

UTJECAJ COVID-19 INFEKCIJE NA TIJEK I ISHOD TRUDNOĆE

Planinčić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:467907>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ PRIMALJSTVO

Nikolina Planinčić

UTJECAJ COVID-19 INFEKCIJE NA TIJEK I ISHOD TRUDNOĆE

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godina

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF MIDWIFERY

Nikolina Planinčić

IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY

Final thesis

Rijeka, year 2021

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med.

Diplomski rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija u
Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Darinka Vučković, dr. med.
2. doc.dr.sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med.
3. izv.prof.dr.sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med.

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

FZSR

UNIRI

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet Zdravstvenih studija Rijeka
Studij	Sveučilišni diplomski studij Primaljstvo
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Nikolina Planinčić
JMBAG	351010632

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Utjecaj COVID-19 infekcije na tijek i ishod trudnoće
Ime i prezime mentora	Izv.prof.dr.sc. Marina Bubonja Šonje, dr.med.
Datum predaje rada	17.09.2021.
Identifikacijski br. podneska	1651528985
Datum provjere rada	18.09.2021.
Ime datoteke	Diplomski_Planinčić.docx
Veličina datoteke	3,61 M
Broj znakova	76492
Broj riječi	12532
Broj stranica	63

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	1%
-----------------	----

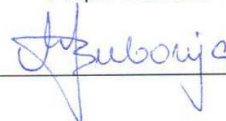
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Pozitivno - rad zadovoljava uvjete izvornosti
Datum izdavanja mišljenja	18.09.2021.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	DA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	/
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	/

Datum

18.09.2021.

Potpis mentora



ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. Marini Bubonja Šonje, dr. med., što je pristala biti moj mentor i imala sa mnom neizmjereno puno strpljenja, te me uputila u svaku točku pisanja ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem našem Voditelju studija prof. Hermanu Halleru koji nas je uspio sve dovesti do kraja ovog studija. Hvala svim kolegama s posla koji su pokrivali moje izostanke i prijateljima zbog kojih studij ne bi bio tako zabavan. Najveće hvala mojim roditeljima koji su mi davali podršku tijekom cijelog studija, čak i onda kada sam bila na rubu da odustanem, te su mi omogućili ovaj studij.

Sadržaj

1. UVOD	3
1.1. Uzročnik COVID-19 infekcije	3
1.1.1. Epidemiologija i prijenos virusa	5
1.1.2. Dijagnostika COVID-19 infekcije	7
1.1.3. Klinička slika	10
1.1.4. Činitelji rizika za nastanak teških oblika infekcije	10
1.1.5. Preporuke za postupanje s COVID-19 pozitivnim osobama	13
1.2. Trudnoća	17
1.2.1. Rizici i ishodi trudnoće	17
1.2.2. Virusne infekcije tijekom trudnoće	18
1.2.3. Antenatalna skrb trudnica sa sumnjom ili potvrdom COVID-a 19	19
1.2.4. Učinak COVID-19 infekcije na trudnice	20
1.2.5. Liječenje trudnica s COVID-19 infekcijom	22
1.2.6. Postupanje prilikom porođaja trudnice s COVID-om 19	22
1.2.7. Razdoblje babinja	23
1.3.1. Neonatalna skrb o novorođenčadi žena s potvrđenim COVID-om 19	25
2. CILJEVI I HIPOTEZE	26
2.1. Ciljevi istraživanja	26
2.2. Hipoteze istraživanja	26
3. ISPITANICE I METODE	27
3.1. Ispitanice	27
3.2. Ustroj istraživanja	27
3.3. Mjesto i vrijeme istraživanja	27
3.4. Instrumentarij	27
3.5. Statistička analiza podataka	28
3.6. Odobrenje etičkog povjerenstva	29
4. REZULTATI	30
4.1. Kretanje broja COVID-19 pozitivnih trudnica od lipnja 2020. do srpnja 2021.	30
4.2. Dobna raspodjela COVID-19 pozitivnih trudnica	31
4.3. Socio-demografske karakteristike trudnica	31

4.4. Gestacijska dob COVID-19 pozitivnih trudnica u trenutku poroda	32
4.5. Simptomi COVID-19 infekcije u trudnica	33
4.6. Raspodjela COVID-19 pozitivnih trudnica po težini kliničke slike.....	33
4.7. Usporedba liječenja COVID-19 pozitivnih trudnica i kontrolne skupine	34
4.8. Usporedba komplikacija u COVID-19 trudnica i kontrolne skupine	35
4.9. Usporedba komorbiditeta u COVID-19 trudnica i kontrolne skupine	36
4.10. Način poroda u COVID-19 inficiranih trudnica i kontrolne skupine	37
4.11. Usporedba porođajne težine novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine.....	38
4.12. Usporedba perinatalnog ishoda novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine.....	40
4.13. Duljina hospitalizacije COVID-19 pozitivnih trudnica.....	41
5. RASPRAVA.....	42
LITERATURA.....	49
PRIVITCI.....	52

POPIS KRATICA

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

CDC- Centers for Disease Control

CMV - citomegalovirus

CNS - centralni nervni sistem (od engl. central nervous system)

CT- kompjuterizirana tomografija (od engl. computed tomography)

CTG - kardiotokografija (od engl. cardiotocography)

COVID-19 - corona virus disease-19 (godina kada se pojavio)

ECMO - uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (od engl. extracorporeal membrane oxygenation)

FZR - fetalni zastoj rasta

GDM - gestacijski diabetes mellitus

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HZJZ- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IgM - imunoglobulinska protutijela M

IgG - imunoglobulinska protutijela G

NSAID - nesteroidni antireumatici (od engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

RT-PCR - reverzna transkripcija lančanom reakcijom polimeraze

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

SZO - svjetska zdravstvena organizacija

UZV – ultrazvuk

SAŽETAK

COVID-19 je infekcija uzrokovana novim koronavirusom nazvanim SARS-CoV-2. Virus se kod ljudi prvi put pojavio u prosincu 2019. god. u Wuhanu, u kineskoj provinciji Hubei te se vrlo brzo proširio svijetom predstavljajući veliki izazov zdravstvenim institucijama. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. ožujka 2020. god. službeno proglasila globalnu pandemiju. Prvi slučaj bolesti u Republici Hrvatskoj dijagnosticiran je krajem veljače 2020. god., a do rujna 2021. god. inficirano je oko 372 000 ljudi od kojih je preko 8 300 umrlo. Budući da se radi o novootkrivenom virusu još je uvijek puno nepoznanica o bolesti koju uzrokuje, kako u općoj populaciji tako i u trudnica. Dosadašnja saznanja ukazuju da je klinički tijek bolesti u trudnica sličan onome u općoj populaciji, a vrlo rijetko COVID-19 pozitivne trudnice imaju tešku kliničku sliku bolesti. Zabilježen je vrlo mali rizik za vertikalni prijenos infekcije s majke na plod. S obzirom da je riječ o novom virusu, zbog predostrožnosti trudnice se uključuju u skupinu umjerenog rizika. Cilj ovog rada je istražiti utjecaj COVID-19 infekcije na tijek i ishod trudnoće.

Ovom retrospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeno je 30 COVID-19 inficiranih trudnica te jednak broj neinficiranih trudnica.

Ključne riječi: COVID-19, porod, trudnoća, vertikalni prijenos

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by a new corona virus called SARS-CoV-2. The virus spread very quickly around the world and presented a major challenge to all healthcare institutions. The virus appeared in humans in December 2019 in Wuhan, in the Chinese province of Hubei. World Health Organization (WHO) March 11, 2020 declared a global pandemic (2). The first case in the Republic of Croatia was diagnosed at the end of February 2020, and by September 2021, about 372 000 people were infected, out of whom over 8 300 died. As this is a newly discovered virus, as well as the disease it causes, great efforts are still being made to find an effective drug / vaccine. There is still a lot of information missing about COVID-19 and pregnancy. For now, the clinical course of the disease in pregnant women is known to be similar to that in the general population. The poor outcome of the virus in the course and outcome of pregnancy has not yet been proven, and there is no conclusive evidence of vertical transmission through breast milk.

In this retrospective cohort study 30 infected pregnant women with COVID-19 and an equal number of uninfected pregnant women were included. The aim of this study was to investigate the impact of COVID-19 infection on course and outcome of pregnancy

Keywords: COVID-19, childbirth, pregnancy, vertical transmission

1. UVOD

COVID-19 (od eng. Coronavirus Disease 2019) je bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Virus se kod ljudi pojavio u prosincu 2019. godine u Wuhanu, u kineskoj provinciji Hubei te se brzo proširio cijelim svijetom predstavljajući veliki izazov zdravstvenim sustavima. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11. ožujka 2020. god. službeno je proglasila globalnu pandemiju (1). Prvi slučaj u Republici Hrvatskoj dijagnosticiran je 25. veljače 2020 god., a do rujna 2021. god. inficirano je oko 372 000 ljudi od kojih je preko 8 300 umrlo. Budući da se radi o tek novootkrivenom virusu i bolesti koju uzrokuje, još uvijek se ulažu veliki naponi za pronalazak učinkovitih lijekova/cjepiva. Pandemija bolesti COVID-19 dovodi u teškoće rad zdravstvenih ustanova koje se suočavaju s velikim brojem bolesnika kojima je potrebna intenzivna njega, a nerijetko i intubacija i mehanička ventilacija. Problem se javlja osobito uslijed ograničenog broja respiratora dostupnih u zdravstvenim ustanovama.

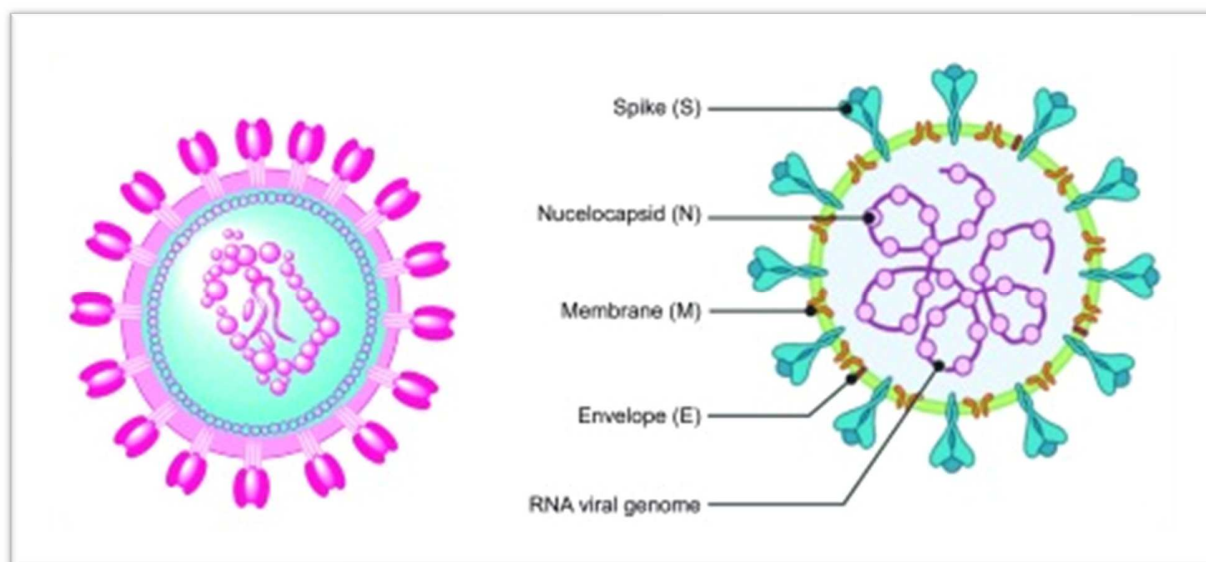
Najugroženije skupine ljudi za razvoj teškog oblika bolesti su osobe starije od 65 god. i osobe s kroničnim bolestima kao što su kronične respiratorne bolesti, dijabetes, karcinomi i sl. (1). Trudnoća je fiziološko stanje koje ženu čini osjetljivijom na virusne infekcije kao što su gripa, citomegalovirusna infekcija, varičela itd. Čini se da je utjecaj COVID-19 infekcije na trudnice manje izražen (2). Podaci objavljeni do svibnja 2021. god. pokazuju da je klinički tijek bolesti kod trudnica sličan onome u općoj populaciji (3). Većinom su se javljali samo povišena temperatura i kašalj, a rjeđe opća slabost, malaksalost i kratkoća daha. Od objavljenih komplikacija trudnoće opisani su fetalni distress te prijevremeno puknuće plodovih ovoja (4).

1.1. Uzročnik COVID-19 infekcije

SARS-COV-2 je novi soj koronavirusa virusa koji uzrokuje COVID-19 infekciju. SARS-COV-2 je RNA virus, pripadnik obitelji koronavirusa koji uzrokuju bolesti u sisavaca i ptica (5). Građom i replikacijskim ciklusom sličan je SARS-CoV korona virusu, koji je od 2002. god. do 2003. god. izazvao epidemiju teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. SARS - Severe acute respiratory syndrome), inficirajući oko 8000 ljudi s prosječnom smrtnosti nešto manjom od 10%.

Na Slici 1. prikazana je shematska građa koronavirusa. Korona virusi spadaju u porodicu *Coronaviridae*. Obavijeni su jednolančanim RNA genomom i spiralno simetričnim nukleokapsidom (5). Genom je velik oko 26 i 32 kilobaze što je ujedno i najveće za neki RNA virus. To su velike pleomorfne sferne čestice koje imaju loptastu površinu s izbočenjima. Prosječni promjer virusa je oko 120 nm, dok je ovojnica veličine 80 nm. Također se sastoji i od peplomera koji su duljine 20 nm. Virusna ovojnica se sastoji od lipidnog dvosloja na kojoj se nalaze proteini membrane (M), ovojnice (E) i izdanaka i strukturni proteini na peplomerima (S).

Unutar ovojnice virusa nalazi se nukleokapsida koja je građen od višestrukih kopija nukleokapsidnog proteina, koji su vezani za jednolančani RNA genom. Ovojnica lipidnog dvosloja skupa s membranskim proteinima štite virus kada se nalazi izvan stanice domaćina.

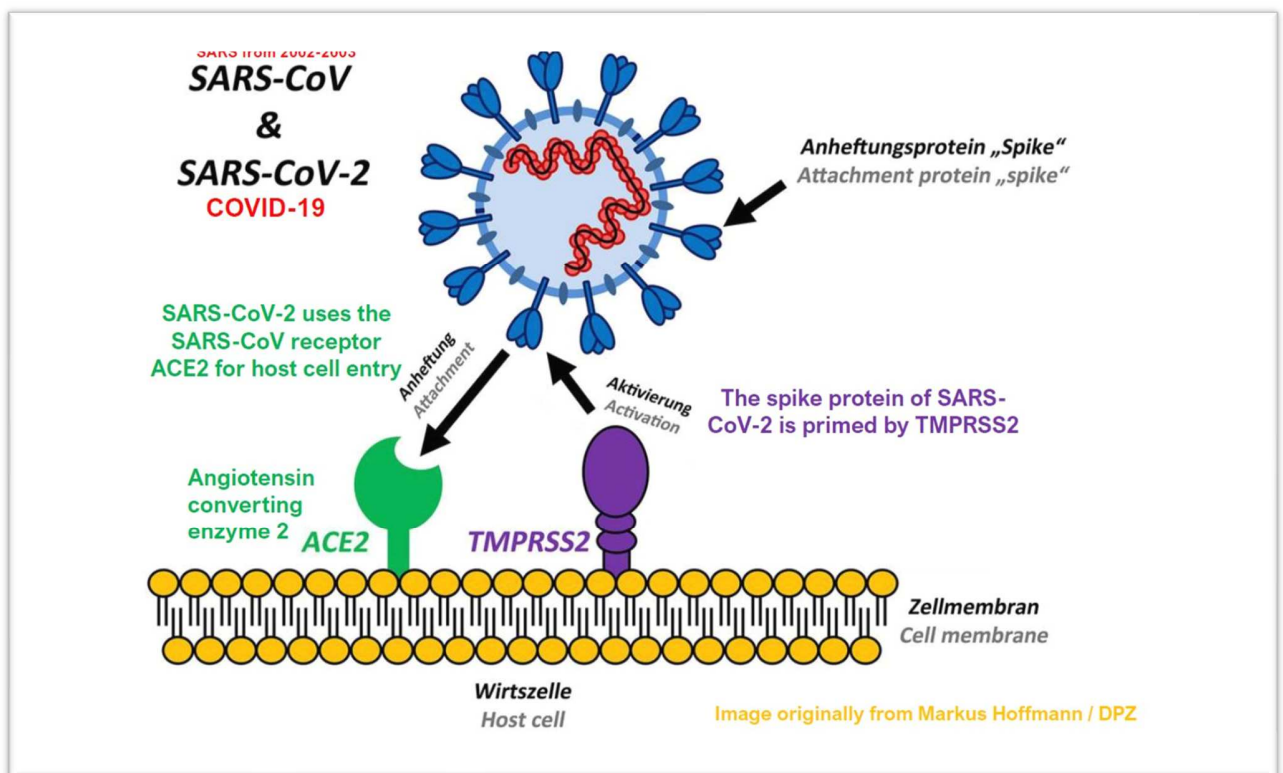


Slika 1. Shematski prikaz građe SARS-CoV-2 virusa

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222554/>

Ostali pripadnici obitelji koronavirusa uzrokuju prehladu (HCoV, 229E, NL63 i HKU1 koronavirusi) dok MERS-CoV virus uzrokuje Bliskoistočni respiratorni sindrom. SARS-CoV i SARS-CoV-2 dijele oko 80% genoma. Oba virusa koriste ACE2 receptor na površini stanice, kako bi se na njega vezali i prodirali u stanicu (Slika 2). Uz ovaj receptor SARS-CoV, a vjerojatno i SARS-CoV-2 koriste i membranske serinske proteaze (3). ACE2 receptor je protein koji se nalazi na površini mnogih vrsta stanica. To je enzim koji cijepa protein angiotenzinogen stvarajući tako

manje proteine koji zatim reguliraju funkcije u stanici. Pomoću S (spike) proteina na svojoj površini, SARS-CoV-2 se veže za ACE2 enzim koji je prisutan u mnogim stanicama i tkivima (epitel nosa, usta, pluća, srce, krvne žile, bubrezi, jetra, probavni sustav). Budući da je ACE2 jako zastupljen na pneumocitima tipa 2 koje se nalaze u plućnim alveolama pluća su organ koji je najviše zahvaćen infekcijom.



Slika 2. Shematski prikaz vezanja SARS-CoV-2 virusa na stanični receptor
Dostupno na <https://twitter.com/vaccinologist/status/1238450026055172097?lang=fr>

1.1.1. Epidemiologija i prijenos virusa

Novi koronavirus koji se pojavio koncem 2019. god. nazvan je SARS-CoV-2 poput sličnog virusa iz iste obitelji, SARS-CoV virusa koji se također pojavio u Kini prije 17 godina. Radi se o

novom soju koronavirusa koji prije nije bio otkriven kod ljudi. Bolest uzrokovana tim virusom naziva se COVID-19. SARS-CoV se prenio na ljude s cibetke, životinje iz reda zvijeri srodnih mačkama. Novi koronavirus otkriven u Kini genetski je usko povezan s virusom SARS iz 2002. god. i ta dva virusa imaju slične karakteristike, iako su podaci o ovom virusu još uvijek nepotpuni (5).

Nakon pojave SARS epidemije 2002. god. u razdoblju od osam mjeseci 33 države su prijavile više od 8000 slučajeva zaraze. Tada je od SARS-a umrla jedna od deset zaraženih osoba (6). SARS-CoV-2 virus je manje smrtonosan od SARS-CoV te stopa mortaliteta iznosi oko 1,4 %. Iako se SARS-CoV-2 i virusi gripe prenose s osobe na osobu i mogu imati slične simptome, ta dva virusa su vrlo različita te se stoga i ponašaju drugačije (7).

Iako virus potječe od životinja, on se nastavio širiti s čovjeka na čovjeka kapljičnim putem. To znači da se infekcija primarno prenosi s osobe na osobu malim kapljicama iz nosa ili usta koje se izbacuju kad oboljela osoba kašlje, kiše ili govori. Te su kapljice relativno teške, ne prenose se na veliku udaljenost i relativno brzo padaju na predmete i površine u blizini oboljelog. Druga se osoba zarazi kad udahne takve kontaminirane kapljice. To je razlog zašto se preporučuje fizički razmak od najmanje jednog metra. Kada kapljice padnu na predmete i površine kao što su npr. stolovi, kvake na vratima, rukohvati, ti predmeti postanu kontaminirani te se druge osobe mogu zaraziti dodirujući takve površine i potom dodirujući svoja usta, nos, oči. To je razlog zašto je važno redovito prati ruke sapunom i vodom ili utrljavati dezinficijense na bazi alkohola.

Prema dosadašnjim istraživanjima trudnice nisu podložnije posljedicama COVID-19 infekcije, u odnosu na opću populaciju. No s obzirom da svaka trudnoća mijenja imunološki odgovor kao i reakciju na virusne infekcije, u trudnica mogu biti prisutni i izraženiji simptomi (8). Iako se na početku epidemije smatralo da se virus ne prenosi vertikalno s majke na dijete, noviji dokazi upućuju na to da je vertikalni prijenos moguć ali rijedak (9,10). Dokazana je prisutnost SARS-COV-2 IgM protutijela u serumu novorođenčeta odmah nakon poroda. S obzirom da IgM ne prolazi kroz placentu, prisutnost protutijela najvjerojatnije predstavlja odgovor na prisutnost infekcije *in utero*. Navedeni dokazi se temelje na vrlo malom broju slučajeva, te je i dalje nužno pratiti ishode trudnoća COVID-19 pozitivnih trudnica.

1.1.2. Dijagnostika COVID-19 infekcije

Unatoč dostupnosti različitih dijagnostičkih tehnika, točna dijagnoza infekcije COVID-19 može se postaviti samo odabirom odgovarajućeg testa, adekvatnog kliničkog uzorka i pravog vremena testiranja. Dostupne su različite kliničke, dijagnostičke i istraživačke metode (koje s prikazane na Slici 3 (11)). Pozitivna epidemiološka anamneza ili prisutnost simptoma indikacije su za testiranje koje se provodi uzimanjem nazofaringealnog brisa nakon čega najčešće slijedi postupak molekularne dijagnostike koja je i zlatni standard u COVID-19 dijagnostici. U nekim slučajevima, pretraga se može izvesti i iz drugih kliničkih uzoraka kao što su bris ždrijela i bronhoalveolarni lavat (BAL).

- **Lančana reakcija polimeraze s obrnutom transkripcijom u stvarnom vremenu (RT-PCR)** je molekularna dijagnostička metoda koja ima specifičnost od gotovo 100%, dok je osjetljivost između 66% i 80%. Zbog mogućnosti lažno negativnih rezultata, u slučaju negativnog nalaza, a uz objektivnu sumnju na postojanje bolesti testiranje se ponavlja 24 h nakon prvog uzetog brisa (2). Dva uzastopna nalaza dokazuju nepostojanje bolesti. Prednost molekularne dijagnostike je osjetljivost i pouzdanost metode i brzina izvođenja. Rezultati PCR testiranja mogu biti dostupni za 1-4 h ako se analiziraju na licu mjesta ili nekoliko dana - ili dulje na mjestima s odgodom obrade testa - ako se pošalju vanjskom laboratoriju. Izazovi COVID-19 dijagnostike u eri pandemije su potreba za brzim i masovnim testiranjem. Iako su PCR testovi vrlo pouzdani ako ih obavlja educirano laboratorijsko osoblje, neophodna je sofisticirana automatizirana oprema te molekularni laboratorij za izvođenje testova. K tome, ovi su testovi prilično skupi u odnosu na neke druge tehnologije.

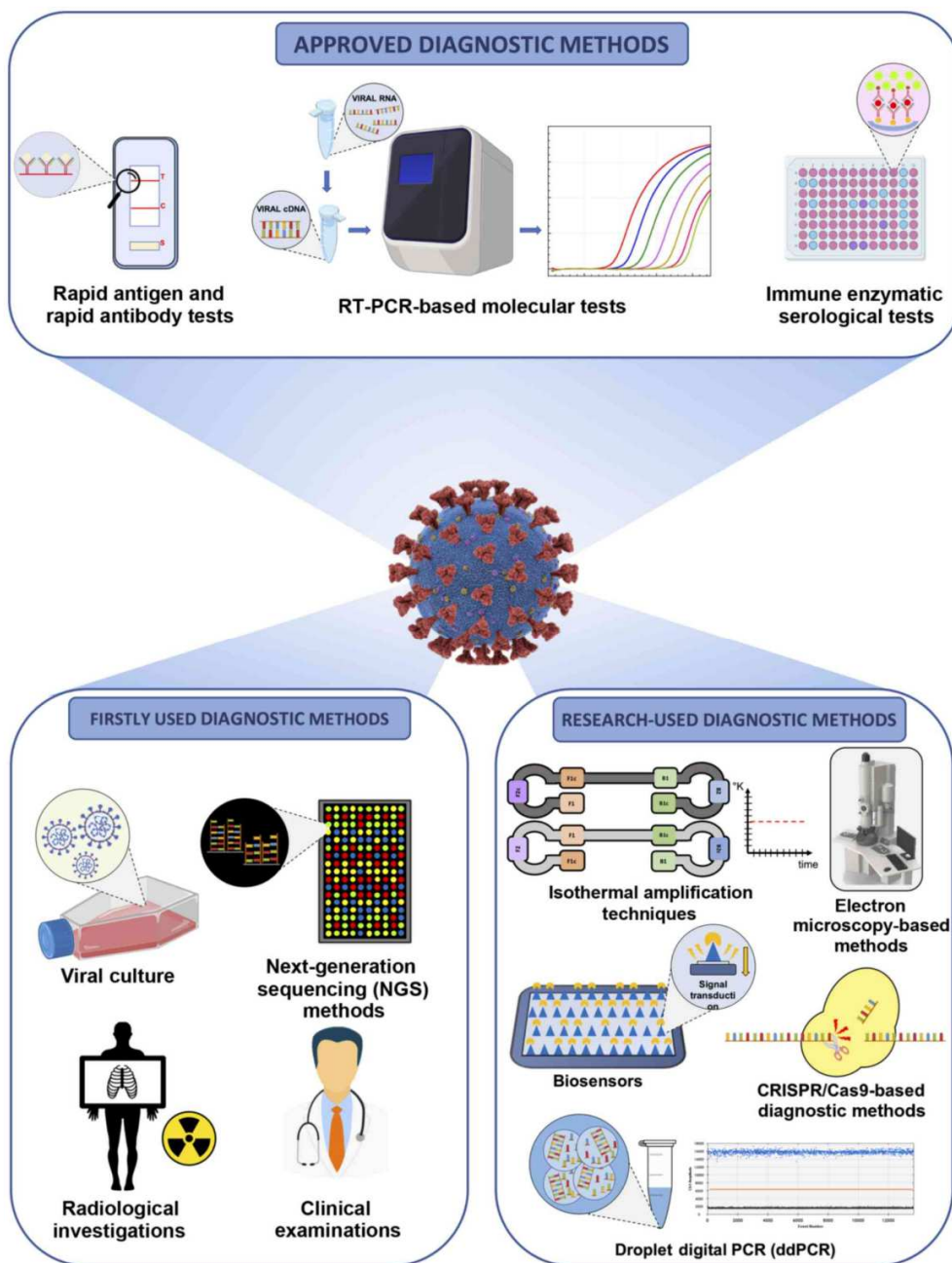
- **Antigenski testovi** su imunološki testovi koji otkrivaju prisutnost specifičnog virusnog antigena, što podrazumijeva trenutnu virusnu infekciju. Antigenski testovi obično se koriste u dijagnostici respiratornih patogena kao što je virus influence. Testiranje antigena provodi se iz nazofaringealnog brisa koji se stavlja izravno u pufer za ekstrakciju. Antigenski testovi relativno su jeftini, a dodatna prednost je što se većina testova može koristiti izvan laboratorijskih uvjeta pored kreveta bolesnika („point-of-care“ testovi). Većina trenutno odobrenih testova daje rezultate za približno 15-30 minuta. Specifičnost ovih testova općenito je visoka kao i kod PCR testova, što znači da su lažno pozitivni rezultati testova malo vjerojatni kada se test izvodi prema uputama

proizvođača. Međutim, antigenski testovi za SARS-CoV-2 manje su osjetljivi od PCR-a i drugih testova za otkrivanje prisutnosti virusne nukleinske kiseline. Ipak, prevelika osjetljivost PCR testova ponekad predstavlja dijagnostički problem. Naime, PCR testovi mogu ostati pozitivni tjednima ili mjesecima nakon početne infekcije i mogu otkriti fragmente nukleinske kiseline čak i kada se virus ne može uzgojiti. Prisutnost virusne nukleinske kiseline ne mora uvijek ukazivati na zaraznost. Pravilno tumačenje rezultata ispitivanja antigena i PCR testova važno je za točno kliničko liječenje pacijenata ili za identifikaciju zaraženih osoba kada se testovi koriste za probir.

- **Serološki testovi, npr. imunoenzimski test (EIA)**, otkrivaju prisutnost protutijela na virus SARS-CoV-2. Iako se pozitivan rezultat serološkog testa može koristiti za detekciju imunološkog odgovora tijela na infekciju SARS-CoV-2, u ovom se trenutku ne bi trebao koristiti za procjenu razine imuniteta ili zaštite osobe od COVID-19. Pozitivan rezultat serološkog testa kod osobe izložene virusu jako ovisi o trenutku u kojem se test provodi. SARS-CoV-2 IgM protutijela se prva javljaju nakon infekcije i ukazuju na akutnu fazu oboljenja, dok se IgG protutijela javljaju nešto kasnije, u drugom tjednu infekcije te traju mjesecima.

- **Klinička procjena i radiološke tehnike** - na samom početku epidemije, dok uzročnik još nije bio dobro poznat, dijagnoza COVID-19 temeljila se na promatranju respiratornih i drugih simptoma bolesnika te korištenju radioloških metoda. Radiološka dijagnostika pluća je i dalje neizostavna za potvrdu COVID-19 pneumonije, te istu nije potrebno izbjegavati kod trudnica (12). No iako je CT prsišta zlatni standard u dijagnostici COVID-19 pneumonije ipak se preporučuje korištenje ultrazvuka (UZV) u brzom dijagnostici, zbog jednostavnosti tehnike, izvođenja dijagnostike u krevetu, kontaktu samo jedne osobe s pacijentom, lakoćom prepoznavanja karakterističnih promjena na plućima. Prednost UZV nad CT-om u trudnoći je izbjegavanje zračenje koje može biti potencijalno štetno za plod. Pomna klinička procjena svih simptoma bolesti, zajedno s radiološkim i laboratorijskim podacima, pomaže kliničarima da ispravno dijagnosticiraju infekciju COVID-19, a time i pravovremeno započnu liječenje.

Budući da se radi o novootkrivenom pandemijskom virusu i pojedine metode koje su se ranije koristile u istraživačke svrhe nalaze svoju dijagnostičku primjenu (npr. sekvenciranje virusnog genoma radi praćenja pojave virusnih mutanti od javno-zdravstvenog značaja).



Slika 3. Pregled dostupnih kliničkih, dijagnostičkih i istraživačkih strategija za učinkovitu dijagnozu infekcije COVID-19

Dostupno na <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2021.4933>

1.1.3. Klinička slika

Najčešći simptomi korona virusa su povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj i umor. Manje česti simptomi su bolovi u mišićima i zglobovima, začepljen nos ili curenje iz nosa, glavobolja, grlobolja, upala očne spojnice (konjunktivitis), kratkoća daha, proljev i trbušne tegobe, iznenađan gubitak mirisa i okusa. Određeni simptomi poput kašlja i gubitka mirisa mogu trajati tjednima nakon što bolesnik prestane biti zarazan za okolinu (13). Teški simptomi su otežano disanje ili gubitak daha, bol ili pritisak u prsima, gubitak sposobnosti govora ili kretanja.

S ciljem jednostavnije prosudbe za adekvatno kliničko zbrinjavanje na osnovu težine klinike slike zaraženi se svrstavaju u neku od sljedećih kategorija:

- blaga ili asimptomatska COVID-19 bolest
- srednje teška stabilna COVID-19 bolest
- teška nestabilna COVID-19 bolest
- teška kritična COVID-19 bolest

Studija koja je provedena na trudnicama pokazala je da je najčešći simptom bila vrućica (67%), zatim je slijedio kašalj (66 %), dok su dispneja, grlobolja, umor i mialgija prevladavali u postotku od 7%. Oko 8% trudnica imalo je teški oblik bolesti, dok je 1% trudnica bilo u kritičnom stanju (9).

1.1.4. Činitelji rizika za nastanak teških oblika infekcije

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), kronične nezarazne bolesti rizičan su čimbenik za teži oblik obolijevanja od COVID-a 19. Iako se debljina ne navodi kao izdvojen rizični čimbenik, u ovom kontekstu važno je razmotriti njezinu povezanost s obolijevanjem od te bolesti. Debljina se definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje znači rizik za zdravlje. Ona je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za nastanak vodećih kroničnih nezaraznih bolesti, i to upravo onih koje se smatraju rizičnim čimbenikom za ozbiljno obolijevanje od COVID-a 19 poput kardiovaskularnih bolesti, kroničnih respiratornih bolesti, šećerne bolesti i raka (14).

Na osnovi obrazaca koji su viđeni kod drugih virusnih infekcija i novih podataka o težim oblicima COVID-a 19, vjerojatno je da će prekomjerna tjelesna masa i debljina biti rizični čimbenik za lošije ishode oboljelih od te bolesti. Virusne infekcije mogu biti riskantne za osobe s debljinom jer je njihov imunski sustav češće kompromitiran. Kod drugih respiratornih virusnih infekcija primijećena je veća stopa hospitalizacije osoba s debljinom. Istraživanja pokazuju da osobe oboljele od influence A koje su pretile, imaju veći rizik za prijam na odjel intenzivne skrbi. Poznato je također i da je odgovor na antimikrobno liječenje i cjepiva lošiji kod osoba s višim indeksom tjelesne mase. Izvještaji o pacijentima oboljelima od bolesti COVID-19 koji su bili na odjelu intenzivne skrbi pokazuju da je većina onih koji su bili u ozbiljnom stanju od koronavirusa imalo prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu, znatno više nego što je to bio slučaj kod oboljelih od drugih virusnih pneumonija. Također, primijećeno je kako stopa smrtnosti raste s obzirom na visinu indeksa tjelesne mase. Izvještaji pokazuju da je većina smrtnih slučajeva povezana s rizičnim faktorima kao što su starija životna dob, debljina, hipertenzija, rak, šećerna bolest i srčane bolesti (15, 16).

Izrazito vulnerabilne skupine bolesnika su odrasli i djeca, neovisno o dobi, sa sljedećim zdravstvenim stanjima:

1. osobe koje su transplantirale solidne organe

2. osobe s određenim malignim bolestima:

- osobe s malignim bolestima za vrijeme primanja kemoterapije
- osobe koje imaju rak pluća i u tijeku je radikalna radioterapija
- osobe s hematološkim malignitetima i malignitetima koštane srži poput leukemije, limfoma, mijeloma, u bilo kojoj fazi liječenja
- osobe koje primaju imunoterapiju ili neku drugu trajnu terapiju maligne bolesti, uključujući terapiju T stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (CAR-T terapija)
- osobe koje zbog malignih bolesti primaju terapiju koja utječe na imunološki sustav poput inhibitora proteinske kinaze ili PARP inhibitore
- osobe koje su transplantirale koštanu srž ili matične stanice prije manje od šest mjeseci ili su još na imunosupresivnoj terapiji.

3. osobe s teškim bolestima dišnog sustava, uključujući cističnu fibrozu, teške oblike astme i teške oblike kronične opstruktivne bolesti pluća (težinu astme i KOBP definira izabrani liječnik, tu su

prvenstveno osobe čija bolest zahtijeva specijalističku zdravstvenu skrb i trajnu terapiju pod nadzorom specijalista)

4. osobe s rijetkim bolestima koje značajno povećavaju rizik od infekcija (npr. teška kombinirana imunodeficijencija, djeca s povećanim rizikom od infekcija zbog drugih teških oblika primarne imunodeficijencije, homozigotna anemija srpastih stanica)

5. osobe koje primaju visoke doze immunosupresivnih lijekova (npr. djeca i odrasli s povećanim rizikom od infekcija zbog imunodeficijencije uzrokovane terapijom osnovne bolesti (npr. iatrogena immunosupresija nakon transplantacije ili teškog vaskulitisa)

6. osobe koje trebaju pomoć pri disanju uključujući kisik, sukciju, neinvazivnu ventilaciju ili profilaktički primaju antibiotike zbog ponavljajućih infekcija dišnog sustava

7. trudnice s teškom srčanom bolešću (kongenitalnom ili stečenom)

8. osobe sa određenim srčanim bolestima:

- dojenčad s neispravljenom prirođenom srčanom manom (relevantno za jaslice)
- srčani pacijenti s kroničnom cijanozom (saturacija kisikom trajno <85%)
- pacijenti s teškim kardiomiopatijama koje zahtijevaju trajno medikamentozno liječenje
- pacijenti s prirođenim srčanim manama koje zahtijevaju medikaciju za poboljšanje srčane funkcije
- pacijenti s plućnom hipertenzijom koja zahtijeva medikamentozno liječenje
- pacijenti koji su transplantirali srce
- pacijenti s prirođenim srčanim manama koji istovremeno imaju druge kronične bolesti (npr. kroničnu plućnu ili bubrežnu bolest)

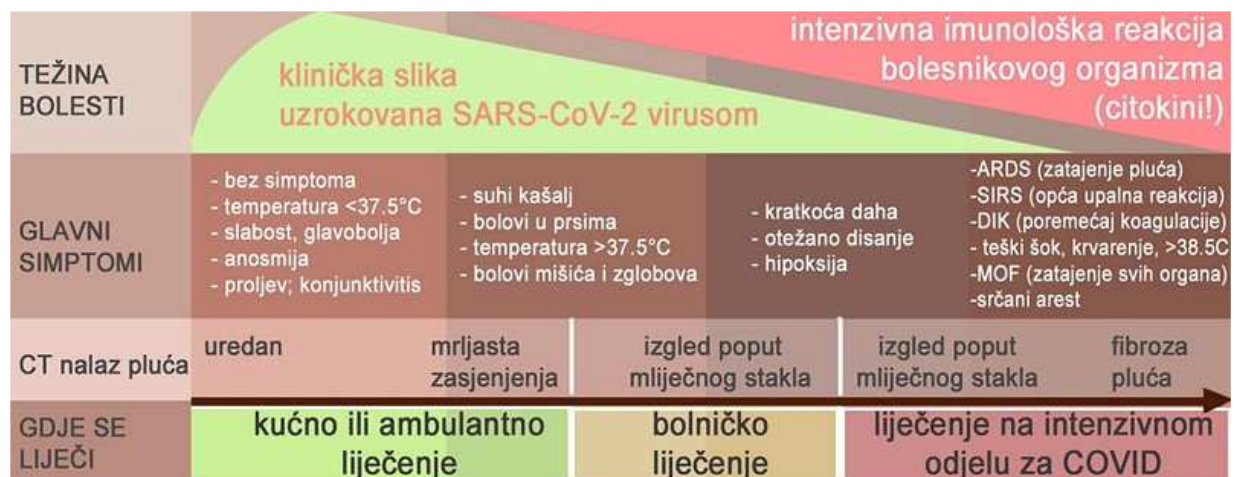
9. druge osobe koje se klasificiraju kao izrazito vulnerabilne na temelju kliničke procjene

Trudnice trebaju poduzeti iste mjere opreza kako bi izbjegle infekciju SARS-CoV-2 virusom kao i druge osobe. Čimbenici rizika povezani s ozbiljnim posljedicama COVID-19 su viša starosna dob trudnice, visok indeks tjelesne mase, već postojeći komorbiditeti kod majki, kronična hipertenzija, preeklampsija, već postojeći dijabetes, ne bijela nacionalnost (2). Prema studiji Elshafeey i sur. od ukupno 339 trudnica s potvrđenom COVID-19 infekcijom teške infekcije su zabilježene u 10% slučajeva. Od toga je 7% trudnica primljeno na odjel intenzivne njege, 3% je

zahtijevalo umjetnu ventilaciju, dok je 0,2% zaraženih trudnica zahtijevalo izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO) (17).

1.1.5. Preporuke za postupanje s COVID-19 pozitivnim osobama

Na Slici 4 je prikazana dinamika COVID-19 infekcije te preporuke za zbrinjavanje bolesnika ovisno o težini kliničke slike. COVID-19 se najčešće pojavljuje u blagom ili umjerenom obliku, ovisno o dobi i komorbiditetima oboljelog. Međutim, bolest se može pojaviti i kao teški akutni respiratorni sindrom koji predstavlja ozbiljnu prijetnju zdravlju u pojedinaca visokog rizika. S vremenom postupno opadaju simptomi koje uzrokuje sam virus, a sve su jače tegobe uslijed intenzivne imunološke reakcije bolesnikova organizma. Brzina i pravovremenost kronološkog redosljeda terapijskih mjera od presudnog je značenja. Ako bolesnik s kritički teškom kliničkom slikom koji je razvio akutni respiratorni distress sindrom preživi na plućima mogu ostati trajna kronična oštećenja. Čak i kod pacijenata koji nisu razvili tzv. „citokinsku oluju“ posljedice borbe između imunoloških stanica, citokina i virusa unutar plućnog tkiva mogu nanijeti oštećenja okolnim zdravim plućnim stanicama.



Slika 4. Dinamika COVID-19 bolesti

Dostupno na <https://imunizacija.hr/kako-virus-i-citokinska-olujau-ubijaju-oboljele-od-koronavirusa-bug-hr/>

SZO izdaje i ažurira smjernice za postupanje s COVID-19 pozitivnim osobama (1). U njima je navedeno da je važno pružiti sveobuhvatnu skrb inficiranim/oboljelim tijekom cijele bolesti.









Ažurirana (druga verzija smjernica) sadrži pet novih preporuka koje uključuju:

1. Preporuku za kliničku prosudbu, uključujući stavove i želje bolesnika te lokalnu i nacionalnu politiku, pri donošenju odluka o liječenju koje uključuju prijem u bolnicu i na odjele intenzivne njege
2. Preporuku za primjenu praćenja pulsne oksigenacije kod kuće, kao dijela paketa skrbi, uključujući edukaciju pacijenta i pružatelja usluga te odgovarajuće praćenje simptomatskih bolesnika i čimbenika rizika za napredovanje bolesti osoba koje nisu hospitalizirane
3. Preporuku za postupak s bolesnicima s teškim simptomima koji su hospitalizirani i zahtijevaju dodatnu opskrbu kisikom ili neinvazivnu ventilaciju
4. Preporuku za primjenu antikoagulantne profilakse tromboembolije
5. Izjavu o dobroj praksi skrbi za bolesnike oboljele od COVID-19 i nakon akutne bolesti

1.1.6. Prevencija i liječenje COVID-a-19

Cilj cijepljenja protiv bilo kojeg virusa jest sprječavanje širenja infekcije među ljudima. Cjepivo sadrži dijelove virusa koji potiču imunitet domaćina koji potom sprječava ulazak virusa u stanice. Većina se cjepiva protiv COVID-19 temelji na injekciji genetskog materijala koji kodira glikozilirani protein spike (S) - glavni induktor imunološkog odgovora domaćina. Do sada su u Republici Hrvatskoj i u Europskoj uniji odobrena četiri cjepiva:

- Pfizer/BioNTech Comirnaty (mRNK tehnologija)
- Moderna (mRNK tehnologija)
- AstraZeneca/Oxford (adenovirusno vektorsko cjepivo)
- Johnson & Johnson/Janssen (adenovirusno vektorsko cjepivo)

Technology/company	Suitable for people with weak immune systems	Number of doses	Storage	Other vaccines using this technology
RNA Pfizer-BioNTech Moderna	✓		Pfizer-BioNTech: -70C and 2-8C for up to 5 days Moderna: -20C for 6 months and 2-8C for 30 days	No other licensed vaccines
Viral vector Oxford-AstraZeneca CanSino Biologics Gamaleya Research Institute Johnson & Johnson	✓ (Depending on viral vector used)	 to 	 2-8C	Ebola
'Whole' virus Sinovac (inactivated) Bharat Biotech (inactivated) Sinopharm (inactivated) Medicago Inc. (virus-like particle)	✓		 2-8C	Whooping cough (inactivated) Rabies (inactivated) Hepatitis A (inactivated) HPV/cervical cancer (virus-like particle)
Protein subunit Novavax Chinese Academy of Sciences	✓		 2-8C	Hepatitis B

As of 6 January 2021. Source: Company data/Gavi

Slika 5. Vrste i karakteristike COVID-19 cjeviva

Dostupno na: <https://wellcome.org/news/what-different-types-covid-19-vaccine-are-there>

Trenutno u svijetu postoji desetak cjeviva protiv COVID-19 koja su u upotrebi (Slika 5). Prvi program masovnog cijepljenja protiv COVID-19 započeo je početkom prosinca 2020. god. Prva su odobrena tzv. mRNA cjeviva (Pfizer/BioNTech i Moderna) zasnovana na novoj tehnologiji koja se do sada nije primjenjivala u izradi cjeviva. Adenovirusno cjevivo je uspješno razvijeno protiv drugih bolesti kao što je Ebola. Najvažnije razlike među cjevivima su u mehanizmu djelovanja, načinu pohrane te broju potrebnih doza. CDC preporučuje cijepljenje protiv COVID-19 svim osobama od 12 godina i starijima, uključujući žene koje su trudne, doje, pokušavaju zatrudnjeti ili bi mogle zatrudnjeti u budućnosti. Sve je više dokaza o sigurnosti i učinkovitosti cijepljenja protiv COVID-19 tijekom trudnoće. Ovi podaci ukazuju na to da koristi od primanja cjeviva protiv COVID-19 nadilaze sve poznate ili potencijalne rizike cijepljenja

tijekom trudnoće. Trenutačno nema dokaza da bilo koje cjepivo, uključujući cjepivo protiv COVID-19, uzrokuje probleme s plodnošću kod žena ili muškaraca.

Nuspojave cijepljenja javljaju se u većem postotku, ali su blage. Obično se javljaju unutar 7 dana nakon cijepljenja. Češće su nuspojave lokalnog karaktera - bol i otok na mjestu uboda, dok se rjeđe javljaju sustavne nuspojave kao što su bol u mišićima i blago povišena temperatura. Cjepiva su dobila privremenu dozvolu, a proizvođač je dužan redovno obavještavati o eventualnim nuspojavama. Isto tako nuspojave će pratiti i Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a građani će moći svoje nuspojave ili eventualne sumnje prijaviti HALMED-u. Još se ne zna koliko traje imunitet nakon cijepljenja, zato je jedan od najvažnijih faktora brzina procjepljivanja.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) izradio je mapu procijepljenosti u RH - prostornu vizualizaciju procijepljenosti prema prebivalištu u odnosu na ukupno stanovništvo, te prema dobnim skupinama na nacionalnoj razini, razini regija i županija. Mapa procijepljenosti se redovno ažurira.

Zaključno s 15. rujna u RH je utrošeno 3.341.864 doza različitih COVID-19 cjepiva, a cijepljeno je je 43,53% ukupnog stanovništva, tj. 52,26% odraslog stanovništva. Na razini regija Grad Zagreb ima najveću procijepljenost prvom dozom 42,89%, Sjeverna Hrvatska 40,54%, Panonska Hrvatska 40,2 %, dok je u Jadranskoj Hrvatskoj procijepljenost 37,64%. Slično je i s procijepljenosti drugom dozom. U Gradu Zagrebu cijepljeno je 38,87 % stanovnika, Sjeverna Hrvatska 35,37% stanovnika, Panonska Hrvatska 35,23%, a u Jadranskoj Hrvatskoj cijepljeno je 32,36% stanovnika. Po županijama najveću procijepljenost prvom dozom ima Primorsko-goranska županija – 44,77 %, a slijedi ju Varaždinska sa 43,% posto cijepljenih. Grad Zagreb 42,89 %, Istarska 42,86 % i Međimurska županija s 42,51 %o cijepljenog stanovništva. Najlošije je prvom dozom procijepljena Splitsko-dalmatinska županija 32,57%, slijedi Ličko-senjska s 33,49 %, Zadarska 33,92 % i Šibensko-kninska s 34,06% cijepljenog stanovništva.

1.2. Trudnoća

Trudnoća je normalno i zdravo stanje koje ipak može učiniti žene osjetljivijima na određene infekcije. Trudnoća također može pogoršati postojeće infekcije. Čak i blage infekcije mogu dovesti do ozbiljnih bolesti kod trudnica. Neke infekcije koje se javljaju tijekom trudnoće prvenstveno predstavljaju rizik za majku. Druge infekcije se mogu prenijeti na plod/novorodjenče putem posteljice ili tijekom poroda noseći određeni rizik. Infekcije koje se razvijaju tijekom trudnoće mogu dovesti do pobačaja, prijevremenog poroda ili prirodnih mana. Neke infekcije čak mogu biti opasne i po život majke. Dodatno, lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija mogu izazvati ozbiljne nuspojave, osobito za novorođenče što iziskuje dodatan oprez. Važno je pokušati spriječiti infekcije u trudnoći kako bi se smanjili rizici za majku i dijete. Trudnoća utječe na svaki sustav u tijelu trudnice. Promjene u razini hormona i funkcioniranju imunološkog sustava mogu ženu učiniti podložnijom infekcijama i ozbiljnim komplikacijama. Imunološki sustav brani tijelo od štetnih napadača, od bakterija do stanica raka. Tijekom trudnoće se imunološki odgovor mijenja tako da može zaštititi i trudnicu i plod od bolesti. Različiti dijelovi imunološkog sustava rade pojačano, dok su drugi potisnuti. Na taj se način stvara ravnoteža koja može spriječiti infekciju ploda bez ugrožavanja zdravlja majke.

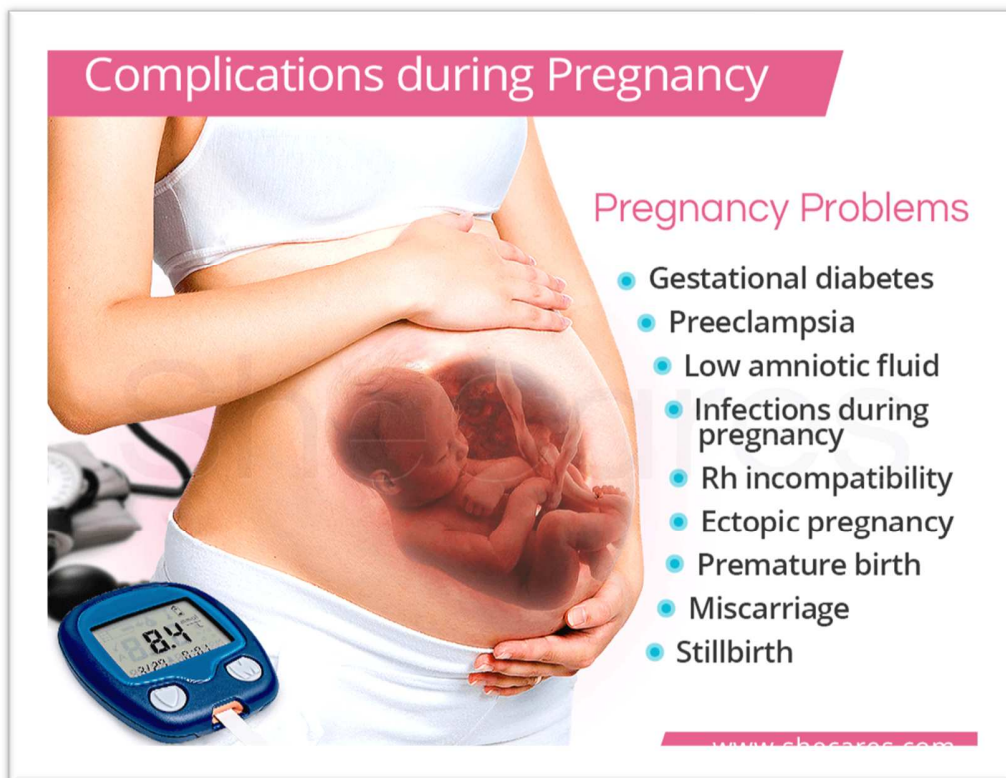
1.2.1 Rizici i ishodi trudnoće

Činitelji rizika za tijek i ishod trudnoće uključuju životnu dob i postojeće bolesti majke (hipertenzija, dijabetes..), tjelesne osobine (pretilost, abnormalnosti spolnog sustava), poteškoće tijekom prethodnih trudnoća ili poroda (npr. spontani pobačaj, carski rez), infekcije i dr. Majčina dob je važan rizični faktor za lošiji ishod u trudnoći. Dok mlađe trudnice imaju veći rizik prijevremenog porođaja, trudnoća kod starijih trudnica češće završava carskim rezom.

Komplikacije u trudnoći teško je predvidjeti (Slika 6). Ponekad žena s poznatim čimbenikom rizika, poput pretilosti, ima potpuno zdravu trudnoću, dok žena s normalnom težinom razvije ozbiljnu komplikaciju koja dovodi u opasnost njezin život i život njezine bebe. Srećom, uz odgovarajuću preventivnu skrb, rizik od razvoja problema tijekom trudnoće može se svesti na minimum. Komplikacije mogu uključivati zdravlje majke, zdravlje bebe ili oboje. Neke žene imaju zdravstvene probleme koji se javljaju tijekom trudnoće, a druge žene imaju zdravstvene probleme

prije nego što zatrudne, što bi moglo dovesti do komplikacija. Za žene je vrlo važno da dobiju zdravstvenu skrb prije i tijekom trudnoće kako bi se smanjio rizik od komplikacija u trudnoći

Određene infekcije stečene tijekom trudnoće, poput infekcije mokraćnog sustava ili toksoplazmoze, mogu potencijalno proći kroz placentu i uzrokovati ozbiljne komplikacije.



Slika 6. Komplikacije tijekom trudnoće

Dostupno na: <https://www.shecares.com/pregnancy/complications>

1.2.2. Virusne infekcije tijekom trudnoće

Od najvećeg značaja za zdravlje majke, kao i za zdravi razvoj djeteta je zaštita trudnice od infektivnih bolesti. Tijekom trudnoće mogu se javiti različite bakterijske, parazitarne ili virusne infekcije. Najznačajnije infekcije u trudnoći obuhvaćene su kraticom TORCH. T je kratica za toksoplazmozu, O za other (npr. sifilis), R je kratica za rubeolu, C za citomegalovirus, H za HIV, hepatitis B, hepatitis C i HSV (herpes simpleks virus).

Neke od najčešćih virusnih infekcija koje se mogu javiti tijekom trudnoće te dovesti do kongenitalne infekcije su:

1. Citomegalovirusna infekcija. Citomegalovirus (CMV) spada u porodicu herpes virusa. Ovaj je virus jako proširen te je uzročnik najčešćih infekcija u trudnoći. Prenosi se transplacentarno i uzrokuje razna oštećenja kao što su oštećenje sluha, neurološka oštećenja, a može dovesti i do pobačaja.
2. Parvovirus B19 je virus iz porodice *Parvoviridae* koji u djece uzrokuje zarazni eritem ili tzv. petu bolest. Ako se trudnica inficira u prvom tromjesečju može uzrokovati fetalni hidrops koji može izazvati smrt fetusa ili teža oštećenja u daljnjem razvoju.
3. Virus varicella-zoster (VZV) može ozbiljno narušiti zdravlje trudnice i uzrokovati oštećenja djeteta, kao što su upala pluća, upala moždanih ovojnica i bubrega te je povezan s visokom stopom smrtnosti fetusa.
4. Rubeola - ako se javi u prvoj polovini trudnoće uzrokuje zastoj u rastu ploda, lezije središnjeg živčanog sustava (SŽS), srčane mane, lezije kostiju i oka, te hepatosplenomegaliju u skoro 100% slučajeva.

1.2.3. Antenatalna skrb trudnica sa sumnjom ili potvrdom COVID-a 19

Poznato je da iako trudnice nisu nužno podložnije virusnim bolestima, promjene u njihovom imunološkom odgovoru mogu biti povezane s pojavom težih simptoma bolesti. To se osobite odnosi na zadnje tromjesečje trudnoće.

Trudnice bi trebale poduzeti iste mjere opreza kao i opća populacija kako bi izbjegle infekciju COVID-19. To podrazumijeva često pranje ruku, trljanje ruku dezinfekcijskim sredstvima na bazi alkohola, održavanje distance, izbjegavanje većih gužvi, izbjegavanje dodirivanja očiju, nosa i usta te pokrivanje nosa i usta maskom. Cijepljenje protiv COVID-19 se preporučuje u trudnoći kao što se preporučuje i cijepljenje protiv gripe. Cijepljenje protiv COVID-19 je najsigurniji i najučinkovitiji način zaštite trudnica od infekcije koronavirusom (1).

Ako se posumnja na COVID-19 infekciju tijekom trudnoće potrebno je u samom početku bolesti potražiti liječničku pomoć. Prije odlaska u zdravstvenu ustanovu potrebno je nazvati

zdravstvenu ustanovu i slijediti upute lokalne zdravstvene vlasti. Sve trudnice sa sumnjivom epidemiološkom anamnezom potrebno je tretirati kao bolesne, dok se ne dokaže suprotno.

Smjernice SZO pružaju globalne preporuke utemeljene na dokazima o rutinskoj antenatalnoj skrbi trudnica s COVID-19 infekcijom (1). One imaju za cilj sveukupnu dobrobit usmjerenu na osobu, a ne samo sprečavanje smrti i pobola. Smjernice sadržavaju preporuke u različitim područjima, uključujući prehranu, procjenu zdravstvenog stanja majki i fetusa, preventivne mjere i postupke za poboljšanje antenatalne skrbi. Budući da su pojavnost i tijek bolesti kod trudnica slične općoj populaciji, veći izazov predstavlja organizacija antenatalne skrbi, potencijalna fetalna ugroza, te komplikacije trudnoće kao i postpartalni tijek kao što je pitanje dojenja. Navedene smjernice SZO, kao odgovor na nove dokaze, preporučuju višestruke dodatke mikronutrijentima tijekom trudnoće kao i uzimanje vitamina D.

1.2.4. Učinak COVID-19 infekcije na trudnice

O COVID-19 infekciji u trudnoći za sada još uvijek nedostaje informacija zbog nedostatnog broja slučajeva opisanih u literaturi, te relativno kratkog trajanja pandemije. U jednoj metaanalizi Elshafeey i sur. analizirali su 356 trudnica obuhvaćenima s 33 različite studije, a analiza je pokazala da je najučestaliji simptom infekcije trudnica vrućica (67%), zatim je slijedio kašalj (66%), dispneja (7%), grlobolja (7%), umor (7%) i mialgija (7%) (17). Neke od trudnica imale su simptome nazalne rinoreje, anoreksije, mučnine, povraćanja, glavobolje, te poremećaj osjeta i njuha. Pregledom dostupnih podataka za sada se čini da trudnoća i porod ne povisuju rizik od teže kliničke slike. Uglavnom je tijek bolesti u trudnica blag s obzirom da se radi o osobama mlađe životne dobi i uglavnom bez dodatnih komorbiditeta. Prema izvješću o 118 trudnica tijekom epidemije u Wuhanu, njih 8% je imalo teški oblik bolesti, dok je 1% bio u kritičnom stanju (18). Studija pokazuje kako je vjerojatnost za razvoj težeg oblika bolesti veća kod starijih trudnica s prethodno stečenim komorbiditetima (ili komorbiditetima stečenima u trudnoći) kao što su dijabetes, hipertenzija, preeklampsija itd. U literaturi je do sad opisan samo jedan slučaj intrauterine smrti ploda zbog multiorganskog zatajenja organa uzrokovanog COVID-om-19. Trudnice koje su starije životne dobi, imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili imaju od prije već postojeće komorbiditete kao što su dijabetes ili hipertenzija češće zahtijevaju skrb u jedinicama intenzivnog

liječenja, za razliku od trudnica mlađe životne dobi i bez komorbiditeta. Druga studija koja je provedena u SAD -u i Meksiku na 399 trudnica s potvrđenim COVID-19 navodi nekoliko smrtnih slučajeva ali iz različitih razloga nevezanih za COVID-19 infekciju (18). Teška infekcija COVID-19 a kako su definirali autori, dijagnosticirana je u 10% trudnica sa sumnjom na COVID-19 ili s potvrđenim PCR COVID-19 testom. U istraživanjima koja su uključila 41288 trudnica s COVID-19 potvrđenim testom, 7% trudnica je liječeno na odjelima intenzivne njege, 3% ih je zahtijevalo invazivnu ventilaciju, a 0,2% je zahtijevalo izvantjelesnu membransku oksigenaciju (19). Prema navedenoj studiji čimbenici rizika povezani s ozbiljnim posljedicama majki oboljelih od COVID-19 su povećana starosna dob, visok indeks tjelesne mase, kronična hipertenzija, preeklampsija, već postojeći dijabetes, ne bijela rasa. Zbog promjena u tijelu trudnice i njezinom imunološkom sustavu do kojih dolazi tijekom trudnoće, trudnice mogu biti teže pogođene nekim respiratornim infekcijama. Meta napada koronavirusa - pluća i kardiovaskularni sustav, već su pod stresom u trudnoći, te infekcija predstavlja dodatan zahtjev organizmu. Stoga je vrlo važno poduzeti mjere opreza kako bi se trudnice zaštitile od COVID-19 infekcije, te na vrijeme prijaviti simptome kao što su povišena tjelesna temperatura, kašalj ili problemi sa disanjem. SZO će nastaviti ažurirati podatke i savjete kako bude dostupno više dokaza o utjecaju COVID-19 na trudnoću.

Do sada objavljeni podaci o zaraženim trudnicama u trećem tromjesečju iz multinacionalnih kohortnih studija govore o lakšim kliničkim slikama. Što se tiče utjecaja SARS-CoV-2 virusne infekcije na prvo tromjesečje trudnoće, trenutno nema podataka o fetalnim i perinatalnim komplikacijama. Pregled literature koji je uključio 99 objavljenih članaka na temu COVID-19 infekcije i 538 trudnoća, pokazao je da se prijem majki na intenzivnu njegu dogodio u 3% slučajeva, dok se kritična infekcija javila kod 1,4% trudnica. Nije zabilježena smrt majki. Prijevremeni porod se dogodio u 20,1% slučajeva, a carski rez je napravljen u 84,7% slučajeva. Nije bilo vertikalnog prijenosa, a stopa neonatalne smrti je iznosila 0,03% (18,19). Ohrabruje činjenica o niskoj stopi smrtnosti majki i nezabilježenom vertikalnom prijenosu. Unatoč sve većem broju objavljenih studija o COVID-19 infekciji u trudnoći, nema dovoljno pouzdanih podataka za donošenje nepristranih zaključaka o težini bolesti ili specifičnim komplikacijama ove bolesti trudnica, kao i o vertikalnom prijenosu i postojanju perinatalnih i neonatalnih komplikacija.

1.2.5. Liječenje trudnica s COVID-19 infekcijom

Trenutno još uvijek nema dokaza o učinkovitosti bilo kojeg lijeka koji bi se primjenjivao kod bolesnika pozitivnih na COVID-19. Lijekovi koji se najčešće koriste su klorokin, hidroksiklorokin, remdesivir i kombinacija lopinvir/ritonavir. Prema smjernicama Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) objavljenima 24. travnja 2020. god., a u skladu sa svjetskim trendovima, antivirusna terapija koristi se tek kada je bolest srednje teška (20). Stavovi o uporabi lijekova koji se uobičajeno koriste kod komplikacija u trudnoći u slučaju zaraze COVID-19 nisu se značajnije mijenjali. Iako CDC preporučuje izbjegavanje kortikosteroida kod zaraženih trudnica, oni se koriste za fetalnu maturaciju pluća u trudnica od 24 do 34 tjedna trudnoće, ako postoji opasnost od prijevremenog poroda, neovisno o tome da li su COVID-19 pozitivne ili negativne (21). Isto tako ne postoji jasna uputa o korištenju acetilsalicilne kiseline u profilaktičkim dozama zbog prevencije preeklampsije. Pojavila se zabrinutost nakon nekoliko opisanih lošijih ishoda COVID-19 pacijentica kod kojih su bili indicirani, no bez jasne znanstvene podloge. SZO ne preporučuje izbjegavanje NSAID kod COVID-19 pozitivnih trudnica ako su oni klinički indicirani.

1.2.6. Postupanje prilikom porođaja trudnice s COVID-om 19

Ako se sumnja na COVID-19 ili se infekcija potvrdi, zdravstveni radnici trebali bi poduzeti sve odgovarajuće mjere opreza kako bi smanjili rizik od zaraze za sebe i druge, uključujući higijenu ruku i odgovarajuće uporabe zaštitne odjeće.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik da novorođenče dobije COVID-19 od zaražene majke nizak, osobito ako majka poduzme korake kao npr. nošenje maske i dezinfekcija ruku (1) . Preporuke SZO su da boravak novorođenčeta s majkom ima više koristi nego štete, zbog uspostave dojenja i povezivanja majke i novorođenčeta, te dojenje nije prepreka bez obzira na COVID-19 infekciju majke. Inficirana majka bi tijekom perioda karantene/izolacije trebala poduzeti slijedeće korake kako bi se smanjilo širenje virusa: prati ruke sapunom i vodom najmanje 20 sekundi prije držanja i brige za novorođenče ili koristiti dezinfekcijsko sredstvo s najmanje 60 % alkohola, nositi masku na udaljenosti manjoj od dva 2 m. Nakon što se razdoblje izolacije završi potrebno je i dalje

održavati higijenu ruku, ali se mogu izostaviti druge mjere opreza. Ako je majka imala simptome razdoblje izolacije završava nakon deset dana od pojave simptoma. Ako nisu postojali simptomi infekcije vrijeme izolacije majke završava 10 dana nakon pozitivnog testa na COVID-19.

Prema smjernicama Američkog ginekološkog društva (engl. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), kod žena s lakšim oblikom bolesti, ako ne postoje druge medicinske indikacije preporučuje se porod u terminu. Kod trudnica s teškim oblicima bolesti, vrijeme dovršenja poroda treba odrediti ovisno o okolnostima (1). U trudnoći je povećana potrošnja kisika, što može pogoršati kliničku sliku pneumonije. Trudnice s teškom kliničkom slikom mogu se podijeliti u dvije skupine: mehanički ventilirane i one koje to nisu. U slučaju da je trudnica na mehaničkoj ventilaciji, trudnoća se dovršava između 32-34 tjedna trudnoće i to samo ako je trudnica stabilna. Prema smjernicama SZO infekcija COVID-19 nije indikacija za carski rez (1). Potrebno je voditi se uobičajenim opstetričkim indikacijama kod odabira dovršetka poroda. Spinalna i epiduralna analgezija nisu kontraindicirane kod dovršenja poroda COVID-19 pozitivnih trudnica. Nema razlike u vođenju poroda kod žena pozitivnih ili negativnih na COVID-19. Iako se kod poroda pozitivnih trudnica prema protokolu osoblje oblači u zaštitnu odjeću i obuću treba težiti što je moguće kraćem trajanju kontakta osoblja i oboljele trudnice. Dostupni ograničeni podaci pokazuju da virus nije prisutan u vaginalnom iscjetku, plodovoj vodi i majčinom mlijeku. No budući da se virus nalazi u izmetu potreban je oprez pri njezi majke i održavanju higijene prostora. Odgođeno klemanje pupkovine, prema ACOG predstavlja vrlo mali rizik od prijenosa virusa, iako brojne ustanove izbjegavaju ovaj postupak (22).

Iako se u većini rodilišta izbjegava direktan kontakt majke i novorođenčeta (engl. skin to skin contact) SZO ga nije zabranila. U slučaju pojave intrapartalne i postpartalne vrućice, naročito ako je udružena s novonastalim respiratornim simptomima, potrebno je roditelju odmah testirati na COVID-19 bez obzira na postojanje nekih drugih uzroka.

1.2.7. Razdoblje babinja

Postpartalni monitoring COVID-19 pozitivne majke ovisi o težini kliničke slike. Teže bolesnice zahtijevaju kontinuirani monitoring, uz nadzor multidisciplinarnog tima. Kod asimptomatskih majki pozitivnih na COVID-19 nadzor se ne razlikuje se od onih koje nisu

pozitivne. Otpust iz bolnice treba obaviti što prije - jedan dan nakon vaginalnog poroda, te dva dana nakon carskog reza. Nema naznaka da novorođenče može dobiti infekciju preko majčinog mlijeka. Majke koje su imale COVID-19 tijekom trudnoće izlučuju puno protutijela u mlijeko što može biti povoljno za dojenče (1).

1.3. Učinak COVID-19 infekcije na fetus/novorodenče

Postojeći dokazi ukazuju na to da infekcija majke vjerojatno neće uzrokovati probleme u razvoju ploda. Također nema dokaza koji ukazuju na to da infekcija COVID-19 u ranoj trudnoći povećava vjerojatnost pobačaja. Čini se da je prijenos SARS-CoV-2 virusa sa žene na novorođenče tijekom trudnoće ili poroda (što je poznato kao vertikalni prijenos) vrlo rijetko zabilježen. Hoće li novorođenče dobiti COVID-19 infekciju ovisi o načinu poroda, mjerama zaštite itd. Važno je naglasiti da je većina prijavljenih slučajeva novorođenčadi koja su inficirana kratko nakon poroda bila dobro. Ranije objavljene studije koje su proučavale ishod trudnoća sa SARS-om i MERS-om nisu pokazale povezanost ovih infekcija između povećanog rizika od ranih pobačaja ili gubitka trudnoće u drugom tromjesečju (10)

Isto tako nema dokaza teratogenog učinka SARS-COV-2. Međutim, novi dokazi ukazuju na mogućnost vertikalnog prijenosa, iako se još ispituje udio trudnoća u kojima se vertikalni prijenos dogodio (10).

Postoje izvješća o prijevremenim porodima kod inficiranih žena COVID-19, ali nije do kraja jasno da li je trudnoća završena na preporuku liječnika ili je do njega došlo spontano. Prema trenutno dostupnoj literaturi trudnoća je završena prije termina zbog indikacija od strane majke, iako u jednom izvještaju postoje zabilježeni slučajevi prijevremene rupture vodenjaka i akutne ugroženosti fetusa (22)

U trudnica sa simptomima COVID-19 infekcije dvostruko je veća vjerojatnost prijevremenog poroda. Sustavni pregled literature pokazao je da je od 252 COVID-19 pozitivne trudnice, 15% trudnica porođeno prije 37 tjedna trudnoće, dok je carski rez učinjen kod 70 % trudnica (22). Prema preporukama SZO infekcija COVID-19 nije indikacija za carski rez. Moguće opasnosti po fetus smatraju se posljedicom visoke temperature i hipoksijom trudnice. No podaci

u trenutnoj literaturi još uvijek su nedostadni. Bez korištenja antipiretske terapije u fazi organogeneze, majčina vrućica mogla bi uzrokovati kongenitalne anomalije i to prvenstveno defekt neuralne cijevi ili spontani pobačaj. Vrućica i hipoksija bi mogle predstavljati rizične čimbenike za prijevremenu rupturu plodovih ovoja, prijevremeni porod, te poremećaj u srčanoj frekvenciji ploda. Pitanje transmisije s majke na plod još uvijek nije razjašnjeno. Wang i suradnici opisali su vrlo nisku razinu vertikalnog prijenosa kod COVID-19 pozitivnih trudnica (23). Opisano je nekoliko kliničkih slučajeva novorođenčadi u kojih je COVID-19 infekcija dijagnosticirana na temelju PCR nalaza uzimanjem nazofaringealnog brisa ili temeljem serološkog nalaza IgM protutijela. Međutim, u ove su novorođenčadi molekularni testovi iz posteljice, fetalne krvi i plodove vode bili negativni što ukazuje na ranu neonatalnu infekciju uslijed izloženosti inficiranim roditeljima ili medicinskom osoblju. Za sada, pravih dokaza o vertikalnom prijenosu COVID-19 još uvijek nema.

1.3.1. Neonatalna skrb o novorođenčadi žena s potvrđenim COVID-om 19

Novorođenčad COVID-19 pozitivnih majki potrebno je izolirati od zdrave novorođenčadi, te ih testirati. Iako je početni stav bio da majke pozitivne na COVID-19 ne bi trebale dobiti, preporuke se mijenjaju te se izbor ostavlja majci, budući da nije dokazan prijenos virusa mlijekom odnosno dojenjem. Potrebno je više vremena i provedenih studija kako bi se dokazao potencijalni rizik virusne transmisije majčinim mlijekom na novorođenče. Trenutno postoji generalni konsenzus o poticanju dojenja, s obzirom da dojenjem novorođenče stječe pasivni imunitet majčinim mlijekom. Opasnost više predstavlja prijenos zaraze kapljičnim putem s majke na novorođenče. No ako se majka i novorođenče ipak razdvajaju, potrebno je da se majka izdaja, kako bi se uspostavila i očuvala laktacija (1).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

Glavni ciljevi:

1. Istražiti utjecaj COVID-19 infekcije na tijek trudnoće
2. Istražiti utjecaj COVID-19 infekcije na ishod trudnoće

Specifični ciljevi:

3. Analizirati težinu kliničke slike u COVID-19 inficiranih trudnica
4. Analizirati učestalost i vrstu komplikacija u COVID-19 inficiranih trudnica
5. Analizirati utjecaj COVID-a-19 ovisno o gestacijskoj dobi u trenutku infekcije
6. Usporediti perinatalni ishod novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine

2.2. Hipoteze istraživanja

- 1) COVID-19 infekcija negativno utječe na tijek trudnoće
- 2) COVID-19 infekcija negativno utječe na ishod trudnoće
- 3) COVID-19 infekcija se prenosi vertikalno s majke na novorođenče

3. ISPITANICE I METODE

3.1. Ispitanice

U ispitivanje su uključene dvije kohortne skupine ispitanica: COVID-19 pozitivne trudnice, te kontrolna skupina nezaraženih trudnica. Istraživanjem je obuhvaćeno 30 COVID-19 pozitivnih i 30 COVID-19 negativnih trudnica.

3.2. Ustroj istraživanja

Podaci su prikupljeni retrogradno, a uspoređene su dvije skupine - ispitanice i kontrolna skupina što ovo istraživanje svrstava u retrospektivne kohortne studije.

3.3. Mjesto i vrijeme istraživanja

Prikupljeni su podaci o COVID-19 inficiranim trudnicama koje su praćene u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice (KB) „Sveti duh“ od lipnja 2020. do srpnja 2021.god. nakon čega je započeta obrada dobivenih podataka i rezultata.

3.4. Instrumentarij

Instrumenti koji su bili korišteni u ovom istraživanju su osobni podaci pacijentica, te njihovih povijesti bolesti i nalaza, kao i zapisi medicinskog osoblja koje je pratilo COVID-19 pozitivne trudnice. Podatci su dobiveni iz elektronske baze podataka Kliničke bolnice Sveti Duh - Sustav Prijema Pacijenata (SPP), te su pomoću njega analizirane dvije skupine – ispitanice i kontrolna skupina.

Pratili su se i analizirali sljedeći podaci:

- Dob trudnice
- Socio-demografski podatci
- Gestacijska dob
- Simptomi
- Komplikacije (hipertenzija, hipoksija ploda, prijevremeni porod i dr.)
- Ishod trudnoće - carski rez ili vaginalni porod
- APGAR indeks novorođenčeta
- Vertikalni prijenos infekcije
- Duljina hospitalizacije

Prema težini bolesti bolesnice su razvrstane u pet kategorija:

1. Asimptomatska COVID-19 infekcija
2. Blaga COVID-19 bolest (simptomi nekomplikirane virusne infekcije dišnog sustava)
3. Srednje teška COVID-19 bolest (opća slabost, vrućica $>38^{\circ}\text{C}$ i/ili perzistentni kašalj, klinički ili radiološki znakovi zahvaćanja donjeg respiratornog sustava)
4. Teška COVID-19 bolest: (klinički i/ili laboratorijski pokazatelji pogoršanja izmjene plinova - dispneja, tahipneja, kratkoća daha, potreba za suplementacijom kisika putem maske, bez kritičnih znakova)
5. Kritična COVID-19 bolest (akutni respiratorni distres, hipotenzija, šok, poremećaji svijesti)

3.5. Statistička analiza podataka

Podaci prikupljeni istraživanjem obrađeni su metodom deskriptive statistike, uzimajući u obzir standardne devijacije podataka, a rezultati su prikazani grafikonima izrađenima u Microsoft Office programima. Razina statističke značajnosti definirana je na razini $p < 0,05$.

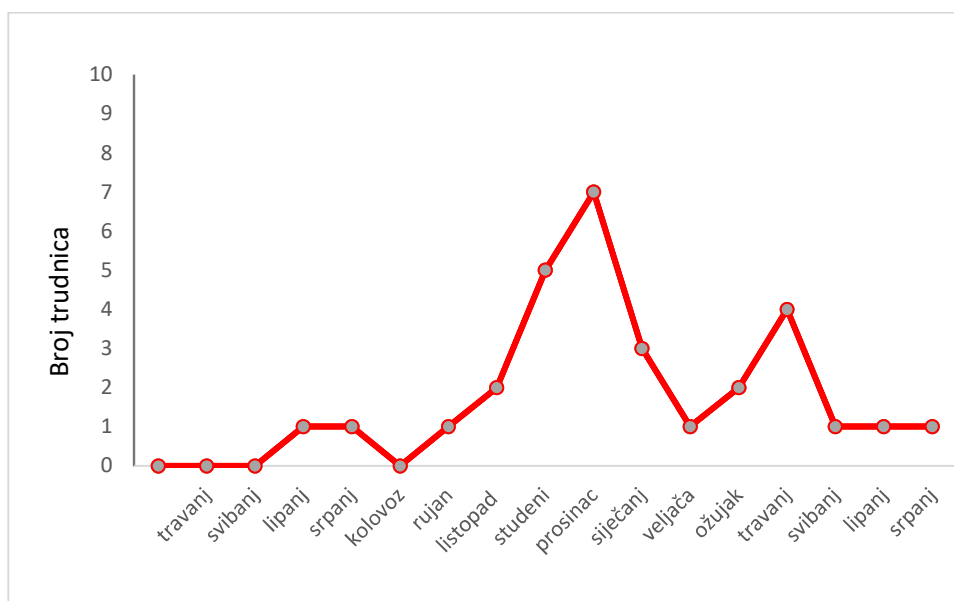
3.6. Odobrenje etičkog povjerenstva

S obzirom da istraživanje obuhvaća pacijentice i njihove osobne podatke, bilo je potrebno osigurati etičnost istraživanja kako u prikupljanju podataka tako i u prikazu osobnih podataka. Istraživanje je provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“. Podaci su prikupljeni prema etičkim načelima, štiteći osobne podatke pacijentica koje su sudjelovale u istraživanju.

4. REZULTATI

4.1. Kretanje broja COVID-19 pozitivnih trudnica od lipnja 2020. do lipnja 2021.

Prvi slučaj potvrđene COVID-19 inficirane trudnice primljen je u lipnju 2020.god. te je tijekom ljetnih mjeseci zaprimljen manji broj inficiranih trudnica. Tijekom mjeseca studenog 2020. god. došlo je do eksponencijalnog povećanja broja slučajeva koji je dosegao vrhunac u prosincu 2020. god, nakon čega je uslijedio pad. Mali porast broja COVID-19 pozitivnih trudnica ponovno je primijećen tijekom mjeseca ožujka 2021. god., a vrhunac je dosegnut u travnju 2021. god., u skladu s pojavom trećeg epidemijskog vala u RH nakon čega je uslijedio pad zaprimljenih slučajeva, kako je prikazano na Slici 7.



Slika 7. Broj COVID-19 pozitivnih bolesnica (travanj 2020. do srpanj 2021.)

4.2. Dobna raspodjela COVID-19 pozitivnih trudnica

Kao što je vidljivo iz Tablice 1, većina inficiranih trudnica je bila u dobi od 25 – 44 godine. Raspodjela po dobnim skupinama u kontrolnoj skupini je slična kao i u ispitivanoj skupini. Većina trudnica u kontrolnoj skupini bila je u dobi od 30 – 40 godina.

Tablica 1. Raspodjela trudnica po dobnim skupinama

Dob trudnice	COVID-19 pozitivne trudnice Broj (postotak)	Kontrolna skupina Broj (postotak)
<20 god.	0 (0%)	0 (0%)
20-30 god	15 (50%)	5 (16,67%)
30-40 god.	14 (46,67%)	23 (76,67%)
>40 god.	1 (3,33%)	2 (6,67%)

4.3. Socio-demografske karakteristike trudnica

Socio-demografske karakteristike trudnica prikazane su u Tablici 2. Statistički značajna razlika uočena je između dobi COVID-19 pozitivnih trudnica koje su u prosjeku starije životne dobi od trudnica kontrolne skupine. Podjednak broj žena koje nisu prije rađale (nulipare) bio je u obje skupine. Samo jedna COVID-19 pozitivna trudnica je pušačica, a niti jedna trudnica u kontrolnoj skupini ne puši te nije bilo značajne razlike između dviju promatranih skupina.

Tablica 2. Socio-demografske karakteristike trudnica

Varijable	COVID-19 pozitivne trudnice Mean (SD)	Kontrolna skupina Mean (SD)	<i>p</i>
Dob ^a	30 (4,6)	33,5 (41,8)	0,004
Nulipare ^b	10 (33%)	11 (36%)	1
Pušenje ^b	1 (3%)	0	1

^aMean (SD), T test

^bN (%), Fisherov test

4.4. Gestacijska dob COVID-19 pozitivnih trudnica u trenutku poroda

Analizirana je gestacijska dob ispitanica u trenutku poroda. Kako se vidi iz Tablice 2, sve COVID-19 pozitivne trudnice bile su u trećem trimestru trudnoće, s tim da je čak trećina inficiranih trudnica bila u 39 tjednu trudnoće, dok je većina trudnica (86%) inficirana tijekom terminske trudnoće (37 i više tjedana). Niti jedna COVID-19 pozitivna trudnica zaražena u ranijim tromjesečjima trudnoće nije obrađivana na Klinici za ginekologiju i porodništvo tijekom razdoblja provođenja ovog istraživanja.

Tablica 2. Gestacijska dob COVID-19 pozitivnih trudnica i kontrolne skupine

Gestacijska dob trudnica	Broj (postotak) COVID-19 pozitivnih trudnica	Broj (postotak) neinficiranih trudnica kontrolne skupine
33+	1 (3,3%)	1 (3,3%)
34+	2 (6,6%)	3 (10%)
35+	0 (0%)	0 (0%)
36+	1 (3,3%)	1 (3,3%)
37+	1 (3,3%)	1 (3,3%)
38+	3 (10%)	3 (10%)
39+	9 (30%)	7 (23,3%)
40+	6 (20 %)	5 (16,7%)
41+	7 (23%)	9 (30%)

4.5. Simptomi COVID-19 infekcije u trudnica

Iz Tablice 3. vidljivo je da veći broj trudnica nije imao simptome infekcije (45%). Dio trudnica imalo je simptome kašlja, zimice i tresavice, grlobolje, kratkoće daha, te opće slabosti. Najveći broj trudnica imao je simptome visokog febriliteta, dok su upalu pluća imale dvije trudnice.

Tablica 3. Simptomi COVID-19 infekcije

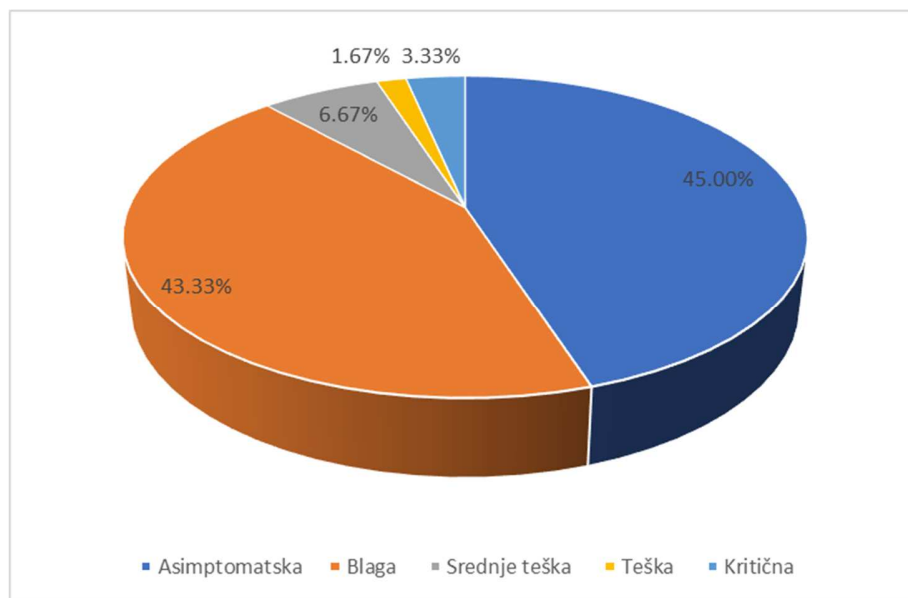
Simptomi	Broj (postotak) inficiranih trudnica
Asimptomatski	27 (45%)
Kašalj	4 (6,67%)
Temperatura	13 (21,67%)
Opća slabost	1 (1,67%)
Zimica, tresavica	5 (8,33%)
Kratkoća daha	1 (5,00%)
Upala pluća	2 (1,67%)
Grlobolja	6 (10%)

4.6. Raspodjela COVID-19 pozitivnih trudnica po težini kliničke slike

Podjednak broj trudnica je bio asimptomatski (45%) ili s blagom kliničkom slikom (43,3%) (Tablica 4 i Slika 8). Dio trudnica imao je srednje tešku kliničku sliku (6,67%). Samo jedna trudnica je imala tešku kliničku sliku, dok su 2 trudnice (3,33%) imale kritičnu kliničku sliku, zbog koje su odmah po ginekološkoj stabilizaciji preseljene hitno u bolnicu za Infektivne bolesti Fran Mihaljević.

Tablica 4. Raspodjela COVID-19 pozitivnih trudnica po težini kliničke slike

Klinička slika	Broj (postotak) trudnica
Asimptomatska	27 (45%)
Blaga	26 (43,33%)
Srednje teška	4 (6,67%)
Teška	1 (1,67%)
Kritična	2 (3,33%)



Slika 5. Raspodjela COVID-19 trudnica po težini kliničke slike

4.7. Usporedba liječenja COVID-19 pozitivnih trudnica i kontrolne skupine

U Tablici 5 prikazano je koji je postotak inficiranih i zdravih trudnica uzimao pojedine lijekove. Vidljivo je da je veći broj lijekova bio primijenjen u COVID-19 inficiranih trudnica. Od antibiotika najviše su primijenjivani cefalosporinski antibiotici 3. i 4. generacije. Korišteni su još i amoksicilin (u obje skupine), azitromicin u jedne COVID-19 trudnice i klindamicin također u

COVID-19 trudnice. Kortikosteroidi su primijenjeni u liječenju tri COVID-19 trudnice s teškom kliničkom slikom dok ih kontrolna skupina nije dobila.

Tablica 5. Usporedba liječenja COVID-19 pozitivnih trudnica i kontrolne skupine

Lijek	COVID-19 pozitivne trudnice	Kontrolna skupina
<i>Antibiotici</i>		
Ampicilin/amoksisilin	2	1
Ampicilin + klavulanska kiselina	1	2
Azitromicin	1	0
Cefalosporini	4	5
Klindamicin	1	0
Kortikosteroidi	3	0
Ostalo	0	0

4.8. Usporedba komplikacija u COVID-19 trudnica i kontrolne skupine

U Tablici 6. prikazane su na najčešće komplikacije u COVID-19 inficiranih trudnica i kontrolne skupine. Podjednak broj trudnica u obje skupine nije imao komplikacije tijekom poroda (7 trudnica). Od svih komplikacija položaj zatkom je bio najčešći među kontrolnom skupinom dok je u zaraženih trudnica nešto češće dolazilo do prijevremenog puknuća plodovih ovoja. Dvije su zaražene trudnice imale visoku temperaturu, jedna je bila općeg lošeg stanja, a dvije su uz opće loše stanje imala i obostranu upalu pluća.

Tablica 6. Najčešće komplikacije u inficiranih trudnica i kontrolne skupine

Zdrave trudnice (broj trudnica s komplikacijom)	COVID-19 pozitivne trudnice (broj trudnica s komplikacijom)
Položaj na zadak (7)	Prijevremeno puknuće plodovih ovoja (3)
Disproporcija zdjelice (2)	Inducirani porod zbog prenešenog termina poroda (2)
Prijevremeno otvaranje ušća (2)	Kosi položaj (2)
Asfiksija djeteta (2)	Visoki febrilitet (2)
Prijeteća fetalna hipoksija (2)	Opća slabost, obostrana upala pluća (2)
Hipertenzija u trudnoći (1)	Položaj na zadak (1)
Termin bez trudova (1)	Gemini uz opće loše stanje pacijentice (1)
Abrupcija placente (1)	Mekonijska plodova voda (1)
Otvoreno ušće (1)	Nezreli genitalni nalaz (1)
Prisutnost mioma (1)	Treći carski rez (1)
Makrosomno dijete (1)	Disproporcija zdjelice (1)
	Prijevremani trudovi (1)
	Loše opće stanje pacijentice (1)
	Kolestaza (1)

4.9. Usporedba komorbiditeta u COVID-19 trudnica i kontrolne skupine

COVID-19 pozitivne trudnice nisu imale komorbiditet dok je gestacijska hipertenzija bila prisutna u samo jedne trudnice u kontrolnoj skupini ali razlika nije bila statistički značajna ($p=1$). Gestacijski dijabetes i astma nisu bili prisutni u niti jednoj skupini ispitanica.

Tri inficirane trudnice su imale prethodni carski rez, dok je u kontrolnoj skupini prethodni carski rez imala samo jedna trudnica. Razlika također nije bila statistički značajna.

Tablica 7. Komorbiditeti u inficiranih trudnica i kontrolne skupine prije i tijekom trudnoće

Varijable		COVID-19	Kontrola	P*
Prije trudnoće	Hipertenzija	0	0	1
	Dijabetes	0	0	1
	Astma	0	0	1
	Prethodni carski rez	3	1	0,4
Tijekom trudnoće	Gestacijski dijabetes	0	0	1
	Gestacijska hipertenzija	0	1	1

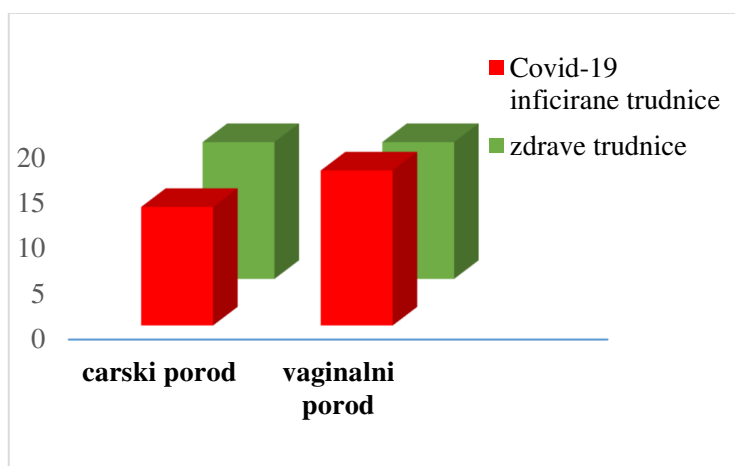
*Fisherov egzaktni test

4.10. Način poroda u COVID-19 inficiranih trudnica i kontrolne skupine

Uspoređen je i način dovršetka trudnoće (carskim rezom ili vaginalno) između dvije skupine trudnica. Kao što je vidljivo iz Tablice 8 i Slike 6 jednak broj vaginalnih poroda i carskog reza zabilježen je kod zdravih trudnica dok je kod COVID-19 pozitivnih trudnica bio nešto manji broj dovršetaka trudnoće carskim rezom (41%), međutim razlika nije statistički značajna ($p=0,6042$). Samo u dvije COVID-19 pozitivne trudnice dovršenje trudnoće carskim rezom je učinjeno zbog infekcije, dok je u ostalih inficiranih trudnica induciran porod ili je učinjen carski rez zbog indikacija nezvanih uz bolest kao što su prenošenje termina, manjak plodne vode, zadak i hipoksija novorođenčeta.

Tablica 8. Način poroda u COVID-19 skupini trudnica i kontrolnoj skupini

	Vaginalni porod	Carski rez
COVID-19 inficirane trudnice	17 (59%)	12 (41%)
Zdrave trudnice	15 (50%)	15 (50%)
<i>P (razina značajnosti)</i>	0,6042	



Slika 6. Način poroda u ispitivanoj i kontrolnoj skupini trudnica

4.11. Usporedba porođajne težine novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine

Sve COVID-19 inficirane trudnice rodile su živorođenu zdravu djecu kao i trudnice u kontrolnoj skupini. Analiziran je i uspoređen perinatalni ishod u trudnoće u obje skupine - zaražene i nezaražene trudnice. Žene s COVID-19 infekcijom rodile su novorođenčad težine između 2500 grama i 4800 grama (prosječno 3469,67 g), a žene bez prisutne infekcije između 2570 grama i 4650 g (prosječno 3618 grama) (Tablica 9). Razlika nije bila statistički značajna.

Tablica 9. Porodajna težina novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine

Težina novorođenčadi (g)				
	COVID-19 trudnice	Zdrave trudnice		
1	2500,2510	2570		
2	2500	2740		
3	2500	2840		
4	2540	3000		
5	2630	3010		
6	2900	3100		
7	2950	3120		
8	2880	3230		
9	2960	3350		
10	3260	3390		
11	3240	3400		
12	3340	3410		
13	3380	3510		
14	3410	3600		
15	3440	3650		
16	3450	3700		
17	3590	3720		
18	3700	3740		
19	3770	3740		
20	3810	3800		
21	3870	3930		
22	3920	3970		
23	3930	4030		
24	4010	4070		
25	4040	4080		
26	4140	4110	One-Way ANOVA	
27	4380	4140	CoVID-19	Zdrave
O28	4600	4340	Mean	3469,67 3618
29	4610	4600	SD	676,57 527
30	4800	4650	p	0,344

4.12. Usporedba perinatalnog ishoda novorođenčadi COVID-19 inficiranih majki i kontrolne skupine

Uspoređen je perinatalni ishod u obje skupine trudnica (Tablica 10). Fetalni distres zabilježen je kod jednog novorođenčeta (mekonijska plodna voda) inficirane trudnice, dok je u kontrolnoj skupini bilo 4 novorođenčeta s fetalnim distresom (dva su pokazivala znakove asfiksije, te dva prijeteće fetalne hipoksije prema CTG zapisu). Niska porođajna težina novorođenčadi nije zabilježena u niti jednoj skupini, tj. odgovarala je gestacijskoj dobi. Nije bilo novorođenačkih smrti, niti prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Prijevremenih poroda kod inficiranih majki bilo je 4, dok je u kontrolnoj skupini bilo 5 prijevremenih poroda, razlika nije statistički značajna.

Tablica 10. Usporedba perinatalnog ishoda novorođenčadi

	Novorođenčad COVID-19 inficiranih majki (broj slučajeva)	Novorođenčad kontrolne skupine majki (broj slučajeva)	<i>P</i>
Fetalni distres	1/30	4/30	0,5
Niska porođajna težina	0/30	0/30	1
Prijem u JIL	0/30	0/30	1
Prijevremeni porod	4/30	5/30	0,83
Smrt djeteta	0/30	0/30	1
Vertikalni prijenos infekcije	0/30	0/30	1
Apgar indeks u 1. min	10*	10*	1
Apgar indeks u 7. min	10*	10*	1

*Apgar indeks u rasponu 0-10

Uspoređen je i rezultat APGAR testa novorođenčadi COVID-19 trudnica kao ocjena stanja novorođenčeta (otkucaji srca, disanje, napetost mišića, refleksi i boja kože). Kod svih je ispitanika zabilježen isti rezultat, APGAR indeks vitalnosti novorođenčadi je bio 10 i nakon prve i nakon sedme minute u obje skupine.

Nadalje, analiziran je vertikalni prijenos infekcije s majke na djecu. Svoj novorođenčadi COVID-19 pozitivnih majki uzimani su brisevi za SARS-CoV-2 PCR analizu odmah po porodu i

tri dana po otpustu. Sva djeca rođena od COVID-19 pozitivnih majki ostala su nezaražena. Dakle, nije dokazana vertikalna transmisija s majke na dijete.

4.13. Duljina hospitalizacije COVID-19 zaraženih trudnica

U Tablici 11 usporedili smo duljinu hospitalizacije inficiranih trudnica i kontrolne skupine. Duljina hospitalizacije je u prosjeku ista kod obje skupine i iznosi četiri dana. Ali moram naglasiti da trudnica koja je bila teške kliničke slike i porođena u 33. tjednu trudnoće, te dvije s kritičnom kliničkom slikom, koje su porođene u 34. tjednu trudnoće su nakon dva dana preseljene u bolnicu za Infektivne bolesti Fran Mihaljević, te njihova pa duljina hospitalizacije nije poznata.

Tablica 11. Prosječna duljina hospitalizacije COVID-19 zaraženih trudnica u odnosu na kontrolnu skupinu

	COVID-19 trudnice	Kontrolna skupina
Duljina hospitalizacije (dani)	4	4
p (razina značajnosti)	1	

5. RASPRAVA

Prvi slučaj potvrđene COVID-19 inficirane trudnice primljen je u KB Sveti Duh u lipnju 2020.god. te je tijekom ljetnih mjeseci zaprimljen manji broj inficiranih trudnica. U skladu s pojavom drugog epidemijskog vala COVID-19 u RH tijekom mjeseca studenog 2020. god. došlo je do eksponencijalnog povećanja broja zaraženih trudnica s vrhuncem u prosincu iste godine nakon čega je uslijedio pad broja zaraženih. Porast broja COVID-19 pozitivnih trudnica ponovno je primijećen tijekom mjeseca ožujka 2021. god. s vrhuncem u travnju 2021. god., u skladu s pojavom trećeg epidemijskog vala u RH nakon čega je ponovo uslijedio pad zaprimljenih slučajeva. Kretanje broja zaraženih trudnica bilo je u korelaciji s kretanjem broja zaraženih osoba u državi u općoj populaciji.

Ovim istraživanjem su se postigli svi postavljeni ciljevi, a dobiveni rezultati dijelom potvrđuju postavljene hipoteze:

H1: COVID-19 infekcija negativno utječe na tijek trudnoće

Trenutno poznate kliničke značajke i ishodi trudnoća žena s potvrđenom COVID-19 infekcijom ukazuju da inficirane trudnice nisu izložene većem riziku od razvoja teških bolesti zbog koronavirusa. Za sada sa sigurnošću nije dokazan vertikalni prijenos virusa s majke na fetus niti štetni ishod infekcije po novorođenčad. Ipak, sve je veći broj istraživanja koja opisuju vrlo nisku razinu vertikalnog prijenosa virusa s COVID-19 pozitivnih trudnica na plod (2,7,8).

U ovom istraživanju skupina trudnica s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom bila je prosječne životne dobi od oko 30 god. Podjednak broj trudnica je bio u dvadesetim i tridesetim godinama života, a tek manji broj žena je imao preko 40 god. U kontrolnoj je skupini prosječna dob trudnica bila viša - oko 33,5 god. s tim da je većina žena bila između tridesetih i četrdesetih godina života. Statistički značajna razlika uočena je između dobi COVID-19 pozitivnih trudnica koje su u prosjeku starije životne dobi od trudnica kontrolne skupine. Ovo bi se moglo objasniti time što su mlađe osobe obično sklonije rizičnom ponašanju, te su možda i manje pazile na provođenje preporučenih epidemioloških mjera (maske, distanca) te su se možda češće zarazile. Dodatno bi objašnjenje moglo biti i to što su trudnice starije životne dobi češće na trudničkim bolovanjima pa su možda i iz tog razloga bile više izolirane, tj. manje izložene radnom kolektivu, a time i cirkulaciji virusa u populaciji.

Što se tiče ostalih socio-demografskih pokazatelja u obje je skupine bio podjednak broj žena koje nisu prije rađale. Nije bilo niti statistički značajne razlike između dviju promatranih skupina trudnica u pogledu pušenja.

Nije bilo značajne razlike između dvije skupine niti u gestacijskoj dobi u vrijeme poroda. Slično je utvrđeno i u drugim istraživanjima koja su obuhvatila COVID-19 pozitivne trudnice. U kombiniranim podacima iz osam uzastopnih serija slučajeva koje su uključile 295 zaraženih trudnica, majčinska dob kretala se od 20 do 44 godine, a gestacijska dob pri prijemu kretala se od 5 do 41 tjedna (18). U ovom istraživanju sve COVID-19 pozitivne trudnice bile su u trećem trimestru trudnoće, s tim da je čak trećina inficiranih trudnica bila u 39 tjednu trudnoće, dok je većina trudnica (86%) inficirana tijekom terminske trudnoće (37 i više tjedana). Niti jedna COVID-19 pozitivna trudnica zaražena u ranijim tromjesečjima trudnoće nije obrađivana na Klinici za ginekologiju i porodništvo tijekom razdoblja provođenja ovog istraživanja. Slijedom navedenog ne možemo pretpostaviti kako SARS-CoV-2 virusna infekcija u ranijim fazama trudnoće utječe na tijek i ishod trudnoće.

Većina trudnica je bila asimptomatska (45%) ili s blagom kliničkom slikom (43,3%). Tek manji broj trudnica je imao izraženije simptome. Iako nisu postojala značajna komorbiditetna stanja, ipak je kod tri trudnice došlo do razvoja teškog ili kritičnog oblika COVID-19 bolesti. Dvije trudnice su porođene u 33. i 34. tjednu trudnoće zbog obostrane, opsežne upale pluća, zaduhe, opće slabosti, supskapularne boli, kratkoće daha i visokog febriliteta do 40 stupnjeva, dok je jedna porođena zbog otežanog disanja, općeg lošeg stanja i izuzetno niske saturacije, bez obzira na velike protoke kisika u 34. tjednu trudnoće. Nakon stabiliziranja ovih trudnica s ginekološke strane one su nakon dva dana bile premještene u bolnicu za Infektivne bolesti Fran Mihaljević (pa stoga nemam uvid u duljinu njihove hospitalizacije) gdje su uspješno izliječene. U ostalim slučajevima dovršenja poroda carskim rezom razlog su bile indikacije nevezane uz COVID-19 kao i kod zdravih trudnica. U ovoj studiji u promatranj skupini od 30 COVID-19 pozitivnih žena nije bilo slučajeva majčinske smrti.

Što se tiče liječenja antibioticima i ostalim lijekovima, u liječenju COVID-19 inficiranih trudnica zbog visokog febriliteta i profilakse bakterijske infekcije, prema preporuci infektologa najčešće su korišteni cefalosporinski preparati četvrte generacije. Od ostalih su lijekova primjenjivani kortikosteroidi koji su se u slučaju prijevremenih poroda ordinirali sa svrhom

sazrijevanje fetalnih pluća. U kontrolnoj skupini također su najčešće korišteni cefalosporini treće i četvrte generacije. Razlozi primjene su bili sljedeći: prevencija infekcije kod prijevremenog prsnuća vodenjaka ili dugotrajnog curenja plodne vode, te profilaktički zbog sprječavanja infekcije nakon poroda koji je dovršen carskim rezom.

COVID-19 pozitivne trudnice nisu imale značajniji komorbiditet tijekom trudnoće dok je gestacijska hipertenzija bila prisutna u samo jedne trudnice u kontrolnoj skupini ali razlika nije bila statistički značajna ($p=1$). Gestacijski dijabetes i astma nisu bili prisutni u niti jednoj skupini ispitanica.

Podjednak broj trudnica u obje skupine nije imao komplikacije tijekom poroda. Najčešće komplikacije kod inficiranih trudnica bile su prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, kosi položaj, te visoki febrilitet i obostrana upala pluća s teškim popratnim simptomima (zaduha, nedostatak zraka, supskapularna bol), zbog čega su bile i prijevremeno porođene (33 i 34 tjedan trudnoće). Neke od ovih komplikacija (temperatura, upala pluća) infektivne su prirode te se mogu pripisati COVID-19 infekciji. U kontrolnoj skupini nije bilo ovih komplikacija.

Međutim, i u kontrolnoj je skupini bilo komplikacija, od kojih su najčešći položaj na zadak, zbog kojeg su žene porođene carskim rezom, kao i asfiksija djeteta i prijeteća fetalna hipoksija, gdje je bilo ugroženo novorođenče, te je porod također dovršen hitnim carskim rezom.

Tijekom izbijanja COVID-19 pandemije, carski rez pod općom anestezijom bio je preferirani način poroda kako bi se osigurao kontrolirani proces poroda, izbjeglo pogoršanje respiracije te smanjio rizik od izloženosti infekciji. Prema nekim istraživanjima oko 64% porođaja COVID-19 trudnica dovršava se carskim rezom, s tim da je ta stopa dosegla 93% u Kini (21, 22). Međutim, učinci ovih mjera nisu u potpunosti dokazani. Davanje prednosti vaginalnom porodu kod zaraženih žena smanjuje rizik od kliničkog pogoršanja, tromboembolije povezane s COVID-om i neonatalnog morbiditeta povezanog s jatrogenim prijevremenim porođajima (24).

U našem istraživanju porod inficiranih trudnica češće je dovršen vaginalnim putem (59%) što je u skladu sa smjernicama SZO koje kažu da COVID-19 nije indikacija za dovršenje poroda carskim rezom (1). Dodatne preventivne i kurativne mjere zaštite trudnica s COVID-om-19 koje su radale vaginalno bile su inhalacija kisika nazalnim kateterom te nošenje kirurških maski tijekom boravka u izolacijskoj rađaonici. U kontrolnoj skupini trudnica porod se najčešće dovršavao

vaginalno, dok se carskim rezom dovršavao zbog položaj na zadak, asfiksije djeteta i prijeteće hipoksije.

Što se tiče duljina hospitalizacije COVID-19 zaraženih trudnica ona je u prosjeku iznosila četiri dana za asimptomatske žene ili one s lakšom kliničkom slikom te se nije statistički značajno razlikovala od one u kontrolne skupine zdravih trudnica. Međutim, dvije trudnice s kritičnom kliničkom slikom nakon poroda u našoj ustanovi su hitno premještene u bolnicu za Infektivne bolesti Fran Mihaljević te nije poznato koliko dugo su tamo liječene.

Ovo je istraživanje dijelom potvrdilo prvu hipotezu da COVID-19 infekcija negativno utječe na tijek trudnoće. Druga hipoteza je ovim istraživanjem opovrgnuta.

H2: COVID-19 infekcija negativno utječe na ishod trudnoće

Perinatalni ishod novorođenčadi u ovoj studiji je bio isti kod inficiranih trudnica i kontrolne skupine trudnica, što ukazuje da infekcija nije imala posljedice na novorođenčad inficiranih majki. Inficirane žene rodile su novorođenčad težine između 2500 g i 4800 g (prosječno 3469 g), a žene bez prisutne infekcije između 2570 g i 4650 g (prosječno 3618 g). Nije bilo statistički značajne razlike u težini djece majki iz dvije skupine. Učestalost prijevremenog poroda također je bila podjednaka u obje skupine. Indeks vitalnosti (APGAR indeks) bio je 10/10 i jednak u obje skupine. Fetalni distress je zabilježen u jednog djeteta inficiranih majki, te u četvero djece kontrolne skupine. Nijedno dijete nije zaprimljeno u JIL.

Naši su rezultati u skladu s rezultatima multinacionalne kohortne studije Villara i sur. provedene na 2130 trudnica u 18 zemalja koja je pokazala povećan rizik morbiditeta i mortaliteta COVID-19 pozitivnih majki (19). Međutim, za razliku od naše studije, navedena je studija pokazala i veći indeks neonatalnog morbiditeta, kao i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta u novorođenčadi zaraženih žena. Razlike između našeg i Villarovog istraživanja se mogu objasniti malim brojem ispitanica koje su uključene u naše istraživanje. Iz tog se razloga konačni zaključci mogu donijeti samo kada se objedine rezultati većeg broja istraživanja.

Ovo je istraživanje opovrgnulo treću hipotezu koja je postavljena.

H3: COVID-19 infekcija se prenosi vertikalno s majke na novorođenče.

Iako su nakon poroda djeca bila smještena s majkom i normalno dojena, nije došlo do prijenosa infekcije. Izostanak intrauterinog prijenosa dokazan je uzimanjem brisa nazofarinksa novorođenčadi odmah po porodu i tri dana nakon poroda. Rezultati testiranja oba uzeta brisa novorođenčadi bili su negativni. Drugi su autori zabilježili vrlo nisku razinu vertikalnog prijenosa kod COVID-19 pozitivnih trudnica i to tek kada je analiziran veliki broj slučajeva (8,10,18,19). Opisano je nekoliko kliničkih slučajeva novorođenčadi u kojih je COVID-19 infekcija dijagnosticirana na temelju PCR nalaza uzimanjem nazofaringealnog brisa ili temeljem serološkog nalaza IgM protutijela. Međutim, u ove su novorođenčadi molekularni testovi iz posteljice, fetalne krvi i plodove vode bili negativni što ukazuje na ranu neonatalnu infekciju uslijed izloženosti inficiranim roditeljima ili medicinskom osoblju. Potrebno je istaknuti da stanja majke, koja su uključivala hipertenziju uzrokovanu trudnoćom, gestacijski dijabetes i atoniju maternice, čini se nisu faktori rizika za intrauterinu infekciju ploda.

Iako ovom studijom nismo dokazali vertikalni prijenos COVID-19 infekcije, s obzirom na malu veličinu uzorka našeg istraživanja, on se još uvijek ne može isključiti. Dodatno ograničenje naše studije je izostanak uključenja trudnica u prvom i drugom trimestru trudnoće što nam je ograničilo analizu utjecaja COVID-19 infekcije na treći trimestar trudnoće. Retrospektivna priroda ove studije onemogućila je testiranje uzoraka posteljice, amnionske tekućine, krvi iz pupkovine i sluznice rodnice, što je oslabilo naš zaključak da nema vertikalnog prijenosnog potencijala. Prospektivne studije koje bi pratile žene s potvrđenom (ili pretpostavljenom blažom) infekcijom u trudnoći bit će bitne za potpunu procjenu mogućih štetnih utjecaja virusa kao što su urođene anomalije, pobačaj ili intrauterino ograničenje rasta fetusa. Sa širenjem ove globalne pandemije bit će sve više dostupnih dodatnih informacija o učincima COVID-19 na trudnice i njihovu novorođenčad.

6. ZAKLJUČAK

COVID-19 infekcija je nova bolest koja unatoč velikom broju zaraženih ljudi širom svijeta te brojnim istraživanjima koja se provode još uvijek predstavlja veliku nepoznicu. Iz dana u dan sve je više saznanja o posljedicama COVID-19 infekcije na trudnice i plod/novorodjenče. Za sada se smatra da je klinički tijek bolesti kod trudnica sličan onome u općoj populaciji. Vrlo rijetko se COVID-19 pozitivne trudnice ozbiljno razbole, te je zabilježen vrlo mali rizik za intrauterini prijenos virusa ili prijenos putem majčinog mlijeka. S obzirom da je riječ o novom virusu, zbog predostrožnosti trudnice se uključuju u skupinu umjerenog rizika. Ovim istraživačkim radom uspoređen je maternalni i perinatalni ishod trudnoća 30 zaraženih i 30 nezaraženih trudnica.

Istraživanje je pokazalo da COVID-19 infekcija negativno utječe na tijek trudnoće u manjem dijelu trudnica koje su razvile težu kliničku sliku. Pokazano je postojanje značajne razlika u životnoj dobi između dvije skupine – zaražene trudnice bile su mlađe dobi u odnosu na nezaraženu skupinu. Razlike nisu postojale u drugim socio-demografskim obilježjima niti u gestacijskoj dobi u vrijeme poroda. Većina je zaraženih trudnica imala asimptomatsku ili blagu kliničku sliku, dok su tri trudnice razvile tešku ili kritičnu kliničku sliku praćenu otežanim disanjem i visokim febrilitetom, te obostranom upalom pluća zbog čega su nakon poroda dalje liječene na Infektivnoj klinici.

COVID-19 inficirane trudnice liječene su podjednakim brojem antibiotika kao i kontrolna skupina, a dobivale su i kortikosteroide zbog sazrijevanja fetalnih pluća kod prijevremenih poroda. Što se tiče dovršenja poroda nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine. U obje skupine je bio podjednak broj prijevremenih poroda. Većina COVID-19 pozitivnih trudnica je rodila vaginalnim putem, osim ako majka nije bila ugrožena, a takvih je bilo malo. U žena u kojih je porod dovršen carskim rezom, isti je dovršen zbog klasičnih indikacija kao i kod zdravih trudnica. Carski rez nije metoda izbora dovršenja poroda COVID-19 pozitivnih trudnica osim ako otežana respiracija ne zahtijeva hitnu intervenciju. SZO jednako vrednuje oba načina poroda i treba pružiti mogućnost svakoj ženi da ispuni svoja očekivanja i potrebe. Kod trudnice s težom kliničkom slikom koja postaje iscrpljena ili hipoksična, potrebno je napraviti individualni informirani izbor u pogledu mogućnosti skraćivanja duljine druge faze poroda.

Što se tiče perinatalnog ishoda sva novorođenčad su rođena s Apgar indeksom 10/10. Perinatalni ishod novorođenčadi u ovoj studiji je bio isti kod inficiranih trudnica i kontrolne skupine trudnica, što ukazuje da infekcija nije imala posljedice na novorođenčad inficiranih majki. Niti jedno novorođenče COVID-19 pozitivnih majki nije bilo inficirano, iz čega se može zaključiti da se virus u većini slučajeva ne prenosi transplacentarno niti dojenjem. Ipak, mora se naglasiti da je istraživanje provedeno na malom broju uzoraka te je još studija potrebno za konačne zaključke o vertikalnom prijenosu COVID-19 infekcije.

LITERATURA

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMItfmGovOD8wIVFOJ3Ch0wJwQIEAAYASAAEgJP4vD_BwE
2. Vrbanić A, Zlopaša G, Lešin J. COVID-19 i trudnoća. *Infectol Glasn* 2020;40(2):68-74. <https://doi.org/10.37797/ig.40.2.5>.
3. Allotey J et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
4. A Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Practice Advisory Novel Coronavirus 2019 (COVID 19). March 2020. <https://www.acog.org/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
5. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020;23-31. Published 2020 Apr 30. doi:10.1007/978-981-15-4814-7_3
6. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available from: https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5, 2020.
8. 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 Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15-27. doi:10.1002/uog.22088
9. Huntley BJB, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):303-312. doi: 10.1097/AOG.0000000000004010. PMID: 32516273.

10. Dong L, Tian J, He S et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020doi: 10.1001/jama.2020.4861
11. CDC Diagnostic Tests for COVID-19. [Internet] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html>
12. CDC. COVID-19. [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
14. COVID-19: Infection, prevention and control guidance 2020. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infectionprevention-and-control/wuhan-nov31el-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-andcontrol-guidance/> access.
15. Kwok S, Adam S, Ho JH, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;10(6):e12403. doi:10.1111/cob.12403
16. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021;35(3):107817. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107817
17. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebril S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Maher Emara M, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):47-52. doi: 10.1002/ijgo.13182. Epub 2020 May 17. PMID: 32330287.
18. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, Berrueta M, Argento FJ, Rodriguez Cairoli F, et al. (2021) COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS ONE* 16(6): e0253974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253974>
19. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817–826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
20. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19. (Internet) <https://www.koronavirus.hr/sto-moram-znati/o-bolesti/smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-covid-19/805>

21. Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):1009-1031. doi:10.1007/s00431-020-03866-3
22. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100. doi:10.1056/NEJMc2009226
23. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1;18(3):763-767. doi: 10.7150/ijms.49923. PMID: 33437211; PMCID: PMC7797535.
24. Arab W, Atallah D. Cesarean section rates in the COVID-19 era: False alarms and the safety of the mother and child. *European Journal of Midwifery.* 2021;5(May):1-2. doi:10.18332/ejm/134998.

PRIVITCI

Privitak A: Popis ilustracija

Tablice

Tablica 1.	20
Tablica 2.	21
Tablica 3.	22
Tablica 4.	23
Tablica 5.	24
Tablica 6.	24
Tablica 7.	26
Tablica 8.	27

Slike

Slika 1.	4
Slika 2.	5
Slika 3.	9
Slika 4.	13
Slika 5.	15
Slika 6.	18

Privitak B: Izjava mentora o etičnosti istraživanja

izv.prof.dr.sc. Marina Bubonja Šonje, dr.med.

Zavod za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Rijeka, Braće Branchetta 20, Rijeka

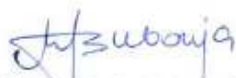
Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 40, Rijeka

E-mail adresa: marina.bubonja@uniri.hr

Izjava mentora o etičnosti istraživanja

Izjavljujem i potpisom potvrđujem, kao mentor predloženog istraživanja "**Utjecaj Covid-19 infekcije na tijek i ishod trudnoće**" kojeg u izradi svog diplomskog rada provodi **Nikolina Planinčić**, studentica Sveučilišnog diplomskog studija - Primaljstvo, kako je predloženo istraživanje u potpunosti u skladu s etičkim standardima propisanim za istraživanja u medicini i zdravstvu, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14), Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08) i Zakon o zaštiti osobnih podataka (GDPR).

Kao mentor predloženog istraživanja obvezujem se nadzirati provođenje samog istraživanja, kao i izradu diplomskog rada pristupnika.



Izv. prof.dr.sc. Marina Bubonja Šonje, dr.med.

U Rijeci, 26. veljače 2021.

Privitak C: Odobrenje etičkog povjerenstva ustanove u kojoj je istraživanje provedeno



KLINIČKA BOLNICA "SVETI DUH"
10000 ZAGREB, Sveti Duh 64
ETIČKO POVJERENSTVO

Telefon: 37 12 153
Centrala: 37 12 111
Fax: 37 12 308

Ur.broj: 01-03-632/9
Zagreb, 12. veljače 2021.

Nikolina Planinčić, bacc.primaljstva
studentica druge godine magisterija primaljstva u Rijeci

putem

prof.dr.sc. Berivoja Miškovića, prim.dr.med.
Klinika za ginekologiju i porodništvo
KB „Sveti Duh“

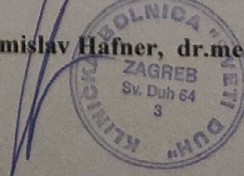
Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u sastavu: prim.dr.sc. Tomislav Hafner, dr.med., predsjednik, prof.dr.sc. Biljana Kuzmanović Elabjer, prim.dr.med., član, doc.dr.sc. Hrvoje Budinčević, prim.dr.med., član, doc.dr.sc. Sunčana Roksandić Vidlička, član i Kristina Zečević, dipl.iur., član, povodom molbe Nikoline Planinčić, bacc.primaljstva studentice druge godine magisterija primaljstva u Rijeci, ur.broj: 012-499 od 28. siječnja 2021., na sjednici održanoj dana 11. veljače 2021. godine, donijelo je slijedeću

ODLUKU

Odobrava se Nikolini Planinčić, bacc.primaljstva studentici druge godine magisterija primaljstva u Rijeci, korištenje povijesti bolesti trudnica u svrhu izrade znanstveno-istraživačkog rada naziva „Covid pozitivne trudnice“ pod mentorstvom prof.dr.Marine Bibonje Šonje i prof. Herman Haller.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA

prim.dr.sc. Tomislav Hafner, dr.med.



DOSTAVITI:
1/ Naslovu
3/ Arhivi

KRATAK ŽIVOTOPIS PRISTUPNICE

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Nikolina Planinčić

Datum i mjesto rođenja: 26.08.1977. godine, Zagreb

Adresa prebivališta: Vrhovčak 40 D, Samobor

Telefon: 091/2608777

E-mail: nikolina.planincic@gmail.com

RADNO ISKUSTVO:

Cijelo svoje radno iskustvo u razdoblju od 20 godina, provela sam U KB Sveti Duh, na odjelima ginekološke operative, rađaonici, patologiji trudnoće, hitnoj ginekološkoj ambulanti, te na kraju u jedinici intenzivnog liječenja na odjelu ginekologije.

OBRAZOVANJE:

Školu za primalje u Vinogradskoj bolnici u Zagrebu završila sam 1997 godine s odličnim uspjehom, nakon čega se zapošljavam u KB Sveti Duh. 2008 godine upisujem Preddiplomski stručni studij Primaljstvo na Medicinskom fakultetu u Rijeci, te nakon diplome 2011. godine dobivam mjesto voditelja tima ginekološke jedinice intenzivnog liječenja. 2019. god. na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci upisujem Diplomski studij Primaljstvo, koji završavam 2021. god.

VJEŠTINE:

Strani jezici: engleski jezik aktivno u govoru i pismu.

DODATNE INFORMACIJE:

Redovno sam uključena u pisanje bolničkog časopisa, kao i član vijeća Sindikata medicinskih sestara i tehničara u kojem sam vrlo aktivna.