

## PREPORUKE

Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju  
Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu  
Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju  
Hrvatskog liječničkog zbora

### PAROVIMA KOJI PLANIRAJU TRUDNOĆU, PAROVIMA KOJI PROLAZE KROZ POSTUPKE MEDICINSKI POMOGNUTE OPLODNJE, TRUDNICAMA I DOJILJAMA

#### Zašto se treba cijepiti protiv COVID-19?

Za HDGEHR, HDPM i HDGO sastavili:  
Prof. dr. sc. Velimir Šimunić,  
prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, doc. dr. sc. Gordan Zlopaša, prof. dr. sc. Damir Roje,  
prim. dr. sc. Nenad Veček

Ovaj tekst i preporuka ažurirana je procjena koristi i rizika cijepljenja parova koji planiraju trudnoću, parova koji prolaze kroz postupke medicinski pomognute oplodnje, trudnica i dojilja protiv COVID-19, uzimajući u obzir dostupne podatke (do 3. studenog 2021 godine). Do sada je objavljeno više od 200 tematskih znanstvenih radova, čiji se sažeti prikaz iznosi u ovim preporukama.

Više od polovice pacijenata koji liječe neplodnost zazire od cijepljenja protiv COVID-19 infekcije. Neopravdano se boje rizika cjepiva za reproduksijske organe, jer su u tijeku liječenja, ili se plaše za željenu trudnoću nesvjesni činjenice da je obolijevanje od COVIDa-19 ono što predstavlja stvarni rizik za reproduktivno zdravlje, kao i ishode trudnoće. Trudne žene žele učiniti najbolje za svoje zdravlje i razvoj svog djeteta. Susret s nečim novim i nepoznatim, poput cijepljenja protiv COVID-19, može značajno otežati donošenje odluka za sebe i posebno za svoje nerođeno dijete. U vremenu u kojem se javnozdravstvene objave brzo mijenjaju nije iznenađujuće da trudnice oklijevaju kad je riječ o cijepljenju protiv COVIDa-19. Negativne posljedice necijepljenja jasno su prikazane u nedavnim podacima iz Engleske, koji ukazuju da je svaki šesti kritično bolestan pacijent necijepljena trudnica s COVID-19. Navedeni podatak predstavlja hitan podsjetnik da trudnice i žene koje planiraju trudnoću treba žurno informirati o realnim podacima koji su do sada objavljeni u stručnoj literaturi, a odnose se na utjecaj cjepiva protiv COVID-19 na reprodukciju i trudnoću.

#### **Bolest COVID-19 i oštećenja reprodukcije**

Neplodnost je bolest reproduksijskih organa žena, i još češće muškaraca. U Republici Hrvatskoj je 17% parova neplodno, uzroci su multifaktorijalni, a nerijetko ostaju i nepoznati. Gotovo svi uzroci neplodnosti liječe se medicinski pomognutom oplodnjom (MPO). Na žalost 70% neplodnih pacijentica je starije od 35 godina, što je često povezano sa zdravstvenim rizicima koje donosi životna dob. Liječenje *in vitro* fertilizacijom (IVF) i trudnoća su stanja koja mogu povisiti rizik poremećenog zgrušavanja i potencirati prikrivene zdravstvene slabosti. Na

žalost, to su i učinci SARS-CoV-2 virusa. Zato cijepljenje u pripremi trudnoće ili u trudnoći nema alternativu.

COVID-19 je uvijek ozbiljna bolest koja može naglašeno ili tiho oštetiti reprodukcijske organe muškarca i žene. U trudnoći su mogući dodatni poremećaji. Invaziju SARS-CoV-2 virusa obavljaju glikoproteinski šiljci virusa koji se vežu na membranske receptore stanica domaćina. Receptori za enzim koji pretvara angiotenzin- 2 (ACE-2), neuropilin-1 (NRP-1), basigin (BSG), CD147 i katepsin ubrzavaju prodor virusa u većinu organa i svojom aktivacijom potiču snažni upalni odgovor praćen oštećenjima tkiva. Što je više receptora snažniji je razarajući učinak virusa, ali i patofiziološki odgovor stanica. Posljedično dolazi do disfunkcije organa, što se najviše očituje kao akutna upala pluća ili bronha, otežano disanje i/ili neki drugi poremećaj disanja. Ulazne mehanizme za virus imaju i srce, probavni trakt, jetra, bubreg i koža. Također i spolni organi muškarca i žene gdje infekcija COVID-19 virusom rezultira poremećenom funkcijom gonada, hormonalnim disbalansom, otežanom implantacijom s ponavljanim neuspjesima i dugotrajnim umanjnjem plodnosti narušavajući reprodukcijsko zdravlje oboljelih. Sve navedeno može značajno odgoditi liječenje neplodnosti IVF-om. Učinci COVID-19 upale ogledaju se kroz poremećaj funkcije renin-angiotenzin sustava (RAS), oksidativnim stresom, citokinskom olujom, visokom temperaturom i mentalnim stresom. Ulazni receptori za virus dokazani su u testisu, epididimisu, prostati, seminalnim vezikulima, jajovodima, jajnicima (folikuli), uterusu i endometriju. Posebno su izraženi u Leydigovim i Sertolijevim stanicama testisa, što može biti pogubno za spermatogenezu i proizvodnju testosterona. Stimulacija ovulacije i folikulogeneza povisuju izražajnost ACE-2 receptora. Upala izazvana SARS-CoV-2 virusom može reducirati ACE-2 receptore što remeti konverziju angiotenzina i dovodi do poremećaja normalne reprodukcijske fiziologije i plodnosti oba spola. ACE-2 su brojniji u muškaraca. Zato u 40% pacijenata dolazi do značajnog (2-5 puta) pada koncentracije, motiliteta i morfologije spermija. Određeni lijekovi (steroidi, antiviralni lijekovi) imaju utjecaj na kvalitativna svojstva sjemena. Oporavak spermatogeneze viđa se obično tek tri do četiri mjeseca nakon preboljele bolesti.

Opisani učinci COVID-19 upale na kliničke pokazatelje reprodukcije uz stopu rizika su:

Reprodukcijski organi 15-30%	Trudnoća 10-25%
* Obostrani orchitis	* Češći spontani pobačaji
* Orchi -epidimitis	* Oštećena posteljica
* Testikularna bol	- malperfuzija
* Ishemija, edem, krvarenje	* Hipoksija i fetalni stres
- oštećenje tubula testisa	* Prijevremeni porođaj
* Reducirane L i S stanice	* Tromboembolije
- disfunkcija erekcije	* Retroplacetarni hematomi
* Reducirana spermatogeneza	* Preeclampsia
- broj i pokretljivost	* Zastoj rasta fetusa
- azospermija	* Majčinski morbiditet i mortalitet
* Anejakulacija	* Vertikalni prijenos virusa
* Produljeni menstrualni ciklusi	* Mrtvorodenost
* Promijenjena obilnost menstruacije	

\* Otežana folikulogeneza

Od negativnih patofizioloških učinaka COVID-19 upale na reprodukciju valja istaknuti najvažnije:

### **1. Poremećaj renin – angiotenzin sustava (RAS)**

RAS je važan kontrolor homeostaze u tijelu. Regulira spermatogenezu, sazrijevanje spermija, motilitet i oplodni kapacitet. Reducira proizvodnju testosterona. U žena se poremećaj RAS-a reflektira na steroidogenezu u jajniku, razvoj folikula, zrenje oocite, ovulaciju i obnovu mejoze. Poremećaji su češći uz Sindrom policističnih jajnika (PCOS).

### **2. Citokinska oluja i disfunkcija reprodukcije**

Uznapredovala bolest COVID-19 udružena je sa snažnim munosnim odgovorom i izraženom upalom što može dovesti do ozbiljnih oštećenja organa. Imunološki sustav ili obrambeni sustav tijela dovodi do hiperaktivacije makrofaga i monocita, i započinje pretjerana proizvodnja proupalnih citokina i kemokina. Prenaglašena samoobrana postaje štetna i kontraproduktivna, jer pogrešno modulira funkcije stanica i djeluje autodestruktivno. Proinflamatorni citokini (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL6/8/10 i dr.) reduciraju funkciju testisa, ovarija i izazivaju upalu. Umanjena je i proizvodnja spolnih hormona. Poremećaji citokina povezuju se s neplodnošću i ponavljanim spontanim pobačajima. Upalna i citokinska oštećenja testisa (uz neplodno sjeme) uz COVID-19 bilježi 5-10% muškaraca. Proinflamatorni citokini remete proizvodnju prostaglandina (PGE 2) što može rezultirati dismenorejom, disfunkcijom endometrija i obilnim menstruacijama.

Nepovoljni učinci citokinske oluje izraženi su i u trudnoći. Povezuju se s usporenim rastom fetusa, upalom plodovih ovoja (amnionitisom) i ponavljanim pobačajima.

### **3. Oksidativni stres i poremećeno reproduksijsko zdravlje**

SARS-CoV-2 može poremećajem RAS-a pojačati oksidativni stres, povišiti nusprodukte (ROS) kisika i oštetiti stanice. Te promjene posljedice su hipoksije i anemije vezane uz COVID-19. Na oksidativni stres najosjetljiviji su testisi, time i spermatogeneza. Povišena je DNA fragmentacija spermija.

### **4. Vrućica i patofiziologija reprodukcije**

Većina COVID-19 bolesnika bilježi srednje do visoko povišenu tjelesnu temperaturu. Poremećena termalna homeostaza remeti funkcije organa, uključivo reproduksijsku biologiju. Visoka tjelesna temperatura (>39°C) kroz 2 do 3 dana dovodi do oštećenja cikličkog stvaranja spermija, morfoloških abnormalnosti, visoke DNA fragmentacija spermija i naglog pada koncentracije muških spolnih stanica od nezrelih do zrelih oblika. U žena dugotrajna vrućica može poremetiti folikulogenezu i embriogenezu. Slabiji je odgovor na stimulaciju ovulacije uz poremećenu steroidogenezu.

## **COVID-19 i MPO**

Kratki prikaz patofizioloških promjena prisutnih uz svaku SARS-CoV-2 infekciju objedinjuje čimbenike koji mogu hendikepirati MPO postupke i znatno umanjiti rezultate IVF-a. Uz COVID-19 su dokazana značajna oštećenja gameta, posebno spermija, i reduciran je ukupni reprodukcijski potencijal. Visoka tjelesna temperatura uz niži estradiol smanjuje broj dominantnih folikula. Oslabljena je kvaliteta oocita i blastociste i poremećen receptivitet endometrija. Rezultat je niža stopa implantacije i ponavljani neuspjeh embrio transfera. SARS-CoV-2 upala blokira ACE-2 receptore i može znatno povisiti rizik nastanak teškog oblika ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS). Porast koncentracije citokina dokazano ima nepovoljan učinak i na ranu trudnoću.

## **COVID-19 i trudnoća**

Njemačko društvo opstetričara (Deutsche Gesellschaft für G/G) objavilo je rezultate praćenja trudnica s COVID-19 infekcijom koji pokazuju na izrazito povišene rizike za majku i fetus (CRONOS registar):

- 6 puta je češća potreba za intenzivnim liječenjem trudnice, 23 puta nužnost potpore disanja respiratorom i 10 puta ECMO aparatom,
- 4-5 puta je viši rizik tromboze,
- 80% je viši rizik prijevremenog porođaja, a kod teških oblika bolesti do 4 puta,
- 80% je viši rizik razvoja preeklampsije,
- 3 puta je češće intenzivno liječenje novorođenčadi,
- vjerojatnost mrtvorođenja je dvostruko veća,
- smrtnost trudnica je 26 puta veća.

Na sličan način podaci iz Sjedinjenih Američkih Država, objavljeni kroz sustavne preglede i meta-analize, pokazuju da trudnoća povećava rizik žena oboljelih od COVID-19 u razvijanju teških forma bolesti. Trudnice se zbog toga češće primaju u jedinice intenzivnog liječenja uz primjenu izvantjelesne membranske oksigenacije ili mehaničke ventilacije respiratorom. Nadalje, u usporedbi s trudnicama koje nisu oboljele od COVID-19 kod njih je povećan rizik lošijeg ishoda trudnoće uključujući preeklampsiju, prijevremeni porođaj i mrtvorođenje.

## **Cijepljenje protiv COVID-19 kod žena koje planiraju trudnoću i u trudnoći**

Cjepiva protiv COVID-19 pripremaju imunosni sustav za obranu od bolesti. Najviše su u upotrebi:

- glasnička cjepiva (mRNA cjepiva): Pfizer-BionTech i Moderna
- virusna vektorska cjepiva: AstraZeneca i Johnson& Johnson/Janssen

Kod većina cjepiva za stjecanje imuniteta koji s 80-95% sigurnosti štiti od zaraze potrebne su dvije doze. Ako (s malom vjerojatnošću) u cijepljenih ipak dođe do zaraze, bolest COVID-19 je redovito znatno blaža, a smrtnost je smanjena na minimum (za 80-90%).

Ukupno je u Europskoj uniji 260 milijuna odraslih osoba potpuno procijepljeno (75%). U Republici Hrvatskoj je na žalost cijepljeno tek 54% odraslih. Smrtnost je izuzetno rijetko izravno povezana s cjepivom, a bilježi se pojedinačno tek na više milijuna cijepljenih.

Moramo prihvatiti činjenicu da svi lijekovi i cjepiva imaju određene nuspojave. Stoga je nužno u svakoj situaciji odvagnuti očekivanu dobrobit u odnosu na moguće štetne događaje. Na tom se principu bazira svakodnevni klinički rad. U konkretnoj „dilemi“ vezano uz primjenu cjepiva protiv COVID-19 tijekom trudnoće matematički izračeni koristi i rizika kroz mjeru vjerojatnosti neupitno i jedinstveno ističu cijepljenje kao neusporedivo bolji izbor. Jednostavno, sve je bolje i prihvatljivije od bolesti COVID-19. Nuspojave na cjepiva bilježi tek nešto više od 1‰ (14/10000) cijepljenih osoba, a one su uglavnom blage i brzo prolazne (najčešće bol na mjestu uboda, povišena tjelesna temperatura, umor, glavobolja ili probavne smetnje). Ekstremno su rijetke alergične reakcije, miokarditis, sindrom tromboze s trombocitopenijom. Učestalost im je tek 5-20 na milijun doza cjepiva. Kod svakog isticanja pojedinačnog slučaja neke nuspojave treba naglasiti koliko je istim postupkom stvarnih SARS-CoV-2 infekcija, a time i komplikacija bolesti spriječeno. U obzir valja uzeti da i opća populacija bez cijepjenja ima bolesti, rizike i smrtnost.

U prosincu 2020. prva cjepiva protiv COVID-19 infekcije su dobila odobrenje za hitnu upotrebu od strane Uprave za hranu i lijekove (FDA) i to kao seriju s dvije doze u razmaku od 3 tjedna za Pfizer-BioNTech i 1 mjesec za Modernino cjepivo. Istina je da su trudnice bile isključene iz istraživanja prije registracije cjepiva, pa je u trenutku početka cijepjenja bilo registrirano samo 36 žena koje su primile cjepivo u najranijoj fazi kada nisu ni bile svjesne svoje trudnoće. Povijesno gledano, trudnice se nikada nisu uključivale u klinička ispitivanja lijekova i cjepiva, što je praksa koju je znanstvena zajednica oduvijek široko kritizirala. Rezultat je bio rutinsko uskraćivanje korisnih, a ponekad i potencijalno spasonosnih preventivnih ili terapijskih mjera. Načelno se vjeruje kako su tome razlog pravne zapreke, što u najvećem broju slučajeva nije istina. Stvarni su razlozi redovito etičke prirode i/ili strah istraživačkih timova od mediko-legalnih posljedica. Slijedom toga se podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova i cjepiva u trudnoći najčešće akumuliraju vremenom, redovito nakon slučajne primjene u vrijeme rane trudnoće. U nedostatku dokaza o bilo kakvim značajnim štetnim učincima, na koncu se vremenom donese odluka o formalnom ispitivanju, ili se neka cjepiva bez konkretnih studija jednostavno uvedu u kliničku praksu. Ovakva je praksa ponovljena s cjepivima protiv COVID-19, pa su pred godinu dana gotovo sve relevantne institucije i stručna društva u svojim smjernicama zagovarale oprezan pristup individualne procjene odnosa rizika i mogućih koristi cijepjenja pojedine trudnice u skladu s njenom dobi, prisutnim komorbiditetima te socijalnim i inim okolnostima. U aktualno doba bukteće pandemije kada sve više trudnica, posebice onih s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj teške forme COVID-19 bolesti već prima cjepivo, etičnost uključivanja trudnica u placebo kontrolirana ispitivanja sve je manje upitna.

Evolucija promišljanja o sigurnosti i opravdanosti primjene cjepiva protiv COVID-19 danas se oslanja na analizama podataka organiziranog sustavnog praćenja trudnica nakon akcidentalnog ili svjesnog cijepjenja. Naglom ekspanzijom cijepjenja datoteke se brzo povećavaju na dnevnoj bazi, što povećava vjerodostojnost rezultata i zaključaka. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) s početkom cijepjenja pokrenut je „V-safe program“ prijave i praćenja nuspojava cijepjenja putem aplikacije za pametne telefone. Prema svježije objavljenim s podacima više od 3 5000 okončanih i 169 937 trudnoća u tijeku nisu uočena bilo kakva odstupanja u pojavnosti komplikacija trudnoće ili porođaja u populaciji cijepljenih trudnica. Evidentirano je tek nešto veća učestalost lokalnih reakcija na mjestu vakcinacije (bolnost) i nešto manje sistemskih nuspojava cijepjenja (zimica, povišena temperatura,

bolovi u mišićima). Kako su korištena isključivo mRNA cjepiva, zaključak autora je da se njihova primjena u trudnoći može preporučiti kao sigurna opcija i svakako sigurnija od potencijalnog obolijevanja uz nužnost daljnjeg praćenja rezultata. Studija iz Izraela uključila je 4399 žena koje su rodile između siječnja i lipnja 2021. u Sveučilišnom medicinskom centru Sokora u Beershebi – najvećem rodilištu u Izraelu. Od ukupno uključenih žena 913 (21%) primilo je jednu ili obje doze cjepiva Pfizer/BioNTech COVID-19 tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. Istraživači nisu pronašli razliku u ishodima trudnoće ili komplikacijama kod novorođenčadi. Slična zapažanja se mogu naći u iskustvima kolega iz Ujedinjenog kraljevstva, Belgije i drugih zemalja, što s ukupno preko 200 000 ispitanica predstavlja kvalitetnu osnovu za donošenje preporuke o pozitivnom stavu oko cijepjenja trudnica protiv COVID-19 infekcije. Oslanjajući se na znanstveno publicirana izvješća praćenja cijepljenih trudnica, počevši od srpnja 2021. godine velik broj nacionalnih i međunarodnih udruga iz područja ginekologije i porodništva, ali i ostalih medicinskih sfera, gotovo je istovremeno objavio danas aktualne smjernice vezano uz ovaj problem. Naglašavajući značaj odluke i elaborirajući njenu utemeljenost jedinstveno su preporučili trudnicama cijepljenje protiv COVID-19 infekcije. Smatraju da bi tome trebao prethoditi razgovor s izabranim ginekologom, ali da se cijepljenje može provesti i bez toga. Za pomoć profesionalcima tiskane su preporuke sadržaja i strukture takvog intervjua. Iako bez znanstvene potvrde i isključivo iz opreza prema bilo kojoj intervenciji u prvom tromjesečju savjetuje se cijepljenje planirati po okončanju organogeneze. Apostrofira se da duže odlaganje povećava vjerojatnost obolijevanja sa svim poznatim rizicima. Jedinstven je stav da se cijepljenje može bez rizika provoditi u babinju i tijekom dojenja.

Kao najaktualnija referenca, Centar za kontrolu bolesti (CDC) SAD-a je 19. listopada 2021. potvrdio preporuku za COVID-19 cijepljenje za trudnice, žene koje doje, one koje blisko planiraju trudnoću, ili trudnoću planiraju u budućnosti naglašavajući kako ne postoje nikakvi dokazi da cjepivo umanjuje plodnost muškarca i žene.

## **Učinkovitost cjepiva u trudnoći**

Cijepljenje tijekom trudnoće se s velikim uspjehom provodi desetljećima. Danas sa sigurnošću znamo da se trudnice mogu bez rizika cijepiti protiv gripe, tetanusa, difterije, hepatitisa B, pa čak i bjesnoće. Svjesni smo da ne smiju koristiti cjepiva koja sadrže žive uzročnike (ospice, zaušnjaci, varičela, rubeola, tuberkuloza). Individualna procjena ostavljena je za odluku cijepjenja trudnica protiv hepatitisa A, antraksa, poliomijelitisa, pneumokoka i žute groznice. Dosadašnja iskustva s vektorskim cjepivima vektorskim cjepivima kod trudnica su jako oskudna, a sa mRNA ne postoje.

Porastom udjela cijepljenih osoba protiv COVID-19 infekcije u cijelom svijetu, povećava se i broj opservacijskih studija koje procjenjuju stvarnu učinkovitosti i sigurnost najčešće korištenih glasničkih cjepiva protiv COVID-19. Fiziologija trudnoće podrazumijeva proklamaciju humoralne (protutijela) i kočenje stanične imunosti, posebno njenog nespecifičnog dijela posredovanog NK stanicama (engl. *natural killer cells*) što se postiže različitom aktivacijom pomagačkih limfocita. Primjerice, postoje dokazi da se razine CD4+ i CD8+ limfocita smanjuju tijekom trudnoće, kao i razine nekih upalnih citokina. Budući da su cjepiva temeljena na mRNA rezultat nove tehnologije koja nije do sada bila široko testirana,

vjerojatno je da se imunološki odgovor potaknut ovim cjepivima u trudnica potencijalno može razlikovati od onog u općoj populaciji žena. U studiji iz Izraela, objavljenoj u Nature Medicine prikazano je da je cjepivo BNT162b2 mRNA COVID-19 jednako učinkovito za trudnice kao što je prethodno objavljeno za opću populaciju u istom vremenskom razdoblju: 96% učinkovitosti protiv dokumentirane infekcije i 97% učinkovitosti protiv simptomatske infekcije 7 do 56 dana nakon primitka druge doze cjepiva. Procijenjena učinkovitost cjepiva u smislu smanjenja stope hospitalizacije povezane s COVID-19 bila je visoka, ali je mali broj slučajeva spriječio preciznu ocjenu i objektivan numerički izračun. Ovi rezultati odražavaju učinkovitost uglavnom protiv izvornog referentnog soja SARS-CoV-2 i varijante B.1.1.7 (Alpha), koji su bili dominantni sojevi u Izraelu tijekom istraživanja. Pretpostavka je autora da će se učinkovitost cjepiva primjerena općoj populaciji u perspektivi koristiti i za ocjenu učinkovitosti istih varijanti virusa kod trudnica, posebice za cjepiva temeljena na mRNA platformi.

Mora se naglasiti kako nijedno od postojećih COVID-19 cjepiva ne sadrži žive komponente virusa što bi bila zapreka korištenju u populaciji trudnica.

Usprkos navedenom, u nas je cijepljenje protiv COVID-19 virusa nažalost i dalje predmet rasprave. Skepsa dijelom proizlazi iz činjenice da još uvijek nemamo čvrstu preporuku Europskih agencija (Europski centar za kontrolu bolesti-, ECDC i sl.). U Njemačkoj ističu da je pozitivna odluka za cijepljenje trudnica snažna preporuka struke koja nadilazi sporost agencije (STIKO).

Iako je cijepljenje dokazano visoko učinkovito i danas predstavlja jedini alat protiv COVID-19 bolesti, u Hrvatskoj je još uvijek značajan broj osoba koje se kolebaju po pitanju cjepiva, skeptika i anti-vaksera. Navodimo samo neke zablude koje se šire i na žalost prihvaćaju.

## **Mitovi i zablude o COVID-19 cjepivu, neplodnosti i trudnoći**

### **1. Cjepivo nije testirano u trudnica i onih koje pokušavaju zanijeti?**

Trudnice su istina bile isključene iz prospektivnih istraživanja koja su prethodila registraciji cjepiva. Studije praćenja cijepljenih trudnica do sada objedinjuju više od 200 000 trudnoća i sustavno se provode od samog početka primjene cjepiva.

### **2. Cjepivo izaziva pobačaje?**

Ne postoji niti jedan razlog za takvo mišljenje, jer su sva istraživanja utvrdila nepromijenjenu učestalost spontanih pobačaja u usporedbi sa trudnicama koje nisu primile cjepivo.

### **3. COVID-19 cjepivo oštećuje i razara posteljicu?**

Dokazano je da ne postoji križna imunosna reakcija protein šiljka (spike protein) i sincitin-1 u posteljici. Time je otklonjena sumnja da cjepivo može poremetiti razvoj posteljice.

#### **4. Cjepiva s mRNA mijenjaju čovjekov DNA i mogu umanjiti plodnost?**

Cjepivo s mRNA ne ulazi u ljudski genom, ne mijenja DNA, već izvan jezgre stanice uzrokuje potiče sintezu proteina koji aktivira stvaranje imunosti na virus.

#### **5. Tisuće žena su imale reproduksijskih problema jer su bile u kontaktu s cijepljenim osobama?**

Bez ikakvog medicinskog dokaza zbog takve zablude u proljeće je zatvorena škola u Miamiu (SAD). Više od 50% anketiranih skeptika čvrsto vjeruje da cjepivo može oštetiti žensku plodnost (VOX). Nitko od njih nikada nije svoj stav potkrijepio ni s jednim znanstvenim dokazom.

#### **6. Žene nakon cijepljena imaju vrlo obilne menstruacije (ugruške)?**

Imunološke promjene mogu samo kratkotrajno i prolazno utjecati na menstrualni ciklus, ali ne i na plodnost. Takve su se promjene svojedobno bile uočile kod cjepiva s oslabljenim živim virusom (npr. vodene kozice). Niti jedno COVID-19 cjepivo u upotrebi nije izvedeno iz živog virusa. Nije dokazano da su uz cijepljenje češći poremećaji menstrualnog ciklusa. U općoj populaciji poremećaji ciklusa i nepravilna krvarenja su redovito češća nakon 40. godine.

### **Zaključci o cijepljenju**

Danas, nakon gotovo dvije godine borbe s COVID-19 pandemijom, na temelju zaključaka velikog broja znanstveno utemeljenih, relevantnih istraživanja i publikacija, te argumentiranih mišljenja svih uglednih stručnih institucija i društava (Svjetske zdravstvene organizacije- WHO, Američkog društva za reproduktivnu medicinu - ASRM, Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju - ESHRE, Kraljevskog društva opstetričara i ginekologa - RCOG, Američkog koleđa za opstetriciju i ginekologiju - ACOG CDC, i dr.) možemo naglasiti slijedeće zaključke i preporuke:

- **COVID-19 cjepiva su danas jedino učinkovito sredstvo za borbu protiv SARS-CoV-2 infekcije jer:**
  - sprječavaju ili znatno ublažavaju bolest
  - značajno umanjuju sve rizike teškog oblika bolesti
  - snažno štite trudnicu pa i fetus i novorođenče od bolesti
  - štite nerođeno dijete od prijevremenog poroda
- Nuspojave cijepljenja su rijetke, ili ekstremno rijetke i uglavnom su blage i prolazne .
- Ne postoji niti jedan dokaz da cijepljenje umanjuje mogućnost zanošenja.
- Ne postoji niti jedan razlog ili dokaz da cjepiva protiv COVID-19 imaju neki poseban rizik za neplodne žene, trudnice ili dojilje.
- Cjepiva protiv COVID-19 ne izazivaju neplodnost niti umanjuju plodnost. Takve učinke može imati infekcija SARS-CoV-2 virusom, a ne cjepivo protiv njega.
- Cjepiva protiv COVID-19 ne umanjuju rezervu jajnika.



- Cijepljenje ne utječe na karakteristike spermograma.
- Cijepljeni parovi mogu očekivati zadržanu plodnost i bolje rezultate liječenja, od onih koji obole od COVID-19
- Cijepljenje je pogodno za žene koje su u pripremi, očekuju ili se liječe IVF-om. Nije potrebno činiti značajan vremenski razmak između cijepljenja i početka liječenja IVF-om odnosno zanošenja.
- Niti jedno cjepivo ne utječe negativno na menstrualni ciklus.
- Cjepivo protiv COVID-19 ne izaziva erektilnu disfunkciju.
- Trudnice imaju veći rizik od teških oblika COVID-19 bolesti od žena izvan trudnoće.
- Trudnice treba cijepiti
- Cijepljenje protiv COVID-19 ne treba odgađati zbog trudnoće, niti trudnoću zbog cijepljenja.
- Svakoj trudnici bi prije cijepljenja trebalo osigurati konstruktivan razgovor s liječnikom u kojem bi mogla dobiti relevantne podatke vezano uz cijepljenje.
- S obzirom na to da je većina podataka iz literature o cijepljenju trudnica protiv COVID-19 infekcije vezana uz primjenu mRNA cjepiva, sva stručna društva i udruge ističu taj oblik cjepiva za najbolji izbor vezano uz primjenu u trudnoći i dojenju.
- Kako bi se posredno zaštitile trudnice, preporuča se prioritarno cijepljenje njihovih bliskih osoba, posebice partnera, kao i primalja i liječnika.
- Trudnice se mogu cijepiti u bilo kojoj fazi trudnoće, a eventualno izbjegavanje u prvom tromjesečju nema znanstvenu podlogu već je rezultat općeg stava prema bilo kakvim intervencijama u ranoj trudnoći.
- Cijepljenje ne povisuje rizik spontanog pobačaja.
- U slučaju teških oblika COVID-19 ponekad je, isključivo zbog stanja majke, nužno ranije poroditi dijete. Nedonoščad tada imaju mnoge probleme proizašle iz preranog poroda, a ne zaraze virusom.
- Cijepljenje smanjuje rizik od razvoja teškog oblika bolesti, a time i vjerojatnost od prijevremenog poroda pa tako izravno čuva zdravlje ploda.
- Cijepljeni parovi mogu očekivati zadržanu plodnost i bolje rezultate liječenja, od onih koji obole od COVID-19
- Antitijela cijepljene trudnice se prenose preko posteljice u fetus i pružaju mu određenu zaštitu, što se prenosi i na prvih nekoliko tjedna nakon porođaja
- Antitijela cijepljene ili trudnice koja je preboljela COVID-19 infekciju se preko mlijeka prenose novorođenčetu pružajući mu svojevrsnu zaštitu.

## Literatura:

Allotey J, Stallings E, Bonet M, 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:m3320-m3320.

Association of Reproductive and Clinical Scientists and the British Fertility Society  
*BMJ*.2021;372:n509.DOI;101136/bmj.n509.

CDC Centers for Disease Control and Prevention 2021: COVID-19 Vaccines for People Continue to Asset that COVID-19 Vaccines Do not Impact Fertility [Intenet]. America, 2021. (preuzeto 03.11.21)

Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T i sur. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* 2021;27;1693–1695.

.DGGG: Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen  
Zeitsch.Gebur t <https://www.dgpm-online.org> (preuzeto 03.11.2021).

European Medicines Agency. Comirnaty: EPAR - Public assessment report. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) (preuzeto 03.11.2021)

FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. 2021.

Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K i sur. . Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(3):273–274. doi:10.1001/jama.2021.9976

<https://ranzcog.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information> (preuzeto: 03.11.2021.)

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care> (preuzeto: 03. 11. 2021.)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (preuzeto: 03. 11. 2021.)

<https://www.fda.gov/media/144434/download> (preuzeto 03.11.2021.)

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/> (preuzeto: 03.11.2021.)

[https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC\\_Statement\\_COVID-19\\_Vaccination\\_in\\_Pregnancy.pdf](https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf) (preuzeto: 03. 11. 2021.)

Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021;326(16):1629–1631.

Kumar V, Kaur M. COVID-19 Vaccine and Male Fertility. *Urol J*. 2021; 18:6897.

Li F, Lu H, Qiang L i sur.. Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908052>

Rajak P, Roy S, Dutta M, Podder S, Sarkar S, Ganguly A, Mandi M, Khatun S. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reprod Biol.* 2021 Sep 1;21(4):100559Röbl

Mathieu M, Terhardt M. Impfen in der Schwangerschaft [Vaccination during pregnancy]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2021:1-6. doi: 10.1007/s00112-021-01321-7.

Scanti KG, Kalafat E, Sukur YE, Koc A. Increased incidence of first-trimester miscarriage during the COVID-19 pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:1006–1014.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, i sur. CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-82.

Snook ML, Beigi RH, Legro RS, et al. Should women undergoing in vitro fertilization treatment or who are in the first trimester of pregnancy be vaccinated immediately against COVID-19. *Fertil Steril.* 2021;116:16-24.

Sur DK, Wallis DH, O'Connell TX. Vaccinations in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2003;68(2):299-304.

Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1641-1647.

#### **Popis autora:**

1. Prof. prim.dr. sc. Velimir Šimunić, Poliklinika IVF, Zagreb
2. Prof. prim. dr. sc Dinka Pavičić Baldani, Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
3. Doc. prim. dr. sc. Gordan Zlopaša, Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
4. Prof. prim. dr .sc. Damir Roje, Zavod za perinatologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
5. prim. dr. sc. Nenad Veček, Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb