

COVID19 kod trudnica

COVID 19 in Pregnancy

Jelena Trifunović Kubat¹, Predrag Sazdanović^{2,3}, Slađana Mihajlović^{1,4}, Ivana Filipović¹⁵Filip Mošković

1. KBC "Dr Dragiša Mišović", Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

2. Klinički Centar Kragujevac, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Kragujevac Srbija

3. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

4. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

5. Ginekološko-akušerska klinika "Narodni Front", Beograd, Srbija

Sažetak Od kada je marta 2020.godine prvi put identifikovan novi virus SARS CoV2 i pandemija nastavila globalno da se širi, povećavao se broj zaraženih i trudnica koje su zahtevale hospitalno lečenje, kao i lečenje u jedinicama intenzivne nege. Prema do sada objavljenim studijama i kliničkom iskustvu COVID19 u trudnoći je povezan sa brojnim negativnim maternalnim, fetalnim i neonatalnim ishodima. Fiziološke promene koje se dešavaju u trudnoći, pre svega na nivou imunskog sistema su ključne za što bolje razumevanje patogeneze i kliničke slike COVID19 infekcije u trudnoći. COVID19 se sa majke na novorođenče može preneti na intrauterino, intrapartalno i postpartalno (u direktnom kontaktu ili putem dojenja). Iako se dugo smatralo da nije moguća vertikalna transmisija, virus je izolovan sa fetalne strane placente. Studije su pokazale da su komplikacije u trudnoći i intrapartalno bile značajno češće kod simptomatskih COVID19 pozitivnih trudnica. Lečenje trudnica se ne razlikuje suštinski, iako su studije pokazale značajno veću incidencu hospitalizacije i potrebe za lečenjem u jedinicama intenzivne nege kada su u pitanju žene u trudnoći u odnosu na opštu populaciju žena istih demografskih karakteristika i zdravstvenog stanja. Brojne studije su pokazale da trudnoća sama po sebi predstavlja stanje povećanog rizika za komplikacije vezane za COVID19 iz tog razloga potreban je pojačan nadzor trudnica i prevencija oboljevanja u ovoj posebno vulnerabilnoj kategoriji. Do sada registrovane vakcine su najbolja specifična mera prevencije COVID19 infekcije u trudnoći. Štiteći trudnice štitimo i zdravlje njihovog potomstva.

Ključne reči: COVID19, trudnoća, novorođenče

Summary Since the new SARS CoV2 virus was first identified in March 2020 and the pandemic has continued to spread globally, the number of infected and pregnant women requiring hospital treatment as well as treatment in intensive care units has increased. COVID19 in pregnancy has been associated with a number of negative maternal, fetal and neonatal outcomes. Physiological changes that occur in pregnancy, primarily at the level of the immune system, are key to a better understanding of COVID19 infection in pregnancy. In order to better understand the ways of virus transmission between pregnant women and their newborns, they are usually divided into intrauterine, intrapartum and postpartum infections. Although vertical transmission has been thought to be impossible, the virus has been isolated from the fetal side of the placenta. COVID19 in pregnancy is associated with poor maternal outcomes in terms of preclampsia, hypertension, premature termination of pregnancy, as well as an increased stillbirth rate, especially in underdeveloped and developing countries. Treatment of pregnant women does not differ significantly from therapy in non-pregnant patients, although studies have shown a significantly higher incidence of hospitalization and treatment needs in intensive care units for pregnant women compared to the general population of women with the same demographics and health status. Numerous studies have shown that pregnancy itself poses an increased risk of complications related to COVID19. Vaccines registered so far are the best specific measure for the prevention of COVID19 infection in pregnancy. By protecting pregnant women, we also protect the health of their offspring.

Key words: COVID19, pregnancy, newborn

Epidemiologija COVID19 infekcije kod trudnica

Prema epidemiološkim studijama prevalenca COVID19 pozitivnih trudnica koje se javljaju na porođaj je od 3-20% (ubaciti naše podatke), što je u saglasnosti i sa podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), koji je

zabeležio oko 49.000 slučajeva trudnica sa COVID-19 u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). (1) Vrlo je interesantna činjenica da je simptomatska infekcija bila 15 puta veća kod akušerskih pacijenata nego kod hirurških pacijenata. Prema izveštajima američkih centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), broj slučajeva laboratorijski

potvrđenih infekcija SARS-CoV-2 među trudnicama bila je veća nego što se očekivalo ako se upoređi sa opštom populacijom žena istih demografskih karakteristika.

Infekcija SARS-CoV-2 je češća među trudnicama koje žive u socijalno i ekonomski ugroženim sredinama, kao i među trudnicama hispanoameričke nacionalnosti, onima koje nisu imale zdravstveno osiguranje itd. što je u saglasnosti sa incidencijom oboljevanja u opštoj populaciji. (2) Malo se zna o uticaju trudnoće na COVID-19 i obrnuto. Podaci CDC-ovog sistema za nadzor COVID-19, koji je obuhvatio preko 400.000 reproduktivno sposobnih žena pokazuju da je trudnoća bila jedan od glavnih faktora rizika za razvoj teške kliničke slike u sklopu COVID19 infekcije. Brojne studije takođe otkrivaju povećan rizik od prijema u bolnicu, povećanje potreba za kiseoničnom terapijom i za endotrahealnom intubacijom kod inficiranih trudnica. (3) Trudne žene su u 3 puta većem riziku da zahtevaju lečenje u jedinicama intenzivnog lečenja. Povećan rizik od oboljevanja i razvoja teške kliničke slike u trudnoći može biti posledica mehaničkih promena kao što je smanjen volumen pluća zbog fetalnog rasta, imunoloških promena i povećanog rizika od tromboembolijske bolesti. (4) Faktori rizika za razvoj teškog oblika COVID19 infekcije u trudnoći slični su onima u opštoj populaciji (crna rasa, starija životna dob, prekomerna težina i/ili gojaznost, hronična hipertenzija i pregestacijski dijabetes melitus). (5) Prethodno pomenuti komorbiditeti u trudnoći koja je sama po sebi imunosupresivno stanje dodatno doprinose slabljenju imuniteta i smanjenom sposobnosti organizma da se izbori sa infekcijom. 25% trudnica je prijavljivalo tegobe čak i 8 nedelja nakon preležane infekcije. (6)

Kada je novi virus SARS CoV 2 po prvi put identifikovan jedna od najvećih bojazni je bila vertikalna transmisija i mogućnost kongenitalne infekcije kao što je slučaj sa CMV, virusom rubele i Zika virusom. Nakon dve godine brojnih kliničkih studija i iskustva pokazano je da se prenos patogena može desiti tokom trudnoće, pre početka porođaja (intrauterino); tokom samog porođaja (intrapartalno); ili nakon porođaja, bilo kroz dojenje ili kroz kontakt sa majkom ili drugima članovima domaćinstva (postpartalno). Iako je nekoliko slučajeva intrauterinog prenosa SARS-CoV-2 dokumentovano (7) čini se da je ovaj vid prenošenja redak. (8) Nekoliko faktora može pomoći da se objasni zašto je to slučaj. Da bi došlo do intrauterinog prenosa virusnog patogena, patogen treba da stigne i prođe kroz placentu, (9) a infekcija SARS-CoV-2 nije povezana sa visokim nivoom viremije. (10) Pored toga, placenta možda neće koekspresovati visoke nivoe receptora za angiotenzin 2 (ACE2) i transmembransku proteazu 2 koji olakšavaju ulazak SARS-CoV-2 u ćelije. Većina infekcija SARS-CoV-2 identifikovanih kod novorođenčadi nakon rođenja je posledica kontakta sa zaraženim članovima domaćinstva. UNICEF i SZO apsolutno preporučuju dojenje uz pridržavanje preporučenih epidemioloških mera za sprečavanje širenja COVID19 infekcije kao što je upotreba hiruških maski, higijena ruku i čišćenje dojki pre podoja. Uzorci majčinog mleka su bili povremeno pozitivni na PCR iako nije dokazana sposobnost virusa za replikaciju u samom majčinom mleku. (11) Interesantno je napomenuto

povećan rizik od od kasne postnatalne transmisije kada novorođenčad nisu bila odvojena od svojih zaraženih majki nakon rođenja.

Maternalni ishodi COVID19 infekcije u trudnoći

Nakon više od dve godine borbe sa COVID19 gomilaju se dokazi da je infekcija SARS-CoV-2 tokom trudnoće povezana sa brojnim nepovoljnim maternalnim i fetalnim ishodima. Sistematski pregled i meta-analiza su otkrili povećan rizik od preeklampsije, prevremenog porođaja i mrtvorodenosti kod trudnica sa infekcijom SARS-CoV-2 u odnosu na zdrave trudnice. (12) Preeklampsija je komplikacija trudnoće koja se javlja u oko 6-8% trudnoća, a interesantno je napomenuti da ima nekoliko karakteristika koje se preklapaju sa COVID-19, uključujući visok krvni pritisak, trombocitopeniju (tj. nizak broj trombocita) i imunološku disregulaciju (13,14) I hipertenzija i trombocitopenija su jaki prediktori morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa COVID-19. (15,16) U jednoj opservacionoj studiji, otkriveno je da su trudnice sa teškim COVID-19 imale simptome slične preeklampsiji, ali nisu imale povišene nivoe drugih markera preeklampsije (tirozin kinaze-1 poput fms-a i faktora rasta placente), što sugeriše da sistemsko zapaljenje izazvano COVID-19 može dovesti do sličnih kliničkih manifestacija kao preeklampsija bez karakteristične abnormalne placentacije. (17, 18)

U nedavnoj meta-analizi, Dubei et al. otkrili su da je 27% trudnica sa COVID-19 imalo neželjene događaje u trudnoći kao što su prevremeni porođaj, fetalna vaskularna malperfuzija i preuranjena ruptura fetalne membrane. (19) Sa druge strane teška bolest među COVID19 pozitivnim trudnicama je upravo i bila povezana sa gore pomenutim događajima, kao i sa gestacijskim dijabetesom i malom porođajnom težinom.

U opservacionoj studiji koja je obuhvatila 1219 trudnica pozitivnih na SARS-CoV-2, one sa teškom bolešću su češće imale hipertenziju, a trudnoća je značajno češće završena pre termina i carskim rezom, u poređenju sa asimptomatskim COVID19 pozitivnim trudnim ženama. (20) Pored prethodno pomenutog direktnog uticaja COVID-19 na ishod trudnoće, COVID19 pandemija je ostavila i brojne indirektno negativne posledice na ishod trudnoće i među zdravim ženama.

U globalnom sistematskom pregledu literature uočeno je povećanje stope neonatalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta posebno u nerazvijenim i zemljama u razvoju, a zabeležen je i pad mentalnog zdravlja žena u trudnoći i postpartalno (mereno na Edinburškoj skali postnatalne depresije). (21,22) Paradoksalno smanjenje stope prevremenih porođaja u visoko razvijenim zemljama bi se mogao objasniti većom stopom mrtvorodenosti. Pošto su naši naponi tokom mnogo decenija da sprečimo prevremeni porođaj bili uglavnom neuspešni, ovi nalazi su intrigantni i potencijalno bi mogli da sadrže tragove za rešavanje dugotrajnih izazova u sprečavanju prevremenog porođaja. CDC je sproveo nadzornu analizu koja je obuhvatila 598 trudnica sa laboratorijski potvrđenim COVID-19 od marta do avgusta 2020. i otkrio da je 12,6% porođaja bilo prevremeno (<37 nedelja). (23) Ovo je više od stope prevremenog

porodaja zabeležene u SAD, koja je bila oko 10% u 2018. Štaviše, procenili su da je prevremeni porođaj bio tri puta češći kod simptomatskih majki u poređenju sa onima sa asimptomatskim COVID-19. (23) Veća incidencija fetalne vaskularne malperfuzije primećena je u trudnoćama komplikovanim COVID-19 infekcijom, što je obuhvatalo trombozu, loš razvoj vaskularne mreže i taloženje fibrina unutar fetalnih krvnih sudova koja se nalazi unutar placentе. (24) Prijavljeno je i povećanje prevreme rupturе plodovih ovojaka, što nezavisno može dovesti do prevremenog porođaja. (25,26) Neke od ovih uočenih komplikacija trudnoće mogu se pripisati vanplućnoj patologiji COVID-19. Trudnoća povećava rizik od tromboembolijskih komplikacija usled povećanog nivoa faktora koagulacije u krvi. (27) Povećana koncentracija D-dimera kod pacijenata sa COVID-19, ukazuje na degradaciju krvnog ugruška i korelira sa lošijim ishodima (28) COVID-19 može dodatno povećati već postojeću hiperkoagulabilnost kod trudnica, stavljajući ih u još veći rizik od tromboembolije. (27)

Imunski sistem u trudnoći i COVID19

Nivoi proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina u serumu majke su strogo regulisani tokom trudnoće. Promene u imunskom sistemu tokom trudnoće su dinamične. U prvom tromesečju trudnoće dominira proinflammatory odgovor koji ima zadatak da omogućući uspešnu implanataciju oplodene jajne ćelije. Za razliku od prvog u druga dva trimestra dominira antiinflammatory odgovor sa ciljem održavanja stanja imunske tolerancije prema fetusu kao alografu. Sistemski proinflammatory citokini kao što su CKSCL10, TNF-a, IL-18, IL-6, CKSCL8 ostaju stabilni tokom poslednja dva trimestra trudnoće, dok se nivoi antiinflammatoryh citokina povećavaju tokom vremena, pomerajući ravnotežu dalje od početnog prozapaljenskog stanja. (29) Visok nivo IL-6 u krvi, ukazuje na sistemsko zapaljenje, karakterističan je za teški COVID-19 i korelira sa respiratornom insuficijencijom, ali je takođe pokazano i kao izuzetno senzitivni marker prekelampsije. (30) Slično kao u patogenezi preeklampsije visoki nivoi IL-6 povezani su sa visokim rizikom od maternalne i fetalne smrti. (31) U svetlu povezanosti sistemske upale i komplikacija u trudnoći, postoji potreba za daljim ispitivanjem uticaja citokina indukovanih SARS-CoV-2 patogenezu tokom trudnoće.

Lečenje COVID19 infekcije u trudnoći

Kako je trudnoća sama po sebi označena kao faktor rizika za kliničku progresiju, trudne pacijentkinje moraju biti adekvatno i efikasno lečene. Iako su klinički algoritmi za lečenje COVID-a slični kod trudnica i osoba koje nisu trudne, postoje neke važne razlike. Zasićenost kiseonikom u trudnoći treba da se održava na 95% ili više na sobnom vazduhu, s tim u vezi kriterijumi za hospitalizaciju trudnica mogu biti niži od onih za opštu populaciju.

Pored toga, sistemi bodovanja za procenu kliničkog pogoršanja i potrebe za prijemom u jedinicu intenzivnog lečenja još uvek nisu dobro definisani kod trudnica. Pokazalo se da je ležeći položaj od koristi za neke COVID pacijente, kao što su oni koji su na mehaničkoj ventilaciji;

ležeći položaj je siguran u trudnoći i može se bezbedno postići uz neke moguće modifikacije kao što je pozicioniranje u levoj bočnoj dekubitusnoj poziciji. (32) Sama COVID19 infekcija dobro je poznato nije indikacija za ranije završavanje trudnoće, a ne bi trebalo da menja ni način završetka porodaja osim ako to majčino stanje ne zahteva. Prvu liniju terapije čine antivirusni lekovi i poput remdisivira i monoklonska antitela. Sistemska primena kortikosteroida (deksametazona) se preporučuje kod pacijenta sa COVID19 koji zahtevaju neinvazivnu ili invazivnu kiseoničnu potporu. Profilaktička primena antikoagulacione terapije preporučuje se hospitalizovanim pacijentima sa COVID-om, a to uključuje i trudnice. (32,33)

Zaključak

Tokom više od dve godine borbe sa COVID19 pandemijom mnogo se naučilo o efektima ovog patogena na trudnoću. Međutim i dalje mnoga pitanja ostaju bez odgovora. Brojni podaci i metanalize nam pokazuju da trudnoća sama po sebi povećava rizik od teških bolesti povezanih sa COVID19, ali na primer još uvek nije dovoljno poznato da li su trudnice podložnije samoj infekciji. Intarauterina - vertikalna transmisija iako moguća je veoma retka. Nepovoljni maternalni, fetalni i neonatalni ishodi su češći među osobama zaraženim SARS-CoV-2 tokom trudnoće, posebno među onima sa teškim oblikom bolesti. Većina stručnjaka veruje da će SARS-CoV-2 verovatno postati endemski. Stoga je potrebno kontinuirano prikupljanje podataka o efektima infekcije SARS-CoV-2 tokom trudnoće. Pored toga, imajući u vidu sve veću povezanost svetske populacije, klimatske promene i sve veći zadiranje ljudske populacije u staništa divljih životinja, verovatna je pojava još jedne infekcije sa globalnim posledicama. Stoga je od suštinskog značaja da maksimalno iskoristimo lekcije izvučene iz pandemije COVID-19 tako da se mogu primeniti za poboljšanje našeg planiranja i odgovora na nove infekcije u budućnosti.

Reference

1. Joseph NT, Stanhope KK, Badell ML, Horton JP, Boulet SL, Jamieson DJ. Socio-demographic predictors of SARS-CoV-2 infection in obstetric patients, Georgia, USA. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2787–9.
2. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at !20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:764–8.
3. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Up-date: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status— United States, January 22eOctober 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69: 1641–7.
4. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020;369: m2107.
5. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, et al. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstet Gynecol* 2020;136: 1117–25.

6. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
7. World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2 scientific brief, 8 February 2021. 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339422>. Accessed February 24, 2022.
8. Mofenson LM, Idele P, Anthony D, et al. The evolving epidemiologic and clinical picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in children and young people. 2020. Available at: <https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/Evolving-Epidemiologic-Clinical-Picture-SARS-CoV2-COVID-19-Children-Young-People.pdf>. Accessed February 24, 2022.
9. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2030455.
10. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet* 2020;395:1757–8.
11. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021;193:E540–8.
12. A.M. Ciobanu, S. Colibaba, B. Cimpoa, G. Peltecu, A.M. Panaitescu Thrombocytopenia in pregnancy *Maedica (Bucur)*, 2016;11,55-60.
13. C.J. Lockwood, C.F. Yen, M. Basar, U.A. Kayisli, M. Martel, I. Buhimschi, C. Buhimschi, S.J. Huang, G. Krikun, F. Schatz Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells *Am. J. Pathol.*, 172 (2008):172, 1571-1579, 10.2353/ajpath.2008.070629.
14. S. Figliozzi, P.G. Masci, N. Ahmadi, L. Tondi, E. Koutli, A. Aimo, K. Stamatelopoulos, M.A. Dimopoulos, A.L.P. Caforio, G. Georgiopoulos Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Eur. J. Clin. Invest.*, 2020;50 Article e13362, 10.1111/eci.13362
15. G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis *Clin. Chim. Acta*, 506 (2020), pp. 145-148, 10.1016/j.cca.2020.03.022
16. M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz, C. Rodo, P. Garcia-Manau, B. Serrano, R. Lopez-Martinez, J. Balcells, N. Fernandez-Hidalgo, E. Carreras, A. Suy Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, 2020:117, 1374-1380, 10.1111/1471-0528.16339
17. D. Rolnik. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, 2020:127, 1381-1381.
18. P. Dubey, S.Y. Reddy, S. Manuel, A.K. Dwivedi. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 252 2020: 252, 490-501.
19. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021;137: 571–80.
20. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021;9:e759–72.
21. Graham WJ, Afolabi B, Benova L, et al. Protecting hard-won gains for mothers and newborns in low-income and middle-income countries in the face of COVID-19: call for a service safety net. *BMJ Glob Health* 2020;5: e002754.
22. M. Delahoy, M. Whitaker, A. O'Halloran, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 — COVID-NET, 13 states *H.a.H. Services* (2020)1347-1354.
23. M.C. Smithgall, X. Liu-Jarin, D. Hamele-Bena, A. Cimic, M. Mourad, L. Debelenko, X. Chen. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* (2020), 10.1111/his.14215
24. J. Yan, J. Guo, C. Fan, J. Juan, X. Yu, J. Li, L. Feng, C. Li, H. Chen, Y. Qiao, D. Lei, C. Wang, G. Xiong, F. Xiao, W. He, Q. Pang, X. Hu, S. Wang, D. Chen, Y. Zhang, L.C. Poon, H. Yang. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 223 (2020), 10.1016/j.ajog.2020.04.014
25. R. Gajbhiye, D. Modi, S. Mahale. Pregnancy outcomes, Newborn complications and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: a systematic review of 441 cases *medRxiv* (2020), p. 2020, 10.1101/2020.04.11.20062356/2004.2011.20062356.
26. D. Benhamou, H. Keita, A.S. Ducloy-Bouthors. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients *Anaesth Crit Care Pain Med*, 39 (2020), pp. 351-353,
27. S. Figliozzi, P.G. Masci, N. Ahmadi, L. Tondi, E. Koutli, A. Aimo, K. Stamatelopoulos, M.A. Dimopoulos, A.L.P. Caforio, G. Georgiopoulos. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Eur. J. Clin. Invest.*, 50 (2020), Article e13362, 10.1111/eci.13362
28. C. Graham, R. Chooniedass, W.P. Stefura, A.B. Becker, M.R. Sears, S.E. Turvey, P.J. Mandhane, P. Subbarao, K.T. Hay Glass In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PloS One*, 12 (2017), Article e0177813, 10.1371/journal.pone.0177813
29. T. Herold, V. Jurinovic, C. Amreich, B.J. Lipworth, J.C. Hellmuth, M. von Bergwelt-Baildon, M. Klein, T. Weinberger. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 146 (2020), pp. 128-
30. C.J. Lockwood, C.F. Yen, M. Basar, U.A. Kayisli, M. Martel, I. Buhimschi, C. Buhimschi, S.J. Huang, G. Krikun, F. Schatz Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells *Am. J. Pathol.*, 172 (2008), pp. 1571-1579
31. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 treatment guidelines. 2021. Accessed. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed February 24 2022.
32. SMFM. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2021. Available at: <https://www.smfm.org/covidclinical>. Accessed February 24 2022.

Primišten/Received: 25.02.2022

Prihvajen/Accepted: 01.03.2022.

Correspondance to:

Dr sc med Ivana Filipović
 KBC "Dr Dragiša Mišović"
 Bolnica za ginekologiju i akušerstvo
 Mail: drivanica@yahoo.com
