

COVID 19 – liečba neplodnosti počas pandémie a po nej

Iveta Švecová, Peter Harbulák, Pavel Svitok

V decembri 2019 vypukla virálna epidémia, následne v januári 2020 Svetová zdravotnícka organizácia oficiálne vyhlásila začiatok pandémie a potvrdila výskyt nového typu „severe acute respiratory syndrome“ (SARS) koronavírusu 2 (SARS-CoV-2). Vzhľadom na pandemické šírenie SARS-CoV-2 a zastavenie poskytovania neurgentnej zdravotnej starostlivosti prerušilo svoju činnosť mnoho IVF centier. Ich zatvorenie prináša dôsledky, ktoré bude potrebné vyhodnotiť. Liečba neplodnosti je esenciálna liečba a možnosť riešenia neplodnosti množstva neplodných párov je časovo obmedzená. Odkladanie terapie môže u niektorých párov znížiť šancu na dosiahnutie tehotnosti. V tejto práci sme zhrnuli stručnú charakteristiku vírusu SARS-CoV-2, jeho vplyv na mužskú a ženskú fertilitu, možnosti testovania a odporúčania pre manažment centier asistovanej reprodukcie počas pandémie. Súhrn pragmatických odporúčaní popredných svetových spoločností zameraných na liečbu neplodnosti spolu s odkazmi na adekvátne literárne zdroje (ESHRE, ASRM, RCOG) by nám mal v budúcnosti uľahčiť bezpečné a plynulé fungovanie počas relapsov epidémie, ktoré nemožno vylúčiť.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, COVID-19, IVF, infertilita

COVID 19 - infertility treatment during and after pandemics

In December 2019, an outbreak of viral pneumonia emerged, subsequently, in January 2020, the World Health Organization officially announced a novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. According to the pandemic spread of SARS-CoV-2 and the cessation of non-urgent health care, a vast number of IVF centres was forced to suspend their activities. It is crucial to estimate the immediate consequences of this shutdown. Human infertility treatment is essential and the therapeutic window in infertile couples is time sensitive. Postponing the therapy can lead to the decline of the chances for pregnancy. In this paper, we summed up brief characteristics of SARS-CoV-2 virus, the effect of the infection on male and female fertility, testing possibilities and guidance for the management of IVF centres during the pandemic. Survey of practical guidelines of leading world health associations along with literature references ((ESHRE, ASRM, RCOG) should help us to enable a safe and continuous running during epidemics relapse, which cannot be ruled out.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, IVF, infertility

Gynekol. prax 2020; 18 (3): 129-133

Úvod

V decembri 2019 vypukla virálna pandémia v čínskom meste Wu-chan, následne, 9. januára 2020 Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization, WHO) oficiálne potvrdila výskyt nového typu „severe acute respiratory syndrome“ (SARS) koronavírusu 2 (SARS-CoV-2) a oficiálne vyhlásila začiatok pandémie. Od januára 2020 došlo k celosvetovému rozšíreniu ochorenia s postihnutím viac ako 213 krajín. Podľa WHO bolo v súčasnosti potvrdených viac ako 6 miliónov prípadov a zomrelo viac ako 372 000 ľudí⁽¹⁾. Po rozšírení ochorenia jednotlivé krajiny prijali rôzne stratégie, od jednoduchých pravidiel, ako je dodržiavanie „social distancing“ – udržiavanie sociálneho odstupu, až po prísne izolačné opatrenia vrátane výrazného obmedzenia poskytovania zdravotnej starostlivosti v prípade jej odkladnosti.

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) vo svojich odporúčaní zdôrazňuje, že liečba neplodnosti je esenciálna liečba a možnosť riešenia neplodnosti množstva neplodných párov je časovo obmedzená⁽²⁾. Odkladanie terapie neplodnosti môže jednoznačne znížiť šancu niektorých párov na dosiahnutie požadovanej tehotnosti.

SARS-Cov-2, COVID-19

K prenosu ochorenia COVID-19 dochádza predominantne kvapôčkovou infekciou, samotný vírus, resp. vírusové častice, však boli izolované aj vo vzorkách krvi, moču a stolice. Tieto nálezy viedli k otázkam týkajúcim sa výskytu vírusu v ostatných telesných tekutinách vrátane ejakulátu a alternatívnych ciest prenosu. Akokoľvek, prenos z človeka na človeka je potvrdený, v prípade absencie preventívnych (bariérových) opatrení jeden pacient s aktívnym ochorením nakazí od 2 do 3 ľudí. Inkubačná lehota je udávaná od 2 do 14 dní (bolo opísaných aj 21), nakazený pacient je kontagiózný už niekoľko dní pred objavením sa prvých symptómov (suchý kašeľ, zvýšená telesná teplota, strata čuchu, únava, myalgie, nešpecifické gastrointestinálne a kardiovaskulárne symptómy) a tento stav pretrváva počas prítomnosti symptómov aj niekoľko dní po ich ústupe. V presných časových údajoch ohľadom kontagiozity sa jednotlivé publikácie líšia⁽³⁾. V niektorých štúdiách sa uvádza až 80 % asymptomatických pacientov pozitívne testovaných na COVID-19.

Vstup vírusu do buniek je umožnený interakciou virálneho S proteínu a celulárneho enzýmu 2 konvertujúceho angiotenzín (ACE2), ktorý slúži ako receptor pre vírus. ACE2 je exprimovaný vo viacerých orgánových systémoch vrátane alveolárnych buniek II. typu v pľúcach, tenkom čreve, srdci, obličkách, slezine,

štitnej žľazy, testikulárnemu a ovariálnemu tkanivu⁽⁴⁾. Vzhľadom na charakter infekcie COVID-19 je potrebné vytvoriť v zariadeniach poskytujúcich liečbu formou asistovanej reprodukcie špecifický manažment, ktorý zabezpečí dôkladnú izoláciu gamét a embryí u pozitívnych pacientov. Zároveň je nevyhnutné upraviť chod pracoviska tak, aby bola v najvyššej možnej miere zaručená bezpečnosť všetkých pacientov a personálu. Počas pandémie možno poskytovať konzultácie a liečbu iba pacientom negatívnym na COVID-19 bez kontaktu s ochorením alebo po ich jednoznačne potvrdenom vyliečení, čím sa minimalizuje riziko kontaminácie biologického materiálu, personálu a ostatných pacientov.

Vplyv COVID-19 na ovárium a ženské gaméty

ACE2 má v prípade šírenia a vplyvu COVID-19 kľúčovú úlohu. V súčasnosti existujú limitované dáta ohľadom efektu ACE2 na ovariálne funkcie a ženskú fertilitu a zatiaľ neexistuje dôkaz o expresii priamo v ľudských oocytoch. Expresia ACE2 bola však potvrdená v primordiálnych, primárnych, sekundárnych a antrálnych folikuloch, stróme ovária a corpora lutea. Počas progresie vývoja folikulov dochádza k upregulácii expresie ACE2, ktorá je ešte výraznejšia po stimulácii gonadotropínmi a podaní HCG u potkanov. ACE2 je súčasťou rodiny renínovo-angiotenzínového systému (RAS) enzýmov, ktoré sú zapojené do regulácie vývoja folikulov, steroidogenézy, ovulácie a atrézie folikulov. ACE2 je nepriamo zapojený aj do maturácie oocytov. Vzhľadom na tieto fakty je veľmi pravdepodobné, že kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS) môže mať negatívny vplyv v kontexte potenciálnej infekcie COVID-19⁽⁵⁾. Riziko maternálnych komplikácií v spojitosti s COVID-19 je nízke⁽⁶⁾. Čo sa týka perinatologických výstupov – t. č. neexistujú dáta potvrdzujúce zvýšené riziko potratov a včasných tehotenských strát alebo teratogenity viazanej na COVID-19⁽⁶⁾.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)

Závažné formy OHSS sa môžu vyvinúť do kritických aj život ohrozujúcich stavov vyžadujúcich hospitalizáciu na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Tejto situácii by sme sa mali počas pandémie COVID-19 vyhnúť za každých okolností. Rozvoj OHSS u pacientok s infekciou COVID-19 by mohla priebežne a liečbu výrazne zhoršiť a viesť k závažným komplikáciám.

Potenciálne následky po COVID-19

Naviazanie SARS-CoV-2 (cez S-proteín) vedie k zníženej expresii ACE2, ktorá pretrváva počas celej infekcie⁽⁷⁾. V pľúcach tento proces vedie k hyperaktivácii RAS a prispieva k zlyhaniu pľúc. V ováriu by mohlo zníženie ACE2 expresie po infekcii narušiť funkciu RAS. Porucha v RAS skupine je spojená napr. aj so syndrómom polycystických vaječníc, s OHSS, niektorými ovariálnymi tumormi a extrauterinnou graviditou⁽⁸⁾. Možný je aj vplyv na maturáciu oocytov a ovariálnu rezervu. Pre uvedené hypotézy dosiaľ neexistujú adekvátne štúdie, preto by bolo vhodné zamerať výskum vo sfére asistovanej reprodukcie týmto smerom, objasniť rozsah vplyvu infekcie a jej možný dosah na zdravotný stav pacientky v budúcnosti.

Vplyv infekcie COVID-19 na mužskú fertilitu

Bežné vírusové infekcie (napr. mumps, HIV) majú negatívny vplyv na mužský reprodukčný systém vrátane produkcie spermií a tvorby pohlavných hormónov. Predbežné výsledky štúdií

ukazujú, že infekcia COVID-19 vedie k nerovnováhe mužských pohlavných hormónov (testosterónu a luteinizačného hormónu). Ich hladina by mohla byť potenciálny marker poškodenia reprodukčného zdravia spôsobeného SARS-CoV-2. V nedávno publikovanej klinickej štúdií bola potvrdená prítomnosť SARS-CoV-2 v ejakuláte u 26,7 % vyšetrených mužov s akútnym priebehom infekcie a taktiež u mužov v rekonvalescencii po prekonaní COVID-19 (8,7 %)⁽⁹⁾. Perzistencia vírusu v mužskom urogenitálnom trakte môže narušiť imunologickú homeostázu v testes a vyústiť do orchitídy. Preto možno SARS-CoV-2 zaradiť medzi potenciálne príčiny mužskej infertility⁽¹⁰⁾.

Mechanizmus poškodenia testes

Presný mechanizmus poškodenia testes nie je úplne jasný. Teoreticky je každá bunka s expresiou ACE2 susceptibilná k infekcii SARS-CoV-2, pričom v testis sa nachádza s vysokou expresiou v Sertoliových bunkách aj Leydigových bunkách⁽¹¹⁾. Sertoliové bunky produkujú imunosupresívne a imunoregulačné faktory a pri ich poškodení dochádza k narušeniu kontroly antiinflamačného imunologického prostredia významného pre senzitívne zárodočné bunky. Aj samotná imunologická reakcia na vírus môže spôsobovať ďalšie testikulárne poškodenie. Je známe, že zvýšenie teploty má negatívny vplyv na spermatogézu, pričom zvýšenie skrotálnej teploty má za následok nižšiu kvalitu spermií⁽¹²⁾. Vzhľadom na potenciálnu možnosť poruchy fertility po prekonaní infekcie COVID-19 je potrebné vykonať ďalšie klinické pozorovania.

COVID-19 a embryo

Expresia ACE2 prebieha vo viacerých embryonálnych štádiách. Najvyššia expresia bola pozorovaná u 2-, 4- a 6-bunkových embryí a v trofektoderme. Vyvíjajúce sa ľudské embryo vytvára receptory pre SARS-CoV-2 aj iné koronavírusy a zároveň obsahuje všetky mechanizmy nevyhnutné pre internalizáciu a replikáciu vírusu. Zatiaľ však neexistuje jednoznačný dôkaz prenosu SARS-CoV-2 z rodiča na embryo.

Možnosti testovania na COVID-19

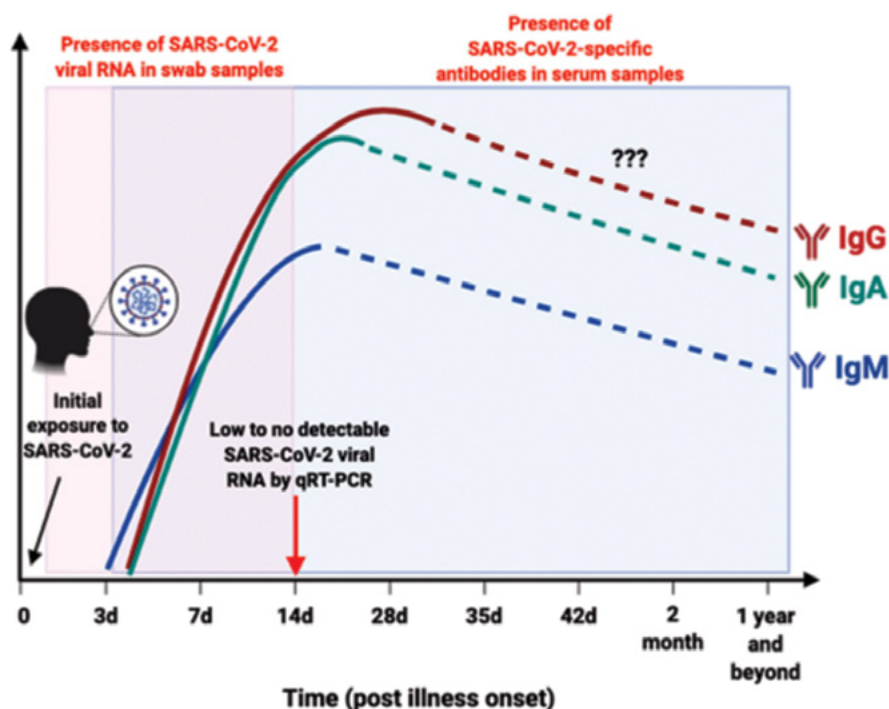
PCR

Včasná detekcia SARS-CoV-2 je kľúčová pre kontrolu prenosu infekcie a zvládnutie pandémie. Diagnostické testy využívajú kvantitatívnu PCR (qRT-PCR) s použitím reverznej transkriptázy. QRT-PCR je referenčná štandardná metóda pre diagnostiku infekcií s vysokou senzitivitou a presnosťou v akútnej fáze ochorenia. Vírálne RNA SARS-CoV-2 bola detegovaná z výterov z krku a nosa a 14 dní po nástupe ochorenia alebo symptómov ochorenia je už takmer nedetegovateľná (**obrázok 1**). Nevýhodou tejto metódy sú finančné náklady a časová náročnosť.

Testovanie protilátok – imunoassay

Druhou cestou testovania, ktorá poskytuje informácie o aktívnej, ale aj o prekonanej infekcii, je testovanie protilátok na COVID-19 u pacienta (**obrázok 1**). Testovanie pomocou imunoassay (ELISA – enzyme linked immunosorbent assay) je možné z plazmy aj zo séra a je zamerané na imunogénne proteíny S a N⁽¹³⁾. Výhodou testovania protilátok je nižšia cena a malá časová náročnosť. ELISA je momentálne najpresnejšia metóda detekcie SARS-CoV-2. Dynamika hladín protilátok je opísaná pod obrázkom.

Obrázok 1. Schematické znázornenie períod možnosti detekcie virálnej RNA (PCR) a protilátok (imunoassay) u jedincov infikovaných SARS-CoV-2



Prítomnosť SARS-CoV-2 virálnej RNA (ružové pole) vo výteroch pacientov možno dokázať od expozície až po 14 dní od začiatku infekcie (post-illness onset – „pio“). SARS-CoV-2 špecifické protilátky (modré pole): IgM sú detegovateľné od 3. dňa „pio“, vrchol dosahuje 2-3 týždne „pio“⁽¹³⁾. Detegovateľné sú až do 1 mesiaca „pio“. IgA a IgG sú prítomné od 4. dňa „pio“, vrchol dosahujú 2 týždne „pio“. Zatiaľ neboli detegované špecifické SARS-CoV-2 protilátky po viac ako 1 mesiaci „pio“ (prerušovaná linka). (<https://www.frontiersin.org>)

Vplyv SARS-CoV-2 na vykonávanie metód asistovanej reprodukcie (ART)

Zastavenie ART

Vzhľadom na pandemické šírenie SARS-CoV-2 zastavilo svoju činnosť od marca 2020 mnoho IVF centier v Európe. Ich zatvorenie, samozrejme, prináša aj dôsledky, ktoré bude potrebné vyhodnotiť. Výsledkom nečinnosti bolo určité množstvo „stratených tehotností“. Napr. v Taliansku bolo v roku 2017 narodených 13973 (3 % celkovo narodených detí v tom roku) vďaka metódam asistovanej reprodukcie. Z týchto údajov sa dá predpokladať, že v dôsledku jednomesačnej absencie aktivity reprodukčných centier bude o mesiac v Taliansku „chýbať“ minimálne tisíc detí. V USA sa v roku 2016 narodilo 76930 detí vďaka metódam AR, čo zodpovedá 6410 deťom za mesiac. Práve z týchto dôvodov je nevyhnutné bezodkladne vytvoriť stratégiu na obnovenie činnosti reprodukčných centier aj počas pandémie COVID-19 a po nej⁽¹⁴⁾.

Liečba neplodnosti – elektívna alebo urgentná

Vzhľadom na významný pokles úspešnosti liečby so stúpajúcim vekom neplodných párov a u žien s komorbiditami, ako je endometrióza a predčasné ováriálne zlyhanie, opakované zlyhanie implantácie a potraty, rovnako ako andrologický faktor sterility, je nutné považovať liečbu neplodnosti za urgentnú⁽¹⁴⁾.

COVID na Slovensku

Výbor sekcie asistovanej reprodukcie pri SGPS SLS vypracoval odporúčania pre centrá asistovanej reprodukcie v súvislosti s vírusom COVID-19. Tento dokument schválilo ako pracovný postup Ministerstvo zdravotníctva SR a hlavný odborník SR pre asistovanú reprodukciu.

Aktuálne odporúčania opatrení pre centrá asistovanej reprodukcie pre IVF liečbu v súvislosti s infekciou vírusom COVID-19 sekcie asistovanej reprodukcie pri SGPS SLS.

(Výbor sekcie asistovanej reprodukcie pri SGPS SLS)

1. Za prísnych protiepidemiologických opatrení možno realizovať vyšetrenia a konzultácie priamo v centrách asistovanej reprodukcie (rúška, rukavice, ochranné štíty, pravidelné vetranie a dezinfekcia priestorov atď.). Každý pacient pred vstupom na pracovisko podpíše čestné vyhlásenie o neinfekčnosti, nerizikovom domácom prostredí, neprítomnosti prejavov infekcie a negatívnej cestovateľskej anamnéze.
2. Zachovať dostatočný časový odstup medzi konzultáciami jednotlivých pacientov.
3. Za prísnych bezpečnostných opatrení možno začať stimulácie v cykloch IVF u pacientok:
 - a. kde by odklad liečby mohol spôsobiť zhoršenie prognózy,
 - b. so zníženou ováriálnou rezervou,
 - c. po operačnej liečbe napr. endometriómom,
 - d. s vyšším vekom.

4. U týchto párov postupovať nasledovným spôsobom:
 - a. Testovať u pacientky protilátky proti SARS-CoV-2 pred začatím stimulácie, testovanie je vhodné kvôli ochrane pacientov a personálu pracoviska.
 - b. V zdravotnej dokumentácii zaznamenať, že pacientka bola poučená o epidemiologickej situácii a zásadách bezpečného správania.
 - c. Odporučiť PN počas celej liečby pri rizikovom pracovnom zaradení pacientok.
 - d. Minimalizovať riziko komplikácií počas stimulácie ovárií.
 - e. V rozmedzí 72 hodín pred odberom, ale najneskôr v deň odberu oocytov u oboch členov páru realizovať sérologické vyšetrenie na prítomnosť protilátok proti SARS-CoV-2. V prípade neprítomnosti protilátok svedčiacich o akútnej infekcii (IgM alebo IgA) možno realizovať embryotransfer.
 - f. V prípade prítomnosti IgM, resp. IgA u jedného člena páru, kryokonzervovať oocyty alebo embryá a odložiť embryotransfer. Oocyty alebo embryá v tomto prípade uskladniť v karanténnej nádobe.
 - g. Pri kryoembryotransferoch je potrebné u pacientky realizovať niekoľko dní pred výkonom (max. 7 dní) odber protilátok proti SARS-CoV-2. V prípade neprítomnosti IgM, resp. IgA protilátok možno embryotransfer realizovať.
5. U zahraničných klientov zvoliť rovnaký postup ako u slovenských pacientov.

Autori: Harbulák, Krajčovič, Toporcerová – apríl 2020.

Praktické odporúčania pre fungovanie IVF centier a laboratórií

Miera infekčnosti SARS-CoV-2 je (infection rate RO) opisovaná do 5. 6., čo znamená že sa jedná o vysoko infekčné ochorenie. Vzhľadom na tieto fakty bolo po vypuknutí pandémie odporúčané pozastavenie výkonu neurgentných procedúr vrátane IVF. Pre budúcnosť je potrebné vytvoriť funkčný scenár manažmentu IVF centier počas pandémie, odporúčaní na udržanie bezpečného chodu IVF centra. Kompletné odporúčania so zahrnutím stratifikácie pacientov (na základe symptomatiky, sérologického, eventuálne PCR testovania) a vykonávania/zastavenia ďalšej terapie a zákrokov pre veľký rozsah neuvádzame. Je voľne dostupný online na webovej stránke ESHRE⁽¹⁵⁾.

Prevenia a bezpečnosť

Až 80 % pacientov s COVID-19 je asymptomatických nosičov SARS-CoV-2, preto je absolútnou prioritou nepreniesť infekciu COVID-19 do priestorov laboratória a medzi personál a ostatných pacientov⁽¹⁶⁾.

- 1) Prísny **hygienický protokol**. Pravidelné umývanie rúk dezinfekčným mydlom a vodou. U personálu vykonávať meranie telesnej teploty nekontaktným teplomerom. Personál by mal používať ochranné pracovné pomôcky (OPP).
- 2) **Reorganizácia personálu** je zameraná na rozdelenie pracovníkov do viacerých nezávislých skupín, ktoré rotujú bez toho, aby dochádzalo k ich vzájomnému kontaktu. Odporúča sa vylúčiť z pracovného procesu rizikových jedincov.
- 3) Vzhľadom na **riziko nedostatku spotrebného materiálu** je potrebné zabezpečiť jeho dostatočné množstvo (predovšetkým OPP).

- 4) **Práca v laboratóriu a kryoprezervácia**. Je potrebné bezpečné uskladnenie všetkých biologických materiálov počas pandémie, zabezpečiť dostatočné množstvo tekutého dusíka (LN₂). Na kryokonzerváciu vzoriek od pacientov pozitívnych na COVID-19 by sa mali používať uzatvárateľné slamky a mali by byť uskladnené v separovaných tankoch. Aj keď neexistujú priame dôkazy o prenose SARS-CoV-2 tekutým dusíkom, nemôžeme túto možnosť úplne vylúčiť. Keďže SARS-CoV-2 sa prenáša vzduchom, je možná jeho kontaminácia už počas výroby, ale predovšetkým infikovaným personálom počas kryoprezervácie a uskladnenia⁽¹⁷⁾. Treba venovať osobitnú pozornosť čo najkratšiemu vystaveniu buniek natívnej folikulárnej tekutine a vyčistiť spermie častým preplachovaním.
- 5) **Sterilizácia a dezinfekcia**. Peroxid vodíka (H₂O₂; 6 %) je pre gaméty a embryá bezpečný a je odporúčanou laboratórnou dezinfekciou počas pandémie COVID-19⁽¹⁸⁾. Aj keď 70 % etanol je veľmi efektívny voči SARS-CoV-2, môže mať nepriaznivé účinky na vývoj embryí. Chlórnan sodný (0,1 %) je taktiež efektívny voči SARS-CoV-2, ale jeho bezpečnosť v laboratóriu je otázna.
- 6) **Kvalita vzduchu**. IVF laboratória sú bežne vybavené kúrením, ventiláciou a klimatizáciou (HVAC) s cieľom udržania plynulého prietoku čistého vzduchu pod pozitívnym tlakom⁽¹⁹⁾, čo môže pomáhať šíreniu SARS-CoV-2. Preto sa odporúča počas pracovných hodín vypnúť HVAC a ostatné zdroje prúdenia vzduchu, aby sa minimalizovalo šírenie.
- 7) **Uzavretie laboratória a kontrola kvality počas karantény**. V prípade nevyhnutnosti ukončenia prevádzky z dôvodu pandémie je dôležité vytvoriť plán uzavretia laboratória. Všetky začaté cykly IVF musia byť ukončené kryokonzerváciou embryá a odložením embryotransferu.

Záver

Počas pandémie COVID-19 je potrebné v liečbe neplodnosti postupovať podľa súboru odporúčaní vypracovaného odbornou komisiou. Odporúčania majú obsahovať presný postup manažmentu pacientov, personálu a prevádzky. Vhodný je simulačný nácvik kritických situácií. Treba disponovať zásobou spotrebného zdravotníckeho, dezinfekčného, laboratórneho materiálu, ktorá má byť pravidelne kontrolovaná a obnovovaná. Vykonanie sérologických testov na COVID-19 u pacientky pred zaradením do stimulačnej liečby, u oboch členov páru pred ovariálnou punkciou, kryokonzerváciou gamét a taktiež pred embryotransferom je kľúčové, pretože minimalizuje riziko infekcie a kryokonzervácie infikovaných gamét alebo embryí. Situácia, ktorú sme zažili, sa môže opakovať a musíme byť pripravení na jej plynulú a bezpečnú zvládnutie.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Iveta Švecová, PhD.
GYN-FIV Žilina, s. r. o.
Predmestská 8600, 010 01 Žilina
e-mail: ivetasvecova@gmail.com

MUDr. Peter Harbulák, PhD.
Mgr. Pavel Svitok, PhD.
GYN-FIV, a. s., Bratislava

Literatúra

1. <http://www.worldometer.info>
2. ASRM. Patient management and clinical recommendations during the coronavirus (COVID-19) Pandemic update #2. April 13, 2020 Through April 27, 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-454.
5. Sfountouris I. Assisted reproduction treatment during the Covid-19 pandemic: considerations based on ovarian physiology, Fertility and sterility dialog 2020. <https://www.fertstertdialog.com/rooms/871-covid-19/conversations/15418>
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Version 8: Published Friday 17 April 2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
7. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* 2012; 93: 1924-1929.
8. Yoshimura Y. The ovarian renin-angiotensin system in reproductive physiology. *10.1006/frne.1997.0152. Frontiers in neuroendocrinology* 1997; 18: 247-291.
9. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e208292. Published online 2020 May 7. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
10. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006; 74: 410-416.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
12. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod BioMed Online* 2015; 30: 14-27. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018 (2015).
13. Long QX, Deng HJ, Chen J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv [Preprint]* 2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038018
14. La Marca, Nelson S. A call for a timely, sustainable, and realistic exit strategy from this pandemic. *Fertility and sterility dialog* 2020. <https://www.fertstertdialog.com/rooms/871-covid-19/posts/a-call-for-a-timely-sustainable-and-realistic-exit-strategy-from-this-pandemic>
15. ESHRE Guidance on recommencing ART treatment.2020. <http://www.eshre.eu/media/guidelines/COVID19>
16. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *Bmj* 2020; 369: m1375. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1375>
17. Pomeroy KO, Harris S, Conaghan J, et al. Storage of cryopreserved reproductive tissues: Evidence that cross-contamination of infectious agents is a negligible risk. *Fertil Steril* 2010; 94(4): 1181-1188.
18. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3): 246-251.
19. Mortimer D, Cohen J, Mortimer ST, et al. Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting. *Reprod BioMed Online* 2018; 36(6): 658-674.



Hotel Družba
Demänovská
dolina

KONFERENCIA
gynekológov
urológov
sexuológov

A-medi
management

Podujatie zrušené. O náhradnom termíne Vás budeme informovať.

KOORDINÁTORI

doc. MUDr. Martin Redecha, PhD.
doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD.
MUDr. Igor Bartl