

Slovensko združenje za
reproduktivno medicino SZD

KO za reprodukcijo
Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Oddelek za reproduktivno medicino
in ginekološko endokrinologijo,
Klinika za ginekologijo in
perinatologijo, UKC Maribor

XIV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras



COVID-19 in reproduktivno zdravje

Zbornik
Ljubljana, 25. november 2022

Slovensko združenje za reproduktivno medicino - SZD

KO za reprodukcijo

Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo,

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

XIV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-
Jeras

Covid-19 in reproduktivno zdravje

Ljubljana

25. november 2022

Zbornik

XIV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras

Covid-19 in reproduktivno zdravje

Ljubljana, november 2022

Urednika: Tanja Burnik Papler, Milan Reljič

Lektorica: Barbara Frelih

Oblikovanje: Ivan Verdenik

Izdajatelj: Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD

Tisk: Tiskarna Bori

Število izvodov: 100

Strokovni odbor: Doc. dr. Tanja Burnik Papler, dr. med. (predsednica)

Člani: H. Ban-Frančič, V. Gavrić Lovrec, N. Kozar, B. Kovačič, V. Šalamun, M. Štimpfel, E. Vrtačnik Bokal, S. Drobnič

Organizacijski odbor: Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med (predsednik)

Člani: D. Abdulkhalikova, N. Jančar, S. Korošec, V. Kovač, B. Pinter, B. Požlep, M. Pečlin, I. Verdenik

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.98:578.834(082)

618.177-089.888.11(082)

SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras (14 ; 2022 ; Ljubljana)

Covid-19 in reproduktivno zdravje : XIV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras : Ljubljana, 25. november 2022 : zbornik / [urednika Tanja Burnik Papler, Milan Reljič]. - Ljubljana : Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD, 2022

ISBN 978-961-7092-38-7

COBISS.SI-ID 129388803

Vsebina

Avtorji prispevkov.....	V
Covid-19: potek bolezni in zdravljenje <i>Janez Tomažič</i>	1
Cepljenje proti covidu-19 <i>Alojz Ihan</i>	4
Ukrepi za preprečevanje širjenja okužbe s SARS-CoV-2 <i>Zoran Simonović</i>	10
Vpliv covid-19 na plodnost pri ženski <i>Vida Gavrič Lovrec</i>	14
Vpliv covid-19 na plodnost pri moškem <i>Milan Reljič</i>	19
Obravnava neplodnosti med pandemijo covid-19 <i>Nina Jančar</i>	24
Priporočila in stališče ESHRE do izvajanja postopkov zunajtelesne oploditve med pandemijo covid-19 <i>Vilma Kovač</i>	29
Postopki zunajtelesne oploditve in hranjenje genetskega materiala med pandemijo covid-19 <i>Eda Vrtačnik Bokal, Darja Zaviršek, Ivan Verdenik, Veronika Vogrin, Martin Štimpfel</i>	36
Laboratorijski del postopkov zunajtelesne oploditve med pandemijo covid-19 <i>Martin Štimpfel</i>	41

Hormonsko zdravljenje in covid-19	
<i>Bojana Pinter</i>	46
Prekinitve nosečnosti med pandemijo covida-19	
<i>Veronika Vogrin, Helena Ban Frangež, Eva Macun, Bojana Pinter</i>	52
Nosečnost in covid-19	
<i>Mirjam Druškovič</i>	61
Vpliv pandemije covida-19 na program hujšanja pri neplodnih ženskah s PCOS in debelostjo	
<i>Tanja Burnik Papler, Ana Šuštaršič, Eda Vrtačnik Bokal</i>	66
Covid-19 in duševno zdravje v reproduktivnem obdobju	
<i>Vislava Globevnik Velikonja</i>	73
Sponzorji srečanja.....	79

Avtorji prispevkov

Doc. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Doc. dr. Tanja Burnik Papler, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Asist. Mirjam Druškovič, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Maribor

Doc. dr. Vislava Globevnik Velikonja, univ. dipl. psih., spec. klin. psih., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Doc. dr. Nina Jančar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Eva Macun, dr. med., Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice

Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., mag. ekonom in posl. ved, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izr. prof. dr. Milan Reljič, spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Zoran Simonović, dr. med. spec. javnega zdravja, Nacionalni inštitut za javno zdravje, OE Maribor

dr. Martin Štimpfel, univ. dipl. bioteh., Enota za OBMP in spermalno banko, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Mag. Ana Šuštaršič, prof. šp. vzg., Fakulteta za šport, Univerza v Ljubljani

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Doc. dr. Ivan Verdenik, univ. dipl.ing., Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Veronika Vogrin, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Darja Zaviršek, Fakulteta za socialno delo, Univerza v Ljubljani

Covid-19: potek bolezni in zdravljenje

Janez Tomažič

Ključne besede: covid-19, protivirusna zdravila, monoklonska protitelesa

Uvod

Družba se je odločila, da je čas, da »živimo s covidom-19«. Pozabili pa smo na zelo ranljivo manjšino v družbi, in to so ljudje s hudimi imunskimi motnjami (IM): prejemniki presadkov, bolniki z aktivnimi rakavimi boleznimi, ljudje, ki prejemajo določena biološka zdravila (npr. rituksimab in podobna zdravila, ki delujejo proti limfocitom B), citostatike, glukokortikoide in druge imunosupresivne učinkovine, še posebej če so to kombinacije več zdravil, ter ljudi z aidsom. Med ranljivo populacijo spadajo tudi starejši, bolniki s komorbidnostmi (kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, arterijska hipertenzija, kronična obstruktivna pljučna bolezen in druge kronične respiratorne bolezni), ljudje z anemijo srpastih celic in tisti s prekomerno telesno težo ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Kako lahko zaščitimo ogroženo manjšino prebivalstva

Javnozdravstveni ukrepi

Na prvem mestu je še vedno daleč najpomembnejše cepljenje. Vedno znova je treba opozarjati, naj bolni ostanejo doma, poudarjati pomen nošenja zaščitnih mask v zaprtih prostorih oz. na mestih, kjer je veliko ljudi (za ranljivo skupino priporočamo masko FFP2), pomembna pa sta tudi čist zrak ter druga temeljna preventiva.

Cepljenje svojcev in drugih tesnih stikov proti SARS-CoV-2

Zelo pomembno je cepljenje družinskih članov, svojcev in drugih (npr. negovalcev), ki so v tesnem stiku s takimi ljudmi, saj glede na raziskave cepljeni bistveno manj prenašajo virus.

Protivirusno zdravljenje

Seveda pa pri ljudeh, ki zbolijo, nismo brez moči. Na voljo imamo zdravila (protivirusna zdravila, monoklonska protitelesa), ki so odlična in jih uporabljamo vsak dan za reševanje bolnikov. Zdravila so zelo varna, poznati pa je treba njihove omejitve za varno uporabo. Vse te učinkovine uporabljamo za zdravljenje ranljivih bolnikov z blagim oz. zmernim covidom-19, ki (še) ne potrebujejo dodatnega kisika in jim zato ni treba v bolnišnico, vseeno pa pri njih obstaja tveganje za napredovanje v hujšo obliko bolezni, ko je hospitalizacija nujno potrebna. Protivirusna zdravila trenutno delujejo proti vsem »skrb vzbujajočim različicam« (angl. *variants of concern*).

Za odrasle nehospitalizirane ljudi (pri določenih učinkovinah tudi za pediatrično populacijo), pri katerih je veliko tveganje za napredovanje bolezni v hujšo obliko in potrebo po hospitalizaciji, so poleg podpornega zdravljenja na voljo: nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), ki je najprimernejše zdravilo, če pa to zdravilo ni na voljo ali je kontraindicirano zaradi součinkovanja zdravil, je najprimernejše zdravilo remdesivir (Veklury®), nato tiksagevimab/cilgavimab (Evusheld®) in kot zadnje molnupiravir (Lagevrio®). Na voljo ni kliničnih podatkov o morebitni kombinaciji učinkovin, ki delujejo proti SARS-CoV-2.

Zaključek

Pri zdravljenju s protivirusnimi zdravili in monoklonskimi protitelesi sta zelo pomembna hitra diagnostika in hitra dostopnost do zdravil (začeti moramo od pet do sedem dni po začetku bolezni), zato je potrebna dobra informiranost tako zdravnikov kot tudi bolnikov o možnostih zdravljenja. Čim prej začnemo zdraviti, boljše so pričakovane koristi zdravljenja.

Literatura

National Institute of Health. Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19;

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>.

Rosales R, McGovern BL, Luis Rodriguez M, et al. Nirmatrelvir, molnupiravir, and remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *bioRxiv* 2022; doi: 10.1101/2022.01.17.476685.

Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med* 2022; 387:468-470; doi:10.1056/NEJMc2207519.

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-408; doi: 10.1056/NEJMoa2118542.

Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID antiviral drugs. *Clin Infect Dis* 2022; doi/10.1093/cid/ciac180/6542722.

Pandemija covid-19 je povzročila eno največjih svetovnih zdravstvenih, gospodarskih in družbenih kriz v zadnjem stoletju. Zaradi uničujočih posledic pandemije za celoten svet so države (v ospredju so Evropska unija, Združene države Amerike, Rusija, Kitajska) sklenile same financirati razvoj cepiv. Zato so presoje glede razvoja posameznih vrst cepiv temeljile na oceni potenciala za čim hitrejši razvoj do količin, ki bi omogočile ustavitev pandemije. Strategija javnega financiranja novih tehnologij je sprožila nesluten odziv vse naravoslovne znanosti in predvsem nadnacionalne povezanosti vseh ustvarjalnih ljudi in institucij in se je izkazala kot prava pot. Izbrane tehnologije (vektorska cepiva, cepiva na osnovi informacijske RNK), ki so se že izkazale pri pripravi inovativnih, a še neregistriranih cepiv (SARS, ebola, rak), so omogočile hitro raziskovalno zasnovano cepiv proti covidu-19 in nato še hitrejši prehod v fazo kliničnih testiranj in v industrijsko proizvodnjo.

Vendar epidemije ne ustavi cepivo, ampak cepljenje. Cepljenje je prostovoljna in individualna odločitev, ki pri vseh cepivih temelji na dejstvu, da je prebolevanje nalezljive bolezni mnogo težje in z več potencialnimi zapleti, kot pa je tveganje za zaplete po cepljenju, ki so pri sodobnih cepivih izjemno redki. Pri odločanju o cepljenju se ne odločamo za cepljenje ali proti cepljenju, ampak med cepljenjem in boleznijo, to je zlasti jasno med epidemijo, ki pomeni veliko verjetnost zbolevanja kogarkoli. Za bolezen covid-19 in za cepljenje poznamo kratkoročna in srednjeročna tveganja, in ta so nedvomno veliko hujša v primeru bolezni covid-19 (hospitalizacije, postcovid) kot v primeru cepljenja – velja za vse starosti, izrazito pa seveda za starejše. Kar zadeva dolgoročna tveganja, pa jih ne poznamo niti po cepljenju niti po bolezni! Vendar pa lahko o dolgoročnih tveganjih prebolevanja covid-19 že zdaj sklepamo, da so zelo verjetna in raznolika (srčno-žilne bolezni, nevrodegenerativne bolezni).

Zanesljivi podatki jasno kažejo učinkovitost cepiv pri preprečevanju težjega poteka bolezni s hospitalizacijo, pri preprečevanju okužbe in pri omejevanju epidemije. Pokazalo se je, da je bila učinkovitost cepiv, pridobljenih iz prvotne, vuhanske različice SARS-CoV-2, pri preprečevanju okužb največja pri različicah alfa, beta in gama, z bolj kužno različico delta je padla na 50 odstotkov ali manj, še vedno pa je ostala visoka zaščita pred težkim potekom bolezni. Dodaten padec učinkovitosti cepiva je nastal s prevlado različice omikron, proti kateri osnovno cepljenje do določene mere ščiti pred težjim potekom bolezni, praktično pa ne ščiti pred prenašanjem okužbe.

Dodaten (tretji) odmerek cepiva je pokazal znatno izboljšanje zaščite tako pred okužbo kot tudi pred težkim potekom bolezni. Tudi zaščita pred vnovično okužbo je pri različici delta padla po pol leta, pri različici omikron pa že po dveh mesecih. Tudi v Sloveniji je s cepljenjem starostnikov v domovih za starejše potrjeno, da tretji, poživitveni odmerek bistveno zmanjša število resnih potekov bolezni ali smrti, saj je bilo največ smrti v prvem in drugem valu, pred cepljenjem. Potem ko je večina starostnikov v DSO prejela tretji odmerek, med njimi smrtnih primerov zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 skorajda ni bilo več.

Nobena cepiva ne zaščitijo stoddostno in pri tako kužni različici sta potrebni zelo visoka precepljenost in kombinacija z drugimi zaščitnimi ukrepi, kot so nošenje mask, prezračevanje notranjih prostorov in predvsem zmanjševanje števila stikov. V državah z visoko precepljenostjo je bilo število smrti in hospitalizacij v četrtem valu bistveno nižje kot v prejšnjih valovih.

Cepljeni imajo manjšo možnost za okužbo, če pa že zbolijo, so kužni krajši čas in tako okužijo manj ljudi, kar pomembno vpliva na epidemijo. Poleg tega le malo cepljenih potrebuje hospitalizacijo (navadno so to tisti posamezniki, ki zaradi predhodnih bolezni kljub cepljenju ne morejo razviti ustreznega imunskega odziva) in s tem zmanjšujejo breme za bolnišnice.

Statistične študije potrjujejo pozitiven učinek cepljenja na zaščito pred boleznijo. Površen pogled na število cepljenih v bolnišnicah lahko da napačen vtis, saj je delež cepljenih v bolnišnicah večji v državah z višjo stopnjo precepljenosti (če bi bili v 100 odstotkih cepljeni, bi bili v bolnišnicah le cepljeni), poleg tega pa je treba upoštevati, da je pri starejših, ki so cepljeni v večjem deležu, večja verjetnost za težji potek bolezni. Če torej ne upoštevamo starostnih skupin pacientov, se napačno zdi, da je učinkovitost zaščite zaradi cepiv manjša (Simpsonov paradoks). Šele analiza po starostnih skupinah da pra-

vilno oceno zaščite s cepljenjem, ki po svetu kaže več kot desetkrat manjše tveganje za hospitalizacijo.

Cepljenje znatno poveča zaščito pred okužbo in težjim potekom bolezni za vse, čeprav je zaradi večje ogroženosti tudi pri cepljenih starejših ljudeh večja možnost težjega poteka bolezni kot pa pri mlajših. Cepljen 75-letnik ima podobno verjetnost za težji potek bolezni kot necepljen 50-letnik. Cepljenje pa ne zagotavlja le zaščite za posameznika, temveč je dejanje solidarnosti, s katerim pomagamo zamejiti širjenje virusa in neobvladljiv pritisk na zdravstveni sistem.

Farmakovigilanca pomeni spremljanje varnosti zdravil in cepiv v celotnem obdobju njihove uporabe. Pomembno je spremljanje in ocenjevanje tako koristi kot tveganj zdravila/cepiva, da bi zagotovili, da je razmerje med koristjo in tveganjem za tistega, ki je bil npr. cepljen, še vedno pozitivno. Podatki o neželenih učinkih vsakega posameznega cepiva so se spremljali v temeljnih raziskavah na nekaj 10.000 prostovoljcih, z množično uporabo na milijardah ljudi pa se to nadaljuje. Po cepljenju se lahko pojavijo zelo različne bolezni, sindromi in težave. Večinoma je povezava časovna, ne vzročna. Če cepimo milijon ljudi, bomo v enem letu po cepljenju opazili nastanek številnih bolezni, kot se tudi sicer pojavijo pri enoletnem opazovanju milijona ljudi. Šele z analizo, ali se je katera od opazovanih bolezni po cepljenju pojavila pogostejše, kot je sicer njena pričakovana pojavnost, lahko objektivno ugotovimo morebitne neželene učinke cepljenja. Vzemimo za primer bolezen sarkoidozo. Če kdo po cepljenju zboli za sarkoidozo, se to evidentira kot možna posledica cepljenja. A sarkoidoza ima svojo »normalno« pojavnost v populaciji, ki se s cepljenjem proti covidu-19 ni nič spremenila oz. povečala. Časovna povezanost z različnimi boleznimi in stanji je torej pričakovana med milijoni in milijardami cepljenih, vzročna povezanost pa je dokazana pri zelo omejenem številu bolezni.

Resni neželeni učinki se razvijejo zelo redko, v enem primeru na 100.000 cepljenj, medtem ko okužba z virusom tisočkrat pogostejše privede do resnih posledic, zato so koristi cepljenja veliko večje od posledic neželenih učinkov. Cepivo posnema virusno okužbo brez razvoja bolezni. To omogoči, da se naš imunski sistem pripravi, da bo lahko nevtraliziral virus ob dejanski okužbi. Ob vnosu cepiva v telo pride do rahlega vnetja na mestu vnosa, kar je potrebno za aktivacijo imunskega odziva, zato nas mesto vboda lahko boli. Naš imunski sistem prepozna protein bodice S, ki ga po cepljenju začnejo proizvajati naše celice na osnovi cepiva, kot tujek, zato se tvorijo obrambne celice

(limfociti B), ki proizvajajo protitelesa, ki nevtralizirajo virus, ter obrambne celice (limfociti T), ki lahko uničijo okužene celice. Vsak človek ima nekoliko drugačno kombinacijo genov in predhodnih bolezenskih stanj, ki lahko povzročijo nekoliko različen odziv na cepljenje. Večina prenese cepljenje brez omembe vredne reakcije, drugi z nekoliko močnejšo reakcijo. V primerjavi s cepivi proti gripi cepiva mRNK proti covidu-19 sprožijo močnejšo reakcijo. Pri mladostnikih so poročali o zelo redkem pojavu miokarditisa, ki pa je prehodne narave, v primerjavi z miokarditisom, ki se lahko precej pogosteje razvije zaradi okužbe z virusom.

Pojav različice omikron konec leta 2021 je izrazito spremenil razvoj pandemije covid-19. Izjemna kužnost je omikronu omogočila uspešno izrivanje drugih različic SARS-CoV-2, po drugi strani pa velik delež nedavno prekuženih ljudi tudi samemu omikronu nenehno krči življenjski prostor. Zato mora omikron za dolgoročno preživetje sam pred seboj bežati v razvoj (evolucijo) novih in novih podrazličic (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, BA.2.75). Vsaka nova podrazličica je imunološko toliko spremenjena, da se lahko virus uspešno naseli na sluznici tudi v primeru nedavne okužbe (od dva do tri mesece ali več) s prejšnjo podrazličico omikrona. Zato se epidemijski valovi z novimi podrazličicami omikrona pojavljajo pogosteje, kot so se pojavljali valovi pri nekdanjih različicah.

Potek covid-19, ki ga povzroča različica omikron, je blažji, manj je hospitalizacij in smrti. Različica omikron je v primerjavi z različico delta manj učinkovita pri »razcepitvi proteina-S«, ima manjše sposobnosti okužbe pljučnih celic, manj tvori t. i. sincicije. Omikron bolj poseli sluznice zgornjih dihal, manj ga je v pljučih (virusno breme v pljučih je manjše). Manj je hude prizadetosti, težkega dihanja (dispnoje), potrebe po kisiku, ker se covidna pljučnica ne razvije tako pogosto. Tudi izguba vonja in okusa je redka, v ospredju pa so suh dražeč kašelj, zamašen nos, utrujenost/letargija, boleče žrelo, glavobol in vročina. Vendar pa je absolutno število okuženih mnogo večje, ne samo zaradi neimunih ljudi, ampak tudi zaradi tistih, ki so bili cepljeni, in tistih, ki so okužbo preboleli. Zato je pri omikronu zlasti pri starejših zelo pomemben pozitivni odmerek cepiva, apliciran v zadnjih šestih mesecih. To občutno poveča koncentracijo protiteles in obrambne sposobnosti tudi proti različici omikron.

Oba glavna proizvajalca cepiv mRNK sta pred poletjem 2022 izdelala kombinirana cepiva, ki zajemajo osnovno, vuhansko različico in omikron BA.1; poleti so bile opravljene klinične študije in njihovi podatki so bili konec

avgusta 2022 predloženi Evropski agenciji za zdravila (EMA). EMA je na začetku septembra 2022 odobrila cepivi proti covidu-19 Pfizerja in Moderne, prilagojeni prvotni različici omikrona (BA.1). Prilagojeni cepivi Comirnaty Original/Omicron BA.1 in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sta registrirani le kot požitveni odmerek – za uporabo pri ljudeh, starih 12 let in več, ki so v preteklosti prejeli vsaj osnovno cepljenje proti covidu-19 in pri katerih so od zadnjega odmerka cepiva minili najmanj trije meseci.

Če še ni bilo opravljeno osnovno cepljenje, so za osnovno cepljenje registrirana cepiva: Comirnaty 30 (Pfizer/BionTech) in Nuvaxovid (Novavax) za ljudi, stare 12 let in več, Spikevax (Moderna) za ljudi, stare šest let in več (za otroke, stare od 6 do 11 let – polovični odmerek), cepivo Jcovden/Janssen (Johnson & Johnson) pa za odrasle, stare 18 let in več. Cepivo Comirnaty 10 je registrirano za osnovno cepljenje otrok, starih od 5 do 11 let.

Drugače od EMA pa je Ameriška agencija za zdravila (FDA) ob predložitvi dokumentacije za cepivo proti BA.1 obema proizvajalcema priporočila, naj v registracijski postopek vložita cepiva proti podrazličicama BA.4. in BA.5, ki naj bi vsaj teoretično imela večji učinek pri preprečevanju okužb, saj zdaj krožita ti dve podrazličici. Obe tovarni, Moderna in Pfizer, sta tako pripravili cepiva proti BA.4/5, preizkusili njihovo delovanje v živalskih študijah in jih nato brez opravljene klinične študije pri FDA vložili v registracijo. Pri teh cepivih torej niso bile narejene klinične študije faze 3 (poskusi pri ljudeh). FDA je presodila, da so dozdašnje izkušnje in klinične študije vuhanskega (prvotnega) cepiva in cepiva proti BA.1 zadostne, da zdaj že lahko modificirano cepivo mRNK proti proteinu S vzamejo kot preizkušeno cepilno platformo, pri kateri nove modifikacije cepiva ne zahtevajo posebnih kliničnih študij.

Literatura

Ihan A: Osnove medicinske imunologije, Ljubljana: Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, 2020.

Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1663-1669.

Huang Q, Zeng J, Yan J. COVID-19 mRNA vaccines. *J Genet Genomics*. 2021 20;48(2):107-114.

Vitiello A, Ferrara F, Troiano V, La Porta R. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology*. 2021;29(5):1357-1360.

Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021;71:111-116.

Evans JP, Zeng C, Carlin C, et al. Neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 mRNA vaccination wane over time and are boosted by breakthrough infection. *Sci Transl Med* 2022;14:eabn8057-eabn8057.

Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun* 2022;13:3082-3082.

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough infection following mRNA vaccination in Qatar. *JAMA* 2021;326:1930-1939.

Qu P, Faraone J, Evans JP, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. *N Engl J Med* 2022;386:2526-2528.

Miller J. Booster Doses of Moderna COVID-19 Vaccines in Adults, Adolescents & Children. ACIP, September 1, 2022
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/06-COVID-Miller-508.pdf>

Ukrepi za preprečevanje širjenja okužbe s SARS-CoV-2

Zoran Simonović

Ključne besede: covid-19, preprečevanje, nefarmakološki ukrepi, cepljenje

Uvod

Po skoraj treh letih od začetka pandemije covid-19 prehajamo v endemično obdobje stalne prisotnosti virusa SARS-CoV-2 s pojavljanjem novih, imunološko spremenjenih različic virusa, ki lahko povzročajo vnovične okužbe tako pri predhodno obolelih kot cepljenih. Trenutno prevladujoča različica omikron BA.5 pri večini okuženih ne povzroča težjega poteka bolezni, še vedno pa okužba pomeni pomembno tveganje za ranljive skupine prebivalstva. Ukrepi za zmanjševanje tveganja za okužbo so zato še zmeraj pomembni tako z individualnega vidika zaščite zdravja kot javnozdravstvenega vidika obvladovanja širjenja virusa med prebivalstvom. Preprečevanje širjenja okužbe s SARS-CoV-2 v trenutnih epidemioloških razmerah temelji na cepljenju ter izvajanju smiselnih nefarmakoloških ukrepov. Cepljenje v trenutnih epidemioloških razmerah zagotavlja predvsem zaščito pred težjim potekom bolezni.

Nefarmakološki ukrepi za preprečevanje okužbe in širjenja virusa

Z izvajanjem splošnih priporočil za izogibanje okužbi z virusom SARS-CoV-2 ter ukrepi za omejevanje prenosa virusa ob okužbi ščitimo svoje zdravje, zdravje svojih bližnjih in celotne družbe.

Na ravni posameznika se samozaščitno vedenje začne s skrbjo za higieno rok, ki temelji na rednem in pravilnem umivanju rok z vodo in milom oz. razkuževanju rok z namenskim razkužilom za roke, kadar umivanje rok ni mogoče. Z nečistimi oz. neumitimi rokami se ne dotikamo obraza (oči, nosu, ust). Ob stikih z ljudmi vzdržujemo ustrezno medosebno razdaljo in se izogibamo tesnim stikom s tistimi, ki kažejo znake akutne okužbe dihal. V času pove-

čanega širjenja povzročiteljev akutnih respiratornih obolenj k zmanjšanju možnosti za okužbo prispeva tudi izogibanje zaprtim, slabo prezračenim prostorom, v katerih se nahaja večje število ljudi. Še posebej ljudem iz ranljivih skupin prebivalstva se pri dejavnostih, pri katerih vzdrževanje priporočene medosebne razdalje (najmanj en meter) ni mogoče, in ob zadrževanju v skupnih zaprtih prostorih (trgovine, lokali, knjižnice, dvorane, sredstva javnega prevoza ...) priporoča dosledna uporaba zaščitne obrazne maske tipa IIR ali FFP2/N95. Uporaba maske je priporočena tudi za tiste, ki negujejo bolnika s sumom na bolezen covid-19 ali s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2.

Na ravni skupnosti se zaradi možnosti aerosolnega širjenja virusa SARS-CoV-2 poudarja predvsem skrb za učinkovito prezračevanje zaprtih prostorov, za zmanjševanje kontaktnega prenosa pa je pomembno tudi redno čiščenje in razkuževanje površin v javnih prostorih. Z vidika zaščite ranljivih skupin prebivalstva je priporočena uporaba mask v okoljih z večjim tveganjem za okužbo s SARS-CoV-2, v katerih se zadržujejo ljudje iz ranljivih skupin, kar so skupni zaprti prostori v zdravstvenih in socialnovarstvenih ustanovah.

Med ukrepi za omejevanje nadaljnjega prenosa respiratornih virusov in širjenja okužbe so pomembni predvsem izvajanje ustrezne higiene kašlja in kihanja ter samoizolacija in omejitev stikov z drugimi ob pojavu bolezenskih težav. Če osamitev osebe z razvitimi znaki okužbe ni mogoča, se pričakuje, da tak človek uporablja zaščitno obrazno masko, ki omeji prenašanje virusov v okolico. Uporaba maske je priporočena tudi za tiste, ki so bili v visokotveganem stiku z bolnikom ali si delijo gospodinjstvo z okuženim. Osebam s pojavom simptomov, značilnih za okužbo z virusom SARS-CoV-2, je omogočeno testiranje na okužbo. Samotestiranje se priporoča tudi tistim, ki so bili v tesnem stiku z okuženim. Ob potrjeni okužbi z virusom SARS-CoV-2 je pomembno, da se okuženi izolira in dosledno upošteva vsa priporočila za preprečevanje širjenja bolezni (navodila so dostopna na spletni strani NIJZ: <https://www.nijz.si/izolacija>). Pri potrjeno okuženih je v času kužnosti uporaba medicinske obrazne maske nujna za celotno obdobje izolacije, če mora bolnik izolacijo zapustiti.

Cepljenje proti covidu-19

Cepljenje je enostaven, varen in učinkovit ukrep za zaščito pred težko obliko bolezni. Tistim, ki še niso pristopili k cepljenju proti covidu-19, se svetujeta čimprejšnja izvedba in dokončanje osnovnega cepljenja. Tistim, ki so opravi-

li osnovno cepljenje, pa se za podaljšanje zaščite priporoča pozitivno cepljenje. Po trenutno veljavnih priporočilih NIJZ se cepljenje z drugim pozitivnim odmerkom priporoča ljudem z večjim tveganjem za težji potek bolezni (posebej ranljivi so kronični bolniki, oskrbovanci domov za starejše in drugih socialnovarstvenih zavodov, starejši od 60 let), če so potekli najmanj trije meseci od prvega pozitivnega odmerka. Z drugim pozitivnim odmerkom se lahko cepijo tudi vsi drugi, starejši od 18 let. Za pozitivni odmerek se praviloma uporabljajo prilagojena dvovalentna cepiva, ki vključujejo osnovno in omikronsko različico virusa. Ker bo cepljenje proti covidu-19 verjetno postalo pomembno orodje za zmanjševanje tveganja za okužbo in težji potek bolezni ob sezonskem pojavljanju bolezni, je za ogrožene skupine priporočen »sezonski pozitivni odmerek« s posodobljenim cepivom, če so od zadnjega cepljenja oz. prebolelega covid-19 minili najmanj trije meseci. Cepiva proti covidu-19, tudi kot pozitivni odmerki, se tako kot za druge bolj ranljive skupine prebivalcev svetujejo tudi za nosečnice, ne glede na trajanje nosečnosti, ter matere, ki dojijo. Cepljenje s cepivom proti covidu-19 se lahko opravi sočasno z drugimi cepivi ali s kakršnim koli presledkom.

Zaključek

Kljub trenutno ugodnemu poteku okužbe zaradi prevladujoče različice virusa, ki pri večini obolelih ne povzroča težjega poteka bolezni, ki bi zahteval bolnišnično zdravljenje, je iz javnozdravstvenega vidika še zmeraj pomembna skrb za zaščito ranljivih skupin prebivalstva z izvajanjem farmakoloških (cepljenje) in nefarmakoloških ukrepov za zaščito lastnega zdravja in omejevanje širjenja virusa. Dokler je virus SARS-CoV-2 med nami in resno ogroža posamezne člane naše družbe, je pomembno, da čim bolj upoštevamo osnovna priporočila za samozaščitno vedenje in preprečevanje prenosov okužbe. Večina le-teh ne posega pomembno v naše vsakdanje življenje.

Literatura

Talic S, Shah S, Wild H, et al . Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021;375.
doi.org/10.1016/j.cis.2021.102435

ECDC [Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni], 20. 5. 2022. Considerations for the use of face masks in the community in the context of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-for-use-of-face-masks-in-the-community-in-the-context-of-the-SARS-CoV-2-Omicron-variant-of-concern.pdf>

NIJZ. Priporočila za nošenje mask v splošni populaciji v trenutni epidemio-
loški situaciji glede SARS-CoV-2. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/uporaba_mask_objava_nijz_21.7.2022_dp0.pdf

NIJZ. Navodila in priporočila za cepljenje proti COVID-19. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/priporocila_za_cepljenje_proti_covid_uskl_psc.pdf

NIJZ. Navodila za osebo s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 v domači izolaciji. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_osebo_s_potrjeno_okuzbo_s_sars-cov-2_v_domaci_izolaciji.pdf

NIJZ. Priporočila za osebe, ki so bile v stiku z okuženim s SARS-CoV-2. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/sars-cov-2_obvestilo_za_kontakte_28_22.7.2022.pdf

NIJZ. Higijenska priporočila za preprečevanje prenosa in širjenja okužbe z virusom SARS-CoV-2 za prireditve in dogodke. [citirano 27 okt 2022].

Dosegljivo na:

https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/priporocila_organizatorjem_prireditve_za_preprecevanje_sirjenja_okuzbe_z_virusom_sars-cov-2_14082022_final.pdf

NHS. Pregnancy, breastfeeding, fertility and coronavirus (COVID-19) vaccination. [citirano 27 okt 2022]. Dosegljivo na:

<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>

Vpliv covida-19 na plodnost pri ženski

Vida Gavrić Lovrec

Izvleček

Okužba z virusom SARS-CoV-2 prizadene reproduktivni trakt pri ženskah, saj se v njem nahajajo receptorji ACE 2, na katere se veže virus. Okužba povzroči reverzibilne spremembe v menstruacijskem ciklusu, ki se lahko kažejo v kakršnikoli obliki, glede na vrednosti AMH in število antralnih foliklov pa ovarijska rezerva verjetno ni prizadeta. V folikularni tekočini niso dokazali prisotnosti virusa, le prisotnost protiteles, vse pa kaže, da uspešnost postopkov zunajtelesne oploditve ni resneje prizadeta.

Ključne besede: plodnost, SARS-CoV-2, angiotenzin, motnje menstruacijskega ciklusa, ovarijska rezerva

Uvod

Plodnost je definirana kot sposobnost produkcije potomcev z reproduktivnimi procesi od začetka spolne zrelosti. Pri človeku je plodnost odvisna od številnih dejavnikov. Na žensko plodnost vpliva predvsem starost, ki je najpomembnejši dejavnik plodnosti pri ženskah. Plodnost doseže vrh v 20 letih, nakar se začne postopno zmanjševati. Med preostalimi dejavniki, ki opredeljujejo plodnost, so: prehrana, spolno vedenje, kultura, nagon, hormonske značilnosti, ekonomski status, osebnostne značilnosti, življenjski slog in čustva.

Covid-19 je bolezen, ki je leta 2020 grobo posegla v naša življenja, ogrozila naše zdravje in naša življenja ter svetovno ekonomijo in dramatično spremenila naš življenjski slog. Obravnava neplodnosti kot nenujne dejavnosti je med pandemijo v naši ustanovi praktično zastala, vsak teden zaprtja nismo v ambulantah obravnavali približno 100 parov.

Koronavirusna bolezen je resna, predvsem respiratorna okužba, SARS-CoV-2 pa poleg dihal prizadene tudi druge organske sisteme, npr. ledvice, črevo,

srce, osrednje živčevje, endotelne celice in reproduktivni trakt. Kaže, da so ženske bolj občutljive za okužbo s SARS-CoV-2 kot moški, da pa ima bolezen pri njih pogostejše lažji potek in manjšo smrtnost kot pri moških. Še posebej so občutljive ženske v rodni dobi, zato je področju ženskega reproduktivnega zdravja v dobi covid-19 nujno posvetiti vso potrebno pozornost.

Mehanizem okužbe ženskega reproduktivnega trakta

SARS-CoV-2 vstopa v celice gostitelja prek vezave na receptor ACE2 (angiotenzin konvertirajoči encim), do katerega ima veliko afiniteto virusni S-protein. Gen ACE2 je lociran na X-kromosomu. Angiotenzin II (Ang II) in angiotenzin Ang-(1-7) sta najpomembnejša hormona renin-angiotenzinskega sistema in imata nasprotujoče si učinke, aktivnost ACE2 pa je ključna za ravnovesje med obema. Ang II pospešuje vazokonstrikcijo in vnetno reakcijo ter promovira proliferacijo, fibrozo in preoblikovanje tkiv, medtem ko ima Ang-(1-7) antiinflamatorni učinek in povzroča vazodilatacijo. Bolezen torej prizadene tiste organe, v katerih je ekspresija ACE2 velika. To so med drugim tudi jajčniki, nožnica, maternica in posteljica.

ACE2 v jajčniku

ACE2 so odkrili tako v stromi in granuloznih celicah kot tudi v jajčnih celicah nezrelh jajčnikov pri podganah ter v celicah teke in granulose pri govedu. Prepise ACE2 mRNA so odkrili v jajčnikih žensk v rodni dobi in pri pomenopavznih ženskah. Ekspresija ACE2 v jajčnikih je relativno visoka, kar kaže na to, da so tako jajčnik kot jajčne celice lahko potencialna tarča SARS-CoV-2. Ang II v jajčniku inducira steroidno sekrecijo, sodeluje pri pospeševanju folikulogeneze in maturacije jajčnih celic, prispeva k folikularni atreziji, vpliva na ovulacijo in vzdrževanje funkcije rumenega telesca. Ang-(1-7) pospešuje sintezo estradiola in progesterona, sodeluje pri ovulaciji in nadaljevanju mejoze.

ACE2 v maternici in nožnici

ACE2 mRNA so odkrili v človeški maternici. Močneje je izražena v epitelnih celicah kot v stromalnih ter močneje v sekretorni kot proliferativni fazi ciklusa. Potrjena je bila tudi prisotnost virusa v nožnici. Velik delež okužb spolnih partnerjev pacientk, pozitivnih na SARS-CoV-2, bi lahko kazal na spolno prenosljivost okužbe, vendar je treba to ugotovitev še potrditi.

Ang II sodeluje pri regeneraciji endometrija, saj pospešuje proliferacijo materničnih epitelnih in stromalnih celic. Začetek menstruacije spodbudi z vazokonstrikcijo spiralnih arteriol ter stimulira endometrijsko fibrozo, ta učinek pa inhibira Ang-(17). Ravnovesje med Ang II in Ang-(1-7) verjetno uravnava regeneracijo endometrija in miometrijsko aktivnost.

Prisotnost Ang II v endometriju je nujna za redne menstrualne krvavitve. Sprememba v distribuciji in količini receptorjev je povezana z nepravilnimi krvavitvami iz hiperplastičnega endometrija. Izrazita ekspresija ACE2 in Ang II korelira z metastaziranjem in prognozo endometrijskega karcinoma.

ACE2 in nosečnost

V nosečnosti Ang II, ACE2 in Ang-(1-7) delujejo pri uravnavanju krvnega tlaka, razvoju ploda in normalni fiziologiji maternice. Ang II stimulira invazijo trofoblasta, ACE2 pa deluje kot lokalni regulator dogodkov (angiogeneza, apoptoza in rast v zgodnji nosečnosti) in utero-placentarni pretok v pozni nosečnosti.

Spremembe v ženskem reproduktivnem traktu ob covidu-19

V razmeroma kratkem času pandemije so v svetu nastale številne raziskave o tem, ali okužba s SARS-CoV-2 vpliva na plodnost pri ženski, in če vpliva, kakšen je ta učinek.

Jajčnik in ovarijska rezerva

Žensko plodnost praviloma ocenjujemo z ovarijsko rezervo, ki jo merimo s številom antralnih foliklov (angl. *antral follicle count* – AFC) in koncentracijo antimüllerjevega hormona (AMH).

Večina raziskav, v katerih so primerjali vrednosti kazalnikov ovarijske rezerve med obolelimi in zdravimi ali pa vrednosti pri istih ženskah pred boleznijo in po njej, ni pokazala razlike v vrednosti AMH in FSH ter številu antralnih foliklov. Obstajajo pa tudi raziskave z nasprotnimi izsledki: zmanjšane vrednosti AMH in zvečane vrednosti FSH, ki so jih odkrili pri bolnicah ob vključitvi v postopek zunajtelesne oploditve s posledično slabšimi izidi zdravljenja.

V postopkih zunajtelesne oploditve virusa v folikularni tekočini niso odkrili, potrdili pa so prisotnost anti-SARS-CoV-2 IgG in višjo vsebnost VEGF, ki bi lahko zmanjšala kakovost jajčnih celic. Prav tako so nasprotujoči si izsled-

ki raziskav, ki primerjajo različna merila uspešnosti postopkov IVF, vendar v večini raziskav razlike niso bile statistično značilne.

Menstruacijski cikelus

Biopsija endometrija pri 14 bolnicah s covidom-19 ni dokazala prisotnosti SARS-CoV-2 RNK, ob tem pa jih je kar 10 izražalo receptorje ACE2. Odstopanje od predcovidnega vzorca menstruacijskega ciklusa je navedlo le do 25 odstotkov žensk, neredni ciklusi so bili najpogostejši (60 %), močnejše so imele izražen predmenstrualni sindrom in pogostejše podaljšane cikluse (28 %). Na splošno so izsledki presečnih raziskav pokazali, da je obdobje pandemije covida-19 vplivalo na značilnosti menstruacijskega ciklusa: anksioznost in višja raven stresa sta povečala incidenco menstrualnih simptomov. Večina raziskav ni dokazala značilne razlike v koncentraciji spolnih hormonov med kontrolno skupino in bolnicami s hudo ali blago obliko covida-19 ter med preiskovankami s spremembami v značilnostih menstruacije ali brez le-teh. Pri vplivu okužbe s SARS-CoV-2 na endometrij in menstruacijski cikelus moramo upoštevati dejstvo, da je menstruacijski cikelus odvisen od stresa, ki lahko povzroči praktično katerokoli nepravilnost menstruacijskega ciklusa. Nepravilnosti menstruacijskega ciklusa so bile pogostejše pri ženskah, starejših od 45 let, zaradi hipersenzitivnosti gonadne hormonske osi v perimenopavznem obdobju. Pri bolnicah s covidom-19 so opisane motnje menstruacijskega ciklusa v smislu močnejše krvavitve pri težje bolnih prav tako lahko posledica stresa. SARS-CoV-2 namreč, tako kot druge virusne okužbe, deluje na hipotalamo-hipofizno-adrenalno os. Citokini, ki nastajajo kot posledica imunskega odziva, lahko povečajo izločanje glukokortikoidov prek hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (HHA), lahko pa delujejo tudi neposredno na nadledvično žlezo ali hipofizo. Rezultat je povečano izločanje glukokortikoidov, ki zmanjšajo učinek citokinskega viharja, kar lahko povzroči smrt bolnice s covidom-19. Ob tem glukokortikoidi inhibirajo gonadotropinsko sekrecijo in prek tega lahko vodijo do anovulatorne neplodnosti. Zato sklepajo, da je z imunskim odzivom mediiiran stres vzrok za prehodne spremembe menstruacijskega ciklusa, ki jih povzroči interakcija med HHA in hipotalamo-hipofizno-ovarijsko (HHO) osjo. V folikularni fazi ciklusa so bile ugotovljene višje koncentracije kortizola kot v lutealni fazi, kar bi tudi lahko vplivalo na aktivacijo osi HHA. Supresija le-te je bila namreč močnejše izražena pri bolnicah z okužbo v folikularni fazi, prav tako tudi supresija izločanja gonadoliberina. Kortikoliberin (CRH) ima namreč inhibitorni učinek na os HHO neodvisno od glukokortikoidov. Citokinski vihar lahko

torej prek CRH in glukokortikoidov spremeni delovanje osi HHO, kar lahko povzroči motnje menstruacijskega ciklusa, obilne menstruacije in anovulatorne cikle.

Nosečnost

Patološka ekspresija Ang II, ACE2 in Ang-(1-7) je lahko vzročno povezana s hipertenzijo v nosečnosti, preeklampsijo in eklampsijo. Okužba z virusom SARS-CoV-2 pomeni resno grožnjo za nosečnice in njihove plodove, saj poleg naštetega povzroča prezgodnji porod, razpok plodovih ovojev, fetalni distress in večji delež carskih rezov.

ACE2 je bil dokazan tudi v dojkah doječih žensk, in sicer v enem od treh testiranih vzorcev so dokazali prisotnost virusa, kar bi bila lahko potencialna pot okužbe dojenčkov.

Zaključek

Okužba z virusom SARS-CoV-2 lahko prizadene jajčnike, maternico, nožnico in posteljico, saj so receptorji zanj prisotni tudi v teh organih. Posledica okužbe je lahko motena reprodukтивna funkcija. Motnje se lahko pokažejo kot neplodnost, nepravilne krvavitve in fetalni distress. To so učinki, ki jih ne smemo ignorirati in zahtevajo nadaljnje raziskave.

Literatura

Jing y, Run-Qian L, Hao-ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei c. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system *Mol Hum Reprod* 2020; 26 (6); 367–73.

Wang M, Zhang B, Jin L. Female fertility under impact of COVID-19 pandemic a narrative review. *Expert Review in Molecular Medicine* 23,e15, 1–7.

Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, Bordea A, Braga M. The effect of SARS-CoV-2 infection on female fertility: a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 16: 19(2):984. doi: 10.3390/ijerph19020984

Quian J, Zhao L, ZE Ye R, LI Xj, Liu Yl. Age-dependent gender difference-sin COVID-19 in mainland China: comparative study. *Clin Inf Dis* 2020; 71: 2488–94.

Vpliv covid-19 na plodnost pri moškem

Milan Reljič

Izvleček

V zadnjem obdobju je bilo objavljenih veliko raziskav, ki ugotavljajo negativen vpliv okužbe z virusom težkega akutnega respiratornega sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2, covid-19) na plodnost moških. Po prebolelem covidu-19 so opazili znižano koncentracijo, manjši delež pravilno oblikovanih in gibljivih semenčic, večji delež semenčic s fragmentirano DNK ter nižje serumske vrednosti moških spolnih hormonov. Mehanizem vpliva okužbe na funkcijo mod ni v celoti pojasnjen. Testis je eden od organov z največjo izraženostjo receptorja za angiotenzinsko konvertazo (ACE) 2, ki omogoča virusu prodor v človeške celice, vendar je neposredna poškodba celic manj verjetna. Večjo vlogo pripisujejo sistemskemu prekomernemu imunskemu odzivu, ki oslabi prepreko med krvjo in tkivom mod ter sproži avtoimuno poškodbo, povišano telesno temperaturo in oksidativni stres. Motnje v delovanju mod so v večini primerov reverzibilne, obstaja pa tudi tveganje trajnih okvar in dolgoročnih posledic. Nejasnosti ostajajo tudi glede možnosti prenosa virusa SARS-CoV-2 s semensko tekočino. Čeprav dosedanje raziskave kažejo, da je takšen prenos manj verjeten, ga v akutni fazi bolezni ni mogoče izključiti.

Ključne besede: moška neplodnost, SARS-CoV-2, covid-19, orhitis, kakovost semenskega izliva

Uvod

Že na začetku pandemije težkega akutnega respiratornega sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2, covid-19) se je pojavila bojazen, da virus negativno vpliva na reproduktivno sposobnost moških. Nekateri strokovnjaki so menili, da se virus SARS-CoV-2 tako kot virus Zika, mumps in virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) izloča v semensko tekočino in je zato spolno prenosljiv ter lahko povzroča vnetje mod, ki trajno okvari njihovo delovanje.

Parom, ki so načrtovali zanositev ali so se zdravili zaradi neplodnosti, so svetovali previdnost in odložitev teh prizadevanj na čas po pandemiji. Številne raziskave, ki so sledile na tem področju, so metodološko pomanjkljive in ne dajejo dokončnega odgovora o prisotnosti virusa SARS-CoV-2 v semenski tekočini okuženih bolnikov in njegovih učinkih na plodnost moških.

Prisotnost virusa SARS-CoV-2 v semenski tekočini

Večina raziskav o prisotnosti virusa SARS-CoV-2 v semenski tekočini je vključila preiskovance po preboleli bolezni in ni ugotovila sledov virusne RNA. Obsežnejša študija je bila narejena na 43 preiskovancih, ki so preboleli bolezen in pri katerih je od negativnega brisa žrela na virus SARS-CoV-2 do odvzema vzorca semena preteklo vsaj 21 dni. Le pri enem preiskovancu so ugotovili sledove virusa v semenski tekočini, vnovično testiranje pa je bilo negativno. Machado s sodelavci je ugotovil prisotnost virusa v semenski tekočini pri enem od 15 obolelih z blagimi simptomi bolezni. Li s sodelavci je dokazal prisotnost virusa v semenski tekočini pri šestih od 38 preiskovancev, pri dveh v akutni fazi in pri štirih po preboleli bolezni SARS-CoV-2. Raziskovalci opozarjajo, da je bil virus SARS-CoV-2 v semenski tekočini zaznan v manj kakovostnih raziskavah, ki so vključile preiskovance v akutni fazi bolezni, zato obstaja možnost kontaminacije z drugimi telesnimi tekočinami. Vendar na osnovi dosedanjih raziskav ni mogoče izključiti, da je virus prisoten v semenski tekočini v akutni fazi bolezni in da pozneje izgine.

Vpliv SARS-CoV-2 na kakovost semenskega izliva

Holtmann s sodelavci je prvi poročal o vplivu SARS-CoV-2 na kakovost semenskega izliva. Primerjal je parametre semenskega izliva med preiskovanci približno mesec dni po prebolelem covidu-19 s kontrolno skupino, ki te bolezni ni prebolela. Ugotovil je pomembno nižjo koncentracijo skupnega števila in manjši delež progresivno gibljivih semenčic v opazovani skupini. Ugotovitve o negativnem vplivu covida-19 na parametre kakovosti semenskega izliva so potrdile poznejše podobno zasnovane raziskave na večjem številu preiskovancev. Tudi v metaanalizi teh študij so bili izsledki podobni. Nekateri raziskovalci so po prebolelem covidu-19 opazili tudi večji delež nepravilno oblikovanih semenčic in semenčic s fragmentirano DNK ter našli povezavo med težo poteka bolezni in negativnim vplivom na spermatogenezo. Še vedno ni v celoti razjasnjeno, ali je funkcija mod le prehodno oz. trajno prizadeta. Zato je pomembna longitudinalna študija, ki je vključila 120 moških po preboleli bolezni in je ugotovila normalen spermogram le pri 25

odstotkih preiskovancev v prvem mesecu po okužbi, po dveh mesecih pa je bilo takšnih izvidov že 72 odstotkov. To je skladno z ugotovitvami nekaterih drugih raziskav, ki kažejo, da je okvara v spermatogenezi v večini primerov prehodna (revezibilna) in da se spermatogeneza povrne v izhodiščno stanje od dva do tri mesece po okužbi. Te domneve bi bilo smiselno preveriti z dobro zasnovanimi študijami, ki bi primerjale kakovost semenskega izliva pred boleznijo in več mesecev po prebolelem covidu-19. V pomoč bi nam bilo tudi, če bi pojasnili možne mehanizme vpliva okužbe z virusom SARS-CoV-2 na delovanje mod.

Vpliv SARS-CoV-2 na hormonsko funkcijo mod

SARS-CoV-2 lahko prizadene tudi hormonsko funkcijo mod. V raziskavah so bile ugotovljene nižje koncentracije testosterona in višje koncentracije luteotropnega hormona (LH) pri bolnikih, kar kaže na primarno poškodbo Leydigovih celic. Navajajo tudi negativno povezavo med razmerjem med testosteronom in LH ter vrednostmi C-reaktivnega proteina, ki je povišan pri bolnikih s težjim potekom covid-19. Nižja koncentracija testosterona, poleg endotelijske disfunkcije, lahko pojasni večjo pogostost erektilnih motenj pri bolnikih s covidom-19.

Možni mehanizmi vpliva na moško plodnost

Vstop virusa SARS-CoV-2 v človeško celico se začne z vezavo virusnega S-proteina na zunajcelični encim za pretvorbo angiotenzina 2 (ACE2). Poleg tega encima mora biti na površini celice gostiteljice prisotna tudi transmembranska serinska proteaza-2 (TMPRSS2), ki razgradi S-protein in omogoči zlitje virusne membrane s celično membrano. Z imunocitokemičnimi študijami so potrdili prisotnost receptorjev ACE2 v Sertolijevih in Leydigovih celicah ter spermatogonijih, zato se ponuja razlaga, da bi virus lahko vstopil v te celice in jih uničil. V raziskavah je bilo ugotovljeno, da je to manj verjetno, saj je istočasna izraženost ACE2 in TMPRSS2 prisotna le pri 0,05 odstotka celic mod. Tudi v večini raziskav na histoloških vzorcih tkiva mod pri bolnikih, umrlih zaradi covid-19 ni bila ugotovljena prisotnost virusa. Raziskave, ki so prisotnost virusa potrdile, pa so vključevale majhno število preiskovancev in niso izključile vzorčenja žilnega tkiva mod, kar zmanjša zanesljivost teh rezultatov. V večini raziskav na histoloških vzorcih so bile ugotovljene poškodbe v strukturi tkiva mod in posameznih celic ter prisotnost vnetnih celic in mediatorjev vnetja, kar kaže na orhitis. V eni izmed raziskav so ugotovili, da je kar 11 odstotkov bolnikov s covidom-19 navajalo

bolečine v modih oz. imelo znake vnetja mod in nadmodka. Po mnenju nekaterih avtorjev prekomeren imunski odziv na virus SARS-CoV-2 (citolinski vihar) poškoduje tkivo mod in oslabi prepreko med krvjo in tkivom mod ter tako sproži avtoimunski odziv. Manj verjetno je vnetje posledica vnetnega odziva na antigene virusa v modih.

Kot možne vzroke za motnje v delovanju mod navajajo tudi znižane vrednosti testosterona, motnje v prekrvavitvi zaradi nastanka krvnih strdkov in oksidativni stres. Sistemsko vnetje in nižji parcialni tlak kisika sta povezana z nastajanjem prostih kisikovih radikalov in oksidativnim stresom, ki negativno vpliva na Leydigove celice in moške zarodne celice ter tako prizadene hormonsko funkcijo mod in spermatogenezo.

Povišana telesna temperatura, ki je pogost znak covida-19, lahko zavre nastajanje semenčic in povzroči denaturacijo njihove DNK. Raziskave ugotavljajo, da že 24-urna za nekaj stopinj povišana telesna temperatura negativno vpliva na vse parametre kakovosti semenskega izliva. Ti se povrnejo na izhodiščno vrednost po enem ciklu spermatogeneze, ki v povprečju traja 74 dni.

Nekateri avtorji opozarjajo, da so pri zdravljenju covida-19 preizkusili številne protivirusne učinkovine, pri nekaterih izmed njih pa ni mogoče z gotovostjo izključiti vsaj začasnega negativnega učinka na plodnost moških.

Zaključek

Covid-19 negativno vpliva na reproduktivno sposobnost moških, zmanjša kakovost semenskega izliva in zniža serumske vrednosti testosterona. Prevladuje mnenje, da so poškodbe tkiva mod in motnje v njegovem delovanju posledica posrednega in ne neposrednega vpliva infekcije ter da so te spremembe pretežno prehodne. Čeprav je po dosedanjih spoznanjih možnost prenosa virusa s semenom zelo majhna, previdnost ni odveč. Potrebne so dodatne dobro zasnovane raziskave za potrditev dosedanjih domnev in pojasnitev mehanizma vpliva covida-19 na moško plodnost.

Literatura

Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa - potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021;9(1):48-52.

Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):813-823.

Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 8;101(27).

Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. 2022 Feb;129(2):143-150.

Collins AB, Zhao L , Zhu Z, Givens NT, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. Impact of COVID-19 on male fertility. *Urology*. 2022 Jun;164:33-39.

Obravnava neplodnosti med pandemijo covida-19

Nina Jančar

Izvleček

Ocenjujejo, da se z neplodnostjo spopada že vsak sedmi ali celo vsak šesti par. Med pandemijo covida-19 smo se zato v Sloveniji prav tako srečavali z neplodnimi pari. Zaradi pomanjkanja zdravstvenega kadra in odpovedovanja ne nujnih in načrtovanih posegov je bila obravnava drugačna kot pred pandemijo. Prilagoditev obravnave je prinesla tudi nekaj dobrih stvari. Zaradi že prej razvite delne digitalizacije, ki je zajemala predvsem področje napotitev in predpisovanja receptov, smo se naučili, da lahko kar nekaj stvari uredimo »na daljavo«.

Ključne besede: neplodnost, obravnava, pandemija

Uvod

Spomladi leta 2020 je pandemija covida-19 dodobra pretresla zdravstveni sistem. Znašli smo se v negotovih razmerah, ki sta jih krojila strah pred neznanim in skrb za zdravje nas samih, naših svojcev in naših otrok. Na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana smo bili v še bolj specifičnem položaju, saj smo bili prav v naši ustanovi priča izbruhu prave »interne« epidemije covida-19 med zdravstvenimi delavci. Z danes na jutri je doma ostalo na desetine delavcev, ki so bili v stiku s prvimi okuženimi ali pa so bili tudi sami okuženi. Tisti, ki so ostali v službi, so dokončali začete postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) in pomagali v porodnišnici. Sprva so vse ne nujne obravnave odpadle. Ko je postalo jasno, da pandemije ne bo hitro konec, se je zdravstveni sistem prilagodil in skušal ohraniti storitve, katerih opustitev bi privedla do tega, da bi se zdravstveno stanje prebivalcev poslabšalo. Ena takšnih storitev je tudi obravnava neplodnosti. S staranjem ženske se namreč njene možnosti za zanositev pomembno poslabšajo.

Prilagoditve obravnave neplodnosti med pandemijo

Med pandemijo je primanjkovalo nekaterih zdravstvenih delavcev, saj so bili le-ti prerazporejeni na oddelke, na katerih so se zdravili bolniki z okužbo s covidom-19. Primanjkovalo je predvsem medicinskih sester in anesteziologov, zato je bilo okrnjeno delo v ginekoloških ambulantah in na oddelkih za operativno zdravljenje. Jeseni 2020 smo se prilagodili do te mere, da smo zdravniki KO za reprodukcijo UKC Ljubljana ambulantne obravnave večinoma izvajali sami, brez medicinske sestre in na daljavo. Naročene pacientke smo poklicali po telefonu in opravili anamnezo. V sklopu obravnave neplodnosti smo jim dali navodila, kako naj se njihov partner naroči na pregled semenskega izliva. Dali smo jim navodila, kdaj naj gredo v laboratorij oddat kri za hormonske preiskave. Ustrezne hormonske preiskave smo računalniško naročili in pacientkam poslali naročilnice za laboratorij po pošti. Po potrebi smo jih napotili v ultrazvočno ambulanto, v kateri smo napravili usmerjen vaginalni ultrazvok, pri katerem smo s 3D-sondo ocenili obliko maternične votline in prešteli antralne folikle. Če je bil izvid analize partnerjevega semena normalen, smo jih napotili na test prehodnosti jajcevodov. Če smo ugotovili, da gre za motnje ovulacije, smo na kartico zdravstvenega zavarovanja predpisali zdravila za spodbujanje ovulacije, klomifen citrat ali (še pogostejše) inhibitor aromataze, letrozol. Ob spodbujanju ovulacije smo jih naročili na ultrazvočno preiskavo 10.–12. dan ciklusa, da smo ocenili, ali je bil odziv na zdravila ustrezen. Če zdravljenje s peroralnimi zdravili ni bilo uspešno ali ni bilo mogoče, smo v nekaterih primerih za spodbujanje ovulacije uporabili majhne odmerke gonadotropinov v obliki podkožnih injekcij.

Na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana je v letih od začetka pandemije skokovito naraslo število krajših in daljših telefonskih posvetov, kar je razvidno na sliki 1. Večina telefonskih posvetov je opravljenih pri pacientkah, ki imajo zamrznjene zarodke. Ni jim treba več čakati mesec ali več za obisk v ambulantni, ampak se naročijo na telefonski posvet k zdravniku, ki jih obravnava. Termin običajno dobijo najpozneje v 14 dneh.



Slika 1: Število krajših in daljših telefonskih posvetov.

Operativno zdravljenje neplodnosti med pandemijo

Med pandemijo je bilo okrnjeno tudi izvajanje ne nujnih in načrtovanih operativnih posegov. Čeprav na našem oddelku stremimo k celostni obravnavi neplodnosti, ki vključuje endoskopske posege, ki bi kar najbolj omogočili zanositev doma, smo jih med pandemijo izvajali precej manj. Postopke OBMP smo lahko izvajali praktično v enakem obsegu kot pred pandemijo, zato se je med pandemijo zgodilo, da smo se pri nekaterih parih prej odločili za postopke OBMP kot pa za diagnostične in terapevtske endoskopske posege. Potek postopkov OBMP in začasne prilagoditve, ki smo jih izvedli med pandemijo, je v svojem prispevku opisala že prof. Eda Vrtačnik Bokal.

Na Oddelku za operativno zdravljenje se je število operativnih posegov med pandemijo zmanjšalo za več kot 20 odstotkov. V letu 2020 med 10. marcem in 7. majem operativnih posegov nismo izvajali, po tem datumu pa smo jih izvajali v omejenem obsegu. Tudi v letu 2021 smo izvedli za več kot 20 odstotkov manj posegov, saj smo imeli še vedno premalo anestezijskih ekip, da bi operativne postopke izvajali v enakem obsegu kot leta 2019, kar je grafično prikazano na sliki 2. Prikazano je število vseh operativnih posegov na oddelku za posamezno leto. Med njimi so večinoma operacije zaradi neplodnosti, med katerimi so najpogostejše histeroskopske resekcije septuma, diagnostične histeroskopije, diagnostične laparoskopije, operacije endometrioze, miomov, tubarne patologije in zarastlin v trebušni votlini. V

skupnem številu so zajeti tudi nekateri operativni posegi, ki smo jih napravili zaradi druge benigne patologije rodil pri ženskah, vendar to ni bilo neposredno zdravljenje neplodnosti, bili pa so to prav tako načrtovani posegi.



Slika 2: Število operativnih posegov

Zaključek

Obravnava neplodnosti se je med pandemijo spremenila in prilagodila. Menim pa, da se je kljub epidemiji obravnavanje neplodnosti ohranilo do te mere, da ni bila storjena škoda za zdravje. Nekatere stvari, ki smo jih uvedli med pandemijo, so dobre in smo jih ohranili tudi za v prihodnje. Dobro je, da so pacienti naročeni v ambulate ob določeni uri in da se teh terminov tudi držijo. Druga dobra stvar je, da lahko nekatere stvari uredimo s telefonskimi posveti. Pri tem se mi zdi ena večjih prednosti ta, da pacientke, ki imajo zamrznjene zarodke, ne potrebujejo več obiska v ambulantni, ampak jim napotnice izdamo na daljavo. Tako jim je prihranjena pot k zdravniku, hkrati pa lahko pridejo prej v postopek za prenos odmrznjenega zarodka.

Literatura

Ban Frangez H, Korošec S, Pozlep B, Jancar N, Salamun V, Vogler A, Bur-nik Papler T, Cvetko TT, Vrtacnik Bokal E. Spontaneous pregnancy rates after reproductive surgery. Reprod Biomed Online 2017; 35: 165–73.

García D, Brazal S, Rodríguez A, Prat A, Vassena R. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 109–18.

Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Oct 23.

Priporočila in stališče ESHRE do izvajanja postopkov zunajtelesne oploditve med pandemijo covid-19

Vilma Kovač

Izvleček

Pandemija covid-19 je pomembno vplivala na organizacijo in izvajanje določenih zdravstvenih programov v svetu in tudi v Sloveniji. Delovna skupina za covid-19 pri ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) je kmalu po razširitvi okužbe v Evropi začela izdajati priporočila in stališča, povezana z obravnavo neplodnosti, izvajanjem postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) in cepljenjem proti covidu-19. Stališča so temeljila na obsegu in jakosti epidemije ter na izsledkih raziskav o poteku covid-19 pri populaciji, ki je bila v reproduktivnem obdobju in je načrtovala nosečnost, ter pri nosečnicah. Na začetku epidemije so bila stališča in priporočila delovne skupine dokaj restriktivna, tako so za kratek čas zaradi kritičnih epidemičnih razmer pozvali k prenehanju izvajanja postopkov OBMP. Ob pozivu k vnovični vzpostavitvi izvajanja postopkov OBMP je delovna skupina izdala številna priporočila z navodili za varno izvajanje te dejavnosti med epidemijo covid-19.

Delovna skupina za covid-19 pri ESHRE v zadnjih priporočilih svetuje, da moški in ženske, ki so ali bodo vključeni v postopke OBMP, prejmejo cepivo proti covidu-19 že pred začetkom zdravljenja, kadarkoli med zdravljenjem ali v nosečnosti. Vnovič so poudarili dejstvo, da dostopnost do zdravljenja neplodnosti ne sme biti odvisna od dostopnosti in razpoložljivosti cepiv, niti od osebne odločitve posameznika o cepljenju.

Ključne besede covid-19, pandemija, neplodnost, priporočila ESHRE

Uvod

Pandemija covid-19 je pomembno vplivala na organizacijo in izvajanje določenih zdravstvenih programov v svetu in tudi v Sloveniji. Na razglasitev pandemije so se s priporočili in stališči odzvala številna mednarodna in domača zdravstvena združenja in organizacije, med njimi tudi ESHRE, ki je kmalu po objavljenih stališčih Ameriškega združenja za reproduktivno medicino ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) začela izdajati priporočila in stališča, povezana z obravnavo neplodnosti, izvajanjem postopkov OBMP in cepljenjem proti covidu-19. Priporočila so bila prilagojena obsegu in jakosti pandemije, prav tako so temeljila na izsledkih raziskav o poteku covid-19 pri populaciji, ki je v reproduktivnem obdobju in načrtuje nosečnost, ter pri nosečnicah. Ker je bilo na začetku pandemije še veliko neznanega, je bila ESHRE v prvih stališčih in priporočilih skladno s tem dokaj zadržana.

Stališča in priporočila ESHRE v prvi in drugi fazi epidemije

Kot odziv na izbruh virusa v Evropi je ESHRE že 27. februarja 2020 podala stališče, v katerem je svetovala previdnostni pristop in odsvetovala zanositev z OBMP pri bolnicah, ki izpolnjujejo diagnostična merila za covid-19. Sredi marca je sledil poziv ESHRE k upoštevanju tega stališča za vse neplodne pare.

Na začetku aprila 2020, ko je bila okužba s SARS-CoV-2 potrjena že v vseh evropskih državah, je ESHRE z navodilom pozvala k začasnemu prenehanju izvajanja zdravljenja neplodnosti z OBMP. Priporočali so dokončanje že začelih postopkov OBMP in zamrzovanje zarodkov, izjema so bili le nujni postopki za ohranjanje plodnosti pri onkoloških bolnikih. Razlogi za takšna priporočila so bili upoštevanje splošnih ukrepov, kot so omejevanje stikov, ohranjanje medosebne razdalje in preusmeritev vsega razpoložljivega medicinskega kadra v obvladovanje epidemije. Predvsem pa je mogoče razloge iskati v bojzani o možnem prenosu SARS-CoV-2 s spolnimi celicami in zarodki, o negativnem vplivu na plodnost in zaplete pri neplodnosti, o večjem tveganju za neželen izid nosečnosti pri nosečnicah s covidom-19, o možnem prehajanju virusa skozi posteljico na plod in o večjem tveganju nosečnic za okužbo in težji potek bolezni. Podatkov o tovrstnih primerih bolezni in raziskav o poteku okužbe s SARS-CoV-2 je bilo v tem obdobju zelo malo. Zato se je zdelo smiselno, da vsaj na začetku epidemije ne načrtujemo nosečnosti in izvajamo postopkov OBMP, ki bi privedli do zanositve.

Večina evropskih držav in centrov, vključno s slovenskimi, je na začetku epidemije sledila priporočilom ESHRE in priporočilom lokalnih ali nacionalnih zdravstvenih organizacij. Tako so bile od konca marca 2020 dejavnosti OBMP in druge oblike zdravljenja neplodnosti v Evropi ustavljene v povprečju za sedem tednov (povprečno 48,76 dneva; 23–92 dni).

Že konec aprila 2020, ko se je epidemiološka slika stabilizirala, je sledil poziv k vnovični vzpostavitvi zdravljenja neplodnosti v skladu z lokalnimi predpisi. Potem ko so se zdravstveni sistemi prilagodili na epidemijo, je dozorelo spoznanje, da z zdravljenjem neplodnosti ne gre več odlašati. Številna svetovna združenja s področja zdravljenja neplodnosti so pozvala k vnovični vzpostavitvi te dejavnosti, saj je pravica imeti otroka ena temeljnih človekovih pravic. V skupni izjavi ESHRE, ASRM in IFFS (*International Federation of Fertility Societies*) so poudarili znano dejstvo, da je 12 odstotkov parov v reproduktivnem obdobju neplodnih in da je uspešnost zdravljenja odvisna predvsem od starosti ženske. Tako se z odlašanjem zdravljenja zmanjša možnost za doseg želenega cilja, po drugi strani pa je pravica do zdravljenja oz. njegovo financiranje običajno tudi starostno omejeno. Izpostavili so tudi, da je obravnava neplodnosti nujna s stališča družbe, saj pomembno vpliva na rodnost in naravni prirastek.

Zaradi občutljivosti področja so številna združenja za reproduktivno medicino izdala obsežna priporočila z navodili za varno izvajanje te dejavnosti med epidemijo covid-19. Prva taka priporočila, ki so bila nato še dvakrat posodobljena, je ESHRE izdala že 23. aprila 2020, dober mesec in pol po pozivu k začasni omejitvi in prekinitvi izvajanja postopkov OBMP.

Delovna skupina za covid-19 je opredelila šest stebrov dobre medicinske prakse za vnovičen začetek dejavnosti na klinikah za OBMP in v ustreznih laboratorijih, ki so:

- ustrezen pogovor, dogovor in soglasje pacientov za začetek zdravljenja,
- triaža osebja in bolnikov,
- ustrezen dostop do svetovanja in zdravljenja,
- prilagoditev postopkov OBMP,
- načrtovanje cikla zdravljenja,
- kodeks ravnanja osebja in bolnikov.

Priporočila ESHRE v tretji fazi epidemije

Oktobra 2020, ko se je v večini evropskih držav začel drugi val epidemije, je ESHRE izdala dopolnitev priporočil za izvajanje postopkov OBMP, v katerih podpira nadaljevanje varnega izvajanja postopkov OBMP v tretji fazi pandemije covid-19. ESHRE ugotavlja, da je do junija 2020 večina evropskih klinik za IVF nadaljevala klinično delo, a da je kljub sprejetemu triažiranju in testiranju pacientov in osebja ter kljub drugim varnostnim ukrepom še vedno potrebna previdnost, saj še ni bilo dovolj podatkov o vplivu okužbe s SARS-CoV-2, med drugim tudi v nosečnosti. Posodobljena navodila uvažajo dodatne ukrepe po principu dveh korakov za zagotavljanje večje varnosti med drugim valom okužbe s koronavirusom. V luči večanja števila okuženih predlagajo več testiranj in več svetovanj ter izobraževanja za bolnike, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice, kar je bilo pomembno še zlasti za regije z visoko incidenco okužbe s SARS-CoV-2.

Glede na princip dveh temeljnih korakov naj bi najprej ocenili stanje epidemije v lokalnem okolju in vpliv epidemioloških dejavnikov tveganja za izvajanje dejavnosti OBMP (ocena 14-dnevne stopnje na novo obolelih s covidom-19 na 100.000 ljudi). Glede na incidenco in ocenjen vpliv le-te na izvajanje postopkov OBMP v drugem koraku predlagajo ustrezne ukrepe za zmanjšanje možnosti prenosa okužbe in za varnejše izvajanje postopkov OBMP.

Decembra 2020 so v revidiranih smernicah ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA) podprli uporabo in upoštevanje smernic ESHRE za tretjo fazo epidemije.

Cepljenje proti covidu-19

Januarja 2021 je ESHRE izdala prva priporočila o cepljenju proti covidu-19. V priporočilih se ESHRE opredeli do

- cepljenja žensk in moških v rodnem obdobju, ki načrtujejo zanositev,
- potrebe po preložitvi zanositve po cepljenju proti covidu-19 in
- cepljenja nosečnic.

Priporočila o cepljenju so bila revidirana februarja in nato junija 2021, ko je EMA (*European Medicines Agency*) odobrila in Evropska komisija potrdila še

uporabo vektorskih cepiv podjetij Astra Zeneca in Janssen v državah Evropske unije.

Zaradi majhnega števila raziskav o morebitnem vplivu cepiva na zdravljenje z OBMP ali na nosečnost se ESHRE v prvih priporočilih ni opredelila do splošnega cepljenja ljudi, ki se zdravijo zaradi neplodnosti. Pred zanositvijo pa so priporočali cepljenje tistim ženskam, ki imajo določene pridružene bolezni ali veliko tveganje za zaplete v nosečnosti, ter ženskam, ki so izpostavljene okužbi s SARS-CoV-2 in se temu ne morejo izogniti. Že v prvih priporočilih so poudarili tudi to, da cepljenje ne sme biti pogoj za vključitev v zdravljenje neplodnosti, kar velja, če npr. v državi ni na voljo cepiva ali če se par ne želi cepiti.

ESHRE priporoča odložitev začetka zdravljenja neplodnosti za moške in ženske za nekaj dni po končanem cepljenju, s čimer bi omogočili vzpostavitve ustreznega imunskega odziva. V primerih hujših stranskih učinkov po cepljenju (npr. alergične reakcije) je treba z zdravljenjem neplodnosti počakati do stanja, ko je zanositev varna.

Prva priporočila ESHRE o cepljenju v nosečnosti so temeljila na dejstvu, da je lahko pri nosečnicah, ki zbolijo za covidom-19, večje tveganje za težji potek okužbe, ter tudi na dejstvu, da je še premalo podatkov o varni uporabi tega cepiva pri nosečnicah. Tako je ESHRE svetovala, da je treba pred cepljenjem nosečnic opraviti svetovanje, oceno tveganja in koristi cepljenja. V junijskih priporočilih pa ESHRE že svetuje, da je treba zagotoviti dostopnost do cepljenja za vse nosečnice, in potrjuje smiselnost cepljenja za moške in ženske pred vključitvijo v postopke OBMP.

Zadnja priporočila delovne skupine za covid-19 pri ESHRE

Februarja 2022 je delovna skupina za covid-19 izdala zadnjo revizijo priporočil, povezanih z okužbo s SARS-CoV-2 in postopki OBMP. Zadnja priporočila upoštevajo pojav novih in prevladujočih različic virusa SARS-CoV-2, spremenjeno infektivnost in pojavnost težkih oblik bolezni, prav tako upoštevajo visoko dostopnost do cepiv v večini evropskih držav in različno precepljenost prebivalstva. Glede na nova dejstva imajo prejšnja priporočila ESHRE o triažiranju in testiranju omejeno vrednost.

ESHRE predlaga, da za ohranjanje varnosti postopkov OBMP v povezavi s testiranjem na SARS-CoV-2 upoštevamo regionalne in/ali državne smernice ali priporočila za izvajanje dobre klinične prakse. Zaščitni ukrepi morajo biti

sorazmerni s fazo in obsegom epidemije in zdravstvenimi ukrepi regionalnih ali državnih zdravstvenih organov.

Delovna skupina za covid-19 pri ESHRE priporoča, da moški in ženske, ki bodo vključeni v postopke OBMP, prejmejo cepivo že pred začetkom zdravljenja, kadarkoli med zdravljenjem ali v nosečnosti. V zadnjih priporočilih vnovič poudarijo, da dostopnost do zdravljenja neplodnosti ne sme biti odvisna od dostopnosti in razpoložljivosti cepiv, niti od osebne odločitve posameznika o cepljenju.

Zaključek

Delovna skupina za covid-19 pri ESHRE je začela objavljati stališča in priporočila o izvajanju postopkov OBMP in zdravljenju neplodnosti že pred potrditvijo okužbe s SARS-CoV-2 v vseh evropskih državah. Stališča in priporočila glede cepljenja proti covidu-19 so sledila kmalu po prihodu prvega cepiva na evropski trg. Vsa priporočila in revizije priporočil temeljijo na obsegu in jakosti epidemije ter na strokovnih in znanstvenih izsledkih o možnem vplivu okužbe ali cepiva na plodnost, potek zdravljenja z OBMP in na nosečnost ter izid nosečnosti.

Glede na trenutno ugodno epidemiološko stanje v Evropi imajo prva stališča in priporočila ESHRE le še zgodovinski in izobraževalni pomen, saj kažejo, kako se odzvati na izredne zdravstvene razmere svetovnih razsežnosti.

Literatura

ESHRE COVID-19 Working Group. ESHRE Guidance for Recommending ART Treatments. (23/04/2020). www.eshre.eu/covidwg (dosegljivo 10.10.2022)

European Society of Human Reproduction and Embryology. Safe ART services during the third phase of the COVID-19 pandemic. Guidance from the ESHRE COVID-19 Working Group [cited 31/10/2020]. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-guidance_Safe-ART-services-during-the-third-phase-of-the-COVID19-pandemic.pdf?la=en&hash=2CB99F64F1D017FE441FE47BC6CA9BC66F729E5 (dosegljivo 10.10.2022)

The ESHRE COVID-19 Working Group; Vermeulen N, Ata B, Gianaroli L, Lundin K, Mocanu E, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. A picture of medically assisted reproduction activities during the COVID-19 pandemic in Europe. Hum Reprod Open 2020, 17(3):hoaa035.

Assisted reproduction and COVID-19: a joint statement of ASRM, ESHRE and IFFS. Veiga A , Gianaroli, Ory S , Horton M, Feinberg E and Penzias A. Human Reprod Open 2020: 1–2.

COVID-19 vaccination and assisted reproduction Statement from the ESHRE COVID-19 Working Group Date of first publication: 12 January 2021 Last update: 08 June 2021. (dosegljivo 10.10.2022)

SARS-COV-2 and assisted reproduction: an update in 2022 Statement from the ESHRE COVID-19 Working Group Date of publication: 25 February 2022. (dosegljivo 10.10.2022)

Postopki zunajtelesne oploditve in hranjenje genetskega materiala med pandemijo covida-19

Eda Vrtačnik Bokal, Darja Zaviršek, Ivan Verdenik, Veronika Vogrin, Martin Štimpfel

Izvleček

Epidemija covida-19 je bila prvič razglašena 12. marca 2020 in preklicana 31. maja 2020. Na začetku smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani v postopke zunajtelesne oploditve (ZTO) vključevali samo pacientke, pri katerih je bilo treba shraniti genetski material zaradi gonadotoksičnega zdravljenja, 16. aprila 2020 pa smo začeli vnovič izvajati celoten program in ga nato nismo več prekinjali.

Ključne besede: epidemija covida-19, zunajtelesna oploditev, hranjenje genetskega materiala

Uvod

Minister za zdravje je na podlagi 7. člena Zakona o nalezljivih boleznih zaradi povečane nevarnosti širjenja novega koronavirusa podpisal odredbo o razglasitvi epidemije, ki je začela veljati 12. marca 2020 ob 18. uri. Podlaga za razglasitev epidemije je bilo strokovno mnenje NIJZ, ki je sledilo razglasitvi pandemije Svetovne zdravstvene organizacije 11. marca 2020.

Pri izvajanju programa neplodnosti nas je v prvem valu epidemije covida-19 presenetilo praktično vse. Potek bolezni nam je bil neznan, zaščitno opremo smo sicer imeli, vendar v omejenih količinah, cepivo še ni bilo razvito. Prav tako v tistem trenutku nismo vedeli, kako dolgo bo trajalo razvijanje cepiva in kdaj se bo začelo cepljenje. Velika skrb se je pojavila tudi glede potencialnega negativnega vpliva virusa na jajčne celice, seme in zgodnje zarodke. Prav tako je veliko skrb povzročal možen prenos okužbe na plod. Glede na vsa navedena dejstva smo se odločili, da bomo dokončali začete postopke in

vse zarodke zamrznili za poznejši prenos, ustavili pa smo vključevanje v nove postopke ZTO.

Ves čas smo spremljali priporočila ASRM in ESHRE, ki sta relativno hitro izdali priporočila, da se postopki lahko nadaljujejo pri tistih, pri katerih je potrebno shranjevanje genetskega materiala zaradi gonadotoksičnega zdravljenja, in jih pozneje dopolnili, da bi bilo tak režim smiselno uporabiti tudi pri starejših pacientkah, pri katerih bi odmikanje v nedoločeno prihodnost povzročilo nepopravljivo škodo. Znano je, da 90.000 žensk, mlajših od 45 let, zboli za rakom. Zaradi vedno boljšega zdravljenja je preživetje več kot 85-odstotno in tako imajo te ženske realno možnost za biološko starševstvo v prihodnosti. Med epidemijo smo shranili genetski material pri 14 bolnicah pred gonadotoksičnim zdravljenjem. Za spodbujanje jajčnikov smo uporabili fiksni protokol kombinacije gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov. Tako smo zmanjšali število obiskov na tri ali štiri, kar je pripomoglo k varnosti pacientov in zdravstvenega osebja, s tem pa so se tudi optimizirali razpoložljivi viri.

16. aprila 2020 smo se odločili, da bomo pacientke spet vključevali v postopke ZTO, ker se je epidemija začela delno umirjati. Glede na to, da takrat še ni bil znan vpliv covid-19 na nosečnost, smo se skladno z evropskimi priporočili ESHRE držali pravila, da zarodke zamrznemo. Takšen pristop se nam je zdel smiseln, ker takrat nismo vedeli, ali bomo imeli nove zagone bolezní in koliko časa bodo trajale negotove razmere. Hkrati smo se zavedali, da je starost ženske izredno pomembna, tako glede števila kot kakovosti pridobljenih jajčnih celic. Vzpodbudil nas je tudi podatek, da je bila stopnja nosečnosti za leto 2019 po prenosu svežih zarodkov enaka stopnji nosečnosti po prenosu odmrznjenih zarodkov (med 33 in 34 odstotki).

Med epidemijo se je pokazalo, da smo zdravstveni delavci in pacienti tesno povezani in da je takšno sobivanje omogočilo sledenje cilju – omogočiti varno obravnavo neplodnih pacientk.

Nadalje smo s pregledom statistike želeli ugotoviti, kakšni pa so bili negativni vplivi epidemije na izvajanje postopkov ZTO.

V letu 2020 smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo zaradi popolnega zaprtja na začetku epidemije prekinili postopek ZTO pri 25 pacientkah, ki smo jih pozneje obravnavali prednostno. Nadalje je bilo v celem letu 2020 20/1596 (1,2 %), v letu 2021 pa 15/1813 (0,8 %) prekinitev postopkov ZTO zaradi okužbe pacientke ali zaradi odrejene karantene. To dokazuje, da

smo bili zelo uspešni, brez vdora na oddelek. Pri tem so nam v prvi vrsti pomagali dosledno izvajanje epidemiološke anamneze, uporaba zaščitne opreme in ugodni (veliki) prostori, ki smo jih lahko ves čas prezračevali. V letu 2020 je bil v Sloveniji sicer zaznan 18-odstotni padec v realizaciji postopkov ZTO glede na leto 2019. Ta padec je bil deloma posledica epidemije, deloma pa slabe demografske slike zaradi manjšega števila žensk v reproduktivnem obdobju, kar potrjuje dejstvo, da padec ni povzročil pomembnega podaljšanja čakalnih vrst.

Po umirjanju prvega vala epidemije smo želeli izmeriti razpoloženje in videnje epidemije v aktualnem obdobju in pri možnih ponovitvah. Pripravili smo anonimno spletno anketo v sodelovanju s Fakulteto za socialno delo Univerze v Ljubljani. Z raziskavo smo želeli prispevati k boljšemu razumevanju vpliva pandemije covid-19 na odločanje, povezano z nadaljevanjem postopkov ZTO v Sloveniji.

Vprašalnik smo poslali 403 pacientkam, ki so bile na seznamu za postopke ZTO v UKC Ljubljana. Odgovorilo je 254 (63%) pacientk. Od vseh, ki so odgovorile, se je samo šest pacientk odločilo, da ne bodo nadaljevale postopkov ZTO.

V raziskavi nas je zanimalo, kakšno je zaupanje v zdravstveno ustanovo, da bo postopek varno opravljen – 3,6 odstotka pacientk je izrazilo nezaupanje v zdravstveno ustanovo, 68 odstotkov pa jih je izrazilo popolno zaupanje.

Skrb, da jih bodo med postopki zdravljenja okužili drugi pacienti, je bila zelo izražena pri 4,4 odstotka, medtem ko za 51 odstotkov to ni pomenilo nikakršnega problema. Dva odstotka pacientk sta videla možnost, da jih okuži zdravstveno osebje, 60 odstotkov pa jih je menilo, da to ni mogoče. 64 odstotkov pacientk ni imelo nikakršnih zadržkov pri vstopanju v zdravstveno ustanovo zaradi spremenjenih in poostrenih higienskih ukrepov. Če povzamemo navedene podatke, lahko ugotovimo, da so se pacienti v naši ustanovi počutili relativno varno in da jih je skoraj 80 odstotkov sodelovalo z zdravstvenim osebjem.

Pričakovan pa je bil rezultat, da je 66 odstotkov pacientk izrazilo skrb zaradi morebitnih vnovičnih zagonov. Različno stopnjo strahu pred ponovno zaostritvijo razmer in posledično ponovno ustavitvijo postopka je izrazilo 82 odstotkov pacientk. Če to povežemo v odnos med pacientom in zdravstvenim osebjem, je jasno razvidno, da je bilo paciente strah in da se prepuščajo

zdravstvenemu osebju ter hkrati od osebja pričakujejo, da bo rešilo zapleteni položaj.

Nadalje nas je zanimalo počutje pacientk med samo epidemijo. Najpogosteje so navedle, da so postale slabe volje, bile so bolj preplašene ter tesnobne v povezavi s prihodnostjo.

Pomemben negativni kazalnik pri pacientkah, vključenih v postopke ZTO, je stopnja depresivnih bolnic. V raziskavi, ki smo jo opravili pred epidemijo pri 80 neplodnih parih, ki so vstopali v postopek ZTO, smo ugotovili, da je 17,7 odstotka (14/79) žensk in 13,8 odstotka (11/80) moških imelo 16 točk na depresivni lestvici, kar nakazuje blago oz. zmerno depresijo z možnostjo razvoja hude depresije. Med epidemijo je različno stopnjo depresije navajalo 10 odstotkov pacientk. To kaže na to, da se stopnja depresije med epidemijo ni zvečala, ampak je bolj povezana s samim postopkom ZTO. Ocenjena prevalenca kronične depresije v normalni populaciji je manjša, okrog sedem-odstotna (Francija 5,9 %, Nemčija 10,6 %, Združeno kraljestvo 8,9 %, Slovenija 8,8 %, EU 7,1%).

Zaključek

Epidemijo smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo v Ljubljani dobro obvladovali, saj nismo imeli vdorov okužb na oddelek (ne pri pacientih ne pri zdravstvenem osebju). Uspelo nam je ohraniti stik s pacienti, kar je dobro vplivalo na njihovo počutje, hkrati pa jim je tudi vlivalo upanje, da bodo lahko nadaljevali zdravljenje. Zanimivo bi bilo vedeti, kakšni bi bili izidi ponovljene ankete po naslednjih valovih epidemije. Pomembno pa je, da nam je uspelo z ustreznim prilagajanjem redno izvajati postopke ZTO v vseh štirih valovih epidemije.

Literatura

COVID-19 Updates and Resources <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/>

COVID-19 and assisted reproduction
<https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/COVID19>

Guštin K in sod. Self-blame predicts anxiety and depression in infertile couples who opt for in vitro fertilisation (IVF) treatment (v tisku).

Lawson AK, McQueen DB, Swanson AC, Confino R, Feinberg EC, Pavone ME. Psychological distress and postponed fertility care during the COVID-19 pandemic. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):333–41.

Trawick E in sod. Fertility preservation during the COVID-19 pandemic: modified but uncompromised. *Women Health Reports* 2022;3:31-37.

U.S: Cancer statistics data visualization tool. CDC, National Cancer Institute. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/dataviz/index.htm> 2021.

World Mental Health Day: data on chronic depression. European Commission: Eurostat. 17.7.2021, from <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20181010-1>.

Laboratorijski del postopkov zunajtelesne oploditve med pandemijo covida-19

Martin Štimpfel

Izvleček

Pandemija covida-19 je v svojih začetkih močno vplivala na delovanje laboratorijev, v katerih se izvajajo postopki zunajtelesne oploditve, saj so začasno vsi nehali delati. V večini držav so se postopki nato nadaljevali že po nekaj tednih ali mesecih, so pa bila za ta namen sprejeta določena priporočila, kako naj poteka delo v novih razmerah. Priporočila so sledila prepričanju, da je možnost prenosa okužbe z okuženih pacientov ali celo osebja na spolne celice in zarodke minimalna, kljub temu pa je bilo predlagano, da se z vsemi spolnimi celicami in zarodki določen čas ravna tako, kot da so potencialno kužni. Predlagana sta bila tudi dodatna dezinfekcija opreme in delovnih površin, kar je v tovrstnem laboratoriju občutljivo področje zaradi toksičnosti dezinfekcijskih sredstev za gamete in zarodke, in pa ohranjanje medosebne razdalje. Le-to je bilo opredeljeno kot uvedba manjših skupin embriologov, ki se pri delu izmenjujejo, in pa uvedba avtomatizacije in spremljanja na daljavo pri procesih, pri katerih je to mogoče. Ker je večina priporočil izhajala iz smernic dobre laboratorijske prakse v laboratorijih OBMP, ki jih večina laboratorijev že upošteva, so vsa priporočila le v manjši meri vplivala na izvedbo laboratorijskih postopkov zunajtelesne oploditve, kar pomeni, da se ti postopki z vidika laboratorija niso bistveno spremenili.

Ključne besede

laboratorij za OBMP, gamete, zarodki, dezinfekcija

Uvod

Kot na drugih področjih življenja je pojav covida-19 sprva prinesel nekaj negotovosti tudi pri izvajanju laboratorijskega dela postopka zunajtelesne

oploditve. Razlogi so bili večplastni, od vprašanja, ali se lahko virus prenese na spolne celice od potencialno kužnih pacientov ali celo osebj, do vprašanja, ali so trenutni načini gojenja in shranjevanja zarodkov in tudi spolnih celic primerni za preprečevanje morebitnega širjenja okužbe, in vprašanja, kako organizirati delo, da se v največji možni meri prepreči širjenje morebitne okužbe. V prvih smernicah združenja ESHRE, ki so bile objavljene aprila 2020 in so zajemale tudi prva priporočila na to temo, je bilo navedeno, da je možnost prenosa okužbe z okuženih pacientov ali celo osebj na spolne celice in zarodke minimalna. Razlog je v tem, da že sama priprava vzorca spolnih celic za postopek zunajtelesne oploditve zajema večkratno spiranje v gojiščih, kar privede do velike razredčitve kateregakoli morebitnega kontaminanta. V smernicah je bilo še predlagano, da se začasno odložijo vsi nenujni postopki predvsem zato, da se vzdržuje medosebna razdalja in se zaščitijo vsa medicinska sredstva. Čez nekaj tednov so se smernice spremenile in predlagano je bilo, da se zdravljenje lahko nadaljuje, če je to v skladu z lokalnimi navodili in predpisi. Za organizacijo delo v laboratoriju se je predlagala uvedba več skupin, ki bi se izmenjevale. Glede preostalega se je predlagalo sledenje smernicam dobre laboratorijske prakse ESHRE, osebje pa naj nosi zaščitne maske in rokavice. Čas izpostavitve folikularni tekočini in semenu naj bi bil čim krajši, ker obstaja med obdelavo vzorca majhna verjetnost za nastanek aerosola, nastali potencialno infektivni biološki odpadki pa naj se varno odstranijo v zaprtih posodah. Če je bil eden izmed partnerjev med gojenjem zarodkov pozitiven na testu ali je obstajal sum na covid-19 zaradi simptomov, naj bi se uporabil pristop z zamrzovanjem vseh zarodkov. Zarodki se morajo v takem primeru zamrzniti v t. i. zaprtem sistemu ali pa se morajo slamice shranjevati v parah tekočega dušika in ne neposredno v tekočem dušiku. Če je bil prenos zarodkov v maternico izveden, se je predlagalo, da se čim bolj zmanjša število ljudi v prostoru, v katerem se prenos izvaja.

Ti poudarki iz smernic iz leta 2020 se, kar zadeva laboratorij, niso več zaosttrili in se praktično niso spremenili. Razlog je v tem, da so ta priporočila temeljila na že obstoječih smernicah dobre laboratorijske prakse, ki vključujejo tudi rokovanje s potencialno infektivnim biološkim materialom, npr. zaradi okužbe pacienta s hepatitisom B ali C. V primeru znane okužbe s katerimkoli virusom je treba ključne postopke obdelave semena, jajčnih celic ali zarodkov izvajati v brezprašni komori tipa II, ki omogoča zaščito biološkega materiala, ki se obdeluje, in tudi zaščito operaterja. Zato nekateri zagovarjajo stališče, da naj se med pandemijo vsi biološki vzorci obdelujejo, kot

da so kužni, torej v brezprašni komori tipa II, večinoma pa velja mnenje, da se lahko vzorci obdelujejo kot običajno, vse dokler ne obstaja utemeljen sum na okužbo s covidom-19 oz. gre za obdelavo vzorca pacienta, pri katerem je bila potrjena okužba. V sklopu tega razmišljanja so se pojavile tudi ideje, da se vsem parom med pandemijo ponudi ICSI, s čimer se zmanjša verjetnost prenosa covid-19 iz semena. Dodatno se zmanjša verjetnost še takrat, kadar se za pripravo semena uporabi gradientno centrifugiranje, ki je zelo učinkovito pri očiščenju virusov iz semena. Dodaten argument za ICSI je bila tudi prisotnost receptorjev ACE 2 na celicah granulose oz. kumulusnih celicah, ki pa jih med pripravo jajčne celice za postopek ICSI ločimo od jajčnih celic. Nadalje se je predlagalo še, da se vsaka oplojena jajčna celica oz. zarodek goji posamično, kar je sicer že tako ali tako praksa v nekaterih laboratorijih, čeprav nekateri zagovarjajo gojenje zarodkov v skupinah, saj naj bi to ugodneje vplivalo na njihov razvoj.

Priporoča se tudi, da se slamic, v katerih se zamrzujejo gamete ali zarodki, na nobeni točki procesa ne dotikamo z golimi rokami, ampak le z rokavicami, prav tako pa se priporoča, da se za samo zamrzovanje uporablja sterilni tekoči dušik. Ker še vedno ni jasno, koliko časa lahko virus covid-19 preživi na površinah, sta potrebna dodatno čiščenje in dezinfekcija površin, od delovnih postaj, okularjev mikroskopa do zunanjih površin kontejnerjev, itd. vendar se pri tem pojavi vprašanje, kakšno sredstvo uporabiti za dezinfekcijo, saj je večina sredstev toksična za zarodke in gamete.

Ker so splošna priporočila za omejevanje prenašanja okužbe s covidom-19 zelo poudarjala medosebno razdaljo kot enega pomembnejših ukrepov, se je podobna praksa poskušala priporočiti tudi za laboratorije OBMP, vendar v tem primeru z vidika čim večjega zmanjšanja števila osebja, ki se hkrati nahaja v laboratoriju, za kar se je predlagala tudi uvedba več manjših ekip, ki bi izmenično izvajale postopke. Lahko pa se medosebna razdalja in optimizacija dela embriologa v laboratoriju OBMP izvajata tudi drugače, in sicer predvsem z avtomatizacijo postopkov, kar pa je povezano s precejšnjimi stroški. Kljub temu se je predlagalo, da se tam, kjer je mogoče, uvede elektronski sistem identificiranja vzorcev (angl. *electronic witnessing system*), predlagala se je uvedba gojenja zarodkov v t. i. *time lapse* inkubatorjih (izvajajo slikanje v časovnih presledkih), ki omogočajo spremljanje razvoja zarodkov na daljavo, ali pa vsaj uvedba neprekinjenega gojenja zarodkov v enostopenjskih gojiščih, uvedba avtomatiziranega polnjenja posod s tekočim dušikom in uvedba avtomatiziranega spremljanja biofizikalnih razmer z možnostjo spremljanja na daljavo.

Vsa ta priporočila je zaradi različnih razmer v laboratorijih (število zaposlenih, delovne obremenitve) zelo težko vpeljati, smo pa v našem laboratoriju vseeno določene manjše spremembe vpeljali oz. upoštevali določena priporočila, in sicer predvsem v smislu dodatnih spiranj jajčnih celic takoj po izolaciji iz folikularne tekočine, zamrzovanja vseh zarodkov v t. i. zaprtem sistemu in hranjenja teh slamic v posodi s tekočim dušikom, ki je namenjena t. i. karanteni, kadar se je izkazalo, da je eden izmed partnerjev zbolel v času od aspiracije jajčnih celic do prenosa zarodkov. Medosebna razdalja se je lahko izvajala predvsem v smislu, da se je omejila komunikacija embriologov s pari v živo, vzdrževanja medosebne razdalje v laboratoriju ali razdelitve na manjše skupine embriologov pa nismo izvedli, saj bi to preveč vplivalo na celoten proces. Razlog za to, da vzdrževanje medosebne razdalje v laboratoriju OBMP ni tako pomembno, je sistem prezračevanja, in sicer je v laboratoriju nadtlak, zrak pa se zamenja večkrat na uro. Pokazalo se je, da je to učinkovito, saj med osebjem v laboratoriju ni prišlo do prenosa okužbe.

Zaključek

Upoštevanje oz. uvedba vseh teh priporočil v zelo kratkem obdobju je v dejanski praksi laboratorijev OBMP težko izvedljiva, saj je običajno vsako spremembo, ki se v laboratoriju uvede, treba na neki način validirati, za kar pa je potreben določen čas. S tega vidika je vpeljava velikega števila sprememb hkrati nesmotrna, saj potem ni mogoče oceniti pozitivnega ali negativnega doprinosa določenega postopka. Ker pa večina laboratorijev OBMP že tako ali tako deluje s skladu s priporočili dobre laboratorijske prakse, je zelo vprašljivo, ali bi imela večina predlaganih priporočil sploh kakršenkoli doprinos k varovanju osebja, pacientov, njihovih spolnih celic in zarodkov.

Literatura

- COVID-19 and assisted reproduction. ESHRE. Pridobljeno 10.10.2022, s <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Position-statements/COVID19>.
- Wu, Y., Zhang, X., Wang, Z., & Xia, X. (2022). Can We Cryopreserve the Sperm of COVID-19 Patients During the Pandemic?. *Frontiers in endocrinology*, 13, 753267. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.753267>
- Hickman, C., Rogers, S., Huang, G., MacArthur, S., Meseguer, M., Nogueira, D., Portela, R., Rienzi, L., Sharp, T., & Ye, H. (2020). Managing the IVF laboratory during a pandemic: international perspectives from laboratory managers. *Reproductive biomedicine online*, 41(2), 141–150.

Choucair, F., Younis, N., & Hourani, A. (2020). IVF laboratory COVID-19 pandemic response plan: a roadmap. Middle East Fertility Society journal, 25(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s43043-020-00043-2>

Izvleček

Ob pandemiji nove koronavirusne bolezni (covid-19) so se zastavila številna vprašanja o patogenezi bolezni in zdravljenju. Podatki kažejo, da ženske redkeje zbolijo s težjo obliko bolezni, tudi umrljivost je pri njih nižja kot pri moških. Vzrok za te razlike med spoloma je iskati v vlogi ženskih spolnih hormonov v modulaciji vnetja. Glede na protrombotično stanje, ki ga povzroča virus, se postavlja vprašanje, ali je hormonsko zdravljenje lahko dejavnik tveganja za hujši potek bolezni in kakšna so stališča do nadaljevanja hormonskega zdravljenja. Dosedanje raziskave ne potrjujejo, da bi hormonsko zdravljenje poslabšalo potek covid-19.

Ključne besede: kontracepcija, menopavza, spolni hormoni, estrogeni, progesteron

Uvod

Znano je, da okužba s SARS-CoV-2 povzroča hujšo obliko bolezni pri moških kot pri ženskah in da so ženske v predmenopavzi bolje zaščitene pred covidom-19 kot moški; po menopavzi pa se ta prednost žensk zmanjšuje. Po drugi strani se velik del umrljivosti zaradi covid-19 pripisuje povečanemu tveganju za vensko tromboembolijo (VTE), ki je lahko tudi stranski učinek hormonskega zdravljenja. Tako se postavlja vprašanje, ali je ob okužbi s SARS-CoV-2 treba prekiniti uporabo hormonske kontracepcije in hormonskega nadomestnega zdravljenja.

Covid-19 in ženske

Svetovni podatki kažejo, da je delež okužb s SARS-CoV-2 med moškimi in ženskami podoben, delež hospitaliziranih moških pa je 1,1-krat večji kot pri ženskah. Sprejemi v enoto za intenzivno nego so 1,8-krat višji pri moških kot pri ženskah, umrljivost pa je 1,5-krat višja pri moških. Razlika v umrlji-

vosti je odvisna od starosti: med 20. in 50. letom starosti je umrljivost žensk 70 odstotkov nižja kot pri moških, po 60. letu pa 35 odstotkov nižja kot pri moških.

Okužba s SARS-CoV-2 spodbudi zgodnji protivirusni odziv z aktiviranjem vrojenega in pridobljenega imunskega odgovora. Vnetje povzroči poškodbo endotelija in hiperkoagulacijsko stanje. Virusni protein S se veže na receptor za angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2) ter na receptor za serinsko transmembransko proteazo (TMPRSS2) gostiteljske celice. Slabši izid covid-19 je povezan s pretiranim vrojenim imunskim odzivom, ki vodi do citokinske nevihte s hiperaktivacijo monocitov in makrofagov ter sproščanjem citokinov in drugih faktorjev, kar lahko aktivira koagulacijsko kaskado in trombotične zaplete.

Kromosom X vsebuje številne gene, povezane z imunskim odzivom, kar lahko pojasni razliko med spoloma v imunskem odzivu. Ženske običajno bolje prebolijo okužbo ali sepso kot moški, se pa bolj agresivno odzivajo na lastne antigene in so bolj dovzetne za avtoimunske bolezni. Poleg tega estradiol (E2) in progesteron (P4) pri visokih fizioloških koncentracijah delujeta kot močna imunomodulatorja. E2 modulira vrojeno imunost z zaviranjem tvorbe proinflammatoryh citokinov in interleukinov ter drugih faktorjev v monocitih in makrofagih ter z zaviranjem migracije vrojenih imunskih celic v vnetna območja. E2 spodbuja nastajanje protivnetnih citokinov ter aktivnost T-limfocitov in tvorbo protiteles v limfocitih B. Progesteron pa zavira provnetne interleukine in spodbuja protivnetno delovanje citokinov. Tako lahko ženski spolni hormoni modulirajo vrojeno in pridobljeno imunost, kar je glavni mehanizem razlike med spoloma pri poteku covid-19. Predklinične *in vitro* raziskave tudi kažejo, da lahko E2 zmanjša izražanje gena za ACE2 v okuženih celicah, pa tudi gena TMPRSS2, kar kaže, da je ta mehanizem lahko povezan z zmanjšanjem prisotnosti virusa v celicah po aktivaciji estrogenskih receptorjev. Raziskave kažejo, da je to pomemben obrambni mehanizem, ki ga aktivirajo okužene celice, ob tem pa E2 ne povzroči enakih sprememb v izražanju ACE2 in TMPRSS2 v neokuženih celicah. Trenutno poteka edina znana randomizirana klinična raziskava s placebom v ZDA, kjer hospitalizirane bolnike s covidom-19 obeh spolov zdravijo z E2 in P4; rezultati še niso znani.

Hormonska kontracepcija in covid-19

Kljub očitnemu zaščitnemu učinku ženskih spolnih hormonov pri covidu-19 se od začetka pandemije postavlja vprašanje varnosti uporabe kombinirane hormonske kontracepcije (KHK), ki poveča tveganje za VTE, ob hkratnem covidu-19, ki prav tako poveča tveganje za VTE. Previdnost izhaja iz teoretičnih predpostavk, da bi bile lahko bolnice s covidom-19 izpostavljene večjemu tveganju za VTE, če uporabljajo KHK, v primerjavi z neuporabnicami. Ob teh predpostavkah obstajajo tudi številne neznanke.

Namreč, estrogeni v KHK povečajo tveganje za VTE zaradi prokoagulacijskega učinka in so neposredno povezani z odmerkom estrogena in vrsto progestogenov. Ob tem je znano, da VTE ni pogostejša pri bolnikih s covidom-19 z dejavniki tveganja za vensko trombozo, kot so bolniki z dedno trombofilijo ali nosečnice. Na drugi strani pa sta tako arterijska kot venska intravaskularna koagulacija, ki jo povzroča okužba s SARS-CoV-2, pravzaprav posledici izrazitega vnetja, obsežnih poškodb endotelija, odlaganja trombocitov in poznejše aktivacije koagulacijskega sistema. V teh primerih bi lahko estrogeni učinek zmanjševanja adhezije trombocitov koristil pri zmanjševanju aktivacije strjevanja. Nedavna epidemiološka študija je celo pokazala, da je potek covid-19 pri ženskah, ki uporabljajo KHK, blažji kot pri neuporabnicah. Trenutno nobena raziskava ne ugotavlja nasprotnega učinka.

Zamenjava KHK s KHK z bolj androgenimi progestogeni (kot je klasična KHK z levonorgestrelom, ki ima najmanjše tveganje za VTE) verjetno ni indicirana, saj je potek covid-19 blažji v estrogenem kot androgenem okolju. Kontracepcija, ki vsebuje samo progestogen, lahko zmanjša raven estrogena na (morda) nezadostno vrednost, ki je potrebna za vpliv na izražanje ACE2 in modulacijo imunskega odziva. Morda je pri ženskah s covidom-19 KHK z antiandrogenimi progestogeni primernejša kot KHK z androgenimi progestogeni ali progestogenska kontracepcija? Odgovora nimamo.

Do zdaj so bila na voljo različna priporočila nacionalnih združenj (španska, britanska, italijanska, korejska ...), ki v odsotnosti trdnih dokazov bolj ali manj opozarjajo na tveganje VTE. Tako so npr. priporočila španskih ginekologov iz leta 2020 restriktivna, saj priporočajo ukinitve KHK ne samo pri ženskah s težjimi simptomi covid-19, ampak tudi pri ženskah z blagimi simptomi te bolezni. Priporočajo dodajanje profilaktičnega nizkomolekularnega heparina ob vztrajnih respiratornih simptomih, tudi če niso izpolnjena merila za hospitalizacijo. Če je potrebna kontracepcija iz zdravstvenih razlogov, predlagajo prehod na progestogensko metodo.

Priporočila iz Združenega kraljestva svetujejo, da lahko ženske ob asimptomatskem poteku covid-19 še naprej uporabljajo KHK. V primeru covid-19 s simptomi, ki ne zahteva hospitalizacije, je treba uporabo KHK obravnavati glede na resnost bolezni in stopnjo nepomičnosti: razmisliti je treba o prekinitvi KHK in uvedbi progestogenske oralne kontracepcije (POK). O vnovični uvedbi KHK je mogoče razmisliti po okrevanju in pri popolni mobilnosti. Pri težjem poteku bolezni s hospitalizacijo je treba opustiti uporabo KHK.

Nasprotno je npr. italijansko združenje za kontracepcijo maja 2020 v svojih priporočilih opozorilo, da se je treba izogniti nepotrebnim prekinitvi uporabe KHK ob covidu-19, zlasti glede na to, da ni na voljo nobenih podatkov o povečanem tveganju za VTE. Priporočajo, da se uporaba KHK ne prekine pri asimptomatskih in blagih oz. zmernih oblikah covid-19, še posebej zato, ker se koagulacijski parametri po opustitvi KHK normalizirajo šele čez približno dva meseca. V primeru hospitalizacije zaradi covid-19 pa svetujejo takojšnjo prekinitev uporabe KHK; mogoče pa je KHK vnovič uvesti takoj po okrevanju. Progestogenske kontracepcije pa ni treba prekiniti ob covidu-19. Korejska priporočila podobno pri težje bolnih ženskah s trdovratnimi respiratornimi simptomi ali pri hospitaliziranih zaradi covid-19 svetujejo opustitev KHK in priporočajo profilaktično uporabo antikoagulantov.

Tudi Svetovna zdravstvena organizacija poudarja, da pandemija covid-19 ni spremenila indikacij in kontraindikacij za uporabo različnih hormonskih kontracepcijskih metod. Kadar ni mogoče izpeljati ustreznega zdravniškega pregleda, lahko predpišemo progestogensko kontracepcijo, dokler ni možen osebni posvet.

Pomembno je, da se izognemo nepotrebnim prekinitvi uporabe KHK, saj je lahko nosečnost ob covidu-19 dodaten dejavnik tveganja za VTE. V zadnjih mesecih druga mnenja strokovnjakov in strokovnih skupin potrjujejo stališče, da se KHK lahko predpisuje še naprej, vključno s tistimi pripravki, ki vsebujejo etinilestradiol (EE), zavedajoč se, da natančnih raziskav, ki bi opredelile nadaljevanje ali prekinitev uporabe KHK ter prehod na drugo kontracepcijo ob covidu-19, še ni na voljo, zato tudi ni posodobitve priporočil. Prav tako ni na voljo nobenih dokazov, da je uporaba KHK ob covidu-19 povezana s slabšim potekom bolezni.

Nadomestno hormonsko zdravljenje in covid-19

Pri ženskah je starost dejavnik tveganja za težji potek covid-19. Nekateri raziskovalci menijo, da je menopavza neodvisni dejavnik tveganja za hujši potek bolezni pri ženskah s covidom-19, saj so bile ravni E2 in antimüllerjevega hormona v skupini žensk z blažjim potekom bolezni višje od tistih v skupini s težjim potekom. Raziskave med pomenopavznimi ženskami pa so pokazale velike razlike v stopnji umrljivosti med ženskami, ki so prejemale hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) z E2, v primerjavi z neuporabnicami: smrtnost zaradi covid-19 pri ženskah, starih več kot 50 let, je ob NHZ z E2 zmanjšana za več kot 50 odstotkov, s 6,6 na 2,3 odstotka. Ti podatki kažejo na zaščitno vlogo estrogenov.

Leta 2020, na prvem vrhuncu pandemije, je italijansko društvo za kontracepcijo priporočilo, da se uporaba HNZ (tako kot KHK) pri bolnicah z blagimi in zmernimi simptomi covid-19 ne prekinja; pri težjih primerih pa je uporaba HNZ odveč. Ob poslabšanju simptomov je potrebno antikoagulantno zdravljenje. Istega leta je strokovna skupina španskih zdravnikov priporočila prehod na parenteralne načine uporabe HNZ pri blagih simptomih covid-19, pri zmerni in težji obliki pa opustitev HNZ in dodatno antikoagulantno zdravljenje. Na drugi strani je bilo v obsežni epidemiološki raziskavi v Združenem kraljestvu leta 2021 ugotovljeno, da so bile ženske, ki so uporabljale HNZ in so zbolele za covidom-19, redkeje hospitalizirane in so redkeje potrebovale dihalno podporo. Novejše raziskave in priporočila niso na voljo. Glede na trenutne dokaze prekinjanje uporabe HNZ ob covidu-19 ni potrebno, razen pri težjih oblikah bolezni.

Cepljenje proti covidu-19 in hormonsko zdravljenje

Redek stranski učinek cepljenja proti covidu-19 je s cepivom povzročena imunska trombotična trombocitopenija (VITT). Mednarodno združenje za trombozo ugotavlja, da trenutno niso znani nobeni posebni dejavniki tveganja za VITT in da so koristi cepiva še vedno večje od tveganj. Mehanizem tromboze pri VITT se sicer razlikuje od mehanizma VTE ob KHK. Trenutno za KHK in HNZ velja, da ni potrebe po prekinitvi hormonskega zdravljenja pred aplikacijo cepiva.

Zaključek

Pandemija covid-19 je pokazala, da so ženske relativno boljše zaščitene pred virusom v primerjavi z moškimi, morda zaradi ženskih spolnih hormonov.

Potrebne so nadaljnje raziskave o vlogi estrogena in progesterona pri preprečevanju zapletov in zdravljenju covid-19. Dosedanje raziskave ne potrjujejo povezave med HNZ in KHK in večjim tveganjem za VTE pri bolnicah s covidom-19, zato se priporoča nadaljevanje hormonskega zdravljenja pri nekritično bolnih.

Literatura

Fidecicchi T, Fruzzetti F, Lete Lasa LI, Calaf J. COVID-19, gender and estroprogestins, what do we know? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022 Feb;27(1):67-74. doi: 10.1080/13625187.2021.2000959.

Cagnacci A, Londero AP, Xholli A. COVID-19 and hormonal contraception. *Case Rep Womens Health*. 2022 Apr;34:e00389. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00389. Epub 2022 Jan 25.

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). FSRHClinical Effectiveness Unit Statement: Use of combined hormonal contraception during the Covid-19 pandemic – Dec 2020. 2020 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-clinical-effectiveness-unit-statement-use-of-combined/>

Lee JH, Song JY, Yi KW, Kim JJ, Hwang KR, Shin JH, Lee JY, Chae HD. Contraception in the COVID-19 pandemic: recommendations from the Korean society of contraception and reproductive health. *Obstet Gynecol Sci*. 2022 Mar;65(2):125-132. doi: 10.5468/ogs.21322.

Averyanova M, Vishnyakova P, Yureneva S, Yakushevskaya O, Fatkhudinov T, Elchaninov A, Sukhikh G. Sex hormones and immune system: Menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:928171. doi: 10.3389/fimmu.2022.928171.

Prekinitve nosečnosti med pandemijo covid-19

Veronika Vogrin, Helena Ban Frangež, Eva Macun, Bojana Pinter

Izvleček

Svetovna pandemija covid-19 je v postopek umetne prekinitve nosečnosti (UPN) vnesla številne spremembe tako v Sloveniji kot v Evropi in drugod po svetu. Z namenom zmanjševanja števila osebnih obiskov se je vse bolj uveljavljala UPN v domačem okolju. Ta se je glede na številne raziskave in prakse izkazala za učinkovito in varno metodo. Za boljši vpogled v vpliv epidemije covid-19 na območju Slovenije smo sestavili vprašalnik, ki smo ga poslali vsem slovenskim bolnišnicam. Rezultati so pokazali, da so se prakse glede UPN v slovenskih bolnišnicah razlikovale že pred epidemijo ter da so razlike opazne tudi pri sprejemanju ukrepov ob pojavu epidemije. Nekatere bolnišnice so uvedle ali razširile možnost opravljanja UPN v domačem okolju, medtem ko v drugih ostajajo do te možnosti zadržani. Razlike se kažejo tudi v protokolih razdeljevanja zdravil za UPN. Razmerje med UPN z zdravili in kirurškimi UPN v osrednjeslovenski regiji se je od leta 2018, ko je bilo 3,2, dvignilo na 6,7 v letu 2021, iz česar sklepamo, da je pandemija vplivala tudi na izbiro metode UPN.

Ključne besede: kirurška UPN, UPN z zdravili, koronavirusna bolezen, mifepriston, mizoprostol

Uvod

Umetna prekinitve nosečnosti (UPN) je eden pomembnih dejavnikov reproduktivnega zdravja žensk. UPN je ob upoštevanju priporočenih praks izredno varna, vendar je ob pomanjkanju dostopnosti do ustrezne oskrbe vzrok za znaten porast obolevnosti in umrljivosti žensk v rodni dobi. Med pandemijo covid-19 naj bi se potreba po UPN po svetu povečala predvsem na račun ekonomskih stisk, zmanjšane dostopa do kontracepcije in povečanega števila primerov spolnega nasilja. Po drugi strani je bila med pande-

mijo omejena dostopnost do zdravstvenih storitev, ki niso povezane s koronavirusnim obolenjem.

Spreminjanje strategij UPN ob začetku pandemije v Evropi

Moreau in sod. so med majem in junijem 2020 zbrali informacije iz 46 evropskih držav o dostopnosti UPN med pandemijo. Ugotovili so, da je bila na začetku pandemije covid-19 v Evropi UPN zakonsko dostopna v 39 državah. V šestih državah je bila UPN brez medicinskih razlogov prepovedana (Andora, Lihtenštajn, Malta, Monako, San Marino in Poljska) in prekinjena na Madžarskem. Z namenom zmanjšanja števila osebnih obiskov so nekatere države med pandemijo razširile UPN z zdravili v domačem okolju, bodisi kot nov dostop do storitve bodisi so odobrile poseg v domačem okolju pri višjih tednih nosečnosti, ponekod so osebni obisk nadomestili telefonski posveti. Telemedicina za UPN, ki je bila pred pandemijo dovoljena le v regiji Stockholm na Švedskem, je bila omogočena še v šestih državah. Nekatere države so ultrazvočno ocenjevanje gestacijske starosti v zgodnji nosečnosti nadomestile z ocenjevanjem glede na datum zadnje menstruacije. Ponekod se je spremenilo razdeljevanje mifepristona – predpisan mifepriston je bilo mogoče prevzeti v lekarnah ali pa je bil poslan po pošti ali dostavljen na dom.

Spreminjanje strategij UPN med pandemijo v Sloveniji

Z željo po boljšem vpogledu v vpliv pandemije covid-19 na UPN v Sloveniji smo sestavili vprašalnik, ki smo ga poslali vsem slovenskim bolnišnicam. Odgovore smo prejeli iz dvanajstih bolnišnic. Vprašalnik se je nanašal na UPN v prvem trimesečju pred in med pandemijo covid-19. Zadeval je le neželene nosečnosti, med katere niso vključene spontane prekinitve nosečnosti, patološke nosečnosti ali zunajmaternične nosečnosti. Sestavljen je bil iz petnajstih vprašanj, odgovore nanje pa predstavljamo v tabelah.

Tabele : Načini izvajanja UPN v prvem trimesečju pred in med pandemijo covid-19 v slovenskih bolnišnicah.

	Kirurška UPN ob covidu-9	UPN z zdravili ob covidu-19	Delež pacientk s covidom-19
SB Celje	Da.	Da.	< 0,5 %
SB Izola	Po koncu izolac.	Drugo.	< 0,5 %
BGP Kranj	Drugo.	Drugo.	< 0,5 %
UKC Ljubljana	Po koncu izolac.	Da.	< 0,5 %
UKC Maribor	Drugo.	Drugo.	< 0,5 %
SB Nova Gorica	Po koncu izolac.	Po koncu izolac.	< 0,5 %
SB Novo mesto	Po koncu izolac.	Po koncu izolac.	< 0,5 %
SB Ptuj	Po koncu izolac.	Po koncu izolac.	< 0,5 %
Bolnišnica Postojna	Po koncu izolac.	Po koncu izolac.	< 0,5 %
SB Slovenj Gradec	Po koncu izolac.	Da.	< 0,5 %
SB Trbovlje	Drugo.	Po koncu izolac.	< 0,5 %
SB Jesenice	Drugo.	Da.	< 0,5 %

	UPN z zdravili doma pred pandemijo	UPN z zdravili doma med pandemijo
SB Celje	Ne.	Ne.
SB Izola	Ne.	Ne.
BGP Kranj	Ne.	Ne.
UKC Ljubljana	Ne.	Da, do gest. star. 9 t.
UKC Maribor	Da, do gest. star. 9 t.	Da, do gest. star. 9 t.
SB Nova Gorica	Redko, do gest. star. 8 t.	Redko, do gest. star. 8 t.
SB Novo mesto	Da, do gest. star. 7 t.	Da, do gest. star. 7 t.
SB Ptuj	Da, do gest. star. 9 t.	Da, do gest. star. 9 t.
Bolnišnica Postojna	Da, do gest. star. 10 t.	Da, do gest. star. 10 t.
SB Slovenj Gradec	Ne.	Da, izjemoma.
SB Trbovlje	Ne.	Ne.
SB Jesenice	Da, do gest. star. 9 t.	Da, do gest. star. 9 t.

	Protokol UPN z zdravili na oddelku	Protokol UPN z zdravili doma
SB Celje	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	/
SB Izola	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	/
BGP Kranj	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	St. prot.
UKC Ljubljana	St. prot. +400 mizo. (buk.) rutinsko	St. prot. +400 mizo. (buk.) rutinsko
UKC Maribor	Vis. prot. (od gest. star. 9 1/7 t.)	Niz. prot.
SB Nova Gorica	St. prot. +400 mizo. (buk.) rutinsko	St. prot. +400 mizo. (buk.) rutinsko
SB Novo mesto	Niz. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	Niz. prot.
SB Ptuj	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	St. prot.
Bolnišnica Postojna	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	St. prot. +400 mizo. (buk.) rutinsko
SB Slovenj Gradec	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	St. prot.
SB Trbovlje	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	/
SB Jesenice	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.	St. prot. +400 mizo. (buk.) p.p.

buk. – bukalno, p.p. – po potrebi, st. prot. – standardni protokol (200 mg mifepristona peroralno (p.o.) in čez dva dneva 800 mcg mizoprostola vaginalno), niz. prot. – nizek protokol (200 mg mifepristona p.o. in čez dva dni 800 mcg mizoprostola p.o.), vis. prot. – visok protokol (mifepriston 200 mg p.o. in čez dva dni 800 mcg mizoprostola p.o.; nato 400 mcg mizoprostola p.o. na tri ure; štirikrat. Tri ure po zadnjem odmerku ponovno 200 mg mifepristona p.o. in nato po dvanajstih urah 400 mcg mizoprostola p.o. na tri ure; petkrat.)

	Delež UPN z zdravili doma pred pandem.	Delež UPN z zdravili doma med pandem.
SB Celje	/	/
SB Izola	/	/
BGP Kranj	/	/
UKC Ljubljana	/	> 75 %
UKC Maribor	> 75 %	> 75 %
SB Nova Gorica	< 25 %	< 25 %
SB Novo mesto	< 25 %	< 50 %
SB Ptuj	< 25 %	< 50 %
Bolnišnica Postojna	< 25 %	< 25 %
SB Slovenj Gradec	/	< 25 %
SB Trbovlje	/	/
SB Jesenice	> 75 %	> 75 %

	Lahko pri UPN z zdravili th vzamejo doma?	Pogoj oddaljenost od bolnišnice?
SB Celje	Da, mife. in mizo.	Ne.
SB Izola	Ne.	/
BGP Kranj	Da, mife. in mizo.	Ne.
UKC Ljubljana	Da, mife. in mizo.	Ne.
UKC Maribor	Da, mife. in mizo.	Ne (svetovana prisotn. odrasle osebe).
SB Nova Gorica	Mife. amb., mizo. doma.	Ne.
SB Novo mesto	Da, mife. in mizo.	30 min/ brez.
SB Ptuj	Mife. amb., mizo. doma	30 km/ 30 min.
Bolnišnica Postojna	Da, mife. in mizo.	Prisotn. osebe za prevoz.
SB Slovenj Gradec	Da, mife. in mizo.	Ne.
SB Trbovlje	Mife. doma, mizo hosp.	Ne.
SB Jesenice	Da, mife. in mizo.	Ne.

	24h/dan. konzultac. pri UPN z zdravili doma?	Št. osebnih obiskov	Osebni obisk nadomestil tel. klic?	Več zapletov doma?
SB Celje	/	/	/	/
SB Izola	/	2	Ne.	/
BGP Kranj	Da.	1–2	Ne.	Ne vemo.
UKC Ljubljana	Da.	1–2	Ne.	Ne vemo.
UKC Maribor	Da.	1-2.	Ne.	Ne.
SB Nova Gorica	Da.	2	Ne.	Ne vemo.
SB Novo mesto	Da.	1–2	V določ. prim.	Ne.
SB Ptuj	Da.	1–2	Ne.	Ne.
Bolnišnica Postojna	Da.	1–2	Ne.	Ne.
SB Slovenj Gradec	Da.	2	Ne.	Ne vemo.
SB Trbovlje	Da.	2	Ne.	/
SB Jesenice	Da.	1–2	Ne.	Ne.

Legenda: SBC – SB Celje, SBI – SB Izola, BGPK – Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, UKCLJ – UKC Ljubljana, UKCMB – UKC Maribor, SBNG – SB dr. Franca Derганca Nova Gorica, SBNM – SB Novo mesto, SBP – SB dr. Jožeta Potrča Ptuj, BPo – Bolnišnica Postojna, SBSG – SB Slovenj Gradec, SBT – SB Trbovlje, SBJ – SB Jesenice.

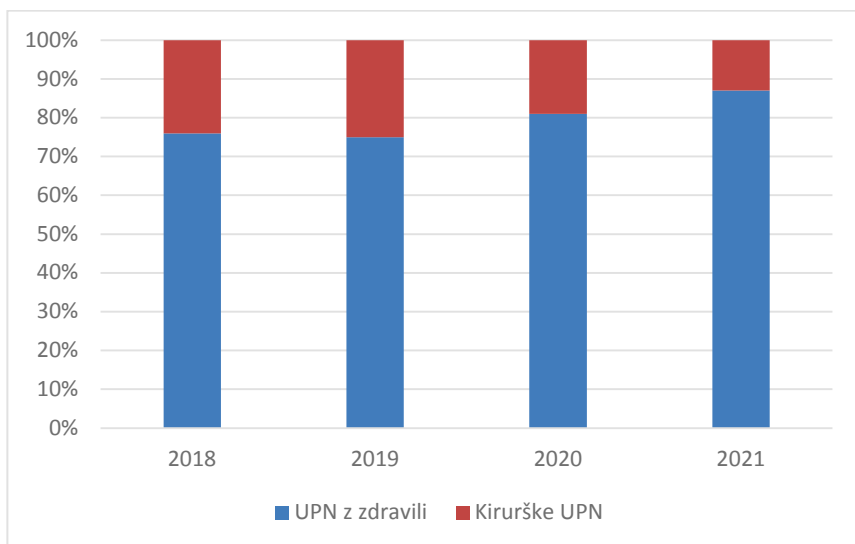
Krg-UPN – kirurška UPN, med-UPN – UPN z zdravili, mizo. – mizoprostol (odmerki so izraženi v mcg), buk. – bukalno, p.p. – po potrebi, st. prot. – standardni protokol (200 mg mifepristona peroralno (p.o.) in čez dva dneva 800 mcg mizoprostola vaginalno), niz. prot. – nizek protokol (200 mg mifepristona p.o. in čez dva dni 800 mcg mizoprostola p.o.), vis. prot. – visok protokol (mifepriston 200 mg p.o. in čez dva dni 800 mcg mizoprostola p.o., nato 400 mcg mizoprostola p.o. na tri ure, štirikrat. Tri ure po zadnjem odmerku ponovno 200 mg mifepristona p.o. in nato po dvanajstih urah 400 mcg mizoprostola p.o. na tri ure, petkrat.)

Razmerje med kirurškimi UPN ter UPN z zdravili pred in med pandemijo v osrednjeslovenski regiji

Zanimalo nas je tudi, kako je pandemija covida-19 vplivala na razmerje med kirurškimi UPN ter UPN z zdravili v osrednjeslovenski regiji. Upoštevajoč dejstvo, da je bila epidemija v Sloveniji razglašena na začetku leta 2020, smo podatke razvrstili glede na posamezno leto, pri čemer razumemo leti 2018 in 2019 za obdobje pred začetkom pandemije ter leti 2020 in 2021 za obdobje med pandemijo. Podatke smo pridobili pri Nacionalnem inštitutu za javno zdravje, prikazujemo jih v tabeli 2 in sliki 1.

Tabela 2: Število in delež UPN z zdravili in kirurške UPN v osrednjeslovenski regiji v letih 2018–2021.

	2018	2019	2020	2021
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UPN z zdravili	587 (76 %)	598 (75 %)	584 (81 %)	582 (87 %)
Kirurške UPN	189 (24 %)	200 (25 %)	137 (19 %)	86 (13 %)
Razmerje UPN z zdravili/kirurška UPN	3,2	3,0	4,3	6,7



Slika 1: Delež UPN z zdravili in kirurške UPN v osrednjeslovenski regiji v letih 2018–2021.

Ustreznost UPN v domačem okolju

V metaanalizi so Gambir in sod. proučevali 19 raziskav, ki so vključevale ženske z izraženo željo po UPN do devetega tedna nosečnosti. Tako randomizirane kontrolirane kot nerandomizirane raziskave niso ugotovljale razlik v učinkovitosti opravljenih splavov glede na lokacijo izvedbe splava, tj. doma ali v bolnišnici (99-odstotna učinkovitost). Povzeli so, da je UPN v domačem okolju učinkovita, varna in sprejemljiva metoda. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) pri gestacijski starosti do 12. tedna ustreznim pacientkam svetuje »samostojno UPN« (angl. *self managed abortion*), brez neposrednega nadzora medicinskega osebja.

Potencial telemedicine za UPN

Glede na podatke Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo (FIGO) se je telemedicina med pandemijo izkazala za učinkovito, varno, cenovno ugodno in sprejemljivo metodo. Telemedicinski pristop za UPN omogoča samostojno UPN, brez uporabe ultrazvoka, samo na podlagi datuma zadnje menstruacije. Ponuja večjo stopnjo zasebnosti in hkrati prispeva k skrajševanju časa, potrebnega za dostop do zdravil. Raziskave so pokazale, da je uporaba telemedicine posebej zaželeno pri pacientkah, za katere so osebni obiski bolnišnice logistično in čustveno breme. Čeprav bi telemedicina potencialno

lahko zmanjšala neenakost pri dostopu do oskrbe, je ob tem pomembno dokumentiranje kakovosti in varnosti, saj lahko ima tudi svoje slabosti. Zataji lahko npr. pri razkrivanju intimnega partnerskega nasilja, vključno z reproduktivno prisilo.

Mednarodna priporočila glede profilakse Rh D

Marca 2022 so bila objavljena nova priporočila SZO glede injiciranja anti-D imunoglobulina pri nesenizibiliziranih Rh-negativnih pacientkah. Le-ta odsvetujejo dajanje anti-D imunoglobulina pri UPN ob gestacijski starosti do 12 tednov. Obravnava pri gestacijski starosti 12 tednov ali več ostaja nespremenjena. Smernice v Združenem kraljestvu (smernice NICE) v kontekstu UPN z zdravili svetujejo injiciranje anti-D pri gestacijski starosti več kot 10 tednov, do 10 tednov pa injiciranje anti-D naj ne bi bilo potrebno. To priporočilo je še posebej pomembno v primeru samostojne UPN.

Zaključek

Pandemija covid-19 je s potrebo po prilagoditvi postopkov UPN nakazala priložnost za izboljšanje strategij UPN in vključevanje potreb posameznic, njihovih družin in skupnosti, pri čemer je pomembno, da ohranimo načela avtonomnosti, dostojanstva in zaupnosti.

Literatura

Moreau C, Shankar M, Glasier A, Cameron S, Gemzell-Danielsson K. Abortion regulation in Europe in the era of Covid-19: a spectrum of policy responses. *BMJ Sexual and Reproductive Health*. 2021;47(4):e14.

Gambir K, Garnsey C, Necastro KA, Ngo TD. Effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home versus in the clinic: a systematic review and meta-analysis in response to COVID-19. *BMJ Global Health*. 2020;5(12):e003934

World Health Organization. WHO recommendations on self-care interventions: self-management of medical abortion; 2020 [cited 2022 Oct 15]. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332334/WHO-SRH-20.11-eng.pdf>.

The International Federation of Gynecology and Obstetrics. Figo statement: FIGO endorses the permanent adoption of telemedicine abortion services; 2021 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.figo.org/FIGO-endorses-telemedicine-abortion-services>.

World Health Organization. Abortion care guideline; 2022 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039483>.

Izvleček

Decembra 2019 se je v Vuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19. Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija. Bolezen pri nosečnicah običajno poteka asimptomatsko, v primeru pojava simptomov pa je to gripi podobno obolenje, ki se kaže s povišano telesno temperaturo in kašljem, redkeje s težkim dihanjem, bolečinami v mišicah, glavobolom, spremembo okusa in voha. Nosečnice spadajo v ranljivo skupino, saj je pri njih večje tveganje za hujši potek bolezni v primerjavi z enako starimi nenosečimi ženskami. Pri simptomatskih nosečnicah z okužbo s covidom-19 je povečano tveganje za carski rez in prezgodnji porod, medtem ko je pri simptomatskih in asimptomatskih povečano tveganje za razvoj preeklampsije in zastoj plodove rasti. Vertikalni prenos virusa SARS-CoV-2 je možen, vendar redek, najpogostejši se zgodi v poporodnem obdobju. Za preprečevanje hujšega poteka bolezni je priporočljivo cepljenje s cepivi mRNA.

Ključne besede: SARS-CoV-2, covid-19, nosečnost, hujši potek bolezni, cepljenje

Uvod

Decembra 2019 se je v Vuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19 in se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, bolečinami v mišicah, težkim dihanjem, glavobolom, spremembo okusa in voha, prebavnimi težavami.

Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija in v okoli 75 odstotkih prebolijo bolezen brez simptomov.

Simptomatski potek bolezni je blag.

V nosečnosti je večje tveganje za zaplete pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 v primerjavi z enako starimi nenosečimi ženskami. Tveganje je večje, če nosečnica zboli s katerim od simptomov, med katerimi ima največjo težo oteženo dihanje.

V nosečnosti je večje tveganje za:

- sprejem v enoto intenzivne terapije (10,5/1000 proti 3,9/1000; RR 3; 95 % IZ 2,6–3,4),
- potrebo po mehanski ventilaciji (2,9/1000 proti 1,1/1000; RR 2,9; 95 % IZ 2,2–3,8),
- potrebo po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO) (0,7/1000 proti 0,3/1000; RR 2,4; 95 % IZ 1,5–4,0),
- po nekaterih podatkih covid-19 v nosečnosti tudi večkrat privede do smrtnega izida kot v skupini nenosečih žensk v enaki starostni skupini (1,5/1000 proti 1,2/1000; RR 1,7; 95 % IZ 1,2–2,5).

Hujši potek bolezni je pogostejši v drugem ali tretjem trimesečju in je posledica fizioloških sprememb zaradi nosečnosti in imunskega odziva v nosečnosti. Potek bolezni je odvisen tudi od različnih sevov virusa SARS-CoV-2.

Dejavniki tveganja za hujši potek okužbe s covidom-19 v nosečnosti

Dejavniki tveganja za hujši potek bolezni so starost več kot 35 let, ITM več kot 30 kg/m², kronična hipertenzija, prednosečnostna sladkorna bolezen, nižji socialnoekonomski status in pomanjkanje vitamina D.

Vpliv na plod

Ni podatkov o povečanem tveganju za splav in prirojene napake pri plodu zaradi okužbe s SARS-CoV-2.

Vpliv virusa SARS-cov-2 na posteljico

SARS-CoV-2 lahko povzroči akutno in kronično vnetje posteljice (hipoksija, povečan oksidativni stres, trombi v posteljici), kar vodi v poškodbo posteljice, vaskularno malperfuzijo, vazokonstrikcijo. Posledica je lahko pojav boleznih posteljice, npr. preeklampsija in zastoj plodove rasti.

Preeklampsija

Okužba s SARS-CoV-2 med nosečnostjo pomeni povečano tveganje za razvoj preeklampsije med bolnicami s covidom-19 (7 % proti 4,8 %; RR 1,62, 95 % IZ 1,45–1,82). Tveganje je povečano pri simptomatskih in asimptomatskih nosečnicah s covidom-19 z večjim tveganjem med simptomatskimi nosečnicami (OR 2,11 v primerjavi z OR 1,59).

Mrtvorojenost

Posledice delovanja virusa na posteljico lahko neposredno vplivajo na stanje ploda (fetalni distress) poleg posrednega vpliva epidemije covida-19 na mrtvorojenost (socialna izolacija, nedostopnost zdravniške oskrbe, depresija). Tveganje za mrtvorojenost pri nosečnicah s covidom-19 ali brez covida-19 ob porodu je 1,26 % proti 0,64 %, RR 1,90 (1,69–2,15), večje je bilo med valom delta (2,67 % proti 0,63 %, RR 4,04 (3,28– 4,97)).

Zastoj plodove rasti

Predvsem pri simptomatskih nosečnicah začetne mednarodne raziskave kažejo, da okužba s SARS-CoV-2 lahko povzroči zastoj plodove rasti, najverjetneje zaradi vnetnega dogajanja s posledično placentarno insuficienco.

Vpliv okužbe s sars-cov-2 na prezgodnji porod

Okužba nosečnice s SARS-CoV-2 je povezana z večjim tveganjem za prezgodnji porod in carski rez pri simptomatskih nosečnicah s hudim ali kritičnim potekom bolezni v primerjavi z asimptomatskimi nosečnicami.

O času poroda se je treba odločati individualno glede na stanje nosečnice in ploda, višino nosečnosti in pridružena obolenja.

Vertikalni prenos sars-cov-2

O vertikalnem prenosu okužbe govorimo, kadar se okužba prenese z matere na plod/novorojenčka med nosečnostjo, med porodom in v zgodnjem poporodnem obdobju. Dejavniki tveganja za prenos z matere na novorojenčka vključujejo hudo obliko covida-19 pri materi, smrt, sprejem na enoto za intenzivno nego in poporodno okužbo.

Tveganje za znotrajmaternični prenos je redko, saj je stopnja viremije pri bolnikih s covidom-19 nizka, manj kot 10 odstotkov (višja je pri hujšem

poteku bolezni, sevu delta), in izraženost ACE2 in TMPRESS2 na posteljici minimalna. Prisotnost virusa SARS-CoV-2 v posteljici ni vedno povezana z okužbo pri plodu.

Prenos med porodom je možen zaradi prisotnosti virusa v nožnici in kot posledica kontaminacije perineja preko blata. Največkrat pa se okužba prenese neposredno po porodu zaradi izločkov zgornjega respiratornega trakta pri materi in zaradi dojenja in prisotnosti virusa v mleku.

Nosečnica ob okužbi z virusom SARS-CoV-2 tvori protitelesa. Protitelesa IgG in IgA prehajajo skozi posteljico z nosečnice na plod in s tem omogočajo pasivno imunizacijo novorojenčka, kar je novorojenčkova prva zaščita. Protitelesa so prisotna tudi v materinem mleku, zato dojenje predstavlja dodatno zaščito novorojenčka.

Novorojenčki mater, pozitivnih na sars-cov-2

Več kot 95 odstotkov novorojenčkov mater, pozitivnih na SARS-CoV-2, je ob rojstvu neokuženih in v dobrem stanju. Nekateri novorojenčki okuženih mater razvijejo simptome blage okužbe (tj. ne potrebujejo dihalne podpore) kot posledico okužbe po porodu. Neonatalna obolevnost (npr. potreba po mehanski ventilaciji) je povezana s prezgodnjim porodom in hujšim potekom covid-19 pri materi.

Cepljenje

Po priporočilih Združenja za perinatalno medicino Slovenije (ZPMS) je cepljenje proti covidu-19 v nosečnosti strokovno upravičeno in priporočljivo za preprečevanje hujšega poteka bolezni covid-19. Poleg tega s cepljenjem nosečnica že med nosečnostjo tvori protitelesa, ki prehajajo skozi posteljico in se izločajo v materinem mleku, kar omogoča zaščito novorojenčka. Glede na dosedanje podatke se svetuje cepljenje s cepivi mRNA.

Zaključek

Nosečnice spadajo v tvegano skupino za hujši potek bolezni covid-19 zaradi fizioloških in imunoloških sprememb, ki se dogajajo med nosečnostjo. Tveganje je večje v drugem in na začetku tretjega trimesečja ob prisotnih dejavnikih tveganja (debelost, hipertenzija, sladkorna bolezen) in ob pojavu simptomov, predvsem težkega dihanja. Hujši potek bolezni pri nosečnici vpliva na večje tveganje za prezgodnji porod in carski rez.

Virus SARS-CoV-2 vpliva tudi na posteljico pri asimptomatskem in simptomatskem poteku bolezni covid-19, kar pomeni povečano tveganje za pojav bolezni posteljice: preeklampsija, eklampsija, sindrom HELLP, zastoj plodove rast, zato potrebujejo nosečnice po preboleli okužbi v prvem in drugem trimesečju redne preglede pri izbranem ginekologu (UZ-spremljanje rasti ploda, profil krvnega tlaka, laboratorijski preiskave).

Glavna preventiva za preprečevanje hujšega poteka okužbe v nosečnosti je cepljenje s cepivi mRNA.

Literatura

Mupanomunda M, Fakih MG, Miller C, et al. Comparison of Severe Maternal Morbidities Associated With Delivery During Periods of Circulation of Specific SARS-CoV-2 Variants. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2226436.

Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov;225(5):522.e1-522.e11.

Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan;226(1):68-89.

Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Jun 1;146(6):660-676.

Shook LL, Brigida S, Regan J, Flynn JP, Mohammadi A, Etemad B, Siegel MR, Clapp MA, Li JZ, Roberts DJ, Edlow AG. SARS-CoV-2 Placentitis Associated With B.1.617.2 (Delta) Variant and Fetal Distress or Demise. *J Infect Dis*. 2022 Mar 2;225(5):754-758.

Allotey J, Chatterjee S, Kew T. et al. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Mar 16;376:e067696.

Vpliv pandemije covida-19 na program hujšanja pri neplodnih ženskah s PCOS in debelostjo

Tanja Burnik Papler, Ana Šuštaršič, Eda Vrtačnik Bokal

Izvleček

Zaradi pandemije covida-19 je bilo marca 2020 zaprto javno življenje in s tem tudi telovadnice, zaradi česar je bilo treba prilagoditi takratne programe hujšanja. Malo je znanega o tem, ali so prilagoditve vplivale na uspešnost hujšanja. V naši raziskavi smo primerjali uspešnost programa hujšanja pri neplodnih ženskah s PCOS in debelostjo pred pandemijo covida-19 in med njo. Primerjali smo tudi stopnjo spontanih zanositev po končanem programu hujšanja med obema skupinama. V raziskavo smo prospektivno vključili 27 preiskovank. Dvanajst jih je obiskovalo osemtedenski program hujšanja pred pandemijo covida-19. Petnajst preiskovank je začelo program hujšanja pred začetkom pandemije in ga končalo med pandemijo. Zaradi zaprtja telovadnic so program nadaljevale prek spleta in podaljšan je bil za štiri tedne. Preiskovanke, ki so program obiskovale pred pandemijo, so imele po koncu programa v povprečju 6,8 odstotka nižji ITM. Tiste, ki so hujšale med pandemijo, so imele ITM v povprečju nižji za 3,7 odstotka. Stopnja spontane zanositve po koncu programa se med skupinama ni statistično pomembno razlikovala. Od preiskovank, ki so shujšale za pet odstotkov ali več, jih je 29,4 odstotka spontano zanosilo. Čeprav statistično pomembnih razlik v uspešnosti programa hujšanja ni bilo, smo dokazali, da je pandemija covida-19 negativno vplivala na program hujšanja, saj so preiskovanke, ki so hujšale med pandemijo, kljub daljšemu programu izgubile skoraj polovico manj teže kot tiste, ki so hujšale pred pandemijo. Poleg tega smo dokazali, da je zmanjšanje telesne teže pravi pristop za obravnavo neplodnih žensk s PCOS, saj je skoraj 30 odstotkov tistih, ki so shujšale za pet odstotkov ali več, spontano zanosilo.

Ključne besede: covid-19, zaprtje, debelost, PCOS, hujšanje

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je endokrina motnja, ki prizadene 6–15 odstotkov žensk v reproduktivnem obdobju. Poleg tega, da je PCOS najpogostejši vzrok anovulatorne neplodnosti, je povezan tudi s prekomerno telesno težo in debelostjo. Od 25 do 75 odstotkov žensk s PCOS je prekomerno težkih ($ITM > 25 \text{ kg/m}^2$) ali predebelih ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). Debelost poslabša patofiziološke in klinične znake PCOS in je povezana s slabšim reproduktivnim, endokrinim in metabolnim zdravjem. Ženske s PCOS imajo nižjo stopnjo spontane zanositve in zanositve v postopkih zunajtelesne oploditve (ZTO). Nosečnice s PCOS in debelostjo pogosteje spontano splavijo in imajo pogosteje zaplete, povezane z nosečnostjo. Znano je, da izguba telesne teže za vsaj pet odstotkov izboljša metabolni in hormonski profil ter plodnost pri ženskah s PCOS in debelostjo. Dogovor ESHRE iz leta 2008 zato narekuje, da je zdravljenje izbora teh žensk zmanjšanje telesne teže s spremembo življenjskega sloga. Pandemija covid-19 je povzročila zaprtje javnega življenja po vsem svetu, kar je negativno vplivalo na telesno dejavnost in telesno težo ljudi. Naša raziskava je leta 2019 v osemtedenski program hujšanja vključila 12 neplodnih, debelih žensk s PCOS. Druga skupina petnajstih žensk s PCOS in debelostjo je program hujšanja začela februarja 2020. Marca 2020 so se v Sloveniji zaradi zaprtja javnega življenja zaradi pandemije zaprle tudi telovadnice. Program hujšanja smo prilagodili tako, da smo ga izvajali prek spleta in ga podaljšali za štiri tedne.

Namen naše raziskave je bil primerjati rezultate hujšanja pred in med pandemijo. Nadalje smo primerjali stopnjo spontane zanositve med obema skupinama žensk.

Metode in rezultati

V prospektivni raziskavi smo primerjali izide hujšanja med dvema skupinama neplodnih žensk s PCOS in debelostjo. Skupno smo v raziskavo vključili 27 neplodnih žensk s PCOS, $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ in več, starih 38 let in manj, z normalnim semenom partnerja in brez drugih znanih vzrokov za neplodnost. Prva skupina (12 žensk) je obiskovala osemtedenski program hujšanja pred pandemijo covid-19. Program je bil sestavljen iz usmeritev za zdravo prehrano in telesne vadbe. Dvakrat tedensko so se udeležile skupinskega treninga, ki je trajal 60 minut. Treningi so bili večinoma zasnovani v obliki krožnih treningov z intenzivnostjo, ki je dosegla od 60 do 80 odstotkov maksimalnega srčnega utripa. Poleg skupinskih treningov so dvakrat teden-

sko samostojno izvajale 30 minut aerobne vadbe (hoja, hitra hoja, hoja v hrib, kolesarjenje, tek). Na začetku programa so imele predavanje o osnovah zdravega prehranjevanja s prehranskim načrtom, ki je bil sestavljen tako, da so zmanjšale kalorijski vnos za 250–300 kCal dnevno. Spodbujali smo jih k vodenju prehranskega dnevnika, ki so ga pregledale skupaj s trenerko in po potrebi prilagodile prehrano v skladu z načeli zdrave prehrane.

Druga skupina (15 žensk) je program začela februarja 2020, pred pandemijo, in ga končala maja 2020, med pandemijo. Tudi one so imele predavanje o osnovah zdravega prehranjevanja ob začetku programa. Telesno vadbo so začele po enakem principu kot prva skupina preiskovank. Šest zaporednih tednov so imele skupinske treninge (skupno 12 treningov), nato pa so se zaradi pandemije zaprle telovadnice in treninge smo začeli dvakrat tedensko izvajati prek spleta. Program smo nadaljevali še šest tednov, skupno 12 tednov. Vaje so bile prilagojene tako, da so jih lahko izvajale s pripomočki, ki so jih imele doma. Vse vaje so bile ilustrirane in opisane, prejele pa so še posnetek izvedbe vaje. Dvakrat tedensko so, tako kot prva skupina, izvajale 30 minut aerobne vadbe.

Pred začetkom in po koncu programa smo izvedli antropometrične in laboratorijske meritve (telesna teža, telesna višina, ITM, sestava telesa s pomočjo impedance, raven testosterona, androstenediona, DHEA-S, FAI, SHBG). Po koncu programa so izpolnile vprašalnik o psihološkem počutju in življenjskih navadah.

Na splošno se je po končanem programu večina merjenih parametrov pomembno izboljšala. V skupini, ki je hujšala pred pandemijo, je bil ITM v povprečju nižji za 6,8 odstotka; osem od 12 preiskovank (66,7 %) pa je doseglo želeno, vsaj petodstotno znižanje ITM. V skupini, ki je hujšala med pandemijo, se je ITM v povprečju znižal za 3,7 odstotka, želeno, vsaj petodstotno znižanje, pa je doseglo devet od 15 preiskovank (60 %). Rezultati so predstavljeni v tabelah 1 in 2.

Tabela 1: Primerjava antropometričnih meritev med skupinama.

	Skupina 1 (N = 12)	Skupina 2 (N = 15)	P-vrednost
Telesna teža pred (kg)	110,2 ± 14,7	99,5 ± 18,8	NS
Telesna teža po (kg)	103,9 ± 14,2	94,6 ± 17,7	NS
ITM pred (kg/m ²)	39,3 ± 4,7	36,4 ± 4,9	NS
ITM po (kg/m ²)	36,6 ± 5,1	35,1 ± 4,9	NS
Znižanje ITM (%) *	6,8	3,7	NS
Obseg trebuha pred (cm)	121,1 ± 8,0	116,9 ± 14,7	NS
Obseg trebuha po (cm)	114,1 ± 7,8	109,4 ± 14,0	NS
Obseg pasu pred (cm)	109,7 ± 9,9	103,5 ± 12,8	NS
Obseg pasu po (cm)	100,7 ± 9,9	97,4 ± 11,6	NS
Obseg bokov pred (cm)	129,5 ± 8,1	123,0 ± 12,3	NS
Obseg bokov po (cm)	123,2 ± 7,7	118,3 ± 11,0	NS

Tabela 2: Primerjava endokrinih parametrov med skupinama.

	Skupina 1 (N = 12)	Skupina 2 (N = 15)	P-vrednost
Prosti testosteron pred (pmol/l)	8,9 ± 4,1	6,59 ± 2,05	0,04
Prosti testosteron po (pmol/l)	5,4 ± 1,8	5,0 ± 1,2	NS
SHBG pred (nmol/l)	33,5 ± 20,1	42,9 ± 20,2	NS
SHBG po (nmol/l)	38,0 ± 20,3	46,6 ± 26,6	NS
DHEAS pred (μmol/l)	4,9 ± 2,6	6,8 ± 2,3	NS
DHEAS po (μmol/l)	5,2 ± 2,7	5,9 ± 1,9	NS
FAI pred	2,3 ± 2,8	3,3 ± 1,7	NS
FAI po	2,2 ± 1,5	3,3 ± 2,0	NS
Androstenedion pred (nmol/l)	5,23 ± 2,48	6,68 ± 3,21	NS
Androstenedion po (nmol/l)	4,28 ± 1,58	6,75 ± 2,71	0,009

Statistično pomembno število žensk je poročalo o izboljšanem psihičnem počutju, redni telesni vadbi in bolj zdravih prehranskih navadah po končanem program hujšanja.

Dve od 12 žensk (16,7 %) iz prve skupine sta spontano zanosili v treh mesecih po končanem programu. Iz druge skupine so spontano zanosile tri ženske (20 %). Vse, ki so spontano zanosile, so shujšale za vsaj pet odstotkov. Od 17 žensk iz obeh skupin, ki so shujšale za vsaj pet odstotkov, jih je torej

pet spontano zanosilo. Odstotek spontane zanositve je tako znašal 29,4 odstotka.

Razprava

Pandemija covida-19 je imela izjemno negativen vpliv na različnih področjih. V naši raziskavi smo dokazali, da je negativno vplivala na uspešnost programa hujšanja neplodnih žensk s PCOS. Prva skupina žensk je začela in končala hujšanje pred pandemijo. Druga skupina žensk je program začela februarja 2020. Šestnajstega marca 2020 se je zaradi pandemije covida-19 v Sloveniji zaprlo javno življenje. Zaradi zaprtja telovadnic smo program hujšanja začeli izvajati v spletni obliki in ga podaljšali za štiri tedne. Kljub temu je bil program hujšanja uspešnejši pri ženskah, ki so hujšale pred pandemijo. Povprečno znižanje ITM je bilo pri teh ženskah skoraj dvakrat večje (6,8 %) kot pri ženskah, ki so hujšale med pandemijo (3,7 %). Program hujšanja je imel ugoden vpliv na večino merjenih endokrinoloških parametrov in s tem na izraženost simptomov in znakov PCOS. Hujšanje je očitno ugodno vplivalo tudi na plodnost žensk, saj je skoraj 30 odstotkov tistih žensk, ki so izgubile vsaj pet odstotkov telesne teže, spontano zanosilo.

Pri ženskah s PCOS je štirikrat večje tveganje za anksioznost in depresijo. Ženske v naši raziskavi so po končanem programu izpolnile vprašalnik o telesnem in duševnem počutju. Pri večini žensk se je izboljšal spanec, dvignila se je stopnja samozavesti in zmožnost opravljanja vsakodnevnih obveznosti. Navajale so tudi manj negativnih občutkov, jeze in pesimizma. Poleg tega je večina žensk navedla izboljšanje življenjskega sloga z ureditvijo prehrane in redno telesno vadbo.

Zaključek

Kljub relativno majhnemu številu vključenih žensk smo dokazali, da je pandemija covida-19 klinično pomembno negativno vplivala na program hujšanja neplodnih žensk s PCOS. Ženske, ki so hujšale med pandemijo, so v povprečju izgubile dvakrat manj telesne teže kot tiste pred pandemijo, čeprav je njihov program trajal štiri tedne (30 %) dlje. Po drugi strani smo dokazali, da je hujšanje s spremembo življenjskega sloga pravilna strategija za obravnavo debelih neplodnih žensk s PCOS, saj je skoraj 30 odstotkov tistih, ki so shujšale za želenih pet odstotkov ali več, spontano zanosilo. Tako niso potrebovale postopkov ZTO, ki so psihično breme za par in finančno breme za zdravstveni sistem.

Financiranje

Raziskavo je financirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (projekt Z3-1874).

Literatura

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745–9.

Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic

ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics.* 2015;70:765–9.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:883–96.

Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20–24 years, continuing through 32–41 years in women,

should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:16206–12.

Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13:433–44.

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004;10:267–80.

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105–11.

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23:462–77.

Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity*. 2020;28:1382–5.

Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117:145–52.

Covid-19 in duševno zdravje v reproduktivnem obdobju

Vislava Globevnik Velikonja

Izvleček

Pandemija covid-19 je z delovanjem prek meaboličnega, oksidativnega in psihološkega stresa vplivala na reproduktivno zdravje žensk in moških.

Ženske so med pandemijo doživljale več psihičnih težav, kot so stres, anksioznost, depresija, nespečnost in potravmatska stresna motnja ob večji prevalenci dejavnikov tveganja, vključujoč stalne obremenitve v domačem in delovnem okolju, že obstoječe depresivne in anksiozne motnje ter nasilje v domačem okolju.

Pri ženskah v obporodnem obdobju, po splavu in neplodnih je bilo med pandemijo še večje tveganje za razvoj težav v duševnem zdravju. Veliko parov je med pandemijo odložilo nosečnost, zmanjšalo se je število splavov v prvem trimesečju. Nosečnice so bile zaskrbljene za svoje in plodovo zdravje, zaradi slabše dostopnosti do zdravstvene oskrbe, skrbelo jih je zaradi poroda brez partnerjeve prisotnosti in manjše socialne pomoči v poporodnem obdobju. Zaradi prekinitve zdravljenja neplodnosti med pandemijo covid-19 sta se močno povečala stres in anksioznost pri neplodnih ženskah.

Pandemija covid-19 je dodatno poudarila potrebo po psihološki podpori ženskam v reproduktivnem obdobju, ki bi morala biti ponujena vseskozi, zlasti pa v takih razmerah.

Ključne besede: reproduktivno obdobje, pandemija covid-19, duševno zdravje, neplodnost

Uvod

Marca 2020 je Svetovna zdravstvena organizacija razglasila pandemijo covid-19 in države po vsem svetu so sprejele restriktivne ukrepe za preprečevan-

je širjenja virusa. Karantena in socialna izolacija, negotovost in strah, izgube bližnjih in povečanje brezposelnosti z vsemi ekonomskimi posledicami so imeli tudi številne posledice za duševno zdravje, ki se kažejo še vedno in glede na izkušnje iz preteklih pandemij lahko trajajo še leta.

Ženske doživljajo med pandemijo v primerjavi z moškimi in v primerjavi s časom pred pandemijo več psihičnih težav, kot so stres, anksioznost, depresija in potrvamatska stresna motnja ob večji prevalenci dejavnikov tveganja, ki so se med pandemijo še okrepili, vključujoč stalne obremenitve v domačem in delovnem okolju, že obstoječe depresivne in anksiozne motnje ter nasilje v domačem okolju.

Zaradi kulturne vloge spola ženske doživljajo tudi s pandemijo povezane stresorje, ki so specifični za reproduktivno delovanje in fazo njihovega reproduktivnega življenja.

Covid-19 in reproduktivno zdravje

Pregled literature kaže številne učinke mediatorjev covida-19 na reproduktivne sisteme. Okužba z virusom tako lahko neposredno vpliva na plodnost. S covidom-19 povzročena citokinska nevihta, oksidativni stres in povišana telesna temperatura lahko škodljivo vplivajo na tvorbo gamet, steroidov in reproduktivni cikel. Poleg tega socialna izolacija, omejeno gibanje in negotovost zaposlitve poglobljajo psihični stres, ki lahko sproži z glukokortikoidi povzročeno slabšo kakovost sperme in večje tveganje za spontani splav.

V obsežni raziskavi o vplivu pandemije na žensko reproduktivno zdravje je 46 odstotkov žensk poročalo o spremembi v menstrualnem ciklu, 53 odstotkov o poslabšanju predmenstrualnega sindroma, 18 odstotkov o novi menaragiji in 30 odstotkov o novi dismenoreji v primerjavi s časom pred pandemijo, 9 odstotkov o izostanku menstruacije, 45 odstotkov o zmanjšanem libidu. Ženske so poročale o tem, da so se zredile v povprečju za dva kilograma. 50 odstotkov žensk je poročalo o slabši prehrani med pandemijo, 40 odstotkov žensk je delalo več kot prej, 16 odstotkov pa manj. Poročale so o pomembno poslabšanem psihičnem počutju, slabšem apetitu, ekscesivnem prenejanju, osamljenosti in zlorabi alkohola. Med dodatnimi stresorji so navajale stres zaradi dela (48 %), težave z dostopnostjo do zdravstvenega sistema (25 %), spremembo dohodka (19 %), težave zaradi šolanja od doma (19 %) in varstva otrok (10 %), spore doma in v partnerstvu (16 %), bolezni v družini ali žalovanje (15 %).

Vpliv na načrtovanje nosečnosti

Nejasni vplivi SARS-CoV-2 na razvijajoči se plod, omejene terapevtske možnosti in manjša dostopnost zdravstvenih in drugih storitev je pri mnogo parih vodila do težke odločitve, ali naj sploh zanosijo oz. nadaljujejo nosečnost. V italijanski študiji so ugotovili, da si kar 37 odstotkov parov, ki so si pred pandemijo želeli otroka, tega po izbruhu pandemije ni več želelo. Najpogostejši razlogi za to so bili ekonomski in skrbi glede učinka pandemije na nosečnost. Odložitev nosečnosti je bila še posebej stresna za ženske, ki so morale prekiniti zdravljenje neplodnosti, in za starejše ob približevanju koncu rodnega obdobja, kar je zmanjševalo njihovo možnost dostopa do oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Nosečnost

Obporodno obdobje (nosečnost in prvo leto po porodu) je čas velike ranljivosti za razvoj duševnih motenj. Skoraj vsaka sedma ženska doživlja anksioznost, depresijo ali stres. Tveganje za razvoj psihičnih motenj je še večje pri ženskah, ki doživljajo z medicinskega vidika visokotvegano nosečnost.

Številne nosečnice so med pandemijo covida-19 doživljale strah in manjši občutek nadzora zaradi pomanjkanja zanesljivih informacij o vplivu covida-19 na nosečnost. Po razglasitvi pandemije so imele nosečnice po dvakrat več depresivnih (37 %) in anksioznih motenj (46 %) in pogostejše samomorilne misli kot prej, kar 68 odstotkov pa jih je imelo klinično povišano, z nosečnostjo povezano anksioznost. Sčasoma so bili rezultati na lestvicah depresije v korelaciji s številom novih primerov covida-19 in smrtnih primerov, ki so bili objavljeni vsak dan. Niso našli povezave teh simptomov s predobstoječim psihološkim zdravjem, poklicem, zapleti med nosečnostjo in višino nosečnosti ob izbruhu pandemije. Socialna podpora je bila ključni zaščitni dejavnik, ki je močno zmanjševal tveganje za depresivne in anksiozne simptome med nosečnostjo.

Strah pred porodom se lahko poveča, če je ženska prikrajšana za podporo družine, če ne pozna zdravniške ekipe in če jo skrbi, da se bo otrok med nosečnostjo ali porodom okužil z virusom ali da bo po rojstvu otroka ločena od njega.

Nejasnost glede varnosti dojenja ob okužbi s SARS-CoV-2 in možnost, da bo novorojenček sprejet v enoto intenzivne nege in terapije za novorojenčke, sta povečevala anksioznost.

Najpogostejši neželeni izid nosečnosti zbolelih za covidom-19 je bil prezgodnji porod (19–47 %) primerov, v velikem deležu iatrogen. Drugi opaženi zapleti so bili prezgodnji razpok plodovih ovojev (19 %), fetalni distress (43 %) in pozna perinatalna izguba (mrtvorojenost ali smrt novorojenčka) (7 %). Poročali so tudi o spontanah splavih, ki so jih po viroloških preiskavah posteljice pripisali posledicam okužbe posteljice s SARS-CoV-2.

Po porodu

Poporodno obdobje prinaša skrbi glede ogroženosti novorojenčka, da bi se okužil ali da se virus prenaša z materinim mlekom, ali je, če mati zboli za covidom-19, varno shranjevati materino mleko in ga uporabiti pozneje, ali bo na trgu dovolj plenic in mlečne formule, kako bo mati zmogla med izolacijo brez pomoči sorodnikov in kako naj preživi otroka, če je brezposelna. Številne matere in njihovi partnerji so se poleg tega spopadali še s skrbjo za starejše otroke, ki so morali ostati doma in se šolati na daljavo, včasih pa tudi za ostarele starše. Socialna podpora, ki je pomemben preventivni dejavnik pri zniževanju poporodne depresije, je bila med pandemijo v veliki meri ukinjena.

Splav

Med pandemijo se je tudi v okoljih, v katerih se dostopnost do splava ni spremenila, število splavov v prvem trimesečju zmanjšalo, medtem ko je število splavov v drugem trimesečju ostalo nespremenjeno. Ni povsem jasno, iz kakšnih razlogov so ženske, ki bi sicer splavile, obdržale nosečnost – so bile to finančne ali karantenske omejitve, strah pred okužbo ali kakšni drugi osebni razlogi. Marsikje po svetu se je dostopnost do splava med epidemijo zmanjšala in so ženske splavljale na manj varen način. Ponekod so spodbujali splave s tabletko v domačem okolju ob pomoči telemedicine.

Splav je za žensko vedno stres, travmatsko doživet pa lahko vodi v potravmatsko stresno motnjo. Izguba želene nosečnosti lahko sproži žalovanje, depresivne in druge psihične motnje.

Neplodnost

Anketa med neplodnimi nenosečimi pacientkami med pandemijo covid-19 je pokazala, da je tretjina že pred epidemijo imela diagnosticirano anksiozno motnjo in 11 odstotkov žensk je jemalo anksiolitike, četrtnina je imela diagnosticirano depresivno motnjo in 11 odstotkov jih je jemalo antidepresive. V

vseh treh točkah raziskave (pred epidemijo, ob začetku epidemije in po enem letu) so neplodnost ocenile kot enega največjih stresorjev. Le 6 odstotkov pacientk je menilo, da se zdravljenje neplodnosti, vključno s postopki IVF, med pandemijo ne bi smelo izvajati.

Raziskava psihičnega stanja neplodnih žensk in moških, ki so morali zaradi pandemije prekiniti postopek IVF ali ga odložiti, je pokazala, da je bila prevalenca anksioznosti in/ali depresivnosti (ob izključitvi tistih s predobstoječo psihiatrično motnjo) večja pri ženskah, zlasti pri starejših od 35 let in s predhodnimi poskusi IVF. Več psihičnih simptomov so imele tiste, ki so dnevno porabile več časa za novice, povezane s covidom-19, in so imele partnerja s psihično motnjo, ter ženske z diagnozo slabe ovarijske rezerve, endometrioze in miomov na maternici.

Pacientke z anamnezo depresivne ali anksiozne motnje so bolj zaznavale stres, stres zaradi odloženega zdravljenja pa so ocenile kot »neznosen«. Po prvem valu pandemije je želja po zanositvi ostala nespremenjena in 84 odstotkov žensk je želelo čim prej nadaljevati zdravljenje neplodnosti.

Druga raziskava je pokazala, da je polovica neplodnih žensk razvila klinično pomembno raven anksioznosti in depresije, 20 odstotkov žensk je poročalo tudi o samomorilnih mislih zaradi negotovosti zdravljenja neplodnosti med pandemijo. Podporo prijateljev, družine in spletnih forumov je navajala več kot polovica, manj kot četrtnina pa je dobila podporo na klinikah za neplodnost in pri svetovalcih. Najpogosteje so kot strategijo za obvladovanje negotovosti glede zdravljenja neplodnosti uporabljale to, da so se zamotile s čim drugim, kar je pomembno vplivalo na znižanje depresivnih simptomov, medtem ko so samoobtoževanje, umik in izpadi besa depresijo še poglobljali. Samoobtoževanje, umik in zanikanje so anksioznost povečevali.

Prav tako je pomembno poudariti pomen okužbe s SARS-CoV-2 za moško reproduktivno zdravje z neposrednim škodljivim vplivom okužbe z virusom na spolne celice in funkcijo moških spolnih žlez ter tudi posrednim prek imunološkega in vnetnega odziva na okužbo, lahko pa tudi zaradi psihološkega stresa, ki se nanaša na paniko ob izbruhu covida-19. Okužba s SARS-CoV-2 zmanjšuje moško plodnost, zato se poleg drugih posledic pandemije možnost s covidom-19 povzročene neplodnosti ne sme zapostavljati.

Klinike za zdravljenje neplodnosti bi morale ponuditi neplodnim parom ustrezno psihološko svetovanje za izboljšanje duševnega zdravja.

Komunikacija klinik za zdravljenje neplodnosti in psihološka podpora v obliki svetovanja, ki se je z ustavitvijo zdravljenja močno zmanjšala, bi morala vključevati tudi učenje spopadanja s stresom, zlasti tega, čemu se izogniti. Psihološka podpora je med pandemijo še pomembnejša kot prej. Čeprav se je zdravljenje spet začelo, pa se posledice zaradi ustavitve zdravljenja in covid-19 nadaljujejo in še odmevajo.

Zaključek

Pri ženskah v obporodnem obdobju, po splavu, neplodnih in žrtvah domačega nasilja je med pandemijo še večje tveganje za razvoj težav v duševnem zdravju. Aktiven pristop do teh skupin žensk in zagotavljanje socialne podpore lahko vodita v preventivo, zgodnje prepoznavanje in hitro obravnavo psihičnih težav.

Dolgoročne posledice pandemije covid-19 za reproduktivno zdravje in posledične psihične stiske so še neznane in bodo predmet prihodnjih raziskav.

Literatura

Almeida M, Shrestha AD, Stojanac D, Miller LJ. The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(6):741-748. doi:10.1007/s00737-020-01092-2

Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755. Published 2021 Mar 22. doi:10.3389/fendo.2021.642755

Payne N, van den Akker O. Mental health and coping with fertility treatment cessation during the COVID-19 pandemic in the UK [published online ahead of print, 2022 Jul 14]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022;1-7. doi:10.1080/0167482X.2022.2097475

Mintziori G, Duntas LH, Veneti S, Goulis DG. Metabolic, Oxidative and Psychological Stress as Mediators of the Effect of COVID-19 on Male Infertility: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5277. Published 2022 Apr 26. doi:10.3390/ijerph19095277

Yan H, Ding Y, Guo W. Mental Health of Pregnant and Postpartum Women During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2020;11:617001. Published 2020 Nov 25. doi:10.3389/fpsyg.2020.617001

Sponzorji srečanja





Ryeqo®

POTREBUJE RAVNOVESJE.
ŽELI ŽIVLJENJE.

 GEDEON RICHTER



Zdravilo UTROGESTAN® 200 mg je indicirano za ženske:

- Kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo - priporočeni odmerek je **600 mg/dan v treh razdeljenih odmerkih** od dneva prenosa zarodka do vsaj 7. tedna nosečnosti in ne več kot do 12. tedna nosečnosti.
- Za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti je priporočeni odmerek **200 mg na dan** zvečer pred spanjem od približno 20. do 34. tedna nosečnosti.





Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila Utrogestan® 200 mg / progesteron

Ime zdravila: Utrogestan 200 mg mehke vaginalne kapsule **Sestava zdravila:** Ena kapsula vsebuje 200 mg mikroniziranega progesterona. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Utrogestan je indicirano za ženske: kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat (≤ 25 mm izmerjeno z ultrazvokom v drugem trimesečju) in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti. **Odmerjanje:** Kot dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo: priporočeni odmerek je 600 mg/dan, ki se ga uporabi v treh razdeljenih odmerkih, enega zjutraj, enega sredi dneva in tretjega zvečer pred spanjem. Zdravljenje se začne najkasneje tretji dan po dnevu prenosa jajčeca (OCR - Oocyte Retrieval). Če je bila potrjena nosečnost, se zdravljenje nadaljujevsaj do 7. tedna nosečnosti in ne več kot do 12. tedna nosečnosti. Za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti je priporočeni odmerek 200 mg na dan zvečer pred spanjem od približno 20. do 34. tedna nosečnosti. **Pediatrična populacija:** Zdravilo Utrogestan ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji. **Starejši bolniki:** Zdravilo Utrogestan ni primerno za uporabo pri starejših bolnicah. **Način uporabe:** vaginalno. Kapsulo zdravila Utrogestan je treba vstaviti globoko v nožnico. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, zlatenica, huda jetrna okvara, nedignosticirana krvavitev iz nožnice, karcinom mlečnih žlez ali genitalnega trakta, tromboflebitis, tromboembolične motnje, možganska krvavitev, porfirija, zadržani splav, prezgodnja ruptura membran, alergija na oreščke ali sojo. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pred začetkom zdravljenja in redno med njim je treba opraviti popoln zdravniški pregled. Zdravilo Utrogestan ni primerno za kontracepcijo. V redkih primerih lahko uporaba mikroniziranega progesterona v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroči gravidno holestazo ali hepatocelularno bolezen jeter. Ob diagnozi zadržanega splava je treba zdravljenje prekiniti. Vsako vaginalno krvavitev je treba vedno raziskati. **Opozorilo posebej za dodatek v lutealni fazi ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo:** Zdravilo Utrogestan se sme uporabljati samo v prvih treh mesecih nosečnosti in samo vaginalno. **Previdnostni ukrepi posebej za preprečevanje prezgodnjega poroda pri ženskah z enoplodno nosečnostjo, ki imajo kratek maternični vrat in/ali so imele spontani prezgodnji porod v preteklosti:** Pred začetkom zdravljenja: Z bolnico se je treba pogovoriti o tveganjih in koristih razpoložljivih zdravljenj. Zdravnik in bolnica morata sprejeti skupno odločitev, katero zdravljenje je najprimernejše. Izključiti je treba prezgodnjo rupturo membran (PPROM). Če med zdravljenjem pride do rupture membran, je treba nadaljnje zdravljenje z zdravilom Utrogestan prekiniti. Zdravilo vsebuje sojin lecitin in lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (urtikarijski in anafilaktični šok pri preobčutljivih bolnicah). Ker obstaja možnost povezave med alergijo na sojo in alergijo na arašide, se morajo bolniki z alergijo na arašide izogibati uporabi zdravila Utrogestan. **Interakcije:** Zdravilo Utrogestan lahko moti učinke bromokriptina in lahko zviša plazemsko koncentracijo ciklosporina. Zdravilo Utrogestan lahko vpliva na rezultate laboratorijskih preiskav delovanja jeter in/ali endokrinih organov. Rifamicinska zdravila (kot je rifampicin) in protibakterijske učinkovine pospešijo presnovo zdravila Utrogestan. Presnovo progesterona v mikrosomih jeter pri človeku je zavrl ketokonazol ($IC_{50} < 0,1 \mu M$). Ketokonazol je znan zaviralec citokroma P450 3A4. Ti podatki kažejo, da ketokonazol lahko poveča biološko uporabnost progesterona. Klinični pomen izsledkov in vitro ni znan. **Nosečnost:** Naravni progesteron se lahko daje peroralno, vaginalno ali intramuskularno za zdravljenje pomanjkanja v lutealni fazi menstruacijskega cikla do vsaj 7. tedna nosečnosti in najpozneje do 12. tedna nosečnosti. Naravni progesteron se lahko daje tudi vaginalno za preprečevanje prezgodnjega poroda od 20. tedna nosečnosti do 34. tedna nosečnosti. Med uporabo naravnega progesterona pri materi v zgodnji nosečnosti in malformacijami plodu niso našli povezav. **Dojenje:** Zdravilo Utrogestan ni indicirano med dojenjem. V materino mleko prehajajo zaznavne količine progesterona. **Plodnost:** Ker je to zdravilo indicirano kot podpora pri pomanjkanju v lutealni fazi pri slabo plodnih ali neplodnih ženskah, ni znanega škodljivega učinka na plodnost. **Povzetek neželenih učinkov:** Izkušnje iz obdobja trženja **pogostnost neznan:** vaginalna krvavitev, vaginalni izcedek, pruritus, pekoč občutek na mestu aplikacije **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Besins Healthcare Ireland Limited, 16 Pembroke Street Upper, Dublin 2, D02HE63, Irska. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Datum revizije besedila: 12/2021

Zgodovina spominskih sestankov akademikinje prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras

- I. Umetna prekinitve nosečnosti v Sloveniji, 2004
- II. Reprodukativno zdravje mladih 2005
- III. Spolno prenosljive okužbe 2006
- IV. Sodobne oblike zdravljenja neplodnosti, 2007
- V. Premagovanje moške neplodnosti, napredek in novi izzivi, 2009
- VI. Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju, 2010
- VII. Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih, 2011
- VIII. Kontracepcija danes, 2012
- IX. Kirurško zdravljenje neplodnosti, 2013
- X. Spolno nasilje, 2014
- XI. Kronična medenična bolečina pri ženskah, 2015
- XII. Vpliv debelosti na žensko zdravje v reprodukativnem obdobju, 2017
- XIII. Motnje ovulacije in zdravljenje, 2019
- XIV. Covid-19 in reprodukativno zdravje, 2022

PROGRAM SREČANJA

8:00 Registracija

9.00 – 9.10 Uvodni pozdrav: E. Vrtačnik Bokal

I. COVID-19 – virus in vpliv na plodnost

Moderatorja: E. Vrtačnik Bokal, M. Reljič

9.10 – 9.30 Imunski odziv na SARS CoV-2 in zaščita s cepljenjem (A. Ihan)

9.30 – 9.50 COVID-19: potek bolezni in zdravljenje (J. Tomažič)

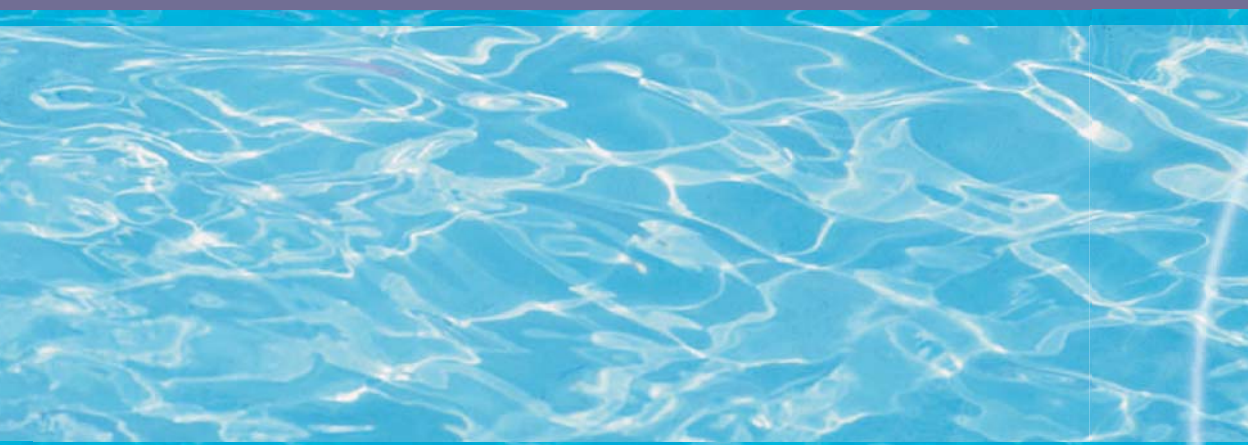
9.50 – 10.10 Ukrepi za preprečevanje širjenja okužbe s COVID-19 (Z. Simonović)

10.10 – 10.30 Vpliv COVID-19 na plodnost pri ženski (V. Gavrić Lovrec)

10.30 – 10.50 Vpliv COVID-19 na plodnost pri moškem (M. Reljič)

10.50 – 11.20 Razprava

11.20 – 11.40 Odmor



II. COVID-19 in postopki zunajtelesne oploditve

Moderatorja: B. Kovačič, H. Ban Frangež

11.40 – 12.00 Obravnava neplodnosti v času pandemije COVID-19 (N. Jančar)

12.00 – 12.20 Priporočila in stališče ESHRE o izvajanju postopkov zunajtelesne oploditve med pandemijo COVID-19 (V. Kovač)

12.20 – 12.40 Postopki zunajtelesne oploditve in hranjenje genetskega materiala v času pandemije (E. Vrtačnik Bokal)

12.40 – 13.00 Laboratorijski del postopkov zunajtelesne oploditve v času pandemije COVID-19 (M. Štimpfel)

13.00 – 13.30 Razprava

13.30 – 14.30 Odmor za kosilo

III. COVID-19 in reproduktivno obdobje

Moderatorja: T. Burnik Papler, V. Gavrić Lovrec

14.30 – 14.50 Hormonsko zdravljenje in COVID-19 (B. Pinter)

14.50 – 15.10 Prekinitev nosečnosti v času pandemije COVID-19 (H. Ban Frangež)

15.10 – 15.30 COVID-19 in nosečnost (M. Druškovič)

15.30 – 15.50 Vpliv pandemije COVID-19 na program hujšanja pri neplodnih ženskah s PCOS in debelostjo (T. Burnik Papler)

15.50 – 16.10 COVID-19 in duševno zdravje v reproduktivnem obdobju (V. Velikonja Globevnik)

16.10 – 16.30 Razprava in zaključek srečanja