

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH COVID-19

### KLINIČKE KARAKTERISTIKE KOVID-19 KOD DECE

Andreja Prijic<sup>1,2</sup>, Nataša Maksimovic<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** draca.prijic@gmail.com

#### Abstract

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which was registered in December 2019 in China. In February 2020, the World Health Organization declared the SARS-CoV-2 pandemic. The first pediatric patient in Serbia with COVID-19 was registered on March 23, 2020, in the 13<sup>th</sup> week since the start of the pandemic. This disease, three years after the appearance of the first cases, continues to be a global public health challenge. Children get sick with COVID-19 less often than adults. They are mostly infected by droplets in the household from family members, and they have a milder clinical picture and a better prognosis of the disease. The most common symptoms and signs of COVID-19 in children are fever, cough, tachycardia and malaise. In the first waves of the pandemic, about a quarter to a third of the patients had pneumonia. The indiscriminate use of antibiotics in the treatment of sick children was one of the main problems during the pandemic. Considering that the COVID-19 infection was a threat of global proportions, in addition to the impact on health condition, the deterioration of the quality of life of children was also registered.

#### Keywords:

COVID-19,  
SARS-CoV-2,  
coronavirus,  
clinical presentation,  
antibiotic treatment

## Sažetak

Bolest covid-19 je uzrokovana virusom ozbiljnog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2) i registrovana je u decembru 2019. godine u Kini. Svetska zdravstvena organizacija je februara 2020. godine proglasila pandemiju SARS-CoV-2. Prvi pedijatrijski bolesnik u Srbiji sa covid-19 registrovan je 23. marta 2020. godine, u 13. nedelji od početka pandemije. Ova bolest, nakon tri godine od pojave prvih slučajeva, nastavlja da bude globalni javnozdravstveni izazov. Deca obolevaju ređe od odraslih, uglavnom se inficiraju kapljičnim putem u domaćinstvu od članova porodice, imaju blažu kliničku sliku i bolju prognozu bolesti. Najčešći simptomi i znakovi covid-19 kod dece su povišena telesna temperatura, kašalj, tahikardija i malaksalost. Zapaljenje pluća u prvim talasima pandemije imala je oko jedna četvrtina, najviše jedna trećina obolelih. Neselektivna upotreba antibiotika u lečenju obolele dece predstavljala je jedan od glavnih problema tokom pandemije. S obzirom na to da je covid-19 infekcija predstavljala pretnju svetskih razmera, pored uticaja na zdravstveno stanje, registrovano je i pogoršanje kvaliteta života dece.

### Ključne reči:

covid-19,  
SARS-CoV-2,  
koronavirus,  
klinička slika,  
antibiotici

## Uvod

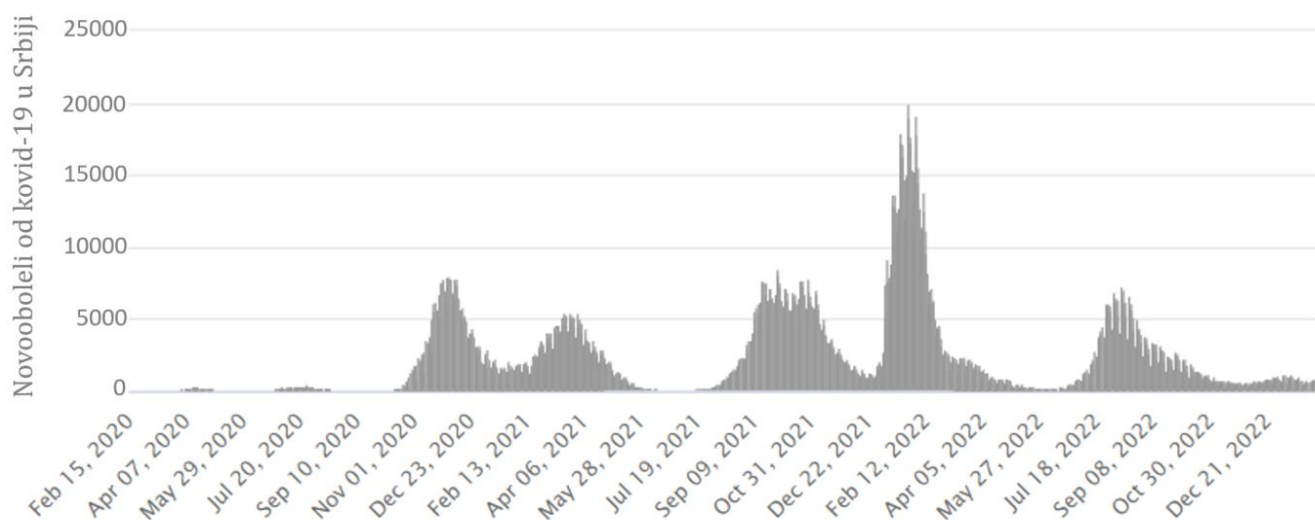
Bolest covid-19 je uzrokovana virusom ozbiljnog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2). Februara 2020. godine Svetska zdravstvena organizacija je proglasila pandemiju oboljenja covid-19, što je predstavljalo izazov za savremenu medicinu s obzirom na to da se radilo o novoj bolesti koja je postala pretnja od međunarodnog značaja. Pandemija je uzrokovala zdravstvenu krizu širom sveta, sa razornim posledicama po ljude, sociopsihološke odnose u društvu i globalnu ekonomiju (1). Kovid-19 je visokokontagiozna virusna infekcija i smatra se da je SARS-CoV-2 „patogen koji se javlja jednom u veku”, imajući u vidu relativno malu smrtnost i veliku kontagioznost. Naime, smrtnosti od kovid-19 je < 1%, što je manje od smrtnosti izazvane „klasičnim” gripom. Poređenja radi, smrtnost tokom pandemije gripa iz 1857. godine je bila 0,6%, a tokom pandemije španskog gripa iz 1918. godine 2% (ukupno 50 miliona ljudi širom sveta). Do 31. maja 2022. godine, bilo je 6,9 miliona prijavljenih smrtnih slučajeva vezanih za covid-19. Stvarna smrtnost od covid-19 infekcije, međutim, i dalje nije predvidiva u potpunosti.

Deca obolevaju ređe od odraslih (obuhvataju 1 - 5%

obolelih), uglavnom se inficiraju kapljičnim putem u domaćinstvu od članova porodice, imaju blažu kliničku sliku i bolju prognozu bolesti (2, 3). Do sada je pokazano da 78,3% mlađe dece i 23,8% adolescenata dobije infekciju od članova porodice (4). Broj hospitalizovane dece je proporcionalno bio značajno manji u odnosu na broj hospitalizovanih odraslih osoba u našoj zemlji.

## Epidemija kovid-19 u Srbiji

Prvi bolesnik sa kovidom-19 u Srbiji registrovan je 6. marta 2020. godine. Nakon porasta broja novoidentifikovanih slučajeva, 15. marta 2020. godine uvedeno je vanredno stanje i karantin u celoj zemlji, sa ciljem sprečavanja širenja infekcije, tokom kojeg su sve škole, vrtići, univerziteti i studentski domovi bili zatvoreni. Tokom narednih nekoliko dana uveden je policijski čas, osobama starijim od 65 godina zabranjeno je da napuštaju domove, zatvoreni su barovi i tržni centri, javni prevoz je obustavljen, a dozvoljeno je okupljanje najviše dve osobe. Od 6. maja 2020. godine ukinut je policijski čas, a od 1. juna dozvoljena su masovnija okupljanja, pri čemu su na snazi ostale mere socijalnog distanciranja i nošenja maski i rukavica.



**Grafikon 1.** Broj novoobolelih od kovid-19 u Srbiji tokom 2020 - 2022. godine (preuzeto sa: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/serbia>).

Tokom navedenog perioda (prvi talas pandemije) svi bolesnici sa potvrđenim kovidom-19 bili su hospitalizovani, što je omogućeno prenamenom bolnica širom Srbije u bolnice za lečenje pacijenata sa kovidom-19 (kovid bolnice). Tokom epidemije u našoj zemlji, Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničko-bolničkog centra „Dr D. Mišović - Dedinje“ odlukom Ministarstva zdravlja postala je referentna republička ustanova za obolele od kovi-19 u pedijatrijskom uzrastu. Za vreme prvog talasa pandemije (od 6. marta do 1. juna) u Srbiji je registrovano oko 1000 smrtnih ishoda vezanih za kovid-19. Navedene mere su doprinele sprečavanju širenja infekcije i izvesnom smanjenju broja novoobolelih. U narednom periodu, međutim, registrovan je značajno veći broj obolelih od kovi-19 (**grafikon 1**). Paunić i saradnici su istraživali dinamiku epidemije kovi-19 među studentima Univerziteta u Beogradu od juna 2020. do marta 2022. godine (5). Epidemijski talasi među studentima odgovarali su onima koji su registrovani u opštoj populaciji, s tim da je pokazano da kovid-19 među njima ima tendenciju javljanja 1 - 2 nedelje pre nego u opštoj populaciji.

## Patofiziološke karakteristike kovi-19

Po ulasku u organizam domaćina virusi prolaze kroz pet različitih faza (vezivanje, penetracija, biosinteza, sazrevanje i oslobađanje u domaćinu). Strukturna i funkcionalna analiza pokazala je da receptor za SARS-CoV-2 predstavlja enzim koji konvertuje angiotenzin-2 (ACE-2) (6). Ekspresija ACE-2 enzima je visoka u plućima, endotelu krvnih sudova, srcu, tankom crevu, bubrežima i mokraćnoj bešici (6). Jednom kada se virusi vežu za receptore domaćina (vezivanje), oni ulaze u ćelije putem endocitoze ili fuzije membrane (penetracija), a potom se virusni sadržaj oslobađa unutar ćelija. Virusna RNK ulazi u jedro i vrši se replikacija sa proizvodnjom virusnih proteina (biosinteza). Nakon toga dolazi do nekontrolisane replikacije sa pravljenjem novih virusnih čestica (sazrevanje) i oslobađanjem u domaćinu (7).

Deca i osobe ženskog pola imaju blažu kliničku sliku, što se povezuje sa nižom ekspresijom ACE-2 (6). Drugo objašnjenje za blago kliničko ispoljavanje kod dece je povezano sa prevagom CD4+ posredovanim odgovorom pomoćnih T2 ćelija (Th2) u odnosu na Th1 odgovor u pedijatrijskoj populaciji, kao i većim nivoom antitela usled aktivacije imunskog sistema prethodnim virusnim infekcijama (respiratorni sincicijalni virus) (8-10). Istovremeno prisustvo većeg broja virusa u mukozi disajnih puteva, koji deluju kompetitivno sa SARS-CoV-2, kao i manja izloženost virusu, predstavlja treće objašnjenje za blagu kliničku sliku kod dece (11).

## Klinička slika

Težina kliničke slike kod dece sa infekcijom SARS-CoV-2 virusom i razvojem bolesti kovid-19 predstavlja temu brojnih razmatranja (12-14). Faktori rizika za nastanak umereno teških i teških oblika bolesti još uvek,

međutim, nisu jasno definisani. Deca imaju blažu kliničku sliku i bolju prognozu bolesti (2, 3, 9, 14). Bolest ima tri faze: prvo se javljaju opšti simptomi i znaci virusne infekcije, zatim dolazi do zahvatanja plućnog parenhima, a potom hiperinflamacije (15).

Deca sa kovidom-19 uglavnom imaju blagu respiratornu infekciju. Bolest s vremenom, međutim, može da progredira do pojave intersticijalne pneumonije (13). Asimptomatsko ispoljavanje i pojava blagih simptoma infekcije gornjih respiratornih puteva prisutni su kod 56% obolele dece sa kovidom-19, dok se umereno teška i teška klinička slika sa registrovanom pneumonijom javljaju kod 44% obolelih (16). U studiji rađenoj na 1117 pacijenata pedijatrijskog uzrasta infekcija je podeljena na osnovu težine kliničke slike. Asimptomatskih bolesnika je bilo 159 (14,2%), blago ispoljavanje 406 (36,3%), umereno teško 514 (46,0%), teško 25 (2,1%), a 13 (1,2%) kritično ispoljavanje. Osmoro dece je podvrgnuto invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, a kod jednog prevremeno rođenog novorođenčeta, koje je imalo respiratorni distres, primenjena je neinvazivna mehanička ventilacija (17). Kineska studija na uzorku od 2135 pacijenata pokazuje da su asimptomatski slučajevi kovi-19 zastupljeni sa 4,4%, blage simptome imalo je 51% ispitanika, umerenu infekciju 38,7%, tešku infekciju 5,2%, a kritičnu infekciju sa akutnom respiratornom slabošću 0,6% ispitanika (12). Težak oblik kovi-19 kod dece se javlja u izvesnoj meri različito u zavisnosti od uzrasta: 10,6% (uzrast < 1 godine), 7,3% (uzrast 1 - 5 godina), 4,2% (uzrast 6 - 10 godina) i 3,0% (uzrast > 16 godina) (12).

Najčešći simptomi i znakovi kovi-19 kod dece su povišena telesna temperatura (38 - 81%), kašalj (38 - 59%), tahikardija (29%), umor (5 - 39%), nazalne tegobe (11%), gastrointestinalni simptomi kao što su dijareja, mučnina i povraćanje (7 - 8%), te otežano disanje (3 - 4%). Trajanje febrilnosti kod dece u proseku iznosi tri dana, a kod odraslih deset dana (18). Zapaljenje pluća u prvim talasima pandemije imala je oko jedna četvrtina, najviše jedna trećina obolelih. Među najčešćim kliničkim znacima na prijemu registruju se faringealni eritem (21%), tahikardija (19%) i tahipneja (13%) (13, 17, 19-21). Pojedini pedijatrijski pacijenti sa kovidom-19 imali su glavobolju, mialgiju, artralgiiju i gubitak čula mirisa i ukusa (22). Studija iz Velike Britanije kod dece sa kovidom-19 u vanbolničkim uslovima pokazuje da su umor, glavobolja i anosmija najčešći simptomi (23). Klinička slika kovi-19 pneumonije manifestuje se otežanim disanjem, gubitkom apetita, vrtoglavicom, bolom/pritiskom u grudima i povišenom telesnom temperaturom preko 38°C. Kod dece su primećene razlike u simptomima između infekcije alfa i delta varijantom SARS-CoV-2, pri čemu je delta varijanta virusa povezana sa dužim i intenzivnijim simptomima u odnosu na alfa varijantu (24).

Osobe sa komorbiditetima, kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hronične respiratorne bolesti i karcinom imaju težu formu bolesti (22). Težak oblik koronavirusnih infekcija se povezuje i sa imunodeficiencijom (25). Najnoviji podaci pokazuju da alergijska astma

ne predstavlja faktor rizika za težak oblik kovida-19, dok osobe koje boluju od nealergijske astme imaju povećani rizik od teškog oblika infekcije SARS-CoV-2 (26). Od 127 hospitalizovane dece u KBC „Dr D. Mišović - Dedinje“ tokom prvog talasa pandemije u Srbiji, četvero je imalo aktuelni komorbiditet, tj. pridruženu bolest (mišićnu slabost kao posledicu *Guillain-Barré* sindroma, tumor mozga, loše kontrolisani dijabetes melitus i policističnu bolest bubrega) i svi su imali zapaljenje pluća (27). Jedina dva pacijenta koja su imala potrebu za primenom dodatnog kiseonika imala su aktuelni komorbiditet. Dete sa mišićnom slabošću kao posledicom varijante Gijen-Bareovog (*Guillain-Barré*) sindroma bilo je jedini pacijent kod kojeg je primenjivana mehanička ventilacija (27). Međutim, prognoza kovida-19 kod dece je uglavnom dobra, sa velikim izgledima za oporavak (17).

## Dijagnoza

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

### Prisustvo virusa

RNK genom SARS-CoV-2 može se otkriti testovima reverzne transkripcije - kvantitativne polimerazne lančane reakcije (PCR), a prisustvo virusnih proteina otkriva se antigenskim testovima. Ove analize zahtevaju da uzorak ima dovoljan broj kopija virusnog genoma ili virusnih proteina koji se mogu detektovati. Osetljivost testa za otkrivanje SARS-CoV-2 zavisi od vremena i mesta uzorkovanja, kao i od tehničkih karakteristika testa. Tokom ranog stadijuma infekcije potrebno je uzeti duboki nazofaringealni bris. Drugi testovi su manje invazivni, a podrazumevaju oralne i nazalne briseve ili analizu pljuvačke. Konačna dijagnoza kovida-19 zahteva pozitivan rezultat PCR testa (15).

### Krvna slika

Osobe obolele od kovida-19 imaju normalan ili snižen broj leukocita. Naime, analiza iz 29 studija je pokazala da je broj belih krvnih zrnaca (leukocita) kod 76% pacijenata u granicama normale, kod 7% povišen, a kod 17% smanjen. Studija sa 34 dece je pokazala normalan broj belih krvnih zrnaca kod 83% ispitanika (28). Zeng (*Zheng*) i saradnici su pokazali da je kod dece sa kovidom-19 medijana vrednosti leukocita  $6,2 \times 10^9/L$  (IQR: 4,30 - 9,85) (29).

Prethodne studije su pokazale smanjenje broja neutrofila i povećan broj limfocita kod izvesnog broja bolesnika sa kovidom-19, što je očekivano kod virusnih infekcija (30,31). Na osnovu meta-analize i sistematskog pregleda literature u 20 studija koje su obuhvatile 610 pedijatrijskih pacijenata sa blagim simptomima kovida-19, uočene su smanjene vrednosti neutrofilnih granulocita kod 38% ispitanika (32). Broj limfocita kod obolelih od kovida-19 je detaljno prikazan u nekoliko studija (oko 1500 pacijenata). Normalan broj limfocita je registrovan kod 70% pacijenata, povišen kod 12%, a smanjen kod 13 - 19% obolelih (17). Zeng i saradnici su pokazali da je

medijana broja limfocita  $2,19 \times 10^9/L$  (IQR: 1,15 - 3,31) (29). Za razliku od dece, 80% odraslih ima limfopeniju koja predstavlja prediktor lošije prognoze (17).

Broj trombocita je opisan u nekoliko studija. Normalan broj trombocita kod dece sa kovidom-19 se registruje kod 78% bolesnika, smanjen kod 3%, a povišen kod 9% obolelih (17).

Parametri zapaljenja, C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin, uglavnom imaju normalne vrednosti kod dece sa kovidom-19 (12,30). Nivo CRP-a u krvi kod obolelih je bio povišen u oko 20% slučajeva. Deca imaju širok raspon vrednosti CRP-a, a koncentracija se povećava sa godinama starosti. Prosečne vrednosti CRP-a su iznosile 0,8 - 16,2 mg/L (17,29,33). Džihao (*Jiehao*) i saradnici su prijavili srednju vrednost nivoa prokalcitonina od 0,07 ng/dL (17,33). Primećena je i ubrzana sedimentacija eritrocita, kao i povišena koncentracija D-dimera u krvi kod bolesnika sa teškim oblikom bolesti (34,35). Povišene koncentracije citokina i hemokina u krvi primećene su kod pojedinih pacijenata sa kovidom-19 (IL-1b, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF2, GCSE, GMCSE, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1b, MIP PDGFB, TNF- $\alpha$  i VEGFA). Vrednosti proinflamatornih citokina (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSE, IP-10, MCP-1, MIP-1a i TNF- $\alpha$ ) parametri su težine oboljenja (34). Povišene vrednosti CRP-a i prokalcitonina ukazuju na mogućnost sekundarne bakterijske infekcije, dok vrednosti leukocita nisu pouzdan pokazatelj težine bolesti kod dece. Zbog toga se savetuje praćenje CRP-a i prokalcitonina, kao bitnih indikatora, u cilju procene toka bolesti kod dece obolele od kovida-19.

### Enzimi jetre

Povišene vrednosti jetrinih enzima (LDH, AST, ALT) opisane su kod oko 20% pedijatrijskih bolesnika sa kovidom-19 i predstavljaju parametar težine oboljenja (35). Prethodno objavljene studije kod 35 pacijenata pokazale su da je srednja vrednost alanin aminotransferaze (ALT) iznosila 12 - 18,5 IU/L, a vrednost aspartat aminotransferaze (AST) 27,7 IU/L (17,29,33).

### Radiografija

Radiografija grudnog koša je primarna dijagnostička metoda za dijagnozu SARS-CoV-2 pneumonije, kliničko praćenje i procenu komplikacija. Radiografski snimak grudnog koša ima nisku osetljivost u pogledu registrovanja plućnih infiltrata u početnim fazama infekcije i u blagim oblicima bolesti. Validnost radiografije pluća zavisi od zahvaćenosti plućnog parenhima (36). Široka dostupnost radiografije, međutim, čini ovu metodu vrednom u praćenju bolesnika sa kovidom-19 (15). Osnovnu ulogu radiografije grudnog koša predstavlja praćenje toka plućnih promena kod adultnih i pedijatrijskih pacijenata sa teškim oboljenjem, uključujući one koji su primljeni u odeljenje intenzivne nege. Studija koja je uključivala 64 pacijenta sa dijagnozom SARS-CoV-2 pokazala je da su radiografski potvrđene konsolidacije bazalnih delova plućnog parenhima najčešći registrovani nalaz (**slika 1**)

(15). Većina dece nema zapaljenje pluća (37), a kod dece sa abnormalnostima na radiografskom snimku najčešće su uočavane jednostrane promene i opaciteti „mlečnog stakla“ (38). Kod težeg oblika upale pluća registruje se zahvatanje donjih plućnih polja i perifernih delova pluća (36,39). Kohortna studija (40) je pokazala osetljivost radiografskog snimka od 69%. Lomoro i saradnici (41) su uočili validnost radiografije od 84% (36), a serija slučajeva (n = 19) pokazala je senzitivnost od 50% i specifičnost od 33%.



**Slika 1.** Radiografija pluća kod deteta sa kovidom-19; registruju se bilateralne promene donjih partija plućnog parenhima, prvenstveno u vidu konsolidacija, a u manjem stepenu su prisutni opaciteti tipa „mlečnog stakla“ (preuzeto sa: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/how-lung-disorders-like-covid-19-affect-children.html>).

### Kompjuterizovana tomografija (CT)

Najvalidniji dijagnostički uvid pomoću CT grudnog koša se dobija od 10. do 12. dana bolesti. Karakterističan nalaz predstavlja multifokalna konsolidacija izgleda mlečnog stakla, promenljive ekstenzije i morfologije, sa perifernom/subpleuralnom distribucijom. Prva dva dana od pojave simptoma bolesti CT nalaz je normalan u više od 50% slučajeva, zbog čega se savetuje da se ovaj pregled radi u drugoj nedelji bolesti (15). Tokom rane faze bolesti (prva nedelja) zamućenja nalik mlečnom staklu postaju vidljiva, sa ili bez vaskularne dilatacije. Brza progresija ovih zamućenja/konsolidacija govori u prilog progresiji bolesti i lošoj prognozi (15). Tokom 2 do 3 nedelje od početka bolesti mogu se videti znaci organizovane pneumonije (linearna/zakrivljena područja konsolidacije, perilobularni znak i obrnuti halo znak), koji predstavljaju parametar napredovanja oboljenja. Ako bolest regredira dolazi do smanjenja zamućenja alveola i počinju da se pojavljuju subpleuralne linije na CT pregledu grudnog koša (15). Dugoročni klinički tok je nepoznat, ali se očekuje da

će se kod nekih pacijenata sa teškom pneumonijom razviti fibroza (kao što je slučaj u pneumonijama uzrokovanim SARS-om 2013. godine). Limfadenomegalija, lobarna ili segmentna pneumonija, zone nekroze sa kavitacijama, kao i pleuralni izliv ukazuju na bakterijsku superinfekciju (15). Kompjuterizovana tomografija je korisna i za procenu plućne tromboembolije, čija je incidencija veća kod pacijenata sa težom kliničkom slikom (15). U meta-analizi koju su sprovedli Kim i saradnici osetljivost CT je bila veća od 90%, ali je specifičnost bila niska, sa visokom stopom lažno pozitivnih nalaza, što je dovelo do zaključka da ovu tehniku ne bi trebalo koristiti kao skrining.

### Pozitronska emisiona tomografija (PET)

Kombinovana pozitronska emisiona tomografija i kompjuterska tomografija (PET-CT) korisna je za procenu zahvaćenosti pluća, lokalizaciju promena, procenu odgovora na lečenje i praćenje kliničkog toka bolesti (15). Iako PET snimanje ne bi trebalo rutinski da se koristi kod pacijenata sa kovid-19 infekcijom, prve objavljene studije ukazuju da podaci dobijeni ovom tehnikom mogu pružiti važne podatke. Ova dijagnostička tehnika može biti od koristi u: (1) dijagnozi kod asimptomatskih pacijenata i pacijenata sa normalnim CT nalazom; (2) praćenju odgovora na lečenje (u kombinaciji sa CT pregledom grudnog koša); (3) prognozi za oporavak od bolesti; (4) proceni sistemske vanplućne zahvaćenosti.

### Lečenje

Terapijska strategija zavisi od stadijuma bolesti. Većina do sada objavljenih studija izučavala je značaj primene imunomodulatornih lekova (kortikosteroidi, imunoglobulini, monoklonska antitela) i antivirusnih lekova (remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, oseltamivir). Do danas se, međutim, nijedan terapijski tretman nije pokazao dovoljno efikasnim protiv kovida-19, tako da se lečenje ovih pacijenata prvenstveno zasniva na simptomatskom tretmanu, uz kontinuirano sprovođenje mera za prevenciju transmisije infekcije (15). Terapijski pristup je od početka pandemije kovid-19 prošao kroz nekoliko modifikacija.

Smatra se da kovid-19 ima tri faze bolesti, u kojima se primenjuje različita terapijska strategija. Prva faza obuhvata period inkubacije i pojavu nespecifičnih tegoba. U ovoj fazi bolesti dolazi do blage respiratorne infekcije i pojave opštih simptoma bolesti (povišena temperatura, malaksalost, neproduktivni kašalj). Cilj lečenja tokom ove faze bolesti je kontrola simptoma infekcije (simptomatska terapija), pre svega antipireticima (15).

Druga faza bolesti je posledica umnožavanja virusa i širenja infekcije na plućni parenhim (virusna pneumonija, sa ili bez hipoksemije). Većina pacijenata u ovoj fazi zahteva hospitalizaciju. Lečenje se sastoji od primene simptomatske terapije i antivirusnih lekova koji su pokazali efikasno dejstvo. Razmatrani su sledeći antivirusni lekovi: lopinavir, ritonavir, oseltamivir i ganciklovir (34). Ispitivani su i lekovi sa potencijalnim antivirusnim dejstvom: nitazoksanid

(lek protiv parazita), nikolosamid (antihelmintik) i hlorkin (antimalarik). Pri tome, antivirusni lekovi za koje je potvrđena efikasnost protiv kovida-19 su: remdesivir, nirmatrelvir, molnupiravir i favipiravir (42-44). Pacijenti u drugom stadijumu bolesti koji nemaju hipoksiju ne bi trebalo da primaju kortikosteroide zbog rizika od bakterijske superinfekcije (45). Međutim, kod pacijenata sa hipoksemijom ili potrebom za neinvazivnom respiratornom podrškom, preporučuje se antiinflamatorno lečenje pomoću kortikosteroida (15,45).

Najteži oblik kovida-19 karakteriše masivan inflamatorni odgovor ili citokinska oluja, koja progredira u akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) i multiorgansku disfunkciju (MOD), kada često sledi letalni ishod. Bolesnici sa ARDS-om imaju tešku respiratornu insuficijenciju koja zahteva respiratornu podršku. Ovi bolesnici često imaju i stanje šoka. Ovaj stadijum se karakteriše povišenim serumskim nivoima markera inflamacije kao što su CRP, prokalcitonin, feritin, D-dimeri, fibrinogen i citokini (IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, TNF- $\alpha$ ). Da bi se smanjili efekti sistemske inflamacije i rizik od multiorganske insuficijencije, kod pacijenata u ovoj fazi preporučuju se primena imunomodulatorne terapije: visoke doze kortikosteroida, tocilizumab (inhibitor IL-6), anakinra (antagonist receptora za IL-1), intravenski imunoglobulini, monoklonska antitela (46,47). Prognoza kod pacijenata u ovoj fazi nije optimistična (15).

Najčešće korišćeni lekovi kod dece sa kovidom-19 su antibiotici (48). Tokom prvog talasa pandemije, u proleće 2020. godine, smatralo se da azitromicin može biti koristan u lečenju kovida-19. Ovaj antibiotik, pored antimikrobnog, ima imunomodulatorno dejstvo i inhibira sintezu proteina, pa se pretpostavljalo da može da utiče na smanjenje zapaljenja i replikaciju virusa (23). Istraživanja su, međutim, pokazala da primena azitromicina u lečenju kovida-19 nije opravdana (49-51). Kritička analiza tokom prvog talasa pandemije kovida-19 pokazala je da su u ovom periodu širom sveta antibiotici često korišćeni bez jasnih i preciznih dokaza za njihovu upotrebu, što pre svega podrazumeva bakterijske superinfekcije (pneumonije), čija učestalost je procenjena na 8,6% (52-55). Gledajući na ovo pitanje iz globalne perspektive, malo je pacijenata sa kovidom-19 koji zaista zahtevaju lečenje antibiotikom (56). Kod 30% obolelih upotreba parenteralne antibiotske terapije bila je neadekvatna (57). Ovo je pokrenulo brojna pitanja u vezi sa pojavom antimikrobne rezistencije (21,58) koja ima široke implikacije na zdravlje stanovništva (48). Da bi se ovo sprečilo, tokom pandemije su problemi sa prekomernom upotrebom antibiotika priznati i revidirani (48). Tako su, pažljivim ispitivanjem značaja antibiotika u ranim fazama pandemije, razvijeni prilagođeni algoritmi za bolničko lečenje i zbrinjavanje na primarnom nivou kod pacijenata sa kovidom-19 (59).

Na početku pandemije su se, zbog nepostojanja specifičnih protokola i neizvesnosti oko novoidentifikovanog virusa, antibiotici davali prekomerno. Prema preglednom radu Vanga i saradnika (60), antibiotici su korišćeni u različitim okolnostima za lečenje kovida-19 kod dece, bez

obzira što je u pitanju virusna infekcija. Kod ove dece je opseg upotrebe antibiotika varirao od 19,4% do 100% (21,61), što znači da su brojni antibiotici bili zloupotrebjeni i stoga su ubrzali porast antibiotske rezistencije. Na osnovu podataka iz literature i prethodnog empirijskog iskustva pedijatarata tokom pandemije gripa izazvanog H1N1 virusom, tokom prvog talasa pandemije (kada nisu bili dostupni antivirusni lekovi), početni protokol lečenja u našoj zemlji podrazumevao je primenu azitromicina, cefalosporina (ceftriakson), ampicilina/amikacina i hidrosihlorokina kod dece sa lošim opštim stanjem, povišenom telesnom temperaturom, kliničkim i radiografskim nalazom koji je ukazivao na pneumoniju, te povišenim laboratorijskim parametrima zapaljenja. Na početku pandemije kovida-19 ceftriakson i amoksicilin su bili preporučeni od Italijanskog pedijatrijskog društva za decu koja su imala produktivan kašalj i temperaturu, a da pri tome nisu imale druge faktore rizika za teške kliničke oblike bolesti (62). Turski pedijatri su ordinirali azitromicin kod većeg broja starije dece, a ceftriakson kod manjeg broja pacijenata (63). Dodatno, u pojedinim zemljama upotreba antibiotika nije bila striktno regulisana, a ovi lekovi su smatrani sredstvom za lečenje čak i blagih simptoma (64,65). Indikacije, kao što su profilaksa superinfekcija, lečenje atipične pneumonije i antiinflamatorno dejstvo (azitromicin), zahtevaju preciznu identifikaciju u smernicama za primenu antibiotika u lečenju kovida-19 (48).

---

## Musltisistemski inflamatorni sindrom kod dece

---

Multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (MIS-C) predstavlja postinfektivnu komplikaciju SARS-CoV-2 infekcije (66-68). Osnovni patofiziološki mehanizmi MIS-C su odložena imuna reakcija i citokinska oluja, koja se javlja se kod oko 0,05% bolesnika, prosečno 3 - 6 nedelja nakon preležane covid-19 infekcije. Multisistemski inflamatorni sindrom kod dece se karakteriše multiorganskim zahvatanjem. Najčešće kliničke manifestacije MIS-C su febrilnost, opšti simptomi, respiratorne i gastrointestinalne tegobe, kao i znaci slični Kavasakijevom (*Kawasaki*) sindromu. Više od polovine bolesnika ima disfunkciju miokarda, kombinovani kardiogeni i cirkulatorni šok sa značajnom hipotenzijom i potencijalom za akutnu bubrežnu insuficijenciju i edem pluća. Bolesnici sa MIS-C često zahtevaju prijem u odeljenje intenzivne nege. Pored antiinflamatorne i antikoagulantne/antitrombocitne terapije primenjuju se i kardiotonici, uz održavanje adekvatnog bilansa tečnosti u organizmu pomoću optimalnog unosa tečnosti i diuretika.

---

## Zaključak

---

Deca obolevaju od kovida-19 ređe od odraslih i većinom imaju blagu kliničku sliku i dobru prognozu bolesti. Pri tome, oko jedna četvrtina pedijatrijskih bolesnika je tokom prvog talasa pandemije imala zapaljenje pluća.

Teški oblici SARS-CoV-2 infekcije se javljaju uglavnom kod dece sa udruženim komorbiditetima, a najtežu postinfektivnu komplikaciju predstavlja multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C). S obzirom na to da je kovid-19 infekcija predstavljala pretnju svetskih razmera, očekuje se da kolateralni efekti pandemije imaju dugoročne efekte na fizičko i mentalno zdravlje dece.

## Literatura

- Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbol K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022; 400(10359):1224-80.
- Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(12):343-6.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020; 323(14):1335.
- Yoon Y, Kim KR, Park H, Kim S, Kim YJ. Stepwise School Opening and an Impact on the Epidemiology of COVID-19 in the Children. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(46):e414.
- Paunic M, Filipovic S, Nieuwenhuis M, Obradovic M, Gazibara T. The dynamics of the COVID-19 epidemic among students at the University of Belgrade (Serbia), June 2020 - March 2022. *Epidemiol Prev*. 2022; 46(4):278-80.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020; 215:108427.
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(10):615-32.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483):1260-3.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6):1088-95.
- Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8(+) T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016; 54(6):822-30.
- Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(52):27142-50.
- Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020; 23(4):268-71.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
- Moazzam Z, Salim A, Ashraf A, Jehan F, Arshad M. Intussusception in an infant as a manifestation of COVID-19. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2020; 59:101533.
- Landete P, Quezada Loaiza CA, Aldave-Orzaiz B, Muniz SH, Maldonado A, Zamora E, et al. Clinical features and radiological manifestations of COVID-19 disease. *World J Radiol*. 2020; 12(11):247-60.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702.
- de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandao MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(8):1892-9.
- Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*. 2020; 87(7):537-46.
- Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2020; 61(3):E304-E12.
- Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021; 39(4):667-77.
- Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57(4):106324.
- Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(1):44-53.
- Schwartz RA, Suskind RM. Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4):e13785.
- Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 510:475-82.
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8(1):21-8.
- Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(2):327-9.
- Prijić A, Gazibara T, Nikolic D, Ostojic O, Maksimovic N. Critically Severe COVID-19 in a Child with Residual Motor Deficit Due to Guillain-Barre Syndrome. *Klin Padiatr*. 2022; 234(2):123-6.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019; 16(1):69.
- Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020; 40(2):275-80.
- WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
- 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.
- Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020; 81:1-8.
- Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6):1547-51.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109:102433.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(1):292-7.
- Stogiannos N, Fotopoulos D, Woznitza N, Malamateniou C. COVID-19 in the radiology department: What radiographers need to know. *Radiography*. 2020; 26(3):254-63.
- Ilundain Lopez de Munain A, Jimenez Veintemilla C, Herranz Aguirre M, Viguria Sanchez N, Ramos-Lacuey B, Urretavizcaya-Martinez M, et al. Chest radiograph in hospitalized children with COVID-19. A review of findings and indications. *Eur J Radiol Open*. 2021; 8:100337.
- Biko DM, Ramirez-Suarez KI, Barrera CA, Banerjee A, Matsubara D, Kaplan SL, et al. Imaging of children with COVID-19:

- experience from a tertiary children's hospital in the United States. *Pediatr Radiol.* 2021; 51(2):239-47.
39. Kumar J, Meena J, Yadav A, Yadav J. Radiological Findings of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(3):fmaa045.
  40. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiol.* 2020; 296(2):E72-E8.
  41. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, Simonetti I, Borghi C, Fachinetti C, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open.* 2020; 7:100231.
  42. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10:34-48.
  43. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386:1397-408.
  44. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022; 386:509-20.
  45. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(8):693-704.
  46. Mussini C, Cozzi-Lepri A. Another piece in the COVID-19 treatment puzzle. *Lancet.* 2022; 399(10325):609-10.
  47. World-Health-Organization. Therapeutics and COVID-19 Living Guide. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-eng.pdf>.
  48. Prijic A, Gazibara T, Prijic S, Mandic-Rajcevic S, Maksimovic N. Factors Associated with the Antibiotic Treatment of Children Hospitalized for COVID-19 during the Lockdown in Serbia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(23):15590.
  49. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10(10):CD015025.
  50. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fenelon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021; 104:250-4.
  51. Chitungo I, Dzinamarira T, Nyazika TK, Herrera H, Musuka G, Murewanhema G. Inappropriate Antibiotic Use in Zimbabwe in the COVID-19 Era: A Perfect Recipe for Antimicrobial Resistance. *Antibiotics.* 2022; 11(2):244.
  52. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, Vimercati S, Albrecht M, Cattaneo D, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res.* 2021; 164:105403.
  53. Abelenda-Alonso G, Padullas A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(11):1371-2.
  54. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol.* 2021; 12:778386.
  55. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis.* 2021; 113:103-8.
  56. National-Institutes-of-Health. Therapeutic Management of Hospitalized Children with COVID-19. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-children/hospitalized-childrentherapeutic-management>.
  57. Delorme C, Viel-Theriault I, Moradipour T, Le Saux N. Drug use evaluation (DUE) of ceftriaxone: A quality metric in a pediatric hospital. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2020; 5(3):139-44.
  58. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health.* 2021; 14(5):555-60.
  59. Capalbo C, Aceti A, Simmaco M, Bonfini R, Rocco M, Ricci A, et al. The Exponential Phase of the Covid-19 Pandemic in Central Italy: An Integrated Care Pathway. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(11):3792.
  60. Wang J, Tang Y, Ma Y, Zhou Q, Li W, Baskota M, et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med.* 2020; 8(10):619.
  61. Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022; 12:100252.
  62. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Dona D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1):139.
  63. Kepenekli E, Yakut N, Ergenc Z, Aydinler O, Sarinoglu RC, Karahasan A, et al. COVID-19 disease characteristics in different pediatric age groups. *J Infect Dev Ctries.* 2022; 16(1):16-24.
  64. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(4):520-31.
  65. Kalam A, Shano S, Khan MA, Islam A, Warren N, Hassan MM, et al. Understanding the social drivers of antibiotic use during COVID-19 in Bangladesh: Implications for reduction of antimicrobial resistance. *PLoS One.* 2021; 16(12):e0261368.
  66. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):347-58.
  67. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(6):e2116420.
  68. Longbottom K, Whittaker E, Penner J. Clinical features and acute management in children. In: Fabre A, Hurst JR, Ramjug S, editors. *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021. p.144-61.