

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ *COVID-19*

Проф. Др Наташа Максимовић

Универзитет у Београду, Медицински факултет,
Институт за епидемиологију, Београд

Сажетак

COVID-19 представља вирусно обољење које изазива *SARS-CoV-2* и идентификовано је први пут у Вухану, у Кини, децембра 2019. године. Марта 2020. године Светска здравствена организација прогласила је пандемију ове болести. Након првог таласа, током пролећа ове године уследио је мирнији период у већини земаља света и смањивање броја новооболелих. С доласком јесени и хладнијег времена, поново се бележи пораст броја оболелих. До сада је оболело преко 59 милиона људи, а умрло је близу 1,4 милиона људи широм света. До сада објављени подаци показују да је главни пут преношења вируса са инфициране на осетљиву особу преко респираторних капљица и директног или индиректног контакта и да старије особе од 70 година са придруженим коморбидитетима представљају најосетљивију групу. Спречавање излагања вирусу тренутно представља једину стратегију у борби против *COVID-19* јер је вакцина још увек у развоју. Преко 100 вакцина је у клиничкој фази испитивања. Овај прегледни рад приказује најважније епидемиолошке карактеристике *COVID-19*.

Кључне речи: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, коронавирус, вакцина, пандемија, епидемиологија

Увод

Први хумани корона вирус изолован је 1965. године [1]. Од тада, дијагностиковано је више различитих коронавируса од којих неки изазивају лакша обољења слична прехлади, док други могу да изазову високо летална обољења, као што су тешки акутни респираторни синдром (енгл. *Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*), блискоисточни респираторни синдром (енгл. *Middle East*

Respiratory Syndrome – MERS) и обољење изазвано вирусом корона (енгл. *Coronavirus disease – COVID-19*).

Током последњих 20 година забележене су две велике епидемије изазване корона вирусима: *SARS-CoV-1* 2002. године и *MERS-CoV* 2012. године. Крајем децембра 2019. године долази до појаве епидемије непознате акутне респираторне инфекције у Вухану, у Кини. Касније, проузроковач је идентификован као *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* [2]. Како се обољење брзо ширило, Светска здравствена организација (СЗО) је 30. јануара 2020. године прогласила епидемију *SARS-CoV-2* претњом по јавно здравље од међународног значаја [3]. Уложени напори да се сузбије епидемија и спречи глобално ширење нису дали резултате, па је СЗО 11. марта 2020. прогласила пандемију *COVID-19* [3].

Проузроковач

Коронавируси су добили име по свом изгледу налик на круну (лат. *corona* – круна). Представљају фамилију вируса која припада реду *Nidovirales*, којем припадају фамилије *Coronaviridae*, *Arteriviridae* и *Roniviridae* [4]. Корона вируси су РНК вируси који примарно инфицирају птице и сисаре. Подељени су у четири групе, α , β , γ и δ коронавируси [5], од којих α и β инфицирају сисаре, а γ и δ птице [6]. *SARS-CoV-1*, проузроковач *SARS*-а, потиче од слепих мишева у Кини, а *MERS-CoV*, проузроковач *MERS*-а, потиче од камила или слепих мишева на Блиском истоку [7, 8].

Слепи мишеви су животињски резервоари *SARS-CoV-2*, али се вирус може пренети и на мачке, псе и панголине [9], док је прелазни животињски домаћин између слепих мишева и људи још увек непознат [10]. *SARS-CoV-2* се састоји од четири главна структурна протеина, укључујући „*spike*“ (*S*) гликопротеин, мали гликопротеински омотач (*E*), мембрански гликопротеин (*M*) и нуклеокапсидни протеин (*N*) [11]. Главни “кривац” за улазак вируса у људске ћелије, што за последицу има настанак инфекције, је *S* гликопротеин и то везивањем за ангиотензин-конвертујући ензим 2 (*ACE2*) који се налази на ћелијама доњег респираторног тракта [11].

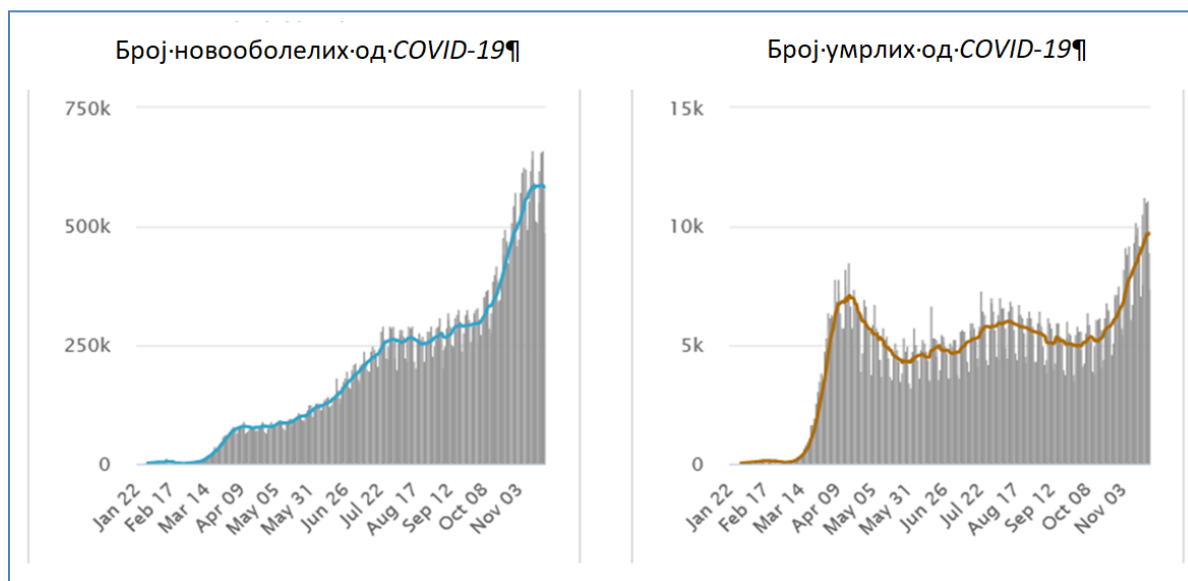
У експерименталним условима, стабилност *SARS-CoV-2* је слична стабилности *SARS-CoV-1*. Такође, показано је да *SARS-CoV-2* може бити вијабилан и инфективан до неколико сати у аеросолу, а чак и до неколико дана на површинама (зависно од инокулума) у лабораторијским условима, али се верује да је у реалним условима овај период знатно краћи [12].

Епидемиолошке карактеристике

Учесталост и распрострањеност COVID-19. Након првих случајева COVID-19 детектованих у Вухану, обољење се веома брзо проширило на остатак света, изузев на Антарктик где нема детектованих случајева болести. До 23. новембра 2020. године, у 218 земаља широм света потврђено је 59.096.542 случајева COVID-19 и 1.395.587 умрлих од COVID-19 [13].

Након иницијалног пораста броја особа новоинфицираних са SARS-CoV-2, почетком априла 2020. године тај број је постао константан, да би се следећи пораст броја новоинфицираних догодио већ почетком јуна и трајао све до августа 2020. године, када се поново бележи стагнирање у броју новоинфицираних (око 250-300 хиљада дневно) [13]. Почетком октобра 2020. године поново долази до промене епидемиолошке ситуације и пораста броја новоинфицираних особа дневно, а последње четири недеље, закључно са 23. новембром 2020. године, било је забележено више случајева COVID-19 него током првих шест месеци од почетка пандемије [13]. На графикону 1 приказан је ток пандемије широм света са бројем новооболелих и умрлих по данима.

Графикон 1. Број новооболелих и умрлих од COVID-19 по данима широм света од почетка пандемије



Извор: worldometers.info/coronavirus/

k – gr. kiló – хиљаду

Државе са највећим бројем потврђених случајева *COVID-19*, стопе инциденције и стопе морталитета на милион становника, на дан 23. новембар 2020. године, приказане су у табели 1.

Табела 1. Државе са највећим бројем потврђених случајева *COVID-19*, стопе инциденције и стопе морталитета, на дан 23. 11. 2020. године

| Држава | Укупан број потврђених случајева <i>COVID-19</i> | Укупан број умрлих од <i>COVID-19</i> | Стопа инциденције на милион | Стопа морталитета на милион | Укупан број тестираних | Укупан број тестираних на милион становника |
|------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|---|
| САД | 12.590.220 | 262 711 | 37949 | 792 | 180,676,491 | 544,584 |
| Индија | 9,140,312 | 133,773 | 6,598 | 97 | 132,582,730 | 95,704 |
| Бразил | 6,071,401 | 169,197 | 28,483 | 794 | 21,900,000 | 102,742 |
| Француска | 2,140,208 | 48,732 | 32,760 | 746 | 19,898,736 | 305,584 |
| Русија | 2,114,502 | 36,540 | 14,487 | 250 | 72,949,596 | 499,794 |
| Шпанија | 1,589,219 | 42,619 | 33,985 | 911 | 20,742,051 | 591,914 |
| Велика Британија | 1,512,045 | 55,024 | 22,227 | 809 | 40,266,183 | 591,914 |
| Италија | 1,408,868 | 49,823 | 23,315 | 825 | 20,388,576 | 337,412 |
| Аргентина | 1,370,366 | 37,002 | 30,211 | 816 | 3,677,688 | 81,079 |

Извор: worldometers.info/coronavirus/

Узраст и пол. Од *COVID-19* могу да оболе сви независно од узраста и од пола. Највећи број оболелих чине одрасле особе средње и старије животне доби, док деца ређе оболевају. Најтеже форме болести бележе се код старих особа. Иако подједнако оболевају особе мушког и женског пола, уочено је да је клиничка слика тежа код мушкараца и да они имају већи ризик умирања од *COVID-19*. Овакве разлике објашњавају се разликама у имунском одговору везаном за пол [14, 15].

Резервоар инфекције и путеви преноса. Присуство *SARS-CoV-2* доказано је у назофарингеалном брису, спутуму, бронхоалвеоларном лаважу, фибробронхоскопској биопсији, столици, очној водици и у крви [16-18]. Досадашња истраживања показују да је главни пут преноса *SARS-CoV-2* са инфициране на осетљиву особу преко респираторних капљица и директног или индиректног контакта [18, 19]. Капљични пут преноса могућ је када се осетљива особа налази на растојању мањем од 1-1,5 м од инфициране особе, када је могуће да мукоза уста и носа или коњуктива буде изложена капљицама у којима се налази вирус [18].

Преношење путем аеросола сматра се мање вероватним, чак и током аеросолизујућих процедура (трахеална интубација, неинвазивна вентилација, итд.) [18, 20]. Пренос вируса могућ је и директним контактом мукозе уста и носа или коњуктиве са контаминираним рукама [18, 20].

Остали путеви преношења, као што су феко-орални, сексуални и вертикална трансмисија са мајке на бебу, нису документовани у литератури [18]. Пренос вируса путем крви и крвних деривата, такође, није доказан [21].

Како је потребан блиски контакт између резервора инфекције и осетљиве особе, пренос се обично одиграва међу члановима породице, рођацима и пријатељима који се нађу у блиском контакту са оболелим. Чланови домаћинства имају око 12% шанси да се заразе [18]. Не треба превидети ни изложеност на радном месту код здравствених радника. Установе за негу старих лица, такође, представљају важно место за трансмисију вируса, с обзиром на карактеристике самих корисника ових установа. Окупљања ради прослава или посла омогућавају блиски контакт, па се све чешће бележе случајеви заразе након окупљања овакве врсте. Важно је напоменути да било која активност која омогућава блиски контакт између људи и која укључује већи број особа, посебно у затвореном простору, представља ризик за преношење *SARS-CoV-2*.

Најважнији преносиоци *SARS-CoV-2* су особе са симптомима болести, али забележен је и пренос током периода инкубације [19]. „Тихим” преносиоцима инфекције *SARS-CoV-2* сматрају се особе са асимптоматском инфекцијом (укључујући и особе у периоду инкубације) и особе са атипичном лакоом клиничком сликом. Тежак облик пнеумоније је могућ и код особа које су се инфицирале вирусом у контакту са асимптоматским носиоцем инфекције *SARS-CoV-2* [22]. Иако је забележен пренос вируса са асимптоматских носилаца инфекције, целокупан допринос укупном преношењу *COVID-19* остаје нејасан [23, 24].

Висока концентрација *SARS-CoV-2* у горњим дисајним путевима, где се одиграва и репликација вируса, чак и код асимптоматских носилаца инфекције, има кључну улогу у олакшаном ширењу вируса, у односу на *SARS-CoV-1* где се репликација вируса одвија у доњим дисајним путевима. Код особе која има симптоме *COVID-19*, највећа количина вируса налази се у фаринксу у току прве недеље од почетка симптома [18, 25, 26]. Једном инфицирана особа остаје заразна око 14 дана, мада су документовани и случајеви где су особе биле заразне и преко 30 дана, а најдужи потврђени период заразности је 63 дана [27, 28]. Основни репродуктивни број (R_0) за *SARS-CoV-2* варира од 2 до 6, што значи да једна инфицирана особа зарази у просеку две до шест особа [29, 30].

Клиничке карактеристике

Период инкубације. Процењено је да је инкубациони период за *COVID-19* између 2 и 14 дана (са медијаном 5-6 дана). Неколико потврђених случајева је имало инкубацију дужу од 14 дана. Особе са инфекцијом *SARS-CoV-2* су најзаразније 24-48 сати пре појаве првих симптома болести [18, 23].

Клиничка слика. Спектар клиничких манифестација инфекције [27, 28] креће се од благих симптома до тешког респираторног обољења. Најчешће клиничке манифестације инфекције су повишена температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), кашаљ, умор, кратак дах, губитак чула укуса и мириса, миалгија, и губитак на тежини [31]. Такође, могу да се јаве и бол у грлу, назална конгестија, главобоља, дијареја, мука и повраћање [18, 28, 31-33]. Пнеумонија представља најчешћу тешку клиничку манифестацију инфекције *SARS-CoV-2*, а најозбиљнију компликацију представља акутни респираторни дистрес синдром (АРДС) који може да настане изненада. Од других компликација описана је аритмија, шок, акутно оштећење миокарда, поремећаји функције бубрега, инсуфицијенција јетре и синдром мултипле органске дисфункције (МОДС) [34, 35].

Код деце су симптоматске инфекције *SARS-CoV-2* ређе, а чак и када се испоље, симптоми су блажи. Асимптоматски случајеви код деце су чести, али тачна учесталост није позната [23, 36] и зато деца представљају значајан резервоар инфекције.

Осетљивост и фактори ризика за теже форме болести. Осетљивост на инфекцију *SARS-CoV-2* је општа. Старији узраст (преко 70 година), мушки пол, присуство коморбидитета (кардиоваскуларне болести, дијабетес, хипертензија, хроничне болести плућа, малигнитети, хроничне болести бубрега, гојазност, итд.) и имунокомпомитованост, повећавају ризик од појаве тежих форми болести [37-42].

Лабораторијски и радиографски налази. Досадашња истраживања указују на велики значај праћења неколико рутинских биохемијских параметара који могу, поред процене тежине болести, указати и на прогресију *COVID-19*, чиме имају истовремено и улогу прогностичких биомаркера.

Најчешће уочене промене код одраслих оболелих особа су лимфопенија и повишен ниво трансминаза, дехидрогеназе и маркера инфламације (Ц реактивни протеин и седиментација еритроцита). Пнеумонија изазвана *SARS-CoV-2* вирусом може се уочити и код асимптоматских носилаца вируса на компјутеризованој томографији грудног коша [34, 43].

Леталитет. Ризик умирања оболелих од *COVID-19* варира у различитим државама, чак и на истом континенту и географском подручју, и креће се од 0,2% у Немачкој, до 7,7% у Италији [44]. Глобално гледајући, леталитет износи 3% [13]. Опоравак од умерено тешких облика болести је око две недеље, а од тежих форми траје од три до шест недеља [29].

Дијагностика

Златни стандард у дијагностици *COVID-19* представља *RT-PCR* (енгл. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) узорака назофарингеалног и/или фарингеалног бриса, спутума и секрета доњих партија респираторног тракта [45, 46]. Тестирање имунског одговора на инфекцију, засновано је на одређивању присуства имуноглобулина М (*IgM*) и имуноглобулина Г (*IgG*), а у серолошким студијама одређују се и имуноглобулин А (*IgA*) и укупна антитела на *SARS-CoV-2* [47]. Серолошки тестови (квантитативни тестови) у детекцији антитела имају више значаја у проналажењу асимптоматских и блажих облика инфекције у популацији. На њиховој примени заснивају се студије колективног имунитета које се спроводе широм света. Најраније током инфекције долази до пораста *IgM* антитела која достижу свој пик у другој и трећој недељи, а након тога почиње да им опада титар, док се, како време одмиче, јављају и *IgG* антитела која могу да буду присутна и преко седам недеља [48]. Брзи имунодијагностички тестови могу само да детектују присуство или одсуство антитела (квалитативни тестови). Потребне су додатне процене да би се тачно одредила поузданост и прецизност ових тестова. Показано је да антитела на *SARS-CoV-2* могу да имају унакрсне реакције са антителима на друге корона вирусе [49].

Дијагноза се може поставити и радиографски (коришћењем компјутеризоване томографије или рендгенографије грудног коша). Типичан налаз је двострано засенчење плућног паренхима налик на млечно стакло (енгл. *ground-glass*) и знаци консолидације [50-53].

Превенција и сузбијање *COVID-19*

Најефикаснија мера примарне превенције заразних болести је имунизација. У недостатку вакцине за *COVID-19*, мере превенције и сузбијања окренуте су, пре свега, ка спречавању преноса *SARS-CoV-2* са особе на особу и ка идентификацији и изолацији инфицираних особа, а све то кроз епидемиолошко истраживање и тестирање, а затим кроз четрнаестодневни карантин инфицираних особа и њихових контаката [18, 54].

У циљу спречавања изложености *SARS-CoV-2* најзначајније опште мере превенције у овом тренутку су, поред држања физичке дистанце и избегавања места на којима се окупља велики број људи, редовно прање руку, покривање носа и уста приликом кијања/кашљања (најбоље марамicom), избегавање додиривања носа и уста и чишћење површина која се често додирују (код куће, на послу, у школи итд.). У ситуацијама када сапун и вода нису доступни, прање руку треба обавити средствима на бази алкохола за суво прање руку. Препоруке за ношење маске варирају између држава, у неким државама је обавезно ношење маске и на отвореном и у затвореном простору, у неким само у затвореном, док неке државе нису регулисале ношење маске [55]. У нашој земљи обавезно је ношење маске у затвореном простору, као и на отвореном простору у оним ситуацијама где се не могу избећи међуљудски контакти [56]. Званичан став СЗО је да се не препоручује ношење маске у популацији за особе без симптома, дакле, маске би требало да носе само особе које имају неке респираторне тегобе [57].

Након контакта са особом код које је потврђена или се сумња на инфекцију *SARS-CoV-2*, саветује се да особа која је била у контакту буде у изолацији наредних 14 дана, да избегава виђање, а самим тим и контакт са људима који су у ризику да развију теже форме болести (старији са коморбидитетима) [54]. Уколико се развију симптоми, особе би требало да се јаве у надлежну здравствену установу. Тестирање асимптоматских (здравих) контаката не може да замени изолацију јер негативан тест код ових особа не значи нужно да се инфекција неће развити, те је кључна мера изолација контаката [54].

За чишћење површина показано је да дезинфекција са 0,1% натријум хипохлоритом или 62-71% етил алкохолом или 0,5% хидроген-пероксидом, смањује инфективност вируса и онемогућава његово даље преживљавање на овим површинама [58].

Колективни имунитет. У контролисању пандемије *COVID-19* значајну улогу има и степен колективног имунитета. С обзиром на све раније истакнуте особине *SARS-CoV-2*, процењује се да је потребно да око 65% популације буде имуно да би се спречило даље ширење вируса [59]. Према најновијим подацима, у земљама Европске уније колективни имунитет је око 15%, што је далеко ниже од вредности потребних да се сузбије епидемија *COVID-19* [60].

Вакцина. Тренутно је у развоју преко 100 кандидата за *COVID-19* вакцину [61]. У клиничким фазама испитивања на људима налази се 48 кандидата [62]. СЗО је развила план за вакцинацију против *COVID-19*, према коме би здравствени радници први требало да приме вакцину јер су у

највећем ризику да оболе од инфекције изазване *SARS-CoV-2* [63]. Према прогнозама, очекује се да вакцина буде доступна за примену почетком или средином 2021. године [64], што ће значајно повећати степен колективног имунитета.

Закључак

Пандемија *COVID-19* је јавноздравствени проблем широких размера који није забележен још од пандемије Шпанског грипа почетком 20. века. У недостатку вакцине за *COVID-19*, мере превенције и сузбијања окренуте су, пре свега, ка спречавању преноса *SARS-CoV-2* са особе на особу и ка идентификацији и изолацији инфицираних особа и њихових контаката.

Литература

1. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bernstein DI, Huang B, Lan D, et al. Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18(6):391–8.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 2020; 5:536–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>
3. Timeline of WHO's response to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York: Springer; 2015. p. 1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720466/>
5. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses* 2019; 11(3):210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30832341/>
6. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23:130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052924/>
7. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310(5748):676–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195424/>
8. Corman VM, Ithete NL, Richards LR, Schoeman MC, Preiser W, Drosten C, et al. Rooting the Phylogenetic Tree of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus by Characterization of a Conspecific Virus from an African Bat. *J Virol* 2014; 88(19):11297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031349/>
9. Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health* 2020; 10:100133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363229/>

10. Yuan S, Jiang SC, Li ZL. Analysis of Possible Intermediate Hosts of the New Coronavirus SARS-CoV-2. *Front Vet Sci* 2020; 7:379. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297130/>
11. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14(4):407–12. Available from: [/pmc/articles/PMC7165108/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165108/?report=abstract)
12. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1564–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>
13. Coronavirus Update (Live): 49,241,168 Cases and 1,242,605 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic – Worldometer. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
14. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak [Internet]. *The Lancet* 2020; 395:846–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151325/>
15. Mantovani A, Dalbeni A, Beatrice G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): we don't leave women alone. *Int J Public Health* 2020; 65:235–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277247/>
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; 323:1843–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159775/>
17. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173(3):242–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302380/>
18. Acuti Martellucci C, Flacco ME, Cappadona R, Bravi F, Mantovani L, Manzoli L. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Adv Biol Regul* 2020; 77:1–11.
19. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223):514–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261/>
20. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582(7813):557–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340022/>
21. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020; 34:75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107119/>
22. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5):706–11.
23. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(5):672–5.
24. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1406–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083643/>

25. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92(4):441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994742/>
26. Tang A, Tong Z, Wang H, Dai Y, Li K, Liu J, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6):1337–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150527/>
27. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020; 130(9):4947–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573498/>
28. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ* 2020; 10:e039856. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759252/>
29. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol* 2020; 92(11):2543–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470164/>
30. Jing Q-L, Liu M-J, Yuan J, Zhang Z-B, Zhang A-R, Dean N, et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv Prepr Serv Health Sci* 2020 [cited 2020 Nov 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511590/>
31. Chen J, Han T, Huang M, Yang Y, Shang F, Zheng Y, et al. Clinical characteristics of asymptomatic carriers of novel coronavirus disease 2019: A multi-center study in Jiangsu Province. *Virulence* 2020; 11(1):157–68. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2020.1840122>
32. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>
33. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA* 2020; 323(24):2512–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432682/>
34. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
36. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Korean Journal of Pediatrics* 2020; 63:125–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252139/>
37. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>

38. NC DHHS COVID-19: Individuals at Higher Risk. Available from:
<https://covid19.ncdhhs.gov/information/individuals-families-communities/individuals-higher-risk>
39. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020; 109:102434 Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143990/>
40. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunolog Infect* 2020; 53:404–12. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173241/>
41. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458–64
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298251/>
42. Bravi F, Flacco ME, Carradori T, Volta CA, Cosenza G, De Togni A, et al. Predictors of severe or lethal COVID-19, including angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS One* 2020; 15(6):e0235248. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579597/>
43. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4):425–34. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105637/>
44. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics) *New Microbes New Infect* 2020; 35:100679. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322401/>
45. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2020; 12(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328367/>
46. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183901/>
47. Dousari AS, Moghadam MT, Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus disease 2019): A new coronavirus disease. *Infect Drug Resist* 2020; 13:2819–28.
48. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020; 56(2). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430429/>
49. WHO. “Immunity passports” in the context of COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>

50. Zheng YY, Tang CW, Xu YQ, Feng WM, Bao Y, Fei MY. Hepatic arterial infusion chemotherapy reduced hepatic metastases from pancreatic cancer after pancreatectomy. *Hepatogastroenterol* 2014; 61(133):1415–20.
51. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review [Internet]. *Ann Int Med* 2020; 172:726–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282894/>
52. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5):105955. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234468/>
53. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296(2):E41–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049601/>
54. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *Lancet Respir Med* 2020; 8:434–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203710/>
55. WHO. Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
56. Vlada Republike Srbije. COVID-19. Available from: <https://www.srbija.gov.rs/>
57. CDC. Public Health Guidance for Community-Related Exposure. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/public-health-recommendations.html>
58. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3):246–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035997/>
59. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect* 2020; 80:e32–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209383/>
60. ECDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – thirteenth update. 2020 Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid->
61. WHO. The push for a COVID-19 vaccine. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
62. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
63. WHO sage roadmap for prioritizing uses of covid-19 vaccines in the context of limited supply. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>

64. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?gclid=CjwKCAiAqJn9BRB0EiwAJ1SztTXwSPPEPG2oVR_HHXuZUSgkKDi1k3-rFA64m5XBGEMmIHdmFplvxxoCiUgQAvD_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?gclid=CjwKCAiAqJn9BRB0EiwAJ1SztTXwSPPEPG2oVR_HHXuZUSgkKDi1k3-rFA64m5XBGEMmIHdmFplvxxoCiUgQAvD_BwE)