



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προηγμένη & Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ COVID19 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ
ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ»

Γκόλια Ελένη

ΑΜ:21011

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Παλάσκα Ερμιόνη

Αθήνα, 2023



University of West Attica
Faculty of Health & Caring
Sciences Department of Midwifery

Postgraduate Program (Msc)
“Advanced and Evidence Based Midwifery Care”

Diploma Thesis

**“EFFECTS OF THE COVID19 INFECTION DURING PREGNANCY AND
POSSIBILITY OF VERTICAL TRANSMISSION FROM THE MOTHER TO
THE FETUS”**

Golia Eleni

Registration Number: 21011

Supervisor : Palaska Ermioni

Athens, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Προηγμένη & Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα»

**«ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ COVID19 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ
ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ»**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/ α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤ Α	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΠΑΛΑΣΚΑ ΕΡΜΙΟΝΗ	Επίκουρη Καθηγήτρια Επιβλέπουσα	
2	ΣΑΡΑΝΤΑΚΗ ΑΝΤΙΓΟΝΗ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μέλος	
3	ΒΙΒΙΛΑΚΗ ΒΙΚΤΩΡΙΑ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μέλος	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η ΓΚΟΛΙΑ ΕΛΕΝΗ.. του...ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ., με αριθμό μητρώου ...21011..... φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών...«Προηγμένη & Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα»..... του Τμήματος ...ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ.....της Σχολής.....ΣΕΥΠ..... του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο/Η Δηλών/ούσα

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

**Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)**

*** Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του I.A. (σελ. 6):**

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

**COVID19 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ
ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ
ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ**

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς το σύλλογο των διδασκόντων του μεταπτυχιακού προγράμματος «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» καθώς και την κα Παλάσκα Ερμιόνη για την αγαστή συνεργασία μας που συνέβαλε καθοριστικά στη περάτωση των σπουδών μου και την απόκτηση του μεταπτυχιακού αυτού τίτλου. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους για την υποστήριξη και το κουράγιο όταν ένιωθα να με καταβάλει το άγχος.

Περίληψη

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσης μεταπτυχιακής μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της πιθανότητας κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβρυο κυρίως κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου.

Μεθοδολογία: Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων του Pubmed, του SCOPUS, και του Web of Science για πρωτότυπες μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2019 έως το 2021 για τον εντοπισμό μελετών κοόρτης, σειρών περιπτώσεων και αναφορών εγκύων γυναικών με COVID-19 που περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με εμβρυϊκές ή νεογνικές εξετάσεις COVID-19.

Αποτελέσματα: Οι γυναίκες που προσβλήθηκαν από τη νόσο COVID-19 είχαν υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού και προεκλαμψίας. Πρόσθετα, η COVID-19 φαίνεται να εκδηλώνεται ως ήπια αναπνευστική νόσο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Συμπεράσματα: Λαμβάνοντας υπόψη το θεωρητικό πλαίσιο το οποίο αναφέρεται σχετικά με την κάθετη μετάδοση της Covid-19 από την έγκυο στο έμβρυο/νεογνό, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης. Ωστόσο οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης είναι ελάχιστες και μη επαρκώς τεκμηριωμένες στη βιβλιογραφία

Λέξεις κλειδιά: κάθετη μετάδοση, Covid-19, SARS-CoV-2, κύηση, μαιευτικά αποτελέσματα

Abstract

Introduction: The purpose of this postgraduate study is to systematically review the possibility of vertical transmission of Covid-19 infection from mother to fetus mainly during the second trimester.

Methodology: A systematic review was performed in Pubmed, SCOPUS, and Web of Science scientific databases for original studies published from 2019 to 2021 to identify cohort studies, case series, and reports of pregnant women with COVID-19 that include information about fetal or neonatal COVID-19 testing.

Results: Women infected with COVID-19 had higher rates of preterm birth and preeclampsia. Additionally, COVID-19 appears to manifest as a mild respiratory illness in the pediatric population.

Conclusions: Taking into account the theoretical framework reported on the vertical transmission of Covid-19 from the pregnant woman to the fetus/newborn, there is a risk of transmission. However, confirmed cases of vertical transmission are few and insufficiently documented in the literature

Key words: vertical transmission, Covid-19, SARS-CoV-2, pregnancy, obstetric outcomes

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	7
Περίληψη	8
Abstract.....	9
Περιεχόμενα.....	10
Κατάλογος Πινάκων	12
Κατάλογος Εικόνων.....	13
Κατάλογος Γραφημάτων.....	14
Εισαγωγή.....	15
Θεωρητικό πλαίσιο	17
Κεφάλαιο 1 ^ο	18
Πληροφορίες σχετικά με την πανδημική κρίση της Covid-19	18
1.1 Εμφάνιση της Covid-19	18
1.2 Περιγραφή του SARS-CoV-2.....	18
1.3 Διαδικασίες διάγνωσης και συμπτωματική εικόνα	20
Κεφάλαιο 2 ^ο	22
Επιπτώσεις της Covid-19 στην εγκυμοσύνη.....	22
2.1 Εισαγωγικές παρατηρήσεις.....	22
2.2 Ανοσολογικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης.....	25
2.3 Πρότερη και τωρινή εμπειρία λοιμώξεων σε εγκύους.....	27
2.4 Επίδραση της λοίμωξης SARS-CoV-2 σε μαιευτικές ανοσολογικές οδούς	30
2.5 Ανοσολογική θρόμβωση σε κυήσεις θετικές σε COVID-19.....	32
2.6 Προεκλαμψία και Covid-19	35
2.7 Αποβολές και Covid-19	36

2.8 Ο ρόλος του ACE2 και του RAS στις κήσεις θετικές από COVID-19.....	37
2.9 Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην Covid-19	40
2.10 Μητρική ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και Covid-19.....	42
2.11 Ο ρόλος του πλακούντα στην κύηση και στη λοίμωξη Covid-19.....	45
2.12 Μητρικό στρες και Covid-19	50
Κεφάλαιο 3°	53
Πολιτικές μείωσης της μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 κατά τη διάρκεια της κύησης.....	53
Ερευνητικό πλαίσιο.....	60
Κεφάλαιο 4°	61
Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα.....	61
Κεφάλαιο 7°	63
Μεθοδολογία έρευνας.....	63
Κεφάλαιο 8°	65
Αποτελέσματα.....	65
Κεφάλαιο 9°	83
Συζήτηση και συμπεράσματα	83
9.1 Συζήτηση.....	83
9.2 Συμπεράσματα.....	88
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	90

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης...67

Κατάλογος Εικόνων

<u>Εικόνα 1. Χαρακτηριστικά και κύκλος ζωής του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2). Α. Δομή του ιού SARS-CoV-2. Β. Μέθοδοι εισόδου ιών και αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 (Narang et al., 2020).</u>	20
<u>Εικόνα 2. Μοντέλο πέντε σταδίων για το κλινικό και ανοσολογικό φάσμα της νόσου COVID-19 (Ferrer-Oliveras et al., 2021).</u>	21
<u>Εικόνα 3. Υποθετικοί οδοί λοίμωξης Covid-19 κατά τη διάρκεια της κήσης (Ferrer-Oliveras et al., 2021).</u>	23
<u>Εικόνα 4. Η ανοδική ρύθμιση του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) στην εγκυμοσύνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης από κορονοϊό 2 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο. Η δέσμευση του ιού με το ACE2 προκαλεί την υπορρύθμισή του και μπορεί να αυξήσει την αγγειοτασίνη (Ang) II σε σχέση με το Ang-(1-7), ευνοώντας έτσι τη αγγειοσυστολή, η οποία μπορεί να μιμηθεί/επιδεινώσει την αγγειακή δυσλειτουργία στην προεκλαμψία.(Narang et al., 2020)</u>	34
<u>Εικόνα 5. Η σχέση της μητρικής ανοσοσφαιρίνης G (IgG) κατά τη διάρκεια της κήσης (Atyeo et al., 2021)</u>	43
<u>Εικόνα 6. Επιλεγμένη παθολογία από ασθενείς με κορονοϊό. Α, Μητρική αρτηρίωση με αθηρίωση και ινωδονέκρωση (×20). Β, Μικρή εστία εμβρυϊκών λαχνών με λεμφοκυτταρική λαχνίτιδα (×20). C, Μεσολάχιος θρόμβος που δείχνει γραμμές Zahn (×5). Δ, Εμβρυϊκές λάχνες με χοραγγίωση και οίδημα (×40).(Shanes et al., 2020)</u>	45
<u>Εικόνα 7. Απεικόνιση λειτουργίας του πλακούντα (Kim et al., 2015)</u>	46
<u>Εικόνα 8. Ανοσολογική απόκριση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Α) και του θηλασμού (Β)(M. Arora & Lakshmi, 2021).</u>	58
<u>Εικόνα 9. Χαρακτηριστικά εγκύων γυναικών της μελέτης των Chen et al (H. Chen et al., 2020)</u>	75

Κατάλογος Γραφημάτων

<u>Γράφημα 1. Αποτελέσματα ερευνών βάσει της μεθόδου PRISMA</u>	<u>66</u>
---	-----------

Εισαγωγή

Η πανδημία Covid-19 επηρεάζει την κύηση και τον τοκετό, με πλείστους τρόπους, που είτε αφορούν τις επιδράσεις της ίδιας της λοίμωξης στη μητέρα και το έμβρυο, αλλά και πλείστους άλλους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των επαγγελματιών υγείας που δύνανται να είναι διαθέσιμοι για τις ανάγκες της εγκύου και του εμβρύου/νεογνού. Βασική επίπτωση της θετικής λοίμωξης Covid-19 κατά τη διάρκεια της κύησης και δη κατά τη διάρκεια του τοκετού θεωρείται η μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο ή το νεογνό, που στη δεύτερη περίπτωση λαμβάνονται ειδικά μέτρα διαχωρισμού της μητέρας από το νεογνό σε περίπτωση ύποπτου ή επιβεβαιωμένου κρούσματος Covid-19.

Η εγκυμοσύνη αλλάζει τη ζωή τόσο της γυναίκας όσο και του ζεύγους ιδωμένο ως ολότητα και η έλλειψη υποστήριξης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και του νεογνού. Πολλά νοσοκομεία έχουν θέσει ένα όριο στον αριθμό των επισκεπτών ανά ασθενή (Agora et al., 2020), έχουν συμβουλευτεί από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) ότι οι μητέρες με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη του SARS-CoV-2 θα πρέπει να λάβουν μέτρα για να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο μετάδοσης στα νεογνά τους και θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να διαχωριστούν προσωρινά οι μητέρες και τα νεογνά (Bartick BM., 2020) καθώς και ότι οι επισκέψεις προγεννητικής φροντίδας έχουν τροποποιηθεί ώστε να προσφέρουν κυρίως απομακρυσμένα ραντεβού για τη μείωση της προσωπικής επαφής (University of Michigan, 2020).

Ενώ αυτές οι πολιτικές θα μπορούσαν να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και του βρέφους, στοχεύουν στον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού, προστατεύοντας τόσο τη μητέρα όσο και το βρέφος.

Στο πλαίσιο της παρούσης μεταπτυχιακής μελέτης, επιχειρείται η συστηματική αποτύπωση μελετών και ερευνών σχετικά με την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της Covid-19 από την έγκυο στο έμβρυο/νεογνό, καθώς και η περιγραφή των μέτρων που ελήφθησαν και λαμβάνονται σε κάποιες περιπτώσεις για την διαφύλαξη της υγείας της μητέρας, του βρέφους και του γενικού πληθυσμού από τυχόν μετάδοση του ιού. Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε βάσει των προβλεπομένων στη

βιβλιογραφία για την συστηματική διερεύνηση των μελετών και βάσει της θεωρίας που περικλείει τη μεθοδολογία αποτύπωσης συστηματικών ανασκοπήσεων κατά PRISMA.

Η έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση έναντι της COVID-19 μπορεί να μειώσει πιθανές μαιευτικές επιπλοκές, όπως απώλεια κνήματος, περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό, και μπορεί να είναι ευεργετική για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Η αντι-ιική θεραπεία για την COVID-19, όπως η λοπιναβίρη και η ριτοναβίρη, θα πρέπει να προσδιορίζεται σταθμίζοντας τους κινδύνους και τα οφέλη. Η θεραπεία μπορεί να χορηγείται όταν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο. Ακόμη και μετά τον έλεγχο της ιογενούς λοίμωξης, η ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Οι έγκυες με COVID-19 θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό.

Θεωρητικό πλαίσιο

Κεφάλαιο 1^ο

Πληροφορίες σχετικά με την πανδημική κρίση της Covid-19

1.1 Εμφάνιση της Covid-19

Η νόσος του κορονοϊού (COVID-19) που προκαλείται από το Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS-CoV-2), περιγράφηκε για πρώτη φορά ως επιδημία στην Κίνα (Wuhan, επαρχία Hubei) τον Δεκέμβριο του 2019 (Huang et al., 2020). Μόλις 3 μήνες αργότερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε την εμφάνιση της νόσου ως παγκόσμια πανδημία (WHO, 2020) και έκτακτη ανάγκη για τη δημόσια υγεία διεθνούς ενδιαφέροντος λόγω της εξαιρετικά μεταδοτικής φύσης της και των ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας, που θα μπορούσαν να αυξηθούν έως και 3– 4% (Chen et al., 2020).

1.2 Περιγραφή του SARS-CoV-2

Ο SARS-CoV-2 είναι ο έβδομος και ο μεγαλύτερος τύπος ειδών κορονοϊού με περίβλημα απλού RNA που έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μολύνει ανθρώπους (Lu et al., 2020). Ο κορονοϊός τύπου 1 με το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-1) και ο κορονοϊός με το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) αποτελούν δύο ζωνοσογόνους κορονοϊούς, που ευθύνονται για επιδημικές εξάρσεις με μεγάλη τοπική επίπτωση το 2002 στην Κίνα και το 2012 στην Σαουδική Αραβία, αντίστοιχα (Song et al., 2019). Ο παγκόσμιος αντίκτυπός τους, ωστόσο, ήταν σχετικά χαμηλός.

Η COVID-19, αντίθετα, εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, καθιστώντας μια παγκόσμια απειλή για την υγεία. Ένα χαμηλό ποσοστό ατόμων που είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε διαφορετικές κοινότητες και η αντιγονική ποικιλομορφία μεταξύ των κορονοϊών, θα μπορούσε να εξηγήσει την εκρηκτική έξαρση της COVID-19 (Wang et al., 2020). Οι ερευνητές έχουν αγωνιστεί να κατανοήσουν την ποικιλομορφία στις

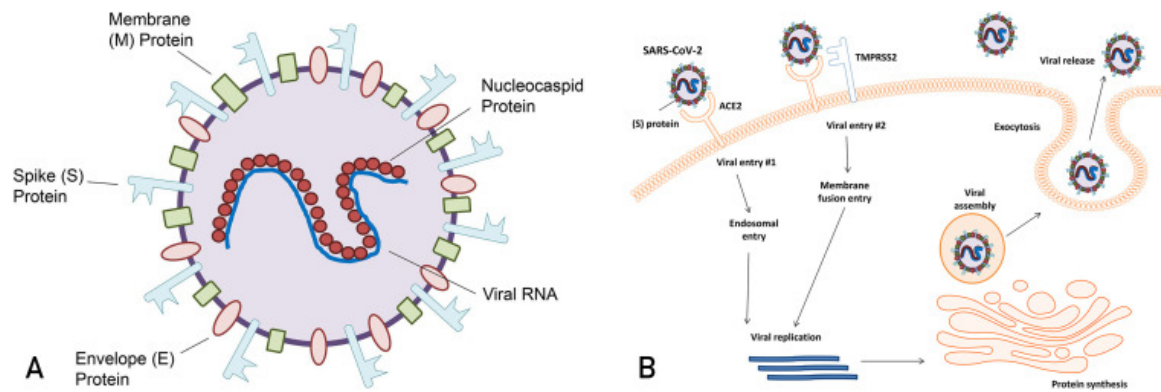
μοριακές οδούς των αποκρίσεων του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπινου ξενιστή στον SARS-CoV-2 (Fu et al., 2020).

Η λοίμωξη SARS-CoV-2 έχει έναν πυροδοτικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος. Για το λόγο αυτό, οι έγκυες γυναίκες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω των μοναδικών ανοσολογικών προσωρινών χαρακτηριστικών τους.

Η νόσος του Coronavirus 2019 (COVID-19) καθορίζεται από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: εμπύρετος, ρίγη, μυϊκοί πόνοι, πονόλαιμος, καταρροή, βήχας, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, κόπωση, ναυτία, έμετος και απώλεια γεύσης και οσμής (Meek & Noble, 2022). Η θετικοποίηση των κρουσμάτων προσδιορίζεται μέσω εργαστηριακών κριτηρίων, όπως η ανίχνευση με μοριακή ενίσχυση του ριβονουκλεϊκού οξέος του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου του κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2 RNA) ή η ανίχνευση αντιγόνων (National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), 2022).

Το καψίδιο του SARS-CoV-2 περιέχει ένα γονιδίωμα RNA συμπλεγμένο με μια πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου. Η μεμβράνη που περιβάλλει αυτό το νουκλεοκαψίδιο περιέχει 3 πρωτεΐνες κοινές σε όλους τους κοροναϊούς: πρωτεΐνη ακίδας, πρωτεΐνη μεμβράνης M και πρωτεΐνη μικρής μεμβράνης E (Εικόνα 1). Η είσοδος του ιού γίνεται μέσω 2 οδών.

Η πρώτη εμφανίζεται όταν η πρωτεΐνη ακίδας προσκολλάται στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης, απελευθερώνοντας το ιικό γονιδίωμα και την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή και η οποία επιτρέπει την πρωτεολυτική διάσπαση της πρωτεΐνης ακίδας και τη μεσολάβηση της σύντηξης με την κυτταρική μεμβράνη. Ενδοκυτταρικά, το ιικό γονιδίωμα μεταφράζεται σε ένα αντίγραφο για να παράγει περισσότερο RNA γονιδιώματος, mRNA και ιική πρωτεΐνη. Οι πρωτεΐνες της ιικής μεμβράνης M, N και E συγκεντρώνονται σε ενδοκυτταρικές μεμβράνες. Η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου και το σύμπλεγμα ιικού RNA σχηματίζουν μια ελικοειδή δομή καψιδίου, η οποία εκφύεται μεταξύ του ενδοπλασματικού δικτύου και του σωματίου Golgi. Τα ώριμα ιικά σωματίδια μετατρέπονται σε κυστίδια, μεταφέρονται στην κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνονται από το κύτταρο (Εικόνα 1) (Narang et al., 2020).



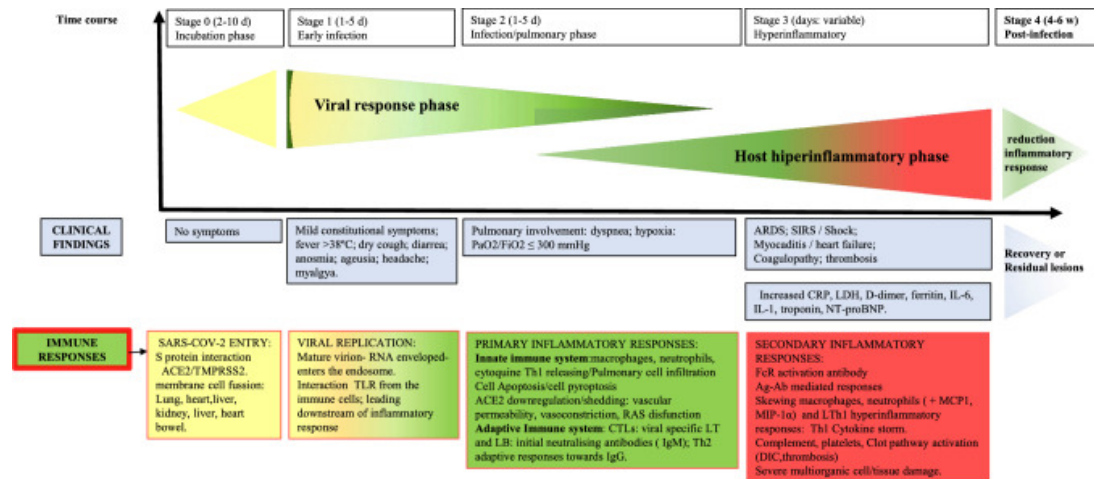
Εικόνα 1. Χαρακτηριστικά και κύκλος ζωής του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2). Α. Δομή του ιού SARS-CoV-2. Β. Μέθοδοι εισόδου ιών και αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 (Narang et al., 2020).

1.3 Διαδικασίες διάγνωσης και συμπτωματική εικόνα

Η εξέταση COVID-19 RT-PCT είναι γενικά πιο ευαίσθητη από τις δοκιμές αντιγόνου - οι δοκιμές αντιγόνου δείχνουν ευαισθησία που κυμαίνεται από 84,0% έως 97,6% σε σύγκριση με το RT-PCR COVID-19. Η ειδικότητα των δοκιμών αντιγόνου, ωστόσο, είναι γενικά τόσο υψηλή όσο η RT-PCR για την COVID-19 - η αναφερόμενη ειδικότητα της δοκιμής αντιγόνου αναφέρθηκε ότι είναι 100% (National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), 2022).

Όπως στους SARS-CoV-1 και MERS-CoV, η COVID-19 παρουσιάζει μια σειρά συμπτωμάτων από: ασυμπτωματικές ή ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (80%) έως συστηματικών φλεγμονωδών αποκρίσεων, που υφίστανται πιο περίπλοκες μορφές της νόσου, όπως η σοβαρή αμφοτερόπλευρη πνευμονία (15%) και Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS) και/ή πολυσυστημική συμμετοχή (5%) που απαιτεί εισαγωγή σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για συνεχή και επεμβατική υποστήριξη (Guo et al., 2020). Οι ενήλικες, ειδικά οι ηλικιωμένοι άνδρες με συννοσηρότητες όπως η παχυσαρκία, η υψηλή αρτηριακή πίεση, οι καρδιαγγειακές ή χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, είναι πιο πιθανό να υποστούν σοβαρές απειλητικές για τη ζωή μορφές της COVID-19, που μπορεί να οδηγήσουν και σε θνησιμότητα (Huang et al., 2020).

Ένα μοντέλο πέντε σταδίων έχει προταθεί για να εξηγήσει το κλινικό φάσμα της νόσου COVID-19. Αυτά τα στάδια συσχετίζονται με μια άμεση ιογενή επίδραση στις αποκρίσεις τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος (Huang et al., 2020; Mehta et al., 2020). Τα διαφορετικά στάδια παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.



ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2; TMPRSS2: Transmembrane protease serine 2; TLR: Toll-like receptor; RAS: renin-angiotensin-aldosterone system; APC: Antigen presentation cell; CTLs: cytotoxic T lymphocytes; LT: T lymphocytes; LB: B lymphocytes; IgM: Immunoglobulin M; IgG: Immunoglobulin G; FcR: fragment crystallizable receptor; Ag-Ab: Antigen-antibody complexes; MCP1: monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1α: macrophage inflammatory protein 1 alpha; DIC: disseminated intravascular coagulopathy; IL: interleukine ;Th1: lymphocyte releasing pro-inflammatory cytokines (i.e. IL-2, tumor necrosis factor-α, tumor necrosis factor-γ); Th2: lymphocyte releasing anti-inflammatory cytokines (i.e. IL-4, IL-10,β-Transforming growth factor); SIRS: Severe respiratory distress syndrome; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; CRP: C-reactive protein; LDH: Lactate dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide.

Εικόνα 2. Μοντέλο πέντε σταδίων για το κλινικό και ανοσολογικό φάσμα της νόσου COVID-19 (Ferrer-Oliveras et al., 2021)

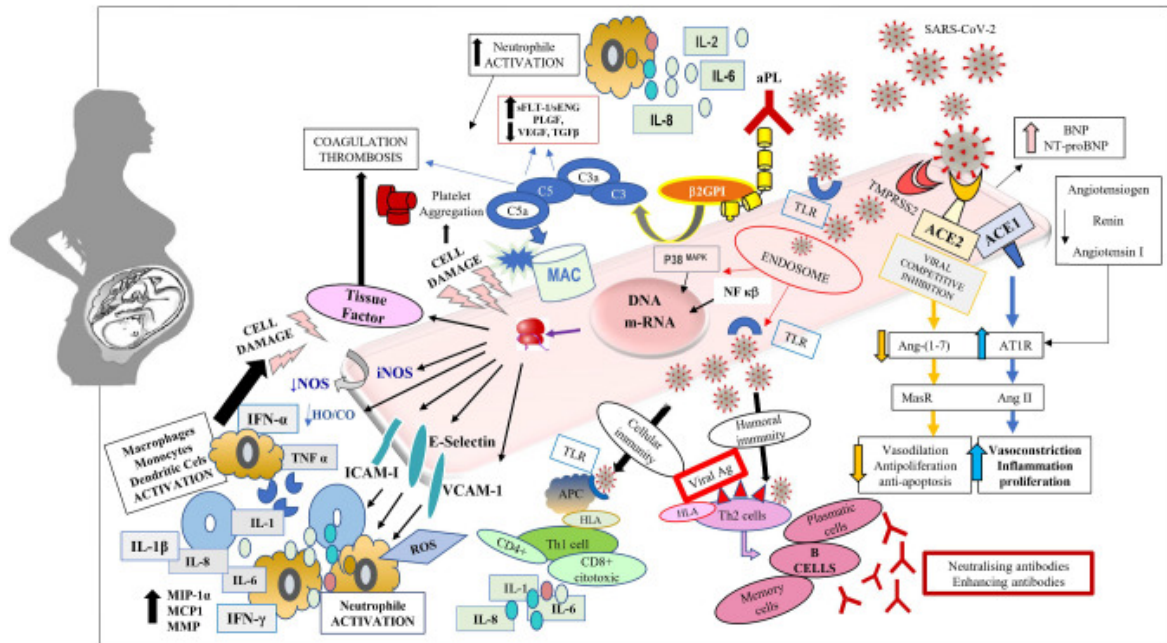
Κεφάλαιο 2^ο

Επιπτώσεις της Covid-19 στην εγκυμοσύνη

2.1 Εισαγωγικές παρατηρήσεις

Η COVID-19 επηρεάζει τις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες ανόμοια και οι μέλλουσες μητέρες εν δυνάμει διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 λόγω της ανοδικής ρύθμισης του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο οποίος θεωρείται ότι είναι ο μηχανισμός με τον οποίο ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στην κύτταρο (Narang, et al., 2020). Μέχρι στιγμής, μελέτες έχουν αναφέρει μεγαλύτερους κινδύνους επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία και αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής (CD) που θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα της πανδημίας COVID-19 στις Ηνωμένες Πολιτείες (Narang et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η COVID-19 δημιουργεί μια μεγάλη πρόκληση για το ανοσοποιητικό σύστημα τόσο του γενικού πληθυσμού όσο και για τον ειδικό πληθυσμό των εγκύων, λεχωίδων και εμβρύων ή νεογνών. Η πρωτοτυπία του SARS-CoV-2 έγκειται στο γεγονός ότι καθιστά όλους τους πληθυσμούς ανοσολογικά ευαίσθητους. Οι έγκυες, λόγω των ιδιαίτερων και παροδικών ανοσολογικών τους χαρακτηριστικών, αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής. Η Εικόνα 3 αναπαριστά όλα τα υποθετικά παθογόνα μονοπάτια που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν σε μια εγκυμοσύνη που επηρεάζεται από την COVID-19 και αποτελεί μία εισαγωγική αποτύπωση των παραμέτρων που θα συζητηθούν εκτενέστερα στη συνέχεια.



Εικόνα 3. Υποθετικοί οδοί λοίμωξης Covid-19 κατά τη διάρκεια της κύησης (Ferrer-Oliveras et al., 2021)

Συγκεκριμένα, η Εικόνα 3 αποτυπώνει τους μοριακούς παθογόνους οδούς που μπορεί να εμφανιστούν όταν ο SARS-CoV-2 μολύνει ενδοθηλιακά κύτταρα στο πλαίσιο της κύησης, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων της διεπαφής εμβρύου-μητέρας. Ο μηχανισμός της εισόδου ανθρωπίνων κυττάρων SARS-CoV-2 είναι δυνατός καθώς η πρωτεΐνη Spike (πρωτεΐνη S) δεσμεύεται στην κυτταρική μεμβράνη του μετατρεπτικού ενζύμου γλυκοπρωτεΐνης αγγειοτενσίνης (ACE) ομόλογο 2 (ACE2), που εμπλέκεται στο σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη - αλδοστερόνης (RAS). Η πρωτεΐνη S διασπάται σε S1 και S2, οι οποίες ενισχύουν τα ACE2 και TMPRSS2, αντίστοιχα. Η δέσμευση προκαλεί ανταγωνιστική αναστολή, προκαλώντας μείωση και αποβολή του ACE2, μειώνοντας τη σύνθεση Ang-1-7 ενώ μετατοπίζεται σε αύξηση της δραστηριότητας ACE1, αυξάνοντας το Ang II και προκαλώντας αγγειοσυστολή, φλεγμονή και αγγειακή διαπερατότητα. Μετά την είσοδο στα κύτταρα, το γονιδίωμα του ιού RNA απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα και μεταφράζεται σε πολυπρωτεΐνες και δομικές πρωτεΐνες, από τις οποίες το γονιδίωμα του ιού αρχίζει να αναπαράγεται. Η ιική πυρηνική ενσωμάτωση θα μπορούσε να προκαλέσει έκφραση πρωτεΐνης στα μολυσμένα κύτταρα που θα συνέβαλαν στην ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης και της κυτταρικής βλάβης τόσο άμεσα όσο

και έμμεσα, αυξάνοντας τον προπηκτικό παράγοντα και τις πρωτεΐνες προσκόλλησης και έλξης φλεγμονωδών κυττάρων (E-σελεκτίνη, ICAM, VCAM).

Οι κυρίως φλεγμονώδεις αποκρίσεις καθοδηγούνται από την έμφυτη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που συνίσταται σε μια μαζική εισβολή ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και μακροφάγων που απελευθερώνουν διαφορετικές προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και άλλες πρωτεΐνες και μόρια που είναι υπεύθυνα για την πρόκληση απόπτωσης και πυρόπτωσης των κυττάρων, οδηγώντας σε διαφορετικό βαθμό βλάβης του ιστού και του οργάνου. Ταυτόχρονα, το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζεται μέσω της εξαρτώμενης από το αντιγόνο ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) που φέρουν ιικά αντιγονικά πεπτίδια σε μόρια ανθρώπινων αντιγόνων λευκοκυττάρων (HLA). Τα σύμπλοκα APC-ικού αντιγόνου αναγνωρίζονται από τα ειδικά για τον ιό B και T κύτταρα (κυρίως CD8+) που εκκρίνουν, σε διαφορετικούς χρόνους, κυττοκίνες Th1, οι οποίες ενισχύουν την προηγούμενη φλεγμονή, καθώς και την προσαρμοστική χυμική αντίδραση Th2 με τυπικό μοτίβο εξουδετέρωσης που προκαλείται από τον ιό.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμφάνιση ουδετεροποιητικών αντισωμάτων (Nab) όχι μόνο δεν μπορεί να περιορίσει τον πολλαπλασιασμό του ιού, αλλά προκαλεί μια υπεράνοση απόκριση, λόγω των φλεγμονωδών οδών ενίσχυσης που εξαρτώνται από αντισώματα (ADE) που διαιωνίζουν τις αποκρίσεις από μακροφάγα και Th1-λεμφοκύτταρα, απελευθερώνοντας κυττοκίνες που αποτελούνται από IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IL-8, TNF-α και περισσότερες προφλεγμονώδεις πρωτεΐνες όπως η χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρων 1 (MCP1), η φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγου 1 άλφα (MIP-1α), ή MMP (μεταλλοπρωτεάση μήτρας ιστού). Επιπλέον, αυτές οι δευτερογενείς φλεγμονώδεις αποκρίσεις περιλαμβάνουν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα, φλεγμονώδεις οδούς που προκαλούνται από ανοσοσυμπλέγματα Ag-Ab, συμπεριλαμβανομένης της παροδικής aPL- και υπερενεργοποίησης της οδού συμπληρώματος που συμβάλλει στην αύξηση της ιστικής βλάβης και της υποξίας με την απελευθέρωση αντιαγγειογενετικών παραγόντων (sFLT-1, sENG) και επαγωγή συσσώρευσης αιμοπεταλίων και υπερενεργοποίηση θρόμβου που οδηγεί σε θρομβωτικά επεισόδια (Ferrer-Oliveras et al., 2021)

2.2 Ανοσολογικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης

Αντί για ανοσοκαταστολή, μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη απαιτεί ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα (Mor et al., 2017). Η μητέρα πρέπει να ανέχεται την εμφύτευση ενός εμβρύου στη μήτρα, διατηρώντας παράλληλα την ικανότητα προστασίας από μικροβιακές προκλήσεις. Ένας ακριβής χρονοσμός των τοπικών και συστηματικών ανοσολογικών συμβάντων συμβαίνει καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (Aghaepour et al., 2017).

Αρχικά, η εμφύτευση και ο πλακούντας ωφελούνται από μια προφλεγμονώδη κατάσταση. Μια αντιφλεγμονώδης κατάσταση επιτρέπει την κάθαρση των κυττάρων, την αγγειογένεση και την ανάπτυξη του εμβρύου και τέλος, μια δεύτερη προφλεγμονώδης κατάσταση προετοιμάζεται προοδευτικά για την έναρξη του τοκετού στο τρίτο τρίμηνο μέχρι τον τοκετό (Aghaepour et al., 2017; Mor et al., 2017).

Συνολικά, τα γεγονότα που διευκολύνουν την ανοσολογική ανοχή, καθοδηγούνται από ορμονικές εισροές, όπως για παράδειγμα η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και προγεστερόνη (Schumacher et al., 2009). Αυτά τα συμβάντα περιλαμβάνουν την έκκριση της ινδολεαμίνης-2,3-διοξυγενάσης (IDO) από τον τροφοβλάστη του πλακούντα, την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων-μακροφάγων στο φθαρτό υμένα και τη μείωση του καταβολισμού της τρυπτοφάνης (Munn et al., 1998). Ταυτόχρονα, η αναγνώριση μέσω HLA προάγει την ενδογενή σηματοδότηση STAT5ab σε πολλαπλά υποσύνολα T κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Treg (CD25 + FoxP3 +), των κυττάρων CD4+ και CD8+ T και γδ T κυττάρων.

Τα κύτταρα Treg θεωρούνται ως κρίσιμοι τελεστές, κυρίως αλλά όχι μόνο, στην περίοδο περιεμφυτεύσεως, ρυθμίζοντας προς τις επιθετικές αποκρίσεις των T-κυττάρων. Τα κύτταρα NK (uNK) της μήτρας, τα οποία είναι μη κυτταροτοξικά αλλά προαγγειογόνα, συσσωρεύονται στο φθαρτό υμένα (15% όλων των τύπων κυττάρων), ενώ μειώνονται στη μητρική κυκλοφορία (Guerin et al., 2009; Tilburgs et al., 2008). Ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς KIR (Moffett & Colucci, 2014; Trowsdale &

Betz, 2006). Η σχέση μεταξύ διαφορετικών μητρικών γονοτύπων KIR και απλοτύπων και εμβρυϊκών απλοτύπων HLA είναι ζωτικής σημασίας για την ανοχή του εμβρύου.

Από την άλλη πλευρά, το μητρικό έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, μέσω περιφερικών φυσικών φονικών κυττάρων (pNK), καθώς και μονοκυττάρων και μακροφάγων, αναγνωρίζει και αντιμετωπίζει τυχόν παθογόνα ως προστατευτικό μηχανισμό στις συστηματικές λοιμώξεις (Aluvihare et al., 2004; Heikkinen et al., 2004). Ταυτόχρονα, οι συστηματικές προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις ρυθμίζονται, αλλά διατηρούν το χυμικό Th2/κυτταρικό Th1 ισορροπημένο, σύμφωνα με τις προφλεγμονώδεις ή αντιφλεγμονώδεις απαιτήσεις της κύησης (Aghaeepour et al., 2017).

Εκτός από τις ανοσολογικές παραμέτρους, οι φυσιολογικές μητρικές προσαρμογές καθορίζουν και αυξάνουν την ευαισθησία και τη σοβαρότητα της μικροβιακής μόλυνσης κατά τη διάρκεια της κύησης (Luo & Yin, 2020). Η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται στις έγκυες. Η φυσιολογική ανύψωση του διαφράγματος που προκαλεί περιορισμό στην επέκταση των πνευμόνων, καθώς και το οίδημα του βλεννογόνου της ανώτερης αναπνευστικής οδού που προκαλείται από ορμόνες, τους καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητους στην υποξία και ιδιαίτερα εύάλωτους σε παθογόνα του αναπνευστικού (H. Liu et al., 2020).

Δεδομένων των ανωτέρω, αναφέρεται ότι οποιοδήποτε συμβάν, όπως μια ιογενής λοίμωξη με υψηλή ανοσογόνο δράση όπως ο SARS-CoV-2, θα μπορούσε να διακόψει την κανονική πορεία της κύησης. Ορισμένες μελέτες επισημαίνουν τη συμμετοχή της COVID-19 σε μια απορρύθμιση της αναλογίας κυττάρων Treg/Th17 (T-helper 17 (Th17) τα οποία αφορούν στην απόκριση και T-regulatory (Treg) cells, τα οποία στα ελληνικά αποδίδονται ως ρυθμιστικά T κύτταρα) προς αύξηση των κυττάρων Th17, με αποτέλεσμα ανεξέλεγκτη συστηματική φλεγμονή. Έτσι, σε έγκυες που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2, η ανισορροπία των κυττάρων Treg/Th17 μπορεί δυνητικά να σχετίζεται με δυσμενή έκβαση κύησης, όπως απώλεια κύηματος, πρόωρο τοκετό και εμφάνιση προεκλαμψίας (Muyayalo et al., 2020). Βέβαια, λεκτέο ότι αναμένονται διαφορετικά αποτελέσματα ανάλογα με την ατομική ανοσολογική ευαισθησία και την ηλικία κύησης κατά την έναρξη της λοίμωξης, η οποία μπορεί αμφίδρομα να καθορίσει τόσο τις μαιευτικές επιπλοκές όσο και τη διάρκεια και/ή τη σοβαρότητα της λοιμώδους νόσου.

2.3 Πρότερη και τωρινή εμπειρία λοιμώξεων σε εγκύους

Η λοίμωξη SARS-CoV-2 σε έγκυες θα μπορούσε να προκαλέσει μαιευτικές επιπλοκές και η εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει την πορεία της νόσου COVID-19 στη μητέρα, λαμβάνοντας υπόψη μία αμφίδρομη διαδικασία. Οι μαιευτικές επιπλοκές στην COVID-19 προκαλούνται τόσο από την άμεση ιική επίδραση (υποδοχείς ACE2, ιική αναπαραγωγή) όσο και από τις επακόλουθες υπερφλεγμονώδεις αποκρίσεις. Βιβλιογραφικά αναφέρονται στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι έγκυες έχουν επηρεαστεί ιδιαίτερα από ιογενείς λοιμώξεις και υποφέρουν από μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τον ιό από τις μη έγκυες γυναίκες (Racicot & Mor, 2017).

Η πνευμονία που προκύπτει από οποιαδήποτε λοιμώδη αιτιολογία αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των εγκύων γυναικών (Benedetti et al., 1982). Κλασικά, η πνευμονία θεωρούταν μια από τις πιο κοινές αιτίες έμμεσου μητρικού θανάτου (Berkowitz & LaSala, 1990). Το ποσοστό θνησιμότητας της πανδημίας γρίπης του 1918 ήταν 26% του γενικού πληθυσμού, αλλά 37% μεταξύ των εγκύων γυναικών (G. Magnus, 2008). Με βάση δεδομένα από τον εικοστό αιώνα, περίπου το 25% των εγκύων γυναικών με πνευμονία οποιασδήποτε αιτίας απαιτεί να νοσηλευτεί σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και χρήζουν αναπνευστικής υποστήριξης (Madinger et al., 1989; Visscher & Visscher, 1971). Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του ιού της γρίπης H1N1 το 2009, οι έγκυες γυναίκες είχαν περισσότερες από τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν στο νοσοκομείο από τον γενικό πληθυσμό (Jamieson et al., 2009).

Δεδομένα από προηγούμενες εμπειρίες στις επιδημίες SARS-CoV-1 και MERS-CoV, έδειξαν ότι περίπου το 50% των εγκύων που ανέπτυξαν SARS εισήχθησαν στη ΜΕΘ και περίπου το 33% από αυτές χρειάζονταν μηχανικό αερισμό με ποσοστό θνησιμότητας έως και 25% (Wong et al., 2004). Σύμφωνα με δεδομένα από τις πρώτες μελέτες της COVID-19 στην Κίνα μεταξύ εγκύων, τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας ήταν παρόμοια με εκείνα των μη εγκύων ενηλίκων ασθενών, με επιπολασμό σοβαρών περιπτώσεων 1-8% και ποσοστό θνησιμότητας 1 % (Chen et al., 2020). Ασφαλώς, τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν παρόμοια επικράτηση ήπιων και σοβαρών περιπτώσεων COVID-19 μεταξύ εγκύων γυναικών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, αναφέρεται ότι οι έγκυες θα πρέπει να θεωρούνται ως

ομάδα υψηλού κινδύνου επιδείνωσης της πνευμονικής κατάστασης, κυρίως εκείνες οι περιπτώσεις με πρόσθετες συννοσηρότητες (άσθμα, παχυσαρκία, διαβήτης) και ιδιαίτερα οι κυήσεις κατά το τρίτο τρίμηνο (Andrikopoulou et al., 2020; Breslin et al., 2020; Lokken et al., 2020).

Όσον αφορά τα μαιευτικά αποτελέσματα, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι λοιμώξεις από SARS-CoV-1 και MERS-CoV προκάλεσαν υψηλότερη συχνότητα μητρικής νοσηρότητας και φτωχά μαιευτικά αποτελέσματα όπως πρόωρο τοκετό, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, ενδομήτριο θάνατο ή νεογνικό θάνατο (Chui et al., 2004; Schwartz & Graham, 2020). Οι πρώτες μελέτες για την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα και τη λοίμωξη COVID-19 αποκαλύπτουν ότι όλες οι έγκυες, αλλά κυρίως αυτές στο τρίτο τρίμηνο, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε μαιευτικές επιπλοκές όπως απώλεια εμβρύου, θνησιγένεια, περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) και πρόωρο τοκετό (Hui & Zumla, 2019). Αυτές οι αναφορές, ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή, καθώς προέρχονται από μια σειρά ειδικών περιπτώσεων και αναδρομικών μελετών περιπτώσεων ελέγχου που δημοσιεύθηκαν κυρίως στην Κίνα κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας.

Μία από τις πρώτες συστηματικές ανασκοπήσεις που δημοσιεύτηκε για τα αποτελέσματα κυήσεων σε μητέρες που είχαν μολυνθεί από κορονοϊό (SARS-CoV-1, MERS-CoV και SARS-CoV-2), ο πρόωρος τοκετός αναφέρθηκε ως η πιο συχνή ανεπιθύμητη έκβαση κύησης. Η εμβρυϊκή απώλεια, η προεκλαμψία (ΠΕ), η καισαρική τομή και ο περιγεννητικός θάνατος (7–11%) αναφέρθηκαν με υψηλή συχνότητα σε σύγκριση με μη προσβεβλημένες εγκυμοσύνες. Ο τρόπος τοκετού στην πλειονότητα των περιπτώσεων ασθενών με πνευμονία ήταν η καισαρική τομή (~ 80%) (Chen et al., 2020; Di Mascio et al., 2020).

Σε αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς επισήμαναν ότι οι δυσμενείς εκβάσεις με εστίαση στην COVID-19 θα μπορούσαν να υπερεκτιμηθούν ως αποτέλεσμα είτε περιορισμένων περιόδων παρακολούθησης για τη συγκέντρωση δεδομένων, είτε εσφαλμένης διάγνωσης ή ιατρογενών πράξεων λόγω της έλλειψης εμπειρίας των κλινικών χαρακτηριστικών του νέου ιού (Di Mascio et al., 2020). Μια πιθανή υπερεκτίμηση του μεγέθους του κινδύνου των μαιευτικών επιπλοκών σε κυήσεις με COVID-19 θα μπορούσε εν μέρει να σχετίζεται με την προκατάληψη και το σχετικά χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων των πρώτων αναφορών περιπτώσεων και

των σειρών περιπτώσεων, που δημοσιεύονται από μια «αγχωμένη και πιεσμένη» επιστημονική κοινότητα, η οποία έχει δεσμευτεί να δημοσιεύει σαφή δεδομένα που παρέχουν γνώσεις για την προσέγγιση της περιόδου έξαρσης της πανδημίας.

Από τότε, έχουν συσσωρευτεί πολλά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της COVID-19 στην κύηση και ο όγκος της βιβλιογραφίας έχει αυξηθεί ιδιαίτερα, λαμβάνοντας όμως υπόψη και τις περιπτώσεις μη τεκμηριωμένων και αξιόπιστων δημοσιεύσεων (Juan et al., 2020). Μέχρι σήμερα, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις συνέπειες της COVID-19 στα αποτελέσματα της κύησης αναφέρουν ότι ο πρόωρος τοκετός και η εμβρυϊκή δυσφορία είναι οι κύριες ανεπιθύμητες εκβάσεις που παρατηρούνται σε συμπτωματικές κύσεις με COVID-19 στο τρίτο τρίμηνο και κατά τον τοκετό (Crovetto et al., 2021). Οι επιδράσεις του SARS-CoV-2 στο πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο αξίζουν ειδικές μελέτες για να αποσαφηνιστεί η συμβολή της λοίμωξης σε επιπλοκές όπως αποβολές, προεκλαμψία ή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη που δείχνουν μεταβλητή και ασαφή επίπτωση μεταξύ δημοσιευμένων μελετών (Mendoza et al., 2020; Wang et al., 2021).

Για παράδειγμα και προς επίρρωση των ανωτέρω, σε μια συστηματική ανασκόπηση 385 εγκύων από 33 μελέτες με COVID-19, αναφέρθηκε ότι οι έγκυες με ήπια, σοβαρά και κρίσιμα συμπτώματα ήταν 95,6%, 3,6% και 0,8%, αντίστοιχα. Σε αυτήν την ανασκόπηση, 17 έγκυες χρειάστηκαν να αντιμετωπιστούν με εντατική θεραπεία και 6 έγκυες χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό. Ένας μητρικός θάνατος σημειώθηκε. Από τις 252 γυναίκες που γέννησαν, το 69,4% από αυτές γέννησε με καισαρική τομή και το 30,6% από αυτές γέννησε με κοιλικό τοκετό. Τέσσερα νεογνά ήταν θετικά στον SARS-CoV-2, υπήρξαν δύο θνησιγένειες και ένας νεογνικός θάνατος (Elshafeey et al., 2020).

Σύμφωνα με δεδομένα που ελήφθησαν από 108 έγκυες γυναίκες με COVID-19, αναφέρθηκε λεμφοκυτταροπενία στο 59% αυτών με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (70%) (Zaigham & Andersson, 2020). Σε μια άλλη μελέτη συστηματικής ανασκόπησης εγκύων γυναικών με COVID-19 οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ανεπιθύμητες εκβάσεις δεν είναι κοινές, ωστόσο οι γνώσεις τους είναι ακόμα πολύ περιορισμένες σχετικά με το SARS-COV-2 και τις επιπτώσεις του στην κύηση (Della Gatta et al., 2020).

2.4 Επίδραση της λοίμωξης SARS-CoV-2 σε μαιευτικές ανοσολογικές οδούς

Μια κατάσταση ήπιας συστηματικής ενεργοποίησης του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και φλεγμονής παρατηρείται στο πρώτο αλλά ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο (Messerli et al., 2010). Σε αυτές τις περιόδους, εντοπίζεται αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων στο μητρικό αίμα, απελευθερώνοντας φλεγμονώδεις κυττοκίνες, δηλαδή IL-8, TNF- α , IL-6, από τα δενδριτικά κύτταρα (DC), σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες (Wegmann et al., 1993). Η αύξηση κυττοκινών έχει τεκμηριωθεί ως βασικός παθογόνος μηχανισμός του ανοσοποιητικού συστήματος στη μόλυνση από SARS-CoV-2. Η λοίμωξη, επομένως, θα μπορούσε να προκαλέσει μια πιο σοβαρή φλεγμονώδη κατάσταση σε έγκυες, κάτι που μπορεί να εξηγήσει μια ενδεχόμενη υψηλότερη συχνότητα εκβάσεων πρώτου και τρίτου τριμήνου, όπως αποβολή (Yan et al., 2020) και πρόωρους τοκετούς (Rajewska et al., 2020).

Κατά την περίοδο από το τρίτο τρίμηνο έως τον τοκετό, η COVID-19 οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα πρόωρης ρήξης των μεμβρανών, εμβρυϊκή δυσφορία και πρόωρο τοκετό (Crovetto et al., 2021). Η υψηλότερη συχνότητα αυτών των επιπλοκών μπορεί να οφείλεται τόσο στην ανάγκη μείωσης του μηχανικού περιορισμού της θωρακικής επέκτασης, όσο και στη βελτίωση της μητρικής οξυγόνωσης, καθώς και στη φλεγμονώδη απόκριση της μητρικής πολυοργανικής νόσου (Crovetto et al., 2021).

Κατά το δεύτερο τρίμηνο, η φλεγμονώδης κατάσταση σε συνδυασμό με την τη χυμική ανοσία πιστεύεται ότι επιτρέπει την ανάπτυξη του εμβρύου. Η ανοσία που προκαλείται από τα κύτταρα Th1 είναι σε κίνδυνο, αυξάνοντας την ευαισθησία των εγκύων γυναικών σε ιογενείς και ενδοκυτταρικές βακτηριακές λοιμώξεις (Kumpel & Manoussaka, 2012). Αυτό το σενάριο επιτρέπει στους ερευνητές να υποθέσουν την επίδραση του SARS-CoV-2 στη μετατόπιση των ανοσολογικών αποκρίσεων προς την απόρριψη της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας ή ακόμα και τον εμβρυϊκό συμβιβασμό, με αποτέλεσμα ποικίλες εκδηλώσεις ασθενειών που σχετίζονται με τη φλεγμονή του πλακούντα, όπως η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και η πνευμονική εμβολή

(Al-Azemi et al., 2017; Mullins et al., 2012), ή θάνατο του εμβρύου και εμβρυϊκά δομικά ελαττώματα (Kalagiri et al., 2016; Matthiesen et al., 1995).

Η απόκριση της μητέρας στη λοίμωξη τείνει να προάγει τη φλεγμονώδη απόκριση του εμβρύου, η οποία ορίζεται ως το σύνδρομο εμβρυϊκής φλεγμονώδους απόκρισης (FIRS) (Gotsch et al., 2007), που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυττοκινών στον πλακούντα. Αυτές οι κυττοκίνες έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα και το κυκλοφορικό σύστημα και τείνουν να προκαλούν ανώμαλη μορφολογία εμβρύου σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής επέκτασης και της αιμορραγίας (Davies et al., 2000; Madsen-Bouterse et al., 2010). Ακόμη και σε ανθρώπινες μελέτες, ένα διατηρούμενο υπερφλεγμονώδες περιβάλλον κατά τη διάρκεια της κύησης θα είχε επιβλαβή επίδραση κυρίως στη νευροανάπτυξη του εμβρύου, οδηγώντας σε πιθανές νευρωνικές δυσλειτουργίες στη μεταγεννητική ζωή του (Werenberg Dreier et al., 2016).

Παρά το γεγονός ότι τα ισοστάσια SARS-CoV-2 έχουν ανιχνευθεί στις μεμβράνες του πλακούντα και του εμβρύου (Algarroba et al., 2020; Z. Yang & Liu, 2020), η βλάβη του εμβρύου σε θετική σε COVID-19 μητέρα δεν αναμένεται να εμφανιστεί από την άμεση δράση του ιού, καθώς η κάθετη μετάδοση στο αμνιακό υγρό δεν έχει αποδειχθεί πλήρως και αρκετές μελέτες διαφωνούν σχετικά με την κάθετη μετάδοση του ιού (Alzamora et al., 2020; Deniz & Tezer, 2020; Z. Yang & Liu, 2020).

Ένα εύρος από 2% έως 4% της συγκεντρωτικής αναλογίας της δοκιμασίας του ιικού RNA SARS-CoV-2 σε νεογνικό ρινοφαρυγγικό επίχρισμα ήταν θετικό σε πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες, ακόμη και αφού διασφαλίστηκε ότι δεν υπήρχε φυσική επαφή μεταξύ της μητέρας και του νεογνού. Παρά το γεγονός ότι όχι μόνο τα ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα αλλά και τα δείγματα ομφάλιου λώρου, ούρων και ορθού έχουν βγει θετικά υποδηλώνοντας πιθανή κάθετη μετάδοση, δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία για την παρουσία του ιού στο αμνιακό υγρό (Kotlyar et al., 2021; Rubio Lorente et al., 2022).

Δεν θα πρέπει να αποκλειστεί μια έμμεση εμβρυϊκή βλάβη από ανοσοαποκρίσεις που προκαλούνται από τον SARS-CoV-2. Για πολλές ιογενείς ασθένειες (SARS-CoV-1, MERS, ιός γρίπης, ιός Έμπολα και ιός Ζίκα) είναι ευρέως γνωστό ότι το ιικό RNA μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς πολύ μετά την εξαφάνιση του ιού. Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να εξουδετερώσει τους ιούς λύοντας το περίβλημά

τους, συσσωρεύοντας τα σωματίδια του ιού. Έτσι, η παρουσία νουκλεϊκού οξέος μόνο, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της αποβολής του ιού ή της μολυσματικής πιθανότητας, αλλά θα μπορούσε να προκαλέσει αντισώματα (Atkinson & Petersen, 2020). Οι αποκρίσεις που ρυθμίζουν προς τα πάνω τις ανοσομεσολαβούμενες κυττοκίνες που περιγράφονται σε σοβαρές και υποτροπιάζουσες περιπτώσεις COVID-19, έχουν περιγραφεί παρόμοια σε άλλους ιούς ssRNA, όπως οι φλαβοϊοί και ο ιός Ζίκα (Priyamvada et al., 2017). Πρόσφατα, αναφέρθηκαν δεδομένα από το ανθρώπινο πλάσμα με υποεξουδετερωποιητικά επίπεδα αντισωμάτων έναντι φλαβοϊών με ικανότητα να προάγουν την παθογένεια του ιού Ζίκα σε ενήλικα ποντίκια και τον θάνατο του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης (Shim et al., 2019). Για αυτούς τους λόγους, τόσο τα έμβρυα όσο και τα νεογνά μητέρων που έχουν προσβληθεί από SARS-CoV-2, θα πρέπει να αξιολογούνται με ακρίβεια.

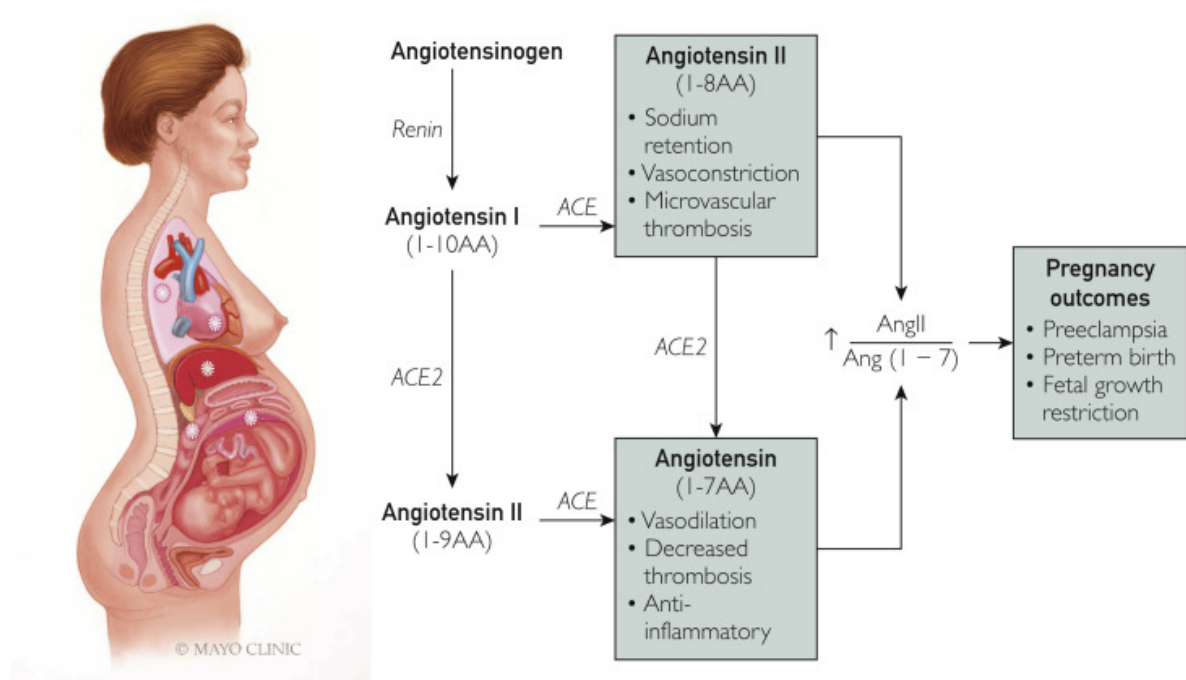
2.5 Ανοσολογική θρόμβωση σε κυήσεις θετικές σε COVID-19

Οι ανοσοθρομβωτικοί μηχανισμοί λειτουργούν ως βάση σε όλες σχεδόν τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον πλακούντα, όπως οι επαναλαμβανόμενες αποβολές, η αποκόλληση του πλακούντα, η ανεπάρκεια του πλακούντα ή ο εμβρυϊκός θάνατος. Η κύηση θεωρείται μια φυσιολογικά υπερπηκτική κατάσταση (Abbassi-Ghanavati et al., 2009) με αυξημένους παράγοντες πήξης, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου και του FVIII, και δείκτες ενεργοποίησης θρόμβου, δηλαδή D-διμερές και μειωμένες ινωδολυτικές πρωτεΐνες, όπως η πρωτεΐνη S (Greer, 1999; Vlachodimitropoulou Koumoutsea et al., 2020).

Αυτές οι συγκεκριμένες καταστάσεις θα μπορούσαν να επιδεινωθούν σε ένα μολυσματικό πλαίσιο. Η σοβαρή λοίμωξη SARS-CoV-2 επάγει μηχανισμούς που διαμεσοлаβούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι είτε θρομβωτικές είτε αιμορραγικές. Φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση έχουν αναφερθεί τόσο σε ασθενείς με COVID-19 (Mei & Hu, 2020; Zhou et al., 2020) όσο και σε έγκυες (Othman et al., 2019). Επιπλοκές πήξης, εκτός από θρόμβωση, έχουν αναφερθεί παρόμοια σε έγκυες και στο γενικό πληθυσμό (Dashraath et al., 2020).

Ωστόσο, οι έγκυες χρήζουν στενότερης παρακολούθησης, καθώς είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από θρομβωτικά-αιμορραγικά συμβάντα.

Ένα αρκετά χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας έχει αναφερθεί από την έξαρση του COVID-19 (Kadir et al., 2020). Σε συνδυασμό με συγκεκριμένες περιπτώσεις μητρικών θανάτων (Hantoushzadeh et al., 2020; Takemoto et al., 2020), μια συστηματική ανασκόπηση της μητρικής θνησιμότητας συνοψίζει ότι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και η σοβαρότητα της πνευμονίας θεωρήθηκαν ως οι κύριες αιτίες όλων των μητρικών θανάτων. Εκτός από ορισμένες περιπτώσεις μητρικών θανάτων που σχετίζονται με θρομβωτικές επιπλοκές (Ahmed et al., 2020), οι δημοσιεύσεις έχουν εμβαθύνει σε μια πιθανή επίπτωση αιμορραγικών ή θρομβωτικών συμβάντων που εμπλέκονται στους αναφερόμενους μητρικούς θανάτους από COVID-19. Η μικροαγγειακή θρόμβωση στο πνευμονικό σύστημα, -οδηγούμενη από φαινόμενα ανοσοθρόμβωσης- και η ακινησία λόγω φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τη νοσηλεία αποτελούν τους δύο διακριτούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τις περιπτώσεις εγκύων θετικές σε COVID-19 (D'Souza et al., 2020; Martinelli et al., 2020). Η στόχευση της φλεγμονής, η εμπλοκή της διαδρομής του θρόμβου και η ίδια η θρόμβωση θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω σε όλες τις περιπτώσεις μητρικού θανάτου (Mulvey et al., 2020).



Εικόνα 4. Η ανοδική ρύθμιση του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) στην εγκυμοσύνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης από κορονοϊό 2 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο. Η δέσμευση του ιού με το ACE2 προκαλεί την υπορρύθμισή του και μπορεί να αυξήσει την αγγειοτασίνη (Ang) II σε σχέση με το Ang-(1-7), εννοώντας έτσι τη αγγειοσυστολή, η οποία μπορεί να μιμηθεί/επιδεινώσει την αγγειακή δυσλειτουργία στην προεκλαμψία. (Narang et al., 2020)

Παρά το γεγονός ότι είναι αρκετά σπάνιες, πολύτιμες πληροφορίες προέρχονται από την ιστολογική ανάλυση των πλακούντων μητέρων που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV-1 και SARS-CoV-2 (Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance, 2015) που συμβάλλουν στην κατανόηση της ιικής παθογένειας κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε γενικές γραμμές, οι πλακούντες των κύσεων SARS-CoV-1 που μολύνθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης βρέθηκαν φυσιολογικοί. Αντίθετα, όσοι είχαν μολυνθεί στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο ήταν σαφώς μη φυσιολογικοί. Πέρα από τις οξείες ή χρόνιες ενδείξεις αμνιακής φλεγμονής, τα διαδεδομένα ιστοπαθολογικά ευρήματα εμφάνιζαν έντονα σημεία μη φυσιολογικών μητρικών αγγείων που έδειχναν εναποθέσεις υποχοριακού

και μεσολαχνικού ινώδους, καθώς και εκτεταμένη εμβρυϊκή θρομβωτική αγγειοπάθεια με περιοχές χωρίς αγγειακή χοριακή βίλα, υποδηλώνοντας πρόσφατη αγγειακή δυσαιμάτωση. Η παθολογία του πλακούντα πέντε τελειόμηνων τοκετών ασθενών με COVID-19 δείχνει μια ιστολογία ενδεικτική εμβρυϊκής αγγειακής κακής αιμάτωσης που χαρακτηρίζεται από εστιακές μη αγγειακές λάχνες και θρόμβους σε μεγαλύτερα εμβρυϊκά αγγεία (Mulvey et al., 2020).

Είναι ενδιαφέρον ότι η λαχνίτιδα, το μικροσκοπικό εύρημα της φλεγμονής των χοριακών λαχνών που είναι το ιστολογικό χαρακτηριστικό πολλών μητρικών αιματογενών λοιμώξεων που μεταδίδονται μέσω του πλακούντα στο έμβryo (Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance, 2015), δεν εντοπίστηκε σε αυτούς τους πλακούντες. Συνολικά, τα θρομβωτικά ή/και μικροαγγειοφατικά χαρακτηριστικά φάνηκε να υπερισχύουν των χοριοαμνιονιστικών. Μόνο σε μία αναφερόμενη περίπτωση αποβολής δεύτερου τριμήνου σε έγκυο γυναίκα με λοίμωξη από SARS-CoV-2 (Baud et al., 2020), οι μελέτες στον πλακούντα κατέδειξαν μικτές φλεγμονώδεις διηθήσεις και μη ειδική αυξημένη εναπόθεση ινώδους μεσολάχνης και μυκητίδα. Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν βακτήρια ή μύκητες σε δοκιμασίες PCR στον πλακούντα ή σε καλλιέργειες.

Τα ιστολογικά ευρήματα στους πλακούντες ασθενών με SARS-CoV-1 και SARS-CoV-2 μοιράζονται ορισμένα χαρακτηριστικά με αυτά των εγκύων γυναικών με μαιευτικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (OAPS) (Viall & Chamley, 2015). Επομένως, η λοίμωξη από την COVID-19 και η παρουσία του aPL μπορεί να έχουν συνεργική δράση, προκαλώντας τόσο φλεγμονή όσο και θρόμβωση. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS) θεωρείται προθρομβωτική διαταραχή (Cavazzana et al., 2018).

2.6 Προεκλαμψία και Covid-19

Η προεκλαμψία αποτελεί μια πρόσθετη μαιευτική διαταραχή όπου η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Παρά την ανοιχτή συζήτηση σχετικά με το ρόλο των κυκλοφορούντων επιπέδων συμπληρώματος για την πρόβλεψη μαιευτικών αποτελεσμάτων (Derzsy et al., 2010; Soto et al., 2010; Tabacco et al., 2019), έχουν παρατηρηθεί εναποθέσεις ιστού συστατικού συμπληρώματος σε θέσεις εμφύτευσης εμβρύων μοντέλων ποντικών σε κατάσταση προεκλαμψίας και σε σχήματα εστιακής ή διάχυτης χρώσης στον πλακούντα

γυναικών με πνευμονική εμβολή και υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (Kim et al., 2015; Petitbarat et al., 2015).

Η υπερενεργοποίηση του συμπληρώματος δρα ως ισχυρή φλεγμονώδης προσβολή, οδηγώντας σε λειτουργική ανεπάρκεια του ελεύθερου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ενώ αυξάνει τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα VEGF 1 (sVEGFR-1, ή sFlt- 1), ένα ισχυρό αντι-αγγειογενές μόριο, που ενισχύει την υποδιάχυση οργάνων και την ελαττωματική ανάπτυξη του πλακούντα (Ahmed et al., 2010), τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν την προέλευση της προεκλαμψίας (Levine et al., 2004). Μια σαφής αποκατάσταση αυτής της βασικής αγγειογενετικής ανισορροπίας, (μείωση του sFlt-1 καθώς και αύξηση του VEGF), έχει παρατηρηθεί μετά τη θεραπεία αναστολής του συμπληρώματος (Xia & Kellems, 2013).

Η προεκλαμψία είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα αντι-αγγειογενετικών παραγόντων ευαίσθητων στην υποξία που παράγονται από τον πλακούντα σε βάρος των αγγειογενετικών (Zeisler et al., 2016). Ωστόσο, τα διαγνωστικά κριτήρια εξακολουθούν να βασίζονται σε κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και δεν περιλαμβάνουν αυτούς τους βιοχημικούς δείκτες. Αρκετές διαταραχές έχουν αποδειχθεί προηγουμένως ότι μιμούνται την πνευμονική εμβολή από κλινική και αναλυτική άποψη, συμπεριλαμβανομένου της COVID-19 (Sibai, 2009). Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν παραστάσεις PE/Hellp σε έγκυες γυναίκες με σοβαρές μορφές COVID-19 παρά το γεγονός ότι έδειξαν φυσιολογική αγγειογενετική κατάσταση και αιμάτωση πλακούντα. Ο ρόλος των φλεγμονωδών οδών που προκαλούνται από τον ιό θα πρέπει να διερευνηθεί σε αυτές τις συγκεκριμένες περιπτώσεις.

2.7 Αποβολές και Covid-19

Σε προηγούμενες μελέτες, έως και το 20% των αποβολών και των εμβρυϊκών απωλειών που δεν προκαλούνται από αυτοαντισώματα σχετίζονταν με υποσυμπληρωμαμία (Tichenor et al., 1995). Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, ο κύριος ρόλος των τραυματισμών που προκαλούνται από το συμπλήρωμα σε τροφοβλάστη και πλακούντα και προκαλούν απώλεια εμβρύου, πιστεύεται ότι είναι μέσω του aPL (Esteve-Valverde et al., 2016). Μοντέλα ποντικού έχουν δείξει ευρέως την υπερενεργοποίηση του συμπληρώματος τόσο σε προ-φλεγμονώδη όσο και σε

προθρομβωτικά συμβάντα που εμπλέκονται σε μαιευτικές επιπλοκές που παρατηρούνται στο OAPS (Redecha et al., 2008), όπου τα κύρια κλινικά αποτελέσματα είναι εμβρυϊκός θάνατος, πνευμονική εμβολή, πρόωροι τοκετοί ή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. (Meroni et al., 2018).

Λαμβάνοντας υπόψη τον ενδοθηλιακό τραυματισμό ως χαρακτηριστικό της COVID-19, η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει ή ακόμα και να επιδεινώσει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, που περιλαμβάνει μαιευτικές επιπλοκές όπως αποβολή ή πνευμονική εμβολή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μικροαγγειοφατικά σύνδρομα, όπως το aHUS, το TTP, το οξύ λιπώδες ήπαρ κύησης (AFLP) ή το CAPS, μπορούν να περιπλέξουν την κύηση. Όλα αυτά τα σύνδρομα μοιράζονται κοινούς παθογόνους μηχανισμούς όπως ο αγγειόσπασμος, η ενεργοποίηση ή καταστροφή των αιμοπεταλίων, η μικροαγγειακή θρόμβωση, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η μειωμένη αιμάτωση των ιστών (Sibai, 2009). Μερικοί από αυτούς έχουν εντοπιστεί σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19. Ως εκ τούτου, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι, στο πλαίσιο της πανδημίας SARS-CoV-2, η νόσος COVID-19 μπορεί να θεωρηθεί πιθανή αιτία διαταραχών που σχετίζονται με τον πλακούντα, ακόμη και να αποτελέσει μέρος της λίστας των μιμητών πνευμονικής εμβολής.

2.8 Ο ρόλος του ACE2 και του RAS στις κύσεις θετικές από COVID-19

Το RAS έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της καρδιαγγειακής αιμοδυναμικής. Το RAS έχει δύο κύριους μεταβολικούς άξονες από το αγγειοτενσινογόνο προς την αγγειοτενσίνη I, παρουσιάζοντας αντίθετα αποτελέσματα: τον άξονα ACE1/αγγειοτενσίνης II (AngII) και τον άξονα ACE2/αγγειοτενσίνης 1-7 (Ang 1-7). Ενώ το AngII μπορεί να προκαλέσει ισχυρή αγγειοσύσπαση και προφλεγμονώδη αποτελέσματα, το Ang (1-7) παρουσιάζει αντιπολλαπλασιαστικές, αντιαποπρωτικές και ήπιες αγγειοδιασταλτικές ικανότητες συμβάλλοντας σε καρδιαγγειακά προστατευτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της αντικαρδιακής ανεπάρκειας, της αντιθρομβωτικής και/ή

αντιμυοκαρδιακής υπερτροφίας και επίσης μετριάζοντας την αγγειακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο (Li et al., 2017).

Η ισορροπημένη ενεργοποίηση του RAS αποτελεί έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους της αιμοδυναμικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ συμβάλλει στη διατήρηση μιας φυσιολογικής ή ακόμη και μειωμένης αρτηριακής πίεσης σε μια προοδευτική αυξανόμενη ογκαιμία (Lumbers & Pringle, 2014). Σε φυσιολογική κύηση, η οιστρογονική επίδραση προκαλεί μια μετατόπιση στις μεταβολικές οδούς των πεπτιδίων της αγγειοτενσίνης με ειδικό για τον ιστό τρόπο. Μια φυσιολογική ενίσχυση του ACE2 αυξάνει την έκφραση του αγγειοδιασταλτικού Ang (1-7) (Li et al., 1997). Αυτό το αποτέλεσμα εξουδετερώνει την αύξηση των επιπέδων ιστού και κυκλοφορούντος Ang II που οδηγεί σε αγγειοσυσταλτικό αποτέλεσμα, ενώ ενισχύει ένα αγγειοδιασταλτικό συστατικό (Ferrario et al., 1997).

Οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις του Ang (1-7) δεν έχουν αναφερθεί μόνο σε αγγειακά σύνολα της συστηματικής μητρικής κυκλοφορίας, αλλά στη διεπαφή εμβρύου-μητέρας, απελευθερώνοντας έτσι μονοξειδίο του αζώτου, κινίνες και προσταγλανδίνες (Brosnihan et al., 2004). Μελέτες σε μοντέλα ανθρώπων και επίμων έχουν δείξει μια ευρεία και δυναμική έκφραση των τελεστών RAS στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου. Στην πρώιμη κύηση, ο υποδοχέας προ-ρενίνης και ο υποδοχέας AngII τύπου 1 (AT1R) έχουν εντοπιστεί σε εξωλάχινα κύτταρα τροφοβλαστών, υποδηλώνοντας έναν εξισορροπητικό ρόλο στη μετανάστευση των τροφοβλαστών (Brosnihan et al., 2004), ενώ συσχετίζεται με υψηλή έκφραση του VEGF. Αυτά τα ευρήματα, σε συνδυασμό με την έκφραση του ACE2 στους συγκυτιοτροφοβλάστες και της Ang 1-7 που απελευθερώνεται στο αγγειακό ενδοθήλιο εμβρύου-μητέρας, στοχεύοντας τα αγγεία του πλακούντα και του εμβρύου σε μια δυναμική διαδικασία καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υποδηλώνουν ότι η οδός ρύθμισης του RAS είναι πιθανώς σημαντική τόσο στην αγγειογένεση του πλακούντα όσο και στην διατήρηση του μητρικού αγγειακού τόνου (Gennari-Moser et al., 2013).

Όλα τα συστατικά RAS, τόσο συστηματικά όσο και με βάση τον ιστό (νεφρική και μητροπλακουντιακή) εμπλέκονται σε υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μια απορρυθμίστη του συστημικού και νεφρικού RAS, έχει ως αποτέλεσμα καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική ανισορροπία καθώς και

μεταβλητό σύνδρομο πνευμονικής εμβολής που δείχνει υπέρταση, οίδημα και πρωτεϊνουρία (August et al., 1990). Σε ανώμαλο πλακούντα, η κατάσταση επιδεινώνεται λόγω της υπερέκκρισης πρωτεϊνών RAS/πεπτιδίων αγγειοτενσίνης (Ang), σωματιδίων και RAS mRNA του ισχαιμικού πλακούντα. Επιπλέον, ένα υποκείμενο αυτοάνοσο/αλλοάνοσο φαινόμενο έχει περιγραφεί μέσω αυτοαντισωμάτων όπως τα AT1R-AAs, που μιμούνται τις δράσεις Ang II, αυξάνοντας έτσι τη φλεγμονή και τη αγγειοσυστολή.

Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι τα AT1R-AAs αυξάνουν την ευαισθησία στο AngII και είναι σε θέση να ενεργοποιούν μονοπάτια του συμπληρώματος C3aR που απελευθερώνουν αντιαγγειογόνους παράγοντες, όπως το sFlt-1 (Campbell et al., 2018) που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες του πλακούντα, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αγγειακή ανισορροπία και την αγγειογενετική. Όλα αυτά τα φαινόμενα αποτελούν τους πρωταρχικούς μηχανισμούς σε ασθένειες που σχετίζονται με τον πλακούντα, όπως η πρόωμη και σοβαρή πνευμονική εμβολή και η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (Phipps et al., 2016). Τα πεπτιδία RAS και τα AT1R-AAs παρατηρούνται μόνο εάν υπάρχει κλινική πνευμονική εμβολή (όψιμη έναρξη υπέρτασης και πρωτεϊνουρία), αλλά όχι σε πρώιμα στάδια της νόσου, υποδηλώνοντας έναν μεταγενέστερο κλινικό ρόλο της ανισορροπίας του RAS, παρά έναν ρόλο πρόωμης γένεσης πνευμονικής εμβολής (Buttrup Larsen et al., 2018).

Οι διαφορές στην έκφραση του ACE2 θα μπορούσαν να συσχετιστούν με διαφορετική ευαισθησία στη λοίμωξη από SARS-CoV-1 (Hofmann et al., 2004), και επομένως, στον SARS-CoV-2 που εμφανίζει την COVID-19 σε διαφορετικές μορφές σοβαρότητας. Τα επίπεδα έκφρασης του ACE2/TMPRSS2 μεταξύ της διεπαφής εμβρύου-μητέρας, μπορεί να διαφέρουν (Li et al., 2020).

Ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να προκαλέσει δυσλειτουργίες του RAS όταν το ACE2 δεσμεύεται κατά τη διάρκεια της κύησης, προκαλώντας τραυματισμούς μεταβλητών οργάνων (Cheng et al., 2020) -όπως παρατηρείται σε άλλους ενήλικες ασθενείς-, καθώς και στον πλακούντα, λόγω συστηματικών αιμοδυναμικών διαταραχών. Αυτό συμβαίνει όχι μόνο στη μητέρα, αλλά και στο έμβρυο, καθώς το ACE2 εκφράζεται στα εμβρυϊκά ενδοθηλιακά κύτταρα και στα εμβρυϊκά όργανα επίσης. Το ACE 2 υπάρχει στην καρδιά, το συκώτι και τους πνεύμονες του εμβρύου, αλλά όχι στα νεφρά. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να εξηγήσει την παρατήρηση ότι ο SARS-CoV-

2 δεν απεκκρίνεται στα ούρα, και επομένως, δεν μπορεί να ανιχνεύσει το ιικό RNA στο αμνιακό υγρό (Yu et al., 2020). Η προκαλούμενη από τον SARS-CoV-2 υπορρύθμιση και απόρριψη του ACE2 που μειώνει το Ang 1-7, θα μπορούσε να έχει έναν συγκεκριμένο ρόλο σε ορισμένες μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον τροφοβλάστη/πλακούντα ή αιμοδυναμικές, όπως αποβολή ή πνευμονική εμβολή, αντίστοιχα.

Ενώ ορισμένες μελέτες ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα αποβολής και πνευμονικής εμβολής μεταξύ εγκύων θετικών σε COVID-19 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, άλλες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών (Zhu et al., 2020). Γενικά, με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν αδύναμα στοιχεία αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της μόλυνσης από SARS-CoV-2 και των μαιευτικών επιπλοκών, δηλώνοντας ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες. Υπέρταση, νεφρική νόσος, θρομβοπενία ή ηπατική βλάβη παρατηρούνται συχνά σε μέτριες έως σοβαρές περιπτώσεις COVID19 (Chen & Zhou, 2020). Εάν εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της κύησης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να πληρούν πλήρη ή ελλιπή κλινικά ή/και εργαστηριακά κριτήρια για το σύνδρομο πνευμονικής εμβολής ή HELLP. Για να πραγματοποιηθεί μία ουσιαστική διάγνωση, θα πρέπει να εκτελεστεί βαθύτερη έρευνα, και ως εκ τούτου, μια κατάλληλη διαχείριση φροντίδας (Brown et al., 2018).

2.9 Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην Covid-19

Ο ρόλος του NT-proBNP στο νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) τύπου B και το N-τερματικό του τμήματος (NT-proBNP) είναι φυσικοί αναστολείς του RAS και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS). Η κύρια, αλλά όχι μοναδική πηγή BNP, είναι το κοιλιακό μυοκάρδιο. Η BNP συντίθεται ως προορμόνη (proBNP) που διασπάται στην κυκλοφορία στο ενεργό BNP και στο ανενεργό NT-proBNP. Το κύριο ερέθισμα για αυξημένη BNP και NT-proBNP είναι το στρες του τοιχώματος του μυοκαρδίου, ως αποτέλεσμα ενός προσαρμοστικού μηχανισμού στην επιμήκυνση των καρδιακών τοιχωμάτων μετά από διακυμάνσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων, για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι φυσιολογικές επιδράσεις της BNP είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν νατριούρηση/διούρηση και επάγουν περιφερική

αγγειοδιαστολή. Το NT-proBNP έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής με υψηλότερες τιμές ορού, και επομένως, θεωρείται καλύτερος δείκτης για οποιαδήποτε σχετική καρδιακή υπερφόρτωση σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ 8-28% των ασθενών με COVID-19 παρουσιάζουν στοιχεία καρδιακής βλάβης με αυξημένη τροπονίνη και νατριουρητικά πεπτιδία (Bhatraju et al., 2020). Ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν το NT-proBNP ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ενδονοσοκομειακό θάνατο σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Η προγνωστική αξία της αυξημένης BNP και NT-proBNP στο πλάσμα είχε ήδη αναγνωριστεί ως καρδιαγγειακά τελικά σημεία στους ασθενείς και με θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό (Dietl et al., 2016).

Η Corin, το ένζυμο διαμεμβρανικής πρωτεάσης σερίνης τύπου II που είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση με το proBNP στην BNP και στο NT-proBNP-, έχει εκφραστεί κυρίως στην καρδιά και στην μήτρα της εγκύου. Σε μοντέλα επίμυων, τόσο καθυστερημένη εισβολή τροφοβλάστης όσο και μειωμένη αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας, καθώς και υψηλή αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία, βρέθηκαν σε έγκυους αρουραίους που δεν είχαν κορίνη. Υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων NT-proBNP με τα επίπεδα συστατικού RAS σε έγκυες (Tihonen et al., 2007).

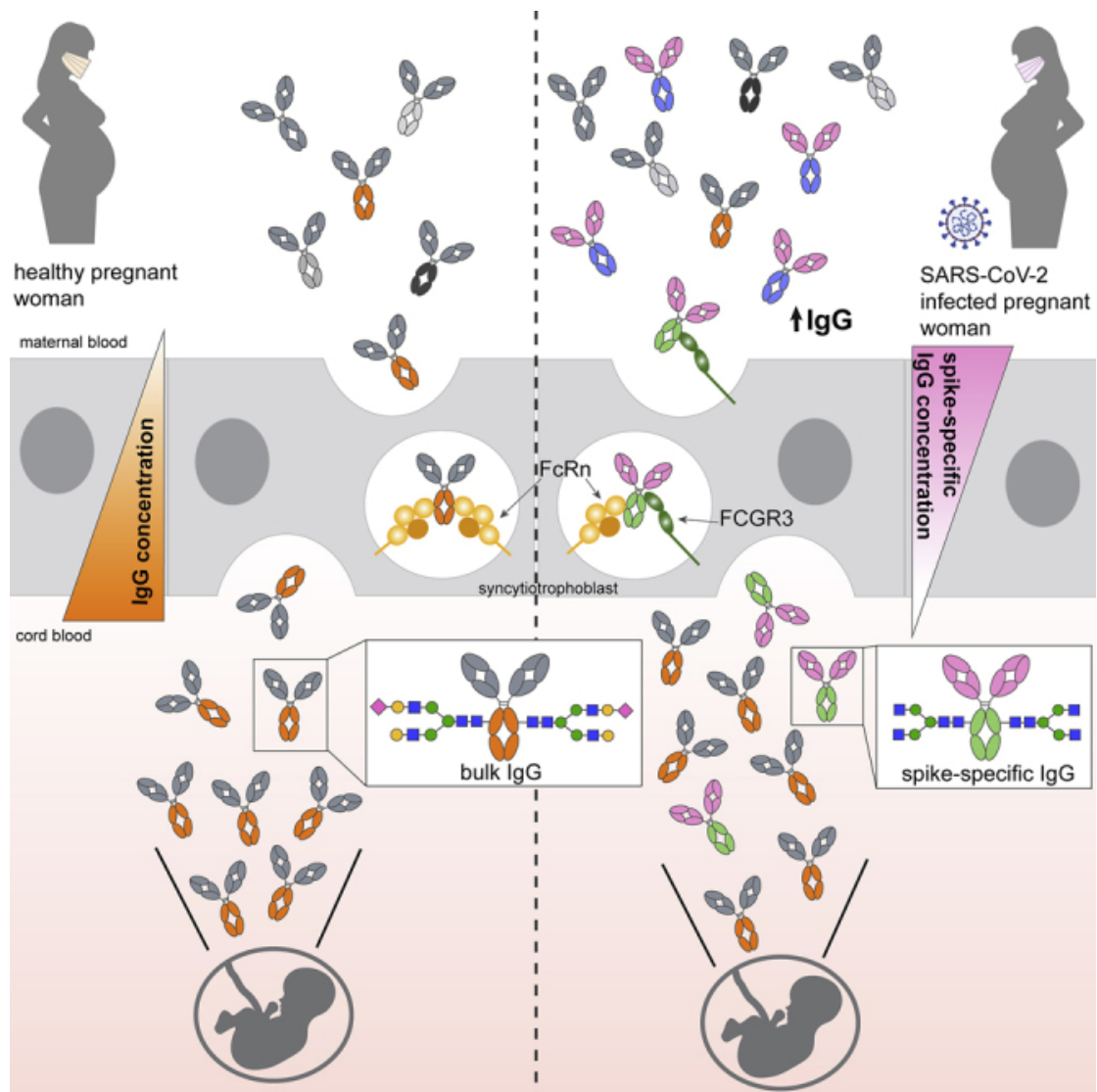
Ορισμένες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων σε έγκυες που πάσχουν από πνευμονική εμβολή, κυρίως στην πρώιμη και σοβαρή μορφή της. Η πνευμονική εμβολή περιλαμβάνει μια αποτυχία του μητρικού καρδιαγγειακού συστήματος να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις της κύησης, και επομένως αποδίδεται αρχικά μια καρδιακή προέλευση του NT-proBNP. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πνευμονική εμβολή είναι κυρίως μια ασθένεια που προκαλείται από τον πλακούντα, στην οποία ένας φλεγμονώδης και μη διαβρωμένος πλακούντας απελευθερώνει διάφορους αντιαγγειογόνους παράγοντες στη μητρική κυκλοφορία (sFlt1, διαλυτή Endoglin (sENG), η υπόθεση της μερικής προέλευσης του πλακούντα των αυξημένων επιπέδων BNP/NT-proBNP τέθηκε προς διαβούλευση για πρώτη φορά και επιβεβαιώθηκε περαιτέρω, όταν η πρωτεΐνη NT-proBNP παρατηρήθηκε σε μητρικές σπειροειδείς αρτηρίες και σε συγκυτιοτροφοβλάστες, σε προεκλαμπτικά δείγματα πλακούντα (Junus et al., 2014).

Ως εκ τούτου, πολλοί συγγραφείς έχουν μελετήσει το πιθανό καρδιαγγειακό στέλεχος της πνευμονικής εμβολής και την επίδρασή του στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και

θνησιμότητα στη μετέπειτα ζωή. Η πιθανή χρήση νατριουρητικών πεπτιδίων όπως το NT-proBNP στην αξιολόγηση των διαταραχών υπερτασικής εγκυμοσύνης, οφείλεται σε καρδιαγγειακές αλλοιώσεις που έχουν θεωρηθεί ότι δεν έχουν ρόλο στη φυσιοπαθολογία τους. Καθώς η πνευμονική εμβολή είναι κυρίως μια αγγειογενετική φλεγμονώδης διαταραχή, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν ότι το NT-proBNP θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση ενός καρδιαγγειακού στελέχους, αλλά, σε αντίθεση με τους αντιαγγειογενείς παράγοντες (sFlt1, sENG), δεν φαίνεται να βελτιώνει τη διαγνωστική της πνευμονικής εμβολής. Δεδομένα από ασθενείς με COVID-19 δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα NT-proBNP θα μπορούσαν να σχετίζονται με καρδιακή και νεφρική βλάβη και συστηματική φλεγμονή. Η σημασία των αυξημένων επιπέδων NT-proBNP σε έγκυες ασθενείς με COVID-19 δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί. Δεδομένου ότι, τα υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP θα πρέπει να περιγράφονται σε έγκυες, κυρίως σε εκείνες που πάσχουν από μέτριας-βαρείας μορφής COVID-19, που εμφανίζουν σύνδρομο τύπου πνευμονικής εμβολής, για να διαπιστωθεί ο ρόλος τους ως τρέχων δείκτης καρδιακού στρες ή ακόμη και ως δείκτης για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπτώσεων αργότερα στη ζωή (Irgens et al., 2001).

2.10 Μητρική ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και Covid-19

Μια σημαντική πτυχή της απόκρισης της μητέρας στη μόλυνση από COVID-19 είναι η ταχεία επίλυση της λοίμωξης εξουδετερώνοντας την ανοσοαπόκριση και τη μεταφορά της ανοσίας στο έμβryo ή νεογνό. Το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει μοναδικό ρόλο στην κύηση, καθώς το νεογνό εξαρτάται από την ενεργό μεταφορά της μητρικής ανοσοσφαιρίνης G (IgG) μέσω του πλακούντα για την προστασία του από παθογόνα (Gonhalves et al., 1999). Πρόσφατα δεδομένα αποκάλυψαν μειωμένη μεταφορά από τον πλακούντα των ειδικών για την COVID-19 αντισωμάτων, δευτερογενώς στο τροποποιημένο προφίλ γλυκοζυλίωσης (Edlow et al., 2020). Η σωστή μεταφορά εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορεί να είναι κρίσιμη κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς ένα μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών και βρεφών έχουν σοβαρή ή κρίσιμη ασθένεια μετά τη μόλυνση από COVID-19 σε σχέση με τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιατρικά περιστατικά αντίστοιχα (Kim et al., 2020).

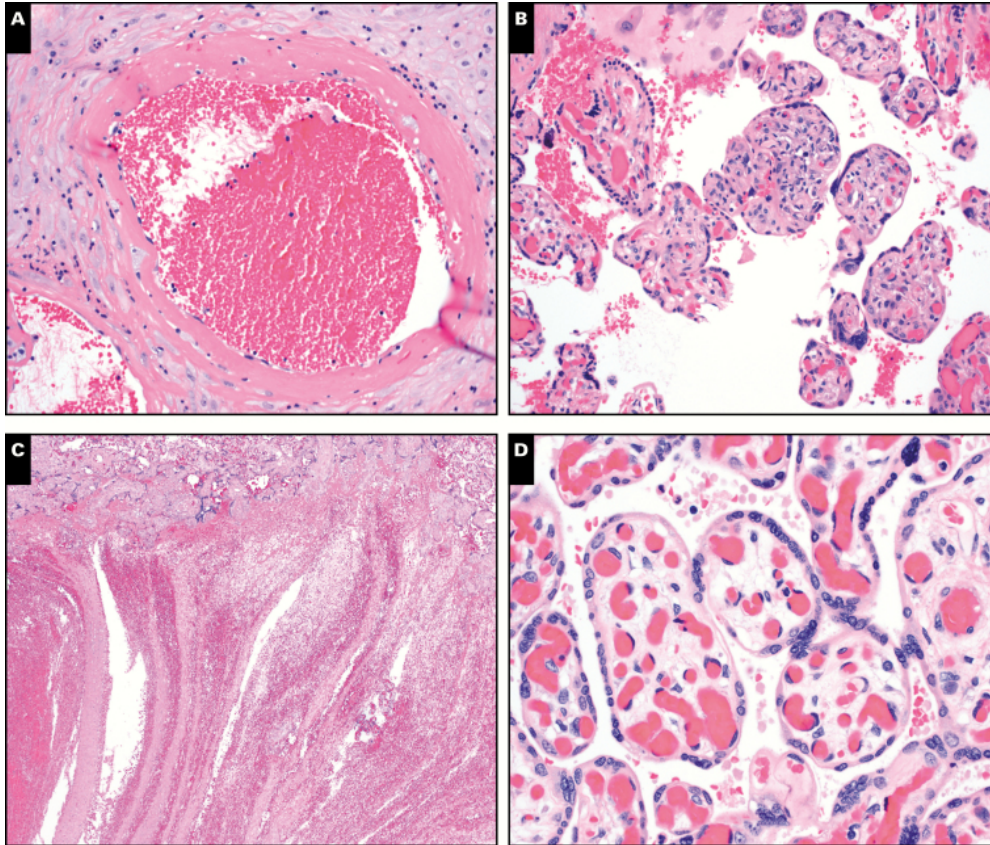


Εικόνα 5. Η σχέση της μητρικής ανοσοσφαιρίνης G (IgG) κατά τη διάρκεια της κύησης (Alyeo et al., 2021)

Τα νεογνά βασίζονται στη μεταφορά της μητρικής ανοσοσφαιρίνης G (IgG) μέσω του πλακούντα για προστασία από παθογόνα. Για τα περισσότερα παθογόνα, οι τίτλοι IgG στον ομφάλιο λώρο είναι υψηλότεροι από ό,τι στο μητρικό αίμα (Gonçalves et al., 1999; Martinez et al., 2019; Munoz et al., 2014), λόγω της ενδοσωματικής μεταφοράς του IgG μέσω του κυτταρικού φραγμού των συγκυτιοτροφοβλαστών από τη μητέρα στο έμβryo (Firan et al., 2001). Αυτά τα αντισώματα μεταφέρονται από τον νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn), ο οποίος βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον πλακουντιακό συγκυτιοτροφοβλάστη (Leach et al., 1996; Simister et al., 1996). Η μεταφορά IgG του πλακούντα ξεκινά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, αλλά

αυξάνεται εκθετικά κατά τη διάρκεια της κύησης, με την πλειονότητα της μεταφοράς να πραγματοποιείται κατά το τρίτο τρίμηνο (Fouda et al., 2018).

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν την επιλεκτική μεταφορά της IgG στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου (Langel et al., 2020; Palmeira et al., 2012; Wilcox et al., 2017) και το προφίλ Fc-γλυκάνης (Jennewein et al., 2019; Langel et al., 2020). Σε όλες τις υποκατηγορίες IgG, τα αντισώματα IgG1 μεταφέρονται κατά προτίμηση, ακολουθούμενα από τα IgG3, IgG2 και IgG4 (Vidarsson et al., 2014). Η γλυκοζυλίωση αντισωμάτων επηρεάζει τη μεταφορά της IgG στον πλακούντα. Μεταξύ των αντισωμάτων IgG1, τα γαλακτοσυλιωμένα αντισώματα μεταφέρονται κατά προτίμηση, πιθανώς ως αποτέλεσμα ενισχυμένης δέσμευσης τόσο στον πλακουντιακό FcRn όσο και στον FCGR3 (Jennewein et al., 2019), επιτρέποντας την επιλεκτική μεταφορά συγκεκριμένων αντισωμάτων πιο αποτελεσματικά στο πλαίσιο της έκθεσης στα παθογόνα. Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει αλλαγές στα προφίλ της Fc-γλυκάνης που προκαλούνται από τη λοίμωξη σε άτομα μολυσμένα με SARS-CoV-2 (Chakraborty et al., 2020), αυξάνουν την πιθανότητα λοίμωξης από SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επηρεάζουν την ποιότητα της μεταφερόμενης ανοσίας. Ωστόσο, η επίδραση της αλλοιωμένης γλυκοζυλίωσης στη μεταφορά αντισωμάτων από τη μητέρα στο νεογνό παραμένει ασαφής.

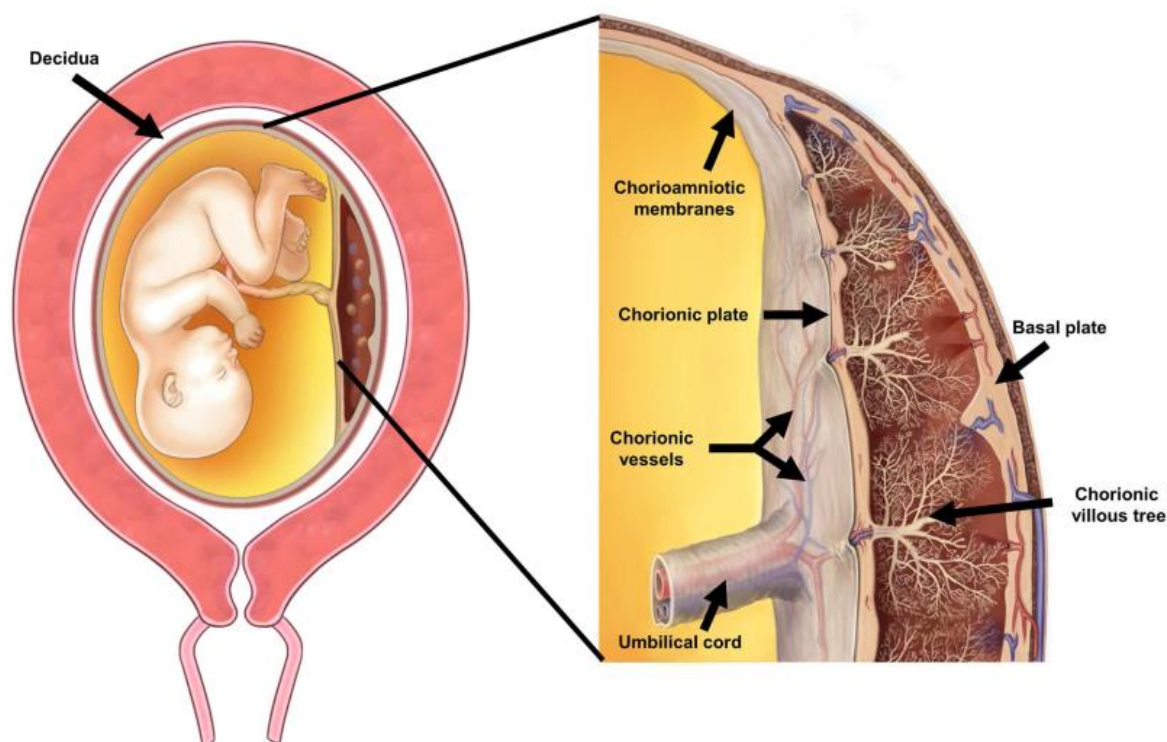


Εικόνα 6. Επιλεγμένη παθολογία από ασθενείς με κορονοϊό. Α, Μητρική αρτηρίωση με αθηρίωση και ινωδονέκρωση (×20). Β, Μικρή εστία εμβρυϊκών λαχνών με λεμφοκυτταρική λαχνίτιδα (×20). Γ, Μεσολάχινος θρόμβος που δείχνει γραμμές Zahn (×5). Δ, Εμβρυϊκές λάχνες με χοραγγίωση και οίδημα (×40). (Shanes et al., 2020)

2.11 Ο ρόλος του πλακούντα στην κήση και στη λοίμωξη Covid-19

Οι χοριοαμνιακές μεμβράνες περιλαμβάνουν το αμνίον και το χόριο, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 7. Ο φθαρτός υμένας είναι μητρικής προέλευσης (εκκριτικό ενδομήτριο) και βρίσκεται δίπλα στο μυομήτριο. Το κάτω μέρος της Εικόνας αντιπροσωπεύει μια διατομή του ανθρώπινου πλακούντα, συμπεριλαμβανομένης της χοριακής πλάκας, των χοριοαμνιακών μεμβρανών, του ομφάλιου λώρου και του μεσολαχνικού χώρου. Η βασική πλάκα του πλακούντα σχηματίζεται από το φθαρτό υμένα και διασχίζεται από τις σπειροειδείς αρτηρίες, οι οποίες φέρνουν το μητρικό αίμα στον μεσολαχνικό χώρο. Η εμβρυϊκή κυκλοφορία απεικονίζεται σε μια διατομή των λαχνών του στελέχους. Τα εμβρυϊκά αγγεία στην επιφάνεια της χοριακής πλάκας

περιλαμβάνουν αρτηρίες και φλέβες, οι οποίες συνενώνονται για να σχηματίσουν την ομφαλική φλέβα και τις ομφαλικές αρτηρίες (Kim et al., 2015).



Εικόνα 7. Απεικόνιση λειτουργίας του πλακούντα (Kim et al., 2015)

Η κάθετη μόλυνση από ιούς είναι μια διαδικασία που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η κυτταρική ανοχή του ιού στα συστατικά του πλακούντα (Leop-Juarez et al., 2017). Μια μελέτη που βασίζεται στην ανάλυση μονοκύτταρου RNA-seq υποδηλώνει ότι ο υποδοχέας του SARS-CoV-2, ACE2, εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον τροφοβλάστη και συγκυτιοτροφοβλάστη, οι οποίες θα μπορούσαν να προάγουν την είσοδο του ιού σε αυτούς τους κυτταρικούς τύπους και να διευκολύνουν τη διάδοση στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (M. Li et al., 2020).

Ωστόσο, τα γεγονότα αντιγραφής του ιικού γονιδιώματος λαμβάνουν χώρα στα κύτταρα του πλακούντα, καθώς ανιχνεύουμε την παρουσία του αντιγραφικού ενδιάμεσου (dsRNA) που εμφανίζεται μόνο όταν συντίθεται το ιικό γονιδίωμα. Ως εκ

τούτου, είναι πιθανό ότι τα συστατικά του πλακούντα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης επιτρέπουν τη δημιουργία περιοχών ιστού παραγωγής ιού, όπως παρατηρείται με ιούς όπως η *aszika* ή ο κυτταρομεγαλοϊός (Petitt et al., 2017).

Ωστόσο, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μεταφοράς που έχει περιγραφεί με άλλα παθογόνα, όπως στις μητρικές λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, θα μπορούσε να πραγματοποιείται μέσω της νεογνικής διαμεσολαβούμενης από τον υποδοχέα Fc διακυττάρωσης σε συγκυτιοτροφοβλάστες, κυτταροτροφοβλάστες και μακροφάγους (L. Pereira & Maidji, 2008).

Η πιο εντυπωσιακή παρατήρηση στον πλακούντα ήταν μια σημαντική ποσότητα μακροφάγων (κύτταρα Hoffbauer). Αυτά τα κύτταρα αποτελούν φυσιολογικό συστατικό του στρώματος των χοριακών λαχνών εμβρυϊκής προέλευσης, που εμφανίζονται στις χοριακές λάχνες τη 10η-18η ημέρα της κύησης. Ο αυξημένος αριθμός αυτών των κυττάρων είναι μια ανώμαλη κατάσταση που έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μιας ποικιλίας παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την κύηση, συμπεριλαμβανομένων των ανερχόμενων λοιμώξεων καθώς και των λοιμώξεων του αίματος της μητέρας που προκαλούν λαχνίτιδα, όπως σύφιλη ή λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (Hung et al., 2006). Είναι πιθανό ο πολλαπλασιασμός αυτών των κυττάρων να συμβαίνει κατά τη διάρκεια μόλυνσης με SARS-CoV-2, όπως παρατηρείται με τον ιό Ζίκα (Schwartz, 2017). Πρόσθετα μπορεί να υποτεθεί ότι αυτά τα κύτταρα μπορεί να είναι ευαίσθητα σε μόλυνση με SARS-CoV-2, επιτρέποντάς τους πιθανώς να μεταφέρουν τον ιό σε περιοχές του πλακούντα και στα τριχοειδή αγγεία του εμβρύου για επακόλουθη μόλυνση (Quicke et al., 2016). Τα στοιχεία για τις αντιδράσεις των μακροφάγων που ενεργοποιούνται σε έμβρυα υπό στρες (λοιμώξεις, προεκλαμψία), που προκαλούνται από την απελευθέρωση μητρικών κυτοκινών, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη μαζική φλεγμονώδη απόκριση (Tang et al., 2011).

Η κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα είναι δυνατή αν και οι αναφορές παραμένουν αμφιλεγόμενες. Οι πρωτεΐνες που απαιτούνται για την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του πλακούντα, το ACE2 και το TMPRSS2, εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς διεπαφής μητέρας-εμβρύου (M. Li et al., 2020). Ωστόσο, η ακριβής κυτταρική και μοριακή οδός για τη μετάδοση των ιών είναι ακόμα ασαφής για τον SARS-CoV-2 και

πολλούς άλλους (L. Pereira, 2018). Ενώ τα παθογόνα μπορούν να διασχίσουν το φραγμό μέσω λευκοκυττάρων και μόλυνσης από κυτταροτροφοβλάστες, τα παθογόνα συχνά συλλαμβάνονται από τα κύτταρα Hofbauer (μακροφάγα) (Robbins & Bakardjiev, 2012). Επιπλέον, το ACE2 δεν εκφράζεται στους εξωλάχνες κυτταροτροφοβλάστες στον πλακούντα πρώτου τριμήνου και υπάρχει πολύ χαμηλή ενεργοποίηση του TMPRSS2 στη συγκυτιοτροφοβλάστη (Celik et al., 2020). Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός της κάθετης μετάδοσης.

Μέχρι σήμερα, τα στοιχεία για το εάν τα νεογνά έχουν αποκτήσει COVID-19 στη μήτρα είναι διφορούμενα όπως αναφέρθηκε ανωτέρω. Μια μελέτη δεν ανέφερε στοιχεία κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 στην αρχή της εγκυμοσύνης (Kotlyar et al., 2021). Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη περίπτωσης αποβολής στις 13 εβδομάδες κύησης δείχνει την παρουσία ιικού RNA και πρωτεΐνης νουκλεοκαψιδίου SARS-CoV-2 στον πλακούντα, καθώς και σε πολλαπλούς εμβρυϊκούς ιστούς επιβεβαιώνοντας έτσι την κάθετη μετάδοση (Valdespino-Vázquez et al., 2021). Η μελέτη έδειξε επίσης στοιχεία υπερφλεγμονωδών διεργασιών σε πολλαπλά εμβρυϊκά όργανα. Περαιτέρω αναφορές ανέφεραν ότι αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgM SARS-CoV-2 βρέθηκαν σε τρία νεογνά, αλλά αυτά τα αποτελέσματα δεν ήταν δυνατό να τεκμηριωθούν (Zeng et al., 2020). Μια αναφορά περιέγραψε θετικά αποτελέσματα qRT-PCR για τον SARS-CoV-2 τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό, παρά τον τοκετό με καισαρική τομή και την άμεση απομάκρυνση του μωρού από τη μητέρα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των επιχρισμάτων από τον πλακούντα ήταν αρνητικά (Wang et al., 2020). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, το RNA του SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε σε τρία διαφορετικά δείγματα πλακούντα από έγκυες γυναίκες με COVID-19, αλλά κανένα από τα νεογνά δεν βρέθηκε θετικό στη νόσο (Penfield et al., 2020).

Άλλες αναφορές παραμένουν σίγουρες σχετικά με τη δυνατότητα κάθετης μετάδοσης. Μελέτες καταγράφουν τη συχνότητα εμφάνισης θετικών επιχρισμάτων SARS-CoV-2 σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με COVID-19 που κυμαίνεται από περίπου 3% έως 8% (Gajbhiye et al., 2020). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης θετικών τεστ SARS-CoV-2 σε νεογνά ποικίλλει ανάλογα με τη μέθοδο τοκετού, με περίπου 0,4–5% επίπτωση στα μωρά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή (Taglaouer et al., 2020) αλλά περίπου 10–22% επίπτωση στα μωρά που γεννήθηκαν κολπικά. Ωστόσο, αυτές οι

μελέτες δεν έχουν αναφέρει θετικότητα για τον SARS-CoV-2 σε κολπικά υγρά (Cui et al., 2020).

Μια μετα-ανάλυση σχεδόν 40 μελετών που βρήκε περίπου 3% συχνότητα μόλυνσης από SARS-CoV-2 σε νεογνά βρήκε επίσης περίπου 8% συχνότητα μόλυνσης στον πλακούντα, 3,5% στο αίμα του ομφάλιου λώρου, 10% σε επιχρίσματα πρωκτού/ορθού και επίσης 3,5% θετικότητα σε ορολογικές εξετάσεις. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν θετικά τεστ στο αμνιακό υγρό (Kotlyar et al., 2021). Ένα θετικό αποτέλεσμα qRT-PCR για τον SARS-CoV-2 αναφέρθηκε σε δοκιμασία στη μητέρα, στο νεογνό και τον πλακούντα (Patanth et al., 2020). Η μελέτη χρησιμοποίησε επίσης *in situ* υβριδισμό για να εντοπίσει το RNA της πρωτεΐνης ακίδας του ιού στη συγκυτιοτροφοβλάστη, αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε άλλες στοιβάδες κυττάρων χοριακής λάχνης. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει ένα πιθανό πρώτο βήμα στην κάθετη μετάδοση, αλλά μπορεί επίσης να αντανakλά τη λειτουργία φραγμού της συγκυτιοτροφοβλάστης. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα IgM σε άλλο νεογνό ηλικίας δύο ωρών που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως δείκτης ενδομήτριας λοίμωξης, αλλά αυτό το νεογνό δεν βρέθηκε ποτέ θετικό για τη νόσο (Dong et al., 2020).

Ανεξάρτητα από το αν είναι δυνατή η κάθετη μετάδοση, οι επιπτώσεις της COVID-19 στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σοβαρές. Η λοίμωξη από την COVID-19 μπορεί να προκαλέσει υποξαιμία και μητρική αναπνευστική ανεπάρκεια, θέτοντας σε κίνδυνο την παροχή οξυγόνου στον πλακούντα και προκαλώντας αποβολή (Lamouroux et al., 2020). Έχουν ήδη καταγραφεί δύο θνησιγένειες σε περιπτώσεις όπου μια έγκυος εμφάνισε ARDS που οδήγησε σε πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων και μια άλλη όπου η μητέρα τελικά πέθανε (Karami et al., 2020). Οι δυσκολίες για τις μητέρες με COVID-19 περιλαμβάνουν πρόωρη ρήξη των μεμβρανών και εμβρυϊκή δυσφορία και υπάρχουν μεταγεννητικές αναφορές για ταχυκαρδία, σοκ, θρομβοπενία, αναπνευστική δυσχέρεια και θάνατο σε ορισμένα νεογνά, ανεξάρτητα από το αρνητικό τεστ για τον ιό των νεογνών (H. Chen et al., 2020; Zhu et al., 2020).

2.12 Μητρικό στρες και Covid-19

Σε καταστροφές και καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, οι οικογένειες είναι ευάλωτες στις φυσικές και κοινωνικές επιπτώσεις του κινδύνου. Βιώνουν προκλήσεις και άγχος που σχετίζονται με την εκκένωση και τη μετεγκατάσταση, αλλά και τις επιπτώσεις της ίδιας της καταστροφής (Bland et al., 2005; Curtis et al., 2007; Lange et al., 2004) και μακροχρόνιο ψυχολογικό τραύμα (Boscarino & Adams, 2008). Οι οικογένειες με μικρά παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε καταστροφές επειδή είναι επιρρεπείς σε τραυματισμούς, ασθένειες και άλλους κινδύνους κατά τη διάρκεια του γεγονότος κινδύνου (Whelan, 2018).

Εκτός από τις δομικές ζημιές και τις σωματικές βλάβες που προκαλούνται από καταστροφές και καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, τα γεγονότα κρίσης προκαλούν επίσης ψυχολογική και συναισθηματική δυσφορία λόγω οικονομικής απώλειας, απώλειας εργασίας, απώλειας μελών της οικογένειας ή φίλων, εκτοπισμού και συνολικής διαταραχής της κανονικής ρουτίνας και των κοινωνικών δικτύων (Osofsky & Osofsky, 2018; Prewitt & Richards, 2019). Μακροπρόθεσμες ψυχολογικές επιπτώσεις, όπως θέματα ψυχικής υγείας και PTSD (διαταραχή μετατραυματικού στρες) μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα άτομα μετά από μια μεγάλη καταστροφή ή έκτακτη ανάγκη (Beaglehole et al., 2018; Wickrama & Kaspar, 2007). Τα υψηλά επίπεδα άγχους που προκύπτουν από στρεσογόνα γεγονότα όπως οι καταστροφές μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στις οικογενειακές σχέσεις και στη λειτουργικότητα. Για παράδειγμα, ένα μεγάλο μέρος του άγχους και του τραύματος μεταξύ των παιδιών μετά από μια καταστροφή μπορεί να αποδοθεί στο μέγεθος του γονικού άγχους που βιώνουν τα παιδιά στο σπίτι (Abramson et al., 2010). Ο αντίκτυπος του γονικού άγχους στα παιδιά μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικός όταν τα παιδιά έχουν χάσει άλλα συστήματα κοινωνικής υποστήριξης, όπως τα σχολεία και τα προγράμματα παιδικής μέριμνας. Το υψηλό οικογενειακό άγχος μπορεί επίσης να είναι ένας παράγοντας που οδηγεί σε άλλα οικογενειακά ζητήματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων οικογενειακών συγκρούσεων και της ενδοοικογενειακής βίας (Pfefferbaum et al., 2016; Wickrama & Kaspar, 2007).

Το άγχος σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της ζωής μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία κάποιου, αλλά το άγχος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και

του τοκετού, ακόμη περισσότερο (Coussons-Read, 2013). Μια πανδημία, όπως η πανδημία COVID-19, μπορεί να αυξήσει το άγχος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Διάφορες διαχρονικές μελέτες, όπως η Reproductive Effects (CARE) επιδιώκουν να αναλύσουν τον τρόπο με τον οποίο η πανδημία COVID-19 σχετίζεται με τις αποφάσεις προγεννητικής φροντίδας και τις εμπειρίες γέννησης. Διαπιστώθηκε ότι το οικονομικό άγχος που σχετίζεται με την COVID-19 συνδέεται, στην πραγματικότητα, με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης μεταξύ των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μια διαδικτυακή έρευνα ευκολίας εξέταζε πώς άλλαξαν τα σχέδια τοκετού της μέλλουσας μητέρας ως απόκριση στην COVID-19 και το 42,5% των ερωτηθέντων ανέφεραν ότι έπρεπε να αλλάξουν τα σχέδια τοκετού με κάποιο τρόπο ως απάντηση στην COVID-19. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το μέγεθος του δείγματος της μελέτης αποτελείται από 2300 μητέρες. Συνεπώς, οι μειονοτικές ομάδες που επηρεάζονται δυσανάλογα ενδέχεται να μην εκπροσωπούνται στη μελέτη με τρόπο που να λαμβάνει υπόψη τις δυσανάλογες επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 (Thayer & Gildner, 2021).

Το τραύμα και το άγχος μετά την καταστροφή σχετίζονται με αύξηση των πρόωρων γεννήσεων και των μωρών με χαμηλό βάρος γέννησης (Antipova & Curtis, 2015; Eskenazi et al., 2007; Hamilton et al., 2009; Weissman et al., 1989). Καταστροφές και καταστάσεις έκτακτης ανάγκης μπορεί επίσης να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα στη σίτιση και τη διατροφή των βρεφών. Ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο να μολυνθούν τα βρέφη ενισχύοντας το ανοσοποιητικό τους σύστημα (DeYoung et al., 2018; Gribble et al., 2011; Hipgrave et al., 2012). Η φόρμουλα και τα υποκατάστατα μητρικού γάλακτος αυξάνουν τον κίνδυνο ασθενειών και λοιμώξεων του παιδιού, ειδικά σε ένα περιβάλλον καταστροφής όπου το καθαρό νερό και οι προμήθειες που απαιτούνται για την αποστείρωση των μπιμπερό ενδέχεται να μην είναι εύκολα προσβάσιμα. Το ίδιο το βρεφικό γάλα μπορεί να περιέχει βακτήρια ή να έχει λήξει (Barron & Forsythe, 2007; DeYoung et al., 2018), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή διαρροϊκή νόσο και σε αύξηση της βρεφικής θνησιμότητας (Gribble et al., 2011).

Παρά τα πλεονεκτήματα του θηλασμού, ορισμένοι παράγοντες μπορεί να εμποδίσουν τις γυναίκες να θηλάσουν κατά τη διάρκεια μιας καταστροφής ή έκτακτης ανάγκης.

Αυτά περιλαμβάνουν απώλεια συστημάτων υποστήριξης, απώλεια υπηρεσιών/συμβουλευτικής υποστήριξης κατά τη γαλουχία, άγχος από την εκκένωση και μετατόπιση, την έλλειψη ιδιωτικότητας και την αντίληψη της μειωμένης παροχής γάλακτος (Gribble et al., 2011).

Μια μελέτη του 2015 από τους Dancause, et al. αξιολόγησε πώς μια φυσική καταστροφή, όπως η πλημμύρα της Αϊόβα, μπορεί να προβλέψει την παιδική παχυσαρκία με αυξημένο άγχος κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρατηρήθηκε ότι η προγεννητική κατάθλιψη και η αύξηση της μητρικής ορμόνης έκλυσης κορτικοτροπίνης (CRH) του δεύτερου τριμήνου σχετίζονται με μικρότερο σωματικό μέγεθος, αυξημένη παχυσαρκία στην ηλικία των τριών. Οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική αύξηση στη συνολική παχυσαρκία των παιδιών μεταξύ δύομισι και τεσσάρων ετών. Έτσι, η «μεγαλύτερη υποκειμενική μητρική δυσφορία» προβλέπει μεγαλύτερη παχυσαρκία στα νήπια δύο έως τεσσάρων ετών (Dancause et al., 2015).

Κεφάλαιο 3^ο

Πολιτικές μείωσης της μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 κατά τη διάρκεια της κήσης

Οι πολιτικές για την COVID-19 επηρεάζουν τις εμπειρίες κήσης και τοκετού μειώνοντας τον αριθμό του προσωπικού υποστήριξης, τον αριθμό των προσωπικών ραντεβού και δυναμικά διαχωρίζοντας τη μητέρα από το νεογνό σε περίπτωση ύποπτης ή επιβεβαιωμένης κατάστασης COVID-19. Έτσι, αυξάνει το άγχος που βιώνουν οι μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το άγχος κατά τη διάρκεια της κήσης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά τη συμπεριφορά των μητέρων προς τα παιδιά τους (Haushofer & Fehr, 2014), σχετίζεται με μειώσεις στη γνωστική, συμπεριφορική και κινητική ανάπτυξη της παιδικής ηλικίας (Aizer et al., 2016) και συνδέεται με μειωμένο βάρος γέννησης και αυξημένες πιθανότητες προωρότητας (Camacho, 2008; Eskenazi et al., 2007).

Σε μια προσπάθεια μείωσης της έκθεσης στον SARS-CoV-2, τα νοσοκομεία και οι πάροχοι φροντίδας παγκοσμίως έχουν εφαρμόσει διάφορες πολιτικές και διαδικασίες για την κήση και τον τοκετό που έχουν πιθανές επιπτώσεις στην υγεία των μητέρων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την προγεννητική φροντίδα έγκειται στο να περιορίσουν τον αριθμό του προσωπικού υποστήριξης στο δωμάτιο με τη μητέρα κατά τις προγεννητικές επισκέψεις και κατά τον τοκετό, να ενθαρρύνουν τη χρήση επισκέψεων τηλευγείας και να απαιτήσουν από τη μητέρα αρνητικό τεστ COVID-19 πριν έρθει σε επαφή με τον νεογέννητο (ACOG, 2022).

Το όφελος του διαχωρισμού είναι ότι ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μετάδοσης του SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο βρέφος κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο. Ωστόσο, εάν ο στόχος είναι η υγεία και η ευημερία της μητέρας και του παιδιού της, υπάρχουν πρόσθετες σκέψεις (Stuebe, 2020).

1. Ο διαχωρισμός μπορεί να μην αποτρέψει τη μόλυνση. Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στα τέλη Μαρτίου ανέφερε ότι 3 από τα 33 βρέφη που

γεννήθηκαν στη Γουχάν της Κίνας από μητέρες θετικές με COVID-19 βρέθηκαν θετικά στον SARS-CoV-2. Τα βρέφη γεννήθηκαν με καισαρική τομή και αντιμετωπίστηκαν με αυστηρές προφυλάξεις απομόνωσης. Ειδικά στο πλαίσιο της κοινωνικής απόστασης και των ταξιδιωτικών περιορισμών, λίγες οικογένειες έχουν τους πόρους να απομονώσουν το βρέφος στο σπίτι και είναι πολύ εύλογο ότι άλλα μέλη του νοικοκυριού μπορεί να έχουν μολυνθεί. Επομένως, η απομόνωση στο νοσοκομείο μπορεί να καθυστερήσει, αλλά όχι να αποτρέψει, τη βρεφική μόλυνση.

2. Η διακοπή της skin-to-skin προσέγγισης διαταράσσει τη φυσιολογία του νεογνού. Τα βρέφη που αποχωρίζονται από τις μητέρες τους έχουν υψηλότερους καρδιακούς παλμούς και αναπνευστικούς ρυθμούς και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης από τα βρέφη που αντιμετωπίζονται με διαδερματική επαφή. Αυτό ισχύει ακόμη και για βρέφη που τοποθετούνται σε θερμοκοιτίδες. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για νεογνά 1200 έως 2199 γραμμαρίων, το 17% των βρεφών παρουσίασε αστάθεια, με βάση αντικειμενικές παραμέτρους, σε σύγκριση με το 92% των βρεφών σε συμβατικές θερμοκοιτίδες. Μια μεταγενέστερη μελέτη μεταξύ τελειόμηνων βρεφών που τοποθετήθηκαν skin-to-skin σε σχέση με τα νεογνά που δεν αντιμετωπίστηκαν με διαδερματική επαφή, ο διαχωρισμός αύξησε τη δραστηριότητα του στρες κατά 176%. Όπως σημειώθηκε από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, «ο συνηθισμένος προληπτικός διαχωρισμός μητέρας και υγιούς μωρού δεν πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά, δεδομένων των πιθανών επιζήμιων επιπτώσεων στη σίτιση και το δέσιμο.» Η απομόνωση αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο παράγοντα για τα νεογέννητα βρέφη. Για εκείνα τα βρέφη που έχουν ήδη μολυνθεί με SARS-CoV-2, η απομόνωση θα μπορούσε να επιδεινώσει την πορεία της νόσου.
3. Ο διαχωρισμός αγχώνει τις μητέρες. Όταν οι μητέρες είχαν διαδερματική επαφή με τα νεογνά στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, ο καρδιακός ρυθμός, το επίπεδο κορτιζόλης στη σίελο και οι βαθμολογίες στρες μειώθηκαν.
4. Ο διαχωρισμός παρεμβαίνει στην παροχή μητρικού γάλακτος στο βρέφος, διαταράσσοντας την έμφυτη και ειδική ανοσολογική προστασία. Ο θηλασμός αποτελεί το πρώτο εμβόλιο ενός μωρού και η φροντίδα skin-to-skin είναι σημαντική για τον αποικισμό του μικροβιώματος του βρέφους. Αντισώματα

ειδικά για την έκθεση του μητρικού αντιγόνου αρχίζουν να εμφανίζονται στο γάλα μέσα σε 7 ημέρες, προστατεύοντας το βρέφος από μόλυνση. Επιπλέον, το μητρικό γάλα περιέχει πολλαπλούς ολιγοσακχαρίτες και έμφυτους ανοσολογικούς παράγοντες που μετριάζουν τον αντίκτυπο των ιογενών λοιμώξεων.

5. Ο πρώιμος αποχωρισμός διακόπτει τον θηλασμό και ο μη θηλασμός αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας βρεφών για πνευμονία. Ο πρώιμος αποχωρισμός μειώνει τη διάρκεια του θηλασμού σε σύγκριση με τη διατήρηση των μητέρων και των βρεφών μαζί. Και όταν τα βρέφη δεν θηλάζουν, έχουν 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσηλευτούν για πνευμονία σε σύγκριση με βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά για ≥ 4 μήνες. Ο διαχωρισμός μητέρας και μωρού αμέσως μετά τη γέννηση μπορεί να κάνει το βρέφος πιο ευάλωτο σε σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της COVID-19, στον πρώτο χρόνο της ζωής.

Η κλινική έρευνα για τη μετάδοση της COVID-19 σε έγκυες και βρέφη αποτελεί μία εξελισσόμενη κατάσταση. Δεδομένα από βρέφη που γεννήθηκαν στο Wuhan της Κίνας δεν έδειξαν στοιχεία κάθετης μετάδοσης από τη μητέρα στο νεογνό (Y. Chen et al., 2020; Schwartz, 2020). Λόγω των νέων κλινικών πληροφοριών, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και οι εγκαταστάσεις είχαν ποικίλες ερμηνείες του κινδύνου μετάδοσης στα βρέφη. Μετά την έναρξη της πανδημίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι οδηγίες από το CDC περιλάμβαναν αυστηρές συστάσεις σχετικά με την πρόληψη της μόλυνσης των βρεφών (CDC, 2022; Nazario, 2021). Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες περιελάμβαναν τον διαχωρισμό της μητέρας από το βρέφος, παρά τα σπάνια στοιχεία για τη μετάδοση της COVID-19 από τη μητέρα/γονέα στο παιδί και την έλλειψη στοιχείων ότι ο κίνδυνος της COVID-19 υπερτερεί των οφελών του θηλασμού (Tomori et al., 2020).

Μια θετική εμπειρία γέννησης συνδέεται συνήθως με τον έλεγχο και την αυτό-αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια του τοκετού – που έχει αποδειχθεί ότι έχουν «προστατευτική επίδραση στον πόνο του τοκετού»–, μια προσεκτική και υποστηρικτική ομάδα φροντίδας και «σωματική και ψυχική προετοιμασία» πριν από τον τοκετό και προγεννητικά μαθήματα που προετοιμάζουν τις μέλλουσες μητέρες με τεχνικές αναπνοής/χαλάρωσης και ψυχολογική και φυσιολογική προετοιμασία για τον τοκετό (Karlström et al., 2015).

Αντίθετα, μια αρνητική εμπειρία τοκετού χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτα ιατρικά προβλήματα, όπως πόνο κατά τον τοκετό, απουσία ελέγχου και αυτοαποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια του τοκετού και ανεπαρκείς προγεννητικούς ελέγχους (Waldenström et al., 2004). Οι αρνητικές εμπειρίες τοκετού έχουν αποδειχθεί ότι έχουν σημαντική επίδραση στην υγεία τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού. Οι αρνητικές εμπειρίες τοκετού έχουν συσχετιστεί με διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD), αυξημένη συχνότητα Τοκετού με Καισαρική Τομή (CD) και επιλόχεια κατάθλιψη (PPD) (Smarandache et al., 2016).

Οι πολιτικές για την COVID-19 περιορίζουν περαιτέρω την αυτονομία των γυναικών κατά τον τοκετό. Οι μέλλουσες μητέρες έχουν θεμελιώδες δικαίωμα να λαμβάνουν φροντίδα με σεβασμό πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό. Το μοντέλο Respectful Maternity Care (RMC) αναγνωρίζεται ως απαραίτητη προσέγγιση για τη βελτίωση της ποιότητας της μητρικής φροντίδας και ορίζεται «δίνοντας έμφαση στα θεμελιώδη δικαιώματα των γυναικών, των νεογνών και των οικογενειών (Moridi et al., 2020). Τόσο οι αρνητικές εμπειρίες γέννησης όσο και η έλλειψη συμμόρφωσης με τις επιταγές του μοντέλου σχετίζονται με δυσμενή αποτελέσματα για τη μητέρα και το βρέφος - τόσο σωματικά όσο και ψυχολογικά (Morton & Simkin, 2019).

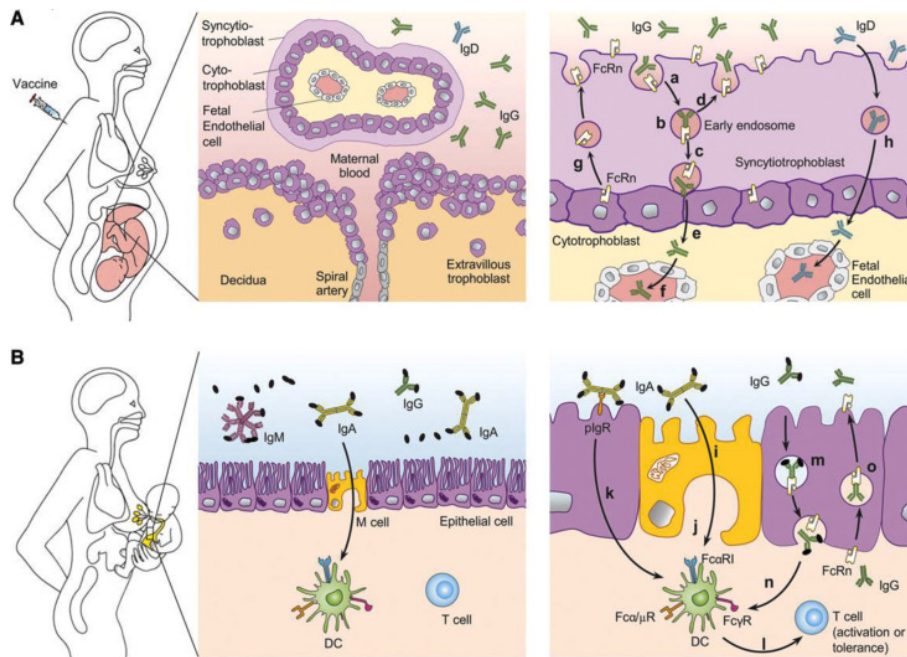
Η μοναξιά και ο φόβος κατά τη διάρκεια του τοκετού οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής της ορμόνης του στρες, της κορτιζόλης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει τον τοκετό, προκαλεί αϋπνία, εκδηλώνει ανωμαλίες στην αρτηριακή πίεση και μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε PTSD και κατάθλιψη. Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο δείχνει πολλά υποσχόμενο για τη μείωση των «μητρικών θανάτων και επιπλοκών». Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα καθώς υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του (Morton & Simkin, 2019). Είναι κρίσιμο να κατανοήσουμε τις εμπειρίες του τοκετού των γυναικών και να εντοπίσουμε τομείς για βελτίωση στη φροντίδα με σεβασμό, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η έλλειψη φροντίδας με σεβασμό μπορεί να οδηγήσει σε υποχρησιμοποίηση της φροντίδας (Bowser & Hill, 2010) και αρνητικά αποτελέσματα τοκετού.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου COVID-19 έχει αποδειχθεί υψηλή σε έγκυες, παρόμοια με τον γενικό πληθυσμό (Goldshstein et al., 2021). Επειδή τα μητρικά αντισώματα που προέρχονται από το εμβόλιο COVID-19 διασχίζουν τον πλακούντα, ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε ενδεχομένως να

προστατεύσει τα νεογνά τους πρώτους μήνες της ζωής, παρόμοια με τα καθιερωμένα οφέλη του εμβολιασμού κατά της γρίπης και του κοκκύτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Baxter et al., 2017).

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες για τον εμβολιασμό κατά COVID-19 κατά τη διάρκεια της κύησης που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα δεν έχουν εντοπίσει σημαντικά αυξημένους κινδύνους πρόωρου τοκετού ή χαμηλού βάρους γέννησης συνολικά (Lipkind et al., 2022). Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με μέρος της έρευνας για την ανοσοποίηση της γρίπης και του κοκκύτη κατά τη διάρκεια της κύησης, στην οποία δεν υπάρχουν σημαντικές συσχετίσεις με δυσμενή έκβαση στη μητέρα, το έμβρυο ή το νεογνό (McMillan et al., 2015; Sukumaran et al., 2015).

Δεδομένα από μελέτες εμβολίων mRNA δείχνουν ότι η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην ανοσοποίηση είναι παρόμοια στις έγκυες γυναίκες και στις μη έγκυες (Principi & Esposito, 2021). Δεδομένου ότι τα εμβόλια mRNA φαίνεται να διεγείρουν τον υποδοχέα τύπου Toll 3 και ότι αυτή η ενεργοποίηση έχει συσχετιστεί με αρνητικά αποτελέσματα κύησης (Shook et al., 2021), οι Shanes et al. εξέτασαν τους πλακούντες 84 γυναικών που έκαναν εμβόλιο SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 116 μη εμβολιασμένων γυναικών. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής νόσου, αγγειακής δυσλειτουργίας του εμβρύου, χαμηλού βαθμού χρόνιας λαχνίτιδας ή χρόνιας ιστοκυτταρικής μεσοβιλίτιδας στην εμβολιασμένη ομάδα (Shanes et al., 2021).



Εικόνα 8. Ανοσολογική απόκριση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (A) και του θηλασμού (B)(M. Arora & Lakshmi, 2021)

Μια συστηματική ανασκόπηση 27 μελετών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Δεκεμβρίου 2019 και Δεκεμβρίου 2020 επιβεβαίωσε ότι οι έγκυες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρού COVID-19 (Giesbers et al., 2021). Αρκετά εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικά τόσο για τον πληθυσμό των εγκύων όσο και για τον γενικό πληθυσμό (Dagan, Barda, Biron-Shental, et al., 2021; Dagan, Barda, Kepten, et al., 2021). Τόσο τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ όσο και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, εκτός από πολλές ευρωπαϊκές υγειονομικές αρχές, έχουν ως εκ τούτου συστήσει στις εγκύους να εμβολιάζονται κατά του SARS-CoV-2 (Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Riley, 2022). Ωστόσο, τα άτομα μπορεί να διστάζουν να εμβολιαστούν κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια του εμβολιασμού.

Οι έγκυες δεν συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμές φάσης 3 των εμβολίων που εγκρίθηκαν στην ΕΕ και τις ΗΠΑ. Ωστόσο, δεν έχουν ανιχνευθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Rasmussen et al., 2021; Shimabukuro et al., 2021). Μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε εμβολιασμένα άτομα και δεν βρήκαν ενδείξεις δυσμενών μητρικών ή νεογνικών αποτελεσμάτων (Rottenstreich et

al., 2022; Wainstock et al., 2021). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες βασίστηκαν σε περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων και βασίζονταν κυρίως σε νοσοκομεία ή διεξήχθησαν σε περιόδους κατά τις οποίες τα εμβόλια είχαν προτεραιότητα σε ομάδες υψηλού κινδύνου και χορηγήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό ατόμων. Ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο αποβολής σε μια μελέτη με δεδομένα νορβηγικού μητρώου (M. C. Magnus et al., 2021).

Ερευνητικό πλαίσιο

Κεφάλαιο 4^ο

Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Δεδομένου ότι ο SARS-CoV-2 είναι ένας νέος ιός, δεν υπάρχει ανοσία της αγέλης, γεγονός που καθιστά όλους τους πληθυσμούς ευαίσθητους. Οι έγκυες γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες σε παθογόνα του αναπνευστικού. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες στη μόλυνση από την COVID-19 από τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, λόγω των χαρακτηριστικών ανοσολογικών αποκρίσεων κατά τη διάρκεια της κύησης και των πιθανών κινδύνων από τις κυττοκίνες από τη μόλυνση από COVID-19, οι έγκυες γυναίκες με COVID-19 μπορεί να αντιμετωπίσουν σοβαρή νοσηρότητα και ακόμη και θνησιμότητα. Αν και τα υπάρχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την ενδομήτρια κάθετη μετάδοση, η μητρική λοίμωξη και φλεγμονή που εμφανίστηκαν ως απόκριση στην COVID-19 θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αναπτυσσόμενο έμβryo και ακόμη και τη μεταγεννητική ζωή. Με τη συνεχιζόμενη πανδημία της COVID-19, θα πρέπει να καταβληθούν περισσότερες προσπάθειες για την προστασία τόσο των μητέρων όσο και των εμβρύων/νεογνών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των εγκύων με COVID-19 στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο και την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και της μεταγεννητικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Στο πλαίσιο αυτό, σκοπός της παρούσης μεταπτυχιακής μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της πιθανότητας κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβryo κυρίως κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου. Η μετάδοση των αναπνευστικών ιών από τη μητέρα στο νεογνό συμβαίνει κυρίως μέσω στενής επαφής, μετάδοσης μέσω σταγονιδίων (μεταξύ φροντιστών, μελών της οικογένειας και επισκεπτών της οικογένειας), νοσοκομειακών λοιμώξεων και έκθεσης σε πηγές μόλυνσης σε δημόσιους χώρους. Η κάθετη μετάδοση αναφέρεται στη διέλευση ενός παθογόνου από τη μητέρα στο έμβryo κατά την περίοδο πριν και μετά τη γέννηση. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τη μετάδοση μέσω γεννητικών κυττάρων ή αίματος του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μέσω του καναλιού γέννησης κατά τον τοκετό και κατά τον επιλόχειο θηλασμό.

Ως εκ τούτου τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της παρούσης μελέτης έγκεινται σε:

- Μπορεί να μεταδοθεί η Covid-19 από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω της κάθετης μετάδοσης κατά τη διάρκεια της κύησης;
- Ποια είναι η συχνότητα της κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου;
- Ποιοι είναι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου;

Μια ανησυχία για κάθετη μετάδοση στην περίπτωση της COVID-19 υπάρχει για διάφορους λόγους. Πρώτον είναι ο γνωστός ιστικός τροπισμός της COVID-19. Ο κύριος υποδοχέας που δεσμεύει την COVID-19 για να εισέλθει σε ένα κύτταρο είναι ο υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης. Το ACE2 εκφράζεται στον πλακούντα και βρίσκεται στον συγκυτιοτροφοβλάστη, στον κυτταροτροφοβλάστη, στο ενδοθήλιο και στον αγγειακό λείο μυ από τις πρωτογενείς και δευτερογενείς λάχνες και στον κόλπο. Συνολικά, η έκφραση του ACE2 παρατηρείται σε πολλούς ιστούς που βρίσκονται σε άμεση επικοινωνία με μια αναπτυσσόμενη εγκυμοσύνη. Επιπλέον, αρκετές πρόσφατες αναφορές περιστατικών παρείχαν στοιχεία ότι η COVID-19 μπορεί να μολύνει τον πλακούντα, όπως επιβεβαιώνεται από την παρουσία ιικού RNA και πρωτεΐνης SARS-CoV-2 στον πλακούντα και από ενδείξεις ισωμάτων που βρέθηκαν εντός της συγκυτιοτροφοβλάστης (Kotlyar et al., 2021).

Κεφάλαιο 7^ο

Μεθοδολογία έρευνας

Μια συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να συγκεντρώσει όλα τα εμπειρικά στοιχεία που ταιριάζουν με προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας για να απαντηθεί ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Χρησιμοποιεί σαφείς, συστηματικές μεθόδους που επιλέγονται με σκοπό την ελαχιστοποίηση της προκατάληψης, παρέχοντας έτσι αξιόπιστα ευρήματα από τα οποία μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα και να ληφθούν αποφάσεις. Τα βασικά χαρακτηριστικά μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι:

(α) ένα σαφώς καθορισμένο σύνολο στόχων με μια ρητή, αναπαραγώγιμη μεθοδολογία.

(β) μια συστηματική αναζήτηση που προσπαθεί να εντοπίσει όλες τις μελέτες που θα πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας

(γ) αξιολόγηση της εγκυρότητας των ευρημάτων των μελετών που περιλαμβάνονται, για παράδειγμα μέσω της αξιολόγησης του κινδύνου μεροληψίας και

(δ) συστηματική παρουσίαση και σύνθεση των χαρακτηριστικών και των ευρημάτων των μελετών που περιλαμβάνονται (Liberati et al., 2009).

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων του Pubmed, του SCOPUS, και του Web of Science για πρωτότυπες μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2019 έως το 2021 για τον εντοπισμό μελετών κοόρτης, σειρών περιπτώσεων και αναφορών εγκύων γυναικών με COVID-19 που περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με εμβρυϊκές ή νεογνικές εξετάσεις COVID-19. Οι βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό ελεγχόμενου λεξιλογίου και όρων ελεύθερου κειμένου για SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, Coronaviridae, εγκυμοσύνη, έμβρυο, βρέφος, μητέρα σε παιδί, μητέρα σε βρέφος, μητέρα- μετάδοση εμβρύου, ιού, μετάδοση ασθενειών και κάθετη μετάδοση στην αγγλική. Ενδεικτικά παρουσιάζεται ένας από τους κώδικες που χρησιμοποιήθηκε κατά την ερευνητική διαδικασία: Pregnancy [Title/Abstract] OR pregnan* [Title/Abstract] AND (“Novel coronavirus” [Title/Abstract] OR “Novel coronavirus

2019” [Title/Abstract] OR “2019 novel coronavirus” [Title/Abstract] OR covid-19 [Title/Abstract] OR “2019-nCoV” [Title/Abstract] OR “SARS-CoV-2” [Title/Abstract] OR “coronavirus 2019” [Title/Abstract] OR “2019-nCoV”[Title/Abstract].

Τα αποτελέσματα αναζήτησης περιορίστηκαν σε αγγλόφωνες περιλήψεις. Επίσης, έγινε αναζήτηση στη μηχανή του Google Scholar για πιθανά σχετικά άρθρα και τον αποκλεισμό τυχόν γκρίζας βιβλιογραφίας. Οι αναφορές από όλες τις βάσεις δεδομένων εισήχθησαν σε μια βιβλιοθήκη του προγράμματος Mendeley. Τα διπλότυπα αφαιρέθηκαν από το πρόγραμμα, μειώνοντας την αρχική λίστα των 3623 αναφορών σε 2874 αναφορές.

Επιλέξιμες για συμπερίληψη σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση ήταν εκείνες που πληρούσαν όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

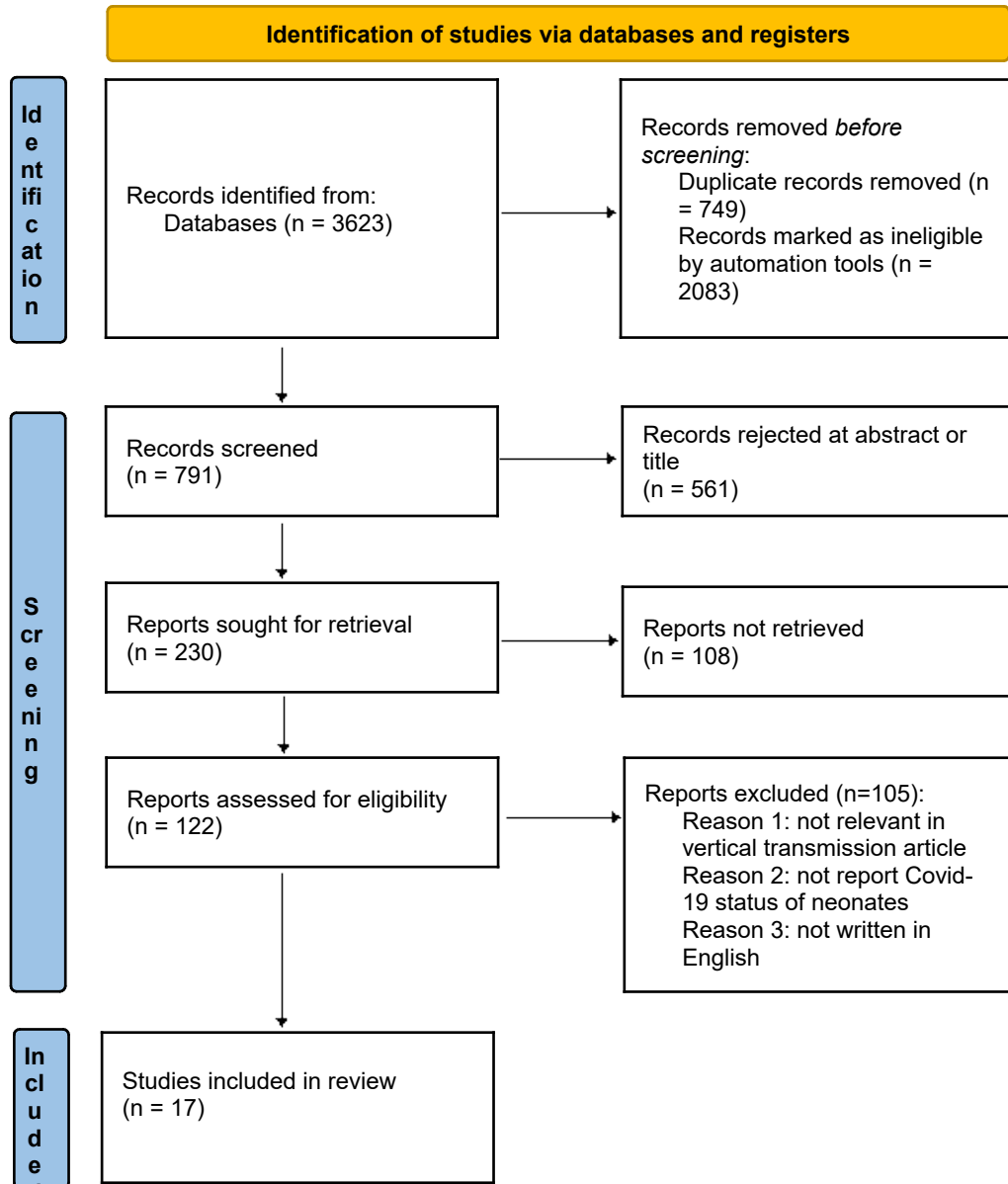
(i) η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε έγκυες που επηρεάστηκαν από COVID-19 (εργαστηριακά επιβεβαιωμένη ή/και κλινικά διαγνωσμένη) και (ii) η μελέτη ήταν μια πλήρης εργασία με πρωτότυπα στοιχεία και (iii) ήταν γραμμένη στα αγγλικά. Οι μελέτες αποκλείστηκαν εάν δεν παρείχαν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την έκβαση της ασθενούς (επιβίωση ή θάνατος και σημαντικές σχετικές λεπτομέρειες).

Κεφάλαιο 8°

Αποτελέσματα

Το Γράφημα 1 δείχνει το διάγραμμα ροής PRISMA που αφορά την επιλογή των μελετών. Η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε ανέκτησε 3623 έρευνες. Μετά την αφαίρεση 749 διπλότυπων και 2083 τίτλων που αφορούσαν έρευνες που είχαν δημοσιευτεί πριν το 2019 καθώς και άρθρα ανασκόπησης, συλλέχθηκαν 791 τίτλοι και περιλήψεις. Από τους 791 τίτλους εξαιρέθηκαν οι 561 καθώς ήταν μη σχετικής θεματολογίας. Από τους εναπομείναντες τίτλους, εξαιρέθηκαν οι 108 καθώς δεν κατέστη εφικτή η ανάκτηση των πλήρων άρθρων. Τέλος, αφαιρέθηκαν επιπλέον 105 έρευνες καθώς κατά την διάρκεια της μελέτης των άρθρων κρίθηκε πως δεν αφορούσαν την κάθετη μετάδοση, διαπιστώθηκαν ελλείψεις στην αναφορά θετικών ή αρνητικών τεστ Covid-19 στα νεογνά όπως επίσης, ορισμένες μελέτες δεν είχαν γλώσσα συγγραφής την Αγγλική γλώσσα. Οι τελικοί τίτλοι οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να πραγματοποιηθεί ανάλυση επί αυτών ήταν 17.

Γράφημα 1. Αποτελέσματα ερευνών βάσει της μεθόδου PRISMA



Στη συνέχεια παρουσιάζεται ο Πίνακας των 17 μελετών που συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης

Συγγραφέας , έτος (χώρα)	Στόχος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Βασικά αποτελέσματα/ συμπεράσματα
Breslin, et al 2020 (ΗΠΑ)	Η παρουσίαση θετικών τεστ Covid-19 κατά τη διάρκεια της κύησης.	Αναδρομική ανάλυση	43 γυναίκες και 18 νεογνά	Και τα 18 βρέφη εξετάστηκαν για Covid-19 με ρινοφαρυγγικό επίχρισμα SARS-CoV-2 PCR. Δεν εντοπίστηκαν επιβεβαιωμένα κρούσματα Covid-19 σε νεογνά κατά τον αρχικό έλεγχο την πρώτη ημέρα της ζωής τους.
Chen, et al 2020 (Κίνα)	Η περιγραφή της κλινικής πορείας τεσσάρων ζώντων βρεφών που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη Covid-19.	Αναφορά περίπτωσης	4 γυναίκες και 4 βρέφη.	Από τα τρία βρέφη, για τα οποία δόθηκε συναίνεση να υποβληθούν σε διαγνωστικό έλεγχο, κανένα δεν βρέθηκε θετικό στον ιό. Κανένα από τα βρέφη δεν ανέπτυξε σοβαρά κλινικά συμπτώματα όπως πυρετό, βήχα, διάρροια ή μη φυσιολογικά ακτινολογικά ή αιματολογικά στοιχεία, και τα τέσσερα βρέφη ήταν ζώντα τη στιγμή της εξόδου από το νοσοκομείο. Δεν εντοπίστηκε κάθετη μετάδοση της COVID-19.
Chen, et al 2020 (Κίνα)	Η περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών των εγκύων που έχουν μολυνθεί με	Αναφορά περίπτωσης	5 γυναίκες	Κανένα νεογνό δεν παρουσίασε σημάδια περιγεννητικής λοίμωξης COVID-19, δεν εφαρμόστηκε σχετική δοκιμασία ανίχνευσης ιού μέσω αίματος ομφάλιου λώρου και

	Covid-19.			αμνιακού υγρού λόγω έλλειψης αντιδραστηρίου. Δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές του πλακούντα και χοριακή αμνιακή φλεγμονή.
Chen, et al 2020 (Κίνα)	Η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών της Covid-19 στην κύηση και η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης.	Αναδρομική ανάλυση	9 γυναίκες και 9 νεογνά	<p>Αμνιακό υγρό, αίμα ομφάλιου λώρου, και δείγματα μητρικού γάλακτος από έξι ασθενείς δοκιμάστηκαν για SARS-CoV-2 και όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά για τον ιό.</p> <p>Συγκεκριμένα, με βάση τις εννέα ασθενείς, δεν υπάρχουν προς το παρόν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη πνευμονίας Covid-19 στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρών δυσμενών εκβάσεων σε νεογνά και εμβρυϊκή μόλυνση που μπορεί να προκληθεί από ενδομήτρια κάθετη μετάδοση.</p>
Ferrazzi, et al 2020 (Ιταλία)	Η αναφορά του τρόπου τοκετού και το άμεσο νεογνικό αποτέλεσμα σε γυναίκες θετικές σε Covid-19.	Αναδρομική ανάλυση	42 γυναίκες και 42 βρέφη	<p>Από τις 42 γεννήσεις, τα 3 βρέφη παρουσίασαν θετικό τεστ Covid-19. Τα 2 από 3 βρέφη είχαν θετικό τεστ Covid-19 την 1^η και 3^η ημέρα, αντίστοιχα.</p> <p>Όσον αφορά τον 3^ο βρέφος, γεννήθηκε κολπικά σε καλή κατάσταση, διαχωρίστηκε αμέσως από τη μητέρα λόγω σοβαρής μητρικής αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Μέσα σε λίγες ώρες το νεογνό εμφάνισε γαστρεντερικά συμπτώματα. Μετά από 3 ημέρες, εμφάνισε αναπνευστικά συμπτώματα και</p>

				<p>μεταφέρθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, όπου ανέρρωσε μετά από 1 ημέρα μηχανικού αερισμού. Το πρώτο τεστ για τον SARS-CoV-2 ήταν διφορούμενο λίγες ώρες μετά τον τοκετό, αλλά θετικό 3 ημέρες αργότερα.</p> <p>Χρειάζεται να τονιστεί ότι εξετάζεται μόνο ο κίνδυνος μετάδοσης μεταξύ των γυναικών που μολύνθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο ή κατά τη διάρκεια της κύησης και ο κίνδυνος μετάδοσης μετά τον τοκετό, επειδή όλες οι λοιμώξεις στη Βόρεια Ιταλία είναι πρόσφατες και οι γυναίκες που μολύνθηκαν στην αρχή της κύησης είναι ακόμα έγκυες.</p>
Liao, et al 2020 (Κίνα)	<p>Η μελέτη των αποτελεσμάτων του κοιλιακού τοκετού και τη νεογνική πρόγνωση καθώς και η σύνοψη της διαχείρισης του κοιλιακού τοκετού κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19.</p>	Αναδρομική ή ανάλυση	63 γυναίκες (οι 10 ήταν θετικές σε Covid-19) και 10 βρέφη	<p>Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στο βάρος γέννησης των νεογνών και στα ποσοστά νεογνικής ασφυξίας μεταξύ των δύο ομάδων. Τα νεογνά που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες με κλινική διάγνωση Covid-19 ήταν αρνητικά για λοίμωξη SARS-CoV-2.</p>
Liu, et al 2020 (Κίνα)	<p>Η ανάλυση της ανοσολογικής κατάστασης των νεογνών από μητέρες με Covid-19 στο</p>	Αναδρομική ή ανάλυση	51 γυναίκες και 51 βρέφη	<p>Κανένα από τα 51 νεογνά δεν εμφάνισε εμπύρετο ή αναπνευστική δυσχέρεια κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η ανίχνευση Covid-19 σε φαρυγγικά επιχρίσματα ήταν</p>

	τρίτο τρίμηνο.			αρνητική. Παρατηρήθηκε πως η Covid-19 δεν επηρέασε σημαντικά την κυτταρική και χυμική ανοσία του εμβρύου κατά το τρίτο τρίμηνο.
Nie, et al 2020 (Κίνα)	Ο προσδιορισμός των κλινικών χαρακτηριστικών καθώς και των μητρικών και νεογνικών εκβάσεων εγκύων γυναικών με Covid-19.	Αναδρομική ανάλυση	33 γυναίκες και 28 βρέφη	Κανένα νεογνό δεν είχε κλινικά συμπτώματα της Covid-19. Στο τέλος της παρακολούθησης, δύο νεογνά δεν είχαν δοκιμαστεί για SARS-CoV-2 επειδή οι γονείς τους ζήτησαν να καθυστερήσουν το τεστ για 14 ημέρες μετά τη γέννηση. Είκοσι έξι νεογνά δοκιμάστηκαν για SARS-CoV-2 με δοκιμές RT-PCR σε πραγματικό χρόνο με επιχρίσματα σιέλου. Μεταξύ αυτών, ένα νεογνό βρέθηκε θετικό σε λοίμωξη από SARS-CoV-2, αποδίδοντας έτσι ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης 3,6%. Η λοίμωξη SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να μην σχετίζεται με ανεπιθύμητες μαιευτικές και νεογνικές εκβάσεις.
Pereira, et al 2020 (Ισπανία)	Η αναφορά της κλινικής εμπειρίας στη διαχείριση εγκύων γυναικών που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 κατά τις πρώτες	Αναδρομική ανάλυση	60 γυναίκες 23 βρέφη	Στη Μικροβιολογική Μονάδα στάλθηκε πλακουντιακός ιστός από έξι γυναίκες. Ο SARS-CoV-2 δεν εντοπίστηκε σε κανένα από τα δείγματα πλακούντα. Τα 23 νεογνά βρέθηκαν αρνητικά για SARS-CoV-2 με ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα RT-PCR.

	30 ημέρες της πανδημίας.			Σε όλες τις περιπτώσεις, τα νεογνά ήταν αρνητικά σε SARS-CoV-2, ανεξάρτητα από τον τρόπο τοκετού. Επομένως, δεν μπορεί να υποστηριχθεί η ύπαρξη κάθετης μετάδοσης.
Pierce-Williams, et al 2020 (ΗΠΑ)	Η περιγραφή της κλινικής πορείας νοσηλευόμενων εγκύων γυναικών θετικές σε Covid-19.	Μελέτη κοόρτης	64 γυναίκες 33 βρέφη	Δεν υπήρξαν θνησιγενείς γεννήσεις ή θάνατοι νεογνών ή περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης.
Qiancheng, et al 2020 (Κίνα)	Η σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών και αποτελεσμάτων μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με Covid-19 και η αξιολόγηση της πιθανότητας κάθετης μετάδοσης της Covid-19 στην εγκυμοσύνη.	Αναδρομική ανάλυση	82 γυναίκες (28 έγκυες γυναίκες και 54 αναπαραγωγικές ηλικίας μη έγκυες γυναίκες) και 23 βρέφη	Από τις εγκύους, οι 22 γέννησαν είτε με καισαρική τομή (17, 60,7%) είτε με κοιλικό τοκετό (5, 17,9%), και κανένα νεογνό δεν μολύνθηκε με SARS-CoV-2. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν κάθετη μετάδοση της Covid-19 στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του κοιλικού τοκετού.
Rosen, et al 2021 (Ισραήλ)	Η διερεύνηση της επίδρασης της νόσου COVID-19 της μητέρας κατά τη διάρκεια πρώτου και δεύτερου τριμήνου στα εμβρυϊκά και περιγεννητικά	Προοπτική μελέτη κοόρτης	55 γυναίκες	Από τις 22 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση, δεν εντοπίστηκαν στοιχεία κάθετης μετάδοσης. Κανένα από τα έμβρυα δεν εμφάνισε σημάδια νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), περιορισμό στην ανάπτυξη και δυσλειτουργία του πλακούντα

	αποτελέσματα.			<p>σε διαδοχικές υπερηχογραφικές εξετάσεις και εμβρυϊκή μαγνητική τομογραφία.</p> <p>Τα μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων λοίμωξης πρώτου και δεύτερου τριμήνου.</p> <p>Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 στην πρώιμη κύηση δεν συσχετίστηκε με κάθετη μετάδοση και είχε ως αποτέλεσμα σε ευνοϊκά μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα.</p>
Wang, et al 2020 (Κίνα)	Η αναφορά μίας περίπτωσης εγκύου 30 εβδομάδων με Covid-19.	Μελέτη περίπτωσης	1 γυναίκα και 1 βρέφος	<p>Κατά τη διάρκεια της καισαρικής, λήφθηκαν δείγματα αμνιακού υγρού, πλακούντα, αίματος ομφάλιου λώρου, γαστρικού υγρού και σιέλου του βρέφους για τεστ SARS-CoV-2 RT-PCR και όλα τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά. Την 3η ημέρα μετά την καισαρική τομή, οι αναλύσεις RT-PCR του νεογνικού επιχρίσματος σιέλου και των δειγμάτων κοπράνων ήταν αρνητικές.</p> <p>Τα τεστ RT-PCR ήταν όλα αρνητικά, υποδηλώνοντας ότι το βρέφος δεν είχε επηρεαστεί από την Covid-19.</p>
Yan, et al 2020 (Κίνα)	Η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων της κύησης	Αναδρομική ή ανάλυση	116 γυναίκες και 86 βρέφη	<p>Τα 86 από τα 100 νεογνά εξετάστηκαν για Covid-19 και είχαν αρνητικά αποτελέσματα. Από αυτά, δείγματα αμνιακού υγρού και αίματος ομφάλιου λώρου από 10 νεογνά</p>

	καθώς επίσης και την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της Covid-19.			<p>χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο Covid-19 και είχαν αρνητικά αποτελέσματα.</p> <p>Η λοίμωξη από Covid-19 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κατά τη διάρκεια της κύησης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής και αυθόρμητου πρόωρου τοκετού. Δεν υπήρξαν ενδείξεις κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 όταν η λοίμωξη εκδηλώνεται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.</p>
Yang, et al 2020 (Κίνα)	Η αναφορά των κλινικών χαρακτηριστικών των νεογνών που γεννήθηκαν από έγκυες θετικές σε SARS-CoV-2.	Αναδρομική ανάλυση	7 γυναίκες και 7 βρέφη	<p>Δείγματα φαρυγγικού επιχρίσματος σε 6 περιπτώσεις, αμνιακού υγρού και αίματος ομφάλιου λώρου σε 4 περιπτώσεις εξετάστηκαν με qRT-PCR και δεν υπήρξε θετικό αποτέλεσμα SARS-CoV-2 σε καμία από τις περιπτώσεις.</p> <p>Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η μόλυνση του SARS-CoV-2 σε έγκυες γυναίκες δεν προκαλεί δυσμενή έκβαση στα νεογνά τους.</p>
Yang, et al 2020 (Κίνα)	Η διερεύνηση της επίδρασης της λοίμωξης SARS-CoV-2 στη νοσηρότητα της μητέρας, του εμβρύου και του νεογνού.	Αναδρομική ανάλυση	27 γυναίκες και 24 βρέφη	<p>23 από τα 24 νεογέννητα υποβλήθηκαν σε εξέταση SARS-CoV-2 σε δείγματα επιχρίσματος σιέλου και όλα έδειξαν αρνητικά στη δοκιμή RT-PCR για SARS-CoV-2.</p> <p>Επιπρόσθετη έρευνα για την ανοσολογική απόκριση σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και τους μηχανισμούς κάθετης</p>

				μετάδοσης είναι απαραίτητη.
Zhu, et al 2020 (Κίνα)	Η ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών και τα αποτελέσματα 10 νεογνών που γεννήθηκαν από 9 μητέρες με επιβεβαιωμένη λοίμωξη 2019-nCoV.	Αναδρομική ανάλυση	9 γυναίκες και 10 νεογνά	Δείγματα φαρυγγικού επιχρίσματος συλλέχθηκαν από 9 στα 10 νεογνά, 1 έως 9 ημέρες μετά τον τοκετό για τεστ ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος για 2019-nCoV, τα οποία ήταν όλα αρνητικά. Επομένως, δεν υπήρξαν ενδείξεις κάθετης μετάδοσης του 2019-nCoV μέσω του πλακούντα στα νεογνά

Η ιογενής πνευμονία είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτων κατά τη διάρκεια της κύησης παγκοσμίως. Τα συμπτώματα της πνευμονίας σε έγκυες γυναίκες δεν διαφέρουν από αυτά του γενικού πληθυσμού. Οι μητρικοί θάνατοι λόγω καρδιοπνευμονικών επιπλοκών, μερικές φορές με πολυοργανική ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί στις προηγούμενες βιβλιογραφίες. Σε μια μελέτη, έγκυες γυναίκες με λοίμωξη από SARS-CoV-2 στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης τους πέθαναν λόγω καρδιοπνευμονικών επιπλοκών (Schwartz, 2020).

Η κατάσταση 9 εγκύων γυναικών με COVID-19 έχει περιγραφεί σε μια αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων από τους Chen et al (2020) (Εικόνα 9). Οι γυναίκες δοκιμάστηκαν για SARS-CoV-2 με kit RT-PCR που συνιστώνται από το Κινεζικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (BioGerm, Σαγκάη, Κίνα). Τα δείγματα δοκιμάστηκαν ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας RT-PCR στο Κλινικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Zhongnan και στο State Key Laboratory of Virology/Institute of Medical Virology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University. Αναφέρθηκαν θετικά επιβεβαιωτικά περιστατικά λοίμωξης από SARS-CoV-2 όταν ελήφθη θετικό αποτέλεσμα δοκιμής από οποιοδήποτε εργαστήριο. Οι ηλικίες των μητέρων κυμαίνονταν μεταξύ 26 και 40 ετών. Είχαν τεκμηριώσει την έκθεση στον νέο κορονοϊό και ήταν στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όταν ανέπτυξαν λοίμωξη από COVID-19. Παρόλο που καμία από τις γυναίκες δεν είχε

προϋπάρχουσα χρόνια πάθηση όπως διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσο ή υπέρταση, 3 γυναίκες είχαν συννοσηρές καταστάσεις που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους: γρίπη (περίπτωση 1), υπέρταση κύησης που εμφανίστηκε από την 27η εβδομάδα κύησης (περίπτωση 3), και προεκλαμψία που εμφανίστηκε στην 31η εβδομάδα κύησης (περίπτωση 4). Επτά γυναίκες ήταν εμπύρετες κατά την εισαγωγή. Επιπλέον ευρήματα περιελάμβαναν βήχα (4 από 9), μυαλγία (3 από 9), πονόλαιμο (2 από 9), κακουχία (2 από 9), γαστρεντερικά συμπτώματα (1 από 9) και δύσπνοια (1 από 9). Τα εργαστηριακά ευρήματα περιελάμβαναν αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (6 από 9), λεμφοπενία (5 από 9) και αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνη και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (3 από 9). Οι αξονικές τομογραφίες θώρακος (CT) έδειξαν ανωμαλίες για 8 από τις 9 γυναίκες, καταδεικνύοντας πνεύμονες με αποσπασματικές σκιές. Τέσσερις γυναίκες είχαν πρόωρο τοκετό, αλλά καμία δεν συνέβη πριν από την 36η εβδομάδα κύησης. Οι περιπτώσεις 5 και 8 είχαν εμβρυϊκή δυσφορία και οι περιπτώσεις 7 και 9 είχαν πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Καμία από τις γυναίκες δεν εμφάνισε σοβαρή πνευμονία και δεν υπήρξαν μητρικοί θάνατοι (H. Chen et al., 2020).

First Author and Case	Chen ¹³						
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Maternal age, y	33	27	40	26	26	26	29
Gestational age at delivery	37 wk 2 d	38 wk 3 d	36 wk	36 wk 2 d	38 wk 1 d	36 wk 3 d	36 wk 2 d
Comorbid events	Influenza	None	Gestational hypertension	Preeclampsia	Fetal distress	None	PROM
Maternal RT-PCR for SARS-CoV-2	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Symptom-to-delivery interval	1 d	6 d	4 d	3 d	1 d	4 d	2 d
C-s or vaginal	C-s	C-s	C-s	C-s	C-s	C-s	C-s
Birth weight, g	2870	3730	3820	1880	2970	3040	2460
Apgar score at 1 and 5 min	8, 9	9, 10	9, 10	8, 9	9, 10	9, 10	9, 10
Neonatal outcome	Normal	Normal	Normal	SGA	Normal	Normal	Normal
Neonatal RT-PCR for SARS-CoV-2	According to Chen et al., ¹³ 6 of 9 neonates were tested for SARS-CoV-2 and all 6 were found to be negative by RT-PCR, but which 6 neonates were tested was not specified.						

Abbreviations: C-s, C-section; PROM, premature rupture of membranes; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; SARS, severe acute respiratory syndrome; SGA, small for gestational age.

Εικόνα 9. Χαρακτηριστικά εγκύων γυναικών της μελέτης των Chen et al (H. Chen et al., 2020)

Και οι 9 γυναίκες υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Δύο από τα 4 πρόωρα νεογνά γεννήθηκαν στις 36 εβδομάδες 2 ημέρες και ζύγιζαν λιγότερο από 2500 g (περιπτώσεις 4 και 7)—ένα από τα νεογνά (περίπτωση 4) είχε βάρος γέννησης 1880 g και ο τοκετός πραγματοποιήθηκε μετά από προεκλαμψία. Όλα τα βρέφη είχαν καλές

βαθμολογίες Apgar. Η παρουσία του SARS-CoV-2 αξιολογήθηκε σε 6 από τις 9 περιπτώσεις από αμνιακό υγρό, μητρικό γάλα, αίμα ομφάλιου λώρου και νεογνικά επιχρίσματα σιέλου. Όλα τα αποτελέσματα των εξετάσεων ήταν αρνητικά. Οι συγκεκριμένες περιπτώσεις που εξετάστηκαν δεν προσδιορίστηκαν. Και τα 6 νεογνικά δείγματα που εξετάστηκαν ήταν αρνητικά για SARS-CoV-2 (H. Chen et al., 2020). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Chen et al που αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκε κάθετη μετάδοση στις ασθενείς έγκυες θετικές στην Covid-19 (S. Chen et al., 2020).

Οι Zhu et al περιέγραψαν λεπτομερώς τις κηύσεις 9 γυναικών με COVID-19 και των 10 βρεφών τους (συμπεριλαμβανομένου 1 τοκετού δίδυμων) από 5 νοσοκομεία στην επαρχία Hubei. Οι ηλικίες των γυναικών κυμαίνονταν από 25 έως 35 ετών και είχαν ένα μεσοδιάστημα 1 έως 6 ημερών μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και του τοκετού. Όλες οι γυναίκες είχαν αξονική τομογραφία θώρακα που αποκάλυπτε αποσπασματική πνευμονική ενοποίηση και θολά όρια τυπικά της ιογενούς πνευμονίας. Ο ικός έλεγχος για το SARS-CoV-2 ήταν θετικός για όλες τις ασθενείς εκτός από τη μητέρα των δίδυμων - το εύρημα του τεστ ήταν αρνητικό. Είχε τυπικά κλινικά συμπτώματα της COVID-19 και ιογενούς πνευμονίας με αξονική τομογραφία θώρακα και αποκλείστηκαν άλλες ασθένειες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πυρετό και λοίμωξη των πνευμόνων. Στη συνέχεια, το τοπικό CDC την κατέγραψε ως επιβεβαιωμένο κρούσμα 2019-nCoV και συμπεριλήφθηκε στην μελέτη (Zhu et al., 2020).

Τα αρχικά συμπτώματα σε αυτές τις γυναίκες ήταν εμπύρετο και/ή βήχας. Οι προγεννητικές καταστάσεις περιελάμβαναν εμβρυϊκή δυσφορία σε 6 περιπτώσεις, πρόωρη ρήξη μεμβρανών σε 3 περιπτώσεις (5 έως 7 ώρες πριν από την έναρξη του τοκετού), ολιγοϋδράμιο και πολυϋδράμιο σε 1 περίπτωση, ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου σε 2 περιπτώσεις και προδρομικό πλακούντα σε 1 περίπτωση. Τα ευρήματα του μαιευτικού υπερηχογραφήματος τρίτου τριμήνου ήταν όλα φυσιολογικά. Επτά από τις μητέρες υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή και 2 είχαν κολπικούς τοκετούς. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις σοβαρής πνευμονίας ή μητρικού θανάτου μεταξύ των 9 γυναικών (Zhu et al., 2020).

Δύο νεογνά ήταν μικρά για την ηλικία κύησης και 1 ήταν μεγάλο για την ηλικία κύησης. Τα βρέφη αξιολογήθηκαν για την ευημερία τους με το Pediatric Critical

Illness Score (PCIS), την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο βαθμολόγησης στην Κίνα. Έξι από τα νεογέννητα είχαν PCIS μικρότερο από 90—6 βρέφη είχαν δύσπνοια, 2 ήταν εμπύρετα και 1 είχε γρήγορο καρδιακό ρυθμό. Γαστρεντερικά συμπτώματα ήταν παρόντα σε 4 βρέφη. Αυτά περιελάμβαναν γαστρική αιμορραγία, τυμπανισμό και δυσανεξία στη διατροφή. Οι ακτινογραφίες θώρακα αποκάλυψαν ότι 7 νεογνά είχαν ανωμαλίες κατά τη στιγμή της εισαγωγής που περιλάμβαναν μόλυνση σε 4, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών σε 2 και πνευμοθώρακα σε 1 βρέφος. Δύο βρέφη είχαν την εμφάνιση θρομβοπενίας που σχετίζεται με ηπατική δυσλειτουργία. Ένα πρόωρο βρέφος εμφάνισε δύσπνοια και διακυμάνσεις της οξυγόνωσης με μείωση των αιμοπεταλίων. Υπήρξε 1 νεογνικός θάνατος μεταξύ της κοόρτης (περίπτωση 4)—ένα πρόωρο νεογνό εμφάνισε δύσπνοια, σοκ, πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και πέθανε την ένατη ημέρα της ζωής. Τέσσερα νεογνά παρέμειναν στο νοσοκομείο κατά την υποβολή της αναφοράς. Δείγματα φαρυγγικού επιχρίσματος συλλέχθηκαν από 9 νεογνά μεταξύ 1 και 9 ημερών μετά τον τοκετό και εξετάστηκαν για SARS-CoV-2 και όλα ήταν αρνητικά (Zhu et al., 2020).

Στη μελέτη των Ferrazzi et al συμπεριλήφθησαν 42 γυναίκες με COVID-19. 24 (57,1%, 95% CI 41,0–72,3) γέννησαν διακολπικά. Εκλεκτική καισαρική τομή πραγματοποιήθηκε σε 18/42 (42,9%, 95% CI 27,7–59,0) περιπτώσεις: σε οκτώ περιπτώσεις η ένδειξη δεν σχετιζόταν με λοίμωξη από COVID-19. Η πνευμονία διαγνώστηκε σε 19/42 (45,2%, 95% CI 29,8–61,3) περιπτώσεις: από αυτές, 7/19 (36,8%, 95% CI 16,3–61,6) απαιτούσαν υποστήριξη οξυγόνου και 4/19 (21,1%, 95% CI 6,1–45,6) εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Δύο γυναίκες με COVID-19 θήλασαν χωρίς μάσκα επειδή διαγνώστηκε λοίμωξη κατά την περίοδο μετά τον τοκετό: τα νεογνά τους βρέθηκαν θετικά σε λοίμωξη SARS-CoV-2. Σε μία περίπτωση, ένα νεογέννητο είχε θετικό τεστ μετά από κολπικό τοκετό (Ferrazzi et al., 2020).

Μια αναδρομική ανάλυση ιατρικών αρχείων και σύγκριση των αποτελεσμάτων κολπικού τοκετού μεταξύ 10 εγκύων με κλινική διάγνωση COVID-19 και 53 εγκύων γυναικών χωρίς COVID-19 που εισήχθησαν στο νοσοκομείο Zhongnan του Πανεπιστημίου της Γουχάν μεταξύ 20 Ιανουαρίου και 2 Μαρτίου 2020 μελετήθηκαν από τους Liao et al. Αποτελέσματα εργαστηρίου, τεστ απεικόνισης και τεστ νουκλεϊκού οξέος SARS-CoV-2 αναλύθηκαν επίσης σε νεογνά που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες με κλινική διάγνωση COVID-19. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές

στην ηλικία κύησης, στην αιμορραγία μετά τον τοκετό και στα ποσοστά εκτομής του περινέου μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο βάρος γέννησης των νεογνών και στα ποσοστά νεογνικής ασφυξίας μεταξύ των δύο ομάδων. Τα νεογνά που γεννήθηκαν από έγκυες γυναίκες με κλινική διάγνωση COVID-19 ήταν αρνητικά για λοίμωξη SARS-CoV-2, άρα και η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε την κάθετη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στα έμβρυα/νεογνά (Liao et al., 2020). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Liu et al όπου κανένα από τα 51 νεογνά δεν εμφάνισε εμπύρετο ή αναπνευστική δυσχέρεια κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (P. Liu et al., 2020).

Στη μελέτη των Nie et al ταυτοποιήθηκαν 33 έγκυες με Covid-19 και 28 νεογνά. Μία (3%) έγκυος χρειάστηκε τη χρήση μηχανικού αερισμού. Καμία έγκυος γυναίκα δεν εισάγεται στη ΜΕΘ. Τα ποσοστά των εγκύων με ήπια, μέτρια και σοβαρά συμπτώματα ήταν 13 (39,4%), 19 (57,6%) και 1 (3%). Ένα νεογνό (3,6%) εμφάνισε ARDS και εισήχθη στη ΜΕΘ. Το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης του SARS-CoV-2 ήταν 3,6% (Yang et al., 2020). Στην μελέτη των Pereira et al συνολικά 60 έγκυες γυναίκες διαγνώστηκαν με COVID-19. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν εμπύρετο και βήχας (75,5% έκαστο) ακολουθούμενα από δύσπνοια (37,8%). Σαράντα μία γυναίκες (68,6%) χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο (18 λόγω επιδείνωσης της νόσου και 23 για τοκετό) από τις οποίες 21 γυναίκες (35%) υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της υδροξυχλωροκίνης, των αντικών, των αντιβιοτικών και της τοσιλιζουμάμπης. Δεν αναφέρθηκαν νεφρικές ή καρδιακές ανεπάρκειες ή μητρικοί θάνατοι. Λεμφοπενία (50%), θρομβοπενία (25%) και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (59%) παρατηρήθηκαν στα αρχικά στάδια της νόσου. Η μέση CRP, το d-διμερές και η αναλογία ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων ήταν αυξημένα. Τα υψηλά επίπεδα CRP και D-διμερούς ήταν οι παράμετροι που σχετίζονται συχνότερα με τη σοβαρή πνευμονία. Η αναλογία ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων βρέθηκε να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τη βελτίωση της νόσου (σχετικός κίνδυνος 6,65, 95% CI 4,1-5,9). Κατά την περίοδο της μελέτης, 18 από τις γυναίκες (78%) γέννησαν κολπικά. Όλα τα νεογνά βρέθηκαν αρνητικά για SARS-CoV-2 και κανένα από αυτά δεν μολύνθηκε κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν ανιχνεύθηκε SARS-CoV-2 στον ιστό του πλακούντα το οποίο και αποτελεί και βασικό εύρημα της μελέτης (A. Pereira et al., 2020).

Από 64 έγκυες γυναίκες με νόσο του κορονοϊού της μελέτης των Pierce-Williams et al, οι 44 (69%) είχαν σοβαρή νόσο και οι 20 (31%) είχαν κρίσιμη νόσο. Παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες προϋπάρχουσες συννοσηρότητες: το 25% είχε πνευμονική πάθηση, το 17% είχε καρδιακή νόσο και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 34 kg/m². Η ηλικία κύησης ήταν κατά μέσο όρο 29±6 εβδομάδες κατά την έναρξη των συμπτωμάτων και μέσος όρος 30±6 εβδομάδες κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με διάμεσο όρο της νόσου την 7η ημέρα από τα πρώτα συμπτώματα. Οι περισσότερες γυναίκες (81%) έλαβαν θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη. Το 7% των γυναικών με σοβαρή νόσο και το 65% των γυναικών με κρίσιμη νόσο έλαβαν ρεμντεσιβίρη. Όλες οι γυναίκες με κρίσιμη νόσο έλαβαν είτε προφυλακτική είτε θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή κατά την εισαγωγή τους. Υπήρξε 1 περίπτωση μητρικής καρδιακής ανακοπής, αλλά δεν υπήρξαν περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας ή μητρικού θανάτου. Τριάντα δύο από τις 64 (50%) γυναίκες με νόσο του κορονοϊού σε αυτήν την κοόρτη γέννησαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (34% [σοβαρή ομάδα] και 85% [κρίσιμη ομάδα]). Επιπλέον, 15 από τις 17 (88%) έγκυες γυναίκες με κρίσιμη νόσο του κορονοϊού γέννησαν πρόωρα κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, με 16 από τις 17 (94%) έγκυες γυναίκες να γεννούν με καισαρική τομή. Συνολικά, 15 από τις 20 (75%) γυναίκες με κρίσιμη νόσο γέννησαν πρόωρα. Δεν υπήρξαν θνησιγενείς γεννήσεις ή θάνατοι νεογνών ή περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης (Pierce-Williams et al., 2020). Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα της μελέτης των Qiancheng et al όπου αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν κάθετη μετάδοση της COVID-19 στο τελευταίο στάδιο της κύησης, συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού τοκετού (Qiancheng et al., 2020). Επίσης η μελέτη των Rosen et al συμπέρανε ότι μόλυνση από τον SARS-CoV-2 στην πρώιμη κύηση δεν συσχετίστηκε με κάθετη μετάδοση και είχε ως αποτέλεσμα ευνοϊκά μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα (Rosen et al., 2021).

Σε μια αναφορά περίπτωσης, οι Wang et al περιέγραψαν την κατάσταση μιας 28χρονης εγκύου που παρουσιάστηκε στο νοσοκομείο με εμπύρετο διάρκειας 1 εβδομάδας. Ήταν στην 30η εβδομάδα κύησης τη στιγμή της εισαγωγής της και 2 δοκιμασίες ήταν αρνητικές για SARS-CoV-2 με RT-PCR. Η εξέταση αξονικής τομογραφίας θώρακα 2 ημέρες αργότερα έδειξε αριστερόπλευρη υποπεζωκοτική κηλίδωση. Μια επαναλαμβανόμενη RT-PCR εξέταση που πραγματοποιήθηκε 4 ημέρες μετά την εισαγωγή έδειξε θετικότητα για SARS-CoV-2. Μεταφέρθηκε στην

εντατική όπου τέθηκε σε απομόνωση. Το μαιευτικό υπερηχογράφημα αποκάλυψε φυσιολογικό έμβρυο κύησης 30 εβδομάδων. Την 3η ημέρα νοσηλείας, παρατηρήθηκε μειωμένη κίνηση του εμβρύου με απουσία μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου και πραγματοποιήθηκε επείγουσα καισαρική τομή. Γεννήθηκε ένα πρόωρο άρρεν βρέφος που ζύγιζε 1830 g και με βαθμολογίες Apgar 9 και 10 στο 1 και 5 λεπτά, αντίστοιχα. Ελήφθησαν δείγματα από πλακούντα, αμνιακό υγρό, αίμα ομφάλιου λώρου, γαστρικό υγρό και επιχρίσματα από το φάρυγγα του βρέφους. όλα ήταν αρνητικά για SARS-CoV-2 με RT-PCR. Τρεις ημέρες μετά τον τοκετό, τα αποτελέσματα της δοκιμής RT-PCR του νεογνικού επιχρίσματος και των δειγμάτων κοπράνων ήταν αρνητικά. Επτά και 9 ημέρες μετά τη γέννηση, τα ευρήματα του τεστ RT-PCR από τη μητέρα και το βρέφος παρέμειναν αρνητικά για τον κορονοϊό (X. Wang et al., 2020). Η μελέτη των Yan et al συμπεράνε ότι η λοίμωξη από κορονοϊό με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κατά τη διάρκεια της κύησης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής και αυθόρμητο πρόωρο τοκετό. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης από κορονοϊό με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο όταν η λοίμωξη εκδηλώνεται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Yan et al., 2020).

Στη μελέτη των Bresil et al συνολικά 43 έγκυες γυναίκες βρέθηκαν θετικές στον COVID-19 από τις 13 Μαρτίου 2020 έως τις 27 Μαρτίου 2020. Η ηλικία της μητέρας κυμαινόταν από 20 έως 39 έτη με μέση ηλικία (SD) τα 29,7 (6,0) έτη. Η διάμεση ηλικία κύησης ήταν 37 0/7 εβδομάδες (IQR, 32 4/7–38 6/7). Οι περισσότερες γυναίκες ήταν παχύσαρκες, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m² (n=26, 60,5%). Δεκαοκτώ γυναίκες (41,8%) είχαν μια επιπλέον συννοσηρότητα, με το ήπιο διαλείποντα άσθμα (n=8, 18,6%) να αντιπροσωπεύει την πιο συχνή συννοσηρότητα. Άλλες συννοσηρότητες περιελάμβαναν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (n=3, 7,0%) και χρόνια υπέρταση (n=3, 7,0%). Από τα νεογνά που εντάχθηκαν στη μελέτη, τα 18 είχαν βαθμολογίες Apgar ≥ 7 στο 1 λεπτό και ≥ 9 στα 5 λεπτά, και όλα εξετάστηκαν για COVID-19 με ρινοφαρυγγικό επίχρισμα SARS-CoV-2 PCR. Από αυτά, 15 βρέφη βρέθηκαν αρνητικά την ημέρα της ζωής. 2 βρέφη είχαν ασαφή αποτελέσματα στο DOL 0, αλλά τα αποτελέσματα του τεστ ήταν αρνητικά όταν επαναλήφθηκαν στο DOL 1–2. Ένα νεογνό είχε ένα «απροσδιόριστο» αποτέλεσμα εξέτασης, το οποίο αντιμετωπίστηκε κλινικά ως «υποτιθέμενη αρνητική» διάγνωση, καθώς αυτό το

αποτέλεσμα μπορεί να αντανακλά αντίχρεωση χαμηλού επιπέδου (Breslin et al., 2020). Η μελέτη των Yang et al έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (P. Yang et al., 2020).

Ως εκ τούτου λαμβάνοντας υπόψη το θεωρητικό πλαίσιο το οποίο αναφέρεται σχετικά με την κάθετη μετάδοση της Covid-19 από την έγκυο στο έμβρυο/νεογνό, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης. Ωστόσο οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης είναι ελάχιστες και μη επαρκώς τεκμηριωμένες στη βιβλιογραφία (Rubio Lorente et al., 2022). Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση, οι γυναίκες που προσβλήθηκαν από τη νόσο COVID-19 είχαν υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού και προεκλαμψίας, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται και από την μελέτη των Yang et al (H. Yang et al., 2020). Ανεξάρτητα από τον κίνδυνο, είναι καθησυχαστικό ότι η COVID-19 φαίνεται να εκδηλώνεται ως ήπια αναπνευστική νόσο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αν και επιχειρήθηκε μία εκτεταμένη συστηματική ανασκόπηση, στην παρούσα έρευνα θα πρέπει να αναφερθούν και συγκεκριμένοι περιορισμοί. Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά, κυρίως επειδή: πρώτον, η ανασκόπηση περιελάμβανε σειρές περιπτώσεων που φέρουν μια εγγενή μεροληψία λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, ωστόσο, όσον αφορά την αξιολόγηση της ποιότητας, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες μπορούν να αξιολογηθούν σε υψηλά επίπεδα. Δεύτερον, η πλειονότητα των γυναικών συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση που παρουσιάστηκε στα νοσοκομεία κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, επομένως δεν είναι εφικτή η σύγκριση της κλινικής εικόνας τους κατά την πρόωμη κύηση. Πρόσθετα, η συμπερίληψη ασυμπτωματικών γυναικών στον καθολικό προσυμπτωματικό έλεγχο μπορεί επίσης να επηρέασε καλύτερα τα μητρικά και περιγεννητικά αποτελέσματα. Επίσης, η ένδειξη για καισαρική τομή δεν δηλώθηκε με σαφήνεια και είναι πολύ πιθανό ότι η απόφαση επηρεάστηκε από τις ανησυχίες γύρω από τις πιθανές συνέπειες του νέου κορονοϊού. Ορισμένες μελέτες περιελάμβαναν μικρό αριθμό περιπτώσεων. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης. Οι μελέτες παρατήρησης παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο μεροληψίας δημοσίευσης, που θα μπορούσε να επηρεάσει τα εκτιμώμενα αποτελέσματα. Επιπλέον, η έλλειψη τυποποίησης για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στις μελέτες στην ανασκόπηση οδήγησε σε υψηλή ετερογένεια, η οποία ήταν ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρέασε το εκτιμώμενο αποτέλεσμα.

Στο εγγύς μέλλον, μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις της COVID-19 στην εγκυμοσύνη μπορεί να περιέχουν εμπεριστατωμένες και πλήρεις πληροφορίες τόσο για τις καταστάσεις της μητέρας όσο και του εμβρύου κατά τη στιγμή του τοκετού και το σκεπτικό για τις μαιευτικές παρεμβάσεις.

Κεφάλαιο 9^ο

Συζήτηση και συμπεράσματα

9.1 Συζήτηση

Η κατακόρυφη μετάδοση ορίζεται ως η μετάδοση του μολυσματικού παθογόνου από τη μητέρα στο έμβρυο κατά την περίοδο προ του τοκετού και κατά τη διάρκεια του τοκετού ή στο νεογνό κατά την περίοδο μετά τον τοκετό μέσω του πλακούντα *in utero*, της επαφής σωματικών υγρών κατά τον τοκετό ή μέσω άμεσης επαφής λόγω θηλασμού μετά τη γέννηση. Αν και πολλοί μολυσματικοί φορείς έχουν αποδειχθεί ότι είναι ικανοί για κάθετη μετάδοση, η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 από τη μολυσμένη μητέρα στο έμβρυο ή το νεογνό αποτέλεσε σημείο συζήτησης με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν στοιχεία κάθετης μετάδοσης.

Τα αποτελέσματα των μελετών που περιλαμβάνονται σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση παρέχουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με την πιθανή μετάδοση της COVID-19 από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενώ τα στοιχεία παραμένουν περιορισμένα και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι είναι δυνατή η κάθετη μετάδοση του ιού.

Αρκετές μελέτες εξέτασαν την κλινική πορεία της COVID-19 σε έγκυες γυναίκες (A. Pereira et al., 2020; Pierce-Williams et al., 2020; H. Yang et al., 2020). Αν και αυτές οι μελέτες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της νόσου και τον αντίκτυπό της στην υγεία της μητέρας, δεν εστιάζουν εκτενώς στην κάθετη μετάδοση ή στα περιγεννητικά αποτελέσματα. Έτσι, το ερώτημα εάν η COVID-19 μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο παραμένει σε μεγάλο βαθμό αναπάντητο από αυτές τις μελέτες.

Μελέτες που διερεύνησαν ειδικά την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης και τις επιπτώσεις της στα περιγεννητικά αποτελέσματα παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον

(Rosen et al., 2021; Zhu et al., 2020). Οι Rosen et al. (2021) διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη κοόρτης που πρότεινε την εμφάνιση κάθετης μετάδοσης με βάση τα ευρήματά τους για μόλυνση από COVID-19 στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο και τον αντίκτυπό της στα εμβρυϊκά και περιγεννητικά αποτελέσματα (Rosen et al., 2021). Ωστόσο, οι περιορισμοί της μελέτης, όπως ένα μικρό μέγεθος δείγματος, δικαιολογούν περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων. Οι Zhu et al. (2020) ανέλυσαν νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με COVID-19 και ανέφεραν κλινικά χαρακτηριστικά και επιπλοκές, παρέχοντας ορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν κάθετη μετάδοση. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης και η έλλειψη ομάδας ελέγχου περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων (Zhu et al., 2020).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες μελέτες, όπως οι Wang et al. (2020) και Yang et al. (2020), ανέφεραν μεμονωμένες περιπτώσεις και ανασκόπησαν την υπάρχουσα βιβλιογραφία (X. Wang et al., 2020; H. Yang et al., 2020). Αυτές οι μελέτες παρείχαν πολύτιμα κλινικά χαρακτηριστικά και επιπλοκές που σχετίζονται με την κάθετη μετάδοση, αλλά το μικρό τους μέγεθος δείγματος και η έλλειψη ομάδων ελέγχου περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων. Οι Pierce-Williams et al. (2020) διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης των Ηνωμένων Πολιτειών που επικεντρώνεται σε σοβαρές και κρίσιμες περιπτώσεις COVID-19 σε νοσηλευόμενες έγκυες γυναίκες. Αν και η μελέτη τους παρέχει σημαντικά δεδομένα για την κλινική πορεία της σοβαρής COVID-19 στην εγκυμοσύνη, δεν διερευνά συγκεκριμένα την κάθετη μετάδοση ή τα περιγεννητικά αποτελέσματα (Pierce-Williams et al., 2020).

Εκτός από τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το COVID-19 στην εγκυμοσύνη (Breslin et al., 2020; Y. Chen et al., 2020; Ferrazzi et al., 2020; Liao et al., 2020; P. Liu et al., 2020; Pirjani et al., 2020; Qiancheng et al., 2020). Αυτές οι μελέτες συνέβαλαν στην κατανόησή μας για διάφορες πτυχές της COVID-19 σε έγκυες γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων των μητρικών και νεογνικών αποτελεσμάτων, του τρόπου τοκετού και της ανοσολογικής κατάστασης. Ωστόσο, η εστίασή τους δεν ήταν μόνο στην κάθετη μετάδοση.

Η μητρική COVID-19 σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό τοκετών με καισαρική τομή. Μια μελέτη στη Γουχάν της Κίνας, η οποία συγκρίνει έγκυες γυναίκες με

επιβεβαιωμένο COVID-19 και έγκυες χωρίς COVID-19 ανέφερε αυξημένο κίνδυνο καισαρικής τομής σε εκείνες με COVID-19 (OR 3,34 και 95% CI 1,60–7,00) (R. Yang et al., 2020). Οι ενδείξεις για καισαρική τομή περιελάμβαναν επιδείνωση των συμπτωμάτων της COVID-19, όπως η δύσπνοια της μητέρας (R. Yang et al., 2020).

Αντίθετα, μια πρόωμη αναδρομική σύγκριση των μεθόδων τοκετού δεν βρήκε σημαντική διαφορά μεταξύ εγκύων με και χωρίς COVID-19 (L. Zhang et al., 2020). Στο σύνολό τους, ωστόσο, οι μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά καισαρικής τομής είναι υψηλότερα στις γυναίκες με COVID-19 - μια μεγάλης κλίμακας συστηματική ανασκόπηση βρήκε OR 3 (95% CI: 2–5)(Jafari et al., 2021). Σε αυτήν την ανασκόπηση, η ένδειξη για καισαρική τομή στο 55,9% των περιπτώσεων ήταν η πνευμονία COVID-19 (Della Gatta et al., 2020).

Το αυξημένο ποσοστό καισαρικής τομής μπορεί να εξηγηθεί από την άμεση επίδραση της COVID-19 στην υγεία της μητέρας αλλά και από την αυξημένη συχνότητα παθολογίας που προκαλείται έμμεσα από την COVID-19. Για παράδειγμα, μια μελέτη από την Κίνα πρότεινε ότι η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση που σχετίζεται με μειωμένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της πανδημίας έχει οδηγήσει σε αύξηση των καισαρικών τομών (J. Zhang et al., 2020).

Μπορεί να υπάρχει αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκής δυσφορίας κατά τη διάρκεια του τοκετού σε γυναίκες με COVID-19. Μια προοπτική μελέτη κατέγραψε ότι η COVID-19 δεν συσχετίστηκε με πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (aRR: 0,19, 95% CI: 0,02, 2,20 και $p = 0,186$), μια πιθανή ένδειξη για καισαρική τομή (Pirjani et al., 2020). Λαμβάνοντας όλα αυτά τα στοιχεία μαζί, φαίνεται πιθανό ότι η κύρια αιτία του υψηλότερου ποσοστού καισαρικής τομής σε άτομα με COVID-19 είναι η επιδείνωση των μητρικών συμπτωμάτων COVID-19.

Η μητρική COVID-19 έχει συνδεθεί με ιατρογενή πρόωρο τοκετό λόγω των μητρικών ενδείξεων που περιγράφονται παραπάνω σε σχέση με την καισαρική τομή και επίσης για την ενδομήτρια εμβρυϊκή δυσφορία. Η Συστηματική Ανασκόπηση PregCOV-19 Living ανέφερε κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες περίπου 17%, η πλειονότητα (94%) των οποίων ήταν ιατρογενείς. Μια μελέτη του HB Μαιευτικού Συστήματος Επιτήρησης (UKOSS) επιβεβαίωσε ότι οι πρόωροι τοκετοί ήταν πιο συχνοί σε γυναίκες με COVID-19. Το 19% των συμπτωματικών εγκύων γυναικών και το 9% των ασυμπτωματικών εγκύων με τη νόσο γέννησαν πριν από τις

37 εβδομάδες κύησης (Vousden et al., 2021). Κατά τη σύγκριση δεδομένων με μια ομάδα εγκύων γυναικών χωρίς COVID-19, οι γυναίκες με συμπτωματικό COVID-19 ήταν πιο πιθανό να γεννήσουν πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης (προσαρμοσμένο H [aOR] 3,98 και 95% CI 1,48–10,70) και πριν από 37 εβδομάδες κύησης (aOR 1,87 και 95% CI 1,23–2,85) (Vousden et al., 2021).

Αν και ορισμένες μικρότερες περιπτωσιολογικές μελέτες περιέγραψαν αντιφατικά αποτελέσματα που δεν υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές, μεγαλύτερες μελέτες κοόρτης (R. Yang et al., 2020), συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα (Jafari et al., 2021), επιβεβαιώνοντας τη σχέση μεταξύ COVID-19 και ιατρογενούς πρόωρου τοκετού. Αν και το απόλυτο ποσοστό πρόωρων τοκετών ποικίλλει μεταξύ των χωρών, με αμερικανικές μελέτες που έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά (12%) από τις ευρωπαϊκές (19%) και τις κινεζικές μελέτες (17%), η επίδραση της COVID-19 είναι σταθερή (Dubey et al., 2020).

Σε αντίθεση με την προωρότητα, δεν υπάρχουν προς το παρόν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου είναι συνέπεια της COVID-19. Ωστόσο, μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση σε περισσότερες από 129.000 εγκύους διαπίστωσε ότι το χαμηλό βάρος γέννησης ήταν πιο συχνό σε εκείνες τις ασθενείς με COVID-19 παρά σε εκείνες χωρίς COVID-19 (Jafari et al., 2021).

Συγκρίνοντας τις περιγραφές της εμπειρίας γέννησης σε σχέση με τη φυλή, την εθνικότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το καθεστώς ασφαλιστικής κάλυψης, μπορούν να εντοπιστούν γενικά θέματα στην αντίληψη των μητέρων για την ποιότητα της περίθαλψης και τη δίκαιη φροντίδα. Η εστίαση στα ποιοτικά δεδομένα είναι ζωτικής σημασίας, καθώς ο εντοπισμός νέων τάσεων στις εμπειρίες γέννησης και η αντίληψη της δίκαιης φροντίδας θα αποτελέσουν τη βάση για μελλοντική έρευνα και θα παράσχουν προόδους στην ισότητα στην υγεία, εντοπίζοντας τάσεις και θέματα που μπορεί να μην έχουν αποτυπωθεί από ποσοτικά δεδομένα. Τα ποσοτικά δεδομένα μπορούν συχνά να παραβλέψουν βασικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την ενημέρωση των αποφάσεων πολιτικής που διαφορετικά θα αποτυπώνονταν από ποιοτικά δεδομένα.

Το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) συνιστά στα άτομα ηλικίας άνω των 12 ετών, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των

θηλαζουσών γυναικών, να λαμβάνουν ένα εμβόλιο COVID-19 ή μια σειρά εμβολίων (Riley, 2022). Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο και το Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (EBCOG) ανέφεραν επίσης ότι ο εμβολιασμός πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις έγκυες γυναίκες, αφού έχουν ενημερωθεί επαρκώς για τα οφέλη, ειδικά σε έγκυες γυναίκες υψηλού κινδύνου για την παρουσία συννοσηροτήτων (παχυσαρκία, διαβήτης, καρδιοπάθεια, πνευμονική νόσο). Επιπλέον, το EBCOG συνιστά την ανοσοποίηση κατά της COVID-19 για όλες τις γυναίκες που θηλάζουν, ελλείψει συγκεκριμένης αντένδειξης (Riley, 2022).

Καθώς αυτή η παγκόσμια επιδημία συνεχίζει να επεκτείνεται, θα υπάρχουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις της COVID-19 στις έγκυες γυναίκες και τα βρέφη τους. Στην ατυχή περίπτωση θνησιμότητας που προκύπτει από μόλυνση από SARS-CoV-2 μεταξύ εγκύων ή νεογνών, η παθολογική αξιολόγηση των ιστών μαζί με τον μοριακό χαρακτηρισμό του ιού θα ήταν χρήσιμη για τον προσδιορισμό της παθογένειας της νόσου όπως συμβαίνει σε πολλές περιπτώσεις αναδυόμενων λοιμώξεων. Υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμες ενημερωμένες συστάσεις σχετικά με τη μαιευτική διαχείριση της λοίμωξης SARS-CoV-2 σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, πρέπει να θυμόμαστε ότι καθώς προχωρά η διερεύνηση των επιπτώσεων για την COVID-19, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για συμπερίληψη σε κλινικές δοκιμές και σε εμβολιαστική κάλυψη (Schwartz, 2020).

Συνολικά, τα αποτελέσματα από τις συνδυασμένες μελέτες που εξετάζονται σε αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση υποδεικνύουν τη δυνατότητα κάθετης μετάδοσης του COVID-19 από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, τα στοιχεία εξακολουθούν να είναι περιορισμένα και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα και να κατανοηθούν πλήρως οι μηχανισμοί και οι επιπτώσεις της κάθετης μετάδοσης. Οι περιορισμοί των μελετών που περιλαμβάνονται πρέπει να αναγνωρίζονται. Μικρά μεγέθη δείγματος, έλλειψη ομάδων ελέγχου, παραλλαγές στα σχέδια της μελέτης και πιθανή προκατάληψη επιλογής είναι μεταξύ των κοινών περιορισμών που παρατηρούνται. Αυτοί οι παράγοντες περιορίζουν την ικανότητα εξαγωγής οριστικών συμπερασμάτων και υπογραμμίζουν την ανάγκη για μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες με ισχυρές μεθοδολογίες, συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων ομάδων ελέγχου και μακροπρόθεσμης παρακολούθησης. Τα ευρήματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης υπογραμμίζουν τη σημασία της συνεχούς παρακολούθησης και

αξιολόγησης νέων στοιχείων σε αυτόν τον ταχέως εξελισσόμενο τομέα. Καθώς γίνονται διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, είναι σημαντικό να ενημερωθούν οι κατευθυντήριες γραμμές κλινικής διαχείρισης και οι στρατηγικές δημόσιας υγείας για τις έγκυες γυναίκες που επηρεάζονται από την COVID-19. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση των μηχανισμών και των κινδύνων που σχετίζονται με την κάθετη μετάδοση, την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων τόσο για τις μητέρες όσο και για τα βρέφη και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη διαφύλαξη της υγείας της μητέρας και του νεογνού.

9.2 Συμπεράσματα

Βάσει της συστηματικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε για την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, καταλήγουμε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η κάθετη μετάδοση της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου είναι μια πιθανή διαδικασία. Μεταδίδεται κυρίως μέσω γεννητικών κυττάρων, αίματος του πλακούντα, διαδικασίας τοκετού και επιλόχειου θηλασμού.
- Η συχνότητα της κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν έχει ακόμα καθοριστεί με ακρίβεια. Επιπλέον έρευνες είναι απαραίτητες για να αξιολογηθεί ο πραγματικός κίνδυνος μετάδοσης.
- Η επιπλέον έκθεση σε πηγές μόλυνσης σε δημόσιους χώρους μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου. Η λήψη μέτρων προφύλαξης και η αποφυγή της έκθεσης σε πιθανές πηγές μόλυνσης είναι σημαντικές για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης.
- Παράγοντες όπως η σοβαρότητα της μητρικής λοίμωξης, ο χρόνος έκθεσης του εμβρύου στον ιό και η γενετική προδιάθεση μπορεί να επηρεάσουν την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση του κινδύνου και των προληπτικών μέτρων.

Συνολικά, η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μια αρχική βάση για την κατανόηση της πιθανότητας κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης Covid-19 από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου. Περαιτέρω έρευνα και μελέτη απαιτούνται για την πλήρη κατανόηση αυτής της διαδικασίας και τη λήψη αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Abbassi-Ghanavati, M., Greer, L. G., & Cunningham, F. G. (2009). Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians. In *Obstetrics and Gynecology* (Vol. 114, Issue 6, pp. 1326–1331). Obstet Gynecol.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8>
- Abramson, D. M., Park, Y. S., Stehling-Ariza, T., & Redlener, I. (2010). Children as bellwethers of recovery: Dysfunctional systems and the effects of parents, households, and neighborhoods on serious emotional disturbance in children after Hurricane Katrina. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 4(SUPPL. 1), S17–S27. <https://doi.org/10.1001/dmp.2010.7>
- ACOG. (2022). *COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics*.
https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics?fbclid=IwAR37KLEuspNakRYbd0xIHvj5PE0G2jd6LQa0h0TsWMv_PUP7HdlAiJQef88
- Aghaeepour, N., Ganio, E. A., Mcilwain, D., Tsai, A. S., Tingle, M., Van Gassen, S., Gaudilliere, D. K., Baca, Q., McNeil, L., Okada, R., Ghaemi, M. S., Furman, D., Wong, R. J., Winn, V. D., Druzin, M. L., El-Sayed, Y. Y., Quaintance, C., Gibbs, R., Darmstadt, G. L., ... Gaudilliere, B. (2017). An immune clock of human pregnancy. *Science Immunology*, 2(15).
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946>
- Ahmed, A., Singh, J., Khan, Y., Seshan, S. V., & Girardi, G. (2010). A new mouse model to explore therapies for preeclampsia. *PLoS ONE*, 5(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013663>
- Ahmed, I., Azhar, A., Eltaweel, N., & Tan, B. K. (2020). First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. In *British Journal of Haematology* (Vol. 190, Issue 1, pp. e37–e38). Wiley-Blackwell.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16849>
- Aizer, A., Stroud, L., & Buka, S. (2016). Maternal stress and child outcomes:

- Evidence from siblings. *Journal of Human Resources*, 51(3), 523–555.
<https://doi.org/10.3368/jhr.51.3.0914-6664R>
- Al-Azemi, M., Raghupathy, R., & Azizieh, F. (2017). Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 44(1), 98–103.
<https://doi.org/10.12891/ceog3295.2017>
- Algarroba, G. N., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M. R., Chavez, M. R., & Vintzileos, A. M. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(2), 275–278.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>
- Aluvihare, V. R., Kallikourdis, M., & Betz, A. G. (2004). Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*, 5(3), 266–271.
<https://doi.org/10.1038/ni1037>
- Alzamora, M. C., Paredes, T., Caceres, D., Webb, C. M., Webb, C. M., Valdez, L. M., Valdez, L. M., La Rosa, M., & La Rosa, M. (2020). Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *American Journal of Perinatology*, 37(8), 861–865. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>
- Andrikopoulou, M., Madden, N., Wen, T., Aubey, J. J., Aziz, A., Baptiste, C. D., Breslin, N., D’Alton, M. E., Fuchs, K. M., Goffman, D., Gyamfi-Bannerman, C., Matseoane-Peterssen, D. N., Miller, R. S., Sheen, J. J., Simpson, L. L., Sutton, D., Zork, N., & Friedman, A. M. (2020). Symptoms and critical illness among obstetric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obstetrics and Gynecology*, 136(2), 291–299.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003996>
- Antipova, A., & Curtis, A. (2015). The post-disaster negative health legacy: Pregnancy outcomes in Louisiana after Hurricane Andrew. *Disasters*, 39(4), 665–686. <https://doi.org/10.1111/disa.12125>
- Arora, K. S., Mauch, J. T., & Gibson, K. S. (2020). Labor and Delivery Visitor Policies during the COVID-19 Pandemic: Balancing Risks and Benefits. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 24, pp.

- 2468–2469). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.7563>
- Arora, M., & Lakshmi, R. (2021). Vaccines - safety in pregnancy. In *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 76, pp. 23–40). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002>
- Atkinson, B., & Petersen, E. (2020). SARS-CoV-2 shedding and infectivity. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10233, pp. 1339–1340). Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30868-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30868-0)
- Atyeo, C., Pullen, K. M., Bordt, E. A., Fischinger, S., Burke, J., Michell, A., Slein, M. D., Loos, C., Shook, L. L., Boatin, A. A., Yockey, L. J., Pepin, D., Meinsohn, M. C., Nguyen, N. M. P., Chauvin, M., Roberts, D., Goldfarb, I. T., Matute, J. D., James, K. E., ... Alter, G. (2021). Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell*, *184*(3), 628-642.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.027>
- August, P., Lenz, T., Ales, K. L., Druzin, M. L., Edersheim, T. G., Hutson, J. M., Müller, F. B., Laragh, J. H., & Sealey, J. E. (1990). Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: Deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *163*(5 PART 1), 1612–1621.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90639-O](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90639-O)
- Barron, J. C., & Forsythe, S. J. (2007). Dry stress and survival time of *Enterobacter sakazakii* and other Enterobacteriaceae in dehydrated powdered infant formula. *Journal of Food Protection*, *70*(9), 2111–2117. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-70.9.2111>
- Bartick BM. (2020). *COVID-19: Separating Infected Mothers from Newborns: Weighing the Risks and Benefits* | HMS Postgraduate Education.
https://postgraduateeducation.hms.harvard.edu/trends-medicine/covid-19-separating-infected-mothers-newborns-weighing-risks-benefits?fbclid=IwAR01SP4V7rxg0SudpR0OtMI4j5G-roSni_OmXCqImOOcyo1Gi8Y6Re8S2aw
- Baud, D., Greub, G., Favre, G., Gengler, C., Jaton, K., Dubruc, E., & Pomar, L.

- (2020). Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman with SARS-CoV-2 Infection. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 21, pp. 2198–2200). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
- Baxter, R., Bartlett, J., Fireman, B., Lewis, E., & Klein, N. P. (2017). Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*, *139*(5).
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091>
- Beaglehole, B., Mulder, R. T., Frampton, C. M., Boden, J. M., Newton-Howes, G., & Bell, C. J. (2018). Psychological distress and psychiatric disorder after natural disasters: Systematic review and meta-analysis. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 213, Issue 6, pp. 716–722). Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2018.210>
- Benedetti, T. J., Valle, R., & Ledger, W. J. (1982). Antepartum pneumonia in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *144*(4), 413–417.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90246-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90246-0)
- Berkowitz, K., & LaSala, A. (1990). Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *163*(3), 981–985. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91109-P](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91109-P)
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O’Mahony, S., & Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*, *382*(21), 2012–2022.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2004500>
- Bland, S. H., Valoroso, L., Stranges, S., Strazzullo, P., Farinaro, E., & Trevisan, M. (2005). Long-term follow-up of psychological distress following earthquake experiences among working Italian males: A cross-sectional analysis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *193*(6), 420–423.
<https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000165297.49452.41>
- Boscarino, J. A., & Adams, R. E. (2008). Overview of findings from the world trade center disaster outcome study: Recommendations for future research after

exposure to psychological trauma. In *International Journal of Emergency Mental Health* (Vol. 10, Issue 4, pp. 275–290). NIH Public Access.
[/pmc/articles/PMC2737522/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2737522/)

- Bowser, D., & Hill, K. (2010). Exploring Evidence for Disrespect and Abuse in Facility-Based Childbirth Report of a Landscape Analysis. *Harvard School of Public Health University Research Co., LLC*, 1–57. <http://www.urchs.com/uploads/resourceFiles/Live/RespectfulCareatBirth9-20-101Final.pdf>
- Breslin, N., Baptiste, C., Gyamfi-Bannerman, C., Miller, R., Martinez, R., Bernstein, K., Ring, L., Landau, R., Purisch, S., Friedman, A. M., Fuchs, K., Sutton, D., Andrikopoulou, M., Rupley, D., Sheen, J. J., Aubey, J., Zork, N., Moroz, L., Mourad, M., ... Goffman, D. (2020). Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 2(2), 100118.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>
- Brosnihan, K. B., Neves, L. A. A., Anton, L., Joyner, J., Valdes, G., & Merrill, D. C. (2004). Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(8), 1255–1262.
<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000800017>
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., Hall, D. R., Warren, C. E., Adoyi, G., & Ishaku, S. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. In *Pregnancy Hypertension* (Vol. 13, pp. 291–310). Pregnancy Hypertens.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
- Buttrup Larsen, S., Wallukat, G., Schimke, I., Sandager, A., Tvilum Christensen, T., Uldbjerg, N., & Tørring, N. (2018). Functional autoantibodies against Endothelin-1 receptor type A and Angiotensin II receptor type 1 in patients with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 14, 189–194.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.10.002>
- Camacho, A. (2008). Stress and birth weight: Evidence from terrorist attacks.

American Economic Review, 98(2), 511–515.

<https://doi.org/10.1257/aer.98.2.511>

Campbell, N., LaMarca, B., & Cunningham, M. W. (2018). The Role of Agonistic Autoantibodies to the Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1-AA) in Pathophysiology of Preeclampsia. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(10), 781–785. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180925121254>

Cavazzana, I., Andreoli, L., Limper, M., Franceschini, F., & Tincani, A. (2018). Update on Antiphospholipid Syndrome: Ten Topics in 2017. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 20, Issue 3). Curr Rheumatol Rep. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0718-4>

CDC. (2022). Recommendations and Benefits | Nutrition | CDC. In *Cdc*. https://www.cdc.gov/nutrition/infantandtoddlernutrition/breastfeeding/recommendations-benefits.html?fbclid=IwAR2_uV-xi_2r9S3fYTapbpjUsHZHk0hcdHo7P51HejW627iKyPvpupXr0Q

Celik, O., Saglam, A., Baysal, B., Derwig, I. E., Celik, N., Ak, M., Aslan, S. N., Ulas, M., Ersahin, A., Tayyar, A. T., Duran, B., & Aydin, S. (2020). Factors preventing materno-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Placenta*, 97, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.012>

Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. *Centers for Disease Control*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html?fbclid=IwAR2QoMrF0cun6N_JuuQIsGnt_NcInyDMT3tF0yKMveLu7oAGUdO7F9WtAcE

Chakraborty, S., Edwards, K., Buzzanco, A. S., Memoli, M. J., Sherwood, R., Mallajosyula, V., Xie, M. M., Gonzalez, J., Buffone, C., Kathale, N., Providenza, S., Jagannathan, P., Andrews, J. R., Blish, C. A., Krammer, F., Dugan, H., Wilson, P. C., Pham, T. D., Boyd, S. D., ... Wang, T. T. (2020). Symptomatic SARS-CoV-2 infections display specific IgG Fc structures. *MedRxiv*, 2020.05.15.20103341. <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.05.15.20103341>

Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D.,

- Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, 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)
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, P., & Zhou, B. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests. In *Journal of Hepatology* (Vol. 73, Issue 3, pp. 712–713). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.028>
- Chen, S., Liao, E., Cao, D., Gao, Y., Sun, G., & Shao, Y. (2020). Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1556–1561. <https://doi.org/10.1002/jmv.25789>
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Chen, Y., Peng, H., Wang, L., Zhao, Y., Zeng, L., Gao, H., & Liu, Y. (2020). Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics*, 8, 104. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. In *Kidney International* (Vol. 97, Issue 5, pp. 829–838). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Chui, M. L., Shell, F. W., Tse, N. L., Kam, M. C., Wai, C. Y., Tin, Y. W., Sik, T. L., & Lau, C. H. (2004). A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*,

111(8), 771–774. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x>

- Coussons-Read, M. E. (2013). Effects of prenatal stress on pregnancy and human development: Mechanisms and pathways. In *Obstetric Medicine* (Vol. 6, Issue 2, pp. 52–57). SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/1753495X12473751>
- Crovetto, F., Crispi, F., Llurba, E., Pascal, R., Larroya, M., Trilla, C., Camacho, M., Medina, C., Dobaño, C., Gomez-Roig, M. D., Figueras, F., Gratacos, E., Arranz, A., Cantalops, M., Casas, I., Tortajada, M., Cahuana, À., Muro, P., Valdés-Bango, M., ... Mora, J. (2021). Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(10), 1768–1775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab104>
- Cui, P., Chen, Z., Wang, T., Dai, J., Zhang, J., Ding, T., Jiang, J., Liu, J., Zhang, C., Shan, W., Wang, S., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 223, Issue 1, pp. 131–134). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.038>
- Curtis, A., Mills, J. W., & Leitner, M. (2007). Katrina and vulnerability: The geography of stress. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 18(2), 315–330. <https://doi.org/10.1353/hpu.2007.0029>
- D'Souza, R., Malhamé, I., Teshler, L., Acharya, G., Hunt, B. J., & McLintock, C. (2020). A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 99, Issue 9, pp. 1110–1120). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/aogs.13962>
- Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T., Makov-Assif, M., Key, C., Kohane, I. S., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Hernandez-Diaz, S., Reis, B. Y., & Balicer, R. D. (2021). Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature Medicine*, 27(10), 1693–1695. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
- Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A.,

- Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>
- Dancause, K. N., Laplante, D. P., Hart, K. J., O’Hara, M. W., Elgbeili, G., Brunet, A., & King, S. (2015). Prenatal stress due to a natural disaster predicts adiposity in childhood: The iowa flood study. *Journal of Obesity*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/570541>
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- Davies, J. K., Shikes, R. H., Sze, C. I., Leslie, K. K., McDuffie, R. S., Romero, R., & Gibbs, R. S. (2000). Histologic inflammation in the maternal and fetal compartments in a rabbit model of acute intra-amniotic infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(5), 1088–1093. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.108888>
- Della Gatta, A. N., Rizzo, R., Pilu, G., & Simonazzi, G. (2020). Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 223, Issue 1, pp. 36–41). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>
- Deniz, M., & Tezer, H. (2020). Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. In *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 35, Issue 14, pp. 1–8). J Matern Fetal Neonatal Med. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1793322>
- Derzsy, Z., Prohászka, Z., Rigó, J., Füst, G., & Molvarec, A. (2010). Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Molecular Immunology*, 47(7–8), 1500–1506. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.01.021>
- DeYoung, S. E., Chase, J., Branco, M. P., & Park, B. (2018). The Effect of Mass Evacuation on Infant Feeding: The Case of the 2016 Fort McMurray Wildfire. *Maternal and Child Health Journal*, 22(12), 1826–1833.

<https://doi.org/10.1007/s10995-018-2585-z>

Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., Berghella, V., & D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* (Vol. 2, Issue 2, p. 100107). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>

Dietl, A., Stark, K., Zimmermann, M. E., Meisinger, C., Schunkert, H., Birner, C., Maier, L. S., Peters, A., Heid, I. M., & Luchner, A. (2016). NT-proBNP predicts cardiovascular death in the general population independent of left ventricular mass and function: Insights from a large population-based study with long-term follow-up. *PLoS ONE*, *11*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164060>

Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an Infected Mother to Her Newborn. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 18, pp. 1846–1848). American Medical Association.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

Dubey, P., Reddy, S. Y., Manuel, S., & Dwivedi, A. K. (2020). Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. In *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (Vol. 252, pp. 490–501). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.034>

Edlow, A. G., Li, J. Z., Collier, A. R. Y., Atyeo, C., James, K. E., Boatman, A. A., Gray, K. J., Bordt, E. A., Shook, L. L., Yonker, L. M., Fasano, A., Diouf, K., Croul, N., Devane, S., Yockey, L. J., Lima, R., Shui, J., Matute, J. D., Lerou, P. H., ... Alter, G. (2020). Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*, *3*(12), e2030455.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>

Elshafeey, F., Magdi, R., Hindi, N., Elshebiny, M., Farrag, N., Mahdy, S., Sabbour, M., Gebril, S., Nasser, M., Kamel, M., Amir, A., Maher Emara, M., & Nabhan,

- A. (2020). A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. In *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 150, Issue 1, pp. 47–52). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>
- Eskenazi, B., Marks, A. R., Catalano, R., Bruckner, T., & Toniolo, P. G. (2007). Low birthweight in New York city and upstate New York following the events of September 11th. *Human Reproduction*, 22(11), 3013–3020. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem301>
- Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., & Alijotas-Reig, J. (2016). Síndrome antifosfolipídico obstétrico. In *Revista Clinica Espanola* (Vol. 216, Issue 3, pp. 135–145). Rev Clin Esp (Barc). <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.003>
- Ferrario, C. M., Chappell, M. C., Tallant, E. A., Brosnihan, K. B., & Diz, D. I. (1997). Counterregulatory Actions of Angiotensin-(1-7). *Hypertension*, 30(3), 535–541. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.3.535>
- Ferrazzi, E., Frigerio, L., Savasi, V., Vergani, P., Prefumo, F., Barresi, S., Bianchi, S., Ciriello, E., Facchinetti, F., Gervasi, M. T., Iurlaro, E., Kustermann, A., Mangili, G., Mosca, F., Patanè, L., Spazzini, D., Spinillo, A., Trojano, G., Vignali, M., ... Cetin, I. (2020). Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(9), 1116–1121. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278>
- Ferrer-Oliveras, R., Mendoza, M., Capote, S., Pratcorona, L., Esteve-Valverde, E., Cabero-Roura, L., & Alijotas-Reig, J. (2021). Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. In *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 304, Issue 1, pp. 39–57). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06061-3>
- Firan, M., Bawdon, R., Radu, C., Ober, R. J., Eaken, D., Antohe, F., Ghetie, V., & Ward, E. S. (2001). The MHC class I-related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of γ -globulin in humans. *International Immunology*, 13(8), 993–1002. <https://doi.org/10.1093/intimm/13.8.993>
- Fouda, G. G., Martinez, D. R., Swamy, G. K., & Permar, S. R. (2018). The Impact of IgG Transplacental Transfer on Early Life Immunity. *ImmunoHorizons*, 2(1),

14–25. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700057>

- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. In *Virologica Sinica* (Vol. 35, Issue 3, pp. 266–271). Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
- Gajbhiye, R. K., Modi, D. N., Mahale, S. D., & Gajbhiye, R. (2020). Pregnancy outcomes, Newborn complications and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *MedRxiv*, 1–29. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20062356>
- Gennari-Moser, C., Khankin, E. V., Escher, G., Burkhard, F., Frey, B. M., Karumanchi, S. A., Frey, F. J., & Mohaupt, M. G. (2013). Vascular endothelial growth factor- A and aldosterone: Relevance to normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*, *61*(5), 1111–1117. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00575>
- Giesbers, S., Goh, E., Kew, T., Allotey, J., Brizuela, V., Kara, E., Kunst, H., Bonet, M., Thangaratinam, S., Chatterjee, S., Gae, A., Stallings, E., Yap, M., Sheikh, J., Lawson, H., Coomar, D., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., ... Mofenson, L. (2021). Treatment of COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. In *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (Vol. 267, pp. 120–128). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.007>
- Goldshtein, I., Nevo, D., Steinberg, D. M., Rotem, R. S., Gorfine, M., Chodick, G., & Segal, Y. (2021). Association between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *326*(8), 728–735. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>
- Gonçalves, G., Cutts, F. T., Hills, M., Rebelo-Andrade, H., Trigo, F. A., & Barros, H. (1999). Transplacental transfer of measles and total IgG. *Epidemiology and Infection*, *122*(2), 273–279. <https://doi.org/10.1017/S0950268899002046>
- Gotsch, F., Romero, R., Kusanovic, J. P., Mazaki-Tovi, S., Pineles, B. L., Erez, O., Espinoza, J., & Hassan, S. S. (2007). The fetal inflammatory response syndrome. In *Clinical Obstetrics and Gynecology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 652–683). Clin

Obstet Gynecol. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31811ebef6>

- Greer, I. A. (1999). Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. In *Lancet* (Vol. 353, Issue 9160, pp. 1258–1265). Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10265-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10265-9)
- Gribble, K. D., McGrath, M., MacLaine, A., & Lhotska, L. (2011). Supporting breastfeeding in emergencies: Protecting women’s reproductive rights and maternal and infant health. *Disasters*, 35(4), 720–738. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7717.2011.01239.x>
- Guerin, L. R., Prins, J. R., & Robertson, S. A. (2009). Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: A new target for infertility treatment? In *Human Reproduction Update* (Vol. 15, Issue 5, pp. 517–535). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp004>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. In *Military Medical Research* (Vol. 7, Issue 1, p. 11). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hamilton, B. E., Sutton, P. D., Mathews, T. J., Martin, J. A., & Ventura, S. J. (2009). The effect of Hurricane Katrina: births in the U.S. Gulf Coast region, before and after the storm. *National Vital Statistics Reports : From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 58(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754006/>
- Hantoushzadeh, S., Shamshirsaz, A. A., Aleyasin, A., Seferovic, M. D., Aski, S. K., Arian, S. E., Pooransari, P., Ghotbizadeh, F., Aalipour, S., Soleimani, Z., Naemi, M., Molaei, B., Ahangari, R., Salehi, M., Oskoei, A. D., Pirozan, P., Darkhaneh, R. F., Laki, M. G., Farani, A. K., ... Aagaard, K. (2020). Maternal death due to COVID-19. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 109.e1-109.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.030>
- Haushofer, J., & Fehr, E. (2014). On the psychology of poverty. In *Science* (Vol. 344, Issue 6186, pp. 862–867). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1232491>

- Heikkinen, J., Möttönen, M., Alanen, A., & Lassila, O. (2004). Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clinical and Experimental Immunology*, *136*(2), 373–378. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02441.x>
- Hipgrave, D. B., Assefa, F., Winoto, A., & Sukotjo, S. (2012). Donated breast milk substitutes and incidence of diarrhoea among infants and young children after the May 2006 earthquake in Yogyakarta and Central Java. *Public Health Nutrition*, *15*(2), 307–315. <https://doi.org/10.1017/S1368980010003423>
- Hofmann, H., Geier, M., Marzi, A., Krumbiegel, M., Peipp, M., Fey, G. H., Gramberg, T., & Pöhlmann, S. (2004). Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *319*(4), 1216–1221. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.114>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, Y., Tu, M., Wang, S., Chen, S., Zhou, W., Chen, D., Zhou, L., Wang, M., Zhao, Y., Zeng, W., Huang, Q., Xu, H., Liu, Z., & Guo, L. (2020). Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *36*, 101606. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101606>
- Hui, D. S. C., & Zumla, A. (2019). Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 33, Issue 4, pp. 869–889). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
- Hung, T. H., Chen, S. F., Hsu, J. J., Hsieh, C. C., Hsueh, S., & Hsieh, T. T. (2006). Tumour Necrosis Factor-alpha Converting Enzyme in Human Gestational Tissues from Pregnancies Complicated by Chorioamnionitis. *Placenta*, *27*(9–10),

996–1006. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.11.002>

- Irgens, H. U., Reisater, L., Irgens, L. M., Lie, R. T., & Roberts, J. M. (2001). Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life: who is at risk? *BMJ*, *323*(7323), 1213–1217. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7323.1213>
- Jafari, M., Pormohammad, A., Sheikh Neshin, S. A., Ghorbani, S., Bose, D., Alimohammadi, S., Basirjafari, S., Mohammadi, M., Rasmussen-Ivey, C., Razizadeh, M. H., Nouri-Vaskeh, M., & Zarei, M. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 31, Issue 5, pp. 1–16). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
- Jamieson, D. J., Honein, M. A., Rasmussen, S. A., Williams, J. L., Swerdlow, D. L., Biggerstaff, M. S., Lindstrom, S., Louie, J. K., Christ, C. M., Bohm, S. R., Fonseca, V. P., Ritger, K. A., Kuhles, D. J., Eggers, P., Bruce, H., Davidson, H. A., Lutterloh, E., Harris, M. L., Burke, C., ... Wu, K. H. (2009). H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet*, *374*(9688), 451–458. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61304-0)
- Jennewein, M. F., Goldfarb, I., Dolatshahi, S., Cosgrove, C., Noelette, F. J., Krykbaeva, M., Das, J., Sarkar, A., Gorman, M. J., Fischinger, S., Boudreau, C. M., Brown, J., Cooperrider, J. H., Aneja, J., Suscovich, T. J., Graham, B. S., Lauer, G. M., Goetghebuer, T., Marchant, A., ... Alter, G. (2019). Fc Glycan-Mediated Regulation of Placental Antibody Transfer. *Cell*, *178*(1), 202-215.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.044>
- Juan, J., Gil, M. M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., & Poon, L. C. (2020). Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 56, Issue 1, pp. 15–27). *Ultrasound Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
- Junus, K., Wikström, A. K., Larsson, A., & Olovsson, M. (2014). Placental expression of proBNP/NT-proBNP and plasma levels of NT-proBNP in early- and late-

- onset preeclampsia. *American Journal of Hypertension*, 27(9), 1225–1230.
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpu033>
- Kadir, R. A., Kobayashi, T., Iba, T., Erez, O., Thachil, J., Kazi, S., Malinowski, A. K., & Othman, M. (2020). COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry—Communication from the ISTH SSC for Women’s Health. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(11), 3086–3098. <https://doi.org/10.1111/jth.15072>
- Kalagiri, R. R., Carder, T., Choudhury, S., Vora, N., Ballard, A. R., Govande, V., Drever, N., Beeram, M. R., & Uddin, M. N. (2016). Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *American Journal of Perinatology*, 33(14), 1337–1356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582397>
- Karami, P., Naghavi, M., Feyzi, A., Aghamohammadi, M., Novin, M. S., Mobaien, A., Qorbanisani, M., Karami, A., & Norooznehad, A. H. (2020). Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101665. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>
- Karlström, A., Nystedt, A., & Hildingsson, I. (2015). The meaning of a very positive birth experience: Focus groups discussions with women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0683-0>
- Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features, and clinical significance, 213 *American Journal of Obstetrics and Gynecology* S29 (2015).
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
- Kim, E. N., Yoon, B. H., Lee, J. Y., Hwang, D., Kim, K. C., Lee, J. H., Shim, J. Y., & Kim, C. J. (2015). Placental C4d deposition is a feature of defective placentation: Observations in cases of preeclampsia and miscarriage. *Virchows Archiv*, 466(6), 717–725. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1759-y>
- Kim, L., Whitaker, M., O’Halloran, A., Kambhampati, A., Chai, S. J., Reingold, A., Armistead, I., Kawasaki, B., Meek, J., Yousey-Hindes, K., Anderson, E. J., Openo, K. P., Weigel, A., Ryan, P., Monroe, M. L., Fox, K., Kim, S., Lynfield, R., Bye, E., ... Wortham, J. (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19

— COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(32), 1081–1088.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>

Kotlyar, A. M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., Taylor, H. S., & Tal, R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 224, Issue 1, pp. 35-53.e3). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>

Kumpel, B. M., & Manoussaka, M. S. (2012). Placental immunology and maternal alloimmune responses. In *Vox Sanguinis* (Vol. 102, Issue 1, pp. 2–12). Vox Sang. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01533.x>

Lamouroux, A., Attie-Bitach, T., Martinovic, J., Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2020). Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 91.e1-91.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.039>

Lange, L. J., Toussaint, L. L., & Fleming, R. (2004). Perceptions of accident foreseeability and stress and coping during the evacuation period of a technological disaster. *Environment and Behavior*, 36(5), 701–716.
<https://doi.org/10.1177/0013916504265438>

Langel, S. N., Otero, C. E., Martinez, D. R., & Permar, S. R. (2020). Maternal gatekeepers: How maternal antibody Fc characteristics influence passive transfer and infant protection. *PLoS Pathogens*, 16(3).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1008303>

Leach, J. L., Sedmak, D. D., Osborne, J. M., Rahill, B., Lairmore, M. D., & Anderson, C. L. (1996). Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast: implications for maternal-fetal antibody transport. *The Journal of Immunology*, 157(8), 3317–3322.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.157.8.3317>

León-Juárez, M., Martínez-Castillo, M., González-García, L. D., Helguera-Repetto, A. C., Zaga-Clavellina, V., García-Cordero, J., Flores-Pliego, A., Herrera-Salazar, A., Vázquez-Martínez, E. R., & Reyes-Muñoz, E. (2017). Cellular and

molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. In *Pathogens and Disease* (Vol. 75, Issue 7, p. 93). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/femspd/ftx093>

Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K.-H., England, L. J., Yu, K. F., Schisterman, E. F., Thadhani, R., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 350(7), 672–683. <https://doi.org/10.1056/nejmoa031884>

Li, M., Chen, L., Zhang, J., Xiong, C., & Li, X. (2020). The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS ONE*, 15(4).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>

Li, P., Ferrario, C. M., Ganten, D., & Brosnihan, K. B. (1997). Chronic estrogen treatment in female transgenic (mRen2)²⁷ hypertensive rats augments endothelium-derived nitric oxide release. *American Journal of Hypertension*, 10(6), 662–670. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00039-3)

Li, X. C., Zhang, J., & Zhuo, J. L. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. In *Pharmacological Research* (Vol. 125, Issue Pt A, pp. 21–38). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>

Liao, J., He, X., Gong, Q., Yang, L., Zhou, C., & Li, J. (2020). Analysis of vaginal delivery outcomes among pregnant women in Wuhan, China during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 150(1), 53–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13188>

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. In *PLoS Medicine* (Vol. 6, Issue 7). PLOS. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136>

- Lipkind, H. S., Vazquez-Benitez, G., DeSilva, M., Vesco, K. K., Ackerman-Banks, C., Zhu, J., Boyce, T. G., Daley, M. F., Fuller, C. C., Getahun, D., Irving, S. A., Jackson, L. A., Williams, J. T. B., Zerbo, O., McNeil, M. M., Olson, C. K., Weintraub, E., & Kharbanda, E. O. (2022). Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *71*(1), 26–30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7101e1>
- Liu, H., Wang, L. L., Zhao, S. J., Kwak-Kim, J., Mor, G., & Liao, A. H. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. In *Journal of Reproductive Immunology* (Vol. 139, p. 103122). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
- Liu, P., Zheng, J., Yang, P., Wang, X., Wei, C., Zhang, S., Feng, S., Lan, J., He, B., Zhao, D., Li, J., & Zhang, Y. (2020). The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2–infected mothers in Wuhan, China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(1), 101-109.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.038>
- Lokken, E. M., Walker, C. L., Delaney, S., Kachikis, A., Kretzer, N. M., Erickson, A., Resnick, R., Vanderhoeven, J., Hwang, J. K., Barnhart, N., Rah, J., McCartney, S. A., Ma, K. K., Huebner, E. M., Thomas, C., Sheng, J. S., Paek, B. W., Retzlaff, K., Kline, C. R., ... Adams Waldorf, K. M. (2020). Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *223*(6), 911.e1-911.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, *395*(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Lumbers, E. R., & Pringle, K. G. (2014). Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. In *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (Vol. 306, Issue 2). Am J

- Physiol Regul Integr Comp Physiol. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00034.2013>
- Luo, Y., & Yin, K. (2020). Management of pregnant women infected with COVID-19. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 5, pp. 513–514). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30191-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30191-2)
- Madlinger, N. E., Greenspoon, J. S., & Ellrodt, A. G. (1989). Pneumonia during pregnancy: Has modern technology improved maternal and fetal outcome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *161*(3), 657–662. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90373-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90373-6)
- Madsen-Bouterse, S. A., Romero, R., Tarca, A. L., Kusanovic, J. P., Espinoza, J., Kim, C. J., Kim, J. S., Edwin, S. S., Gomez, R., & Draghici, S. (2010). The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*, *63*(1), 73–92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00791.x>
- Magnus, G. (2008). [*The Spanish Flu in Iceland 1918. Lessons in Medicine and History*] - PubMed. Laeknabladid. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974435/>
- Magnus, M. C., Gjessing, H. K., Eide, H. N., Wilcox, A. J., Fell, D. B., & Håberg, S. E. (2021). Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *New England Journal of Medicine*, *385*(21), 2008–2010. <https://doi.org/10.1056/nejmc2114466>
- Martinelli, I., Ferrazzi, E., Ciavarella, A., Erra, R., Iurlaro, E., Ossola, M., Lombardi, A., Blasi, F., Mosca, F., & Peyvandi, F. (2020). Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. In *Thrombosis Research* (Vol. 191, pp. 36–37). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.022>
- Martinez, D. R., Fong, Y., Li, S. H., Yang, F., Jennewein, M. F., Weiner, J. A., Harrell, E. A., Mangold, J. F., Goswami, R., Seage, G. R., Alter, G., Ackerman, M. E., Peng, X., Fouda, G. G., & Permar, S. R. (2019). Fc Characteristics Mediate Selective Placental Transfer of IgG in HIV-Infected Women. *Cell*, *178*(1), 190–201.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.046>
- Matthiesen, L., Berg, G., Ernerudh, J., & Skogh, T. (1995). Lymphocyte Subsets and Autoantibodies in Pregnancies Complicated by Placental Disorders. *American*

Journal of Reproductive Immunology, 33(1), 31–39.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb01135.x>

- McMillan, M., Porritt, K., Kralik, D., Costi, L., & Marshall, H. (2015). Influenza vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. In *Vaccine* (Vol. 33, Issue 18, pp. 2108–2117). Vaccine.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.068>
- Meek, J. Y., & Noble, L. (2022). Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 150(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057988>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10229, pp. 1033–1034). Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mei, H., & Hu, Y. (2020). Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi*, 41(3), 185–191.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002>
- Mendoza, M., Garcia-Ruiz, I., Maiz, N., Rodo, C., Garcia-Manau, P., Serrano, B., Lopez-Martinez, R. M., Balcells, J., Fernandez-Hidalgo, N., Carreras, E., & Suy, A. (2020). Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(11), 1374–1380. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>
- Meroni, P. L., Borghi, M. O., Grossi, C., Chighizola, C. B., Durigutto, P., & Tedesco, F. (2018). Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 14, Issue 7, pp. 433–440). Nat Rev Rheumatol. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0032-6>
- Messerli, M., May, K., Hansson, S. R., Schneider, H., Holzgreve, W., Hahn, S., & Rusterholz, C. (2010). Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes. *Placenta*, 31(2), 106–112.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.011>

- Moffett, A., & Colucci, F. (2014). Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 124, Issue 5, pp. 1872–1879). American Society for Clinical Investigation.
<https://doi.org/10.1172/JCI68107>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 17, Issue 8, pp. 469–482). Nat Rev Immunol. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Moridi, M., Pazandeh, F., Hajian, S., & Potrata, B. (2020). Midwives' perspectives of respectful maternity care during childbirth: A qualitative study. *PLoS ONE*, *15*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229941>
- Morton, C. H., & Simkin, P. (2019). Can respectful maternity care save and improve lives? In *Birth* (Vol. 46, Issue 3, pp. 391–395). <https://doi.org/10.1111/birt.12444>
- Mullins, E., Prior, T., Roberts, I., & Kumar, S. (2012). Changes in the maternal cytokine profile in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *American Journal of Reproductive Immunology*, *68*(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01132.x>
- Mulvey, J. J., Magro, C. M., Ma, L. X., Nuovo, G. J., & Baergen, R. N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, *46*, 151530.
<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151530>
- Munn, D. H., Zhou, M., Attwood, J. T., Bondarev, I., Conway, S. J., Marshall, B., Brown, C., & Mellor, A. L. (1998). Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, *281*(5380), 1191–1193.
<https://doi.org/10.1126/science.281.5380.1191>
- Munoz, F. M., Bond, N. H., Maccato, M., Pinell, P., Hammill, H. A., Swamy, G. K., Walter, E. B., Jackson, L. A., Englund, J. A., Edwards, M. S., Healy, C. M., Petrie, C. R., Ferreira, J., Goll, J. B., & Baker, C. J. (2014). Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: A randomized clinical trial. *JAMA*, *311*(17), 1760–1769. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3633>

- Muyayalo, K. P., Huang, D. H., Zhao, S. J., Xie, T., Mor, G., & Liao, A. H. (2020). COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *American Journal of Reproductive Immunology*, *84*(5).
<https://doi.org/10.1111/aji.13304>
- Narang, K., Enninga, E. A. L., Gunaratne, M. D. S. K., Ibirogba, E. R., Trad, A. T. A., Elrefaei, A., Theiler, R. N., Ruano, R., Szymanski, L. M., Chakraborty, R., & Garovic, V. D. (2020). SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 8, pp. 1750–1765). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), D. of V. D. (2022). *Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community* (pp. 1–9).
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html?fbclid=IwAR2nUcimWheoCeyvFNv3TUmZf7y5Uiz1o6RcwGmW08o2J-8D0eAiu0BAVCg>
- Nazario, B. (2021). Coronavirus & COVID-19 Overview: Symptoms, Risks, Prevention, Treatment & More. *WebMD*.
https://www.webmd.com/covid/coronavirus?fbclid=IwAR2WjytkV5M24UoNFWuCpVRpIrDc0QaZAOIzsStp8ASM5UGvFg_QUeE35kA
- Osofsky, J. D., & Osofsky, H. J. (2018). Challenges in building child and family resilience after disasters. *Journal of Family Social Work*, *21*(2), 115–128.
<https://doi.org/10.1080/10522158.2018.1427644>
- Othman, M., Santamaría Ortiz, A., Cerdá, M., Erez, O., Minford, A., Obeng-Tuudah, D., Blondon, M., Bistervels, I., Middeldorp, S., & Abdul-Kadir, R. (2019). Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *3*(4), 607–614. <https://doi.org/10.1002/rth2.12243>
- Palmeira, P., Quinello, C., Silveira-Lessa, A. L., Zago, C. A., & Carneiro-Sampaio, M. (2012). IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. In *Clinical and Developmental Immunology* (Vol. 2012, p. 13). Clin Dev Immunol.
<https://doi.org/10.1155/2012/985646>

- Patanè, L., Morotti, D., Giunta, M. R., Sigismondi, C., Piccoli, M. G., Frigerio, L., Mangili, G., Arosio, M., & Cornolti, G. (2020). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019–positive mothers and neonates at birth. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* (Vol. 2, Issue 3, p. 100145). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>
- Penfield, C. A., Brubaker, S. G., Limaye, M. A., Lighter, J., Ratner, A. J., Thomas, K. M., Meyer, J. A., & Roman, A. S. (2020). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* (Vol. 2, Issue 3, p. 100133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>
- Pereira, A., Cruz-Melguizo, S., Adrien, M., Fuentes, L., Marin, E., & Perez-Medina, T. (2020). Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(7), 839–847. <https://doi.org/10.1111/aogs.13921>
- Pereira, L. (2018). Congenital viral infection: Traversing the uterine-placental interface. In *Annual Review of Virology* (Vol. 5, Issue 1, pp. 273–299). Annu Rev Virol. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043236>
- Pereira, L., & Maidji, E. (2008). Cytomegalovirus infection in the human placenta: Maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 325, pp. 383–395). Curr Top Microbiol Immunol. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_21
- Petitbarat, M., Durigutto, P., Macor, P., Bulla, R., Palmioli, A., Bernardi, A., De Simoni, M.-G., Ledee, N., Chaouat, G., & Tedesco, F. (2015). Critical Role and Therapeutic Control of the Lectin Pathway of Complement Activation in an Abortion-Prone Mouse Mating. *The Journal of Immunology*, 195(12), 5602–5607. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501361>
- Petitt, M., Tabata, T., Puerta-Guardo, H., Harris, E., & Pereira, L. (2017). Zika virus infection of first-trimester human placentas: utility of an explant model of

- replication to evaluate correlates of immune protection ex vivo. In *Current Opinion in Virology* (Vol. 27, pp. 48–56). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.008>
- Pfefferbaum, B., Jacobs, A. K., Van Horn, R. L., & Houston, J. B. (2016). Effects of Displacement in Children Exposed to Disasters. In *Current Psychiatry Reports* (Vol. 18, Issue 8, pp. 1–5). Current Medicine Group LLC 1.
<https://doi.org/10.1007/s11920-016-0714-1>
- Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., & Jim, B. (2016). Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 1102–1113). American Society of Nephrology. <https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>
- Pierce-Williams, R. A. M., Burd, J., Felder, L., Khoury, R., Bernstein, P. S., Avila, K., Penfield, C. A., Roman, A. S., DeBolt, C. A., Stone, J. L., Bianco, A., Kern-Goldberger, A. R., Hirshberg, A., Srinivas, S. K., Jayakumaran, J. S., Brandt, J. S., Anastasio, H., Birsner, M., O'Brien, D. S., ... Berghella, V. (2020). Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 2(3), 100134. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>
- Pirjani, R., Hosseini, R., Soori, T., Rabiei, M., Hosseini, L., Abiri, A., Moini, A., Shizarpour, A., Razani, G., & Sepidarkish, M. (2020). Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: A prospective cohort study. *Journal of Travel Medicine*, 27(7), 1–7. <https://doi.org/10.1093/JTM/TAAA158>
- Prewitt, A. D. De, & Richards, T. J. (2019). Social and Emotional Support for Children and their Caregivers Post-Disasters. *Journal of Family Strengths*, 19(1). <https://digitalcommons.library.tmc.edu/jfs/vol19/iss1/12>
- Principi, N., & Esposito, S. (2021). Is the immunization of pregnant women against covid-19 justified? In *Vaccines* (Vol. 9, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/vaccines9090970>
- Priyamvada, L., Suthar, M. S., Ahmed, R., & Wrammert, J. (2017). Humoral Immune Responses Against Zika Virus Infection and the Importance of Preexisting Flavivirus Immunity. In *Journal of Infectious Diseases* (Vol. 216, Issue Suppl

- 10, pp. S906–S911). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix513>
- Qiancheng, X., Jian, S., Lingling, P., Lei, H., Xiaogan, J., Weihua, L., Gang, Y., Shirong, L., Zhen, W., GuoPing, X., & Lei, Z. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases*, *95*, 376–383.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.065>
- Quicke, K. M., Bowen, J. R., Johnson, E. L., McDonald, C. E., Ma, H., O’Neal, J. T., Rajakumar, A., Wrammert, J., Rimawi, B. H., Pulendran, B., Schinazi, R. F., Chakraborty, R., & Suthar, M. S. (2016). Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host and Microbe*, *20*(1), 83–90.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015>
- Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 127, Issue 5, pp. 1591–1599). American Society for Clinical Investigation.
<https://doi.org/10.1172/JCI87490>
- Rajewska, A., Mikołajek-Bedner, W., Lebdowicz-Knul, J., Sokołowska, M., Kwiatkowski, S., & Torbé, A. (2020). COVID-19 and pregnancy-where are we now? A review. In *Journal of Perinatal Medicine* (Vol. 48, Issue 5, pp. 428–434). J Perinat Med. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0132>
- Rasmussen, S. A., Kelley, C. F., Horton, J. P., & Jamieson, D. J. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstetrics and Gynecology*, *137*(3), 408–414.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004290>
- Redecha, P., Franzke, C. W., Ruf, W., Mackman, N., & Girardi, G. (2008). Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, *118*(10), 3453–3461. <https://doi.org/10.1172/JCI36089>
- Riley, L. (2022). COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 1–32.
<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric->

gynecologic-
care?fbclid=IwAR3f1homWRb3SP_GQYrpih84y6C1fJUjD4njzsv2wZY1R8QP5
L9cCPZ46DU

- Robbins, J. R., & Bakardjiev, A. I. (2012). Pathogens and the placental fortress. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 15, Issue 1, pp. 36–43). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.11.006>
- Rosen, H., Bart, Y., Zlatkin, R., Ben-Sira, L., Bashat, D. Ben, Amit, S., Cohen, C., Regev-Yochay, G., & Yinon, Y. (2021). Fetal and perinatal outcome following first and second trimester covid-19 infection: Evidence from a prospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(10), 2152. <https://doi.org/10.3390/jcm10102152>
- Rottenstreich, M., Sela, H. Y., Rotem, R., Kadish, E., Wiener-Well, Y., & Grisaru-Granovsky, S. (2022). Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *129*(2), 248–255. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16941>
- Rubio Lorente, A. M., Pola Guillén, M., López Jimenez, N., Moreno-Cid Garcia-Suelto, M., Rodriguez Rodriguez, E., & Pascual Pedreño, A. (2022). Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester. Is there evidence of vertical transmission? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *35*(15), 2969–2971. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1811669>
- Schumacher, A., Brachwitz, N., Sohr, S., Engeland, K., Langwisch, S., Dolaptchieva, M., Alexander, T., Taran, A., Malfertheiner, S. F., Costa, S.-D., Zimmermann, G., Nitschke, C., Volk, H.-D., Alexander, H., Gunzer, M., & Zenclussen, A. C. (2009). Human Chorionic Gonadotropin Attracts Regulatory T Cells into the Fetal-Maternal Interface during Early Human Pregnancy. *The Journal of Immunology*, *182*(9), 5488–5497. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803177>
- Schwartz, D. A. (2017). Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses

- with congenital Zika virus infection. In *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 295, Issue 6, pp. 1361–1368). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4361-5>
- Schwartz, D. A. (2020). An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *144*(7), 799–805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- Schwartz, D. A., & Graham, A. L. (2020). Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. In *Viruses* (Vol. 12, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/v12020194>
- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, *154*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
- Shanes, E. D., Otero, S., Mithal, L. B., Mupanomunda, C. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination in Pregnancy: Measures of Immunity and Placental Histopathology. *Obstetrics and Gynecology*, *138*(2), 281–283. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004457>
- Shim, B. S., Kwon, Y. C., Ricciardi, M. J., Stone, M., Otsuka, Y., Berri, F., Kwal, J. M., Magnani, D. M., Jackson, C. B., Richard, A. S., Norris, P., Busch, M., Curry, C. L., Farzan, M., Watkins, D., & Choe, H. (2019). Zika virus-immune plasmas from symptomatic and asymptomatic individuals enhance zika pathogenesis in adult and pregnant mice. *MBio*, *10*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00758-19>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., ... Meaney-Delman, D. M. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant

- Persons. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2273–2282.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2104983>
- Shook, L. L., Fallah, P. N., Silberman, J. N., & Edlow, A. G. (2021). COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.735394>
- Sibai, B. M. (2009). Imitators of Severe Pre-eclampsia. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 33, Issue 3, pp. 196–205). Semin Perinatol.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.004>
- Simister, N. E., Story, C. M., Chen, H. L., & Hunt, J. S. (1996). An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. *European Journal of Immunology*, 26(7), 1527–1531.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830260718>
- Smarandache, A., Kim, T. H. M., Bohr, Y., & Tamim, H. (2016). Predictors of a negative labour and birth experience based on a national survey of Canadian women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0903-2>
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., & Qin, C. (2019). From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. In *Viruses* (Vol. 11, Issue 1). Viruses. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
- Soto, E., Romero, R., Richani, K., Espinoza, J., Chaiworapongsa, T., Nien, J. K., Edwin, S. S., Kim, Y. M., Hong, J. S., Goncalves, L. F., Yeo, L., Mazor, M., Hassan, S. S., & Kusanovic, J. P. (2010). Preeclampsia and pregnancies with small-for-gestational age neonates have different profiles of complement split products. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 23(7), 646–657.
<https://doi.org/10.3109/14767050903301009>
- Stuebe, A. (2020). Should Infants Be Separated from Mothers with COVID-19? First, Do No Harm. In *Breastfeeding Medicine* (Vol. 15, Issue 5, pp. 351–352). Mary Ann Liebert, Inc. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.29153.ams>
- Sukumaran, L., McCarthy, N. L., Kharbanda, E. O., Weintraub, E. S., Vazquez-

- Benitez, G., McNeil, M. M., Li, R., Klein, N. P., Hambidge, S. J., Naleway, A. L., Lugg, M. M., Jackson, M. L., King, J. P., DeStefano, F., Omer, S. B., & Orenstein, W. A. (2015). Safety of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, *126*(5), 1069–1074.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001066>
- Tabacco, S., Giannini, A., Garufi, C., Botta, A., Salvi, S., Del Sordo, G., Benedetti Panici, P., Lanzone, A., & De Carolis, S. (2019). Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. In *Lupus* (Vol. 28, Issue 13, pp. 1503–1509). *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203319882507>
- Taglauer, E., Benarroch, Y., Rop, K., Barnett, E., Sabharwal, V., Yarrington, C., & Wachman, E. M. (2020). Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*, *100*, 69–74.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015>
- Takemoto, M. L. S., Menezes, M. O., Andreucci, C. B., Knobel, R., Sousa, L. A. R., Katz, L., Fonseca, E. B., Magalhães, C. G., Oliveira, W. K., Rezende-Filho, J., Melo, A. S. O., & Amorim, M. M. R. (2020). Maternal mortality and COVID-19. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *35*(12), 1–7.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786056>
- Tang, Z., Abrahams, V. M., Mor, G., & Guller, S. (2011). Placental Hofbauer cells and complications of pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1221*(1), 103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05932.x>
- Thayer, Z. M., & Gildner, T. E. (2021). COVID-19-related financial stress associated with higher likelihood of depression among pregnant women living in the United States. *American Journal of Human Biology*, *33*(3), e23508.
<https://doi.org/10.1002/ajhb.23508>
- Tichenor, J. R., Bledsoe, L. B., Opsahl, M. S., & Cunningham, D. S. (1995). Activation of complement in humans with a first-trimester pregnancy loss. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *39*(2), 79–82.
<https://doi.org/10.1159/000292384>

- Tihtonen, K. M., Kööbi, T., Vuolteenaho, O., Huhtala, H. S., & Uotila, J. T. (2007). Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *196*(4), 328.e1-328.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.11.033>
- Tilburgs, T., Roelen, D. L., van der Mast, B. J., de Groot-Swings, G. M., Kleijburg, C., Scherjon, S. A., & Claas, F. H. (2008). Evidence for a Selective Migration of Fetus-Specific CD4+CD25bright Regulatory T Cells from the Peripheral Blood to the Decidua in Human Pregnancy. *The Journal of Immunology*, *180*(8), 5737–5745. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5737>
- Tomori, C., Gribble, K., Palmquist, A. E. L., Ververs, M. T., & Gross, M. S. (2020). When separation is not the answer: Breastfeeding mothers and infants affected by COVID-19. *Maternal and Child Nutrition*, *16*(4), e13033. <https://doi.org/10.1111/mcn.13033>
- Trowsdale, J., & Betz, A. G. (2006). Mother's little helpers: Mechanisms of maternal-fetal tolerance. In *Nature Immunology* (Vol. 7, Issue 3, pp. 241–246). Nat Immunol. <https://doi.org/10.1038/ni1317>
- University of Michigan. (2020). *Prenatal Care During COVID-19 | Psychiatry | Michigan Medicine*. https://medicine.umich.edu/dept/psychiatry/michigan-psychiatry-resources-covid-19/adults-specific-resources/prenatal-care-during-covid-19?fbclid=IwAR0K1X0Tjpc14AZL6O2Mh1I3R7M552sJ8cD_j_vevFLmxVxOVbG7RJeqBXk
- Valdespino-Vázquez, M. Y., Helguera-Repetto, C. A., León-Juárez, M., Villavicencio-Carrisoza, O., Flores-Pliego, A., Moreno-Verduzco, E. R., Díaz-Pérez, D. L., Villegas-Mota, I., Carrasco-Ramírez, E., López-Martínez, I. E., Giraldo-Gómez, D. M., Lira, R., Yocupicio-Monroy, M., Rodríguez-Bosch, M., Sevilla-Reyes, E. E., Cortés-Bonilla, M., Acevedo-Gallegos, S., Merchant-Larios, H., Cardona-Pérez, J. A., & Irlés, C. (2021). Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *Journal of Medical Virology*, *93*(7), 4480–4487. <https://doi.org/10.1002/jmv.26965>
- Viall, C. A., & Chamley, L. W. (2015). Histopathology in the placentae of women

- with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 14, Issue 5, pp. 446–471). *Autoimmun Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.008>
- Vidarsson, G., Dekkers, G., & Rispens, T. (2014). IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Frontiers in Immunology*, 5(OCT). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>
- Visscher, H. C., & Visscher, R. D. (1971). Indirect obstetric deaths in the state of Michigan 1960-1968. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 109(8), 1187–1193. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(71\)90664-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(71)90664-8)
- Vlachodimitropoulou Koumoutsea, E., Vivanti, A. J., Shehata, N., Benachi, A., Le Gouez, A., Desconclois, C., Whittle, W., Snelgrove, J., & Malinowski, A. K. (2020). COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1648–1652. <https://doi.org/10.1111/jth.14856>
- Vousden, N., Bunch, K., Morris, E., Simpson, N., Gale, C., O'Brien, P., Quigley, M., Brocklehurst, P., Kurinczuk, J. J., & Knight, M. (2021). The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS ONE*, 16(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251123>
- Wainstock, T., Yoles, I., Sergienko, R., & Sheiner, E. (2021). Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*, 39(41), 6037–6040. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.012>
- Waldenström, U., Hildingsson, I., Rubertsson, C., & Rådestad, I. (2004). A negative birth experience: Prevalence and risk factors in a national sample. *Birth*, 31(1), 17–27. <https://doi.org/10.1111/j.0730-7659.2004.0270.x>
- Wang, C. L., Liu, Y. Y., Wu, C. H., Wang, C. Y., Wang, C. H., & Long, C. Y. (2021). Impact of covid-19 on pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*, 18(3), 763–767. <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical

- Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., & Feng, L. (2020). A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 853–857. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
- Wang, X., Zhou, Z., Zhang, J., Zhu, F., Tang, Y., & Shen, X. (2020). A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 844–846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>
- Wegmann, T. G., Lin, H., Guilbert, L., & Mosmann, T. R. (1993). Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? In *Immunology Today* (Vol. 14, Issue 7, pp. 353–356). Immunol Today. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90235-D](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90235-D)
- Weissman, A., Siegler, E., Neiger, R., Jakobi, P., & Zimmer, E. Z. (1989). The influence of increased seismic activity on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 31(3), 233–236. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(89\)90158-5](https://doi.org/10.1016/0028-2243(89)90158-5)
- Werenberg Dreier, J., Nybo Andersen, A. M., Hvolby, A., Garne, E., Kragh Andersen, P., & Berg-Beckhoff, G. (2016). Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 57(4), 540–548. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12480>
- Whelan, J. (2018). Disasters and Vulnerable Populations: Evidence-based Practice for the Helping Professions. *Australian Social Work*, 71(4), 457–458. <https://doi.org/10.1080/0312407x.2017.1338131>
- WHO. (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. WHO Director General's Speeches. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020?fbclid=IwAR3XoE0HWyqimfxDOabTt87c50_L-nuNzjminVrnGVay9A134dkmQYsnyk

- Wickrama, K. A. S., & Kaspar, V. (2007). Family context of mental health risk in Tsunami-exposed adolescents: Findings from a pilot study in Sri Lanka. *Social Science and Medicine*, *64*(3), 713–723.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.09.031>
- Wilcox, C. R., Holder, B., & Jones, C. E. (2017). Factors affecting the FcRn-mediated transplacental transfer of antibodies and implications for vaccination in pregnancy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8, Issue OCT, p. 1). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01294>
- Wong, S. F., Chow, K. M., Leung, T. N., Ng, W. F., Ng, T. K., Shek, C. C., Ng, P. C., Lam, P. W. Y., Ho, L. C., To, W. W. K., Lai, S. T., Yan, W. W., & 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>
- Xia, Y., & Kellems, R. E. (2013). Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension : Preeclampsia and beyond. In *Circulation Research* (Vol. 113, Issue 1, pp. 78–87). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300752>
- Yan, J., Guo, J., Fan, C., Juan, J., Yu, X., Li, J., Feng, L., Li, C., Chen, H., Qiao, Y., Lei, D., Wang, C., Xiong, G., Xiao, F., He, W., Pang, Q., Hu, X., Wang, S., Chen, D., ... Yang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *223*(1), 111.e1-111.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
- Yang, H., Hu, B., Zhan, S., Yang, L. Y., & Xiong, G. (2020). Effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection on pregnant women and their infants: A retrospective study in Wuhan, China. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *144*(10), 1217–1222. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0232-SA>
- yang, H., Sun, G., Tang, F., Peng, M., Gao, Y., Peng, J., Xie, H., Zhao, Y., & Jin, Z. (2020). Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *Journal of Infection*, *81*(1), e40–e44.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.003>

- Yang, P., Wang, X., Liu, P., Wei, C., He, B., Zheng, J., & Zhao, D. (2020). Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, *127*, 104356. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356>
- Yang, R., Mei, H., Zheng, T., Fu, Q., Zhang, Y. Y., Buka, S., Yao, X., Tang, Z., Zhang, X., Qiu, L., Zhang, Y. Y., Zhou, J., Cao, J., Wang, Y., & Zhou, A. (2020). Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Medicine*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01798-1>
- Yang, Z., & Liu, Y. (2020). Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. In *American Journal of Perinatology* (Vol. 37, Issue 10, pp. 1055–1060). Thieme Medical Publishers. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712161>
- Yu, N., Li, W., Kang, Q., Zeng, W., Feng, L., & Wu, J. (2020). No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 12, p. 1364). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30320-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30320-0)
- Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 99, Issue 7, pp. 823–829). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
- Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *374*(1), 13–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414838>
- Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W., & Long, X. (2020). Antibodies in Infants Born to Mothers with COVID-19 Pneumonia. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 18, pp. 1848–1849). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zhang, J., Zhang, Y., Ma, Y., Ke, Y., Huo, S., He, L., Luo, W., Li, J., & Zhao, A.

- (2020). The associated factors of cesarean section during COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in nine cities of China. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00899-w>
- Zhang, L., Jiang, Y., Wei, M., Cheng, B. H., Zhou, X. C., Li, J., Tian, J. H., Dong, L., & Hu, R. H. (2020). Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 55(3), 166–171. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S., & Zhou, W. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*, 9(1), 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>