



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –  
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –  
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Τρόποι διαχείρισης υπογόνιμων ή εγκύων γυναικών με COVID-19**

**ΚΡΙΑΡΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ**  
**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2020

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.*

*Υπογραφή: Κριαρά Σταυρούλα "*

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**

**Χριστίνα Μεσσήνη**  
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Αλέξανδρος Δαπόντε**  
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Γεώργιος – Σπυρίδων Ανυφαντής**  
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βιολογία της Αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική».

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου αρχικά, στη Λέκτορα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κα Μεσσήνη Χριστίνα, επιβλέπουσα της διπλωματικής εργασίας μου, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση της. Μέσω των εύστοχων παρατηρήσεων και σχολίων της και μέσω της υπομονής της, συνέβαλε στην επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, κ. Δαπόντε Αλέξανδρο, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, με την ανάθεση ενός τόσο επίκαιρου θέματος.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Ανυφαντή Γεώργιο-Σπυρίδων, για τις πολύτιμες γνώσεις και την υπομονή του καθ' όλη τη διάρκεια του συγκεκριμένου προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών. Ευγνωμοσύνη σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βιολογία της Αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική». Οι επιστημονικές γνώσεις που εύλογα παρουσίασαν αποτελούν κίνητρο για περαιτέρω αναζήτηση και αυτοβελτίωση.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την κατανόηση και την καθημερινή στήριξη, συμπαράσταση και υπομονή τους.

Κριαρά Σταυρούλα

## «Τρόποι διαχείρισης υπογόνιμων ή εγκύων γυναικών με COVID-19»

**Κριαρά Σταυρούλα**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- Επιβλέπων:** **Χριστίνα Μεσσήνη**  
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Αλέξανδρος Δαπόντε**  
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Γεώργιος – Σπυρίδων Ανυφαντής**  
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Περίληψη

Στην παρούσα εργασία αναφέρονται τα χαρακτηριστικά του νέου κορονοϊού SARS-COV-2, καθώς και οι πιθανές επιπτώσεις που φαίνεται να έχει στους γαμέτες και τα έμβρυα κατά τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης και τις επιδράσεις μιας ενδεχόμενης λοίμωξης από COVID-19 ανά τρίμηνο της κύησης. Παρουσιάζονται μελέτες που σχετίζονται με την επίπτωση του ιού στη γονιμότητα και τις πιθανότητες κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο.

Τέλος, αναγράφονται κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις των αρμόδιων φορέων για την ομαλή λειτουργία των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, κατά την περίοδο της πανδημίας, και παρατίθενται οι προτεινόμενοι τρόποι διαχείρισης της εγκύου στην COVID-19 εποχή.

**Λέξεις κλειδιά: Covid-19, SARS-COV-2, IVF, ART, κύηση, υπογονιμότητα**

## Summary

The aim of this study is to provide an overview of the new severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2), as well as the potential risks and effects on gametes, female and male fertility and embryos during the early stages of development. There are also reviewed and reported recent publications on cases infected with SARS-CoV-2 in pregnancy, the effects of a possible COVID-19 infection per trimester of pregnancy, the possibilities of vertical transmission of the SARS-CoV-2 and the perinatal outcome as well.

Finally, guidelines and recommendations of the competent bodies for the smooth operation of the Medically Assisted Reproduction Units, during the pandemic period, and the proposed ways of managing the pregnant woman in the COVID-19 season are listed as well.

**Key words: Covid-19, SARS-COV-2, pregnancy, IVF, ART, infertility**

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	<b>10</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b> .....	<b>12</b>
1.1. COVID-19 .....	12
1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	12
1.3. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΟΡΟΝΟΪΩΝ .....	13
1.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	14
1.5. ΝΟΣΟΙ ΑΠΟ ΚΟΡΟΝΟΪΟ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ .....	14
1.6. SARS-COV-2 .....	15
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b> .....	<b>17</b>
2.1. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	17
2.2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ .....	19
2.3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ .....	20
2.4. ART – ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY.....	20
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b> .....	<b>23</b>
3.1. SARS-COV-2 ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	23
3.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ SARS-COV-2 ΣΤΟΥΣ ΓΑΜΕΤΕΣ.....	23
3.3. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ COVID-19.....	25
3.4. ΠΙΘΑΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ SARS- COV-2 ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	28
3.5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-COV-2 ΣΤΑ ΕΜΒΡΥΑ ΣΤΑ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ .....	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b> .....	<b>30</b>
4.1. ART ΚΑΙ COVID-19 .....	30
4.2. ΕΠΑΝΑΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΜΙΥΑ.....	31
4.3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ ΑΠΟ COVID-19.....	33
4.4. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ.....	33
4.4.1. ΔΙΑΛΟΓΗ (TRIAGE) ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ .....	34
4.4.2. ΔΙΑΛΟΓΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ .....	35
4.4.3. ΔΙΑΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ .....	35
4.5. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΥΡΥΘΜΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΜΙΥΑ .....	36
4.6. ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΕ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: .....	37
4.7. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΠΑΡΟΧΩΝ ΥΓΕΙΑΣ: .....	37
4.8. ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΧΩΡΟΥ ΤΩΝ ΜΙΥΑ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ .....	38
4.9. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ: .....	39
4.10. ΚΑΝΟΝΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ: .....	40
4.11. ΚΩΔΙΚΑΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: .....	42
4.12. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ .....	43
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</b> .....	<b>45</b>



<b>5.1. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ COVID-19</b>	<b>45</b>
<b>5.2. ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΥΗΣΗΣ</b>	<b>45</b>
<b>5.3. Ο ΥΠΟΛΟΧΕΑΣ ΤΟΥ ΜΕΛ2 ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	<b>48</b>
<b>5.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ COVID-19 ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	<b>48</b>
5.4.1 ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΓΥΝΑΙΚΑ	49
<b>5.5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-COV-2 ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	<b>51</b>
5.5.1 ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΕΓΚΥΟΥΣ ΜΕ COVID-19	53
<b>5.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΜΕ COVID-19</b>	<b>53</b>
<b>5.7. COVID-19 ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗ</b>	<b>54</b>
5.7.1. ΚΥΗΣΗ 1 <sup>ΟΥ</sup> ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΚΑΙ SARS-CoV-2	55
5.7.2. ΚΥΗΣΗ 2 <sup>ΟΥ</sup> ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΚΑΙ SARS-CoV-2	57
5.7.3. ΚΥΗΣΗ 3 <sup>ΟΥ</sup> ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΚΑΙ SARS-CoV-2	58
<b>5.8. ΚΑΘΕΤΗ ΜΕΤΑΛΟΣΗ</b>	<b>59</b>
<b>5.9. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ COVID-19 ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ</b>	<b>61</b>
<b>5.10. SARS-COV-2: ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ</b>	<b>63</b>
<b>5.11. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ ΜΗΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ</b>	<b>67</b>
<b>5.12. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ COVID-19 ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	<b>67</b>
<b>5.13. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΥΠΟΠΤΟ/ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΟ COVID-19</b>	<b>68</b>
<b>5.14. ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19</b>	<b>71</b>
<b>5.15. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ (ΠΡΟ, ΚΑΤΑ Η ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ)</b>	<b>73</b>
<b>5.16. ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ ΜΕ ΥΠΟΠΤΟ/ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΟ COVID-19 ΚΑΙ ΚΑΘΟΛΟΥ/ΗΠΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</b>	<b>73</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6</b>	<b>76</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>76</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>78</b>

## Συντομογραφίες

<i>ACOG</i>	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
<i>AMH</i>	<i>Antimullerian Hormone</i>
<i>ART</i>	<i>Assisted Reproductive Technology</i>
<i>ASRM</i>	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
<i>BAME</i>	<i>Black, Asian and minority ethnic</i>
<i>BCoV</i>	<i>Bovine Coronavirus</i>
<i>BMI</i>	<i>Body mass index</i>
<i>BNP</i>	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
<i>CI</i>	<i>Confidence Interval</i>
<i>COVID-19</i>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<i>E<sub>2</sub></i>	<i>Estradiol</i>
<i>ECMO</i>	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
<i>ECoV</i>	<i>Equine Coronavirus</i>
<i>ESHRE</i>	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>FIPV</i>	<i>Feline Infectious Peritonitis Virus</i>
<i>FSH</i>	<i>Follicle Stimulation Hormone</i>
<i>HIV</i>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<i>ICMART</i>	<i>International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies</i>
<i>ICSI</i>	<i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>
<i>IFN</i>	<i>Interferon</i>
<i>INF-β</i>	<i>Interferon beta</i>
<i>IQR</i>	<i>Interquartile range</i>
<i>IUI</i>	<i>Intrauterine Insemination</i>
<i>IVF</i>	<i>In Vitro Fertilization</i>
<i>JAMA</i>	<i>The Journal of the American Medical Association</i>
<i>JSF</i>	<i>Jordanian Society for Fertility</i>
<i>LH</i>	<i>Luteinizing Hormone</i>
<i>LMWH</i>	<i>Low-Molecular-Weight Heparin</i>
<i>MBRRACE-UK</i>	<i>Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK</i>
<i>MERS-CoV</i>	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
<i>MHV</i>	<i>Mouse Hepatitis Virus</i>
<i>NIH</i>	<i>National Institute of Health</i>
<i>NK</i>	<i>Natural Killers</i>
<i>OHSS</i>	<i>Ovarian Hyperstimulation syndrome</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>PCOS</i>	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
<i>PEDV</i>	<i>Porcine Epidemic Diarrhea Virus</i>
<i>PHEV</i>	<i>Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus</i>
<i>PIGF</i>	<i>Placental Growth Factor</i>
<i>PLT</i>	<i>Platelets</i>
<i>PPE</i>	<i>Personal Protective Equipment</i>
<i>PRL</i>	<i>Prolactin</i>

<i>RCOG</i>	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
<i>RT-PCR</i>	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
<i>SARS-CoV</i>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
<i>SARS-CoV-2</i>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<i>SLPI</i>	<i>Secretory Leukocyte Protease Inhibitor</i>
<i>TGEV</i>	<i>Transmissible Gastroenteritis coronavirus</i>
<i>TMPRSS2</i>	<i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
<i>TSH</i>	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
<i>UKOSS</i>	<i>UK Obstetric Surveillance System</i>
<i>uNK</i>	<i>Uterine Natural Killers</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>MEA2</i>	<i>Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης 2</i>
<i>MIYA</i>	<i>Μονάδα Ιατρικός Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής</i>
<i>ΣΔ τύπου II</i>	<i>Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II</i>

## Κεφάλαιο 1

### 1.1. COVID-19

Στις 7 Ιανουαρίου 2020, αναγνωρίζεται ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 από τον Dr. Jixian Zhang ως παθογόνο των σοβαρών περιστατικών πνευμονίας που παρουσιάστηκαν από τις 8 Δεκεμβρίου 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας. Ήδη από τους τρεις πρώτους μήνες του έτους 2020 - Ιανουάριος, Φεβρουάριος και Μάρτιος, περισσότεροι από 1,4 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως μολύνθηκαν από τον ιό, ενώ κατεγράφησαν περισσότεροι από 87.000 θάνατοι. Η ταχύτατη εξάπλωση του SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) οδηγεί στη δημιουργία πανδημίας, όπως ανακηρύσσεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) στις 11 Μαρτίου 2020, από τη νόσο COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).

### 1.2. Ιστορική Αναδρομή

Οι κορονοϊοί προσβάλλουν πολλά είδη θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Η πρώτη περιγραφή τους γίνεται πριν από 80 περίπου χρόνια – η απομόνωση του πρωτότυπου ιού χρονολογείται το 1949.

Ο κορονοϊός ανήκει στην οικογένεια των ιών ηπατίτιδας των ποντικών (murine coronavirus mouse hepatitis virus - MHV) του γένους JHM. Ο μοριακός μηχανισμός της αντιγραφής τους όπως και η παθογένεια αρκετών κορονοϊών μελετώνται από το 1970. Η ονομασία «κορονοϊός», επινοείται το 1968 και προέρχεται από τη μορφολογία των ιών αυτών, στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι ιοί μοιάζουν με κορόνα – στέμμα. Το 1975, το σύνολο των ιών αυτών αναγνωρίστηκε από τη Διεθνή Κοινότητα Ταξινόμησης των Ιών ως Οικογένεια των Κορονοϊών.

Η συμπεριφορά της οικογένειας των ιών αυτών παρέμεινε αρχικά σχετικά ασαφής, πιθανώς λόγω της απουσίας σοβαρής νόσου στον άνθρωπο που θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποιο στέλεχος κορονοϊού. Ήταν γνωστό ότι οι κορονοϊοί που προσέβαλαν τον άνθρωπο προκαλούσαν απλό κοινό κρυολόγημα. Ωστόσο, την άνοιξη του 2003, όταν

διαπιστώθηκε ότι ένας καινούργιος κορονοϊός ευθυνόταν για το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας - severe acute respiratory syndrome (SARS), οι κορονοϊοί αποκτούν μεγαλύτερη αναγνωρισιμότητα και χαρακτηρίζονται ως «αναδυόμενα παθογόνα». Τον Ιούνιο του 2005 προτάθηκε ο διαχωρισμός των Κορονοϊών σε δύο υποκατηγορίες τους κορονοϊούς και τους νοροϊούς, με τους τελευταίους να προκαλούν εντερικές νόσους στα βοοειδή και πιθανώς στους ανθρώπους<sup>(28)</sup>.

Τα τελευταία 20 χρόνια καταγράφονται τρεις επιδημίες από κορονοϊό: το 2003 από τον SARS, το 2012 από τον MERS-CoV, και εν έτη 2020 η πανδημία COVID-19 από τον SARS-CoV-2. Αν και οι δύο προηγούμενοι ιοί ήταν περισσότερο θανατηφόροι από τον SARS-CoV-2, εμφάνιζαν μικρότερο ποσοστό μεταδοτικότητας.

### 1.3. Μορφολογία των Κορονοϊών

Οι Κορονοϊοί είναι μονόκλωνοι RNA ιοί (περίπου 32 kb), διαμέτρου 80 - 120 nm. Το ικό RNA βρίσκεται εντός νουκλεοκαψιδίου, το οποίο με τη σειρά του εσωκλείεται σε έναν ικό φάκελο. Αυτός ο φάκελος αποτελείται από τρεις διακριτές πρωτεΐνες: «την πρωτεΐνη της μεμβράνης» και «την πρωτεΐνη του φακέλου», οι οποίες ευθύνονται για τη δομή του ιού και την «πρωτεΐνη spike», μέσω της οποίας πραγματοποιείται η είσοδος του ιού στο κύτταρο – ξενιστή. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, οι πρωτεΐνες spike - (S) - προσδίδουν τη χαρακτηριστική μορφή των «ιών σαν κορώνα», και παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της λοίμωξης, καθώς καθορίζουν την είσοδο του RNA του ιού στα κύτταρα-ξενιστές του ανθρώπου, ενεργοποιώντας την ανοσιακή απόκριση.

Η είσοδος των κορονοϊών στο κύτταρο-ξενιστή πραγματοποιείται όταν η επιφανειακή “Spike” (S) γλυκοπρωτεΐνη του ιού προσδένεται στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 που βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη <sup>(92, 85)</sup>. Η πρωτεΐνη S περιέχει δύο διαφορετικές περιοχές, τις S1 και S2, καθεμία από τις οποίες έχει τη δική της λειτουργία στην πρόσδεση και την είσοδο του ιού στο κύτταρο- ξενιστή. Η περιοχή S1 προσδένεται με τον υποδοχέα του MEA2 του κυττάρου, ενώ η περιοχή S2 συμβάλει στην είσοδο του ιού διαμέσου της μεμβράνης του κυττάρου- στόχου <sup>(91, 92)</sup>. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεάσης 2 της σερίνης (TMPRSS2) η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια της μεμβράνης των κυττάρων στόχων <sup>(92, 90, 85)</sup>. Με την είσοδο του ιικού γονιδιώματος στο κύτταρο- ξενιστή, ο ιός αντιγράφει το RNA του, χρησιμοποιώντας τα οργανίδια του ξενιστή, με σκοπό τον πολλαπλασιασμό του και την προσβολή νέων κυττάρων <sup>(88, 89)</sup>.

Μέχρι στιγμής, τρέχουν έρευνες σε παγκόσμιο επίπεδο για την ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων κατά του ιού και τη δημιουργία εμβολίου, έχοντας ως στόχο την αδρανοποίηση της περιοχής S1 του ιού.

#### 1.4. Ταξινόμηση

Οι κορονοϊοί χωρίζονται σε τρία είδη (I, II, III), με βάση τη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα που παρουσιάζουν. Η ομάδα I περιλαμβάνει ιούς που προσβάλλουν τα ζώα, όπως είναι ο Transmissible Gastroenteritis coronavirus (TGEV) του χοίρου, ο Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV), και ο Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV) , καθώς και τους ανθρώπινους κορονοϊούς HCoV229E και HKU1, που προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού. Στην ομάδα II ανήκουν παθογόνα που σχετίζονται με κτηνιατρικές νόσους, όπως ο Bovine Coronavirus (BCoV), ο Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus (PHEV), και ο Equine Coronavirus (ECoV), καθώς και τους ανθρώπινους κορονοϊούς OC43 και NL63, οι οποίοι, ομοίως με τον HCoV-229E, προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η ομάδα II περιλαμβάνει ακόμη, ιούς που προσβάλλουν ποντικούς και αρουραίους. Ο ιός MHV μελετήθηκε ως πρωτότυπος κορονοϊός. Οι MHV είναι μία ομάδα στενά σχετιζόμενων μεταξύ τους ιών, που προκαλούν πληθώρα ασθενειών, όπως εντερική νόσος, ηπατίτιδα, νόσους του αναπνευστικού συστήματος, εγκεφαλίτιδα και χρόνια απομυελίνωση. Ο Rat Sialodacryoadenitis Coronavirus ανήκει επίσης στην ομάδα II. Αμφισβητείται εάν οι SARS-CoV ορίζουν μία νέα ομάδα κορονοϊών ή αποτελούν μέλη της ομάδας II. Στην ομάδα III ανήκουν μόνο κορονοϊοί που προσβάλλουν πτηνά, όπως είναι ο avian infectious bronchitis viruses IBV, ο Turkey Coronavirus, και ο Pheasant Coronavirus.<sup>36</sup> Χρησιμοποιώντας την PCR αντίστροφης μεταγραφάσης - reverse transcription-PCR (RT-PCR), ανιχνεύτηκαν αλληλουχίες κορονοϊών σε είδη σταχτόχηννας (*Anser anser*), σε αγριοπερίστερα (*Columba livia*) και σε πρασινοκέφαλες πάπιες (*Anas platyrhynchos*). Φυλογενετικές αναλύσεις της μεταγραφής και της αλληλουχίας του νουκλεοκασιιδίου των ιών αυτών, τους κατατάσσουν στην ομάδα III<sup>(28)</sup>.

#### 1.5. Νόσοι από κορονοϊό στον άνθρωπο

Οι κορονοϊοί προκαλούν οξείες και χρόνιες αναπνευστικές, γαστρεντερικές και παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου.

## 1.6. SARS-CoV-2

Περισσότερες από 200 χώρες επλήγησαν από τον νέο κορονοϊό SARS-CoV-2, που προκαλεί τη νόσο COVID-19, το έτος 2020. Ο νέος ιός SARS-CoV-2 προσβάλλει τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, προκαλώντας πυρετό, βήχα, δύσπνοια, και σοβαρές επιπλοκές όπως πνευμονία<sup>(93)</sup>, μη ειδικά συμπτώματα, όπως στο κοινό κρυολόγημα. Η πλειοψηφία των ανθρώπων που μολύνονται με τον SARS-CoV-2 θα εμφανίσουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα αναπνευστικής νόσου και θα αναρρώσουν χωρίς να απαιτηθεί ιδιαίτερη θεραπεία ή νοσηλεία. Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα καθώς και άτομα με υποκείμενα νοσήματα όπως καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια αναπνευστική νόσο και όσοι βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή (καρκινοπαθείς), είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν σοβαρή νόσο, ωστόσο έγιναν αναφορές για άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα, νεαρής ηλικίας που νόσησαν βαριά και κατέληξαν από τον COVID-19.

Ο SARS-CoV-2 προσβάλλει τον άνθρωπο και η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλει.

Μέχρι στιγμής είναι γνωστό ότι η μετάδοση του ιού γίνεται αερογενώς. Η πλειοψηφία των περιστατικών με COVID-19 παγκοσμίως, νόσησαν μετά από επαφή με άτομο που έπασχε από τη νόσο. Ο ιός μπορεί ταχέως να απομονωθεί από σταγονίδια και εκκρίσεις του αναπνευστικού, κόπρανα και αντικείμενα. Η μετάδοση του ιού, σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, φαίνεται να συμβαίνει συχνότερα μέσω της στενής επαφής με άτομο που πάσχει ή με μολυσματικές επιφάνειες. Όσον αφορά την κάθετη μετάδοση του ιού (μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό προγεννητικά ή κατά τη διάρκεια του τοκετού), δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία για την απόδειξή της. Εάν συμβαίνει κάθετη μετάδοση, ωστόσο, φαίνεται να μην επηρεάζεται από τον τρόπο τοκετού, το θηλασμό ή την παραμονή της γυναίκας και του νεογνού στον ίδιο χώρο.<sup>(159, 160)</sup>

Κατά μέσο όρο ο χρόνος επώασης του ιού είναι 5- 6 ημέρες, ωστόσο μπορεί να χρειαστούν και 14 ημέρες μέχρι την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με μη ειδικά συμπτώματα όπως πυρετό, ξηρό βήχα, κόπωση και αδυναμία. Μπορεί ακόμη να εμφανιστούν: μυαλγίες, πονόλαιμος, διάρροια, επιπεφυκίτιδα, κεφαλαλγία, ανοσμία, αγευσία, ερυθρότητα του δέρματος ή αποχρωματισμός των δακτύλων. Ενώ η παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος, δυσχέρεια στο λόγο ή τις κινήσεις υποδεικνύουν την ανάγκη για άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Επίσης, έχουν καταγραφεί πολλά περιστατικά

ασυμπτωματικών φορέων του ιού, γεγονός που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής για τη διασπορά του.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν εμβόλια ή θεραπείες για τον COVID-19. Ωστόσο πολλές τρέχουσες μελέτες αξιολογούν πιθανές θεραπευτικές μεθόδους.



## Κεφάλαιο 2

### 2.1. Υπογονιμότητα

Η αναπαραγωγή αποτελεί ανθρώπινο δικαίωμα, ανεξαρτήτου φυλής, φύλου, χώρας ή καταγωγής.

Η υπογονιμότητα είναι το αποτέλεσμα μίας διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας ενός οργάνου ή ολόκληρου συστήματος του ανθρωπίνου σώματος, που αφορά στο ανδρικό ή το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και η οποία αποτρέπει τη σύλληψη ή την ικανότητα γέννησης ενός ζώντος νεογνού. Η διάρκεια των ελεύθερων επαφών χωρίς επιτυχημένη σύλληψη θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 12 μήνες, προκειμένου να χαρακτηριστεί το ζευγάρι υπογόνιμο, εκτός κι αν υπάρχουν ενδείξεις από το ιατρικό ιστορικό, την ηλικία ή ευρήματα από την κλινική εξέταση, σύμφωνα με τα οποία να απαιτείται αξιολόγηση της γονιμότητας και έναρξη των θεραπειών νωρίτερα από τους 12 μήνες.

Η υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται ως ασθένεια από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), την American Medical Association, την Ευρωπαϊκή Κοινότητα της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και της Εμβρυολογίας (ESHRE), την Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ICMART) και την Αμερικανική Κοινότητα Της Ιατρικής της Αναπαραγωγής (ASRM). Η υπογονιμότητα είναι επομένως, μία νόσος του αναπαραγωγικού συστήματος, που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης επιτυχούς κύησης (υπερηχογραφική απεικόνιση ενός ή περισσότερων σάκων κύησης ή απόλυτων σημείων εγκυμοσύνης) μετά από 12 μήνες ελεύθερων σεξουαλικών επαφών ή λόγω της αδυναμίας της αναπαραγωγικής ικανότητας ενός ατόμου ή ενός ζευγαριού. Διαγνωστικές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται χωρίς καθυστέρηση με την εμφάνιση ασθενούς με ιατρικό ιστορικό, προχωρημένη ηλικία ή κλινικά χαρακτηριστικά που θέτουν την υπόνοια αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας. Επί απουσίας ιστορικού ή κλινικών ευρημάτων, η αξιολόγηση και ενδεχομένως η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει μετά το πέρας 12 μηνών ελεύθερων επαφών σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών και

στους 6 μήνες σε γυναίκες 35 ετών και μεγαλύτερες. Σε εκείνες που είναι άνω των 40 ετών, δικαιολογείται πιο άμεση αξιολόγηση και θεραπεία <sup>(31, 32, 33)</sup>.

Η υπογονιμότητα μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Πρωτοπαθής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία τεκνοποίησης, είτε λόγω αδυναμίας επίτευξης εγκυμοσύνης είτε λόγω αδυναμίας ολοκλήρωσης της κυοφορίας μέχρι τη γέννηση ζωντανού νεογνού. Γυναίκες που έχουν αποβάλει ή που δεν έχουν γεννήσει ζωντανό νεογνό, θεωρείται ότι πάσχουν από πρωτοπαθή υπογονιμότητα. Δευτεροπαθής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία τεκνοποίησης, είτε λόγω αδυναμίας επίτευξης κύησης είτε λόγω αδυναμίας ολοκλήρωσης της κυοφορίας μέχρι τη γέννηση ζωντανού νεογνού, μετά από προηγούμενη εγκυμοσύνη ή προηγούμενη γέννηση ζωντανού νεογνού. Γυναίκες που κατ' επανάληψη αποβάλουν ή που η εγκυμοσύνη τους καταλήγει σε γέννηση μη ζώντος νεογνού ή αυτές που, μετά από προηγούμενη εγκυμοσύνη, δεν μπορούν να κυοφορήσουν μέχρι τη γέννηση ζωντανού νεογνού, πάσχουν από δευτεροπαθή υπογονιμότητα <sup>(31,32,33)</sup>.

Η υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται στη γυναίκα (40%), στον άνδρα (40%) είτε να είναι ανεξήγητη (20%).

Οι αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας προκαλούνται κυρίως από διαταραχές κατά την ωοθυλακιορρηξία, που προκύπτουν είτε λόγω συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) - το οποίο σχετίζεται με παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, παθήσεων του θυρεοειδούς (υπερ ή υπο-θυρεοειδισμός) είτε λόγω πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Υπογονιμότητα μπορεί επίσης να είναι το αποτέλεσμα ουλώδους ιστού και συμφύσεων στο ενδομήτριο που προκαλούνται μετά από χειρουργείο στην ασθενή, διαταραχές του ενδοθηλίου των σαλπίγγων λόγω για παράδειγμα φλεγμονών, ενώ από τα χειρουργεία που πραγματοποιούνται στον τράχηλο είναι δυνατόν να προκύψει ουλώδης ιστός στην περιοχή ή μείωση του μήκους του. Άλλες αιτίες αποτελούν η «εχθρική» τραχηλική βλέννα, τα ινομύωματα, η ενδομητρίωση, η πυελική φλεγμονώδης νόσος που είναι κυρίως απότοκος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, πολλαπλά ινομύωματα, προβλήματα στη διαβατότητα των σαλπίγγων ή καθήλωση αυτών λόγω ύπαρξης συμφύσεων, ο γυναικολογικός καρκίνος και η στειροποίηση, η οποία προκλήθηκε μετά από επιλογή της ίδιας της ασθενούς σε προηγούμενο χρόνο. Οι αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας αφορούν επίσης την ηλικία, καθώς η γονιμότητα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Ακόμη, ορισμένα φάρμακα, όπως η μακροχρόνια χρήση υψηλών δόσεων μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών (ιβουπροφένη), τα κυτταροστατικά, αντινεοπλασματικά φάρμακα, τα νευροληπτικά,

αντιψυχωσικά, η σπιρονολακτόνη, η κοκαΐνη ή η μαριχουάνα μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα, προκαλώντας διαταραχές στην ωορρηξία <sup>(31, 32, 33)</sup>.

Η συμβολή του άνδρα στην υπογονιμότητα του ζευγαριού αφορά το 40% των περιπτώσεων και σχετίζεται με διαταραχές στην ποιότητα ή την ποσότητα του σπέρματος, οι οποίες περιλαμβάνουν μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων ή απουσία αυτών, σπερματοζωάρια με επηρεασμένη κινητικότητα ή ανωμαλίες στη μορφολογία τους. Τρεις είναι οι κύριες κατηγορίες που προκαλούν ανδρική υπογονιμότητα. Αρχικά, αναγνωρίζονται προ-ορχικά αίτια όπως είναι διαταραχές του υποθαλάμου, υπόφυσης ή περιφερικών οργάνων, που επιδρούν στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης- όρχεων, συγγενή σύνδρομα όπως το Prader Willi., υψηλά επίπεδα εξωγενών ή ενδογενών ανδρογόνων, παραδείγματος χάρη η χρήση στεροειδών αναβολικών, υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, προλακτίνης, γλυκοκορτικοειδών ή ακόμη σε υπερθυρεοειδισμό. Στα ορχικά αίτια κατατάσσονται γενετικές ανωμαλίες, ανατομικές ανωμαλίες, γοναδοτοξίνες, κισσοκήλη, λοιμώξεις όπως παρωτίτιδα, σύφιλη, ορχίτιδα, γονόρροια, καρκίνος όρχεων. Τα μετα- ορχικά αίτια διαταράσσουν τη μεταφορά του σπέρματος μετά την παραγωγή του από τους όρχεις, και περιλαμβάνουν την απόφραξη του σπερματικού πόρου, την παλίνδρομη εκσπερμάτιση και την αδυναμία εκσπερμάτισης. Υπάρχει επίσης, συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης θερμοκρασίας και της μειωμένης λειτουργικότητας των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, χειρουργεία, συγγενείς ανωμαλίες, κρυπορχία ή τραυματισμός αποτελούν αιτίες υπογονιμότητας του άνδρα. Οι διαταραχές εκσπερμάτισης, ο υπογοναδισμός (επίκτητος – λόγω όγκου ή συγγενής – σύνδρομο Klinefelter), καθώς και η λήψη φαρμάκων, όπως σουλφασαλαζίνη, αναβολικά στεροειδή, κυτταροστατικά, κοκαΐνη, μαριχουάνα αποτελούν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ανδρική γονιμότητα.

Ο όρος ανεξήγητη υπογονιμότητα αφορά το 20% των ζευγαριών στα οποία η διερεύνηση της υπογονιμότητας δεν καταλήγει σε παθολογικά ευρήματα. Συνήθως αναφέρεται στην αδυναμία διάγνωσης σε ζευγάρια μετά από μη εύρεση παθολογικών σημείων από την τυπική διερεύνηση <sup>(31, 32, 33)</sup>.

## 2.2. Διερεύνηση της υπογονιμότητας

Ο έλεγχος της υπογονιμότητας του ζεύγους ξεκινά με τη λήψη ενός λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Καταγράφονται και αναλύονται ασθένειες και χειρουργικές επεμβάσεις που έγιναν στο παρελθόν, καθώς και φαρμακευτικά σκευάσματα που λαμβάνει το ζευγάρι. Σε περίπτωση αρρύθμιστης θυρεοειδικής λειτουργίας ή

σακχαρώδους διαβήτη, γίνεται παραπομπή σε ειδικό κλινικό ιατρό. Μετά τη λήψη του ιστορικού, ο έλεγχος της υπογονιμότητας συνεχίζεται με την αξιολόγηση του σπέρματος, της ωοθυλακιορρηξίας και της βατότητας των σαλπίγγων.

Ο έλεγχος ξεκινά με την ανάλυση του σπέρματος του άνδρα – σπερμοδιάγραμμα. Στην εξέταση αυτή αναλύονται τα βασικά χαρακτηριστικά του σπέρματος, η συγκέντρωση, ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων, η κινητικότητα, η μορφολογία και ο όγκος του.

Στη γυναίκα ο έλεγχος αφορά αρχικά την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της ωοθυλακιορρηξίας. Πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος και εργαστηριακός έλεγχος για τον έλεγχο των ορμονών AMH, FSH, LH, PRL, PRG, E<sub>2</sub> και TSH. Στη συνέχεια μπορεί να πραγματοποιηθεί έλεγχος της βατότητας των σαλπίγγων με υστεροσαλπιγγογραφία.

### 2.3. Αντιμετώπιση υπογόνιμου ζευγαριού

Η αντιμετώπιση του υπογόνιμου ζευγαριού εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας, τη διάρκεια της υπογονιμότητας, από το ιστορικό και από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων τόσο της γυναίκας όσο και του άνδρα. Εάν το πρόβλημα που αντιμετώπιζαν μπορεί να αποκατασταθεί, τότε δίνεται η ευκαιρία στο ζευγάρι να προσπαθήσει μόνο του για επίτευξη κύησης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις αποτυχίας ή παρουσίας επιπρόσθετων παθολογικών παραμέτρων, γίνεται συμβουλευτική για χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, σπερματέγχυση ή εξωσωματική γονιμοποίηση.

### 2.4. ART – Assisted Reproductive Technology

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART) αποτελεί μία σειρά διαδικασιών που χρησιμοποιούνται για την υποβοήθηση της γονιμοποίησης του υπογόνιμου ζευγαριού ή για την πρόληψη γενετικών παθήσεων και έχει στόχο την επίτευξη κύησης.

Η πρώτη κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση επιτεύχθηκε το 1978 σε φυσικό κύκλο, χωρίς ωοθηκική διέγερση. Οι πρώτες προσπάθειες αφορούσαν γυναίκες με σαλπιγγικό παράγοντα υπογονιμότητας, πλέον όμως, εφαρμόζεται και για άλλες αιτίες, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα επίτευξης κύησης σε ασθενείς που έχουν εξαντλήσει άλλες μεθόδους.

Οι τεχνικές με τις οποίες επιτυγχάνεται η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αφορούν στη σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination – IUI), τη μικρογονιμοποίηση

(Intracytoplasmic Sperm Injection - ICSI), και την γονιμοποίηση in vitro (In Vitro Fertilization – IVF).

Η τεχνική της ενδομητρικής σπερματέγχυσης – IUI, συνίσταται στην τοποθέτηση ομόλογου ή ετερόλογου σπέρματος (σπέρμα δότη) εντός της ενδομητρικής κοιλότητας, μέσω ενός εύκαμπτου καθετήρα. Αρχικά τα κινητά και μορφολογικά άρτια σπερματοζωάρια διαχωρίζονται από τα νεκρά, τα λευκοκύτταρα και το πλάσμα στο εργαστήριο. Το επεξεργασμένο σπέρμα διοχετεύεται διατραχηλικά εντός της ενδομητρικής κοιλότητας, σε χρόνο τέτοιο ώστε να επιτυγχάνεται ο καλύτερος δυνατός συγχρονισμός με την αναμενόμενη ωορρηξία. Η IUI μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ωοθηκική διέγερση είτε σε φυσικό κύκλο.

Η προσπάθεια ανάπτυξης τεχνικών για την αντιμετώπιση της oligoασθενοτεροσπερμίας οδήγησε στη μικρογονιμοποίηση – ICSI. Το 1993 περιγράφηκε η τεχνική της ενδοωαριακής έγχυσης ενός σπερματοζωαρίου. Η ICSI αφορά την τοποθέτηση του σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλάσμα του ωαρίου με τεχνητό τρόπο, παρακάμπτοντας το φραγμό της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης του ωαρίου. Η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης – ICSI έχει ένδειξη κυρίως σε περιπτώσεις ζευγαριών με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας, όπως σε περίπτωση κακής ποιότητας σπέρματος, ενώ έδωσε επίσης τη δυνατότητα επίτευξης κύησης με λήψη σπερματοζωαρίων από το ορχικό επιθήλιο ή την επιδιδυμίδα σε αζωοσπερμικούς ασθενείς, με αζωοσπερμία αποφρακτικού τύπου ή με βιολογική ανωριμότητα.

Κατά τη διάρκεια της IVF, αφού έχει προηγηθεί ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων – με τη χρήση των διαφόρων πρωτοκόλλων, ώριμα ωοκύτταρα λαμβάνονται με τη μέθοδο της ωοληψίας από τις ωοθήκες και γονιμοποιούνται με τα σπερματοζωάρια σε συνθήκες εργαστηρίου. Το/α έμβρυο/α που προκύπτουν, μεταφέρονται εντός της ενδομήτριας κοιλότητας, μετά από ένα αρχικό στάδιο ανάπτυξης. Ένας πλήρης κύκλος IVF απαιτεί συνήθως τρεις εβδομάδες για να ολοκληρωθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι διαδικασίες που απαιτούνται για την ολοκλήρωση των κύκλων, μπορούν να «παγώσουν» σε διάφορα στάδια και να συνεχιστούν σε δεύτερο χρόνο.

Καθοριστικός παράγοντας για την επίτευξη κύησης στην ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποτελεί η αιτία της υπογονιμότητας του ζευγαριού και είναι επίσης αυτή που θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής τεχνικής που θα χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση, με σκοπό την επιτυχή έκβαση της προσπάθειας. Σημαντικός παράγοντας αποτελεί η ηλικία της γυναίκας. Το προσδόκιμο επίτευξης κύησης σε γυναίκες ηλικίας από 40 έως 44 ετών, οι οποίες δεν εμφανίζουν

άλλη αιτία υπογονιμότητας, κυμαίνεται στο 5%. Παράλληλα, κατά το μέσον της τρίτης δεκαετίας παρατηρείται μείωση των ωθητικών εφεδρειών σε ένα μεγάλο ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού (10%). Επιπλέον, η πολλαπλή ωθητική διέγερση και η απάντηση σε αυτή αποτελεί καθοριστικό παράγοντα, καθώς ο αριθμός των λαμβανόμενων ωαρίων και η ποιότητά τους επηρεάζουν την επίτευξη ή όχι κύησης.

Τα διαθέσιμα πρωτόκολλα ωθητικής διέγερσης ποικίλλουν και θα πρέπει να εξατομικεύονται ως προς τα φάρμακα, τη διάρκεια χορήγησης και την ημερήσια δοσολογία, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες της κάθε ασθενούς. Ακόμη, με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται και η πιθανότητα λήψης κακής ποιότητας ωαρίων λόγω αυξημένης συχνότητας χρωμοσωμικών ανωμαλιών, και κατ' επέκταση χαμηλότερου ποσοστού κύησης. Επομένως, ανάλογα με την αιτία της υπογονιμότητας, επιλέγεται η κατάλληλη τεχνική ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ είναι εξίσου σημαντική η συνεργασία ομάδας επιστημόνων, η ύπαρξη άρτια εξοπλισμένου εργαστηρίου, τα σωστά και άρτια παρασκευασμένα καλλιεργητικά μέσα, η πραγματοποίηση των τεχνικών υπό άσηπτες συνθήκες, σωστή γνώση του τρόπου ωοληψίας και εμβρυομεταφοράς, για την επιτυχή έκβαση της προσπάθειας.

## Κεφάλαιο 3

### 3.1. SARS-CoV-2 και αναπαραγωγή

Κάθε ιός χρησιμοποιεί διαφορετικά μονοπάτια για την είσοδό του στα κύτταρα- ξενιστές. Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τους ίδιους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2, που χρησιμοποιεί και ο ήδη γνωστός SARS-CoV, με τη βοήθεια του Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2). Από αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε κυτταρικό επίπεδο, ανιχνεύθηκε η έκφραση του MEA2 εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, σε πολλά άλλα όργανα, μεταξύ των οποίων ήταν οι νεφροί και η ουροδόχος κύστη<sup>(83, 84, 85)</sup>. Αναλύσεις στην μετάφραση των πρωτεϊνών επιβεβαίωσε την παρουσία της πρωτεΐνης MEA2 σε πολλαπλά όργανα<sup>(82)</sup>. Τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του MEA2 στους όρχεις<sup>(85)</sup>, μπορεί να υποδεικνύουν την αυξημένη πιθανότητα προσβολής των ορχικών κυττάρων από τον SARS-CoV-2 και το ενδεχόμενο βλάβης αυτών. Ακόμη, έχει ανευρεθεί ότι το MEA2 εκφράζεται κυρίως στα σπερματογόνια, στα κύτταρα Leydig και Sertoli, ενώ στα σπερματοκύτταρα και στις σπερματίδες η έκφραση ήταν σε μικρό ποσοστό<sup>(41)</sup>. Ενδιαφέρον επίσης προκαλεί το γεγονός ότι η έκφραση του TMPRSS2 είναι παρόμοια με αυτή του MEA2, και ότι ο TMPRSS2 βρίσκεται σε μεγάλο ποσοστό στα σπερματογόνια και τις σπερματίδες. Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν αυξημένες πιθανότητες ενδεχόμενης βλάβης των ορχικών κυττάρων και της διαδικασίας της σπερματογένεσης από τον COVID-19<sup>(24)</sup>.

### 3.2. Επίδραση του SARS-CoV-2 στους γαμέτες

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ενδεχόμενη επίδραση του νέου SARS-CoV-2 στην ανθρώπινη αναπαραγωγή, καθώς οι επιπτώσεις της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 στα γυναικείο και ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη πλήρως. Μέχρι στιγμής δεν έχει ανευρεθεί η παρουσία του ιού στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, στις κολπικές εκκρίσεις, στο αμνιακό υγρό ή στο περιτοναϊκό υγρό. Αν και δεν υπάρχουν αποδείξεις για την προσβολή των γαμετών από

τον ιό, ο πυρετός μπορεί δυνητικά να επηρεάσει τη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου, υπάρχει το ενδεχόμενο προσβολής της ανδρικής γονιμότητας για περίπου 72 με 90 ημέρες μετά από λοίμωξη από τον COVID-19, λόγω μειωμένης συγκέντρωσης και κινητικότητας του σπέρματος.

Από πρόσφατες, παγκόσμιες μελέτες, ο SARS-CoV-2 φαίνεται να είναι πιο επιθετικός όσον αφορά στην εκδήλωση σοβαρής νόσου, νοσηρότητας και θνησιμότητας, συγκριτικά με την κοινή γρίπη. Σε κυτταρικό επίπεδο, ο ιός της κοινής γρίπης ευνοεί οξειδωτικά μονοπάτια, οδηγώντας στη ενεργοποίηση μηχανισμών παθογένεσης μέσω του οξειδωτικού στρες<sup>(19, 45)</sup>. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες έχει ενοχοποιηθεί για την ανδρική υπογονιμότητα<sup>(61, 62, 63)</sup> μέσω της μείωσης της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και της αυθόρμητης αύξησης του κατακερματισμού του DNA του σπέρματος<sup>(43, 44)</sup>. Συνδυάζοντας αυτές τις πληροφορίες, είναι πιθανό ότι ο ιός SARS-CoV-2, μέσω της ενεργοποίησης παθογενετικών μονοπατιών, μπορεί να αυξήσει τον κατακερματισμό του σπερματικού DNA, και να επηρεάσει έτσι αρνητικά τη γονιμότητα<sup>(10)</sup>. Παρομοίως, ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλει το ωοκύτταρο μέσω μηχανισμών που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας έτσι μεταλλάξεις στη μεθυλίωση του DNA<sup>(42)</sup>. Επομένως, σε συνδυασμό με τις διαδικασίες της IVF μπορεί να προκληθούν σημαντικές μεταβολές στον κύκλο μεθυλίωσης του DNA, με αρνητικά περιγεννητικά αποτελέσματα<sup>(10)</sup>.

Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τους υποδοχείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης 2 για να εισέλθει στα κύτταρα. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ιστούς ασθενών που είχαν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 δεν ανευρέθηκε το RNA του ιού στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, παρά την ύπαρξη των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 στα κύτταρα των ιστών αυτών.

Έχοντας υπόψη ότι ο ιός SARS-CoV-2 δρα μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2<sup>(21)</sup>, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί πιθανή άμεση επίδραση του ιού στα ωοκύτταρα και τα σπερματοζωάρια. Ο υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 αναγνωρίστηκε πρόσφατα στα ανθρώπινα κύτταρα Leydig cells<sup>(41)</sup>, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα άμεσης προσβολής του ιού στο αντρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Ωστόσο, από πρόσφατες μελέτες ο ιός δεν ανιχνεύθηκε στο σπέρμα ασθενών που μόλις είχαν αναρρώσει από τον COVID-19<sup>(47)</sup>.

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 εκφράζονται στα ανθρώπινα ωοκύτταρα<sup>(60)</sup>, ενώ ανιχνεύθηκε σε μετρήσιμες ποσότητες



αγγειοτενσίνη στο ωθηκικό υγρό. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή αρνητική επίδραση του ιού και στα ωοκύτταρα.

Σε μία νεκροτομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2005 σε 8 άτομα θετικά στον κορονοϊό SARS-CoV, ανευρέθησαν εστιακές ατροφίες στους ορχικούς ιστούς, παρά την απουσία ιικού RNA του SARS-CoV. Επιπλέον, υπήρξαν περιστατικά στα οποία ο SARS-CoV προκάλεσε ορχίτιδα, όπως αποδείχθηκε από την αυξημένη συγκέντρωση IgG αντισωμάτων στον ορχικό ιστό καθώς και καταστροφή των γεννητικών κυττάρων και εκτεταμένη λευκοκυττάρωση στον ιστό. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω δεδομένα, προκύπτει ισχυρό ενδεχόμενο άμεσης επίδρασης του ιού SARS-CoV-2 στα σπερματοζώαρια και ωοκύτταρα, ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες τόσο στους πάσχοντες όσο και στους ασθενείς που ανάρρωσαν, για να αποδειχτεί η επίδραση των κορονοϊών και κυρίως του SARS-CoV-2 στο αναπαραγωγικό σύστημα.

### 3.3. Υπογονιμότητα και COVID-19

Η πληθώρα των αναδυόμενων πληροφοριών που προκύπτουν, φαίνεται να συνδέουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού COVID-19 με παράγοντες όπως καταστάσεις υπερφλεγμονώδους διαδικασίας, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, και υπερανδρογονισμό, εκ των οποίων όλα σχετίζονται άμεσα με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Επιπρόσθετα, σε αυτόν τον κοινό γυναικείο πληθυσμό, παρατηρείται υψηλός επιπολασμός πολλαπλών καρδιο-μεταβολικών καταστάσεων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η παχυσαρκία και η υπέρταση, παράγοντες που ενδεχομένως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης δυσχερών αποτελεσμάτων από τη λοίμωξη με τον COVID-19. Αυτή η ισχυρή αλληλοεπικάλυψη των παραγόντων κινδύνου τόσο για εμφάνιση χειρότερων εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες με PCOS, όσο και για πιθανή σοβαρότερη κλινική εικόνα του COVID-19 στις γυναίκες αυτές, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, κυρίως λόγω των εν δυνάμει πολλαπλών υπηρεσιών υγείας στις οποίες εμπλέκονται οι ασθενείς αυτές. Κρίνεται απαραίτητη η πλήρης ενημέρωση των γυναικών με PCOS σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να αντιμετωπίσουν από τον COVID-19, και η επεξήγηση των λόγων για τους οποίους ενδέχεται να επηρεαστεί η διαχείρισή τους <sup>(23)</sup>.

Το μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση της νόσου από τον COVID-19. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη πλήρως. Είναι γνωστό ότι η είσοδος του SARS-CoV-2 στο κύτταρο

ξενιστή πραγματοποιείται μέσω της αλληλεπίδρασής του με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2. Το MEA2 εκφράζεται στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, στο αγγειακό ενδοθήλιο και στο λιπώδη ιστό, και η αλληλεπίδραση του με τον ιό SARS-CoV-2, σε καθέναν από τους ιστούς αυτούς, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, καθορίζει το φάσμα και τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων των ασθενών με COVID-19 και μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, το προ-φλεγμονώδες περιβάλλον που παρατηρείται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, ενδεχομένως συμβάλλει στην ανοσο-απορρύθμιση του ξενιστή που προκαλείται από τον COVID-19, - μειωμένη ανοσολογική απόκριση, στοιχεία υπερ-φλεγμονώδους διαδικασίας, μικροαγγειακή δυσλειτουργία και θρόμβωση<sup>(26)</sup>.

Η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε άτομα που πάσχουν από SARS-CoV-2. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής νόσου COVID-19 και επιπλοκών αυτής. Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II δε βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για νόσηση από COVID-19. Πολλές μελέτες ωστόσο, δείχνουν χειρότερη έκβαση σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη. Σε μία μετα – ανάλυση μεταξύ ενός συνόλου 44.672 ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2, στην Κίνα, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II είχαν 4.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο κατάληξης από τον COVID-19, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (unadjusted relative risk, RR = 4.43, 95% CI = 3.49– 5.61)<sup>(64)</sup>. Σε μία αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη από μία ομάδα 7.337 επιβεβαιωμένων περιστατικών με COVID-19 στην επαρχία Hubei, στην Κίνα, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (7.8% και 2.7% αντίστοιχα)<sup>(37)</sup>. Ομοίως, ασθενείς με ΣΔ τύπου II είχαν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν επιπλοκές από τον COVID-19, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σηπτικό σοκ. Είναι πιθανό ότι η υπεργλυκαιμία ευθύνεται για τον αυξημένο αυτό κίνδυνο<sup>(37)</sup>. Σε μία από τις μεγαλύτερες μελέτες που διεξήχθησαν έως σήμερα, αναλύθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για θάνατο από COVID-19 σε 17.4 εκατομμύρια ενήλικους στο Ηνωμένο Βασίλειο<sup>(49)</sup>. Παρατηρήθηκε ότι ο αρρυθμιστος Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο από COVID-19. Επίσης, στη Γαλλία, σε μία πολυκεντρική μελέτη 1317 ασθενών με ΣΔ τύπου II που νοσηλεύτηκαν λόγω COVID-19, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) συσχετίστηκε με ανάγκη για μηχανικό αερισμό των ασθενών και /ή θάνατο<sup>(48)</sup>. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο για θάνατο και εμφάνιση επιπλοκών από COVID-19 και

ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και επιπλοκών <sup>(26)</sup>.

Ακόμη, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19. Στο Shenzhen, στην Κίνα, σε μελέτη 383 ασθενών με COVID-19, παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι και υπέρβαροι ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν επιπλοκές όπως σοβαρή πνευμονία, σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς <sup>(52)</sup>. Στη Γαλλία, σε μετά από μελέτη 124 ασθενών με COVID-19, φάνηκε ότι η παχυσαρκία - (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), αύξανε ανεξάρτητα την ανάγκη για μηχανικό αερισμό (OR = 7.4, 95% CI = 1.6-33.1) <sup>(54)</sup>. Επιπλέον, σε μελέτη 4103 COVID-19 ασθενών, στη Νέα Υόρκη, φάνηκε ότι η σοβαρή παχυσαρκία - (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ενδονοσοκομειακής παρακολούθησης (OR = 6.2, 95% CI = 4.2- 9.3) <sup>(50)</sup>, ενώ σε μία μεγάλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η παχυσαρκία αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θάνατο από COVID-19 και αυξανόταν με την αύξηση του BMI (HR = 1.27 σε ασθενείς με BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, 1.56 σε BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>, και 2.27 in BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) <sup>(49)</sup>. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών από τη λοίμωξη με τον SARS-COV-2 και την εκδήλωση του COVID-19 <sup>(26)</sup>.

Ακόμη, σε πρόσφατες μελέτες, η υπέρταση παρατηρήθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου χειρότερης πρόγνωσης σε ασθενείς με πνευμονία και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας <sup>(55, 56)</sup>, ενώ σε μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, δε βρέθηκε συσχέτιση της υπέρτασης και του COVID-19 <sup>(53)</sup>. Ωστόσο, σε μία συγκεντρωτική ανάλυση μελετών, στην Κίνα, οι Lipri et al. έδειξαν ότι η παρουσία υπέρτασης σχετίζεται με 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο σοβαρού COVID-19 και θνητότητας <sup>(51)</sup>.

Επομένως, η υπέρταση, η παχυσαρκία και ο ΣΔ τύπου II αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών της νόσου από τον SARS-CoV-2. Οι ακριβείς μηχανισμοί που προκαλούν αυτή την αύξηση παραμένουν άγνωστοι και απαιτούνται επιπλέον μελέτες με σκοπό τη διαλεύκανση της επίδρασης του νέου ιού.

Τα επίπεδα των πρωτεϊνών του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης διαφέρουν μεταξύ των γυναικών με PCOS συγκριτικά με τις ρυθμισμένες γυναίκες, και προτείνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που ανευρίσκεται στο PCOS, μπορεί να ευθύνεται για χειρότερη εκδήλωση συμπτωμάτων του COVID-19 <sup>(134)</sup>.

Ωστόσο, με βάση τα μέχρι στιγμής δεδομένα και τις κλινικές εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί, φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών του

COVID-19 σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, χωρίς να έχει διευκρινιστεί όμως εάν οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νόσησης από SARS-CoV-2 <sup>(26)</sup>.

#### 3.4. Πιθανή επίδραση του SARS- CoV-2 στην ανδρική γονιμότητα

Μελέτες που διεξήχθησαν στην Κίνα και την Ιταλία έδειξαν ότι το ανδρικό φύλο φαίνεται να είναι πιο επιρρεπές στη νόσηση από COVID-19 σε σχέση με το θήλυ <sup>(80, 81)</sup>. Σε μία μεγάλη cohort observational study του Ηνωμένου Βασιλείου που αφορούσε 20 χιλιάδες ασθενείς με COVID-19, το 60% των περιστατικών ήταν άντρες και ως εκ τούτου, θεωρήθηκε το ανδρικό φύλο ως παράγοντας κινδύνου για τον COVID-19 <sup>(79)</sup>. Επίσης, σε μία πρόσφατη συστηματική έρευνα — που συμπεριέλαβε 48 πρόσφατα δημοσιευμένα άρθρα και 16 βάσεις πληροφοριών — βρέθηκε ότι είναι πιο πιθανή η εμφάνιση επιπλοκών από τη νόσο του COVID-19 και ο θάνατος στους άνδρες ασθενείς από ότι στις γυναίκες <sup>(77)</sup>. Ένα μεγάλο ποσοστό των ανδρών αυτών, αφορά άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπρόσθετα, όπως και στον ιό της γρίπης, οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν συνήθως πυρετό, ο οποίος μπορεί δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την παραγωγή του σπέρματος, καθώς έχει αναφερθεί ότι τα εμπύρετα νοσήματα μπορεί να επηρεάσουν τις παραμέτρους του σπέρματος (ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων και η κινητικότητά τους βρέθηκαν ελαττωμένα τις ημέρες 15, 37 μετά από εμπύρετα επεισόδια, προτού επανέλθουν στα φυσιολογικά, μετά από την πάροδο αρκετών εβδομάδων) <sup>(76)</sup>. Υπήρξαν αναφορές για αυξημένα ποσοστά κατακερματισμού του DNA των σπερματοζωαρίων και μεταλλάξεις στη σύνθεση των νουκλεοτιδικών πρωτεϊνών μετά από επεισόδια εμπυρέτου <sup>(78)</sup>.

Η μόνη απόδειξη της επίδρασης του COVID-19 στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, προέρχεται από μία μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση των ορμονών Τεστοστερόνη, LH και FSH μεταξύ υγιών και πασχόντων ατόμων από COVID-19. Στη μελέτη αυτή λοιπόν, βρέθηκε ότι ενώ τα επίπεδα της τεστοστερόνης δεν παρουσίαζαν μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων, ο λόγος της τεστοστερόνης προς την LH και ο λόγος της FSH προς την LH ήταν σημαντικά πιο μειωμένοι στους ασθενείς με COVID-19 <sup>(74)</sup>. Επίσης, λόγω της ορχίτιδας που προκλήθηκε σε ασθενείς που προσβλήθηκαν από τον SARS-CoV <sup>(75)</sup>, είναι πιθανό η λοίμωξη από SARS-CoV-2 να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παρόμοιας κλινικής εικόνας και επιπλοκών στους όρχεις.

### 3.5. Επίδραση του ιού SARS-CoV-2 στα έμβρυα στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης

Η επίδραση του ιού στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (από τη γονιμοποίηση στη βλαστοκύστη και από την εμφύτευση μέχρι το πρώτο τρίμηνο της κύησης) παραμένει άγνωστη. Στην ιστοσελίδα της ESHRE αναφέρεται ότι η πιθανότητα μόλυνσης των γαμετών και των εμβρύων από τον SARS-CoV-2 είναι πολύ μικρή, καθώς οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση των γαμετών, την καλλιέργεια και τα πρωτόκολλα κατάψυξης φαίνεται να μειώνουν την πιθανή μετάδοση του ιού, χωρίς όμως να την εκμηδενίζουν. Επίσης, η παρουσία της διαφανούς ζώνης στα ωκύτταρα και τα έμβρυα μέχρι την έκτη ημέρα της ανάπτυξης δε φαίνεται να ευνοεί την υπόθεση ότι ο ιός θα μπορούσε να έχει αρνητική επίδραση κατά τη διάρκεια των θεραπειών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Όσον αφορά το έμβρυο, έχουν βρεθεί ότι τα ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα και τα έμβρυα στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης, εκφράζουν υψηλά επίπεδα του MEA 2<sup>(58)</sup>, και πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι το MEA 2 ενισχύεται από τον ιό SARS-CoV-2<sup>(20)</sup>.

Σε ακόμη μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι οι ορχικοί υποδοχείς του MEA 2 παίζουν σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια ανάπτυξης του εμβρύου <sup>(71)</sup> καθώς το MEA2 είναι απαραίτητο για τη λειτουργία του σπέρματος <sup>(73)</sup>. Επιπρόσθετα, το Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης φαίνεται να ευθύνεται για μερική ή πλήρης αποτυχία της γονιμοποίησης με IVF <sup>(72, 20)</sup>.

## Κεφάλαιο 4

### 4.1. ART και COVID-19

Η πανδημία του COVID-19 αποτελεί παγκόσμια πρόκληση. Τα ποσοστά μολυσματικότητας και θνησιμότητας είναι υψηλότερα από προηγούμενες πανδημίες και η νόσος είναι πλέον εμφανίζεται σχεδόν σε όλες τις χώρες. Η διάδοση και η κοινωνική αποστασιοποίηση ποικίλλουν ανά περιοχή. Στα αρχικά στάδια της πανδημίας, η Αμερικανική Κοινότητα της Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) και η Ευρωπαϊκή Κοινότητα της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE), συνέστησαν τη διακοπή των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με εξαίρεση των πιο επειγόντων περιστατικών. Καθώς όμως αναδύονται καινούργιες πληροφορίες και δεδομένα σχετικά με τη συμπεριφορά του ιού και σε συνδυασμό με τις προσπάθειες περιορισμού της εξάπλωσης σε αρκετές περιοχές, άρχισε να εγκρίνεται σταδιακά η παροχή όλων των υπηρεσιών υγείας που σχετίζονται με την ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Μέχρι στιγμής, είναι γνωστό ότι ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται μέσω της αναπνευστικής οδού και της στενής επαφής, και ίσως και μέσω της πεπτικής οδού. Παρά το γεγονός ότι η παρουσία του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 στην επιφάνεια ορισμένων κυττάρων των όρχεων έχει προκαλέσει ανησυχία σχετικά με την ενδεχόμενη προσβολή των κυττάρων αυτών και την πιθανή μετάδοση του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής, σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, δεν ανευρέθηκε ο ιός SARS-CoV-2 σε κανένα δείγμα σπέρματος ή ορχικού ιστού σε ασθενείς που έπασχαν από COVID-19, απομακρύνοντας έτσι την πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης της νόσου <sup>(59)</sup>.

Γενικά είναι σύνηθες να προτείνεται από τους επαγγελματίες υγείας η αναβολή των θεραπειών υπογονιμότητας στα ζευγάρια στα οποία ο ένας εκ των δύο εμφανίζουν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, καθώς οι ιογενείς λοιμώξεις (όπως ο ιός Zika) μπορεί να συμβάλουν αρνητικά στη γονιμότητα <sup>(66)</sup>.

Η Ευρωπαϊκή Κοινότητα της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE) και η Αμερικανική Κοινότητα της Ιατρικής της Αναπαραγωγής (ASRM) συνέταξαν συστάσεις όσον αφορά στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στην εποχή της πανδημίας από τον COVID-19. Έτσι, συνέστησαν, με την έναρξη της πανδημίας, το κλείσιμο όλων

των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και την ακύρωση των θεραπευτικών μεθόδων, με εξαίρεση τη θεραπεία των φτωχών απαντητριών. Επιπλέον, συνέστησαν την αναστολή της έναρξης νέων θεραπειών και την εφαρμογή πρωτοκόλλων freeze-all σε περιστατικά στα οποία τα ζευγάρια είχαν ήδη λάβει χοριακή γοναδοτροπίνη. Επίσης, σε περιπτώσεις επείγουσας διατήρησης της γονιμότητας, συνεστήθη η κρυοσυντήρηση των γαμετών.

Αν και δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα για τη συσχέτιση μεταξύ SARS-CoV-2 και της έκβασης της εγκυμοσύνης μετά από IVF, όλα τα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ακύρωσαν τις θεραπείες τους στην αρχή της πανδημίας <sup>(46, 65)</sup>.

#### 4.2. Επαναλειτουργία των ΜΙΥΑ

Οι υπηρεσίες που παρέχονται και αφορούν την υπογονιμότητα και τη διερεύνησή της, απαιτούν τη διάθεση αρκετού χρόνου και τη συχνή και τακτική επανεξέταση των ενδιαφερόντων. Περιλαμβάνουν τη συμβουλευτική, εργαστηριακό έλεγχο, κλινική καθοδήγηση, διακολπικούς υπερήχους και τεχνικές ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς και υστεροσκοπήσεις, λαπαροσκόπηση, κ.α. <sup>(69)</sup>. Οι τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής περιλαμβάνουν τη σπερματέγχυση, τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, την ωοληψία, την εμβρυομεταφορά και ακολουθούνται από την παρακολούθηση της γυναίκας σε περίπτωση επίτευξης κύησης μέχρι την περάτωσή της (40 εβδομάδες περίπου), και ως εκ τούτου η χρονοβόρα αυτή διαδικασία ενδεχομένως εκθέτει σε μεγαλύτερο κίνδυνο διασποράς και μετάδοσης διαφόρων λοιμώξεων, λόγω των πολλαπλών επαφών που πρέπει να έχει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό με τους ασθενείς <sup>(68, 69)</sup>. Προκειμένου λοιπόν, να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του νέου κορονοϊού SARS-CoV-2, οι φορείς της Ιατρικής της Αναπαραγωγής παγκοσμίως <sup>(3, 8, 94)</sup>, συνέταξαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση και τη λειτουργία των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, καθώς και για τον τρόπο διαχείρισης της εγκύου στην εποχή που ο COVID-19 πλήττει την παγκόσμια κοινότητα. Ακρογωνιαίος λίθος της επιτυχούς λειτουργίας τους αποτελεί, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η εφαρμογή τηλε-ιατρικής στο μέγιστο δυνατό βαθμό και η διαδικτυακή εκπαίδευση και ενημέρωση των ασθενών – ενδιαφερόμενων. Επιπλέον, γίνεται ισχυρή σύσταση από όλους τους φορείς για αυστηρή τήρηση των τοπικών περιοριστικών μέτρων καθώς και κοινωνική αποστασιοποίηση, με σκοπό τη μείωση της διασποράς του COVID-19.

Επομένως, για την εύρυθμη λειτουργία των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, πρέπει να πραγματοποιείται διαλογή (triage) των ζευγαριών δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, μέσω μιας σειράς ερωτήσεων που απαντώνται διαδικτυακά και να επαναλαμβάνεται η διαδικασία της διαλογής σε κάθε επόμενη επίσκεψη <sup>(3, 8, 94)</sup>. Ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα, όπως σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, πνευμονική, ηπατική ή νεφρική νόσο, δε θα πρέπει να καταφεύγουν σε ΜΙΥΑ, μέχρις ότου καταστεί ασφαλές από τις μονάδες υγείας. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της πανδημίας με τον COVID-19, όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση πρωτοκόλλων με ανταγωνιστή GnRH για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με σκοπό την αποφυγή του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών <sup>(70, 3, 8, 94)</sup>. Συνιστούν επίσης την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μετά τη διαδικασία της ωοληψίας <sup>(8, 94)</sup>. Οι ΜΙΥΑ θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους άντρες ασθενείς να πραγματοποιούν τη συλλογή του σπέρματος κατ' οίκον και κατόπιν να προσκομίζουν το δείγμα στο εργαστήριο. Τα δείγματα σπέρματος θα πρέπει να θεωρούνται πιθανές πηγές διασποράς της νόσου COVID-19, επομένως προτείνεται η προετοιμασία και επεξεργασία του δείγματος να γίνεται χρησιμοποιώντας βαθμίδες πυκνότητας και να ακολουθούνται τεχνικές ανάδυσης σπέρματος (swim up). Επιπλέον, προτείνεται η επαναλαμβανόμενη εκπύση των ωοκυττάρων και των εμβρύων με σκοπό την αποφυγή της μετάδοσης του ιού και της επιμόλυνσης του εργαστηρίου και παρακείμενων δειγμάτων, ενώ, καθώς φαίνεται η διαφανής ζώνη να παίζει το ρόλο προστατευτικού φυσικού φραγμού στο ωοκύτταρο για τη μόλυνση του από ιούς, συστήνεται η εγκατάλειψη τεχνικών που επεμβαίνουν σε αυτή.

Σε περίπτωση ανάγκης διενέργειας υστεροσκόπησης, συστήνεται να πραγματοποιείται με ραχιαία αναισθησία ώστε να μειωθεί πιθανός κίνδυνος διασποράς του ιού SARS-CoV-2<sup>(70)</sup>. Οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις ελλοχεύουν περισσότερους κινδύνους καθώς οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου αυξάνουν τον κίνδυνο έκθεσης του αερολύματος στην ομάδα που βρίσκεται στην αίθουσα, επομένως γίνεται σύσταση για διατήρηση της πνευμοπεριτοναϊκής πίεσης στα όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα, χωρίς ωστόσο να παρεμποδίζεται η διενέργεια της λαπαροσκόπησης <sup>(67)</sup>.



#### 4.3. Συστάσεις λειτουργίας των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της πανδημίας από COVID-19

Η βασική αρχή για την έναρξη της λειτουργίας των κέντρων εξωσωματικής αποτελεί τη διασφάλιση ότι οι ασθενείς, το προσωπικό και όσοι βρίσκονται στο κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων και αρνητικοί για το νέο κορονοϊό. Με αυτόν τον τρόπο, μόνο όσοι ασθενείς είναι αρνητικοί θα μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία. Κάθε κέντρο θα πρέπει να χρησιμοποιεί ειδικά ερωτηματολόγια προσαρμοσμένα σε κάθε κλινική περίπτωση. Επί θετικών απαντήσεων σχετικά με τον κορονοϊό, τότε προτείνεται σαν επόμενο βήμα, η διενέργεια τεστ με RT-PCR για τον ιό SARS-CoV-2. Η διαδικασία για τη λήψη του τεστ θα πρέπει να ακολουθεί τους ίδιους κανονισμούς που ισχύουν σε όλες τις υπόλοιπες μεθόδους διαλογής των διαφόρων ιών, που χρησιμοποιεί το εκάστοτε κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Κάθε Κέντρο ART θα πρέπει να επικοινωνεί με το εργαστήριο στο οποίο θα πραγματοποιηθούν οι δοκιμασίες ελέγχου και να ενημερώνεται για τις μεθόδους που είναι διαθέσιμες. Οι ειδικοί των εργαστηρίων θα πρέπει να παρέχουν συμβουλές και καθοδήγηση σχετικά με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, έχοντας επίγνωση ότι καμία δοκιμασία δεν παρέχει 100% ακρίβεια. Καινούργιες πληροφορίες σχετικά με τον COVID-19 προκύπτουν συνεχώς, οπότε τόσο τα διαγνωστικά εργαλεία όσο και οι οδηγίες θα πρέπει να προσαρμόζονται στα νέα δεδομένα.

#### 4.4. Κατευθυντήριες οδηγίες

Οδηγίες της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΕΑΙΥΑ) σχετικά με τη Λειτουργία των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής εν μέσω πανδημίας COVID-19

Κάθε Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΜΙΥΑ) οφείλει να έχει πρωτόκολλο, το οποίο θα περιλαμβάνει:

1. Την τήρηση των οδηγιών του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) σχετικά με τα μέτρα που έχει λάβει για την αποφυγή του κινδύνου μετάδοσης της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 στο προσωπικό και τα ζευγάρια που προσέρχονται στη Μονάδα.

2. Ερωτηματολόγιο διαλογής για λοίμωξη Covid-19 (για το προσωπικό και τα ζευγάρια).
3. Ενημέρωση του ζευγαριού για τους κινδύνους της λοίμωξης Covid-19 στη διάρκεια της κύησης και συναίνεση – ενημέρωση για τρόπους μείωσης του κινδύνου λοίμωξης Covid-19 σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥ. Στη δήλωση συναίνεσης θα πρέπει να καταγράφεται αν τα ζευγάρια επιθυμούν να ξεκινήσουν θεραπεία για την υπογονιμότητα (πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, ωληψία, εμβρυομεταφορά) ή προτιμούν να την αναβάλλουν για επόμενο χρονικό διάστημα.
4. Σε γυναίκες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου με υποκείμενα νοσήματα (πχ αναπνευστικού, ήπατος, καρδιάς, νεφρών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, είναι σε ανοσοκαταστολή ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση) υπάρχει ισχυρή σύσταση για αναβολή έναρξης θεραπείας και να υποβληθούν σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε επόμενο χρονικό διάστημα ή έως ότου αποδειχτεί ασφαλές τόσο από τους εξειδικευμένους για την κάθε πάθηση επαγγελματίες υγείας, όσο και από τις τοπικές υγειονομικές αρχές.
5. Οι ασθενείς θα πρέπει να υπογράφουν ότι συμφωνούν με τον Κώδικα Δεοντολογίας και είναι υπεύθυνοι για την τήρησή του.

Η ομάδα εργασίας εντόπισε έξι πυλώνες καλής ιατρικής πρακτικής που προτάθηκαν για την επανεκκίνηση της δραστηριότητας στην κλινική και το εργαστήριο ART.

1. Συζήτηση, συμφωνία και συγκατάθεση για την έναρξη της θεραπείας
2. Διαλογή (triage) προσωπικού και ασθενών
3. Πρόσβαση σε συμβουλές και θεραπεία
4. Προσαρμογή των υπηρεσιών ART
5. Σχεδιασμός κύκλου θεραπείας
6. Κώδικας δεοντολογίας για το προσωπικό και τους ασθενείς

#### 4 4.1. Διαλογή (triage) περιστατικών

Προτείνεται η χρήση ερωτηματολογίου για τη διαλογή (triage) των περιστατικών στις Μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή να προσαρμοστεί ανάλογα για το προσωπικό των Μονάδων ή τους ασθενείς.

Οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται αφορούν την κλινική κατάσταση, τα συμπτώματα που τυχόν εμφάνισαν και τον τρόπο ζωής των μελών της ομάδας, καθώς και

όλων των μελών που κατοικούν στην ίδια στέγη, και αφορούν τη χρονική περίοδο τουλάχιστον δύο εβδομάδων πριν την έναρξη των κλινικών δραστηριοτήτων στη ΜΙΥΑ. Όσοι κριθούν ύποπτοι για λοίμωξη, μετά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, θα πρέπει να υποβληθούν σε τακτικό έλεγχο για αντισώματα SARS-CoV-2 IgM/IgG ή άλλες αξιόπιστες δοκιμασίες RT-PCR για τον SARS-CoV-2, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τις εθνικές συστάσεις.

#### 4.4.2. Διαλογή του προσωπικού των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Μέλη του προσωπικού με θετικό RT-PCR τεστ, είτε θετικά αντισώματα SARS-CoV-2 IgM ή IgG, ανεξάρτητα από την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων, θα πρέπει αφού λάβουν εξατομικευμένες ιατρικές συμβουλές, να υποβληθούν σε απομόνωση κατ' οίκον.

Όσοι εμφανίζουν συμπτώματα, θα πρέπει να αναζητήσουν εξατομικευμένη ιατρική καθοδήγηση και να μην επιστρέφουν στο χώρο εργασίας μέχρι την ίαση τους και την πιστοποίηση αυτού με αρνητικό RT-PCR test ή άλλη εξίσου αξιόπιστη δοκιμασία ελέγχου.

Επί θετικού κρούσματος, κρίνεται απαραίτητη η ιχνηλάτηση με δοκιμασίες ελέγχου των ατόμων με τα οποία ήρθε σε επαφή ο πάσχων.

Ανάλογα με το μέγεθος των ΜΙΥΑ, είναι αναγκαίο να χωρίζεται το προσωπικό σε μικρές – ανεξάρτητες ομάδες με την ελάχιστη μεταξύ τους επαφή. Οι ομάδες μπορούν να εργάζονται εφαρμόζοντας κυκλικό ωράριο ανά εβδομάδα, ώστε να αποφευχθεί τυχόν διασπορά του ιού επί θετικού κρούσματος.

#### 4.4.3. Διαλογή των ασθενών - ζευγαριών

Όλοι οι ασθενείς που επιθυμούν θεραπεία στις ΜΙΥΑ, θα πρέπει να απαντούν το ερωτηματολόγιο διαλογής (είτε γραπτώς, τηλεφωνικά ή μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας), δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μία πρώτη δοκιμασία ελέγχου (triage) θα πρέπει να πραγματοποιείται δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας στην ΜΙΥΑ και στους δύο συντρόφους.

Επιπλέον έλεγχος θα πρέπει να γίνεται και στους δύο συντρόφους κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών.

Οι δοκιμασίες ελέγχου θα πρέπει να γίνονται με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκαν για το προσωπικό των Μονάδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Και οι δύο

σύντροφοι θα πρέπει να υποβάλλονται στις διαδικασίες ελέγχου. Οι ασθενείς που κρίνονται ύποπτοι μετά την απάντηση του ερωτηματολογίου, συστήνεται να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο αντισωμάτων SARS-CoV-2 IgM/IgG ή άλλη αξιόπιστη δοκιμασία (RT-PCR) που ταυτοποιεί την ύπαρξη ή όχι του ιού. Επιπρόσθετες δοκιμασίες κρίνονται απαραίτητες ανάλογα με την εκάστοτε νομοθεσία και τη διαθεσιμότητα των αντιδραστηρίων σε κάθε περιοχή.

Όλοι οι ασθενείς με προηγηθείσα επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19 θα πρέπει να προσκομίζουν πρόσφατες ιατρικές αποδείξεις ίασης, προκειμένου να κριθεί νόμιμη η συνέχιση της διαδικασίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε περίπτωση ανάγκης αναπνευστικής υποστήριξης κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, είναι απαραίτητη η ιατρική γνωμάτευση και αναφορά από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

#### 4.5. Παραδείγματα περιπτώσεων για την εύρυθμη λειτουργία των ΜΙΥΑ

Υποθέσεις περίπτωσης για ασθενείς:

Υπόθεση περίπτωσης I:

- και οι δύο ασθενείς χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου με βάση το ερωτηματολόγιο (αρνητικό κλινικό ιστορικό, τρόπος ζωής συμβατός με μικρό κίνδυνο επαφής με πιθανό κρούσμα)
- Και οι δύο ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί

Υπόθεση περίπτωσης II [επιφυλακτικότητα]

- ασθενείς που ανάρρωσαν από επιβεβαιωμένη με αντισώματα ή RT-PCR test από πιστοποιημένο διαγνωστικό κέντρο, λοίμωξη από COVID-19, θα πρέπει να υποβληθούν εκ νέου σε έλεγχο για αντισώματα του ιού ή RT-PCR test πριν την έναρξη της θεραπείας στις ΜΙΥΑ.
- (IIa) παρουσία μη ειδικών συμπτωμάτων σε έναν από τους δύο συντρόφους πριν την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης:
  - Επανάληψη της διαδικασίας διαλογής (triage) με την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης:
    - Εάν είναι αρνητική, προτείνεται συνέχιση της θεραπείας.
    - Σε περίπτωση συμπτωμάτων, συστήνεται έλεγχος αντισωμάτων SARS-CoV-2 IgM/Ig ή RT-PCR test, προκειμένου να ληφθεί απόφαση:
      - Εάν τα αντισώματα IgM/IgG ή το test είναι αρνητικά: συνέχιση της θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Εάν τα αντισώματα IgM/IgG ή το test είναι θετικά: αναβολή της θεραπείας και σύσταση για επιπρόσθετο έλεγχο.
- (Ib) μη ειδικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης:
  - Συστήνεται έλεγχος αντισωμάτων SARS-CoV-2 IgM/IgG ή RT-PCR test :
    - ο Επί αρνητικού αποτελέσματος: συνέχιση της θεραπείας
    - ο Επί θετικού αποτελέσματος: αναβολή της θεραπείας και σύσταση για περαιτέρω έλεγχο.

Υπόθεση περίπτωσης III [αποκλείονται ]

- Εάν η ασθενής και/ή ο σύντροφος είναι συμπτωματικοί ή είναι θετικοί για τον COVID-19, συστήνεται αναβολή της θεραπείας και περαιτέρω έλεγχος για παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών.

#### 4.6. Πρόσβαση σε συμβουλευτική και θεραπεία:

Κρίνεται απαραίτητη η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους της νόσησης από COVID-19 καθώς και για τις μεθόδους πρόληψης. Η εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξοικείωση με τη χρήση του προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού (Personal Protective Equipment ), σε περίπτωση ανάγκης χρησιμοποίησης αυτού.

Ακόμη περιλαμβάνει τη σύσταση για κοινωνική απομόνωση και αποφυγή «περιττών» διαπροσωπικών επαφών. Ενημέρωση σχετικά με τα πιθανά συμπτώματα από SARS-CoV-2/COVID-19 λοίμωξη, καθώς και το χρόνο που απαιτείται για τη μετάδοση και την επώαση του ιού. Απαραίτητη είναι επίσης η συγκατάθεση του ζεύγους για την πιθανότητα διακοπής της θεραπευτικής διαδικασίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε περίπτωση κλινικής κατάστασης υψηλού κινδύνου λόγω του νέου κορονοϊού SARS-CoV-2.

#### 4.7. Προσαρμογή των παροχών υγείας:

Η θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενή θα πρέπει να επαναπροσαρμόζεται και να εξατομικεύεται. Με σκοπό τη μείωση των επισκέψεων στις απολύτως απαραίτητες και την όσο το δυνατό λιγότερη επαφή των ασθενών με τα μέλη του προσωπικού, προτείνεται η χρήση της τηλε – ιατρικής για όλες τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στις οποίες δεν απαιτείται φυσική παρουσία του ασθενούς στη μονάδα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την προσαρμογή των παροχών υγείας στις ΜΙΥΑ, συνοψίζονται παρακάτω:

Όσον αφορά την απολύμανση των χώρων συστήνεται η εφαρμογή αντισηψίας όλων των χώρων των Μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, με την τήρηση των τοπικών πρωτοκόλλων, καθώς επίσης και διενέργεια απολύμανσης από ειδικό συνεργείο καθαρισμού σε περίπτωση θετικού κρούσματος COVID-19 είτε σε ασθενή είτε σε κάποιο μέλος του προσωπικού.

Όσον αφορά την πιθανή μόλυνση του εργαστηρίου εμβρυολογίας και του προσωπικού από τον SARS-CoV-2, είναι πολύ πιθανό να απαιτηθούν ειδικά μέτρα προφύλαξης κατά τη διάρκεια των χειρισμών που πραγματοποιούνται μέσα στο εργαστήριο, σε περίπτωση εφαρμογής της θεραπείας της IVF σε ασυμπτωματικούς COVID-19 θετικούς ασθενείς. Αρχικά, φαίνεται απαραίτητη η ύπαρξη ξεχωριστού χώρου εργασίας στο εργαστήριο, που θα διαχωρίζεται από το υπόλοιπο. Ακόμη, η εφαρμογή φυσικών φραγμών, όπως η τοποθέτηση γυάλινων παραθύρων – προστατευτικών στους πάγκους εργασίας, ώστε να προφυλάσσεται το προσωπικό και ο χώρος από την πιθανή έκθεση στον ιό COVID-19. Προτείνεται η χρήση της ειδικής στολής ή τμημάτων αυτής, για παράδειγμα προστατευτικών ποδονάρτων και ειδικών προστατευτικών του τριχωτού της κεφαλής. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας φυσικός προστατευτικός φραγμός των εργαζομένων από πιθανή έκθεση στον ιό. Επιπλέον, συστήνεται η καθιέρωση μάσκας και γαντιών σε μόνιμη βάση και όχι μόνο σε περιστατικά θετικά στον κορονοϊό SARS-CoV-2.

#### 4.8. Αναδιαμόρφωση του χώρου των ΜΙΥΑ και κανόνες προσέλευσης

Η ESHRE και η EEMGE προτείνουν για την κατά το δυνατόν ασφαλέστερη λειτουργία των Κέντρων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, τον περιορισμό του αριθμού των ανθρώπων που βρίσκονται στο Κέντρο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Συστήνουν ακόμη, την παροχή προστατευτικών οθονών για το διοικητικό προσωπικό, την παροχή προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού και συσκευών υγιεινής για τους ασθενείς και το προσωπικό, τον περιορισμό του αριθμού των συνοδών στους λιγότερους δυνατούς και τον ανασχεδιασμό των χώρων αναμονής και των εργασιακών χώρων, ώστε να διατηρούνται ασφαλείς αποστάσεις μεταξύ των ασθενών. Επίσης, κρίνεται αναγκαίος ο αναπρογραμματισμός των επισκέψεων των ασθενών στις απολύτως απαραίτητες και η δημιουργία μικρών- ανεξάρτητων ομάδων των μελών του προσωπικού με κυκλικό ωράριο, ώστε να μειώνεται η πιθανή έκθεση στον ιό και η πιθανή διασπορά του. Τέλος, συστήνεται η παρακολούθηση των ασθενών τρεις εβδομάδες μετά την ωοληψία ή την

εμβρυομεταφορά, έτσι ώστε να αναγνωριστεί έγκαιρα πιθανή λοίμωξη με COVID-19 και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα μέτρα προστασίας (ιχνηλάτηση επαφών και αντισηψία).

#### 4.9. Συστάσεις κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου:

Παρακολούθηση της ωθητικής διέγερσης

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας θα πρέπει να λαμβάνονται οι εξής προφυλάξεις:

- ελάχιστη έκθεση τόσο για το προσωπικό όσο και για τους ασθενείς
- απομόνωση των μελών του προσωπικού που εμφάνισαν συμπτώματα της λοίμωξης
- χρήση του προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού «personal protective equipment (PPE)» από τα εργαζόμενα μέλη των ΜΙΥΑ
- μείωση του αριθμού των επισκέψεων στο λιγότερο δυνατό και βελτιστοποίηση στον αριθμό των εξετάσεων αίματος
- καλή υγιεινή των κοιλιαστωλέων, των διακολπικών υπερήχων και των ιστών
- επανέλεγχος και αξιολόγηση ανάλογα με τα αποτελέσματα των αρχικών ελέγχων διαλογής ή την εμφάνιση καινούργιων ή μη ειδικών συμπτωμάτων

Για τη διαδικασία της ωληψίας

Τηρώντας γενικά μέτρα προφύλαξης και βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων (triage), συστήνονται τα εξής:

Σενάριο I :

Ακολουθούνται οι τυπικές διαδικασίες, με εξαίρεση την εμφάνιση νέων συνθηκών και δεδομένων σχετικά με τον κορονοϊό και την έκθεση των ατόμων, κατά την περίοδο μεταξύ της ωθητικής διέγερσης και της ωληψίας.

Σενάριο II :

Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος του επανελέγχου (re-triage), συστήνεται εργαστηριακός έλεγχος με αντισώματα SARS-CoV-2 IgM/IgG και /ή μοριακός έλεγχος με RT-PCR για τον COVID-19. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων, αποφασίζεται η συνέχιση ή η αναβολή της διαδικασίας της θεραπείας.

Σενάριο III :

Σε περίπτωση ασθενή θετικού στον SARS-CoV-2/COVID-19, πριν την ωθητική διέγερση ή την απόψυξη του εμβρύου, αναβάλλεται η διαδικασία της θεραπείας, και ο πάσχων τίθεται σε απομόνωση και παρακολούθηση.

- Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να πραγματοποιηθεί ωοληψία και η απολύμανση της μονάδας πρέπει να ακολουθείται σύμφωνα με συγκεκριμένες διαδικασίες απολύμανσης COVID-19 που έχουν θεσπιστεί από τις εθνικές ή τοπικές αρμόδιες αρχές. .

Σε περίπτωση αναγκαίας συνέχισης της θεραπείας σε ασθενή ύποπτου για τον SARS-CoV-2/COVID-19 (π.χ. ογκολογικοί ασθενείς ή υψηλού κινδύνου ΟΗSS), είναι απαραίτητη η χρήση των ακολούθων μέτρων με σκοπό τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης στα μέλη του προσωπικού:

- Χρήση μάσκας FFP2/3 σύμφωνα με τις απαιτήσεις κλινικών καθηκόντων
- Προστατευτική στολή
- Απολύμανση χειρουργείου, αίθουσας μεταφοράς και εργαστηρίου εξωσωματικής γονιμοποίησης μετά τη διαδικασία

Η διαδικασία θα πρέπει να αναβάλλεται για νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με COVID-19 (8).

\*Σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ ΚΠ 9560/2020-06-05-2020:

*Στην παρούσα φάση και σύμφωνα με τα διαθέσιμα έως τώρα δεδομένα, η επιβεβαίωση της διάγνωσης συστήνεται να γίνεται με μοριακό έλεγχο για ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2 (RT-PCR) σε δείγματα από το αναπνευστικό σύστημα (π.χ. ρινοφαρυγγικό ή στοματοφαρυγγικό επίχρισμα).*

*Η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού μετά την επαφή του με τον ιό, μπορεί να ελεγχθεί με ορολογικές μεθόδους, όμως προς το παρόν δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των μεθόδων ανίχνευσης αντισωμάτων στη διάγνωση της οξείας λοίμωξης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους.*

*Κατά συνέπεια, η τρέχουσα επιλογή για την εργαστηριακή διερεύνηση ατόμου που παρουσιάζει συμβατή κλινική εικόνα με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2, παραμένει η διενέργεια μοριακού ελέγχου.*

#### 4.10. Κανόνες για το εργαστήριο:

Η μόλυνση του εργαστηρίου εμβρυολογίας φαίνεται να είναι αναπόφευκτη, παρά τις συνθήκες αρνητικής πίεσης που επικρατούν εκεί. Ο ιός μπορεί να επιβιώσει για πολλές ώρες στον αέρα και σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 22°C (η θερμοκρασία που επικρατεί



συνήθως μέσα στο εργαστήριο). Επίσης ο ιός φαίνεται να μην ακολουθεί εποχική κατανομή και να έχει την ικανότητα πολλαπλασιασμού ακόμη και σε θερμοκρασίες πάνω από 25°C. Επομένως, προτείνεται η επαναξιολόγηση των συνθηκών θερμοκρασίας και πίεσης που επικρατούν στο εργαστήριο, ώστε να εξασφαλιστεί ότι ο ιός δεν έχει τη δυνατότητα να επιβιώσει στον αέρα. Ακόμη προτείνεται να χρησιμοποιούνται διαφορετικά εκκολαπτήρια ή ακόμη και κλίβανοι στους ασθενείς που δε νόσησαν από COVID-19, ώστε να αποφευχθεί πιθανή επιμόλυνση των δειγμάτων. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να παραμείνει σε πλαστική επιφάνεια για περίπου 72 ώρες <sup>(95, 96)</sup>, γεγονός που δείχνει ότι ενδεχομένως σε βάθος χρόνου ο ποιοτικός έλεγχος των εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την κυτταροκαλλιέργεια, θα περιλαμβάνει τη διασφάλιση ότι δεν περιέχουν δείγματα του ιού SARS-CoV-2.

Επίσης, δεν έχει μελετηθεί ακόμη η ανθεκτικότητα του ιού SARS-CoV-2 στις συνθήκες ψύξης κατά τη διάρκεια της υαλοποίησης, ενώ η ανθεκτικότητα των υπολοίπων ιών στις θερμοκρασίες του κρυογονικού υγρού αζώτου έχουν μελετηθεί αρκετά χρόνια πριν <sup>(57)</sup>. Λόγω της ομοιότητας του SARS-CoV-2 με άλλους κοινούς ιούς, θεωρείται ασφαλέστερη η χρήση ξεχωριστού υγρού αζώτου για τα δοχεία κρυοσυντήρησης για τις γυναίκες που είναι θετικές στον SARS-CoV-2. Επιπλέον, από τα μέχρι στιγμής δεδομένα, προκύπτει το ενδεχόμενο χρήσης ξεχωριστής δεξαμενής κρυοσυντήρησης για τα δείγματα σπέρματος ατόμων θετικών στον SARS-CoV-2 <sup>(10)</sup>. Ομοίως, όλοι οι δότες θα πρέπει να προσκομίζουν αποτελέσματα πρόσφατου test για τον SARS-CoV-2 <sup>(10)</sup>. Επιπλέον, θα πρέπει όλα τα υγρά που χρησιμοποιούνται να ελέγχονται για την παρουσία του ιού καθώς επίσης κρίνεται απαραίτητη η υποβολή δήλωσης όλων των προμηθευτών για την απουσία του ιού SARS-CoV-2 από τα παρασκευαστικά υλικά <sup>(10)</sup>.

Σύμφωνα με την ESHRE, κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή και τήρηση κανόνων υγιεινής σε όλες τις τεχνικές και διαδικασίες που πραγματοποιούνται εν δυνάμει στο εργαστήριο και είναι επίσης αναγκαία η χρήση μάσκας και γαντιών από όλα τα μέλη του προσωπικού. Τα μέλη του προσωπικού συστήνεται να χωρίζονται σε μικρές – ανεξάρτητες ομάδες, με σκοπό τη μείωση της έκθεσης στον SARS-CoV-2. Επιπρόσθετα μέτρα προφύλαξης θα πρέπει να παρθούν για τον περιορισμό της έκθεσης του θυλακιώδους υγρού και του σπέρματος κατά τη διάλυση καθώς και για την ασφαλή διάθεση των υγρών ατομικά κλειστά δοχεία, όσο το δυνατόν ταχύτερα. Σε περίπτωση υποψίας ή επί θετικού κρούσματος για τον COVID-19 κατά τη διάρκεια της καλλιέργειας

των εμβρύων, κρίνεται σκόπιμο να κρυσυντηρούνται όλα τα έμβρυα και να αναβάλλονται όλες οι διαδικασίες <sup>(8)</sup>.

Επιπρόσθετα, συστήνεται η εφαρμογή μέτρων προφύλαξης κατά τη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς. Αρχικά, ισχυρή σύσταση γίνεται για τον περιορισμό των ατόμων του προσωπικού που βρίσκονται στο χώρο που πραγματοποιείται η διαδικασία, καθώς επίσης και η μείωση του αριθμού των συνοδών της γυναίκας στην οποία διενεργείται η εμβρυομεταφορά. Επιπλέον, η εμβρυομεταφορά θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες όπου τόσο οι γυναίκες όσο και οι σύντροφοί τους ανήκουν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της διαλογής (triage) ή είναι ασυμπτωματικοί για τον COVID-19. Τέλος, δόθηκε η οδηγία για «πάγωμα» όλων των διαδικασιών και κατάψυξη των εμβρύων – “freeze all”, επί εμφάνισης συμπτωματολογίας της ασθενούς ή /και του συντρόφου της, μετά την ωθητική διέγερση<sup>(8)</sup>.

Όσον αφορά την κρυσυντήρηση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καλαμάκια (straws) υψηλής ασφάλειας ή/και varour phase δοχεία (tanks) αποθήκευσης για κρυσυντήρηση δειγμάτων από θετικούς ασθενείς με COVID-19 <sup>(8)</sup>.

Οι γαμέτες που λαμβάνονται από ασθενείς που πάσχουν από άλλες γνωστές ιογενείς λοιμώξεις, όπως HIV και ηπατίτιδες, επεξεργάζονται με μεγαλύτερες προφυλάξεις στο εργαστήριο έτσι ώστε να αποφευχθεί η διασπορά των ιών αυτών στο σύντροφο που δεν πάσχει και η πιθανή μόλυνση των λοιπών ιστών που βρίσκονται εντός του εργαστηρίου <sup>(129)</sup>. Αυτά τα μέτρα προφύλαξης δε συστήνονται επίσημα μέχρι στιγμής για τον SARS-CoV-2, λόγω της έλλειψης αποδείξεων για μετάδοση του ιού μέσω του αίματος ή της σεξουαλικής επαφής. Ομοίως, δεν υπάρχουν ακόμη συστάσεις για έλεγχο - διαλογή των δωρητών ωαρίων ή σπέρματος για το ενδεχόμενο νόσησης αυτών από τον SARS-CoV-2.

#### 4.11. Κώδικας Δεοντολογίας για το προσωπικό και τους ασθενείς:

- Όλα τα μέλη του προσωπικού και οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την άσκοπη έκθεση (τόσο στο χώρο εργασίας όσο και στην ιδιωτική τους ζωή)
- Κάθε υπηρεσία θα πρέπει να παρέχει υποχρεωτικές οδηγίες για το προσωπικό.
- Η παρουσία στο χώρο εργασίας θα συνάδει με τις οδηγίες και τους κανονισμούς που αναγράφονται στον Κώδικα Δεοντολογίας και υπογράφονται από τα μέλη του προσωπικού.

- Σε περίπτωση έκθεσης σε δραστηριότητα που «δεν επιτρέπεται», θα πρέπει να περιγράφεται αναλυτικά, καθώς ισχύει η αρχή «Λιγότερη δυνατή έκθεση του εαυτού».
- Συστήνεται κοινωνική αποστασιοποίηση
- Οι ασθενείς θα πρέπει να υπογράφουν σε τακτά χρονικά διαστήματα για την κατάσταση της υγείας τους και ότι κατανοούν και ακολουθούν τον Κώδικα Δεοντολογίας.
- Τα μέλη του προσωπικού θα πρέπει επίσης να υπογράφουν για την κατάσταση της υγείας τους, να σέβονται τον Κώδικα Δεοντολογίας και να ενημερώνουν τον υπεύθυνο του Κέντρου Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για τυχόν παραβάσεις του Κώδικα.

#### 4.12. Ερωτηματολόγιο

Ενδεικτικό ερωτηματολόγιο όπως προτείνεται από την ESHRE και την EAIYA για τη δοκιμασία διαλογής:

1. Έχετε αισθανθεί άρρωστη/ος τις τελευταίες δύο εβδομάδες;
2. Έχετε ή είχατε πυρετό > 37.5ο C;
3. Έχετε ή είχατε βήχα κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 14 ημερών;
4. Υπάρχουν ακτινογραφικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη αναπνευστικού;
5. Μήπως έχετε πονόλαιμο;
6. Μήπως έχετε χάσει την όσφρηση ή/και την γεύση;
7. Μήπως έχετε δύσπνοια;
8. Μήπως έχετε διάρροια;
9. Μήπως έχετε μυαλγία;
10. Μήπως έχετε πονοκέφαλο;
11. Έχετε έρθει σε επαφή με κάποιον με αυτά τα συμπτώματα;
12. Έχετε ταξιδέψει σε κάποια περιοχή υψηλού κινδύνου για COVID-19 στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό εντός των τελευταίων 14 ημερών;
13. Εργάζεστε σε κάποιο νοσοκομείο ή σε κάποια δομή υγείας ή δομή ειδικής περίθαλψης;
14. Έχετε έρθει σε επαφή με κάποιον που έχει/είχε νοσήσει από COVID-19;
15. Έχετε διαγνωστεί με COVID-19;
16. Εάν έχετε νοσήσει από COVID-19, έχετε ιατρική βεβαίωση για την πλήρη ίαση;

17. Μήπως διαμένετε σε σπίτι όπου κάποιος έχει διαγνωστεί με COVID-19 ή έχει συμπτώματα παρόμοια με COVID-19 ( πυρετό, βήχα, ανοσμία);
18. Πάσχετε από κάποιο χρόνιο νόσημα όπως σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, αναπνευστική πάθηση, χρόνια νεφρική νόσο, ηπατική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο κλπ;
19. Λαμβάνετε ανοσοκατασταλτική θεραπεία;
20. Έχετε κάνει μεταμόσχευση;

## Κεφάλαιο 5

### 5.1. Συστάσεις για την παρακολούθηση των εγκύων στην εποχή του COVID-19

Η εμφάνιση της πανδημίας οδήγησε στη σύνταξη συστάσεων και οδηγιών από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) και το Βρετανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) σχετικά με τις εγκύους και τον COVID-19. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ακόμη για την κατάταξη των εγκύων σε ομάδα υψηλού κινδύνου για τη νόσο, καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά γυναικών θετικών στον SARS-CoV-2 που γέννησαν υγιή νεογνά (ένα εκ των οποίων γεννήθηκε πρόσφατα (06/09/2020) στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο της Λάρισας). Ωστόσο, αυτά τα μεμονωμένα περιστατικά δεν μπορούν να αποκλείσουν την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο νεογνό, ενώ η παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιού σε νεογνό θετικής μητέρας στον SARS-CoV-2 <sup>(135, 67)</sup> και η καταγραφή μητρικών θανάτων από τον COVID-19<sup>(122, 136, 137)</sup>, συνηγορεί υπέρ της κατάταξης των εγκύων σε ομάδα υψηλού κινδύνου για τη νόσο.

### 5.2. Ανοσιακή απόκριση φυσιολογικής κύησης

Ο ρόλος των NK κυττάρων (Natural Killers), είναι να προστατεύει τον οργανισμό από ασθένειες, εκκρίνοντας κυτταροκίνες – IFN-γ και TNFα, με σκοπό την καταπολέμηση της λοίμωξης. Τα NK κύτταρα εμπλέκονται στην κύηση <sup>(34)</sup>. Σε μια φυσιολογική, ανεπίπλεκτη κύηση, τα ποσοστά των NK κυττάρων στο περιφερικό αίμα τείνουν να αυξάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο, να μειώνονται στο δεύτερο τρίμηνο και να μειώνονται εκ νέου στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Επιπλέον, τα NK κύτταρα της μήτρας γίνονται σταδιακά λιγότερο επιθετικά και μειώνονται σε αριθμό κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα σε τελειόμηνη κύηση να είναι ελάχιστα στη μήτρα <sup>(102)</sup>. Τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ποντίκια, τα NK κύτταρα της μήτρας (uterine NK- uNK) συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας με τροφοβλαστικά κύτταρα <sup>(102)</sup>.

Μια μελέτη των Hanna et al., <sup>(103)</sup> έδειξε ότι τα κύτταρα uNK έχουν περιορισμένη ικανότητα να σκοτώνουν τα τροφοβλαστικά κύτταρα, ενώ ρυθμίζουν την εισβολή των τροφοβλαστών παράγοντας τις χημειοκίνες ιντερλευκίνη (IL) -8 και την επαγόμενη από IFN πρωτεΐνη (IP) -10 . Επιπλέον, τα κύτταρα uNK προκαλούν αγγειακή ανάπτυξη εκκρίνοντας αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και τον placental growth factor (PlGF) <sup>(103)</sup>. Είναι γνωστό ότι τόσο ο VEGF όσο και ο PlGF παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η υπερβολική ενεργοποίηση των κυττάρων uNK έχει συσχετιστεί με επιπλοκές της κύησης, όπως η αυτόματη έκτρωση και η προεκλαμψία <sup>(96)</sup>.

Κατά τη διάρκεια μιας ανεπίπλεκτης κύησης, τα NK κύτταρα ελέγχονται από ανασταλτικούς υποδοχείς των NK κυττάρων, όπως ο υποδοχέας NKG2A. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων NKG2A αποτρέπει την καταστροφή των τροφοβλαστικών κυττάρων από τα NK κύτταρα. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη έκφραση του υποδοχέα NKG2A με φυσιολογική ανάπτυξη της κύησης <sup>(97, 98, 99)</sup>. Η εγκυμοσύνη έχει περιγραφεί ως αντι-φλεγμονώδης κατάσταση καθώς η φλεγμονή θα είχε ως αποτέλεσμα μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές <sup>(100, 101)</sup>.

Έχει αναφερθεί ότι το πρώτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί «προ-φλεγμονώδη» φάση, το δεύτερο βρίσκεται σε «αντι-φλεγμονώδη» και το τρίτο τρίμηνο μετατοπίζεται ξανά σε «προ-φλεγμονώδη» φάση <sup>(100)</sup>. Η εμφύτευση, η πλακουντοποίηση καθώς και το πρώτο και τα αρχικά στάδια του δευτέρου τριμήνου της κύησης παρομοιάζονται με «ανοιχτή πληγή» και απαιτούν φλεγμονώδη απάντηση. Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, κατά το οποίο πραγματοποιείται η εμφύτευση, ενεργοποιείται φλεγμονώδης απόκριση ώστε η βλαστοκύστη να διεισδύσει επιτυχώς στη μήτρα για εμφύτευση και για να εισβάλλουν τα κύτταρα της τροφοβλάστης <sup>(104)</sup>. Σε αυτό το στάδιο το μητρικό σύστημα εξασθενεί και η έγκυος γυναίκα πάσχει από πρωινή αδιαθεσία, κόπωση και πονοκεφάλους, υποδηλώνοντας μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση <sup>(105)</sup>.

Το δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι από ανοσολογικής άποψης, μία άριστη περίοδος για τη γυναίκα, ξεκινά μια αντι-φλεγμονώδης κατάσταση και το έμβρυο αυξάνεται σε μέγεθος και αναπτύσσεται γρήγορα. Η κλινική κατάσταση της εγκύου βελτιώνεται σταδιακά και η πρωινή αδιαθεσία και τα συμπτώματα που εμφάνιζε στο πρώτο τρίμηνο αποδράμουν, καθώς η ανοσοαπόκριση δεν αποτελεί το κυρίαρχο ενδοκρινολογικό χαρακτηριστικό <sup>(11)</sup>.

Τέλος, κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής κατάστασης του τελευταίου τριμήνου της κύησης, το έμβρυο έχει αναπτυχθεί πλήρως, όλα τα όργανα είναι λειτουργικά και προετοιμάζονται για τη ζωή μετά τη γέννηση. Προκειμένου να επιτευχθεί η γέννηση του εμβρύου, πραγματοποιείται μία νέα φλεγμονώδης απάντηση, καθώς ο τοκετός χαρακτηρίζεται από εισροή κυττάρων του ανοσοποιητικού εντός του μυομητρίου, με σκοπό την έναρξη φλεγμονώδους διαδικασίας<sup>(106)</sup>. Η δημιουργία αυτής της προ-φλεγμονώδους κατάστασης προάγει την έναρξη των συστολών της μήτρας, την αποβολή του εμβρύου και την απόρριψη του πλακούντα. Επομένως η εγκυμοσύνη αποτελεί μια προ-φλεγμονώδης και αντι-φλεγμονώδης κατάσταση, ανάλογα με την ηλικία της κύησης<sup>(11)</sup>.

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι η αλλαγή στα επίπεδα των κυτταροκινών ανά τρίμηνο κύησης, μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία σε μολυσματικές ασθένειες. Σε αφρικανικές χώρες, όπου η ελονοσία αποτελεί μείζον πρόβλημα για την υγεία, οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από την ασθένεια κατά το πρώτο τρίμηνο – «προ-φλεγμονώδης» φάση, ενώ σε περιοχές όπου υπάρχουν κρούσματα πυρετού Lassa έγιναν αναφορές για εγκύους που νόσησαν ως επί το πλείστον στο τρίτο τρίμηνο της κύησης<sup>(107, 108)</sup>.

Ο κορονοϊός είναι μια προ-φλεγμονώδης νόσος και επομένως μπορεί εύκολα να εισβάλει στον οργανισμό άπαξ και βρεθεί σε κατάλληλες συνθήκες. Για παράδειγμα, κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, οι έγκυες βρίσκονται σε προ-φλεγμονώδη φάση, γεγονός που φαίνεται να αποτελεί κατάλληλο περιβάλλον για τον ιό SARS-CoV-2, διατρέχουν επομένως μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από τον ιό, σε σχέση με κήσεις που διανύουν το δεύτερο τρίμηνο<sup>(34)</sup>.

Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη μετάδοση του κορονοϊού από τη μητέρα στο έμβρυο, κάτι που μπορεί να είναι απίθανο, καθώς ο πλακούντας δημιουργεί έναν προστατευτικό φραγμό έναντι των ιών, ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης<sup>(11)</sup>. Τα κύτταρα της τροφοβλάστης διεγείρουν την έκφραση του εκκριτικού αναστολέα πρωτεάσης των λευκοκυττάρων (SLPI) και της INF-β, τα οποία είναι γνωστά για την ανασταλτική τους δράση έναντι ιών όπως ο HIV<sup>(109)</sup>. Αυτός ο μηχανισμός προστατεύει το έμβρυο από ιογενείς λοιμώξεις αλλά όχι απαραίτητα και τη μητέρα.

### 5.3. Ο υποδοχέας του MEA2 στην κύηση

Είναι γνωστός ο ρόλος του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης στην κύηση<sup>(11, 110, 111, 112, 113)</sup>. Ο υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 είναι κριτικής σημασίας για τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, καθώς μέσω αυτού μετατρέπεται το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη 1, η αγγειοτενσίνη 1 σε αγγειοτενσίνη 2 και η αγγειοτενσίνη 2 σε αγγειοτενσίνη<sup>(114)</sup>. Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι ο υποδοχέας του MEA 2 εκφράζεται στον πλακούντα<sup>(116)</sup>. Έχουν περιγραφεί επιπλοκές σε κύσεις οφειλόμενες σε μέλη της οικογένειας των κορονοϊών, όπως ο MERS-CoV και ο SARS-CoV<sup>(115)</sup>. Αυτοί οι ιοί διαθέτουν παρόμοια παθογόνα χαρακτηριστικά με τον καινούργιο κορονοϊό SARS-CoV-2<sup>(115)</sup>, επομένως είναι πιθανό ο SARS-CoV-2 να αποτελεί απειλή για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Υπάρχουν επίσης αναφορές, στις οποίες φαίνεται ότι η έκφραση του MEA2 στον πλακούντα βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στις κυτταροτροφοβλαστικές λάχνες, τη συγκυτιοτροφοβλάστη και το φθαρτό κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης<sup>(117)</sup>. Τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης συμβάλλουν στην ανταλλαγή των αερίων μεταξύ μητέρας και εμβρύου, καθώς και στον εφοδιασμό με θρεπτικά συστατικά από τη μητέρα στο έμβρυο<sup>(118)</sup>. Εφόσον τα επίπεδα έκφρασης του MEA2 σε αυτή την περιοχή του πλακούντα είναι υψηλά, υπάρχει πιθανόν αυξημένος κίνδυνος προσβολής της εγκύου από τον SARS-CoV-2, και της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο<sup>(116)</sup>.

Τα στοιχεία από τη βιβλιογραφία δείχνουν, ότι οι υγιείς έγκυες γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στην ανάπτυξη COVID-19 λόγω της ανοσολογικής τους απόκρισης που τους προδιαθέτει να αναπτύξουν COVID-19. Τόσο η περίοδος της κύησης όσο και η νόσος COVID-19 χαρακτηρίζονται από μειωμένα λεμφοκύτταρα, ανασταλτικούς υποδοχείς NKG2A και αυξημένους ACE2, IL-8, IL-10 και IP-10. Επομένως, είναι ασφαλέστερο να θεωρηθεί ότι η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη COVID-19<sup>(34)</sup>.

Ωστόσο, σύμφωνα με το RCOG, η εγκυμοσύνη δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση της νόσου, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό<sup>(79)</sup>, απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες για την απόδειξη αυτού του ισχυρισμού .

### 5.4 Συμπτώματα του COVID-19 στην κύηση

Οι περισσότερες γυναίκες που θα μολυνθούν με τον SARS-COV-2, θα εμφανίσουν ήπια ή μέτρια συμπτώματα, όμοια με του κοινού κρυολογήματος.<sup>(161)</sup> Σε μελέτη που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ (PregCOV-19 Living Systematic Review) έχουν



μέχρι στιγμής καταγραφεί πάνω από 11 000 έγκυες με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο COVID-19 παγκοσμίως (αναφορές πριν από τις 26 Ιουνίου 2020).<sup>(144)</sup> Σε αυτή την ανασκόπηση, τα πιο κοινά συμπτώματα COVID-19 στις εγκύους ήταν πυρετός (40%) και βήχας (39%). Λιγότερα συχνά συμπτώματα (10%) ήταν η δύσπνοια, μυαλγίες, απώλεια γεύσης και όσφρησης και η διάρροια. Οι έγκυες γυναίκες ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν πυρετό ή μυαλγίες σε σχέση με τις μη έγκυες της ίδιας ηλικίας.

Ένα σημαντικό ποσοστό των εγκύων γυναικών με COVID-19 μπορεί να είναι ασυμπτωματικό: εκτιμάται ότι 74% (95% CI 51–93) είναι ασυμπτωματικές, με βάση μελέτες στις οποίες καταγράφηκαν συνολικά 162 έγκυες γυναίκες.<sup>(144)</sup>

#### 5.4.1 Σοβαρή νόσος σε έγκυο γυναίκα

Τα σοβαρά συμπτώματα, που υποδηλώνουν πνευμονία και έντονη υποξία, είναι πιο κοινά σε μεγαλύτερες ηλικίες, σε ανοσοκατεσταλμένους και σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα, όπως σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνο, χρόνια αναπνευστική νόσο.<sup>(162)</sup> Σοβαρή νόσος COVID-19, που να απαιτεί εντατική φροντίδα παρακολούθησης, είναι σπάνια σε νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, στο Εθνικό Κέντρο Ελέγχου και Έρευνας Εντατικής Φροντίδας - (Intensive Care National Audit and Research Centre), από την πρώτη αναφορά περιστατικού με COVID-19 μέχρι και τις 31 Αυγούστου 2020, καταγράφηκαν συνολικά 70 γυναίκες σε κύηση (η μικρότερη ηλικία κύησης ήταν 6 εβδομάδες), στις οποίες απαιτήθηκε εντατική φροντίδα, και αντιστοιχούν σε ένα ποσοστό 8.9% των 785 εγκύων γυναικών ηλικίας 16-49 έτη.<sup>(140)</sup> Σε μία αναφορά του βρετανικού Μαιευτικού Συστήματος Παρακολούθησης - UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) των εγκύων γυναικών που νοσηλεύτηκαν λόγω επιβεβαιωμένου COVID-19 στο Ηνωμένο Βασίλειο, δημοσιεύτηκε στις 8 Ιουνίου 2020.<sup>(139)</sup> Αναφέρονται λοιπόν, 427 περιστατικά εγκύων γυναικών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, μεταξύ 1 Μαρτίου και 14 Απριλίου. Από τις 427 εγκύους, οι 38 (9%) χρειάστηκαν αυξημένη παρακολούθηση, οι 4 (λιγότερο από 1%) χορηγήθηκε εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO).

Σοβαρή νόσος από COVID-19 φαίνεται να είναι πιο συχνή σε προχωρημένη κύηση. Στη μελέτη του UKOSS, η πλειοψηφία των γυναικών που χρειάστηκε νοσηλεία διένυε το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης ή βρισκόταν σε τοκετό (n = 342, 81%). Ο μέσος όρος ηλικίας κύησης των εγκύων στις οποίες απαιτήθηκε νοσηλεία ήταν 34+0 εβδομάδες ([IQR] 29–38 εβδομάδες κύησης).<sup>(139)</sup>

Ομοίως, σε μία μετα-ανάλυση που αφορούσε την εισαγωγή γυναικών σε νοσοκομεία της Γαλλίας, προέκυψε ότι οι γυναίκες που διένυαν το 2<sup>ο</sup> μισό της κύησης, από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, είχαν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν εντατική φροντίδα παρακολούθησης από εκείνες που βρίσκονταν στο 1<sup>ο</sup> μισό της κύησης.<sup>(146)</sup> Η ανάγκη εντατικής φροντίδας και μηχανικού αερισμού φαίνεται να είναι πιο πιθανή στις εγκύους με COVID-19 από τις μη έγκυες γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Σε μελέτη που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ, (PregCOV-19 Living Systematic Review), συμπέραναν ότι οι έγκυες γυναίκες είναι πιο πιθανό να χρειαστούν νοσηλεία για αυξημένη παρακολούθηση (OR 1.62, 95% CI 1.33–1.96) και μηχανικό αερισμό (OR 1.88, 95% CI 1.36–2.60), σε σχέση με τις μη εγκύους.<sup>(144)</sup>

Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα βασίζονται σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε από το US Centers for Disease Control and Prevention, και στην οποία είναι γνωστή η ύπαρξη δύο μεγάλων περιορισμών για την έκβαση τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων.<sup>(165)</sup> Ο πρώτος περιορισμός έγκειται στις ενδείξεις εισαγωγής των εγκύων με COVID-19, καθώς δεν έχει γίνει διαχωρισμός των ενδείξεων που σχετίζονταν αποκλειστικά με την κύηση και εκείνων που αφορούσαν τις επιπλοκές από τον COVID-19. Ο δεύτερος περιορισμός αφορούσε την κατάσταση και τη μέχρι εκείνη τη στιγμή πορεία της κύησης, καθώς τα τρία τέταρτα των γυναικών ήταν απαρακολούθητες.

Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής ποιοτικός έλεγχος για την απόδειξη του μεγαλύτερου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων από COVID-19 σε εγκύους, σε σχέση με μη έγκυες γυναίκες της ίδιας ηλικίας.<sup>(139, 140)</sup>

Υπάρχουν ακόμη case reports και case series γυναικών με σοβαρή λοίμωξη από COVID-19 κατά τη διάρκεια του τοκετού, και στις οποίες απαιτήθηκε μηχανικός αερισμός,<sup>(163)</sup> καθώς επίσης και αναφορές μητρικών θανάτων<sup>(164)</sup>. Σε μελέτη που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ (PregCOV-19 Living Systematic Review), 73/11 580 γυναίκες με επιβεβαιωμένο COVID-19 κατέληξαν από οποιαδήποτε αιτία, και 16/1935 γυναίκες χρειάστηκαν ECMO.<sup>(144)</sup> Το MBRRACE-UK δημοσίευσε μία γρήγορη αναφορά για τους μητρικούς θανάτους στο Ηνωμένο Βασίλειο από τον Μάρτιο μέχρι τον Μάιο 2020. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, εννέα γυναίκες κατέληξαν κατά τη διάρκεια της κύησης ή την άμεση περίοδο μετά τον τοκετό (6 εβδομάδες μετά), και μία κατέληξε κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης λοχειάς (πάνω από 1 έτος)<sup>(138)</sup>. Από τις δέκα γυναίκες, οι επτά κατέληξαν από τον COVID-19, σε μία η αιτία θανάτου δεν έχει διευκρινιστεί αλλά θεωρείται πιθανό να σχετίζεται με τη λοίμωξη από COVID-19, και

δύο κατέληξαν λόγω άλλων αιτιών. Δεν είναι μέχρι στιγμής ξεκάθαρο εάν η πανδημία θα επηρεάσει στατιστικά σημαντικά την αύξηση των μητρικών θανάτων.

### 5.5. Επίδραση του ιού SARS-CoV-2 κατά την κύηση

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω της μειωμένης απάντησης του ανοσοποιητικού τους συστήματος που συμβαίνει φυσιολογικά την περίοδο αυτή, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις όπως για παράδειγμα η γρίπη <sup>(119, 120)</sup>. Η λοίμωξη με τον προηγούμενο κορονοϊό SARS-CoV είχε υψηλά ποσοστά θνητότητας στις εγκύους (25%) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (10%) <sup>(127)</sup>. Με την αύξηση του αριθμού των εγκύων και των παιδιών που προσβάλλονται από το νέο SARS-CoV-2, καθίσταται απαραίτητη η διερεύνηση του ενδεχομένου κατηγοριοποίησης των εγκύων σε ομάδα υψηλού κινδύνου για τον COVID-19, η ανάγκη νοσηλείας της θετικής εγκύου γυναίκας, καθώς και ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης.

Σε μελέτες στη Wuhan, που συνέκριναν τις επιπτώσεις του COVID-19 σε θετικές εγκύους στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, και σε θετικές μη έγκυες γυναίκες δεν καταγράφηκε θάνατος εγκύου οφειλόμενος στη λοίμωξη <sup>(124, 125, 123)</sup>. Όσες έγκυες μολύνθηκαν από τον ιό, εμφάνισαν ήπια συμπτώματα, ωστόσο ο αριθμός των περιστατικών ήταν μικρός και η λοίμωξη συνέβη στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Εκ διαμέτρου αντίθετες αναφορές περιστατικών έγιναν από μελέτη που διεξήχθη στο Ιράν, στην οποία καταγράφηκε υψηλό ποσοστό μητρικής θνησιμότητας μεταξύ των εγκύων θετικών γυναικών (7 από τις 9) <sup>(122)</sup>. Η διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ αυτών των μελετών θα μπορούσε να οφείλεται στη σοβαρή συννοσηρότητα στην ιρανική μελέτη, στην ηλικία της κύησης κατά τη στιγμή της μόλυνσης, - καθώς στην ιρανική μελέτη οι γυναίκες βρίσκονταν στο 2<sup>ο</sup> ή το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, και θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί στην ηλικία των γυναικών, - 5 από τις 9 γυναίκες ήταν άνω των 35 ετών. Στις 4 από τις 7 εγκύους στην μελέτη που έγινε στο Ιράν, είχε χορηγηθεί υδροξυλωροκίνη ως φαρμακευτική αγωγή για τον COVID-19. Οι μητρικοί θάνατοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποδοθούν στη χρήση της υδροξυλωροκίνης καθώς στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αναγράφονται η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφροτοξικότητα <sup>(121)</sup>.

Η νόσος από COVID-19 οδηγεί σε σοβαρές καταστάσεις όπως πνευμονία σοβαρού βαθμού, και υπάρχουν αρκετές προσβεβλημένες έγκυες γυναίκες σε κρίσιμη κατάσταση<sup>(67)</sup>.

Τα στοιχεία από δύο μελέτες περιπτώσεων (στις οποίες συμμετείχαν 46 ασθενείς και 287 μάρτυρες) μέχρι στιγμής δείχνουν ότι το COVID-19 κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της κύησης, δεν έχει πιο δυσμενή εικόνα συγκριτικά με τις μη έγκυες γυναίκες, καθώς παρατηρήθηκε παρόμοια συμπτωματολογία, και έκβαση της νόσου και στις δύο κατηγορίες. Παρόλα αυτά, υπήρξαν περιστατικά εγκύων που εμφάνισαν σοβαρά συμπτώματα από το αναπνευστικό, με αποτέλεσμα να χρειαστούν μηχανικό αερισμό, και η πλειοψηφία αυτών οδηγήθηκαν σε περάτωση της κύησης με την εμφάνιση των σοβαρών συμπτωμάτων. Τουλάχιστον 5 από τις εγκύους ασθενείς χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και 2 ασθενείς κατέληξαν. Σε μία μελέτη στην Κίνα, που αφορούσε 38 εγκύους με COVID-19, δεν καταγράφηκε μητρικός θάνατος.

Σε ένα case report στη Νέα Υόρκη, αναφέρεται η περίπτωση μίας γυναίκας 36 ετών, στην 37<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, η οποία προσήλθε στα επείγοντα με δύσπνοια, πυρετό, βήχα και φαρυγγαλγία από εβδομάδας και θετικό RT-PCR test για τον SARS-CoV-2. Τρεις ώρες μετά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο, εμφάνισε αναπνευστική δυσχέρεια και απαιτήθηκε μηχανικός αερισμός. Υπεβλήθη άμεσα σε καισαρική τομή και μεταφέρθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Η κλινική της κατάσταση επιδεινώθηκε ραγδαία με πολυοργανική ανεπάρκεια, σήψη και καρδιοπνευμονική ανακοπή μέσα σε 36 ώρες. Επομένως, ο COVID-19 κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία εμφάνιση σοβαρής και κρίσιμης κλινικής εικόνας και επιπλοκών που μπορούν να αποβούν μοιραίες, παρά την αρχική ήπια συμπτωματολογία. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ραγδαίας επιδείνωσης παραμένουν άγνωστοι<sup>(137)</sup>.

Η μητρική λοίμωξη με COVID -19 σχετίζεται επίσης με αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών. Όπως φαίνεται από την UKOSS μελέτη, το 59% των γυναικών υπεβλήθη σε καισαρική τομή, και περίπου οι μισές από αυτές λόγω μητρικής ή εμβρυϊκής δυσφορίας. Οι υπόλοιπες υπεβλήθησαν σε καισαρική τομή λόγω μαιευτικών ενδείξεων (π.χ. μη εξέλιξη τοκετού, προηγηθείσα καισαρική τομή) ή λόγω μητρικής επιθυμίας (6%). Από τις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε καισαρική τομή, στο 20% απαιτήθηκε γενική αναισθησία λόγω σοβαρού COVID-19 ή επείγουσας ανάγκης τοκετού<sup>(139)</sup>.

Επίσης, αναφέρθηκαν περιστατικά αυτοκτονιών σε δύο γυναίκες στις οποίες η ομάδα που ασχολείται με την περιγεννητική ψυχική υγεία είτε αρνήθηκε είτε καθυστέρησε την παρακολούθηση, λόγω των απαγορευτικών περιορισμών που σχετίζονται με τον COVID-19<sup>(138)</sup>.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, στην οποία μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της λοίμωξης τριών διαφορετικών κορονοϊών (SARS, MERS and COVID-19)

και στην οποία συμμετείχαν 80 νοσηλευόμενες γυναίκες, παρατηρήθηκε 0% μητρική θνησιμότητα σε γυναίκες πάσχουσες από COVID-19 και 25%-30% σε λοίμωξη από MERS και SARS <sup>(126)</sup>.

Από τη σύγκριση δεδομένων από μελέτες για τα διάφορα είδη κορονοϊών, προκύπτει ότι ο COVID-19 έχει μικρότερο ποσοστό μητρικής θνησιμότητας από ότι ο SARS ή ο MERS. Τα συμπτώματα από τον COVID-19 δεν διαφέρουν στην κύηση από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επομένως, η κύηση δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νόσηση ή εμφάνιση σοβαρότερης μορφής της νόσου από SARS-CoV-2.

#### 5.5.1 Βλάβη του μυοκαρδίου σε εγκύους με COVID-19

Σε μία αναδρομική μελέτη εγκύων και λεχωϊδών πρώτης ημέρας μετά τον τοκετό, σε 7 νοσοκομεία στο Northwell Health, στη Νέα Υόρκη, από την 1 Μαρτίου έως τις 30 Απριλίου 2020, αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις στο μυοκάρδιο σε 31 εγκύους με COVID-19. Καμία από τις ασθενείς δεν είχε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή υπέρταση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το ένα πέμπτο των ασθενών στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα τροπονίνης βρέθηκαν αυξημένα. Μεταξύ των ασθενών στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου, το 30% ήταν αυξημένο (10% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης). Το ένα τρίτο των γυναικών εμφάνισε βραδυκαρδία. Δύο μητρικοί θάνατοι αναφέρθηκαν σε αυτήν την κοόρτη και οι δύο ασθενείς είχαν αυξημένη καρδιακή τροπονίνη και μία είχε επίσης αυξημένο BNP. Η βλάβη του μυοκαρδίου όπως καταδεικνύεται από τους μη φυσιολογικούς καρδιακούς βιοδείκτες και η βραδυκαρδία είναι πιθανή επίπτωση σε εγκύους που εμφανίζουν σοβαρή ή κρίσιμη COVID-19 λοίμωξη. Αυτή η μελέτη αφορά μικρό αριθμό δειγμάτων<sup>(29)</sup>.

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο καρδιακής βλάβης ή αρρυθμίας μεταξύ εγκύων γυναικών με COVID-19 λοίμωξη. Είναι επίσης άγνωστο εάν υπάρχουν μακροχρόνιες συνέπειες που επηρεάζουν την υγεία της μητέρας ή τα μελλοντικά αποτελέσματα της κύησης. Επομένως, χρειάζεται περισσότερη έρευνα και μελέτες για τη διασαφήνιση των αποτελεσμάτων αυτών <sup>(29)</sup>.

#### 5.6. Παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία σε έγκυο με COVID-19

Παράγοντες κινδύνου που φαίνεται να σχετίζονται τόσο για προσβολή όσο και για ανάγκη ενδονοσοκομειακής παρακολούθησης σε εγκύους με COVID-19 είναι:

1. Μαύρη, Ασιατική και εθνική μειονότητα (BAME)

2. Υπέρβαρες γυναίκες (BMI 25–29 kg/m<sup>2</sup>) ή παχύσαρκες (BMI 30 kg/m<sup>2</sup> ή περισσότερο)
3. Συννοσηρότητες που προϋπήρχαν της κύησης, όπως προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης ή χρόνια αρτηριακή υπέρταση
4. Ηλικία της μητέρας 35 έτη ή μεγαλύτερη <sup>(144, 139)</sup>
5. Διαμονή σε περιοχή με περιορισμένο κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο.

Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος προσβολής από τον SARS-COV-2 είναι μεγαλύτερος σε επαγγελματίες υγείας και σε άτομα που ασκούν επαγγέλματα που έρχονται σε επαφή με πλήθος κόσμος.

Η συσχέτιση της καταγωγής (BAME) και της εμφάνισης σοβαρού COVID-19 ή και θανάτου από COVID-19 δεν έχει επιβεβαιωθεί στην έγκυο γυναίκα. Στο HB, 13% του συνολικού πληθυσμού ανήκει στην κατηγορία (BAME), αλλά 55% όλων των ενηλίκων στο HB, στους οποίους απαιτήθηκε εντατική φροντίδα για τον COVID-19 ανήκαν σε αυτή την κατηγορία (BAME), και ήταν αυτοί που είχαν τις μεγαλύτερες πιθανότητες να καταλήξουν από τον COVID-19 <sup>(140, 147)</sup>. Στην περίπτωση του COVID-19, γίνονται υποθέσεις για πιθανή συσχέτιση με κοινωνικοοικονομικούς και γενετικούς παράγοντες, ή ακόμη και με διαφορές στην ανοσιακή απάντηση, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την απόδειξη αυτών των υποθέσεων. <sup>(139, 148)</sup>

Ένας πιθανός παράγοντας που ευθύνεται για τα αυξημένα περιστατικά σοβαρής νόσου COVID-19 στους ανθρώπους που ανήκουν στην κατηγορία (BAME) ίσως είναι η έλλειψη βιταμίνης D. Αναφέρθηκε ότι περίπου το 94% του πληθυσμού της Νότιας Ασίας στο HB διεγνώσθη με έλλειψη βιταμίνης D κατά τους χειμερινούς μήνες. 21 η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας που παρατηρείται στο COVID-19. <sup>(149, 150)</sup> Οι άνθρωποι με υπόβαθρο BAME, οι οποίοι έχουν μελάγχρωση του δέρματος βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν έλλειψη σε βιταμίνη D. Επομένως συστήνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε όλες τις εγκύους ανεξαρτήτως της πανδημίας από τον COVID-19. <sup>(141)</sup>

### 5.7. COVID-19 και έκβαση της κύησης

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής μορφής της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι πιθανό να απαιτηθεί πρόωρος τοκετός. Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, στην οποία μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της λοίμωξης τριών διαφορετικών κορονοϊών (SARS, MERS and COVID-19) και στην οποία συμμετείχαν 80 νοσηλεύόμενες γυναίκες ήταν περισσότερες οι αυτόματες αποβολές που προέκυψαν σε

λοιμώξη από SARS, ενώ ήταν περισσότερα τα περιστατικά πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας και καισαρικής τομής σε γυναίκες θετικές στον COVID-19 συγκριτικά με τη λοιμώξη από SARS και MERS<sup>(126)</sup>.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση εκτιμήθηκε ότι ο COVID-19 σχετίζεται με τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού 17%.<sup>(144)</sup> Οι περισσότεροι από τους πρόωρους τοκετούς ήταν ιατρογενείς (94%). Στη μελέτη UKOSS, 58% των γυναικών γέννησε κατά τη διάρκεια της συλλογής των πληροφοριών, ο μέσος όρος ηλικίας κύησης ήταν 38 εβδομάδες (IQR 36–39 εβδομάδες). Από τις γυναίκες που γέννησαν: 27% είχαν ιατρογενή πρόωρο τοκετό: εκ των οποίων 47% λόγω μητρικής δυσφορίας και 15% λόγω εμβρυϊκής δυσφορίας.<sup>(126)</sup>

Σε μία μελέτη που συνέκρινε τα περιστατικά των εμβρυϊκών θανάτων σε ένα νοσοκομείο στο Λονδίνο κατά την περίοδο προ της πανδημίας (1 Οκτωβρίου 2019 – 31 Ιανουαρίου 2020) και κατά την πανδημία (1 Φεβρουαρίου 2020 – 14 Ιουνίου 2020), φάνηκε αύξηση του ποσοστού κατά την περίοδο της πανδημίας ( $n = 16$ , 9.31 στις 1000 γεννήσεις), συγκριτικά με τα ποσοστά πριν αυτήν ( $n = 4$ , 2.38 στις 1000 γεννήσεις,  $P = 0.01$ ). Καμία από τις γυναίκες δεν είχε συμπτώματα που να υποδήλωναν λοίμωξη από τον SARS-CoV-2<sup>(139)</sup>. Απαιτείται περισσότερη έρευνα προκειμένου να προσδιοριστεί εάν τα ποσοστά ενδομήτριων θανάτων αυξήθηκαν παγκοσμίως.

Είναι γνωστό ότι η μόλυνση του μητρικού τμήματος του πλακούντα προάγει οξεία ή χρόνια πλακουντιακή ανεπάρκεια, η οποία έχει ως επακόλουθο την αποβολή του κυήματος ή τον περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης, γεγονός που παρατηρήθηκε στο 40% των μητρικών λοιμώξεων από τον MERS - Middle East respiratory syndrome coronavirus και τον SARS-CoV - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus<sup>(115, 127)</sup>. Υπάρχουν προς το παρόν περιορισμένα δεδομένα και δεν αποδεικνύεται η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αποβολής ή παλίνδρομης κύησης που να σχετίζεται με τον COVID-19<sup>(67)</sup>.

Απαιτούνται επομένως επιπρόσθετες μελέτες σε εγκύους με COVID-19, ώστε να ανιχνευτεί η πιθανότητα πρόκλησης παρόμοιων με τους MERS και SARS-CoV καταστάσεων από τον SARS-COV-2<sup>(7)</sup>.

#### 5.7.1. Κύηση 1<sup>ου</sup> τριμήνου και SARS-CoV-2

Η έκβαση της κύησης ποικίλει ανάλογα με το τρίμηνο προσβολής από τον SARS-CoV-2. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να εξετάζουν το pregnancy

outcome μετά τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Έχουν γίνει ωστόσο κάποιες αναφορές αυτόματων αποβολών 1<sup>ου</sup> τριμήνου σε γυναίκες θετικές στον SARS-CoV-2.

Μεταξύ των 7 γυναικών που νόσησαν κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου, στην Κίνα, καταγράφηκαν 4 αυτόματες αποβολές<sup>(87)</sup>.

Περιγράφησαν ακόμη 2 περιστατικά αποβολής 1<sup>ου</sup> τριμήνου σε γυναίκες με COVID-19 στο Γενικό Νοσοκομείο Sarawak στη βόρεια Sarawak, της Μαλαισίας. Το πρώτο περιστατικό αφορά μία 34 ετών, πεμπτοτόκο, Μαλαισιανή γυναίκα, η οποία διεγνώσθη με COVID-19 (θετικό RT-PCR test σε ρινοφαρυγγικό και στοματοφαρυγγικό επίχρισμα), ενώ βρισκόταν στην 10<sup>η</sup> εβδομάδα αμηνόρροιας. Αρχικά, εμφάνισε ασυντόνιστες κράμπες στο υπογάστριο, και κολπική αιμόρροια την 7<sup>η</sup> εβδομάδα και 1/7 ημέρα αμηνόρροιας. Τρεις ημέρες αργότερα, ξεκίνησε παραγωγικός βήχας και άλγος στην κατάποση, τα οποία υφέθηκαν μετά από χρονικό διάστημα δύο ημερών. Δεν είχε πυρετό, δύσπνοια, μυαλγίες, αρθραλγίες, ανοσμία, αγευσία ή άλλο σύμπτωμα από το γαστρεντερικό. Το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα λήφθηκε στα πλαίσια ιχνηλάτησης θετικού κρούσματος στο χώρο εργασίας της ασθενούς. Το γρήγορο test αντισωμάτων ήταν αρνητικό τόσο για τα IgM αντισώματα του SARS-COV-2 όσο και για τα IgG αντισώματα. Της χορηγήθηκε υδροξυχλωροκίνη για 5 ημέρες. Αντιμετωπίστηκε συντηρητικά και απέβαλε τα προϊόντα σύλληψης 27 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων<sup>(30)</sup>.

Το δεύτερο περιστατικό αφορά μία 38 ετών, Κινέζα, πρωτοτόκο, η οποία βρισκόταν στη 12<sup>η</sup> εβδομάδα αμηνόρροιας όταν διεγνώσθη με λοίμωξη COVID-19. Μία εβδομάδα πριν τη διάγνωση του COVID-19, εμφάνισε περιστασιακά σταγονοειδή κολπική αιμόρροια. Δεν είχε κανένα σύμπτωμα, και το test πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της πολιτικής ιδιωτικού ιατρικού κέντρου πριν την είσοδο στις εγκαταστάσεις του. Το γρήγορο test αντισωμάτων για τον SARS-COV-2, ήταν θετικό για τα IgG και αρνητικό για τα IgM αντισώματα. Ελήφθη ρινοφαρυγγικό και στοματοφαρυγγικό επίχρισμα για έλεγχο, τα οποία ήταν θετικά για τον SARS-CoV-2. Παραπέμφθηκε σε ιατρικό κέντρο για νοσηλεία και παρακολούθηση. Δεν της χορηγήθηκε κάποια θεραπεία, καθώς παρέμεινε ασυμπτωματική. Υπεβλήθη σε χειρουργική εκκένωση της μήτρας από τα υπολείμματα κύησης. Ωστόσο, δεν υπήρξαν αποδείξεις για την αιτία της αποβολής, καθώς δεν αποκλείστηκε η πιθανότητα χρωμοσωμικής βλάβης, η οποία δε σχετίζεται με τη λοίμωξη από COVID-19<sup>(30)</sup>.



Και στα δύο τελευταία περιστατικά, η διάγνωση της λοίμωξης από COVID-19 προηγήθηκε της διάγνωσης της αποβολής με υπερηχογραφικά ευρήματα. Ωστόσο, η αιτία της παλίνδρομης κύησης παραμένει άγνωστη, χωρίς όμως να αποκλείεται πιθανή συσχέτιση με τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Τα μεμονωμένα αυτά περιστατικά δεν μπορούν να αποδείξουν κάθετη μετάδοση της λοίμωξης κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης<sup>(30)</sup>. Ωστόσο, σε περίπτωση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας της μητέρας θετικής στον COVID-19 και εμφάνιση υποξαιμίας, είναι πιθανό να επηρεαστεί η αιμάτωση του πλακούντα, με αποτέλεσμα να προκληθεί αποβολή του κυήματος<sup>(4)</sup>.

Χρειάζονται επομένως, κλινικές μελέτες με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση και η συσχέτιση της λοίμωξης με τον SARS-CoV-2 στην έκβαση της κύησης, σε σχέση με το τρίμηνο προσβολής από τη νόσο<sup>(30)</sup>.

#### 5.7.2. Κύηση 2<sup>ου</sup> τριμήνου και SARS-CoV-2

Στο Hong Kong, στην Κίνα, έγινε αναφορά πρόωρου τοκετού σε 4 από τις 5 γυναίκες με COVID-19 και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, που διένυαν την 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης<sup>(87)</sup>. Ακόμη, περιγράφηκε στη Lausanne, της Ελβετίας, μία περίπτωση αποβολής κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης, σε 28 ετών, παχύσαρκη, πρωτοτόκο γυναίκα με COVID-19, και φαίνεται να σχετίζεται με μόλυνση του πλακούντα με τον SARS-CoV-2, σύμφωνα με τα ιολογικά ευρήματα πάνω στον πλακούντα. Η επιμόλυνση κατά τη διαδικασία του τοκετού ή της δειγματοληψίας είναι μάλλον απίθανη, καθώς τα δείγματα που πάρθηκαν από τους πέριξ ιστούς ήταν αρνητικά για τον SARS-CoV-2. Δεν ανιχνεύθηκε άλλη αιτία θανάτου του εμβρύου. Η έγκυος παρουσιάστηκε στα επείγοντα, τη 19<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, με πυρετό (39.2 °C), μυαλγία, κόπωση, άλγος στην κατάποση, διάρροια και ξηρό βήχα από διημέρου. Μετά από εξέταση του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος, βρέθηκε θετική στον SARS-CoV-2. Της συνέστησαν λήψη από του στόματος ακεταμινοφαίνης και επέστρεψε στο σπίτι της. Δύο ημέρες αργότερα, επανήλθε με σοβαρές συστολές, πυρετό και καμία βελτίωση των συμπτωμάτων της. Η κλινική εξέταση δεν εμφάνισε σημεία πνευμονίας. Ο τράχηλος ήταν σε διαστολή 5 cm. Εμβρυϊκές κινήσεις ήταν ορατές, το έμβρυο είχε ταχυκαρδία (180/min), η ανάπτυξή του, η μορφολογία του και το αμνιακό υγρό ήταν φυσιολογικά υπερηχογραφικά. Χορηγήθηκε προφυλακτικά αμοξυκιλλίνη – κλαβουλανικό και έγινε τοπική αναισθησία. Η ασθενής φορούσε μάσκα καθ' όλη τη διαδικασία του τοκετού. Το αμνιακό υγρό και οι κοιλικές εκκρίσεις ήταν αρνητικές για τον SARS-CoV-2 και για άλλη βακτηριακή λοίμωξη.

Γεννήθηκε νεκρό έμβρυο κοιλικά, μετά από 10 ώρες τοκετού. Ελήφθησαν δείγματα από το φάρυγγα, το στόμα, το μηκόνιο και το αίμα του εμβρύου, τα οποία ήτα όλα αρνητικά για τον SARS-CoV-2 και για άλλη βακτηριακή λοίμωξη. Η ιατροδικαστική εξέταση του εμβρύου δεν έδειξε καμία ανωμαλία και οι πνεύμονες, το ήπαρ και ο θύμος αδένας ήταν αρνητικά για τον SARS-CoV-2. Μετά από λίγα λεπτά από την έξοδο του πλακούντα, ελήφθησαν δείγματα (κοντά στον ομφάλιο λώρο και περιφερικά) για καλλιέργεια και ιστολογικό έλεγχο. Όλα ήταν αρνητικά για βακτηριακή λοίμωξη, αλλά θετικά για τον SARS-CoV-2. Στις 24 ώρες, ο πλακούντας παρέμενε θετικός για τον SARS-CoV-2. Στις 48 ώρες, το μητρικό αίμα, τα ούρα και το κοιλικό υγρό ήταν όλα αρνητικά για τον SARS-CoV-2, ενώ το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα παρέμενε θετικό. Η ιστολογική εξέταση του πλακούντα έδειξε μικτές φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούμενες από ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα στον υποχοριονικό χώρο και μη ειδικές αυξημένες εναποθέσεις ινώδους εντός των λαχνών. Επίσης, περιγράφηκε αγγειίτιδα-φλεγμονή του ομφάλιου λώρου (inflammation of the umbilical cord connective tissue suggesting fetal inflammatory response). Δεν υπήρχε καμία απόδειξη κάθετης μετάδοσης του ιού, η απουσία ωστόσο του ιού δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένου του σταδίου της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του μικρού χρονικού διαστήματος κατά το οποίο νόσησε η γυναίκα<sup>(7)</sup>.

### 5. 7. 3. Κύηση 3<sup>ου</sup> τριμήνου και SARS-CoV-2

Μέχρι τις 5 Απριλίου 2020, διεξήχθησαν 19 μελέτες περιπτώσεων και έγιναν 2 μελέτες «ασθενών – μαρτύρων» σε COVID-19 θετικές εγκύους και/ή των νεογνών τους. Εκτός από τις 4, οι υπόλοιπες συνέβησαν στην Κίνα. Το Ηνωμένο Βασίλειο, η Κορέα, το Ισραήλ και η Ονδούρα δημοσίευσαν από ένα περιστατικό. Στο σύνολό τους αυτές οι αναφορές περιλαμβάνουν την κλινική πορεία 162 COVID-19 θετικών εγκύων γυναικών και των 184 νεογνών τους. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών προσήλθαν κατά τον τοκετό ή σε τελειόμηνη κύηση, 12 περιστατικά βρίσκονταν σε ηλικία κύησης μικρότερη από 36 εβδομάδες. Καμία μελέτη δεν εξέτασε εγκύους θετικές στον COVID-19 σε πιο πρώιμα στάδια της κύησης. Τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν ενώ η μητέρα είχε ενεργό λοίμωξη από COVID-19, είχαν πολύ καλή κλινική πορεία. Τα περισσότερα είχαν φυσιολογικό βάρος γέννησης και Apgar scores. Αν και τα περισσότερα γεννήθηκαν με εκλεκτική καισαρική τομή με σκοπό τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης της νόσου, αναφέρθηκαν 18 περιστατικά εμβρυϊκής δυσφορίας. Από τα 184 νεογνά, ένα είχε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, 13 γεννήθηκαν πρόωρα, 12 ήταν μικρά για την

ηλικία κύησης και 1 ήταν μεγάλο για την ηλικία κύησης. Επίσης υπήρξε ένας ενδομήτριος θάνατος και ένας νεογνικός.

Παρατηρήθηκαν επίσης, γαστρεντερικές επιπλοκές σε 2 βρέφη, συμπεριλαμβανομένης μιας διάτρησης του λεπτού εντέρου σε ένα νεογνό που γεννήθηκε την 26<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας με διάτρηση σε ένα νεογνό που γεννήθηκε την 28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Το αν αυτές οι γαστρεντερικές επιπλοκές σχετίζονται με επιπλοκές από το SARS ή τη θεραπεία του ή αν ήταν απότοκες του πρόωρου τοκετού παραμένει άγνωστο <sup>(139)</sup>. Τα δύο βρέφη που γεννήθηκαν μετά την ανάρρωση των μητέρων τους από το SARS είχαν περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά, ακτινολογικά ή εργαστηριακά στοιχεία για μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο, παρά τις εργαστηριακές δοκιμές διαφορετικών δειγμάτων <sup>(87)</sup>.

Ακόμη περιγράφηκαν οι περιπτώσεις τριών γυναικών, οι οποίες γέννησαν με καισαρική τομή, λόγω σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας από τον SARS-CoV-2, στις 26, 28 και 32 εβδομάδες κύησης αντίστοιχα. Όλα τα νεογνά είχαν βάρος γέννησης συμβατό με την ηλικία κύησης. Δύο από αυτά παρουσίασαν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (το νεογνό της 26<sup>ης</sup> εβδομάδας και της 28<sup>ης</sup> εβδομάδας), το ένα εκ των οποίων ανέπτυξε αργότερα βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Παραμένει άγνωστο εάν ευθύνεται η προωρότητα ή ο SARS-CoV-2 για την κλινική τους κατάσταση.

## 5. 8. Κάθετη μετάδοση

Δεδομένων των υψηλών πιθανοτήτων τερατογένεσης που σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο ιός Zika, έγκειται το ερώτημα της κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2. Μελέτες έχουν δείξει ότι η νόσος COVID-19 εμφανίζεται με μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και αύξηση ορισμένων κυτταροκινών. Παρόμοια ανοσιακή απόκριση έχει παρατηρηθεί στην κύηση. Επιπλέον, ο πλακούντας διαθέτει υποδοχείς του MEA2 στις λάχνες της κυτταροτροφοβλάστης (villous cytotrophoblast) και τη συγκυτιοτροφοβλάστη, ενώ ο κορονοϊός SARS-CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα-ξενιστές μέσω των υποδοχέων MEA2 <sup>(34)</sup>. Αν και δεν υπάρχει αναφορά περιστατικών κάθετης μετάδοσης παρόμοιων αναπνευστικών ιών όπως ο SARS και ο MERS, δεν αποκλείεται η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2.

Η κάθετη μετάδοση διάφορων μικροοργανισμών από μία προσβεβλημένη μητέρα στο έμβρυο μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για την κύηση. Κατά την προγεννητική περίοδο, η μετάδοση εμφανίζει διαφορετικές επιπτώσεις στο έμβρυο ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης κατά το οποίο βρισκόταν τον καιρό της προσβολής. Επιπλέον, η

διαπλακουντιακή μετάδοση των παθογόνων επηρεάζεται από την πρόοδο της ηλικίας της κύησης, με αποτέλεσμα η σοβαρότητα της εμβρυϊκής προσβολής να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης: εμβρυοπάθεια στο πρώτο τρίμηνο, εμβρυϊκή λοίμωξη στο δεύτερο τρίμηνο και ανοσοαπόκριση και συμπτώματα στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

Σε μία μελέτη στην Κίνα, που αφορούσε 38 εγκύους θετικές στον COVID-19 δεν υπήρξε κάθετη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο νεογνό. Επίσης, σε σποραδικά περιστατικά 9 εγκύων γυναικών θετικών στον COVID-19, οι οποίες γέννησαν με καισαρική τομή, δεν ανευρέθη ιικό RNA στο αμνιακό υγρό, στο αίμα ομφαλίου λώρου ή στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, υπήρξε πρόσφατη αναφορά στο JAMA στην οποία φαίνεται πιθανή η κάθετη μετάδοση του ιού SARS-CoV-2. Αυτό το περιστατικό αφορά τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού με καισαρική τομή από γυναίκα 29 ετών θετική στον SARS-CoV-2 (επιβεβαιωμένη λοίμωξη με RT-PCR). Το νεογνό τοποθετήθηκε άμεσα σε απομόνωση και πραγματοποιήθηκε αιμοληψία δύο ώρες μετά τη γέννηση. Τα αποτελέσματα της εξέτασης έδειξαν αυξημένα επίπεδα SARS-CoV-2 IgG αντισωμάτων. Αν και τα IgG αντισώματα διαπερνούν τον πλακουντιαίο φραγμό, το νεογνό είχε και θετικά SARS-CoV-2 IgM αντισώματα, γεγονός που δεν μπορεί να εξηγηθεί με μεταφορά από τη μητέρα κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Επίσης, τα IgM αντισώματα θετικοποιούνται 3-7 ημέρες μετά τη λοίμωξη. Στο νεογνό ελήφθησαν 5 RT-PCR tests τα οποία ήταν όλα αρνητικά για τον SARS-CoV-2. Η ανοσιακή απάντηση του νεογνού θέτει την υπόνοια ενδομήτριας έκθεσης αυτού στον SARS-CoV-2. Σε μία μελέτη περίπτωσης σε 6 νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες θετικές στον COVID-19, 2 από αυτά είχαν θετικά αντισώματα IgM. Ωστόσο, όλα τα test από τα στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα και τα δείγματα αίματος των νεογνών ήταν αρνητικά στον ιό.

Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο έμβryo είναι πιθανός, δεδομένου της έκφρασης του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 στον πλακούντα και τη μήτρα<sup>(130)</sup>, ωστόσο, οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, καθώς τα περισσότερα νεογνά που γεννήθηκαν από θετικές μητέρες ήταν αρνητικά στον COVID-19<sup>(125, 133 123)</sup>.

Υπάρχουν όμως μελέτες που αναφέρουν κάθετη μετάδοση του ιού SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο νεογνό<sup>(122, 123)</sup>, αλλά απαιτείται μεγαλύτερη έρευνα για τη διεξαγωγή ασφαλούς και έγκυρου συμπεράσματος, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή έκθεση του νεογνού στον SARS-CoV-2 μετά τον τοκετό. Επομένως, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα που να αποδεικνύουν την κάθετη μετάδοση SARS-CoV-2.

Όσον αφορά τη μετάδοση της νόσου στα νεογνά από θετικές μητέρες, σε μία μελέτη στη Wuhan, 33 νεογνά γεννήθηκαν από COVID-19 θετικές μητέρες στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, 4 νεογνά παρουσίασαν δύσπνοια, χωρίς ωστόσο να υπάρχει θετικό νεογνό στον COVID-19 <sup>(38)</sup>. Επίσης, σε μελέτες με μικρότερο αριθμό ατόμων, παρατηρήθηκαν χαμηλό βάρος γέννησης (< 2,500 g) και πρόωρος τοκετός <sup>(124, 132)</sup>. Σε δύο μελέτες στην Κίνα και το Ιράν, αναφέρθηκαν 2 θάνατοι νεογνών στα 19 περιστατικά που μελετήθηκαν <sup>(122, 131)</sup>.

.Συνολικά, φαίνεται ότι τα νεογνά που γεννιούνται από COVID-19 θετικές μητέρες δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικών επιπλοκών, συγκριτικά με τα νεογνά υγιών μητέρων, ενώ ορισμένες αναφορές που έγιναν σε επιπλοκές νεογνών, θα μπορούσαν να αποδοθούν σε επιπλοκές της κύησης ανεξάρτητες από το COVID-19.

Απαιτούνται περισσότερες μελέτες και έρευνα για τη διαπίστωση ή μη της κάθετης μετάδοσης του ιού SARS-COV-2 από τη μητέρα στο έμβρυο <sup>(128)</sup>. Οι περιορισμοί αφορούν το γεγονός ότι πρόκειται για μεμονωμένα περιστατικά και ότι άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν αποβολή, όπως ο αυτόματος πρόωρος τοκετός, η ανεπάρκεια του τραχήλου ή συστηματική ή τοπική βακτηριακή λοίμωξη, δεν αποκλείονται <sup>(7)</sup>.

### 5.9. Επίδραση του COVID-19 στο έμβρυο

Είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι, παρά τα 31 εκατομμύρια επιβεβαιωμένων περιστατικών COVID-19, δεν έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση στην επίπτωση συγγενών ανωμαλιών. Στη μελέτη που διεξάγεται στο Πανεπιστήμιο του Μπέρμιγχαμ (PregCOV-19 Living Systematic Review), δεν υπήρχαν στοιχεία αυξημένων ενδομήτριων θανάτων ή νεογνικών θανάτων στις γυναίκες με COVID-19, αν και δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να αποδείξουν την πιθανότητα αυτόματων αποβολών.<sup>(144)</sup> Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να ενοχοποιούν τον COVID-19 για υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη, ωστόσο υπάρχει ενδεχομένως πιθανότητα να συμβαίνει όντως, καθώς στα δύο τρίτα των κυήσεων με SARS, παρατηρείται υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη <sup>(142, 143, 146)</sup>.

Καθώς δεν υπάρχει απόδειξη για ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου με COVID-19, ως εκ τούτου θεωρείται προς το παρόν απίθανο να υπάρξουν συγγενείς επιδράσεις του ιού στην ανάπτυξη του εμβρύου. Υπάρχουν μελέτες περιπτώσεων πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με COVID-19, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο αν ο πρόωρος τοκετός ήταν πάντοτε ιατρογενής ή σε μερικές περιπτώσεις ήταν αυτόματος. Ο ιατρογενής τοκετός είχε κυρίως ενδείξεις από τη μητέρα σχετιζόμενες με τη λοίμωξη από τον ιό, αν και υπάρχει απόδειξη πρώιμης

πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων και εμβρυικής δυσχέρειας, σε τουλάχιστον μία περίπτωση. Έγιναν επίσης αναφορές για δυσμενή έκβαση σε νεογνά θετικών μητέρων, ωστόσο δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν λόγω της λοίμωξης από τον COVID-19.

Με βάση τα αποτελέσματα της ανάστροφης αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR) για την απομόνωση του SARS-CoV-2, πρόσφατες αναφορές από την Κίνα, δείχνουν ότι η κάθετη μετάδοση είναι μάλλον απίθανη. Ωστόσο, η καθιέρωση ορολογικού ελέγχου του ομφαλίου και του νεογνικού αίματος για την παρουσία του SARS-CoV-2 προκάλεσε ανησυχίες.

Το γονιδίωμα των ιών που ανήκουν στην οικογένεια των κορονοϊών αποτελείται από μονόκλωνες αλυσίδες RNA. Οι ακόλουθοι τρεις τύποι ανθρώπινων κορονοϊών προκαλούν οξεία και σοβαρή νόσο στη μητέρα: ο ιός Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) προκαλεί Middle East respiratory syndrome (MERS), ο SARS-CoV προκαλεί οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) και ο SARS-CoV-2 προκαλεί COVID-19. Οι αλυσίδες του SARS-CoV-2 παρουσιάζουν 50% και 79% ομόλογη αλληλουχία με τους SARS-CoV και MERS-CoV, αντίστοιχα.

Ένα μείζων θέμα κάθε μελέτης που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής αφορά τη σχετική ανακρίβεια των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων για τον ιό. Η ευαισθησία του RT-PCR test είναι περίπου 63%, 93%, και 29% από ρινοφαρυγγικό δείγμα, από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και από τα κόπρανα ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η δειγματοληψία από πολλαπλές περιοχές ενδεχομένως να βελτιώνει τα ποσοστά ανίχνευσης και έτσι να μειώνονται οι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα <sup>(67)</sup>.

Τα αντισώματα IgG εμφανίζονται 2 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2. Το έμβryo αποκτά την ικανότητα να παράγει ανοσοσφαιρίνες νωρίς στην κύηση. Η μητρική IgG μεταφέρεται ελεύθερα διαμέσου του πλακούντα, επομένως το έμβryo αποκτά μια πληθώρα μητρικών IgG αντισωμάτων. Σε αντίθεση με τα IgG αντισώματα, τα μητρικά IgM αντισώματα δε διαπερνούν τον πλακούντα. Επομένως, η παρουσία IgM αντισωμάτων στο εμβρυϊκό αίμα ή στο αίμα του ομφαλίου, υποδεικνύει εμβρυϊκή ανοσιακή απόκριση.

Σε δύο περιγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν στην Κίνα φάνηκε ότι τα IgM αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 παρουσιάζουν 70.2% με 88.2% ευαισθησία και

96.2% με 99% ειδικότητα. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά των αντισωμάτων IgM έναντι του SARS-CoV-2 χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση<sup>(67)</sup>.

Είναι γνωστό, ότι ο ιός μεταδίδεται αερογενώς, με τα σταγονίδια του αναπνευστικού συστήματος. Ιαμμία βρέθηκε σε ποσοστό 1% των ασθενών με συμπτώματα του COVID-19 και λόγω του χαμηλού αυτού ποσοστού και της παροδικότητας που εμφανίζει, υποστηρίζεται ότι είναι μάλλον απίθανο να διαπερνά ο ιός τον πλακούντα. Μέχρι στιγμής έχουν μελετηθεί μερικά δείγματα πλακούντα<sup>(125)</sup>, και τα αποτελέσματα των RT-PCR test δεν έδειξαν παρουσία του ιού SARS-CoV-2. Η ιστολογική εξέταση από 3 πλακούντες δεν έδειξε κανένα στοιχείο μόλυνσης του οργάνου από τον ιό, ούτε στοιχεία χοριοαμνιονίτιδας. Και στους 3 πλακούντες βρέθηκαν αγγειακές βλάβες, όπως εναποθέσεις ινώδους εντός αυτών και περίξ καθώς και έμφρακτα που όμως είναι πιθανό να σχετίζονται με μητρική συννοσηρότητα – προεκλαμψία<sup>(67)</sup>.

#### 5.10. SARS-CoV-2: περιγεννητικά αποτελέσματα και γαλουχία

Όπως και ο SARS-CoV, ο νέος SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (MEA2) ως κυτταρικό υποδοχέα<sup>(87)</sup>. Η έκφραση του MEA2 στην τροφοβλάστη φαίνεται να είναι αρκετά χαμηλή από την 6<sup>η</sup> μέχρι και την 14<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης<sup>(67)</sup>. Ως εκ τούτου, η μετάδοση του ιού SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης φαίνεται να είναι μάλλον απίθανη<sup>(4)</sup>. Δεν υπάρχουν αξιολογικές μελέτες που να αναφέρουν τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε κύσεις στις οποίες οι μητέρες προσβλήθηκαν από SARS-CoV-2 στο δεύτερο τρίμηνο. Περιγράφεται όμως μία μελέτη που διεξήχθη στο Montpellier της Γαλλίας και περιλαμβάνει εγκύους οι οποίες μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Συμμετείχαν 71 γυναίκες και υπεβλήθησαν όλες σε καισαρική τομή. Οι 64 από τις 71 (90.1%) γέννησαν στο διάστημα από 1 με 25 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων από COVID-19. Η κάθετη μετάδοση της λοίμωξης εκτιμήθηκε με βάση τα αποτελέσματα των RT-PCR test σε 10 δείγματα αμνιακού υγρού και σε 5 πλακούντες, και ήταν όλα αρνητικά για τον SARS-CoV-2. Τα αποτελέσματα από την εξέταση δειγμάτων μητρικού ορού και κοιλικών υγρών τριών ασθενών με συμπτώματα του COVID-19 ήταν επίσης αρνητικά για τον SARS-CoV-2<sup>(4)</sup>. Ακόμη, δεν ανιχνεύθηκε η παρουσία του ιού SARS-CoV-2 στο μητρικό γάλα 10 ασθενών<sup>(4)</sup>. Παραμένει άγνωστο εάν ο COVID-19 μπορεί να μεταδοθεί μέσω του θηλασμού. Οι Chen et al., αναφέρουν ότι σε έλεγχο μητρικού γάλακτος με RT-PCR test για τον SARS-CoV-2 σε 6 μητέρες, όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά. Μέχρι αποδείξεως του εναντίου, οι γυναίκες που επιθυμούν να θηλάσουν

και η κλινική τους κατάσταση το επιτρέπει, προτρέπονται να το κάνουν, από τη στιγμή που δε θεωρούνται ότι εν δυνάμει μπορούν να μεταδώσουν τον ιό στο νεογνό.

Επιπλέον, σε 12 περιστατικά, τα αποτελέσματα των RT-PCR test από αίμα ομφαλίου, ήταν όλα αρνητικά για τον ιό SARS-CoV-2 <sup>(4)</sup>. Ένα νεογνό που γεννήθηκε με καισαρική τομή από θετική στον SARS-CoV-2 μητέρα, δεν ήρθε σε επαφή με τη μητέρα του μετά το χειρουργείο, ωστόσο, είχε θετικό αποτέλεσμα RT-PCR test στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος, 36 ώρες μετά τη γέννα. Δεν μπορεί όμως, να αποκλειστεί ιατρογενής μετάδοση του ιού στο νεογνό <sup>(4)</sup>.

Σε μία μελέτη 33 νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με συμπτώματα του COVID-19, 3 νεογνά (9%) εμφάνισαν συμπτώματα και είχαν θετικά RT-PCR test για τον SARS-CoV-2 σε δείγματα που ελήφθησαν από τον πρωκτό και το ρινοφάρυγγα. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν τη δεύτερη ημέρα της ζωής σε 2 από τα 3 νεογνά που γεννήθηκαν στις 40 εβδομάδες και 4 ημέρες (40 4/7) περιλάμβαναν λήθαργο, πυρετό και έμμετο, ενώ η ακτινογραφία θώρακος ήταν ενδεικτική πνευμονίας. Το τρίτο νεογνό το οποίο έχρηζε ανάνηψης, γεννήθηκε στις 31 εβδομάδες και 4 ημέρες κύησης (31 4/7) και εμφάνισε βακτηριακή σηψαιμία. Τα συμπτώματα ήταν συμβατά με τη σήψη και όχι με τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 <sup>(38)</sup>. Ωστόσο, τα προηγούμενα δύο περιστατικά με πρόιμη έναρξη ήπιων συμπτωμάτων του COVID-19 και θετική RT-PCR τις ημέρες 2 και 4 από τη γέννηση, αποτελούν σημαντική αναφορά υπέρ της κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2. Την 6<sup>η</sup> ημέρα επαναλήφθηκαν τα RT-PCR test και ήταν όλα αρνητικά για το νέο κορονοϊό. Το αποτέλεσμα είναι μη αναμενόμενο για ενδομήτρια λοίμωξη από οποιοδήποτε παθογόνο. Ένα από τα νεογνά εμφάνισε αυξημένα επίπεδα IgM και IgG αντισωμάτων δύο ώρες μετά τη γέννηση. Τα δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος ήταν αρνητικά σε 5 περιπτώσεις και τόσο τα επίπεδα των IgM όσο και των IgG αντισωμάτων μειώθηκαν την 14<sup>η</sup> ημέρα της ζωής <sup>(128)</sup>.

Επίσης, περιγράφεται ακόμη ένα περιστατικό πιθανής κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 σε 2 από 6 νεογνά μητέρων θετικών στον ιό <sup>(128)</sup>. Η συνολική εικόνα μοιάζει με παθητική μεταφορά των μητρικών αντισωμάτων διαμέσου του πλακούντα, ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα IgM αντισώματα δε διαπερνούν τον πλακούντα και η παρουσία τους στο έμβryo και/ ή στο αίμα του ομφαλίου υποδεικνύει ενδομήτρια λοίμωξη. Είναι όμως γνωστό, ότι οι δοκιμασίες που ελέγχουν τα επίπεδα των IgM αντισωμάτων είναι επιρρεπείς σε ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ενώ παράλληλα μπορεί να συμβεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με μη ειδικά IgM αντισώματα ή να επηρεάζεται από την παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα <sup>(128)</sup>. Όλα τα νεογνά που



νόσησαν, γεννήθηκαν τη 2<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων των μητέρων τους. Επιπρόσθετα, τα νεογνά που γεννήθηκαν με κοιλικό τοκετό δεν παρουσίασαν εικόνα ύποπτη για πιθανή λοίμωξη από SARS-CoV-2. Αν και οι αριθμοί είναι μικροί, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή περιγεννητική λοίμωξη, ειδικά εφόσον δεν απομονώθηκε ο ιός από τις κοιλικές εκκρίσεις <sup>(4)</sup>.

Όσον αφορά τα νεογνά που γεννιούνται από COVID-19 θετικές μητέρες, η συνολική έκβαση φαίνεται να είναι αρκετά ικανοποιητική, καθώς πάνω από το 95% των νεογέννητων που συμπεριλήφθηκαν σε μία συστηματική έρευνα, ήταν σε καλή κλινική κατάσταση <sup>(144)</sup>. Στη μελέτη UKOSS, το 10% των τελειόμηνων νεογνών που γεννήθηκαν στο HB από COVID-19 θετικές γυναίκες, νοσηλεύτηκαν στη μονάδα νεογνών. Έξι (2.5% του συνόλου) νεογνά είχαν θετικό RT-PCR test για τον SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά τη γέννηση, εκ των οποίων τα τρία γεννήθηκαν με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας καισαρικής και το ένα χρειάστηκε νοσηλεία στη μονάδα νεογνών <sup>(139)</sup>.

Μία μεγάλη μελέτη στη Νέα Υόρκη αναφέρει καθησυχαστικά ευρήματα για την πορεία των νεογέννητων κατά τη διάρκεια της πανδημίας. <sup>(160)</sup> Από τις 1481 γεννήσεις, οι 116 (8%) μητέρες (γέννησαν 120 νεογνά) ήταν θετικές στον SARS-CoV-2. Όλα τα νεογνά ελέγχθηκαν για τον SARS-CoV-2 στις 24 ώρες της ζωής τους και κανένα δεν ήταν θετικό για τον ιό. Από τα 79 νεογνά στα οποία επαναλήφθηκε το RT-PCR test για τον SARS-CoV-2 την 5<sup>η</sup> – 7<sup>η</sup> ημέρα (66% follow-up rate), όλα ήταν αρνητικά. Στα 72 αυτά νεογνά επαναλήφθηκε το test στις 14 ημέρες και κανένα δεν ήταν θετικό στον SARS-CoV-2. Κανένα από τα νεογνά δεν είχε σημεία COVID-19 λοίμωξης.

Οι πρώτες αναφορές μαιευτικών και νεογνικών αποτελεσμάτων εγκύων γυναικών στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης με COVID-19, έδειξαν ότι η λοίμωξη SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου της κύησης, έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση νεογνών χωρίς κλινικά χαρακτηριστικά λοίμωξης και με αρνητικό ρινοφαρυγγικό έλεγχο <sup>(36)</sup>. Ωστόσο, περιγράφεται σταδιακά ένας αυξανόμενος αριθμός νεογνικών περιπτώσεων με πιθανή συγγενή ή ενδομήτρια νεογνική SARS-CoV-2 λοίμωξη. Μέχρι σήμερα, έχουν αναφερθεί 8 νεογνά με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 <sup>(38, 39, 2, 17, 25)</sup>. Αυτές οι αναφορές περιλαμβάνουν μια σειρά περιπτώσεων τριών βρεφών (2 νεογνά και ένα πρόωρο βρέφος) με πυρετό και πνευμονία και με θετικά ρινοφαρυγγικά και πρωκτικά SARS-CoV-2 RT-PCR την δεύτερη ημέρα της ζωής και ένα πρόωρο βρέφος με πυρετό και αρχικά αρνητικό SARS-CoV-2 PCR κατά τον τοκετό, αλλά θετικό στις 24 ώρες της ζωής και κατά τη δεύτερη εβδομάδα της ζωής, ένα πρόωρο βρέφος που ανέπτυξε αναπνευστική νόσο με

θετικό SARS-CoV-2 RT-PCR σε 16 και 48 ώρες ζωής, και ένα πρόωρο βρέφος με πιθανή συγγενή λοίμωξη με θετική SARS-CoV-2 PCR από ρινοφαρυγγικό, αίμα, κόπρανα και πλακούντα <sup>(38, 2, 17)</sup>. Πρόσφατα, έγιναν αναφορές για 2 ασυμπτωματικά νεογνά θετικά στον SARS-CoV-2, 24 ώρες μετά τη γέννηση, και τα οποία παρέμειναν θετικά 7 μέρες μετά <sup>(25)</sup>. Στην εμβρυϊκή πλευρά των πλακούντων των νεογνών αυτών ανιχνεύθηκε το mRNA της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 <sup>(16)</sup>.

Αναφέρθηκε περιστατικό συγγενούς λοίμωξης SARS-CoV-2 σε βρέφος που γεννήθηκε με κοιλιακό τοκετό στην 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, από μητέρα με COVID-19, και το οποίο παρουσίασε κυρίως γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Θεωρείται απίθανο η αναπνευστική δυσχέρεια που παρατηρήθηκε σε αυτό το βρέφος να οφείλεται στην πρόωρη ηλικία, καθώς μέχρι τη δεύτερη ημέρα της ζωής δεν είχε κανένα αναπνευστικό πρόβλημα. Αν και το βρέφος είχε αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε όπως έχει περιγραφεί σε ενήλικες με COVID-19. Η ιογενής ηπατίτιδα αποκλείστηκε λόγω της απουσίας αυξημένων τρανσαμινασών ήπατος. Στο συμπτωματικό πρόωρο νεογνό που γεννήθηκε την 34<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, βρέθηκε ο ιός SARS-CoV-2 τόσο στον ιστό του πλακούντα όσο και σε ρινοφαρυγγικό δείγμα, ενώ αποκλείστηκαν άλλες βακτηριακές ή ιογενείς νεογνικές λοιμώξεις. Αν και τα ευρήματα από την ιστολογική εξέταση του πλακούντα που περιλάμβαναν ιστοκυτταρική εσωτερική λαχνίτιδα (histiocytic intervillitis) και (chronic villitis) χρόνια λαχνίτιδα δεν είναι ειδικά για τον SARS-CoV-2, η παρουσία σε κυτταροπλασματική χρώση, των νουκλεοκασιδικών πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 με μεθόδους ανίχνευσης των ικών σωματίων και μέσω ανοσοϊστοχημικών τεχνικών στα κύτταρα της συγκυτιοτραφοβλάστης, υποστηρίζουν τη θεωρία της κάθετης μετάδοσης του ιού.

Απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να συνταχθούν οι καταλληλότερες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 από θετικές εγκύους στα έμβρυα <sup>(4)</sup>.

Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη κλινική υποψία άλλων πιθανών μονοπατιών που σχετίζονται με την περιγεννητική νοσηρότητα λόγω του COVID-19. Παρατεταμένη και σοβαρή εμβρυϊκή υποξία μπορεί να συμβεί σε κύσεις στις οποίες επικράτησαν υποξαιμικές συνθήκες, που απαιτήσαν τη χρήση παρατεταμένης ανάνηψης και μηχανικού αερισμού. Χρειάζονται όμως, περισσότερες μελέτες προκειμένου να εξακριβωθούν οι επιπτώσεις της λοίμωξης του COVID-19 στην κύηση, καθώς απαιτούνται 6 με 8 εβδομάδες μέχρι να αναπτυχθεί ισχαιμική – υποξική οργανική βλάβη <sup>(4)</sup>.

### 5.11. Συσχέτιση νεογνικής λοίμωξης με μητρική λοίμωξη

Προτάθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης για τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 στις εγκύους, τα έμβρυα και τα νεογνά, από τους Shah et al. <sup>(27)</sup>. Αυτή η ταξινόμηση περιλαμβάνει τη διεξαγωγή test PCR από δείγμα του πλακούντα και ρινοφαρυγγικό δείγμα του νεογνού με τη γέννηση, ως πιθανή απόδειξη συγγενούς λοίμωξης από τον SARS-CoV-2. Δεν περιλαμβάνει μεθόδους ανίχνευσης των ιικών σωματιδίων (ultrastructural demonstration of coronavirus particles), ούτε ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του SARS-CoV-2 στον πλακούντα. Ωστόσο, το νεογνό που περιγράφηκε από το νοσοκομείο της Lausanne, εμφάνισε συγγενή λοίμωξη του ιού, δεδομένων των ανοσοϊστοχημικών και δομικών αποδείξεων λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 στα εμβρυϊκά κύτταρα του πλακούντα. Επομένως θεωρείται χρήσιμο να προστεθούν και αυτά ως κριτήρια ταξινόμησης για την επιβεβαίωση της ενδομήτριας μετάδοσης του SARS-CoV-2 <sup>(16)</sup>.

Συνολικά, η ενδομήτρια μετάδοση του SARS-CoV-2 φαίνεται να αποτελεί ένα σπάνιο γεγονός. Στο βρέφος της Lausanne, η μετάδοση θα μπορούσε να είχε συμβεί είτε λόγω ανερχόμενης λοίμωξης με πρόωρη ρήξη μεμβρανών και πρωτογενούς εμπλοκής της μητρικής γαστρεντερικής οδού, είτε με αιματογενή εξάπλωση εάν η μητέρα παρουσίαζε ιαμία κατά την αρχική μολυσματική περίοδο της. Απαιτούνται ωστόσο, περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό των κινδύνων μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2 από θετικές στον ιό μητέρες στο νεογνό, μετά από κοιλιακό τοκετό <sup>(16)</sup>.

Απαιτούνται επειγόντως επιπρόσθετες μελέτες σχετικά με τους μηχανισμούς και τους παράγοντες κινδύνου της ενδομήτριας μετάδοσης του SARS-CoV-2, καθώς και τις επιπτώσεις της συγγενούς λοίμωξης. Συγκεκριμένα, πρέπει να διερευνηθεί η ευαισθησία στην ενδομήτρια μετάδοση κατά την ηλικία της κύησης και η σχέση με τη μητρική ενεργό νόσο. Η βελτίωση της πρόσβασης σε μοριακό έλεγχο του αμνιακού υγρού και του μητρικού γάλακτος, ο έλεγχος αντισωμάτων αίματος ομφάλιου λώρου και η καθιέρωση ελέγχου των βιολογικών αποβλήτων για αναπνευστικά και μη αναπνευστικά δείγματα από εκτεθειμένα βρέφη, θα επιτρέψουν στους ερευνητές να περιγράψουν περαιτέρω την επιδημιολογία της συγγενούς και νεογνικής νόσου <sup>(16)</sup>.

### 5.12. Διάγνωση του COVID-19 στην κύηση

Η διαδικασία διάγνωσης του COVID-19 αλλάζει συνεχώς. Αν ο διαγνωστικός έλεγχος συστήνεται, οι έγκυες θα πρέπει να ακολουθούν τις δοθείσες οδηγίες, οι οποίες δε θα πρέπει να προσαρμόζονται από το στάδιο της κύησης.

Μαιευτήρες και μαίες θα πρέπει να συνεννοούνται με τα κατά τόπους κέντρα λοιμώξεων ή ομάδες προστασία υγείας για περαιτέρω λεπτομέρειες για τη διενέργεια ελέγχου και την ειδοποίηση/ ενημέρωση επί θετικού αποτελέσματος του τεστ.

### 5.13. Συστάσεις για υπηρεσίες φροντίδας γυναικών με ύποπτο/επιβεβαιωμένο COVID-19

Η φροντίδα των εγκύων κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου πρέπει να περιλαμβάνει την ευαισθητοποίηση τους στα ίδια μέτρα αποφυγής λοίμωξης και ερευνητικής - διαγνωστικής καθοδήγησης όπως και στις μη-εγκύους.

Σε περίπτωση που υπάρχει ανάγκη εκτίμησης της κατάστασης της εγκύου και παρακολούθηση της κύησης, θα πρέπει:

- Να προτρέπεται η προσέλευση με ιδιωτικό μέσο μεταφοράς όποτε αυτό είναι εφικτό ή η κλήση του 166 για οδηγίες ανάλογα την περίπτωση και ενημέρωση της μονάδας υγείας που θα υποδεχτεί το περιστατικό, με σκοπό την τήρηση όλων των απαραίτητων μέτρων προφύλαξης.
- Αν είναι απαραίτητη η μεταφορά με ασθενοφόρο, θα πρέπει να ενημερώνεται ο υπάλληλος του τηλεφωνικού κέντρου ότι η γυναίκα είναι επί του παρόντος σε κατ' οίκον περιορισμό για πιθανό COVID-19.
- Είναι απαραίτητη η ενημέρωση του προσωπικού των μονάδων υγείας για την άφιξη του περιστατικού, πριν την είσοδό του στον ενδονοσοκομειακό χώρο, ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης.
- Το προσωπικό που παρέχει φροντίδα θα πρέπει να λάβει μέτρα προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού (personal protective equipment (PPE) precautions), μάσκα, προσωπίδα, ειδική στολή, γάντια.
- Η ασθενής θα πρέπει να προσέλθει με χειρουργική μάσκα προσώπου, την οποία δε θα αφαιρέσει μέχρις ότου βρεθεί απομονωμένη σε κατάλληλη κλίνη.
- Το περιστατικό θα πρέπει να υποδεχθεί στην είσοδο της μαιευτικής κλινικής, προσωπικό που θα φοράει τον ειδικό εξοπλισμό (PPE).
- Η ασθενής οδηγείται με συνοδεία, σε κλίνη απομόνωσης, κατάλληλη για την πλειονότητα των υπηρεσιών φροντίδας κατά τη διάρκεια της επίσκεψης ή παραμονής της στο νοσοκομείο.
  - Σε περίπτωση διανυκτέρευσης, οι κλίνες απομόνωσης θα πρέπει ιδανικά να έχουν έναν προθάλαμο για ένδυση με τον εξοπλισμό PPE και αφαίρεση αυτού από το προσωπικό, καθώς και εγκαταστάσεις μπάνιου/WC.

- ο Οι κλίνες, αν είναι εφικτό, θα πρέπει να έχουν αρνητική πίεση σε σχέση με την περιβάλλοντα χώρο.
- Μόνο το απαραίτητο προσωπικό πρέπει να εισέρχεται στην κλίνη και οι επισκέπτες θα πρέπει να περιοριστούν στο ελάχιστο δυνατό. Αφαιρούνται μη-απαραίτητα αντικείμενα από το δωμάτιο.

Όλοι οι χώροι της κλινικής που χρησιμοποιήθηκαν θα χρειαστούν απολύμανση μετά τη χρήση τους με βάση τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την απολύμανση των χώρων. Όσον αφορά τις γυναίκες που εμφανίζονται για φροντίδα με μη-επιβεβαιωμένο COVID-19 αλλά με συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανή λοίμωξη συστήνονται οι εξής οδηγίες.

- Τα μαιευτικά τμήματα με άμεση πρόσβαση/είσοδο για ασθενείς και για το κοινό θα πρέπει να εγκαταστήσουν όσο το δυνατό συντομότερα ένα σύστημα αναγνώρισης πιθανών περιστατικών για να αποτρέψουν πιθανή μετάδοση σε άλλους ασθενείς και στο προσωπικό. Αυτό το σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται στο σημείο πρώτης επαφής (είτε κοντά στην είσοδο είτε στην υποδοχή) για να διασφαλισθεί η έγκαιρη αναγνώριση και ο έλεγχος της λοίμωξης. Αυτό το σύστημα θα πρέπει να μπαίνει σε εφαρμογή προτού κάποιος ασθενής καθίσει στο χώρο αναμονής της μαιευτικής κλινικής ή του μαιευτηρίου.

Κάθε γυναίκα που εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά της COVID-19 λοίμωξης (βήχα ή πυρετό πάνω από 37,8 °C) και χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο θα πρέπει να ελέγχεται με τις δοκιμασίες ελέγχου που χρησιμοποιούνται τη δεδομένη χρονική στιγμή. Έως ότου να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα του, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επιβεβαιωμένο κρούσμα COVID-19. Οι έγκυες γυναίκες μπορεί να προσέλθουν για μαιευτικούς λόγους και να έχουν παράλληλα συμπτώματα του COVID-19, επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την κλινική εξέταση.

Υπάρχουν μερικές περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα από την εγκυμοσύνη και τα συμπτώματα COVID-19 να επικαλύπτονται και να προκαλούν σύγχυση (π.χ. πυρετός με ρήξη μεμβρανών). Σε περιπτώσεις αβεβαιότητας αναζητείται επιπλέον συμβουλή ή σε περίπτωση επείγοντος ερευνάται και αντιμετωπίζεται ως πιθανό/ύποπτο για COVID-19 όσο αναζητείται η επιθυμητή συμβουλή.

Σε περίπτωση όπου μια έγκυος προσέρχεται για μαιευτικό επείγον και είναι ύποπτο ή επιβεβαιωμένο ότι έχει COVID-19, το προσωπικό της μαιευτικής θα πρέπει να ακολουθήσει μια σειρά από βήματα, με σκοπό την αποφυγή τυχόν διασποράς της νόσου. Αυτό περιλαμβάνει:

- την ένδυση με ειδικό εξοπλισμό PPE και

- τη μεταφορά σε κλίνη απομόνωσης.

Μόλις τα μέτρα εφαρμοστούν θα πρέπει να αντιμετωπισθεί το μαιευτικό επείγον ως προτεραιότητα.

Είναι πολύ σημαντικό να μην καθυστερεί η διαχείριση του μαιευτικού επείγοντος προκειμένου να προηγηθεί η λήψη test για SARS-COV-2.

Περαιτέρω φροντίδα, σε όλες τις περιπτώσεις, θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις συστάσεις που αφορούν τη διαχείριση της εγκύου με επιβεβαιωμένο COVID-19, έως ότου αποβεί αρνητικό το αποτέλεσμα του test.

Τα ραντεβού ρουτίνας γυναικών με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο COVID-19 (υπέρηχος ανάπτυξης, καμπύλη σακχάρου, προγεννητική συμβουλευτική ή ραντεβού δευτερεύουσας φροντίδας) θα πρέπει να αναβληθούν μέχρι το πέρας της συνιστώμενης περιόδου απομόνωσης. Η σύσταση για προσέλευση των γυναικών σε πιο επείγοντα προκρινόμενα ραντεβού (παρακολούθηση από εμβρυολόγο, δευτερεύουσα φροντίδα εγκύου σε υψηλού κινδύνου κύηση) θα χρειαστεί απόφαση από υψηλόβαθμο η οποία θα βασισθεί στην εκτίμηση του επείγοντος και τους πιθανούς κινδύνους/οφέλη.

Οι ρυθμιστικές μονάδες του συστήματος υγείας συστήνεται να κανονίσουν τοπικά κανάλια επικοινωνίας ώστε τα υψηλόβαθμα μέλη του μαιευτικού προσωπικού να επιλέξουν και να συντονίσουν ραντεβού τα οποία αναβλήθηκαν λόγω ύποπτου ή επιβεβαιωμένου COVID-19.

Αν θεωρηθεί ότι η φροντίδα από μαιευτήρα ή μαία δεν δύναται να αναβληθεί μέχρι το πέρας της περιόδου απομόνωσης, θα πρέπει να εφαρμοστούν με ακρίβεια τα μέτρα προστασίας για την αποφυγή της πιθανής διασποράς της λοίμωξης, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εκτίμηση της ασθενούς και να δοθεί η απαραίτητη ιατροφαρμακευτική περίθαλψη.

Οι έγκυες γυναίκες που βρίσκονται σε απομόνωση και πρέπει να προσέλθουν για το προγραμματισμένο ραντεβού, θα πρέπει να ενημερωθούν από έναν τοπικό συντονιστή φροντίδας ώστε να προγραμματιστεί εκ νέου επίσκεψη, κατά προτίμηση στο τέλος της εργάσιμης ημέρας. Όπου είναι δυνατό, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές τηλεφωνικά.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν την έγκυο να επικοινωνεί άμεσα, σε περίπτωση ανησυχίας για την υγεία της ίδιας ή του εμβρύου.

Επίσης, συστήνεται:

- η χορήγηση φυλικού οξέος και βιταμίνης D, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες
- ο εμβολιασμός για τη γρίπη σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης <sup>(152)</sup>.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα αυξημένα περιστατικά ενδοοικογενειακής βίας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 έναντι των εγκύων και να παρέχουν τις κατάλληλες συμβουλές και παραπομπές όπου κρίνεται αναγκαίο<sup>(152)</sup>.

Επίσης, θα πρέπει να εξετάζεται η ψυχική υγεία των εγκύων σε κάθε επίσκεψη. Η πανδημία και ο εγκλεισμός οδήγησαν σε αύξηση των διαταραχών άγχους και λοιπών ψυχικών διαταραχών στο γενικό πληθυσμό.<sup>(153, 154)</sup> Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν τη μεγαλύτερη επίπτωση των διαταραχών αυτών στις εγκύους, καθώς η εγκυμοσύνη αποτελεί περίοδο αυξημένης συναισθηματικής ανησυχίας.<sup>(155,156,157)</sup>

#### 5.14. Πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά την πανδημία COVID-19.

Η κύηση αναγνωρίζεται ευρέως ως μια κατάσταση υπερπηκτικότητας.<sup>(145)</sup>

Υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα άτομα που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω COVID-19 εμφανίζουν επίσης υπερπηκτικότητα.<sup>(145, 158)</sup> Η λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 είναι πιθανό να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων στη μητέρα. Ενδεχομένως να ευθύνονται πολλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης κινητικότητας των εγκύων που παραμένουν στο σπίτι λόγω της κοινωνικής αποστασιοποίησης, είτε άλλων γυναικολογικών ή μητρικών συννοσηροτήτων. Συνεπώς, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ποιοτικά ο συνολικός κίνδυνος θρομβοεμβολής. Έχουν γίνει αναφορές για μία έγκυο γυναίκα με COVID-19 που κατέληξε από επιβεβαιωμένο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ενώ σε μία άλλη παρατηρήθηκε ξαφνική επιδείνωση της κλινικής της εικόνας, που θα μπορούσε να αποδοθεί σε θρομβοεμβολικό επεισόδιο<sup>(138)</sup>.

Επομένως, ο RCOG συστήνει την ενημέρωση των γυναικών που είναι απομονωμένες ή βρίσκονται σε κατ'οίκον περιορισμό λόγω της πανδημίας, για επαρκή ενυδατώση και κινητοποίηση.

- Σε όλες θα πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, λαμβάνοντας υπόψη ότι η λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 αποτελεί παροδικό παράγοντα κινδύνου και ενδέχεται να απαιτηθεί επαναξιολόγηση
- Όπου ενδείκνυται, θα πρέπει να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη και να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.
- Σε περίπτωση ανησυχίας των επαγγελματιών υγείας για τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου της εγκύου κατά τη διάρκεια της απομόνωσης, θα

πρέπει να πραγματοποιείται επανεκτίμηση της εγκύου είτε αυτοπροσώπως είτε με τη χρήση εικονικών μέσω, και να χορηγείται η ενδεικνυόμενη αγωγή εξατομικευμένα.

- Να ακολουθούνται οι τοπικές διαδικασίες με σκοπό να διασφαλίζεται ο εφοδιασμός των εγκύων με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), κυρίως σε αυτές που δεν μπορούν να παρευρεθούν στην προγραμματισμένη επίσκεψη, λόγω απομόνωσης.
- Να συνεχίζεται η θρομβοπροφύλαξη που των εγκύων γυναικών που αυτοαπομονώνονται μέχρι να αναρρώσουν από την οξεία ασθένεια (μεταξύ 7 και 14 ημερών).
- Σε όλες τις γυναίκες με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη COVID-19 πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά LMWH, εκτός εάν αναμένεται τοκετός τις επόμενες 12 ώρες.
- Για τις γυναίκες που εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές από τον COVID-19, θα πρέπει να επαναπροσδιορίζεται η κατάλληλη δόση LMWH με τη βοήθεια επιβλέποντα γυναικολόγου ή άλλου ειδικού με εμπειρία στη διαχείριση των θρομβοεβολικών επεισοδίων στην κύηση.
- Σε όλες τις γυναίκες που νοσηλεύτηκαν για επιβεβαιωμένο COVID-19, θα πρέπει να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη για 10 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Θα πρέπει ωστόσο, να επαναπροσδιοριστεί η ανάγκη μεγαλύτερης διάρκειας της θρομβοπροφύλαξης για τις εγκύους με επίμονη νοσηρότητα.
- Σε περίπτωση νοσηλείας γυναίκας με επιβεβαιωμένο ή ύποπτο COVID-19, εντός των έξι εβδομάδων μετά τον τοκετό, θα πρέπει να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας της και για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά το εξιτήριο.

Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση θρομβοπενίας:

- Η θρομβοπενία έχει σχετιστεί με σοβαρό COVID-19. Στις γυναίκες με θρομβοπενία ( $PLT < 50 \times 10^9/L$ ) διακόπτεται η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης και θρομβοπροφύλαξης και αναζητείται εκτίμηση από αιματολόγο.
- Ενδέχεται να απαιτηθεί η χρήση μηχανικών βοηθημάτων, (όπως ειδικές συσκευές που γεμίζουν με αέρα και εφαρμόζουν γύρω από τη γαστροκνημία, λειτουργώντας συμπιεστικά, και αυξάνοντας έτσι τη ροή του φλεβικού αίματος) σε περίπτωση διακοπής της θρομβοπροφύλαξης λόγω δευτεροπαθούς θρομβοπενίας.



5.15. Εμφάνιση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (προ, κατά ή μετά τον τοκετό)

Υπολογίζεται μία περίοδος επώασης 0-14 ημέρες (μέση τιμή 5-6 ημέρες). Μία γυναίκα η οποία έχει προσβληθεί μπορεί να είναι ασυμπτωματική, και να παρουσιάσει συμπτώματα αργότερα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι ενήμεροι για αυτήν την πιθανότητα, ειδικά εκείνοι που μετρούν τακτικά τα ζωτικά σημεία των ασθενών (π.χ. νοσηλευτές). Θα πρέπει να υπάρχει σαφή τοπική οδηγία σχετικά με την άμεση ενημέρωση των υψηλόβαθμων σε περίπτωση πρωτοεμφανιζόμενων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό ή ανεξήγητου πυρετού (37,8 °C), ώστε να πραγματοποιηθεί περαιτέρω εκτίμηση της ασθενούς.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιακών φαρμάκων, όπως η ρεμδεσιβίρη, που φαίνεται να έχουν όφελος έναντι του COVID-19 <sup>(152)</sup>.

5.16. Γυναίκες που προσέρχονται για φροντίδα κατά τον τοκετό με ύποπτο/επιβεβαιωμένο COVID-19 και καθόλου/ήπια συμπτώματα

Προσέλευση κατά τον τοκετό

- Όλες οι γυναίκες θα πρέπει να προτρέπονται να επικοινωνούν τηλεφωνικά με την εκάστοτε μαιευτική μονάδα/ ή το μαιευτήρα για συμβουλές με την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων του τοκετού.
- Οι γυναίκες με ήπια COVID-19 συμπτώματα είναι δυνατό να ενθαρρύνονται να παραμένουν σπίτι (απομόνωση κατ' οίκον) σε πρόωρα στάδια (λανθάνουσα φάση) τοκετού, όπως προβλέπεται στην κοινή ιατρική πράξη.

Θα πρέπει να συστήνεται στη γυναίκα να προσέλθει σε μαιευτική μονάδα για τοκετό, στην οποία θα υπάρχει δυνατότητα συνεχούς καρδιοτοκογραφικής παρακολούθησης του εμβρύου, με σκοπό την έγκαιρη παρατήρηση και αντιμετώπιση τυχόν εμβρυϊκής δυσφορίας.

Όταν μία γυναίκα αποφασίσει να προσέλθει στη μαιευτική μονάδα, ισχύουν οι γενικές συστάσεις για την προσέλευση στο νοσοκομείο.

Από τη στιγμή που βρίσκονται στο χώρο απομόνωσης, θα πρέπει να διεξαχθεί πλήρης εκτίμηση της μητέρας και του εμβρύου, η οποία θα περιλαμβάνει:

- Εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της λοίμωξης COVID – 19 από ειδικό λοιμωξιολόγο.
- Εκτίμηση της θερμοκρασίας, του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού του O<sub>2</sub> της εγκύου.

- Επιβεβαίωση της Πιθανής Ημερομηνίας Τοκετού, ως είθισται.
- Καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση του εμβρύου,
  - ο προτείνεται συνεχής καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση όλων των πασχόντων εγκύων με COVID-19 κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων σήψης, η διερεύνηση και η θεραπεία γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του RCOG για τη σήψη στην εγκυμοσύνη, λαμβάνοντας υπ' όψη την ενεργό λοίμωξη από COVID-19 ως πιθανό αίτιο και ενεργώντας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες

- Εάν δεν υπάρχουν ανησυχίες για την κατάσταση της μητέρας ή του εμβρύου, συστήνεται στις γυναίκες να επιστρέψουν στο σπίτι τους μέχρι την έναρξη του τοκετού, με την προϋπόθεση της άμεσης μετακίνησής της σε περίπτωση που απαιτηθεί νοσηλεία.

Εκτός από τις συνήθεις συμβουλές που παρέχονται στις γυναίκες για τα συμπτώματα που θα πρέπει να προσέχουν στην κύηση, θα πρέπει να ενημερώνονται για πιθανά συμπτώματα που σχετίζονται με τον COVID-19 (δύσπνοια, πυρετός > 38.0 °C ), και να συστήνεται κοινωνική αποστασιοποίηση και αυστηρή χρήση των ατομικών μέτρων προστασίας, προς αποφυγή της λοίμωξης.

Σε περίπτωση έναρξης τοκετού, αυτός θα πρέπει να πραγματοποιείται στον ίδιο απομονωμένο χώρο της μαιευτικής κλινικής/ μαιευτηρίου, με τους επαγγελματίες υγείας να τηρούν όλα τα μέτρα προσωπικής προστασίας, καθώς και την πλήρη απολύμανση του χώρου με το πέρας του τοκετού.

Προς το παρόν δεν έχουν εγκριθεί ειδικές θεραπείες για τον κορονοϊό από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ. Λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη από τον COVID-19, η διαχείριση των εγκύων θα πρέπει να εξατομικεύεται με στενή παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου. Οι βασικές αρχές διαχείρισης του COVID-19 στη έγκυο, περιλαμβάνουν πρόωμη απομόνωση, επιθετικές διαδικασίες ελέγχου λοιμώξεων, οξυγονοθεραπεία, αποφυγή υπερφόρτωσης υγρών, χορήγηση εμπειρικών αντιβιοτικών (δευτερογενής σε κίνδυνο βακτηριακής μόλυνσης), εργαστηριακές δοκιμές για τον ιό και τη μόλυνση, παρακολούθηση του εμβρύου και της δραστηριότητας της μήτρας, έγκαιρος μηχανικός αερισμός, εξατομικευμένος προγραμματισμός της ημερομηνίας του τοκετού και ομαδική προσέγγιση με συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων. Οι πληροφορίες για τον COVID-19

αυξάνονται ραγδαία. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να συνεχίσουν να ακολουθούν τον ιστότοπο *Centers for Disease Control and Prevention* για να ενημερώνονται με τις τελευταίες πληροφορίες (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>).

## Κεφάλαιο 6

### Συμπεράσματα

Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 και η πανδημία COVID-19 είναι πλέον γεγονός και επηρεάζουν την καθημερινότητα σε παγκόσμιο επίπεδο. Αν και υπάρχει πληθώρα περιστατικών ήπιας συμπτωματολογίας της νόσου, η εμφάνιση σοβαρής κλινικής εικόνας και επιπλοκών της συχνά οδηγεί στην ανάγκη διασωλήνωσης και εντατικής φροντίδας των ασθενών, κυρίως των ευπαθών ομάδων υψηλού κινδύνου, με υποκείμενα νοσήματα. Ένα μεγάλο ποσοστό των πασχόντων καταλήγει, μη ανταποκρινόμενο στις μέχρι στιγμής θεραπευτικές προσπάθειες. Λόγω των άγνωστων επιπλοκών του ιού στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα, αποφασίστηκε με την έναρξη της πανδημίας η παύση των θεραπευτικών μεθόδων όλων των ΜΙΥΑ. Με την πάροδο των μηνών και καθώς νέα στοιχεία προκύπτουν από την αδιάκοπη επιστημονική έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο, συντάχθηκαν οδηγίες για τη σταδιακή και όσο το δυνατόν ασφαλή επαναλειτουργία των Μονάδων Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Απόρροια του συνδυασμού ποικίλων μελετών είναι η αυξημένη πιθανότητα άμεσης προσβολής των γαμετών και των εμβρύων κατά τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης από το νέο κορονοϊό SARS-CoV-2, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται δυσμενώς η γονιμότητα και να δυσχεραίνεται η αποτελεσματικότητα των θεραπειών των Μονάδων Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες και ενδεδειγμένη έρευνα ώστε να αποδειχτούν με ακρίβεια οι σαφείς επιπτώσεις του SARS-CoV-2 στα αναπαραγωγικά κύτταρα.

Η σαφής επίδραση της λοίμωξης COVID-19 κατά τη διάρκεια της κύησης, ανάλογα με το τρίμηνο προσβολής, παραμένει άγνωστη. Οι πληροφορίες που προκύπτουν από τη μέχρι τώρα έρευνα ανά τον κόσμο, δεν ορίζουν τις εγκυμοσύνη ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής κλινικής εικόνας από COVID-19. Έχουν ωστόσο καταγραφεί περιστατικά εγκύων που χρειάστηκαν νοσηλεία και μηχανικό αερισμό κατά τη διάρκεια της νόσησής τους από τον ιό, καθώς και μητρικοί θάνατοι. Η κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2 δεν έχει αποδειχτεί με βεβαιότητα, αν και υπάρχουν μελέτες στις οποίες

υπήρξαν επιπλοκές στην έκβαση της κύησης (αυτόματη αποβολή, πρόωρος τοκετός, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη) καθώς και περιστατικά νεογνικής λοίμωξης στα οποία δεν έχει ενοχοποιηθεί η ενδομήτρια μετάδοση του ιού στο έμβρυο. Ωστόσο, χρειάζεται να διεξαχθούν επιπλέον μελέτες και έρευνες, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές, με σκοπό να διευκρινιστούν οι κίνδυνοι που διατρέχει η κύηση που επιπλέχθηκε με COVID-19, να καταγραφούν περιστατικά κυήσεων που προσβλήθηκαν από τον ιό κυρίως κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο και να παρακολουθηθεί η πορεία τους μετά το πέρας της λοίμωξης, ώστε να επιτευχθεί η ορθότερη διαχείρισή τους.

Τέλος, είναι απαραίτητο να λαμβάνονται όλα τα μέτρα ατομικής προστασίας, όπως αυτά ορίζονται από τον ΕΟΔΥ, και κοινωνική αποστασιοποίηση, προκειμένου να περιοριστεί στο λιγότερο δυνατό η διασπορά του ιού SARS-CoV-2 και να πραγματοποιηθεί ομαλή επιστροφή στην προ κορονοϊού εποχή.

## Βιβλιογραφία

- [1] **Alexandre J Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, Jeremy Do Cao, Alexandra Benachi, Daniele De Luca** “Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection” NATURE COMMUNICATIONS (2020) 11:3572 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>  
[www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
- [2] **Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al.** “Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission”. Am J Perinatol. 2020; 37:861–865.
- [3] AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) PATIENT MANAGEMENT AND CLINICAL RECOMMENDATIONS DURING THE CORONAVIRUS (COVID-19) PANDEMIC Update #3. Retrieved from <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>
- [4] **Audrey Lamouroux; Tania Attie-Bitach; Jelena Martinovic; Marianne Leruez-Ville; Yves Ville,** “Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” JULY 2020 American Journal of Obstetrics & Gynecology
- [5] **Bailey A. T. Weatherbee<sup>1</sup> , David M. Glover and Magdalena Zernicka-Goetz** “Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester” royalsocietypublishing.org/journal/rsob Open Biol. 10: 200162  
<http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200162>
- [6] **Cavanagh, D., K. Mawditt, B. Welchman Dde, P. Britton, and R. E. Gough.** 2002. Coronaviruses from pheasants (*Phasianus colchicus*) are genetically closely related to coronaviruses of domestic fowl (infectious bronchitis virus) and turkeys. Avian Pathol. 31:81–93.
- [7] **David Baud, Gilbert Greub, Guillaume Favre, Carole Gengler, Katia Jatton, Estelle Dubruc, Léo Pomar,** “Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection”. JAMA. Published online April 30, 2020
- [8] **ESHRE guidance on recommencing ART treatments.** Last update: 05/05/2020
- [9] **Elisheva D Shanes, MD, Leena B Mithal, MD, MSCI, Sebastian Otero, Hooman A Azad, Emily S Miller, MD, MPH, Jeffery A Goldstein, MD, PhD** “Placental Pathology in COVID-19” *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 154,

Issue 1, July 2020, Pages 23–32, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089> Published: 22 May 2020

- [10] **George Anifandis, Christina I. Messini, Alexandros Daponte, Ioannis E. Messinis**. “COVID-19 and fertility: a virtual reality”. RBMO 2020
- [11] **Gil Mor, Ingrid Cardenas**. “The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity”. 2010. AJRI. Volume 63, Issue 6, Pages 425-433.
- [12] **Hofmann, H., and S. Pohlmann**. 2004. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol.* 12:466–472
- [13] **Hofmann, H., K. Pyrc, L. van der Hoek, M. Geier, B. Berkhout, and S. Pohlmann**. 2005. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:7988–7993.
- [14] **Ioannis Kyrou, Emmanouil Karteris, Tim Robbins, Kamaljit Chatha, Fotios Drenos and Harpal S. Randeva**. “Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic”. 2020.
- [15] **James Segars et al.** “Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known?”. *Fertility and Sterility* 2020
- [16] **Julide Sisman, Mambarambath A. Jaleel, Wilmer Moreno, Veena Rajaram, Rebecca R.J. Collins, Rashmin C. Savani, Dinesh Rakheja, and Amanda S. Evans**, “INTRAUTERINE TRANSMISSION OF SARS-COV-2 INFECTION IN A PRETERM INFANT” *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 39, Number 9, September 2020
- [17] **Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al.** “Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARSCoV-2 infection.” *CMAJ.* 2020;192:E647–E650
- [18] **Kimbal O.Pomeroy, Mitchel C.Schiewe**. “Cryopreservation and IVF in the time of COVID-19: what is the best good tissue practice (GTP)?”. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2020
- [19] **Khomich, O.A., Kochetkov, S.N., Bartosch, B., Ivanov, A.V.**, 2018. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses.* 10(8), 392.

- [20] **Li, L.J., Zhang, F.B., Liu, S.Y., Tian, Y.H., Le, F., Wang, L.Y., Lou, H.Y., Xu, X.R., Huang, H.F., Jin, F.**, 2014. Human sperm devoid of germinal angiotensin-converting enzyme is responsible for total fertilization failure and lower fertilization rates by conventional in vitro fertilization. *Biol Reprod.* 90(6), 125.
- [21] **Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., Choe, H., Farzan, M.**, 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 426(6965), 450–454
- [22] **Li, Y., Li, H., Zhou, L.**, 2020. EZH2-mediated H3K27me3 inhibits ACE2 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* S0006-291X(20)30708-7
- [23] **Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)**. “In vitro fertilization (IVF)”. Mayo Clinic. 1998-2020
- [24] **Osamah Batiha, Taghleab Al-Deeb, Esra’a Al-zoubi, Emad Alsharu.** (2020). “Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health.” *Andrologia.* 2020 Aug 13 : e13791. doi: 10.1111/and.13791
- [25] **Patane L, Morotti D, Giunta MR, et al.** “Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth”. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100145.
- [26] **Rashika Bansal, Sriram Gubbi, and Ranganath Muniyappa** “Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course” *Endocrinology*, Volume 161, Issue 10, October 2020
- [27] **Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, et al.** “Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates”. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99:565–568
- [28] **Susan R. Weiss and Sonia Navas-Martin.** “Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus”. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2005, 69(4):635. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.
- [29] **Sarah L. PACHTMAN SHETTY, Natalie MEIROWITZ, Matthew J. BLITZ, Therese GADOMSKI, Catherine R. WEINBERG,** “Myocardial injury associated with coronavirus disease 2019 in pregnancy” 2020. *AJOG.* Published: October 09, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.014>



- [30] **Tze Cheng Wong, Zhi Yuan Lee, Tonnii L. L. Sia, Andrew K. W. Chang, Hock Hin Chua.** “Miscarriage Risk in COVID-19 Infection”. 2020. SN Compr Clin Med.: 1–4. doi: 10.1007/s42399-020-00443-5
- [31] Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. 2019. Fertility and Sterility Vol. 113, No. 3, March 2020 ASRM. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025> VOL. 113 NO. 3 / MARCH 2020
- [32] **Λουτράδης Δ., Δεληγεώρογλου Ε., Παπαντωνίου Ν., Παππά Κ. (2018).** Μαιευτική και Γυναικολογία. Λευκωσία: Broken Hill Publishers
- [33] <https://www.nhs.uk/conditions/infertility/causes/>
- [34] **Wendy N. Phoswaa, Olive P. Khaliq** “Is pregnancy a risk factor of COVID-19?” Eur J Obstet Gynecol(2020) Volume 252, September 2020, Pages 605-609 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.058>
- [35] **Yaqiong He, Yao Lu, Qinling Zhu, YuanWang, Steven R. Lindheim, Jia Qi, Xiaoxue Li, Ying Ding, Yuhua Shi, Daimin Wei, Zi-jiang Chen, Yun Sun.** “Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women”. 2019. AJOG. Volume 221, Issue 2, Pages 138.e1-138.e12
- [36] **Yan J, Guo J, Fan C, et al.** “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases”. Am J Obstet Gynecol. 2020; 223:111. e1–111.e14.
- [37] **Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, et al.,** “Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.” Cell Metab. 2020.
- [38] **Zeng L, Xia S, Yuan W, et al.** “Neonatal early-onset infection with SARSCoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China.” JAMA Pediatr. 2020;e200878
- [39] **Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, et al.** “Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission.” Prenat Diagn. 2020. doi: 10.1002/pd.5713.

- [40] “Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals”. 2020. RCOG
- [41] **Wang, Z., Xu, X.**, 2020. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 9(4), E920.
- [42] **Menezo, Y.J., Silvestris, E., Dale, B., Elder, K.**, 2016. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. *Reprod. Biomed. Online*. 33(6), 668–683.
- [43] **Dorostghoal, M., Kazeminejad, S.R., Shahbazian, N., Pourmehdi, M., Jabbari, A.**, 2017. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*. 49(10).
- [44] **Homa, S.T., Vassiliou, A.M., Stone, J., Killeen, A.P., Dawkins, A., Xie, J., Gould, F., Ramsay, J.W.A.**, 2019. A Comparison Between Two Assays for Measuring Seminal Oxidative Stress and their Relationship with Sperm DNA Fragmentation and Semen Parameters. *Genes (Basel)*. 10(3), 236.
- [45] **Liu, M., Chen, F., Liu, T., Chen, F., Liu, S., Yang, J.**, 2017. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect.* 19(12), 580–586.
- [46] **La Marca, A., Niederberger, C., Pellicer, A., Nelson, S.M.**, 2020. COVID-19: lessons from the Italian reproductive medical experience. *Fertil. Steril.* S0015-0282(20)30297-1.
- [47] **Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Honggang Li, Darshan P.Patel, Adam M.Spivak, Joseph P. Alukal, Xiaoping Zhang, Chengliang Xiong, Philip S. Li, James M. Hotaling.**, 2020. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil. Steril.* Volume 113, Issue 6, June 2020, Pages 1135-1139
- [48] **Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al.** CORONADO Investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515.
- [49] **Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al.** OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health

records of 17 million adult NHS patients. medRxiv. 2020: Doi: 2020.2005.2006.20092999

- [50] **Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al.** Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- [51] **Lippi G, Wong J, Henry BM.** Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-309
- [52] **Cai Q, Chen F, Wang T, et al.** Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398
- [53] **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- [54] **Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al.;** LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARSCoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199.
- [55] **Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT.** Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63(8):698-702
- [56] **Price LC, Wort SJ.** Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax*. 2017;72(5):396-397
- [57] **Merrill, D.R., Wade, C.D., Fahnestock, P., Baker, R.O.,** 2018. Long-term and short-term stability of viruses depend on storage temperature and preservation method. Beiresources poster
- [58] **Yan, L., Yang, M., Guo, H., Yang, L., Wu, J., Li, R., Liu, P., Lian, Y., Zheng, X., Yan, J., Huang, J., Li, M., Wu, X., Wen, L., Lao, K., Li, R., Qiao, J., Tang, F.,** 2013. Single-cell RNA-Seq profiling of human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Nat. Struct. Mol Biol*. 20(9), 1131–1139
- [59] **Song, C., Wang Y., Li, W., , Hu, B., Chen, G., Xia, P., Wang, W., Li, C., Diao, F., Hu, Z., Yang, X., Yao, B., Liu, Y.,** 2020. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reproduction*. April 16.

- [60] **Reis et al.**, “Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary”. 2011. *Fertility and sterility* 95(1):176-81
- [61] **Agarwal et al.**, “Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility”. 2018. *Andrologia*. e13126
- [62] **Bisht et al.**, “Oxidative stress and male infertility”. 2017. *Nature Reviews Urology* volume 14, pages470–485
- [63] **Dutta et al.**, “Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management”. 2019. *Arab Journal of Urology*. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>
- [64] **Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F.** Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):179
- [65] **Rodriguez-Wallberg and Wikander.** “A global recommendation for restrictive provision of fertility treatments during the COVID - 19 pandemic”. 2020. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 May; 99(5): 569–570. Published online 2020 Apr 8. doi: 10.1111/aogs.13851
- [66] **Barzon et al.**, “Zika virus infection in semen: effect on human reproduction”. 2017. *THE LANCET*. VOLUME 17, ISSUE 11, P1107-1109
- [67] **Zheng, Boni, & Fingerhut.** “Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy”. 2020. NIH. Apr 27 : 10.1097/SLA.0000000000003924. doi: 10.1097/SLA.0000000000003924
- [68] **Liang H, Acharya G** (2020) Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99(4):439–432
- [69] **Nikander, E.** (2012). How to improve your ART success rates. An evidence-based review of adjuncts to IVF. G. Kovacs (Ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01499.x>
- [70] **Carugno, J., Di Spiezio Sardo, A., Alonso, L., Haimovich, S., Campo, R., De Angelis, C., ... Grimbizis, G.** (2020). COVID-19 pandemic. Impact on hysteroscopic procedures: A consensus statement from the global congress of hysteroscopy scientific committee. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 27(5), 988–992. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.04.023>

- [71] **Gianzo et al.**, 2018. “Human Sperm Testicular Angiotensin Converting Enzyme Helps Determine Human Embryo Quality” *Asian Journal Of Andrology* 20 : (2018)  
// Article ID PMID 29873314
- [72] **Kondoh, G., Tojo, H., Nakatani, Y., Komazawa, N., Murata, C., Yamagata, K., Maeda, Y., Kinoshita, T., Okabe, M., Taguchi, R., Takeda, J.**, 2005. Angiotensin-converting enzyme is a GPIanchored protein releasing factor crucial for fertilization. *Nat Med.* 11(2), 160–166.
- [73] **Köhn, F.M., Müller, C., Drescher, D., Neukamm, C., Mulla, K.F., Henkel, R., Hägele, W., Hinsch, E., Habenicht, U.F., Schill, W.B.**, 1998. Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensins on human sperm functions. *Andrologia.* 30(4-5), 207–215.
- [74] **Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Mao, Y., Xiong, Y., ... Zhang, M.** (2020). Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
- [75] **Xu, J., Qi, L., Chi, X., Yang, J., Wei, X., Gong, E., ... Gu, J.** (2006). Orchitis: A complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)1. *Biology of Reproduction*, 74(2), 410–416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
- [76] **Sergerie, M., Mieuisset, R., Croute, F., Daudin, M., & Bujan, L.** (2007). High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertility and Sterility*, 88(4), 970.e1–970.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.045>
- [77] **Serge, R., Vandromme, J., & Charlotte, M.** (2020). Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturitas*, 138, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.009>
- [78] **Evenson, D. P., Jost, L. K., Corzett, M., & Balhorn, R.** (2000). Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: A case study. *Journal of Andrology*, 21(5), 739–746. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2000.tb02142.x>
- [79] **Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., ... Semple, M. G.** (2020). Features of 16,749 hospitalised UK patients

- with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. MedRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
- [80] **Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y. U., Liang, W.-H., Ou, C.-Q., He, J.-X., ... Zhong, N.-S.** (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- [81] **Livingston, E., & Bucher, K.** (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID19) in Italy. *JAMA*, 323(14), 1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- [82] **Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J., & van Goor, H.** (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- [83] **Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., & Turner, A. J.** (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
- [84] **Lin, W., Hu, L., Zhang, Y., Ooi, J. D., Meng, T., Jin, P., ... Zhong, Y.** (2020). Single-cell analysis of ACE2 expression in human kidneys and bladders reveals a potential route of 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.939892>
- [85] **Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W. L., & Wang, J.** (2020). ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv*, 2020.02.12.20022418. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
- [86] **Sarah K. Dotters-Katz and Brenna L. Hughes.** 2020. “Considerations for Obstetric Care during the COVID-19 Pandemic” *Am J Perinatol*. 2020 Jun; 37(8): 773–779. Published online 2020 Apr 17. doi: 10.1055/s-0040-1710051
- [87] **Sonja A Rasmussen , John C Smulian , John A Lednický , Tony S Wen , Denise J Jamieson.** 2020 “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know”. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.01 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105680/>

- [88] **Subramanian Boopathi, Adolfo B. Poma & Ponmalai Kolandaivel.** “Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment”. 2020. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- [89] **Shibo Jiang, Christopher Hillyer, Lanying Du.** “Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses”. Trends in Immunology, Volume 41, Issue 6, June 2020, Pages 545
- [90] **Li Wen Shen, Hui Juan Mao, Yan Ling Wu, Yoshimasa Tanaka, Wen Zhang.** “TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections”. Biochimie Volume 142, November 2017, Pages 1-10
- [91] **Glowacka et al.,** 2011. “Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response”. Journal of Virology. DOI: 10.1128/JVI.02232-10
- [92] **Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Nadine Krüger, Marcel Müller, Christian Drosten, Stefan Pöhlmann.** 2020. “The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells” doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
- [93] **Ashour H., Elkhatib W., et al.,** 2020. “Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks”. Pathogens 2020, 9(3), 186; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
- [94] JSF. (n.d.). Jordanian society for fertility and genetics JFSG guidance on recommencing ART and infertility treatments during COVID - 19 outbreak date of publication. Retrieved from <http://www.fertigen.com.jo/>
- [95] **Neeltje van Doremalen, Dylan H. Morris, Myndi G. Holbrook, Amandine Gamble, Brandi N. Williamson, Azaibi Tamin, James O. Lloyd-Smith, Emmie de Wit et al.,** . 2020. “Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1”. April 16, 2020 N Engl J Med 2020; 382:1564-1567 DOI: 10.1056/NEJMc2004973

- [96] **G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann** .“Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents”. *Journal of Hospital Infection* Volume 104, Issue 3, March 2020, Pages 246-251
- [97] **Phoswa WN, Naicker T, Ramsuran V, Moodley J**. Pre-eclampsia: the role of highly active antiretroviral therapy and immune markers. *Inflamm Res* 2019;68(1):47–57.
- [98] **Bachmayer N, Sohlberg E, Sundström Y, Hamad RR, Berg L, Bremme K, et al.** Women with pre-eclampsia have an altered NKG2A and NKG2C receptor expression on peripheral blood natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(3):147–57.
- [99] **Jabrane-Ferrat N**. Features of human decidual NK cells in healthy pregnancy and during viral infection. *Front Immunol* 2019;10:1397
- [100] **Wegmann T**. Fetal protection against abortion: is it immunosuppression or immunostimulation? *Ann Inst Pasteur/Immunol* 1984;135(3)309–12 editor, Elsevier
- [101] **Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR**. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14(7):353–6.
- [102] **Moffett A, Colucci F**. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2014;124(5):1872–9.
- [103] **Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al.** Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006;12(9):1065–74
- [104] **Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G**. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(1):17–21
- [105] **Mor G, Abrahams VM**. Immunology of implantation. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002;22(3):545–65.
- [106] **Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al.** The preterm parturition syndrome. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol* 2006;113:17–42



- [107] **Okoko BJ, Enwere G, Ota M.** The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Trop* 2003;87(2):193–205
- [108] **Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, McCormick JB.** A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *BMJ* 1988;297(6648):584–7
- [109] **Koga K, Mor G.** Expression and function of Toll-like receptors at the maternal— fetal interface. *Reprod Sci* 2008;15(3):231–42
- [110] **Goldstein B, Trivedi M, Speth RC.** Alterations in gene expression of components of the renin-Angiotensin system and its related enzymes in lung cancer. *Lung Cancer Int* 2017;2017
- [111] **Aung M, Konoshita T, Moodley J, Gathiram P.** Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:180–7.
- [112] **Leños-Miranda A, Campos-Galicia I, Méndez-Aguilar F, Molina-Pérez CJ, Ramírez-Valenzuela KL, Sillas-Pardo LJ, et al.** Lower circulating angiotensin II levels are related to the severity of preeclampsia and its risk as disclosed by a specific bioassay. *Medicine* 2018;97(39)
- [113] **Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T.** Soluble angiotensin IV receptor levels in preeclampsia: is there a variation? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;1–6.
- [114] **Ghadhanfar E, Alsalem A, Al-Kandari S, Naser J, Babiker F, Al-Bader M.** The role of ACE2, angiotensin-(1–7) and Mas1 receptor axis in glucocorticoid-induced intrauterine growth restriction. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):97
- [115] **Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D.** 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet (Lond Engl)* 2020;395(10224):e40.
- [116] **Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X.** The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One* 2020;15(4)e0230295

- [117] **Turco MY, Moffett A.** Development of the human placenta. *Development* 2019;146(22).
- [118] **Teasdale F, Jean-Jacques G.** Morphometric evaluation of the microvillous surface enlargement factor in the human placenta from mid-gestation to term. *Placenta* 1985;6(5):375–81
- [119] **Rasmussen S., Jamieson D., and Bresee J.** Pandemic Influenza and Pregnant Women. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jan; 14(1): 95–100. doi: 10.3201/eid1401.070667
- [120] **Rasmussen S., Jamieson D., Uyeki T.** Effects of influenza on pregnant women and infants. *AJOG.* Volume 207, Issue 3, Supplement, September 2012, Pages S3-S8
- [121] **Alanagreh, L., Alzoughool, F., & Atoum, M.** (2020). Risk of using hydroxychloroquine as a treatment of COVID-19. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 1– 6. <https://doi.org/10.3233/jrs-200024>
- [122] **Hantoushzadeh, S., Shamshirsaz, A. A., Aleyasin, A., Seferovic, M. D., Aski, S. K., Arian, S. E., ... Aagaard, K.** (2020). Maternal death due to COVID-19 disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**(1), 109.e1– 109.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>
- [123] **Yu, N., Li, W., Kang, Q., Xiong, Z., Wang, S., Lin, X., ... Wu, J.** (2020). Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**(5), 559–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)
- [124] **Cao, D., Yin, H., Chen, J., Tang, F., Peng, M., Li, R., ... Sun, G.** (2020). Clinical analysis of ten pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, **95**, 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.047>
- [125] **Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., ... Zhang, Y.** (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical

- records. *The Lancet*, **395**(10226), 809  
815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- [126] **Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., ... D'Antonio, F.** (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, **2**(2), 100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- [127] **Wong, S. F., Chow, K. M., Leung, T. N., Ng, W. F., Ng, T. K., Shek, C. C., ... Tan, P. Y. H.** (2004). Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **191**(1), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>
- [128] **Kimberlin D., Stagno S.** (2020). Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero? More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA*. 2020;323(18):1788-1789. doi:10.1001/jama.2020.4868
- [129] **Nicopoulos, J. D. M., Almeida, P., Vourliotis, M., & Gilling-Smith, C.** (2011). A decade of the sperm-washing programme: Correlation between markers of HIV and seminal parameters. *HIV Medicine*, **12**(4), 195–201. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00868.x>
- [130] **Levy A., Yagil A., Bursztyn M., Barkalifa R., Scharf Sh., and Yagil C.** (2008). ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *American Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90592.2008>
- [131] **Zhu H., Wang L., Fang Ch., Peng S., Zhang L, Chang G., Xia Sh., Zhou W.** (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb; 9(1): 51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
- [132] **Chen, F., & Lou, D.** (2020). Journal pre-proof rising concern on damaged testis of COVID-19 patients. *Urology*, **142**, 42. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.04.069>
- [133] **Liu, W., Wang, J., Li, W., Zhou, Z., Liu, S., & Rong, Z.** (2020). Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Frontiers of Medicine*, **14**(2), 193–198. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y>

- [134] **Moin A., Sathyapalan Th., Atkin St., Butler A.** (2020). Renin-Angiotensin System overactivation in polycystic ovary syndrome, a risk for SARS-CoV-2 infection? *Metabol Open.* 2020 Sep;7:100052. doi: 10.1016/j.metop.2020.100052. Epub 2020 Aug 18.
- [135] **Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S.** (2020). Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics.* doi: 10.1542/peds.2020-0702
- [136] **Blitz M., Rochelson B., Minkoff H., et al.** (2020). Maternal mortality among women with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct; 223(4): 595–599.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.020
- [137] **Vallejo V, Ilagan JG.** A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol* 2020;136(1):52-55. doi: 10.1097/AOG.0000000000003950
- [138] **MBRRACE-UK.** Rapid report: Learning from SARS-CoV-2-related and associated maternal deaths in the UK. 2020 [Available from: [https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrance-uk/reports/MBRRACE-UK\\_Maternal\\_Report\\_2020\\_v10\\_FINAL.pdf](https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrance-uk/reports/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2020_v10_FINAL.pdf)] Accessed 2020 Sep 28.
- [139] **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.
- [140] **ICNARC.** Report on COVID-19 in critical care 2020 [updated 25 September 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>] Accessed 2020 Sep 28.
- [141] **National Health Service.** Vitamin D 2017 [Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/vitaminsand-minerals/vitamin-d/>] Accessed 2020 Jun 1.
- [142] **Schwartz DA, Graham AL.** Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020;12:194.

- [143] Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus 70 (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis* 2016;16:105
- [144] 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
- [145] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153-68
- [146] Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at  $\geq 20$  weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Jul 27 [Epub ahead of print]
- [147] Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/coronavirusrelateddeathsbyethnicgroupenglandandwales/2march2020to10april2020>] Accessed 2020 May 11.
- [148] Khunti K, Singh AK, Pareek M, et al. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ* 2020;369:m1548.
- [149] Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 2020;6:100041.
- [150] Mitchell F. Vitamin D and COVID-1: do deficient risk a poorer outcome? *The Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ;8:570.
- [151] Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* 2020 324(7):705-706.
- [152] <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>

- [153] Wu Y, Zhang C, Liu H, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):240 e1-40 e9.
- [154] Institute for Fiscal Studies. The mental health effects of the first two months of lockdown and social distancing during the Covid-19 pandemic in the UK 2020 [Available from: <https://www.ifs.org.uk/uploads/The-mental-health-effects-of-the-first-two-months-of-lockdown-and-social-distancing-during-the-Covid-19-pandemic-in-the-UK.pdf>] Accessed 2020 Sep 28
- [155] Corbett GA, Milne SJ, Hehir MP, et al. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;249:96-97.
- [156] Saccone G, Florio A, Aiello F, et al. Psychological impact of coronavirus disease 2019 in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020;223(2):293-95.
- [157] Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, et al. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord* 2020;277:5-13.
- [158] D'Souza R, Malhame I, Teshler L, et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Aug 5 [Epub ahead of print]
- [159] Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG* 2020;127(11):1324-36.
- [160] Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(10):721-27.
- [161] Public Health England. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initialinvestigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management->

of-possible-cases-of-wuhannovel-coronavirus-wn-cov-infection] Accessed 2020 Mar 2.

- [162] Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEMJ* 2020;382:1708-1720.
- [163] Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during 69 pregnancy. *J Infect* 2020 Mar 5 [Epub ahead of print]
- [164] Nakamura-Pereira M, Andreucci CB, de Oliveira Menezes M, et al. Worldwide maternal deaths due to COVID-19: A brief review. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(1):148-50.