




Iskustva u liječenju djece oboljele od bolesti COVID-19 u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Children treated due to COVID-19 in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split – single centre experience

Saša Sršen¹ , Antonija Vuković Novogradec¹, Davor Petrović¹, Luka Stričević¹, Vitomir Metličić¹

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Glavne riječi

COVID-19, MIS-C, DIJETE, ADOLESCENT

Keywords

COVID-19, MIS-C, CHILD, ADOLESCENT

SAŽETAK. *Cilj:* ispitati demografske značajke, tijek bolesti, ishod i način liječenja djece liječene zbog COVID-19 bolesti i multisitemskog upalnog sindroma (MIS-C). *Ispitanici i metode:* provedeno je retrospektivno istraživanje djece liječene tijekom 2020. i 2021. godine u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. *Rezultati:* ukupno je liječeno 59 djece zbog COVID-19 bolesti u promatranom razdoblju, u najvećem broju dojenčake i predškolske dobi. Većina oboljelih imala je blažu kliničku sliku bolesti, ali petero djece je zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja, a dvoje djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom je preminulo. Najčešće su liječeni simptomatskom i potpornom terapijom, ali 50,85% oboljelih je liječeno antibioticima, a 23,73% glukokortikoidima. U navedenom razdoblju liječeno je i 26 djece s MIS-C-om. Njihova dobna raspodjela je bila ravnomjernija nego u populaciji djece liječene zbog COVID-19 bolesti, ali i tu je najveći broj djece bio mlađi od 10 godina. Više od 90% oboljelih je liječeno intravenskim imunoglobulinima, glukokortikoidima i acetilsalicilnom kiselinom, ali i antibioticima. 53,85% djece je zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja. I kod djece liječene zbog COVID-19 bolesti i kod djece s MIS-C-om prevladavao je muški spol. *Zaključak:* kod oboljelih od COVID-19 najčešće se radilo o djeci s blagom kliničkom slikom, dok su u skupini djece liječene zbog MIS-C-a klinička slika i tijek bolesti bili teži. Naša iskustva su slična onima opisanim u literaturi.

SUMMARY. *Aim:* to evaluate demographic characteristics, course of disease, treatment and outcome of disease of children treated due to COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Patients and methods:* retrospective medical chart review of children treated during 2020 and 2021 in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split in Split, Croatia. *Results:* a total number of 59 children were treated due to COVID-19 in observed period of time, mostly infants and toddlers. Most of them had mild clinical presentation of disease, but five of them required intensive care treatment, and two children died. In most of the cases they were treated with symptomatic and supportive therapy, but 50.85% were treated with antibiotics and 23.73% with glucocorticoids. During observed period of time 26 children were treated due to MIS-C. Their age distribution was more even, but also most of the children were younger than 10 years of age. More than 90% of patients were treated with intravenous immunoglobulines, glucocorticoids and acetylsalicylic acid, but also with antibiotics. 53.85% of children required intensive care treatment. Both in groups of children with COVID-19 and MIS-C most of the patients were male. *Conclusion:* COVID-19 patients most often were children with a mild clinical picture, while in the group of children treated for MIS-C the clinical picture and the course of the disease were more severe. Our experiences are similar to those described in the literature.

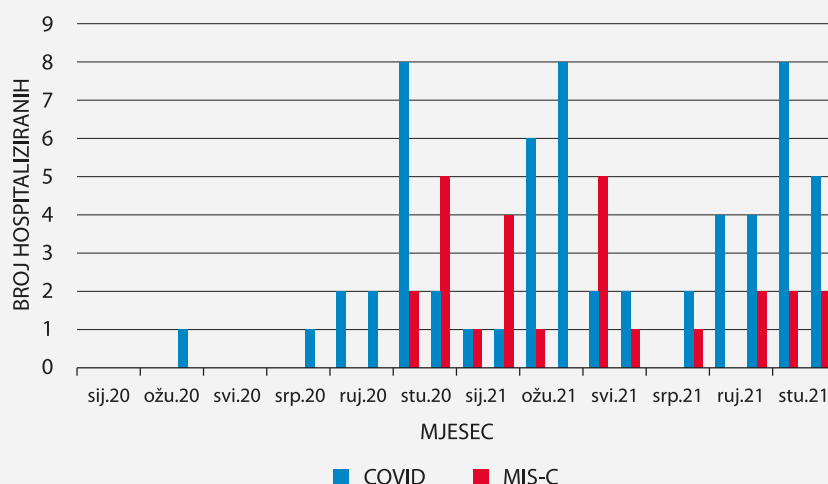
U studenom 2019. godine počele su pristizati prve informacije o novoj respiratornoj bolesti iz kineskog Wuhana. Uskoro se ispostavilo kako je uzročnik bolesti novi koronavirus-2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2), a bolest je postala poznata pod imenom koronavirusna bolest 2019, engl. corona virus disease 2019 (COVID-19).¹ U sljedećim tjednima virus se proširio svijetom, počele su pristizati vijesti o teškom stanju u Italiji i to prije svega u području Bergama, što je bila naznaka kako će se uskoro bolest pojaviti i u Hrvatskoj.² I to se i dogodilo u veljači 2020. godine, kada je zabilježen prvi slučaj infekcije SARS – CoV – 2 virusom u našoj zemlji, a u ožujku 2020. je proglašena pandemija

COVID-19 bolesti.^{3,4} Od tada su se svakodnevni život i rad svih građana, a osobito medicinskih djelatnika promijenili na način kako do nedavno nismo mogli ni zamisliti. Brojne promjene u svakodnevnom radu su se dogodile i u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split), od početnog prekida rada hladnog pogona, praćenog postupnim otvaranjem prema strogim epidemiološkim mjerama koje su se mijenjale sukladno epidemiološkoj situaciji i novim

✉ Adresa za dopisivanje:

Saša Sršen, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6555-2613>
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: ssrsen@kbsplit.hr

SLIKA 1. BROJ BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG COVID-19 BOLESTI I MULTISISTEMSKOG INFLAMATORNOG SINDROMA KOD DJECE (MIS-C) PO MJESECIMA.
FIGURE 1. NUMBER OF PATIENTS TREATED DUE TO COVID-19 AND MIS-C BY MONTHS.



saznanjima o SARS – CoV – 2 virusu, ustroja trijažne jedinice gdje se inicijalno hospitaliziraju djeca bez PCR testa na SARS – CoV – 2 te otvaranja COVID odjela za pedijatrijsku populaciju, pa sve do odlaska pedijataru i pedijatrijskih medicinskih sestara iz naše Klinike na rad u Respiracijski intenzivistički centar, podniješvi tako svoj dio tereta u aktualnoj pandemiji.

U ovom članku ćemo prikazati najbitnije značajke SARS – CoV – 2 pozitivnih bolesnika liječenih u našoj Klinici tijekom 2020. i 2021. godine, kao i onih liječenih zbog posljedica infekcije navedenim virusom i to prije svega djece koja su razvila multisistemski upalni sindrom (engl. multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C), kao posljedicu nedavne COVID-19 bolesti koju su preboljeli bilo s kliničkim manifestacijama ili asimptomatski. MIS-C smo definirali prema kriterijima Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).⁵

Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje pregledom medicinske dokumentacije koje je obuhvatilo sve bolesnike koji su tijekom 2020. i 2021. godine liječeni u Klinici za dječje bolesti KBC Split, a imali su pozitivan brzi antigenski ili PCR test na SARS – CoV – 2 virus, odnosno bili su liječeni zbog multisistemskog upalnog sindroma kod djece.

Proučavali smo opće demografske podatke oboljelih, dužinu liječenja, lijekove i metode kojima su liječeni, znakove i simptome kojima se bolest manifestirala i konačni ishod bolesti.

Dobiveni podaci su analizirani osnovnim metoda deskriptivne statistike, a za analizu smo upotrijebili program Microsoft Excel.

Rezultati

Tijekom 2020. i 2021. godine u Klinici za dječje bolesti KBC Split liječeno je ukupno 3371 dijete i to 1642 u 2020. godini i 1729 u 2021. Od tog broja, njih 16 je tijekom 2020. imalo pozitivan nalaz brisa na SARS – CoV – 2 virus, a 2021. njih 43. Pored toga je 7 djece tijekom 2020. liječeno zbog MIS-C-a, a u 2021. još njih 19. Prvo dijete oboljelo od COVID-19 bolesti hospitalizirano je u travnju 2020. godine, a u promatranom dvogodišnjem razdoblju najviše hospitalizirane djece s COVID-om je bilo od jeseni 2020. do proljeća 2021. te opet u jesen 2021., s najvećim brojem hospitalizirane djece u studenom 2020., travnju i studenom 2021. godine (slika 1).

Prvo dijete oboljelo od multisistemskog upalnog sindroma liječeno je u našoj Klinici u studenom 2020., s dva vrhunca broja djece hospitalizirane zbog MIS-C-a u prosincu 2020. i svibnju 2021. godine (slika 1).

Od 59 djece koja su u navedenom dvogodišnjem razdoblju bila hospitalizirana s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom, bilo je 35 dječaka i 24 djevojčice. Najveći broj liječene djece bio je mlađi od 5 godina, i to gotovo polovina dojenčadi. Prosječna dob liječenih je bila 4,1 godinu. Petero djece (8,47%) je liječeno u jedinici intenzivnog liječenja djece. Nažalost dvoje djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom je preminulo (3,39%) (tablica 1).

Od 59 djece kod njih 23 je glavni razlog hospitalizacije bila upravo COVID-19 bolest. Ostala djeca su bila hospitalizirana iz drugih razloga, ali su u trenutku hospitalizacije bili SARS – CoV – 2 pozitivni, ili su se pak razboljeli tijekom liječenja. Njih 31 su imali simptome COVID-19 bolesti, iako to nije bio glavni razlog hospitalizacije, a preostalih 5 su bili asimptomatski SARS – CoV – 2 pozitivni bolesnici.

Dio djece liječene u našoj Klinici je upućen k nama na liječenje iz drugih ustanova na području Dalmacije i to dvoje iz Šibenika, a jedno iz Zadra i Knina.

Djeca s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom su u 50% slučajeva liječena antibiotikom, a u nešto manje od č-

TABLICA 1. ZNAČAJKE BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG COVID-19 BOLESTI I MULTISISTEMSKOG UPALNOG SINDROMA U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC SPLIT.

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19 AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN DEPARTMENT OF PAEDIATRICS OF UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE SPLIT, SPLIT, CROATIA.

	COVID-19	MIS-C
Ukupno liječenih / Number treated	59	26
Spol / Gender		
Muški / Male	35 (59,32%)	17 (65,38%)
Ženski / Female	24 (40,68%)	9 (34,62%)
Razdioba prema dobnim skupinama (godine) / Age distribution (years)		
0	28 (47,46%)	1 (3,85%)
1 – 5	14 (23,73%)	8 (30,77%)
6 – 10	4 (6,78%)	8 (30,77%)
11 – 14	8 (13,55%)	7 (26,92%)
15 – 17	5 (8,47%)	2 (7,69%)
Prosječna dob oboljelih u godinama (+/- 2 SD) / Average age (years) (+/- 2 SD)	4,10 (+/-9,18)	8,12 (+/-9,18)
Dužina liječenja u danima (+/- 2 SD) / Duration of hospitalization (days) (+/- 2 SD)	4,78 (+/-9,38)	10,88 (+/-5,89)
Bolesnici liječeni u JILD-u / Patients treated in PICU	5 (8,47%)	14 (53,85%)
Ishod liječenja / Outcome		
Izlječenje / Recovery	57 (96,61%)	26 (100%)
Smrt /Death	2 (3,39%)	0
Razlog hospitalizacije / Hospitalized due to		
COVID-19 / COVID-19	23 (38,98%)	
Druge bolesti, ali su imali simptomatski COVID-19 / Other disease, but with symptomatic COVID-19	31 (52,54%)	
Druge bolesti, asimptomatski bolesnici / Other disease, asymptomatic regarding COVID-19	5 (8,47%)	
Bolesnici premješteni iz drugih ustanova / Patients transferred from other hospitals		
OB Zadar / Zadar GH	1 (1,69%)	7 (26,92%)
OB Šibensko – kninske županije Šibenik / Šibenik GH	2 (3,39%)	2 (7,69%)
OVB „Hrvatski ponos“ Knin / Knin GH	1 (1,69%)	1 (3,85%)
OB Dubrovnik / Dubrovnik GH	0	1 (3,85%)
Lijekovi / Medications		
Antibiotici / Antibiotics	30 (50,85%)	25 (96,15%)
IVIG /IVIG	0	24 (92,31%)
Glukokortikoidi / Glucocorticoids	14 (23,73%)	25 (96,15%)
Acetilsalicilna kiselina / Acetylsalicylic acid	0	25 (96,15%)
Antikoagulansi / Anticoagulants	0	2 (7,69%)
Inotropni lijekovi / Inotropic drugs	0	5 (19,23%)
Diuretici / Diuretics	0	11 (42,31%)
Simptomatska terapija / Symptomatic treatment	36 (61,07%)	26 (100%)
Terapija osnovne bolesti ili kronična terapija / Chronic therapy and therapy for other diseases	13 (22,03%)	1 (3,85%)

Kratice / Abbreviations:

SD – standardna devijacija / standard deviations, JILD / PICU – jedinica intenzivnog liječenja djece / pediatric intensive care unit, COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 / coronavirus disease-2019, OB / GH – opća bolnica / general hospital, OVB – opća veteranska bolnica / general veterans hospital, IVIG – intraveniski imunoglobulini / intravenous immunoglobulines.

tvrtine slučajeva glukokortikoidima. Pored toga 61% djece je liječeno simptomatskom terapijom (antipiretici, rehidracija, inhalacijska terapija, nadoknada kisika...), a 22% djece je liječeno drugim lijekovima zbog osnovne bolesti koja je bila razlog njihove hospitalizacije, odnosno lijekovima koje redovno uzimaju zbog svojih kroničnih bolesti (tablica 1).

Kada su u pitanju djeca liječena zbog multisistemskog upalnog sindroma, u promatranom razdoblju liječeno je 17 dječaka i 9 djevojčica (tablica 1)

Djeca oboljela od MIS-C-a liječena u našoj Klinici su prema dobi bila svih dobnih skupina, s ipak najvećim brojem djece mlađe od 10 godina. Prosječna dob oboljelih bila je 8,1 godinu.

Više od polovine djece liječene zbog MIS-C-a je liječeno u jedinici intenzivnog liječenja djece, a među liječenima nije bilo preminulih. I djeca oboljela od MIS-C-a su upućivana u našu Klinikku iz drugih dalmatinskih bolnica i to najviše iz Zadra (njih 7), a dvoje djece je upućeno iz Šibenika, te po jedno iz Dubrovnika i Knina.

TABLICA 2. UČESTALOST POJAVE ZAHVAĆENOSTI ORGANA I ORGANSKIH SUSTAVA KOD BOLESNIKA S MULTISISTEMSKIM UPALNIM SINDROMOM DJECE.

TABLE 2. PREVALENCE OF ORGANIC SYSTEMS AFFECTION IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN.

Organi i organski sustavi / Organs and organ systems	Broj oboljelih (udio u ukupnom broju oboljelih) / Number of patients (percentage of total number of patients)
Koža / Skin	14 (53,85%)
Oči / Eyes	15 (57,69%)
Kardiovaskularni / Cardiovascular	20 (76,92%)
Probavni / Gastrointestinal	22 (84,62%)
Limfni / Lymphatic	17 (65,38%)
Krv / Hematological	23 (88,46%)
Živčani / Nervous	1 (3,85%)
Dišni / Respiratory	7 (26,92%)

Gotovo sva djeca s MIS-C-om su liječena kombinacijom intravenskih imunoglobulina, glukokortikoida i acetilsalicilne kiseline, a praktički svi su i barem u jednom dijelu svog liječenja liječeni i antibiotikom. Svi su također primali i simptomatsku terapiju, a kod teže bolesne djece su korišteni i diuretici (kod njih 42%) i inotropna potpora (19% oboljelih). Dvoje djece je liječeno i antikoagulantima (tablica 1).

Djeca oboljela od MIS-C-a su se najčešće manifestirala hematološkim promjenama (trombocitopenija, leukocitoza) te simptomima od strane probavnog sustava (bolovi u trbuhu, povraćanje, proljev). Više od tri četvrtine oboljelih imalo je znakove zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava (sistolicka, ali i diastolicka disfunkcija, hipotenzija...). Više od polovine bolesnika je imalo i limfadenitis, konjunktivitis i osip. Manji dio oboljelih je imao respiratorne simptome, odnosno neurološke manifestacije bolesti (tablica 2).

Rasprava

Udio djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom liječene u Klinici za dječje bolesti KBC Split tijekom 2020. i 2021. godine bio je nešto manji od 2% svih bolesnika liječenih u promatranom razdoblju. Riječ je bila uglavnom o djeci s blažom kliničkom slikom, što odgovara iskustvima i u drugim sredinama diljem svijeta, iako i djeca mogu razviti i vrlo teške kliničke slike COVID-19 bolesti, koja može završiti i smrtnim ishodom.⁶⁻¹¹ U prilog činjenici kako se u najvećoj mjeri radilo o djeci s blažom kliničkom slikom COVID-19 bolesti govori i podatak da je oko 60% djece imalo blagu kliničku sliku koja inače ne bi zahtijevala bolničko liječenje ili su čak bili bez simptoma, uz pozitivan nalaz testa na SARS – CoV – 2 virus, ali su bili hospitalizirani zbog drugih bolesti. Ipak i u našoj populaciji smo imali petero djece (8,47%) koja su zbog težine svoje bolesti zahtijevala

mjere intenzivnog liječenja. Također su 2 djeteta s pozitivnim SARS – CoV – 2 nalazom preminula. Potrebno je napomenuti kako se u oba slučaja radilo o djeci s teškim komorbiditetima i dugogodišnjim kroničnim bolestima, s iznenadnim incidentima koji su se dogodili kod kuće, u oba slučaja bez uvjerljivih znakova COVID-19 bolesti. Oba djeteta su reanimirana već prije dolaska u našu bolnicu te je upitno postoji li uzročna – posljedična veza između infekcije SARS – CoV – 2 virusom, na koji su oba djeteta imala pozitivan PCR test i samog događaja i smrtnog ishoda.

Najveći broj djece hospitalizirane zbog COVID-19 bolesti je bio dojenačke dobi, a potom su slijedila djeca predškolske dobi, što se može protumačiti oprezom liječnika koji odlučuju o bolničkom liječenju djece kod mlađe i osjetljivije populacije, a slično se može vidjeti i u iskustvima drugih centara u inozemstvu.⁷

U populaciji djece liječene od MIS-C-a, imamo ravnomjerniju zastupljenost djece svih dobnih skupina u odnosu na skupinu djece liječene zbog COVID-19 bolesti, iako i tu dominiraju mlađe dobne skupine. Stoga niti ne iznenađuje podatak da su djeca liječena zbog MIS-C-a u prosjeku bila dvostruko starija od one liječene zbog COVID-a.

Najveći broj djece hospitalizirane zbog COVID-19 bolesti imali smo u kasnu jesen i zimu 2020. na 2021., sve do kasnog proljeća te opet u jesen 2021., što je ujedno odgovaralo kretanjima broja inficiranih u općoj populaciji i vjerno ocrtavalo drugi, treći i četvrti val pandemije u Hrvatskoj. S određenim vremenskim odmakom od nekoliko tjedana zakašnjenja bilježi se i porast hospitalizacija djece s MIS-C-om, što je posljedica same prirode bolesti, koja se javlja nekoliko tjedana nakon infekcije SARS – CoV – 2 virusom.

U uzorku djece liječene u našoj Klinici zbog COVID-19 bolesti, kao i zbog MIS-C-a dominiraju bolesnici muškog spola u približnom omjeru 3:2 kod COVID-a, odnosno 2:1 kod MIS-C-a. Poznato je da je i u općoj populaciji veća sklonost za razvoj teške kliničke slike bolesti kod muškaraca, a što se tumači facilitacijskim utjecajem androgena na transmembranske proteine koje šiljak protein SARS – CoV – 2 virusa koristi za ulazak u stanicu.¹²

O razlici u težini kliničke slike djece s MIS-C-om i one s COVID-19 bolesti svjedoči podatak da je više od pola djece s MIS-C-om zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja, za razliku od manje od 10% oboljelih od COVID-a te je samo liječenje u bolnici u prosjeku trajalo dvostruko duže. I dok se broj djece s COVID-19 bolesti koja su zahtijevala mjere intenzivnog liječenja podudara sa sličnim podacima u literaturi, broj djece s MIS-C-om koja su bila liječena u jedinici intenzivnog liječenja djece je gotovo dvostruko viši od onog zabilježenog u velikim studijama.¹³ To se jednim dijelom može objasniti činjenicom kako je KBC Split jedina tercijarna ustanova na području Dalmacije kojoj gravitiraju

najteži bolesnici s područja ne samo Splitsko – dalmatinske, nego i Šibensko – kninske, Zadarske i Dubrovačko – neretvanske županije. Djeca koja su zahtijevala mjere intenzivnog liječenja iz tih županija su upućivana u našu Kliniku. Pored toga, susret s novom, još nedovoljno poznatom bolesti koja može imati teški tijek i završiti smrtnim ishodom je zasigurno i nas potaknuo da budemo oprezniji i malo olabavimo kriterije za prijem djece u jedinicu intenzivnog liječenja.

Djeca s COVID-19 bolesti su u najvećoj mjeri bila liječena simptomatskim i potpornim mjerama, što je u skladu s preporukama i iskustvima iz drugih centara.⁶ Ipak, polovica oboljelih je bila liječena antibiotikom, bilo iz razloga što su imali upalu pluća ili neku drugu dodatnu infekciju (upala uha, upala mokraćnih putova i sl.) ili su pak kod same hospitalizacije, na temelju inicijalne dijagnostičke obrade i kliničke slike, a prije nego što je bio izrađen test na SARS – CoV – 2 virus, započeli liječenje antibiotikom. Oko četvrtina djece je zahtijevala liječenje glukokortikoidima, a radilo se o djeci s težom kliničkom slikom bolesti.

Kada su u pitanju djeca s MIS-C-om, ona su sukladno smjernicama liječena s kombinacijom intravenskih imunoglobulina, glukokortikoida i acetilsalicilne kiseline, uz simptomatsku i potpurnu terapiju.⁵ Zbog sličnosti kliničke slike s teškim bakterijskim infekcijama (sepsa, toksični šok sindrom), gotovo sva djeca su barem u početnoj fazi liječenja liječena i antibioticima. Kod manjeg broja djece bile su potrebne i mjere intenzivnog liječenja i primjena inotropnih lijekova, kao i antikoagulantna profilaksa niskomolekularnim heparinom.

U kliničkoj slici djece oboljele od MIS-C-a su dominirali simptomi od strane probavnog, kardiovaskularnog sustava, kao i promjene u krvnoj slici te osip, konjunktivitis i limfadenopatija, što odgovara iskustvima iz literature.^{8,14,15}

Zaključak

Dvogodišnja iskustva Klinike za dječje bolesti KBC Split u liječenje djece s COVID-19 bolesti i MIS-C-om se u najvećoj mjeri podudaraju s onima zabilježenima u literaturi. COVID-19 kod djece je najčešće blaga bolest s povoljnim ishodom, dok je s druge strane multisistemski upalni sindrom teža bolest sa značajnim rizikom razvoja teške kliničke slike, potrebe za intenzivnim liječenjem, pa i potencijalno smrtnog ishoda.

LITERATURA

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. Jan 2020 (pristupljeno 2022 Feb 13). Dostupno na <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>.
2. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1225–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178769; PMCID: PMC7102589.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja. Mar 2020 (pristupljeno 2022 Feb 10). Dostupno na <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/>
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 Mar 2020. (pristupljeno 2022 Jan 15). Dostupno na <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i sur.. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1791–1805. doi: 10.1002/art.41454. Epub 2020 Oct 3. PMID: 32705809; PMCID: PMC7405113.
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32202343; PMCID: PMC7228328.
7. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N i sur. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Jan 22;39(4):667–677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
8. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32725955.
9. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB i sur. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2469–2479. doi: 10.1093/cid/ciaa556. PMID: 32392337; PMCID: PMC7239259.
10. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):1892–1899. doi: 10.1002/ppul.24885. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32492251; PMCID: PMC7300659.
11. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Feb 2022 (pristupljeno 2022 Feb 13). Dostupno na <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
12. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021 Jan;71(1):3–8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570
13. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Feb 16;106(5):440–8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385. Epub ahead of print. PMID: 33593743; PMCID: PMC8070630.
14. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J i sur.. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
15. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.