zdravlja i psihosomatskih simptoma koriste se validirani upitnici (64).

Rađene su izvesne studije vezane za kvalitet života i mentalno zdravlje tokom pandemije kovid-19 (64-66). Pri tome, važan parametar predstavlja činjenica da je pandemija SARS-CoV-2 predstavljala pretnju svetskih razmera i da je u velikoj meri doprinela izmenama u uobičajenim navikama dece, a shodno tome i njihovom kvalitetu života.

Ravens-Sieberer i saradnici uočavaju da su psihosomatski simptomi kod dece tokom pandemije kovid-19 češći nego pre pojave virusa SARS-CoV-2. Naime, tokom pandemije kovid-19, razdražljivost (54%), problemi sa spavanjem (44%), glavobolja (40%), malaksalost (34%) i bol u stomaku (31%) bili su više izraženi nego pre pojave bolesti (64). Najviše su bila pogođena deca sa nižim socijalnim statusom, zatim deca sa migracionim poreklom i deca koja žive u malom životnom prostoru (64). Deca i adolescenti su se suočili sa problemima u svakodnevnom životu zbog zatvaranja škola, kućne izolacije i socijalnog distanciranja što ih je dodatno opteretilo (65). Registrovan je povećan broj nasilja nad decom u kućnoj izolaciji za vreme pandemije kovid-19.

Adolescencija je izazovan period života i postoji potreba za društvenom interakcijom. Normalne faze razvoja, koje podrazumevaju prolazak kroz psihosocijalne promene, želju za sticanjem nezavisnosti od roditelja i suočavanje sa problemima u životu i školi, bile su u uslovima pandemije prenaplašene (65).

Prva studija o kvalitetu života kod dece tokom pandemije kovid-19 rađena je u Kini. Jiao i saradnici su zapazili da je 1/3 dece i adolescenata u uzrastu od 3 do 18 godine razdražljiva, nepažljiva i zabrinuta (66). Xie i saradnici su pokazali da je 23% dece od 2 do 6 razreda bilo depresivno, a da je 19% dece imalo anksiozni poremećaj tokom pandemije (67). Studija u Brazilu navodi da su deca i adolescenti osećali brigu, bespomoćnost, anksioznost i strah (68). Istraživanje iz SAD, takođe uočava teško psihičko stanje dece i adolescenata u toku pandemije kovid-19 (69). Studije iz Italije i Španije ukazuju na probleme u ponašanju, razdražljivost i usamljenost kod dece tokom pandemije (70, 71).

Deca i adolescenti su u riziku od razvoja mentalnih poremećaja, zbog čega je bitno identifikovati problem koji se javlja u pandemijama, te merama prevencije sprečiti dalji razvoj psiholoških problema i očuvati zdravlje dece. Sa tim ciljem, potrebno je razgovarati sa decom, organizovati savetovališta i stručne radionice.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Ispitati demografske karakteristike dece obolele od kovida-19, kao i prisustvo prethodnih hroničnih oboljenja.
2. Proceniti karakter i stepen težine kliničkih simptoma i znakova kovida-19 kod dece u različitim uzrasnim grupama.
3. Ispitati stepen zasićenosti hemoglobina kiseonikom, laboratorijske karakteristike, radiografski nalaz i CT grudnog koša kod dece sa infekcijom SARS-CoV-2.
4. Proceniti terapijske protokole i prediktore za primenu i dužinu trajanja antimikrobne terapije kod dece sa kovidom-19.
5. Proceniti kvalitet života dece dve godine nakon preležane infekcije SARS-CoV-2.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Primenjena je prospektivna kohortna studija, pri čemu je prvobitno sprovedena studija preseka na osnovu koje su regrutovani ispitanici za longitudinalno praćenje koje je podrazumevalo procenu kvaliteta života dve godine nakon preležane infekcije kovid-19.

3.2. Mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u Dečjoj bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničko-bolničkog centra „Dr D. Mišović – Dedinje“, zvaničnoj i jedinjoj referentnoj republičkoj ustanovi za lečenje pedijatrijske populacije obolele od kovida-19 tokom prvog talasa pandemije. Centar je imao kapacitet od 40 kreveta (od toga 5 kreveta u jedinici pedijatrijske intenzivne nege i 5 kreveta u jedinici neonatalne intenzivne nege).

Prvo je sprovedena studija preseka u okviru koje su regrutovani ispitanici za longitudinalno praćenje. Istraživanje je uključilo svu decu sa dokazanom infekcijom SARS-CoV-2, koja su hospitalizovana u periodu od 6. marta do 31. maja 2020. godine (prvi talas pandemije).

Tokom navedenog perioda, svi pedijatrijski pacijenti u Republici Srbiji sa potvrđenom infekcijom kovid-19, bili su hospitalizovani u navedenoj referentnoj ustanovi, bez obzira na težinu kliničke slike (uključujući i ambulantne slučajeve). Navedeni period je uzet u obzir jer je od 1. juna 2020. godine Vlada Republike Srbije donela odluku o primeni manje striktnih mera za prevenciju i suzbijanje kovid-19 infekcije u odnosu na pethodni period, uključujući dozvolu masovnih okupljanja, što je uticalo na izmenu indikacija za hospitalizaciju.

Dve godine nakon preležane infekcije (od 1. juna do 31. decembra 2022. godine), pomoću KINDL upitnika procenjivan je kvalitet života i uticaj eventualne hronične bolesti na kvalitet života kod ispitivane kohorte dece.

3.3. Etičko odobrenje

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Dr D. Mišović – Dedinje“ (odobrenje br. 01-493/1-1-2022) i Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a informisani pristanak roditelja za korišćenje podataka je pribavljen tokom longitudinalnog praćenja.

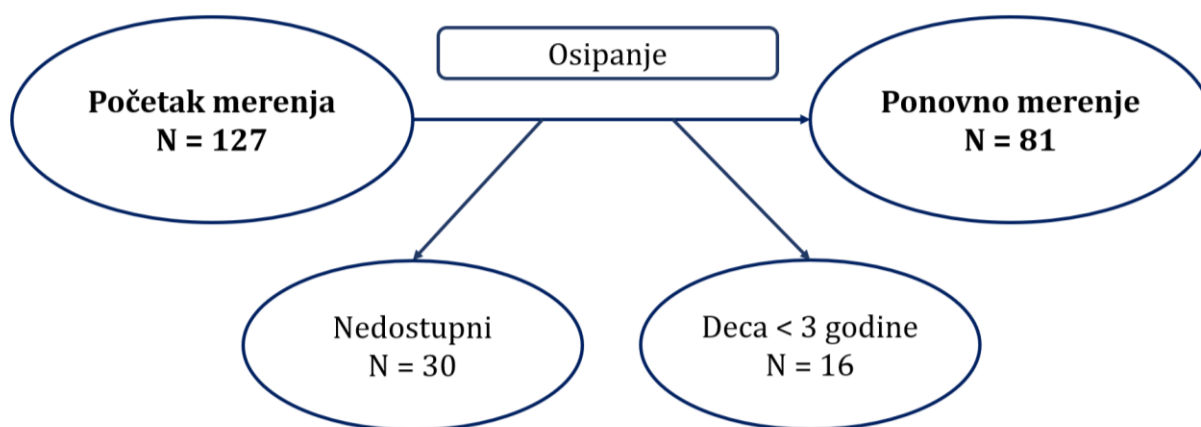
3.4. Selekcija ispitanika

Izračunavanje veličine uzorka je učinjeno pomoću Raosoft kalkulatora (<http://raosoft.com/samplesize.html>, pristupljeno 19. aprila 2020. godine), a zasnovano je na proceni veličine populacije uzrata od 0 do 17 godina (1.200.000, prema procenama stanovništva Srbije za 2020. godinu (72)). Na osnovu raspodele odgovora od 7,4% (imajući u vidu prosečnu prevalenciju teških kliničkih oblika kovid-19 kod dece do 10 godina (32)), pretpostavljene margine greške od 5% i intervala poverenja od 95%, procenjena minimalna veličina uzorka je bila 106 dece.

Istraživanje je obuhvatilo svu decu (N = 127), koja su hospitalizovana od 6. marta do 31. maja 2020. godine i kod kojih je dokazana infekcija kovid-19 izolovanjem virusa iz nazofaringealnog brisa pomoću reakcije lančane polimerizacije (PCR). Usled potencijalno

različitog kliničkog ispoljavanja bolesti u različitim uzrasnim grupama, obolela deca su podeljena u 4 grupe: 1) novorođena deca (prve četiri nedelje po rođenju); 2) odojčad (uzrasta od četiri nedelje do godinu dana); 3) mala deca (uzrasta do 5 godina); i 4) starija deca (uzrasta 5–17 godina). Iz studije su isključena hospitalizovana deca kod koje SARS-CoV-2 nije izolovan iz nazofaringealnog brisa uz pomoć PCR metode.

Iz ukupne kohorte dece koja su uključena u istraživanje (N = 127), nakon dve godine praćenja učinjena je procena kvaliteta života 81 deteta pomoću KINDL upitnika. Sa 30 ispitanika nije bilo moguće uspostaviti kontakt, a 16 dece nije bilo obuhvaćeno istraživanjem jer su bili uzrasta mlađeg od 3 godine, za koji nije postojao upitnik validiran na srpskom jeziku. Opis studijske populacije je prikazan na grafikonu 4.



Grafikon 4. Opis studijske populacije

3.5. Instrumenti merenja

Demografski, epidemiološki i klinički podaci o deci koja su obolela od kovida-19, dobijeni su iz medicinske dokumentacije korišćenjem zdravstvenog sistema Heliant.

Procena kliničkog toka bolesti je zasnovana na anamnestičkim, kliničkim, oksimetrijskim, laboratorijskim, radiografskim i terapijskim parametarima.

Heteroanamneza. Podaci dobijeni heteroanamnezom od roditelja ili zakonskih staratelja su se odnosili na demografske i epidemiološke podatke, istoriju bolesti i porodičnu istoriju. Epidemiološka anketa je uključivala informacije o putu prenosa infekcije, prvenstveno vezano za kontakt sa članovima porodice za koje je potvrđeno da imaju kovid-19, kao i kontakt sa drugim SARS-CoV-2 pozitivnim osobama. Simptomi i znakovi oboljenja su ukazivali na težinu i tip kliničkog ispoljavanja kovida-19 kod dece (febrilnost, kašalj, rinoreja, zamućenost nosa, bol u ždrelu, dijareja, povraćanje, tahipneja, i tahikardija). Takođe, dobijeni su podaci vezani za hronična oboljenja od značaja.

Objektivni pregled. Objektivni pregled je obuhvatao merenje telesne temperature, srčane i respiratorne frekvencije, telesne mase, telesne visine, pregled gornjih i donjih disajnih puteva, kao i ostalih organskih sistema.

Dijagnoza. Potvrda infekcije kovid-19 je zasnovana na izolaciji SARS-CoV-2 iz nazofaringealnog brisa primenom PCR metode. Kliničko ispitivanje je kompletirano određivanjem saturacije oksihemoglobina pulsnom oksimetrijom, laboratorijskom analizom kompletne krvne slike, C-reaktivnog proteina (CRP), radiografskim nalazom i eventualno CT pregledom grudnog koša. Pneumonija je dijagnostikovana na dva načina: (1) zasnovano na

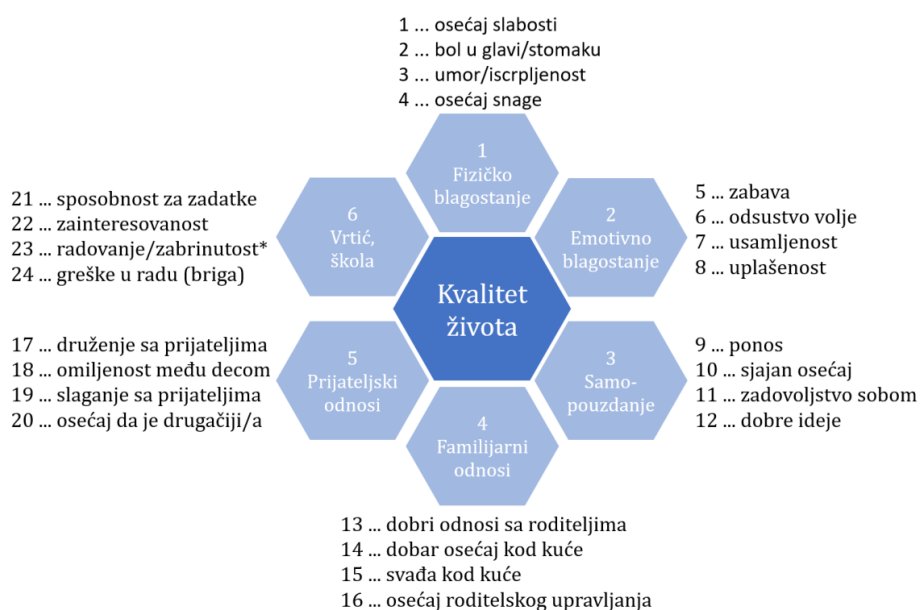
kliničkim znacima i simptomima, auskultaciji grudnog koša (otežano disanje, pucketanje i škripanje u grudima) i laboratorijskim nalazima; (2) zasnovano na radiografiji ili kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša (povećana gustina parenhima kao parametar infiltracije tkiva). Važan je podatak da se, tokom prvog talasa pandemije, pneumonija u ranoj fazi nije jasno diferencirala samo na osnovu kliničkih simptoma i znakova (73). Superinfekcije nisu primećene u periodu izvođenja studije, s obzirom da su skoro sva deca imala blage do umerene kliničke forme bolesti.

Lečenje. Studija je obuhvatila analizu primenjene terapije (antipiretici, antimikrobni lekovi, primena dodatnog kiseonika, mehanička ventilacija). Lečenje antimikrobnim lekovima tokom perioda studije uključivalo je upotrebu azitromicina, cefalosporina (ceftriakson), ampicilina/amikacina i hidroksihlorokina. Antibiotici su uključivani empirijski i prema antibiogramu. Trajanje upotrebe antimikrobnih lekova je izračunato u danima, a upotreba duže od 10 dana je smatrana produženim lečenjem.

3.5.1 Instrumenti za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (KINDL upitnici)

Dve godine nakon preležanog kovida-19, procena kvaliteta života kod dece je sprovedana uz pomoć KINDL upitnika putem telefonskog intervjua.

KINDL upitnici su opšti upitnici za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod dece i adolescenata ≥ 3 godine. To su validni i pouzdani upitnici za procenu kvaliteta života dece različitog uzrasta (61, 62). Sadrže 24 pitanja, tj. po 4 pitanja u šest nezavisnih domena: (1) fizičko blagostanje (osećaj slabosti, bol u glavi ili stomaku, umor ili iscrpljenost, osećaj snage), (2) emotivno blagostanje (zabava, odsustvo volje, usamljenost, uplašenost), (3) samopouzdanje (ponos, sjajan osećaj, zadovoljstvo sobom, dobre ideje), (4) porodični odnosi (dobri odnosi sa roditeljima, dobar osećaj kod kuće, svađa kod kuće, osećaj roditeljskog upravljanja), (5) prijateljski odnosi (druženje sa prijateljima, omiljenost među decom, slaganje sa prijateljima, osećaj različitosti u odnosu na drugu decu) i (6) odnosi u vrtiću ili školi (sposobnost da izvršava zadatke, zainteresovanost, radovanje ili zabrinutost, briga vezana za izvršenje zadataka) (slika 7).



Slika 7. Karakteristike KINDL upitnika, sa 24 pitanja (*pitanje 23 se razlikuje kod dece uzrasta 4–6 godina u odnosu na stariju decu)

Svako pitanje je imalo po 5 ponuđenih odgovora, koji su stepenovani numeričkim vrednostima: nikada (1), retko (2), ponekad (3), često (4) i stalno (5). Negativna pitanja (broj 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, 16, 20, 23* i 24) su tokom analize skorovana obrnuto u odnosu na dobijenu vrednost (1=5, 2=4, 3=3, 4=1, 5=1) (74). Skor svakog pojedinačnog domena i ukupan skor kvaliteta života izraženi su u procentima (%) od maksimalne vrednosti koja je iznosila 100%, a dobijeni su prema formuli:

$(\text{zbir dobijenih vrednosti} - \text{minimalna zbirna vrednost}) / \text{rang}$

Primer za maksimalnu vrednost skora domena: $(4 \times 5 - 4) / 16 = 100\%$

Primer za maksimalni ukupan skor: $(24 \times 5 - 24) / 96 = 100\%$

Takođe, KINDL upitnici imaju i 6 pitanja o kvalitetu života vezana za postojanje eventualnog hroničnog oboljenja. Kiddy-KINDL upitnici uključuju i dodatna 22 pitanja za roditelje vezana za kvalitet života dece uzrasta 4-6 godina.

Za procenu kvaliteta života dece nakon dve godine praćenja, korišćene su verzije KINDL upitnika na srpskom jeziku (75) (prilozi 1 i 2), uz odobrenje autora originalnih upitnika.

Zavisno od uzrasta deteta, korišćena su tri KINDL upitnika:

- Kiddy-KINDL® / parents / Serbian / Ravens-Sieberer & Bullinger / 2000 (za decu uzrasta 4-6 godina),
- Kid-KINDL® / parents / Serbian / Ravens-Sieberer & Bullinger / 2000 (za decu uzrasta 7-13 godina) i
- Kiddo-KINDL® / parents / Serbian / Ravens-Sieberer & Bullinger / 2000 (za adolescente uzrasta 14-17 godina).

Za ispitivanje kvaliteta života dece uzrasta 3 godine koristili smo Kiddy-KINDL upitnike.

3.6. Statistička analiza

Kategoričke (nominalne i ordinalne) varijable su predstavljene relativnom učestalošću, a ispitivanje razlike kategoričkih promenljivih je urađeno pomoću Hi-kvadrat i Fisher testa. Numeričke kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost i standardna devijacija, tj. kao medijana i interkvartilni opseg. Poređenje između grupa sa kontinuiranim varijablama je ostvareno pomoću t-testa, analize varijanse (ANOVA) i Mann-Whitney testa.

Određivanje značaja uticaja nezavisnih na zavisne varijable je urađeno logističkom i linearnom regresionom analizom. Zavisne varijable su bile upotreba antibiotika, broj primenjenih antimikrobnih lekova i trajanje antimikrobnog tretmana (mereno u danima). Logistička regresija je uključivala univarijantnu i multivarijantnu analizu, pri čemu su u multivarijantnoj analizi uključene nezavisne varijable čiji je uticaj na primenu antibiotika bio sa nivoom značajnosti (p) manjim od 0,200.

Modeli linearne regresije su urađeni u grupama dece uzrasta 1–5 godina i 5–17 godina (kod mlađe dece navedeni modeli nisu procenjivani zbog male veličine uzorka). Nezavisne varijable su klasifikovane u tri modela (pri čemu je odnos nezavisnih varijabli prema ispitaniku bio najmanje 1:10). Model 1 (socioepidemiološki model) je uključivao pol, hronične bolesti i članove porodice obolele od kovid-19. Model 2 (klinički model) uključivao je pol, febrilnost na prijemu, kašalj (rinoreju, hiperemiju ždrela) i radiografski dijagnostikavano

zapaljenje pluća. Model 3 (laboratorijski model) je obuhvatao pol, saturaciju oksihemoglobina, CRP, broj leukocita, monocita, trombocita, koncentraciju bikarbonata i laktat dehidrogenaze.

Sve statistički značajne varijable povezane sa upotrebom većeg broja antimikrobnih lekova i dužim trajanjem antimikrobne terapije, ušle su u multivarijantni linearni regresioni model za procenu prediktora boljeg kvaliteta života dece nakon 2 godine praćenja. Ovi modeli su takođe testirani i kada je kohorta dece stratifikovana u odnosu na uzrast.

Analiza je urađena pomoću programa SPSS 18.0, a razlika je smatrana značajnom ako je nivo značajnosti (p) bio manji od 0,05.

4. REZULTATI

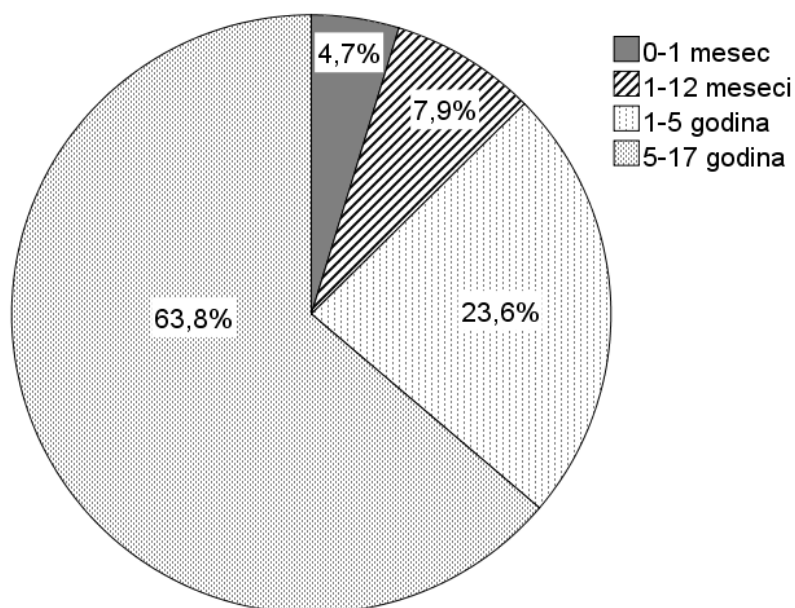
4.1. Demografske karakteristike ispitanika

Studija preseka je obuhvatila ukupno 127 dece, koja su lečena tokom prvog talasa epidemije u našoj zemlji u nacionalnom centru za kovid-19. Više od polovine (58,3%) ispitivane dece bilo je muškog pola. Najveći procenat činila su deca starija od 5 godina (63,8%), dok je prosečni uzrast dece bio $7,9 \pm 5,5$ godina. Hroničnu bolest je imalo 11% dece, a prisustvo kovida-19 u porodici registrovano je kod 94,5% obolele dece (tabela 1).

Tabela 1. Demografske karakteristike dece sa kovidom-19, lična i porodična anamneza u inicijalnoj kohorti (N = 127)

Parametar	N	Procenat (%)
Pol		
Dečaci	74	58,3
Devojčice	53	41,7
Uzrast (godine)	7,9 ± 5,5 (0,03-17,00)	
0-1 mesec	6	4,7
<12 meseci	10	7,9
1-5 godina	30	23,6
≥ 5 godina	81	63,8
Hronična bolest	13	10,2
Kovid-19 u porodici	120	94,5

Legenda: kontinuirane varijable su predstavljene u vidu srednje vrednosti (minimuma i maksimuma)

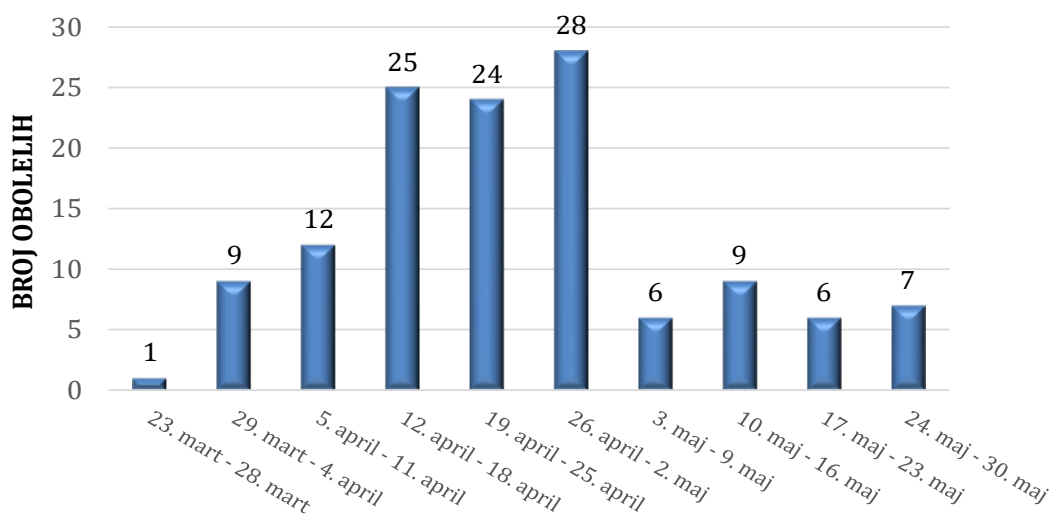


Grafikon 5. Distribucija dece prema uzrastu

Decu smo klasifikovali prema uzrastu u 4 grupe: grupa 1 (novorođenčad, od rođenja do 4 nedelje), grupa 2 (odojčad, od 4 nedelje do 1 godine), grupa 3 (mlađa deca, od 1 do 5 godina) i grupa 4 (starija deca, od 5 do 17 godina). Ova stratifikacija je izvršena zbog potencijalno različite kliničke prezentacije kovida-19 u različitim uzrastima. Novorođenčad i odojčad su bili zastupljeni u studiji u manjem procentu, a najveći broj prijema odnosio se na decu uzrasta 5–17 godina (grafikon 5).

4.2. Distribucija dece obolele od kovida-19 prema vremenu hospitalizacije

Prvo dete sa kovidom-19 primljeno je u referentnu ustanovu 23. marta 2020. godine, u 13. nedelji kalendarske godine, a 3. nedelji pandemije u Srbiji. U narednim nedeljama, broj prijema u bolnicu se postepeno povećavao. Smanjenje broja hospitalizovane dece primećeno je u 19. nedelji od početka pandemije. Broj prijema nakon ove nedelje ostao je relativno stabilan. Hronološka distribucija hospitalizovane dece sa kovidom-19 u 2020. godini, tokom prvog talasa pandemije u Srbiji prikazana je na grafikonu 6.



Grafikon 6. Hronološka distribucija hospitalizovane dece sa kovidom-19 u 2020. godini, tokom prvog talasa pandemije u Srbiji

4.3. Distribucija dece obolele od kovida-19 prema mestu stanovanja

S obzirom na to da je Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“ bila jedini referentni centar u Srbiji za decu obolelu od kovida-19 (koja ne zahtevaju primenu mera intenzivne nege i terapije) tokom prvog talasa pandemije, u njoj su bila hospitalizovana sva deca pozitivna na SARS-COV-2 iz cele zemlje. Većina dece živela je u oblasti grada Beograda, dok je manji broj obolelih registrovan u područjima Vojvodine,

centralne, zapadne, istočne i južne Srbije, kao i sa prostora severa Kosova i Metohije. Distribucija dece obolele od kovida-19 prema mestu stanovanja, prikazana je na slici 8.



Slika 8. Topografska distribucija dece sa kovidom-19 tokom prvog talasa pandemije u Srbiji; preuzeto sa: https://d-maps.com/carte.php?num_car=27564&lang=en, pristupljeno 29. maja 2020. godine (76)

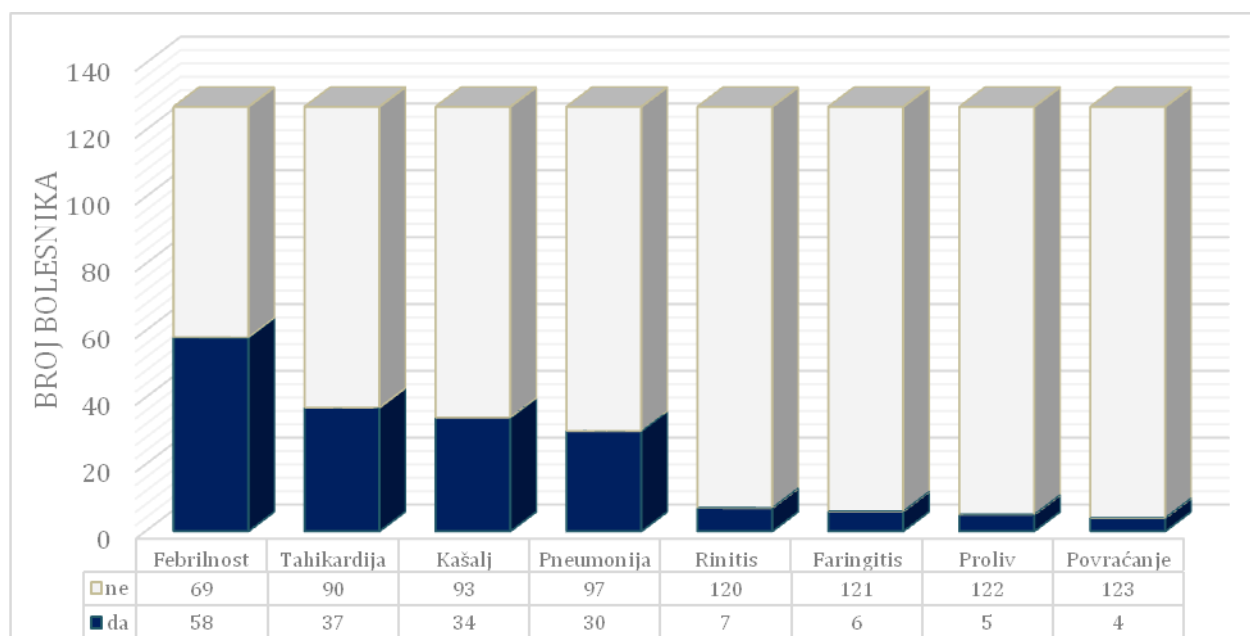
4.4. Kliničke karakteristike ispitanika

Najčešći simptomi i znaci kod dece obolele od kovida-19 bili su povišena telesna temperatura (45,7%), tahikardija (29,1%), kašalj (26,8%), tegobe vezane za rinitis (5,5%) i faringitis (4,7%) (tabela 2, grafikon 7). Tahikardija se razlikovala u odnosu na uzrast (0-1 godina: ≥ 160 /min, 1-2 godine: ≥ 130 /min; 3-4 godine: ≥ 120 /min; 5-6 godina: ≥ 115 /min; 7-9 godina: ≥ 110 /min; ≥ 10 godina: ≥ 100 /min).

Zasićenost hemoglobina kiseonikom (saturacija kiseonika) na prijemu imala je vrednost od 95-99%. Zapaljenje pluća, dijagnostikovano pomoću radiografskog snimka, registrovano je kod nešto manje od 1/4 ispitanika (23,6%). Zahvatanje levog plućnog krila je registrovano kod 20% dece, desnog kod 52%, a obostrano zahvatanje plućnog parenhima je registrovano kod 28% dece obolele od kovida-19. S obzirom na kliničko ispoljavanje, CT pregled grudnog koša nije bio indikovano kod nijednog ispitanika.

Tabela 2. Kliničke karakteristike dece sa kovid-19 infekcijom u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Klinička karakteristika	n (%)
Febrilnost	58 (45,7)
Vrednost (°C)	38,1 ± 0,7 (do 40,6)
Trajanje pre prijema (dani)	3,3 ± 2,2 (do 10 dana)
Kašalj	34 (26,8)
Rinoreja, nazalna kongestija	7 (5,5)
Eritem ždrela	6 (4,7)
Proliv	5 (3,9)
Povraćanje	4 (3,1)
Tahipneja	0 (0,0)
Tahikardija	37 (29,1)
SF (/min)	108,6 ± 19,8 (opseg: 76-169)
Cijanoza	0 (0,0)
Saturacija O ₂ (%)	97,8 ± 0,9 (opseg: 95-99)
Pneumonija (rtg)	30 (23,6)



Grafikon 7. Kliničko ispoljavanje kovida-19 u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Kliničke karakteristike dece obolele od kovida-19, po starosnim grupama, prikazane su u tabeli 3. Najčešći klinički simptomi i znaci u svim uzrasnim grupama bili su povišena telesna

temperatura, tahikardija i kašalj. Maksimalna zabeležena telesna temperatura bila je 40,6 °C. Malo dece je imalo dijareju, povraćanje, rinoreju, zapašenost nosa ili eritem ždrela. Nijedno dete nije imalo tahipneju. Pri tome, kod novorođenčadi i odojčadi je značajno češće zabeleženo prisustvo rinoreje, proliva i povraćanja.

Tabela 3. Kliničke karakteristike dece sa kovikom-19 prema starosnim grupama

Varijabla		Novorođenčad N = 6 n (%)	Odojčad N = 10 n (%)	1-5 godina N = 30 n (%)	5-17 godina N = 81 n (%)	P
Febrilnost	Da	2 (33,3)	7 (70,0)	12 (40,0)	37 (45,7)	0,370
	Ne	4 (66,7)	3 (30,0)	18 (60,0)	44 (54,3)	
Temperatura ^a		37,7 °C (37,3-38,2)	38,3 °C (37,3-40,6)	38,2 °C (37,2-39,4)	38,0 °C (37,1-39,5)	0,465
Dužina febrilnosti ^b		1 (1-1)	2,7 (1-6)	3,8 (1-8)	3,3 (0-10)	0,333
Kašalj	Da	0 (0)	3 (30,0)	10 (33,3)	21 (25,9)	0,407
	Ne	6 (100,0)	7 (70,0)	20 (66,7)	60 (74,1)	
Rinoreja	Da	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)	2 (2,5)	0,333
	Ne	6 (100,0)	9 (90,0)	30 (100,0)	79 (97,5)	
Nazalna kongestija	Da	1 (16,7)	4 (40,0)	0 (0)	1 (1,2)	0,001
	Ne	5 (83,3)	6 (60,0)	30 (100,0)	80 (98,8)	
Faringitis	Da	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)	5 (6,2)	0,427
	Ne	6 (100,0)	9 (90,0)	30 (100,0)	76 (93,8)	
Proliv	Da	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)	3 (3,7)	0,040
	Ne	6 (100,0)	8 (80,0)	30 (100,0)	78 (96,3)	
Povraćanje	Da	1 (16,7)	2 (20,0)	0 (0)	1 (1,2)	0,002
	Ne	5 (83,3)	8 (80,0)	30 (100,0)	80 (98,8)	
Tahipneja	Da	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	Ne	6 (100,0)	10 (100,0)	30 (100,0)	81 (100,0)	
Tahikardija	Da	1 (16,7)	0 (0)	9 (30,0)	27 (33,3)	0,153
	Ne	5 (83,3)	10 (100,0)	21 (70,0)	54 (66,7)	
Saturacija O ₂ (%)		97,5 ± 1,2 (96-99)	97,1 ± 1,1 (96-99)	97,7 ± 1,1 (95-99)	98,0 ± 0,8 (96-99)	0,016
Pneumonija ^c	Da	0 (0)	1 (10,0)	8 (26,7)	21 (28,0)	0,351
	Ne	6 (100,0)	9 (90,0)	22 (73,3)	60 (72,0)	

Legenda: a) vrednosti kod dece koja su bila febrilna; b) dužina u danima pre prijema u bolnicu; c) radiografski verifikovana pneumonija

4.5. Laboratorijski parametri

Analiza krvne slike je pokazala da su deca obolela od kovida-19 imala normalan broj leukocita. Međutim, relativna zastupljenost i apsolutni broj granulocita su bili sniženi kod velikog broja ispitanika. Naime, oko 3/4 ispitanika je imalo zastupljenost granulocita < 55% i oko 1/2 obolelih apsolutni broj neutrofila < 2,5 × 10⁹/L. Pri tome, zastupljenost limfocita u beloj krvnoj lozi je bila povećana kod značajnog broja obolelih. Oko 60% ispitanika je imalo zastupljenost limfocita > 40%, a oko 1/4 ispitanika apsolutni broj ≥ 4,0 × 10⁹/L. Kod oko 5% ispitanika zabeležene su vrednosti trombocita van fiziološkog opsega (tabela 4).

Tabela 4. Parametri krvne slike u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Parametar	Srednja vrednost \pm SD (opseg)	Granična vrednost	N	%
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,3 \pm 2,4 (2,8-15,0)	< 4,5 $\times 10^9/L$	13	10,7
		$\geq 11,0 \times 10^9/L$	9	7,4
		NV	5	-
Granulociti (%)	41,4 \pm 17,5 (1,1-78,6)	< 55%	92	77,3
		$\geq 70\%$	4	3,4
		NV	8	-
Granulociti ($\times 10^9/L$)	3,0 \pm 1,8 (0,1-9,2)	< 2,5 $\times 10^9/L$	55	46,2
		$\geq 8,0 \times 10^9/L$	1	0,8
		NV	8	-
Limfociti (%)	46,2 \pm 16,6 (13,9-83,3)	< 20%	8	6,8
		$\geq 40\%$	70	59,3
		NV	9	-
Limfociti ($\times 10^9/L$)	3,3 \pm 1,8 (1,0-11,2)	< 1,0 $\times 10^9/L$	0	0,0
		$\geq 4,0 \times 10^9/L$	32	27,1
		NV	9	-
Monociti (%)	8,0 \pm 3,6 (2,7-30,0)	-	-	-
Monociti ($\times 10^9/L$)	0,6 \pm 0,3 (0,2-2,1)	-	-	-
Eozinofili (%)	2,7 \pm 2,4 (0,1-12,0)	-	-	-
Eozinofili ($\times 10^9/L$)	0,2 \pm 0,2 (0,01-1,0)	-	-	-
Trombociti ($\times 10^9/L$)	263,5 \pm 88,3 (57-779)	< 150 $\times 10^9/L$	6	5,4
		$\geq 400 \times 10^9/L$	5	4,5
		NV	16	-

Legenda: NV: nedostajuće vrednosti

Opseg CRP-a na prijemu je bio 0,0- 58,0 mg/L. Većina ispitanika je imala normalne vrednosti CRP-a, a samo 4% obolelih je imalo vrednosti veće od 10 mg/L (tabela 6). Parametri zahvaćenosti jetre (asparat aminotransferaza (AST), alanin aminotranferaza (ALT) i laktat dehidrogenaza (LDH)) imali su povišene koncentracije kod 10-20% ispitanika (tabela 5).

Tabela 5. Biohemijski parametri u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Parametar	Srednja vrednost \pm SD (opseg)	Granična vrednost	N	%
CRP (mg/L)	2,4 \pm 7,1 (0,0 - 58,5)	>10 mg/L	5	4,1
		NV	4	-
Natrijum (mmol/L)	140,5 \pm 3,4 (125-149)	-	-	-
Kalijum (mmol/L)	4,5 \pm 0,5 (3,7-6,9)	-	-	-
Hlor (mmol/L)	103,3 \pm 3,1 (96-118)	-	-	-
Bikarbonati (mmol/L)	24,2 \pm 3,2 (16-31)	-	-	-
AST (IU/L)	28,9 \pm 16,8 (6-106)	> 38 IU/L	10	17,5
		NV	70	-
ALT (IU/L)	36,0 \pm 27,8 (10-194)	> 41 IU/L	12	21,1
		NV	70	-
LDH (IU/L)	240,0 \pm 115,3 (107-689)	PV	6	10,9
		NV	72	-

Legenda: NV: nedostajuće vrednosti; PV: povišena vrednost (za urast)

Poređenjem vrednosti koncentracija laboratorijskih parametara kod ispitanika sa pneumonijom i bez pneumonije, jedina značajna razlika se dobija u nivou CRP-a. Naime, ispitanici sa pneumonijom su imali više vrednosti CRP-a u odnosu na one bez registrovane pneumonije ($5,9 \pm 13,2$ mg/L vs. $1,4 \pm 2,9$ mg/L; $p = 0,002$).

Primećena je značajna razlika u laboratorijskim parametrima u odnosu na uzrast (tabela 6). Naime, najniže vrednosti leukocita i limfocita su registrovane u grupi dece uzrasta 5-17 godina, a najniže vrednosti granulocita kod odojčadi. Koncentracije enzima jetre su bile veće kod dece najmlađeg uzrasta.

Tabela 6. Dijagnostički parametri kod dece sa kovikom-19 prema starosnim grupama

Varijabla	Novorođeni N = 6	Odojčad N = 10	1-5 godina N = 30	5-17 godina N = 81	P
Leukociti ($\times 10^9/L$)	11,1 ± 1,5 (8,9-12,5)	7,8 ± 3,0 (4,3-15,0)	7,5 ± 2,1 (4,3-13,9)	6,8 ± 2,3 (2,8-14,9)	0,001
Granulociti ($\times 10^9/L$)	3,6 ± 2,5 (1,6-7,9)	1,1 ± 0,8 (0,1-2,4)	2,6 ± 1,7 (0,6-7,6)	3,4 ± 1,7 (0,6-9,2)	0,001
Limfociti ($\times 10^9/L$)	5,6 ± 1,8 (3,1-8,1)	5,4 ± 2,4 (1,9-11,2)	4,0 ± 1,2 (2,3-7,0)	2,6 ± 1,3 (1,0-10,1)	0,001
Monociti ($\times 10^9/L$)	1,4 ± 0,5 (1,0-2,1)	0,8 ± 0,5 (0,3-2,0)	0,6 ± 0,2 (0,3-1,2)	0,5 ± 0,2 (0,2-1,4)	0,001
Eozinofili ($\times 10^9/L$)	0,3 ± 0,1 (0,2-0,5)	0,2 ± 0,2 (0,0-0,6)	0,1 ± 0,1 (0,0-0,5)	0,2 ± 0,2 (0,0-1,0)	0,123
Trombociti ($\times 10^9/L$)	277,4 ± 62,2 (212-372)	308,1 ± 81,4 (186-432)	309,0 ± 120,7 (119-779)	241,2 ± 67,6 (57-410)	0,003
CRP (mg/L)	2,0 ± 1,8 (1,0-5,30)	2,6 ± 3,7 (0,0-9,50)	2,43 ± 5,0 (0,0-25,4)	2,5 ± 8,3 (0,0-58,0)	0,999
Natrijum (mmol/L)	141,2 ± 2,4 (138-143)	137,4 ± 6,0 (125-143)	138,4 ± 1,7 (135-140)	141,5 ± 2,6 (136-149)	0,006
Kalijum (mmol/L)	5,1 ± 0,4 (4,7-5,4)	5,1 ± 1,0 (3,9-6,9)	4,4 ± 0,3 (4,0-4,9)	4,3 ± 0,3 (3,7-5,0)	0,001
Hlor (mmol/L)	104,5 ± 1,3 (103-106)	102,7 ± 4,0 (96-107)	103,0 ± 1,4 (101-105)	103,4 ± 3,4 (97-118)	0,827
Bikarbonati (mmol/L)	22,5 ± 2,1 (21-24)	21,7 ± 2,8 (19-25)	24,3 ± 3,6 (17-28)	24,7 ± 3,1 (16-31)	0,157
Aspartat amino- transferaza (IU/L)	34,7 ± 13,2 (17-49)	53,2 ± 33,1 (24-194)	32,9 ± 10,4 (19-55)	23,8 ± 10,5 (6-52)	0,001
Alanin amino- transferaza (IU/L)	28,2 ± 12,7 (15-45)	78,2 ± 61,3 (24-194)	38,0 ± 18,6 (22-79)	29,9 ± 15,5 (10-99)	0,001
Laktat dehidro- genza (IU/L)	497,0 ± 193,0 (303-689)	312,4 ± 82,1 (185-408)	308,6 ± 113,0 (195-547)	196,9 ± 71,1 (107-429)	0,001

Legenda: kontinuirane varijable su predstavljene u vidu srednje vrednosti (minimuma i maksimuma)

4.6. Lečenje

Antimikrobna terapija je primenjivana kod nešto manje od polovine dece obolele od kovida-19 (47,2%), dok je samo 2 dece primalo dodatni kiseonik i 1 dete je bilo na mehaničkoj ventilaciji (tabela 7). Deca su primala azitromicin, ceftriakson, ampicilin, amikacin i hlorokin. Većina dece (60,6%) primala je azitromicin i ceftriakson. Prosečno trajanje antimikrobne terapije bilo je $6,4 \pm 1,7$ dana.

Sva deca sa aktivnom hroničnom bolešću (N = 4) (mišićna slabost kao posledica varijante *Guillain-Barré* sindroma, tumor mozga, nekontrolisani dijabetes melitus i policistična bolest bubrega) imala su pneumoniju sa potrebom za antimikrobnim lekovima, a dvoje dece je bilo na terapiji dodatnim kiseonikom. Za razliku od njih, deca sa dobro kontrolisanim hroničnim oboljenjem (N = 9), nisu imala pneumoniju (osim ispitanika sa gojaznošću), većina nije imala potrebu za primenom antibiotika, a nijedno dete nije imao potrebu za primenom suplementacije kiseonikom. Kod jednog ispitanika sa varijantom *Guilan-Barré* sindroma, bila je potrebna primena mehaničke ventilacije.

Tabela 7. Karakteristike primenjene terapije u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Lek	n (%)
Antimikrobna terapija	60 (47,2)
Azitromicin	48 (37,8)
Ceftriakson	29 (22,8)
Ampicilin/amikacin	6 (4,7)
Hlorokin	5 (3,9)
Broj antibiotika	
0	67 (52,8)
1	37 (29,1)
2	18 (14,2)
3	5 (3,9)
Trajanje antimikrobne terapije (dani)	$6,4 \pm 1,7$ (do 11 dana)
Dodatni kiseonik	2 (1,6)
Mehanička ventilacija	1 (0,8)

Primena antimikrobne terapije je bila povezana sa odsustvom kovida-19 u porodici, prisustvom febrilnosti, kašljem, faringealnim eritemom, tahikardijom i radiografskim nalazom koji je ukazivao na pneumoniju (tabela 9). Antimikrobni lekovi su češće primenjivani kod ispitanika sa povišenim vrednostima CRP-a i apsolutnog broja monocita (tabela 8).

Tabela 8. Parametri koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova u kohorti dece na prijemu (N = 127): rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Kategorije	Primena antibiotika		P
		NE	DA	
Pol	M	42	32	0,188
	Ž	25	28	
Grupa uzrasta	1	0	6	0,067
	2	5	5	
	3	17	13	
	4	45	36	
Kovid-19 u porodici	Ne	1	6	0,042
	Da	66	54	
Febrilnost	Ne	49	20	0,001
	Da	18	40	
Kašalj	Ne	54	38	0,016
	Da	12	22	
Faringealni eritem	Ne	67	54	0,010
	Da	0	6	
Tahikardija	Ne	53	37	0,025
	Da	14	23	
Pneumonija	Ne	61	36	0,001
	Da	6	24	
CRP	mg/L	0,7 ± 1,4	4,4 ± 9,8	0,003
Monociti	×10 ⁹ /L	0,52 ± 0,21	0,65 ± 0,43	0,035
Bikarbonati	mmol/L	25,0 ± 3,1	23,5 ± 3,2	0,112
Laktat dehidrogenaza	IU/L	206,4 ± 79,4	264,3 ± 131,2	0,066

Legenda: CRP: C-reaktivni protein

Multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su najvažniji parametri koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova, povišena telesna temperatura na prijemu (UO = 4,32) i radiografski nalaz zapaljenja pluća (UO = 7,42) (tabela 9).

Tabela 9. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova u kohorti dece na prijemu (N = 127)

Varijabla	UO	95% CI	P
Socioepidemiološki model			
Pol	1,39	0,67 - 2,89	0,381
Grupa uzrasta	0,66	0,42 - 1,03	0,066
Kovid u porodici	0,14	0,02 - 1,29	0,079
Klinički model			
Kašalj	1,43	0,52 - 3,90	0,486
Faringitis	-	-	0,999
Febrilnost	4,32	1,77 - 10,56	0,001
Tahikardija	2,27	0,89 - 5,80	0,087
Pneumonija (rtg)	7,42	2,52 - 21,83	0,001
Laboratorijski model			
CRP	1,25	0,94 - 1,66	0,122
Monociti (aps.)	0,27	0,01 - 8,87	0,465
HCO ₃	0,81	0,62 - 1,06	0,130
LDH	0,99	0,99 - 1,01	0,583

Legenda: UO: unakrsni odnos; CI: interval poverenja, p: nivo verovatnoće

Analizom po uzrasnim grupama zapaža se da su sva novorođena deca, polovina odojčadi i nešto manje od polovine starije dece (43–44%) dobijali antimikrobnu terapiju (tabela 10). Kod dece uzrasta 1–5 godina, u 13,3% slučajeva su primenjivana dva antibiotika. Kod dece uzrasta 5–17 godina dvojna antimikrobna terapija je primenjivana kod 16% ispitanika, a u 6,2% dece ordinirana su tri antimikrobna leka.

Tabela 10. Karakteristike primenjene terapije prema starosnim grupama

Tretman		Novorođeni N = 6 n (%)	Odojčad N = 10 n (%)	1-5 godina N = 30 n (%)	5-17 godina N = 81 n (%)
Azitromicin	Da	1 (16.7)	2 (20.0)	13 (43.3)	32 (39.5)
	Ne	5 (83.3)	8 (80.0)	17 (56.7)	49 (60.5)
Ceftriakson	Da	1 (16.7)	2 (20.0)	4 (13.3)	22 (27.2)
	Ne	5 (83.3)	8 (80.0)	26 (86.7)	59 (72.8)
Ampicilin- amikacin	Da	1 (16.7)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)
	Ne	5 (83.3)	9 (90.0)	30 (100.0)	81 (100.0)
Hlorokin	Da	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (6.2)
	Ne	6 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	76 (93.8)
Broj lekova	0	0 (0)	5 (50.0)	17 (56.7)	45 (55.6)
	1	5 (83.3)	5 (50.0)	9 (30.0)	18 (22.2)
	2	1 (16.7)	0 (0)	4 (13.3)	12 (16.0)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (6.2)
Dani terapije (opseg)*		7.0 (7-7)	5.6 (5-7)	6.4 (5-11)	6.4 (5-10)
Dodatni kiseonik	Da	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.2)
	Ne	6 (100.0)	10 (100.0)	29 (96.7)	80 (98.8)
Mehanička ventilacija	Da	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
	Ne	6 (100.0)	10 (100.0)	29 (96.7)	81 (100.0)

Legenda: *kod dece koja su primala terapiju

Analiza uticaja demografskih, epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih parametara na broj upotrebljenih antibiotika i dužinu trajanja lečenja je učinjena u grupama dece uzrasta 1–5 godina i 5–17 godina. Multivarijantna logistička regresiona analiza u grupi dece uzrasta 1–5 godina pokazala je da su deca sa pneumonijom imala 36 puta veću verovatnoću za antimikrobnim lečenjem, u odnosu na decu bez radiografski verifikovanog zapaljenja pluća (tabela 11).

Tabela 11. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova u grupi dece uzrasta 1–5 godina (N = 30)

Varijabla	UO	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	0,26	0,05 – 1,36	0,110
Kovid u porodici	ND	ND	0,999
Klinički model			
Kašalj	5,47	0,30 – 101,02	0,253
Febrilnost	5,07	0,30 – 86,52	0,262
Tahikardija	8,32	0,48 – 143,35	0,145
Pneumonija (rtg)	36,14	1,81 – 720,26	0,019
Laboratorijski model			
CRP	ND	ND	0,994
Monociti (aps.)	ND	ND	0,994
HCO ₃	ND	ND	0,994
LDH	ND	ND	0,995

Legenda: UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja, ND: nije dostupno

Rezultati modela multivarijantne linearne regresione analize na uzorku dece uzrasta 1–5 godina prikazani su u tabelama 12. i 13. Muški pol, odsustvo kovida-19 u porodici, povišene koncentracije CRP-a i radiografski verifikovana pneumonija, povezani su sa upotrebom većeg broja antimikrobnih lekova (tabela 12).

Tabela 12. Rezultati modela multivarijantne linearne regresije kod dece uzrasta 1–5 godina: varijable povezane sa upotrebom većeg broja lekova

Varijabla	Broj lekova		
	B	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	-0,29	-0,78, 0,20	0,232
Hronična bolest	0,04	-0,81, 0,88	0,925
Kovid u porodici	-1,38	-2,43, -0,34	0,011
Sumirani model	R ² = 0,325, R' ² = 0,248		0,015
Klinički model			
Pol	-0,14	-0,60, 0,32	0,532
Febrilnost	0,44	-0,07, 0,85	0,086
Kašalj	0,29	-0,26, 0,84	0,292
Pneumonija (rtg)	0,81	0,34, 1,29	0,002
Sumirani model	R ² = 0,546, R' ² = 0,470		0,001
Laboratorijski model			
Pol	-0,65	-1,17, -0,13	0,018
Leukociti	-0,07	-0,20, 0,05	0,236
Trombociti	0,01	-0,01, 0,01	0,210
CRP	0,12	0,07, 0,17	0,001
Saturacija O ₂	-0,12	-0,35, 0,10	0,253
Sumirani model	R ² = 0,679, R' ² = 0,594		0,001

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Sve prethodno navedene varijable i febrilnost na prijemu, povezane su sa dužim trajanjem antimikrobnog lečenja kod dece uzrasta 1–5 godina (tabela 13).

Tabela 13. Rezultati modela multivarijantne linearne regresije kod dece uzrasta 1–5 godina: varijable povezane sa dužim trajanjem antimikrobne terapije

Varijabla	Trajanje terapije		
	B	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	-2,13	-4,48, 0,23	0,075
Hronična bolest	0,96	-3,02, 4,95	0,623
Kovid u porodici	-5,16	-10,08, -0,23	0,041
Sumirani model	R ² = 0,340, R' ² = 0,261		0,014
Klinički model			
Pol	-1,76	-3,61, 0,08	0,060
Febrilnost	3,20	1,03, 5,37	0,006
Kašalj	0,25	-2,12, 2,63	0,826
Pneumonija (rtg)	4,02	2,07, 5,97	0,001
Sumirani model	R ² = 0,684, R' ² = 0,629		0,001
Laboratorijski model			
Pol	-3,48	-6,14, -0,82	0,013
Leukociti	-0,04	-0,71, 0,62	0,893
Trombociti	0,01	-0,01, 0,01	0,266
CRP	0,37	0,10, 0,64	0,011
Saturacija O ₂	-0,82	-1,95, 0,32	0,147
Sumirani model	R ² = 0,639, R' ² = 0,539		0,001

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Rezultati multivarijantne logističke regresione analize u grupi dece uzrasta 5–17 godina pokazuju da su deca sa povišenom telesnom temperaturom i zapaljenjem pluća imala 7 i 14 puta veću verovatnoću za primenu antimikrobnih lekova, u odnosu na decu bez febrilnosti i radiografski verifikovane pneumonije (tabela 14).

Tabela 14. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova u grupi dece uzrasta 5–17 godina (N = 81)

Varijabla	UO	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	2,214	0,867 – 5,653	0,096
Kovid u porodici	ND	ND	0,999
Klinički model			
Kašalj	1,324	0,336 – 5,220	0,688
Febrilnost	6,853	2,021 – 23,244	0,002
Thikardija	2,509	0,716 – 8,789	0,150
Pneumonija (rtg)	13,917	3,238 – 59,824	0,001
Laboratorijski model			
CRP	1,120	0,658 – 1,907	0,676
Monociti (aps.)	0,064	0,001 – 26,398	0,371
HCO ₃	0,664	0,435 – 1,016	0,059
LDH	1,009	0,985 – 1,034	0,455

Legenda: UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće

Model multivarijantne linearne regresione analize kod dece uzrasta 5–17 godina prikazan je u tabelama 15. i 16. Ženski pol, povišena temperatura, povišene vrednosti CRP-a, radiografski verifikovano zapaljenje pluća, hiperemija ždrela i odsustvo rinoreje, povezani su sa upotrebom većeg broj antimikrobnih lekova (tabela 15).

Tabela 15. Rezultati modela multivarijantne linearne regresije kod dece uzrasta 5–17 godina: varijable povezane sa upotreba većeg broja lekova

Varijabla	Broj lekova		
	B	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	0,31	-0,12, 0,74	0,158
Hronična bolest	0,23	-0,39, 0,85	0,460
Kovid u porodici	-0,86	-1,83, 0,12	0,086
Sumirani model	$R^2 = 0,092, R'^2 = 0,057$		0,057
Klinički model			
Pol	0,27	-0,08, 0,61	0,129
Febrilnost	0,43	0,07, 0,79	0,018
Kašalj	0,07	-0,33, 0,47	0,737
Rinoreja	-1,27	-2,47, -0,08	0,037
Faringitis	1,37	0,61, 2,13	0,001
Dijareja	0,92	-0,04, 1,88	0,059
Pneumonija (rtg)	0,91	0,53, 1,29	0,001
Sumirani model	$R^2 = 0,502, R'^2 = 0,450$		0,001
Laboratorijski model			
Pol	0,52	0,08, 0,97	0,021
Leukociti	-0,02	-0,12, 0,07	0,650
Trombociti	-0,01	-0,01, 0,01	0,478
CRP	0,04	0,01, 0,06	0,006
Saturacija O ₂	-0,18	-0,47, 0,10	0,206
Sumirani model	$R^2 = 0,224, R'^2 = 0,164$		0,005

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Sve prethodno navedene varijable, izuzev odsustva rinoreje, povezane su sa dužim trajanjem antimikrobnog lečenja kod dece uzrasta 5–17 godina (tabela 16).

Tabela 16. Rezultati modela multivarijantne linearne regresije kod dece uzrasta 5–17 godina: varijable povezane sa dužinom trajanja antimikrobne terapije

Varijabla	Trajanje terapije		
	B	95% IP	P
Socioepidemiološki model			
Pol	0,99	-0,55, 2,52	0,204
Hronična bolest	-0,01	-2,24, 2,21	0,991
Kovid u porodici	-4,05	-7,55, -0,55	0,024
Sumirani model	$R^2 = 0,107, R'^2 = 0,072$		0,032
Klinički model			
Pol	1,04	-0,16, 2,24	0,089
Febrilnost	2,29	1,07, 3,52	0,001
Kašalj	-0,58	-1,97, 0,82	0,41
Rinoreja	-3,80	-7,92, 0,32	0,070
Faringitis	3,08	0,44, 5,72	0,023
Dijareja	2,05	-1,26, 5,36	0,221
Pneumonija (rtg)	3,88	2,57–5,18	0,001
Sumirani model	$R^2 = 0,536, R'^2 = 0,487$		0,001
Laboratorijski model			
Pol	1,68	0,06, 3,30	0,043
Leukociti	-0,09	-0,44, 0,25	0,584
Trombociti	0,01	-0,01, 0,01	0,744
CRP	0,14	0,05, 0,24	0,004
Saturacija O ₂	-0,49	-1,53, 0,55	0,351
Sumirani model	$R^2 = 0,199, R'^2 = 0,137$		0,012

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

4.7. Kvalitet života povezan sa zdravljem nakon 2 godine praćenja

U cilju ispitivanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem nakon 2 godine praćenja, ostvaren je telefonski kontakt sa 81 ispitanikom iz kohorte regrutovane na prijemu tokom prvog pandemijskog talasa u Srbiji (N = 127). Sa preostalih 46 ispitanika nije bilo moguće stupiti u kontakt ili su deca bila uzrasta mlađeg od 3 godine, koji nije bio obuhvaćen analizom.

Kvalitet života dece procenjivan je pomoću sledećih upitnika:

- Kiddy-KINDL® (mlađa deca uzrasta 4–6 godina),
- Kid-KINDL® (deca srednjeg uzrasta 7–13 godina) i
- Kiddo-KINDL® (najstarija deca uzrasta 14–17 godina).

KINDL upitnici su sadržali po četiri pitanja vezana za sledeće domene kvaliteta života: fizičko blagostanje (FB), emotivno blagostanje (EB), samopouzdanje (SP), familijarni odnosi (FO), prijateljski odnosi (PO), odnosi u vrtiću ili školi (VŠ). Ocene i skorovi kvaliteta života na kraju vremena praćenja prikazani su na tabeli 17.

Tabela 17. Ocene i skorovi kvaliteta života na kraju vremena praćenja*

Domeni	Ocena (srednja vrednost ± SD)	Skor (%) (srednja vrednost ± SD)
1 - Fizičko blagostanje	4,0 ± 0,9	75,5 ± 21,6
2 - Emotivno blagostanje	4,1 ± 0,9	76,9 ± 18,0
3 - Samopouzdanje	4,2 ± 0,9	80,2 ± 22,7
4 - Porodični odnosi	4,3 ± 0,7	81,9 ± 16,3
5 - Prijateljski odnosi	4,5 ± 0,6	87,9 ± 15,7
6 - Vrtić/škola	3,9 ± 0,8	71,4 ± 20,2
UKUPNO	4,2 ± 0,5	79,1 ± 13,1

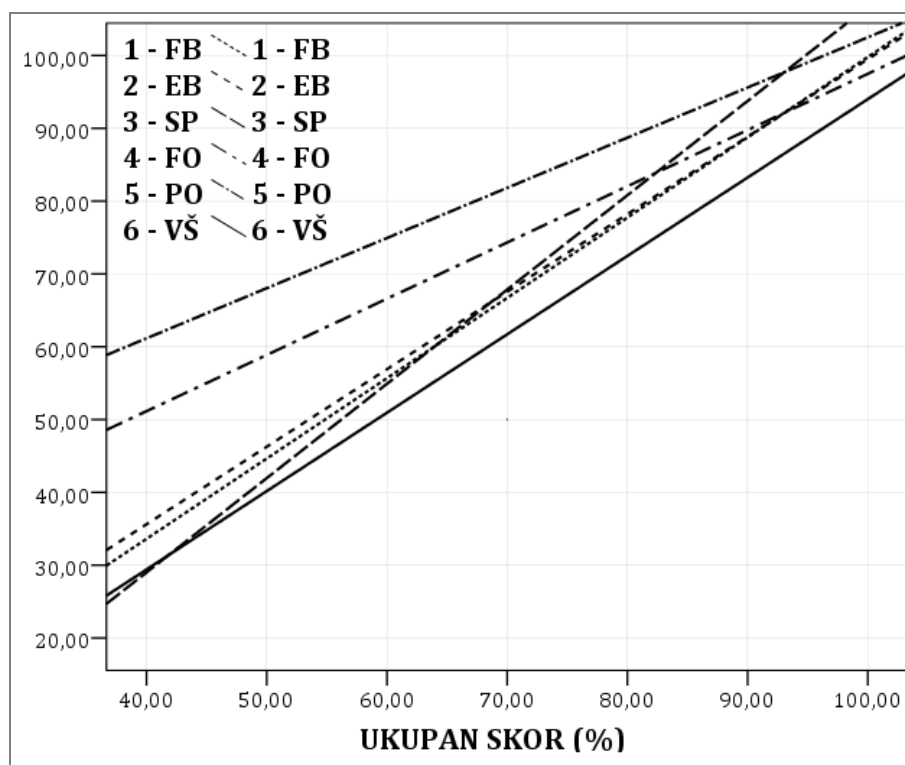
Legenda: *ocene – minimalno = 1, maksimalno = 5; skor – maksimalno = 100%

Međusobna korelacija skorova u domenima kvaliteta života je bila zadovoljavajuća ($p = 0,001-0,037$), ne uključujući korelaciju između skorova fizičkog blagostanja i prijateljskih odnosa. Zabeležena je i statistički značajna korelacija ukupnog skora kvaliteta života sa skorovima pojedinačnih domena upitnika KINDL (tabela 18, grafikon 8).

Tabela 18. Korelacija ukupnog skora i skorova pojedinačnih domena KINDL upitnika

	1 - FB	2 - EB	3 - SP	4 - FO	5 - PO	6 - V/Š
UKUPAN SKOR	k = 0,674 p = 0,001	k = 0,780 p = 0,001	k = 0,739 p = 0,001	k = 0,625 p = 0,001	k = 0,581 p = 0,001	k = 0,728 p = 0,001

Legenda: k: Pearsonov koeficijent korelacije; FB: fizičko blagostanje; EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: familijarni odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola

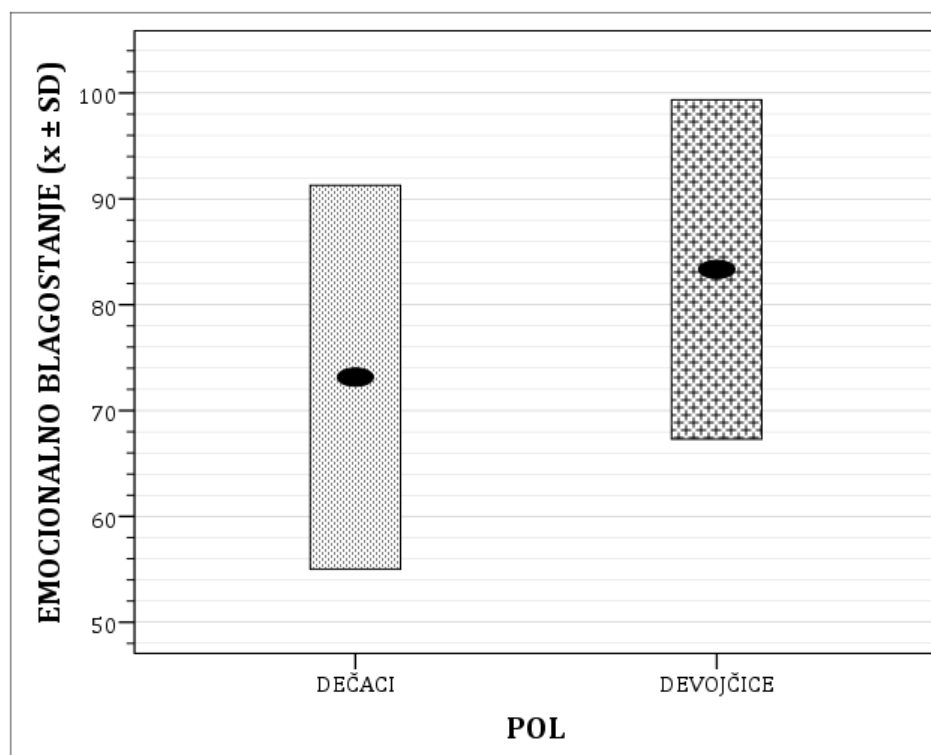


Grafikon 8. Korelacija ukupnog skora kvaliteta života sa skorovima pojedinačnih domena

Odnos dečaka i devojčica, od analiziranih 81 ispitanika, bio je 51/30 (mlađa deca 12/8; deca srednjeg uzrasta 17/7; najstarija deca 22/15). Zabeležena je razlika u skoru emotivnog blagostanja, koji je kod devojčica bio značajno viši u odnosu na dečake ($p = 0,013$) (tabela 19, grafikon 9).

Tabela 19. Skorovi kvaliteta života (%) kod dečaka i devojčica u celoj grupi ispitanika (N = 81)

Domen	Dečaci (N = 51)	Devojčice (N = 30)	P
1 - Fizičko blagostanje	77,7 ± 20,7	71,7 ± 22,8	0,227
2 - Emotivno blagostanje	73,2 ± 18,1	83,3 ± 16,0	0,013
3 - Samopouzdanje	79,7 ± 24,9	81,0 ± 18,9	0,793
4 - Porodični odnosi	81,7 ± 16,8	82,1 ± 15,6	0,928
5 - Prijateljski odnosi	87,7 ± 16,1	88,1 ± 15,3	0,917
6 - Vrtić/škola	70,8 ± 20,9	72,2 ± 20,1	0,778
UKUPAN SKOR	78,6 ± 13,1	79,8 ± 13,4	0,701



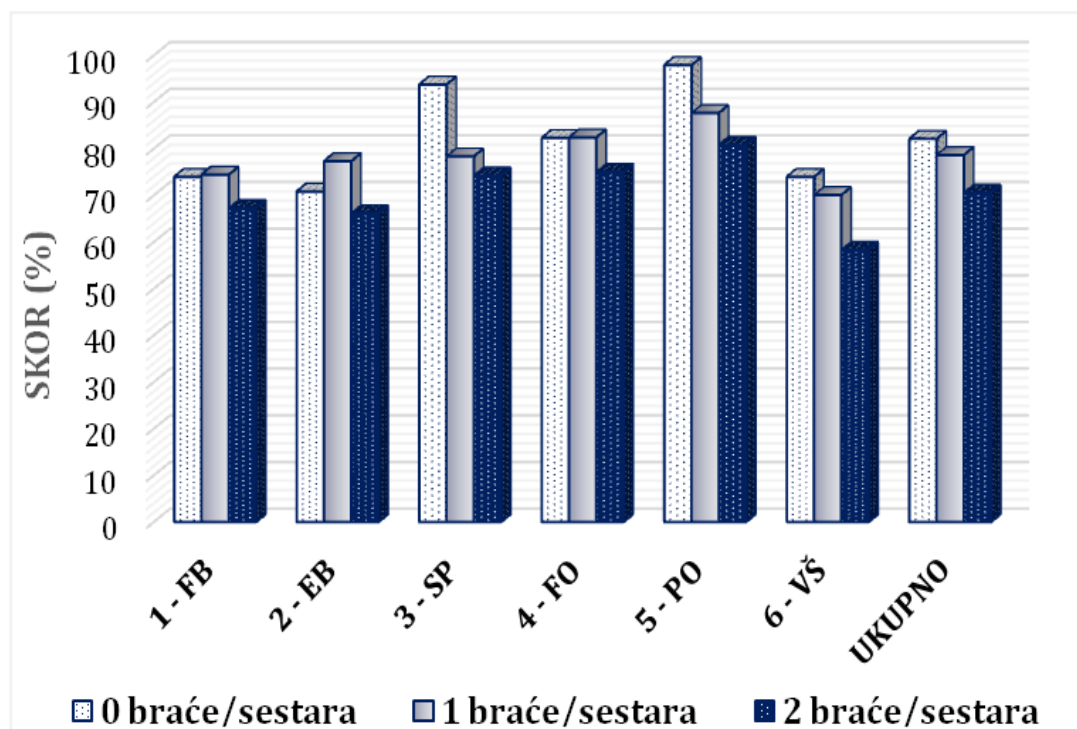
Grafikon 9. Značajno bolje emocionalno blagostanje (izraženo u procentima) kod devojčica u odnosu na dečake ($p = 0,013$); stubići predstavljaju srednju vrednost ± SD

Podatak o broju braće i sestara je dobijen od 69,2% ispitanika. Ukupni skor kvaliteta života je bio viši kod dece koja nisu imala srodnike prvog stepena (tabela 20, grafikon 10).

Tabela 20. Skorovi kvaliteta života (%) u odnosu na broj srodnika prvog stepena

Domen	0 braće/sestara	1 braće/sestara	2-3 braće/sestara	P
1 - FB	74,0 ± 6,5	74,4 ± 3,4	67,3 ± 5,2	0,513
2 - EB	70,8 ± 9,1	77,3 ± 2,8	66,2 ± 3,0	0,080
3 - SP	93,8 ± 6,3	78,3 ± 3,4	74,3 ± 6,0	0,237
4 - FO	82,3 ± 10,6	82,4 ± 2,4	75,0 ± 3,9	0,310
5 - PO	97,9 ± 2,1	87,6 ± 2,5	80,9 ± 4,2	0,083
6 - V/Š	74,0 ± 11,6	70,1 ± 3,3	58,3 ± 3,5	0,110
UKUPAN SKOR	82,1 ± 7,1	78,6 ± 2,0	70,6 ± 2,4	0,061

Legenda: FB: fizičko blagostanje, EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: familijarni odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola



Grafikon 10. Skorovi kvaliteta života (%) u odnosu na broj srodnika prvog stepena

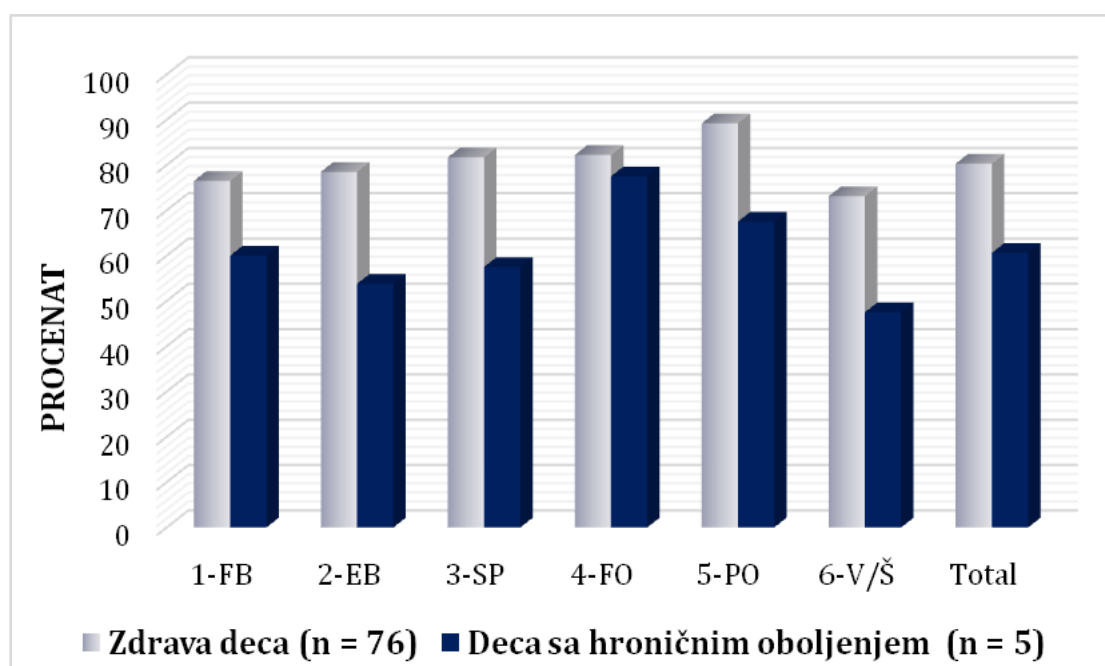
Hronično oboljenje (astma, cerebralna paraliza, gojaznost, noćno mokrenje, bubrežno oboljenje) je bilo prisutno kod 5 (6,2%) ispitanika nakon dve godine praćenja.

Kod zdrave dece kvalitet života je bio značajno bolji u pogledu emotivnog blagostanja, samopouzdanja, prijateljskih odnosa i vrtića/škole, u odnosu na decu sa hroničnim oboljenjem (tabela 21, grafikon 11). Takođe, ukupan skor kvaliteta života je bio značajno viši kod zdrave dece u odnosu na decu sa hroničnim bolestima.

Tabela 21. Skorovi kvaliteta života (%) u celoj grupi zdrave dece i u grupi dece sa hroničnim oboljenjem

Domen	Zdrava deca (N = 76)	Deca sa hroničnim oboljenjem (N = 5)	P
1 – FB	76,5 ± 21,7	60,0 ± 13,0	0,098
2 – EB	78,5 ± 16,6	53,8 ± 23,6	0,002
3 – SP	81,7 ± 21,7	57,5 ± 28,8	0,020
4 – FO	82,2 ± 15,6	77,5 ± 27,1	0,539
5 – PO	89,2 ± 13,7	67,5 ± 29,1	0,002
6 – V/Š	73,1 ± 19,3	47,5 ± 16,9	0,005
UKUPNO	80,3 ± 12,2	60,6 ± 14,7	0,001

Legenda: FB: fizičko blagostanje, EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: familijarni odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola



Grafikon 11. Skorovi kvaliteta života u celoj grupi zdrave dece i grupi dece sa hroničnim oboljenjem. FB: fizičko blagostanje, EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: porodični odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola

S obzirom na primenu tri različita KINDL upitnika dizajnirana prema uzrastu (Kiddy-KINDL®, Kid- KINDL® i Kiddo-KINDL®), njihovi skorovi su takođe analizirani prema uzrastu: najmlađi uzrast (uzrast 4–6 godina), srednji uzrast (uzrast 7–13 godina) i najstariji uzrast (14–17 godina) (tabela 22).

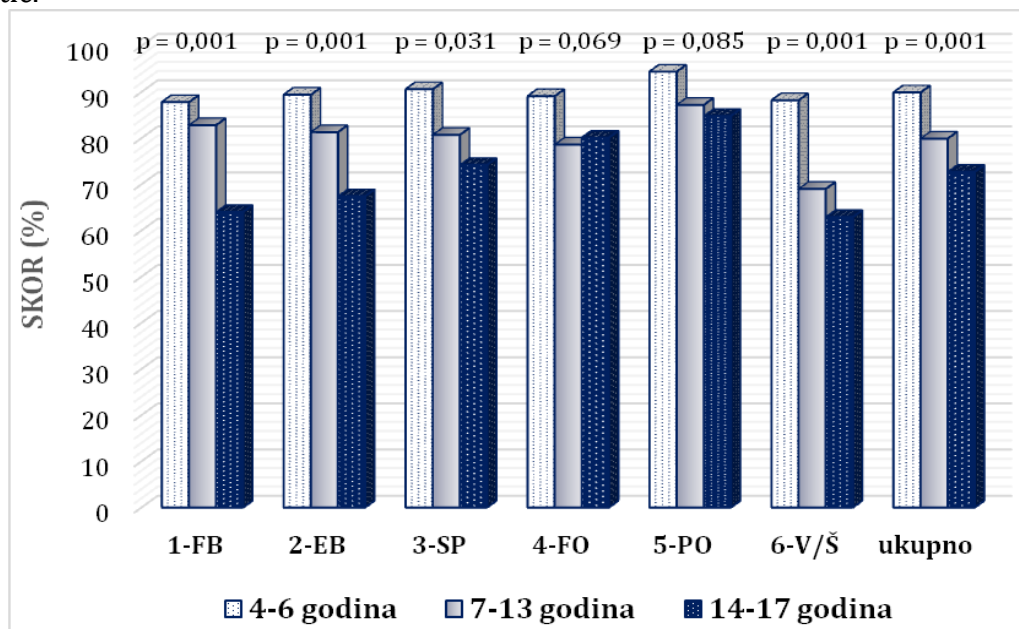
Tabela 22. Skorovi pojedinačnih domena KINDL upitnika i ukupni skor kvaliteta života u različitim uzrasnim grupama

Domen	najmlađi uzrast (N = 20)		srednji uzrast (N = 24)		najstariji uzrast (N = 37)	
	Ocena	Skor (%)	Ocena	Skor (%)	Ocena	Skor (%)
1 – FB	4,5 ± 0,5	87,8 ± 12,7	4,3 ± 0,7	82,8 ± 17,4	3,5 ± 0,0	64,0 ± 22,3
2 – EB	4,6 ± 0,5	89,4 ± 12,4	4,3 ± 0,7	81,3 ± 16,7	3,7 ± 0,7	67,4 ± 16,3
3 – SP	4,6 ± 0,4	90,6 ± 9,6	4,2 ± 1,0	80,7 ± 24,9	4,0 ± 1,0	74,2 ± 24,6
4 – PO	4,6 ± 0,4	89,1 ± 9,7	4,1 ± 0,8	78,6 ± 19,0	4,2 ± 0,7	80,1 ± 16,5
5 – PO	4,8 ± 0,4	94,4 ± 9,0	4,5 ± 0,6	87,2 ± 16,1	4,4 ± 0,7	84,8 ± 17,5
6 – V/Š	4,5 ± 0,4	88,2 ± 11,2	3,8 ± 0,8	69,0 ± 19,7	3,5 ± 0,8	62,9 ± 18,8
UKUPNO	4,6 ± 0,2	89,9 ± 4,0	4,2 ± 0,5	79,9 ± 13,5	3,9 ± 0,5	72,7 ± 12,3

Legenda: FB: fizičko blagostanje, EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: porodični odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola

Izdvojena dodatna pitanja za roditelje (22 pitanja), u vezi sa kvalitetom života dece uzrasta 4-6 godina, imala su rezultat koji je bio u saglasnosti sa rezultatom Kiddy-KINDL upitnika (24 pitanja) ($p = 0,388$). Naime, prosečna ocena vezana za dodatna pitanja je takođe iznosila $4,6 \pm 0,2$, što je u procentualnoj vrednosti iznosilo $89,0\% \pm 4,8\%$.

Skorovi pojedinačnih domena kvaliteta života upitnika KINDL (fizičko blagostanje, emotivno blagostanje, samopouzdanje, vrtić/škola), kao i ukupan skor kvaliteta života, bili su različiti u odnosu na uzrast (grafikon 12). Najviši zabeleženi skor u domenima kvaliteta života, registrovan je vezano za pitanja o prijateljskim odnosima, a najmanji skor vezano za školu/vrtić.

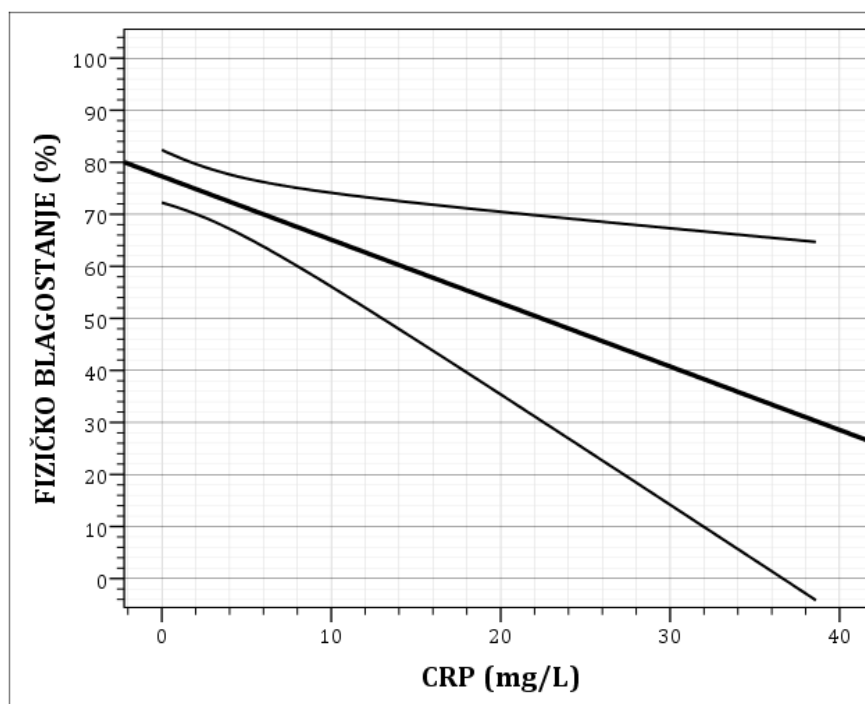


Grafikon 12. Grafički prikaz razlike u skorovima KINDL upitnika prema starosnim grupama. FB: fizičko blagostanje, EB: emotivno blagostanje; SP: samopouzdanje; FO: familijarni odnosi; PO: prijateljski odnosi; V/Š: vrtić/škola

4.7.1. Prediktori kvaliteta života povezanog sa zdravljem nakon 2 godine praćenja

Multivarijantna linearna regresiona analiza, obuhvatila je varijable (pol, kovid-19 u porodici, febrilnost, zapaljenje pluća i nivo CRP-a) koje su imale uticaj na težinu bolesti, upotrebu antimikrobnih lekova, broj primenjenih lekova i dužinu trajanja lečenja.

Viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem nakon 2 godine praćenja (grafikon 13, tabela 23).



Grafikon 13. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim skorom fizičkog blagostanja (linije predstavljaju srednju vrednost i 95% interval poverenja)

Tabela 23. Varijable povezane sa fizičkim blagostanjem nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-4,360	-14,512	5,791	0,395
Kovid u porodici	1,318	-24,563	27,199	0,919
Febrilnost	-3,531	-13,982	6,920	0,503
Pneumonija (rtg)	5,451	-6,234	17,136	0,355
CRP	-1,153	-2,141	-0,164	0,023
Sumirani model	$R^2 = 0,115, R'^2 = 0,052$			0,116

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

U pogledu emocionalnog blagostanja, devojčice su ostvarile više skorove na ovom domenu u odnosu na dečake (tabela 24).

Tabela 24. Varijable povezane sa emocionalnim blagostanjem nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	76,418	1,875	18,250	0,017
Kovid u porodici	10,062	-30,839	10,907	0,344
Febrilnost	-9,966	-12,565	4,292	0,331
Pneumonija (rtg)	-4,137	-17,224	1,624	0,103
CRP	-7,800	-1,160	0,435	0,368
Sumirani model		-0,362		0,042

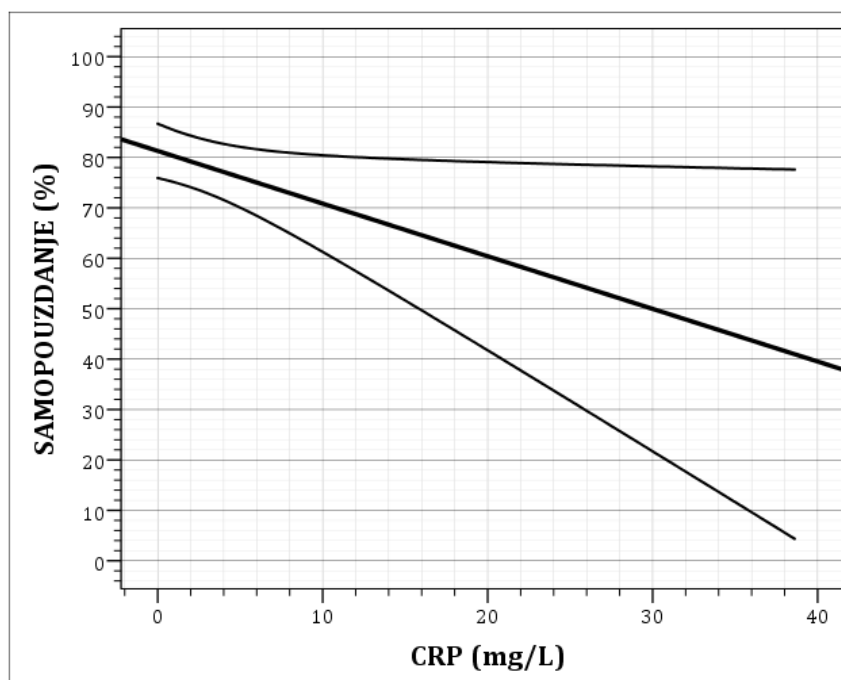
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa nižim samopouzdanjem nakon 2 godine praćenja (grafikon 14, tabela 25).

Tabela 25. Varijable povezane sa stepenom samopouzdanja nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	3,181	-7,575	13,937	0,557
Kovid u porodici	-19,761	-47,184	7,661	0,155
Febrilnost	-5,948	-17,021	5,126	0,288
Pneumonija (rtg)	1,999	-10,382	14,380	0,748
CRP	-1,031	-2,078	0,017	0,054
Sumirani model		R ² = 0,095, R' ² = 0,031		0,205

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 14. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim skorom samopouzdanja nakon 2 godine praćenja (linije predstavljaju srednju vrednost i 95% iP)

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa porodičnim odnosima (tabela 26).

Tabela 26. Varijable povezane sa porodičnim odnosima nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	1,287	-6,496	9,069	0,743
Kovid u porodici	-15,179	-35,021	4,663	0,132
Febrilnost	-6,204	-14,217	1,808	0,127
Pneumonija (rtg)	,349	-8,609	9,307	0,938
CRP	-,156	-0,914	0,602	0,682
Sumirani model	$R^2 = 0,058, R'^2 = -0,008$			0,504

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa prijateljskim odnosima (tabela 27).

Tabela 27. Varijable povezane sa prijateljskim odnosima nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	0,504	-6,911	7,920	0,893
Kovid u porodici	-17,724	-36,629	1,181	0,066
Febrilnost	-4,446	-12,080	3,188	0,249
Pneumonija (rtg)	-4,120	-12,656	4,415	0,339
CRP	-0,539	-1,261	0,183	0,141
Sumirani model	$R^2 = 0,103, R'^2 = 0,040$			0,164

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa odnosima u vrtiću/školi (tabela 28).

Tabela 28. Varijable povezane sa domenom vrtić/škola nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	2,114	-7,631	11,860	0,666
Kovid u porodici	-13,771	-37,881	10,338	0,258
Febrilnost	-8,974	-19,037	1,088	0,080
Pneumonija (rtg)	-0,097	-11,323	11,130	0,986
CRP	-0,618	-1,540	0,304	0,185
Sumirani model	$R^2 = 0,097, R'^2 = 0,027$			0,240

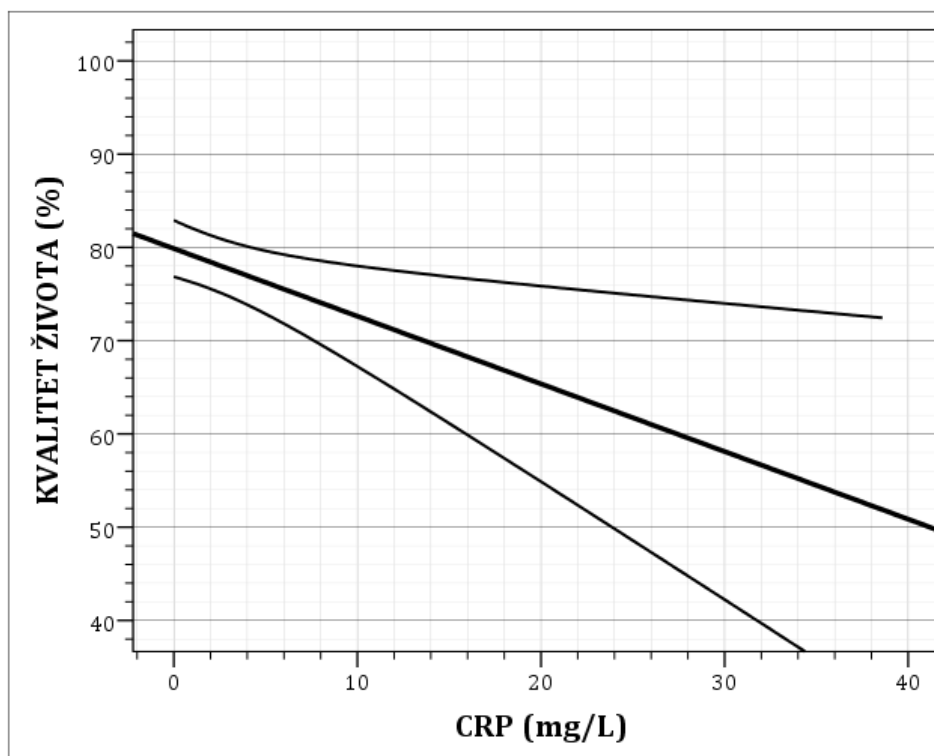
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim ukupnim kvalitetom života merenim KINDL upitnikom (tabela 29, grafikon 15).

Tabela 29. Varijable povezane sa ukupnim kvalitetom života nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	2,078	-3,881	8,037	0,489
Kovid u porodici	-12,410	-27,601	2,782	0,108
Febrilnost	-5,463	-11,598	0,671	0,080
Pneumonija (rtg)	-0,748	-7,607	6,111	0,828
CRP	-0,649	-1,229	-0,068	0,029
Sumirani model	$R^2 = 0,145, R'^2 = 0,085$			0,044

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 15. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim ukupnim skorom kvaliteta života nakon 2 godine praćenja (linije predstavljaju srednju vrednost i 95% interval poverenja)

4.7.2 Prediktori kvaliteta života povezanog sa zdravljem prema uzrasnim grupama dece nakon 2 godine praćenja

Linerana regresiona analiza prema uzrasnim grupama ispitanika, u pogledu uticaja socioepidemioloških, kliničkih i laboratorijskih parametara kovid-19 na skorove pojedinačnih domena kvaliteta života i ukupni skor kvaliteta života (KINDL upitnika), obuhvatila je varijable (pol, kovid-19 u porodici, febrilnost, zapaljenje pluća i nivo CRP-a) koje su uticale na težinu bolesti, upotrebu antibiotika, broj primenjenih lekova i dužinu trajanja lečenja.

Nijedana ispitivana varijabla nije bila povezana sa fizičkim blagostanjem u grupi dece uzrasta 4–6 godina (tabela 30).

Tabela 30. Varijable povezane sa fizičkim blagostanjem kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-10,063	-25,375	5,249	0,181
Kovid u porodici	-9,726	-47,317	27,865	0,588
Febrilnost	-2,833	-17,338	11,671	0,682
Pneumonija (rtg)	-10,014	-31,675	11,647	0,338
CRP	-1,158	-6,502	4,185	0,649
Sumirani model	$R^2 = 0,150, R'^2 = -0,150$			0,774

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa fizičkim blagostanjem u grupi dece uzrasta 7–13 godina (tabela 31).

Tabela 31. Varijable povezane sa fizičkim blagostanjem kod dece uzrasta 7–13 godina nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	2,360	-12,670	17,390	0,745
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-14,860	-31,750	2,030	0,081
Pneumonija (rtg)	-4,723	-20,344	10,898	0,533
CRP	-1,180	-2,781	0,421	0,139
Sumirani model	$R^2 = 0,354, R'^2 = 0,210$			0,082

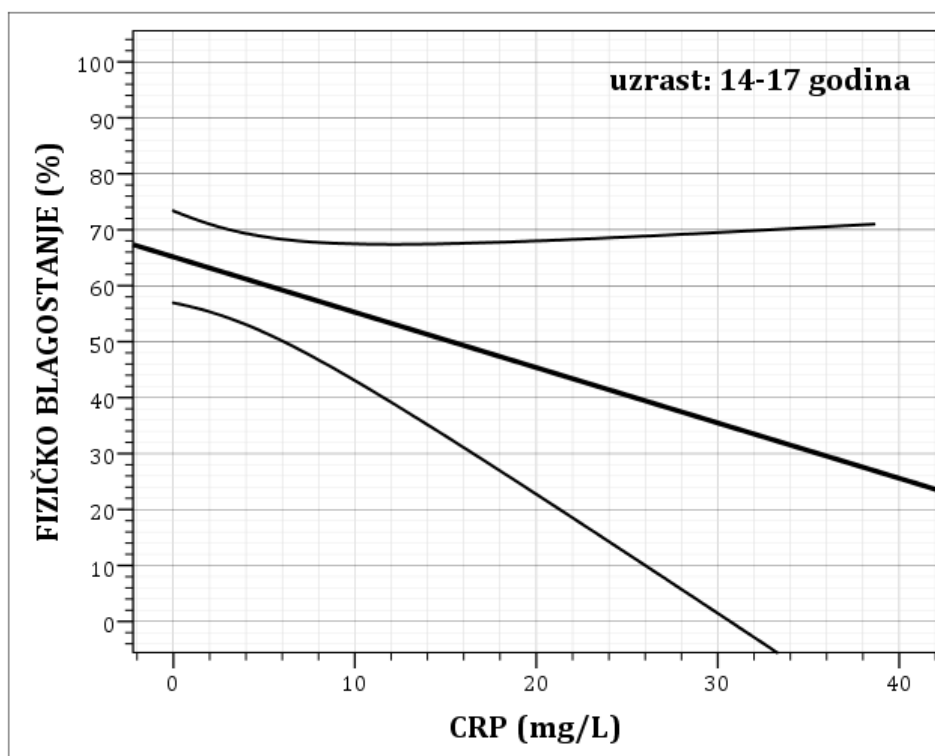
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem nakon 2 godine praćenja, u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 32, grafikon 16).

Tabela 32. Varijable povezane sa fizičkim blagostanjem kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-6,313	-22,644	10,018	0,435
Kovid u porodici	34,822	-10,169	79,813	0,124
Febrilnost	9,053	-6,812	24,919	0,252
Pneumonija (rtg)	16,368	-2,440	35,177	0,085
CRP	-1,390	-2,635	-0,146	0,030
Sumirani model	$R^2 = 0,301, R'^2 = 0,176$			0,062

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



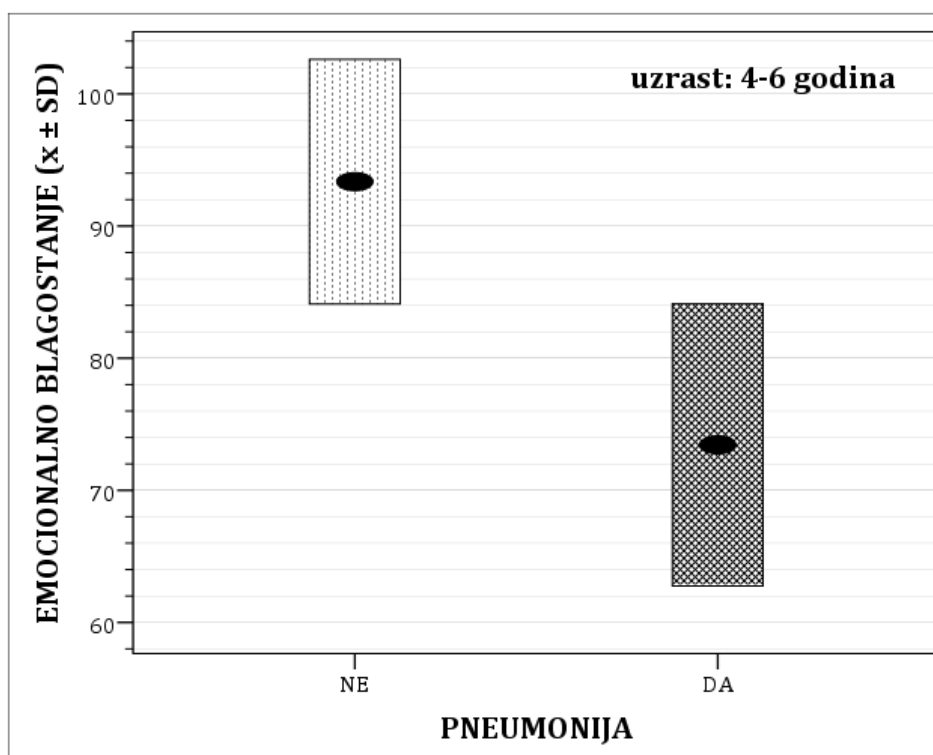
Grafikon 16. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim skorom fizičkog blagostanja nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 14-17 godina (linije predstavljaju srednju vrednost i 95% interval poverenja)

Zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim emocionalnim blagostanjem nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina (tabela 33, grafikon 17).

Tabela 33. Varijable povezane sa emocionalnim blagostanjem kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	3,378	-7,106	13,862	0,501
Kovid u porodici	7,975	-17,764	33,713	0,517
Febrilnost	1,042	-8,889	10,974	0,825
Pneumonija (rtg)	-17,586	-32,418	-2,755	0,023
CRP	-0,915	-4,574	2,744	0,600
Sumirani model	$R^2 = 0,576, R'^2 = 0,425$			0,022

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



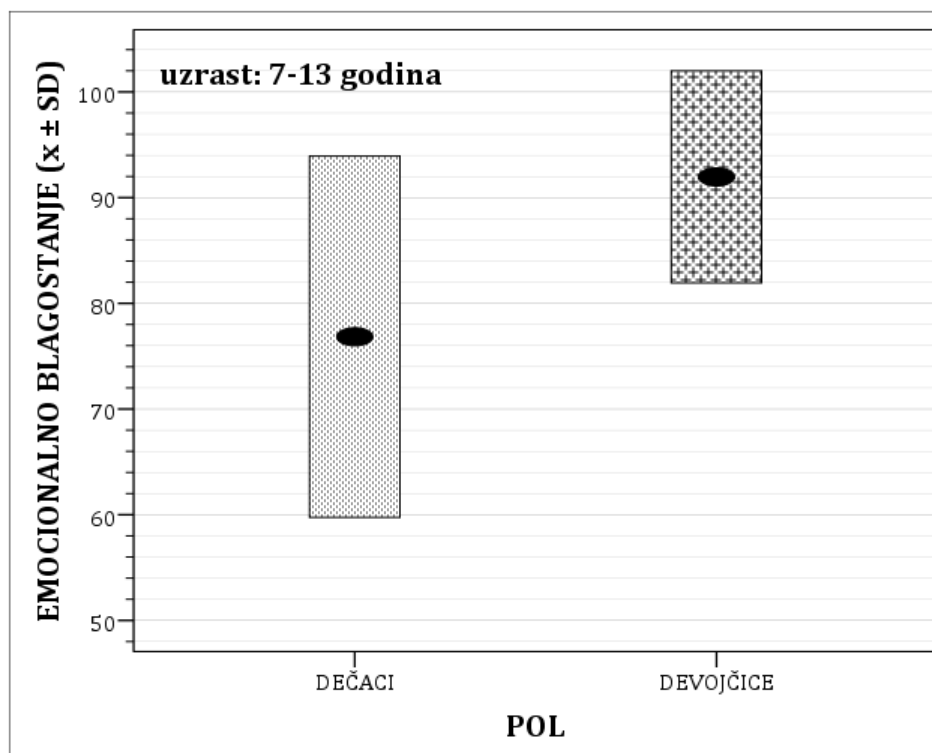
Grafikon 17. Grafički prikaz povezanosti prisustva pneumonije sa lošijim skorom emocionalnog blagostanja nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 4–6 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost ± SD

U pogledu emocionalnog blagostanja, nakon 2 godine praćenja, u grupi dece uzrasta 7-13 godina devojčice su ostvarile više skorove u odnosu na dečake (tabela 34, grafikon 18).

Tabela 34. Varijable povezane sa emocionalnim blagostanjem kod dece uzrasta 7–13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	13,709	0,008	27,410	0,050
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-8,160	-23,557	7,236	0,280
Pneumonija (rtg)	-4,778	-19,017	9,462	0,490
CRP	-1,072	-2,532	0,387	0,140
Sumirani model	$R^2 = 0,408, R'^2 = 0,276$			0,042

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 18. Značajno bolje emocionalno blagostanje kod devojčica u odnosu na dečake nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa emocionalnim blagostanjem nakon 2 godine praćenja, u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 35).

Tabela 35. Varijable povezane sa emocionalnim blagostanjem kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	3,062	-8,827	14,952	0,602
Kovid u porodici	-28,348	-61,103	4,407	0,087
Febrilnost	4,776	-6,775	16,326	0,404
Pneumonija (rtg)	-9,139	-22,832	4,554	0,182
CRP	0,162	-0,744	1,068	0,717
Sumirani model	$R^2 = 0,231, R'^2 = 0,093$			0,172

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa samopouzdanjem nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina (tabela 36).

Tabela 36. Varijable povezane sa samopouzdanjem kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-3,908	-14,410	6,593	0,438
Kovid u porodici	4,066	-21,715	29,847	0,740
Febrilnost	4,013	-5,935	13,960	0,402
Pneumonija (rtg)	7,326	-7,530	22,181	0,308
CRP	-1,165	-4,830	2,500	0,507
Sumirani model	$R^2 = 0,299, R'^2 = 0,049$			0,361

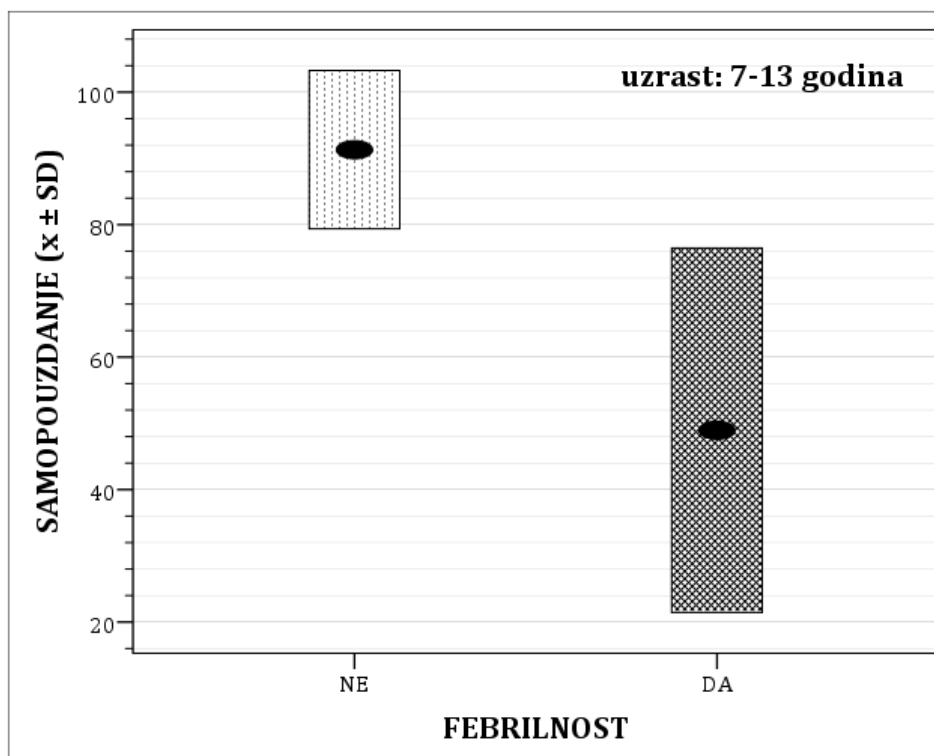
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

Febrilnost i više koncentracije CRP-a su bili povezani sa nižim samopouzdanjem nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina (tabela 37, grafikoni 19 i 20).

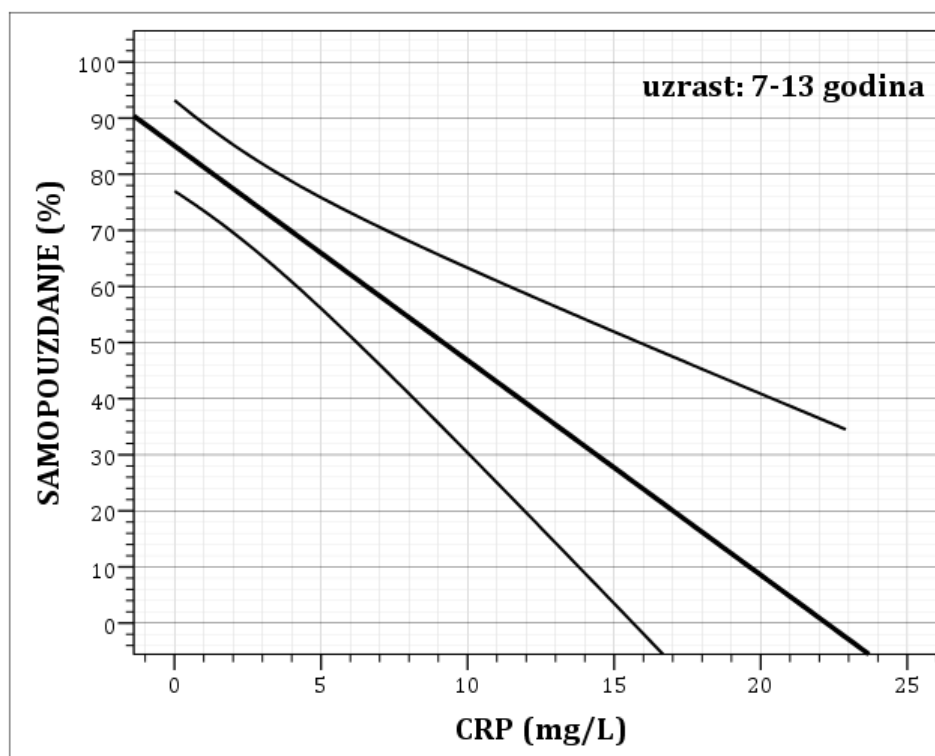
Tabela 37. Varijable povezane sa samopouzdanjem kod dece uzrasta 7–13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-1,067	-13,577	11,444	0,860
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-31,600	-45,659	-17,541	0,001
Pneumonija (rtg)	-4,550	-17,553	8,452	0,472
CRP	-2,754	-4,086	-1,421	0,001
Sumirani model	$R^2 = 0,785, R'^2 = 0,738$			0,001

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 19. Grafički prikaz povezanosti prisustva febrilnosti sa lošijim skorom samopouzdanja nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 7–13 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD



Grafikon 20. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim skorom samopouzdanja nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 7–13 godina (linije prezentuju srednju vrednost i 95% interval poverenja)

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa samopouzdanjem nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 38).

Tabela 38. Varijable povezane sa samopouzdanjem kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-2,753	-23,072	17,567	0,783
Kovid u porodici	-24,442	-80,422	31,538	0,379
Febrilnost	8,049	-11,691	27,789	0,411
Pneumonija (rtg)	-6,334	-29,735	17,068	0,584
CRP	0,012	-1,536	1,560	0,987
Sumirani model	$R^2 = 0,069, R'^2 = -0,097$			0,833

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa familijarnim odnosima nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina (tabela 39).

Tabela 39. Varijable povezane sa familijarnim odnosima kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	3,280	-8,655	15,216	0,565
Kovid u porodici	5,267	-24,035	34,569	0,706
Febrilnost	0,509	-10,797	11,815	0,924
Pneumonija (rtg)	7,983	-8,902	24,867	0,328
CRP	1,729	-2,437	5,894	0,388
Sumirani model	$R^2 = 0,109, R'^2 = -0,209$			0,878

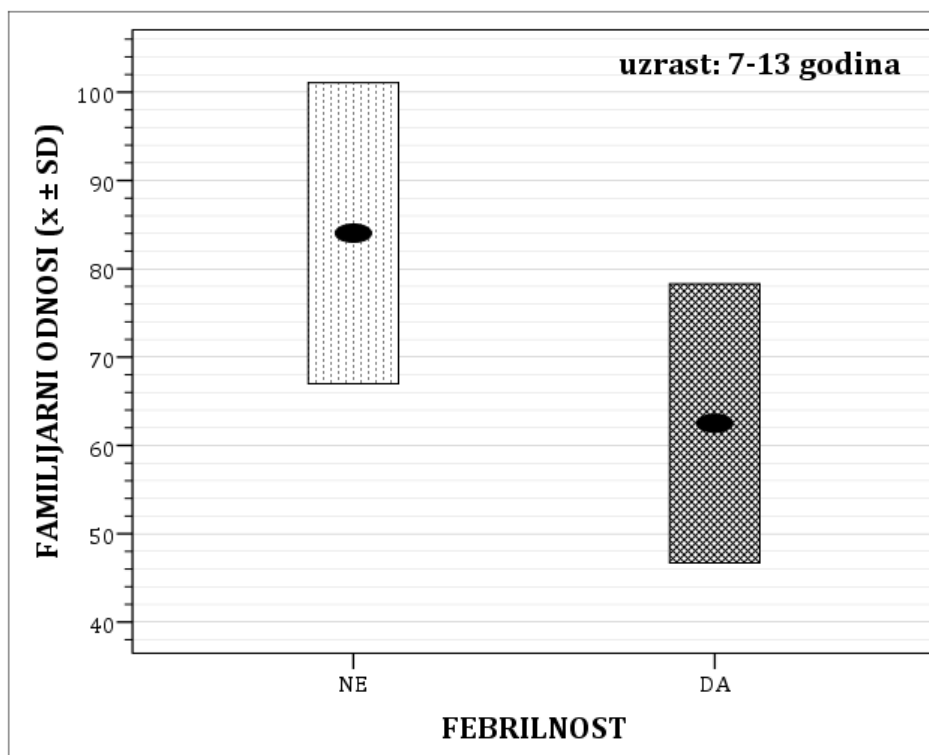
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Febrilnost je bila povezana sa lošijim porodičnim odnosima nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina (tabela 40, grafikon 21).

Tabela 40. Varijable povezane sa familijarnim odnosima kod dece uzrasta 7–13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	12,160	-3,704	28,023	0,125
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-18,559	-36,385	-0,732	0,042
Pneumonija (rtg)	-9,682	-26,170	6,805	0,233
CRP	-0,249	-1,939	1,440	0,760
Sumirani model	$R^2 = 0,385, R'^2 = 0,248$			0,056

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 21. Grafički prikaz povezanosti prisustva febrilnosti sa lošijim skorom familijarnih odnosa nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 7–13 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa familijarnim odnosima nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 41).

Tabela 41. Varijable povezane sa familijarnim odnosima kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-9,520	-22,651	3,611	0,149
Kovid u porodici	-16,428	-52,605	19,749	0,360
Febrilnost	-1,575	-14,332	11,182	0,802
Pneumonija (rtg)	4,244	-10,880	19,367	0,570
CRP	0,050	-,950	1,051	0,919
Sumirani model	$R^2 = 0,110, R'^2 = -0,049$			0,633

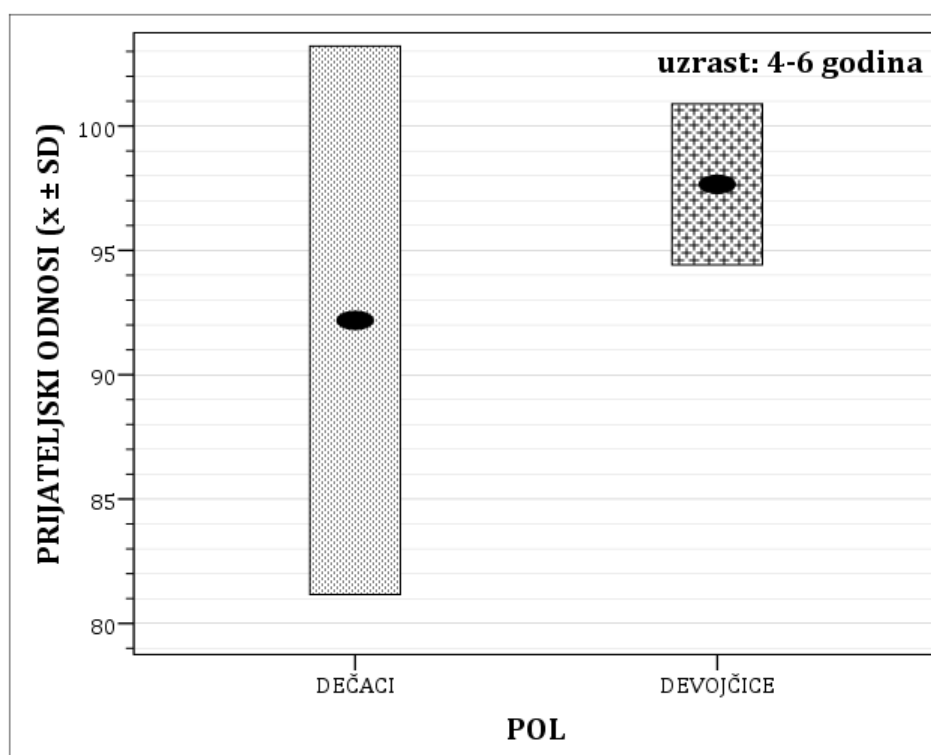
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

U pogledu prijateljskih odnosa, nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina, devojčice i deca koja su imala pneumoniju ostvarili su više skorove (tabela 42, grafikoni 22 i 23).

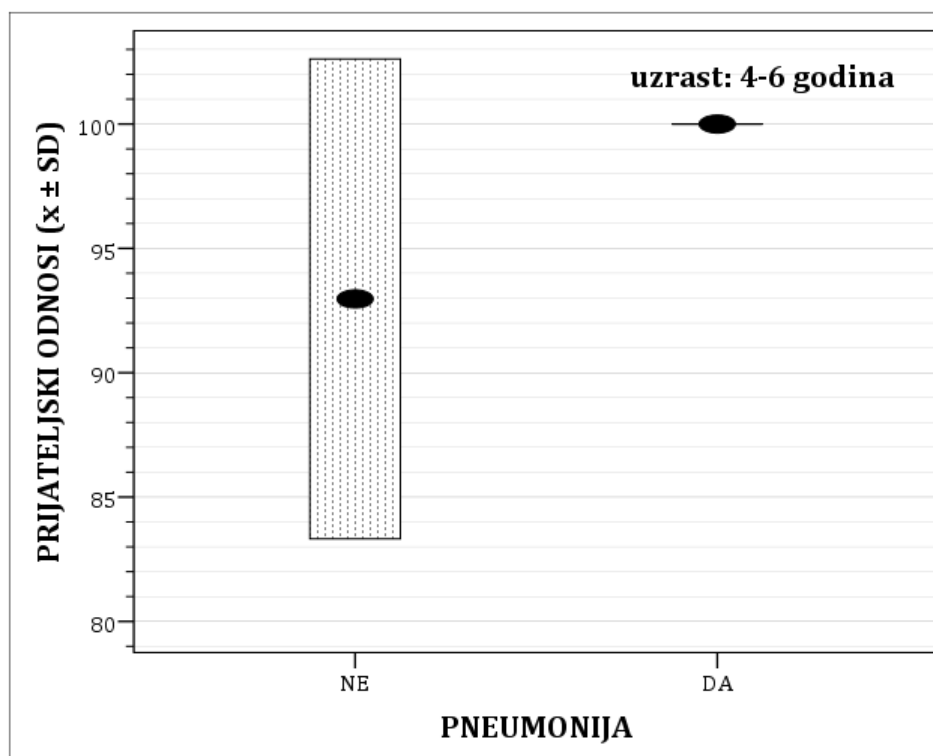
Tabela 42. Varijable povezane sa prijateljskim odnosima kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	11,217	2,327	20,106	0,017
Kovid u porodici	1,455	-20,369	23,279	0,888
Febrilnost	1,416	-7,005	9,836	0,724
Pneumonija (rtg)	14,006	1,431	26,582	0,032
CRP	1,381	-1,722	4,483	0,356
Sumirani model	$R^2 = 0,432, R'^2 = 0,229$			0,122

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 22. Značajno bolji prijateljski odnosi (srednja vrednost ± SD) kod devojčica u odnosu na dečake nakon 2 godine praćenjau grupi ispitanika uzrasta 4-6 godina



Grafikon 23. Grafički prikaz povezanosti prisustva pneumonije sa boljim skorom prijateljskih odnosa nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 4-6 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa prijateljskim odnosima nakon 2 godine praćenja, u grupi dece uzrasta 7-13 godina (tabela 43).

Tabela 43. Varijable povezane sa prijateljskim odnosima kod dece uzrasta 7-13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-4,831	-20,037	10,375	0,513
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-13,819	-30,906	3,269	0,107
Pneumonija (rtg)	1,413	-14,391	17,217	0,853
CRP	-0,677	-2,296	0,943	0,392
Sumirani model	$R^2 = 0,241, R'^2 = 0,072$			0,256

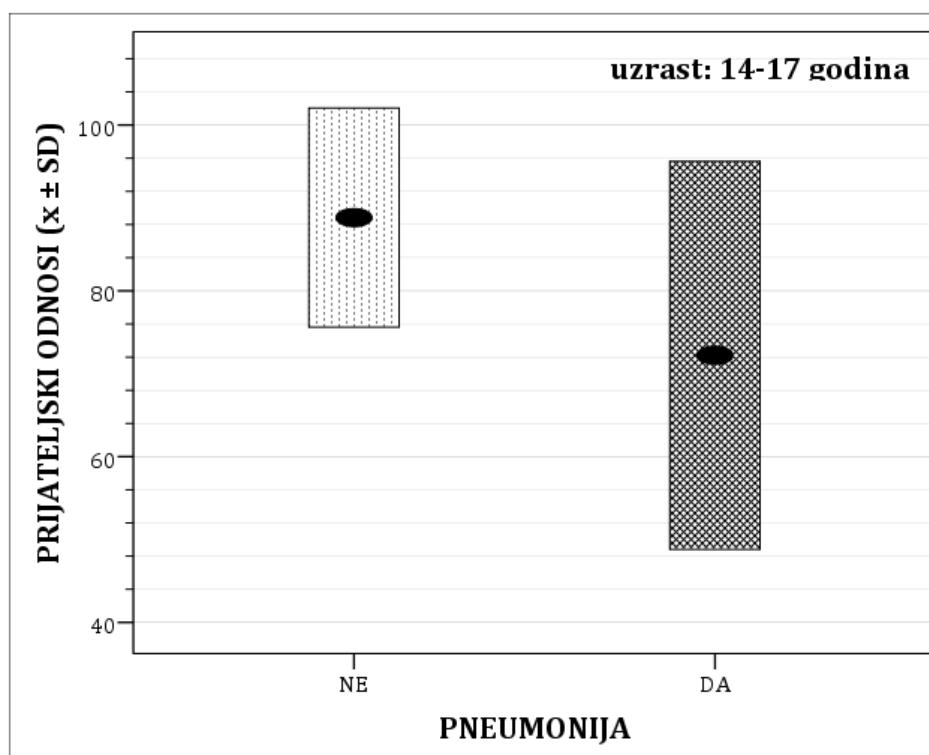
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim prijateljskim odnosima nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 44, grafikon 24).

Tabela 44. Varijable povezane sa prijateljskim odnosima kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-3,834	-17,571	9,903	0,572
Kovid u porodici	-14,756	-52,601	23,089	0,431
Febrilnost	-0,662	-14,007	12,683	0,920
Pneumonija (rtg)	-15,823	-31,644	-0,003	0,050
CRP	-0,054	-1,101	0,992	0,916
Sumirani model	$R^2 = 0,185, R'^2 = 0,039$			0,304

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



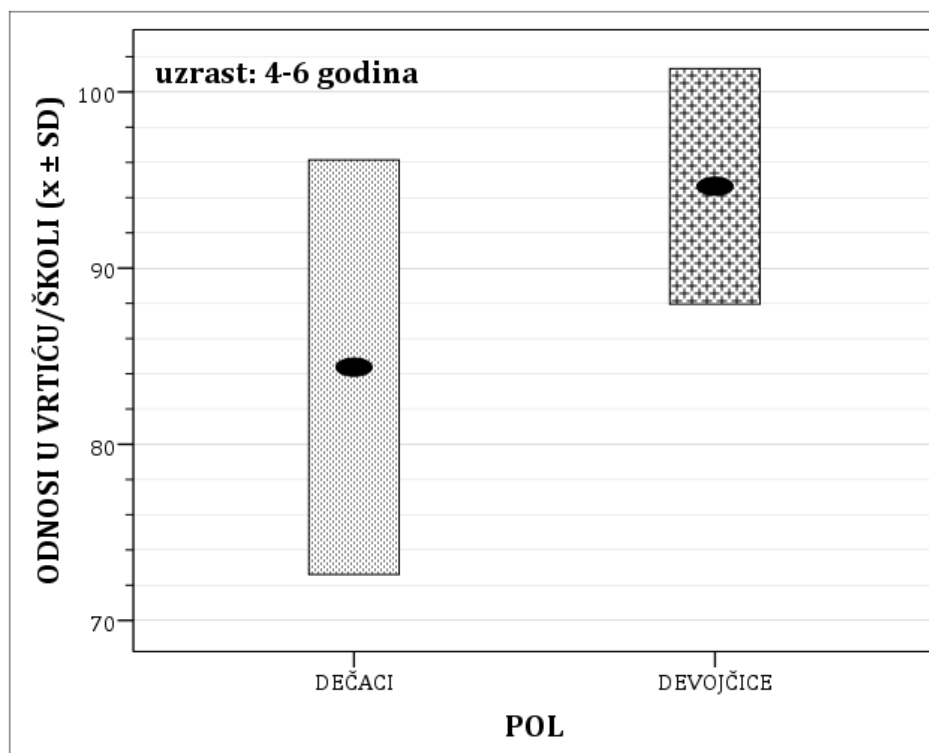
Grafikon 24. Grafički prikaz povezanosti prisustva pneumonije sa lošijim skorom prijateljskih odnosa nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 14-17 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost ± SD

U pogledu odnosa u vrtiću, nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina, devojčice i ispitanici koji su imali pneumoniju ostvarili su više skorove (tabela 45, grafikoni 25 i 26).

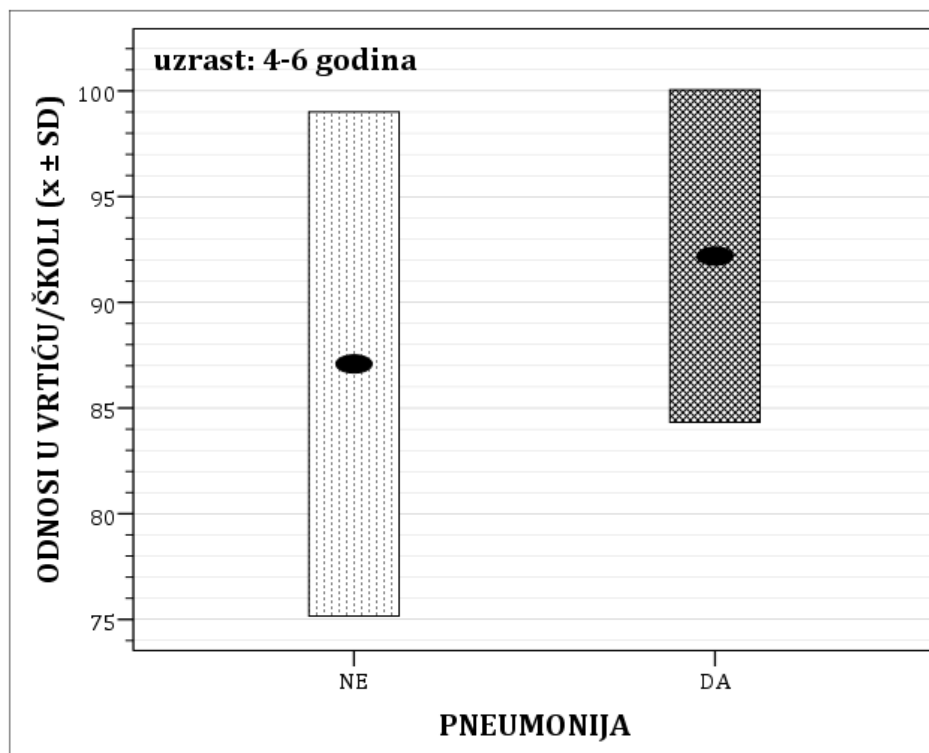
Tabela 45. Varijable povezane sa domenom vrtića kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	13,572	4,410	22,734	0,007
Kovid u porodici	21,025	-1,037	43,087	0,060
Febrilnost	-7,405	-15,987	1,177	0,085
Pneumonija (rtg)	17,491	4,843	30,138	0,010
CRP	2,061	-1,067	5,190	0,178
Sumirani model	$R^2 = 0,639, R'^2 = 0,501$			0,012

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 25. Značajno bolji odnosi u vrtiću kod devojčica u odnosu na dečake nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4-6 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost ± SD



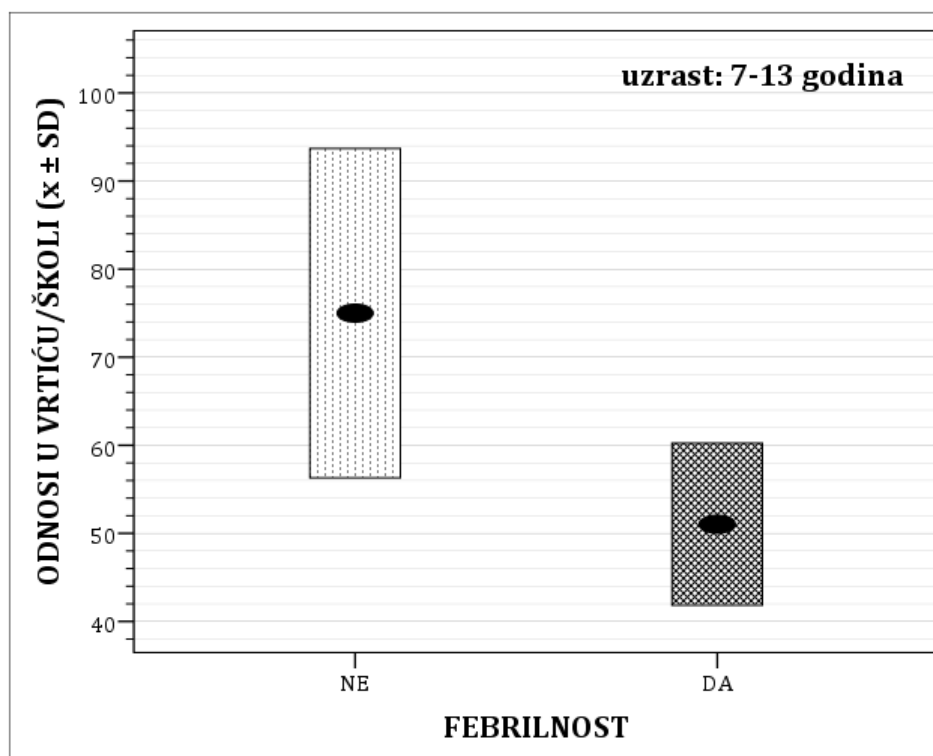
Grafikon 26. Grafički prikaz povezanosti prisustva pneumonije sa boljim skorom odnosa u vrtiću nakon 2 godine praćenja u grupi ispitanika uzrasta 4–6 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD

Febrilnost je bila povezano sa lošijim odnosima u vrtiću i školi nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina (tabela 46, grafikon 27).

Tabela 46. Varijable povezane sa domenom škole kod dece uzrasta 7–13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	1,138	-16,575	18,850	0,894
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-22,470	-42,375	-2,566	0,029
Pneumonija (rtg)	-0,477	-18,886	17,932	0,957
CRP	-0,058	-1,945	1,828	0,949
Sumirani model	$R^2 = 0,280, R'^2 = 0,120$			0,183

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 27. Grafički prikaz povezanosti prisustva febrilnosti sa lošijim skorom odnosa u vrtiću i školi nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa odnosima u školi nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 47).

Tabela 47. Varijable povezane sa domenom škole kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantnog linearnog regresionog modela

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-5,133	-21,075	10,809	0,512
Kovid u porodici	-21,451	-63,502	20,600	0,302
Febrilnost	1,041	-15,007	17,089	0,894
Pneumonija (rtg)	-3,476	-22,619	15,667	0,711
CRP	-0,417	-1,589	0,755	0,469
Sumirani model	$R^2 = 0,106, R'^2 = -0,088$			0,739

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Nijedan ispitivani faktor nije bio povezan sa objedinjenim skorom kvaliteta života nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina (tabela 48).

Tabela 48. Varijable povezane sa ukupnim kvalitetom života kod dece uzrasta 4–6 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	2,706	-2,005	7,416	0,238
Kovid u porodici	5,271	-6,293	16,836	0,345
Febrilnost	-0,395	-4,857	4,067	0,852
Pneumonija (rtg)	3,279	-3,385	9,943	0,309
CRP	0,352	-1,292	1,996	0,653
Sumirani model	$R^2 = 0,195, R'^2 = -0,093$			0,648

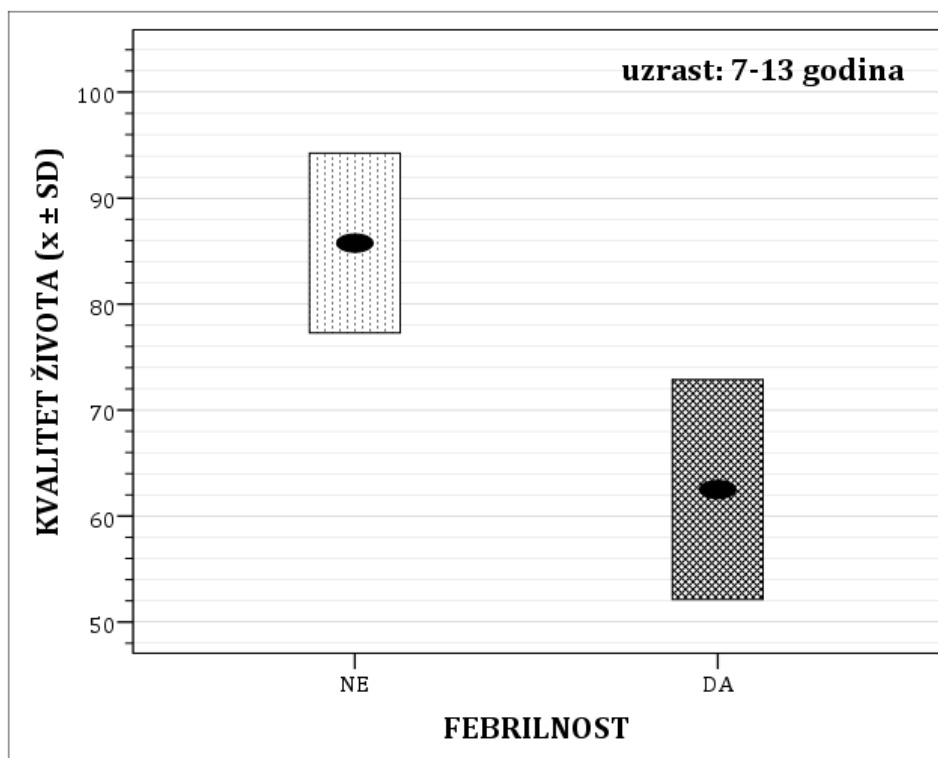
Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.

Febrilnost i više koncentracije CRP-a su bili povezani sa lošijim ukupnim kvalitetom života nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina (tabela 49, grafikoni 28 i 29).

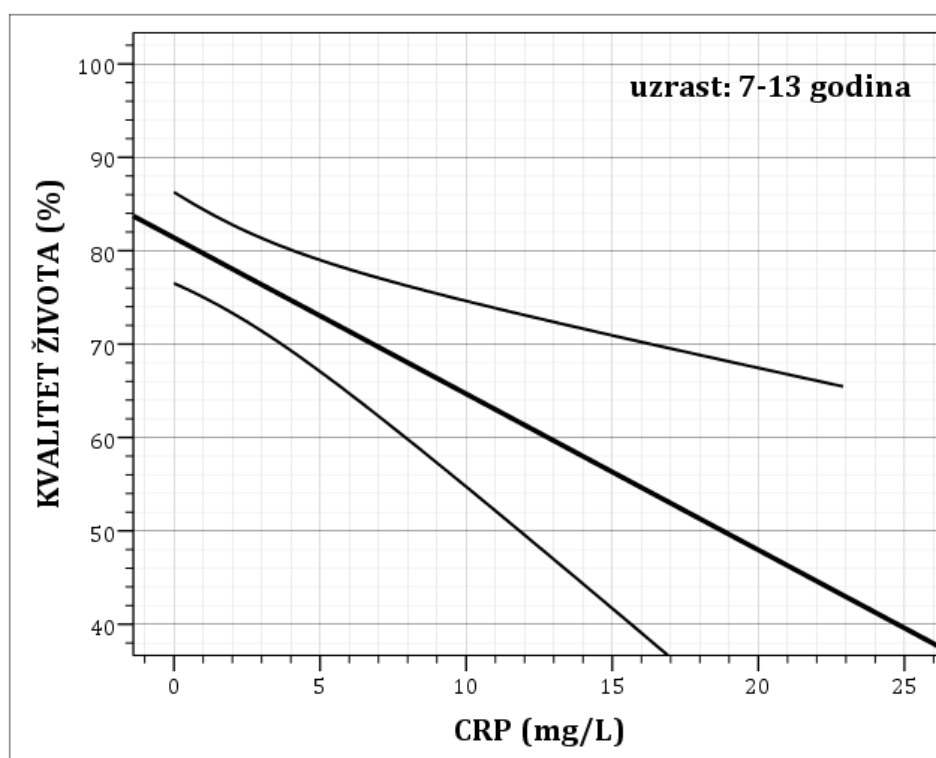
Tabela 49. Varijable povezane sa ukupnim kvalitetom života kod dece uzrasta 7–13 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	3,911	-3,417	11,240	0,277
Kovid u porodici	-	-	-	-
Febrilnost	-18,245	-26,480	-10,009	0,001
Pneumonija (rtg)	-3,800	-11,417	3,817	0,309
CRP	-0,998	-1,779	-0,218	0,015
Sumirani model	$R^2 = 0,732, R'^2 = 0,673$			0,001

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R^2 : koeficijent determinacije, R'^2 : prilagođeni koeficijent determinacije.



Grafikon 28. Grafički prikaz povezanosti prisustva febrilnosti sa lošijim ukupnim skorom kvaliteta života nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina; stubići predstavljaju srednju vrednost \pm SD



Grafikon 29. Grafički prikaz povezanosti viših vrednosti CRP-a sa lošijim objedinjenim skorom kvaliteta života nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina (linije prezentuju srednju vrednost i 95% interval poverenja)

Nijedna ispitivana varijabla nije bila povezana sa ukupnim kvalitetom života merenim KINDL upitnikom nakon 2 godine praćenja, u grupi dece uzrasta 14–17 godina (tabela 50).

Tabela 50. Varijable povezane sa ukupnim kvalitetom života kod dece uzrasta 14–17 godina, nakon 2 godine praćenja: rezultati multivarijantne linearne regresije

Varijabla	B	95% IP (donja granica)	95% IP (gornja granica)	P
Pol	-4,591	-14,173	4,991	0,335
Kovid u porodici	-11,822	-38,220	14,576	0,367
Febrilnost	3,291	-6,018	12,600	0,475
Pneumonija (rtg)	-2,303	-13,338	8,733	0,672
CRP	-0,278	-1,008	0,452	0,441
Sumirani model	$R^2 = 0,105, R'^2 = -0,055$			0,660

Legenda: B: koeficijent regresije, IP: interval poverenja, p: nivo verovatnoće; R²: koeficijent determinacije, R'²: prilagođeni koeficijent determinacije.

5. DISKUSIJA

Kovid-19 je infekcija izazvana SARS-CoV-2 koja i nakon više od 3 godine od pojave prvih slučajeva nastavlja da bude globalni javnozdravstveni izazov. Prvi slučajevi kovida-19 u Srbiji registrovani su u martu 2020. godine. Nakon porasta broja novih identifikovanih slučajeva, mnoge zdravstvene ustanove širom naše zemlje pretvorene su u bolnice za lečenje pacijenata sa kovidom-19, tzv. kovid bolnice. Kako su u tom periodu deca značajno manje obolevala od kovida-19 u odnosu na odrasle, samo je jedna bolnica, Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“, prenamenjena za lečenje dece sa infekcijom kovid-19. U prvom talasu pandemije u referentnoj ustanovi hospitalizovana su sva deca iz Srbije sa potvrđenim SARS-CoV-2, bez obzira na kliničku sliku (uključujući i ambulantne slučajeve). Naša studija predstavlja prvo istraživanje kovida-19 rađeno na populaciji dece u Srbiji, tokom kojeg je praćen prvi talas pandemije kovid-19, koji je u našoj zemlji trajao od 6. marta do 31. maja 2020. godine.

U našoj studiji prosečan uzrast obolele dece je bio $7,9 \pm 5,5$ godina. Prema polnoj distribuciji, studija je obuhvatila nešto više dečaka (58%) u odnosu na devojčice. Većina dece (95%) se zarazila u domaćinstvu od članova porodice, kapljičnim putem. Podaci iz literature sugerišu da se SARS-CoV-2 često prenosi u domaćinstvu (77). Do sada je pokazano da 78,3% mlađe dece i 23,8% adolescenata dobije infekciju od članova porodice (27). Deca, međutim, imaju manji potencijal za prenos infekcije na ostale članove porodice, zbog niske ekspresije gena za ACE-2 enzim u epitelu nosa i čestog asimptomatskog oblika bolesti (27, 78, 79). Broj hospitalizovane dece je proporcionalno bio značajno manji u odnosu na broj hospitalizovanih odraslih osoba u našoj zemlji tokom prvog talasa pandemije. Studija rađena u Kini, na uzorku od 44.762 pacijenta, pokazala je da su svega 965 obolelih (2%) bila deca uzrasta manjeg od 19 godina (80). Međutim, studija objavljena u martu 2020. godine sugeriše da će sva deca biti zaražena virusom SARS CoV-2 (81).

Prema rezultatima naše studije, od kovida-19 češće obolevaju deca starija od 5 godina u odnosu na mlađu decu. Međutim, u studiji rađenoj u Kini uočeno je da deca mlađa od 3 godine, kao i deca sa srčanim oboljenjima, češće obolevaju od kovida-19 (32). Ista studija je pokazala da se kovid-19 češće javlja kod dečaka (35), što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Sistematskim pregledom literature identifikovano je 65 članaka koji su obuhvatili 1.214 dece mlađe od 5 godina, sa laboratorijski potvrđenom kovid-19 infekcijom, od čega je 50% pacijenata bilo mlađe od 1 godine života (27 studija), sa 53% dece muškog pola (24 studije) (82). Podaci u studiji rađenoj u Kini, koja je obuhvatila 2135 dece, pokazuju da je prosečan uzrast obolelih od kovida-19 bio 7 godina, te da nije bilo značajne statističke razlike u polu, iako je muški pol bio zastupljeniji (56,6%) (35). Kovid-19 u adultnoj populaciji je takođe češći kod osoba muškog pola, osoba starijih od 55 godina, kao i kod osoba sa komorbiditetom (hipertenzija, dijabetes, kardiovaskularne bolesti) (35).

Težina kliničke slike kod dece sa infekcijom kovid-19 predstavlja temu brojnih razmatranja (30, 32, 35). Kovid-19 je nova bolest i još uvek nisu jasno definisani faktori rizika za nastanak umereno teških i teških oblika bolesti. Oboleli od kovida-19, sa prisustvom hronične bolesti koja obuhvata kardiovaskularnu bolest, hipertenziju, dijabetes melitus, hronično respiratorno oboljenje i karcinom, imaju povećani rizik za smrtni ishod.

Kod dece zaražene SARS-COV-2, 90% razvije blagu do umerenu formu bolesti, a kod samo 7% inficirane dece javlja se teža klinička slika koja zahteva prijem u odeljenje intenzivne nege. Kineska studija na uzorku od 2.135 pacijenata pokazuje da su asimptomatski slučajevi kovida-19 zastupljeni sa 4,4%, blage simptome imalo je 51% ispitanika, umerenu infekciju 38,7%, tešku infekciju 5,2%, a kritičnu infekciju 0,6% ispitanika (35). Prema podacima ove studije, blagu formu bolesti je imalo 54% dece u prvoj godini života, 49% u uzrastu 1-5

godina, 53,3% u uzrastu 6–10 godina i 41,3% u uzrastu od 11–15 godina. Drugi podaci ukazuju da 9% dece ima asimptomsku infekciju (32). Ovi podaci se podudaraju sa našom studijom, kojom smo pokazali da je više od polovine dece sa SARS-CoV-2 bilo asimptomsko ili je imalo blago kliničko ispoljavanje bolesti, imajući u vidu da je manje od polovine obolele dece primalo antimikrobnu terapiju, kao i da je radiografski registrovano zapaljenje pluća bilo prisutno kod manje od 1/4 obolelih.

Od 127 hospitalizovane dece u našoj studiji, četiri je imalo aktuelne hronične bolesti (mišićnu slabost kao posledicu varijante *Guillain-Barré* sindroma, tumor mozga, loše kontrolisani dijabetes melitus i policističnu bolest bubrega), od kojih su svi imali zapaljenje pluća. Jedina dva pacijenta, koja su imala potrebu za primenom dodatnog kiseonika imala su aktuelni komorbiditet. Dete sa mišićnom slabošću kao posledicom varijante *Guillain-Barré* sindroma bilo je jedini pacijent kod kojeg je primenjivana mehanička ventilacija (83). Za razliku od njih, deca sa prethodno kontrolisanim hroničnim oboljenjem i prethodno zdrava deca, nisu imali potrebu za primenom suplementacije kiseonikom, bez obzira na eventualno prisustvo zapaljenja pluća.

Težak oblik koronavirusnih infekcija se takođe povezuje i sa imunodeficijencijom (43). Najnoviji podaci pokazuju da alergijska astma ne predstavlja faktor rizika za težak oblik kovida-19, dok osobe koje boluju od nealergijske astme imaju povećani rizik od teškog oblika infekcije SARS-CoV-2 (44). U poređenju sa populacijom odraslih, klinička slika kovida-19 kod dece je blaža, a stopa smrtnosti je niža. Smatra se da deca imaju blažu formu bolesti u odnosu na odrasle, zbog manje izloženosti SARS-CoV-2 virusu, niže ekspresije ACE-2 enzima koji je ćelijski receptor za SARS-CoV-2, zbog višeg nivoa antitela usled čestih prethodnih respiratornih infekcija (infekcije izazvane respiratornim sincicijalnim virusom – RSV), kao i zbog toga što imaju imunski sistem u fazi razvoja kada drugačije reaguje na patogene (23, 24, 35).

Simptomi kovid-19 infekcije se ređe ispoljavaju kod dece u odnosu na odrasle i tok bolesti je kraći. Trajanje febrilnosti kod dece u proseku iznosi tri dana, a kod odraslih deset dana (78, 84, 85). Studija sprovedena u Turskoj je pokazala da su deca hospitalizovana u tercijarnim zdravstvenim centrima imala uglavnom povišenu telesnu temperaturu i kašalj (86), što je u skladu i sa našim zapažanjima. Takođe, u studijama rađenim sredinom 2020. godine, respiratorne simptome imalo je 2/3 dece, a najčešće su to bili povišena telesna temperatura (50-59%) i kašalj (38-56%) (32, 87, 88). Sistematskim pregledom literature na uzorku od 1214 pacijenata, uočeno je da u kliničkoj slici dominiraju povišena telesna temperatura (38%) i infekcija gornjih disajnih puteva (35%), dok su gastrointestinalne tegobe ređe (7,7%) (82). Međutim, u zajedničkoj analizi nekoliko latinoameričkih zemalja (89) kod hospitalizovane dece sa kovidom -19 u odeljenjima intenzivne nege, 40% je imalo simptome od strane gornjih disajnih puteva, a oko 1/3 dece je imala gastrointestinalne smetnje (što je više u odnosu na našu studiju). Naša studija je, u skladu sa prethodnim podacima, pokazala da su povišena telesna temperatura (46%), tahikardija (29%) i kašalj (27%) najčešći simptomi i znakovi bolesti kod hospitalizovane dece (90). Manji broj dece je imao nazofaringealne i gastrointestinalne tegobe. Pri tome, nazalna kongestija i gastrointestinalne tegobe (proliv i povraćanje) su bili značajno češće ispoljeni kod dece u prvoj godini života. Naši rezultati su donekle slični onima uočenim u drugim zemljama uporedivim po bruto nacionalnom dohotku po glavi stanovnika (tj. zemljama sa višim srednjim prihodima prema klasifikaciji Svetske banke) (86, 89).

Studija iz Velike Britanije, sprovedena kod dece sa kovidom-19 u vanbolničkim uslovima, pokazuje da su umor, glavobolja i anosmija najčešći simptomi (91). Kod dece su primećene razlike u simptomima između infekcije alfa i delta varijantom SARS-CoV-2, pri

čemu je delta varijanta virusa povezana sa dužim i intenzivnijim simptomima u odnosu na alfa varijantu (92).

Za procenu težine oboljenja i kasnije za propisivanje terapije, veliki značaj imaju i rezultati laboratorijskih analiza. Prema našim rezultatima, deca sa kovikom-19 imala su normalan broj leukocita, smanjen broj neutrofila i povišen broj limfocita. Naime, relativna zastupljenost granulocita < 55% je bila prisutna kod 3/4 obolele dece, a apsolutni broj < $2,5 \times 10^9/L$ kod polovine obolelih. Zastupljenost limfocita u beloj krvnoj lozi > 40% registrovana je kod oko 60% pacijenata, a apsolutni broj $\geq 4,0 \times 10^9/L$ kod oko 1/4. Kod oko 5% dece zabeležene su snižene i povišene vrednosti trombocita. Prethodne studije su takođe pokazale normalan ili snižen broj leukocita, smanjenje broja neutrofila i povećan broj limfocita, što je očekivano kod virusnih infekcija (37, 93).

Na osnovu meta-analize i sistematskog pregleda literature 20 studija koje su obuhvatile 610 pedijatrijskih pacijenata sa blagim simptomima kovida-19, takođe su uočene smanjene vrednosti neutrofilnih granulocita (38%) (94). Takođe, novorođenčad su imala veći broj leukocita i limfocita, što je takođe zabeleženo i u našoj studiji. Studija sa 34 dece je pokazala normalan broj belih krvnih zrnaca kod 83% ispitanika, dok su neutropenija i limfopenija zabeležene kod 3% obolelih (95). Pri tome, deca ženskog pola su imala veći broj leukocita i neutrofila u odnosu na muški pol (94).

Vrednosti CRP-a u našoj studiji su bile uglavnom normalne, pri čemu su obolela deca sa pneumonijom imala više vrednosti inflamatornih parametara. Samo 4% obolelih je imalo vrednosti CRP-a iznad granice normale. Deca imaju širok raspon vrednosti CRP-a, a koncentracija se povećava sa godinama starosti. Najširi raspon i najviše vrednosti CRP-a primećene su kod starije dece (5–17 godina). CRP i prokalcitonin su bili normalnih vrednosti u drugim studijama (35). Povišene vrednosti CRP-a i prokalcitonina ukazuju na mogućnost sekundarne bakterijske infekcije, dok vrednosti leukocita nisu pouzdan pokazatelj težine bolesti kod dece. Zbog toga se savetuje praćenje CRP-a i prokalcitonina, kao bitnih indikatora, u cilju procene toka bolesti kod dece obolele od kovida-19.

U našoj studiji, kod oko 20% obolele dece zabeležene su povišene vrednosti enzima jetre (AST, ALT, LDH). Kod osoba sa teškim oblikom bolesti registruju se povišene vrednosti jetrinih enzima (LDH, AST, ALT) i D-dimera (40, 96, 97). Pojedine studije su pokazale da novorođenčad imaju više vrednosti AST, ALT i LDH (94), što se u našoj studiji pokazalo za decu uzrasta manjeg od godinu dana.

Dijagnoza kovida-19 se potvrđuje na osnovu pozitivnog testa na SARS-CoV-2, kliničke slike, radiografije pluća i CT pregleda grudnog koša. Kod dece sa abnormalnostima na radiografskom snimku, najčešće su uočavane jednostrane promene i senke tipa „mlečnog stakla“ (98). Kod težeg oblika upale pluća registruje se zahvatanje donjih disajnih puteva i perifernih delova pluća (41, 99). Validnost radiografije pluća zavisi od zahvaćenosti plućnog parenhima infekcijom. Deca sa kovikom-19 su imala manje specifične promene na rendgenskom snimku grudnog koša u poređenju sa onima kod odraslih (100). Kohortna studija na 64 pacijenta (101) je pokazala osetljivost radiografskog snimka od 69,4%, dok su Lomoro i saradnici (102) uočili validnost radiografije od 84% (41). Serija slučajeva (n = 19) pokazala je senzitivnost od 50% i specifičnost od 33%. Naša studija je pokazala da 1/4 pacijenata ima radiografski potvrđenu upalu pluća. Većina dece u našoj studiji nije imala upalu pluća na rendgenskom snimku grudnog koša, što je u saglasnosti sa studijama drugih autora (100). U studiji rađenoj na 64 adultna pacijenta konsolidacija plućnog parenhima je viđena kod 47% njih, senke tipa „mlečnog stakla“ kod 33%, a polovina pacijenata imala je bilateralnu upalu pluća (103).

Terapijski pristup je od početka pandemije kovid-19 prošao kroz nekoliko modifikacija. Tokom prvog talasa pandemije, u proleće 2020. godine, smatralo se da

azitromicin može biti koristan u lečenju kovida-19. Azitromicin ima imunomodulatorno dejstvo, inhibira sintezu proteina i eksperimentalno smanjuje zapaljenje i replikaciju virusa (91). Podaci su pokazali da kombinacija antibiotika i antivirusnih lekova, koji se primenjuju u ranim stadijumima infekcije kod odraslih, predstavlja sigurnu i efikasnu terapiju za kovid-19 (104). Ovo je kasnije odbačeno, pošto su dodatni dokazi i uvid u neselektivne pristupe lečenju sugerisali da je azitromicin imao mali ili nikakav uticaj na ishod kovida-19 (95-97).

Kritička analiza tokom prvog talasa pandemije kovid-19 pokazala je da su u ovom periodu antibiotici često korišćeni bez jasnih i preciznih dokaza za njihovu upotrebu, što pre svega podrazumeva bakterijske superinfekcije (105-107). Posledično, ovo je pokrenulo brojna pitanja u vezi sa pojavom antimikrobne rezistencije (87, 108), što je relevantno imajući u vidu ciljeve održivog razvoja (109). Naime, neselektivna upotreba antibiotika ima implikacije na globalno zdravlje i blagostanje populacije. Imajući u vidu navedeno, procena upotrebe antibiotika je od suštinskog značaja za reviziju kliničke prakse (110, 111). Tako su pažljivim ispitivanjem značaja antibiotika u ranim fazama pandemije, razvijeni prilagođeni algoritmi za bolničko lečenje i zbrinjavanje na primarnom nivou pacijenata sa kovidom-19 (112). Takve smernice su takođe relevantne i za potencijalne buduće pandemije izazvane respiratornim virusima (113).

S obzirom na to da su nedostajale smernice o upotrebi antibiotika kod dece sa kovidom-19 tokom prvog talasa pandemije, početni protokol lečenja u našoj studiji podrazumevao je primenu azitromicina, cefalosporina (ceftriakson), ampicilina/amikacina i hidroksihlorokina kod dece sa lošim opštim stanjem, kliničkim i radiografskim nalazom koji je ukazivao na pneumoniju, te kod obolelih sa povišenim laboratorijskim parametrima zapaljenja. Ovakav pristup, koji je podrazumevao primenu antimikrobnih lekova u lečenju kovida-19, zasnivao se na podacima preuzetim iz literature i na prethodnom empirijskom iskustvu pedijatara tokom pandemije gripa izazvanog H1N1 virusom gripa (113).

Primećeno je da su deca lečena antibiotikom imala produžen boravak u bolnici (114), što može da bude posledica teže kliničke slike, potrebe za terapijom kiseonikom i mehaničkom ventilacijom (89, 115). Do sada nisu izneti jasni dokazi o koristi upotrebe više antibiotika u lečenju dece obolele od kovida-19. Podaci iz Srbije ukazuju da je većina odraslih osoba sa kovidom-19 koji su primljeni u bolnicu, već koristila najmanje jedan antibiotik, a potom su nastavili da ga primaju u bolnici (116). Jedna trećina tih pacijenata je primala više antibiotika, pri čemu nije bilo jasno koje karakteristike pacijenata su bile povezane sa primenom više antibiotika ili sa produženom upotrebom antibiotika (116). Da bi se premostio ovaj jaz, neophodno je definisati kliničke i demografske parametre koji su povezani sa upotrebom više antibiotika i produženim trajanjem antibiotskog lečenja kod dece sa kovidom-19. Imajući u vidu sve veću rezistenciju prouzrokovana na antibiotike, takve informacije mogu biti od pomoći pedijatrima, istraživačima i kreatorima zdravstvene politike u budućim zdravstvenim krizama (113).

Naša studija je nastojala da identifikuje faktore povezane sa indikacijama za primenu antimikrobnih lekova u lečenju kovida-19 kod dece, za upotrebu više antimikrobnih lekova i za produženo trajanje lečenja kod hospitalizovane dece sa kovidom-19. Prema preglednom radu Vanga i saradnika (117), antibiotici su korišćeni u različitim okolnostima za lečenje kovida-19 u detinjstvu, bez obzira što je u pitanju virusna infekcija. Primena antibiotika u našoj bolnici nije bila izuzetak. Pri tome, faktori koji su uticali na upotrebu antibiotika bili su prvenstveno febrilnost na prijemu i radiografski registrovana pneumonija, a potom tahikardija, povišene vrednosti CRP-a, odsustvo kovida-19 u porodici i uzrast manji od godinu dana.

Takođe, pokazali smo da su izvesne epidemiološke, kliničke i laboratorijske karakteristike bile povezane sa višestrukou upotrebom antibiotika i produženim trajanjem

lečenja kod dece sa kovidom-19. Od epidemioloških karakteristika, regresioni model je pokazao da odsustvo prenosa infekcije od članova porodice predstavlja faktor rizika za duže trajanje lečenja antibiotikom kod dece uzrasta starijeg od godinu dana. Ovaj rezultat je bio iznenađujući, jer očekivano je da članovi domaćinstva budu izloženi visokoj koncentraciji SARS-CoV-2 zbog produženog kontakta, posebno imajući u vidu da je tokom marta i aprila na severnoj hemisferi preovladava hladno vreme i da ventilacija prostorija nije adekvatna (113).

Imajući u vidu demografske karakteristike, naša studija je pokazala da su dečaci češće primali više antibiotika, dok su devojčice češće primale antibiotike duži vremenski period. Podaci o većoj sklonosti dečaka ka kovid-19 infekciji su očekivani. Naime, dokazi iz ranih faza pandemije kovid-19 iz Vuhana sugerišu da su muškarci češće obolevali, kao i da se muški pol smatra faktorom rizika za povećan mortalitet među odraslim osobama obolelim od kovid-19 (118, 119). Neke studije sugerišu da i dečaci imaju veću verovatnoću za težak oblik kovid-19 infekcije (120), dok su druge studije pokazale da su devojčice duže hospitalizovane od dečaka (121). Ova razlika može biti objašnjena genetskim i biološkim razlikama među polovima (122), što podrazumeva imunske odgovore specifične za pol (123). Na primer, muškarci i žene pokazuju različite nivoe lučenja inflamatornih citokina, dok muškarci sa teškim oblikom kovid-19 proizvode više nivoe antitela (123). Veruje se da testosteron igra glavnu ulogu u inhibiciji inflamacije, dok je poznato da estrogen aktivira polimorfonuklearne ćelije (123). Dodatni fokus je stavljen na X hromozom, jer muškarci imaju jedan set gena povezanih sa X hromozomom, za razliku od dva seta gena kod žena, koji takođe mogu da moduliraju imunski odgovor kod kovid-19 (123). Navedene razlike mogu objasniti ozbiljniju kliničku sliku kovid-19 kod dečaka i primenu višestruke antibiotske terapije, kao što je primećeno i u našoj studiji.

Od kliničkih parametara, prediktori višestruke upotrebe antibiotika i produženog trajanja antibiotskog tretmana bili su febrilnost, zapaljenje pluća i povišene vrednosti CRP-a. Pri tome, indikacije za upotrebu antibiotika, kao što su profilaksa superinfekcija, lečenje atipične pneumonije i antiinflamatorno dejstvo (azitromicin), zahtevaju da budu precizno identifikovane u smernicama za primenu antibiotika u lečenju kovid-19 (113).

Nešto manje od polovine naših pedijatrijskih pacijenata (47%) je primalo antibiotike. To su primetili i drugi autori (87). Međutim, u studijama kod dece obolele od kovid-19, opseg upotrebe antibiotika varirao je od 19,4% do 100% (77). Najčešće korišćeni antibiotici kod naših pacijenata, u ranoj fazi pandemije kovid-19, bili su azitromicin i ceftriakson. Tokom prvih dana od početka bolesti, prema nekim autorima u prvom talasu pandemije savetovana je primena azitromicina u dozi 10 mg/kg (prvi dan), a zatim 5mg/kg (četiri dana). Na početku pandemije kovid-19, ceftriakson i amoksicilin su bili preporučeni od Italijanskog pedijatrijskog društva za decu koja su imala produktivan kašalj i temperaturu, a da pri tome nisu imala druge faktore rizika za teške kliničke oblike kovid-19 (124). Slično našoj grupi dece, 28% pedijatrijskih pacijenata u Latinskoj Americi je podvrgnuto radiografiji grudnog koša, a u 1/3 tih nalaza registrovani su znaci zapaljenja pluća (89). Međutim, u navedenoj studiji primenjivani su antivirusni lekovi, a antibiotici su korišćeni samo u slučaju komplikacija (89), što je u suprotnosti sa terapijskim pristupom u našoj studiji. Pri tome, naša studija je obuhvatila samo prvi talas pandemije, kada nisu bili dostupni antivirusni lekovi, a terapijski protokol vezan za antibiotike je bio baziran na prethodnim iskustvima sa virusnim infekcijama. Pri poređenju sa našom studijom, Turski pedijatri su ordinirali azitromicin kod većeg broja starije dece, a ceftriakson kod manjeg broja pacijenata (86).

Pored navedenih antibiotika, ordinirani su amoksicilin, teikoplanin, piperacilin, tazobaktam, meropenem i oseltamivir u lečenju dece hospitalizovane sa kovid-19 infekcijom (86). Delorme i saradnici su analizirali terapiju ceftriaksonom i njegovo dejstvo kod hospitalizovanih pacijenata. Ceftriakson je lek sa malo neželjenih efekata, ali postoji

moćnost rezistencije. Još uvek ne postoje zvanična uputstva za primenu ceftriaksona, što je posebno važno imajući u vidu procenu meta-analize da kod 30% bolesnika postoji neadekvatna upotreba antibiotika (45).

Danas su revidirane preporuke za bolničko lečenje kovida-19 i antibiotici se retko koriste (113). Konkretno, u našoj bolnici antibiotici se primenjuju najviše 5 dana i odluka o njihovoj primeni zasniva se na zdravstvenom stanju deteta i mogućnosti razvoja sekundarne bakterijske pneumonije. Novorođenčad se, pri tome, hospitalizuju zbog opservacije u trajanju od 3 dana. Ako tokom hospitalizacije novorođenče nema tegobe, nakon kompletne laboratorijske obrade otpušta se kući uz dalji lekarski nadzor.

Jasnih stavova u vezi sa primenom drugih terapijskih mera nema zbog nedostatka randomizovanih kontrolisanih studija. S druge strane, primećeni su pozitivni rezultati sa deksametazonom, tocilizumabom i kombinacijom monoklonskih antitela u smanjenju mortaliteta hospitalizovanih pacijenata (125, 126). Razne studije sugerišu da efekte kortikosteroida (deksametazon), nekih antivirusnih lekova (remdesivir), inhibitora kreatin kinaze (baricitinib, tofacitinib) i blokatora IL-6 receptora (tocilizumab), možemo ekstrapolirati na decu stariju od 5 godina (127). Međutim, većina od ovih lekova se ne daju hospitalizovanoj deci u Srbiji.

Gledajući na ovo pitanje iz globalne perspektive, malo je pacijenata sa kovidom-19 koji zaista zahtevaju lečenje antibiotikom (128). Međutim, ubedljivi dokazi sugerišu da su antibiotici bili u velikoj meri korišćeni u bolničkom lečenju kovida-19 širom sveta, dok je istovremeno učestalost dijagnoze bakterijske pneumonije procenjena na 8,6% (129). To znači da su brojni antibiotici bili zloupotrebjeni i stoga su ubrzali porast antibiotiske rezistencije. Rezistencija na antibiotike ima široke implikacije na zdravlje stanovništva, imajući u vidu da se određene infekcije teško leče ili čak da ih nije moguće izlečiti (113). Ipak, u pojedinim zemljama upotreba antibiotika nije striktno regulisana, a ovi lekovi se smatraju sredstvom za lečenje čak i blagih simptoma (130), (131). U Srbiji, na početku pandemije, zbog nepostojanja specifičnih protokola i neizvesnosti oko novoidentifikovanog virusa, antibiotici su se prekomerno davali za lečenje kovida-19. Tokom pandemije, problemi sa prekomernom upotrebom antibiotika su priznati i revidirani kako bi se sprečila antibiotska rezistencija (113).

Nakon dve godine od preležane kovid-19 infekcije, ispitivan je kvalitet života povezan sa zdravljem kod 81 deteta iz naše inicijalne kohorte od 127 dece. Podaci o kvalitetu života prikupljeni su primenom KINDL upitnika telefonskim putem. Na telefonske pozive nije odgovorilo 30 dece, a 16 dece nije uključeno u analizu jer su bila mlađa od 3 godine, pa za ispitivanje njihovog kvaliteta života nisu postojali validirani upitnici.

Primenom KINDL upitnika prikupljeni su podaci vezano za 6 domena kvaliteta života (fizičko blagostanje, emotivno blagostanje, samopouzdanje, familijarni odnosi, prijateljski odnosi i odnosi u školi ili vrtiću), ali i za ukupni kvalitet života (ukupni skor).

Naša studija je pokazala relativno dobar kvalitet života dece dve godine nakon preležane kovid-19 infekcije. Naime, prosečan skor u domenu fizičko blagostanje je iznosio 75,5%, emotivno blagostanje 76,9%, samopouzdanje 80,2%, familijarni odnosi 81,9%, prijateljski odnosi 87,9%, odnosi u vrtiću/školi 71,4%, dok je ukupni prosečni skor kvaliteta života iznosio 79,1%. Podaci iz studije, koja je rađena na 597 ispitanika uzrasta 7–13 godina pomoću Kid-KINDL upitnika, pokazuju da je najviši prosečan skor prisutan za domene fizičko blagostanje (84,0%) i familijarni odnosi (82,4%) (132), što u izvesnoj meri odgovara podacima iz naše studije. Međutim, u navedenoj studiji registrovani su relativno niski skorovi u domenima samopouzdanje (59,5%) i prijateljski odnosi (56,8%), što je značajno niže u odnosu na naše ispitanike, ali je ukupan skor kvaliteta života iznosio 73,9%, što govori o tome

da kvalitet života ispitivane dece nije bio značajno narušen, što odgovara rezultatima našeg istraživanja.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je skor u domenu emotivno blagostanje značajno bolji kod devojčica u odnosu na dečake ($p = 0,013$). Za razliku od toga, studija sa sistematskim pregledom literature i studija rađena u Nemačkoj na 1.586 ispitanika, pokazuju da su devojčice tokom pandemije imale veće emocionalne probleme u odnosu na dečake (65, 133). Međutim, u studiji na 1923 dece uzrasta 7–17 godina, primećeno je da je ženski pol povezan sa manjim stepenom mentalnih problema tokom pandemije kovid-19 (134).

Podaci iz naše studije očekivano su pokazali da deca sa hroničnim oboljenjem u odnosu na zdravu decu, imaju značajno niži skor kvaliteta života u domenima emocionalno blagostanje ($p=0,002$), samopouzdanje ($p=0,020$), prijateljski odnosi ($p=0,002$), odnosi u vrtiću/školi ($p=0,005$), kao i u pogledu ukupnog skora kvaliteta života ($p=0,001$). U našem istraživanju nije uočena razlika u odnosu na osećaj fizičkog blagostanja između zdrave i dece sa hroničnom bolešću. Međutim, Adibelli i saradnici su pokazali da su deca koja nisu imala prirast u telesnoj masi tokom pandemije imala bolji skor u domenu fizičko blagostanje (132). Dodatno, naše istraživanje je pokazalo da se status dece sa hroničnim oboljenjima nije pogoršao u periodu tokom pandemije kovid-19. Analiza s osvrtnom na broj braće i sestara, pokazala je bolji ukupni skor kvaliteta života kod dece koja nisu imala najbliže srodnike ($p = 0,061$).

Vrednosti skorova pojedinačnih domena kvaliteta života merenog KINDL upitnicima u našem istraživanju bile su različite po uzrasnim grupama (4–6 godina, 7–13 godina i 14–17 godina). Naime, najniže vrednosti zabeležene su u grupi najstarije dece, a najviše u grupi najmlađe dece ($p = 0,001–0,085$). Takođe, ukupni skor kvaliteta života je bio najviši u grupi najmlađe dece (od 4–6 godina) ($p=0,001$). Na osnovu dobijenih rezultata možemo da zaključimo da su najstarija deca imala lošiji kvalitet života u odnosu na sve ostale ispitivane uzraste, dok su najmlađa deca imala najmanje narušen kvalitet života 2 godine nakon preležane kovid-19 infekcije.

Najviši skor kvaliteta života u svim uzrasnim grupama bio je u domenu prijateljskih odnosa, a najmanji vezano za odnose u vrtiću/školi, što znači da kod naših ispitanika nisu bili narušeni odnosi sa prijateljima. Ovi podaci su u suprotnosti sa podacima iz studije koja je sprovedena tokom 2020. godine, gde je utvrđeno da su prijateljski odnosi imali niži skor od ostalih domena kvaliteta života (132). Objašnjenje se može pronaći u pretpostavci da su na početku pandemije, odnosi sa prijateljima trpeli zbog uvođenja striktnih mera za sprečavanje i suzbijanje kovida-19 (izbegavanje bliskih kontakata, izbegavanje mesta na kojima se okuplja veliki broj ljudi i sl.). Naše istraživanje je sprovedeno tokom 2022. godine, kada su važile blaže mere prevencije i suzbijanja u odnosu na početak pandemije kovid-19, i koje nisu uticale na prijateljske odnose među decom.

Velika *COPSY (COVID-19 and Psychological Health)* studija je dokazala da je pandemija kovid-19 narušila kvalitet života i mentalno blagostanje kod dece i adolescenata, a samim tim povećala rizik za narušenost njihovog zdravlja (64). Navedena studija je analizirala uticaj pandemije na kvalitet života, psihosomatske simptome, mentalno zdravlje i anksioznost kod 1.040 dece i adolescenata uzrasta 11 do 17 godina i njihovih roditelja. Pokazane su značajne razlike u odnosu na period pre pandemije. Naime, čak 65% dece je teže pohađalo nastavu i škola ih je dodatno iscrpljivala. Konflikte sa decom je imalo 37% više roditelja u odnosu na period pre pandemije. Tokom pandemije, loš kvalitet života je imalo 40% dece i adolescenata u odnosu na 15% pre pandemije (64). Od psihosomatskih simptoma razdražljivost je bila zastupljena kod 54% ispitanika (40% pre pandemije), 40% ispitanika imalo je glavobolju (28% pre pandemije), bol u stomaku bio je zastupljen kod 31% ispitanika (21% pre pandemije).

Sa pojavom kovida-19, problemi sa mentalnim zdravljem porasli su sa 18% na 30% (64). Takođe, studije iz Kine, Indije, Italije, SAD i Nemačke otkrivaju veći stepen depresije, anksioznosti i stresa tokom pandemije kovid-19 (67). Studija rađena na 1.586 dece uzrasta od 7–17 godina pokazuje da je 2/3 dece bilo opterećeno pandemijom (65). Naime, tokom pandemije kovid-19, beleži se da je 17,8% dece imalo narušeno mentalno zdravlje (9,3% pre pandemije), a da je 24,1% imalo anksioznost (14,9% pre pandemije). Navedena studija ukazuje da deca sa nižim socio-ekonomskim statusom, migracionim poreklom i ograničenim životnim prostorom teže podnose pandemiju (65). Sistematskim pregledom literature, registruje se da su deca i adolescenti iz Nemačke, u poređenju sa decom u drugim zemljama, tokom pandemije imali manje posledice po mentalno zdravlje zbog niže incidencije kovida-19, nižeg mortaliteta i blažih mera za sprečavanje širenja virusa (133).

Očuvanje mentalnog zdravlja dece zahteva rano prepoznavanje faktora rizika, sa ciljem pravovremene prevencije i intervencije (65). Naime, deca i adolescenti imaju značajan rizik od razvoja mentalnih poremećaja i subkliničke oblike treba rano prepoznati sa ciljem sprečavanja progresije u manifestne oblike. Takođe, rana negativna iskustva iz detinjstva mogu da budu povezana sa povećanim rizikom za hronični stres. Zapaženo je da deca sa negativnim iskustvom u detinjstvu imaju veći rizik za zaostajanje u razvoju, kao i rizik za pojavu zdravstvenih problema u odrasloj dobi (npr. zloupotreba psihoaktivnih supstanci i depresija) (135).

U našoj studiji pratili smo uticaj socioepidemioloških, kliničkih i laboratorijskih parametara kovida-19 na skorove domena kvaliteta života, kao i na ukupni skor kvaliteta života nakon 2 godine praćenja. Zaključili smo da je kod sve dece viša koncentracija CRP-a, koji je parametar inflamacije, povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem, nižim samopouzdanjem i lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,029$). Takođe, u grupi najmlađe dece (uzrasta 4–6 godina), uočili smo da devojčice imaju bolje odnose sa prijateljima i bolje odnose u vrtiću, kao i da je zapaljenje pluća bilo povezano sa nižim stepenom emocionalnog blagostanja, boljim prijateljskim odnosima i boljim odnosima u vrtiću.

Kod dece uzrasta 7–13 godina devojčice su imale veći stepen emocionalnog blagostanja, povišena telesna temperatura je bila povezana sa lošijim samopouzdanjem, lošijim familijarnim odnosima, lošijim odnosima u vrtiću/školi i lošijim ukupnim kvalitetom života, a povišene vrednosti koncentracije CRP-a su bile povezane sa lošijim samopouzdanjem i sa lošijim ukupnim kvalitetom života. Kod dece uzrasta 14–17 godina zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim prijateljskim odnosima, a povišene vrednosti CRP-a sa lošijim fizičkim blagostanjem.

Prethodni podaci kod dece sa akutnom respiratornom infekcijom ukazuju da je kvalitet života lošiji u vreme aktuelnih tegoba (136). Pri tome, najveći uticaj na kvalitet života ima dnevni i noćni kašalj. Nakon 7 dana od početka bolesti, beleži se značajno poboljšanje kvaliteta života. Dodatno poboljšanje se registruje nakon 14 dana i održava se bez značajne razlike u periodu od mesec dana posle akutnog respiratornog oboljenja (136). Izraelska studija kod 213 dece mlađe od 3 godine koja su imala zapaljenje pluća (137), ukazuje na značajno smanjenje kvaliteta života tokom aktuelnog oboljenja, koje se kod 11-22% ispitanika održavalo nakon mesec dana od početka bolesti. Brazilska studija, kod 53 pedijatrijska bolesnika uzrasta 8-18 godina sa simptomatskim kovid-19 infekcijom, tokom praćenja koje je trajalo 1-11 meseci, pokazala je značajno lošiji skor u domenima fizičko blagostanje i odnosi u školi, u odnosu na kontrolnu grupu (138). Od 53 ispitanika u ovoj studiji, 62% je imalo povišenu temperaturu, 35% vrednosti CRP-a >30 mg/L, a 11% radiografski verifikovano zapaljenje pluća tokom akutnog oboljenja. Takođe, kod 43% ispitanika u Brazilskoj studiji, bio je prisutan barem jedan od simptoma (glavobolja, malaksalost, otežano disanje i problemi sa koncentracijom) tokom perioda dužeg od tri meseca posle preležanog kovida-19, što ukazuje

na uticaj prolongiranih simptoma posle kovida-19 na kvalitet života (138). Pri tome, izraženost simptoma tokom kovida-19 (koji se mogu povezati sa febrilnošću, povišenim koncentracijama CRP-a i zapaljenjem pluća) je u vezi sa prolongiranim tegobama u periodu dužem od 3 meseca nakon oboljenja (139). Podaci iz navedenih studija, nisu u potpunosti uporedivi sa našom studijom, imajući u vidu kraće praćenje i odsustvo analize povezanosti pojedinačnih parametara kovida-19 sa dugoročnim kvalitetom života kod dece.

U našoj studiji uočena su izvesna ograničenja. U istraživanje su uključena deca sa kovidom-19 lečena u referentnoj ustanovi u periodu ograničenom samo na prvi talas pandemije kovida-19 u Srbiji, a to je ujedno bio i jedini period kada je zemlja bila zaključana (engl. *lockdown*), kao mera prevencije i suzbijanja pandemije. U tom periodu, naša bolnica je bila jedini referentni centar za bolničko lečenje dece sa kovidom-19. Kasnije tokom pandemije, deca sa kovidom-19 su primana i u druge bolnice. Iz tog razloga, hospitalizacija dece tokom perioda kada je zemlja bila zaključana bila je značajna i pružila je osnovu za lečenje dece sa teškim oblikom kovida-19. Međutim, ovaj pristup ima određene nedostatke, jer je taj period bio relativno kratak. Kao rezultat toga, veličina uzorka u našoj studiji je donekle mala u cilju dobijanja pouzdanih rezultata za donošenje odluka kliničara. To je posebno došlo do izražaja kada je izvršena stratifikacija prema uzrastu dece. Kao rezultat toga, analitička strategija je morala da uključi nekoliko manjih regresionih modela kako bi se održala dovoljna robusnost sa zadovoljavajućim odnosom promenljive prema subjektu.

Takođe, nismo bili u mogućnosti da u statističku analizu uključimo sve prikupljene varijable, jer su neke od njih imale 0 jedinica posmatranja, kao što su povraćanje, dijareja i rinoreja za decu uzrasta od 1–5 godina. Slično, druge varijable, kao što su potpora kiseonikom i mehanička ventilacija, imale su malo jedinica posmatranja i nisu mogle biti smisleno analizirane u regresionim modelima. Znači, nije bilo moguće razumeti da li su deca koja su primala kiseonik i koja su bila na mehaničkoj ventilaciji imala veću šansu da prime više antibiotika.

U odnosu na period kada je urađena studija preseka došlo je do izmena u terapijskim protokolima koji se primenjuju za lečenje kovida-19. Međutim, na osnovu protokola za lečenje kovida-19 koje je definisala naša bolnica, azitromicin, cefalosporin, ampicilin i gentamicin se i dalje koriste, ali samo za decu koja imaju produženu temperaturu (> 5 dana za odojčad i stariju decu i > 2 dana za novorođenčad) ili dijagnostikovanu pneumoniju. Rezultati empirijske primene antibiotika u ranim danima pandemije mogu da igraju važnu ulogu u strukturisanju protokola za upotrebu antibiotika danas.

S obzirom na to da je u istraživanju prvo sprovedena studija preseka kojom su regrutovani ispitanici za longitudinalno praćenje, dobijeni rezultati možda neće pružiti dokaze za uzročno-posledično zaključivanje. Takođe, zbog longitudinalnog praćenja dece nakon 2 godine posle preležanog kovida-19, iz kohorte je izgubljeno 46 ispitanika jer nije bilo moguće da se sa njima stupi u kontakt kako bi se prikupili podaci o kvalitetu života ili su u vreme anketiranja imali manje od 3 godine, što predstavlja uzrast koji nije obuhvaćen KINDL upinikom. Još jedan od nedostataka prospektivnog dizajna naše studije je mogućnost greške u proceni ishoda, tj. kvaliteta života.

Naša studija je imala i značajnih prednosti, s obzirom da dobijeni rezultati mogu da doprinesu sveobuhvatnoj evaluaciji kliničkog ispoljavanja SARS-CoV-2 infekcije kod dece, posebno imajući u vidu praćenje kvaliteta života ispitanika i uticaja kovida-19 na kvalitet života dve godine nakon preležane infekcije, koje, prema našim saznanjima, do sada nije urađeno u našoj zemlji, niti u svetu.

Takođe, značaj rezultata dobijenih u našem istraživanju je i u pogledu doprinosa razumevanju kovida-19 kod pedijatrijskih pacijenata u našoj zemlji i pristupa u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dobijeni su značajni podaci o načinu prenosa SARS-COV-2 u pedijatrijskoj

populaciji, koji je uglavnom povezan sa prisustvom SARS-COV-2 pozitivnih osoba u porodici i koji u izvesnoj meri zavisi i od uzrasta dece. Takođe, pokazali smo povezanost demografskih (pol, uzrast) i epidemioloških karakteristika i prethodnih hroničnih oboljenja sa težinom kliničkog ispoljavanja bolesti (febrilnost, kašalj, tahikardija, tahipneja, desaturacija hemoglobina kiseonikom, simptomi i znakovi zahvatanja gornjih i donjih respiratornih puteva, kao i drugih organskih sistema), sa pratećim nalazima u hematološkoj i biohemijskoj laboratorijskoj analizi (kompletna krvna slika, CRP, enzimi jetre), kao i dodatnim dijagnostičkim procedurama (radiografija grudnog koša). Imajući u vidu sveobuhvatnu analizu, naše istraživanje na originalan način doprinosi razumevanju predikcije upotrebe i dužine trajanja antibiotske terapije, koja je i dalje kontroverzna u pogledu lečenja obolelih od koviida-19.

6. ZAKLJUČCI

- Studija je obuhvatila 127 dece (58% dečaka i 42% devojčica), koja su lečena od kovid-19 infekcije tokom prvog talasa pandemije u nacionalnom centru za kovid-19.
- Prosečan uzrast ispitanika je bio $7,9 \pm 5,5$ godina (6 ispitanika uzrasta 0-1 mesec, 10 uzrasta 1-12 meseci, 30 uzrasta 1-5 godina i 81 uzrasta ≥ 5 godina), a hronično oboljenje je imalo 10,2% ispitanika.
- 95% obolelih je imalo kontakt sa ukućanima pozitivnim na kovid-19.
- Najčešći simptomi i znaci kod dece obolele od kovida-19 bili su: povišena telesna temperatura (45,7%), tahikardija (29,1%), kašalj (26,8%), tegobe vezane za rinitis (5,5%) i faringitis (4,7%).
- Radiografski dijagnostikovano zapaljenje pluća registrovano je kod 24% ispitanika.
- Relativna zastupljenost i apsolutni broj granulocita su bili sniženi kod velikog broja ispitanika; 3/4 obolelih je imalo $< 55\%$ granulocita, a oko 1/2 apsolutni broj neutrofila $< 2,5 \times 10^9/L$; najniže vrednosti granulocita su registrovane kod odojčadi ($p = 0,001$).
- Zastupljenost limfocita u beloj krvnoj lozi je bila dominantna kod značajnog broja obolelih; oko 60% je imalo $> 40\%$ limfocita, a oko 1/4 ispitanika apsolutni broj $\geq 4,0 \times 10^9/L$; niže vrednosti limfocita su registrovane u grupi dece uzrasta 5–17 godina ($p = 0,001$).
- Prosečna vrednost CRP-a je bila $2,4 \pm 7,1$ mg/L; samo 4% obolelih je imalo vrednosti CRP-a veće od 10 mg/L; ispitanici sa pneumonijom su imali veće vrednosti CRP-a u odnosu na obolele bez pneumonije ($5,9 \pm 13,2$ mg/L vs. $1,4 \pm 2,9$ mg/L; $p = 0,002$).
- Antimikrobna terapija je primenjivana kod nešto manje od polovine ispitanika (47,2%); najveći broj dece je primao azitromicin (37,8%) i ceftriakson (22,8%); jedan antimikrobni lek je dobijalo 29,1% ispitanika, dva antimikrobna leka 14,2%, a tri 3,9%; prosečno trajanje antimikrobne terapije je iznosilo $6,4 \pm 1,7$ dana.
- Najvažniji parametri koji su uticali na upotrebu antimikrobnih lekova bili su povišena telesna temperatura na prijemu ($p = 0,001$) i radiografski nalaz zapaljenja pluća ($p = 0,001$); febrilni bolesnici i bolesnici sa pneumonijom su imali 4,3 i 7,4 puta veći rizik za primenu antibiotskog tretmana u odnosu na ispitanike bez febrilnosti i zapaljenja pluća.
- Sva deca sa aktivnom hroničnom bolešću su imala pneumoniju sa potrebom za antimikrobnim lekovima, od čega je dvoje dece bilo na terapiji dodatnim kiseonikom; kod jednog ispitanika sa varijantom *Guillan Barré* sindroma bila je potrebna primena mehaničke ventilacije.
- Deca uzrasta 1–5 godina sa zapaljenjem pluća imala su 36 puta veći rizik za primenu antibiotskog tretmana ($p = 0,011$).
- Prediktori upotrebe većeg broja antimikrobnih lekova kod dece uzrasta 1–5 godina bili su muški pol ($p = 0,018$), odsustvo kovida-19 u porodici ($p = 0,011$), povišena koncentracija CRP-a ($p = 0,001$) i radiografski verifikovana pneumonija ($p = 0,002$).
- Prethodno navedene varijable i febrilnost na prijemu ($p = 0,006$), bili su značajni prediktori dužeg trajanja antimikrobnog lečenja kod dece uzrasta 1–5 godina.
- Kod dece uzrasta 5–17 godina povišena telesna temperatura i zapaljenje pluća bili su povezani sa 7, tj. sa 14 puta većim rizikom za primenu antimikrobnih lekova ($p = 0,001$; $p = 0,001$).
- Prediktori upotrebe većeg broja antimikrobnih lekova kod dece uzrasta 5–17 godina bili su ženski pol ($p = 0,021$), povišena telesna temperatura ($p = 0,018$), povišene vrednosti CRP-a na prijemu ($p = 0,006$), radiografski verifikovano zapaljenje pluća ($p = 0,001$), hiperemija ždrela ($p = 0,001$) i odsustvo rinoreje ($p = 0,037$).

-
- Sve prethodno navedene varijable, izuzev odsustva rinoreje, bile su značajni prediktori dužeg trajanja antimikrobnog lečenja kod dece uzrasta 5–17 godina.
 - Registrovana je značajna međusobna korelacija skorova kvaliteta života u domenima KINDL upitnika ($p = 0,001$ – $0,037$); takođe, zabeležena je i statistički značajna korelacija ukupnog skora kvaliteta života sa skorovima pojedinačnih domena ($p = 0,001$).
 - Skor emotivnog blagostanja je kod devojčica bio značajno viši u odnosu na dečake ($p = 0,013$).
 - Ukupni skor kvaliteta života je bio veći kod dece koja nisu imala srodnike prvog stepena ($p = 0,061$).
 - Kod zdrave dece, kvalitet života je bio značajno bolji u pogledu emotivnog blagostanja ($p = 0,002$), samopouzdanja ($p = 0,020$), prijateljskih odnosa ($p = 0,002$), odnosa u vrtiću/školi ($p = 0,005$), kao i u pogledu ukupnog skora kvaliteta života ($p = 0,001$), u odnosu na decu sa hroničnim oboljenjem.
 - Skorovi pojedinačnih domena kvaliteta života upitnika KINDL (fizičko blagostanje, emotivno blagostanje, samopouzdanje, vrtić/škola), kao i ukupan skor kvaliteta života, razlikovali su se u odnosu na uzrast; najviši zabeleženi skor u domenima kvaliteta života u svim uzrasnim grupama, registrovan je vezano za pitanja o prijateljskim odnosima, a najmanji skor vezano za školu/vrtić.
 - Viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem ($p = 0,023$), sa nižim samopouzdanjem ($p = 0,054$) i sa lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,029$) merenim KINDL upitnikom nakon 2 godine praćenja.
 - Devojčice su ostvarile više skorove u odnosu na dečake u pogledu emocionalnog blagostanja ($p = 0,017$).
 - Nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 4–6 godina, devojčice su imale bolje odnose sa prijateljima ($p = 0,017$) i bolje odnose u vrtiću ($p = 0,007$); zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim emocionalnim blagostanjem ($p = 0,023$), boljim odnosima sa prijateljima ($p = 0,032$) i boljim odnosima u vrtiću ($p = 0,010$).
 - Nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 7–13 godina, devojčice su ostvarile više skorove u pogledu emocionalnog blagostanja ($p = 0,050$); febrilnost je bila povezana sa lošijim samopouzdanjem ($p = 0,001$), lošijim porodičnim odnosima ($p = 0,042$), lošijim odnosima u vrtiću i školi ($p = 0,029$) i lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,001$); više koncentracije CRP-a su bile povezane sa lošijim samopouzdanjem ($p = 0,001$) i lošijim ukupnim kvalitetom života ($p = 0,001$).
 - Nakon 2 godine praćenja u grupi dece uzrasta 14–17 godina ($N = 37$), zapaljenje pluća je bilo povezano sa lošijim prijateljskim odnosima ($p = 0,050$); viša koncentracija CRP-a je bila povezana sa lošijim fizičkim blagostanjem ($p = 0,030$).

7. LITERATURA

1. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbol K, Colombo F, et al. *The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic.* *Lancet.* 2022 Oct 8;400(10359):1224-80.
2. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. *The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic.* *Science.* 2022 Aug 26;377(6609):951-9.
3. Pekar JE, Magee A, Parker E, Moshiri N, Izhikevich K, Havens JL, et al. *The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2.* *Science.* 2022 Aug 26;377(6609):960-6.
4. Mercer TR, Salit M. *Testing at scale during the COVID-19 pandemic.* *Nat Rev Genet.* 2021 Jul;22(7):415-26.
5. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. *Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):44-53.
6. Del Rio C, Omer SB, Malani PN. *Winter of Omicron-The Evolving COVID-19 Pandemic.* *JAMA.* 2022 Jan 25;327(4):319-20.
7. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. *Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis.* *J Prev Med Hyg.* 2020 Sep;61(3):E304-E12.
8. Pokhrel S, Chhetri R. *A Literature Review on Impact of COVID-19 Pandemic on Teaching and Learning.* *Higher Education for the Future.* 2021;8(1):133-41.
9. Paunic M, Filipovic S, Nieuwenhuis M, Obradovic M, Gazibara T. *The dynamics of the COVID-19 epidemic among students at the University of Belgrade (Serbia), June 2020-March 2022.* *Epidemiol Prev.* 2022;46(4):278-80.
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. *COVID-19 pathophysiology: A review.* *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108427.
11. Pizzato M, Baraldi C, Boscato-Sopetto G, Finozzi D, Gentile C, Gentile MD, et al. *SARS-CoV-2 and the Host Cell: A Tale of Interactions.* *Front Virol.* 2022;1:815388.
12. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. *Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies.* *Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):615-32.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.* *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7.
14. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. *ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia.* *J Virol.* 2005 Dec;79(23):14614-21.

-
15. *Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 2;101(44):15748-53.*
 16. *Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Moller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol. 2004 Nov;78(21):12090-5.*
 17. *Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. J Virol. 2004 Jun;78(11):5642-50.*
 18. *Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 2020 Jun;7(6):998-1002.*
 19. *Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake DR, 3rd, Stoler MH, Enelow RI, et al. CD8(+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. J Exp Med. 2001 Dec 17;194(12):1835-46.*
 20. *Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-2.*
 21. *Young RE, Thompson RD, Larbi KY, La M, Roberts CE, Shapiro SD, et al. Neutrophil elastase (NE)-deficient mice demonstrate a nonredundant role for NE in neutrophil migration, generation of proinflammatory mediators, and phagocytosis in response to zymosan particles in vivo. J Immunol. 2004 Apr 1;172(7):4493-502.*
 22. *Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Oct;295(4):H1377-84.*
 23. *Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020 Mar 13;367(6483):1260-3.*
 24. *Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Jun;109(6):1088-95.*
 25. *Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8(+) T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016 Jun;54(6):822-30.*
 26. *Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Dec 26;116(52):27142-50.*
 27. *Yoon Y, Kim KR, Park H, Kim S, Kim YJ. Stepwise School Opening and an Impact on the Epidemiology of COVID-19 in the Children. J Korean Med Sci. 2020 Nov 30;35(46):e414.*
 28. *Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 27;69(12):343-6.*
 29. *Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1335.*
-

-
30. Moazzam Z, Salim A, Ashraf A, Jehan F, Arshad M. Intussusception in an infant as a manifestation of COVID-19. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2020 Aug;59:101533.
 31. Landete P, Quezada Loaiza CA, Aldave-Orzaiz B, Muniz SH, Maldonado A, Zamora E, et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World J Radiol*. 2020 Nov 28;12(11):247-60.
 32. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May;39(5):355-68.
 33. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6).
 34. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandao MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):1892-9.
 35. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020 Apr 1;23(4):268-71.
 36. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020 Apr;40(2):275-80.
 37. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 2020; Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
 38. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1547-51.
 39. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433.
 40. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):292-7.
 41. Stogiannos N, Fotopoulos D, Woznitza N, Malamateniou C. COVID-19 in the radiology department: What radiographers need to know. *Radiography (Lond)*. 2020 Aug;26(3):254-63.
 42. Amin R, Grinblat L, Husain M. Incidental COVID-19 on PET/CT imaging. *CMAJ*. 2020 Jun 8;192(23):E631.
 43. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Mar 28;8(1):21-8.
 44. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Jr., Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;146(2):327-9 e4.

-
45. Delorme C, Viel-Theriault I, Moradipour T, Le Saux N. Drug use evaluation (DUE) of ceftriaxone: A quality metric in a pediatric hospital. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2020 Oct;5(3):139-44.
 46. Machida M, Nakamura I, Kojima T, Saito R, Nakaya T, Hanibuchi T, et al. Acceptance of a COVID-19 Vaccine in Japan during the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 3;9(3).
 47. Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: A multi-methods study in England. *Vaccine.* 2020 Nov 17;38(49):7789-98.
 48. Graffigna G, Palamenghi L, Boccia S, Barello S. Relationship between Citizens' Health Engagement and Intention to Take the COVID-19 Vaccine in Italy: A Mediation Analysis. *Vaccines (Basel).* 2020 Oct 1;8(4).
 49. Barello S, Nania T, Dellafiore F, Graffigna G, Caruso R. 'Vaccine hesitancy' among university students in Italy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):781-3.
 50. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine.* 2020 Oct 21;38(45):7002-6.
 51. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul;20(7):769-70.
 52. Palamenghi L, Barello S, Boccia S, Graffigna G. Mistrust in biomedical research and vaccine hesitancy: the forefront challenge in the battle against COVID-19 in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2020 Aug;35(8):785-8.
 53. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *J Hosp Infect.* 2021 Feb;108:168-73.
 54. Murphy J, Vallieres F, Bentall RP, Shevlin M, McBride O, Hartman TK, et al. Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom. *Nat Commun.* 2021 Jan 4;12(1):29.
 55. Neumann-Bohme S, Varghese NE, Sabat I, Barros PP, Brouwer W, van Exel J, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020 Sep;21(7):977-82.
 56. Szilagyi PG, Thomas K, Shah MD, Vizueta N, Cui Y, Vangala S, et al. National Trends in the US Public's Likelihood of Getting a COVID-19 Vaccine-April 1 to December 8, 2020. *JAMA.* 2020 Dec 29;325(4):396-8.
 57. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2021 Aug;71:111-6.
 58. Paunic M, Filipovic S, Nieuwenhuis M, Paunic A, Pesic M, Tomasevic M, et al. Severity of COVID-19 Symptoms among University of Belgrade Students during the July-September 2021 Pandemic Wave: Implications for Vaccination. *Med Princ Pract.* 2022;31(2):165-73.
 59. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Bullinger M. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Dec;17 Suppl 1:148-56.

-
60. Ellert U, Ravens-Sieberer U, Erhart M, Kurth BM. Determinants of agreement between self-reported and parent-assessed quality of life for children in Germany-results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Nov 23;9:102.
 61. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res*. 1998 Jul;7(5):399-407.
 62. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. News from the KINDL-Questionnaire – A new version for adolescents. *Quality of Life Research*. 1998;7:653.
 63. Erhart M, Ellert U, Kurth BM, Ravens-Sieberer U. Measuring adolescents' HRQoL via self reports and parent proxy reports: an evaluation of the psychometric properties of both versions of the KINDL-R instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Aug 26;7:77.
 64. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Otto C, Adedeji A, Devine J, Erhart M, et al. Mental Health and Quality of Life in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic-Results of the Copsy Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Oct 20;117(48):828-9.
 65. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M, Devine J, Schlack R, Otto C. Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):879-89.
 66. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr*. 2020 Jun;221:264-6 e1.
 67. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):898-900.
 68. Garcia de Avila MA, Hamamoto Filho PT, Jacob F, Alcantara LRS, Berghammer M, Jenholt Nolbris M, et al. Children's Anxiety and Factors Related to the COVID-19 Pandemic: An Exploratory Study Using the Children's Anxiety Questionnaire and the Numerical Rating Scale. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 9;17(16).
 69. Patrick SW, Henkhaus LE, Zickafoose JS, Lovell K, Halvorson A, Loch S, et al. Well-being of Parents and Children During the COVID-19 Pandemic: A National Survey. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4).
 70. Ezpeleta L, Navarro JB, de la Osa N, Trepal E, Penelo E. Life Conditions during COVID-19 Lockdown and Mental Health in Spanish Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 7;17(19).
 71. Orgiles M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate Psychological Effects of the COVID-19 Quarantine in Youth From Italy and Spain. *Front Psychol*. 2020;11:579038.
 72. Statistical-Office-of-the-Republic-of-Serbia. Estimates of Population by Age and Gender. 2020; Available from: <https://data.stat.gov.rs/Home/Result/18010403?languageCode=sr-Latn>.
 73. Nava-Munoz A, Gomez-Pena S, Fuentes-Ferrer ME, Cabeza B, Victoria A, Bustos A. COVID-19 pneumonia: Relationship between initial chest X-rays and laboratory findings. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Nov-Dec;63(6):484-94.
-

-
74. *KINDL-R. Questionnaire for Measuring Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents. Revised Version. Manual, (2000).*
 75. *Stevanovic D, Lakic A, Vilotic J. The psychometric study of the Serbian KINDL questionnaire for health-related quality of life assessment in children and adolescents. Scand J Caring Sci. 2009 Jun;23(2):361-8.*
 76. *D-Maps. Terms and Conditions of Use. 2022; Available from: <https://d-maps.com/conditions.php?lang=en>*
 77. *Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. Lancet Reg Health Eur. 2022 Jan;12:100252.*
 78. *Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? Indian J Pediatr. 2020 Jul;87(7):537-46.*
 79. *Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. Paediatr Int Child Health. 2021 Feb;41(1):36-55.*
 80. *Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-42.*
 81. *Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-15.*
 82. *Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2021 Jan 22;39(4):667-77.*
 83. *Prijic A, Gazibara T, Nikolic D, Ostojic O, Maksimovic N. Critically Severe COVID-19 in a Child with Residual Motor Deficit Due to Guillain-Barre Syndrome. Klin Padiatr. 2022 Mar;234(2):123-6.*
 84. *Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1663-5.*
 85. *Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J Infect. 2020 May;80(5):e1-e6.*
 86. *Kepenekli E, Yakut N, Ergenc Z, Aydiner O, Sarinoglu RC, Karahasan A, et al. COVID-19 disease characteristics in different pediatric age groups. J Infect Dev Ctries. 2022 Jan 31;16(1):16-24.*
 87. *Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. Int J Antimicrob Agents. 2021 Apr;57(4):106324.*
 88. *Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. EClinicalMedicine. 2020 Jul;24:100433.*
 89. *Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutierrez R, Gomez-Vargas J, Antunez-Montes OY, Rios Aida JA, et al. High rates of antibiotic prescriptions in children with COVID-19 or*

multisystem inflammatory syndrome: A multinational experience in 990 cases from Latin America. Acta Paediatr. 2021 Jun;110(6):1902-10.

90. *Papst L, Luzzati R, Carevic B, Tascini C, Gorisek Miksic N, Vlahovic Palcevski V, et al. Antimicrobial Use in Hospitalised Patients with COVID-19: An International Multicentre Point-Prevalence Study. Antibiotics (Basel). 2022 Jan 28;11(2).*
91. *Schwartz RA, Suskind RM. Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. Dermatol Ther. 2020 Jul;33(4):e13785.*
92. *Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:475-82.*
93. *Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Oct;5(10):708-18.*
94. *Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. Clin Biochem. 2020 Jul;81:1-8.*
95. *Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019 May 27;16(1):69.*
96. *Lazova S, Alexandrova T, Gorelyova-Stefanova N, Atanasov K, Tzotcheva I, Velikova T. Liver Involvement in Children with COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome: A Single-Center Bulgarian Observational Study. Microorganisms. 2021 Sep 15;9(9).*
97. *Molteni E, Sudre CH, Canas LDS, Bhopal SS, Hughes RC, Chen L, et al. Illness Characteristics of COVID-19 in Children Infected with the SARS-CoV-2 Delta Variant. Children (Basel). 2022 May 3;9(5).*
98. *Biko DM, Ramirez-Suarez KI, Barrera CA, Banerjee A, Matsubara D, Kaplan SL, et al. Imaging of children with COVID-19: experience from a tertiary children's hospital in the United States. Pediatr Radiol. 2021 Feb;51(2):239-47.*
99. *Kumar J, Meena J, Yadav A, Yadav J. Radiological Findings of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Trop Pediatr. 2021 Jul 2;67(3).*
100. *Ilundain Lopez de Munain A, Jimenez Veintemilla C, Herranz Aguirre M, Viguria Sanchez N, Ramos-Lacuey B, Urretavizcaya-Martinez M, et al. Chest radiograph in hospitalized children with COVID-19. A review of findings and indications. Eur J Radiol Open. 2021;8:100337.*
101. *Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 2020 Aug;296(2):E72-E8.*
102. *Lomoro P, Verde F, Zerboni F, Simonetti I, Borghi C, Fachinetti C, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. Eur J Radiol Open. 2020;7:100231.*
103. *Li J, Long X, Wang X, Fang F, Lv X, Zhang D, et al. Radiology indispensable for tracking COVID-19. Diagn Interv Imaging. 2021 Feb;102(2):69-75.*

-
104. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C, McCullough PA. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Dec 30;21(4):611-4.
 105. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, Vimercati S, Albrecht M, Cattaneo D, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res.* 2021 Feb;164:105403.
 106. Abelenda-Alonso G, Padulles A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Nov;41(11):1371-2.
 107. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol.* 2021;12:778386.
 108. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health.* 2021 May;14(5):555-60.
 109. Gajdacs M, Urban E, Stajer A, Barath Z. Antimicrobial Resistance in the Context of the Sustainable Development Goals: A Brief Review. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2021 Jan 19;11(1):71-82.
 110. Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine HM, Al Thani AA, et al. The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. *Microb Drug Resist.* 2021 Dec;27(12):1705-25.
 111. Oikonomou ME, Gkentzi D, Karatza A, Fouzas S, Vervenioti A, Dimitriou G. Parental Knowledge, Attitude, and Practices on Antibiotic Use for Childhood Upper Respiratory Tract Infections during COVID-19 Pandemic in Greece. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jul 1;10(7).
 112. Capalbo C, Aceti A, Simmaco M, Bonfini R, Rocco M, Ricci A, et al. The Exponential Phase of the Covid-19 Pandemic in Central Italy: An Integrated Care Pathway. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 27;17(11).
 113. Prijic A, Gazibara T, Prijic S, Mandic-Rajcevic S, Maksimovic N. Factors Associated with the Antibiotic Treatment of Children Hospitalized for COVID-19 during the Lockdown in Serbia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 24;19(23).
 114. Mania A, Pokorska-Spiewak M, Figlerowicz M, Pawlowska M, Mazur-Melewska K, Faltin K, et al. Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19-analysis of a paediatric part of Polish register SARSTer. *Infect Dis (Lond).* 2022 Mar;54(3):196-204.
 115. Aguilera-Alonso D, Epalza C, Sanz-Santaeufemia FJ, Grasa C, Villanueva-Medina S, Melendo Perez 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 May 30;11(5):225-8.
 116. Despotovic A, Barac A, Cucanic T, Cucanic K, Stevanovic G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jun 24;11(7).

-
117. Wang J, Tang Y, Ma Y, Zhou Q, Li W, Baskota M, et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):619.
 118. Fortunato F, Martinelli D, Lo Caputo S, Santantonio T, Dattoli V, Lopalco PL, et al. Sex and gender differences in COVID-19: an Italian local register-based study. *BMJ Open.* 2021 Oct 7;11(10):e051506.
 119. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta.* 2020 Jun;505:172-5.
 120. McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould CV, Kimball A, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5).
 121. De Jacobis IT, Vona R, Cittadini C, Marchesi A, Corsi L, Gambardella L, et al. Clinical characteristics of children infected with SARS-CoV-2 in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021 Apr 15;47(1):90.
 122. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:496-504.
 123. Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, Sethuraman KN, Becker B, Greenberg MR, et al. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Clin Ther.* 2021 Mar;43(3):557-71 e1.
 124. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr.* 2020 Sep 24;46(1):139.
 125. Mussini C, Cozzi-Lepri A. Another piece in the COVID-19 treatment puzzle. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):609-10.
 126. World-Health-Organization. Therapeutics and COVID-19 Living Guide. 2022; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-eng.pdf>
 127. Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Dec;55(12):3252-67.
 128. National-Institutes-of-Health. Therapeutic Management of Hospitalized Children with COVID-19. 2022; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-children/hospitalized-childrentherapeutic-management>.
 129. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis.* 2021 Dec;113:103-8.
 130. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Apr;27(4):520-31.
 131. Kalam A, Shano S, Khan MA, Islam A, Warren N, Hassan MM, et al. Understanding the social drivers of antibiotic use during COVID-19 in Bangladesh: Implications for reduction of antimicrobial resistance. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261368.
-

-
132. Adibelli D, Sumen A. *The effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic on health-related quality of life in children. Child Youth Serv Rev. 2020 Dec;119:105595.*
 133. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Villafaina S, Murillo-Garcia A, Perez-Gomez J. *Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 25;18(9).*
 134. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M, Otto C, Devine J, Loffler C, et al. *Quality of life and mental health in children and adolescents during the first year of the COVID-19 pandemic: results of a two-wave nationwide population-based study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021 Oct 12:1-14.*
 135. Araujo LA, Veloso CF, Souza MC, Azevedo JMC, Tarro G. *The potential impact of the COVID-19 pandemic on child growth and development: a systematic review. J Pediatr (Rio J). 2021 Jul-Aug;97(4):369-77.*
 136. Lovie-Toon YG, Chang AB, Newcombe PA, Vagenas D, Anderson-James S, Drescher BJ, et al. *Longitudinal study of quality of life among children with acute respiratory infection and cough. Qual Life Res. 2018 Apr;27(4):891-903.*
 137. Shoham Y, Dagan R, Givon-Lavi N, Liss Z, Shagan T, Zamir O, et al. *Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. Pediatrics. 2005 May;115(5):1213-9.*
 138. Fink TT, Marques HHS, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. *Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e3511.*
 139. Nugawela MD, Stephenson T, Shafran R, De Stavola BL, Ladhani SN, Simmons R, et al. *Predictive model for long COVID in children 3 months after a SARS-CoV-2 PCR test. BMC Med. 2022 Nov 30;20(1):465.*

**PRILOG 1. Kiddy-KINDL upitnik za roditelje
(za decu uzrasta 4-6 godina)**

Ид: _____

УПИТНИК О КВАЛИТЕТУ ЖИВОТА ЗА ДЕЦУ



Kiddy-KINDL® / parents / Serbian / Ravens-Sieberer & Bullinger / 2000

Поштовани родитељи,

Захваљујемо Вам се на времену које сте одвојили да попуните овај упитник о квалитету живота Вашег детета. С обзиром да Ви попуњавате упитник, са Ваше тачке гледишта на квалитет живота Вашег детета, немојте њега питати шта мисли о томе.

- Пажљиво прочитајте свако питање.
- Размислите како се Ваше дете осећало током протекле недеље.
- Одаберите одговор који Вам највише одговара и ставите крстић (X) у кућицу испод њега.

На пример...	никад	ретко	понекад	често	стално
Током прошле недеље, моје дете је хтело да једе сладолед	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Моје дете је девојчица дечак. Рођено је: ___/___/___ (дан / месец / година)

Ја сам мајка отац неко други _____?

Датум попуњавања: ___/___/___ (дан / месец / година)

1. Физичко здравље

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1.моје дете се осећало лоше	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.моје дете је болела глава или стомак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.моје дете је било уморано и исцрпљено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.моје дете се осећало снажно и са пуно енергије	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Емоционално стање

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете се доста забављало и смејало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете није имало воље низашта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете се осећало усамљено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се било уплашено или несигурно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Самопоштовање

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете је било поносано на себе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете се осећало сјајно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете је било задовољано собом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете је имало пуно добрих идеја	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Породица

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете је имало добре односе са нама	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете се добро осећало код куће	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. свађали смо се код куће	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се осећало као да ми управљамо њиме	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Социјални живот

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете се играло са друговима и другарицама	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете је било омиљено међу децом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете се добро слагало са друговима и другарицама	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се осећало као да је другачије од друге деце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Школа

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете је могло добро да уради све задатке у вртићу/школици	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. мом детету је било лепо у вртићу/школици	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете се радовало одласку у вртић	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете је правило доста грешака током обављања мањих послова или израде домаћег задатка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Неколико битних питања

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1..... моје дете је било често нерасположено и плачљиво	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2..... моје дете је имало добар апетит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3..... успевао/ла сам да покажем стрпљење и разумевање за своје дете	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4..... моје дете се осећало као да је под притиском	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5..... моје дете је добро спавало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6..... моје дете је било врло активно и несташно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7..... моје дете би лако бризнуло у плач	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8..... моје дете је било раздрагано и добро расположено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9..... моје дете је имало добру пажњу и добро се концентрисало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10..... мом детету пажња је лако попуштала и било је одсутно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11..... моје дете је уживало да буде са другом децом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12..... морао/ла сам да опмињем своје дете	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13..... хвалио/ла сам своје дете	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14..... моје дете је имало проблема са наставницима, васпитачима или пазитељима	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15..... моје дете је било нервозно и узврпољено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16.моје дете је било живахно и енергично	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.моје дете се жалило да га нешто боли	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.моје дете је било дружељубиво и отворено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.моје дете је успело да уради све што би отпочело	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.моје дете би се брзо разочарало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.моје дете је горко плакало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.моје дете је лако губило контролу	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Да ли Ваше дете имаш неку болест која дуго траје (неку хроничну болест)?

Да

Молимо одговорите и на следећих 6 питања.

Не

Упитник је овде завршен!

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1.моје дете се плашило да његова болест може да се погорша	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.моје дете је било тужно због своје болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.моје дете је успевало да се носи са својом болешћу	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.опходили смо се према нашем детету као према беби, због болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.моје дете је избегавало друге, да не би приметили његову болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.моје дете је пропуштало поједине активности у вртићу, због своје болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Молимо Вас проверите још једном да ли сте одговорили на сва питања!

Хвала Вам на сарадњи!

**PRILOG 2. Kid-KINDL i Kiddo-KINDL upitnik za roditelje
(za decu uzrasta 7-13 i 14-17 godina)**

Ид: _____

УПИТНИК О КВАЛИТЕТУ ЖИВОТА ЗА ДЕЦУ

© Kid- & Kiddo-KINDL® / parents / Serbian / Ravens-Sieberer & Bullinger/ 2000



Поштовани родитељи,

Захваљујемо Вам се на времену које сте одвојили да попуните овај упитник о квалитету живота Вашег детета. С обзиром да Ви попуњавате упитник, са Ваше тачке гледишта на квалитет живота Вашег детета, немојте њега питати шта мисли о томе.

- Тажљиво прочитајте свако питање.
- Размислите како си Ваше дете осећало током протекле недеље.
- Одаберите одговор који Вам највише одговара и ставите крстић (X) у кућицу испод њега.

На пример...	никад	ретко	понекад	често	стално
Током прошле недеље, моје дете је хтело да једе сладолед	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Моје дете је девојчица дечак. Рођено је: ___/___/___ (дан /месец /година)

Ја сам мајка отац неко други _____?

Датум попуњавања: ___/___/___ (дан /месец /година)

1. Физичко здравље

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1.моје дете се осећало лоше	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.моје дете је болела глава или стомак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.моје дете је било уморано и исцрпљено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.моје дете се осећало снажно и са пуно енергије	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Емоционално стање

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете се доста забављало и смејало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете није имало воље низашта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете се осећало усамљено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се било уплашено или несигурно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Самопоштовање

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете је било поносано на себе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете се осећало сјајно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете је било задовољано собом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете је имало пуно добрих идеја	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Породица

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете је било у добрим односима са нама	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете се добро осећало код куће	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. свађали смо се код куће	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се осећало као да ми управљамо њиме	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Социјални живот

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете се дружило са пријатељима	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете је било омиљено међу децом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете се добро слагало са пријатељима	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. моје дете се осећало као да је другачије од друге деце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Школа

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. ... моје дете је могло добро да уради све задатаке у школи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... мом детету је било занимљиво у школи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... моје дете је било забринуто за своју будућност	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... моје дете се бринуло да не буде лоше оцењено	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Да ли Ваше дете има неку болест која дуго траје (неку хроничну болест)?

 Да

Молимо одговорите и на следећих 6 питања.

 Не

Упитник је овде завршен!

Током прошле недеље...	никад	ретко	понекад	често	стално
1. моје дете се плашило да његова болест може да се погорша	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. моје дете је било тужно због своје болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. моје дете је успевало добро да се носи са својом болешћу	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. опходили смо се према нашем детету као према беби, због болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. моје дете је избегавало друге, да не би приметили његову болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. моје дете је пропуштало поједине активности у школи, због своје болести	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Молимо Вас проверите још једном да ли сте одговорили на сва питања!

Хвала Вам на сарадњи!

SKRAĆENICE

ACE:	angitenzin konvertujući enzim
ALT:	alanin aminotransferaza
ARDS:	akutni respiratorni distres sindrom
AST:	aspartat aminotransferaza
B:	koeficijent regresije
BNT:	BioNTech
CDC:	Centar za kontrolu bolesti (<i>Center for Disease Control</i>)
COPSY:	<i>COVID-19 and Psychological Health</i>
COVID-19:	koronavirusna bolest – 19 (<i>Coronavirus disease – 19</i>)
CRP:	C-reaktivni protein
CT:	kompjuterizovana tomografija
EB:	emotivno blagostanje
FB:	fizičko blagostanje
FB:	fizičko blagostanje
FO:	familijarni odnosi
IL-6:	interleukin – 6
IP:	interval poverenja
k:	Pearsonov koeficijent korelacije
LDH:	laktat dehidrogenaza
MERS:	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MOD:	multiorganska disfunkcija
mRNK:	informaciona ribonukleinska kiselina
N:	broj ispitanika
ND:	nije dostupno
NV:	nedostajuće vrednosti
p:	nivo verovatnoće
PCR:	polimerazna lančana reakcija
PET:	pozitronska emisiona tomografija
PO:	prijateljski odnosi
PV:	povišena vrednost (za urast)
R' ² :	prilagođeni koeficijent determinacije
R ² :	koeficijent determinacije
RNK:	ribonukleinska kiselina
SAD:	Sjedinjene Američke Države
SARS:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SF:	srčana frekvencija
SP:	samopouzdanje
SZO:	Svetska zdravstvena organizacija
TNF:	faktor nekroze tumora
UO:	unakrsni odnos
V/Š:	vrtić/škola

BIOGRAFIJA

Andreja Prijić je rođena 26. avgusta 1975. godine u Zadru. Po profesiji je doktor medicine, specijalista pedijatrije, supspecijalista pulmologije i načelnik Odeljenja za malo dete u KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“. Član je Srpskog lekarskog društva. Udata je i ima dvoje dece.

Medicinski fakultet je upisala 1994. godine. Program stručnog obrazovanja na Medicinskom fakultetu u Beogradu, savladala je 2002. godine.

Posle završenog školovanja, lekarski staž obavlja kao pripravnik Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“. Stručni ispit za doktora medicine je položila 2003. godine, nakon čega radi kao lekar opšte prakse u Domu zdravlja Pećinci.

Od 2008. godine zaposlena je u KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“, kao klinički lekar a potom i kao lekar na specijalizaciji iz pedijatrije, koju većinom obavlja u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Specijalistički ispit je položila 29.01.2015. godine sa ocenom 5.

Posle završene specijalizacije, obavlja posao lekara specijaliste pedijatrije u Dečjoj bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu KBC „Dr D. Mišović – Dedinje“. Decembra 2018. godine završila je supspecijalističke studije iz pulmologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i stekla naziv supspecijaliste pulmologije. Od januara 2020. godine ima funkciju načelnika Odeljenja za malo dete u Dečjoj bolnici.

Doktorske studije iz epidemiologije je upisala 2012. godine, nakon čega je uspešno savladala trogodišnje školovanje. Aktivno učestvuje na kongresima, kursevima kontinuirane medicinske edukacije i stručnim sastancima, koji se održavaju u našoj zemlji i u inostranstvu. Član je uređivačkog odbora časopisa “Preventive Paediatrics” – zvaničnog časopisa Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije. Autor (i koautor) je 15 radova iz oblasti pedijatrije koji su, između ostalog, publikovani u renomiranim časopisima sa recenzijom, časopisima sa JCR liste i indeksiranim u Medline/PubMed-u.

Na osnovu odluke ministarstva zdravlja 24. juna 2022. godine stekla je zvanje primarijusa, kao najvišeg stručnog zvanja u zdravstvenoj struci, koje se dodeljuje istaknutom doktoru medicine.

OBJAVLJENI RADOVI (koji čine deo doktorske disertacije)

- Prijić A, Gazibara T, Prijić S, Mandić-Rajčević S, Maksimović N. Factors Associated with the Antibiotic Treatment of Children Hospitalized for COVID-19 during the Lockdown in Serbia. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(23):15590. M21, IF 4,614,
- Prijić A, Gazibara T, Nikolic D, Ostojic O, Maksimovic N. Critically severe COVID-19 in a child with residual motor deficit due to Guillain-Barré syndrome. *Klin Padiatr* 2022; 234(2):123-126. M23, IF (1,236/2) 0,618,
- Prijić A, Maksimović N. Kliničke karakteristike kovid-19 kod dece. *MedPodml* 2023; 74(3). doi 10.5937/mp74-43253.

Prilog a.

Izjava o autorstvu

Potpisana: Andreja Prijić

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom: «**Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života**»

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktorantkinje



Beograd, 2023. godine

Prilog b.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Andreja Prijić

Studijski program: Doktorska disertacija

Naslov rada: « **Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života** »

Mentor: Prof dr Nataša Maksimović

Potpisana: Andreja Prijić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktorantkinje



Beograd, 2023. godine

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku «Svetozar Marković» da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: « **Ispitivanje specifičnosti kovid-19 infekcije kod dece i uticaja bolesti na kvalitet života** », koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio:

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade**
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

Potpis doktorantkinje



Beograd, 2023. godine