

Trudnoća i porođaj u COVID-19 pozitivnih žena

Komen, Vita

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:200546>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vita Komen

TRUDNOĆA I POROĐAJ U COVID-19 POZITIVNIH ŽENA

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vita Komen

TRUDNOĆA I POROĐAJ U COVID-19 POZITIVNIH ŽENA

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godina

Mentor rada: doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 16.06.2021. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Tea Štimac, dr. med.
2. Doc.prim.dr.sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Ozren Mamula, dr.med

Rad sadrži 78 stranica, 0 slika, 0 tablica, 89 literaturna navoda.

Posveta i zahvala:

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Aleksu Finderleu na pruženoj pomoći i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Veliko hvala roditeljima i prijateljima što su uvijek vjerovali u mene i bili mi neizmjerena podrška tijekom proteklih 6 godina. Nadam se da sam vas učinila ponosnima!

SADRŽAJ RADA

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. SVRHA RADA..... | 2 |
| 3. TRUDNOĆA I COVID-19 INFEKCIJA..... | 3 |
| 3.1. Fiziološke promjene u trudnoći | 3 |
| 3.2. Imunologija i patogeneza COVID-19 infekcije..... | 3 |
| 3.3. Klinička slika..... | 5 |
| 3.4. Laboratorijski nalazi | 6 |
| 3.5. Klasifikacija COVID-19 infekcije..... | 7 |
| 3.6. Metode dijagnostike COVID-19 infekcije | 8 |
| 3.7. Liječenje COVID-19 pozitivnih trudnica | 10 |
| 3.7.1. Remdesivir | 11 |
| 3.7.2. Antimalarici..... | 11 |
| 3.7.3. Antivirolici | 12 |
| 3.7.4. Tocilizumab..... | 13 |
| 3.7.5. Antibiotska terapija | 13 |
| 3.7.6. Terapija kisikom..... | 13 |
| 3.7.7. Magnezijev sulfat | 14 |
| 3.7.8. Antenatalni kortikosteroidi..... | 14 |
| 3.7.9. Tokoliza..... | 15 |
| 3.7.10. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)..... | 16 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.7.11. | Dušikov oksid..... | 16 |
| 3.7.12. | Analgezija tijekom poroda | 17 |
| 3.8. | Odluka o hospitalizaciji trudnice s COVID-19 infekcijom | 17 |
| 3.9. | Stanja osobita za trudnoću | 19 |
| 3.9.1. | Gestacijski dijabetes | 19 |
| 3.9.2. | Hipertenzija | 23 |
| 3.9.3. | Preeklampsija..... | 25 |
| 3.10. | COVID-19 i tromboembolijska bolest u trudnica..... | 26 |
| 3.11. | Rijetke manifestacije COVID-19 infekcije u trudnica..... | 29 |
| 3.11.1. | Akutni pankreatitis | 29 |
| 3.11.2. | Kardiomiopatija | 30 |
| 3.11.3. | Povišene vrijednosti transaminaza | 31 |
| 3.12. | Ishodi trudnoća COVID-19 pozitivnih žena | 31 |
| 3.13. | Mentalno zdravlje trudnica i majki tijekom COVID-19 pandemije | 32 |
| 3.14. | Prenatalna skrb..... | 33 |
| 3.15. | Cijepljenje trudnica protiv COVID-19 | 36 |
| 3.15.1. | Učinak i primjena u trudnoći..... | 36 |
| 3.15.2. | Prijenos protutijela na novorođenčad..... | 39 |
| 4. | POROD COVID-19 POZITIVNIH TRUDNICA..... | 40 |
| 4.1. | Specifičnosti poroda tijekom COVID-19 pandemije..... | 40 |
| 4.2. | Placenta i SARS-CoV-2..... | 44 |
| 4.3. | Vertikalna transmisija | 46 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5. | POSTPOROĐAJNO DOBA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE | 48 |
| | 5.1. Postporođajno doba | 48 |
| | 5.2. Dojenje | 49 |
| | 5.3. Maternalna i fetalna smrtnost | 51 |
| 6. | RASPRAVA | 54 |
| 7. | ZAKLJUČAK | 57 |
| 8. | SAŽETAK | 59 |
| 9. | SUMMARY | 60 |
| 10. | LITERATURA | 61 |
| 11. | ŽIVOTOPIS | 78 |

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

COVID-19- coronavirus disease 2019

SARS-CoV-2- severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

SARS- severe acute respiratory syndrome

MERS- Middle East respiratory syndrome

RCOG- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

ACE2- angiotenzin konvertirajući enzim 2

TMPRSS2- transmembrane serine protease 2

UKOSS- UK Obstetric Surveillance System

NIH- National Institutes of Health

RT-PCR- reverse transcription polymerase chain reaction

LUS- lung ultrasound examination

FDA- Food & Drug Administration

ECMO- extracorporeal membrane oxygenation

ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists

NSAIDs- non-steroidal anti-inflammatory drugs

EMA- European Medicines Agency

BAME- black, Asian and minority ethnic

ITM- indeks tjelesne mase

GDM- gestacijski dijabetes melitus

OGTT- oralni glukoza tolerans test

FPG- fasting plasma glucose

HBPM- home blood pressure monitoring

NHS- National Health Service

sFlt-1- soluble fms-like tyrosine kinase-1

PlGF- placental growth factor

LDH- laktat-dehidrogenaza

UtAPI- uterine artery pulsatility index

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

ISTH- International Society on Thrombosis and Haemostasis

PT- prothrombin time

VTE- venska tromboembolija

LMWH- low-molecular-weight heparin

HIT- heparinom inducirana trombocitopenija

SMFM- Society for Maternal-Fetal Medicine

OZO- osobna zaštitna oprema

JCVI- Joint Committee on Vaccination and Immunisation

MVM- maternal vascular malperfusion

SIN- Società Italiana Nefrologia

CDC- Centers for Disease Control and Prevention

AAP- American Academy of Pediatrics

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

1. UVOD

Novi koronavirus koji je otkriven u prosincu 2019. godine, nazvan je SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2). COVID-19 je naziv bolesti uzrokovan sa SARS-CoV-2. Bolest se prvi put pojavila u Wuhanu, u kineskoj provinciji Hubei.

Kako bi spriječilo širenje virusa, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je međunarodnu hitnu situaciju 30. siječnja 2020., a 11. ožujka 2020. proglasila je globalnu pandemiju. Prvi slučaj u Hrvatskoj dijagnosticiran je 25. veljače 2020. (14) Od izbijanja COVID-19, sve je više izvještaja o infekciji tijekom trudnoće. Znanstvena zajednica intenzivno radi na rasvjetljavanju utjecaja ove globalne zdravstvene krize na trudnice i novorođenčad, ali još uvijek su mnoga pitanja bez odgovora. (4)

Koronavirus je linearni RNA virus koji ima ovojnica i najveći je RNA virus. Pripada redu Nidovirales, obitelj Coronaviridae i pod obitelj Orthocoronaviridae. Postoje četiri roda koronavirusa - Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus i Gamacoronavirus. Ovojnica im je sastavljena od dva sloja lipida, transmembranskih proteina i batićastih nastavaka izvan virusne ovojnice koji su vidljivi pod elektronskim mikroskopom po čemu je i cijela skupina dobila ime, sukladno svojem izgledu poput krune (*corona*). Sedam je koronavirusa koji trenutno inficiraju ljude, od kojih je SARS-CoV-2 treći koronavirus koji je izazvao veliku epidemiju, nakon teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS) i Bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS).

Model homologije pokazao je da je struktura područja vezanja receptora SARS-CoV-2 i SARS-CoV-1 slična, što upućuje na sličnu patogenezu ova dva virusa. Znanstvenici su potvrdili da i SARS-CoV-2 i SARS CoV-1 ulaze u stanicu domaćina vežući svoj S protein (spike protein) za ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) receptore smještene na površini stanica domaćina. (2)

Poznato je da se prijenos virusa najčešće događa bliskim kontaktom s zaraženim osobama ili preko onečišćenih površina. Prijenos se može dogoditi i aerosoliziranim kapljicama koje ostaju suspendirane na zraku ili fekalno-oralnim putem. Trenutno nije poznato može li se virus širiti kroz ejakulat ili vaginalni sekret. Vrijeme inkubacije je prosječno četiri dana, s rasponom do 14 dana, a pacijenti mogu biti asimptomatski ili se mogu razviti umjereni do teški simptomi. (12)

Prema trenutnim izvještajima, prognoza većine zaraženih trudnica i novorođenčadi je dobra te se čini da trudnice imaju sličan tijek bolesti u usporedbi s općom populacijom. (5) SZO preporučuje praćenje trudnica za razvoj simptoma i znakova COVID-19, osobito ako su imale bliski kontakt s potvrđenim slučajem ili sumnjom na infekciju zbog visokog rizika od razvoja asimptomatske infekcije. Daljnja procjena ovisi o ozbiljnosti bolesti, postojanju komorbiditeta i kliničkom statusu. Čitav niz dokaza sugerira da trudnoća ne povećava rizik za zarazu sa SARS-CoV-2, ali se čini da pogoršava klinički tijek bolesti u usporedbi s nerotkinjama iste dobi. (8)

Sve trudnice trebaju provoditi preporučene preventivne mjere: higijenu ruku, nošenje maske, mjere socijalnog distanciranja kada su u interakciji s drugim ljudima, izbjegavanje gužve, javnog prijevoza i nepotrebnih putovanja. (5)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je ukazati na značaj infekcije SARS-CoV-2 tijekom trudnoće i promjene u vođenju trudnoće i poroda u okolnostima pandemije. Prikazati će se utjecaj infekcije na ishode majke i novorođenčeta, dijagnostičke i terapijske metode koje se mogu primijeniti te dati sažeti pregled objavljenih radova i smjernica vodećih svjetskih organizacija o ovoj bolesti.

3. TRUDNOĆA I COVID-19 INFEKCIJA

3.1. Fiziološke promjene u trudnoći

Poznato je da će tijekom trudnoće respiratorni, krvožilni, reproduktivni, endokrini i imunološki sustav žene pretrpjeti mnoge fiziološke promjene koje ih mogu činiti osjetljivijima na ozbiljne virusne infekcije. (4)

Anatomske promjene poput povećanja trasverzalnog promjera prsnog koša i povišenje dijafragme smanjuju toleranciju trudnice na hipoksiju. Promjene volumena pluća i vazodilatacija mogu dovesti do edema sluznice i povećanog lučenja sekreta u gornjim dišnim putevima. Imunološki sustav posteljice i njegov tropizam za određene patogene utječu na osjetljivost trudnice i ozbiljnost određenih zaraznih bolesti. Još je važnije da su fetus i novorođenčad vrlo osjetljivi na infekcije zbog nezrelog urođenog i stečenog imunološkog sustava. (4)

Fiziološke promjene tijekom trudnoće ne samo da povećavaju osjetljivost na virus, već i težinu bolesti. Kardiovaskularne promjene, ubrzanje metabolizma i potrošnje kisika, smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća i neusklađenost ventilacije i perfuzije, su svi uzrokovani trudnoćom te lako mogu dovesti do pojave akutnog hipoksemičnog respiratornog zatajenja nakon infekcije uzrokovanom sa SARS-CoV-2. (2)

3.2. Imunologija i patogeneza COVID-19 infekcije

Imunološki sustav prilagođava se tijekom trudnoće kako bi omogućio rast polualogenog fetusa, što rezultira promijenjenim imunološkim odgovorom na infekcije tijekom trudnoće. Da bi se mogao razumjeti fenotip COVID-19 tijekom trudnoće, važno je prvo razjasniti patofiziologiju i molekularne mehanizme COVID-19 i ispitati ih u kontekstu moduliranog imunološkog odgovora majke. (45)

SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2 ulaze u stanice domaćina putem ACE2 receptora te stanice u kojima su lokalizirani ACE2 jesu vjerojatno najosjetljivije za ulazak SARS-CoV-2. U plućima, organu koji je najviše pogođen, glavna meta su alveolarne stanice tipa II. ACE2 receptori su također izraženi u stanicama bubrega, jednjaka i srca. Štoviše, mali postotak monocita i makrofaga ekspimiraju ACE2 receptor. Međutim, za razliku od ostalih koronavirusa koji su ograničeni na respiratorne poremećaje, SARS-CoV-2 može uzrokovati višestruko organsko zatajivanje. (5)

Ekspresija ACE2 u ženskom reproduktivnom sustavu i tkivu posteljice sugerira da infekcija SARS-CoV-2 može ugroziti tijekom trudnoće i dovesti do vertikalne transmisije virusa. Istraživanja koja su koristila metode molekularne biologije identificirale su prisutnost SARS-CoV-2 u stromi posteljice i membranama zaraženih trudnica. Stoga, fetusi majki s infekcijom SARS-Cov-2 mogu biti izloženi proupalnom miljeu bilo izravnim djelovanjem tkiva posteljice ili posredno imunološkim odgovorom majke. Citokini su važni čimbenici koji sudjeluju u održavanju zdrave trudnoće, zbog njihove uloge u regulaciji funkcije i proliferacije stanica i ekspresiji gena. Međutim, kada neregulirani, mogu ometati normalni razvoj ploda i posteljice. (46)

Stanice sincitiotrofoblasta placente ekspimiraju ACE2 receptor, pogotovo u prvim mjesecima trudnoće. Povezano s nezrelošću placente, rana ekspresija ACE2 receptora može učiniti prvo tromjesečje najizglednijim razdobljem za SARS-CoV-2 infekciju. Serinska proteaza, TMPRSS2, također je potrebna za unos virusa u stanice domaćina i još uvijek nema konsenzusa o njejoj ekspresiji u posteljici. (5)

Modulacije majčinog imunološkog sustava u trudnoći mogu posebno utjecati na odgovor na virusnu infekciju. Izmijenjeni upalni odgovor na viruse tijekom trudnoće posredovan je, između ostalog, pomakom populacije CD4 + T stanica prema Th2 fenotipu u odnosu na Th1 fenotip (promiče se humoralni odgovor u odnosu na stanični imunološki odgovor). Nadalje,

smanjenje cirkulirajućih prirodnoćbilaćkih (NK) stanice tijekom trudnoće igra važnu ulogu jer smanjenje ove stanićne populacije može promijeniti klirens virusa. Međutim, nije jasno ima li smanjenje razine cirkulirajućih NK stanica klinićeke implikacije na COVID-19. Također, dolazi do smanjenja cirkulacijskih plazmocitnih dendritićnih stanica (pDC) koje su ključne za proizvodnju interferona tipa 1 te do povećanja razine progesterona. (45)

Studije pokazuju da je prvo tromjesećje proupalno, drugo protuupalno, a treće tromjesećje ponovno prelazi u proupalnu fazu. Tijekom prvog tromjesećja kada dolazi do implantacije i placentacije, pokreće se upalni odgovor radi uspješnog prodiranja blastociste u maternicu i invazije trofoblasta. U ovoj fazi majćin organizam slabi, zbog ćega ona pati od jutarnjih mućnina, umora i glavobolje. Potom, u drugom tromjesećju zapoćinje protuupalno stanje, a fetus se brzo razvija i raste. Zdravlje majke također se poboljšava i jutarnje mućnine i ostali simptomi postupno nestaju. U trećem tromjesećju razvoj fetusa je završen a organizam se priprema za poroćaj te se imunoloćki sustav ponovno aktivira na naćin da imunoloćke stanice napadaju miometrić stvarajući tako proupalno okrućenje koje potiće kontrakcije maternice.

Koronavirusna bolest je proupalna bolest i stoga može lako napasti u prikladnim uvjetima. Tijekom prvog i trećeg tromjesećja trudnoće žene su u proupalnoj fazi koja je pogodno okrućenje za virus i postoji veći rizik od zaraze nego u drugom tromjesećju. (47)

3.3. Klinićka slika

COVID-19 varira od asimptomatske infekcije do blage bolesti (bez dokaza upale pluća ili hipoksije), umjerene bolesti (upala pluća), teške bolesti (teška upala pluća) i kritićeke bolesti (akutni respiratorni distress sindrom, sepsa, septićki šok ili komplikacije poput plućne embolije). Teške bolesti koje zahtijevaju prijem na JIL (jedinica intezivnog lijećenja), relativno su rijetke u žena reproduktivne dobi, ali se mogu dogoditi. (6) Većina trudnica s poznatom ili sumnjivom COVID-19 infekcijom razvilo je blagu bolest koja ne zahtijeva skrb na razini bolnice u odsutnosti opstretićkih problema. Ove pacijentice treba paćljivo pratiti radi moguće progresije

do teške ili kritične bolesti i dati im upute za kontrolu infekcije, ublažavanje simptoma, pojavu upozoravajućih simptoma („*red flags*“) te praćenje trudnoće. (8)

Slično kao i u ne-trudnica, prevladavajuće značajke COVID-19 u trudnica su vrućica, suhi kašalj, dispneja, bol / stezanje u prsima, umor i mijalgije. Rjeđe, trudnice mogu prijaviti glavobolju, rinoreju, upaljeno grlo, hemoptizu, povraćanje i proljev. Također je zabilježena anosmija ili ageuzija. Vrućica, sa srednjom temperaturom od 38,1 do 39,0 ° C je prevladavajući simptom. Kratkoća daha javlja se u 18% bolesnika s COVID-19. Međutim, fiziološka dispneja zbog povećane potrebe za kisikom kao posljedica ubrzanog metabolizma, gestacijske anemije i fetalne konzumacije kisika česta je u trudnoći i mora se razlikovati od patološke kratkoće daha i otežanog disanja. (1) Čak i ako se čini da je infekcija COVID-19 najvažniji nalaz, mora se voditi računa da se isključe moguće podležeće patologije, poput preeklampsije, srčane patologije i plućne embolije. (5)

Čini se da su teže kliničke slike češće u kasnijoj trudnoći. U studiji UKOSS (UK Obstetric Surveillance System), većina žena bila je hospitalizirana u trećem tromjesečju ili tijekom postporođajnog doba (imajući na umu da će prijem u terminu poroda pridonijeti ovoj raspodjeli); 83% simptomatskih žena dijagnosticirano je u ili nakon 28 tjedana, a 52% žena u ili nakon 37 tjedana gestacije. (6)

Prisutnost komorbiditeta (kronična hipertenzija, dijabetes, kardiopulmonalne bolesti, kronična bolest bubrega stadij III – IV, HIV, imunosupresivna terapija ili terapija kortikosteroidima) može povećati rizik od razvoja ozbiljnijih kliničkih manifestacija. (9)

3.4. Laboratorijski nalazi

U trudnica s COVID-19 infekcijom potrebno je izvaditi krv i napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku te odrediti parametre bubrežne funkcije s elektrolitima, jetrene enzime (ALT, AST, LDH), testove koagulacije (INR, PT, fibrinogen), C-reaktivni protein

(CRP), prokalcitonin, NT-proBNP te troponin. Plinsku analizu arterijske krvi (ABS) treba napraviti u težim kliničkim slučajevima gdje je $SpO_2 < 94\%$ izmjereno pulsним oksimetrom. Prilagodbe vezane za trudnoću (respiratorna alkalozna s normalnim $PaCO_2$ od 28–32 mmHg) treba uzeti u obzir prilikom tumačenja dobivenih nalaza. (5)

Limfopenija je česta u bolesnika zaraženih sa SARS-CoV-2 i zabilježena je u do 83% slučajeva ne-trudnih osoba. Laboratorijski nalazi za koje se pokazalo da su loši prognostički čimbenici u općoj populaciji su povišene vrijednosti prokalcitonina, trombocitopenija, laboratorijski dokazi o diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK), teška limfopenija, neutrofilija, povišeni jetreni enzimi, povišeni CRP i feritin.

Općenito, kritično bolesni imaju višu razinu upalnih biljega u plazmi. Važno je napomenuti da markeri upale poput CRP-a mogu biti blago povišeni tijekom normalne trudnoće. Primijećeno je da su razine CRP > 10 mg / L korelirale sa značajnijom bolešću i imaju tendenciju povećanja / smanjenja s pogoršanjem / poboljšanjem tijekom bolesti. Međutim, trenutno u literaturi ne postoje referentne vrijednosti CRP-a tijekom COVID-19 infekcije u trudnoći. (3)

Iako razina prokalcitonina nije nužna za procjenu težine COVID-19, ona se može koristiti za razgraničenje superponirane bakterijske upale pluća. Mnogi bolesnici s COVID-19 bez bakterijske upale pluća imati će normalne razine prokalcitonina (manje od 0,1 ng / ml), ali visoka razina prokalcitonina ne isključuje infekciju COVID-19. (13)

3.5. Klasifikacija COVID-19 infekcije

Postoji nekoliko klasifikacija težine bolesti poput klasifikacije američkog National Institutes of Health (NIH) ili klasifikacije koje su predložili Wu i suradnici.

U Sjedinjenim Američkim Državama, NIH je kategorizirao ozbiljnost bolesti kao:

- Asimptomatska ili presimptomatska infekcija - pozitivan test na SARS-CoV-2, ali bez simptoma.
- Blaga bolest – prisutni su bilo koji znakovi i simptomi (npr. groznica, kašalj, bol u grlu, slabost, glavobolja, bol u mišićima) ali bez dispneje ili abnormalnog RTG nalaza.
- Umjerena bolest - dokaz respiratorne bolesti donjeg dišnog trakta kliničkom procjenom ili slikovnim metodama te $SpO_2 > 93 \%$.
- Teška bolest - frekvencija disanja > 30 udisaja/min, $SpO_2 \leq 93$ posto, $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg, ili infiltrati koji zahvaćaju više od 50% pluća.
- Kritična bolest – respiratorno zatajenje, septički šok i / ili višestruko zatajivanje organa.

WU klasifikacija ima nešto drugačije kriterije:

- Blaga bolest – nema simptoma ili su prisutni blagi simptomi (groznica, umor, kašalj i / ili manje uobičajeni simptomi COVID-19).
- Teška bolest - tahipneja (frekvencija disanja > 30 udisaja/min), hipoksija ($SpO_2 \leq 93 \%$ ili $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg), ili infiltrati koji zahvaćaju više od 50% pluća.
- Kritična bolest (respiratorno zatajenje, šok ili višestruko zatajivanje organa). (8)

3.6. Metode dijagnostike COVID-19 infekcije

RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*- polimerazna lančana reakcija) test je trenutni zlatni standard za otkrivanje SARS-CoV-2 iz respiratornih uzoraka u bolesnika sa sumnjom na COVID-19. CT grudnih organa može pomoći, ali ne može zamijeniti molekularnu potvrdu COVID-19. (1) Važno je napomenuti da dok je specifičnost RT-PCR testa blizu 100%, osjetljivost je prilično niska, između 66% i 80%. Pozitivan RT-PCR test općenito potvrđuje dijagnozu COVID-19, iako su lažno pozitivni testovi mogući, kao i lažno negativni. To bi djelomično moglo biti posljedica pogreške u uzorkovanju, jer su potrebni duboki

intranazalni brisevi i brisevi grla koje nije uvijek lako dobiti. Isto tako, uzorkovanje na početku bolesti može imati nižu osjetljivost od uzorkovanja kasnije. Stoga, ako je PCR test negativan, ali sumnja na COVID-19 i dalje ostaje, preporučuje se samoizolacija i ponovno uzorkovanje 24 sata do nekoliko dana kasnije od prvog testiranja. Općenito, dva naknadna negativna uzorka će tek isključiti infekciju. (29)

Radiološka slikovna dijagnostika pluća neophodna je za evaluaciju COVID-19 infekcije te istu ne treba izbjegavati kod trudnica. Kompjutorizirana tomografija prsnog koša (CT) je uobičajena slikovna metoda za postavljanje dijagnoze COVID-19, nadopunjujući RT-PCR test. COVID-19 na CT snimkama ima tipičnu sliku s obostranim intersticijskim infiltratima tipa zrnatog stakla (*ground glass*), mnogobrojne lobarne i subsegmentalne konsolidacije uz zračni bronhogram, slabo su ograničeni i neznatno prevladavaju u donjim režnjevima pluća. Abnormalan nalaz CT-a može biti prisutan čak i kod asimptomatskih bolesnika i lezija može brzo progredirati u roku od 1 do 3 tjedna nakon početka simptoma, s vrhuncem oko drugog tjedna od pojave. (28)

Međutim, kada se CT izvodi u trudnoći, zabrinutost u vezi s teratogenim učincima ionizirajućeg zračenja na fetus je neizbježna. Ohrabrujuća činjenica je da doza zračenja za fetus na rutinskom CT-u prsnog koša iznosi 0,03 mGy, a izloženost radijacijskim dozama <50 mGy nije povezana s povećanim rizikom od fetalnih anomalija ili gubitkom trudnoće. Iako intravenski jodni kontrastni medij prolazi placentu, studije nisu dokazale teratogenost ili disfunkciju štitnjače u novorođenčadi. (1)

Iako CT toraksa nije kontraindiciran u trudnoći i ostaje zlatni standard u dijagnostici plućne patologije, ultrazvuk pluća (LUS- *lung ultrasound examination*) postaje ključna slikovna metoda u dijagnostici perifernih plućnih i pleuralnih stanja, uključujući upalu pluća, s visokom točnošću (osjetljivost > 90% i specifičnost > 95%). (28) Ultrazvučni pregled pluća može biti valjana alternativa CT-u zbog svojih prednosti, posebno poželjna za trudnice te je predloženo

da ultrazvučni pregled pluća postane dijagnostički alat u trudnica kod kojih postoji sumnja na COVID-19. (29)

Tipični nalazi na ultrazvuku kod COVID-19 infekcije su neravnomjerna raspodjela intersticijskih artefakata (pojedinačni i / ili konfluirajući vertikalni artefakti) te subpleuralne konsolidacije. Protokol izvođenja ultrazvuka uključuje 14 područja skeniranja (3 stražnja, 2 bočna i 2 prednja područja) duž paravertebralnih, srednjih aksilarnih i hemiklavikularnih linija. Može se izvesti bilo kojom vrstom stroja i bilo kojom vrstom sonde.

Studije usmjerene na razjašnjavanje dijagnostičke i prognostičke uloge LUS-a u COVID-19 infekciji su hitno potrebne, posebno u trudnoći. Dobro poznate prednosti LUS-a su mogućnost prenosivosti s jednog mjesta na drugo što je posebno korisno u hitnim stanjima, obavljanje dijagnostičkog postupka pored bolesničkog kreveta, sigurnost te mogućnost ponavljanja pregleda tijekom praćenja pacijenta. Štoviše, mogućnost izvođenja pregleda uz krevet bolesnika minimalizira potrebu za transportom pacijenta na druge odjele bolnice, što predstavlja potencijalni rizik od daljnjeg širenja infekcije. (28)

3.7. Liječenje COVID-19 pozitivnih trudnica

Liječenje COVID-19 infekcije tijekom trudnoće je glavni problem za liječnike zbog potencijalnih štetnih učinaka različitih lijekova kako na trudnicu tako i na plod. Klinička ispitivanja se često ne provode na trudnicama iz sigurnosnih razloga, a to znači da lijekovi koji mogu biti učinkoviti u općoj populaciji se možda ne mogu koristiti u trudnoći zbog nedostatka znanja o nuspojavama koje mogu izazvati. Izbor određenog lijeka za liječenje COVID-19 infekcije u trudnoći trebao bi uzeti u obzir korist, ali i moguće neželjene učinke u svakom pojedinom slučaju.

Terapija virusnih infekcija uvijek je izazov za kliničare zbog neuhvatljivog biološkog ponašanja virusa koji neprestano mutiraju pa je stoga teško razviti djelotvorne lijekove.

Primjerice, od 2013. U.S Food & Drug Administration (FDA) odobrila je samo 12 novih antivirusnih lijekova za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV), hepatitisa C (HCV), citomegalovirusa (CMV) i gripe.

Potpuni nedostatak specifičnog liječenja za COVID-19 infekciju natjerao je kliničare da koriste stare lijekove odabrane zbog njihove učinkovitosti protiv sličnih virusa ili njihove in vitro aktivnosti. (44) Najčešći lijekovi protiv COVID-19 koji se istražuju za primjenu u trudnica su hidroksiklorokin, liponavir / ritonavir, remdesivir i tocilizumab. Prema smjernicama Hrvatskog društva za infektivne bolesti objavljenima u travnju 2020. godine, antivirusna terapija se koristi tek kada je bolest srednje teška. (11)

3.7.1. Remdesivir

Remdesivir inhibira replikaciju virusne RNA blokiranjem RNA-ovisne polimeraze. Umjereno je učinkovit u smanjenju simptoma i ubrzavanju oporavka bolesnicima s teškim infekcijama. Remdesivir se daje intravenskom infuzijom, jer se slabo apsorbira kada se primjenjuje oralnim putem, pa dojenčad vjerojatno neće apsorbirati klinički važnu količinu lijeka iz majčinog mlijeka. S obzirom na ograničene informacije, čini se da majke koje primaju remdesivir ne moraju izbjegavati dojenje, ali bi se trebao koristiti s oprezom i pomno pratiti dojenčad. Najčešći štetni učinci zabilježeni nakon IV infuzije uključuju povišenu razinu aminotransferaza i bilirubina te proljev, osip, oštećenje bubrega i hipotenziju. (55)

3.7.2. Antimalarici

Klorokin / Klorokin fosfat / Hidroksiklorokin su antimalarični lijekovi s dokazanim antivirusnim i imunomodulatornim djelovanjem. Molekule se razlikuju u svojim kemijskim strukturama, ali imaju slične kliničke učinke, s hidroksiklorokinom koji pokazuje manje nuspojava; trenutno, klorokin fosfat i hidroksiklorokin su najčešće korišteni antimalarici u kliničkoj praksi. Dokazi iz kliničkih ispitivanja su potvrdili inhibicijski učinak klorokina na HIV, MERS-CoV, SARS-CoV i druge viruse. Što je najvažnije, Martin i sur. pokazali su da se

učinak klorokina na stanice može dokazati prije i nakon izlaganja stanica virusu, što znači da klorokin pokazuje učinak i na prevenciju i na liječenje SARS-CoV. (44)

Međutim, vrijedno je napomenuti da je klorokin lijek s velikim volumenom distribucije, a farmakokinetičke studije pokazale su znatno niže koncentracije lijeka u plazmi u trudnoći, što sugerira potrebu za većom dozom lijeka u COVID-19 infekciji (najmanje 500 mg dva puta dnevno). Relevantni učinak visokih doza klorokina, međutim, je sistolička hipotenzija, koja može pogoršati hemodinamske promjene koje su ionako fiziološki prisutne tijekom trudnoće. (1)

Vrlo male količine klorokina i hidrosiklorokina izlučuju se u majčino mlijeko. U dojenčadi do starosti godinu dana, pažljivo praćenje nije utvrdilo štetne učinke na rast, vid ili sluh te se smatra da je hidrosiklorokin prihvatljiv za upotrebu tijekom dojenja. (55) Učinci njegove primjene tijekom trudnoće su blagi i nema dokaza o oštećenju fetusa ili rizika od prijevremenog poroda. Obično se hidrosiklorokin koristi za liječenje malarije u trudnica, pritom prolazi placentarnu barijeru i nakuplja se u fetalnim očnim tkivima, ali nisu utvrđene toksična djelovanja ili oštećenja oka. Klorokin i hidrosiklorokin se dobro podnose i moguće nuspojave su retinopatija, hiperglikemija, neurološki učinci i produljenje QT intervala. (44) Uz to, nema značajnog povećanja stope mrtvorodenosti, male porođajne težine i nedonoščadi. (57)

3.7.3. Antivrotici

Lopinavir / ritonavir (LPV / r) su poznati kao „anti-HIV lijekovi“ ali se koriste i u liječenju COVID-19. LPV / r se veže in vitro na SARS-Cov-1 i, s obzirom na visoku homologiju sekvence između SARS-Cov-1 i SARS-Cov-2, LPV / r je trenutno korišten u liječenju infekcija uzrokovanih sa SARS-CoV-2. LPV / r treba primijeniti u prvih 7-10 dana bolesti, tijekom vrhunca replikacije virusa. Dostupni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti ovog lijeka tijekom trudnoće proizlaze iz studija o liječenju HIV pozitivnih trudnica. Radi relativne sigurnosti, LPV / r je moguća terapijska opcija u trudnica s COVID-19. Nuspojave ove terapije su anoreksija,

mučnina, bolovi u trbuhu, proljev, gastritis, oštećenje bubrega, pankreatitis, kožne manifestacije i hepatotoksičnost. (44)

3.7.4. Tocilizumab

Posebno je važno uzeti u obzir tocilizumab, inhibitor receptora interleukin-6, koji se primjenjuje u terapiji reumatoidnog artritisa, sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa i poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa koji je danas pod istragom radi liječenja COVID-19. Unatoč ograničenom broju izvješća o njegovim učincima u trudnoći i procijenjenoj stopi malformacija do 4,5%, nekoliko autora izvještava da nije primijećena povećana stopa malformacija nakon primjene tocilizumaba u trudnoći. Međutim, poznato je da tocilizumab može aktivno proći kroz posteljicu u kasnoj trudnoći i utjecati na fetalni imunološki odgovor. Tijekom primjene u trudnoći treba savjetovati oprez zbog mogućeg rizika od embriofetalne toksičnosti. (57)

3.7.5. Antibiotička terapija

Antibiotička terapija se ne bi trebala započeti bez prave indikacije, nego samo u slučajevima sumnje na bakterijsku infekciju; obvezno je pratiti stanje pacijenta putem hemokultura i urinokultura i započeti odgovarajuću terapiju samo u slučaju pozitivnih nalaza. Na temelju kliničke manifestacije pacijenta, ako se bakterijska infekcija ne može isključiti, moguće je započeti terapiju upale pluća stečene u zajednici s amoksicilinom ili azitromicinom u bolesnika s blažom COVID-19 infekcijom; u bolesnika s teškom kliničkom slikom započinje se s empirijskom terapijom antibiotikom širokog spektra (npr. iv primjena ceftriaksona) dok se točan uzročnik ne identificira. (44)

3.7.6. Terapija kisikom

Početna terapija hipoksemičnih trudnica s COVID-19 je terapija kisikom uporabom nosne kanile ili maske za lice. Na temelju fizioloških promjena u trudnoći (povećane potrebe za kisikom i fiziološkog porasta parcijalnog tlaka kisika), predlaže se započinjanje terapije

kisikom u trudnica kada SpO₂ vrijednosti padnu ispod 94%. Terapiju treba titrirati tako da se izbjegava razina SpO₂ iznad 96%. Za dovoljnu oksigenaciju fetusa potreban je majčin PaO₂ veći od 70 mm Hg. Hipoksija i hipokapnija majke rezultiraju fetoplacentarnom vazokonstrikcijom koju fetus slabo podnosi. (3) Ako se saturacija O₂ ne može održavati nosnom kanilom s visokim protokom, mogu se koristiti metode neinvazivne ventilacije. U slučaju neuspjeha, ECMO se može koristiti kao krajnje sredstvo. (59)

3.7.7. Magnezijev sulfat

Magnezijev sulfat (MgSO₄) pokazao se učinkovitim za profilaksu i liječenje napadaja u preeklampsiji u bilo kojoj gestacijskoj dobi te za fetalnu neuroprotekciju (smanjuje rizik od cerebralne paralize) kada se daje trudnicama s neposrednim rizikom za prijevremeni porod posebno ispod 30 tjedana trudnoće. Iako MgSO₄ može biti povezan s povećanim rizikom od slabosti respiratornih mišića majke, nije dokazan rizik od zatajenja dišnog sustava. Nekoliko profesionalnih društava podržava upotrebu MgSO₄ kada je to indicirano među trudnicama s COVID-19. Prilikom primjene MgSO₄ mora se provesti pojedinačna procjena rizika za pacijenticu, posebno u onih s hipoksijom. Dozu MgSO₄ treba prilagoditi u trudnica s akutnom ozljedom bubrega, što može biti jedna od značajki COVID-19. (37)

Nema podataka o utjecaju magnezijevog sulfata na tijek COVID-19. Međutim, s obzirom na moguće respiratorne komplikacije uz njegovu primjenu, mora se pažljivo davati u slučajevima ozbiljne respiratorne simptomatologije. (58)

3.7.8. Antenatalni kortikosteroidi

Jedna od uobičajenih praksi u porodništvu je primjena kortikosteroida za stimulaciju maturacije fetalnih pluća u slučajevima prijetućeg prijevremenog poroda. Prema preglednom radu objavljenom na Cochraneu iz 2017. godine, antenatalna primjena kortikosteroida povezana je sa smanjenom stopom neonatalne smrti, smanjenom pojavom respiratornog distres sindroma i intraventrikularnog krvarenja, između ostalih boljih kliničkih ishoda. (60)

Postoje snažni dokazi koji podupiru uporabu antenatalnih kortikosteroida u trudnica sa sumnjom ili potvrđenom infekcijom COVID-19 između 24 0/7 tjedna i 33 6/7 tjedana trudnoće a kojima prijeti prijevremeni porod u roku od 7 dana. U tu svrhu koriste se deksametazon ili betametazon koji smanjuju koncentracije proupalnih medijatora poput faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukina-1 i interleukina-6. (61)

Noviji dokazi sugeriraju da se prednosti primjene antenatalnih kortikosteroida mogu proširiti na nedonoščad rođenu u 22-24 tjednu trudnoće i između 34 i 36 + 6 tjedana trudnoće. S obzirom na nedostatak čvrstih dokaza, nekoliko društva (npr. ACOG) se protive njihovoj upotrebi nakon 34 tjedna trudnoće. (37)

Dashraad i sur. te smjernice RCOG se slažu da nema dokaza o potencijalnoj šteti povezanoj s primjenom kortikosteroida za vrijeme COVID-19 infekcije tijekom trudnoće. Nadalje, postoje podaci koji pokazuju kako SARS-CoV-2 infekcija u trudnoći (osobito u trećem tromjesečju) može povećati rizik od prijevremenog puknuća plodovih ovoja, prijevremenog porođaja i zastoja rasta fetusa, pa je primjena kortikosteroida opravdana. Međutim, kako u literaturi postoji malo studija koje se odnose na vođenje trudnoća kompliciranom COVID-19 infekcijom, upotrebu kortikosteroida treba procjenjivati od slučaja do slučaja, u odnosu na stanje pacijentice i na razini multidisciplinarnog tima. (44)

3.7.9. Tokoliza

Indometacin je tokolitik koji se može koristiti za spriječavanje prijevremenog porođaja. Iako je malo vjerojatno da će primjena jedne doze indometacina u svrhu tokolize rezultirati ozbiljnim neželjenim ishodima u kontekstu COVID-19 i trudnoće, njegova je uporaba povezana s povećanim rizikom od lošijih ishoda u novorođenčadi, uključujući teška intraventrikularna krvarenja, nekrotizirajući enterokolitis i periventrikularnu leukomalaciju. Gdje je moguće, treba koristiti zamjenske tokolitike. (37) U trudnica sa sumnjom ili potvrđenom infekcijom COVID-

19, odabrani tokolitici su nifedipin ili atosiban. Indikaciju tokolize treba individualizirati prema kliničkom stanju trudnice, gestacijskoj dobi i stanju fetusa. (58)

3.7.10. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

SZO i Europska agencija za lijekove (EMA) ne preporučuju izbjegavanje nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika s COVID-19 kada je to klinički indicirano. Pritom se koristi najniža djelotvorna doza, idealno tokom manje od 48 sati, vodeći se potencijalnim toksičnim djelovanjem na fetus ovisno o gestacijskoj dobi (npr. oligohidramnion, prerano zatvaranje duktus arteriosusa). Također, niske doze aspirina za prevenciju preeklampsije sigurne su tijekom trudnoće. NSAID se obično koriste za liječenje vrućice i bolova; međutim, postoje izvješća o mogućim negativnim učincima nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika s COVID-19. (8)

3.7.11. Dušikov oksid

Dušikov oksid je terapijski plin koji se daje u dozi od 10 do 80 ppm te pritom uzrokuje selektivnu plućnu vazodilataciju i poboljšava arterijsku oksigenaciju. U novije vrijeme dušikov oksid u velikoj dozi (160–200 ppm) pokazao je široko antimikrobno djelovanje na bakterije i viruse kao što je SARS-CoV-1. Inhalacija dušikovog oksida korištena je u trudnoći i nije povezana s teratogenim učincima.

U razdoblju od travnja do lipnja 2020. godine, zaprimljeno je šest trudnica s ozbiljnom ili kritičnom COVID-19 infekcijom u bolnicu Massachusetts General. Sve su trudnice primile inhalacijsku terapiju dušikovim oksidom. Primijećeno je poboljšanje kardiopulmonalne funkcije nakon započinjanja terapije, što se potvrdilo povećanjem sistemske oksigenacije u svakoj primjeni među onim trudnicama koje su se početno prezentirale s hipoksemijom te smanjenjem tahipneje kod svih pacijentica. Dušikov oksid pri dozi od 160 do 200 ppm se dobro podnosi i mogao bi biti od koristi u trudnica s COVID-19 s hipoksemičnim respiratornim zatajenjem. (56)

3.7.12. Analgezija tijekom poroda

Neuroaksijalna analgezija prvi je izbor za intrapartalnu analgeziju u trudnice s COVID-19. Zabrinutost zbog mogućeg rizika od meningitisa ili encefalitisa u kontekstu aktivne viremije ostaje teoretski. Razumno je izbjegavati endotrahealnu intubaciju ako je klinički moguće, kako zbog rizika od aerosolizacije, tako i zbog povećanog rizika od intubacije u trudnom stanju. Naime, trudnoća je povezana s edemom gornjih dišnih putova i brzom desaturacijom kisika što se dodatno pogoršava s respiratornim distres sindromom u COVID-19. Stoga se preporučuje rana epiduralna anestezija kada je to prikladno kako bi se minimalizirala potreba za općom anestezijom u slučaju hitnog carskog reza. Također postoji povećani rizik od aspiracije zbog smanjenog tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera, povećanog abdominalnog tlaka i usporenog pražnjenja želuca. (3)

NSAID se mogu koristiti za analgeziju u postporođajnom razdoblju a paracetamol je još jedan siguran izbor. Opioide treba koristiti s oprezom zbog rizika od respiratorne depresije. (5)

Velika većina uobičajenih antepartalnih, intrapartalnih i postpartalnih farmakoloških intervencija mogu se nastaviti primjenjivati i tijekom pandemije. Do sada dobro utvrđene koristi većine lijekova ne nadmašuju teorijske zabrinutosti s njihovom uporabom tijekom COVID-19. (37)

3.8. Odluka o hospitalizaciji trudnice s COVID-19 infekcijom

Sve trudnice s karakterističnim simptomima za COVID-19 infekciju trebale bi biti upućene na testiranje a klinička procjena će utvrditi potrebu za hospitalizacijom dok se čekaju rezultati testiranja.

U trudnica s blagom bolešću i bez popratnih bolesti hospitalizacija nije potrebna. Takve žene mogu biti simptomatične, ali stabilnih vitalnih parametara i bez dispneje. Od njih će se tražiti da svakodnevno prate kliničke parametre kod kuće: mjerenje tjelesne temperature (dva

puta dnevno i češće ako su prisutni znojenje, tresavice ili glavobolja, a po potrebi uzeti paracetamol 500–1000 g / 6–8 h (do najviše 4 g /dan)), frekvenciju disanja, mjerenje krvnog tlaka te brojanje fetalnih pokreta. Preporuča se kontaktirati telefonom s izabranim ginekologom svakih 48 sati radi prijavljivanja znakova i simptoma ili ranije u slučaju subjektivnog pogoršanja ili abnormalnih parametara. Dugotrajni odmor u krevetu treba obeshrabriti s obzirom na rizik od tromboze povezan s trudnoćom i COVID-19. (3)

Rutinski pregledi tijekom trudnoće, kao i ultrazvučni pregledi, odgoditi će se do kraja određenog razdoblja izolacije (preporuča se 4 tjedna nakon pojave simptoma) ili negativnog PCR testa nakon 2 tjedna od pojave simptoma, ovisno o politici javnog zdravstva. (9)

S druge strane, hospitalizacija će biti određena trudnicama s umjerenom bolešću ili trudnicama s blagom bolešću i popratnim bolestima. Hospitalizacija na jedinici za intenzivnu njegu uz konzilijarnu opstretičku podršku indicirana je za trudnice s teškom bolešću: frekvencija disanja ≥ 30 / min, SpO₂ <94%, PaO₂/ FiO₂ ≤ 300 mmHg; nadalje, trudnicama kojima je potrebna nadoknada kisika i imaju prisutne komorbiditete te trudnicama s kritičnom bolešću (šok s otkazivanjem organa, zatajenje dišnog sustava koji zahtijeva mehaničku ventilaciju ili refraktorna hipoksemija koja zahtijeva ECMO). (5)

Kliničari bi trebali pratiti vitalne parametre svakog sata, uključujući puls, frekvenciju disanja i zasićenje kisikom. Bitno je imati na umu da mlade žene u formi mogu kompenzirati pogoršanje respiratorne funkcije i da su sposobne održavati normalno zasićenje kisikom do iznenadne dekompenzacije. (6) Također, mogu nastupiti i komplikacije bolesti kao što su upala pluća, hipoksemično respiratorno zatajenje, sepsa i septički šok, kardiomiopatija i aritmije, akutna ozljeda bubrega i komplikacije uzrokovane dugotrajnom hospitalizacijom, poput bakterijskih superinfekcija i venskih tromboembolija, napominjući da se pogoršanje simptoma može dogoditi i 6-10 dana nakon pojave simptoma. (3)

Znakovi ranog upozorenja ili tzv. „*red flags*“ koji govore u prilog pogoršanja kliničkog stanja uključuju pogoršanje dispneje, nemogućnost održavanja odgovarajuće zasićenosti kisikom, stalne ili češće groznice te pogoršanje mijalgija. (13)

Kod takvih je pacijentica posebno izazovno odrediti trenutak i učestalost fetalnog monitoringa. Odluka se najčešće donosi uzimajući u obzir brojne čimbenike (vijabilnost ploda, kliničko stanje majke i komorbiditete). Kod nestabilnih je pacijentica moguće postaviti kontinuirani fetalni monitoring. (11)

Čimbenici rizika za koje se čini da su povezani s infekcijom i hospitalizacijom su crno, azijsko i manjinsko etničko podrijetlo (BAME- Black, Asian and minority ethnic), ITM > 25 kg/m² ili više, komorbiditeti prisutni i prije trudnoće, poput dijabetesa ili kronične hipertenzije, dob majke iznad 35 godina ili više i život u područjima ili kućanstvima lošijeg socioekonomskog statusa. (6)

Multidisciplinarni medicinski tim preporučen je kao tim za liječenje i njegu trudnica s COVID-19 infekcijom. Trebao bi obuhvaćati stručnjake iz područja fetalne medicine i porodništva, infektologije, interne medicine, pedijatrije, anesteziologije i intenzivne medicine. (4)

3.9. Stanja osobita za trudnoću

3.9.1. Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) najčešća je medicinska komplikacija trudnoće, s prevalencijom koja varira od 5,8% u Europi do 12,9% na Srednjem istoku i sjevernoj Africi. (30) Definira se kao hiperglikemija s početkom ili prvim prepoznavanjem tijekom trudnoće. Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije a među glavnim posljedicama su povećani rizici od preeklampsije i makrosomije te njihovi povezani

morbiditeti. Različiti pristupi u probiru trudnica na gestacijski dijabetes imaju značajan utjecaj na praćenje bolesti i moguće komplikacije. (33)

Trenutno nema dokaza o povezanosti COVID-19 i GDM, ali je poznato da hiperglikemija pogoršava imunološki odgovor na infekcije i da pridruženo upalno stanje pogoršava inzulinsku rezistenciju. Stoga, čak i u trenutnoj pandemiji, ne bismo trebali smanjivati pažnju usmjerenu na dijagnozu i liječenje GDM-a. (34) Potrebni su novi klinički pristupi kako bi se pravovremeno smanjile komplikacije gestacijskog dijabetesa tijekom COVID-19.

Probir se provodi kod svih trudnica jer identifikacija trudnica s dijabetesom, praćena odgovarajućom terapijom, može umanjiti mortalitet žene i ploda. Prvo određivanje glukoze natašte se preporučuje kod prvog pregleda trudnice u svrhu otkrivanja manifestnog dijabetesa u trudnoći, a potom se između 24. – 32. tjedna provodi OGTT (oralni test tolerancije na glukozu) s 75 grama glukoze za dijagnozu GDM. Unatoč svjetskim varijacijama u kriterijima, općenito se smatra da je OGTT zlatni standard u dijagnozi gestacijskog dijabetesa. Test uspoređuje dvije vrijednosti razine šećera u krvi – onu natašte, i razinu dva sata nakon konzumiranja točno određene količine slatke tekućine (75 grama glukoze). (33)

U kontekstu trenutne pandemije, dokazi sugeriraju da i kliničari i trudnice sve više ne žele preporučiti ili se podvrgnuti OGTT-u. Ova odluka se temelji na problemima u vezi s putovanjem do bolničkog centra u kojem se provodi testiranje, mogućom potrebom za dva posjeta i vrijeme (do 3 h) provedeno u potencijalno zaraznom okruženju bolničkog centra. Dalje, GDM dijagnoza općenito uključuje dodatne posjete zdravstvenim službama radi edukacije o dijabetesu, kontroli vrijednosti glukoze i ultrazvuku fetusa koji svi nose rizik od moguće zaraze.

Kao odgovor na ove brige, profesionalna društva iz Ujedinjenog Kraljevstva, Kanade i Australije objavile su smjernice za izmjenu dijagnostičkih algoritama za GDM-a tijekom

COVID-19 pandemije. Trenutne se smjernice GDM-a razlikuju u svakoj od ovih jurisdikcija, kao i revidirane preporuke, ali svi nastoje smanjiti potrebu za OGTT-om, kako tijekom trudnoće tako i nakon poroda. (32)

Tri različita pristupa probira GDM daju različite rezultate te imaju različite potencijalne prednosti i nedostatke. Smjernice Ujedinjenog kraljevstva temelje dijagnozu na procjeni čimbenika rizika s ciljem izbjegavanja OGTT-a. Dijagnozu GDM postavljaju pri vrijednostima HbA1c ≥ 5.7 % i/ili FPG (*fasting plasma glucose*, glukoza u plazmi natašte) ≥ 5.6 mmol/L i/ili slučajni nalaz glukoze ≥ 9 mmol/L.

Kanadske smjernice preporučuju univerzalno testiranje ali također zagovaraju princip izbjegavanja OGTT kad god je to moguće. Da bi se postavila dijagnoza GDM, preporučuju vrijednosti HbA1c ≥ 5.7 % i/ili slučajni nalaz glukoze ≥ 11.1 mmol/L.

Australski modificirani protokol testiranja bazira se na vrijednostima glukoze u venskoj plazmi natašte koji može biti povezan s prisutnošću većeg broja pacijenata u bolničkim centrima, potencijalno čineći fizičko distanciranje otežanim. Vrijednost glukoze u venskoj plazmi natašte < 4.7 mmol/L smatra se normalnom, dok vrijednosti 4.7-5.0 mmol/L ukazuju na potrebu izvođenja OGTT-a. Također, ovakav princip testiranja vraća problem “ispitivanja u dva koraka”, gdje se početni rezultat glukoze mora pregledati te donijeti odluka je li OGTT zaista potreban. Ako je vrijednost glukoze u venskoj plazmi natašte ≥ 5.1 mmol/L, odmah se postavlja dijagnoza GDM. (31)

Nadalje, u praktičnom smislu, australske smjernice preporučuju da žene s GDM-om dijagnosticiranim u prethodnoj trudnoći se ne trebaju ponovno testirati nego se pretpostavlja da imaju GDM i u trenutnoj trudnoći. Osim toga, ako ne postoji razumna i utemeljena sumnja na postporođajni dijabetes tipa 2, postpartalno testiranje, najvjerojatnije koristeći OGTT, trebalo bi biti odgođeno ili do završetka pandemije ili do sljedeće trudnoće.

Revidirane smjernice daju prednost specifičnosti nad osjetljivosti i neizbježno je da će vjerojatno "promašiti" mnoge žene koje su trenutno dijagnosticirane i liječe se od GDM-a, otkrivajući samo one s izraženom hiperglikemijom.

OGTT je opće prihvaćena metoda testiranja, ali potrebna je validacija alternative strategije dijagnoze i klasifikacije GDM-a. HbA1c ima teorijsku prednost jer označava prosječnu razinu glukoze u krvi posljednja tri mjeseca, stoga i čini ključni dio revidiranih britanskih i kanadskih smjernica. Međutim, HbA1c je u slabijoj vezi s negativnim ishodima trudnoće u odnosu na vrijednosti glukoze dobivene OGTT.

U ovom trenutku, SZO nije izdala smjernice za alternativno testiranje. Radi jednostavnosti i iz ekonomskih razloga, testiranje temeljeno na vrijednostima glukoze u venskoj plazmi natašte može biti najlakša i najpraktičnija opcija. Iako je malo vjerojatno da će biti prihvaćena u rutinskoj kliničkoj praksi, takva strategija bi uvelike smanjila potencijalni rizik od izloženosti trudnica zarazi. (32)

Kako bi se ograničila potreba trudnica da dolaze u zdravstvene ustanove, važno je koordinirati propisivanje i izvođenje laboratorijskih ispitivanja i dijagnostičkih postupaka. U tom smislu, terapija hiperglikemije u trudnoći posebno je rigorozna i može biti potrebno češće laboratorijsko ispitivanje kao podrška odlukama o liječenju (npr. praćenje rasta fetusa) i / ili za rano otkrivanje komplikacija. Kliničari trebaju procijeniti omjer rizika i koristi za svaku pacijenticu, s obzirom na povećani rizik od zaraze dolaskom u zdravstvenu ustanovu i, s druge strane, smanjeni rizik od majčinih i / ili fetalnih komplikacija zbog ranog otkrivanja.

Potrebno je odgoditi postporođajni OGTT osim u slučajevima postojanosti hiperglikemije nakon poroda (npr. visoka vrijednost glukoze u kapilarnoj krvi u postporođajnom razdoblju ili terapija inzulinom tijekom trudnoće). No, kliničari trebaju obavijestiti svoje pacijentice o

važnosti probira nakon porođaja i pohađanje kontrolnih pregleda, koji se za sada mogu provesti kao telemedicinske konzultacije. (34)

Promjene životnog stila kao bitna komponenta liječenja gestacijskog dijabetesa preporučuju se u mnogim nacionalnim smjernicama kliničke prakse. Intervencije koje uključuju savjete o zdravoj prehrani, povećanju tjelesne aktivnosti, samokontroli šećera u krvi i edukacija o upotrebi mjerača glukoze i tumačenje vrijednosti glukoze te ako i kada treba dodati inzulin, mogu igrati ključnu ulogu u promicanju zdravlja među trudnicama s gestacijskim dijabetesom. (33)

U trudnica s GDM i dokazanom infekcijom koronavirusom, preporuča se pojačati kontrolu i liječenje. Dijabetes, iako ne povećava rizik od infekcija, pogoršava prognozu bolesti. U trudnica s GDM-om i infekcijom koronavirusom inzulin je jedini preporučeni način liječenja, jer stanje ne reagira samo na promjenu životnih navika kao jedini oblik terapije. (34)

3.9.2. Hipertenzija

Hipertenzija tijekom trudnoće se može podijeliti na kroničnu i gestacijsku. Kronična hipertenzija definira se kao visoki krvni tlak koji postoji prije trudnoće ili kao vrijednost tlaka veća od 140/90 mm Hg dijagnosticirana u prvoj polovini trudnoće i koja traje najmanje 12 tjedana poslije porođaja. Gestacijska hipertenzija se razvija nakon 20 tjedna gestacije i povlači se do 6 tjedana nakon poroda. No, oba oblika hipertenzije povećavaju opasnost od preeklampsije, eklampsije i drugih uzroka smrtnosti majki, uključujući hipertenzivnu encefalopatiju, moždani udar, zatajenje bubrega, popuštanje lijeve klijetke i HELLP sindrom. (36)

Pojavom COVID-19, postoji želja da se nepotrebni posjeti zdravstvenim ustanovama svedu na minimum. Pošto je mjerenje krvnog tlaka bitna komponenta prenatalne skrbi, i s obzirom da hipertenzija zahvaća značajan broj trudnica, presudno je razviti siguran pristup smanjenju

učestalosti prenatalnih posjeta, kao i osmisliti posebne pristupe trudnicama koje su kod kuće ili u samoizolaciji, koje mogu imati hipertenziju ili znakove i simptome povezane s hipertenzivnim poremećajima trudnoće (HDP- *Hypertensive Disorders in Pregnancy*). (35)

Osmišljene su posebne smjernice za hipertenzivne trudnice, a usredotočene su na edukaciju o samokontroli (*self monitoring*) krvnog tlaka kod kuće. To je najprikladnije za trudnice s kroničnom ili gestacijskom hipertenzijom, koje mogu same nadzirati krvni tlak kod kuće, provesti testiranje na proteinuriju, dok se za trudnice s preeklampsijom ipak savjetuje da se kontrolni pregledi odvijaju u ordinaciji. Ključni aspekti njege za trudnice s hipertenzijom moraju biti osigurani unutar ograničenja postojećeg zdravstvenog sustava.

Dok se kućno mjerenje krvnog tlaka (HBPM-*Home Blood Pressure Monitoring*) dosada provodilo neformalno u skrbi za trudnicu, pandemija COVID-19 olakšala je brzu provedbu ove prakse. HBPM je ključni dio strategije praćenja trudnica na daljinu i preporučuje se na temelju prihvatljivosti od strane same trudnice. U žena s kroničnom hipertenzijom, HBPM je idealna metoda i trudnica ju je vjerojatno već prije prakticirala. Žene s gestacijskom hipertenzijom također su pogodne za HBPM.

Kao nacionalni primjer, HBPM je odobren za upotrebu u Velikoj Britaniji. RCOG pruža smjernice o tlakomjerima prikladnim za kućnu upotrebu i posebno potvrđene za primjenu u trudnoći. Nastoji se poticati korištenje mobilnih aplikacija za bilježenje i prijenos vrijednosti krvnog tlaka liječnicima; K2 Hampton je jedina takva aplikacija certificirana u Velikoj Britaniji i opsežno ocjenjivana unutar NHS-a (National Health Service). Preliminarni rezultati sugeriraju da upotreba HBPM-a i aplikacije za praćenje krvnog tlaka mogu smanjiti korištenje ambulantne zdravstvene zaštite i troškove. (37)

3.9.3. Preeklampsija

Preeklampsija je česta komplikacija u trudnoći čiji se tijek može pogoršati tijekom COVID-19 ili, obratno, može pogoršati tijek infekcije. Slika se dodatno komplicira jer dva procesa dijele laboratorijske abnormalnosti stoga može biti teško razlučiti jesu li određeni laboratorijski nalazi posljedica infekcije SARS-CoV-2 ili preeklampsije, a ovo međusobno djelovanje može imati implikacije na liječenje. Na primjer, trombocitopenija i abnormalne razine jetrenih enzima, oboje koji su dijagnostički kriteriji preeklampsije s ozbiljnim značajkama, također su povezani s pogoršanjem kliničke slike COVID-19. (12)

Primijećeno je da trudnice s teškim tijekom COVID-19 mogu razviti sindrom sličan preeklampsiji koji se može razlikovati od stvarne preeklampsije procjenom omjera sFlt-1 / PlGF, vrijednosti LDH i UtAPI.

Nedavne studije pokazale su da angiogeni čimbenici podupiru diferencijalnu dijagnozu između preeklampsije i njenih imitatora. PlGF i sFlt-1 su angiogeni čimbenici te su specifični za placentnu insuficijenciju. Kod preeklampsije, posteljica ne uspijeva pravilno invadirati i preoblikovati spiralne arterije maternice, što dovodi do poremećaja perfuzije i oksidativnog stresa posteljice. Ovo stanje dovodi do povećanog UtAPI i do antiangiogenog statusa s povećanim omjerom s-Flt-1 / PlGF. Disbalans sFlt-1 / PlGF može se otkriti u cirkulaciji žene najmanje 5 tjedana prije početka kliničke preeklampsije. Dakle, trudnice s COVID-19 s normalnom ranom fazom implantacije posteljice trebale bi imati normalne vrijednosti sFlt-1 / PlGF i UtAPI usprkos proteinuriji, trombocitopeniji, povišenim enzimima jetre ili hipertenziji. (35)

Di Mascio i sur. primijetili su stopu preeklampsije od 16,2% u trudnica pogođenih koronavirusom u odnosu na stopu od 2-8% u općoj populaciji. (2) Međutim, pogrešne dijagnoze mogle su se dogoditi u nekim od ovih slučajeva jer se značajke infekcije COVID-19 i preeklampsije klinički preklapaju. Stoga bi diferencijalna dijagnoza mogla biti izazov u

trudnica s infekcijom COVID-19 te hipertenzijom, proteinurijom, trombocitopenijom ili povišenim jetrenim enzimima.

Mendoza i sur. promatrali su 42 trudnoće (>20 tjedana gestacije) i razvrstali ih u dvije skupine: blaža i teža infekcija COVID-19, prema razvoju teške pneumonije. UtAPI i omjer sFlt-1/PIGF korišteni su za procjenu trudnica sa sumnjom na preeklampsiju. Među osam teških slučajeva, pet (62,5%) je razvilo značajke preeklampsije (novonastala hipertenzija i proteinurija i / ili trombocitopenija i / ili povišeni jetreni enzimi), zahtijevajući antihipertenzivnu terapiju. Nije bilo slučajeva s dijagnostičkim kriterijima za preeklampsiju među 34 blaže COVID-19 infekcije. Ova studija pokazuje da je 11,9% COVID-19 pozitivnih trudnica razvilo značajke preeklampsije; međutim, oni su se samo pojavili u slučajevima COVID-19 infekcije kompliciranom s teškom upalom pluća. (35)

3.10. COVID-19 i tromboembolijska bolest u trudnica

Trudnoća je jedinstveno stanje žene, kad u relativno kratkom vremenu dođe do ogromnih promjena u funkcioniranju različitih organskih sustava. Promjene u kardiovaskularnom sustavu su najvažnije – fiziološka hiperkoagulabilnost, povećani srčani minutni volumen, povećani venski kapacitet, mehanička kompresija zdjelčnih vena gravidnom maternicom i sl. Sve ove promjene usmjerene su na zaštitu trudnice od krvarenja pri porodu. Međutim, ove promjene povećavaju rizik od razvoja venske tromboembolije (VTE) za do 5-6 puta i zahtijevaju funkcioniranje kompenzacijskih sustava, uključujući prirodne inhibitore sustava zgrušavanja, sustav fibrinolize te djelovanje vaskularnih čimbenika kao što su dušikov oksid i prostaciklin na višoj razini. U zdravoj trudnoći ravnoteža između ovih čimbenika je održana. Ali u nekim slučajevima dolazi do poremećaja ravnoteže ili disocijacije između djelovanja antitrombotičkog sustava i aktivacije faktora koagulacije. To može biti rezultat genetski uvjetovanih uzroka (npr. genetska trombofilija) ili stečenih čimbenika. (42)

U općoj populaciji, COVID-19 je povezan s visokom stopom tromboembolijskih komplikacija. Oni su posljedica aktivacije puteva koagulacije i potencijalne progresije prema diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Tijekom trudnoće fiziološki su prisutne više razine koagulacijskih i fibrinolitičkih čimbenika koji mogu biti uključeni u patogenezu infekcije SARS-CoV-2. (45)

Iako temeljni mehanizmi hiperkoagulabilnosti u COVID-19 infekciji još nisu u potpunosti jasni, zamijećene su znakovite abnormalnosti laboratorijskih nalaza u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, uključujući povišenu razinu D dimera, fibrinogena, fibrina, produkata razgradnje fibrinogena i citokina, kao i smanjene razine antitrombina te varijabilni broj trombocita tijekom trajanja bolesti. (43) Iako su abnormalni koagulacijski profili česti u bolesnika s COVID-19, krvarenje nije bilo glavni nalaz. Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (ISTH) preporučuje mjerenje D-dimera, PT i broja trombocita u svih bolesnika s potvrdom ili sumnjom na infekciju COVID-19. (3)

S obzirom da sama trudnoća predstavlja hiperkoagulabilno stanje, može se zaključiti da je infekcija COVID-19 tijekom trudnoće povezana s visokim rizikom od trombotičkih komplikacija. To je pogotovo naglašeno u trudnica s prisutnošću antifosfolipidnih antitijela, trombotičkom mikroangiopatijom, sepsom, komorbiditetima i drugim komplikacijama. (42)

Izravni podaci o riziku od venske tromboembolije (VTE) povezani s COVID-19 infekcijom su ograničeni, ali sugeriraju povećani rizik u zaraženih trudnica u usporedbi s zdravim trudnicama. U sustavnom pregledu koji je obuhvaćao 1063 trudnice s dijagnozom COVID-19, utvrđeno je tri slučaja venske tromboze, jedan slučaj arterijske tromboze, sedam slučajeva diseminirane intravaskularne koagulacije i tri slučaja koagulopatije bez ispunjavanja kriterija za DIK. VTE se javlja prvenstveno u hospitaliziranih bolesnika s teškom ili kritičnom bolešću: u jednoj seriji od 1219 trudnica s COVID-19, incidencija VTE bila je 6% među onima s kritičnom bolešću, 0,2% s umjerenom bolešću i 0% u asimptomatskih pacijentica. (8)

Prema preporukama ISTH, profilaktičku dozu heparina niske molekularne težine (LMWH) treba propisati svim pacijentima (uključujući one s blažim kliničkim slikama) kojima je potrebna hospitalizacija zbog COVID-19, u odsustvu kontraindikacija. Od posebne važnosti je rano započinjanje antikoagulantne terapije u bolesnika s popratnim stanjima koja predisponiraju povećani rizik od tromboze (kardiovaskularne bolesti, tromboza u anamnezi, sistemske autoimune bolesti, antifosfolipidni sindrom, genetska trombofilija, pretilost, rak, hormonska kontracepcija).(42)

LMWH je lijek izbora za tromboprofilaksu trudnica s COVID-19. Preporuča se nastavak profilakse (4000 IU / svakodnevno) tijekom puerperija dok je pacijentica još pozitivna na SARS-CoV-2. Heparin ne prelazi placentarnu barijeru pa se njegova upotreba smatra sigurnom tijekom cijele trudnoće i dojenja; u slučaju dugotrajne terapije, treba obratiti pozornost na dvije glavne potencijalne nuspojave: osteoporozi i trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT). (44)

Odluku o početku i trajanju tromboprofilakse treba donijeti na razini multidisciplinarnog tima i mora se uzeti u obzir ozbiljnost bolesti, očekivani termin poroda u odnosu na pojavu bolesti, da li je pacijentica primljena u bolnicu ili je kod kuće, postojanje sekundarnih rizika kao posljedica postojećih komorbiditeta te prisutnost većih krvarenja, uključujući koagulopatije. (37)

Svim trudnicama koje su hospitalizirane i imaju potvrđenu COVID-19 infekciju treba davati tromboprofilaksu tijekom 10 dana nakon bolničkog otpusta. S obzirom na dobro poznato prokoagulantno stanje u postpartalnom razdoblju, neke su institucije odredile trajanje terapije 4-6 tjedana nakon poroda za visoko rizične žene. Klinička prosudba je nužna s obzirom na nedostatak protokola vođenih podacima. (3)

3.11. Rijetke manifestacije COVID-19 infekcije u trudnica

Infekcija uzrokovana SARS-CoV-2 može se prezentirati u trudnoći s bezbroj kliničkih simptoma a koji nisu isključivo respiratorne prirode. Kako se pojavljuju novi podaci, spektar početnih simptoma se proširio.

3.11.1. Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis predstavlja rijetku komplikaciju COVID-19. (38) Iako se SARS-CoV-2 prvenstveno smatra respiratornim patogenom, povezan je i s gastrointestinalnim bolestima. Čak 40-50% infekcija COVID-19 u trudnih i ne-trudnih pacijenata u početku se prezentira s gastrointestinalnim simptomima. Epidemiološke studije često su opisivale mučninu, povraćanje, proljev i bolove u trbuhu. Više studija pokazuje da ACE2 ima ključnu ulogu u patofiziologiji COVID-19. Poznato je i da taj receptor postoji u gušterači te se smatra da pruža zaštitu protiv akutne upale. Predloženo je da nakon što se COVID-19 veže na ovaj receptor oslobađaju se upalni markeri. (39)

Narang i suradnici prezentirali su slučaj akutnog pankreatitisa u inače zdrave trudnice (primigravida, 33 0/7 tjedana gestacije) koja je prvotno hospitalizirana zbog iznenadne respiratorne dekompenzacije s potvrđenim COVID-19. Povijest bolesti 20-godišnje trudnice bila je neupadna, isticala se jedino pretilost (ITM 36.1). Treći dan hospitalizacije, trudnica je iznenada razvila oštru epigastričnu bol sa širenjem u leđa, s pridruženim simptomima mučnine i povraćanja. Vitalni parametri nisu bili značajnije promijenjeni, osim prisutne tahikardije i tahipneje. Ponovljeni laboratorijski nalazi pokazivali su normalne razine jetrenih transaminaza, ali povišene vrijednosti lipaze i amilaze. Ultrazvuk abdomena otkrio je kirurški odstranjen žučni mjehur i ekstra- i intrahepatične žučne vodove normalnog kalibra, s prikrivenom vizualizacijom gušterače. Postavljena je radna dijagnoza pankreatitisa, konzultirani su gastroenterolozi za daljnje preporuke i liječenje te je primijenjena intravenska nadoknada tekućine i analgezija. Simptomi su se postupno poboljšavali kroz sljedećih 24 sata, a status fetusa ostao je uredan.

Petog dana hospitalizacije, stanje pacijentice se ponovno počelo pogoršavati i hitno je vraćena na jedinicu intenzivne njege zbog respiratorne dekompenzacije. RTG grudnih organa pokazao je pogoršanje konsolidacije i atelektazu na bazi lijevog plućnog krila, a u laboratorijskim nalazima bila je prisutna leukocitoza s još većim porastom razina amilaze i lipaze. Na šesti dan hospitalizacije, pacijentica se prezentirala s bolnim i redovitim kontrakcijama, a ubrzo nakon toga uslijedilo je prijevremeno puknuće plodovih ovoja te je krenuo aktivan porod. Hitno je dovedena u operacijsku salu te se dogodio prijevremeni vaginalni porod muškog novorođenčeta od 2.500 g s Apgar ocjenom 9/10 i u prvoj i petoj minuti po porodu. Novorođenče je bilo negativno na SARS-CoV-2. Nakon porođaja, klinički se status pacijentice popravio te je otpuštena je kući trećeg dana po porodu. (38)

3.11.2. Kardiomiopatija

Virusni miokarditis i kardiomiopatija zabilježeni su u ne-trudnih pacijenata s COVID-19. Juusela i suradnici u svojem radu opisuju sedam trudnica s potvrđenom infekcijom COVID-19, od kojih su dvije (28,6%) razvile kardiomiopatiju tijekom ožujka 2020. U tih trudnica pronađena je srčana disfunkcija s umjereno smanjenom istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) od 40% do 45% i hipokinezijom srca. Autori preporučuju napraviti ehokardiogram u trudnica s COVID-19 upalom pluća, posebno u onih koje trebaju terapiju kisikom ili su kritično bolesne.

Potrebno je više podataka za utvrđivanje učestalosti kardiomiopatije u COVID-19 pozitivnih trudnica, pošto trenutno nije poznato je li stopa razvoja COVID-19 kardiomiopatije veća u trudne populacije ili slična stopi kod ne-trudnih pacijenata. Uz to, nejasno je je li visoka stopa kardiomiopatije zabilježena u slučajevima ne-trudnih pacijenata posljedica multisistemske disfunkcije organa ili je izravna komplikacija same COVID-19 infekcije. (40)

3.11.3. Povišene vrijednosti transaminaza

Nekoliko studija izvijestile su o oštećenju jetrene funkcije, što se potvrdilo s nalazom povišenih alanin i aspartat aminotransferaze (ALT i AST), gama glutamil transferaze, alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina u serumu. Oštećenje jetre tijekom COVID-19 infekcije je već opisano kod ne-trudnih pacijenata. Činilo se da je zahvaćenost jetre češća u bolesnika s težim kliničkim stanjem. Također, autori su pretpostavljali da veće virusno opterećenje može dovesti i do težeg oštećenja jetre. Postoje molekularni dokazi koji podupiru izravan tropizam SARS-CoV-2 za jetru. Uz to, virusna RNA pronađena je u uzorcima stolice pacijenta s COVID-19 koji su imali proljev. Sva ova otkrića podupiru hipotezu da bi virus mogao biti u stanju da zarazi stanice žučnih kanala što posljedično dovodi do promjena jetre. (41)

3.12. Ishodi trudnoća COVID-19 pozitivnih žena

Incidencija nepovoljnih ishoda trudnoće povećava se s težinom simptoma COVID-19. Istraživanje Brandta i sur. opisuje da su u trudnica s blagim simptomima dobiveni slični opstretički rezultati kao i u zdravih. Ipak, trudnice s teškim i kritičnim COVID-19 imale su nepovoljnije porodničke ishode. (12)

U multinacionalnoj studiji provedenoj od 1. veljače 2020. do 30. travnja 2020. na populaciji od 22 zemlje s visokim dohotkom među 388 trudnica s RT-PCR potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 ističe se značajan porast rizika od komplikacija i učestalosti nepovoljnih ishoda po fetus ako su žene bile zaražene u prvom tromjesečju (35,3 naspram 2%), a nastup spontanog pobačaja u prvom tromjesečju dostigao je razinu od 19,4%. Međutim, ukupna incidencija perinatalne smrti bila je 4,2%, s 2% neonatalne smrti. Slučajevi pobačaja i perinatalne smrti u asimptomatskih i simptomatskih žena opisani su u literaturi, i unatoč činjenici da njihova učestalost nije velika, trebali bi se smatrati jednim od potencijalnih negativnih ishoda. Kritični COVID-19 može uzrokovati multiorgansko zatajenje majke, uslijed kojeg novorođenče može umrijeti nedugo nakon rođenja ili u slučaju infekcije zahtijevaju brzu respiratornu potporu. (12)

Prijevremeni porod, PROM (prijevremeno puknuće plodovih ovoja, eng. *premature rupture of membranes*) i intrauterini fetalni distress potencijalne su komplikacije infekcije COVID-19, moguće uzrokovane hipoksijom trudnice. Potrebna su daljnja istraživanja da se potvrdi uzročno-posljedična veza. Povišena tjelesna temperatura također može objasniti povišeni rizik od PROM-a i prijevremenog porođaja. (7)

Fetalni zastoj u rastu (IUGR- *intrauterine growth restriction*) mogao bi biti jedna od potencijalnih dugoročnih komplikacija u trudnica koje se oporavljaju od infekcije COVID-19, u skladu s podacima dobivenim tijekom epidemije SARS-a, stoga rast fetusa treba pomno pratiti. Iako je IUGR poznata posljedica kronične hipoksije, učinci kraće i prolazne hipoksije tijekom COVID-19 infekcije nisu poznati. (7) Iako značajne histopatološke promjene placente nisu univerzalno prisutne, suboptimalan rast fetusa zbog insuficijencije posteljice vjerojatan je jer je COVID-19 povezan s majčinom/fetalnom vaskularnom malperfuzijom, uključujući akutnu i kroničnu interviloznu upalu i trombe u većim fetalnim krvnim žilama u horionskoj ploči i resicama. (8)

U ovom trenutku nema podataka koji opisuju rizik od strukturnih anomalija povezanih s infekcijom u prvom i drugom tromjesečju. U odsustvo dokaza o intrauterinom prijenosu, malo je vjerojatno da bi infekcija COVID-19 mogla prouzročiti urođene mane. (9) Trenutno nema dokaza da je virus teratogen. (10)

3.13. Mentalno zdravlje trudnica i majki tijekom COVID-19 pandemije

Trudnoća se može smatrati stresnim događajem za mnoge žene; štoviše, trenutna pandemija COVID-19 uzrokovala je stanje neizvjesnosti u vezi s mogućim učinkom infekcije na rast i razvoj ploda te mogućnost vertikalnog prijenosa infekcije s trudnice na plod. (53) Nalazi nedavno objavljenih studija ukazuju da povećan strah od zaraze, smanjena socijalna podrška, porast nasilja u obitelji, promjene u provođenju uobičajene prenatalne skrbi i ekonomske posljedice COVID-19 mogu dovesti do nepovoljnih ishoda tijekom antenatalnog razdoblja. (54)

Depresija i anksioznost pogađaju svaku sedmu ženu tijekom perinatalnog razdoblja, što je u uskoj vezi s povećanim rizikom od prijevremenog poroda, otežanog vezivanja majke i dojenčadi i kašnjenja u kognitivnom razvoju djeteta, koji može progredirati u djetinjstvo. U uzorku 221 974 trudnica, 24,6% je prijavilo simptome anksioznosti u trećem tromjesečju (24,6%) u odnosu na prvo i drugo tromjesečje (18,2% i 19,1%). Trudnice koje su praćene tijekom pandemije COVID-19 prijavile su više simptoma anksioznosti i depresije u odnosu na trudnice u razdoblju prije pandemije. Prevalencija simptoma depresije među trudnicama porasla je s 26% prije siječnja 2020. god. na 34,2% u veljači 2020. god. uz istovremeni porast simptoma anksioznosti. Dostupni podaci ukazuju da bi COVID-19 mogao postati ozbiljan psihološki izazov za trudnice i roditelje, s potencijalnim kratkoročnim i dugoročnim posljedicama na zdravlje majki i njihove djece. (53) Prethodno provedena istraživanja su utvrdila da su trudnice imale znatno veće stope poremećaja raspoloženja tijekom prirodnih katastrofa u odnosu na opću populaciju. (54)

Nedavne meta-analize pokazale su da pre- i postnatalna tjelovježba mogu smanjiti simptome depresije. Redovito vježbanje tijekom pandemije, unatoč zatvaranju prostora za rekreaciju, parkova i teretana može poboljšati mentalno zdravlje trudnica. (53) Intervencije utemeljene na dokazima trebalo bi integrirati u zdravstveni sustav te poboljšati pristup uslugama mentalnog zdravlja. Korištenje digitalnih platformi i pametnog telefona ima ogroman potencijal za daljnje poboljšanje pristupa skrbi. (54)

3.14. Prenatalna skrb

Mnoge su organizacije predložile nove protokole prenatalne njege umjesto postojećih kako bi se spriječilo širenje COVID-19. Antenatalnu skrb treba smatrati ključnom za vođenje uredne trudnoće, a trudnice treba poticati da prisustvuju zakazanim pregledima, pritom poštujući sve propisane mjere socijalne distance. Studije u Velikoj Britaniji pokazale su da žene koji nisu

redovito posjećivale ginekologa tijekom trudnoće imale su povećani rizik od smrti, mrtvorodenosti i drugi nepovoljnih perinatalnih ishoda. (6)

Trudnice bi i dalje trebale uzimati dodatke folne kiseline i vitamina D u skladu s nacionalnim preporukama. Treba ih upozoriti da je cijepljenje protiv gripe još uvijek sigurno u trudnoći te se preporučuje zaštititi i ženu i dijete od mogućih štetnih učinaka gripe. Trudnice će i dalje trebati barem toliko podrške, savjeta, njege i smjernica u odnosu na trudnoću, porod i rano roditeljstvo kao i prije pandemije, s posebnim naglaskom na socijalno ranjive žene (s čimbenicima rizika, uključujući siromaštvo, beskućništvo, zlouporabu supstanci, zlostavljanje u obitelji i psihičke probleme). Žene koje izražavaju zabrinutost zbog svog mentalnog zdravlja, samoubilačke misli, nagle promjene raspoloženja ili gdje njihove obitelji izražavaju zabrinutost za njih, treba usmjeriti prema stručnim osobama koje im mogu biti od pomoći u prevladavanju takvih problema. (6)

Preporuča se uvođenje sustava telefonskog skrininga svih trudnica na COVID-19 simptome i izloženosti zarazi prije dolaska na dogovorene preglede u ambulantu ili porođajnu jedinicu. Trenutne smjernice Svjetske zdravstvene organizacije preporučuju najmanje osam antenatalnih pregleda. Dokazi iz zemalja s nižim i srednjim dohotkom sugeriraju da je pet kontrolnih pregleda ili manje povezano s povećanim rizikom od perinatalne smrti. Stoga se savjetuje najmanje šest antenatalnih konzultacija s ginekologom. Pacijente treba zamoliti da kontrolnim pregledima prisustvuju sami ili s najviše jednom osobom u pratnji. Gdje je dostupno, telemedicina se može koristiti (uključujući telefonski razgovor i ostale usluge na daljinu) za omogućavanje pristupa odgovarajućoj skrbi. Kontinuirana kvalitetna njega je od posebne važnosti za žene s većim rizikom od komplikacija COVID-19. (49)

ACOG i SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) zajedno su objavili algoritme provođenja antenatalne skrbi tijekom COVID-19 pandemije. Naglasak je na telemedicini i reduciranju broja posjeta ginekologu. Boelig je sa suradnicima izradio smjernice prema kojima

se, kod nerizičnih trudnoća, preporučuju kontrole ginekologa s 12, 20, 28 i 36 tjedana trudnoće, kada se u istom posjetu mogu istovremeno učiniti klinički pregledi te laboratorijska i ultrazvučna dijagnostika. Trudnicama u kasnom drugom i trećem tromjesečju treba naglasiti važnost praćenja fetalnih pokreta. Međutim, preporuča se učiniti detaljan pregled morfologije ploda između 18. i 23. tjedna gestacije kod trudnica koje su bile zaražene u prvom ili ranom drugom tromjesečju. (11) Trudnice koje su bile u kontaktu s oboljelim, trudnice s asimptomatskom bolesti ili one koje se oporavljaju od blage bolesti treba nadzirati tako da se dodatno u dvomjesečnim intervalima učini ultrazvučna biometrija i Dopplerski protoci. (51) Preporučuje se da trudnice kojima je bio potreban bolnički prijem zbog potvrđene COVID-19 infekcije budu upućene na ultrazvučni pregled radi procjene rasta fetusa, 14 dana nakon završetka akutne bolesti. (50)

Prenatalne dijagnostičke procjene mogu biti klasificirane kao invazivne ili neinvazivne ovisno o riziku vertikalnog prijenosa i izloženosti pacijenata i zdravstvenih radnika SARS-CoV-2. Slikovne metode, uključujući ultrasonografiju i fetalnu ehokardiografiju, smatraju se neinvazivnim (bez rizika od vertikalnog prijenosa), ali na pacijenticu se trebaju primijeniti posebne mjere opreza, uključujući higijenu ruku i uporabu odgovarajuće OZO (osobne zaštitne opreme), kao i pravilna njega uređaja i sonde. (52) Invazivni dijagnostički postupci kromosomskih anomalija su biopsija horionskih resica, amniocenteza i kordocenteza.

U recenziji za 2020. godinu koju je objavio Deprest i dr., navedeno je da bi provođenje invazivnog postupka u trudnice pozitivne na SARS-CoV2 potencijalno moglo povećati rizik od vertikalnog prijenosa, kao što je uočeno kod HIV pozitivnih žena prije primjene antivirusne terapije. Međutim, ako je trudnica pozitivna, intervenciju treba odgoditi dok ne postane asimptomatska. U svjetlu ovih preporuka, smatra se da zabrinutost glede vertikalnog prijenosa ne sprečava klinički minimalno invazivne postupke poput amniocenteze. (48)

3.15. Cijepljenje trudnica protiv COVID-19

3.15.1. Učinak i primjena u trudnoći

Cjepiva za sprečavanje infekcije SARS-CoV-2 smatraju se najperspektivnijim pristupom u suzbijanju pandemije. Do kraja 2020. godine nekoliko cjepiva postalo je dostupno za upotrebu u različitim dijelovima svijeta. (22)

COVID-19 mRNA cjepiva koja su razvili Pfizer – BioNTech i Moderna djeluju tako da nose genetske informacije potrebne za proizvodnju spike proteina SARS CoV-2. Kad se cjepivo ubrizga u mišićne stanice, one mogu proizvesti spike protein, koji onda bude prepoznat od strane imunološkog sustava. Cjepivo koja je razvila AstraZeneca– Oxford i Janssen – Johnson i Johnson koriste modificirani virusni vektor za isporuku spike proteina SARS-CoV-2 u stanice, što zatim pokreće imunološki odgovor. (15)

Cjepiva Moderna i Pfizer-BioNTech su mRNA cjepiva koja ne sadrže živi virus koji uzrokuje COVID-19 i, prema tome, ne mogu uzrokovati infekciju. Uz to, mRNA cjepiva ne stupaju u interakciju s DNK osobe niti uzrokuju genetske promjene jer mRNA ne ulazi u jezgru stanice, gdje se ljudska DNK čuva. (20)

Cjepiva protiv COVID-19 ne sadrže sastojke za koje se zna da su štetni za trudnice ili za plod u razvoju. Studije cjepiva na životinjama radi ispitivanja učinaka na trudnoću nisu pokazale da cjepivo nanosi štetu trudnoći ili plodnosti. Cjepiva temeljena na živim virusima izbjegavaju se u trudnoći u slučaju da zaraze dijete u razvoju i naštete. Međutim, neživa cjepiva ranije su se pokazala sigurnima u trudnoći (npr. gripa i hripavac). (21)

COVID-19 cjepiva koja su sada odobrena nisu cjepiva koja se repliciraju, što znači da mogu stvoriti imunološki odgovor, ali se ne reproduciraju unutar stanica domaćina. Budući da cjepiva koja se ne repliciraju ne predstavljaju rizik za dojilje ili za njihovu dojenčad, smatra se da

cjepiva protiv COVID-19 također ne predstavljaju rizik za dojenče stoga se dojilje mogu odlučiti za cijepljenje. (20)

Kao što je i do sada bio slučaj, trudnice su tradicionalno isključene iz kliničkih ispitivanja novih lijekova i cjepiva zbog mogućih štetnih utjecaja na fetus. U smjernicama objavljenim u lipnju 2020. godine, FDA je preporučila da farmaceutske tvrtke provode studije u koje će uključiti trudnice ili žene koje aktivno ne izbjegavaju trudnoću. Dakle, vrlo je malo podataka trenutno dostupno o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva u trudnoći. Pfizer je u studenom 2020. godine objavio da su u njihovo kliničko ispitivanje nenamjerno uključene 23 trudnice dok je Moderna izvijestila o 13 trudnoća u njihovom kliničkom ispitivanju. (15)

Pfizer Inc i BioNTech započeli su međunarodnu studiju s 4000 sudionica kako bi procijenili sigurnost i učinkovitost cjepiva u zdravih trudnica. Nova studija obuhvatit će trudnice u dobi od 18 godina i više u SAD-u, Kanadi, Argentini, Brazilu, Čileu, Mozambiku, JAR-u, Velikoj Britaniji i Španjolskoj. Žene će primiti cjepivo između 24. i 34. tjedna trudnoće, u 2 doze u razmaku od 21 dan. (27)

Tijekom ispitivanja cjepiva koja su do sada odobrena dogodilo se 57 trudnoća u Velikoj Britaniji. Nije bilo značajne razlike u stopi slučajnih trudnoća u skupini cijepljenih osoba u usporedbi s kontrolnom skupinom, što ukazuje da cjepiva ne sprječavaju trudnoću. Slično tome, stope spontanog pobačaja su usporedive među skupinama, što ne ukazuje na štetni učinak cijepljenja na ranu trudnoću. Iako su podaci rijetki, zasad ohrabruju. (19)

Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) ažurirao je svoje smjernice 16. travnja 2021. i sada savjetuje da se cjepiva protiv COVID-19 trebaju nuditi trudnicama istodobno s ostatkom populacije, na temelju njihove dobi i pripadnosti rizičnoj skupini. Kako će cjepiva protiv COVID-19 postati dostupna mlađim ljudima u općoj populaciji, tako će biti

dostupna i trudnicama u tim dobnim skupinama. (21) ACOG također preporučuje da se trudnicama ne uskraćuje cijepljenje, kao ni dojiljama. (18)

SMFM toplo preporučuje da trudnice imaju pristup COVID-19 cjepivima u svim fazama budućih kampanja cijepljenja te da ona i njezin ginekolog zajednički donose odluku u vezi s primanjem cjepiva. Savjetovanje bi trebalo uravnotežiti dostupne podatke o sigurnosti cjepiva, rizicima za trudnice od SARS-CoV-2 infekcije i individualni rizik žene za infekciju i teške bolesti. (17) Trudne pacijentice koje odbiju cijepljenje trebaju biti podržane u svojoj odluci. Bez obzira na odluku, ovi razgovori pružaju priliku podsjetiti ih na važnost drugih mjera prevencije, kao što su pranje ruku, fizičko distanciranje i nošenje maske. (22)

Nije potrebno raditi test na trudnoću prije cijepljenja. Dostupni podaci također ne ukazuju na potrebu odgađanja pokušaja trudnoće nakon cijepljenja. Ako osoba odluči primiti cjepivo, nema cjepiva specifičnih za pojedino tromjesečje prema do sada dostupnim podacima jer bi cjepivo trebalo jednako djelovati bez obzira u kojoj se fazi trudnoće primijeni. (18)

Međutim, kako COVID-19 ima ozbiljnijih komplikacija u kasnijoj trudnoći, neke žene mogu odlučiti odgoditi cjepivo do prvih 12 tjedana trudnoće (koji su i najvažniji za djetetov razvoj) i planiraju primiti prvu dozu u bilo koje vrijeme od 13. tjedna gestacije nadalje. Budući da je vjerojatnije da će se trudnice ozbiljno razboljeti i da postoji veći rizik od prijevremenog poroda ako u trećem tromjesečju (nakon 28 tjedana gestacije) razviju COVID-19, trudnice će možda htjeti primiti obje doze cjepiva prije trećeg tromjesečja. (21)

Očekivane nuspojave treba objasniti kao dio savjetovanja pacijenata, uključujući da su one normalni dio tjelesne reakcije na cjepivo i razvijaju antitijela za zaštitu od COVID-19. Nuspojave cjepiva obično su blage do umjerene težine i javljaju se u prva 3 dana po cijepljenju (dan cijepljenja i sljedeća dva dana, a kod većine ljudi se javlja dan nakon cijepljenja) i prolaze

u roku od 1 do 2 dana. Češći i ozbiljniji znakovi i simptomi slijede drugu dozu. Trudnice koje dobiju vrućicu nakon cijepljenja treba savjetovati da uzimaju paracetamol.

Nema dokaza koji upućuju na to da cjepiva protiv COVID-19 utječu na plodnost. Ne postoji biološki vjerojatan mehanizam kojim bi sadašnja cjepiva mogla utjecati na plodnost žena. Neutemeljene tvrdnje koje povezuju COVID-19 cjepiva s neplodnošću znanstveno su odbijene. (22)

Trudnice i njihovi ginekolozi morati će se koristiti ograničenim podacima te izvagati koristi i rizike primjene cjepiva protiv COVID-19 tijekom trudnoće. Kako dodatne informacije iz kliničkih ispitivanja i iz podataka prikupljenih na cijepljenim trudnicama izvan kliničkih ispitivanja postanu dostupni, nužno je da ginekolozi budu u toku s njima i u skladu s tim savjetuju svoje pacijentice. (15)

3.15.2. Prijenos protutijela na novorođenčad

Dokazi sugeriraju da novorođenčad može imati određenu zaštitu protiv koronavirusne bolesti od cijepljenja majki. U nedavnoj studiji utvrđeno je da majčina antitijela na SARS-CoV-2 imaju sposobnost prelaska kroz placentu nakon infekcije tijekom trudnoće i koncentracije antitijela iz pupkovine u korelaciji su s koncentracijama majčinih protutijela. Ovi nalazi demonstrirali su potencijal majčinih protutijela da se prenesu na plod i osiguraju zaštitu novorođenčadi. Također sugeriraju potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se utvrdilo jesu li antitijela na SARS CoV-2 zaštita novorođenčadi od infekcije, koje su koncentracije antitijela potrebne za postizanje adekvatne zaštite i jesu li antitijela izazvana cjepivom slična prirodno stečenim antitijelima. (18)

Nedavno istraživanje na 131 pacijentici reproduktivne dobi (84 trudnice, 31 dojilja i 16 ne-trudnih osoba) utvrdilo je da je mRNA COVID-19 cjepivo (Pfizer-BioNTech i Moderna) visoko

učinkovito u stvaranju titra antitijela izazvanih cjepivom u trudnica i dojilja. Svi titri generirani cjepivom bili su veći od onih generiranih infekcijom SARS-CoV-2 tijekom trudnoće. (21)

Prvi zabilježeni američki slučaj novorođenčeta s detektibilnim antitijelima nakon što je majka primila prvu dozu cjepiva Moderna objavljen je na medRxiv. Trudnica s Južne Floride koja prethodno nije bila zaražena s COVID-19, primila je prvu dozu cjepiva Moderna u 36. tjednu trudnoće i porodila zdravu djevojčicu u punom terminu 3 tjedna kasnije. Protutijela na SARS-CoV-2 IgG otkrivena su u uzorku krvi pupčane vrpce. Majka je dobila drugu dozu cjepiva Moderna nakon poroda, 28 dana nakon prve doze. (23)

Optimalno vrijeme za cijepljenje trudnica još uvijek nije jasno. Studija je pokazala da su razine antitijela kod majki i novorođenčadi izravno povezane s vremenom koje je proteklo od cijepljenja. Na temelju kinetike serološkog odgovora uočene u trudnica s COVID-19 i u ne-trudnih ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv SARS-CoV-2, neki su autori sugerirali da cijepljenje trudnica tijekom ranog drugog tromjesečja može biti najidealnije vrijeme za stjecanje imuniteta. (25)

Dakle, postoji potencijal za zaštitu i smanjenje rizika od infekcije cijepljenjem majke. Daljnje studije bit će potrebne za kvantificiranje količine neutralizirajućih antitijela prisutnih u djece rođenih od majke koje nisu bile zaražene sa SARS-CoV-2 i koje su cijepljene prije poroda. (24)

4. POROD COVID-19 POZITIVNIH TRUDNICA

4.1. Specifičnosti poroda tijekom COVID-19 pandemije

Jednom kad se potvrdi COVID-19 u trudnice, porod se zakomplicira. Način poroda treba i dalje biti individualiziran i temeljen na rutinskim porodničkim indikacijama. Općenito, vođenje poroda nije promijenjeno u žena koje rađaju tijekom pandemije COVID-19 ili kod trudnica s potvrđenom infekcijom. (8)

Kad trudnice dođu u porođajnu jedinicu, član osoblja na ulazu u jedinicu (npr. trijažna sestra) treba verbalno pregledati trudnice na simptome COVID-19 kao i osobu u njihovoj pratnji. (64) Potrebno je ispitati postoji li povećani rizik od kontakta s osobom pozitivnom na COVID-19. (63) Nadalje, provjera može uključivati mjerenje tjelesne temperature te pitanja o kašlju, otežanom disanju, upaljenom grlu, bolovima u mišićima, rinoreji i gubitku okusa ili mirisa. (8) Preporučuje se univerzalno testiranje svih trudnica koje se prezentiraju za porod zbog visokog postotka asimptomatskih trudnica koje ne moraju biti identificirane skriningom simptoma po ulasku u bolnicu. (62) Također, potrebno je odrediti posebne sobe ili dio kata za trudnice sa sumnjom i potvrđenom infekcijom COVID-19 te minimizirati promjene u zdravstvenom osoblju koji se brine za njih. Oni pritom moraju nositi osobnu zaštitnu opremu (OZO). (64)

Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje svim trudnicama kontinuiranu pratnju i potporu tijekom poroda. (65) Iako postoje razlike u pravilima za posjetitelje, mnoge su bolnice ustanovile ograničenje za 1 odraslu osobu u pratnji za svaku trudnicu u porođajnim jedinicama. (65) Pratnja ne bi smjela biti dopuštena roditeljima pod sumnjom na infekciju ili COVID-19 pozitivnim roditeljima. Međutim, za zemlje s značajnim teretom COVID-19 među populacijom, univerzalna politika posjećivanja možda neće biti tako povoljna. (66)

U očekivanju prijema u bolnicu i za ograničavanje rizika od izloženosti, žene treba uputiti da ostanu kod kuće minimalno 2 tjedna prije predviđenog termina poroda i da prakticiraju strogu socijalnu izolaciju tijekom ovog vremena. Za većinu žena taj bi period trebao početi oko 37 tjedana trudnoće. (64)

Za žene sa sumnjom ili potvrdom COVID-19 infekcije u ranoj trudnoći koje su se oporavile, ne preporučuje se promjena termina poroda. Za žene sa sumnjom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom u trećem tromjesečju koje se još nisu oporavile, razumno je pokušati odgoditi porod (ako stanje i trudnice i ploda to dopuštaju) do negativnog rezultata, u pokušaju sprječavanja

prijenosa virusa na novorođenče. Općenito, COVID-19 nije indikacija za porođaj, iako su rani porođaj i carski rez indicirani za trudnice koje razviju ozbiljnu ili kritičnu bolest. (58)

No, ako ne dođe do poboljšanja kliničkog stanja, treba razmotriti rani porod, čak i u odsutnosti odgovarajućih opstretičkih indikacija. Sigurnost majki je zasigurno prioritet. (8) U uvjetima pogoršanja majčinog respiratornog statusa i kliničke slike, trebalo bi voditi interdisciplinarnu raspravu između specijalista porodništva, anesteziologije, intenzivne njege i neonatologije, zajedno s roditeljima i njenom obitelji. Odluku treba temeljiti na kliničkom statusu majke, postojanju plućne bolesti, sposobnosti odvikavanja od mehaničkog ventilatora i gestacijske dobi u trenutku porođaja. Vrijeme poroda zahtijeva pažljivo vaganje koristi i rizika i za roditelja i za plod. (13)

Za hospitaliziranu trudnicu s COVID-19 upalom pluća, a koja nije intubirana, neke su organizacije razmatrale porođaj od 32 do 34 tjedna gestacije. Obrazloženje je da bi se porođaj izveo prije nego što se stanje pluća pogorša i majčina hipoksemija stavi plod u opasnost. No, većina ne zagovara porod prije 32 tjedna zbog velikog morbiditeta i mortaliteta ploda, bez obzira očekuje li se pogoršanje zdravstvenog stanja majke ili ne. Razumno je da se trudnoća dovrši, ako je plućna funkcija značajno narušena, pri čemu hipoksemija majke ugrožava plod. Prije navršena 32 tjedna gestacije, potrebno je vršiti intenzivan fetalni nadzor, sve dok je stanje majke stabilno. (8, 11)

COVID-19 nije indikacija za promjenu načina porođaja te nema dokaza koji favoriziraju jedan način poroda u odnosu na drugi. U trudnica s dobrim kliničkim stanjem i blagim simptomima, vaginalni porod je siguran i preporučen. Carski rez se izvodi za standardne medicinske indikacije. Čak i ako se potvrdi vertikalni prijenos, to ne bi bila indikacija za porođaj carskim rezom jer bi povećao majčin rizik i vjerojatno neće poboljšati ishod novorođenčeta pošto su izvješća o infekciji COVID-19 u novorođenčadi opisala blagu bolest. Trenutno se ne preporučuje porod u vodi. (67)

Žene s blagim simptomima COVID-19 mogu se poticati da ostanu kod kuće u latentnoj fazi poroda. Rodilje i njihovu pratnju treba poticati da nose masku cijelo vrijeme tijekom poroda i boravka u porođajnoj jedinici. (6) U idealnom slučaju, rađaona bi se trebala moći brzo prilagoditi i promijeniti kako bi se omogućio carski rez, izbjegavajući tako nepotrebne transfere rodilje kroz ustanovu. Nepotrebne predmete treba ukloniti iz rađaone. (9) Treba težiti što je moguće kraćem trajanju kontakta osoblja i oboljele trudnice odnosno vremenu provedenom u rađaoni. (11)

Indukcija trudova može se izvesti kada je trudnica u dobrom kliničkom stanju. Mehaničke metode indukcije poroda i oksitocin mogu se primijeniti u trudnica s prethodnim carskim rezom, a trudnicama bez prethodnog carskog reza mehaničke metode i misoprostol. (58) Oksitocin, međutim, treba koristiti s oprezom, jer je povezan s povećanim rizikom od preopterećenja tekućinom kada se primjenjuje u bolusu ili u velikim dozama, što može pogoršati kritične slučajeve COVID-19. (5) Kod normalnog napredovanja poroda, vaginalni pregledi trebaju se svesti na minimum (tj. svaka 2–4 h). (9)

Kako je fetalni kompromis relativno čest u trudnoći kompliciranoj infekcijom COVID-19, kontinuirani monitoring fetusa tijekom porođaja preporučuje se svim trudnicama, nakon transfere u rađaonu. Promjene u obrascu otkucaja srca fetusa mogu biti rani pokazatelj pogoršanja respiratornog stanja majke. (63)

Ako je moguće, aktivno tiskanje tijekom druge faze porođaja treba minimizirati. Duboko disanje i ekspanzivni napori mogu povećati izloženost osoblja respiratornim sekretima trudnice te se potencira rizik prijenosa onima u sobi. Međutim, pacijenticu ne treba odvrćati od tiskanja ako ima snažnu potrebu za tim. (66) Odgođeno klemanje pupkovine, prema ACOG-u, predstavlja vrlo mali rizik od transmisije virusa, iako brojne ustanove izbjegavaju taj postupak. (11)

COVID-19 ne utječe na aktivno vođenje treće faze poroda, a postporođajnim krvarenjem može se upravljati prema standardnim protokolima. Međutim, neki kliničari izbjegavaju traneksamičnu kiselinu u bolesnika s COVID-19 jer njezina antifibrinolička svojstva mogu povećati rizik od tromboze kod osoba s hiperkoagulirajućim stanjem te postoje alternativne strategije za kontrolu krvarenja. (8) Također, metilergometrin se ne smije koristiti u pacijentica s COVID-19, pošto su zabilježeni slučajevi akutnog respiratornog zatajenja nakon primjene. (5)

COVID-19 infekcija trudnice se smatra pozitivnom indikacijom za prisustvo neonatologa na porođaju. Jedan neonatolog bio trebao biti prisutan u porođajnoj ili operacijskoj sali te nositi odgovarajući OZO dok ostatak neonatalnog tima čeka ispred sale. Ako je dojenčetu potrebno više od rutinske reanimacije, pozivaju se dodatni članovi neonatalnog tima da pomognu. (62)

Biološki uzorci, uključujući vaginalni sekret, krv pupkovine, amnionska tekućina, posteljica i bris nazofaringska, trebaju biti prikupljeni tijekom poroda kako bi se utvrdio potencijalni vertikalni prijenos COVID-19. (67) Sav materijal korišten ili dobiven tijekom porođaja treba se tretirati kao kontaminiran. Posteljica se ne bi smjela dati roditelji. (9)

4.2. Placenta i SARS-CoV-2

Virusne infekcije tijekom trudnoće imaju širok spektar placentalne i neonatalne patologije. Postoje izvješća o infekciji SARS-CoV-2 placentne. Placenta je imunološki privilegirano mjesto i otkrivanje virusa je složeno zbog njene građe. Histopatološki pregled tkiva posteljice može doprinijeti značajnim informacijama u vezi s zdravljem i majke i djeteta te je vrijedna metoda za određivanje transplacentarnog prijenosa virusa s zaražene majke na fetus.

Iako rijetki, slučajevi transplacentarne transmisije i izvješća o nalazu SARS-CoV-2 u plodovoj vodi, uzorcima posteljice i pozitivni nazofaringealni brisevi pri rođenju ukazuju da je intrauterini prijenos moguć. Vivanti i sur. izvijestili su o slučaju transplacentarnog prijenosa

SARS-CoV-2 kod 23-godišnje trudnice s poznatom SARS-CoV-2 infekcijom. Rođenjem je identificiran SARS-CoV-2 putem RT-PCR u uzorcima plodove vode, tkiva posteljice, krvi majke i novorođenčadi te brisa nazofarinska djeteta. Imunohistokemija tkiva posteljice je pokazala znatnu invaziju virusa u trofoblast i koegzistirajuću upalu posteljice. Dokazi o velikom virusnom opterećenju u tkivu posteljice i prisutnosti SARS-CoV-2 u trofoblastnim stanicama podržavaju transplacentalni prijenos u ovom slučaju. Slično tome, Hosier i sur. izvijestili su o slučaju u kojem je SARS-CoV-2 identificiran u sincitiotrofoblastu posteljice, iako su fetalna pluća, srce, jetra i bubrežna tkiva bila negativna na SARS-CoV-2. Zamaniyan i sur. također su izvijestili da je amnionska tekućina prikupljena tijekom carskog reza trudnice s COVID-19 bila pozitivna na SARS-CoV-2. (68)

U prikazu slučaja iz Švicarske, 26-godišnja trudnica s infekcijom COVID-19 prezentirala se s prijevremenim porodom i smrću fetusa u 19. tjednu trudnoće. Fetalno tkivo bilo je negativno na SARS-CoV-2; međutim, RT-PCR fetalne površine posteljice bio je pozitivan. Patologija posteljice bila je značajna za područja upale, povećano taloženje fibrina i funisitis. RT-PCR majčine krvi, vaginalnog sekreta i urina bili su negativni na SARS-CoV-2.

Nedavno objavljena studija o 15 placenti SARS-CoV-2 pozitivnih majki ili majki u rekonvalescenciji pokazuju statistički značajan porast vaskularne malperfuzije majke (MVM-maternal vascular malperfusion) u usporedbi s kontrolom. Patološki nalazi u skladu s MVM uključivali su decidualnu arteriopatiju, fibrinoidnu nekrozu i hipertrofiju arteriola amnijske membrane. U seriji slučajeva od 20 placenta trudnica s SARS-CoV-2, fetalna vaskularna malperfuzija je najčešća patologija (9 slučajeva). Intramuralni, neokluzivni trombi također su zabilježeni u nekoliko posteljica. Villitis je pronađen u četiri slučaja. Jedna posteljica imala je horioamnionitis i funisitis, koji je pronađen kod trudnice s upalom pluća i hipoksijom. Ova izvješća pokazuju da infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati upalu i vaskularne promjene posteljice. Alternativno, infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati hiperkoagulabilnost u

posteljici kao što se pokazalo i u drugim organima. (69) Trudnice s COVID-19 pokazale su značajan porast interviloznih tromba. (70)

Placenta zaraženih trudnica pokazuje upalne, trombotičke i krvožilne promjene koje su pronađene i u drugim upalnim stanjima što sugerira da bi upalna priroda infekcije SARS-CoV-2 tijekom trudnoće mogla prouzročiti negativne ishode i po majku i po plod. (68)

4.3. Vertikalna transmisija

Dokazi o vertikalnom prijenosu su rijetki i uglavnom se temelje na malim serijama slučajeva. Ako se dokaže mogućnost intrauterine infekcije, važno je odrediti trenutak trudnoće kada virus može prijeći posteljicu, kako bi se utvrdio i mogući utjecaj na organogenezu fetusa i njegovu cjelokupnu dobrobit.

Vertikalni prijenos definira se kao prijenos infektivnog patogena s majke na fetus / novorođenče tijekom antepartalnog, intrapartalnog ili postpartalnog razdoblja putem placente in-utero, kontaktom s tjelesnom tekućinom tijekom porođaja i / ili izravnim kontaktom dojenjem nakon rođenja. (71)

Trenutne studije pokazuju da se vjerojatnost vertikalnog prijenosa SARS-CoV-2 s majke na novorođenče kreće od 3% do 8%. Studija Wang i sur. pokazala je da je, 36 h od rođenja, dobiven pozitivan rezultat iz brisa nazofarinksa u novorođenčeta na SARS-Cov-2. Međutim, nije otkriven u uzorcima krvi pupkovine, posteljice i majčinog mlijeka. U ovom slučaju, unatoč tome da virus nije otkriven u krvi pupkovine, kao ni u tkivima posteljice, intrauterini prijenos SARS-CoV-2 ne može biti isključen. Zauzvrat, Dhawan i sur. izvijestili su o slučaju zaraze novorođenčeta sa SARS-CoV-2 od asimptomatske majke. Dijete je rođeno prije termina carskim rezom. Odmah po porodu, novorođenče je razvilo respiratorni distres, a infekcija COVID-19 potvrđena je u 23 satu života.

Patanè i sur. dijagnosticirali su COVID-19 kod dvoje novorođenčadi. U jednom od njih pozitivni rezultati dobiveni su unutar 24 sata od rođenja, dok su u drugom dobiveni tek 7. dana života (dijete je tijekom tog razdoblja bilo izolirano od zaražene majke). U oba slučaja, majčina posteljica pokazala je kronični intervilozitis, uz prisustvo makrofaga.

U slučaju intrauterinog prijenosa virusa s majke na dijete, pozornost treba obratiti na razinu IgM antitijela na SARS-CoV-2 i citokina IL-6 u serumu novorođenčadi. Dong i sur. izvijestili su o visokim razinama IgM na SARS-CoV-2, kao i IL-6 i IL-10 u novorođenčeta nakon 2 sata života, dok je nazofaringealni bris bio negativan. Ne može se isključiti infekcija tijekom poroda; međutim, IgM antitijela se obično pojavljuju tek 3–7 dana nakon infekcije, a u prijavljenom slučaju, pronađene su više razine IgM 2 sata nakon rođenja. Uz to treba napomenuti da se IgG, ali ne i IgM antitijela mogu prenijeti na plod putem posteljice. Stoga, povećana razina IgM antitijela sugerira da je novorođenče moglo biti zaraženo tijekom trudnoće. (12)

Zimmermann i Curtis primijetili su da unatoč strogim postupcima kontrole i prevencije infekcije za vrijeme i nakon carskog reza, četvero novorođenčadi je imalo pozitivan test na SARS-CoV-2 (jedno zdravo novorođenče i troje koji su se prezentirali s upalom pluća), a troje ih je imalo ekspresiju IgM i IgG antitijela pri rođenju, sugerirajući mogućnost vertikalnog prijenosa. Zeng i sur. to potvrđuju izvještajem šestero novorođenčadi - svi rođeni carskim rezom i odmah odvojeni od majki - koji su također imali visoke koncentracije IgG i IgM antitijela odmah nakon rođenja, kao i visoku razinu IL-6. Ova tema i dalje ostaje upitna, budući da su Xiong i sur. i Alzamora i sur., s druge strane, izvijestili o negativnim serološkim rezultatima IgG i IgM u novorođenčadi odmah nakon rođenja. (72)

Iako je više od 100 slučajeva novorođenčadi rođenih od majki s COVID-19 opisano, a mnogi drugi nisu prijavljeni, mogućnost intrauterinog prijenosa virusa do sada nije nedvojbeno potvrđena niti odbačena. U nekoliko slučajeva prijavljenog vertikalnog prijenosa, konačna dijagnoza je bila otežana zbog kašnjenja između porođaja i testiranja, što nije moglo isključiti

prijenos putem kontakta s majkom ili zdravstvenim osobljem; nadalje, negativan nalaz na ponovnom testiranju ili nema potvrde infekcije na biološkim uzorcima novorođenčadi, osim brisa nosa i ždrijela. (73)

Vertikalni prijenos SARS-CoV-2 moguć je i čini se da se javlja u manjem broju slučajeva infekcije COVID-19 u trećem tromjesečju. Međutim, s obzirom na oskudnost podataka iz ranih tromjesečja, još se ne mogu procijeniti stope vertikalnog prijenosa u ranim fazama trudnoće, kao i potencijalni rizik za posljedični fetalni morbiditet i smrtnost. Odgovor na pitanje vertikalnog prijenosa presudan je za usmjeravanje savjetovanja pacijentica u vezi s rizicima povezanim s COVID-19 prije i tijekom trudnoće, kao i opstretičkoj skrbi za COVID-19 pozitivne trudnice. (12)

5. POSTPOROĐAJNO DOBA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

5.1. Postporođajno doba

Odluku o otpustu roditelja iz bolnice treba temeljiti na kliničkom stanju nje i novorođenčeta, ali preporuča se raniji otpust po porodu. Međutim, to treba razmotriti u kontekstu kliničkog scenarija jer rani otpust može predstavljati dodatni teret obiteljima da pristupe preporučenoj njezi novorođenčadi i pedijatrijskim ambulancama koji pružaju tu njegu. Ako su oboje stabilno, mogu biti otpušteni prvi dan nakon vaginalnog poroda te drugi postoperativni dan nakon carskog reza. Postnatalna njega bi se trebala nastaviti prema standardnom protokolu. (59) Sveobuhvatan postporođajni pregled i dalje je važno obaviti do 12 tjedana nakon poroda, posebno kod pacijentica s popratnim bolestima. (8)

U dojenčadi majki s COVID-19 infekcijom treba napraviti RT PCR test unutar prvih 24 sata po porodu, izolirati ih od druge zdrave novorođenčadi i zbrinuti u skladu s mjerama predostrožnosti za kontrolu zaraze. Ponovno testiranje treba provesti s približno 48 sati starosti ako je dojenče još uvijek u rodilištu. (8) Međutim, treba napomenuti da prerano testiranje može

rezultirati lažno pozitivnim rezultatima kao i lažno negativnim rezultatima - virusna RNA se možda neće otkriti odmah nakon poroda. (12)

Žene koje su asimptomatske ili žene s blagim simptomima i bez komorbiditeta se mogu oporaviti kod kuće nakon porođaja dok one s ozbiljnom ili kritičnom bolešću zahtijevaju trajnu hospitalizaciju i kontinuirani monitoring. (13)

5.2. Dojenje

Iako su blagodati majčinog mlijeka i dojenja dobro opisani, postojala je neizvjesnost u ranim fazama pandemije s obzirom na bolničku praksu i preporuke. (78) Majčino mlijeko zaista je "eliksir života" za novorođenčad. Ono je idealna mješavina hranjivih sastojaka i staničnih komponenti. Od posebne je relevantnosti mogućnost postojanja specifičnih IgA s aktivnošću protiv SARS CoV-2 u mlijeku žene s poviješću infekcije COVID-19. Pored toga, blagodati kontakta majke i djeteta u obliku dojenja se ne mogu previše naglasiti. (74) Novorođenče ima nezreo imunološki sustav te kolostrum, kao snažni pojačivač imunološkog sustava, štiti dojenčad od infekcija pomoću bioaktivnih čimbenika i sekretornih IgA antitijela. Majčino mlijeko je izvor obilja imunoglobulina, laktoferina, lizozima i citokina koji igraju važnu ulogu u reguliranju imunološkog odgovora. (77)

Dojenje se povezuje sa smanjenom stopom respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u dojenačkoj dobi te sa smanjenim rizikom od dječje pretilosti, kao i specifičnih autoimunih bolesti, alergijskih stanja, raka u djetinjstvu i sindroma iznenadne dojenačke smrti. Među nedonoščadi, hranjenje majčinim mlijekom dodatno je povezano s nižom učestalošću nekrotizirajućeg enterokolitisa i sepse. (80)

Nekoliko međunarodnih zdravstvenih organizacija i medicinskih društava, uključujući SZO, RCOG i SIN (Società Italiana Nefrologia), podržavaju praksu dojenja s provedbom

odgovarajućih higijenskih mjera i preporučuju odvajanje majke i novorođenčadi samo u slučaju lošeg zdravstvenog stanja majke ili kada je novorođenčetu potrebna dodatna njega. (74)

SZO je nedavno ažurirala smjernice koje preporučuju da se majke sa sumnjom ili potvrdom infekcije COVID-19 potiče na dojenje jer blagodati dojenja znatno nadmašuju potencijalne rizike prijenosa te da ne smiju biti odvojene od svoje novorođenčadi, stoga treba započeti kontakt koža-na-kožu (*skin to skin contact*) od rođenja uz poduzimanje mjera predostrožnosti kako bi se izbjeglo širenje virusa na dojenče, prvenstveno preko kontakta s majčinim respiratornim sekretom. (75) Glavna briga je upravo majčina sposobnost da slijedi stroge mjere predostrožnosti za izbjegavanje širenja virusa prepoznatljivim horizontalnim putevima zaraze.

Za majke koje imaju asimptomatsku infekciju ili su razvile blagu bolest, preporuča se nošenje kirurške maske, pranje ruku i dojki vodom i sapunom prije nego što počnu dojiti. U intervalima između hranjenja, preporuča se dječji krevetić postaviti najmanje 2 metra od majčina kreveta, po mogućnosti iza fizičke barijere (poput zavjese ili paravana). Ove se mjere opreza nastavljaju sve dok majka ne postane afebrilna (bez primjene antipiretika), pokazuje poboljšanje simptoma i ima najmanje dva negativna testa na SARS-CoV-2 u razmaku od najmanje 24 sata.

U nekim okolnostima izravna interakcija majke i djeteta može biti otežana zbog majčine nesposobnosti dojenja kao rezultat kliničkog stanja uslijed COVID-19. U ovom scenariju majka vrši preporučenu higijenu grudi sa sapunom i vodom i izdaja mlijeko na električnu pumpu za dojke dok nosi masku. Zdravi član obitelji / njegovateljica hrani izdojenim mlijekom novorođenče u odvojenoj sobi. Cijevi i spremnik pumpe za dojenje treba očistiti nakon svakog korištenja; pritom se mora poštivati stroga higijena ruku. Vanjsku površinu spremnika treba dezinficirati nakon izdavanja mlijeka i prije skladištenja. Važno je napomenuti da ovaj pristup može negativno utjecati na uspostavljanje emocionalne veze majke i djeteta. (74) Predlaže se

razdvajanje majke i djeteta, samo kada je majka nesposobna brinuti se o novorođenčetu zbog zdravstvenog stanja povezanog s COVID-19. (76)

Suprotno tome, američke organizacije, uključujući Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i American Academy of Pediatrics (AAP), su na početku pandemije zauzeli konzervativniji pristup. No, revidirane smjernice koje je objavio AAP ipak promoviraju dojenje i upotrebu izdojenog majčinog mlijeka. CDC prepoznaje važnost ranog uspostavljanja kontakta majke i djeteta te potiče zajedničko donošenje odluka između obitelji i liječnika. (74) Skupina stručnjaka iz Kine ne preporučuje dojenje sve dok majka sa sumnjom ili potvrđenom infekcijom COVID-19 ne postane negativna na RT-PCR testu. (79)

Nekoliko čimbenika, uključujući uvjete za provođenje majčinske skrbi, ozbiljnost majčine infekcije, dostupnost resursa i majčina sklonost dojenju mogu imati ulogu u odluci o dojenju tijekom COVID-19 pandemije. Uz to, odluka o dojenju i osiguravanju majčinog mlijeka zahtijeva vaganje koristi uključujući prehrambenu, imunološku i razvojnu prednost majčinog mlijeka i emocionalnu vezu koja se uspostavlja dojenjem, ali treba imati na umu i potencijalni rizik od zaraze novorođenčeta. (75)

5.3. Maternalna i fetalna smrtnost

Trudnice pokazuju veću stopu smrtnosti i komplikacija povezanih s virusnim infekcijama u usporedbi s općom populacijom. (7) Lekcije iz dva prethodna napada sojeva koronavirusa, SARS-CoV i MERS-CoV, sugeriraju da su trudnice posebno osjetljiva skupina. (83) Stope smrtnosti majki od 0,15 do 0,80 % pripisane su COVID-19. (8)

Nedavno istraživanje provedeno na Sveučilištu Washington u suradnji s državnim bolnicama pokazalo je da su trudnice oboljele od COVID-19 u znatno većem riziku od smrti u usporedbi s ne-trudnim ženama slične dobi. Smrtnost od COVID-19 uglavnom je posljedica akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). (45) Autori su pratili 240 trudnica s infekcijom

SARS-CoV-2 između ožujka i lipnja 2020. godine koje su primljene u 35 velikih bolnica širom države Washington. Nalazi studije pokazali su da je kod trudnica koje su imale infekciju COVID-19 3,5 puta veća vjerojatnost da će biti hospitalizirane. Također, otkriveno je da su stope smrtnosti trudnica 13 puta veće od osoba slične dobi. Međutim, većina je bila bez simptoma ili je imala samo blažu infekciju i trudnoća je bila uredna. Među tim ženama 10% je hospitalizirano zbog ozbiljnosti COVID-19 infekcije a 3,3% je primljeno na JIL. Među svim trudnicama s COVID-19, 56,3% dijagnosticirano je tijekom trećeg tromjesečja, 27,9% dijagnosticirano je tijekom drugog tromjesečja i 15,8% dijagnosticirano je tijekom prvog tromjesečja. Tri su trudnice s COVID-19 umrle, što je rezultiralo stopom smrtnosti majki od 1.250 na 100.000 trudnoća. Znanstvenici su primijetili da je ova stopa smrtnosti od COVID-19 bila 13,6 puta veća od stope kod odraslih osoba koje nisu trudne, što je bilo 91,7 na 100 000 trudnoća, s apsolutnom razlikom u stopi od 1,2% među skupinama. (84)

Serijski slučajevi iz Irana izvijestila je o smrti sedmero trudnica s teškom infekcijom COVID-19, tijekom kasnog drugog ili trećeg tromjesečja. U tim su slučajevima postojale dvije ključne značajke. Prva, prosječna dob trudnica bila je viša nego kod ostalih ($36,7 \pm 7,3$ vs $30,3 \pm 3,6$ godina). Druga, nijedna trudnica nije imala popratne bolesti u anamnezi, poput hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti ili astme. (83)

Iako je smrtnost majki kao posljedica COVID-19 u zemljama s visokim dohotkom ograničena i relativno mala, zemlje s niskim i srednjim dohotkom mogu biti različito pogođene. Prema predviđanjima meksičkog ministarstva zdravlja, očekivani omjer smrtnosti majki u Meksiku je za 2020. godinu iznosio 29,5 na 100 000 živorođenih, te se može uočiti snažan kontrast prema stvarnom omjeru majčine smrtnosti od 42,4 koji je do sada izračunat za 2020. godinu. (81) Ovi preliminarni podaci, međutim, pokazuju slabosti maternalne skrbi u zemljama sa srednjim i niskim dohotkom. Smrtnost među trudnicama s dijagnozom COVID-19 u Meksiku je 10 puta veća od prijavljene smrtnosti u SAD-u i Francuskoj. Pored toga, zamijećene

su značajne prepreke u pristupu oblicima kritične njege u Brazilu i Meksiku. U Brazilu je samo 72% smrtnih slučajeva trudnica ili roditelja s COVID-19 primljeno na JIL a 15% njih nije dobilo nikakvu ventilacijsku potporu. (82)

I u Hrvatskoj i u regiji zabilježeni su slučajevi smrti majke ili novorođenčeta zaraženih COVID-19.

U Sarajevu je u kolovozu 2020. god. preminula 37-godišnja roditelja koja je u 35. tjednu trudnoće zaprimljena u bolnicu. Rodila je zdravog sina a potom preminula od posljedica teške upale pluća izazvane s COVID-19. (85)

U travnju 2021. god., 32-godišnja trudnica iz Kostolca, pozitivna na koronavirus, preminula je u Općoj bolnici u Požarevcu. Primljena je u bolnicu u teškom općem stanju. Od tegoba su dominirali bolovi u donjem dijelu trbuha, leđima, jak kašalj i bol u grudima. Na prijemu je bila u polusvijesnom stanju, s izrazitom hipotenzijom i životno ugrožena. Inače je majka petero djece, a sada je bila u četvrtom mjesecu trudnoće. Pregledali su je ginekolog, kardiolog, radiolog i kirurg te je nakon ultrazvučnih pregleda srca i abdomena, hitno operirana, pri čemu je ustanovljeno unutarnje krvarenje zbog pucanja čira na želucu. No, liječnici tvrde da nije moguće tvrditi da je smrtni ishod povezan s COVID-19 infekcijom. (86)

U Srbiji je u travnju 2021. god. umrlo novorođenče zaraženo koronavirusom. Antigenski test i RT-PCR test su bili pozitivni. Po porodu novorođenče je bilo stabilno, no stanje se naglo pogoršalo te je od trećeg dana života bilo na respiratoru. Tijekom liječenja COVID-19 infekcije došlo je do višeorganskog zatajivanja što je dovelo do smrtnog ishoda. (87)

U svibnju 2021. god., u Osijeku je preminulo dvoje prerano rođene djece koja su uz druge teške komorbiditete imala i COVID-19. Riječ je o blizanačkoj trudnoći koja je bila dovršena u 28. tjednu zbog komplikacija u trudnoći. (88)

U svibnju 2021. u Varaždinu je preminula 31-godišnja žena pozitivna na COVID-19 u 32. tjednu trudnoće. Obradom je utvrđeno da se radi o teškom obliku COVID-19 bolesti s obostranom upalom pluća. Zbog pogoršanja zdravstvenog stanja donesena je odluka o hitnom carskom rezu i započeta je reanimacija, no, roditeljica je preminula. (89)

6. RASPRAVA

Nekolike je problema vezano za vođenje trudnoće i porođaja tijekom COVID-19 pandemije koje treba razjasniti. Ohrabrujući su podaci koji govore u prilog dobrih ishoda trudnoća žena zaraženih s COVID-19, kao i da je tijekom bolesti i simptomatologija slična kao i u općoj populaciji. Isto tako, pokazano je da trudnoća ne povećava rizik od zaraze, no i dalje se preporuča strogo poštivanje i praćenje propisanih epidemioloških mjera.

Trudnoća je stanje u kojem žena prolazi niz fizioloških promjena na razini gotovo svih organskih sustava što omogućava normalan rast i razvoj fetusa te uspješni završetak trudnoće. No, sve te promjene ih mogu učiniti osjetljivijima na zarazne bolesti i otežati tijekom bolesti. Uočeno je da je klinička slika COVID-19 bila teža ako je trudnica zaražena u kasnijoj trudnoći te je većina žena bila hospitalizirana u trećem tromjesečju ili tijekom postporođajnog doba. Prisutnost hipertenzije, dijabetesa melitusa ili pretilosti u anamnezi povećavalo je rizik od teže bolesti.

Jedan od problema je tumačenje laboratorijskih nalaza trudnica s COVID-19. Kritično oboljeli od COVID-19 imali su više razine upalnih parametara u krvi u odnosu na blaže oboljele. Određivanje upalnih parametara u trudnica može biti otežano jer oni i fiziološki mogu biti blago povećani tijekom trudnoće pa je izazovno razlučiti dali su više vrijednosti posljedica infekcije ili trudnoće.

Nadalje, iako je CT uobičajena slikovna metoda koja se koristi u dijagnosticiranju COVID-19, sve se više promovira upotreba ultrazvuka pluća zbog svojih mnogih prednosti, kao što je neinvazivnost i mogućnost izvođenja pretrage uz krevet trudnice.

Liječenje COVID-19 infekcije u trudnica je izazovno pošto su trudnice tradicionalno isključene iz kliničkih ispitivanja, pa tako lijekovi koji se koriste u općoj populaciji nisu pogodni za upotrebu u trudnoći zbog poznatih nuspojava ili štetnosti za plod. Izbor pogodnog lijeka mora se temeljiti na poznatim prednostima za trudnicu i tijekom bolesti, ali i na mogućim nuspojavama i posljedicama koje može ostaviti na plod. Ipak, zaključeno je da se većina lijekova mogu nastaviti koristiti na isti način i za iste indikacije kao i prije pandemije.

Sve trudnice sa simptomima COVID-19 moraju se uputiti na RT-PCR testiranje, a na temelju težine kliničke slike odlučiti će se da li im je potrebna hospitalizacija. Smatra se da se trudnice s blagom bolešću i bez komorbiditeta mogu liječiti kod kuće, ali se od njih traži da svakodnevno prate kliničke parametre te da redovito kontaktiraju sa svojim ginekologom. Na hospitalizaciju se upućuju trudnice s umjerenom bolešću ili trudnicama s blagom bolešću i popratnim bolestima.

U središte pozornosti stavljena su i stanja koja su karakteristična za trudnoću te su mnogi autori pratili utjecaj COVID-19 na gestacijski dijabetes i preeklampsiju, ali i osmišljavali nove protokole dijagnosticiranja tih bolesti. Tako su različita profesionalna društva diljem svijeta predstavila nove smjernice za probir trudnica na gestacijski dijabetes koje pokušavaju izbjeći korištenje OGTT. Svi ti novi pristupi probiru imaju svoje prednosti i nedostatke, ali daju i različite rezultate i pitanje je koliko su zapravo uspješni u otkrivanju trudnica s GDM.

Što se tiče hipertenzije u trudnoći, stavlja se naglasak na samokontrolu krvnog tlaka kod kuće, te se nastoji educirati trudnice o pravilnoj upotrebi kućnih tlakomjera i praćenja vrijednosti koje će onda prezentirati ginekologu na sljedećem kontrolnom pregledu. Također,

potiče se korištenje i mobilnih aplikacija za bilježenje i prijenos vrijednosti krvnog tlaka liječnicima. Sve ove mjere imaju isti cilj: smanjiti broj odlazaka u bolničku ustanovu i na taj način minimizirati mogući rizik trudnice da se zarazi i oboli od COVID-19. Veliki problem predstavlja i dijagnoza preeklampsije pošto je primijećeno je da trudnice s teškom COVID-19 bolesti mogu razviti sindrom sličan preeklampsiji koji se može razlikovati od stvarne preeklampsije procjenom angiogenih čimbenika.

Poznato je da je COVID-19 na razini opće populacije povezan s relativno visokom stopom tromboembolijskih događaja. S obzirom da je trudnoća hiperkoagulabilno stanje, može se zaključiti da je infekcija COVID-19 tijekom trudnoće povezana s visokim rizikom od trombotičkih komplikacija, pogotovo u žena s čimbenicima rizika u anamnezi. Na temelju toga, mnoga društva su preporučila primjenu heparina niske molekularne težine (LMWH) u trudnica s COVID-19, s time da se odluka o početku i trajanje tromboprolifakse mora donijeti na individualnoj razini za svaku trudnicu.

Kao što je spomenuto, trudnice s COVID-19 infekcijom većinom imaju dobru prognozu, ali se incidencija nepovoljnih ishoda trudnoće povećava s težinom simptoma. Slučajevi pobačaja i perinatalne smrti su opisani u literaturi s niskom učestalošću, ali bi se svejedno trebali smatrati jednim od potencijalnih negativnih ishoda. Prijevremeni porod, PROM i intrauterini fetalni distress su također moguće komplikacije COVID-19 infekcije, ali su potrebna daljnja istraživanja da se utvrdi točan mehanizam koji dovodi do toga.

Veliki problem predstavlja i provođenje odgovarajuće prenatalne skrbi u situaciji kada na sve načine želimo smanjiti izloženost trudnice zarazi, koja je vrlo lako moguća u bolničkim uvjetima. Nastoji se postići kompromis uvođenjem novih algoritama antenatalne skrbi koji se temelje na telefonskom skriningu prije dolaska u ustanovu, telemedicini i reduciranju broja posjeta ginekologu.

Cijepljenje je unazad nekoliko godina vrlo kontroverzna tema, a u vrijeme pandemije COVID-19 više nego ikad. Posebno je osjetljivo pitanje cijepljenja trudnica pošto su one isključene iz svih faza testiranja i ispitivanja cjepiva. No, pošto cjepiva protiv COVID-19 ne sadrže sastojke za koje se zna da su štetni za trudnice ili za plod u razvoju, većina organizacija toplo preporuča cijepljenje trudnica. Istovremeno je bitno imati na umu da optimalno vrijeme za cijepljenje još uvijek nije utvrđeno, kao ni kakvu zaštitu ono nosi za novorođenčad u smislu prelaska određene količine antitijela s majke na dijete.

Općenito, vođenje poroda se nije promijenilo tijekom COVID-19 pandemije, kako u zdravih tako i u zaraženih trudnica. Pritom se trebaju poštivati sve epidemiološke mjere. Pitanje pratnje na porodu se često spominjalo u brojnim radovima i istraživanjima. SZO je stava da je trudnicama nužna kontinuirana pratnja tijekom poroda te su brojne bolnice ograničile pratnju na jednu osobu po trudnici. No, u zemljama koje su bile zahvaćene pandemijom, s većim brojem slučajeva dnevno, često se provodila i politika zabrane pratnje na porodu, što je naišlo na nezadovoljstvo među trudnicama i njihovim partnerima.

Vertikalni prijenos SARS-CoV-2 moguć je i javlja u manjem broju slučajeva infekcije COVID-19 u trećem tromjesečju, ali se još ne mogu procijeniti stope prijenosa u ranim fazama trudnoće. Odgovor na pitanje vertikalnog prijenosa presudan je za savjetovanje pacijentica u vezi s rizicima povezanim s COVID-19 prije i tijekom trudnoće.

7. ZAKLJUČAK

Trudnice predstavljaju jedinstveno ranjivu skupinu tijekom izbijanja zaraznih bolesti zbog promijenjene fiziologije, osjetljivosti na infekcije i ugroženih imunoloških funkcija. Potreba za zaštitom fetusa u ovim okolnostima je dodatni izazov. Vjerojatan je povećani rizik od distresa i psihijatrijskih problema tijekom trudnoće i postnatalnog doba. Do sada opisani ishodi su povoljni, ali fetalne i majčine rizike ne treba podcjenjivati. Bitno je da buduće studije pruže

detaljnije informacije o majčnim i fetalnim stanjima, kao i obrazloženje porodničkih intervencija. Dosadašnja iskustva ograničena su na trudnice koje su razvile bolest u kasnoj gestaciji ili koje su rodile ubrzo nakon postavljene dijagnoze. Nepoznate su fetalne posljedice dugotrajnih infekcija u ranoj trudnoći.

Koronavirusna bolest nastavlja se širiti svijetom slijedeći putanju koju je teško predvidjeti. Zdravstvena, humanitarna i socijalno-ekonomska politika koju su zemlje usvojile odrediti će brzinu i snagu oporavka. Mora postojati globalni odgovor usmjeren na čovjeka koji se temelji na solidarnosti.

8. SAŽETAK

COVID-19 je naziv bolesti uzrokovan sa SARS-CoV-2. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je 11. ožujka 2020. globalnu pandemiju. Prijenos virusa se najčešće događa bliskim kontaktom s zaraženim osobama ili preko onečišćenih površina. Vrijeme inkubacije je prosječno četiri dana, s rasponom do 14 dana. Prognoza većine zaraženih trudnica i novorođenčadi je dobra te se čini da trudnice imaju sličan tijek bolesti u usporedbi s općom populacijom. Trudnoća ne povećava rizik za zarazu, ali pogoršava klinički tijek COVID-19 u usporedbi s nerotkinjama iste dobi. Većina trudnica s poznatom ili sumnjivom COVID-19 infekcijom razvilo je blagu bolest koja ne zahtijeva skrb na razini bolnice u odsutnosti opstetičkih problema. Prevladavajući simptomi COVID-19 u trudnica su vrućica, suhi kašalj, dispneja, bol / stezanje u prsima, umor i mijalgije. Postoji nekoliko klasifikacija težine bolesti poput klasifikacije Nacionalnog zdravstvenog instituta ili klasifikacije koje su predložili Wu i suradnici. RT-PCR test je zlatni standard za otkrivanje SARS-CoV-2 iz respiratornih uzoraka. Najčešći lijekovi protiv COVID-19 koji se istražuju za primjenu u trudnica su hidroksiklorokin, liponavir / ritonavir, remdesivir i tocilizumab. Mnoga su društva predložila nove protokole prenatalne njege umjesto tradicionalnih kako bi se spriječilo širenje COVID-19. Preporuča se cijepljenje trudnica. Način poroda treba i dalje biti individualiziran i temeljen na rutinskim porodničkim indikacijama. COVID-19 nije indikacija za promjenu načina porođaja te nema dokaza koji favoriziraju jedan način poroda u odnosu na drugi. Dokazi o vertikalnom prijenosu su rijetki i uglavnom se temelje na malim serijama slučajeva.

Ključne riječi: COVID-19, pandemija, SARS-CoV-2, vertikalna transmisija, cijepljenje

9. SUMMARY

COVID-19 is the name of a disease caused by SARS-CoV-2. The World Health Organization declared a global pandemic on March 11, 2020. Transmission of the virus most often occurs through close contact with infected people or through contaminated surfaces. The incubation time is on average four days, with a range of up to 14 days. The prognosis of most infected pregnant women and newborns is good and pregnant women appear to have a similar course of the disease compared to the general population. Pregnancy does not increase the risk of infection, but worsens the clinical course of COVID-19 compared with non-pregnant women of the same age. Most pregnant women with known or suspected COVID-19 infection have developed a mild disease that does not require hospital-level care in the absence of obstetric problems. The predominant symptoms of COVID-19 in pregnant women are fever, dry cough, dyspnea, chest pain, fatigue and myalgia. There are several classifications of disease severity such as the National Institutes of Health classification or the classification proposed by Wu et al. The RT-PCR test is the gold standard for detecting SARS-CoV-2 from respiratory samples. The most common COVID-19 drugs being investigated for use in pregnant women are hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir, remdesivir and tocilizumab. Many organizations have proposed new prenatal care protocols instead of traditional ones to prevent the spread of COVID-19. Vaccination of pregnant women is recommended. The mode of delivery should continue to be individualized and based on routine obstetric indications. COVID-19 is not an indication to change the mode of delivery and there is no evidence to favor one mode of delivery over another. Evidence of vertical transmission is rare and is mainly based on small series of cases.

10. LITERATURA

1. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 01.06.2020. [citirano 26.03.2021.];2020;222(6):521–31. Dostupno na: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30343-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30343-4/fulltext)
2. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, Xi H, Liu C, Qu F, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 23.04.2020. [citirano 10.02.2021.];2020;39(7):1209–20. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328850/>
3. Vega M, Hughes F, Bernstein PS, Goffman D, Sheen J-J, Aubey JJ, et al. From the trenches: inpatient management of coronavirus disease 2019 in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* [Internet]. 15.06.2020. [citirano 31.03.2021.];2020;2(3):100154. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294275/>
4. Li W, Yu N, Kang Q, Zeng W, Deng D, Chen S, et al. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 20.09.2020. [citirano 31.03.2021.];2020; 84(5). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894803/>
5. Donders F, Lonnée-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, Martinez de Oliveira J, Judlin P, et al. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. [Internet]. 22.04.2020. [citirano 10.02.2021.];2020;10(4):243. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/4/243>
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. [Internet]. 19.02.2021. [citirano 31.03.2021.]. Dostupno na:

<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf>

7. Alberca RW, Pereira NZ, Oliveira LMDS, Gozzi-Silva SC, Sato MN. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 07.07.2020. [citirano 10.02.2021.];2020;11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358375/>
8. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. *U: UpToDate*[Internet]; 2021; [citirano 10.05.2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care>
9. López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla Raigam J, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2020 [citirano 10.05.2021.]; 2020;47(7):519–28. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/508487>
10. George AM, Manoj D, Ramani S, Lalropuii, Palani MT, James RI, et al. Obstetrics and gynaecology in the era of COVID-19. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 27.10.2020. [citirano 20.04.2021.];2020; 9(11):4777. Dostupno na: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/9112>
11. Vrbanić A, Zlopaša G, Lešin J. COVID-19 i trudnoća . *Infektološki glasnik* [Internet]. 2020 [citirano 10.05.2021.];2020; 40(2):68-74. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=357337
12. Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Tim S, Oplawski M. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era—The Course of Disease and Maternal–Fetal Transmission. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 21.11.2020. [citirano

- 21.04.2021.];2020;9(11):3749. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3749>
13. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19 [Internet]. 02.02.2021. [citirano 10.05.2021.]. Dostupno na: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf)
14. Wikimedia Foundation, Inc. Pandemija COVID-19 [Internet] 2020. [citirano 10.50.2021.]. Dostupno na: https://hr.wikipedia.org/wiki/Pandemija_COVID-19
15. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 03.02.2021. [citirano 24.04.2021.];2021;137(3):408–14. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370015/>
16. Edwards, K, Orenstein, W. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. U: UpToDate [Internet] 2021 [citirano 11.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection>
17. Society for Maternal-Fetal Medicine. Statement: SARS-CoV-2 Vaccination in Pregnancy [Internet] 2021. Dostupno na: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20_(final).pdf)
18. Society for Maternal-Fetal Medicine: Provider Considerations for Engaging in COVID-19 Vaccine Counseling With Pregnant and Lactating Patients [Internet]. 2021. Dostupno na: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2838/Provider_Considerations_for_Engaging_in_COVID_Vaccination_Considerations_3-3-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2838/Provider_Considerations_for_Engaging_in_COVID_Vaccination_Considerations_3-3-21_(final).pdf)

19. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nature Reviews Immunology* [Internet] 03.03.2021. [citirano 25.04.2021.];2021;21(4):200–1. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00525-y>
20. Centers for Disease Control and Prevention. Information about COVID-19 Vaccines for People who Are Pregnant or Breastfeeding. [Internet] 2021. [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
21. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding [Internet] 2021. [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/>
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19 [Internet] 2020. [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
23. Gershman J. Evidence Shows Maternal COVID-19 Vaccination Provides Antibodies to Newborns. *Pharmacy Times* [Internet] 2021. [citirano 11.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.pharmacytimes.com/view/evidence-shows-maternal-covid-19-vaccination-provides-antibodies-to-newborns>
24. Gilbert P, Rudnick C. Newborn Antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination. medRxiv [Internet] 05.02.2021. [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21250579v1.full>

25. Rottenstreich A, Zerbiv G, Oiknine-Djian E, Zigron R, Wolf DG, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. medRxiv [Internet] 12.03.2021. [citirano 11.05.2021.] Dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253352v1>
26. Glanville D. COVID-19 vaccines: key facts. European Medicines Agency [Internet] 2020. [citirano 05.05.2021.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-key-facts>
27. Hrvatska radiotelevizija. Pfizer i BioNTech testiraju cjepivo protiv COVID-a na trudnicama [Internet] 19.02.2021. [citirano 05.05.2021.] Dostupno na: <https://vijesti.hrt.hr/svijet/pfizer-i-biontech-poceli-testirati-cjepivo-protiv-covida-19-na-trudnicama-737957>
28. Inchingolo R, Smargiassi A, Moro F, Buonsenso D, Salvi S, Del Giacomo P, et al. The diagnosis of pneumonia in a pregnant woman with coronavirus disease 2019 using maternal lung ultrasound. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 28.04.2020. [citirano 31.01.2021.];2020;223(1):9–11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194742/>
29. Bouaziz J, Even M, Isnard-Bogillot F, Vesale E, Nikpayam M, Mihalache A, et al. COVID-19 in pregnancy: What do we really know? F1000Research [Internet]. 14.05.2020. [citirano 31.01.2021.];2020; 9:362. Dostupno na: <https://f1000research.com/articles/9-362/v1>
30. Ghesquière L, Garabedian C, Drumez E, Lemaître M, Cazaubiel M, Bengler C, et al. Effects of COVID-19 pandemic lockdown on gestational diabetes mellitus: A retrospective study. Diabetes & Metabolism [Internet]. 15.10.2020. [citirano

10.05.2021.];2020;47(2):101201.

Dostupno

na

:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S126236362030152X?via%3Dihub>

31. McIntyre HD, Gibbons KS, Ma RCW, Tam WH, Sacks DA, Lowe J, et al. Testing for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic. An evaluation of proposed protocols for the United Kingdom, Canada and Australia. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 01.09.2020. [citirano 10.02.2021.];2020;167:108353. Dostupno na: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30605-7/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30605-7/fulltext)
32. McIntyre HD, Moses RG. The Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* [Internet]. 14.05.2020. [citirano 05.04.2021.];2020; 43(7):1433–4. Dostupno na: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/7/1433>
33. Nouhjah S, Jahanfar S, Shahbazian H. Temporary changes in clinical guidelines of gestational diabetes screening and management during COVID-19 outbreak: A narrative review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 18.06.2020. [citirano 05.05.2021.];2020;14(5):939–42. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301995?via%3Dihub>
34. Torlone E, Festa C, Formoso G, Scavini M, Sculli MA, Succurro E, et al. Italian recommendations for the diagnosis of gestational diabetes during COVID-19 pandemic: Position statement of the Italian Association of Clinical Diabetologists (AMD) and the Italian Diabetes Society (SID), diabetes, and pregnancy study group. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 28.08.2020. [citirano

- 05.05.2021.];2020;30(9):1418–22. Dostupno na: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(20\)30216-7/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(20)30216-7/fulltext)
35. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 21.06.2020. [citirano 05.05.2021.];2020;127(11):1374–80. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.16339>
36. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Hipertenzija u trudnoći [Internet]. 2014 [citirano 05.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/trudnoca-komplicirana-bolescu/hipertenzija-u-trudnoci>
37. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 01.02.2021. [citirano 02.05.2021.];2021;57(2):195–203. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23116>
38. Narang K, Szymanski LM, Kane SV, Rose CH. Acute Pancreatitis in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 22.12.2020.[citirano 23.01.2021.];2020;137(3):431–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33355431/>
39. Rabice SR, Altshuler PC, Bovet C, Sullivan C, Gagnon AJ. COVID-19 infection presenting as pancreatitis in a pregnant woman: A case report. *Case Reports in Women's Health* [Internet]. 29.05.2020. [citirano 23.01.2021.];2020;27:e00228. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214911220300588?via%3Dihub,%2010.1016/j.crwh.2020.e00228>
40. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019–related cardiomyopathy in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MF

- [Internet]. 2020. [citirano 24.01.2021.];2020;2(2):100113. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363336/>
41. Nkeih C, Sisti G, Schiattarella A. Elevated transaminases in a COVID-19 positive patient at term of gestation: a case report: Covid19 and pregnancy. *Acta Biomedica Atenei Parmensis* [Internet]. 07.09.2020. [citirano 24.01.2021.];2020;91(3):e2020002–2. Dostupno na: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/9796>
42. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Tsibizova VI, et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 06.07.2020. [citirano 01.05.2021.];2020;1–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32627622/>
43. Spratt DI, Buchsbaum RJ. COVID-19 and Hypercoagulability: Potential Impact on Management with Oral Contraceptives, Estrogen Therapy and Pregnancy. *Endocrinology* [Internet]. 21.07.2020.[citirano 01.05.2021.];2020;161(12). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725207/>
44. Favilli A, Mattei Gentili M, Raspa F, Giardina I, Parazzini F, Vitagliano A, et al. Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 07.06.2020.[citirano 10.05.2021.];2020;1–14. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284138/>
45. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*. [Internet] 20.11.2020. [citirano 30.01.2021.];2020;101(1):303–18. Dostupno na: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2020>

46. Cavalcante MB, Cavalcante CT de MB, Sarno M, Barini R, Kwak-Kim J. Maternal immune responses and obstetrical outcomes of pregnant women with COVID-19 and possible health risks of offspring. *Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 20.11.2020.[citirano 06.05.2021.];2020;143:103250. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249335/>
47. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 27.06.2020.[citirano 06.05.2021.];2020;252:605–9. Dostupno na: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30433-4/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30433-4/abstract)
48. Ozalp M, Demir O, Akbas H, Kaya E, Celik C, Osmanagaoglu MA. Effect of COVID-19 pandemic process on prenatal diagnostic procedures. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 01.09.2020.[citirano 11.05.2021.];2020;1–6. Dostupno na:<https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/14767058.2020.1815190?needAccess=true>
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Information for healthcare professionals Guidance for Antenatal and Postnatal Services in the evolving Coronavirus (COVID-19) pandemic [Internet]. 21.10.2020. [citirano 06.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-21-guidance-for-antenatal-and-postnatal-services-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic-v3.pdf>
50. NHS England. Saving babies' lives care bundle Version 2: COVID-19 information [Internet]. 2020. [citirano 11.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.england.nhs.uk/publication/saving-babies-lives-care-bundle-version-2-covid-19-information/>

51. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju. Koronavirusna infekcija u trudnoći. [Internet]. 2020. [citirano 30.01.2021.]. Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/userFiles/upload/S2K-Smjernice-HDGO-Koronavirusna-Infekcija-u-Trudno%C4%87i.pdf>
52. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 30.05.2020. [citirano 01.02.2021.];2020; 95(8):1750–65. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260486/>
53. Hessami K, Romanelli C, Chiurazzi M, Cozzolino M. COVID-19 pandemic and maternal mental health: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine [Internet]. 01.11.2020. [citirano 01.05.2021.];2020; 1–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33135523/>
54. Shidhaye R, Madhivanan P, Shidhaye P, Krupp K. An Integrated Approach to Improve Maternal Mental Health and Well-Being During the COVID-19 Crisis. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 24.11.2020. [citirano 01.05.2021.];2020;11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732456/>
55. Anderson PO. Antivirals for COVID-19 and Breastfeeding. Breastfeeding Medicine [Internet].01.10.2020.[citirano 15.04.2021.];2020;15(10):605–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936682/>
56. Safae Fakhr B, Wiegand SB, Pinciroli R, Gianni S, Morais CCA, Ikeda T, et al. High Concentrations of Nitric Oxide Inhalation Therapy in Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstetrics & Gynecology [Internet]. 25.08.2020.[citirano 15.04.2021.];2020;136(6):1109–13. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673637/>

57. Giampreti A, Eleftheriou G, Gallo M, Butera R, Contessa G, Faraoni L, et al. Medications prescriptions in COVID-19 pregnant and lactating women: the Bergamo Teratology Information Service experience during COVID-19 outbreak in Italy. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 26.11.2020. [citirano 15.04.2021.];2020;48(9):1001–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33055313/>
58. Trapani Júnior A, Vanhoni LR, Silveira SK, Marcolin AC. Childbirth, Puerperium and Abortion Care Protocol during the COVID-19 Pandemic. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 30.06.2020. [citirano 01.05.2021.];2020;42(06):349–55. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604438/>
59. Begum MR, Ehsan N, Ehsan M, Sharif AB. Pregnancy and Childbirth in COVID-19 Positive/Probable and Suspected Patients: A Comprehensive Review. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons* [Internet]. 09.06.2020. [citirano 11.05.2021.];2020;91–108. Dostupno na: <https://www.banglajol.info/index.php/JBCPS/article/view/47443>
60. Packer CH, Zhou CG, Hersh AR, Allen AJ, Hermes AC, Caughey AB. Antenatal Corticosteroids for Pregnant Women at High Risk of Preterm Delivery with COVID-19 Infection: A Decision Analysis. *American Journal of Perinatology* [Internet]. 30.06.2020. [citirano 25.01.2021.];2020;37(10):1015–21. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416210/>
61. Magala Ssekandi A, Sserwanja Q, Olal E, Kawuki J, Bashir Adam M. Corticosteroids Use in Pregnant Women with COVID-19: Recommendations from Available Evidence. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* [Internet]. 03.03.2021. [citirano 01.05.2021.];2021;Volume 14:659–63. Dostupno na:

<https://www.dovepress.com/corticosteroids-use-in-pregnant-women-with-covid-19-recommendations-fr-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>

62. Palatnik A, McIntosh JJ. Protecting Labor and Delivery Personnel from COVID-19 during the Second Stage of Labor. *American Journal of Perinatology* [Internet]. 10.04.2020.[citirano 18.03.2021.];2020;37(08):854–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276282/>
63. Qi H, Chen M, Luo X, Liu X, Shi Y, Liu T, et al. Management of a delivery suite during the COVID-19 epidemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 20.05.2020. [citirano 18.03.2021.];2020;250:250–2. Dostupno na: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30314-6/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30314-6/fulltext)
64. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* [Internet]. 01.05.2020. [citirano 18.03.2021.];2020;2(2):100110. Dostupno na: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(20\)30040-9/fulltext](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(20)30040-9/fulltext)
65. Arora KS, Mauch JT, Gibson KS. Labor and Delivery Visitor Policies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* [Internet]. 23.06.2020. [citirano 19.03.2021.];2020;323(24):2468. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766598?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2020.7563
66. Stephens AJ, Barton JR, Bentum N-AA, Blackwell SC, Sibai BM. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Perinatology* [Internet]. 28.04.2020.[citirano 19.03.2021.];2020;37(08):829–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344441/>

67. Qi H, Luo X, Zheng Y, Zhang H, Li J, Zou L, et al. Safe delivery for pregnancies affected by COVID-19. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 28.04.2020. [citirano 18.03.2021.];2020;127(8):927–9. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.16231>
68. Altendahl M, Afshar Y, de St. Maurice A, Fajardo V, Chu A. Perinatal Maternal-Fetal/Neonatal Transmission of COVID-19: A Guide to Safe Maternal and Neonatal Care in the Era of COVID-19 and Physical Distancing. *NeoReviews* [Internet]. 21.12.2020. [citirano 16.03.2021.];2020;21(12):e783–94. Dostupno na: <https://neoreviews.aappublications.org/content/21/12/e783>
69. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 15.08.2020. [citirano 16.02.2021.];2020;84(5). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13306>
70. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 22.05.2020. [citirano 18.04.2021.];2020;154(1):23–32. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/154/1/23/5842018>
71. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 30.07.2020. [citirano 02.05.2021.];2020;224(1):35-53.e3. Dostupno na: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30823-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30823-1/fulltext)
72. Oliveira Lisiane Vital de, Silva Camila Radelley Azevedo Costa da, Lopes Lorena Peixoto, Agra Isabela Karine Rodrigues. Current evidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: an integrative review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 21.09.2020.

[citirano 02.05.2021.];2020;66(Suppl 2): 130-135. Dostupno na:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001400130&lng=en

73. Pietrasanta C, Ronchi A, Schena F, Ballerini C, Testa L, Artieri G, et al. SARS-CoV-2 infection and neonates: a review of evidence and unresolved questions. Marseglia GL, editor. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 24.11.2020. [citirano 10.03.2021.];2020;31(S26):79–81. Dostupno na:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13349>
74. Cheema R, Partridge E, Kair LR, Kuhn-Riordon KM, Silva AI, Bettinelli ME, et al. Protecting Breastfeeding during the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Perinatology* [Internet]. 21.07.2020.[citirano 10.03.2021.];2020. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693415/>
75. Ng YPM, Low YF, Goh XL, Fok D, Amin Z. Breastfeeding in COVID-19: A Pragmatic Approach. *American Journal of Perinatology* [Internet]. 08.09.2020. [citirano 10.03.2021.];2020;37(13):1377–84. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898920/>
76. Dimopoulou D, Triantafyllidou P, Daskalaki A, Syridou G, Papaevangelou V. Breastfeeding during the novel coronavirus (COVID-19) pandemic: guidelines and challenges. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 08.11.2020.[citirano 10.03.2021.];2020;1–7. Dostupno na:
<https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/14767058.2020.1838481?needAccess=true>
77. Lubbe W, Botha E, Niela-Vilen H, Reimers P. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic – a literature review for clinical practice. *International Breastfeeding Journal* [Internet]. 14.09.2020.[citirano 10.03.2021.];2020;15(1). Dostupno na:

<https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-020-00319-3>

78. Mitoulas LR, Schärer-Hernández NG, Liabat S. Breastfeeding, Human Milk and COVID-19—What Does the Evidence Say? *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 20.11.2020.[citirano 10.03.2021.];2020;8. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.613339/full>
79. Hethyshi R. Breast Feeding in Suspected or Confirmed Cases of COVID 19—a New Perspective. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [Internet]. 07.07.2020. [citirano 11.03.2021.];2020;70(4):267–71. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13224-020-01336-2>
80. Kimberlin DW, Puopolo KM. Breast Milk and COVID-19: What Do We Know? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 21.06.2020.[citirano 11.03.2021.];2020. Dostupno na: <https://academic.oup.com/cid/article/72/1/131/5860618?login=true>
81. Lumbreras-Marquez MI, Campos-Zamora M, Seifert SM, Kim J, Lumbreras-Marquez J, Vazquez-Alaniz F, et al. Excess Maternal Deaths Associated With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Mexico. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 07.09.2020. [citirano 12.05.2021.];2020;136(6):1114–6. Dostupno na: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/12000/Excess_Maternal_Deaths_Associated_With_Coronavirus.9.aspx#:~:text=There%20have%20been%2086%20excess,COVID%2D19\)%20in%20Mexico](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/12000/Excess_Maternal_Deaths_Associated_With_Coronavirus.9.aspx#:~:text=There%20have%20been%2086%20excess,COVID%2D19)%20in%20Mexico)
82. Nakamura-Pereira M, Andreucci C, Menezes M, Knobel R, Takemoto MLS. Worldwide maternal deaths due to COVID-19: A brief review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 09.08.2020.[citirano 12.05.2021.];2020;151(1):148–50. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13328>

83. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 01.06.2020. [citirano 12.05.2021.];2020;56(1):15–27. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22088>
84. Killian Meara. Mortality Rate of Pregnant Women Increased by COVID-19. *Contagion Live*. [Internet] 27.01.2021 [citirano 12.05.2021.];2021. Dostupno na: <https://www.contagionlive.com/view/mortality-rate-of-pregnant-women-increased-by-covid-19>
85. Jutarnji.hr. Tri dana nakon poroda umrla aktivistica iz BiH. [Internet]. 10.08.2020. [citirano 13.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.jutarnji.hr/vijesti/svijet/tri-dana-nakon-poroda-umrla-aktivistica-iz-bih-tko-ne-vjeruje-da-korona-postoji-15012783>
86. 24.sata.hr. Tragedija u Srbiji: Preminula je trudnica, imala je koronavirus [Internet]. 10.04.2021. [citirano 13.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.24sata.hr/news/tragedija-u-srbiji-preminula-je-trudnica-imala-je-koronavirus-755751>
87. 24.sata.hr. Tuga u Srbiji: Umrla beba koja je bila zaražena koronavirusom [Internet]. 19.04.2021. [citirano 13.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.24sata.hr/news/tuga-u-srbiji-umrla-beba-koja-je-bila-zarazena-koronavirusom-757323>
88. Index.hr. Osječki KBC o smrti dvije bebe s koronom: Rođene su prerano, borili smo se danima [Internet]. 02.05.2021. [citirano 13.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.index.hr/vijesti/clanak/osjecki-kbc-o-smrti-dvije-bebe-s-koronom-rodjene-su-prerano-borili-smo-se-danima/2273133.aspx>
89. Index.hr. Šef bolnice o umrloj trudnici: Na carski smo išli zbog teške korone. Beba je stabilno [Internet]. 04.05.2021. [citirano 13.05.2021.]. Dostupno na:

<https://www.index.hr/vijesti/clanak/sef-bolnice-o-umrloj-trudnici-na-carski-smo-isli-zbog-teske-korone-beba-je-stabilno/2273583.aspx>

11. ŽIVOTOPIS

Vita Komen rođena je 05. srpnja 1997. godine u Rijeci. Osnovnu školu upisuje 2003. godine. Prva četiri razreda osnovnoškolskog obrazovanja završava u Osnovnoj školi - Scuola elementare „Gelsi" a preostala četiri razreda u Osnovnoj školi Podmurvice u Rijeci. Od 2011. do 2015. godine pohađa opći smjer Prve sušačke hrvatske gimnazije u Rijeci koji završava s odličnim uspjehom. Nakon polaganja državne mature, upisuje Medicinski fakultet u Rijeci 2015. godine. Aktivno se služi engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.