

Pregnancy and COVID-19 – With a Guideline

ARTICLE INFO

Article Type

Review article

Authors

Narges Roumandeh¹, M.Sc

AbouTaleb Saremi^{1,2},  MD

Mohammad Reza Nateghi^{1,2},  MD

Ahad Zare^{1,2,3*},  PhD

¹ Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

² Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

³ Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

*Corresponding Author

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.
Postal code: 1396956111
Phone: +98 (021) 44670888
Fax: +98 (021) 44670432
ahadzaree@gmail.com

Article History

Received: July 26, 2021

Accepted: August 27, 2021

e Published: February 23, 2022

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) has spread rapidly worldwide and emerged as one of the most dangerous types of pneumonia that were first reported in Wuhan, China in December 2019 and according to the World Health Organization (WHO), on March 12, 2020, it was known as pandemic disease. The clinical experience of complex pregnancies infected with other coronaviruses, such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS), has made pregnant women potentially vulnerable to severe SARS-CoV-2 infection. Physiological changes during pregnancy have a significant effect on the immune system, respiratory system and cardiovascular function and coagulation. These changes may have positive or negative effects on the progression of COVID-19. The effect of SARS-CoV-2 on pregnancy is not yet known, and coordinated and comprehensive studies around the world are needed to determine the effects on implantation, fetal development, delivery, and neonatal health. In addition to the direct effects of the disease, a number of indirect consequences of the pandemic, such as reduced access to reproductive health services, increased mental health pressures, and increased social exclusion may affect maternal health. As the current situation has caused many pregnant patients to express concern about the impact of COVID-19 on their health and that of their infants, the Reproduction and Infertility Research Center of Sarem Women's Hospital, while describing the impact of COVID on pregnancy in this review article, at the end of the article, based on the recommendations of the World Health Organization, it has prepared a guideline that answers frequently asked questions about pregnancy and COVID-19.

Keywords: Pregnancy; Corona Virus; COVID-19; SARS-CoV-2; Vertical Transmission; Guideline; Narrative Systematic Review.

بارداری و COVID-19 - با ارایه گایدلاین

نرگس رومنده^{۱,۲}، ابوطالب صارمی^{۱,۲}، محمدرضا ناطقی^{۱,۲}، احد زارع^{۳*} ID

^۱ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
^۲ پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
^۳ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

باعث شده است بسیاری از بیماران بارداری، در مورد تأثیر COVID-19 بر سلامتی خود و نوزادانشان، ابراز نگرانی کنند، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری بیمارستان فوق تخصصی صارم، ضمن بررسی تأثیر COVID بر بارداری در این مقاله مروری، در انتهای مقاله، بر اساس توصیه های سازمان بهداشت جهانی، گایدلاینی را تهیه نموده که به سوالات متداول در مورد بارداری و COVID-19 پاسخ می دهد.

کلید واژه ها: بارداری، کرونا ویروس، کووید-۱۹، انتقال عمودی، گایدلاین، مطالعه مروری.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۵

*نویسنده مسئول: احد زارع

مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹، COVID-19، بیماری ناشی از ویروس کرونا، به عنوان یکی از چهار مورد پنومونی های^۱ با علت ناشناخته در ووهان^۲ چین به سازمان بهداشت جهانی^۳ گزارش شد و به عنوان یک بیماری همه گیر جهانی^۴ شناخته شد^{۱,۲}. بسیاری از کشورهای جهان با محدود کردن ترددها و اعمال مراقبت های بهداشتی برای پیشگیری از انتقال این بیماری در افراد جامعه اقدامات فوری انجام دادند. از آنجایی که زنان بارداری معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عوارض و بیماری های ناشی از عفونت با سایر کروناویروس ها، از جمله سندرم تنفسی حاد شدید^۵ و سندرم تنفسی خاورمیانه^۶ هستند، آنها به عنوان یک گروه آسیب پذیر شناسایی شدند و به آنها توصیه شد تا اقدامات احتیاطی بیشتری را انجام دهند^{۴,۷}. برای کاهش خطرات انتقال برای زنان بارداری، فدراسیون بین المللی زنان و زایمان، تعلیق بسیاری از مراقبت های معمول دوران بارداری و جایگزینی با مشاوره های ویدئویی یا تلفنی را در دستور کار قرار داد^۸.

در این مقاله علمی، به اثرات عفونت SARS-CoV-2 پرداخته شده است و فیزیولوژی بارداری و پیامدهای COVID-19 و همچنین تأثیر آن بر نتایج بارداری بررسی شده است. همچنین از آنجایی که بسیاری از بیماران بارداری، در مورد تأثیر COVID-19 بر سلامتی خود و نوزادانشان، ابراز نگرانی می کنند، در این مقاله بر اساس توصیه های سازمان بهداشت جهانی و مقالات علمی منتشر شده، گایدلاینی ارائه گردیده است که به سوالات متداول در مورد بارداری و COVID-19 پاسخ می دهد.

چکیده

بیماری COVID-19 ناشی از ویروس کرونا، به سرعت در سراسر جهان گسترش یافته و طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در دسامبر ۲۰۱۹، به عنوان یکی از پنومونی های پر خطر در ووهان چین پدیدار و گزارش شد و در ۱۲ مارس ۲۰۲۰ به عنوان یک بیماری همه گیر شناخته شده است. تجربه بالینی حاملگی های پیچیده با عفونت توسط سایر کروناویروس ها، مانند سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) منجر به این شده است که زنان بارداری به طور بالقوه در برابر عفونت شدید SARS-CoV-2 آسیب پذیر باشند. تغییرات فیزیولوژیک در دوران بارداری تأثیر قابل توجهی بر سیستم ایمنی، سیستم تنفسی و عملکرد قلبی عروقی و انعقاد دارد. این تغییرات ممکن است اثرات مثبت یا منفی بر پیشرفت بیماری COVID-19 داشته باشند. تأثیر SARS-CoV-2 در بارداری هنوز مشخص نیست، و برای تعیین تأثیرات بر روی لانه گزینی، رشد و نمو جنین، زایمان و سلامت نوزاد مطالعات هماهنگ و جامعی در سراسر جهان مورد نیاز است. علاوه بر اثرات مستقیم این بیماری، تعداد زیادی از پیامدهای غیرمستقیم این بیماری همه گیر، مانند کاهش دسترسی به خدمات بهداشت باروری، افزایش فشار سلامت روان، و افزایش محرومیت اجتماعی ممکن است بر سلامت مادر تأثیر بگذارد. از آنجا که شرایط فعلی

Pandemic^۴
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)^۵
Middle East Respiratory Syndrome (MERS)^۶

Pneumonia^۱
Wuhan (Hubei Province, China)^۲
World Health Organization (WHO)^۳

مجله تحقیقات پزشکی صارم

بارداری و بیماری COVID-19

بروز عفونت در طول بارداری ممکن است موجب آسیب‌های جدی برای مادر و جنین شود. سندرم حاد تنفسی حاصل از ویروس SARS-CoV ابتدا در سال ۲۰۰۳ در Guangdong چین گزارش شده است، پس از آن در ۳۰ کشور جهان گسترش پیدا کرده و ۸۰۰۰ مبتلا و ۷۷۰ کشته برجا گذاشت. در آن زمان بیشترین تعداد زنان باردار مبتلا به این سندرم ۱۲ نفر اعلام گردید. در بحبوحه شیوع سریع کرونا ویروس در سال ۲۰۱۹، که تأثیر بسزایی نیز در بهداشت عمومی گذاشت، زیرساخت‌های ارایه خدمات درمانی به خانم‌های باردار نیازمند برنامه‌ریزی و آمادگی‌های لازم بود. همچنین در مورد شیوع بیماری‌های پیشین، پزشکان بعضی اوقات به دلیل نگرانی در مورد ایمنی و حفظ جنین، تمایلی به معالجه یا واکسینه کردن زنان باردار نشان نمی‌دادند. اما باید توجه داشت که در موارد عفونت‌های جدی که تهدید کننده جان خانم‌های باردار هستند این موضوع بسیار اهمیت داشته و باید مداخلات درمانی لازم صورت گیرد، اما این روند مستلزم بررسی دقیق فواید مداخلات برای مادر و جنین همراه با خطرات احتمالی آن است. بارداری، وضعیت ایمنی منحصر به فردی است و سیستم ایمنی مادر در دوران بارداری با چالش‌های اساسی روبرو می‌باشد. برقراری و حفظ تحمل ایمونولوژیک به جنین آلونژیک^۷ ضمن حفظ توانایی محافظت در برابر عفونت‌های میکروبی و رسیدن به بارداری موفق، نیازمند تنظیم دقیق سیستم ایمنی موضعی و سیستمیک است. سیستم ایمنی مادر فعالانه با رشد و نمو جنین در طی دوران بارداری سازگار می‌شود. این سازگاری از یک سو شامل فرآیندهای التهابی در سه ماهه اول بارداری (مفید برای القا جفت و جنین) و متعاقب آن، شرایط ضد التهابی در سه ماهه دوم و سوم بارداری (مفید برای رشد جنین) است، که در نهایت در زمان زایمان با فعال شدن مجدد فرآیندهای ایمونولوژیک، نوزاد به عنوان یک عامل آلونژیک توسط سیستم ایمنی مادر شناسایی شده و فرآیند زایمان شکل می‌گیرد. با ظهور و گسترش بیماری COVID-19، بررسی‌های متعددی در زمینه بارداری و ویروس کرونا انجام گردیده است. COVID-19 بعد از کشور چین چالشی بی‌سابقه برای سیستم‌های بهداشتی درمانی در ایتالیا به وجود آورد و این کشور پس از چین اولین کشوری بود که این پاندمی را تجربه کرد. در ایتالیا دولت فدرال وضعیت اضطراری اعلام کرده و بسیاری از ایالت‌ها و شهرها اقداماتی مانند لغو رویدادهای ورزشی، تعطیلی مدارس، کافه‌ها و رستوران‌ها را اجرا کردند. اقدامی که ایتالیا در طب باروری انجام داد نخستین قدم در این زمینه بود. تا آن زمان هیچگونه مرگ و میر مربوط به خانم‌های باردار در نتیجه آلودگی با ویروس کرونا گزارش نشده بود. در مطالعه مروری سیستماتیک مربوط به ۲۳ مطالعه، از ۱۶۲ نوزاد متولد شده از مادران مبتلا به COVID-19، ۱۲۲ نوزاد مورد بررسی قرار گرفته که در ۱۰٪ موارد نتایج آزمایشات RT-PCR مثبت اعلام گردیده است^۸. علیرغم

شیوع بالای بیماری COVID-19، در حال حاضر اطلاعات محدودی در زمینه خانم‌های باردار مبتلا به این بیماری در دسترس می‌باشد. این در حالی است که گزارشات پیشین مربوط به SARS، MERS و دیگر عفونت‌های تنفسی موید آن است که خانم‌های باردار می‌توانند دوره بالینی سختی پیش رو داشته باشند.^۹

سازگاری‌های فیزیولوژیکی COVID-19 و بارداری و پیامدهای آن

COVID-19 یک ویروس RNA تک رشته‌ای کپسول‌دار است و پاسخ ایمنی بر علیه آن، مانند سایر ویروس‌ها، متکی به سیستم ایمنی فعال می‌باشد. عفونت COVID-19 می‌تواند منجر به بیماری خفیف شود، که در آن ویروس به طور موثر توسط سیستم ایمنی پاک می‌شود و یا بیماری شدید با مرگ و میر بالا ایجاد کند. موقعیت زنان باردار در این طیف نامشخص است. سیستم ایمنی در دوران بارداری با جنین نیمه آلونژیک سازگاری ایجاد می‌کند که این موضوع می‌تواند منجر به تغییر پاسخ ایمنی نسبت به عفونت‌ها در دوران بارداری شود^{۱۰}. ویروس SARS-CoV-2 از طریق قطرات تنفسی، تماس مستقیم و تماس نزدیک فرد به فرد و احتمالاً توسط آئروسول‌های تولید شده منتقل می‌شود و از طریق بینی وارد بدن شده و سلول‌های ریوی را از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲^۸ که گیرنده SARS-CoV است، آلوده می‌کند. عفونت با SARS-CoV-2 با تکثیر ویروسی و رهاسازی ویروس همراه است و باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و التهاب شدید در ریه می‌گردد^{۱۱}. این پاسخ التهابی شامل تولید IL-6، C-X-C، کموکین-۱۰^{۱۲} و اینترفرون‌های نوع ۱^{۱۳} است که به عنوان جذب کننده شیمیایی برای مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های T به محل عفونت عمل می‌کنند و ممکن است به التهاب بیش از حد منجر شود و به ریه آسیب برساند^{۱۱}. همچنین می‌تواند باعث عفونت ثانویه با میکروب‌های دیگر شود و یا منجر به "طوفان سایتوکاین"^{۱۲} شده و با عوارض و مرگ و میر بالا همراه گردد^{۱۱}. در بیماران با علائم خفیف، این احتمال وجود دارد که سیستم ایمنی بدن به عفونت ویروسی واکنش مناسب نشان دهد و التهاب ناشی از ورود ویروس بتواند سلول‌های آلوده را قبل از انتشار بیشتر و تکثیر ویروس پاک کند و ویروس توسط آنتی‌بادی‌های خنثی کننده مسدود شود و ویروس‌های خنثی شده و سلول‌های آپوپتوز شده^{۱۳} با روند

Type-I Interferons (IFN)^{۱۱}
Cytokine Storm^{۱۲}
Apoptotic Cells^{۱۳}

Allogenic^۷
Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)^۸
Interleukin 6 (IL-6)^۹
Chemokine-10 (CXCL10)^{۱۰}

مجله تحقیقات پزشکی صرام

می‌تواند منجر به کاهش ظرفیت باقیمانده عملکردی، حجم انتهای بازدم و حجم باقی مانده نسبت به اوایل بارداری شود. کاهش ظرفیت کلی ریه و ناتوانی در پاکسازی ترشحات می‌تواند زنان باردار را مستعد ابتلا به عفونت‌های شدید تنفسی کند [۱۷].

پاسخ انعقادی

در جمعیت عمومی، COVID-19 با نرخ بالایی از عوارض ترومبوآمبولیک همراه است. این به دلیل فعال شدن مسیرهای انعقادی و پیشرفت بالقوه به انعقاد عروقی منتشر^۷ همراه با ترومبوسیتوپنی^۸ است [۱۶]. حاملگی با افزایش تولید ترومبین و انعقادپذیری بیشتر از حد و با افزایش التهاب داخل عروقی همراه است [۲۴]. در طول بارداری، سطوح بالاتری از فاکتورهای انعقادی و فیبرینولیتیک در گردش، مانند پلاسمین، وجود دارد و این عوامل ممکن است در پاتوژنز عفونت SARS-CoV-2 دخیل باشند [۱۶]. زنان باردار در معرض افزایش خطر حوادث ترومبوآمبولی همراه با مرگ و میر هستند [۲۱، ۲۸]. بنابراین، زنان باردار مبتلا به COVID-19 ممکن است دارای عوامل خطر افزایشی یا هم افزایی برای ترومبوز باشند. دستورالعمل‌های کنونی توصیه می‌کنند که همه زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شده باید تا ۱۰ روز پس از زایمان ترومبوپروفیلاکسی^۹ داشته باشند [۱۸].

نقش و عملکرد سلول‌های اندوتلیال در انتقال ویروس کرونا

مرگ و میر در COVID-19 عمدتاً به دلیل سندرم زجر تنفسی حاد است. شواهد نشان می‌دهد که اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال روی نقش مهمی در شروع و پیشرفت ARDS^{۱۰} دارد. در فرد سالم، سلول‌های اندوتلیال توسط سلول‌های جداری احاطه شده‌اند، که با محدود کردن ورود سلول‌های ایمنی، التهاب را محدود می‌کنند و با بیان عوامل ضد انعقاد از انعقاد در آن ناحیه جلوگیری می‌کنند. در ARDS، این سد اندوتلیال آسیب دیده و منجر به ادم بافتی، التهاب بیش از حد و انعقاد بیش از حد می‌گردد. عوامل خطر COVID-19 (افزایش سن، چاقی، دیابت شیرین و بیماری قلبی عروقی) همگی با اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال مرتبط هستند [۱۹]. سازگاری عروقی مادر با بارداری برای نتایج بهینه بارداری بسیار مهم است. در زمان لانه‌گزینی، شریان‌های مارپیچی رحمی برای تشکیل سینوس‌هایی که به پرزهای جفتی تبدیل می‌شوند، بازسازی می‌شوند. فیزیولوژی عروقی سیستمیک نیز با بارداری سازگاری قابل توجهی دارد [۲۰]. حجم خون مادر افزایش می‌یابد، ضربان قلب و حجم برون‌ده قلبی را ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهند و مقاومت عروقی کاهش می‌یابد. تأثیر این افزایش اتساع عروق بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال ریوی (چسبندگی سلول‌های ایمنی و فعال شدن انعقاد) هنوز مشخص نشده است.

فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها پاک گردند [۱۱]. تعدیل‌های سیستم ایمنی مادر در بارداری ممکن است بر پاسخ به عفونت‌ها و به ویژه ویروس‌ها تأثیر بگذارد. تصور می‌شود که تغییر واکنش التهابی به ویروس‌ها در دوران بارداری به صورت زیر باشد:

۱. تغییر در جمعیت سلول‌های T-Helper به سمت فنوتیپ Th2 نسبت به Th1 در طول بارداری (پاسخی که باعث افزایش پاسخ‌های هومورال نسبت به پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شود). برای پاسخ ایمنی به عفونت‌های ویروسی، کاهش واکنش Th1 می‌تواند منجر به تغییر پاکسازی سلول‌های آلوده شود. با این حال، پاسخ آشکار Th1 و Th2 به SARS-CoV-2 در پاتوژنز COVID-19 شدید، دخیل است [۱۲].

۲. کاهش سلول‌های کشنده طبیعی (NK)^{۱۴} در دوران بارداری. سلول‌های NK نقش مهمی در پاکسازی ویروس توسط سیستم ایمنی ذاتی دارند و کاهش این جمعیت سلولی ممکن است توانایی پاکسازی ویروس‌ها را تغییر دهد [۱۳]. با این حال، مشخص نیست که آیا این کاهش سلول‌های NK پیامدهای بالینی برای COVID-19 دارد یا خیر [۱۴].

۳. کاهش در سلول‌های دندریتیک^{۱۵} در گردش. این سلول‌ها برای تولید اینترفرون نوع ۱ در برابر ویروس‌ها، کلیدی هستند. علاوه بر این، نشان داده شده است که سلول‌های دندریتیک در گردش در زنان باردار، یک پاسخ التهابی ضعیف به ویروس H1N1/09 دارند (۱۲). تصور می‌شود که این یکی از دلایلی است که زنان باردار به شدت تحت تأثیر همه‌گیری H1N1 در سال ۲۰۰۹ قرار گرفتند [۱۴].

۴. افزایش سطح پروژسترون در گردش. پروژسترون یک هورمون استروئیدی است که دارای خواص تعدیل‌کننده ایمنی است. پروژسترون همچنین این توانایی را دارد که ترمیم ریه را در جریان آسیب‌های ناشی از ویروس آنفلانزا بهبود دهد، و سطوح بالای آن در دوران بارداری به طور بالقوه برای بهبودی پس از عفونت‌های ریوی ویروسی مفید می‌باشد [۱۵، ۱۶].

پاسخ تنفسی

علاوه بر تغییرات سیستمیک ایمونولوژیک بارداری که پتانسیل تأثیرگذاری بر عملکرد ریه دارد، تغییرات آناتومیک در طی حاملگی و تغییرات فیزیولوژیک در شکل قفسه سینه به دلیل بالا آمدن دیافراگم توسط رحم می‌تواند باعث تغییراتی در عملکرد تنفسی شود. کاهش حجم قفسه سینه

^{۱۸} Thrombocytopenia
^{۱۹} Thromboprophylaxis
^{۲۰} Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

^{۱۴} Natural Killer Cells (NK)
^{۱۵} Dendritic Cells (DCs)
^{۱۶} Thromboembolic Disorders
^{۱۷} Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

مبتلا به COVID-19 ایمنونوگلوبولین IgM و IgG ضد SARS-CoV-2 مشاهده شده است. اگرچه IgG می‌تواند به طور غیر فعال از مادر به جنین در رحم منتقل شود، اما IgM وزن مولکولی بیشتری دارد و نمی‌تواند از جفت عبور کند. بنابراین، IgM ضد SARS-CoV-2 در نوزاد، نشان‌دهنده انتقال عمودی ویروس است. اگرچه در گزارش‌هایی که تاکنون منتشر شده است همه نوزادان بدون علامت بوده و آزمایش RNA ویروسی SARS-CoV-2 در بدو تولد منفی بوده است [۲۵، ۲۴].

SARS-CoV-2 و جفت

مجموعه‌ای از گزارش‌های موردی وجود دارد که جفت زنان مبتلا به کووید-۱۹ را بررسی کرده است. در یک مطالعه یافته‌های بافت‌شناسی جفت در زنان مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 نشان داده است که از ۲۰ زن باردار که در آزمایش‌های معمول در زمان تولد (۳۲ تا ۴۰ هفته حاملگی) برای SARS-CoV-2 مثبت بودند، جفت مربوط به ۱۰ تن از آنان نشانه‌هایی از سوء پرفیوژن عروقی جنینی یا ترومبوز عروقی را نشان دادند [۲۶]. با این حال، هیچ گروه کنترلی برای مقایسه وجود نداشت، که موضوع تفسیر یافته‌ها را دشوار می‌کند چرا که نتایج ممکن است با علل دیگر مرتبط باشند.

COVID-19 و تأثیر آن بر بارداری

تعدادی از ویروس‌ها که در دوران بارداری تأثیراتی بر روی مادر و جنین ایجاد می‌کنند، مطالعه آنها ممکن است اطلاعاتی در مورد تأثیر بالقوه و مکانیسم COVID-19 در بارداری ارائه دهند. یک مقاله مروری سیستماتیک نشان می‌دهد آنفلوآنزای H1N1 باعث ایجاد بیماری شدیدتر در زنان باردار در مقایسه با گروه کنترل غیرباردار هم سن می‌شود. سایر کروناویروس‌ها مثل SARS و MERS نیز پیامدهای نامطلوب قابل توجهی بر مادر داشته و با نرخ مرگ و میر مادران و تولد زودرس، محدودیت رشد جنین و مرگ پری‌ناتال مرتبط بودند. با این حال، حجم نمونه اکثر مطالعات کوچک بوده و نمی‌توان بر اساس نتایج آنها تفسیر جامعی در این زمینه داشت. همچنین بیماری‌های ویروسی در دوران بارداری خطر طیف وسیعی از پیامدهای نامطلوب را برای کودک افزایش می‌دهد. عفونت H1N1 در دوران بارداری می‌تواند افزایش زایمان زودرس و مرگ و میر پری‌ناتال را به دنبال داشته باشد و یا با ناهنجاری‌های مادرزادی مانند شکاف کام و لوله عصبی و نقص مادرزادی قلب همراه باشد. ویروس‌ها می‌توانند اثرات مخرب طولانی مدتی بر روی جنین داشته باشند. سطوح بالای التهاب مادر در پاسخ به عفونت ویروسی می‌تواند بر جنبه‌های مختلف رشد مغز جنین تأثیر بگذارد و منجر به عواقب عصبی گسترده‌ای شود [۲۷، ۲۲].

حاملگی‌های تحت تأثیر پره‌اکلامپسی^{۱۱} با فشار خون بالا و پروتئینوری^{۲۲} مشخص می‌شوند. پره‌اکلامپسی با عوارض قابل توجه مادر (سکته مغزی، ایست قلبی، نارسایی کلیه، نارسایی کبد) و جنین (محدودیت رشد داخل رحمی^{۲۳}، زایمان زودرس، مرده‌زایی) همراه است [۲۱]. زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی کاهش ناکافی مقاومت عروقی در اواسط تا اواخر بارداری و اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال همراه دارند. با توجه به اهمیت بالقوه عملکرد سلول‌های اندوتلیال در توسعه و پیشرفت COVID-19، این زنان ممکن است در صورت آلوده شدن، در معرض خطر بیشتری باشند [۲۳]. یک بررسی سیستماتیک اولیه نشان داد که میزان پره‌اکلامپسی در زنان باردار بستری با COVID-19 در بیمارستان بیشتر است [۲۲].

نقش جفت در انتقال ویروس کرونا و مکانیسم‌های انتقال عمودی (گسترش عفونت از مادر به جنین)

نقش جفت در عفونت SARS-CoV-2 در حال حاضر به خوبی شناخته نشده است. اگرچه به نظر می‌رسد انتقال عمودی می‌تواند رخ دهد، اما مکانیسم‌های اصلی این نوع انتقال نامشخص است. در بررسی فیزیولوژی جفت و تعامل آن با ویروس، مشخص شده است که جفت معمولاً یک مانع مؤثر است که از گسترش عفونت از مادر به جنین (انتقال عمودی) جلوگیری می‌کند. به خوبی تشخیص داده شده است که پاتوژن‌های خاصی می‌توانند بر این مانع غلبه کنند که گاهی اوقات نیز اثرات مخربی بر بارداری دارند. سیستم‌گالوویروس^{۲۴} و ویروس هرپس سیمپلکس^{۲۵} ویروس واریسلا زوستر^{۲۶} و ویروس زیکا^{۲۷} همگی می‌توانند بسته به میزان انتقال و زمان و مرحله بارداری باعث سندرم‌های مادرزادی شوند. شایان ذکر است، بسیاری از این عفونت‌ها ممکن است فقط اثرات جزئی بر روی مادر داشته باشند، و ارتباط شناخته شده کمی بین علایم مادر و شدت اثرات جنین وجود دارد. تجربه عفونت‌های ویروسی در بارداری منجر به مشاهدات زیر می‌گردد که باید بطور دقیقی به آن نگاه کرد. اول، وجود ویروس در سطح جفت لزوماً نشان‌دهنده عفونت جفت نیست و انتقال عمودی ویروس‌ها به شکستن سد جفتی بستگی دارد. دوم، عفونت ویروسی سلول‌های جفت لزوماً به معنای انتقال به جنین نیست. سوم، حتی زمانی که عفونت جنین رخ می‌دهد، پاسخ‌ها ناهمگن هستند. بنابراین، عفونت جنین همیشه به معنای آسیب جنین نیست [۲۳]. به نظر می‌رسد بیماری‌های تنفسی قابل توجه نوزادان، حتی در حضور SARS-CoV-2، نادر است. از گزارش‌های مربوط به آزمایش SARS-CoV-2 مبتنی بر PCR مشخص نیست که آیا عفونت در رحم یا در حین زایمان رخ می‌دهد و یا اینکه انتقال از مادر آلوده یا کارکنان بدون علامت بیمارستان در دوره نوزادی اتفاق می‌افتد. با این حال، در دسترس بودن تست‌های آنتی‌بادی، شواهد جدیدی را ارائه کرده است که انتقال عمودی می‌تواند رخ دهد. در برخی از نوزادان متولد شده از مادران

Herpes Simplex Virus (HSV)^{۲۵}
Varicella Zoster Virus (VZV)^{۲۶}
Zika Virus (ZIKV)^{۲۷}

Preeclampsia^{۲۱}
Proteinuria^{۲۲}
Intrauterine Growth Restriction (IUGR)^{۲۳}
Cytomegalovirus (CMV)^{۲۴}

- اگر COVID-19 دارید و باردار هستید، درمان شما با هدف تسکین علائم انجام می‌شود و ممکن است شامل دریافت مایعات و استراحت کافی و همچنین استفاده از دارو برای کاهش تب، تسکین درد یا کاهش سرفه باشد. اگر خیلی بیمار هستید، ممکن است لازم باشد در بیمارستان تحت معالجه قرار بگیرید.

تأثیر COVID-19 در مراقبت‌های دوران بارداری

ویزیت قبل از تولد برای اطمینان از سلامت مادر و جنین امر مهمی است. با این حال، تلاش‌های جامعه برای کنترل شیوع ویروس COVID-19 ممکن است دسترسی شما به خدمات مربوط به مراقبت‌های معمول قبل از تولد را تحت تأثیر قرار دهد.

- از ارایه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود سوال کنید که آیا بطور مجازی قادر به ارایه خدمات به شما هستند یا خیر؟ در مورد کار با ابزارهای پزشکی مفید مانند دستگاه اندازه‌گیری فشار خون و نحوه عملکرد آن می‌توانید از ارایه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود سوال کنید و کار با این دستگاه‌ها را یاد گرفته و در صورت دسترسی، از آنها در منزل استفاده نمایید. در ویزیت‌های مجازی، لیستی از سوالات مورد نظرتان را از قبل تهیه کرده و در طول بازدید، به پزشکتان ارایه داده و توصیه‌های ایشان را یادداشت کنید. همچنین، در مورد کلاس‌های آنلاین بارداری و زایمان از ارایه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود سوال کنید.

- اگر در دوران بارداری شرایط خطرناک خاصی دارید، ویزیت مجازی گزینه کمک کننده نمی‌باشد. بنابر این از ارایه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود در مورد چگونگی حضور خود، جهت ویزیت بپرسید.

زنان باردار چگونه می‌توانند در برابر COVID-19 خود محافظت کنند؟

شناخت راه‌های انتشار ویروس کرونا

ویروس کرونا در قطرات تنفسی، با عطسه و سرفه منتقل می‌شوند. اگر افراد بیمار یا ناقل در نزدیک شما باشند، ممکن است ویروس همراه با ذرات معلق شده از دهان بیمار، وارد دهان شما شود و یا ممکن است استنشاق شود.

هنگامی که فرد آلوده یا ناقل صحبت می‌کند، آواز می‌خواند و یا نفس می‌کشد، ممکن است ذرات ویروسی به شکل آئروسول در هوا شناور شده و حرکت کنند. بنابراین افرادی که در اطراف وی قرار دارند ممکن است بواسطه آئروسول‌ها آلوده شوند. تحقیقات نشان می‌دهد که ویروس می‌تواند روی سطوح، زندگی کند. بنابراین لمس سطوح آلوده و دست زدن و لمس صورت و اطراف چشم‌ها با دست آلوده، می‌تواند موجب ورود ویروس به بدن شود. ویروس ممکن است در بزاق، منی و مدفوع ریخته شود. اینکه آیا در مایعات واژن ریخته شده است مشخص نیست.

شواهد کمی در مورد تأثیر احتمالی COVID در اوایل بارداری (تا ۱۲ هفته بارداری) وجود دارد. در آنفولانزای فصلی احتمال سقط جنین بالاتر می‌رود، اما برای تعیین اینکه آیا این قضیه در مورد کووید-۱۹ نیز وجود دارد، مطالعات بیشتری لازم است. تا به امروز، اکثر مطالعات اطمینان‌بخش بوده‌اند و به نظر می‌رسد خطر ابتلا به COVID-19 شدید در دوران بارداری بیشتر از جمعیت عمومی نیست.

نتیجه‌گیری:

بر پایه شواهد فعلی، نتیجه‌گیری مطلق در مورد اینکه آیا زنان باردار در معرض افزایش خطر عواقب شدید COVID-19 هستند یا خیر، کاری دشوار است. اکثر زنان بیماری خفیف یا بدون علامت را بدون عواقب پایدار تجربه خواهند کرد. با این حال، برخی از مراکز، شاهد افزایش میزان پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه و نیاز به دستگاه تهویه مکانیکی در زنان باردار بوده‌اند. فقدان داده‌های سطحی جمعیت، شناسایی عوامل خطر و مقایسه قطعی گروه‌های باردار و غیرباردار را غیرممکن می‌کند. همانطور که اشاره شد انتقال عمودی محتمل است، اما در اکثر نوزادان، کمترین تأثیر را دارد.

راهنما و گایدلاین بارداری و COVID:

آیا زنان باردار بیشتر در معرض خطر COVID-19 هستند؟

به نظر می‌رسد احتمال خطر ابتلا به COVID-19 در زنان باردار و زنان مسن‌تر و دارای اضافه وزن و بیماری‌های قبلی از قبیل فشارخون و دیابت که اخیراً باردار شده‌اند، بیشتر باشد. هنگامی که زنان باردار به یک بیماری شدید مبتلا می‌شوند، آنها بیشتر از زنان غیرباردار، به مراقبت‌های ویژه نیاز دارند. به دلیل تغییراتی که در حین بارداری در سیستم ایمنی بدن رخ می‌دهد، احتمال ابتلای زنان باردار به برخی از عفونت‌های تنفسی از جمله COVID-19 افزایش می‌یابد. بنابراین مهم است که آنها اقدامات احتیاطی را برای محافظت از خود در برابر COVID-19 انجام دهند و علائم احتمالی (از جمله تب، سرفه یا دشواری در تنفس) را به ارایه‌دهنده خدمات بهداشتی خود گزارش دهند. خطر کلی COVID-19 در زنان باردار کم است. با این حال، بارداری خطر ابتلا به بیماری شدید COVID-19 را افزایش می‌دهد. هنوز مشخص نیست که COVID-19 چقدر در دوران بارداری باعث ایجاد مشکل می‌شود یا بر سلامت کودک پس از تولد تأثیر می‌گذارد. برخی تحقیقات نشان می‌دهد که زنان باردار مبتلا به COVID-19 به احتمال زیاد زایمان زودرس دارند و نوزادان آنها نیز در یک بخش نوزادان بستری می‌شوند.

- اگر باردار هستید و علائم COVID-19 دارید یا در معرض فردی با COVID-19 قرار گرفته‌اید، بلافاصله با ارایه‌دهنده خدمات بهداشتی خود تماس بگیرید. در صورت موجود بودن تجهیزات آزمایش، توصیه می‌شود از نظر ویروس کرونا، آزمایش شوید.

دهید ایشان برای اقدامات بعدی به شما برنامه‌ای را ارایه دهد. ممکن است متخصص زنان و زایمان بتواند به شما کمک کند علایم خود را از طریق تلفن و ارتباط مجازی برطرف کنید.

آیا زنان باردار باید از نظر COVID-19 آزمایش شوند؟

پروتکل‌های آزمایش و واجد شرایط بودن در دوران بارداری بسته به محل زندگی شما متفاوت است. با این حال، توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی این است که زنان باردار با علایم COVID-19 باید در اولویت آزمایش قرار بگیرند. اگر آنها COVID-19 داشته باشند، ممکن است به مراقبت تخصصی نیاز داشته باشند. اگر COVID-19 مشکوک یا تأیید شده باشد، کارکنان بهداشت باید تمام اقدامات احتیاطی مناسب را انجام دهند تا خطرات عفونت را برای خود و دیگران کاهش دهند، از جمله بهداشت دست و استفاده مناسب از لباس‌های محافظ مانند دستکش، روپوش و ماسک پزشکی.

آیا بارداری خطر ابتلا به COVID-19 را افزایش می‌دهد؟

از زمان شیوع ویروس کرونا دانشمندان در حال بررسی تأثیر احتمالی این ویروس در زنان باردار می‌باشند. از یک سال گذشته تا کنون هیچ مدرکی نشان نمی‌دهد که باردار بودن خطر ابتلا به COVID-19 در زنان را افزایش دهد.

آیا بیمار شدن با COVID-19 خطر سقط جنین یا سایر عوارض را افزایش می‌دهد؟

طبق بررسی‌های مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری آمریکا CDC، تا کنون افزایش خطر ابتلا به ناهنجاری‌های جنین در زنان بارداری که به COVID-19 آلوده شده اند گزارش نشده است. اخیراً در مطالعه‌ای تحقیقاتی گزارش شده است که از حدود ۶۰۰ زن باردار که به علت COVID-19 در بیمارستان بستری شده‌اند، ۱۲٫۶٪ از موالید، زودرس بوده‌اند (زودتر از ۳۷ هفته).

آیا COVID-19 می‌تواند از یک زن باردار به نوزادش منتقل شود؟

ما هنوز نمی‌دانیم که آیا زنان باردار مبتلا به COVID-19 می‌توانند ویروس را در دوران بارداری یا زایمان به جنین یا کودک خود منتقل کنند یا خیر. مطالعات تاکنون نشان داده‌اند که ویروس فعال در نمونه‌های مایعات اطراف کودک در رحم یا شیر مادر یافت نشده است. بررسی تعدادی از نوزادانی که از مادران مبتلا به COVID-19 متولد شده‌اند، نشان داده است که آزمایش COVID-19 برای هیچ کدام از این نوزادان مثبت نبوده است. علاوه بر این، ویروس در نمونه‌های مایع آمنیوتیک یا شیر مادر مبتلا تشخیص داده نشده است.

بوسیدن می‌تواند ویروس را منتقل کند. شواهد فعلی نشان می‌دهد که دوره نهفتگی ویروس از دو تا ۱۴ روز است. ممکن است کسی آلوده باشد ولی علایمی نداشته باشد (عفونت بدون علامت) و بتواند ویروس را گسترش دهد.

شستن دست، فاصله اجتماعی و روش‌های دیگر برای جلوگیری از شیوع ویروس کرونا

زنان باردار باید مانند سایر افراد، همان اقدامات احتیاطی را برای جلوگیری از عفونت COVID-19 انجام دهند. با کمک موارد زیر می‌توانید به محافظت از خود کمک کنید:

- شستن مکرر دست‌ها همراه با مالش دست با الکل یا آب و صابون. با شستن مداوم دست‌ها با آب و صابون به مدت ۲۰ ثانیه بهداشت عالی را رعایت کنید.
- حفظ فضای بین خود و دیگران و پرهیز از حضور در فضاهای شلوغ که در آن فاصله فیزیکی کافی بین خود و دیگران وجود ندارد. بیرون رفتن برای پیاده روی ایمن است، فقط سعی کنید از هر کسی که با شما زندگی نمی‌کند، دست کم دو متر فاصله داشته باشید.
- استفاده از ماسک؛ حتی پوشیدن ماسک‌های پارچه‌ای در مکان‌های عمومی، به ویژه در مکان‌هایی که رعایت دقیق فاصله اجتماعی کار سختی است، به محافظت از شما و دیگران کمک می‌کند.
- خودداری از لمس چشم، بینی و دهان
- انجام بهداشت تنفسی؛ این به این معنی است که هنگام سرفه یا عطسه، دهان و بینی خود را با آرنج یا دستمال تا شده خود بپوشانید. سپس بلافاصله دستمال استفاده شده را دور بریزید.
- اگر تب، سرفه یا دشواری در تنفس دارید، زودتر به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشید. قبل از مراجعه، با یک مرکز بهداشتی تماس بگیرید و دستورالعمل‌های بهداشت محلی خود را دنبال کنید.
- زنان باردار و زنانی که به تازگی زایمان کرده‌اند، باید مطابق با سیاست‌های محلی و اقدامات پیروی شده برای کاهش انتقال ویروس، در قرارهای معمول مراقبت‌های خود شرکت کنند.

زنان باردار، در صورت تب و سرفه چه اقدامی باید انجام دهند؟

اگر به مکانی که ویروس در آن گسترده است سفر کرده‌اید یا با شخصی که تایید کرده است COVID-19 دارد در تماس بوده‌اید باید چه اقدامی انجام شود؟

- اولین قدم این است که با مطب پزشک خود تماس گرفته و ایشان را از علایم خود، مطلع کنید. به سادگی به مطب دکتر خود مراجعه نکنید چرا که محدود کردن شیوع ویروس بسیار مهم است. به خصوص اگر علایمی دارید، بهتر است ابتدا با پزشک خود تماس بگیرید تا تعیین کند که آیا شما به آزمایش نیاز دارید یا خیر و اجازه

منابع مالی:

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، منابع مالی این پژوهش را تأمین کرده است.

منابع

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207. Epub 2020/01/30.
2. WHO/Europe. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic (Online). 2020; Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> [8 November 2020]
3. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15. Epub 2020/03/11.
4. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-7. Epub 2004/08/06.
5. Bourne T, Kyriacou C, Coomarasamy A, Al-Memar M, Leonardi M, Kirk E, et al. ISUOG Consensus Statement on rationalization of early-pregnancy care and provision of ultrasonography in context of SARS-CoV-2. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):871-8. Epub 2020/04/09.
6. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):408-14. Epub 2020/12/29.
7. Polonia-Valente R, Moucho M, Tavares M, Vilan A, Montenegro N, Rodrigues T. Vaginal delivery in a woman infected with SARS-CoV-2 - The first case reported in Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;250:253-4. Epub 2020/05/23.
8. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *(StatPearls. Treasure Island (FL)2021)*.
9. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1638-43. Epub 2007/02/08.

آیا زنان باردار مشکوک یا تایید شده به COVID-19 نیاز به زایمان با سزارین دارند؟

خیر، توصیه WHO این است که انجام سزارین فقط در مواقع توجیه پزشکی انجام شود.

آیا زنان بارداری که مبتلا به COVID-19 شده‌اند پس از زایمان می‌توانند نوزاد تازه متولد شده خود را لمس کرده و ننگه دارند؟

بله. تماس نزدیک و شیردهی زودهنگام و انحصاری با شیر مادر به رشد کودک کمک می‌کند و باید این بیماران را پشتیبانی کرد تا بتوانند این امر مهم را انجام دهند.

- با رعایت نکات بهداشتی و تنفسی، به طور بی‌خطر به نوزاد خود شیر دهید.

- نوزاد تازه متولد شده خود را پوست به پوست بگیرید.

- قبل و بعد از لمس کودک باید دستان خود را شسته و تمام سطوح را تمیز نگه دارید.

به مادرانی که علائم COVID-19 دارند توصیه می‌شود، هنگام تماس با کودک از ماسک پزشکی استفاده کنند.

واکسیناسیون کرونا و بارداری

تا کنون هیچ گزارش علمی درباره ایمنی و اثر بخشی واکسن COVID-19 در زنان باردار یا شیرده منتشر نشده است. اما سازمان بهداشت جهانی به برخی از واکسن‌های تولید شده که در تهیه آن از تکنولوژی ویروس غیر فعال استفاده شده است، مجوز داده و استفاده از آن را در زنان باردار و مادران شیرده توصیه کرده است، چرا که مزایای واکسیناسیون کرونا برای زنان باردار بیشتر از خطرات احتمالی این ویروس است. واکسیناسیون فرد، با باردار شدن وی منافاتی نداشته و تاثیر سویی بر روی بارداری ندارد. سازمان بهداشت جهانی یادآوری می‌کند علاوه بر تزریق واکسن در بارداری، هنوز به حفظ و تقویت اقدامات بهداشت عمومی موثر مانند، گذاشتن ماسک، حفظ فاصله فیزیکی، شستن دست‌ها، بهداشت تنفسی و سرفه، جلوگیری از ازدحام جمعیت و عدم حضور در مکان‌های شلوغ و اطمینان از تهویه مناسب، نیاز است.

تاییدیه اخلاقی:

در این مطالعه کدهای اخلاقی رعایت گردیده و اطلاعات هویتی بیماران فاش نگردید.

تعارض منافع:

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

سهم نویسندگان:

تمامی نویسندگان در انجام این مقاله و نیز پژوهش مورد نظر نقش داشتند.

23. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(11):707-15. Epub 2016/08/31.
24. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-8. Epub 2020/03/28.
25. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020;323(18):1848-9. Epub 2020/03/28.
26. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23(3):177-80. Epub 2020/05/14.
27. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):10-8. Epub 2011/02/25.
10. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet.* 2020;395(10227):846-8. Epub 2020/03/11.
11. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. Epub 2020/04/30.
12. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998-1002. Epub 2020/06/01.
13. Brandstadter JD, Yang Y. Natural killer cell responses to viral infection. *J Innate Immun.* 2011;3(3):274-9. Epub 2011/03/18.
14. Vanders RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PA. Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection. *J Infect Dis.* 2013;208(7):1062-70. Epub 2013/07/19.
15. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):389-96. Epub 2005/10/04.
16. Hall OJ, Nachbagauer R, Vermillion MS, Fink AL, Phuong V, Krammer F, et al. Progesterone-Based Contraceptives Reduce Adaptive Immune Responses and Protection against Sequential Influenza A Virus Infections. *J Virol.* 2017;91(8). Epub 2017/02/10.
17. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S390-7. Epub 2005/11/11/0.
18. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-75. Epub 2020/03/29.
19. Li X, Sun X, Carmeliet P. Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab.* 2019;30(3):414-33. Epub 2019/09/05.
20. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1509-65. Epub 2016/09/09.
21. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. Epub 2015/09/08.
22. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. Epub 2020/04/16.