

# Post-COVID-19 sindrom kod djece

---

**Arapović, Miana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:985278>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Miana Arapović

POST-COVID-19 SINDROM KOD DJECE

Diplomski rad

RIJEKA, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Miana Arapović

POST-COVID-19 SINDROM KOD DJECE

Diplomski rad

RIJEKA, 2023.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr. med.
2. doc.dr.sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. doc.dr.sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Rad sadrži 43 stranice, 2 slike, 2 tablice, 87 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Bilić Čače na pruženoj prilici, uloženom trudu i svojoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i potpori. Hvala mojoj majci i sestri na strpljenju, motivaciji te uvijek spremnim toplim riječima. Hvala ocu, mom anđelu čuvaru, koji je uvijek bio uz mene te nikada nije dozvolio da posustanem i u najtežim trenucima. Posebno hvala mojoj baki koja je i kilometrima daleko uvijek bdjela i bodrila me za svaki ispit.

Hvala mojim kolegama i prijateljima koji su učinili ovaj period života nezaboravnim.

I na kraju, hvala mom dečku, mom uvijek vjernom navijaču, na velikoj ljubavi, podršci i razumijevanju.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. COVID-19 .....	3
3.1. SARS-COV-2.....	3
3.2. VARIJANTE SARS-COV-2.....	4
3.3. COVID-19 U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....	6
3.3.1. EPIDEMIOLOGIJA COVID-A U DJECE.....	6
3.3.2. KLINIČKA SLIKA COVID-A U DJECE.....	6
3.3.3. LIJEČENJE.....	8
3.3.4. ISHODI.....	9
3.3.5. CIJEPLJENJE .....	10
3.3.6. MIS-C .....	11
4. POST-COVID .....	12
5. FAKTORI RIZIKA .....	14
6. PATOFIZIOLOGIJA POST-COVID SINDROMA .....	14
8. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	17
8.1. OPĆI SIMPTOMI .....	17
8.2. PLUĆNE MANIFESTACIJE .....	17
8.3. GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE .....	18
8.4. KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE .....	19

8.5.	NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE .....	20
8.6.	PSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE .....	21
8.7.	BUBREŽNE MANIFESTACIJE.....	22
8.8.	HEMATOLOŠKE MANIFESTACIJE .....	22
8.9.	MUSKULOSKELETNE I REUMATOLOŠKE MANIFESTACIJE.....	22
8.10.	ENDOKRINE MANIFESTACIJE .....	23
9.	DIJAGNOSTIČKA OBRADA.....	23
10.	LIJEČENJE POST-COVIDA .....	26
12.	RASPRAVA .....	31
13.	ZAKLJUČCI.....	33
14.	SAŽETAK .....	34
15.	SUMMARY .....	35
16.	LITERATURA .....	36
17.	ŽIVOTOPIS.....	43

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

Popis i objašnjenje kratica, koje se spominju u tekstu, abecednim redom.

**ACE2** Angiotenzin konvertirajući enzim

**EKG** Elektrokardiogram

**COVID-19** Koronavirusna bolest 2019

**CT** (*engl. computed tomography*) Kompjuterizirana tomografija

**DKS** Diferencijalna krvna slika

**GBS** Guillain-Barreov sindrom

**IL-6** Interleukin 6

**IL-1** Interleukin 1

**IO** Ortostatska intolerancija

**KKS** Kompletna krvna slika

**ME/CFS** Mijalgični encefalomijelitis/sindrom kroničnog umora

**NSAID** (*engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) nesteroidni antiupalni lijekovi

**NT-pro-BNP** (*engl. N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*)

**POTS** Posturalna ortostatska intolerancija

**RNA** Ribonukleinska kiselina

**ROS** (*engl. Reactive Oxygen Species*) Slobodni kisikovi radikali

**PIBO** postinfektivni obliterirajući bronhiolitis

**SARS-CoV-2** (*engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)



**SPECT/CT** (*engl. Single-photon emission computed tomography/ Computed Tomography*)

Kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona/kompjuterizirana tomografija

**SZO** Svjetska zdravstvena organizacija

**TNF- $\alpha$**  (*engl. tumor necrosis factor alpha*) Faktor tumorske nekroze alfa

**WHO** (*engl. World Health Organisation*) Svjetska zdravstvena organizacija

# 1. UVOD

SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) uzročnik je odgovoran za Koronavirisnu bolest 2019 (COVID-19). Krajem 2019. godine prvi put je otkriven u Kini te se vrlo brzo proširio i rezultirao globalnom pandemijom, koja je proglašena 11. ožujka 2020. godine, a Vlada Republike Hrvatske proglasila je kraj pandemije 11. svibnja 2023. Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na ljude svih dobnih skupina, uključujući djecu izravnom zarazom spomenutim virusom i posljedičnom bolesti ili uslijed značajno promijenjenih socioekonomskih uvjeta. (1) Dok mnoga djeca imaju blage ili asimptomatske slučajeve akutne COVID-19 infekcije, raste zabrinutost zbog dugoročnih učinaka infekcije SARS-CoV-2 na rast, razvoj i zdravlje organizma djeteta. U pedijatrijskoj populaciji sve je prisutnije stanje poznato kao post-COVID-19 sindrom. Prema trenutno prihvaćenoj definiciji, post COVID je stanje u kojem simptomi perzistiraju najmanje 2 mjeseca, a najčešće se javlja nakon 3 mjeseca od preboljele akutne COVID infekcije. Iako su istraživanja o dugotrajnom COVID-u kod djece još uvijek u ranoj fazi, studije su pokazale da značajan broj djece ima perzistirajuće simptome nakon infekcije COVID-19. Post-COVID sindrom kod djece predstavlja širok raspon simptoma koji variraju u težini i trajanju. Uobičajeni simptomi uočeni kod pedijatrijskih pacijenata uključuju umor, glavobolja, respiratorne i kognitivne simptome, anosmija, gubitak tjelesne težine te mnogi drugi. (2) Kod djece dugotrajni simptomi COVID-19 imaju veliki utjecaj na njihovo zdravlje, obrazovanje te opću dobrobit. Iako djeca s Post-COVID-om obično ne zahtijevaju hospitalizaciju, a sukladno dosadašnjim znanstvenim spoznajama, sama prognoza bolesti je povoljna, od iznimne je važnosti na vrijeme prepoznati, i ukoliko je potrebno, liječiti simptome sindroma kako bi se spriječile moguće komplikacije.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je prikazati dosadašnje stručne i znanstvene spoznaje o post-COVID-19 sindromu kod djece koji je još uvijek nedovoljno istražen javnozdravstveni problem sadašnjice. U radu je prikazan presjek dostupne literature o patogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici te liječenju post-COVID sindroma u djece.

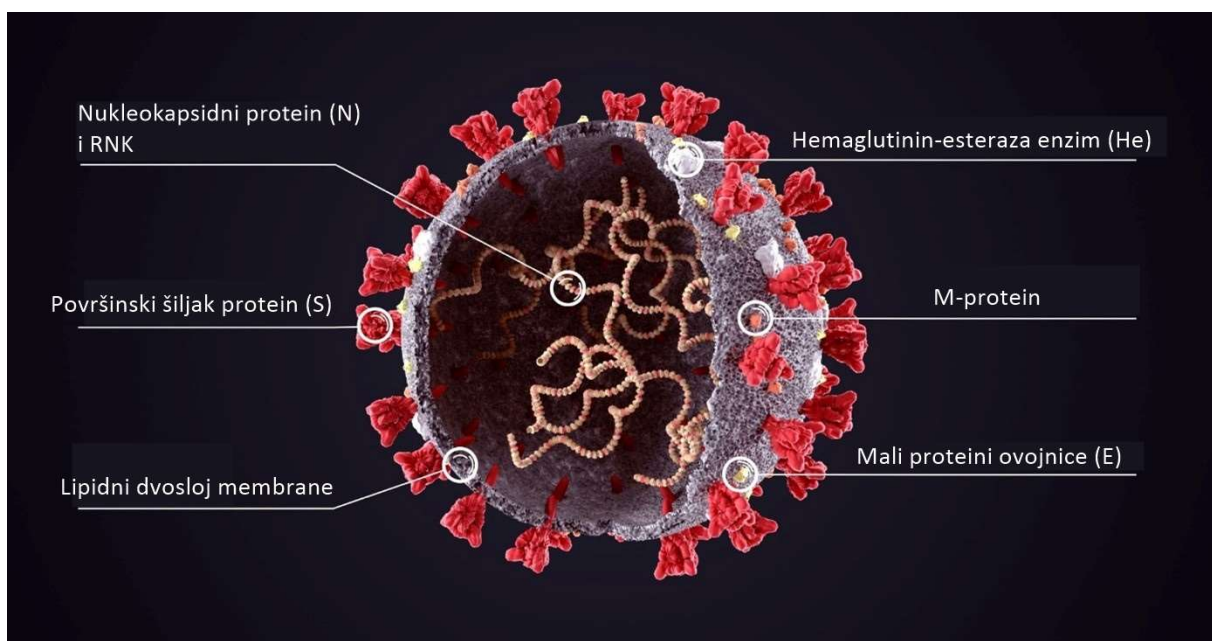
### 3. COVID-19

Krajem 2019. godine u Kini u gradu Wuhanu provinciji Hubei, pojavili su se prvi slučajevi upale pluća nepoznate etiologije. Izolacijom uzročnika iz epitelnih stanica pluća potvrđen je novi virus koji je povezan s SARS-CoV te je nazvan koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2). Ovaj virus izaziva prvenstveno akutnu respiratornu bolest nazvanu koronavirusna bolest (COVID-19). Prvi slučajevi bili su epidemiološki povezani s ljudima koji su boravili na tržnici Huanan gdje se trguje morskim plodovima i drugim životinjama što upućuje na prijelaz virusa sa životinja na čovjeka. Vrlo brzo virus se proširio i u ostalim državama svijeta te postao nova javnozdravstvena prijetnja. Zbog globalnog širenja virusa i velikog broja smrtnih slučajeva uzrokovanih COVID-19, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), dana 11.ožujka 2020. godine, proglasila je globalnu pandemiju. (1) Dana 5. svibnja 2023. SZO objavljuje kako se COVID-19 više ne smatra globalni javnozdravstveni problem. U Republici Hrvatskoj pandemija je službeno okončana 11.svibnja. 2023. godine, iako trenutno prema podacima Zavoda za javno zdravstvo RH, dana 11.6.2023., postoji 187 aktivnih slučajeva. (3)

#### 3.1. SARS-COV-2

Obitelj Coronaviridae je skupina virusa koja inficira životinje i ljude. Postoji sedam tipova ljudskih koronavirusa koji su primarno respiratorni patogeni: 229E, NL63, OC43, KHU1, koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV), koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV) i koronavirus 2 teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 jednolančani je RNA virus iz porodice koronavirusa podgrupe Orthocoronavirinae, poroda Sarbecovirus. Zbog visoke stope mutacija odlike virusa su genetska raznolikost, plastičnost i prilagodljivost za napad na širok raspon domaćina. (4) Sadrži četiri osnovna strukturna proteina: površinski šiljak protein (S), mali protein ovojnice (E),

matriks protein (M) i nukleokapsidni (N) protein te sadrži i 16 nestrukturnih proteina. Površinski šiljci (S) tvore peplomere na površini viriona, promatrajući elektronskim mikroskopom morfologije su poput krune („korona“), iz čega proizlazi i samo ime virusa. (Slika 1.) Protein S veže se na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), koji se dominantno nalazi na vaskularnim endotelnim stanicama pluća, ali ga nalazimo i na stanicama sluznice gastrointestinalnog trakta, srca i mnogih drugih organa. (5) Vežanjem na enzim, virus ulazi u stanicu te izaziva imunološki odgovor domaćina. Odrasli imaju veću ekspresiju ACE2 na stanicama alveola u usporedbi s djecom, što može objasniti veću stopu asimptomatskih slučajeva i manju sklonost razvoju respiratornih komplikacija kod djece nakon SARS-CoV-2. (6)



**Slika 1.** Struktura SARS-CoV-2 virusa. Izvor: Orpheus fx / shutterstock, 2022 (7)

### 3.2. VARIJANTE SARS-COV-2

SARS-CoV-2 virus je s velikom sposobnošću mutacija što rezultira nastanku različitih varijanti virusa. Upravo te varijante imaju veliku moć prijenosa i izbjegavanja imunološkog

odgovora domaćina. Posljedično, nove varijante postale su izazov i prijetnja javnom zdravlju.

(8) Prva varijanta SARS-CoV-2 je Alfa (B.1.1.7) koja je identificirana u Ujedinjenom Kraljevstvu krajem 2020. Zbog svoje mutacije vezane za protein S ima veću sposobnost ulaska u stanicu što je čini zaraznijom u usporedbi od izvornog virusa. Smatra se da je najraširenija varijanta koja se proširila kroz cijeli svijet. Infekcija ovim sojem karakterizirana je težom kliničkom slikom i povećanim brojem smrtnih ishoda. Varijanta Beta (B 1.351) prvi put je identificirana u Južnoj Africi krajem 2020. godine. Glavne odlike ove varijante jesu veća sposobnost izbjegavanja imunološkog sustava i potencijalno smanjenje učinka cjepiva. Postoji i nekoliko drugih varijanti SARS-CoV-2 koje su identificirane u raznim dijelovima svijeta, uključujući varijantu Gama (P.1) koja je otkrivena u Brazilu. Delta varijanta (B1.617.2) pojavila se prvi put u Indiji te se ubrzo proširila po cijelom svijetu i postala vodeći soj SARS-CoV-2. U Hrvatskoj je odgovorna za najveću incidenciju oboljelih i smrtnih ishoda od COVID-19.

(9) Omicron je nova varijanta SARS-CoV-2, virusa koji uzrokuje COVID-19. Prvi put je otkriven u Južnoj Africi u studenom 2021. i od tada je identificiran u mnogim drugim zemljama diljem svijeta. Varijanta je pokazala veliki broj mutacija koje su odgovorne za proteina S virusa, meta trenutnih cjepiva protiv COVID-19, te je izazvala zabrinutost i sumnju u učinkovitost cjepiva. Iako su Alfa i Delta varijante uzrokovale teže kliničke slike te veću smrtnost, Omicron varijanta, s druge strane, uzrokuje blažu kliničku sliku uz veću sposobnost širenja. Soj Omicron zahvaća veći udio populacije, a time uzrokuje i veću smrtnost. (10)

Stopa zahvaćenosti djece infekcijom SARS-CoV-2 rasla je svakim novim valom. Povećani broj dijagnosticiranih slučajeva djelomično je uzrok povećanom broju testiranja zbog lakše dostupnosti testova, ali i većoj zaraznosti virusa, posebice u valovima Delta i Omicron varijanti. Nadalje, svaki sljedeći val imao je više zaražene djece, ali klinička slika je bila blaža. U valu Delte i Omicrona infekcija je u većine djece bila inaparentna naspram prvog vala COVID-19. (11, 12)

### 3.3. COVID-19 U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

#### 3.3.1. EPIDEMIOLOGIJA COVID-A U DJECE

Na razini populacije, djeca čine 20% zaraženih SARS-CoV-2. (13) Međutim, točnu prevalenciju nije moguće odrediti zbog slične simptomatologije COVID-19 bolesti i drugih respiratornih virusnih bolesti te velikog broja asimptomatske djece. COVID-19 obično je blaža kod djece i adolescenata nego kod odraslih te rijetko uzrokuje tešku akutnu bolest. Kod odraslih prisutan je potisnut adaptivni imunitet i disfunkcionalan, pretjerano aktivni urođeni imunološki odgovor kod teških infekcija, što se ne viđa kod djece. Ove se imunološke karakteristike povezuju sa starenjem imunološkog sustava i prisutnošću rizičnih čimbenika poput kroničnih bolesti, pušenja i pretilosti. Zbog manje ekspresije ACE2 receptora na stanicama i prethodno navedenih rizičnih čimbenika, djeca su sklonija bržem oporavku od infekcije. (14) Primarni način prijenosa infekcije je kapljičnim putem. Virus se oslobađa u respiratornim sekretima prilikom govora, kihanja ili kašljanja zaražene osobe, a osoba se može zaraziti izravnim kontaktom virusa sa sluznicom. SARS-CoV-2 otkriven je i u nerespiratornim uzorcima, uključujući stolicu, krv, očne sekrete i sjeme, ali uloga tih mjesta u prijenosu još nije u potpunosti poznata. (15) Nekoliko studija opisuje prisutnost SARS-CoV-2 RNA u uzorku stolice, čak i nakon što se virusna RNA više ne može detektirati iz uzoraka gornjih dišnih puteva. (16)

#### 3.3.2. KLINIČKA SLIKA COVID-A U DJECE

Razdoblje inkubacije za COVID-19 je unutar 14 dana od izlaganja, a u većini slučajeva simptomi se javljaju otprilike četvrti i peti dan. Prosječno razdoblje inkubacije ovisi i o varijanti SARS-CoV-2, primjerice vrijeme inkubacije varijante Omicron (B.1.1.159) je nešto kraće, a simptomi se prvi put pojavljuju treći dan od infekcije. (17) SARS-CoV-2 može zahvatiti djecu

svih dobnih skupina. Pretežno se bolest manifestira asimptomatski ili s blažim simptomima. Teški oblici kliničke slike iznimno su rijetki u dječjoj populaciji. Prema dosadašnjim istraživanjima udio asimptomatskih infekcija iznosi od 15 do 42%. Nespecifične prezentacije su uobičajene i stoga nedovoljno prepoznate i prijavljene. Većinu prijavljenih simptoma jesu vrućica, kašalj, grlobolja, rinoreja, glavobolja, gastrointestinalni simptomi i drugi. Vrućica u trajanju do 2 dana je najčešći prijavljen simptom te je prisutna u više od 40% djece. (18) Simptomi infekcije dišnog sustava uobičajeni su u COVID-19 bolesti. Početkom pandemije, vrućica sa zimicama i kašalj bili su najčešće prijavljeni simptomi kod djece. Delta i Omicron soj virusa karakterizirani su simptomima poput začepljenosti nosa, glavobolje, grlobolje, kihanja te gubitka osjeta mirisa i okusa. Gastrointestinalne manifestacije ne moraju biti praćene respiratornim simptomima, a najčešći simptomi jesu mučnina, povraćanje, proljev te bolovi u trbuhu. Neurološke i kardiološke disfunkcije mogu biti opasne po život, ali vrlo su rijetke kod djece. Neurološki nalaz kod akutnog COVID-19 uključuje epileptični status, encefalopatiju, encefalitis, Guillain-Barréov sindrom i akutne demijelinizirajuće sindrome. (19) Omicron varijanta virusa češće uzrokuje febrilne konvulzije kod djece za razliku od ranijih varijanti. (20) Akutni COVID-19 rijetko uzrokuje srčanu disfunkciju, a može se manifestirati kao akutna ozljeda miokarda, miokarditis, aritmije i kardiomiopatija. (21) Manji udio SARS-CoV-2 pozitivne djece iziskuje hospitalizaciju i intenzivno liječenje. Čimbenici rizika za razvoj teže kliničke slike uključuje mlađa životna dob i već predliježuća medicinska stanja kao što su pretilost, astma, dijabetes melitus i druge kronične bolesti. Infekcija u neonatalnom razdoblju predstavlja poseban čimbenik rizika. Najveći relativni rizik od teške bolesti COVID-19 nedvojbeno se javlja kod imunosuprimiranih pacijenata. (22)

Klinička procjena težine bolesti može se klasificirati u 5 stupnjeva: asimptomatska infekcija, blagi oblik bolesti bez komplikacija, srednji oblik bolesti, teški oblik bolesti te kritičan oblik bolesti. (Tablica 1.) Temeljem klasifikacije određuju se terapijski postupci. (18)



**Tablica 1.** Klinička procjena težine COVID-19 bolesti u djece

<b>Klinički oblik bolesti</b>	<b>Karakteristike</b>
Asimptomatska infekcija	SARS-CoV-2 infekcija potvrđena laboratorijskim testovima, bez prisutnih kliničkih znakova i simptoma.
Blagi oblik bolesti bez komplikacija	Dijete sa simptomima akutne infekcije gornjih dišnih puteva kao što su vrućica, hunjavica, grlobolja te kašalj.
Srednji oblik bolesti	Znakovi blaže pneumonije koja se radiološki očituje uz simptome poput kašlja s/bez vrućice.
Teški oblik bolesti	Teška pneumonija uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, frekvencija disanja $>70/\text{min}$ kod djece mlađe od 1 godine, a $>50/\text{min}$ starije od 1 godine, poremećaj općeg stanja, poremećaj svijesti, prisutne konvulzije.
Kritičan oblik bolesti	Dijete s kriterijima za ARDS, sepsu, šok, disfunkciju ostalih organskih sustava.

### 3.3.3. LIJEČENJE

Kao i kod drugih respiratornih infekcija, adekvatna hidracija i suportivno liječenje terapija su izbora kod blaže simptomatologije bolesti, a uključuje primjenu antipiretika i analgetika. U liječenju djece paracetamol je antipiretik prvi lijek izbora. Lijekovi koji ublažavaju ili potiču iskašljavanje nemaju učinak kod djece te se isti trebaju izbjegavati. (23) Respiratorna potpora obuhvaća suplementaciju kisika kod saturacije ispod 92%, te u rijetkim slučajevima, potrebu za neinvazivnu i invazivnu mehaničku ventilaciju. Većina djece koja oboli od COVID-19 spontano se oporavi te je rijetko potrebno dodatno liječenje. Primjena antivirusne i

imunomodulatorske terapije u skladu je s težinom bolesti, kliničkim tijekom te dodatnim stanjima koja mogu povećati rizik za nastup teže kliničke slike. (18) Prema smjernicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske antivirusni lijek remdesivir u polusatnoj intravenskoj infuziji preporučuje se primjenjivati kod srednje teških oblika COVID-19 u pacijenata koji ne zahtijevaju potporu mehaničke ventilacije. U djece starije od mjesec dana, a mlađe od 12 godina, doza remdesivira iznosi 5 mg/kg prvi dan, a zatim 2.5 mg/kg devet dana. U djece starije od 12 godina primjenjuje se 200 mg prvi dan, a zatim 100 mg naredna četiri dana. Terapiju remdesivirom treba započeti u prvih sedam dana od nastupa simptoma. Nakon tog perioda primjena nije opravdana. Primjena kortikosteroida pokazala se korisnom kod teškog i kritičnog oblika bolesti nakon sedam dana od pojave simptoma. Deksametazon u dozi 0,15 mg/kg intravenski primjenjuje se jednom dnevno kroz najviše deset dana. Kombinacija kortikosteroida i antagonista interleukina 6 može se razmotriti kod djece s teškom kliničkom slikom i hipoksijom u progresiji. Tocilizumab primjenjuje se u dozi od 8 mg/kg intravenski jednokratno kod djece s tjelesnom masom većom od 30 kg te 12 mg/kg kod djece s tjelesnom masom manjom od 30 kg. Indikacije za hospitalizaciju kod djece s COVID-19 uključuju tešku ili kritičnu bolest donjih dišnih puteva, osnovne bolesti djeteta koje povećavaju rizik od ozbiljnih bolesti te vrućica kod novorođenčeta. (24)

#### 3.3.4. ISHODI

Većina djece koja se zarazi virusom oporavi se u potpunosti bez dugoročnih zdravstvenih posljedica. Teška klinička slika, iako rijetka u djece, može dovesti do komplikacija bolesti, produženja simptoma te do teških posljedica za zdravlje djeteta. Stopa smrtnosti povezana s COVID-19 kod djece vrlo je niska. Dostupni globalni podaci o broju slučajeva COVID-19 kao i smrti među djecom i adolescentima su ograničeni, što otežava razumijevanje utjecaja

pandemije na mlade. (21) Baza podataka COVerAGE, koju je sastavio Institut Max Planck za demografska istraživanja, pruža uvid u ishode COVID-19 u djece. Baza podataka uključuje podatke potvrđenih slučajeva i smrti djece od COVID-19 iz 105 zemalja diljem svijeta. Do studenog 2022. godine, prijavljeno je 4,4 milijuna smrtnih slučajeva od COVID-19, od toga 0,4% čine djeca i adolescenti mlađi od 20 godina. Od više od 17 400 umrlih osoba mlađih od 20 godina, 53 % čine osobe u dobi od 10 do 19 godina, a 47% djeca od 0 do 9 godina. (25) U Republici Hrvatskoj prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, do kraja listopada 2022. godine, od ukupno 17 155 umrle osobe, mlađi od 20 godina čine njih 0.07%. (26) Razumijevanje mogućih ishoda COVID-19 kod djece ključno je za procjenu rizika, pružanje odgovarajuće skrbi i provedbu preventivnih mjera.

### 3.3.5. CIJEPLJENJE

Prednosti cijepljenja djece i adolescenata jesu individualna zaštita, pozitivan utjecaj na imunitet zajednice te društvena dobrobit. Iako je tijek bolesti kod djece većinom blag ili asimptomatski, sve je veći broj prijavljenih trajnih simptoma koji narušavaju svakodnevne aktivnosti djece i imaju veliki utjecaj na zdravstveni i socijalni aspekt života. Komplikacije osnovne bolesti su rijetke, ali moguće i ne smije ih se zanemariti. Postizanjem kolektivnog imuniteta pruža se zaštita ranjivoj populaciji kojoj cijepljenje nije indicirano. Ciljno mjesto djelovanja većini cjepiva je strukturni šiljasti glikoprotein S. Sposobnost virusa brzom mutiranju i mijenjanju svojih strukturnih proteina predstavlja opasnost zbog razvoja rezistencije virusa na dosadašnja cjepiva. (27) Na tržištu Republike Hrvatske dostupna su cjepiva Comirnaty, Spikevax te Nuvaxovid za primjenu u djece. Cjepivo Comirnaty primjenjuje se u djece od 6 mjeseci do 4 godine u dozi od 3 µg, od 5 do 11 godine u dozi od 10µg te starijim od 12 godina u dozi od 30 µg. Cjepivo Spikevax primjenjuje se u djece od 6 mjeseci do 5 godina

u dozi 25 µg u dozi, u djece u dobi od 6 do 11 godina 50 µg po dozi, a starijim od 12 godina u dozi 100 µg. Cjepivo Nuvaxovid odobreno je za djecu stariju od 12 godina. (28) Procijepljenost djece cjepivom protiv COVID-19 varira ovisno o državama. Španjolska i Danska imaju najveći postotak od preko 80%. (29) U Hrvatskoj, do listopada 2022. godine, udio procijepljenosti prvom dozom djece i adolescenata u dobi od 0 do 19 godine iznosi 7,98%, a procijepljenost drugom dozom iznosi 6,86%. (30)

### 3.3.6. MIS-C

Multisistemski upalni sindrom u djece (MIS-C) je hiperinflamatorno stanje koje je povezano s infekcijom SARS-CoV-2. Pretpostavlja se da je sindrom posljedica abnormalnog imunološkog odgovora domaćina na virus. Pretežno zahvaća pedijatrijsku populaciju, a obično se pojavljuje dva do šest tjedana nakon infekcije virusom, iako su registrirani i slučajevi pojave MIS-C-a nakon šest tjedana. (31) MIS-C je relativno rijetka komplikacija COVID-19 bolesti koja se javlja u manje od 1% djece s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2, no njegovu učestalost još nije moguće precizno odrediti. Klinička prezentacija MIS-C uključuje vrućicu, zahvaćenost dva ili više organskih sustava, u kombinaciji s laboratorijskim znakovima upale te poviješću suspektne ili dokazane infekcije SARS-CoV-2. (32) Karakteristični simptomi obuhvaćaju zahvaćenost kože i sluznica, limfadenopatiju te simptome zahvaćenosti različitih organskih sustava, pretežno kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog te neurološkog. Vrućica, kao jedan od temeljnih kriterija za dijagnozu ovog sindroma, prisutna je u svih pacijenata u trajanju od tri do šest dana. Zahvaćenost sluznica i kože viđena je u većine oboljelih, a prezentira se kao polimorfni osip po trupu i ekstremitetima te konjuktivitis, natečenost i crvenilo usana, eritem sluznice orofaringsa i malinasti jezik. (33) Gastrointestinalni simptomi posebno su česti i izraženi. Prisutni bolovi u trbuhu, povraćanje i

proljevi mogu imitirati stanja poput upale crvuljka, upalnih bolesti crijeva te akutnog abdomena. Simptomi zahvaćenosti srca su uobičajeni. Kod djece oboljele od MIS-C-a najčešće se na elektrokardiogramu mogu očitati produljeni PR intervali, promjene ST segmenta, patološki T-val te različite vrste aritmija. Ehokardiografija pokazuje smanjenu ežekcijsku frakciju lijevog ventrikula kod većine pacijenata. Dispneja i tahipneja najčešće su posljedica kardijalnog plućnog edema ili šoka, dok kašalj nije uobičajen simptom u ovom sindromu. Neurološki simptomi su česti i uključuju glavobolju, letargiju, zbunjenost i razdražljivost. Ozbiljnije neurološke komplikacije su rijetkost, ali zabilježeni su slučajevi encefalopatije, napadaja, kome, moždanog udara kod djece, meningoencefalitisa i drugih. (34) Anemija, leukopenija, trombocitopenija uobičajeni su nalazi kod djece s MIS-C. Kod zahvaćenosti srčanog mišića prisutne su povišene vrijednosti specifičnog markera srca poput troponina i NT-pro-BNP. Teški oblici sindroma mogu dovesti do stanja koja zahtijevaju hitnu intenzivnu njegu. Terapija izbora je primjena intravenskih imunoglobulina, visoke doze kortikosteroida te bioloških agenasa. Ukoliko prva linija nije dala zadovoljavajuće rezultate, sljedeća metoda liječenja uključuje antiagregacijske lijekove te biološke lijekove poput anakinra, tocilizumaba te infliksimaba. (35)

#### 4. POST-COVID

Većina djece koja oboli od infekcije COVID-19 u potpunosti će se oporaviti, dok manji dio pacijenata ostaje s dugoročnim sekvelama virusa na različitim organskim sustavima. Upravo te dugoročne zdravstvene posljedice COVID-19 virusa postaju sve veći javnozdravstveni problem. Međutim, dijagnoza post-COVID sindroma još uvijek je ograničena, osobito u djece i adolescenata. (2) Prema Delphi smjernicama iz 2021. godine, post-COVID-19 sindrom definira se kao stanje koje obično nastaje nakon 3 mjeseca od početka vjerojatne ili potvrđene SARS-CoV-2 infekcije, a simptomi perzistiraju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti

drugim stanjima. Prisutni simptomi utječu na svakodnevno funkcioniranje, a mogu trajati od početka infekcije ili se pojaviti nakon početnog oporavka od akutne infekcije COVID-19. (9)

Kliničke manifestacije koje se pojavljuju nakon infekcije SARS-CoV-2 kod djece i adolescenata širokog su spektra i uključuju niz od općih simptoma do simptoma kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog, mišićno-koštanog, kožnog te živčanog sustava. Najčešće prisutni simptomi jesu umor, glavobolja, dispneja, gubitak apetita, anosmija, tjeskoba, gubitak tjelesne težine i mnogi drugi. (Tablica 2.) Većina se simptoma preklapa te sami po sebi nisu specifični za post-COVID sindrom. (36)

**Tablica 2.** Simptomi Post-COVID sindroma u djece te njihova učestalost prema sustavnom pregledu i meta-analizi koju je proveo UCL institut za dječje zdravlje Great Ormond Street u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom, u kojoj je uključeno 60 studija. (36)

<b>SIMPTOMI</b>	<b>UČESTALOST</b>
Kronični umor	21-87%
Kognitivni poremećaji	9-71%
Gastrointestinalni simptomi	20-76%
Mijalgija/artralgija	14-60%
Glavobolja	17-57%
Dispneja	15-57%
Vrtoglavica	19-48%
Bol u prsima	21-35%
Poremećaji spavanja	14-33%
Promjene raspoloženja	10-30%
Rinoreja	16-25%
Kašalj	7-25%

Palpitacije	9-18%
Gubitak tjelesne težine	12-17%
Vrućica	17%
Poremećaji okusa i mirisa	5-12%
Gubitak apetita	<10%

## 5. FAKTORI RIZIKA

Pojava post-COVID sindroma kod djece ne povezuje se s težinom simptoma akutne infekcije, naprotiv pokazalo se da asimptomatska djeca imaju također rizik od nastanka sindroma. (37) Dosadašnja istraživanja ističu da je češće pogođen ženski spol i adolescenti, osobe koje nisu procijepljene protiv COVID-19, djeca nižeg socioekonomskog statusa te kronične bolesti u anamnezi, osobito astma i šećerna bolest kao i djeca s indeksom tjelesne mase  $\geq 85$ . percentile za dob i spol. (38)

## 6. PATOFIZIOLOGIJA POST-COVID SINDROMA

Patofiziologija post-COVID-19 sindroma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je u pozadini sindroma izravno djelovanje virusa, oksidativni stres, imunološke abnormalnosti te pretjerani upalni odgovor ili hiperinflamacija. Većina simptoma primijećenih kod pacijenata s post-COVID-19 sindromom posljedica su izravne ozljede tkiva virusom. SARS-CoV-2 uzrokuje stanično oštećenje upalnim citokinima, prokoagulacijom i drugim imunološkim abnormalnostima. Invazijom SARS-CoV-2 na alveolarne epitelne i endotelne stanice, kaskada neutrofila, monocita i drugih imunoloških stanica dovodi do difuznog alveolarnog oštećenja. Zauzvrat se aktiviraju brojni mehanizmi i putevi, uzrokujući razne

posljedice kao što su zatajenje srca, neuropsihijatrijska disfunkcija, tromboembolija, oštećenje bubrega, dermatološki poremećaji, senzorni nedostaci i sindrom iritabilnog crijeva. (39)

Jedan od potencijalnih uzroka nastanka post-COVID sindroma je i oksidativni stres. Oksidativni stres je fenomen u kojem postoji neravnoteža između proizvodnje i nakupljanja staničnih slobodnih radikala (ROS) i antioksidativne zaštite organizma. Određen broj pacijenata susreće se s teškim respiratornim simptomima tijekom akutne faze bolesti, što dovodi do oštećenja plućnog tkiva te u tom procesu brojni mitohondriji budu oštećeni. Oštećenjem staničnih organela smanjuje se proizvodnja antioksidansa i sposobnost antioksidativne zaštite organizma. Osim toga, kisik kao terapija u akutnoj fazi bolesti COVID-19 može potaknuti stvaranje viška ROS-a u mitohondrijima što dovodi do dodatnog oštećenja mitohondrijskih kompleksa i povećane stanične apoptoze. Ukoliko su mitohondriji oštećeni hiperoksijom, antivirusne reakcije su smanjene što dovodi do povećanog virusnog oštećenja. (40)

Prodorom SARS-CoV-2, adekvatan imunološki odgovor nužan je za uklanjanje virusa, no produljeni odgovor s prevelikom količinom upalnih citokina može izazvati citokinsku oluju. Citokinska oluja rezultat je iznenadnog akutnog porasta cirkulirajućih razina različitih proupalnih citokina uključujući IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  i interferona. (41) Ovo povećanje citokina dovodi do priljeva različitih imunoloških stanica kao što su makrofagi, neutrofil i T-stanice iz cirkulacije do mjesta infekcije s destruktivnim učincima na ljudsko tkivo. (42)

Nekoliko istraživanja dokazala su kako virusna infekcija dovodi do crijevne disbioze i abnormalnosti u crijevnoj permeabilnosti. Takve abnormalnosti mogu rezultirati promijeni i u osovini crijeva-mozak što može dovesti, ne samo do kroničnih intestinalnih manifestacija, već i neuropsihijatrijskih. (43)

Abnormalnosti u markerima koagulacije dokumentirane su kod odraslih, a u manjoj mjeri kod djece. (43) Pretorius i sur. dokumentirali su u različitim studijama, uključujući post-COVID



sindrom i mijalgični encefalomijelitis/sindrom kroničnog umora, cirkulirajuće mikrougruške, kao mogući neizravni marker kronične endotelne aktivacije trombocita. Ostaje hipoteza da ti događaji mogu dovesti do abnormalnosti u perifernoj cirkulaciji i oksigenaciji tkiva te pridonose nastanku simptoma kao što je kronični umor. (44)

## 7. PREVALENCIJA

Prevalencija post-COVID sindroma u djece još uvijek se ne može sa sigurnošću odrediti. Rizik od post-COVID-19 stanja 2-3 puta je veći u odraslih u odnosu na djecu. (45) No, različita istraživanja procjenjuju da 1-40% djece s prethodnom infekcijom SARS-CoV-2 razvija post-COVID sindrom. Ove procijene ovise o varijanti virusa, simptomatskoj prezentaciji naspram asimptomatskoj, procijepljenosti djece te ostalim faktorima rizika. (43) Prema Buonsenso et al. studiji provedenoj u Italiji, visok postotak od 40% djece imao je barem jedan simptom >60 dana nakon akutne infekcije. (46) Među prvim istraživanjima u Ujedinjenom Kraljevstvu, 9,8% djeca u dobi od 2 do 12 godina i 13% djece u dobi od 12 do 16 godina prijavilo je dugotrajne simptome pet tjedana nakon infekcije. (47) Nedavno istraživanje pokazuje niže vrijednosti, u kojima 4.4% djece oboli od post-COVID sindroma nakon akutne infekcije. (48) Studija iz Danske navodi da 38% djece sa zarazom SARS-CoV-2 u anamnezi, razvija post-COVID sindrom. (49)

Iako dosadašnje studije pružaju određeni uvid u prevalenciju post-COVID sindroma kod djece, važno je napomenuti da pravi opseg ovog stanja još uvijek nije u potpunosti poznat. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli dugoročni učinci COVID-19 na pedijatrijsku populaciju i odredila točna prevalencija sindroma.

## 8. KLINIČKE MANIFESTACIJE

### 8.1. OPĆI SIMPTOMI

Nakon infekcije SARS-CoV-2 80% djece i adolescenata pati od trajnih simptoma post-COVID sindroma. Većina se žali na opće simptome umora te iscrpljenost, perzistentni febrilni sindrom, manjak apetita, lošiju kvalitetu života te gubitak tjelesne težine. (50) Umor je najčešće zabilježeni simptom kod djece s post-COVID te se često preklapa s intolerancijom tjelesnog napora. Tjelesna neaktivnost, osim što utječe na fizički zdravlje mladih, često ostavlja posljedice i na mentalno zdravlje. (51) Neki pacijenti s produljenim umorom mogu zadovoljiti kriterije za mijalgični encefalomijelitis/sindrom kroničnog umora (ME/CFS). ME/CFS je klinička dijagnoza umora koji se javlja tijekom najmanje 6 mjeseci sa značajnim oštećenjem svakodnevnog funkcioniranja, uključujući tjelesno funkcioniranje, uspjeh u školi i izvannastavne aktivnosti. (52) Poremećaji spavanja koji se javljaju u djece s post-COVID sindromom uključuju najčešće nesanicu i hipersomniju. Nedovoljno sna kod djece povezuje se s izraženim promjenama raspoloženja, smanjenjem pozornosti i poremećajima pamćenja. (53) Zabilježena je i zahvaćenost kože i sluznica u djece. Kožne manifestacije u djece su raznolike, a uključuju makularne, papularne, morbiliformne, vezikularne, urtikarijalne i vaskularne morfološke promjene. Uz osip često se javlja i gubitak kose. Od patologije sluznica zabilježeni su slučajevi bilateralnog konjuktivitisa, aftoznih promjena te eritema sluznica. (54)

### 8.2. PLUĆNE MANIFESTACIJE

U djece i adolescenata s post-COVID sindromom obično se javljaju perzistentni respiratorni simptomi. Najčešći simptomi uključuju kašalj, bol u prsima, dispneja u naponu i mirovanju, iscjedak iz nosa te grlobolja koji mogu trajati 3 mjeseca i dulje. (38) Prema mnogim istraživanjima kašalj i dispneja javljaju se kod svakog drugog djeteta s post-COVID

sindromom. (9) Dispneja je najvjerojatnije posljedica, ne samo respiratornih poremećaja i zbivanja, već i srčanih i neuromuskularnih poremećaja. Trajna dispneja i nepodnošenje napora nisu povezani s težinom akutne infekcije SARS-CoV-2. Većina djece i adolescenata sa zabilježenim dugotrajnim respiratornim simptomima nije bila hospitalizirana te je imala blagu akutnu simptomatologiju COVID-19. (55) Također, većina je imala potpuno uredne nalaze spirometrije, pulsne oksimetrije i ostalih testova plućnih funkcija. (56) Manje uobičajene manifestacije poput bronhiektazija, plućne fibroze ili postinfektivnog obliterirajućeg bronhiolitisa (PIBO), primijećene su u vrlo malog broja pacijenata. Plućna fibroza, iako rijetka, najteža je kronična plućna manifestacija post-COVID sindroma koja trajno narušava kvalitetu života pojedinca. Smatra se da je posljedica teške infekcije koja dovodi do stvaranja ožiljka na plućnom parenhimu.

Utvrđeno je da astma u anamnezi predstavlja značajan faktor rizika za nastanak post-COVID sindroma s respiratornim simptomima. Imunosuprimirana djeca mogu biti izložena većem riziku od razvoja postakutnog oštećenja pluća. (57) Prikazano je nekoliko slučajeva perfuzijskog deficita pluća u adolescenta s postakutnim posljedicama SARS-CoV-2 infekcije. Pomoću SPECT/CT, dokazala se disfunkcija plućne cirkulacije kao posljedica mikrovaskularnog i endotelnog oštećenja. (58)

### 8.3. GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE

Najčešći gastrointestinalni simptomi post-COVID sindroma kod djece uključuju abdominalnu bol, proljev, mučninu, povraćanje, opstipaciju te gubitak apetita. Regrutiranje upalnih stanica u crijevni epitel imunološkom aktivacijom uzrok je gastrointestinalnih simptoma. Virus perzistira u crijevnom epitelu do 11 dana nakon negativnog brzog antigenskog testa iz respiratornog trakta. Osim toga, poremećaj crijevne mikroflore doprinosi razvoju

gastrointestinalnih manifestacija. Zabilježeno je da gastrointestinalni simptomi poput kroničnog proljeva i mučnine traju do nekoliko mjeseci nakon oporavka od početne bolesti. Ipak, prisutnost abdominalne boli, mučnine i povraćanja nije povezana s težinom same COVID-19 bolesti. (38)

#### 8.4. KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE

Najčešći simptomi kardiovaskularnog sustava u djece s post-COVID sindromom jesu bol u prsima, palpitacije, tahikardija te promjene u elektrokardiografskom (EKG) nalazu. Kardiovaskularne bolesti, uključujući miokarditis, perikarditis, zatajenje srca i aritmije mogu se pojaviti kod djece tijekom same infekcije, ali i post-COVID-a. Iako vrlo rijetke, ne smije ih se previdjeti. (57) Miokarditis se može razviti nakon infekcije COVID-19 sa znakovima ili simptomima koji uključuju bol u prsima, otežano disanje, aritmije i umor. Srčanu bol važno je razlikovati od boli mišićno-koštanog i dišnog porijekla. (59) Muskuloskeletna bol se može razlučiti po osjetljivosti prsnog koša na palpaciju. Kardiološke manifestacije tijekom post-COVID-a u djece također mogu uključivati abnormalnosti na EKG-u ili ehokardiogramu. Ove su abnormalnosti promjene srčanog ritma, smanjenje funkcije srca ili povećanje srca. Pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u sistoličkom krvnom tlaku, ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke te relativnoj debljini stijenke miokarda kod djece koja su preboljela COVID-19 i ona koja nisu. (60) Iako su palpitacije relativno često opisane kod djece, aritmije su iznimno rijetke. Znakovi i simptomi koji upućuju na ozbiljna zbivanja uključuju bol u prsima u naporu, širenje boli u vrat i čeljusti te širenje niz ruku, zatim vrtoglavice i gubitak svijesti. (57) Ortostatska intolerancija (OI) je poremećaj autonomnog živčanog sustava karakteriziran provokacijom simptoma stajanjem i poboljšanjem simptoma u ležećem položaju. U adolescenata češći je sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS), oblik OI, trajno povećanje brzine otkucaja srca u 10 minuta od najmanje 40 otkucaja u minuti nakon stajanja ili nagnjanja glave, uz

kronične ortostatske simptome u trajanju od najmanje 3 mjeseca. POTS je najčešće izazvan virusnim infekcijama, pa tako je i jedna od manifestacija post-COVID sindroma. (61)

## 8.5. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE

Neurološke manifestacije kod djece s post-COVID sindromom nisu rijetkost. Kognitivne funkcije u određenog broja djece smanjene su nekoliko mjeseci nakon akutne infekcije SARS-CoV-2. „Zamagljen mozak“ (*eng. brain fog*) podrazumijeva stanje oslabljene koncentracije, smanjene memorije i nejasnog razmišljanja. Roditelji često navode zaboravljivost djece i smanjenu sposobnost održavanja pažnje. Uočene su poteškoće u čitanju i potrebe za većim brojem ponavljanja i pauza tijekom učenja. (54)

Sve više studija ističe glavobolju kao vodeći simptom post-COVID sindroma u djece. (62) Pretežno prevladavaju primarne glavobolje, migrena i tenzijske glavobolje. Glavobolje se pogoršavaju tjelesnom aktivnošću i često su rezistentne na terapiju. U većini slučajeva praćene su fotofobijom, fonofobijom, mučninom i povraćanjem. U 50% djece i adolescenata dolazi do potpunog povlačenja i smanjenja učestalosti glavobolja unutar godinu dana od pojava simptoma. (63)

Vrtoglavica je čest simptom koji prijavljuju djeca s post-COVID sindromom. Subjektivan osjećaj ošamućenosti, nestabilnosti često je popraćen drugim simptomima poput mučnine, povraćanja, gubitka ravnoteže, umora te glavobolje. (64)

Anosmija jedna je od dugoročnih simptoma post-COVID sindroma koja može trajati više od 6 mjeseci. Mehanizam poremećaja nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da je upala olfaktornog neuroepitala jedna od glavnih uzroka anosmije. Nadalje, različite studije prijavile su smanjenu metaboličku aktivnost amigdale, unkusa, parahipokampalnog girusa, mosta i malog mozga u pacijenata s dugotrajnom hiposmijom/anosmijom. (65) Djeca s dugotrajnom

anosmijom navode dugotrajnu smanjenu ili iskrivljenu sposobnosti njuha nakon akutne faze infekcije SARS-CoV-2, dok manji broj počinje osjećati olfaktornu disfunkciju dva mjeseca od pozitivnog COVID testa. (66)

Rijetki neurološki simptomi koji su prijavljeni uključuju epileptične napadaje, Guillain-Barreov sindrom (GBS), Miller-Fisher sindrom te sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije nakon infekcije COVID-19. Iako je niska učestalost novih napadaja ili dijagnoze epilepsije u 6 mjeseci nakon COVID-19, novija istraživanja dokazuju veći rizik nego kod drugih respiratornih infekcije. Posebice je zahvaćena pedijatrijska populacija gdje je prisutna veća incidencija nego u odraslih. (67) GBS upalna je poliradikulopatija koja se obično javlja dva tjedna nakon virusne infekcije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva nastupa GBS kod adolescenta. (68) Miller-Fisher sindrom te sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije iznimno su rijetke neurološke manifestacije. Do danas je zabilježeno nekoliko slučajeva u pedijatrijskoj populaciji. (69)

## 8.6. PSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE

U usporedbi s drugim dobnim skupinama, djece i adolescenti predstavljaju vulnerabilnu skupinu s povećanim rizikom nastanka psihijatrijskih tegoba. Poremećaji uključuju anksioznost, depresiju, promjene raspoloženja te posttraumatskih stresni poremećaj. Smatra se da nastaju kombinacijom posljedica direktnog preboljenja COVID-19 bolesti i indirektnog djelovanja pandemije. Tijekom pandemije COVID-19 razni okolišni stresori, kao što su izolacija, strah od zaraze i dramatične promjene svakodnevnog funkcioniranja, ostavile su trag na mentalno zdravlje mladih te izazvale pogoršanje mentalnog, emocionalnog i bihevioralnog stanja djece i adolescenata. Također, ostali simptomi post-COVID sindroma koji ometaju normalno funkcioniranje djeteta mogu značajno pogoršati stanje. (70)

## 8.7. BUBREŽNE MANIFESTACIJE

Bubrežne manifestacije izuzetno su rijetke i većina djece s post-COVID-om neće imati simptome povezane s bubrezima. Zabilježena je veća incidencija određenih simptoma povezanih s poremećenom funkcijom bubrega kod djece koja su preboljela COVID-19 nego kod djece koja u svojoj anamnezi nemaju prethodnu infekciju SARS-CoV-2. Moguća je prisutnost proteinurije i hematurije. U studiji iz SAD-a, nespecifično zatajenje bubrega bilo je zabilježeno kod djece s preboljelom COVID-19 bolesti. (71)

## 8.8. HEMATOLOŠKE MANIFESTACIJE

Hematološki simptomi post-COVID sindroma nisu česti, osobito u djece. Od hematoloških manifestacije prisutni su koagulacijski poremećaji, anemija te limfopenija. Primijećeno je da kod djece koja su preboljela COVID-19 postoji veća pojavnost abnormalnosti koagulacije poput povećane sklonosti koagulaciji te posljedičnom povećanom riziku za razvoj tromboze i hemoragičnih incidenata. Prijavljene su i menstrualne nepravilnosti u adolescenata, pretežno menoragija. (72)

## 8.9. MUSKULOSKELETNE I REUMATOLOŠKE MANIFESTACIJE

Mijalgija, altralgija te oteknuće zglobova jedni su od najčešćih simptoma post-COVID sindroma u djece. Simptomi mogu bit prisutni tjednima ili mjesecima nakon akutne infekcije SARS-Cov-2 virusa te doprinose lošijem svakodnevnom funkcioniranju djeteta. (54) Bolovi u mišićima i zglobovima smatraju se uobičajenim pojavama bilo koje virusne bolesti, no pokazala se veća učestalost nakon infekcije koronavirusa. Post-COVID mijalgija u djece može biti vrlo

različita u intenzitetu, trajanju i lokalizaciji. Najčešće se pacijenti žale na bolove u mišićima donjih ekstremiteta, leđa i vratu. (73) Točan mehanizam post-COVID mijalgije još nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da je povezan s pretjeranom upalnom reakcijom organizma te virusnim oštećenjem stanica. Često se s mijalgijom povezuje i sindrom kroničnog umora i fibromijalgija. (54)

SARS-Cov- 2 virus pokazuje artrogenost. Uz kroničan umor, artralgiya je najčešći simptom post-COVID sindroma. Prema dosadašnjim saznanjima, približno 7-25% djece pati od artralgiye nakon preboljele infekcije koronavirusom. (36) Također, utvrđeno je nekoliko slučajeva pojave reaktivnog artritisa kod djece unutar mjesec dana od akutne respiratorne infekcije. (74)

## 8.10. ENDOKRINE MANIFESTACIJE

Nakon pandemije COVID-19 bolesti, kod djece koja su preboljela infekcije SARS-CoV-2, primijećena je povećana incidencija novootkrivenog dijabetesa tipa I i tipa II. (75) Smatra se da je patofiziološki mehanizam povezan s pojačanim proupalnim stanjem, ekspresijom ACE2 receptora te oštećenjem beta stanica gušterače. Naime, stanice gušterače sadrže velike razine ACE2 receptora za koju se veže S pojedinića virusa i olakšava ulazak virusa u stanicu. Na taj način dolazi do uništenja stanica Langerhansovih otočića i posljedičnog glikemijskog disbalansa. (76)

## 9. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Post-COVID sindrom relativno je novo stanje koje se još uvijek istražuje, a konačne smjernice pristupa dijagnozi u djece još uvijek nisu dostupne. Ne postoji jedinstveni test za dijagnosticiranje post-COVID sindroma, a širok raspon simptoma ne olakšava prepoznavanje



stanja. Simptomi koji se javljaju u post-COVID nisu specifični za sam sindrom, stoga se dijagnoza sindroma temelji na isključivanju drugih stanja. Predlaže se da sva djeca s infekcijom SARS-CoV-2 trebaju biti pregledana od strane specijalista pedijatrije nakon 4 i 12 tjedana kako bi se utvrdilo postojanje trajnih simptoma koje bi upućivale na Post-COVID sindrom. (77) Zbog svoje učestalosti, pojavila se potreba educiranja roditelja o post-COVID sindromu, čija su djeca preboljela COVID-19 bolest, kako bi se pravovremeno prepoznali simptomi i spriječile daljnje komplikacije.

Post-COVID-a zahvaća različite organske sustave, stoga je nužno uzeti detaljnu anamnezu te obaviti temeljit fizikalni pregled. Posebnu pozornost treba obratiti na postojanje i trajanje simptoma, čimbenike koji ih pogoršavaju, informacije o izostajanju iz škole, hospitalizacijama te smetnjama u dnevnim aktivnostima. Izrazito je bitna epidemiološka anamneza, koja ukoliko dijete nije dokazano preboljelo COVID-19, može upućivati na asimptomatsko preboljenje i rizik nastanku post-COVID sindroma. (47) U fizikalnom statusu važni su standardni vitalni parametri: krvni tlak, frekvencija kucanja srca, frekvencija disanja, tjelesna temperatura te saturacija kisika u krvi. Za djecu s utvrđenim trajnim simptomima, prvi korak temelji se na rutinskim krvnim pretragama. Niti jedan laboratorijski test ne može potvrditi post-COVID, ali može isključiti druga stanja. Od laboratorijske dijagnostike preporuča se kompletna krvna slika (KKS) s diferencijalnom krvnom slikom (DKS), jetreni i bubrežni parametri, glukoza te upalni markeri. (43) Ostali dijagnostički postupci ovise o anamnezi i nalazu fizikalnog pregleda, a uključuju testove plućne funkcije, elektrokardiogram, slikovne metode, ultrazvuk, rendgensko slikanje, CT, MR, koagulogram te sve ostale postupke koji bi isključili ili potvrdili druga stanja koja imaju sličnu prezentaciju. (43)

Kod djece s perzistentnim plućnim simptomima, dijagnostička obrada može uključivati pulsnu oksimetriju, rendgensko snimanje prsnog koša te spirometriju. Neka istraživanja pokazala su da su testovi plućnih funkcija kod djece s post-COVID najčešće normalna ili s

blagim abnormalnostima u spirometriji ili slikovnoj dijagnostici. Kod djece s dispnejom preporuča se procjena intolerancije napora sa šestminutnim testom hoda. Kod većine pacijenata bez poremećaja plućne funkcije ili slikovnih abnormalnosti, simptomi se povlače s vremenom.

(56)

Simptomi poput boli u prsima, nepodnošljivosti napora, palpitacija i vrtoglavice iziskuju kardiološku obradu. Elektrokardiogram i ehokardiografija metode su izbora. Posebno treba obratiti pažnju na prisutnost znakova upozorenja kao što je bol u prsima u naporu, bol koja se širi u vrat, čeljust ili niz ruke te bol koja je popraćena vertiginoznim smetnjama. Navedeni simptomi zahtijevaju hitnu obradu subspecijalista pedijatrijske kardiologije. Kod takvih tegoba preporuča se učiniti dodatnu obradu koja uključuje analizu troponina i NT pro-BNP. Sinusnu tahikardiju koja je povezana s autonomno disfunkcijom potrebno je razlikovati od stvarno abnormalnog ritma pomoću EKG-a. Ako se simptomi preklapaju s mogućim simptomima hipertireoze, potrebno je napraviti laboratorijske nalaze hormona štitnjače te potvrditi ili odbaciti dijagnozu. Od ostale obrade moguće je uzeti u obzir holter-EKG. (57)

Za muskuloskeletne manifestacije potrebno je napraviti kompletan neurološki pregled s ispitivanjem refleksa i somatosenzornim pregledom. Inspekcijom, palpacijom, pasivnom i aktivnom pokretljivošću zglobova procjenjuje se zahvaćenost lokomotornog sustava. Ukoliko postoji oteklina, toplina ili eritem zgloba može se razmotriti ultrazvučna ili rendgenska dijagnostika. Laboratorijski nalazi s upalnim parametrima te specifičnim faktorima iz seruma mogu pomoći pri otkrivanju etiologije artritisa. Ako su mijalgije povezane sa slabošću mišića ili promjenom boje urina, nalaz kreatinin kinaze i analiza urina mogu pomoći pri isključivanju ili potvrde rabdomiolize. Ukoliko postoji slabost mišićja u obzir dolazi test snage stiska, a kod mlađih od 5 godina ili djece koja ne mogu slijediti upute, promatra se asimetrija u korištenju ekstremiteta, sposobnost mijenjanja položaja, stajanja, hodanja te potreba za pomoć pri

kretanju. Magnetna rezonancija (MR) mozga ili kralježnice koristi se pri sumnji na patologiju središnjeg živčanog sustava. (78)

Bol u trbuhu iziskuje obavljanje potpunog pregleda abdomena. UTZ abdomena dobar je dijagnostički alat za utvrđivanje patoloških zbivanja skoro svih intraabdominalnih organa. Povišenje jetrenih enzima uz abdominalnu bol može upućivati na jetrenu patologiju. Kako bi se isključile autoimune ili upalne bolesti, kao dodatnu obradu može se analizirati ukupni IgA, tkivna transglutaminaza, brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, fekalni kalprotektin i ostali. (57)

Psihološki testovi glavne su dijagnostičke metode za procjenu kognitivne funkcije u djece kod kojih je primijećen deficit. Odgađanje kognitivne procjene sve dok simptomi ozbiljno ne naruše svakodnevno funkcioniranje, povećava rizik od dodatnih komorbiditeta i produžuje djetetov oporavak. Prilikom dijagnostičke obrade glavobolje, potrebno je isključiti znakove upozorenja koji uključuju pojačanu glavobolju u ležećem položaju, glavobolje koje bude dijete iz sna, slabost lica, ruku ili nogu, glavobolja koja se pogoršava s naprezanjem (kašalj, kihanje) te pogoršanje vizualnih simptoma. Uz potpunu neurološku procjenu predlaže se fundoskopija za svakog pacijenta s novom glavoboljom te pregled vida kako bi se isključile glavobolje uzrokovane naprezanjem očiju. Prilikom sumnje na sekundarnu glavobolju potrebno je napraviti kompjuteriziranu tomografiju (CT) glave ili MR glave. (57)

## 10. LIJEČENJE POST-COVIDA

Ne postoje službeno priznate smjernice za liječenje post-COVID sindrom kod odraslih, kao ni kod djece. Stoga je liječenje djece s post-COVID posebno izazovno. U pravilu, post-COVID je samolimitirajuća bolest te se najčešće terapija svodi na simptomatsko liječenje. Većina djece se oporavi bez značajnih zdravstvenih tegoba i bez primjene farmakoterapije. Ovisno o kliničkoj slici mogu se razmotriti uobičajeni lijekovi za specifične simptome. U

nedostatku službenih smjernica teži se personaliziranom multidisciplinarnom pristupu kako bi se pružila djetetu i obitelji najbolja moguća skrb. Savjetuje se održavati zdrave životne navike, a pravilna prehrana i dostatna hidracija prvi su korak u oporavku. Prema Zakire Naureen i suradnicima, vitaminski dodatci prehrani koji sadrže komplekse vitamina B, vitamin C, vitamin D, acetil L-karnitin, hidroksitirozol, alfa-lipoična kiselina mogu pomoći kod simptoma kroničnog umora, respiratornih tegoba te pokazuju kardioprotektivno djelovanje. (79)

Probiotici zbog svojih korisnih djelovanja na zaštitu izmijenjene crijevne flore, preporučuju se kod djece s gastrointestinalnim manifestacijama post-COVID sindroma. Postupnim uvođenjem fizičke aktivnosti, djetetu se vraća mišićna snaga, poboljšava se izdržljivost i koordinacija te se smanjuje vrijeme oporavka i priprema dijete za vraćanje u svakodnevne aktivnosti. (80)

Glavobolje u post-COVID sindromu teško je liječiti. Često su dugotrajne i rezistentne na farmakoterapiju. Metode liječenja uključuju farmakološke i nefarmakološke mjere. Preporučuje se promjena životnih navika, dostatan tjelesni odmor, pravilna i uravnotežena prehrana, hidracija, minimalizacija stresa, redovita tjelovježba i druge. Odmor u zamračenoj i temperaturno ugodnoj prostoriji može pomoći pri ublaženju simptoma. U liječenju akutne glavobolje primjenjuju se analgetici i nesteroidni antiupalni lijekovi (NSAID). Paracetamol se primjenjuje u dozama 15-20 g/kg djeteta s ponavljanjem svakih 4 sata do 6 puta unutar 24 sata. Ibuprofen se savjetuje u dozi od 10mg/kg do dva puta na dan. Za ponavljajuće glavobolje lijekovi izbora su antiepileptici te selektivni agonisti serotoninskih receptora, 5-HT<sub>1</sub>. Terapija izbora za vrućicu su prethodno navedeni NSAID. (81)

Kod liječenja opstipacije kod djece uzrokovane post-COVID sindromom primjenjuje se osmotski laksativ kao što je polietilen glikol u dozi od 1-1,5 g/kg/dan maksimalno šest dana. U djece starije od godinu dana bez neuroloških poremećaja može se primijeniti i mineralno ulje. Potrebno je u prehrani povećati unos vlakana te održavati tjelesnu aktivnost djece. Kod dugotrajne i zabrinjavajuće dispepsije propisuju se inhibitori protonske pumpe (IPP) i

antagonisti H<sub>2</sub> receptora. Omeprazol kao predstavnik IPP-a u dozi 1 – 4 mg/kg/dan te ranitidin kao predstavnik antagonisti H<sub>2</sub> receptora 4 – 8 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze. Kao što je već navedeno primjena probiotika pokazala je pozitivne rezultate kod simptoma iritabilnog crijeva. (64, 82)

Dugotrajna fizička, kognitivna, socijalna i emocionalna izoliranost zbog post- COVID kod djece vidno remete kvalitetu života djeteta i njegove okoline. Od iznimne je važnosti prilagodba djetetovih svakodnevnih aktivnosti njegovim specifičnim simptomima. Rano prepoznavanje i liječenje simptoma te težnja povratku u školu i drugim uobičajenim aktivnostima ključni su za cjelokupni oporavak djece. (84)

Liječenje poremećaja mentalnog zdravlja kod djece važan je aspekt pedijatrijske skrbi. Problemi mentalnog zdravlja mogu imati značajan utjecaj na njihovu opću dobrobit, društveno funkcioniranje i akademski uspjeh. Liječenje mentalnih poremećaja kod djece obično uključuje promjene životnih navika, psihoterapiju te kao krajnji izbor, farmakoterapiju. Specifični plan liječenja ovisit će o vrsti i ozbiljnosti problema mentalnog zdravlja, kao i o individualnim potrebama djeteta. Psihoterapija je često ključna komponenta liječenja mentalnog zdravlja djece. Mogu se koristiti različite vrste terapije uključujući kognitivno-bihevioralne terapije, obiteljske terapiju te grupne terapije. Terapija pomaže savladati vještine suočavanja, razvijati strategije rješavanja problema te poboljšati socijalne vještine djeteta. Ovisno o težini poremećaja može se primijeniti i farmakoterapija poput antidepresiva, antipsihotika te anksiolitika. Roditelji i skrbnici također imaju važnu ulogu u razvoju mentalnog zdravlja djece. Siguran dom i podrška obitelji, kao i poticanje zdravih navika te rana intervencija preveniraju razvijanje težih poremećaja. (67, 86)



**Slika 2.** Shematski prikaz za post-COVID oporavak djece. Izvor: Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, 2023.

## 11. PREVENCIJA

Ne postoji zajamčen način prevencije post-COVID sindroma. Većina čimbenika rizika koji su povezani s većom učestalosti post-COVID, poput dobi, spolu i kroničnih bolesti, ne mogu se mijenjati, stoga najbolji načini da se smanji rizik je poduzimanje svih preventivnih mjera protiv zaraze SARS-CoV-2. Izbjegavanje bliskog kontakta s osobama koji imaju suspektnu

COVID-19 bolest, učenje djeteta pravilnoj higijeni ruku, nošenje zaštitnih maski, neke su od preventivnih mjera. Cijepljenje protiv COVID-19, spada u primarnu prevenciju te može značajno smanjiti rizik od nastupa post-COVID-a, no ne eliminira rizik u potpunosti. (87)

Ukoliko je dijete preboljelo infekciju, postupni povratak fizičkoj aktivnosti, zdrava prehrana i pravilna hidracija može pomoći organizmu u oporavku te smanjiti rizik za nastanak post-COVID sindroma. (43)

## 12. RASPRAVA

Novonastala pandemija COVID-19 predstavlja globalni javnozdravstveni problem te donosi nove izazove u prevenciji, dijagnostici i liječenju u odrasloj, ali i dječjoj populaciji. Razvojem pandemije, mijenjali su se pristupi i stajališta prema samome virusu što je dovelo do nesuglasja u znanstvenim vodama te brojne nepoznanice postoje i danas.

Iako rijedak, post-COVID sindrom, u porastu je zbog sve većeg broja novootkrivenih slučajeva zaraze koronavirusom. Simptomi kod djece su u pravilu manje izraženi nego u odrasloj populaciji, ali obuhvaćaju širi spektar. U odraslih obično dominiraju respiratorni simptomi, kao što su dugotrajni kašalj i otežano disanje, dok kod djece prevladavaju perzistirajući umor, bolovi u trbuhu, osipi, mijalgične i artralgične smetnje. Utjecaj post-COVID sindroma na mentalno zdravlje također se razlikuje između odraslih i djece. Odrasli s post-COVID sindromom imaju veću vjerojatnost razvoja depresivnih i anksioznih poremećaja, dok je kod djece veća vjerojatnost promjena u ponašanju, poput povećane razdražljivosti ili promjena raspoloženja. (14) Post-COVID sindrom može zahvatiti više različitih organskih sustava što može dovesti do dugotrajnih komplikacija i različitog stupnja oštećenja. Simptomi mogu varirati od blagih simptoma pa sve do stanja koja zahtijevaju hospitalizaciju i mjere intenzivnog liječenja.

Veliki naglasak se stavlja na mentalno zdravlje djece. Pandemija je narušila svakodnevnu rutinu, socijalne interakcije djece te je uvela promjene u edukacijskom sustavu. Škola kao ustanova osim edukacije pruža stjecanje temeljnih socijalnih vještina kroz druženja i komunikacije s vršnjacima. Zamjenom školske nastave s obrazovanjem od kuće dovodi do socijalne distanciranosti djece te posljedično povećanoj incidenciji anksioznosti, depresije i ostalih mentalnih poremećaja u dječjoj populaciji.



Obzirom na potencijalne dugoročne učinke post-COVID sindroma kod djece, od ključne je važnosti da zdravstveni djelatnici zauzmu cjelovit i sveobuhvatan pristup liječenju. To uključuje multidisciplinarni tim pedijatra, infektologa kardiologa, neurologa i ostalih srodnih struka. Post-COVID sindrom kod djece predstavlja izazov za zdravstvene djelatnike zbog male količine dostupnih podataka i relativno neistraženog područja. Mnogi stručnjaci su podijeljeni u vezi s definiranjem i dijagnozom sindroma, te se metode liječenja često svode na empirijsko znanje liječnika. Zbog ograničenih podataka studija o post-COVID-u kod djece, saznanja se često temelje na podacima iz adultne medicine. Od velike je važnosti prevencija COVID-19 bolesti koja se postiže kroz mjere kao što su cijepljenje, nošenje maski i socijalno distanciranje, te ona ostaje ključna u borbi protiv post-COVID sindroma kod djece.

Opći je konsenzus da bi se trebalo posvetiti više pažnje i detaljnijih istraživanja vezanih uz ovaj sindrom te njegovim dugoročnim učincima na zdravlje djece. Obzirom da se radi o relativno novom stanju, dugoročne posljedice na zdravlje djece biti će otkrivene tek u skorijoj budućnosti.

## 13. ZAKLJUČCI

- 1) Post-COVID-19 sindrom definira se kao stanje koje obično nastaje nakon 3 mjeseca od početka vjerojatne ili potvrđene SARS-CoV-2 infekcije, a simptomi perzistiraju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti drugim stanjima.
- 2) Točna prevalencija post-COVID sindroma kod djece još uvijek nije poznata, no studije sugeriraju da značajan udio djece koja je preboljela COVID-19, suočava se sa simptomima post-COVID sindroma.
- 3) Najčešći fizički simptomi post-COVID sindroma kod djece su umor, glavobolje i bolovi u mišićima, dok psihijatrijski simptomi uključuju anksioznost, depresiju, razdražljivost te promjene raspoloženja
- 4) Djeca s kroničnim bolestima u anamnezi, poput astme ili dijabetesa, u većem su riziku od razvoja post-COVID sindroma s težim kliničkim slikama.
- 5) Dijagnoza post-COVID sindroma kod djece može biti izazovna zbog nespecifičnosti simptoma i njihovo nalikovanje na simptome drugih bolesti.
- 6) Ne postoje smjernice za liječenje post-COVID sindroma kod djece te je terapija usmjeren prema rješavanju specifičnih simptoma.
- 7) Multidisciplinarna skrb, koja uključuje zdravstvene djelatnike različitih specijalnosti, poput pedijatara, kardiologa, pulmologa, psihijatra, fizioterapeuta i drugih, ključna je za liječenje post-COVID sindroma.
- 8) Prevencija post-COVID sindroma kod djece uključuje prevenciju zaraze SARS-CoV-2, rano liječenje bolesti i praćenje mogućih simptoma nakon oporavka.
- 9) Potrebna su novija i opsežnija istraživanja kako bi se bolje razumjeli uzroci, prevalencija i dugoročni učinci post-COVID sindroma kod djece, kao i za razvoj učinkovitih strategija prevencije i liječenja.

## 14. SAŽETAK

Većina djece koja oboli od infekcije koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u potpunosti će se oporaviti, dok određen broj pedijatrijske populacije može razviti dugoročne posljedice virusa na različitim organskim sustavima. Post-COVID-19 sindrom definira se kao stanje koje obično nastaje nakon 3 mjeseca od početka vjerojatne ili potvrđene SARS-CoV-2 infekcije, a simptomi perzistiraju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti drugim stanjima. Smatra se da je u patofiziologiji sindroma izravno djelovanje virusa, oksidativni stres, imunološke abnormalnosti te pretjerani upalni odgovor. Češće je pogođen ženski spol i adolescenti, djeca koje nisu procijepljena protiv COVID-19, djeca nižeg socioekonomskog statusa te djeca s kroničnim bolestima u anamnezi, poput astme i šećerne bolesti. Kliničke manifestacije sindroma vrlo su širokog spektra i uključuju od općih simptoma do simptoma specifičnih za pojedine organske sustave. Najčešće prijavljeni simptomi kod djece jesu kronični umor, glavobolja, dispneja, gubitak apetita, anosmija, tjeskoba, gubitak tjelesne težine i mnogi drugi. Smjernice za dijagnozu u djece još uvijek nisu dostupne, a zbog nespecifičnih simptoma, dijagnoza se temelji na isključivanju drugih stanja. Predlaže se da sva djeca s infekcijom SARS-CoV-2 budu pregledana od strane specijalista pedijatrije 4. i 12. tjedana nakon infekcije kako bi se utvrdilo postojanje trajnih simptoma koje bi upućivale na post-COVID sindrom. Post-COVID je samolimitirajuća bolest te se terapija najčešće svodi na simptomatsko liječenje. Većina djece se oporavi bez značajnih zdravstvenih tegoba i bez primjene farmakoterapije. Ovisno o kliničkoj slici mogu se razmotriti uobičajeni lijekovi za specifične simptome.

Ključne riječi: koronavirusna bolest 2019 (COVID-19), pedijatrija, Post-COVID sindrom, SARS-CoV-2

## 15. SUMMARY

Most children who get infected with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are expected to fully recover, while a certain percentage of children may develop long-term symptoms on various organ systems. Post-COVID-19 syndrome is characterized as a condition that emerges in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months after the initial onset of infection with symptoms lasting for at least 2 months, which cannot be attributed to other underlying conditions. The pathophysiology of the syndrome is most likely a result of direct effect of the virus, oxidative stress, immune abnormalities and hyperinflammation. Females and adolescents, unvaccinated children against COVID-19, children from lower socioeconomic backgrounds and those with a history of chronic illnesses, are more commonly affected. The clinical manifestations of the syndrome are extensive and include general symptoms to symptoms associated with specific organ systems. The most frequently reported symptoms in children are fatigue, headache, dyspnea, loss of appetite, anosmia, body weight loss and many others. Guidelines for the diagnosing are currently unavailable, and due to nonspecific symptoms, the diagnosis is based on the exclusion of other conditions. It is suggested that all children with SARS-CoV-2 infection are screened by a pediatric specialist at 4th and 12th week post-infection to determine the presence of persistent symptoms that may indicate the presence of post-COVID syndrome. Post-COVID is a self-limiting disease and treatment is usually limited to symptomatic treatment. Most children recover without significant health problems and do not require medications. Depending on the clinical condition, medications for specific symptoms may be considered.

Key words: COVID-19, pediatrics, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2

## 16. LITERATURA

1. Cuartas-Arias M. In the Face of a Pandemic: The COVID-19 Infodemic. *Int J Psychol Res.* 2020 Dec;13(2):6–8.
2. Trapani G, Verlatto G, Bertino E, Maiocco G, Vesentini R, Spadavecchia A, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr.* 2022 Jun 3;48(1):83.
3. Koronavirus-statistički pokazatelji za Hrvatsku-aktivni slučajevi [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [ažurirano 11.6.2023.; citirano 11.6.2023.] Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>.
4. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Barreno LG, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094.
5. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.587269>
6. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):3–20.
7. Realistic 3D illustration covid19 virus structure stock illustration 1703444803 [Internet]. [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.shutterstock.com/image-illustration/realistic-3d-illustration-covid19-virus-structure-1703444803>.
8. Lorente-González M, Suarez-Ortiz M, Landete P. Evolution and Clinical Trend of SARS-CoV-2 Variants. *Open Respir Arch* [Internet]. Dostupno na: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-articulo-evolution-clinical-trend-sars-cov-2-variants-S2659663622000157>
9. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102–7.
10. Thakur V, Ratho RK. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol.* 2022 May;94(5):1821–4.
11. Krishnamurthy S, Kar SS, Dhodapkar R, Parameswaran N. Comparison of COVID-19 Infection in Children During the First and Second Wave. *Indian J Pediatr.* 2022 Oct;89(10):1016–8.
12. Chua GT, Wong JSC, Lam I, Ho PPK, Chan WH, Yau FYS, et al. Clinical Characteristics and Transmission of COVID-19 in Children and Youths During 3 Waves of Outbreaks in Hong Kong. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e218824–e218824.
13. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Internet]. American Academy of Pediatrics [ažurirano 16.5.2023.; citirano 11.6.2023.]. Dostupno na:

<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.

14. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*. 2020 Jul 1;87(7):537–46.
15. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2311–3.
16. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843–4.
17. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, et al. Viral Dynamics of Omicron and Delta Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants With Implications for Timing of Release from Isolation: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023 Feb 8;76(3):e227–33.
18. Stemberger Marić L, Roglič S. SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in children . *Paediatrica Croatica* [Internet]. 2020 [pristupljeno 16.05.2023.];64(2):100-100. <https://doi.org/10.13112/PC.2020.13>.
19. Deville J.G., Song E., Ouellette C.P. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children [Internet] 2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>.
20. Iijima H, Kubota M, Ogimi C. Change in Seizure Incidence in Febrile Children With COVID-19 in the Era of Omicron Variant of Concern. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2022 Dec 5;11(11):514–7.
21. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020 May 1;8(5):446–7.
22. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May 1;5(5):e12–3.
23. De Sutter A. There is no good evidence for the effectiveness of commonly used over-the-counter medicine to alleviate acute cough. *Evid Based Med*. 2015 Jun;20(3):98.
24. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) [Internet] [cited 2023 April 15] Dostupno na: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_5\\_od\\_08\\_veljace\\_2022\\_b7550c0754.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_5_od_08_veljace_2022_b7550c0754.pdf).
25. Riffe, T., Acosta, E., the COVERAGE-DB team, Data Resource Profile: COVERAGE-DB: a global demographic database of COVID-19 cases and deaths, *International Journal of Epidemiology*, Volume 50, Issue 2, April 2021, Pages 390–390f, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab027>.

26. COVID-19 – izvješće HZJZ-a. 9. studenoga 2022. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>.
27. DeZure C. COVID-19 Vaccines in Children. *Pediatr Ann.* 2023;52(1):e4–7.
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Privremene preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID-19. [Internet] 2023 [ažurirano 9.5.2023.; citirano 13.5.2023.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Preporuke-za-COVID-19-cijepljenje-verzija-13-1.pdf>.
29. Čičin - Šain L. Dobno uvjetovane razlike u imunom odgovoru na COVID-19 cjepiva. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2022 [pristupljeno 10.05.2023.];144(Suppl 1):3-5. <https://doi.org/10.26800/LV-144-sup1-1>.
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Procijepljenost Rh 2022-10-20 [Internet].; [cited 2023 May 10]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/procijepljenost/#nuts-razine---dobne-skupine>.
31. Kevin Friedman MBFS. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome - UpToDate. In: UpToDate [Internet]. 2023 [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=misc&source=search\\_result&selectedTitle=1~93&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=misc&source=search_result&selectedTitle=1~93&usage_type=default&display_rank=1).
32. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* [Internet]. 2020;7(7). Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2227-9067/7/7/69>
33. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
34. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2020 Nov;226:45-54.e1.
35. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(1):1–10.
36. Organization WH. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. World Health Organization; 2023 p. 99 p.
37. Maddux AB, Berbert L, Young CC, Feldstein LR, Zambrano LD, Kucukak S, et al. Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics.* 2022 Sep 1;150(3):e2022057798.
38. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the

- ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2022;59(2). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/59/2/2101341>
39. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res* [Internet]. 2022;71(2). Dostupno na: [https://journals.lww.com/nursingresearchonline/Fulltext/2022/03000/Post\\_COVID\\_19\\_Syndrome.13.aspx](https://journals.lww.com/nursingresearchonline/Fulltext/2022/03000/Post_COVID_19_Syndrome.13.aspx)
  40. Derouiche S. Oxidative stress associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) increases the severity of the lung disease-a systematic review. *J Infect Epidemiol*. 2020;6(3):121–6.
  41. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021 May 12;9(5).
  42. Batiha GES, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virol J*. 2022 Oct 9;19(1):158.
  43. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2023;35(2). Dostupno na: [https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2023/04000/Diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_post\\_COVID\\_\\_Long.6.aspx](https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2023/04000/Diagnosis_and_management_of_post_COVID__Long.6.aspx)
  44. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Aug 23;20(1):172.
  45. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, Bobkova P, Shikhaleva A, El-Taravi Y, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med*. 2022 Jul 6;20(1):244.
  46. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2021 Jul;110(7):2208–11.
  47. Miller F, Nguyen DV, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC, et al. Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):979–84.
  48. 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;5(10):708–18.
  49. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z, et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021 Aug 26;11(8):e052838.



50. Martin Roessler, Falko Tesch, Manuel Batram, Josephine Jacob, Friedrich Loser, Oliver Weidinger, et al. Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19. medRxiv. 2021 Jan 1;2021.10.21.21265133.
51. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71.
52. Siberry VGR, Rowe PC. Pediatric Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Overlaps and Opportunities. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):e139–41.
53. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Dec 1;40(12):e482–7.
54. Kumar P, Jat KR. Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2023 Mar 8; Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04473-4>
55. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O’Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):158–70.
56. Leftin Dobkin SC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Protracted respiratory findings in children post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Dec;56(12):3682–7.
57. Malone LA, Morrow A, Chen Y, Curtis D, de Ferranti SD, Desai M, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PM&R*. 2022;14(10):1241–69.
58. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L, Pizzuto DA, Di Sante G, De Rose C, et al. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep 1;5(9):677–80.
59. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, et al. Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2022 Oct 1;176(10):1000–9.
60. Erol N, Alpınar A, Erol C, Sari E, Alkan K. Intriguing new faces of Covid-19: persisting clinical symptoms and cardiac effects in children. *Cardiol Young*. 2022;32(7):1085–91.
61. Kokorelis C, Malone L, Byrne K, Morrow A, Rowe PC. Onset of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) Following COVID-19 Infection: A Pediatric Case Report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023 Feb;62(2):92–5.
62. Buonsenso D, Gennaro LD, Rose CD, Morello R, D’Ilario F, Zampino G, et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol*. 2022;17(7):551–71.

63. Baron EP, Rothner AD. New Daily Persistent Headache in Children and Adolescents. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010 Mar 1;10(2):127–32.
64. Ng R, Vargas G, Jashar DT, Morrow A, Malone LA. Neurocognitive and Psychosocial Characteristics of Pediatric Patients With Post-Acute/Long-COVID: A Retrospective Clinical Case Series. *Arch Clin Neuropsychol.* 2022 Dec 1;37(8):1633–43.
65. Keshavarz P, Haseli S, Yazdanpanah F, Bagheri F, Raygani N, Karimi-Galougahi M. A Systematic Review of Imaging Studies in Olfactory Dysfunction Secondary to COVID-19. *Acad Radiol.* 2021 Nov;28(11):1530–40.
66. Buonsenso D, Martino L, Morello R, De Rose C, Valentini P. Chronic Olfactory Dysfunction in Children with Long COVID: A Retrospective Study. *Child Basel Switz.* 2022 Aug 19;9(8).
67. Maxime Taquet, Orrin Devinsky, J. Helen Cross, Paul J. Harrison, Arjune Sen. Incidence of Epilepsy and Seizures Over the First 6 Months After a COVID-19 Diagnosis. *Neurology.* 2023 Feb 21;100(8):e790.
68. El Mezzeoui S, Aftiss FZ, Aabdi M, Bkiyar H, Housni B. Guillan barre syndrome in post Covid-19 infection in children. *Ann Med Surg* 2012. 2021 Jul;67:102524.
69. Haboob AAA. Miller Fischer and posterior reversible encephalopathy syndromes post COVID-19 infection. *Neurosci J.* 2021;26(3):295–9.
70. Victor M. Castro, Faith M. Gunning, Roy H. Perlis. Persistence of neuropsychiatric symptoms associated with SARS-CoV-2 positivity among a cohort of children and adolescents. *medRxiv.* 2021 Jan 1;2021.09.28.21264259.
71. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Aug 5;71(31):993–9.
72. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Aug 5;71(31):993–9.
73. Fernández-de-las-Peñas C, de-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *PAIN [Internet].* 2022;163(9). Dostupno na: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2022/09000/Prevalence\\_and\\_risk\\_factors\\_of\\_musculoskeletal.22.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2022/09000/Prevalence_and_risk_factors_of_musculoskeletal.22.aspx)
74. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, Sinaei R, Shiari R, Hassas Yeganeh M, et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr Rheumatol.* 2021 Jun 12;19(1):89.

75. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:59–65.
76. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022 Nov;36(11):108336.
77. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life* [Internet]. 2022;12(2). Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/2/285>
78. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022 Feb;41(2):337–48.
79. Naureen Z, Dautaj A, Nodari S, Fioretti F, Dhuli K, Anpilogov K, et al. Proposal of a food supplement for the management of post-COVID syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec;25(1 Suppl):67–73.
80. Bubaš M, Capak K. POVRATAK ZDRAVLJA I SNAGE NAKON COVID-19. *Salvus d.o.o.*; 2022.
81. Barišić N, Prpić I, Lehman I, Grđan P, Rešić B. SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA DJEČJU NEUROLOGIJU ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE GLAVOBOLJA U DJECE [Internet]. *Paediatr Croat.*; 2012. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/87288>
82. Močić Pavić A, Jadrešin O, Despot R, et al. Postupnik za dijagnozu i liječenje kronične opstipacije u djece – Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora [Internet]. *Liječnički vjesnik*, Vol. 144 No. Supp 1; 2022. Dostupno na: <https://doi.org/10.26800/LV-144-sup1-12>
83. Konjik V. Mučnina i dispepsija – česti problemi u pedijatriji [Internet]. *Liječnički vjesnik*, vol. 144, br. Supp 1; 2022. Dostupno na: str. 71-77. <https://doi.org/10.26800/LV-144-sup1-10>. Citirano 02.05.2023.
84. Theberath M, Bauer D, Chen W, Salinas M, Mohabbat AB, Yang J, et al. Effects of COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents: A systematic review of survey studies. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221086710.
85. Cuellar A. Preventing and Treating Child Mental Health Problems. *Future Child*. 2015;25(1):111–34.
86. Stewart SL, Leschied A, den Dunnen W, Zalmanowitz S, Baiden P. Treating Mental Health Disorders for Children in Child Welfare Care: Evaluating the Outcome Literature. *Child Youth Care Forum*. 2013 Apr 1;42(2):131–54.
87. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine*. 2022;53:101624.

## 17. ŽIVOTOPIS

Miana Arapović, rođena 27. 2. 1999. u Rijeci. Osnovnu školu pohađala je u Osnovnoj školi Gelsi i Osnovnoj školi Podmurvice, a potom upisuje Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Završetkom srednjoškolskog obrazovanja 2017. godine, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Od početka studija učlanjena je u CroMSIC udruhu studenata medicine te sudjeluje u brojnim radionicama i volontiranjima. Tijekom studija aktivno sudjeluje kao autor i koautor radova na kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Dobitnica je stipendije Grada Rijeke za darovite studente.