

بارداری و عفونت کرونا: فیزیولوژی، برخی چالش‌ها و راهکارها: مقاله مروری

دکتر فیروزه علویان^{۱*}، کیمیا علویان^۲

۱. دکترای تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران.
 ۲. دانشجوی کارشناسی مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۰۷

خلاصه

مقدمه: عفونت کووید-۱۹، بیماری در حال پیشرفت است که با افزایش سریع مرگ‌ومیر در جهان همراه است. با شیوع عفونت کووید-۱۹، پیشگیری و کنترل آن در بین زنان باردار و خطر بالقوه انتقال به جنین، به یک نگرانی اساسی تبدیل شده است. مطالعه حاضر ضمن معرفی شواهد مربوط به بیماری‌های SARS و MERS در زنان باردار، برخی تغییرات فیزیولوژیک در این جمعیت و راهکارهای درمانی احتمالی را بررسی می‌کند.

روش کار: در این مطالعه مروری، ۱۴۷ مقاله مرتبط تا یک سپتامبر ۲۰۲۰ از پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی زبان *Google Scholar*، *Web of Science*، *Pubmed* و *Scopus*؛ با استفاده از کلیدواژه‌های عفونت، COVID-19، بارداری، جنین و فیزیولوژی استخراج شد. مقالاتی که هدف نگارش این مقاله را در برنداشتند، از روند مطالعه حذف شدند. در نهایت از اطلاعات ۶۶ مقاله برای نگارش مقاله حاضر استفاده شد.

یافته‌ها: با وجود عدم انتقال عمودی ویروس از مادر به جنین طی شیوع قبلی کرونا ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV، یک مورد انتقال عمودی SARS-CoV-2 در اواخر بارداری، به جفت و جنین گزارش شده است. تغییر در بیان گیرنده ACE2، تغییرات تنفسی-عروقی و تغییر در سیستم ایمنی، برخی از دلایل حساسیت زنان باردار به SARS-CoV-2 هستند. از اقدامات مدیریت و کنترل عفونت کووید-۱۹ می‌توان به غربالگری و مراقبت‌های ویژه، دارودرمانی و درمان هدایت شده اشاره کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به تغییرات ایمنی و فیزیولوژیکی در دوران بارداری و اطلاعات محدود درباره عفونت کووید-۱۹، زنان باردار جمعیت در معرض خطر هستند و به‌عنوان گروه‌های پرخطر معرفی شده‌اند.

کلمات کلیدی: بارداری، جنین، فیزیولوژی، COVID-19، SARS-CoV-2

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فیروزه علویان؛ گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران. تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۴۳۷۸؛ پست الکترونیک: alavian.firoozeh@gmail.com

مقدمه

کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2)، نوعی کرونا ویروس همه‌گیر است که مانند دو عضو دیگر این خانواده؛ یعنی MERS-CoV و SARS-CoV، به گونه بتا کرونا ویروس‌ها تعلق دارد (۱). مطالعات مربوط به تجمع اولیه این ویروس در قسمت فوقانی دستگاه تنفسی نشان می‌دهد که آنها به سلول‌های جامی شکل و سلول‌های مژه‌دار ریه حمله می‌کند و آنها را از بین می‌برد. سپس، این سلول‌های مرده وارد ریه‌ها می‌شوند، ریه‌ها به تدریج دچار انسداد شده و فرد دچار ذات‌الریه می‌شود (۲). چرخه زندگی SARS-CoV-2 شبیه SARS-CoV است؛ به طوری که ویروس از طریق پروتئین سطحی میله‌ای S خود، به گیرنده آنزیم-تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲^۱ (ACE2) در سطح غشاء سلول میزبان متصل می‌شود و چرخه عفونی زندگی خود را آغاز می‌کند (۳). علائم اولیه عفونت کووید-۱۹ شامل تب، سرفه خشک، ناراحتی‌های گوارشی، خستگی، درد عضلانی و پنومونی است (۴، ۵).

زنان باردار به دلیل تغییرات فیزیولوژیکی دوران بارداری مانند تغییرات قلبی-عروقی، آنمی، تغییرات متابولیک، نوسانات هورمونی، تنگی نفس و احساس خستگی، نسبت به ویروس حساس‌تر هستند (۶-۱۰). در زنان باردار، هورمون پروژسترون مسئول افزایش ظرفیت ریه‌ها است. این افزایش ظرفیت ریه‌ها، اکسیژن بیشتری را برای مادر و جنین تأمین می‌کند؛ زیرا نیاز مادر به اکسیژن، در این دوران بیشتر از قبل است، بنابراین ریه‌ها مجبورند بیشتر کار کنند. طی ماه‌های آخر بارداری، با رشد جنین، رحم فضای بیشتری از بدن مادر را اشغال می‌کند، به دیافراگم فشار وارد کرده، دیافراگم به سمت بالا (ریه‌ها) کشیده می‌شود و سبب می‌شود که ظرفیت تنفسی تا حدودی کم شود و مادر به نفس‌نفس زدن بیفتد (۶). با کاهش ظرفیت ریه‌ها، مادر در معرض عفونت ریه یا پنومونی قرار می‌گیرد؛ بنابراین، کاملاً

طبیعی است که با فراهم شدن شرایطی مانند حضور SARS-CoV2، خطر عفونت ریه نیز افزایش یابد. این امر تا حدودی مربوط به سرکوب طبیعی سیستم ایمنی طی بارداری نیز می‌شود؛ زیرا با تضعیف سیستم ایمنی، مادر به میزان بیشتری در معرض ابتلاء به عفونت کووید-۱۹ قرار می‌گیرد (۷، ۱۱).

یکی از مؤلفه‌های مهم در مدیریت هرگونه تهدید بیماری‌های واگیر، مراقبت از جمعیت آسیب‌پذیر است. زنان باردار به‌عنوان جمعیت آسیب‌پذیر، تحت تأثیر بیماری‌های تنفسی قرار می‌گیرند که با افزایش عوارض عفونی و میزان بالای مرگ‌ومیر آنها همراه است. همچنین به‌دلیل وجود جنین و جفت، چالش‌های دارویی مادران باردار را تهدید می‌کند (۱۲). در طول بیماری‌های همه‌گیری همچون آنفلوانزا و ابولا، عفونت‌های ویروسی منجر به سقط جنین و تولد نوزاد نارس شده است (۱۳، ۱۴). طبق شواهد قبلی، عوارض کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی سارس (SARS-CoV) و کرونا ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) در دو دهه گذشته بسیار شدید بوده است و تقریباً یک‌سوم از زنان باردار آلوده به این بیماری‌ها در گذشته‌اند (۱۵، ۱۶). در مورد پاتولوژی عفونت کووید-۱۹ در دوران بارداری اطلاعات محدودی وجود دارد. در مواردی مشخص شده است که ابتلاء زنان باردار به عفونت با کرونا ویروس‌های مشابه مانند SARS-CoV و MERS-CoV سبب سقط جنین و یا زایمان زودرس شده است (۱۷)؛ بنابراین با شیوع بی‌نظیر و پایدار SARS-CoV-2 در قاره‌ها، به احتمال زیاد شاهد زنان بیشتری خواهیم بود که در سه‌ماهه سوم بارداری مبتلا به عفونت کووید-۱۹ هستند. این موضوع قابل پیش‌بینی است که شیوع بیماری‌های همه‌گیر مشابه در آینده اجتناب‌ناپذیر باشد؛ بنابراین سرمایه‌گذاری کلان در تحقیق و توسعه واکسن‌های مرتبط، دارودرمانی و سایر روش‌های پیش‌گیری و درمان، ضروری است (۹).

این مقاله، ضمن معرفی برخی شواهد مربوط به دو بیماری سارس و مرس در زنان باردار، ویژگی‌های بالینی و فیزیولوژیک زنان باردار مبتلا به عفونت کووید-

¹ Angiotensin-converting enzyme 2

۱۹ و احتمال انتقال بیماری به جنین را خلاصه کرده و برخی از راهکارهای درمانی احتمالی را معرفی می‌کند.

روش کار

در این مطالعه مروری، جهت یافتن مقالات مرتبط با کلیدواژه‌های مرتبط با موضوع مقاله (عفونت، COVID-19، بارداری، جنین و فیزیولوژی)، از پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی زبان Google، Pubmed، Web of Science، Google Scholar و Scopus استفاده شد. جستجو تا یک سپتامبر ۲۰۲۰ انجام شد. مقالات بررسی شده، حاصل تحقیقات کیفی و کمی هستند و مقالاتی که هدف نگارش این مقاله را دربر داشتند، از مراحل مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها

شواهد مربوط به بیماری‌های مرتبط با کرونا ویروس‌ها

SARS-CoV-2 یک بتا کرونا ویروس مشابه SARS-CoV و MERS-CoV است. این ویروس دارای ۷۹٪ شباهت نوکلئوتیدی با SARS-CoV و حدود ۵۰٪ به MERS-CoV است. همچنین، تظاهرات بالینی عفونت کووید-۱۹ مشابه سارس و مرس است (۱۸)؛ بنابراین، اطلاعاتی که در مورد کرونا ویروس‌های بیماری‌زای دیگر مانند سارس و مرس وجود دارد، ممکن است بینشی در مورد عفونت کووید-۱۹ در دوران بارداری به ما ارائه دهد. ولی به‌طور کلی، اطلاعات مربوط به سارس و مرس در بارداری کم است. همچنین هیچ مدرکی در مورد انتقال رحمی در سارس یا مرس مشاهده نشده است (۱۹). برخی شواهد عبارت‌اند از:

۱- برخی شواهد مربوط به SARS-CoV

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سارس در دوران بارداری با شیوع بالای عوارض جانبی مادر و نوزاد؛ از قبیل سقط خودبه‌خودی جنین، زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، استفاده از لوله‌گذاری داخل تراشه، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، نارسایی کلیوی و انعقاد داخل عروقی و انتشار لخته

همراه است (۱۵، ۲۰). در حین شیوع سارس در سال ۲۰۰۳، چندین گزارش بالینی در مورد آلودگی زنان باردار به سارس ارائه شد که در آنها، زنان باردار نسبت به زنان غیرباردار علائم شدیدتری نشان داده‌اند.

به‌عنوان مثال، هنگ‌کنگ از عفونت ۱۰ زن باردار و ۴۰ زن غیرباردار در یک بیمارستان خبر داد که از این تعداد، ۳ زن باردار (۳۰٪ از مرگومیر مادران) بر اثر سارس درگذشتند. این درحالی است که هیچ مورد مرگومیری در گروه غیرباردار رخ نداده بود (۲۱). در گزارشی دیگر، میزان مرگومیر ۱۲ زن باردار مبتلا به سارس، ۲۵٪ بود (۳ مورد). عوارض این افراد شامل: سندرم دیسترس تنفسی حاد (۴ نفر)، انعقاد داخل عروقی (۳ مورد)، نارسایی کلیوی (۳ مورد)، ذات‌الریه باکتریایی ثانویه (۲ مورد) و سپسیس (۲ بیمار) بود. همچنین مشکلات مربوط به تهویه مکانیکی در این زنان، ۳ برابر بیشتر از زنان غیرباردار بود. ۴ نفر از زنان باردار مبتلا به سارس، بعد از هفته ۲۴ حاملگی زایمان زودرس داشتند. این نوزادان دارای وزن تولد مناسب با سن حاملگی بودند. ۲ مورد از نوزادان دارای سندرم دیسترس تنفسی بودند که نیاز به سورفاکتانت داشتند (متولد شده در هفته ۲۶ و ۲۸ حاملگی) و یکی از آنها بعداً دچار دیسپلازی برنشی-ریوی شد. عوارض دستگاه گوارش در ۲ نوزاد مشاهده شد که شامل: سوراخ شدن ژژنوم در یک نوزاد که در هفته ۲۶ حاملگی متولد شده بود و انتروکولیت نکروز کننده با سوراخ ایلئال در نوزاد متولد شده در هفته ۲۸ بارداری بود (۲۲).

۲- برخی شواهد مربوط به MERS-CoV

عفونت مرس، بیماری تنفسی دیگری است که توسط MERS-CoV ایجاد می‌شود. این بیماری برای اولین بار در سال ۲۰۱۲ در عربستان سعودی و با گسترش در کشورهای دیگر شبه‌جزیره عربستان و در نهایت به کشورهای خارج از شبه‌جزیره عربستان، از جمله ایالات متحده مشاهده شد. بزرگ‌ترین شیوع خارج از شبه‌جزیره عربستان در سال ۲۰۱۵ در جمهوری کره بود. در مورد مرس، ۱۳ مورد گزارش در زنان باردار مناطق درگیر با این بیماری وجود دارد که ۲ مورد از آنها بدون علامت بودند. همچنین ۳ بیمار (۲۳٪ فوتی

مشاهده شد. ۲ حاملگی با مرگ جنین به پایان رسید و ۲ مورد تولد زودرس داشتند (۱۶، ۲۳).

به طور کلی طی مطالعات انجام شده توسط اسیری و همکاران (۲۰۱۶)؛ و ونگ و همکاران (۲۰۰۳) بر روی سارس و مرس، نارسایی پیش‌رونده تنفسی و سپسیس، شایع‌ترین عوامل مرگ‌ومیر بودند (۲۳، ۲۴).

در مورد عفونت کووید-۱۹، در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰)، ۹ زن باردار در سه ماهه سوم بارداری به این بیماری مبتلا شده بودند. در این موارد، علائم بالینی شبیه به مواردی است که در بزرگسالان مبتلا مشاهده می‌شود که شامل: تب (۷ مورد)، سرفه (۴ مورد)، درد عضلانی (۳ مورد)، گلودرد (۲ مورد) و ضعف (۲ مورد) بود. همچنین، ۵ نفر لنفوپنی داشتند. تمام افراد مبتلا به پنومونی بودند، اما هیچ‌یک به تهویه مکانیکی احتیاج نداشتند و هیچ‌یک نیز فوت نکردند. تمام زنان سزارین داشتند (۲۵). در گزارشی دیگر، از ۹ حاملگی مبتلا به عفونت کووید-۱۹ و ۱۰ نوزاد (یک مورد دوقلو)، دیسترس جنینی داخل رحمی در ۶ مورد و سزارین در ۷ مورد مشاهده شد و ۶ نوزاد نارس به دنیا آمدند (۲۶).

دلایل حساسیت زنان باردار به SARS-CoV-2

۱- افزایش حساسیت فیزیولوژیک به واسطه تغییر

بیان گیرنده ACE2

SARS-CoV-2، نوعی بتا-کرونا ویروس حاوی RNA است که سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی میزبان را از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE2) آلوده می‌کند. اگرچه بیان ACE2 عمدتاً در سلول‌های آلوئولی نوع II ریه اتفاق می‌افتد، این گیرنده همچنین در چندین مکان خارج از ریه؛ از جمله مخاط حفره دهان بیان می‌شود (۲۷، ۲۸)؛ بنابراین بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ طیف وسیعی از علائم دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی را نشان می‌دهند. مطالعات سلولی مولکولی نشان می‌دهد که بیان ACE2 در زنان ضعیف است و با توجه به مشاهدات اپیدمیولوژیکی، ثابت شده که بیشتر عفونت‌های کووید-۱۹ تا به امروز در مردان رخ داده است (۲۹). بر اساس نتایج مطالعات قبلی، بیان گیرنده SARS-CoV-2؛ یعنی ACE2

در دوران بارداری به میزان زیادی افزایش می‌یابد. احتمال می‌رود که افزایش سطح ACE2 پاسخی برای تنظیم فشارخون در دوران بارداری باشد و این سازگاری ممکن است شرایط مطلوب برای عفونت SARS-CoV-2 و افزایش حساسیت به این ویروس را فراهم کند. علاوه بر این، ACE2 نه تنها یک گیرنده است، بلکه در تنظیم وقایع پس از عفونت از جمله پاسخ ایمنی، ترشح سایتوکاین‌ها و تکثیر ژنوم ویروس نیز نقش دارد؛ بنابراین رابطه بین تنظیم مثبت افزایش بیان ACE2 و SARS-CoV-2 در بارداری باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد تا اهداف جدیدی برای تولید دارو باشد (۹، ۳۰).

۲- تغییر در سیستم تنفسی - عروقی

تغییرات فیزیولوژیکی در زنان باردار، نه تنها حساسیت آنها به ویروس را افزایش می‌دهد، بلکه شدت بیماری را نیز افزایش می‌دهد. یکی از این عوامل، تغییرات فیزیولوژیکی در سیستم تنفسی مادران در دوران بارداری است. از نظر آناتومیکی، پروژسترون و شل کننده‌ها در سه ماهه اول بارداری می‌توانند منجر به شل شدن رباط‌های دنده‌ها شوند (۳۱). دیافراگم با رشد رحم، به سمت بالا می‌رود. علاوه بر این، قطر عرضی حفره قفسه سینه در سه ماهه سوم بیشتر خواهد شد. فاکتورهای فوق به همراه کاهش انطباق دیواره قفسه سینه در نهایت منجر به کاهش ۳۰-۲۰٪ ظرفیت باقیمانده عملکردی^۱ (FRC) می‌شوند که باعث می‌شود مادر مستعد ابتلاء به هیپوکسی شود که متعاقباً با افزایش حجم حیاتی و هایپرنتیلیاسیون، قابل جبران است. علاوه بر این، پروژسترون بالا می‌تواند از طریق گیرنده‌های خود در هیپوتالاموس سبب تحریک مرکز تنفسی و افزایش حجم حیاتی به میزان ۵۰٪ در مقایسه با شرایط غیربارداری شود (۳۲). هایپرنتیلیاسیون باعث می‌شود زنان باردار در همان مدت زمان، هوای بیشتری را استنشاق کنند؛ به همین دلیل، اگر ذرات معلق SARS-CoV-2 در هوا وجود داشته باشد، زنان باردار به نسبت بیشتری از افراد عادی، به این بیماری مبتلا می‌شوند. علاوه بر این،

¹ Functional Residual Capacity

به‌عنوان آنتی‌ژن شناسایی می‌شوند، بنابراین مادر برای اطمینان از پذیرش جنین، یک سری مراحل پیچیده ایمنی را پشت سر خواهد گذاشت که این تغییرات ایمنی ممکن است باعث افزایش حساسیت مادر در برابر برخی بیماری‌های عفونی شود (۳۷). سیتوکین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های Th-helper (Th)، پاسخ ایمنی و التهاب را تنظیم می‌کنند. بسیاری از محققان معتقدند که در دوران بارداری، نسبت Th2/Th1 به سمت Th2 منحرف می‌شود، درحالی‌که در سقط جنین، برعکس می‌شود (۳۸).

سیتوکین‌های Th1 از نوع میکروبی و پیش‌التهابی هستند و به‌طور عمده شامل اینترفرون γ (IFN- γ) و اینترلوکین‌هایی همچون IL-1 α ، IL-1 β ، IL-6 و IL-12 هستند. درمقابل، سیتوکین‌های نوع Th2 ضدالتهابی می‌باشند و شامل IL-4، IL-10، IL-13 و TGF- β هستند (۳۹). طبق شواهد، بیماران مبتلا به SARS، فعال‌سازی ترجیحی ایمنی Th1 را نشان می‌دادند که منجر به افزایش قابل توجه سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 β ، IL-6، IL-12 و IFN- γ به‌مدت حداقل ۲ هفته بعد از شروع بیماری و آسیب گسترده به ریه‌ها می‌شد (۴۰). احتمالاً در عفونت کووید-۱۹، افزایش سمیت سلولی با برتری Th1 مشخص می‌شود (شکل ۱).

تغییرات مخاط بینی به‌واسطه پروژسترون در دوران بارداری ممکن است منجر به چسبندگی ویروس در دستگاه تنفسی فوقانی شود و پاک‌سازی آن را دشوار کند (۳۳). از سوی دیگر، اگر عفونت ویروسی رخ دهد، مقاومت عروق ریوی افزایش می‌یابد که ممکن است منجر به فشارخون ریوی و نارسایی قلبی شود. بر اساس آمارهای موجود، بخش قابل‌توجهی از مرگ‌ومیر با عفونت کووید-۱۹، ناشی از تنگی نفس است. بر این اساس، بدون شک عفونت SARS-CoV-2، مشکلات تنفس در زنان باردار را بدتر می‌کند؛ به‌طوری‌که بروز تنگی نفس در سه ماهه سوم بارداری، ۷۰-۵۰٪ گزارش شده است (۳۴).

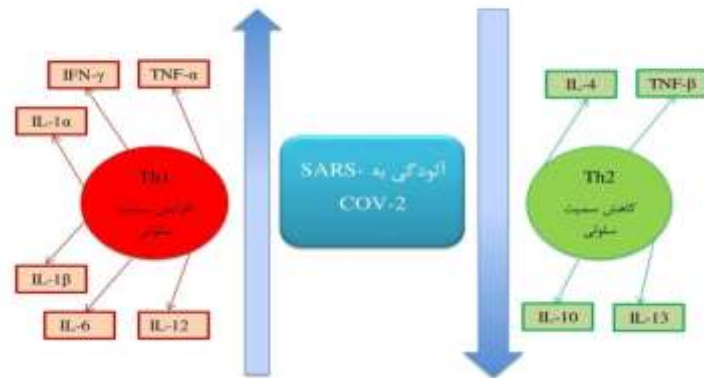
تغییر در سیستم‌های قلبی-تنفسی و سیستم ایمنی در بارداری، حساسیت مادر به عفونت شدید را افزایش می‌دهد؛ اما ممکن است تشخیص و کنترل را در افرادی که فقط علائم خفیف دستگاه تنفسی فوقانی از قبیل گلودرد و گرفتگی بینی دارند، به تأخیر بیندازد. رینیت بارداری، به‌دلیل هیپرمی^۱ ناشی از استروژن نازوفارنکس، معمولاً در اواخر بارداری، یک پنجم از زنان سالم را مبتلا می‌کند و منجر به احتقان بینی و آبریزش از بینی می‌شود (۲۹). تنگی نفس در ۱۸٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ رخ می‌دهد، اما تنگی نفس فیزیولوژیک به‌دلیل افزایش تقاضای اکسیژن مادر به‌دلیل افزایش متابولیسم، کم‌خونی حاملگی و مصرف اکسیژن جنین در بارداری، متداول است و باید از تنگی نفس پاتولوژیک متمایز شود (۳۵). در نهایت، سازش تنفسی طولانی‌مدت، خطر محدودیت رشد جنین به‌دلیل هیپوکسی مادر را افزایش می‌دهد که منجر به آزاد شدن عوامل منقبض‌کننده عروقی مهمی مانند آندوتلین-۱ و فاکتورهای القایی هیپوکسی^۲ (HIFs) شده و در نتیجه باعث افت فشارخون جفت و کاهش اکسیژن‌رسانی به جنین می‌شود (۳۶).

۳- تغییرات ایمنی

در یک بارداری موفق، نیمی از ژنوم از پدر به جنین منتقل می‌شود که بعداً توسط سیستم ایمنی بدن مادر

^۱Hyperemia

^۲Hypoxia-Inducible Factors



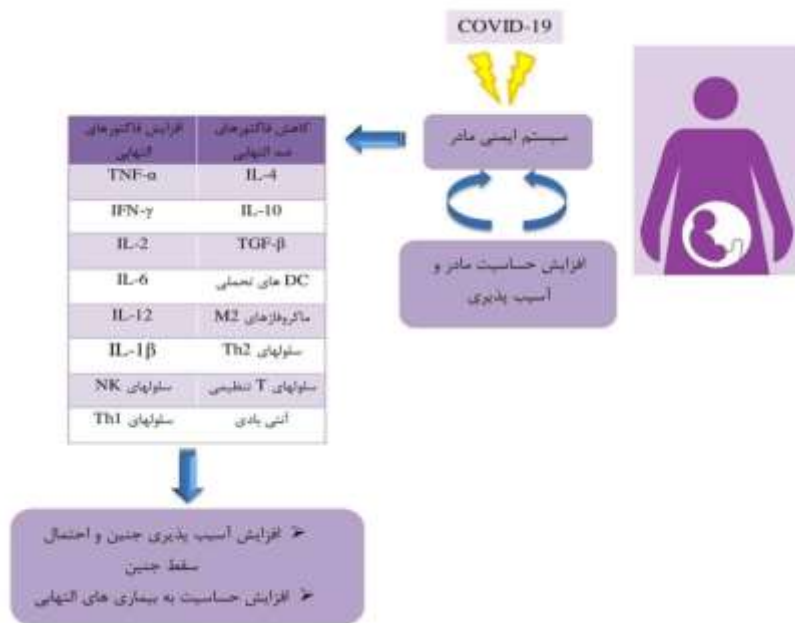
شکل ۱- تغییرات احتمالی سمیت سلولی، ضمن پاسخ التهابی به عفونت کووید-۱۹. فلش به سمت پایین: کاهش سمیت به دلیل فعالیت سلول‌های Th2 است و فلش به سمت بالا، افزایش سمیت به دلیل افزایش فعالیت سلول‌های Th1 است.

سلول‌های NK گردش خون محیطی در اوایل بارداری و ۳ ماهه سوم بارداری به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۳۹، ۴۱، ۴۲). از سوی دیگر، افزایش استروژن و پروژسترون در سه ماهه اول بارداری منجر به تخریب برگشت‌پذیر لنفوسیت‌های T در تیموس می‌شود. با کاهش تعداد سلول‌های T در خون، حساسیت زنان باردار به ویروس افزایش می‌یابد (۹، ۴۳).

در دوران بارداری، پاسخ‌های ایمنی التهابی که می‌توانند منجر به کاهش رد جنین شود و پاسخ‌های ضدالتهابی که منجر به انتقال آنتی‌بادی‌های مادر به جنین می‌شوند، از نظر تکاملی سودمند هستند. تعامل دوطرفه بین هورمون‌ها و سیستم ایمنی بدن، به نتیجه حاملگی و به کاهش حساسیت زن به بیماری کمک می‌کند. هورمون‌ها تغییرات ایمنولوژیکی که در دوران بارداری رخ می‌دهند را تعدیل می‌کنند. استروژن‌ها از جمله استرادیول و استریول، پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدها در طول دوره بارداری افزایش می‌یابند و روی سیگنالینگ رونویسی پاسخ‌های ایمنی التهابی مرتبط با مادر و جنین، به صورت سیستمیک تأثیر می‌گذارند. همچنین، شدت بیماری‌های ناشی از پاسخ‌های التهابی (به عنوان مثال، مولتیپل اسکلروزیس، آنفلوآنزا و مالاریا) کاهش می‌یابد (۴۴، ۴۵). شکل ۲، خلاصه‌ای از تغییرات احتمالی سیستم ایمنی بدن مادر، ضمن عفونت کووید-۱۹ را نشان می‌دهد.

در نتیجه عفونت حاملگی به واسطه پاتوژن‌هایی همچون ویروس‌ها، نسبت Th1/Th2 به طور قابل توجهی در مادران باردار آلوده در مقایسه با زنان باردار سالم افزایش پیدا می‌کند که این امر به افزایش حساسیت مادران و آسیب‌پذیری آنها کمک می‌کند. فیزیولوژی افزایش فعالیت سلول‌های Th1 به این صورت است که سلول‌های کشنده طبیعی^۱ (NKs)، سلول‌های Th1 را برای ترشح سایتوکاین‌های سمی تروفوبلاستی فعال می‌کنند. همچنین فعالیت سلول‌های NK تحت اثر سایتوکاین‌های Th1 (مانند TNF α ، INF γ و IL-2) تغییر می‌کند. IL-2 در تکثیر و افزایش سمیت سلول‌های NK نقش دارد. تحریک سلول‌های NK توسط IL-2 باعث القاء بیان TNF α و IFN γ در این سلول‌ها می‌شود. این سایتوکاین‌ها می‌توانند مانع از تکامل و رشد و نمو جنین شوند و یا مستقیم به جفت آسیب زده و با القاء نکروز در جنین و افزایش انقباضات رحمی، منجر به سقط جنین شوند. از سوی دیگر، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که علاوه بر بالا رفتن سمیت سلول‌های NK در زمان سقط جنین، بیان مارکرهای CD8 و CD158 در سطح سلول‌های NK افزایش می‌یابد، بنابراین سلول‌های NK، نقش مهمی در تنظیم ایمنولوژی دوران بارداری دارند؛ به طوری که در عفونت‌های ویروسی، فعالیت این دسته از سلول‌ها افزایش می‌یابد. در واقع در بارداری‌های نرمال، فعالیت

¹ Natural killer cells



شکل ۲- قرار گرفتن در معرض عفونت کووید-۱۹ در دوران بارداری، سیستم ایمنی مادر را به سمت پاسخ‌های التهابی، خصوصاً در سه ماهه سوم سوق می‌دهد.

انتقال ویروس از مادر به جنین

نگرانی‌های قابل توجهی در مورد اثرات عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری و پس از آن بر روی جنین یا نوزاد وجود دارد. تا قبل از ۱۴ جولای ۲۰۲۰، هیچ‌گونه مدرکی مبنی بر انتقال عفونت کووید-۱۹ در رحم وجود نداشت و برای تمامی نوزادان مبتلا به عفونت کووید-۱۹ گزارش شده، این احتمال داده می‌شود که ممکن است نوزادان پس از تولد در شرایط بیمارستان به این بیماری گرفتار شده باشند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ممکن است برخی از ویروس‌ها توسط جفت یا شیر مادر، جنین یا نوزاد را آلوده کنند. چنین انتقالی، اصطلاحاً «انتقال عمودی» نام دارد. اولین گزارش از انتقال عمودی SARS-CoV-2 توسط ویوانتی و همکاران (۲۰۲۰) ارائه شده است. در این گزارش، نتایج RT-PCR جفت و خون مادر و جنین برای SARS-CoV-2 مثبت بود و بار ویروسی، در جفت بسیار بیشتر از مایع آمنیوتیک و خون مادر یا نوزاد بود. این تراکم ویروسی فراوان در جفت، باعث ایجاد واکنش التهابی قابل توجهی شد که در این مورد، توسط معاینات بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی نیز اثبات شده است. از سوی دیگر، میزان بیان گیرنده ACE2 در جفت کاهش یافته بود.

در این نمونه، اولین مورد عفونت مادرزادی با تظاهرات عصبی به دنبال ویرمیا (ویروس خونی) نیز گزارش شده است؛ به طوری که سلول‌های آلوده به ویروس در CSF مشاهده شده و صدمه به ماده سفید مغز (مشاهده شده توسط تصویربرداری عصبی) نیز گزارش شده است (۴۶). توجه به این نکته ضروری است که حتی اگر عفونت ویروس در جفت وجود نداشته باشد، پاسخ بدن مادر به عفونت، تمایل به پاسخ التهابی جنین دارد که به‌عنوان سندرم پاسخ التهابی جنین (FIRS)^۱ تعریف می‌شود و با سطح بالایی از سیتوکین‌های التهابی مانند IL-1، IL-6، IL-8 و TNF- α در جفت مشخص می‌شود. این سیتوکین‌ها بر روی سیستم عصبی مرکزی و سیستم گردش خون جنین اثر می‌گذارند و تمایل به ایجاد مورفولوژی غیرطبیعی جنین در مدل‌های حیوانی از جمله گسترش بطن و خونریزی را دارند (۴۷). علاوه بر اثرات مورفولوژیکی بر روی مغز جنین، وجود FIRS با افزایش خطر اوتیسم، اسکیزوفرنی، نقص عصبی و روان‌پریشی همراه است (۴۸).

موضوعی که همواره باید مورد توجه قرار گیرد این است که در زایمان‌های طبیعی، احتمال قرارگیری نوزادان در معرض آلودگی‌های موجود در بدن مادر بیشتر است.

¹ fetal inflammatory response syndrome

ظاهراً ویروس SARS-COV-2 اغلب توسط قطرات تنفسی موجود در سرفه یا عطسه منتقل می‌شود تا از طریق شیردهی؛ به طوری که تاکنون انتقال کرونا ویروس‌ها از طریق شیر مادر به نوزاد گزارش نشده است. آنچه اثبات شده است این است که شیر مادر، نوزاد را در برابر بسیاری از عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند (۲۵، ۴۹). در گزارش چن و همکاران (۲۰۲۰)، در شیر مادری که از سارس بهبود یافته بود، هیچ‌گونه RNA ویروسی تشخیص داده نشده بود. با این حال، آنتی‌بادی‌های SARS-CoV در شیر مادر مشاهده شد؛ اما در ۶ بیمار دیگری که در هفته هفتم حاملگی آلوده شده بودند، در روزهای ۱۲، ۱۶ و ۳۰ پس از زایمان، شیر آنها مورد آزمایش قرار گرفت که تمام نمونه‌ها از نظر آنتی‌بادی منفی بودند (۲۵). تاکنون دو مورد عفونت کووید-۱۹ در نوزادان تأیید شده است که یک مورد، ۱۷ روز پس از تولد (با سابقه تماس نزدیک با مادر و ماتریس زایمان) و مورد دیگر، مربوط به ۳۶ ساعت پس از تولد (که سابقه تماس نزدیک برای او، غیرمحمول نیست) است (۵۰). با توجه به نقش اندک شیر مادر در انتشار ویروس‌های تنفسی، می‌توان ضمن رعایت موارد احتیاطی ضروری مانند شستن دست‌ها قبل از لمس نوزاد، استفاده از ماسک و ضدعفونی کردن سطوح آلوده، به شیردهی ادامه داد. از سوی دیگر، نوزادان مادران مبتلا به عفونت کووید-۱۹، بایستی به‌عنوان بیمار مشکوک به ویروس تلقی شوند و در محلی جداگانه نگهداری شوند. توصیه شده که نوزادان متولد شده از مادران آلوده به عفونت کووید-۱۹، حداقل به مدت ۲ هفته پس از تولد، از مادر جدا شده و از شیر مادر خود تغذیه نکنند (۵۱، ۵۲).

اقدامات کنترل عفونت و آزمایش تشخیصی

۱- غربالگری و مراقبت‌های ویژه

همه بیماران از جمله زنان باردار باید از نظر تب و علائم عفونت تنفسی ارزیابی شوند. در حالت ایده‌آل، مراحل غربالگری قبل از ورود به بخش زایمان یا کلینیک مراقبت از بارداری آغاز می‌شود. مراقبت‌های ویژه متخصصان زنان و زایمان، مامایی و پرستاری با رعایت حداقل حضور و در صورت نیاز به حضور، با رعایت

کامل تجهیزات محافظ شخصی اجازه می‌دهد تصمیمات مدیریت مشترک با ارائه‌دهندگان مراقبت‌های اولیه، در زمان واقعی انجام شود. در حال حاضر هیچ درمان خاصی برای کرونا ویروس‌ها توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید نشده است. از آنجا که عفونت کووید-۱۹ ممکن است خطر عوارض حاملگی را افزایش دهد، بایستی مدیریت لازم، به صورت بهینه در یک مرکز درمانی با نظارت نزدیک بر مادر و جنین انجام شود. اصول مدیریت عفونت کووید-۱۹ که در دوران بارداری باید در نظر گرفت شامل: جداسازی سریع، روش‌های کنترل عفونت تهاجمی، آزمایش SARS-CoV-2، جلوگیری از اضافه‌بار مایعات، نظارت بر انقباض جنین و رحم و مدیریت مبتنی بر تیم برای بارداری‌هایی است که در یک مرکز مراقبت‌های بهداشتی اداره می‌شوند. همچنین تغییر در الگوی ضربان قلب جنین ممکن است نشانه اولیه اختلال در تنفس مادر باشد. بر اساس تجربیات مربوط به سارس و مرس، نارسایی شدید تنفسی ممکن است در زنان باردار رخ دهد و در شدیدترین موارد ممکن است تهویه مکانیکی برای پشتیبانی از اکسیژن‌رسانی کافی وجود نداشته نباشد (۵۳). نحوه زایمان توسط عوامل زایمان و فوریت‌های بالینی تعیین می‌شود. زایمان از جمله زایمان سزارین، باید با احتیاط‌های تنفسی، با استفاده از تجهیزات محافظ شخصی کامل و در اتاق‌هایی با تهویه فشار منفی انجام شود (۵۴). تهویه مکانیکی و دستیابی به غلظت اکسیژن بالا ($PaO_2 > 70$ میلی‌متر جیوه) به جای ۵۵-۸۰ میلی‌متر جیوه) و فشار دی‌اکسیدکربن پایین ($PaCO_2 < 28-32$ میلی‌متر جیوه) برای حفظ پرفیوژن جفت و جلوگیری از هیپوکسی و اسیدوز جنین، روش غیردارویی و مؤثری است که در مراحلی که هنوز عفونت ویروس پیشرفت چندانی نکرده است، می‌تواند مؤثر باشد (۵۵).

۲- دارو درمانی

زنان باردار مستعد عفونت کووید-۱۹ هستند و باید توجه زیادی به انتخاب داروها و روش‌های درمانی مؤثری شود که هم برای بیماری مادر مؤثر باشند و هم اثر منفی بر روی جنین نداشته باشند. وقتی صحبت از

۳- درمان هدایت شده میزبان

درمان هدایت شده میزبان (HDT)^۲، به جای اینکه مستقیماً روی پاتوژن عمل کند، از طریق پاسخ واسطه‌گری شده توسط میزبان بر روی پاتوژن‌ها عمل می‌کند. هدف آن، مداخله در مکانیسم عفونت پاتوژن، فعال کردن پاسخ ایمنی محافظ بدن، سرکوب پاسخ التهابی بیش از حد و متعادل کردن پاسخ ایمنی بیمار است (۶۰). چندین داروی ضدویروسی به این روش عمل می‌کنند و به جای کشتن ویروس، پیشرفت ویروس را کندتر کرده و تکثیر پاتوژن را محدود می‌کنند. داده‌های بالینی نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به نوع شدید عفونت کووید-۱۹، مبتلا به طوفان سیتوکین هستند که با سطح بالایی از IL-2، IL-7، IL-10 عامل محرک کلونی گرانولوسیت‌ها و TNF- α مشخص می‌شوند و در نتیجه فعالیت آنها، آسیب پاتولوژیک به اندام‌های مختلف بدن وارد می‌شود (۶۱). متفورمین می‌تواند به‌عنوان یک داروی HDT، پیامدهای نامطلوب مادر و نوزاد از جمله فشارخون بالای حاملگی، هیپوگلیسمی و غیره را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. بنابراین، یک روش درمانی جایگزین و بی‌خطر برای زنان مبتلا به عفونت کووید-۱۹ و دیابت بارداری است. استاتین‌ها، داروهای دیگری هستند که در رژیم HDT می‌توانند با فعال کردن مجدد گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها و TGF- β ، فعالیت اتوفاژی و بلوغ فاگوسیتیک را اعمال کنند و نقش ضدالتهابی را در آنفولانزا و سایر بیماری‌های آسیب ریوی داشته باشند. از متفورمین و استاتین‌ها می‌توان به‌عنوان داروهای کمکی با سیکلوسپورین، لوپیناویروس/ریتوناویروس^۳، ریباویرین^۴، اینترفرون-یک^۵ بتا^۵، آنتی‌بادی‌های منوکلونال و پپتیدهای ضدویروسی استفاده کرد که SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهند؛ در نتیجه باعث کاهش مصرف داروهای آنتی‌ویروسی و کاهش عوارض جانبی می‌شوند، بنابراین

درمان می‌شود، در حال حاضر داروهای خاصی برای کووید-۱۹ یافت نشده است و مصرف داروهای قدیمی برای معالجه کووید-۱۹ به یک روش اضطراری برای این بیماری همه‌گیر تبدیل شده است؛ به‌خصوص داروهایی که ایمنی مادر و جنین را در نظر می‌گیرند. برای زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ داروهای کلروکین، کلروکین فسفات، هیدروکسی کلروکین، اینترفرون‌ها (خصوصاً اینترفرون بتا)، (لوپیناویروس/ریتوناویروس گلیسریریزیک اسید)^۱ و دارودرمانی با واسطه نانوذرات قابل توجه هستند. مطالعات قبلی به روشنی نشان داده‌اند که کلروکین‌ها اثرات ضدویروسی گسترده‌ای دارند و اثرات درمانی آنها در انواع بیماری‌های عفونی تأیید شده است. در حال حاضر، عمده‌ترین کاربردهای کلینیکی، مربوط به کلروکین فسفات و هیدروکسی کلروکین است (۹، ۵۶). استفاده از نانوذرات نیز یک روش مؤثر برای اطمینان از این است که داروها بتوانند بدن مادر را به‌طور انتخابی و بدون ترس از تراژوژن یا سایر عوارض جانبی بر روی جنین، هدف قرار دهند. تحویل دارویی با واسطه نانوذرات می‌تواند ضمن حفظ اثربخشی بالینی، دوز کل را کاهش دهد، بنابراین تحمل بیمار را افزایش داده و سبب کاهش هزینه‌های درمانی شود. نانو مواد به‌دلیل زیست سازگاری عالی و در دسترس بودن بالای زیستی می‌توانند به‌عنوان واکسن مورد استفاده قرار گیرند. ویژگی‌های نانو مواد به‌طور مؤثری برای هدف قرار دادن سایت‌های خاص می‌تواند ایمنی بدن به‌واسطه واکسن‌های جدید را بهبود بخشد و عوارض جانبی سمی آنها را کاهش دهد (۵۷). علاوه‌براین، نانو حامل ایده‌آل برای معالجه بیماری مادر باید از مواردی باشد که به‌راحتی به جفت متصل نشود و به‌سرعت توسط اندام هدف مادر جذب شود (۵۸). همچنان که در مطالعه منزس و همکاران (۲۰۱۱)، با اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی از جمله میزان انتقال اکسیژن خون و جریان خون وریدی جنین پس از تزریق نانو حامل، اثر منفی بر عملکرد جفت مشاهده نشد (۵۹).

² Host-directed therapy

³ lopinavir/ritonavir

⁴ ribavirin

⁵ interferon-1b

¹ lopinavir/ritonavir glycyrrhizic acid

استفاده از HDT برای زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ می‌تواند بسیار مناسب باشد (۹).

بحث

در حال حاضر و با وجود مقالات زیاد، اطلاعات محدودی در مورد پاتولوژی زنان باردار مبتلا به عفونت کووید-۱۹ در دسترس است. آنچه بیشتر شناخته شده است، شواهد مربوط به دو بیماری سارس و مرس است. تجربیات قبلی در مورد عفونت‌های کرونا ویروس‌ها در بارداری نشان می‌دهد که این عوامل قادر به ایجاد پیامدهای بالینی منفی از جمله تهدید زندگی مادر هستند؛ به طوری که پاندمی آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ باعث مرگ و میر ۶/۲٪ کل جامعه، اما ۳۷٪ از زنان باردار شد (۱۷، ۶۲). گزارش شده است زنان بارداری که در معرض خطر عوارض ناشی از عفونت ویروس آنفلوانزای همه‌گیر H1N1 2009 قرار داشتند، بیش از ۴ برابر افراد عادی، در بیمارستان بستری شده بودند (۶۳). همچنین گزارش شده است که حدود ۵۰٪ از زنان باردار که دچار SARS-COV شده‌اند، در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند، حدود ۳۳٪ از آنها به تهویه مکانیکی نیاز داشتند و میزان مرگ و میر در این زنان ۲۵٪ بود (۱۵). اخیراً در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰)، که بر روی ۹ زن باردار که در سه ماهه سوم بارداری به عفونت کووید-۱۹ مبتلا شده بودند، انجام شد، علائم بالینی شبیه به بزرگسالان مبتلا مشاهده شد. هر ۹ زن به پنومونی مبتلا بودند، اما هیچ یک به تهویه مکانیکی احتیاج نداشتند، هیچ یک فوت نکردند و همه آنها سزارین کردند (۲۵). در مطالعه ضیغم و همکار (۲۰۲۰) که بر روی ۱۰۸ زن باردار مبتلا به عفونت کووید-۱۹ انجام شد، ۹۱٪ از آنها سزارین داشتند، ۳ نفر در بخش مراقبت‌های ویژه مادران بستری شدند، اما هیچ‌گونه مرگ و میر مادران مشاهده نشد. یک مرگ نوزاد و یک مرگ داخل رحمی نیز در این مطالعه گزارش شد (۶۴). باید هوشیار بود که دوره بیماری و پیش‌آگهی بیماری پنومونی کووید-۱۹ می‌تواند همان روند سارس را در زنان باردار دنبال کند. زنان باردار به پاتوژن‌های تنفسی و ذات‌الریه شدید حساس هستند، زیرا در وضعیت سرکوب سیستم ایمنی و تغییرات

سازگاری فیزیولوژیکی دوران بارداری (به‌عنوان مثال، افزایش سطح دیافراگم، افزایش مصرف اکسیژن و ادم مخاط دستگاه تنفسی) قرار دارند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بارداری باعث افزایش آسیب‌شناسی مرتبط با آنفلوانزا از طریق افزایش IL-6 ریوی، IL-1a، فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت‌ها و افزایش استرس فیزیولوژیکی در ریه‌ها، تحت تأثیر تغییر در میزان پروستاگلاندین‌ها و سطوح پروژسترون است (۴۵)؛ اما در عفونت کووید-۱۹، طیف وسیعی از پاسخ‌های ایمنی شرح داده شده و پاسخ‌های ایمنی سازگار زودرس ممکن است پیش‌بینی کننده شدت بیماری باشد (۲۵).

موضوع دیگر، بحث بر روی این مهم است که آیا امکان دارد SARS-CoV-2، به‌صورت عمودی از مادر به جنین منتقل شود؟ تمامی شواهدی که تا قبل از ۲۴ جولای ۲۰۲۰ ارائه شده‌اند، انتقال عمودی ویروس را رد کرده‌اند، ولی اولین گزارش از انتقال عمودی SARS-CoV-2 در سه ماهه آخر بارداری، در جنینی که مادرش مبتلا به عفونت کووید-۱۹ شده بود، در کشور فرانسه ارائه شده است. از آنجا که تست RT-PCR مربوط به SARS-CoV-2 در جفت و هر دو نمونه خون مادر و نوزاد مثبت بود، همچنین کاهش بیان گیرنده ACE2 در جفت و التهاب جفت، می‌توان ادعا کرد که انتقال ویروس به‌صورت عمودی رخ داده است (۴۶).

از سوی دیگر، ثابت شده که ارتباط نزدیکی بین تغییرات سیستم ایمنی در دوران بارداری و فرآیندهای فیزیولوژیکی دستگاه‌های تنفسی، گوارشی، عصبی، گردش خون، هورمونی و ترشحی وجود دارد (۹، ۶۵). زنان باردار به‌دلیل فیزیولوژی تغییرپذیر مانند فشرده شدن بزرگ سیاهرگ زیرین، کاهش میزان بازگشتی وریدی و کاهش پیش‌بار قلبی، افت فشارخون، شوک سپتیک، تاری دید، سردردهای شدید، ضعف، سرگیجه، مشکل در تنفس، ایمنی خاص بدن و حساسیت به عفونت‌ها، گروه آسیب‌پذیر و منحصر به‌فردی را در شیوع انواع بیماری‌ها نشان می‌دهند (۱۵، ۲۰، ۶۶، ۶۷). نیاز فیزیولوژیکی محافظت از جنین، کنترل تعداد ضربان قلب جنین بر اساس سن حاملگی و کنترل حرکات

نتیجه گیری

با توجه به تغییرات ایمنولوژیکی و فیزیولوژیکی در دوران بارداری و اثبات انتقال عمودی ویروس، عفونت کووید-۱۹ ممکن است خطرات عوارض حاملگی را افزایش دهد. تغییر در بیان گیرنده ACE2، تغییرات تنفسی-عروقی و تغییر در سیستم ایمنی، برخی از دلایل حساسیت زنان باردار به SARS-COV-2 هستند. توصیه می‌شود که تمامی زنان باردار با سابقه تماس با فرد آلوده به SARS-COV-2، به دقت مورد بررسی قرار گیرند. ارزیابی زنان باردار از نظر وجود تب و علائم عفونت تنفسی، مراقبت‌های ویژه، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های تجربی و پژوهش در جهت طراحی نانوذرات اختصاصی حامل دارو، واکسن و یا هر داروی مؤثری که بتوانند بیماری مادر را بدون ترس از عوارض جانبی بر روی جنین، هدف قرار دهد، می‌تواند در کاهش هرچه بیشتر عوارض ابتلاء به عفونت کووید-۱۹ در مادر باردار و جنین او کمک کند. با این وجود، به دلیل تعداد کمی از نمونه‌های مورد بررسی و دوره مطالعه کوتاه‌مدت، باید مطالعات بیشتری برای ارزیابی بیشتر ایمنی و سلامتی زنان باردار و نوزادان تازه متولد شده که مبتلا به عفونت کووید-۱۹ هستند، انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فرهنگیان، تقدیر و تشکر می‌شود.

جنین، بر چالش مدیریت سلامتی جنین می‌افزاید (۶۷). بر این اساس، ورود زنان باردار و زنان شیرده در درمان از اهمیت زیادی برخوردار خواهد بود؛ زیرا دسترسی به روش‌های درمانی جدید برای این گروه‌ها از نظر تاریخی نسبت به افراد غیرباردار بسیار عقب‌مانده است. زنان باردار مشکوک به عفونت کووید-۱۹ یا تأیید شده خفیف، ممکن است به مراقبت ویژه در بیمارستان نیاز نداشته باشند، مگر اینکه نگرانی در مورد وخامت حال آنها یا عدم توانایی بازگشت سریع به بیمارستان وجود داشته باشد، اما مراقبت مستمر در منزل توصیه می‌شود. در مورد زنان باردار یا زنانی که به تازگی زایمان کرده‌اند و به‌طور منزوی از خود مراقبت می‌کنند، باید مداخلات خودمراقبتی انجام شود (۶۷). استفاده از تله‌مدیسی برای مراجعه به مراکز مراقبت‌های قبل از زایمان، مشاوره در مورد رژیم غذایی سالم و تغذیه با شیر مادر، پشتیبانی روانی-اجتماعی، تحرک و ورزش و مصرف ریزمغذی‌ها طبق دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی (WHO)، می‌تواند به زنان باردار، جنین یا نوزاد آنها کمک کند تا خطر ابتلاء به ویروس کاهش یابد (۱۲، ۶۷). با توجه به موارد فوق، زنان باردار و نوزادان تازه متولد شده، باید در استراتژی‌های با تمرکز بر پیشگیری و مدیریت عفونت کووید-۱۹، به‌عنوان جمعیت در معرض خطر در نظر گرفته شوند. مداخلات استاندارد برای مدیریت عفونت شدید تنفسی، پایه و اساس مراقبت از زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ است و باید در یک مدل مراقبت مبتنی بر تیم اجرا شود (۵۳).

منابع

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727-733.
2. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol* 2020; 7(1):83-101.
3. Su Z, Wu Y. A Multiscale and Comparative Model for Receptor Binding of 2019 Novel Coronavirus and the Implication of its Life Cycle in Host Cells. *bioRxiv [Preprint]* 2020: 2020.02.20.958272.
4. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, Kurosawa M, Benedek DM. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 74(4):281-282.
5. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69(6):1002-9.
6. Jahanbakhsh SS, Taghavi Gilani M, Hashemian A, Rais Assadat B. Review of cardiopulmonary resuscitation in pregnant Women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2007; 10(2):87-96.

7. Rajabzadeh R, Hamid Hoseini S, Rezazadeh J, Baghban A, Nasiri M, Hosein Ayati M. Prevalence of anemia and its related factors in pregnant women referring to health centers of Mane and Samalghan city. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(171):1-7.
8. Fazeli E, Tafazzoli M, Dadgar S, Seyed Ahmadinezhad F. The role of carbohydrates and dietary energy intake in functional ovarian cysts. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(152):9-15.
9. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, Xi H, Liu C, Qu F, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(7):1209-1220.
10. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S390-7.
11. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis* 2020; ciaa226.
12. Schwandt H. Pregnancy during the pandemic. *IZA Policy Paper* 2020; 161.
13. Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, McCormick JB. A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *British Medical Journal* 1988; 297(6648):584-7.
14. Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, Meaney-Delman D, Rasmussen SA. What obstetrician-gynecologists should know about Ebola: a perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol* 2014; 124(5):1005-10.
15. 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.
16. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52(3):501-503.
17. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15):844-846.
18. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395(10224):565-74.
19. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2020; 144(7):799-805.
20. Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004; 111(8):771-4.
21. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4):717-26.
22. Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003; 112(4):e254.
23. Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection During Pregnancy: A Report of 5 Cases From Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 2016; 63(7):951-3.
24. Wong SF, Chow KM, De Swiet M. Severe acute respiratory syndrome and pregnancy. *BJOG* 2003; 110(7):641.
25. 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):809-815.
26. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9(1):51-60.
27. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science* 2020; 12(1):1-5.
28. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(7):726-730.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine* 2020; 382(18):1708-20.
30. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2020; 55(4):435.
31. Marx GF, Murthy PK, Orkin LR. Static compliance before and after vaginal delivery. *Br J Anaesth* 1970; 42(12):1100-4.
32. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 73(2):393-404.
33. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *The Laryngoscope* 1999; 109(7):1108-10.
34. Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Netherlands heart journal* 2011; 19(12):504-8.
35. Nelson-Piercy C, Agarwal S, Lams B. Lesson of the month: selective use of cyclophosphamide in pregnancy for severe autoimmune respiratory disease. *Thorax* 2016; 71(7):667-8.
36. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update* 2006; 12(2):137-44.
37. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6):425-33.



38. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Ponnampalam S, Teoh TG, Bennett PR. Changes in the Th1:Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- Δ (12,14)-prostaglandin J2. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:416739.
39. Bansal AS. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(5):307-15.
40. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(1):95-103.
41. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272(2):95-108.
42. Chernyshov VP, Sudoma IO, Dons'koi BV, Kostyuchyk AA, Masliy YV. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(1):58-67.
43. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Parronchi P, Romagnani S. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? *Clin Mol Allergy* 2016; 14:11.
44. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012; 62(3):263-71.
45. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog* 2017; 13(11):e1006757.
46. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1):3572.
47. Davies JK, Shikes RH, Sze CI, Leslie KK, McDuffie RS Jr, Romero R, et al. Histologic inflammation in the maternal and fetal compartments in a rabbit model of acute intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5):1088-93.
48. Shi L, Smith SE, Malkova N, Tse D, Su Y, Patterson PH. Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain Behav Immun* 2009; 23(1):116-23.
49. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004; 31(3):501-28.
50. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* 2020; 395(10226):760-762.
51. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303(15):1517-25.
52. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374(20):1981-7.
53. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GDV. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during pregnancy and postpartum. *Semin Perinatol* 2018; 42(1):21-25.
54. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-Management Guidelines for Obstetric Patients and Neonates Born to Mothers With Suspected or Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(8):e130-e137.
55. Narendra DK, Muigai D, Guntupalli KK. Acute Respiratory Distress Syndrome in Pregnancy. *Critical Care Obstetrics* 2018; 403.
56. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(8):3416-21.
57. Flemming A. Nano-adjuvant: double TLR stimulation is the key. *Nature reviews Drug discovery* 2011; 10(4):259-.
58. Keelan JA, Leong JW, Ho D, Iyer KS. Therapeutic and safety considerations of nanoparticle-mediated drug delivery in pregnancy. *Nanomedicine (Lond)* 2015; 10(14):2229-47.
59. Menezes V, Malek A, Keelan JA. Nanoparticulate drug delivery in pregnancy: placental passage and fetal exposure. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(5):731-42.
60. Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17(1):35-56.
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020; 395(10223):497-506.
62. Gottfredsson M. Spaenska veikin á Íslandi 1918. Laerdómur í laeknisfraedi og sögu [The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history]. *Laeknabladid* 2008; 94(11):737-45.
63. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet* 2009; 374(9688):451-8.
64. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(7):823-829.
65. Zafari Zangeneh F, Abdollahi A, Naghizadeh MM, Bagheri M. A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNF α . *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 17(135):9-15.
66. Sarhadi S. Comparison of some physiological indices of mature girls in luteal and follicular phases of menstrual cycle. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(164):11-8.
67. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.