

**PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOŠKU
ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU REPRODUKCIJU I**

PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA KLINIČKIH EMBRIOLOGA

**Za ponovnu uspostavu djelatnosti medicinski pomognute oplodnje zbog
povoljne epidemiološke situacije u vrijeme COVID-19 pandemije**

1. svibanj 2020.

Informacije o COVID-19 infekciji mijenjaju se na dnevnoj bazi. Stoga navodi izneseni u ovim preporukama, već sutra ne moraju predstavljati relevantnu informaciju.

1.0 Zaustavljanje djelatnosti medicinski pomognute oplodnje u ožujku 2020.

Nova koronavirusna infekcija se zbog visoke virulencije SARS-CoV-2 virusa brzo proširila u zajednici i poprimila pandemijske razmjere, što je dovelo do uvođenja izvanrednih mjera širom svijeta.

U cilju suzbijanja i sprječavanja širenja epidemije SARS-CoV-2 virusa zdravstvene ustanove koje obavljaju postupke medicinski pomognute oplodnje (MPO) su temeljem preporuka Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR) od 13. ožujka 2020, Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) od 14. ožujka 2020, Nacionalnog povjerenstva za medicinski pomognutu oplodnju od 16. ožujka 2020. te uputa Ministarstva zdravstva od 18. ožujka 2020. obustavile provođenje novih postupaka MPO kako bi se smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava te se pridržavalo trenutnih preporuka socijalne udaljenosti.

U dopunjenoj izjavi od 17. ožujka 2020. ESHRE savjetuje da se liječenje postupcima MPO trenutno ne smije započeti iz slijedećih razloga:

- da se izbjegnu komplikacije od liječenja metodama pomognute oplodnje i trudnoće;
- da se izbjegnu moguće komplikacije povezane sa SARS-CoV-2 tijekom trudnoće;

- da se ublaži nepoznati rizik od vertikalnog prijenosa kod pozitivnih bolesnika SARS-CoV-2;
- da se podrži neophodna preraspodjela zdravstvenih resursa;
- radi trenutnih preporuka održavanja socijalne udaljenosti.

Za one pacijentice kod kojih je IVF postupak u tijeku, predlaže se odlaganje trudnoće zamrzavanjem oocita ili zametaka (1).

Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM) objavilo je 17. ožujka 2020. Smjernice sličnog sadržaja kao i ESHRE o MPO postupcima tijekom pandemije COVID-19 u kojima se traži obustava novih ciklusa liječenja, otkazivanje svih prijenosa zametaka i obustava izbornih operacijskih zahvata (2). Britansko društvo za reprodukciju (BFS) i Udruženje reproduktivnih i kliničkih znanstvenika 18. ožujka 2020. također su objavili zajednički «Vodič za skrb o pacijentima s neplodnosti tijekom pandemije Coronavirusa COVID-19», u kojem je navedeno: „Očekuje se da će britanski centri za liječenje neplodnosti obustaviti svoju djelatnost” (3). Isti je dan britanska Agencija za humanu fertilizaciju i embriologiju (HFEA) objavila smjernice, pozivajući na potrebu da se prekinu svi postupci MPO kako bi se smanjila transmisija virusa, te se smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava sa mogućim komplikacijama MPO poput ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (4). Dansko društvo za ginekologiju i opstetriciju (NVOG) također je donijelo preporuku o obustavi početka svih novih ciklusa liječenja neplodnosti (5). Australско društvo za reprodukciju (FSA) objavilo je 24. ožujka 2020. ažuriranu izjavu u kojoj preporučuje da se u interesu javne sigurnosti pacijenti koji planiraju započeti liječenje neplodnosti savjetuju sa svojim liječnikom i razgovaraju o prikladnosti odlaganja liječenja (6).

Upravo zbog preporuka relevantnih svjetskih udruženja i nacionalnih društava, prema dostupnim podacima, gotovo svi europski i američki centri, uključujući i one u Hrvatskoj, koji se bave djelatnošću medicinski pomognute oplodnje gotovo su u potpunosti, tijekom ožujka 2020. zaustavili svoju aktivnost u liječenju neplodnosti.

2.0. Opravdanost ponovnog pokretanja djelatnosti medicinski pomognute oplodnje istodobno sa vraćanjem u funkciju zdravstvenog sustava od 4. svibnja 2020.

Svjetska zdravstvena organizacija je definirala neplodnost kao bolest pa se i skrb o neplodnim parovima smatra nužnom medicinskom skrbi. Odgađanje liječenja pojedinim skupinama pacijenata znatno smanjuje mogućnost pozitivnog ishoda. To se poglavito odnosi na žene podmakle reproduktivske dobi, pacijentice koje su upućene na očuvanje plodnosti prije korištenja gonadotoksičnih lijekova, pacijentice s primarnom insuficijencijom jajnika, endometriozom, genetskim poremećajima, te one sa slabim odgovorom jajnika na stimulaciju ovulacije. Takve pacijentice predstavljaju prioritet u liječenju zbog negativne povezanosti protoka vremena i ishoda liječenja.

Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju u svojoj izjavi od 23. travnja 2020. navelo je : «Neplodnost je bolest i nakon što se rizik od infekcije SARS-CoV-2 / COVID-19 smanji, svi oblici liječenja metodama pomognute oplodnje mogu se ponovno pokrenuti za sve kliničke indikacije, u skladu s lokalnim propisima. Međutim, **moraju se poduzeti sve mjere opreza, učiniti odmjereni koraci i sve sigurnosne mjere** kako bi se umanjili rizici povezani sa prisustvom SARS-CoV-2 / COVID-19 pozitivnim pacijentima ili osobljem tijekom liječenja» (1). Upravo je objava ESHRE, kao i povoljna epidemiološka situacija u mnogim zemljama Europe, omogućila planiranje otvaranje postupaka MPO u mnogim Europskim zemljama.

S obzirom na povoljnu epidemiološku situaciju u Republici Hrvatskoj, Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR) i Hrvatsko društvo kliničkih embriologa (HDKE) smatra da je došlo vrijeme ponovnog uspostavljanja djelatnosti MPO uzimajući u obzir odabir pacijenata kao i organizaciju dobre laboratorijske i kliničke prakse s naglaskom na sigurnost pacijenata i zdravstvenog osoblja.

Iz navedenih razloga smatramo da pri aktivaciji MPO postupaka, postupajući principe prioriteta, treba pristupiti na slijedeći način:

Hitno - nije moguća odgoda (prioritet pri primitku u postupke MPO):

1. Svi oblici liječenja koji se odnose na onkofertilitet
2. starije pacijentice (≥ 40 g.) koje čine 22% populacije koja koristi MPO
3. žene s umanjenom rezervom jajnika i slabijim odgovorom jajnika na stimulaciju ovulacije (poor ovarian response-POR)
 - žene s primarnom insuficijencijom jajnika
 - one s genetskim abnormalnostima
 - one kod kojih se biljezi pričuve jajnika brzo reduciraju - za 6-12 mjeseci 10-20%
4. žene s endometriozom, adenomiozom
5. teška muška neplodnost koja se vremenom rapidno umanjuje

Gore navedenim pacijenticama odgađanje postupaka MPO smanjuje izgleda za uspjeh liječenja. Također, kod njih je postupak liječenja koji traje između 15-20 dana u slučajevima nepovoljnih epidemioloških prilika ili u slučaju Covid-19 zaraze moguće prekinuti sa znatno manjim komplikacijama, u odnosu na mlađe žene koje imaju urednu ovarijsku rezervu ili pretjerano reagiraju na stimulaciju ovulacije korištenjem gonadotropina.

Osim navedenih, u ovu skupinu spadaju i pacijentice čiji su zametci zamrznuti temeljem preporuka o zaustavljanju MPO zbog COVID-19 pandemije, a kojima je potrebno omogućiti prijenos zametaka.

Moguća odgoda:

1. Pacijentice mlađe životne dobi, sa primjerenom ovarijskom rezervom, kod kojih odgađanje postupka neće značajno remetiti ishod MPO postupaka.
(ovisno o trenutnom stanju ustanove, pridržavajući se svih epidemioloških mjera, ustanove mogu postupno povećavati broj pregleda/zahvata dinamikom koja ovisi o prostornim i kadrovskim kapacitetima).

Za sada se ne preporučuje:

1. Svim pacijentima koji imaju visoki rizik nastanka teškog oblika Covid-19 u slučaju zaraze SARS-Cov-2 (pacijentice sa dijabetesom, hipertenzijom, one na imunosupresivnoj terapiji, pacijentice sa transplantiranim organima) nije preporučeno liječenje MPO sve dok to relevantni stručnjaci i/ili upute to ne odobre. Proširenje indikacija za gore navedene pacijente za primitak u MPO postupke će izravno ovisiti o daljnjoj epidemiološkoj situaciji u Republici Hrvatskoj.

3.0. Novije znanstvene spoznaje o utjecaju COVID-19 na humanu reprodukciju koje je vrijedno znati prije aktivacije djelatnosti MPO

3.1. Utjecaj COVID-19 infekcije na muška i ženska spolna tkiva i gamete

Podaci o utjecaju SARS-Cov-2 na humanu reprodukciju vrlo su ograničeni s obzirom da je infekcija ovim virusom tek u novije vrijeme zamijećena u ljudi. Međutim, rezultati istraživanja uloge drugih podtipova koronavirusa na reproduksijski sustav, posebice SARS-CoV, koji uzrokuje SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) pomogli su razumijevanju tkivne virusne patofiziologije.

Koronavirusi su veliki, jednolančani RNA virusi. Virusna RNA smještena je unutar nukleokapsida, koji se nalazi u virusnoj ovojnici. Ovojnica sadrži tri različita proteina: "membranski protein" (M) i "protein ovojnice" (E), koji su odgovorni za umnažanje virusa, kao i "protein šiljaka" (S), koji posreduje ulazak virusa u stanice domaćina. Proteini šiljaka (S) (*engl. spike*) služe kritičnom koraku u pokretanju infekcije, određivanju specifičnosti tkiva domaćina kao i izazivanju imunološkog odgovora. S protein se sastoji od dvije podjedinice koji olakšavaju vezivanje virusa-domaćina. S1 domena proteina šiljka odgovorna je za vezivanje virusa za staničnu membranu domaćina. Do danas su identificirani brojni receptori na membrani ljudske stanice koji su uključeni u vezanje podjedinice S1, od kojih su ključni receptori enzima 2 koji pretvaraju angiotenzin 2 (ACE2) (8).

Zbog toga stanice sa ekspresijom ACE2 mogu djelovati kao ciljne stanice osjetljive na infekciju SARS-CoV-2 virusom (8).

Među različitim tjelesnim tkivima, testisi pokazuju gotovo najvišu razinu ACE2 mRNA i to najviše na razini sjemenih kanalića, spermatogonija, Leydigovih i Sertolijevih stanica (8-10). Zanimljiv je nalaz da je ekspresija povezana je s dobi (10). Najveća je ekspresija zabilježena kod pacijenata u dobi od 30 godina; viša od one od pacijenata u dobi od 20 godina, kao i od one u šezdesetogodišnjaka koji pokazuju najnižu razinu ekspresije ACE2 u testisima. Navedeni podaci mogu ukazivati na pretpostavku da mlađi pacijenti imaju veći rizik nastanka oštećenja testisa uzrokovanog COVID-19 u odnosu na starije bolesnike. Istraživanje u kojem je analiziran uzorak testisa dobivenog tijekom obdukcije pacijenata umrlih zbog SARS-COV infekcije 2002. godine je pokazalo se da orhitis može biti komplikacija SARS-a (11). Patohistološkim pregledom ustanovljeni su upalni infiltrati uglavnom u sjemenim kanalićima. Imunohistokemijom je nađeno taloženje IgG uglavnom u epitelu sjemenika, intersticiju i Sertolijevim stanicama (11), dakle istom tipu stanica koji pokazuje visoku ekspresiju ACE 2 (8-10). Zanimljiva je spoznaja da *in situ* hibridizacijom nije nađen virusni genom u uzorcima tkiva testisa (11), što može ukazivati da je oštećenje testisa posljedica upalnog i imunološkog odgovora, a ne direktnog učinka virusa.

Ohrabruju nove studije iz Kine i jedan prikaz slučaja iz Italije koje nisu dokazali prisustvo SARS-CoV-2 u sjemenu muškaraca zaraženim COVID 19 (12,13).

U studiji Pan i suradnika iz Kine analiziraju se dva odvojena, ali povezana pitanja u vezi s mogućem utjecaju COVID-19 na testis (14). U toj studiji SARS-Cov-2 pomoću RT-PCR nije izoliran u sjemenu muškaraca mjesec dana nakon postavljanja dijagnoze COVID-19 što ukazuje da izostaje utjecaj virusa na sjeme. Kod interpretacije rezultata ove studije mora se imati na umu da je analiza sjemena rađena nekoliko tjedana (i više od 30 dana) nakon akutnog infekta i da su mnogi ispitanici imali blage simptome, pa je moguće, iako manje vjerojatno, da bi analiza u ranijoj fazi infekcije pokazala drugačije rezultate.

Uz to se smatra da je mogućnost prisustva virusa u sjemenu niska, ako uopće i postoji, što se temelji na činjenici da je izrazito nizak titar SARS-CoV-2 nađen i na drugim ne-respiratornim tkivima (15). Međutim, iako do sada nema studija koje bi ukazivale na direktan utjecaj infekcije SARS-CoV-2 na smanjenje reproduksijske funkcije muškaraca, sama povišena tjelesna temperatura može utjecati na spermatogenezu, odnosno smanjenje koncentracije i pokretljivosti spermija i do 72-90 dana nakon infekcije.

S obzirom da postoji teoretska mogućnost oštećenja testisa i utjecaja na reproduksijsku funkciju COVID-19, bilo izravnom virusnom invazijom vezivanjem virusa SARS-COV-2 na ACE2 receptore, bilo sekundarnim imunološkim ili upalnim odgovorom, definitivni odgovor će dati buduće studije koje će istražiti reproduktivnu funkciju muškaraca oporavljenih od COVID-19.

Trenutni podaci govore da bi ženski reproduktivni sustav mogao biti pošteđen od utjecaja COVID-19 virusne infekcije.

Receptori za ACE 2 postoje u ljudskom endometriju i jajniku (16). Pokazano je da gonadotropini (poglavito LH u predovulatornom folikulu) povisuju ekspresiju ACE2 u jajniku (17). Imunohistokemijom i *in situ* hibridizacijom učinjenom na tkivu jajnika i maternice, kod male skupine umrlih pacijentica zaraženih SARS-CoV, nije dokazana virusna RNA (18). Za sada nije poznato koristi li SARS-CoV-2 ACE2 receptore u reproduktivnom traktu žene i, ako ih uopće koristi, to utjecalo na kvalitetu oocita, razvoj embrija i trudnoću koja bi uslijedila.

3.1.2 Preporuke za rad sa gametama

Za rad s gametama dobivenih od pacijenata s drugim virusnim bolestima poput hepatitisa i HIV-a, propisane su posebne mjere opreza usmjerene na smanjenje izloženosti neinficiranog partnera i unakrsnu kontaminaciju reproduktivnih stanica i tkiva u laboratoriju. Poznato je da većina virusa ostaje infektivna nakon kriopohrane. Primjerice, virus gripe može ostati infektivan čak i nakon 40 godina

kriopohrane (19). S obzirom da su i virus gripe i SARS-CoV-2 RNA virusi, SARS-CoV-2 bio mogao ostati infektivan nakon kriopohrane i odmrzavanja. No, iako je većina virusa ostaje infektivna nakon kriopohrane i odmrzavanja, do danas nije zabilježen slučaj virusne kontaminacije kriophranjenih gameta. Ograničeni su podaci o mogućoj kontaminaciji gameta i embrija u IVF laboratoriju, sa strane pacijenata ili embriologa i specijalista reproduktivne medicine. U ESHRE izjavi se pretpostavlja da je rizik od SARS-CoV-2 unakrsne kontaminacije zanemariv, a mogućnost infekcija SARS-COV-2 spermija, oocita i embrija je minimalna (1) s obzirom na nedostatak dokaza o prisustvu virusa u sjemenu muškaraca, vaginalnom sekretu žene (20), odnosno prijenosu putem krvi ili spolnim odnosom (21). Također se krioprezervacija u zatvorenom sustavu smatra sigurnom.

Zbog nedostatka znanstvenih dokaza za SARS-CoV-2, Hrvatsko društvo kliničkih embriologa ipak preporuča mjere opreza:

- preporuka je da se uzorci ejakulata za MPO postupke donose od kuće uz minimalno zadržavanje muškog pacijenta u IVF centru
- obrada sjemena na gradijentu gustoće nakon čega slijedi swim-up
- dodatno ispiranje oocita nakon izolacije iz folikularne tekućine
- preporučeni je postupak oplodnje metodom ICSI
- prije prijenosa zametaka u materijšte dodatno ispiranje zametaka
- nakon odmrzavanja zametaka potrebno je dodatno ispiranje zametaka
- krioprezervacija u zatvorenom tipu nosača ili skladištenje nosača u posebnim spemnicima

U svakom slučaju, bit će potrebna daljnja istraživanja koja bi dokazala sigurnost pohranjenih gameta i sigurnost pacijenata koji se liječe metodama MPO.

Detaljne upute za rad u IVF laboratoriju u vrijeme COVID-19 pandemije iznijete su u preporukama Hrvatskog društva za kliničku embriologiju <http://www.hdke.hr/hr/> Zaključci virtualne sjednice nalaze se na linku <http://hdke.hr/hr/postupnici-i-preporuke/zakljucci-prve-virtualne-sjednice-hdke> a

preporuke na linku <http://hdke.hr/hr/postupnici-i-preporuke/preporuke-hdke-za-zdravstveno-epidemioloski-okvir-potreban-za-provođenje-metoda-mpo-na-siguran-nacin-za-pacijente-i-zdravstveno-osoblje-tijekom-virusne-pandemije-covid-19>.

3.2. COVID-19 i ishod trudnoće

Do sredine travnja 2020. godine je objavljeno 19 uglavnom prikaza serije slučajeva koji su opisali ishod 162 trudnoće pacijentica sa COVID-19 i/ili njihovih 184 novorođenčadi (22-38). Većina publiciranih trudnoća je završena u terminu, a svega dvanaest trudnoća je završeno prije 36. tjedna gestacije. Zabilježen je samo jedan pobačaj. Niti jedna studija od ovih studija nije obrađivala trudnice s COVID-19 u ranoj fazi trudnoće. No, prema navodima dvije serije prikaza slučaja (koji su uključili 46 trudnica) se može zaključiti da klinička manifestacija COVID-19 nije drugačija tijekom rane trudnoće u odnosu na populaciju koja nije trudna (28, 38). Rezultati prikazanih studija upućuju na zaključak da trudnoća ne pogoršava tijek bolesti COVID-19, te da su kod trudnica simptomi najčešće blagi. Ipak, zdravstveno stanje je kod 5 trudnica zahtijevalo primjenu mehaničke ventilacije, a dvije pacijentice su umrle zbog posljedica infekcije. Većina je trudnoća završena carskim rezom kako bi se smanjio rizika prenošenja virusa sa majke na dijete, umanjila izraženosti simptoma majke te u 18 slučajeva, zbog znakova fetalne patnje. Od 184 opisana djeteta prijavljen je 1 slučaj intrauterinog zastoja rasta (IUGR), 13 ih je rođeno prije vremena, 12 malo za gestacijsku dob (SGA), 1 veliko za gestacijsku dob (LGA), a prijavljena je i jedna intrauterina smrt te jedna smrt novorođenčeta.

Dakle, danas ne postoje čvrsti dokazi o negativnom učinku COV-2 infekcije na trudnoću (39,40). Također, čini se da su rizici za trudnoću u odnosu na SARS neusporedivo manji pa se jedinim rizikom u trudnoćama koje prati COVID19 mogu smatrati ograničene mogućnosti liječenja, jer neki medikamenti nisu preporučljivi u trudnoći. Nisu utvrđeni povišeni rizici za:

- češće obolijevanje i težu bolest
- spontane pobačaje
- prijevremeno prsnuće ovoja
- prematuritet
- nema dodatnog rizika za novorođenče.

O vertikalnoj transmisiji ili nema dokaza ili su oni ograničeni. Rezultati dvije studije ukazuju da je vertikalni prijenos (prijenos s majke na dijete antenalan ili intrapartalno) vjerojatan (25,36) . U dva je izvješća objavljen dokaz o prisustvu IgM za SARS-COV-2 u serumu novorođenčeta prilikom poroda. Budući da IgM ne prelazi placentu, prisustvo istog, vjerojatno predstavlja neonatalni imunološki odgovor na prisustvo infekcija *in utero*. Prethodna izvješća iz Kine nisu ukazala na vertikalni prijenos s obzirom da su svi ispitivani uzorci amnionske tekućine, krvi iz pupokovine, nazofaringealni brisevi grla novorođenčadi, brisevi posteljice, genitalnog sekreta te uzorci majčinog mlijeka, majki zaraženih COVID-19, bili negativni (22,25,36). Kako se svi navedeni dokazi temelje na malom broju ispitanih slučajeva, nužno je daljnje praćenje ishoda trudnoća što može dovesti i do promjene sadašnjih spoznaja i stavova.

3.3. COVID-19 i tromboembolija

Virusne infekcije izazivaju sistemski upalni odgovor i uzrokuju neravnotežu između prokoagulacijskih i antikoagulacijskih homeostatskih mehanizama. Koagulopatija i vaskularna endotelna disfunkcija prijavljene su kao komplikacije COVID-19. Preliminarna izvješća su pokazala da pacijenti sa COVID-19 najčešće razvijaju trombocitopeniju (36,2%) i imaju povišene D-dimere (46,4%) (41), dok su ove stope još veće u bolesnika s teškom bolešću COVID-19 (57,7% odnosno 59,6%) (41). Ustanovljeno je da gotovo 30% s teškim oblikom COVID-19 razvija plućnu emboliju, što je znatno češće nego što je to uobičajeno u kritičnih bolesnika bez infekcije COVID-19 (1,3%) (42). Poglavlje o trombozama i COVID-19 uvršteno je iz razloga što ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) kao i trudnoća povisuju rizik nastanka venske tromboembolije (VTE). U

pacijentica sa OHSS nađene su povećane razine čimbenika hemostaze u usporedbi sa pacijenticama koje nisu razvile OHSS nakon ovarijske stimulacije, te u usporedbi sa kontrolnom populacijom. Rizik nastanka VTE u primjereno vođenom IVF postupku nije povećan u odnosu na referentnu populaciju.

Učestalost VTE tijekom trudnoće nakon IVF, sa ili bez OHSS varira između 0.8 i 25/1000, u usporedbi s 0.17-2,5/1000 tijekom spontane trudnoće (43). Iako podataka nema, vjerojatno je da će pacijentice sa OHSS, kao i trudnice, imati povećani rizik od nastanka VTE. Stoga je u vrijeme COVID-19 pandemije još i jače potrebno naglasiti oprez i pridržavanje mjera koje struka i inače nalaže da se izbjegne nastanak OHSS-a.

Ukoliko trudnica, poglavito nakon IVF postupka, razvije COVID-19, razumno je procijeniti rizik nastanka VTE i razmotriti farmakološku profilaksu posebno, ukoliko takve žene imaju druge čimbenike rizika nastanka VTE.

3.3.4. Iskustvo o provođenju IVF-a za vrijeme COVID-19 pandemije

Ishodi IVF postupaka za vrijeme COVID-19 pandemije za sada nisu opisani. Talijansko iskustvo, u kojem je naveden način organizacije rada za vrijeme COVID-19 pandemije, opisano je u radu La Marca i suradnika (44). Način rada, sličan talijanskom modelu, predložila je ESHRE, na čijim se smjernice velikim dijelom oslanjaju i hrvatske preporuke. U radu La Marca i sur. navedeni su slijedeći organizacijski koraci: a) na ulazu i unutar Klinike postavljaju su vidljivi natpisi koji upozoravaju pacijente na držanje općih mjera ponašanja za vrijeme pandemije COVID-19; b) pregledi za koje nije nužan fizički kontakt održavaju se putem telemedicine, c) prije svakog dolaska na pregled pacijentice se telefonskim putem ispituju o mogućim simptomima koji ukazuju na simptome sugestive za COVID-19 ili rizične kontakte, a imena pacijentica provjeravaju u sustavu evidencije osoba oboljelih od COVID-19 ili onih u samoizolaciji; d) pacijentice se moraju strogo pridržavati termina dolaska na pregled ultrazvukom i laboratorijsku dijagnostiku. Pacijentima se savjetuje čekanje u vlastitom vozilu do termina pregleda; e) stvoreni su timovi koji rade u smjenama; f) pristup zajedničkim prostorima Klinike strogo je ograničen g) svo osoblje mora biti

obučeno o postupcima i protokolima za slučaj susreta sa pacijenticom s COVID-19, h) pacijenticama suspektnim na COVID-19 pristupa se u izoliranoj sobi uz strogo poštivane mjere zaštite; i) pacijenticama pozitivnim na COVID-19 pristupa se ovisno o fazi stimulacije ovulacije – ukoliko je pacijentica pozitivna tijekom stimulacije ovulacije ciklus se otkazuje, ukoliko pacijentica postane pozitivna nakon aspiracije jajnih stanica pristupa se kriopohrani oocita ili embrija u zatvorenom sustavu uz odgodu embriotransfera do dokaza izlječenja.

U radu se navodi način stimulacije ovulacije koji se preporuča tijekom pandemije COVID-19. Autori napominju da je izbjegavanje nastanka OHSS od ključne važnosti s obzirom da kombinacija zaraze COVID-19 i OHSS može dovesti do bitnog povećanja rizika nastanka plućnih i bubrežnih komplikacija bolesti. Stoga u vrijeme pandemije COVID-19 preporučujuću primjenu blage stimulacije ovulacije uz korištenje GnRH antagonista, GnRH agonista kao triggera ovulacije i vraćanje jednog zametka ili *freeze-all*.

U ovom su radu date i preporuke za donacijski program. Navodi se potreba za testiranjem novih donora na SARS-COV-2, što mora biti posebno evidentirano. Za gamete koje su kriopohranjene prije pandemije COVID-19 dodatna testiranja nisu potrebna. Pacijentima se savjetuje izbjegavanje odlaska liječenja u inozemstvo zbog naputaka o ograničenju putovanja (44).

□

4.0. Preporuke za pokretanje djelatnosti MPO

Slijedeći prethodno navedene principe reaktivacije djelatnosti MPO predlažemo uporabu principa postupnosti usklađenim s epidemiološkim preporukama. Prioritet pri pokretanju **imaju prethodno navedena populacija pacijenata sa slabijom prognozom i onkofertilitetni postupci kod kojih odgađanje postupka može umanjiti šansu za postizanje trudnoće te pacijentice sa prethodno zamrznutim zametcima.** Novo uvođenje MPO djelatnosti zahtjeva i prilagodbu i optimizaciju prostornih i stručnih (kadrovskih) kapaciteta.

Posebno važne preporuke:

1. Razgovor s pacijentima prije započinjanja postupka i informirani pristanak

a) Svim pacijentima treba ponuditi izbor za nastavak ili odlaganje liječenja postupcima MPO. Odabir pacijenta treba biti jasno dokumentiran.

b) Pacijenti moraju biti sveobuhvatno informirani, jasno razumjeti rizike povezane sa bolešću COVID-19 i rizike u slučaju infekcije tijekom postupka MPO i trudnoće.

c) Pacijenti trebaju biti upozoreni na nepoznanice o na utjecaju COVID19 na tijek i ishod MPO postupka kao i o međusobnom utjecaju COVID19 i trudnoće kao i na mogućnost ponovnog uspostavljanja restriktivnih mjera.

d) Pacijenti također moraju biti informirani o ponašanju i postupcima koji smanjuju rizik od infekcije tijekom postupka MPO. Pacijenti se moraju pridržavati uputa o načinu provođenja mjera i načinu rada za vrijeme epidemije COVID-19.

e) Pacijenti moraju potpisati informirani pristanak za provođenje postupka medicinski pomognute oplodnje u vrijeme epidemije COVID-19. Primjer informiranog pristanka iznijet je u **PRILOGU-u 1**.

2. Obavljanje korektne trijaže pacijenata i osoblja

Pacijenti prije započinjanja postupka MPO, kao i osoblje prije započinjanja službe moraju proći trijažni postupak. Postupak uključuje razgovor i ispunjavanje upitnika, te mjerenje tjelesne temperature. Primjer trijažnog upitnika iznijet je u **PRILOG-u 2**. Postupci sa osobljem i pacijentima nakon trijažnog postupka i prije započinjanja postupaka MPO iznijeti su u **PRILOG-u 3** i **PRILOG-u 4**.

3. Prilagodba prostora i načina rada

Liječenje svakog pacijenta treba u potpunosti individualizirati. Kako bi se smanjili nepotrebni posjeti i kontakti s pacijentima, savjetuje se korištenje telemedicine za sve korake tijekom liječenja koji ne zahtijevaju fizičku prisutnost pacijenata. Upute za prilagodbu prostora i načina rada sažete su u **PRILOG-u 5**

i Uputama Hrvatskog društva za kliničku embriologiju (PRILOG 6 i <http://hdke.hr/hr/postupnici-i-preporuke/zakljucci-prve-virtualne-sjednice-hdke> a preporuke na linku <http://hdke.hr/hr/postupnici-i-preporuke/preporuke-hdke-za-zdravstveno-epidemioloski-okvir-potreban-za-provođenje-metoda-mpo-na-siguran-nacin-za-pacijente-i-zdravstveno-osoblje-tijekom-virusne-pandemije-covid-19> .

PRILOG 1.

INFORMIRANI PRISTANAK ZA PROVOĐENJE POSTUPKA MEDICINSKI POMOGNUTE OPLODNJE U VRIJEME EPIDEMIJE COVID-19

Poseban Informirani pristanak za vrijeme epidemije COVID-19 i razlog njegovog postojanja

Informirani pristanak znači Vašu suglasnost na primjenu određenog medicinskog postupka, u ovom slučaju medicinski pomognute oplodnje. Obzirom da smo trenutno u pandemiji bolesti COVID-19 uzrokovane novim koronavirusom SARS-CoV-2, te da još uvijek nije dovoljno poznati moguć utjecaj ovog virusa na ljudske spolne stanice, ishod postupka medicinski pomognute oplodnje (MPO) kao i trudnoće, osim obaveznog informiranog pristanka za postupke MPO, ponuđen vam je i ovaj dodatni informirani pristanak. Ovaj se informirani pristanak odnosi se na par koji sudjeluje u postupku MPO. Prije davanja pristanka liječnici su vam dužni dati dovoljno podataka o bolesti COVID-19 i mogućem utjecaju iste na spolne stanice kao i ishod trudnoće. Liječnici će vas također informirati o specifičnim postupcima, načinu liječenja kao i mogućim rizicima medicinski pomognute oplodnje u vrijeme infekcije COVID-19 kako biste mogli svojom slobodnom voljom odlučiti pristajete li na takvo liječenje ili ne pristajete. Vaš odabir morati ćete naznačiti na kraju ovog Informiranog pristanka.

Prije početka postupka MPO morate biti informirani kako smanjiti rizik zaraze i držati se preporučenih mjera. Suglasnost o pridržavanju mjera o smanjenju rizika zaražavanja od COVID-19 također ćete morati potpisati na kraju ovog Informiranog pristanka.

- Svoj pristanak dajete dobrovoljno i slobodno bez pritiska liječnika ili drugih osoba.
- Pristanak uvijek možete povući.

COVID-19 – način širenja i znaci bolesti

COVID-19 (od engl. Coronavirus disease-2019) je bolest koji izaziva virus SARS-CoV-2. SARS-COV-2 virus se brzo širi, pa oboljela osoba prosječno zarazi 2-3 osobe. Period inkubacije je 2-14 dana, a postoji realna mogućnost prijenosa virusa i u razdoblju kada zaražena osoba nema nikakve simptome. Posebna opasnost za prijenos

predstavljaju asimptomatski prenosioci, znači oni s nepoznatim kontaktima, osobe u izolaciji i oni s početnom inkubacijom. Mogućnosti prijenosa virusa su različite – od kapljičnog do kontaktnog. Živi virus se otkriva u aerosolu do 3 sata, a na površinama – plastike, drvo, čelik i sl. virus je živ i do 3 dana.

Simptomi koji se najčešće opisuju uz ovu bolest uključuju: povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj, poteškoće s disanjem. Gotovo 1/3 bolesnika pokazuje simptome koji mogu upućivati na infekciju središnjeg živčanog sustava (mozga) poput promjena raspoloženja, depresije, manjka energije i promjene osjeta mirisa i okusa. Bolest ima nepredvidljiv tijek, a simptomi bolesti od blagih do teških mogu se ponekada razviti naglo, unutar nekoliko sati. Izuzev nekih kroničnih bolesti, za sada nisu dovoljno poznati čimbenici koji neke osobe čine sklonijima težoj kliničkoj slici bolesti.

Savjeti za izbjegavanje zaraze COVID 19 i postupanje u slučaju sumnje na infekciju

Pacijenti koji su pozitivni na COVID-19 neće moći započeti ili završiti postupak medicinski pomognute oplodnje. Stoga bi u interesu svakog para bilo zaštititi se, koliko je god to moguće, od zaraze. Štiteći sebe, štite i druge pacijentice koje medicinski pomognutom oplodnjom žele ostvariti trudnoću. Savjeti o izbjegavanju zaraze izrađeni su prema nuputcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Više informacija možete naći na njihovim web stranicama.

Oba partnera trebaju proći trijažni postupak dva tjedna prije početka liječenja, kako bi se Vas i Vašeg partnera upozorilo na trenutnu procjenu da je vrijeme između izlaganja virusu i pojave simptoma između 2 i 14 dana. Savjetovati će vas da se u vremenu od 14 dana koje prethode postupku MPO izbjegavate rizična ponašanja i situacije koje ih izlažu infekciji. Savjetuje se da: izbjegavate kontakt s bolesnim ljudima, poglavito onima koji kašlju te da izbjegavajte mjesta gdje se skuplja više ljudi. Pridržavajte se općih mjera pranja ruku sapunom i vodom najmanje 20 sekundi ili koristite dezinficijens koji sadrži najmanje 60% alkohola. Virus ulazi u tijelo kroz oči, nos i usta. Stoga ih nemojte dirati neopranim rukama. Iako su kirurške maske manje učinkovite u zaštiti ljudi koji nisu zaraženi, savjetuje se njihovo nošenje na mjestima gdje ste u doticaju sa većom skupinom ljudi.

Vi i Vaš partner morati ćete dati MBO broj sa zdravstvene iskaznice radi provjere o epidemiološkom statusu u informacijskom sustavu. Samo pacijenti bez simptoma mogu započeti MPO postupak. Pacijenti kod kojih se postavi sumnja na COVID-19 infekciju ili su bili u kontaktu sa oboljelom osobom moraju učiniti RT-PCR test (i/ili serološki test – ovisno o preporukama epidemiološke službe) prije započinjanja postupka MPO. Pacijenti sa pozitivnim testom na SARS-CoV-2 ne mogu pristupiti postupku MPO.

U slučaju da ste Vi ili Vaš partner prethodno liječeni od COVID-19 morati ćete predočiti medicinske dokaze o izlječenju. Ukoliko ste bili na mehaničkoj ventilaciji tijekom liječenja COVID-19 trebali bi dodatno predočiti procjenu i mišljenje liječnika koji je vodio taj oblik liječenja.

U slučaju pozitivnog nalaza bilo kojeg partnera tijekom stimulacije ovulacije, a prije aspiracije jajnih stanica ili inseminacije odustati će se od daljnjeg postupka. Možda ćete u tom slučaju biti savjetovani o korištenju lijekova koji će smanjiti razinu estradiola u krvi.

U slučaju pozitivnog nalaza bilo kojeg partnera nakon aspiracije jajnih stanica učiniti će se kriopohrana zametaka. Embrio transfer prethodno zamrznutih zametaka moći će se učiniti uz predočenje medicinskog dokaza o ozdravljenju.

Utjecaj COVID-19 na ženske i muške spolne organe i stanice

Temeljem do sada objavljenih studija stečene su nove, iako ograničene, spoznaje o utjecaju COVID-19 na reprodukciju čovjeka. Za ulazak u stanicu virus koristi ACE 2 receptore. ACE2 receptori u velikom se broju nalaze u testisu, što bi ovaj organ moglo predisponirati za nastanak upale. Receptori za ACE 2 postoje u sluznici maternice i jajniku. Za sada nije poznato koristi li SARS-CoV-2 ACE2 receptore u reproduktivnom traktu žene i kako bi, ako uopće koristi, to utjecalo na kvalitetu oocita, razvoj embrija i trudnoću koja bi uslijedila. Za potpunu sigurnost tog područja potrebna su dodatna istraživanja.

Rizik onečišćenja gameta i embrija virusom u IVF laboratoriju

Smatra se da je rizik onečišćenja spolnih stanica i embrija virusima, ako uopće postoji, minimalan. Iako ne postoje precizna ispitivanja, Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju pretpostavlja da je mala mogućnost zaraze virusom spermatozoida, jajne stanice i embrija. Iako bez znanstvenih dokaza, radi smanjenja rizika onečišćenja spolnih stanica i embrija virusom, u IVF laboratorijima će se dodatno vršiti ispiranje jajnih stanica i embrija.

Rizici tijekom stimulacije ovulacije korištenjem fertilitetnih lijekova za vrijeme epidemije COVID-19

Ishodi IVF postupaka za vrijeme COVID-19 pandemije za sada nisu opisani. Poznato je da virusne infekcije izazivaju sistemski upalni odgovor i uzrokuju sklonost povećanom zgrušavanju krvi i sklonost nastanka tromboza i plućnih embolija. Gotovo 30% bolesnika s teškim oblikom COVID-19 razvija plućnu emboliju, što je znatno češće nego što je to uobičajeno u kritičnih bolesnika bez infekcije COVID-19. Poznato je da komplikacije stimulacije rasta folikula korištenjem fertilitetnih lijekova – ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) kao i trudnoća povisuju rizik nastanka venske tromboembolije (VTE).

Učestalost VTE tijekom trudnoće nakon IVF, sa ili bez OHSS varira između 0.8 i 25/1000, u usporedbi s 0.17-2,5/1000 tijekom spontane trudnoće. Iako nema jasnih podataka, postoji vjerojatnost da će bolesnice sa OHSS, kao i trudnice imati povećani rizik od nastanka VTE u slučaju zaraze COVID-19.

Utjecaj COVID-19 na trudnoću

Prema današnjim spoznajama, ne postoje čvrsti dokazi o lošem učinku COV-2 infekcije na trudnoću. Jedini rizik u trudnoći uz COVID-19 su ograničene mogućnosti liječenja, jer neki medikamenti nisu preporučljivi za korištenje tijekom trudnoće.

Nema dokaza ili su oni ograničeni o mogućnosti prijenosa virusa SARS-COV-2 sa majke na fetus.

U slučaju pogoršanja epidemiološke slike u Hrvatskoj, a po napatku Ministarstva zdravstva, postupci medicinski pomognute oplodnje mogu se zaustaviti.

Svojim potpisom potvrđujem slijedeće:

1. Pročitala/ pročitao sam i razumijem gore navedene informacije koje opisuju rizike i specifične načine provođenja postupka medicinski pomognute oplodnje u vrijeme epidemije COVID-19.
2. Imala/ imao sam prigodu raspitati se kod liječnika o svim problemima koji me muče, a tiču se postupka medicinski pomognute oplodnje.
3. Informirana /informiran sam o rizicima bolesti COVID-19 i svjesna/svjestan sam mogućih povećanih rizika u slučaju infekcije tijekom postupaka medicinski pomognute oplodnje i tijekom trudnoće.
4. Imala/imao sam dovoljno vremena za razmišljanje o odluci započinjanja medicinski pomognute oplodnje u vrijeme epidemije COVID-19 te dovoljno znam o koristima i rizicima da bih pristala/pristao započeti liječenje.
5. Suglasna/suglasan sam da se, koliko god je to moguće, pridržavam mjera zaštite od zaraze COVID-19.
6. Svjesna/svjestan sam da se u slučaju pogoršanja epidemiološke situacije postupak medicinski pomognute oplodnje može prekinuti.
7. Svjesna/svjestan sam da se u slučaju razbolijevanja jednog od partnera koji sudjeluje u postupku medicinski pomognute oplodnje postupak odgađa.

Nakon što sam pročitala/o gore navedeno i nakon što mi je, na meni razumljiv način, odgovoreno na sva moja pitanja, izjavljujem da sam usmenim i tiskanim putem upoznat/a s posebnim uvjetima te da (molim zaokružiti):

A) pristajemo na izvođenje

B) ne pristajemo na izvođenje MPO postupka u posebnim uvjetima izvođenja za vrijeme trajanja COVID19 pandemije te se odlučujemo za odgodu postupka MPO

Ime i prezime pacijentice OIB	Ime i prezime muža ili partnera OIB
Potpis	Potpis
Ime i prezime liječnika	Potpis i faksimil

U Zagrebu,

Pečat zdravstvene ustanove

PRILOG 2.

**UPITNIK ZA TRIJAŽU PACIJENTICA/PACIJENATA/OSOBLJA UKLJUČENIH
U POSTUPAK MPO**

Molim zaokružiti ispravan odgovor

Jeste li bili bolesni u zadnja dva tjedna?

Ne Da _____

Imati li povišenu temperaturu?

Ne Da (ako da koliko) _____

Kašljete li?

Ne Da

Boli li vas grlo?

Ne Da

Jeste li izgubili osjet mirisa ili okusa?

Ne Da

Jeste li bili u kontaktu s nekim tko ima neke od tih simptoma?

Ne Da _____

Jeste li putovali u područja povišenog rizika od COVID-19 infekcije?

Ne Da _____

Radite u bolnici, zdravstvenoj ustanovi i staračkom domu?

Ne Da _____

Jeste li bili u dodiru s nekim tko ima COVID-19?

Ne DA _____

Je li Vam dijagnosticiran COVID-19?

Ne Da

Živate li u kućanstvu s nekim kome je dijagnosticiran COVID-19 infekcija ili ima simptome (vrućica, kašalj, gubitak osjeta okusa i mirisa?)

Ne Da _____

Ako ste bili COVID-19 pozitivni i izliječili se, imate li medicinsku potvrdu?

Ne Da

Imate li kakvo teže zdravstveno stanje kao npr. dijabetes, respiracijska bolest, hipertenzija, kronična bolest bubrega, jetre ili drugo?

Ne Da _____

Ime i prezime ispitanika, potpis

Datum rođenja, OIB/broj putovnice

Ime i prezime i potpis

tko je proveo trijažu

Datum: _____

PRILOG 3.

POSTUPAK SA DJELATNICIMA PRIJE OTVARANJA IVF CENTARA I NAKON POVRATKA IZ TIMSKE SMJENE

1. Svi djelatnici moraju ispuniti upitnik za trijažu prilikom otvaranja centara koji provodi postupke MPO i nakon povratka na posao iz timske smjene. Dodatna i/ili češća ispitivanja kao i testiranja mogu se razmotriti u skladu sa nacionalnim preporukama i/ili dostupnošću testova, a svakako u slučaju pojave simptoma ili rizičnih situacija.
 2. Djelatnici kod kojih se postavi i najmanja sumnja na infekciju treba testirati (RT-PCR test i/li serološki test-ovisno o preporukama epidemiologa). U slučaju sumnje, simptoma ili pozitivnih testova postupak prema pravilima epidemiološke/infektivne struke.
 3. Svi djelatnici sa pozitivnim rezultatom testa na COVID-19, bez obzira na simptome, moraju u samoizolaciju te se dalje postupa prema pravilima epidemiološke/infektološke struke. Ti djelatnici se smiju sudjelovati u radnom procesu sve do ozdravljenja, što se mora dokumentirati potvrdom od strane nadležnog epidemiologa.
 3. Djelatnici bez simptoma COVID19 i povoljnim nalazom trijaže mogu započeti radom.
- Savjetuje se organizirati rad, na način da uvijek postoji tim koji može završiti postupak u slučaju da određeni broj djelatnika mora biti u samoizolaciji ili je bolesno. Stoga se savjetuje, stručno i pomoćno osoblje podijeliti u «mini timove» koji bi imali minimalnu interakciju. Primjeri su podjela u 2 tima koji rade po principu 7/7 ili 14/14 dana ili opcija 1 tim ujutro, drugi poslije podne (između timova se radi dezinfekcija prostora u trajanju od najmanje sat vremena, a timovi se međusobno ne susreću). Svakako se savjetuje provjeriti mogućnosti i kapacitete ugovorne ustanove.

PRILOG 4.

POSTUPAK S PACIJENTIMA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA KOJE PROVODE POSTUPKE MPO ZA VRIJEME EPIDEMIJE COVID-19

1. Pacijenti/ce se zaprimaju samo nakon prethodne najave telefonom ili e-mailom kojim putem se prikupljaju i daju informacije i upozorenja su svezi s postupanjem ustanova i izvođenjem postupaka u uvjetima COVID19 pandemije. Pacijenti/ce daju odgovor na sljedeća pitanja:

- Imate li povišenu tjelesnu temperaturu?
- Kašljete li?
- Dišete li otežano?
- Imate li bolove u mišićima?
- Osjećate li se općenito slabo?.
- Imate li određenu mjeru samoizolacije?
- Je li vam ikada postavljena dijagnoza COVID19?
- Bolujete li od težih kroničnih bolesti poput šećerne bolesti, kronične respiratorne bolesti, visokog tlaka, kronične bolesti bubrega?
- MBO broj sa zdravstvene iskaznice radi provjere o epidemiološkom statusu u informacijskom sustavu na dan narudžbe kao i neposredno prije ulaska u zdravstvenu ustanovu

2. Pacijenti/ce se informira da se u zdravstvenu ustanovu smije ući samo s maskom te da će u dolasku u ustanovu proći trijažni postupak i upoznati ih s, dolje navedenom, procedurom i specifičnostima novonastale situacije.

3. Pacijentima visokog zdravstvenog rizika savjetuje se odgoda MPO postupaka.

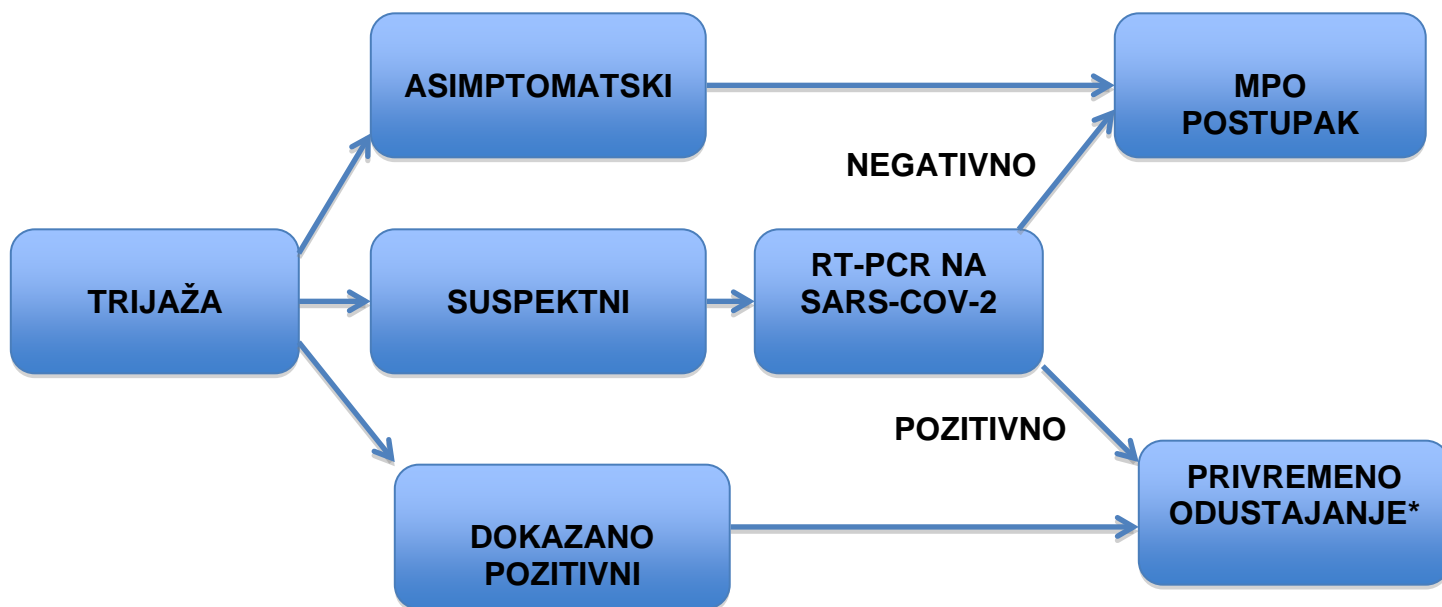
4. Pacijentima valja detaljno protumačiti rizike COVID-19 bolesti i moguće rizike u trudnoći kao i tijek postupka. Pacijentima valja detaljno protumačiti da moguća novonastala epidemiološka situacija može prekinuti ili preusmjeriti liječenje.

5. Pacijenti (par) moraju proći trijažni postupak. **Samo asimptomatski pacijenti mogu započeti postupak. Suspekti pacijenti moraju učiniti RT-PCR**

test (i/ili serološki test – ovisno o preporukama epidemiološke službe) **prije započinjanja postupka MPO. Pacijenti sa pozitivnim testom na SARS-CoV-2 ne mogu pristupiti postupku MPO.** Obzirom da još uvijek ne postoje znanstveni dokazi o svim načinima prijenosa virusa kao ni o utjecaju navedenog virusa na ljudske gamete i zametke, još uvijek nedovoljnim podacima o utjecaju COVID-19 na ranu trudnoću i embriogenezu, kao i da se ne radi o kroničnoj bolesti, te da smo dužni osigurati provođenje mjera za sprečavanje i suzbijanje širenja infekcije među pacijentima kao i među zdravstvenim osobljem koje sudjeluje u procesima medicinski pomognute oplodnje, **COVID-19 pozitivnim pacijentima liječenje postupcima odgoditi će se do ozdravljenja** (vidi i točku 14).

6. Pacijentice dolaze pojedinačno u zdravstvenu ustanovu, bez pratnje uz poseban zaštitni protokol (maska, pranje ruku i dezinfekcija, ev. nazuvci na obuću ili prelazak preko dezi barijere). Čekanje ili prerani dolazak – savjetujemo da se obavi izvan zdravstvene ustanove.
7. U prostoriju za preglede i monitoriranje, pacijentice se naručuju s vremenskom razmakom, tako da se između boravka dvije pacijentice ostavi razmak dostatan za provjetravanje i dezinfekciju površina.
8. Savjetuje se ograničiti interakciju tijekom pregleda i konzultacija između pacijentice i liječnika na 15-20 minuta, te osigurati primjerenu udaljenost, kako bi se smanjila mogućnost prijenosa virusa.
9. Nakon prvotnog prolaza kroz trijažni postupak i tumačenja, a prije samog početka postupka, oba partnera moraju donijeti potpisani informirani pristanak. Taj se pristanak u svakoj etapi može povući. **Pacijentice treba informirati da će se u slučaju pojave simptoma tijekom postupka učiniti testiranje na COVID-19, te u slučaju pozitivnog nalaza, odustat će od postupka prije očekivanog završetka (prije aspiracije jajnih stanica, a u slučaju pozitivnog nalaza nakon aspiracije jajnih stanica prije prijenosa zametka uz kriopohranu jajnih stanica i/ili zametaka, odnosno prije intrauterine inseminacije)**

10. Samo asimptomatska pacijentica koja donosi potvrdu da su oba partnera prošla trijažni postupak, kao i informirani pristanak potpisan od oba partnera dobiva preporuke za fertilitetne lijekove i protokol korištenja.
11. Svi bolesnici (par) s prethodno potvrđenom infekcijom COVID-19 trebali bi predočiti medicinske dokaze o izlječenju. Ukoliko je pacijentica bila na mehaničkoj ventilaciji tijekom liječenja infekcije COVID-19, trebala bi dodatno predočiti procjenu i mišljenje liječnika koji ju je vodio tijekom tog oblika liječenja.
12. U prostoriju za zahvate – preporučuje se da se pacijentice naručuju tako da se između dvije pacijentice ostavi vremenski razmak dostatan za čišćenje i dezinfekciju pacijenata prema COVID19 epidemiološkom statusu prema naputku HZJZ (<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Ciscenje-i-dezinfekcija-prostorije-bez-obiljelih-od-COVID-19-2.4.2020..pdf>, <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Ciscenje-i-dezinfekcija-prostorije-bez-obiljelih-od-COVID-19-2.4.2020..pdf>)



13. Savjetuje se praćenje pacijenata tri tjedna nakon aspiracije jajnih stanica ii/ili embriotransfera kako bi se identificirali potencijalni pozitivni pacijenti na COVID-19 i provele potrebne mjere

14. * Isključivo pacijenti koji se liječe onkofertilitetnim postupkom, a ustanovljen im je COVID-19 nakon započinjanja postupka MPO, a nakon konzultacije sa infektologom, odnosno nadležnim onkologom mogu pristupiti aspiraciji jajnih stanica i to samo ukoliko IVF centar udovoljava tehničkim standardima za sigurno epidemiološko postupanje propisano u liječenju Covid-19 pozitivnih pacijenata (što uključuje zasebnu salu za aspiracije s pripadajućim IVF laboratorijem samo za Covid-19 pozitivne pacijente). U izuzetnim slučajevima za život opasnog OHSS može se pristupiti punkciji folikula u IVF laboratorijima koji imaju zasebnu salu za aspiracije za COVID-19 pozitivne osobe, a nemaju pripadajući IVF laboratorij, uz jasno naglašavanje pacijentima o nemogućnosti kropohrane. Na takve je situacije pacijente nužno upozoriti prije započinjanja postupka, te uvrstiti u informirani pristanak.

PRILOG 5.

UPUTE ZA PRILAGODBU PROSTORA I NAČINA RADA

Ponovni početak IVF-a treba ispunjavati sve kriterije optimalne kvalitete liječenja, uz pravilnu prilagodbu mjerama opreza.

Opseg djelatnosti valja biti sukladan infrastrukturnim mogućnostima ustanove koja provodi djelatnost MPO, uz strogu provedbu svih mjera socijalnog distanciranja. To mogu biti razlozi za racionalnu redukciju ambulantnih posjeta i izostanku pratnje u prostoru klinike.

Prilagodba prostora (za detaljnje upute <https://www.hzjz.hr>)

1. **Vidljive obavijesti.** Za sve djelatnike i klijente prije ili neposredno nakon ulaska, na vidljivom mjestu, nužno je postaviti informacije o higijenskim postupcima i osigurati dostupnost dozatora za dezinfekciju ruku.
2. **Dezinficijens.** U prostorima čekaonice, odnosno ulaznim prostorima, pultovima za administrativno osoblje, te u radnom prostoru nužno je na raspolaganje postavljanje dozatora s dezinfekcijskim sredstvom (na bazi alkohola u koncentraciji ne manjoj od 70 %).
3. **Čekaonice.** Sjedeća mjesta u prostoru za čekanje rasporediti tako da zadovoljavaju mjere fizičke udaljenosti, odnosno na minimalnim razmacima od 2 metara među osobama koje su u jednom trenutku nalaze u prostoru.
4. U prostoriju za oporavak preporučava se smjestiti pacijentice tako da se osigura minimalan razmak od dva metra između dva kreveta ili smještaj u zasebne prostorije
[.https://www.hdndt.org/system/hdndt/research_articles/files/000/000/001/original/COVID_preporuke_2304.pdf?1587662295](https://www.hdndt.org/system/hdndt/research_articles/files/000/000/001/original/COVID_preporuke_2304.pdf?1587662295)
5. Za iznenadne slučajeve dijagnoze SARS Cov-2 infekcije (ili ozbiljne sumnje) potrebno je osigurati prostor za izolaciju.

Način rada

1. Djelatnici moraju proći edukaciju o načinu rada i zaštite u svakodnevnom radu kao i o postupanju u slučaju doticaja sa COVID-19
2. Djelatnici moraju poštovati sve propisane principe (tehničke mjere) samozaštite, epidemiološke sigurnosti pacijenata, suradnika i okoline.
 - svakodnevno mjerenje temperature (zapis o tome)
 - zaštitna odjeća i obuća
 - zaštitne maske: kirurške maske, FFP2/3 (<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Maske-za-lice-1.pdf>), sigurnosne naočale ili vizir
 - rukavice, higijena ruku (pranje i dezinfekcija)
 - komunikacija na prijemnom pultu –pregrada / vizir ili naočale
3. Osoblje neprestano mora neprestano brinuti o čišćenju, redovitoj dezinfekciji i provjetravanju prostora nakon svakog pacijenata (čekaonica, ambulante, wc, operaciona dvorana), odnosno:
 - promptnoj dezinfekciji (vidljivo zagađenje)
 - obvezna dezinfekcija nakon svake pacijentice - stolica, kvake na vratima, prekidači za svjetlo, sve s čim je pacijent/ica ostvarila kontakt <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Preporuke-i-upute-o-broju-i-zadržavanju-ljudi-u-zatvorenim-prostorima-prema-njihovoj-kvadraturi-u-okviru-postupnog-ublažavanja-restrikcija.pdf>
7. Potrebno je napisati Standardne operativne postupke (SOP) specifične za COVID-19
8. Savjetuje se učiniti podjelu osoblja na mini timove radi smanjenja nepotrebne izloženosti pacijenata i članova osoblja
10. Postupanje zdravstvenih djelatnika u slučaju postavljanja sumnje na COVID-19, bolest uzrokovanu novim koronavirusom (SARS—CoV-2) opisano na stranici: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/postupanje-zdravstvenih-djelatnika-u-slucaju-postavljanja-sumnje-na-novi-koronavirus-2019-ncov/>

11. U slučaju pozitivnih pacijenata ili osoblja treba provesti specifične postupke sanacije prostora.

KLINIČKI POSTUPAK MPO U VRIJEME PANDEMIJE COVID-19

1. Prioritet za ranije liječenje postupcima MPO imaju:
 - a. Svi oblici liječenja koji se odnose na onkofertilitet
 - b. starije pacijentice (≥ 40 g.)
 - c. žene s umanjenom rezervom jajnika i POR (poor ovarian response)
 - žene s primarnom insuficijencijom jajnika
 - one s genetskim abnormalnostima
 - one od kojih se biljezi pričuve jajnika brzo reduciraj za 6-12 mjeseci 10-20%
 - d. žene s endometriozom, adenomiozom
 - e. teža muška neplodnost a, koja se vremenom rapidno umanjuje
2. Prije započinjanja IVF postupka neizostavno treba:
 - oba partnera trebaju proći trijažni postupak dva tjedna prije početka liječenja, kako bi se par upozorilo na trenutnu procjenu da je vrijeme između izlaganja virusu i pojave simptoma između 2 i 14 dana te da u 14 dana koje prethode postupku MPO moraju izbjegavati rizična ponašanja i situacije koje ih izlažu infekciji.
 - učiniti provjera epidemiološkog statusa para koji započinje IVF u informacijskom sustavu
 - učiniti ponovno trijažni postupak prije izdavanja fertilitetnih lijekova, odnosno po potrebi tijekom stimulacije ovulacije, odnosno dolaska na pregled
3. Pacijentice(i) kod kojih se pri trijaži postavi sumnja na COVID-19 potrebno je testirati RT-PCR/IgG-IgM i dalje postupiti sukladno dalje navedenim uputama.
4. Pacijenti sa simptomima i COVID-19 pozitivnim nalazima se odgađaju i ne dolaze u MPO ustanove.

5. Pacijenticama/pacijentima izliječenim od COVID- 19 – odgoda liječenja do posebne pripreme s infektolozima odnosno nadležnim liječnicima.
6. Asimptomatski pacijenti uz negativne testove počinju IVF postupak:
 - donose potpisani informirani pristanak.
 - potpisom potvrđuju da su dobili upute o mjerama vlastitog čuvanja od infekcije
7. Pacijentima treba protumačiti postupke o sanitaciji i etapama liječenja, uz potpunu individualizaciju liječenja po svim optimalnim standardima uspješnosti i sigurnosti za pacijente:
 - Kontrole i higijenske mjere pri dolasku-odlasku. Eventualna re-trijaža ovisno o rezultatima prve trijaže i kasnijim pojavama suspektnih znakova i simptoma.
 - Za kontrole i monitoriranje pacijentice se naručuju u dovoljnom vremenskom razmaku, tako da je ostavljen razmak između boravka pacijentica u prostoriji kako bi se osiguralo provjetravanje i čišćenje površina. Savjetuje se minimalno moguć broj posjeta, potrebnih za adekvatno vođenje postupka i optimizirani broj pretraga krvi.
 - Za zahvate – aspiracija i embrio transfer razmak pacijentice se naručuju u primjerenom vremenskom razmaku kako bi se ostavilo dovoljno vremena za provetravanje, filtriranje zraka, čišćenje i dezinfekciju, te omogućilo održavanje mjera socijalne distance u prostoriji za oporavak
 - Monitoriranje folikulogeneze i ciklusa – pacijentice dolaze bez pratnje uz minimalnu ekspoziciju i kontakte osoblja-pacijent.
 - **Pozitivna retrižaža (i) ili testovi pozitivni** – postupak se odgađa.
 - Kada postoji visoki rizik za hiperstimulaciju – OHSS tada se uz odustajanje primjenjuju alati za prevenciju i profilaktičke mjere (Letrozol, Cabergolin, antagonisti GnRH). Savjetuje se pojačana kontrola izraženosti znakova hiperstimulacije i korištenje biomarkera.
 - Kako hiperstimulacija jajnika može povisiti rizik za tromboembolije što je dodatni rizik u COVID-19, svi IVF centri će dobiti od NP za MPO odnosno HDGEHR-a naputak i postupnik kod OHSS-a.

- Asimptomatski par s negativnim testovima završava postupak po standardnoj proceduri – aspiracija oocita, postupak u IVF laboratoriju, embrio transfer prema prijedlozima društva kliničkih embriologa. Ti principi slijede ESHRE preporuke.
- preporuka je da se uzorci ejakulata za MPO postupke donose od kuće uz minimalno zadržavanje muškog pacijenta u IVF centru.

8. Postupanje tijekom MPO postupka s pacijentima pozitivnim na SARS-CoV-2 virus, sukladno zajedničkim naputcima HDGEHR i HDKE

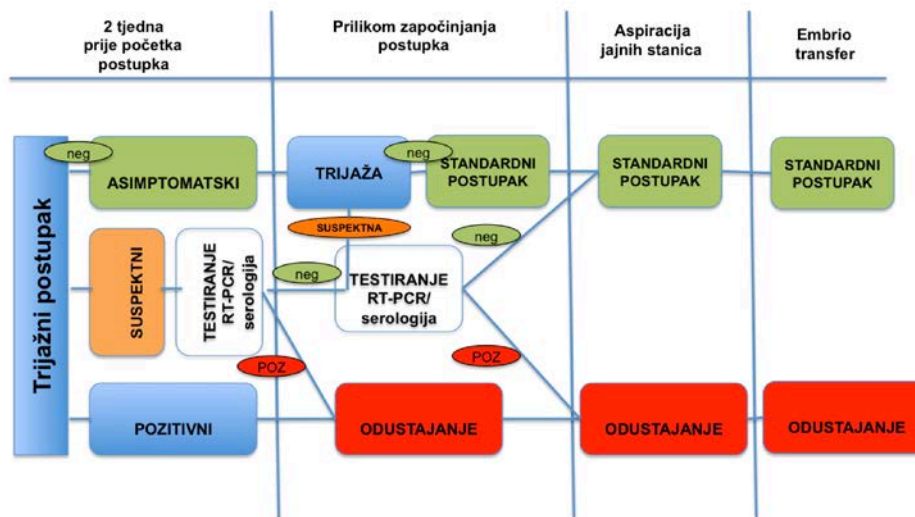
- Ukoliko u ranijoj fazi postupka (prije aspiracije ili odmrzavanja) dođe do pojave simptoma i/ili imamo pozitivan test: odustaje se od daljnjeg postupka,
- Ukoliko do pojave simptoma dođe nakon aspiracije, a tijekom kultivacije zametaka te zarazu potvrdimo testom: kriopohranjuju se svi zametci, pri čemu se posebna pažnja posvećuje sigurnom načinu kriopohrane.
- Isključivo pacijenti koji se liječe onkofertilitetnim postupkom, a ustanovljen im je COVID-19 nakon započinjanja postupka MPO, a nakon konzultacije sa infektologom, odnosno nadležnim liječnikom mogu pristupiti aspiraciji jajnih stanica i to samo ukoliko IVF centar udovoljava tehničkim standardima za sigurno epidemiološko postupanje propisano u liječenju Covid-19 pozitivnih pacijenata (što uključuje zasebnu salu za aspiracije s pripadajućim IVF laboratorijem samo za Covid-19 pozitivne pacijente).

Tijekom liječenja znači postoje 3 mogućnosti za postupak:

a) Asimptomatski par, ponavljano uredan nalaz trijaže

Standardnom procedurom se obavlja liječenje MPO – kontrolirana stimulacija ovulacije, aspiracija oocita, postupci u embriološkom laboratoriju i embrio transfer. Ako se pojavi visoki rizik za OHSS – razmotriti odustajanje od postupka ili od embrio transfera i freeze all.

- b) Pojava simptoma i pozitivni testovi u ranijoj fazi postupka (prije ovulacijskog triggera) ili odmrzavanja zametaka - odgađa se daljnji postupak*.
- c) Pojava simptoma nakon aspiracije, a tijekom kultivacije zametka – krioprana svih zametaka, na način predložen od strane HDKE
- izuzetak mogu biti pacijenti za onkofertilitetni postupak ukoliko se zadovolje tehnički uvjeti za rad sa COVID-19 pozitivnim pacijentima (zasebna sala za aspiracije za pripadajućim IVF laboratorijem)



PRILOG 6.

22.04.2020.

Preporuke Hrvatskog društva kliničkih embriologa za zdravstveno-epidemiološki okvir potreban za provođenje metoda medicinski pomognute oplodnje na siguran način za pacijente i zdravstveno osoblje tijekom virusne pandemije COVID -19

Nova koronavirusna infekcija koja se brzo proširila u zajednici zbog visoke virulencije SARS-CoV-2 virusa poprimila je pandemijske razmjere što je dovelo do uvođenja izvanrednih mjera širom svijeta.

U cilju suzbijanja i sprječavanja širenja epidemije SARS-CoV-2 virusa zdravstvene ustanove koje obavljaju postupke medicinski pomognute oplodnje (MPO) su obustavile provođenje novih postupaka MPO kako bi se smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava te se pridržavalo trenutnih preporuka socijalne udaljenosti.

Obzirom na povoljnu epidemiološku situaciju u Republici Hrvatskoj, smatramo da je vrijeme promišljanja, planiranja i donošenja preporuka o ponovnom uspostavljanju rada IVF centara uzimajući u obzir odabir pacijenata, organizaciju dobre laboratorijske i kliničke prakse s naglaskom na sigurnost pacijenata i zdravstvenog osoblja.

Obzirom na epidemiološka saznanja, važno je uspostaviti reorganizaciju rada IVF centara koja uključuje:

- epidemiološke mjere smanjenja nepotrebnog zadržavanja u zatvorenom prostoru,
- korištenje zaštitne opreme za pacijente i osoblje,
- dezinfekciju prostora i opreme.

Preporuke za smanjenje rizika od prijenosa SARS-CoV-2 virusa tijekom postupaka medicinski pomognute oplodnje s vlastitim spolnim stanicama (homologni postupak):

- Planiranje MPO postupaka isključivo s dokazano zdravim pacijentima u centrima koji mogu prilagoditi svoj rad novonastaloj situaciji.
- Priprema IVF laboratorija za ponovni početak rada uključuje čišćenje i sterilizaciju inkubatora, čišćenje svih uređaja i radnih površina, zidova, podova, vrata i prolaza te nabavku medija i materijala za početak rada.
- Čišćenje laboratorija se i dalje odvija prema propisanom SOP-u IVF centra, ali s pojačanom učestalošću iza svakog pacijenta odnosno rada s pojedinom vrstom biološkog uzorka. Preporučeni razmak između dvije aspiracije je minimalno 1 sat kako bi se laboratorijski postupci za jedan par dovršili i pripremili uvjeti za drugi par.
- Svi IVF laboratoriji od uspostavljanja svog rada rade na režimu visokog opreza po preporukama ESHRE i EDQM za kvalitetu i sigurnost u radu sa tkivima, stanicama i organima (1 i 2).
- Osoblje koristi maske, kape, rukavice i zaštitne mantile koji pokrivaju kožu.
- Ukoliko u laboratoriju rade dva i više embriologa, potrebno je organizirati rad na način da embriolozi rade u odvojenim ciklusima radnog vremena, odnosno da pripadaju timu A i B kojeg sačinjavaju liječnik ginekolog, medicinska sestra i klinički embriolog. U ekstremnom slučaju kada klinički embriolozi moraju u karantenu/izolaciju, pacijenti se zbrinjavaju u suradnoj ustanovi.
- Klinički embriolozi moraju biti u minimalnom kontaktu s ostalim osobljem IVF centra kao i s pacijentima. Ukoliko moraju komunicirati, uputna je distanca od 2 metra uz obavezno nošenje zaštitne maske za lice.

- Postupanje s uzorcima i dalje se zasniva na preporukama bez znanstvenih dokaza, ali se primjenjuju zbog mjera opreza:
 - preporuka je da se uzorci ejakulata za MPO postupke donose od kuće uz minimalno zadržavanje muškog pacijenta u IVF centru
 - obrada sjemena na gradijentu gustoće nakon čega slijedi swim-up
 - dodatno ispiranje oocita nakon izolacije iz folikularne tekućine
 - preporučeni je postupak oplodnje metodom ICSI
 - prije prijenosa zametaka u materijšte dodatno ispiranje zametaka
 - nakon odmrzavanja zametaka potrebno je dodatno ispiranje zametaka

Postupanje tijekom MPO postupka s pacijentima pozitivnim na SARS-CoV-2 virus:

Obzirom da još uvijek ne postoje znanstveni dokazi o svim načinima prijenosa virusa kao ni o utjecaju navedenog virusa na ljudske gamete i zametke dužni smo osigurati provođenje mjera za sprečavanje i suzbijanje širenja infekcije među našim pacijentima kao i među zdravstvenim osobljem koje sudjeluje u procesima medicinski pomognute oplodnje. Ukoliko IVF centar ne udovoljava tehničkim standardima za sigurno epidemiološko postupanje propisano u liječenju Covid-19 pozitivnih pacijenata (što uključuje zasebnu salu za aspiracije s pripadajućim IVF laboratorijem samo za Covid-19 pozitivne pacijente) predlažemo sljedeće:

- 1) Ukoliko u ranijoj fazi postupka (prije aspiracije ili odmrzavanja) dođe do pojave simptoma i/ili imamo pozitivan test: odustaje se od daljnjeg postupka,
- 2) Ukoliko do pojave simptoma dođe nakon aspiracije, a tijekom kultivacije zametaka te zarazu potvrdimo testom: kriopohranjuju se svi zametci, pri čemu se posebna pažnja posvećuje sigurnom načinu kriopohrane.

Savjetujemo daljnje pridržavanje svih uputa nadležnih institucija i epidemiologa iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (<https://www.hzjz.hr/>).

Literatura:

za PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOŠKU ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU REPRODUKCIJU

1. <https://www.eshre.eu>
2. <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>
3. <https://www.arcscientists.org>
4. <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2020-news-and-press-releases/hfea-coronavirus-covid-19-guidance/>.
5. <https://www.nvog.nl/actueel/voortplantingsgeneeskundige-zorg-in-tijden-van-covid-19/>
6. <https://cgf.cochrane.org/news/covid-19-coronavirus-disease-fertility-and-pregnancy>
7. ESHRE Covid working group. <https://www.eshre.eu>
8. Fan C, Li K, Ding Y, Lu W, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. 2020 medRxiv
9. Wang Z, Xu X (2020) scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection, in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. 2020 medRxiv
10. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. 2020. medRxiv
11. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, Peh S, Gu J (2006) Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. Biol Reprod 2006;74(2);410–416
12. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, Wang W, Li C, Diao F, Hu Z, Yang X, Yao B, Liu Y. Absence of 2019 Novel **Coronavirus** in **Semen** and

- Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod.* 2020 Apr 16. pii: ioaa050. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
13. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr 23. doi: 10.1007/s40618-020-01261-1
 14. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM *et al.* No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertility Sterility* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
 15. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 20;382(10):929–936.
 16. Reis FM, Bouisdou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility Sterility* 2011; 95 (1):176 – 181.
 17. Honorato-Sampaio K, Pereira VM, Santos RA, Reis AM. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. *Exp Physiol.* 2012;97(5);642-50.
 18. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203;622-30.
 19. Merrill DR, Wade CD, Fahnestock P, Baker RO. Long-term and short-term stability of viruses depend on storage temperature and preservation method. *Beiresourcesposter.* 2018 <https://www.beiresources.org/Portals/2/PDFS/Long-Term%20and%20Short-Term%20Stability%20of%20Viruses.pdf>
 20. Lin Qiu, Xia Liu, Meng Xiao, Jing Xie, Wei Cao, Zhengyin Liu, Abraham Morse, Yuhua Xie, Taisheng Li, Lan Zhu, SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection, *Clinical Infectious Diseases*, ctaa375, <https://doi.org/10.1093/cid/ctaa375>

21. <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate3.pdf>
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W i sur. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809-15.
23. Chen S, Liao E, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Med Virol* 2020.
24. Chen Y PH, Wang L. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). In: *Front Pediatr*, 2020.
25. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C i sur. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020.
26. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y i sur. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis* 2020.
27. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L i sur. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020:1-6.
28. N L, L H, M P. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Medrxiv*, 2020.
29. Staff T. Premature baby in serious condition after coronavirus infection. *U. The Times of Israel*, 2020.
30. W L, Q W, Q Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Serie. *U: Preprints*, 2020.
31. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J *et al*. A case report of neonatal COVID- 19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020.
32. 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.
33. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X i sur. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.

34. Zambrano LI, Fuentes-Barahona IC, Bejarano-Torres DA, Bustillo C, Gonzales G, Vallecillo-Chinchilla G i sur. A pregnant woman with COVID-19 in Central America. *Travel Med Infect Dis* 2020:101639.
35. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W i sur. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020.
36. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J i sur. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020.
37. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G i sur. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9:51-60.
38. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J i sur. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2020;55:E009.
39. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>
40. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
41. Guan EJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He XJ, Liu L i sur. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
42. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O i sur. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;23:201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561
43. Sennström M, Rova M, Hellgren M, Hierberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist P. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Scand* 2017; 96 (9): 1045-1052.

44. La Marca A, Niederberger C, Pellicer A, Nelson SM. Covid-19: lessons from the Italian reproductive medical experience. *Fertility Sterility* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.021>

Literatura za:

Preporuke Hrvatskog društva kliničkih embriologa za zdravstveno-epidemiološki okvir potreban za provođenje metoda medicinski pomognute oplodnje na siguran način za pacijente i zdravstveno osoblje tijekom virusne pandemije COVID -19 (PRILOG 6)

1. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos MJ, Apter S, et al., Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod*, 2016. 31: 685-686. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew016>
2. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application 2019. <https://register.edqm.eu/freepub>.
3. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2013;99(2):340-346.
4. ESHRE Report: MAR/ART & COVID-19 - A Picture of Europe, 20th April 2020.
5. ESHRE News and Statements: Assisted reproduction and COVID-19. An updated statement from ESHRE, 17th April 2020
6. De Santis L, Anastasi A, Cimadomo D, Klinger FG, Licata E, Pisaturo V, Sosa Fernandez L, Scarica C. COVID-19: the perspective of Italian embryologists managing the IVF laboratory in pandemic emergency. *Hum Reprod*. 2020 Apr 8. pii: deaa074. doi: 10.1093/humrep/deaa074.
7. Webinar Organized by the International IVF Initiative: IVF in the Time of COVID-19.
8. Webinar Organized by the International IVF Initiative: SARS-CoV-2 and IVF Revisited.

