



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

**« ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΓΟΝΙΜΕΣ ΚΑΙ
ΥΠΟΓΟΝΙΜΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ »**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΔΗΜΗΤΡΑ ΜΩΡΑΓΙΑΝΝΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

Στον σύζυγο μου
Παναγιώτη
στα παιδιά μου
Ιωάννα και Νικόλα.

Στην μνήμη του καθηγητή
Δημήτρη Χασιάκου.

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΔΙΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟ
Ν ΚΑΙ ΔΙΣΚΑΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ Υ
ΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΟΘΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ
ΤΗΝΔΕ ΜΗΣ ΔΟΣΟΙΜΕΝ ΤΟΝΔΙΔΑΞΗΜΤΑ ΜΕΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΗΣΙΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΟΣΑΣΘΑΙ
ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΤΕ
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΡΩΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡ
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΣΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΟΥΝ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ
ΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΜΑ
ΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΝΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ
ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜ
ΝΟΝΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΘΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙΚΗ ΕΙΡΕΙΣΙΝ ΟΥ ΔΟΣΟ ΔΕ ΟΥΔΕ ΟΥΝΗΓ
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΠΥΜΑΙ
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΟΟΡΙΟΝ ΔΟΣΟ ΔΙΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ
ΤΗΡΗΣΟ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ
ΤΕΜΕΡ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΟ ΔΕ ΕΡΓΑ
ΤΗΣΙ ΔΝΑΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣ ΔΣ
ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΟΝ ΕΚ
ΤΟΣ ΕΟΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΙΝΗΣΤΗΣ
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΝ ΕΡΓΟΝ ΕΠΙ ΤΕ ΠΥΜΑΙ ΚΕΙ
ΟΝ ΣΩΜΑΤΟΝ ΚΑΙ ΔΝΑΡΟΡΝ ΕΛΕΥΕΡΟΝΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΟΝ Δ Δ ΔΝ ΕΝ ΟΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΑΡ Η ΑΚΟΥΣΩ
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΟΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΔΝΟΡΟΡΟΝ ΔΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΛΛΕΣΟΑΙ ΕΣΘ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΜΕΝ
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ
ΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΚΟΜΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΙΧΕΟΜΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛΥ
ΡΑΣΟΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΙΑΖΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ
ΤΑΣΙΝ ΑΝΟΡΡΟΠΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ
ΒΑΙΝΟΜΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΜΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΟΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση μιας εργασίας είναι αποτέλεσμα συνολικής προσπάθειας και υποστήριξης πολλών ανθρώπων. Φθάνοντας στο τέλος της συγγραφής της παρούσας διατριβής θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες στους κάτωθι:

- Την Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας - Μικροβιολογίας και Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, Κα Σταυρούλα Μπάκα για τη ανάθεση της παρούσας διατριβής, την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγησή της σε όλα τα στάδια αυτής, αλλά και γενικότερα για τη εκπαίδευσή μου στη Βιοπαθολογία-Μικροβιολογία κυριώς όμως για την πνευματική, ηθική, ανιδιοτελή και ανυπολόγιστη υποστήριξη της.
- Την Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας - Μικροβιολογίας και πρώην Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, Κα Ευαγγελία Κουσκούνη για την επιστημονική καθοδήγησή της και τις εποικοδομητικές συμβουλές της που με την ευρεία γνώση της και τον λογικό τρόπο σκέψης της αποτέλεσαν αξιοσημείωτη αξία για μένα.
- Την επιβλέπουσα της διατριβής μου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας – Μικροβιολογίας Κα Ραχήλ Καπέτα – Κουρκουλή της οποίας η ενεργός συνεισφορά και οι επιστημονικές συμβουλές υπήρξαν πολύτιμες σε όλη τη διάρκεια της διατριβής μου. Καθώς και οι συμβουλές της γενικότερα άλλαξαν και διαφώτισαν τον τρόπο σκέψης μου.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Να εκφράσω επίσης τις ευχαριστίες μου σε όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου για την αμέριστη υποστήριξή τους .

Τέλος ένα πολύ μεγάλο και θερμό ευχαριστώ στους δικούς μου ανθρώπους, την οικογένειά μου που είναι πάντα δίπλα μου με αγάπη και υποστήριξη.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	: Μωραγιάννη Δήμητρα
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ	: 27-07-1979
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ	: ██
ΤΗΛ. ΕΡΓΑΣΙΑΣ	: ██
ΤΗΛ. ΚΙΝΗΤΟ	: ██
e-MAIL	: ██
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	: Ιατρός Βιοπαθολόγος – Μικροβιολόγος
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	: Πανεπιστήμιο Ιατρικής ΟΥΙΔΙΟΥΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΖΑΣ ΡΟΥΜΑΝΙΑΣ Βαθμός πτυχίου: 9,23/10 Άριστα (2004)
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΑΔΕΙΑ	: Αναγνώριση τίτλου σπουδών ΔΟΑΤΑΠ (2008)
ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ	: Ειδική ιατρός βιοπαθολόγος – Επιστημονικός συνεργάτης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αρεταίειο Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 1 Δεκέμβριος 2017 παρατασιακή βιοπαθολόγος στο Νοσοκομείο Αρεταίειο
- 2 Σεπτέμβριος 2011 έναρξη ειδίκευσης στην Ιατρική Βιοπαθολογία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αρεταίειο
- 3 2010-2015 Ιατρός αγώνων στην ακαδημία ποδοσφαίρου Αγ.Ανάργυροι - Soccerland
- 4 Ιούνιος 2011 εως Αύγουστος 2011 εφημερεύων ιατρός στην Κλινική Σωτήρ Νέου Ηρακλείου Αθηνών
- 5 Δεκέμβριος 2010 εως Αύγουστος 2011 ιατρικός συνεργάτης στην Ιατρική Διάγνωση Αχαρνών
- 6 Φεβρουάριος 2010 εως Νοέμβριος 2010 ιατρός καταστήματος στον Όμιλο

NEWDAY

- 7 Οκτώβριος 2008 εως Αύγουστος 2009 υπηρεσία υπαίθρου στο περιφερειακό ιατρείο Θερμής στο Νομό Λέσβου
- 8 Ιούλιος 2008 εως Σεπτέμβριος 2008 τρίμηνη θητεία στο Γενικό Νομορχειακό Νοσοκομείο Μυτιλήνης Βοστανείο
- 9 Τα τρίμηνα Ιουνίου-Αυγούστου 2000, 2001, 2002, 2003 και 2004 Παρακολούθηση και πρακτική στα εξωτερικά ιατρεία της χειρουργικής και παθολογικής κλινικής της Γενικής Κλινικής Καλλιθέας

Συμμετοχές σε συνέδρια

- 1 4-6 Μαΐου 2017: 8ο Πανελλήνιο συνέδριο ιατρικής βιοχημείας
- 2 9-11 Μαρτίου 2017: 7ο Πανελλήνιο συνέδριο κλινικής μικροβιολογίας
- 3 8-10 Δεκεμβρίου 2017: Ημέρες Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας.
- 4 2-4 Ιουνίου 2016: 9ο Πανελλήνιο συνέδριο ιατρικής βιοπαθολογίας
- 5 27-28 Φεβρουαρίου / 1η Μαρτίου 2013: 6ο εθνικό συνέδριο κλινικής μικροβιολογίας και νοσοκομειακών λοιμώξεων
- 6 15-17 Μαρτίου 2012 Πανελλήνιο συνέδριο Ιατρικής βιοπαθολογίας
- 7 21 Ιανουαρίου 2012: Ημερίδα <Υγιεινή και πρόληψη των λοιμώξεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και στην κοινότητα>
- 8 11-13 Νοεμβρίου 2011: 4ο Πανελλήνιο συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ιατρικής Μυκητολογίας
- 9 12 Νοεμβρίου 2011: 6η ημερίδα ενδοκρινολογίας της γυναίκας
- 10 11-13 Νοεμβρίου 2011: 4ο Πανελλήνιο συνέδριο ιατρικής μυκητολογίας
- 11 12 Νοεμβρίου 2011: 6η ημερίδα ενδοκρινολογίας της γυναίκας με θέμα (θυροειδή και γυναίκα :Εφηβεία,Εγκυμοσύνη,Εμμηνόπαυση)
- 12 29-30 Ιανουαρίου 2010: Πανελλήνιο Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής, Αθήνα
- 13 22-26 Νοεμβρίου 2006: 25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα
- 14 11-12 Νοεμβρίου 2005: 15ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Αθήνα
- 15 21 Ιανουαρίου 2002: Ημερίδα (Υγιεινή και πρόληψη των λοιμώξεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και στην κοινότητα:Προβλήματα και

Αντιμετώπιση)

- 16 25-27 Σεπτεμβρίου 2002:1ο Βαλκανικό Συνέδριο Παιδιατρικής Χειρουργικής, Κωνσταντζα Ρουμανία

Άλλα ενδιαφέροντα

1. Ξένες γλωσσες: Αγγλικά –Ρουμάνικα
2. Χρήση υπολογιστή με MicrosoftWindows, και Office (Word, PowerPoint, Excel)

SCI ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization.
Moragianni D, Dryllis G, Andromidas P, Kapeta-Korkouli R, Kouskouni E, Pessach I, Papalexis P, Kodonaki A, Athanasiou N, Pouliakis A, Baka S.
Biomed Rep. 2019 Apr;10(4):231-237. doi: 10.3892/br.2019.1194. Epub 2019 Feb 15.
2. Prevalence of vaginitis in different age groups among females in Greece.
Sianou A, Galyfos G, **Moragianni D**, Baka S.
J Obstet Gynaecol. 2017 Aug;37(6):790-794. doi: 10.1080/01443615.2017.1308322. Epub 2017 May 4.
3. The role of microRNAs in the pathogenesis of endometrial cancer: a systematic review.
Sianou A, Galyfos G, **Moragianni D**, Andromidas P, Kaparos G, Baka S, Kouskouni E.
Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):271-82. doi: 10.1007/s00404-015-3660-y. Epub 2015 Feb 20. Review.

PAPER-ORIGINAL ARTICLE

Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization

Dimitra Moragianni George Dryllis Panagiotis Andromidas Rachil Kapeta-Korkouli Evangelia Kouskouni Ilias Pessach Petros Papalexis Antigoni Kodonaki Nikolaos Athanasiou Avraham Pouliakis Stavroula Baka

Biomed Rep. 2019 Apr;10(4):231-237.doi:10.3892/br.2019.1194. Epub 2019 Feb 15.

Abstract

Assisted reproductive techniques including in vitro fertilization (IVF) are being used increasingly worldwide and screening for genital tract infections (GTIs) is recommended prior to treatment as their presence may affect the success rate of IVF. The current study aimed to assess the possible associations between GTI-associated factors and reproductive outcome in a group of reproductive age fertile females and infertile females receiving IVF. A total of 111 infertile women enrolled in an IVF programme (Group A) and 104 fertile women (mothers of at least one child; Group B) underwent microbiological screening of vaginal and cervical samples. All samples were cultured using different protocols for aerobic pathogens, bacterial vaginosis (BV), *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and human papilloma virus (HPV). Although each group were comparable in age, more infertile women were >30 years ($P=0.0064$), had a higher education level ($P=0.0001$) and were smokers ($P=0.007$). Only BV ($P=0.0013$) was more prevalent in Group A. Of the 111 infertile females who were scheduled for IVF, 32 females had a successful pregnancy (Group C) and 79 females exhibited IVF failure (Group D). Tubal factor ($P=0.012$), estradiol-2 (E2) levels <2,500 pg/ml ($P=0.0009$) and *Mycoplasma* infection ($P=0.003$) were identified to be the strongest predictors of IVF failure. The current study determined certain GTI-associated factors that may contribute to infertility in Greek females of reproductive age as well as other risk factors associated with failure in patients undergoing IVF. Further studies are required to confirm this conclusion.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος είναι συχνές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι καλλιέργειες δειγμάτων του γεννητικού συστήματος αποτελούν σημαντικές εξετάσεις για τον έλεγχο διαφόρων μικροοργανισμών που συνδέονται τόσο με την υπογονιμότητα, όσο και με λοιμώξεις καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά την περιγεννητική περίοδο, οι οποίες έχουν σαν επακόλουθο την προσβολή της μητέρας άλλα κυρίως του εμβρύου ή του νεογνού.

Τα τελευταία στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, μετά την τελευταία απογραφή, είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά. Για το 2011, ο αριθμός των γεννήσεων ήταν μικρότερος από τους θανάτους (106.777 γεννήσεις και 110.729 θάνατοι). Ο «δείκτης γονιμότητας» είναι ο αριθμός των παιδιών που γεννά μια γυναίκα κατά την διάρκεια της ζωής της. Για να είναι ομαλή η αναπαραγωγή του ανθρώπινου είδους, ο «δείκτης γονιμότητας» πρέπει να είναι $>2,1$. Στην Ελλάδα ο «δείκτης γονιμότητας» είναι 1,39 στο γενικό πληθυσμό και <1 για τις Ελληνίδες, κατατάσσοντας την Ελλάδα στην 199η θέση επί 220 χωρών. Επίσης, είναι ήδη γνωστό ότι περίπου 10–15% των ζευγαριών αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας. Τέλος, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των παλίνδρομων κυήσεων από 2% στο 4% τα τελευταία δύο χρόνια, και αυτά τα δεδομένα πρέπει να μελετηθούν και να διαλευκανθούν καθώς πολλές από αυτές τις περιπτώσεις ενδέχεται να οφείλονται σε λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος της γυναίκας.

Οι λοιμώξεις έχουν ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων στην αναπαραγωγή. Οι συνέπειες κάποιων λοιμώξεων είναι δυνατόν να εκδηλωθούν μετά από μήνες ή και χρόνια και είναι δυνατόν να διακόψουν την αναπαραγωγή σχεδόν σε οποιοδήποτε στάδιο, ξεκινώντας με την ανάπτυξη και τη βιωσιμότητα των γαμετών, την εμβρυογένεση και την ανάπτυξη του εμβρύου, μέχρι την τελική επιβίωση του νεογέννητου. Οι διάφορες λοιμώξεις και κυρίως τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ) απασχολούν ιδιαίτερος τους επαγγελματίες υγείας ανά τον κόσμο, καθώς πολλά από αυτά μπορούν εύκολα να προληφθούν ή να θεραπευθούν. Ωστόσο, πολλές από αυτές αποτελούν την κύρια αιτία αναστρέψιμης υπογονιμότητας. Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να

οφείλονται σε βακτήρια, ιούς και παράσιτα. Είναι απαραίτητη η ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης όλων αυτών των παθογόνων καθώς και για την ανάγκη προληπτικού ελέγχου με στόχο την επίτευξη μείωσης του επιπολασμού των ΣΜΝ και των επιπτώσεών τους στην γονιμότητα. Αυτές οι λοιμώξεις πρέπει να διαγνωσθούν έγκαιρα καθώς αποτελούν ένα σοβαρό ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα, έτσι ώστε να υπάρχει αρκετός χρόνος για κατάλληλη συμβουλευτική αντιμετώπιση και θεραπευτική παρέμβαση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I : Γενικό Μέρος		
1 Το γυναικείο γεννητικό σύστημα	σελ.	14
2 Υπογονιμότητα	σελ.	15
3 Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization-IVF)	σελ.	16
4 Φυσιολογική χλωρίδα	σελ.	21
5 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα	σελ.	24
6 Μη ειδική κολπίτιδα	σελ.	28
7 Mycoplasma hominis – Ureaplasma urealyticum	σελ.	31
8 Chlamydia trachomatis	σελ.	38
9 Neisseria gonorrhoeae	σελ.	41
10 Σύφιλη	σελ.	48
11 Μυκητιασική αιδιοκολπίτιδα (καντιτίαση)	σελ.	53
12 Τριχομονάδωση	σελ.	55
13 Toxoplasma gondii	σελ.	57
14 HPV	σελ.	61
15 Ηπατίτιδα Β	σελ.	68
16 Ηπατίτιδα C	σελ.	71
17 Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus – HIV)	σελ.	74
18 CMV	σελ.	79
19 Ερυθρά	σελ.	85
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II : Ειδικό Μέρος – Ομάδες μελέτης & Μέθοδοι		
1 Ομάδες μελέτης	σελ.	90
2 Επαγωγή της ωορρηξίας και της γονιμοποίησης	σελ.	91
3 Χαρακτηριστικά ασθενών	σελ.	92
4 Εξέταση κολπικών επιχρισμάτων	σελ.	93
5 Τεχνική χρώσης κατά Gram	σελ.	94
6 Διάγνωση Βακτηριακής Κολπίτιδας	σελ.	95
7 Διάγνωση αερόβιας κολπίτιδα (AV)	σελ.	96
8 Ανίχνευση Ureaplasma urealyticum spp και Mycoplasma hominis	σελ.	96
9 Ανίχνευση HPV, CMV , Toxoplasma gondii, ερυθράς, HIV, HBV, HCV ηπατίτιδας Β και του ιού της ηπατίτιδας C (HCV)	σελ.	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II : Ειδικό Μέρος - Αποτελέσματα		

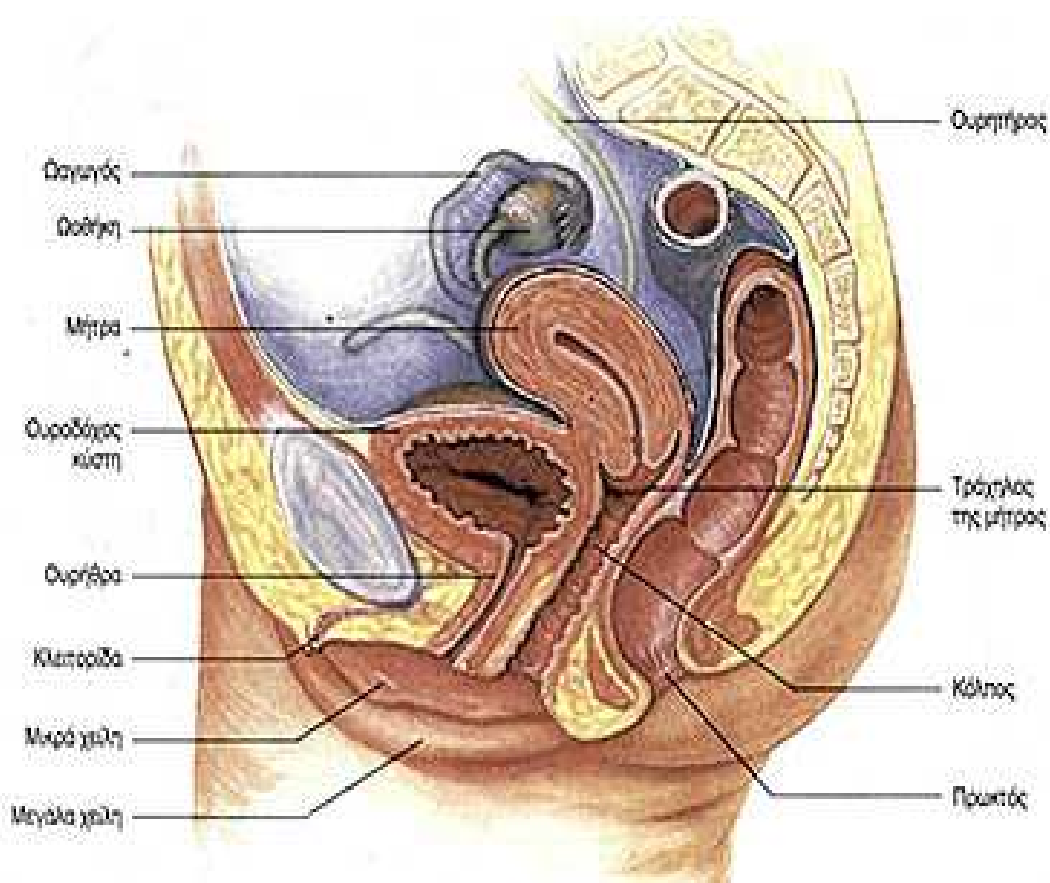
1 Στατιστική ανάλυση	σελ.	102
2 Χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης	σελ.	103
3 Έκβαση της κύησης	σελ.	106
4 Πολυπαραγοντική ανάλυση	σελ.	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II : Ειδικό Μέρος - Συζήτηση		
1 Συζήτηση	σελ.	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ III : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.	116

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Το γυναικείο γεννητικό σύστημα

Το γεννητικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από τα έξω και τα έσω γεννητικά όργανα. Τα έξω γεννητικά όργανα αποτελούνται από το εφήβαιο και το αιδοίο. Το αιδοίο αποτελείται από τα μεγάλα και μικρά χείλη, την κλειτορίδα, το στόμιο της ουρήθρας, τον παρθενικό υμένα, τον πρόδομο του κολεού, τους βολβούς του προδόμου, τους βαρθολίνειους αδένες και τους παραουρηθραίους αδένες. Τα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας βρίσκονται μέσα στην ελάσσονα πύελο, μεταξύ ουροδόχου κύστεως και εντέρου και πάνω από το ουρογεννητικό τρίγωνο. Τα όργανα αυτά είναι ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωothήκες (εικόνα 1). Οι σάλπιγγες και οι ωothήκες, μαζί με το επωοθήκιο και το παραωοθήκιο, αποτελούν τα εξαρτήματα της μήτρας. Όριο μεταξύ του έξω και του έσω γεννητικού συστήματος αποτελεί ο παρθενικός υμένας. [Agur 1999, Gray 2000, Shapiro 2001]



Εικόνα 1. Έσω – έξω γυναικείο γεννητικό σύστημα

2. Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα έχει αναγνωρισθεί από την Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ως ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντικές δημογραφικές και κοινωνικές επιπτώσεις (Vayena et al. 2002), αφορά τουλάχιστον το 15% περίπου των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας (Boivin et al. 2007; Schmidt and Munster 1995). Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από σεξουαλικές επαφές άνευ προφυλάξεων για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών (Gnoth et al. 2005; Zegers-Hochschild et al. 2009). Διακρίνεται σε πρωτοπαθή όταν δεν έχει επιτευχθεί ποτέ κύηση όσον αφορά το συγκεκριμένο ζευγάρι και σε δευτεροπαθή όταν έχει προηγηθεί κύηση του ζευγαριού, ανεξάρτητα με το αποτέλεσμά της.

Η υπογονιμότητα αφορά και τους δύο συντρόφους, αφού οι αιτίες της μπορεί να προέρχονται τόσο από τη γυναίκα όσο και από τον άνδρα. Τις κυριότερες αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας συνιστούν συνήθως η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας, η έλλειψη διαβατότητας των σαλπίγγων, οι διαταραχές της ανωοθυλακιορρηξίας, οι φλεγμονές του γεννητικού συστήματος, οι ορμονικές διαταραχές, η ενδομητρίωση. Η ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται κυρίως σε διαταραχές του σπέρματος με σημαντικότερες την ολιγοσπερμία, τη χαμηλή κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ή την κακής ποιότητας μορφολογία τους (Gurunath et al. 2011). Επίσης δύναται ένα ζευγάρι να πάσχει από ανεξήγητη υπογονιμότητα, όταν υπάρχει αδυναμία σύλληψης μετά από ένα χρόνο προσπάθειας και όταν οι συνήθεις εξετάσεις διερεύνησης δεν αναδεικνύουν κάποια ανωμαλία. Στην κατηγορία αυτή υπολογίζεται ότι ανήκει το 10-25% των ζευγαριών (Hull et al. 1985).

Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, τα υπογόνιμα ζευγάρια υποβάλλονται σε τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενός τομέα της ιατρικής επιστήμης που ασχολείται με τη διάγνωση και την καθοριστική θεραπευτική αντιμετώπιση της ανθρώπινης υπογονιμότητας.

3. Εξωσωματική Γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization-IVF)

Η εξωσωματική ή *in vitro* γονιμοποίηση αφορά την πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης (γονιμοποίηση στο εργαστήριο) και πραγματοποιείται αρχικά με τη συλλογή των γαμετών του ζεύγους και την τελική μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα ύστερα από ένα αρχικό στάδιο ανάπτυξης στο εργαστήριο. Οι συνήθεις λόγοι για τους οποίους ένα ζεύγος θα επιλέξει εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η ανεξήγητη υπογονιμότητα, κληρονομούμενη γενετική νόσος, απουσία μήτρας (παρένθετη μητέρα), αποτυχία άλλων μεθόδων (πχ. σπερματέγχυση), ενδομητρίωση, ανδρική υπογονιμότητα, παράγοντες που αφορούν γυναικολογική φυσιολογία (πχ. σάλπιγγες, ωοθήκες).

Στην επίτευξη κύησης στην IVF συμβάλλουν πολλοί καθοριστικοί παράγοντες, όπως το αίτιο της υπογονιμότητας, η ηλικία της γυναίκας, η πολλαπλή διέγερση των ωοθηκών καθώς και η απάντηση των ωοθηκών σε αυτήν (καλή ή πτωχή απάντηση). Η ποιότητα της εργαστηριακής υποστήριξης επίσης φαίνεται ότι παίζει σημαντικότατο ρόλο (είδος καλλιεργητικού υλικού, συνθήκες κλπ.). Σημαντικότερα στοιχεία της επιτυχίας των προσπαθειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελούν η ποιότητα των εξετάσεων που θα λάβουν χώρα προ της θεραπείας καθώς και τα προτεινόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Τα κύρια στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι (1) η ωοθηκική διέγερση, (2) η ανάκτηση των ωαρίων, (3) η *in vitro* γονιμοποίηση του ωαρίου, και τελικά (3) η μεταφορά των εμβρύων.

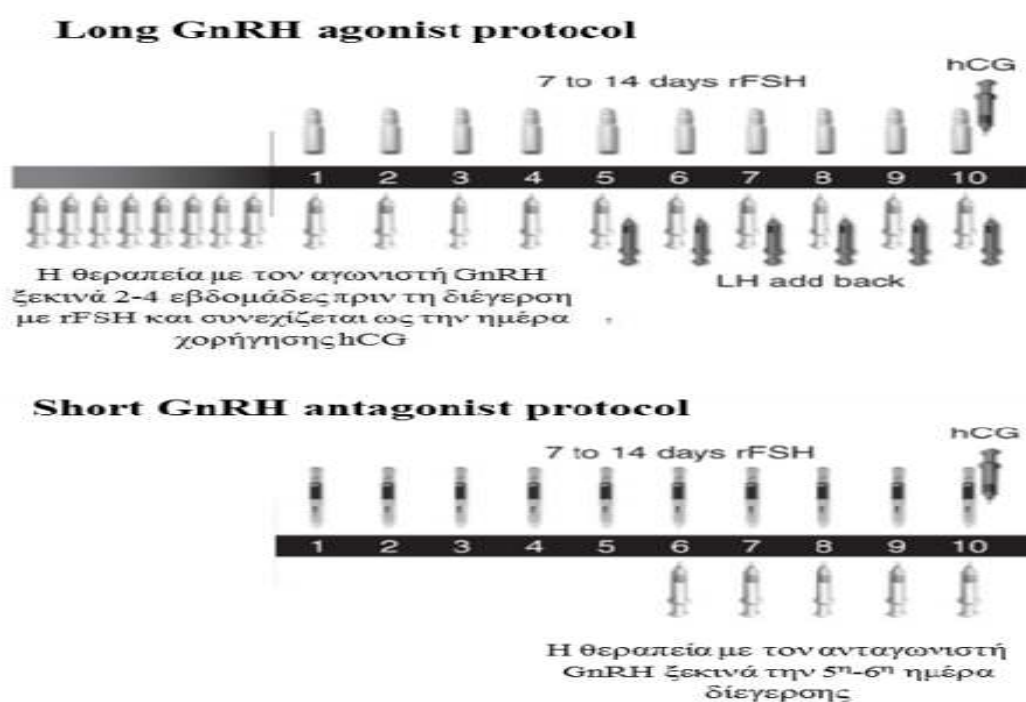
Στάδια Εξωσωματικής Γονιμοποίησης

Ωοθηκική Διέγερση

Στην πρώτη φάση του κύκλου IVF χορηγείται στον ασθενή, κατάλληλη δόση συγκεκριμένων ορμονών προκειμένου να διεγερθεί η παραγωγή και ωρίμανση των ωαρίων και να κατασταλεί η έκκριση της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) μέσω της απευαισθητοποίησης της υπόφυσης. Απουσία αυτής της ορμονικής αγωγής οι ωοθήκες παράγουν συνήθως ένα ώριμο ωάριο ανά μήνα. Σκοπός της ωοθηκικής διέγερσης είναι η απόκτηση ικανοποιητικού αριθμού ώριμων ωαρίων, αυξάνοντας τις πιθανότητες απόκτησης εμβρύων.

Αυτό επιτυγχάνεται με την ταυτόχρονη ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων μέσω της διέγερσης που ουσιαστικά αποτρέπει την ατρησία των ωοθυλακίων της εκάστοτε ωοθυλακικής σειράς. Συνήθως, τα πρωτόκολλα διέγερσης IVF συνδυάζουν τη χορήγηση γοναδοτροπινών με αγωνιστές/ανταγωνιστές GnRH προς αποφυγή της πρώιμης ωοθυλακιόρρηξίας (πιθανότητα 20-30%) (Olivennes et al. 2006).

Τα θεραπευτικά σχήματα ή πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών στα οποία χρησιμοποιούνται οι GnRH αγωνιστές είναι : α) επίμηκυμένο (χορήγηση από το μέσο της εκκρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου), β) το βραχύ (χορήγηση την πρώτη ή δεύτερη ημέρα του κύκλου) και γ) το υπερβραχύ πρωτόκολλο (χορήγηση την πρώτη ή δεύτερη ημέρα του κύκλου και διακοπή μετά την πάροδο της αγωνιστικής δράσης) [Derplo 2012] και απεικονίζονται στην εικόνα 2.

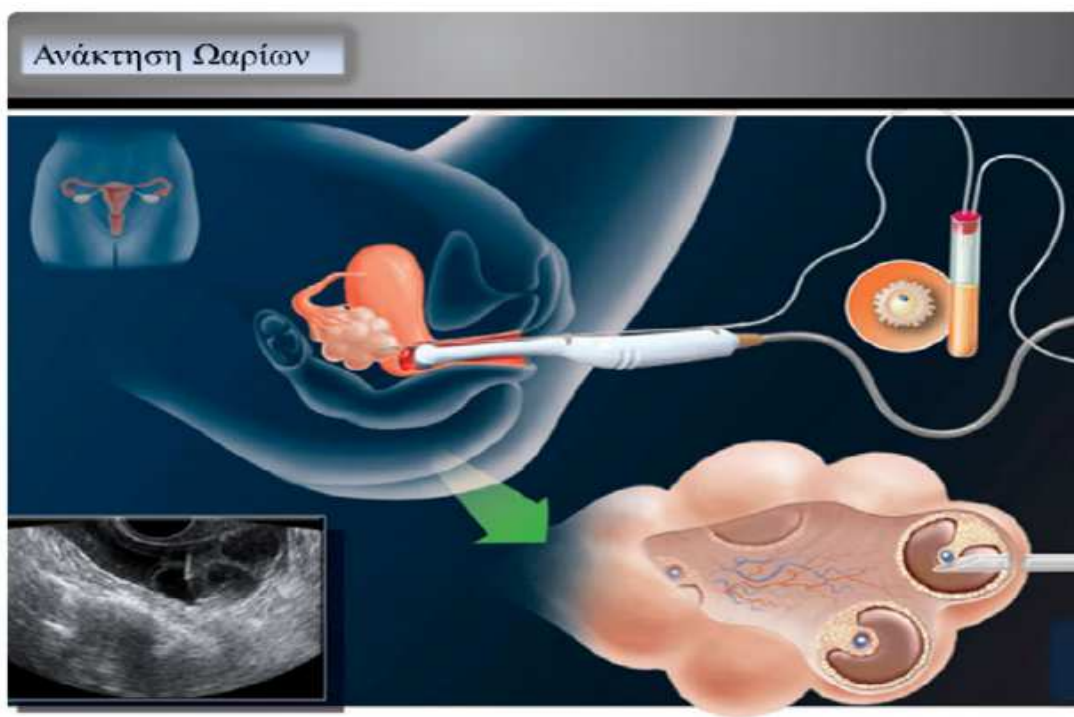


Εικόνα 2. Θεραπευτικά πρωτόκολλα Σχηματική αναπαράσταση των θεραπευτικών επεμβάσεων κατά την ωοθηκική διέγερση. α) Επίμηκυμένο πρωτόκολλο με χρήση αγωνιστή GnRH, β) Βραχύ πρωτόκολλο με χρήση ανταγωνιστή GnRH. Στο (α) η υπόφυση μειορρυθμίζεται και απευαισθητοποιείται με χορήγηση αγωνιστή GnRH και ακολουθεί καθημερινή ωοθηκική διέγερση με FSH. Στο (β) το πρωτόκολλο ξεκινά με ωοθηκική διέγερση στην πρώιμη ωοθυλακική φάση και περιλαμβάνει χορήγηση του ανταγωνιστή GnRH σε περίπτωση πρόωρης έξαρσης LH. Και στα δύο πρωτόκολλα, η ανθρώπινη χοριακή

γοναδοτροπίνη (hCG) χορηγείται προκειμένου να επάγει την τελική ωρίμανση των ωοκυττάρων .

Ανάκτηση Ωαρίων

Η ωοληψία πραγματοποιείται περίπου 34 με 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG. Τη μέρα της ωοληψίας πραγματοποιείται και η συλλογή σπέρματος (με αυνανισμό) καθώς και η προετοιμασία αυτού, ώστε να πραγματοποιηθεί η επαφή των γαμετών (Sakkas 2013). Η ωοληψία πραγματοποιείται υπό διακολπικό υπερηχογραφικό έλεγχο (Εικόνα 3). σε πλήρως αποστειρωμένο χειρουργικό περιβάλλον και ο επιμελής καθαρισμός του τραχήλου μειώνουν στο ελάχιστο τον κίνδυνο περιτοναϊκής μόλυνσης που μπορεί να οδηγήσει σε περιτονίτιδα. Η αιμορραγία στο σημείο του τραχήλου όπου πραγματοποιείται η λήψη των ωαρίων σπανίως χρειάζεται συρραφή (Olivennes et al. 2006).



Εικόνα 3. Διαδικασία ανάκτησης ωαρίων από την ωοθήκη

In Vitro Γονιμοποίηση ωαρίων

Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης απαιτεί υψηλή ποιότητα χειρισμών σε κάθε στάδιο προκειμένου να επιτευχθεί το προσδόκιμο, δηλαδή η κύηση ζώντος νεογνού. Ο χρόνος in vitro γονιμοποίησης των ωαρίων ποικίλει ανάμεσα σε 2-3 ημέρες, στις συνήθεις περιπτώσεις, έως και 6 ημέρες, σε περιπτώσεις παρατεταμένων καλλιεργειών

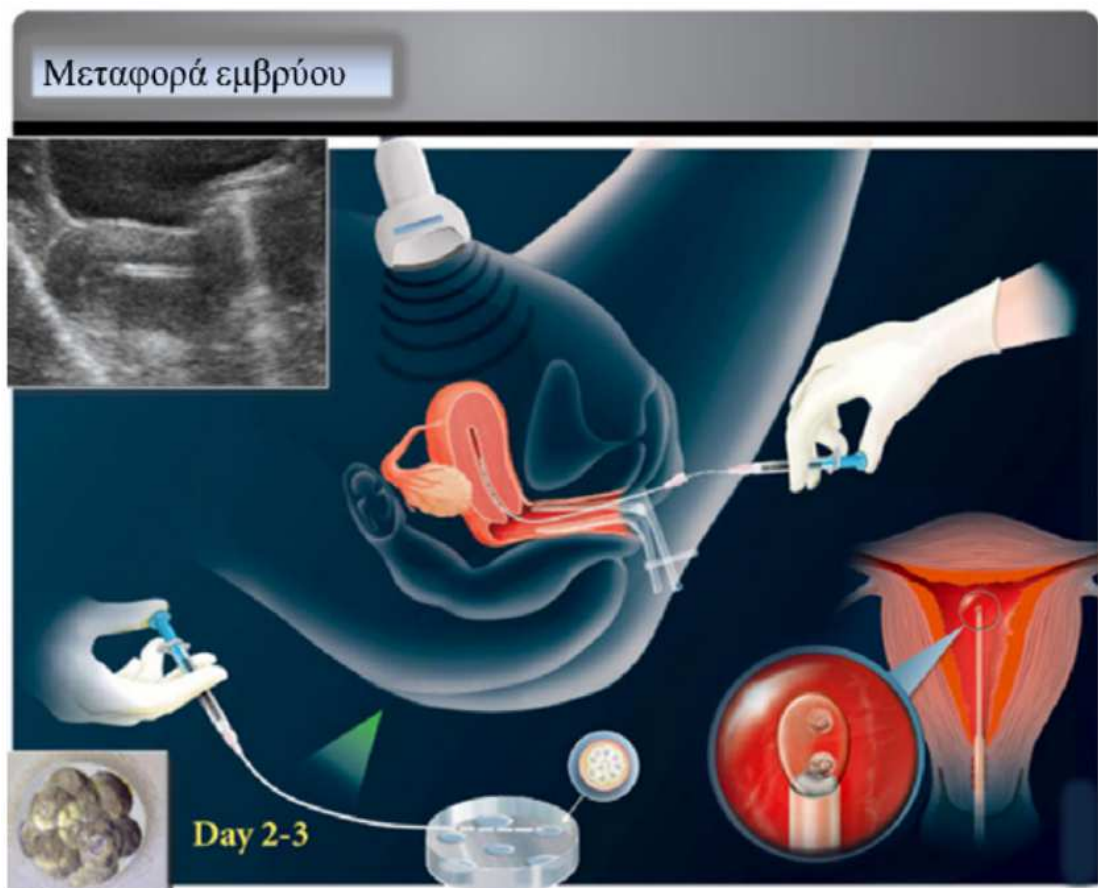
και η *in vitro* εξέλιξη του γονιμοποιημένου ωαρίου φτάνει μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης (Olivennes et al. 2006). Η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη ωαρίων ύστερα από παρακέντηση των ωοθηκών (ημέρα 0) και τοποθέτησή τους μαζί με τα επιλεγμένα σπερματοζωάρια του συντρόφου. Είναι λογικό ότι η διατήρηση σταθερών και ελεγχόμενων συνθηκών επώασης των γαμετών είναι εξαιρετικά σημαντική και αυτό το τεχνητό μικροπεριβάλλον θα πρέπει να προσομοιάζει όσο το δυνατόν τις φυσικές, *in vivo*, συνθήκες (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Διαδικασία ενδοκυτταρικής έγχυσης σπερματοζωαρίων και IVF

Μεταφορά εμβρύων

Ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων αντιστοιχεί σε έναν αριθμό που επιτρέπει ένα επιθυμητό ποσοστό εγκυμοσύνης, με τη μικρότερη δυνατή πιθανότητα πολλαπλής κύησης. Οι κύριοι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν το ποσοστό των πολλαπλών κυήσεων είναι η ηλικία της ασθενούς, το ποσοστό γονιμοποίησης και η ποιότητα των εμβρύων. Σε κάθε μεταφορά πρέπει να λαμβάνονται αυτοί οι παράγοντες υπόψη. Πρακτικά, συνήθως μεταφέρονται 3 έμβρυα, εκτός εάν η γυναίκα είναι άνω των 40 ετών, οπότε επιτρέπεται η μεταφορά έως και 4 εμβρύων, λαμβάνοντας υπόψη τη μικρή πιθανότητα για πολλαπλή κύηση. Η εμβρυομεταφορά λαμβάνει χώρα τη 2η ή την 3η μέρα μετά την ωοληψία χωρίς να έχει παρατηρηθεί διαφορά στα ποσοστά εμφύτευσης (Εικόνα 5). Σε συγκεκριμένες μόνο 34 περιπτώσεις, η καλλιέργεια των εμβρύων μπορεί να παραταθεί έως και την 5η ή 6η ημέρα, με σκοπό να φτάσουν τα έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστης (Olivennes et al. 2006).



Εικόνα 5. Διαδικασία μεταφοράς εμβρύου

Κατάψυξη

Η δυνατότητα κατάψυξης των εμβρύων προτάθηκε πρώτη φορά το 1983, διότι αποδείχθηκε ότι τα έμβρυα που είχαν διατηρηθεί σε περιβάλλον υγρού αζώτου (-196°C) διατηρούσαν τη δυνατότητα περαιτέρω εξέλιξης. Η διαδικασία της κατάψυξης ως μέθοδος συντήρησης εμβρύων/ωαρίων χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά (Andersen et al. 2012; Wallace 2011). Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν όλα τα έμβρυα στις συνθήκες κατάψυξης/απόψυξης. Καταψύχοντας τα καλής ποιότητας έμβρυα, περίπου το 80% επιβιώνουν της διαδικασίας κατάψυξης/απόψυξης.

4. Φυσιολογική χλωρίδα

Ο κόλπος της γυναίκας αναπαραγωγικής ηλικίας είναι φυσιολογικά αποικισμένος με αερόβια και αναερόβια μικρόβια, τα οποία αποτελούν τη φυσιολογική μικροβιακή κολπική χλωρίδα. Ως φυσιολογική μικροβιακή κολπική χλωρίδα ονομάζουμε το σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζουν τον κόλπο, το κατώτερο τμήμα του τραχήλου της μήτρας και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας χωρίς να προκαλέσουν νόσο. Το υπόλοιπο γεννητικό σύστημα είναι στείρο μικροβίων [Witkin et al, 2007]. Η φυσιολογική μικροβιακή κολπική χλωρίδα βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία και διαφέρει από τη γέννηση ως την εμμηνόπαυση. Ο αποικισμός του κολπικού επιθηλίου από τους γαλακτοβάκιλλους δεν επιτρέπει την εγκατάσταση άλλων μικροβίων στην περιοχή. Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων μεταβολίζουν τη γλυκόζη σε γαλακτικό οξύ στα επιθηλιακά κύτταρα [Muzny et al 2016]. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός όξινου περιβάλλοντος στον κόλπο, το pH του οποίου κυμαίνεται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μεταξύ 3,8 και 4,5. Το όξινο αυτό περιβάλλον συμβάλλει στην αποτελεσματική προστασία του κόλπου από μολύνσεις, καθ' ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των παθογόνων βακτηρίων δεν επιβιώνει κάτω απ' αυτές τις συνθήκες. Το όξινο όμως αυτό περιβάλλον

προστατεύει τον κόλπο μόνο από βακτηριακές λοιμώξεις όχι όμως και από ορισμένες μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις. Διαταραχές στη φυσιολογική μικροβιακή κολπική χλωρίδα, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση βακτηριακής κολπίτιδας. Στους πίνακες που ακολουθούν, αναφέρονται τα αερόβια (Πίνακας 1) και τα αναερόβια (Πίνακας 2) μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου στις διάφορες ηλικίες.

ΜΙΚΡΟΒΙΑ	ΗΛΙΚΙΕΣ			
	α	β	γ	δ
Gram (+) κόκκοι				
Κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι	84	41-60	40	36
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	1-5	3	6
Στρεπτόκοκκοι ομάδας D	8	15-27	24	
Στρεπτόκοκκος ομάδας B	12	5-20	13	44
Στρεπτόκοκκοι άλλων ομάδων	40	25-54	3-37	
Gram (+) βακτηρίδια				
<i>Lactobacillus spp</i>	40	45-90	97	52
<i>Corynebacterium spp</i>	80	31-60	26	12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	20-58		4
Gram (-) βακτηρίδια				
<i>Escherichia coli</i>	16	9-24	3	28
<i>Klebsiella spp</i>	8		3	2
<i>Pseudomonas spp</i>	8			
Μύκητες	28	12	16	8

Πίνακας 1. Συχνότητα απομόνωσης (%) των αερόβιων μικροβίων της χλωρίδας του κόλπου στις διάφορες ηλικίες

α: κορίτσια, β: γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, γ: έγκυες, δ: μετά την εμμηνοπαύση. Όπου δεν αναφέρονται ποσοστά δεν υπάρχουν στοιχεία

ΜΙΚΡΟΒΙΑ	ΗΛΙΚΙΕΣ			
	α	β	γ	δ
Gram (+) κόκκοι				
<i>Peptostreptococcus prevoti</i>	60	25-27	36	
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	24	10-29	42	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	4	23	42	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	56	14-32	16	
<i>Peptostreptococcus productus</i>	8	8		
<i>Peptostreptococcus micros</i>		4-10	3	
Gram (+) βακτηρίδια				
<i>Eubacterium spp</i>	32	4-36	5	4
<i>Propionibacterium spp</i>	4	5-14	13	
<i>Bifidobacterium spp</i>	8	5-15	0	0
<i>Clostridium spp</i>	48	5-18	0	6
<i>Lactobacillus spp</i>	4	43-60	10	12
Gram (-) βακτηρίδια				
<i>Prevotella melaninogenica</i>	20	15-36	8	
<i>Prevotella oralis</i>	8	18	0	
<i>Prevotella bivia</i>		34-40		
<i>Prevotella disiens</i>		15-16		38
<i>Bacteroides ureolyticus</i>			21	
<i>Bacteroides fragilis</i>	24	5-13	3	
<i>Bacteroides capillosus</i>		4-5		
Άλλα είδη <i>Bacteroides</i>	44		16	
<i>Fusobacterium spp</i>	4	10-23	0	10
Gram (-) κόκκοι				
<i>Veillonella spp</i>		9-22		16

Πίνακας 2. Συχνότητα απομόνωσης (%) των αναερόβιων μικροβίων της χλωρίδας του κόλπου στις διάφορες ηλικίες

α: κορίτσια, β: γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, γ: έγκυες, δ: μετά την εμμηνόπαυση.

Όπου δεν αναφέρονται ποσοστά δεν υπάρχουν στοιχεία

5. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα είναι οι ασθένειες ή λοιμώξεις οι οποίες μεταδίδονται κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής. Αποτελούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής και προκαλώντας σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα μεταδίδονται μέσα από τα σωματικά υγρά όπως αίμα, σπέρμα και τα κολπικά υγρά [Fuchs 2014]. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η ασυνήθιστη έκκριση υγρών από τον κόλπο και το πέος, κνησμό, εξανθήματα και πληγές στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, πόνος κατά την επαφή, καύσος κατά την ούρηση, αιμορραγία [Wagenlehner 2016]. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι σε ένα άτομο μπορεί συνυπάρχουν 2 ή 3 σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα ταυτόχρονα [Diez 2011]. Η πρόληψη και ο έλεγχος των ΣΜΝ αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των ολοκληρωμένων υπηρεσιών σεξουαλικής και αναπαραγωγικής υγείας που απαιτούνται για τη διασφάλιση υγιούς ζωής και προαγωγή της ευημερίας για όλους σε όλες τις ηλικίες. Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα που προκαλεί τη λοίμωξη. Έτσι διακρίνονται σε βακτηριακές, ιογενείς, πρωτοζωϊκές, μηκυττιακές και παρασιτιπικές. Οι πίνακες 3α και 3β, περιλαμβάνουν τους κυριότερους σεξουαλικά μεταδιδόμενους παθογόνους μικροοργανισμούς με τις αντίστοιχες λοιμώξεις που προκαλούν.

Παθογόνος μικροοργανισμός	Λοίμωξη - σύνδρομο
ΒΑΚΤΗΡΙΑ	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Γονόρροια (γονοκοκκικές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος), φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, περιηπατίτιδα, βαρθολινίτιδα, διάσπαρτη γονοκοκκική λοίμωξη, πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκου, πρόωρος τοκετός, σύνδρομο λοίμωξης του αμνιακού υγρού.
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Χλαμυδιακές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος, φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, περιηπατίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα, πρόωρος τοκετός, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα και πνευμονία στα νεογνά, σύνδρομο Reiter, Αφροδίσιο Λεμφοκοκκίωμα (LGV) ορότυποι L1, L2, L3.
<i>Mycoplasma hominis</i>	Επιλόχειος πυρετός, σαλπινγίτιδα.
<i>Ureoplasma urealinitum</i>	Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα σε συνδυασμό με άλλα παθογόνα.
<i>Treponema pallidum</i>	Σύφιλη.
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Κολπίτιδα (σε συνδυασμό με άλλα παθογόνα ή κολπικά αναερόβια μικρόβια).
<i>Mobiluncus curtisii</i>	Κολπίτιδα.
<i>Mobiluncus mulieris</i>	Κολπίτιδα.
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Μαλακό έλκος.
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Βουβωνικό κοκκίωμα (Donovanosis).
<i>Shigella spp</i>	Σιγκέλλωση σε άντρες που κάνουν σεξ με άντρες (MSM - men having sex with men).
<i>Campylobacter spp</i>	Εντερίτιδα και πρωκτοκολίτιδα σε MSM.
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Πρωκτοκολίτιδα, δερματίτιδα, βακτηριαιμία στο AIDS.
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Πρωκτοκολίτιδα, δερματίτιδα, βακτηριαιμία στο AIDS.
<i>Salmonella spp</i>	Εντερίτιδα, πρωκτοκολίτιδα, πρωκτίτιδα στο AIDS.

Πίνακας 3α : Σεξουαλικά μεταδιδόμενα βακτήρια και λοιμώξεις που προκαλούν

ΙΟΙ	
Human Immunodeficiency Virus (HIV) τύποι 1,2 και υπότυπος 0	HIV λοίμωξη, AIDS.
Herpes Simplex Virus (HSV) 1,2	Πρωτολοίμωξη και υποτροπιάζων έρπης των γεννητικών οργάνων, μηνιγγίτιδα, νεογνικός έρπης.
Human Papilloma Virus (HPV)	Οξυτενή κονδυλώματα, θηλώματα του λάρυγγα, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και καρκίνος του τραχήλου (μήτρας), κόλπου, αιδοίου, πρωκτού, πέους.
Hepatitis A Virus (HAV)	Οξεία ηπατίτιδα Α.
Hepatitis B Virus (HBV)	Οξεία και χρόνια ηπατίτιδα Β, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οξώδης πολυαρτηρίτιδα, χρόνια μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, μικτή κρουσφαιριναιμία, ρευματική πολυμυαλγία.
Hepatitis C Virus (HCV)	Οξεία και χρόνια ηπατίτιδα C, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μικτή κρουσφαιριναιμία, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα.
Cytomegalovirus (CMV)	Λοιμώδης μονοπυρήνωση, συγγενής CMV λοίμωξη με μεγάλη περιγεννητική θνητότητα και σοβαρές βλάβες του νεογνού π.χ. πνευματική καθυστέρηση, κώφωση, ποικίλες βαριές εκδηλώσεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
Molluscum Contagiosum Virus (MCV)	Μολυσματική τέρμινθος των γεννητικών οργάνων.
Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV) τύποι I και II	Λευχαιμία T-κυττάρων, λέμφωμα, τροπική σπαστική πάρεση.
Human Herpes Virus (HHV) τύπος 8	Σάρκωμα Kaposi, λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα, νόσος του Castleman.
ΠΡΩΤΟΖΩΑ	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Κολπική τριχομονάδωση, μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Αμοιβάδωση σε MSM.
<i>Giardia lamblia</i>	Λαμβλίαση σε MSM.
ΜΥΚΗΤΕΣ	
<i>Candida albicans</i>	Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα.
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	
<i>Phthirus pubis</i>	Φθειρίαση του εφηβαίου.
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Ψώρα.

Πίνακας 3β : Σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ιοί, πρωτόζωα, μύκητες και παράσιτα και λοιμώξεις που προκαλούν

Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος είναι συχνές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, και η επίπτωση των λοιμώξεων ιδιαίτερα αυτών που οφείλονται σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα παθογόνα έχει αυξηθεί κατακόρυφα παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες [Newman 2015]. Η παρουσία λοίμωξης από τέτοιους μικροοργανισμούς, έχει συνδεθεί ακόμα και με υπογονιμότητα, βάσει πολλών επιδημιολογικών και κλινικών μελετών [Szreter 2019, Tsevat 2017]. Οι καλλιέργειες δειγμάτων του γεννητικού συστήματος, ορολογικές ή ακόμη και μοριακές εξετάσεις, αποτελούν σημαντικές και επιβεβλημένες εργαστηριακές διαδικασίες, για τον έλεγχο διαφόρων μικροοργανισμών, τόσο στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου, αλλά και καθ'όλη τη διάρκεια της κυοφορίας. Υπάρχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με λοιμώξεις που αφορούν τόσο το γεννητικό σύστημα όσο και άλλες εντοπίσεις, οι οποίες σχετίζονται με υπογονιμότητα. Αυτές οι λοιμώξεις πρέπει να διαγνωσθούν έγκαιρα ώστε να υπάρχει αρκετός χρόνος για κατάλληλη συμβουλευτική αντιμετώπιση και πιθανή θεραπευτική παρέμβαση.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης εξετάσαμε την επίπτωση στην αναπαραγωγική διαδικασία γόνιμων αλλά και υπογόνιμων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, παθογόνων όπως *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, HIV, HPV, HBV, HCV, CMV, Rubella, *Toxoplasma gondii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas*, όπως επίσης και τη διάγνωση μη ειδικής κολπίτιδας, μυκητησιακής κολπίτιδας και αερόβιας κολπίτιδας.

6. Μη ειδική κολπίτιδα

Μη ειδική κολπίτιδα ή βακτηριδιακή κολπίτιδα είναι κατά τα φαινόμενα πολυμικροβιακή λοίμωξη, στην οποία ορισμένοι οργανισμοί παίζουν κρίσιμο ρόλο, ειδικώς εάν υπεραναπτύσσονται σε βάρος των γαλακτοβακίλλων της φυσιολογικής χλωρίδας, προκαλώντας αύξηση του κολπικού pH πάνω από το 4.5. Στα συμπτώματα της περιλαμβάνονται αυξημένα και δύσοσμα κολπικά υγρά, καύσος, δυσπαρευνία, κνησμός. Οι Gardner και Dukes περιέγραψαν για πρώτη φορά τη βακτηριακή κολπίτιδα αναφέροντας ότι ο αιτιολογικός παράγοντας ήταν ο *Haemophilus vaginalis*, που μετονομάστηκε αργότερα σε *Gardnerella vaginalis*. Οι συνηθέστεροι μικροοργανισμοί που ανευρίσκονται σε γυναίκες με βακτηριδιακή κολπίτιδα είναι:

1. Gardnerella vaginalis
2. Mycoplasma
3. Bacteroides
4. Fusobacterium
5. Peptostreptococcus

Διάγνωση

Για την διάγνωση σε συμπτωματικές γυναίκες χρησιμοποιούνται τα κριτήρια Amsel (Amsel et al, 1983), Hay/Ison (Ison 2002) και Κριτήρια Nugent (Nugent 1991).

Κριτήρια Amsel

Σύμφωνα με τα Κριτήρια Amsel χρειάζονται 3 από τα ακόλουθα 4: – λεπτό, γκριζόασπρο έκκριμα – pH του κόλπου >4,5 – οσμή «ψαρίλας» στο κολπικό έκκριμα μετά από προσθήκη διαλύματος KOH 10% λόγω της παραγωγής πτητικών αμινών (Whiff test). – παρουσία «clue cells» σε νωπό παρασκεύασμα (×400).

Κριτήρια Nugent και Ison/Hay

Τα Κριτήρια Nugent και Ison/Hay εφαρμόζονται σε παρασκευάσματα κολπικού εκκρίματος χρωματισμένα κατά Gram όπου, με καταδυτικό φακό (×1000), καταγράφεται η παρουσία των γαλακτοβακίλλων, Gardnerella, Prevotella και Mobiluncus.

Για τα Κριτήρια Nugent (Πίνακας 4), σύμφωνα με τον αριθμό των γαλακτοβακίλλων, Gardnerella, Prevotella και Mobiluncus ανά οπτικό πεδίο, και αθροίζοντας τον αντίστοιχο βαθμό σε κάθε στήλη (αριθμός γαλακτοβακίλλων + αριθμός Gardnerella και Prevotella + αριθμός Mobiluncus), καταλήγουμε σε μία τελική βαθμολογία σύμφωνα με την οποία γίνεται η αξιολόγηση του αποτελέσματος και η οποία έχει ως εξής: – 0-3: φυσιολογικό – 4-6: ενδιάμεσο: πιθανή μη-ειδική κολπίτιδα, απαραίτητο να αξιολογηθεί με κλινικά στοιχεία – > 6: παθολογικό: μη-ειδική κολπίτιδα.

Αριθμός γαλακτοβακίλλων	Βαθμός	Αριθμός Gardnerella + Prevotella	Βαθμός	Αριθμός Mobiluncus	Βαθμός
>30	0	>30	4	>30	4
5-30	1	0	3	5-30	3
2-4	2	5-30	2	2-4	2
1-2	3	2-4	1	1-2	1
0	4	1-2	0	0	0

Πίνακας 4. Κριτήρια Nugent

Σύμφωνα με τα Κριτήρια Ison/Hay, τα παρασκευάσματα ταξινομούνται ως εξής:

Grade I: φυσιολογικό (επικράτηση των γαλακτοβακίλλων)

Grade II: ενδιάμεσο (μικτή ανάπτυξη γαλακτοβακίλλων με άλλα είδη μικροβίων όπου είναι απαραίτητη η αξιολόγηση σύμφωνα με τα κλινικά στοιχεία ή/και επανάληψη)

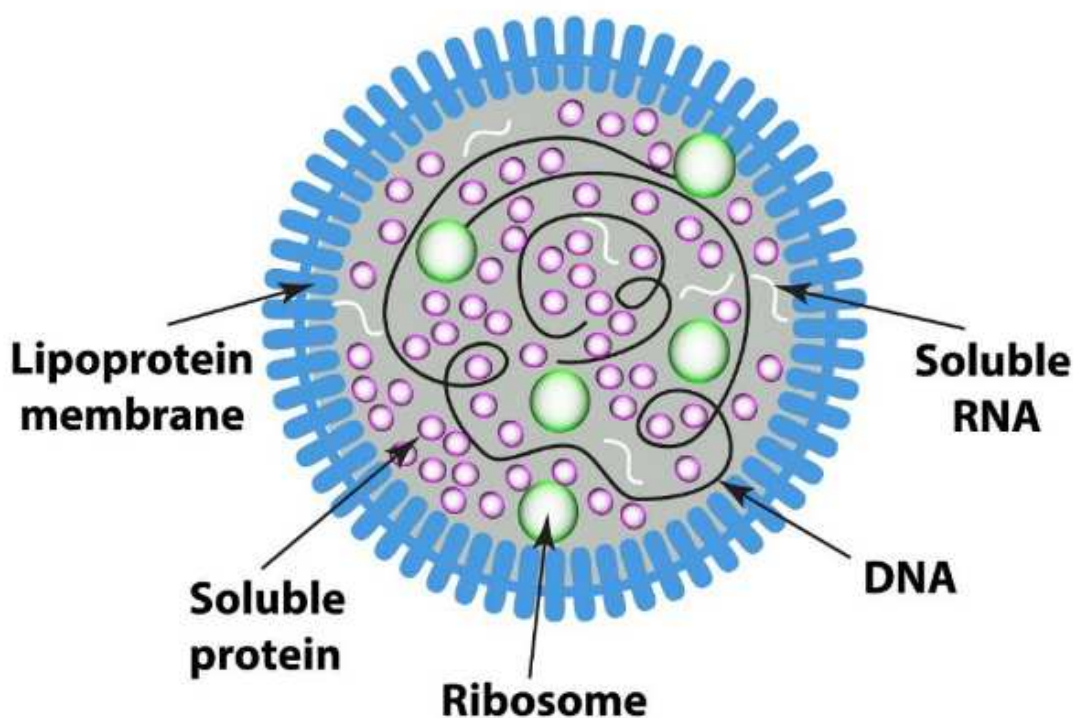
Grade III: παθολογικό, μη ειδική κολπίτιδα (απουσία ή ελάχιστοι γαλακτοβάκιλλοι μαζί με αυξημένο αριθμό *G. vaginalis* και άλλων ειδών μικροβίων)

Θεραπευτική αγωγή

Γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα αντιμετωπίζονται με την εναλλακτική χορήγηση μετρονιδαζόλης ή κλινδαμυκίνης.

7. Μυκόπλασμα

Τα μυκοπλάσματα (*Mycoplasma*) είναι ανεξάρτητοι αυτοαναπαραγώμενα βακτήρια, στερούμενα τυπικού άκαμπτου κυτταρικού τοιχώματος που περιέχει πεπτιδογλυκάνη (εικόνα 6). Αντί αυτού, τα κύτταρά τους συγκροτούνται με τριστρωματική «μονάδα μεμβράνης», την *πλάσμα μεμβράνη*, δηλαδή έναν εσωτερικό κυτταροσκελετό που παρέχει πλαστικότητα και πολυμορφισμό στο σχήμα τους που κυμαίνεται από σφαιρικό έως νηματοειδές εξαρτώμενο από το είδος του μυκοπλάσματος, τις περιβαντολλογικές συνθήκες και το στάδιο διχοτόμησης κατά τον πολλαπλασιασμό τους (Razin 1996).



Εικόνα 6 Τυπική μορφολογία *Mycoplasma*

Στα κλινικά δείγματα με χρώση Gram, «συμπεριφέρονται» ως Gram αρνητικά, με συνέπεια η μικροσκοπική αναγνώρισή των να μην είναι δυνατή (Greenhood 2012). Το κυτταρικό τους μέγεθος κυμαίνεται από 0,2μm – 0,3 μm (παρόμοιο των μυξομυκήτων), περιέχουν κυκλικό, διπλής έλικας DNA και μονόκλωνο RNA μεγέθους 0.58-2.20 Mb και περιεκτικότητας G+C που κυμαίνεται από 23-40 mol%. Ένα σπάνιο χαρακτηριστικό αρκετών μυκοπλάσμάτων είναι η ανάγνωση του UGA κωδικονίου (κατά την μετάφραση

του γονιδίου) ως κωδικόνιο της τρυπτοφάνης, αντί για τερματικό κωδικόνιο όπως ισχύει στον παγκόσμιο γενετικό κώδικα (Razin 1996).

Οκτώ είδη μυκοπλασμάτων (*M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*, *M. primatum*, *M. salivarium*, *M. spermatophilum*) και *Ureaplasma* spp. έχουν απομονωθεί από το ουρογεννητικό σύστημα, με τα *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum* και *M. genitalium* να σχετίζονται αποδεδειγμένα με λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος (Razin 1998). Το γένος *Ureaplasma* περιλαμβάνει μυκοπλασματικούς οργανισμούς οι οποίοι υδρολύουν την ουρία (Koneman 2004). *M. hominis* και *U. urealyticum* έχουν απομονωθεί από το γεννητικό σύστημα ασυμπτωματικών ανδρών και γυναικών (Razin 1998). Τα ποσοστά αποικισμού του κόλπου στις γυναίκες με *M. hominis* αναφέρεται έως 31% και *U. urealyticum* από 8.5% έως 77.5% ενώ εξαρτάται από την ηλικία, την φυλή, τις ορμονες, την κοινωνική και οικονομική κατάσταση, την χρήση αντιβιοτικών, αλλά και την σεξουαλική δραστηριότητα των ασθενών, με σημαντικά μεγαλύτερη επικράτηση στο κατώτερο γεννητικό σύστημα των σεξουαλικά δραστήριων γυναικών (Razin 1998, McCormack 1972).

Ειδικότερα, ο αποικισμός από *Ureaplasma* είναι αυξημένος στις έγκυες, όπου το ποσοστό αποικισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να φθάσει από 50% έως 70% (Taylor-Robinson 1999). Η παρουσία του έχει συσχετισθεί με πρόωρο τοκετό, χαμηλού βάρους νεογνά, υπογονιμότητα, ενδομητρίτιδα, φλεγμονώδη νόσο της πυέλου, χοριοαμνιονίτιδα, αυτόματες αποβολές, πρόωρη ρήξη μεμβρανών, σιωπηρές λοιμώξεις αμνιακού υγρού, προεκλαμψία, χρόνια μη γονοκοκκική μη χλαμυδιακή ουρηθρίτιδα, χρόνια και οξεία προστατίτιδα και επιδιδυμίτιδα (Koneman's atlas 6th Edition). Σε νεογνά από νοσούσες μητέρες, η παρουσία του *U. urealyticum* έχει συσχετισθεί με χρόνια πνευμονική νόσο, επίμονη πνευμονική υπέρταση, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία ΚΝΣ και συστηματική λοίμωξη σε πρόωρα νεογνά (Koneman's atlas 6th Edition). Σε κλινική μελέτη, περίπου 40% των βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες μολυσμένες από *U. urealyticum* είχαν μολυνθεί από τον μικροοργανισμό (Cassell 1993).

Η παρουσία του *M. hominis* στο ουρογεννητικό σύστημα της γυναίκας έχει συσχετισθεί με ενδομητρίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα, πυελονεφρίτιδα, πρόωρη ρήξη μεμβρανών κατά την εγκυμοσύνη, αποβολή και ενδομήτριο θάνατο του

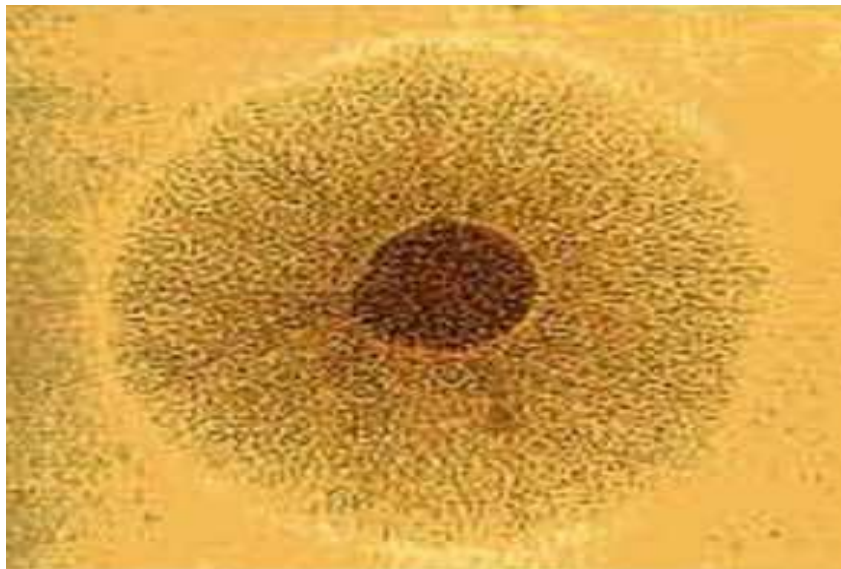
εμβρύου, σηψαιμία μετά τον τοκετό, υπογονιμότητα, βακτηριακή κολπίτιδα (η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με αποβολή του εμβρύου) (Koneman's atlas 6th Edition). Αποικισμός της αναπνευστικής οδού των βρεφών από *M.hominis* ή *U.urealyticum* έχει συσχετισθεί με πνευμονία και μηνιγγίτιδα (Koneman's atlas 6th Edition). Και οι δύο μικροοργανισμοί μπορούν να αποτελέσουν λοιμογόνους ευκαιριακούς παράγοντες σε ασθενείς με υποκείμενες νόσους, όπως υπογαμασφαιριναιμία, νόσο του Hodgkin, ερυθρηματώδη λύκο, λευχαιμία, λέμφωμα, ρευματοειδή αρθρίτιδα (Koneman's atlas 6th Edition).

Καλλιέργειες

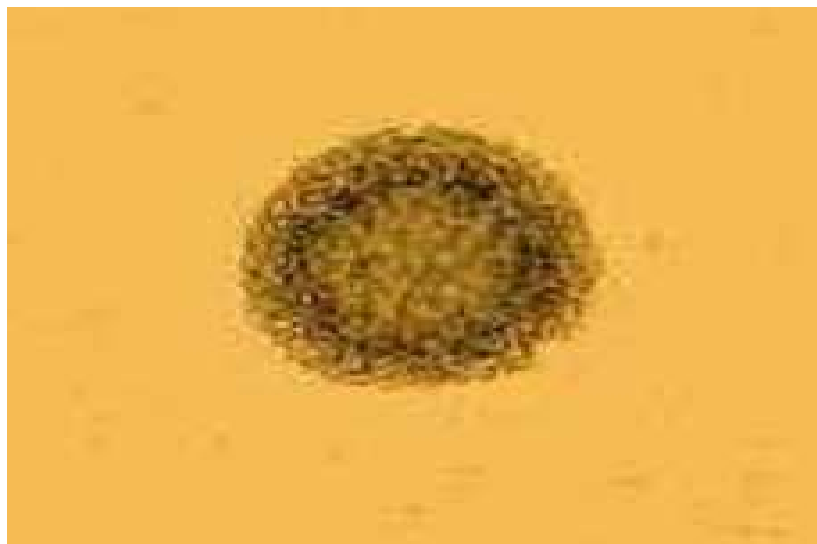
Τα μυκοπλάσματα είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες, ιδιαίτερα στην ξηρασία και την θερμότητα. Τα δείγματα θα πρέπει να επεξεργάζονται άμεσα μετά την λήψη αν είναι δυνατόν, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο υλικό μεταφοράς και καλλιέργειας. Για συλλογή των δειγμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στυλεοί μιας χρήσης, με τολύπια από Dacron ή πολυεστέρα ή αλγινικό ασβέστιο και με άξονες από αλουμίνιο ή πλαστικό, ενώ στυλεοί με τολύπιο από βαμβάκι και ξύλινο άξονα θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω πιθανόν ανασταλτικών ιδιοτήτων για την ανάπτυξη του μυκοπλάσματος (173). Η λήψη θα πρέπει να γίνεται όταν ο ασθενής δεν έχει ουρήσει για τουλάχιστον δύο ώρες. Λήψη δείγματος από ουρήθρα, χρησιμοποιείται πλαστικός κρίκος. Τα κατάλληλα δείγματα που έχουν συλλεγεί σε υλικό μεταφοράς, εμβολιάζονται σε ζυμό και στερεό θρεπτικό υλικό. Οι ζυμοί μπορούν να επωαστούν σε αερόβιες συνθήκες στους 37° – 37° C. Η μεταβολική δραστηριότητα των μυκοπλάσμάτων χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση της ανάπτυξής τους σε ζυμούς, που περιέχουν ερυθρό της φαινόλης (0.002%) και 0.1% ουρία ή αργινίνη. Το *U.urealyticum*, με το ένζυμο ουρεάση που διαθέτει, υδρολύει την ουρία με παραγωγή αμμωνίας, ανεβάζοντας έτσι το pH του υλικού, με αποτέλεσμα την αλλαγή χρώματος από κίτρινο σε κόκκινο. Το *M.hominis* μεταβολίζει την αργινίνη σε αμμωνία με αποτέλεσμα παρόμοια αλλαγή στο χρώμα του ζυμού (Taylor-Robinson 2000).

Οι ζυμοί πρέπει να εξετάζονται καθημερινά, ακόμα και δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των 2-3 πρώτων ημερών, για να εξασφαλιστεί η

άμεση ανίχνευση πιθανής αλλαγής του pH (Isenberg 1992). Τα τρυβλία με το άγαρ επωάζονται είτε σε αναερόβιο κλίβανο CO₂, είτε σε ειδικό δοχείο που εξασφαλίζει αναερόβιες συνθήκες (95% άζωτο και 5% CO₂). Παρακολουθούνται καθημερινά με το κοινό μικροσκόπιο σε μεγέθυνση 40x προκειμένου να παρατηρηθούν οι αποικίες «τηγανητού αυγού» του *M. hominis* (Εικόνα 7) ή οι μικροσκοπικές πυκνές αποικίες του *U. Urealyticum* (Εικόνα 8).



Εικόνα 7. Τυπική απεικόνιση αποικίας *M.hominis*



Εικόνα 8. Τυπική απεικόνιση αποικίας *U.urealyticum*

Οι αποικίες του *M. hominis* αναπτύσσονται συνήθως μέσα σε 1-5 ημέρες, έχουν την χαρακτηριστική μορφολογία «τηγανητού αυγού» και η διάμετρός τους είναι συνήθως 50-300μm. Η τυπική μορφολογία των αποικιών είναι αποτέλεσμα μιας σκούρας κεντρικής ζώνης που οφείλεται στην ανάπτυξη της αποικίας κάθετα μέσα στο άγαρ και μιας φωτεινής περιφερικής ζώνης που οφείλεται σε επιφανειακή ανάπτυξη [Taylor 1998]. Η χρώση Dienes των αποικιών μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη διάκρισή τους. Οι μικρές αποικίες του *U. urealyticum* μπορεί μερικές φορές να είναι δύσκολο να διακριθούν από ποικίλα ψευδή ευρήματα, όπως επιθηλιακά κύτταρα. Στο A7 άγαρ, οι αποικίες του *U. urealyticum* εμφανίζονται μέσα σε 1-3 ημέρες, έχουν διάμετρο 15-50μm και είναι σκούρες καφέ, λόγω συσσώρευσης οξειδίου του μαγγανίου στην αποικία, ως αποτέλεσμα υδρόλυσης της ουρίας, παρουσία θειικού μαγγανίου. Λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών ανάπτυξης του *U. urealyticum* στο A7 άγαρ, περαιτέρω δοκιμασίες δεν χρειάζονται για την ταυτοποίησή του (Koneman 1997).

Δοκιμασίες αναστολής ανάπτυξης και μεταβολισμού.

Η απουσία κυτταρικού τοιχώματος των μυκοπλασμάτων σημαίνει ότι η ανάπτυξή τους μπορεί να ανασταλεί από ειδικούς αντιορούς και παρέχει τη βάση για μια απλή, οικονομική και αντικειμενική μέθοδο για την ταυτοποίηση των οργανισμών. Ζώνες αναστολής ανάπτυξης, παρουσία αντιορού δραστικού έναντι γνωστών μυκοπλασματικών ειδών χρησιμοποιούνται. Η απουσία αναστολής υποδηλώνει ότι το απομονωθέν μυκόπλασμα δεν είναι σχετικό με τον αντιορό. Η δοκιμασία αναστολής του μεταβολισμού είναι μια εναλλακτική διαδικασία της δοκιμασίας αναστολής της ανάπτυξης, για οργανισμούς που δεν αναπτύσσονται καλά σε στερεό θρεπτικό υλικό. Ο μεταβολισμός της αργινίνης από το *M. hominis* και της ουρίας από το *U. urealyticum*, οδηγεί σε απελευθέρωση αμμωνίας, άνοδο του pH και αλλαγή του χρώματος του ζωμού, παρουσία ερυθρού της φαινόλης. Η ανασταλτική δράση ειδικών αντισωμάτων έναντι των μυκοπλασμάτων υπό διερεύνηση, μειώνει το μεταβολισμό και αναστέλλει την αλλαγή χρώματος. Το πρόβλημα με τις παραπάνω μεθόδους είναι πως τα διαγνωστικά εργαστήρια, πρέπει να ετοιμάζουν και να εξετάζουν μια μεγάλη και αυξανόμενη τράπεζα ειδικών αντιορών λόγω των πολλών ειδών μυκοπλασμάτων (Poveda 1998).

Ανοσοδεσμευτικές μέθοδοι

Οι ανοσοδεσμευτικές μέθοδοι (dot immunobinding) βασίζονται στην ανίχνευση μυκοπλασματικών αντιγόνων επιφανείας, που θεωρούνται πολύ ειδικά. Η μέθοδος σε μεμβρανικά φίλτρα είναι ειδική αλλά όχι πολύ ευαίσθητη καθώς η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της μεταβλητότητας των αντιγόνων επιφανείας σε αρκετά μυκοπλάσματα, κάνει επιτακτική την ανάγκη ορισμού κριτηρίων για την τυποποίηση ειδών και διαγνωστικών αντιορών για επιβεβαίωση της ικανότητας αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων από διαφορετικά εργαστήρια (Poumarat 1998).

Μέθοδος ανοσοφθορισμού

Η μέθοδος αυτή, έχει χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση μυκοπλασμάτων που καλλιεργούνται σε τεχνητά υλικά και επίσης για την ανίχνευση των οργανισμών *in situ* σε ξενιστές που έχουν προσβληθεί καθώς και για την ανίχνευση επιμολυσμένων κυτταροκαλλιεργειών. Αποτελεί μια καλή και αξιόπιστη μέθοδο για την ταυτοποίηση μυκοπλασμάτων, αν χρησιμοποιηθούν κατάλληλοι μάρτυρες (controls). Απαιτεί έμπειρο προσωπικό και υψηλής ποιότητας πολυκλωνικό αντιορό, ειδικό για κάθε είδος μυκοπλάσματος που εξετάζεται. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι διαθέσιμα σε 12 περίπου ώρες, σε αντίθεση με τις αρκετές ημέρες που απαιτούνται για τις δοκιμασίες αναστολής (Bradbury 1998).

Ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η οικονομική χρήση αντιδραστηρίων και η ευκολία εφαρμογής της σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων ταυτόχρονα. Η ευαισθησία της όμως είναι περιορισμένη σε σχέση με τις τυπικές τεχνικές καλλιέργειας. Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων (MAbs) βελτίωσε πολύ τη μεθοδολογία καθώς και την ειδικότητα της μεθόδου (Ball 1998).

Γενετικές μέθοδοι ανίχνευσης και ταυτοποίησης *U. urealyticum* και *M. hominis*

Τα μυκοπλάσματα έχουν το μικρότερο γονιδίωμα ανάμεσα στους προκαρυωτικούς οργανισμούς. Οι μέθοδοι της μοριακής ανίχνευσης γενετικού υλικού των οργανισμών αυτών, είναι εξίσου, αν όχι πιο ευαίσθητη από την

καλλιέργεια για την ανίχνευση *U. urealyticum* και *M. hominis* (Blanchard 1993, Teng 1994, Luki 1998, Jalava 2009). Η ταχύτερη δε ανίχνευση (<24 ώρες) είναι ιδιαίτερα σημαντική στην αντιμετώπιση νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, στα οποία ο οργανισμός μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα, αναπνευστική νόσο ακόμη και θάνατο (Blanchard 1993). Επιπλέον, γυναίκες με θετική PCR για το *U. urealyticum* στο αμνιακό υγρό, παρόλο που η καλλιέργεια ήταν αρνητική, είχαν αυξημένο κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές (Yoon 2003). Στο *M. Hominis*, έχουν σχεδιαστεί εκκινητές με βάση την αλληλουσία 16S rRNA λόγω ετερογένειας στο γονιδίωμα, με αποτελέσματα εξίσου ίδια ή μεγαλύτερης ευαισθησίας από την καλλιέργεια (Abele-Horn 1996).

Με τη χρήση Multiplex PCR, καθίσταται δυνατή η ταυτόχρονη ανίχνευση *U. urealyticum* και *M. hominis* από κλινικά δείγματα, με υψηλή ευαισθησία και αποτελέσματα σε λιγότερο από 8 ώρες (Stellrecht 2004).

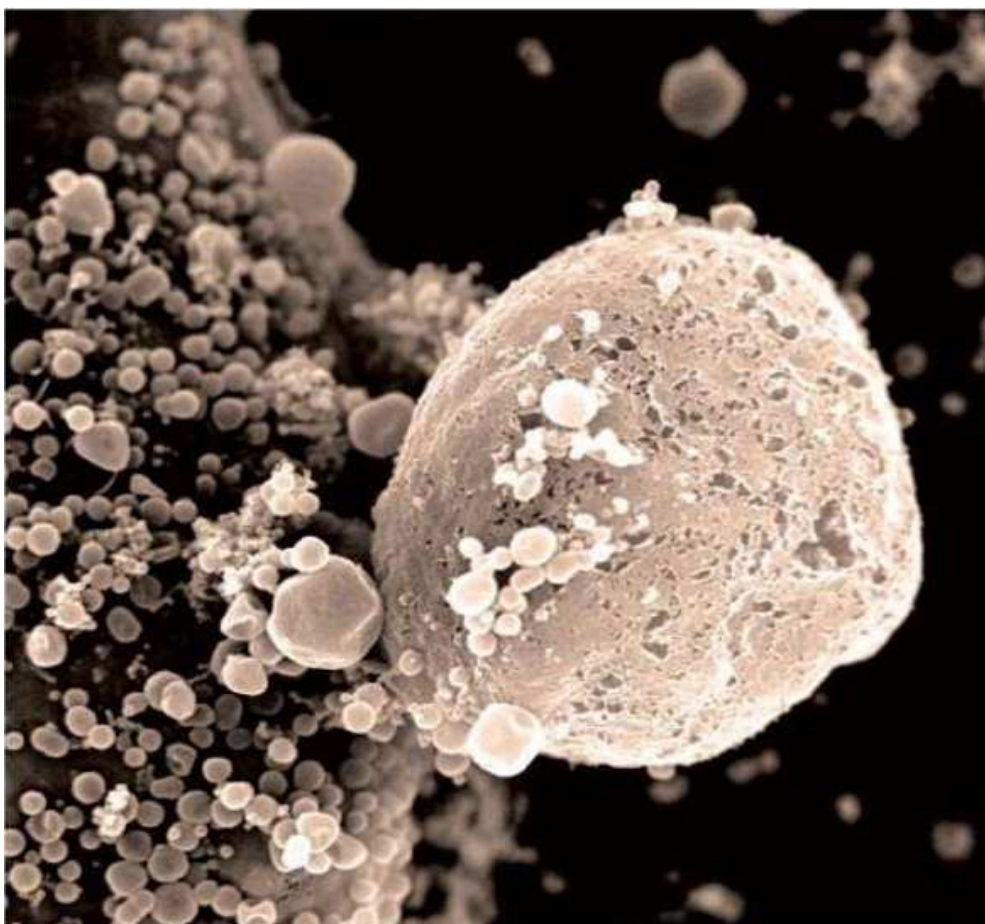
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λόγω της απουσία κυτταρικού τοιχώματος, ο αριθμός των αντιβιοτικών που δρουν έναντι των μυκοπλασμάτων είναι περιορισμένος. Οι τρεις ομάδες αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία των μυκοπλασματικών λοιμώξεων είναι οι τετρακυκλίνες (και τα νεότερα παράγωγα αυτών οι γλυκυλκυκλίνες), οι μακρολίδες (αζιθρομυκίνη – κλαριθρομυκίνη) – λινκοζαμίδες (κλινδαμυκίνη) – στρεπτογραμίνες (κινουπριστίνη – νταλφοπριστίνη) – κετολίδες (τελιθρομυκίνη) (ΜΑΣΚ) και οι κινολόνες. Χαρακτηριστικό των παραπάνω αντιβιοτικών είναι η υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση που επιτυγχάνουν. Από αυτά μόνο οι κινολόνες και οι κετολίδες έχουν βακτηριοκτόνο δράση έναντι των μυκοπλασμάτων.

8. *Chlamydia trachomatis*

Τα *Chlamydia trachomatis* (εικόνα 9) είναι βακτηρίδια, Gram αρνητικά, υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα των ευκαρυωτικών κυττάρων (Τσακρής Α. 2009). Περιέχουν DNA και RNA και έχουν κυτταρικό τοίχωμα ανάλογο εκείνου των Gram αρνητικών βακτηριδίων (Browser 1998). Με βάση τις αντιγονικές διαφορές των πρωτεϊνικών αντιγόνων έχουν προσδιορισθεί 15 κύριοι ορότυποι των *C. Trachomatis*. Οι ορότυποι A-K δείχνουν τροπισμό για τα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ οι L1, L2, L3 για τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι ορότυποι A-C των *C.trachomatis* προκαλούν το τράχωμα ενώ οι L1, L2, L3 το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα. Οι ορότυποι D-K είναι το αίτιο της μη γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας και προστατίτιδας στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες μπορούν να προκαλέσουν ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, ενδομητρίτιδα, σαλπινγίτιδα, με αποτέλεσμα την εν τω βάθει πνευλική νόσο και τις επιπλοκές της.



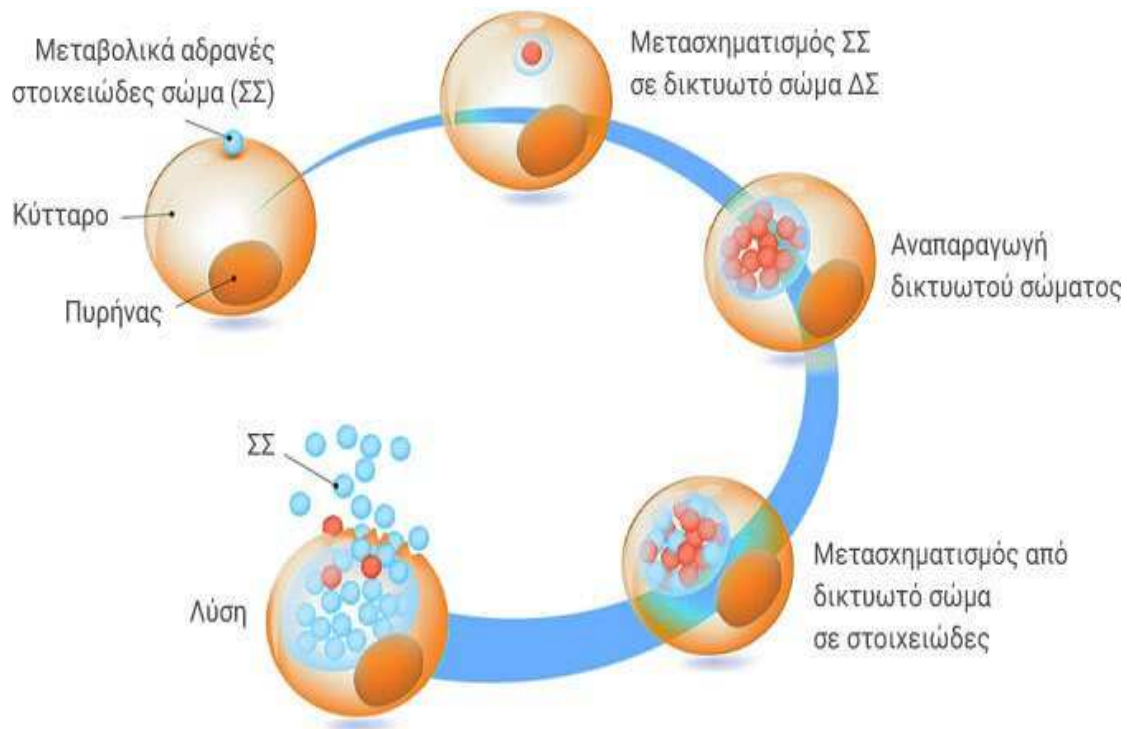
Εικόνα 9. Μικροσκοπική απεικόνιση *Chlamydia Trachomatis*

Στις γυναίκες, οι περισσότερες λοιμώξεις που οφείλονται στα *C. trachomatis* είναι ασυμπτωματικές. Το αποτέλεσμα είναι πολλές χρόνιες επιμένουσες παθήσεις οι οποίες οφείλονται σε ανιούσες φλεγμονές. Το αρχικό σημείο των λοιμώξεων είναι συνήθως ο τράχηλος και κλινικά η λοίμωξη εκδηλώνεται με τη μορφή τραχηλίτιδας. Η ουρηθρίτιδα είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες. Μεταξύ της εκδήλωσης της πρωτογενούς λοίμωξης και της εμφάνισης των χρόνιων επακόλουθών συχνά μεσολαβούν μήνες ή ακόμη και χρόνια.

Κύκλος ζωής *Chlamydia trachomatis*

Ο κύκλος ανάπτυξης του γένους των *Chlamydia* είναι μοναδικός και τα ξεχωρίζει από όλα τα άλλα βακτήρια. Είναι πανομοιότυπος με μικρές μόνο διαφορές από είδος σε είδος που αφορούν κυρίως τη μορφολογία των κυτταρικών εγκλείστων. Ο κύκλος χωρίζεται σε επτά στάδια (1) υπάρχει η εξωκυττάρια, μεταβολικά αδρανής αλλά καλλιεργήσιμη σε κυτταροκαλλιέργεια, ηλεκτροπυκνωτική μορφή των στοιχειωδών σωματιδίων, (2) η αρχική προσκόλληση των στοιχειωδών σωματιδίων στα κύτταρα ξενιστές, (3) η είσοδος εντός του κυττάρου με ενδοκυττάρωση, (4) η ενδοκυττάρια επιβίωση μέσω της αναστολής της φαγολυσσοσωματικής τήξης, (5) η έναρξη της ωρίμανσης των στοιχειωδών σωματιδίων και ο μετασχηματισμός τους στα μεταβολικά ενεργά όμως μη καλλιεργήσιμα δικτυωτά σωματίδια, (6) η διαφοροποίηση των δικτυωτών σωματίων σε νέα στοιχειώδη και (7) ολοκλήρωση του κύκλου ανάπτυξης με την απελευθέρωση των νέων στοιχειωδών σωματιδίων με εξωκυττάρωση (Ward ME 1988, Saikku 1999)

Εικόνα 10



Εικόνα 10 Κύκλος ζωής *Chlamydia Trachomatis*

Δειγματοληψία

Μετά από την απομάκρυνση κολπικών εκκρίσεων και βλέννης (πιθανός αναστολέας της PCR) λαμβάνονται κύτταρα από τον ενδοτράχηλο με βούρτσα ή στυλεό (dacron, rayon ή αλγινικό ασβέστιο με πλαστικές ή μη αλουμινένιες συρμάτινες λαβές)πραγματοποιώντας περιστροφικές κινήσεις για 3-5", και αποφεύγοντας την επαφή με τα τοιχώματα του κόλπου. Μετά τη λήψη, ο στυλεός τοποθετείται σε 1ml υλικό μεταφοράς (STM) και μετά από έντονη περιστροφή για 20" και πίεση στα τοιχώματα του σωληναρίου, απορρίπτεται. Τα δείγματα πρέπει να επεξεργαστούν μέσα σε 10 ημέρες από τη συλλογή τους και φυλάσσονται στου 18 – 25° C .

Εργαστηριακή διάγνωση

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση μετά από χρώση Giemsa χρησιμοποιείται σπάνια λόγω χαμηλής ευαισθησίας. Το παρασκεύασμα μονιμοποιείται με μεθανόλη για 5', χρωματίζεται για 1^η με αραιωμένη (1:40 ή 1:50) Giemsa και ξεπλένεται με αιθανόλη 95%. Η κυτταροκαλλιέργεια σε κύτταρα McCoy ή HeLa είναι μια δαπανηρή και επίπονη διαδικασία, που

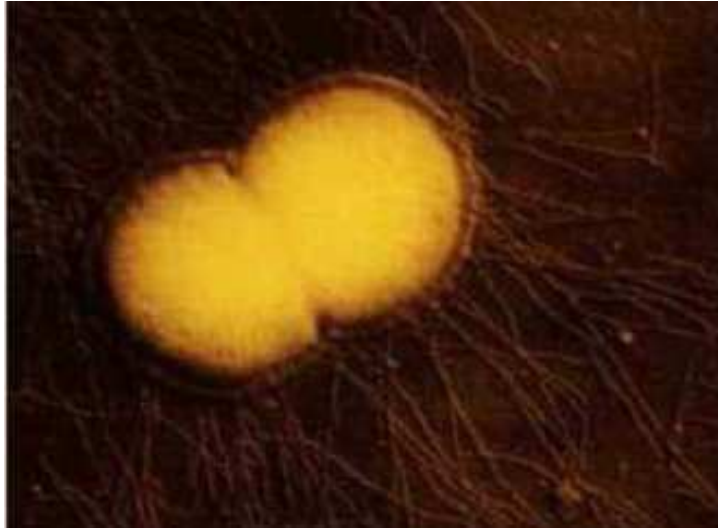
πραγματοποιείται 48-72 ώρες, με άμεσο ανοσοφθορισμό με μονοκλωνικά αντισώματα (100% ειδικότητα και 80% ευαισθησία). Οι μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος των *C.Trachomatis* παρέχουν εξειδίκευση και χρησιμοποιούν ουρηθρικό, τραχηλικό υλικό αλλά και ίζημα ούρων. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός επίσης χρησιμοποιείται παρέχοντας ωστόσο μεγαλύτερη ευαισθησία στο ίζημα των ούρων παρά στο ουρηθρικό υλικό, ενώ οι ορολογικές μέθοδοι για την αναζήτηση αντισωμάτων έναντι των χλαμυδίων δεν βοηθά στη διάγνωση τραχηλίτιδας, ουρηθρίτιδας και προστατίτιδας.

Θεραπευτική αγωγή

Συνήθως ακολουθείται θεραπεία από αζιθρομυκίνη (1gr εφ'άπαξ) ή δοξυκυκλίνη (100mg) 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Εναλλακτικά ερυθρομυκίνη, οφλοξακίνη, λεβοφλοξακίνη χρησιμοποιούνται.

9. *Neisseria gonorrhoeae*

Το γένος *Neisseria*, καθώς και τα γένη *Kingella*, *Eikenella*, *Simonsiella*, *Alysiella* και μέλη των ομάδων του CDC EF-4a, EF-4b και M-5 συγκροτούν την οικογένεια *Neisseriaceae*. Στο γένος *Neisseria* περιλαμβάνονται 13 είδη, από τα οποία δύο, κυρίως, είναι παθογόνα: η *N. gonorrhoeae* και η *N. meningitidis* (Evangelista & Beilstein 1993). Οι γονόκοκκοι (εικόνα 11) είναι Gram – αρνητικοί κόκκοι (αναπτύσσονται ανά ζεύγη, διπλόκοκκοι), με διάμετρο 0,8 – 1.0 μm, ακίνητοι, χωρίς έλυτρα και δεν παράγουν σπόρους. Το κυτταρικό τους περιβλημα έχει την τυπική δομή ενός Gram-αρνητικού βακτηρίου, ενώ παράγουν λιποολιγосακχαρίτη αντί του τυπικού λιποπολυσακχαρίτη (Kellogg et al. 1963). Τα επιφανειακά ινίδια (*pili*) είναι πρωτεϊνικής φύσης και εμπλέκονται στην προσκόλληση, διείσδυση και προσβολή των κυττάρων ξενιστών ή συνιστούν στόχους της ανοσολογικής άμυνας του ξενιστή.



Εικόνα 11 Μικροσκοπική απεικόνιση γονόκοκκων *N. gonorrhoeae*

Η γονόρροια, χαρακτηρίζεται ως νόσος των βλεννογόνων, με πιο ευαίσθητους αυτούς που καλύπτονται από κυλινδρικό, κυβικό ή ανώριμο επιθήλιο, παρά από πλακώδη κύτταρα του πολύστιβου επιθηλίου (Hook & Holmes, 1985, Evangelista 1993, Hook & Handsfield 1999). Μεταδίδεται σχεδόν πάντα με στενή φυσική επαφή με πιο συχνή θέση λοίμωξης τον βλεννογόνο του γεννητικού σωλήνα, μολονότι και οι βλεννογόνοι του φάρυγγα, του πρωκτού και του επιπεφυκότα είναι επίσης ευπρόσβλητοι (Tapsall 2002). Στις γυναίκες η πιο συχνή γονοκοκκική λοίμωξη είναι η τραχηλίτιδα, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική. Η ουρήθρα και οι παραουρηθραίοι αδένες επίσης αποτελούν θέσεις αρχικής λοίμωξης. Στην συμπτωματολογία περιλαμβάνονται τα αυξημένα κολπικά υγρά, δυσουρία, αίσθημα βάρους και άλγους στην πυελική χώρα, μηνορραγίες και μητροραγγίες. Στην κλινική εξέταση πυώδες έκκριμα παρατηρείται από το στόμιο του τραχήλου και της ουρήθρας και από τους πόρους των Bartholinίων αδένων. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση κρίνεται απαραίτητη λόγω της ομοιότητας των συμπτωμάτων όλων των λοιμώξεων του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Κατά την κύηση, η γονόρροια προκαλεί επιπλοκές που περιλαμβάνουν την αυτόματη αποβολή του κυήματος, πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκκου, πρόωρο τοκετό, οξεία χοριοαμνιονίτιδα καθώς και νεογνική μόλυνση (Hook & Hansfield 1999).

Στις γυναίκες, το πυελικό φλεγμονώδες σύνδρομο αποτελεί την συχνότερη και σοβαρότερη επιπλοκή τραχηλίτιδος – ουρηθρίτιδος. Αφορά το

ενδομήτριο, τις σάλπιγγες, τις ωοθήκες και την περιτοναϊκή κοιλότητα και περιλαμβάνει ένα αριθμό φλεγμονωδών παθήσεων για τις οποίες ευθύνονται διάφοροι παθογόνοι μικροοργανισμοί με επικρατέστερο ωστόσο αίτιο τη *N. gonorrhoeae* (μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα αερόβια ή αναερόβια βακτήρια). Ανάλογα με τον εντοπισμό της φλεγμονής διακρίνουμε, ενδομητρίτιδα, σαλπιγγίτιδα, αποστήματα των ωοθηκών ή περιτονίτιδα. Άλλες επιπτώσεις αποτελούν οι συμφύσεις και η εξωμήτριος κύηση.

Εργαστηριακή διάγνωση της γονόρροιας

Οι εργαστηριακές δοκιμασίες για τη διάγνωση της γονόρροιας, περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες άμεσου προσδιορισμού των γονοκόκκων ή γονοκοκκικών συστατικών σε κλινικά δείγματα (μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια) και τις ορολογικές αντιδράσεις (αναζήτηση αντιγόνων, νουκλεϊνικών οξέων και αντισωμάτων).

- Χρώση κατά Gram

Οι πιο απλές και γρήγορες χρώσεις που χρησιμοποιούνται για την μικροσκοπική παρατήρηση του γονοκόκκου είναι η χρώση κατά Gram, η χρώση κυανού του μεθυλενίου και η χρώση με πορτοκαλόχροο της ακριδίνης. Στην καθημερινή διαγνωστική πράξη χρησιμοποιείται κυρίως η χρώση κατά Gram του ουρηθρικού εκκρίματος. Επί θετικού αποτελέσματος (κυρίως στο οξύ στάδιο της νόσου), στα μικροσκοπικά παρασκευάσματα Gram παρατηρούνται πολλοί ενδοκυττάριοι διπλόκοκκοι που εντοπίζονται μέσα ή σε στενή επαφή με πολυμορφοπύρνα λευκά αιμοσφαίρια. Το αποτέλεσμα θεωρείται αμφίβολο, όταν οι Gram-αρνητικοί διπλόκοκκοι είναι μόνο εξωκυττάριοι, και αρνητικό εφόσον δεν υπάρχουν στο παρασκεύασμα καθόλου Gram-αρνητικοί διπλόκοκκοι. Όταν η νόσηση παρατείνεται, οι εκκρίσεις γίνονται λεπτόρρευστες, περιέχουν λιγότερα πολυμορφοπύρνα και είναι δύσκολο να εντοπιστούν διπλόκοκκοι. Η διαγνωστική αξία της χρώσης κατά Gram είναι προσεγγιστική. Η ευαισθησία του άμεσου κατά Gram παρασκευάσματος εξαρτάται από τον τύπο της γονοκοκκικής λοίμωξης και το σημείο λήψης του δείγματος. Στο τραχηλικό επίχρισμα, η χρώση είναι θετική σε < 50 % των περιπτώσεων. Στο φαρυγγικό και ορθικό η χρώση είναι αναξιόπιστη λόγω παρουσίας σαπροφυτικών ναϊσσεριών. Η παρουσία

γονοκόκκων και πυοσφαιρίων στο ουρηθρικό έκκριμα χαρακτηρίζει την οξεία γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. Σε γενικές γραμμές, η θετική Gram έχει ικανή διαγνωστική αξία (ευαισθησία έως και 95%) σε σχέση με την καλλιέργεια, μόνον επί συμπτωματικής ουρηθρίτιδας στους άνδρες, ενώ δίνει πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στις ασυμπτωματικές λοιμώξεις και στις γυναίκες με γονόρροια. Γι'αυτό η καλλιέργεια είναι απαραίτητη σε αυτές τις περιπτώσεις (Hook and Hansfield 1999).

- Καλλιέργεια

Η καλλιέργεια εξακολουθεί να είναι η δοκιμασία αναφοράς (golden standard) για τη διάγνωση της νόσου για δύο λόγους: (α) την ευαισθησία της (70-95%), παρά το ότι οι μοριακές δοκιμασίες αναζήτησης νουκλεϊνικού οξέος (PCR, LCR, TMA) επιτυγχάνουν ήδη παρόμοια ποσοστά ευαισθησίας, και (β) την ειδικότητά της (100%) (Bonin 1984, Sparling 1999). Η ευαισθησία της καλλιέργειας για την ανίχνευση του γονόκοκκου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος των δειγμάτων (θέση και τρόπος δειγματοληψίας), τα υλικά μεταφοράς, τις συνθήκες επώασης και την ταυτοποίηση των αποικιών που απομονώθηκαν. Η ιδανική διαδικασία είναι, μόλις γίνει η λήψη του δείγματος από τον ασθενή, να γίνεται αμέσως η καλλιέργεια στο τρυβλίο. Με έγκαιρη επώαση στις κατάλληλες συνθήκες (370C, ατμόσφαιρα CO₂ 5-7%, υγρασία ~70%) επιτυγχάνεται το καλύτερο θετικό αποτέλεσμα. Αν αυτό δεν είναι εφικτό και πρέπει να μεταφέρουμε το δείγμα, το καταλληλότερο υλικό μεταφοράς είναι το υλικό Stuart-Amies. Η μεταφορά γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και ο εμβολιασμός από το υλικό μεταφοράς στο υλικό καλλιέργειας πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών το αργότερο, αλλιώς το ποσοστό θετικού αποτελέσματος μειώνεται δραματικά. Ο γονόκοκκος μπορεί να αναπτυχθεί σε κοινά θρεπτικά υλικά, όπως το σοκολατόχρωμο άγαρ, υπό την προϋπόθεση ότι αποτελεί τον κυριότερο μικροβιακό πληθυσμό στο δείγμα, όπως συνήθως συμβαίνει στο έκκριμα γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας στους άνδρες. Εάν όμως το υπό εξέταση δείγμα προέρχεται από σημείο όπου αναμένεται να υπάρχει πλούσια φυσιολογική χλωρίδα (τράχηλος πρωκτός, φάρυγγας), τότε το θρεπτικό υλικό πρέπει να είναι εμπλουτισμένο και εκλεκτικό. Σε πιθανότητα ασυμπτωματικής γονοκοκκικής λοίμωξης, η δειγματοληψία και η προσπάθεια καλλιέργειας πρέπει να επαναλαμβάνονται σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος. Ο

γονόκοκκος χρειάζεται για την ανάπτυξη του θρεπτικό υλικό πλούσιο σε κυστεΐνη, σίδηρο και γλυκόζη. Επίσης προστίθεται άμυλο για την απορρόφηση αναστολέων. Στα περισσότερα εργαστήρια, το θρεπτικό υλικό που χρησιμοποιείται είναι το τροποποιημένο Thayer-Martin (MTM, Modified Thayer-Martin). Το MTM είναι σοκολατόχρωμο άγαρ εμπλουτισμένο με τροφικό συμπλήρωμα, όπως το Isovitalex, που περιέχει βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, αμινοξέα και υδατάνθρακες. Κατάλληλο θρεπτικό υλικό απομόνωσης του γονόκοκου είναι επίσης το GC άγαρ, επίσης εμπλουτισμένο με τροφικό συμπλήρωμα. Η επιλογή ενός μίγματος αντιβιοτικών για την αναστολή της φυσιολογικής χλωρίδας είναι δύσκολη, γιατί σε μερικές περιπτώσεις αναστέλλεται και η ανάπτυξη του γονόκοκου. Ο καταλληλότερος συνδυασμός αντιβιοτικών περιλαμβάνει βανκομυκίνη, για την αναστολή των Gram θετικών βακτηρίων, κολιστίνη για τα Gram-αρνητικά βακτήρια, τριμεθοπρίμη για να παρεμποδίζει τον ερπητισμό των *Proteus* sp. και νυστατίνη ή αμφοτερικίνη για την αναστολή των μυκήτων (Evangelista et al. 1993, Morello et al. 1985, Bonin et al 1984). Μετά την επώαση, ακολουθούν οι δοκιμασίες ταυτοποίησης της *N. gonorrhoeae*. Η ταυτοποίηση των αποικιών που απομονώνονται είναι είτε προσεγγιστική, βάσει μορφολογίας και δοκιμασίας οξειδάσης, είτε οριστική μετά από μικροσκοπική παρατήρηση Gram παρασκευάσματος από το καθαρό καλλιέργημα και ταυτοποίηση βάσει του μεταβολισμού των σακχάρων. Εκτός από τον γονόκοκο, θετική αντίδραση οξειδάσης δίνουν και τα άλλα είδη του γένους *Neisseria*., αλλά κάθε είδος παρουσιάζει ένα χαρακτηριστικό φάσμα μεταβολισμού σακχάρων. Έτσι, η δοκιμασία του μεταβολισμού των σακχάρων ταυτοποιεί τη *N. gonorrhoeae* διακρίνοντάς την από τις άλλες ναϊσσέριες

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Σε ασθενείς με γονοκοκκική λοίμωξη παράγονται αντισώματα έναντι των ινιδίων και των διαφόρων συστατικών της εξωτερικής μεμβράνης του γονοκόκκου, τα οποία μπορούν να προσδιοριστούν με αρκετές ορολογικές μεθόδους, όπως η ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA), η καθήλωση συμπληρώματος (complement fixation), η ανοσο- καθίζηση, η βακτηριακή λύση, η αιμοσυγκόλληση, η συγκολλητινο-αντίδραση (latex agglutination), ο ανοσοφθορισμός. Πολλές από αυτές τις τεχνικές έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα

χρήσιμες στις μελέτες της ανοσολογικής απόκρισης και της παθογένειας του γονόκοκκου (Easmon & Ison, 1987).

Αναζήτηση αντιγόνων

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 αναπτύχθηκε η ανοσο- ενζυματική μέθοδος (EIA) στερεάς φάσης για την αναζήτηση των αντιγόνων της επιφανείας της *N. gonorrhoeae* (Por, Ora κλπ) με τη χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων. Η μέθοδος αυτή έχει δοκιμαστεί για τη διάγνωση της γονόρροιας σε έκκριμα ουρήθρας και ενδοτραχηλικό επίχρισμα. Η εφαρμογή της σε ευρεία κλίμακα, κυρίως στις ΗΠΑ, έδειξε ότι είναι εξίσου ευαίσθητη με τη μικροσκοπική κατά Gram και την καλλιέργεια επί ανδρικής γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας, αλλά υστερεί όταν εφαρμόζεται σε τραχηλικά δείγματα γυναικών. Το πλεονέκτημά της έναντι της καλλιέργειας συνίσταται στο ότι το δείγμα μπορεί να μεταφερθεί και να διατηρηθεί σε κοινή ψύξη ή κατάψυξη και να εξεταστεί μετά από αρκετά 24ωρα χωρίς να επηρεασθεί η ευαισθησία του. Παρόλα αυτά, λόγω του αρκετά μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και τη μειωμένη της ευαισθησία στις γυναίκες, η ανοσοενζυματική μέθοδος τείνει να εγκαταλειφθεί, τόσο ως εξέταση ρουτίνας, όσο και ως εξέταση διαλογής (screening tests) για επιδημιολογικές μελέτες (CDC 2002-β). Άλλες δοκιμασίες αναζήτησης αντιγόνων της *N. gonorrhoeae* είναι ο άμεσος ανοσοφθορισμός και οι συγκολλητινο-αντιδράσεις. Είναι άμεσες και γρήγορες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για επιβεβαίωση της ταυτότητας στελεχών μετά από θετική καλλιέργεια. Η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητά τους στηρίζεται στη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Το υψηλό κόστος συνεχίζει να αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την ευρύτερη χρήση τους (Ison et al. 1985).

Ανίχνευση αντισωμάτων

Οι τεχνικές ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι της *N. gonorrhoeae* στον ορό του αίματος περιλαμβάνουν τη σύνδεση συμπληρώματος, ανοσοκαθίζηση, αιμοσυγκόλληση, ανοσοφθορισμό, ανοσοενζυματική μέθοδο, Latex συγκολλητινο-αντίδραση και βακτηριακή λύση. Πολλές από αυτές τις μεθόδους είναι χρήσιμες στην μελέτη της ανοσολογικής απάντησης του ασθενούς και των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου. Παρόλα αυτά, πολλές από αυτές

τις οροδιαγνωστικές δοκιμασίες έχουν μικρή ευαισθησία (=70%) και ειδικότητα (=80%), ακόμα και σε ασθενείς με απλές, μη-επιπεπλεγμένες γονοκοκκικές λοιμώξεις (CDC 2002-β, Knapp et al. 1984, van Doornum et al. 2001, van Dyck et al. 2001).

Ανίχνευση νουκλεϊνικών οξέων

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διαγνωστικές τεχνικές που βασίζονται στην ανίχνευση νουκλεϊνικών οξέων απ'ευθείας στα κλινικά δείγματα που λαμβάνονται από διάφορες θέσεις του ουρογεννητικού συστήματος. Οι τεχνικές αυτές χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, εφάμιλλες εκείνων της καλλιέργειας. Για τη διάγνωση της *N. gonorrhoeae* έχουν εφαρμοστεί DNA-υβριδισμός (μη-πολλαπλασιαστική μέθοδος), αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), αλυσιδωτή αντίδραση λιγάσης (LCR) και πολλαπλασιασμός μεταγραφάσης (TMA) (Evangelista et al 1993, Hook and Hansfield 1999).

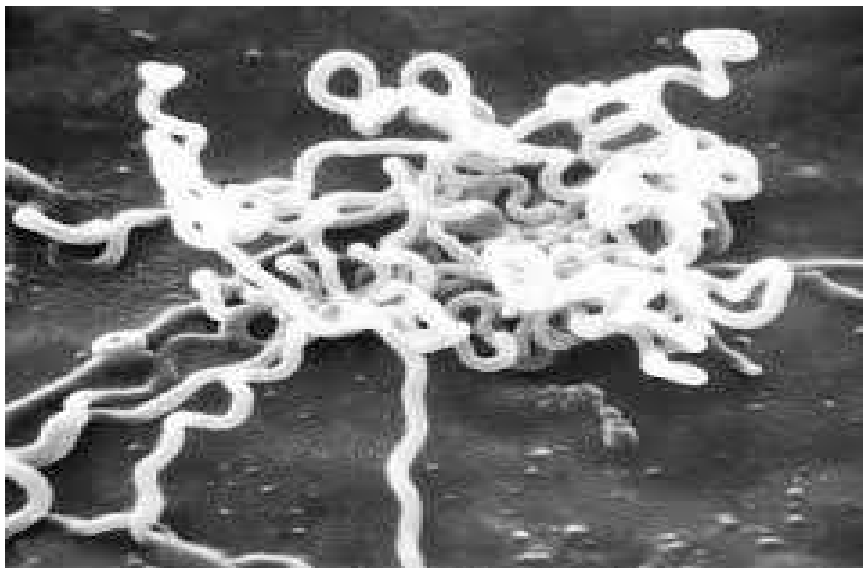
Θεραπευτική αγωγή

Τα αντιβιοτικά που συνιστώνται σήμερα ως πρώτης επιλογής για τη θεραπεία όλων των γονοκοκκικών λοιμώξεων είναι οι νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη ή κεφιξίμη). Πλεονέκτημα της κεφτριαξόνης έναντι των άλλων κεφαλοσπορινών 3ης γενιάς είναι ότι έχει καλύτερη δράση στη φαρυγγική γονόρροια, ενώ μειονέκτημά της αποτελεί ο τρόπος χορήγησής της (ενδομυϊκή χορήγηση). Εναλλακτικά, επί αλλεργίας στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, συνιστώνται οι νεότερες κινολόνες και η σπεκτινομυκίνη. Η σπεκτινομυκίνη είναι η μόνη επιλογή, όταν παράλληλα με τον κίνδυνο αλλεργίας υπάρχει αντένδειξη και για τις κινολόνες, όπως κύηση, ιστορικό σπασμών ή προέλευση της λοίμωξης από περιοχή με υψηλή συχνότητα αντοχής στις κινολόνες. Η σπεκτινομυκίνη έχει πολύ καλή δράση στις γονοκοκκικές λοιμώξεις ουρήθρας, τραχήλου και ορθού, αλλά περιορισμένη στη φαρυγγική εντόπιση, ενώ και αυτή απαιτεί ενδομυϊκή χορήγηση.

10. ΣΥΦΙΛΗ

Η σύφιλη είναι ένα μολυσματικό, σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που οφείται στη λοίμωξη από την ωχρά σπειροχαίτη *Treponema pallidum-pallidum* (*T. pallidum*). Προσβάλλει κυρίως το ανθρώπινο είδος και μερικά ακόμη πρωτεύοντα. Αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, χαρακτηρίζεται από περιόδους ενεργής λοίμωξης, οι οποίες διακόπτονται από περιόδους λανθάνουσας λοίμωξης. Η σύφιλη μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή μέσω μολυσματικών βλαβών, με την κάθετη οδό μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβryo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μέσω της μετάγγισης αίματος και σπάνια μέσα από λύσεις της συνέχειας του δέρματος που έρχονται σε άμεση επαφή με μολυσματικές βλάβες. Εάν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, εξελίσσεται σε 4 κύρια στάδια: πρωτογόνος, δευτερογόνος, λανθάνουσα και τριτογόνος. Η σύφιλη είναι ασθένεια χρόνιας διαδρομής που μπορεί να προσβάλλει όλα τα όργανα και συστήματα του οργανισμού. Η σύφιλη εμφανίζει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων, μιμείται πολλές άλλες λοιμώξεις και μπορεί να προκαλέσει ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές.

Η σπειροχαίτη *Treponema pallidum*, είναι ένα προκαρυωτικό βακτήριο, υποχρεωτικό παράσιτο με ελικοειδές σχήμα 'δίκην τριμπουσόν' και με σπειροειδές κυτταρικό τοίχωμα (εικόνα 12).



Εικόνα 12. Μορφολογική απεικόνιση *Treponema pallidum*

Ο αριθμός των σπειρών της ποικίλλει από 6 έως 14 και οι διαστάσεις της κυμαίνονται από 6-20μm σε μήκος και 0,1-0,18 μm σε διάμετρο. Αποτελείται από τρία βασικά εξαρτήματα. Τον πρωτοπλάστη (protoplast) στο κεντρικό μέρος του τρεπνήματος, που περιέχει το γενετικό υλικό, ένα απλό, κυκλικό χρωμόσωμα μεγέθους 1.138.000 bp που αντιστοιχεί σε 1.041 γονίδια και οργανίδια υπεύθυνα για τον μεταβολισμό [Holmes 1990]. Τον άξονα-νημάτιο (flagellum) που περιέχει 6-8 ελαστικά ινίδια περιελιγμένα γύρω από τον πρωτοπλάστη προσδίδοντας ελικοειδές σχήμα στο τρεπνόνημα και συμβάλλοντας στην κίνησή του. Το εξωτερικό περίβλημα, περιπλάστης (periplast), περιέχει ένα ετεροπολυμερές μακρομόριο πεπτιδογλυκάνης, που προσδίδει το σχήμα στον μικροοργανισμό, προστατεύει το εύθραυστο κυτταρόπλασμα από τραυματισμούς και «φιλτράρει» μεγάλα μόρια. Ένα εξωκυτταρικό, άμορφο, λεπτό, βλενώδες στρώμα προφυλλάσει τον μικροοργανισμό από τη φαγοκυττάρωση. Το τρεπνόνημα διαφεύγει από την ανοσιακή επιτήρηση λόγω της σπανιότητας των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (Treponemal Rare Outer Membrane Proteines, TROMPs) και συνεπώς της ασθενούς διέγερσης Β λεμφοκυττάρων για παραγωγή ειδικών αντισωμάτων. Η αντιγονική ποικιλομορφία λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων αποτελεί έναν επιπλέον μηχανισμό διαφυγής από την ανοσιακή επιτήρηση [CDC 2004].

Η σύφιλη ταξινομείται σε :

Πρωτογόνο: Χαρακτηρίζεται από το συφιλιδικό έλκος και την εντοπισμένη σύστοιχη βουβωνική λεμφαδενοπάθεια. Εμφανίζεται συνήθως εντός 3 εβδομάδων από την επαφή με ένα μολυσμένο άτομο. Θέσεις εκδήλωσης του έλκους αποτελούν κυρίως η βάλανος του πέους στους άνδρες και το αιδίο, ο κόλπος ή ο τράχηλος της μήτρας στις γυναίκες [Oanta 2014].

Δευτερογόνο: Οι βλάβες της δευτερογόνου σύφιλης, που ονομάζονται συφιλιδες, εμφανίζονται 3-12 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του έλκους της πρωτογόνου σύφιλης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά το πρωτοπαθές έλκος ή σε ποσοστό 15% μαζί με αυτό [Mindel 1989]. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα, αλλά έχουν παρατηρηθεί και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία,

ανορεξία, πονοκέφαλος, καρύρροια, πονόλαιμος, καταρροή, αρθραλγίες, μυαλγίες. Η δευτερογόνος σύφιλη συνήθως διαρκεί 2-12 εβδομάδες [Gjestland 1955, Cribier 2009].

Λανθάνουσα: Μετά την αποδρομή της συμπτωματολογίας η πρώιμη σύφιλη μεταπίπτει σε λανθάνουσα. Τρεις είναι οι πιθανές αιτίες ανάπτυξης της λανθάνουσας σύφιλης: (α) ελλιπής θεραπεία γνωστής σύφιλης, (β) η αρχική μόλυνση να έχει περάσει απαρατήρητη ή (γ) να έχει γίνει επικάλυψη των βλαβών, με παρατυχούσα λήψη αντιβιοτικής αγωγής. Μπορεί να διαρκέσει από λίγα έως και 25 χρόνια, ως την εμφάνιση των καταστροφικών βλαβών του τρίτου σταδίου της νόσου.

Τριτογόνο: Η τριτογόνο σύφιλη, εξελίσσεται αργά, αποτελεί συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής και μπορεί να προσβάλει κάθε όργανο. Η νόσος δεν είναι μολυσματική σε αυτό το στάδιο. Οι εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τη μεταβολή της νοητικής κατάστασης, άνοια, εστιακά νευρολογικά σημεία όπως νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής και απώλεια της όρασης, συμπτώματα που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα, ίκτερος ως αποτέλεσμα προσβολής του ήπατος, πυρετός. [Wicher 1983].

Μπορεί να είναι επίκτητη, δηλαδή μεταδιδόμενη με την άμεση επαφή, συνηθέστερα σεξουαλική, μολυσματικών βλαβών ή συγγενής, μεταδιδόμενη από τη μητέρα στο κύημα κατά την ενδομήτρια ζωή. Έχει παρατηρηθεί μετάδοση μέσω της στοματικής σεξουαλικής επαφής σε ποσοστό τουλάχιστον 13% των περιπτώσεων και στο 20% - 33% των ομοφυλόφιλων ανδρών [Centers for Disease Control and Prevention CDC 2004]. Προσβάλλει πολλά είδη κυττάρων και ιστών, πιο ειδικά τόσο κυλινδρικό, όσο και το πλακώδες επιθήλιο. Ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου και την εντόπιση των βλαβών, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της σύφιλης περιλαμβάνουν ενδαρτηρίτιδα, περιαγγειακές διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πλασμακύτταρα, δηλαδή πλασματοκυτταρική αγγειίτιδα.

Επίκτητη σύφιλη

Στην επίκτητη σύφιλη, το *T. pallidum* διεισδύει ταχέως στους άθικτους βλεννογόνους ή σε διαβεβρωμένο δέρμα, ακολούθως μέσα σε διάστημα λίγων ωρών πολλαπλασιάζεται στο σημείο ενοφθαλμισμού και διαμέσου του λεμφικού συστήματος μολύνει του επιχώριους λεμφαδένες, εν συνεχεία αιματογενώς, προκαλεί συστηματική λοίμωξη. Ο μέσος χρόνος επώασης από την έκθεση στον μικροοργανισμό έως την εμφάνιση των πρωτογενών βλαβών που παρουσιάζονται στο σημείο ενοφθαλμισμού της, ανέρχεται στις τρεις εβδομάδες, αλλά μπορεί να κυμαίνεται από 10 – 90 ημέρες. [Larsen 1989].

Συγγενής σύφιλη.

Μεταδίδεται με την κάθετη οδό μετάδοσης, κατά την ενδομήτριο ζωή, μέσω του πλακουντιακού φραγμού, ενώ μετάδοση κατά το θηλασμό δεν συμβαίνει, εκτός κι αν η θηλάζουσα μητέρα φέρει δερματική βλάβη, π.χ. έλκος στο στήθος της [Doroshenko 2006]. Οι δύο κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν την πιθανότητα μετάδοσης της νόσου στο έμβρυο είναι: το στάδιο της νόσου της εγκύου και η διάρκεια έκθεσης του κυήματος στο μικρόβιο [Chakraborty 2008]. Η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης υπολογίζεται από πρωτογόνο ή δευτερογόνο σύφιλη 70-100%, από πρώιμη λανθάνουσα περίοδο 40% και από όψιμη σύφιλη 10% [Dippel 1944]. Τρεπόννημα έχει απομονωθεί σε έμβρυα 9-10 εβδομάδων μετά από αυτόματες αποβολές [Nathan 1997]. Σε αμνιοπαρακεντήσεις που διενεργήθηκαν σε εγκύους 14-19 εβδομάδων με πρώιμη σύφιλη, ζώντα τρεπονήματα απομονώθηκαν περίπου στο 40% αυτών [Riley 1992]. Τα περισσότερα νεογνά που τελικά μολύνονται από το βακτήριο, κατά τη γέννηση είναι φυσιολογικά [Herremans 2010] και εκδηλώνουν συμπτώματα συνήθως τη 3^η-8^η εβδομάδα της ζωής [Dippel 1944, Dobson 2009, Wu 2006]. Βλάβες και συμπτώματα που παρουσιάζονται τα πρώτα δύο έτη της ζωής του παιδιού ονομάζονται πρώιμη συγγενής σύφιλη και οι αναπτυσσόμενες αργότερα όψιμη συγγενής σύφιλη.

Εργαστηριακή διάγνωση

Το *T.pallidum* δεν μπορεί να καλλιεργηθεί *in vitro*, δεν χρώννυται κατά gram, καθιστώντας τον ορολογικό έλεγχο ως πρότυπο (gold standard) τρόπο ανίχνευσης όλων των σταδίων της νόσου. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενες μη ειδικές αντιδράσεις είναι οι δοκιμασίες ερευνητικών εργαστηρίων αφροδίσιας ασθενειών (Venereal Disease Research Laboratory, VDRL), η γρήγορη δοκιμασία πλάσματος (Rapid Plasma Reagin, RPR) και η πρόσφατα εφαρμοζόμενη δοκιμασία ICE σύφιλης ανασυνδυασμένου αντιγόνου (ICE Syphilis recombinant antigen test). Οι παραπάνω δοκιμασίες αποτελούν κροκυδωτικές αντιδράσεις ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης. Η καρδιολιπίνη και άλλα φωσφολιπίδια προέρχονται από τις κατεστραμμένες μεμβράνες των μιτοχονδρίων των προσβεβλημένων κυττάρων λόγω της αγγειίτιδας που προκαλεί η νόσος. Επειδή οι δοκιμασίες αυτές χρησιμοποιούν λιποειδικά αντιγόνα και όχι το ίδιο το *T. pallidum* καλούνται δοκιμασίες μη-τρεπονηματικών αντισωμάτων [French 2009. CDC 2006].

Θεραπεία

Η παρεντερική χορήγηση πενικιλίνης θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία όλων των σταδίων της σύφιλης [Mahoney 1943, Douglas 2009]. Το παρασκεύασμα φαρμάκου που χρησιμοποιείται (βενζαθενική, προκαϊνική ή κρυσταλλική πενικιλίνη), η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι συνδυασμοί παρεντερικής (βενζαθενικής ή προκαϊνικής) ή από του στόματος πενικιλίνης δεν θεωρούνται κατάλληλες για τη θεραπεία της σύφιλης [Marra 2004]. Η παρεντερικώς χορηγούμενη πενικιλίνη G είναι η μόνη θεραπεία με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα για τη σύφιλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

11. Μυκητιασική αιδιοκολπίτιδα (καντιτίαση)

Η απότομη και υπερβολική ανάπτυξη μυκήτων στον βλεννογόνο του κόλπου και ενδεχομένως ταυτόχρονα και του αιδίου, με συνηθέστερο τον *Candida albicans*, έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση μυκητιασικής αιδιοκολπίτιδας. Έντονος κνησμός, αίσθημα καύσου, ερύθημα και διόγκωση αιδίου, λευκωπές παχύρρευστες εκκρίσεις, πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή, είναι τα συνήθη συμπτώματα της που μπορεί να είναι πολύ έντονα ή ήπια. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι ο κνησμός του κόλπου ακολουθούμενος από αίσθημα καύσου, επιδεινούμενο ειδικά με ούρηση ή με σεξουαλική επαφή (συνουσία). Αύξηση κινδύνου της μυκητιασικής κολπίτιδας προκαλούν η λήψη αντιβιοτικών, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι ορμονικές μεταβολές, η κύηση, το άγχος [Rein 2000, Jones 2000].

Διάγνωση

Η μικροβιολογική διάγνωση της μυκητιασικής κολπίτιδας βασίζεται στη μικροσκοπική εξέταση νωπού ή χρωματισμένου Gram παρασκευάσματος και στην καλλιέργεια. Το κολπικό έκκριμα (που συνήθως έχει $pH < 4,5$) αναμειγνύεται με σταγόνα φυσιολογικού ορού ή διαλύματος KOH 10%, το οποίο διευκολύνει τη μικροσκοπική παρατήρηση ($\times 400$) των βλαστομυκήτων και των ψευδοϋφών. Το κολπικό δείγμα ενοφθαλμίζεται σε Sabouraud Dextrose agar εμπλουτισμένο με γενταμικίνη και χλωραμφαινικόλη, και επωάζεται στους $30^{\circ}C$ για 7 ημέρες αεροβίως^{3,4}.

Καλλιέργεια

Για την καλλιέργεια του κολπικού δείγματος χρησιμοποιούνται συνήθως απλά θρεπτικά υλικά: αιματούχο άγαρ, MacConkey agar, Chocolate agar, Thayer-Martin και Sabouraud Dextrose agar. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η καλλιέργεια του κολπικού εκκρίματος είναι εξαιρετικά σημαντική για την απομόνωση του *S. agalactiae*, για τον οποίο είναι απαραίτητος ο έλεγχος για φορεία (κόλπο και ορθό) στις 35-37 εβδομάδες κύησης, και *Listeria monocytogenes*. Και τα δύο παθογόνα αναπτύσσονται σε αιματούχο άγαρ μετά από επώαση στους $35^{\circ}C$ για 24-48 ώρες⁵.

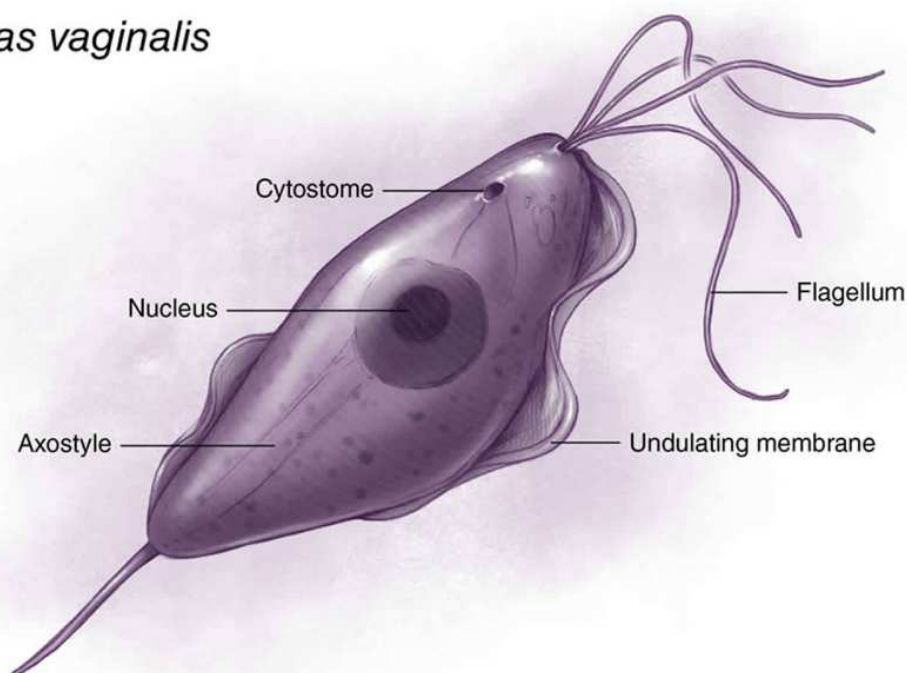
Θεραπευτική αγωγή

Τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνήθως ανήκουν στις αντιμυκητιασικές κατηγορίες των ιμιδαζολών (κοτριμαζόλη, μικοναζόλη, βουτοκοναζόλη, θειοκοναζόλη και εικονόλη) ή των τριαζολών (τερκοναζόλη).

12. Τριχομονάδωση

Η *Trichomonas vaginalis* (εικόνα 13) έχει σχήμα αχλαδιού και μια κοντή κυματοειδή μεμβράνη, που εκτείνεται μέχρι το μέσο του σώματος, επενδύεται από μαστίγιο που κατευθύνεται προς τα πίσω και έχει 4 πρόσθια μαστίγια. Κανονικά έχει μήκος 15-20 μm, αλλά μπορεί να φθάσει μέχρι 30μm. Η *Tr.vaginalis* είναι μεγαλύτερη από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα αλλά μικρότερη από τα επιθηλιακά κύτταρα. Υπάρχει ένας μεγάλος πυρήνας στο πρόσθιο άκρο του σώματος (περιέχει 5 χρωμοσώματα) με διασκορπισμένη χρωματίνη, χαρακτηριστικό των ευκαριωτικών κυττάρων, και μεγάλο ανεπτυγμένο σύστημα Golgi. Η διατροφή του μαστιγοφόρου γίνεται με ώσμωση, η δε κίνησή του είναι χαρακτηριστική κίνηση περιέλιξης και περιστροφής, προς τα εμπρός και με τη φορά δεικτών ρολογιού.

Trichomonas vaginalis



Εικόνα 13. Τυπική απεικόνιση *Trichomonas vaginalis*

Ο αιτιολογικός παράγοντας για την τριχομονάδωση είναι το πρωτόζωο *Trichomonas vaginalis* μεταδίδεται σχεδόν πάντα μετά από σεξουαλική επαφή. Το παράσιτο δεν επιβιώνει στην στοματική κοιλότητα ή στον πρωκτό. Ασθενείς με τριχομοναδική κολπίτιδα θα πρέπει πάντα να ελέγχονται για άλλα παθογόνα που έχουν αποκτηθεί ως αφροδίσια, όπως *Neisseria*

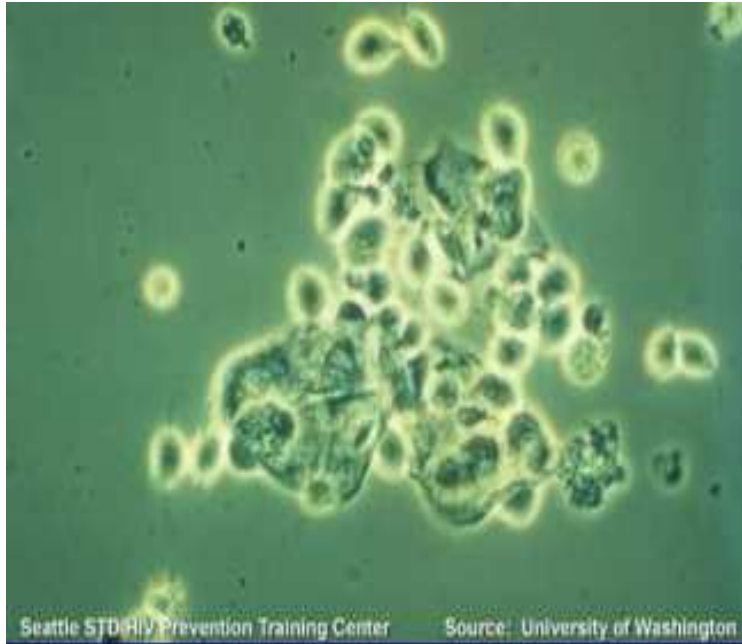
gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, ή τον ιό της επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται : αφρώδες, δυσώδες κολπικό έκκριμα (διαυγές, λευκό, γκρι, κίτρινο ή πράσινο), αίμα στο κολπικό έκκριμα, ερεθισμός των γεννητικών οργάνων, αίσθημα καύσου στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, ή κατά την ούρηση, οίδημα στην βουβωνική χώρα, δυσπαρευνία, συχνουρία, δυσουρία.

Λοίμωξη στην εγκυμοσύνη, μπορεί να σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό και το χαμηλό βάρος του βρέφους κατά τη γέννηση (Cotch 1997, Silver 2014).

Διάγνωση

Η μικροβιολογική διάγνωση της τριχομοναδικής κολπίτιδας βασίζεται αρχικά στη μικροσκοπική εξέταση νωπού παρασκευάσματος των κολπικών εκκρίσεων σε φυσιολογικό ορό, όπου παρατηρείται η χαρακτηριστική κίνηση του πρωτοζώου. Η εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη του δείγματος καθώς, μετά από αυτό το διάστημα, η κινητικότητα ενδέχεται να εξαφανιστεί. Το pH του κόλπου είναι ≥ 5 . Η καλλιέργεια της *T. vaginalis* σε υγρά θρεπτικά υλικά αποτελεί μέθοδο «gold standard» καθώς χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με τη μικροσκοπική εξέταση, είναι όμως δαπανηρή και χρονοβόρα. Συνήθως χρησιμοποιείται το υγρό θρεπτικό υλικό Diamond, το οποίο επωάζεται σε κεκλιμένη θέση 45°, στους 37° C, αεροβίως, για τουλάχιστον 4 ημέρες. Οι τριχομονάδες παρατηρούνται με ανάστροφο μικροσκόπιο αντίθετης φάσης, κοντά στα τοιχώματα του σωληναρίου ή σε νωπό παρασκεύασμα (x400) κατευθείαν από το υγρό θρεπτικό υλικό [Sweet 2009, Χριστάκης 2002] (Εικόνα 14).



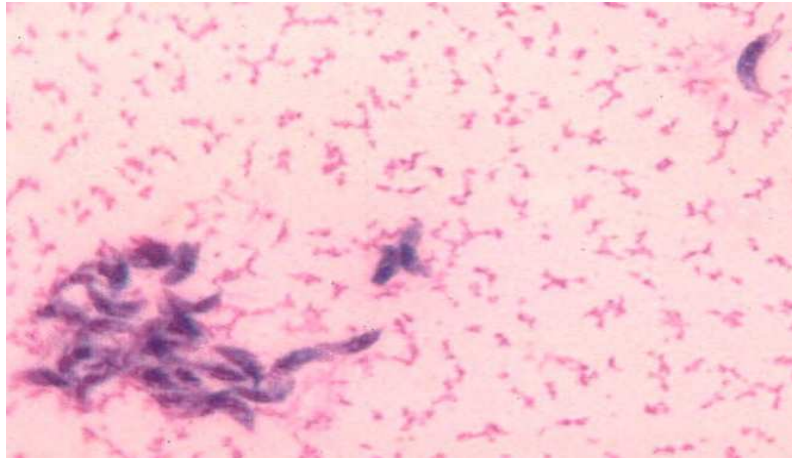
Εικόνα 14. Νωπό παρασκεύασμα *Trichomonas vaginalis*

Θεραπευτική αγωγή

Μία απλή από το στόματος δόση μετρονιδαζόλης, για 7 ημέρες, είναι η συνιστώμενη μορφή θεραπείας. Εναλλακτικά, τινιδαζόλη 2,0 g εφάπαξ. Άνδρες σεξουαλικοί σύντροφοι 2.000 mg εφάπαξ.

13. Toxoplasma gondii

Το *Toxoplasma gondii*, είναι ένα κοκκιδιακό πρωτόζωο του γένους *Toxoplasma* [Levine 1980] και περιλαμβάνει τρεις μολυσματικές μορφές, οι οποίες εμπλέκονται σε έναν πολύπλοκο κύκλο ζωής: τα ταχυζωΐδια, τα βραδυζωΐδια (σε ιστικές κύστεις) και τα σποροζωΐδια (σε ωκύστεις). Διαθέτει ευρύ φάσμα ειδικότητας προσβολής κυττάρων και ιστών καθώς είναι ικανό να διεισδύσει ενεργά και να πολλαπλασιαστεί μέσα σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα θηλαστικών [Joiner 1993], ενώ μπορεί να μολύνει εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα πτηνών, ανώριμα ερυθροκύτταρα θηλαστικών, κυτταρικές καλλιέργειες εντόμων και ψαριών, ακόμα και φυτικούς πρωτοπλάστες [Werk 1985].



Εικόνα 15. Μορφολογική απεικόνιση *Toxoplasma gondii*

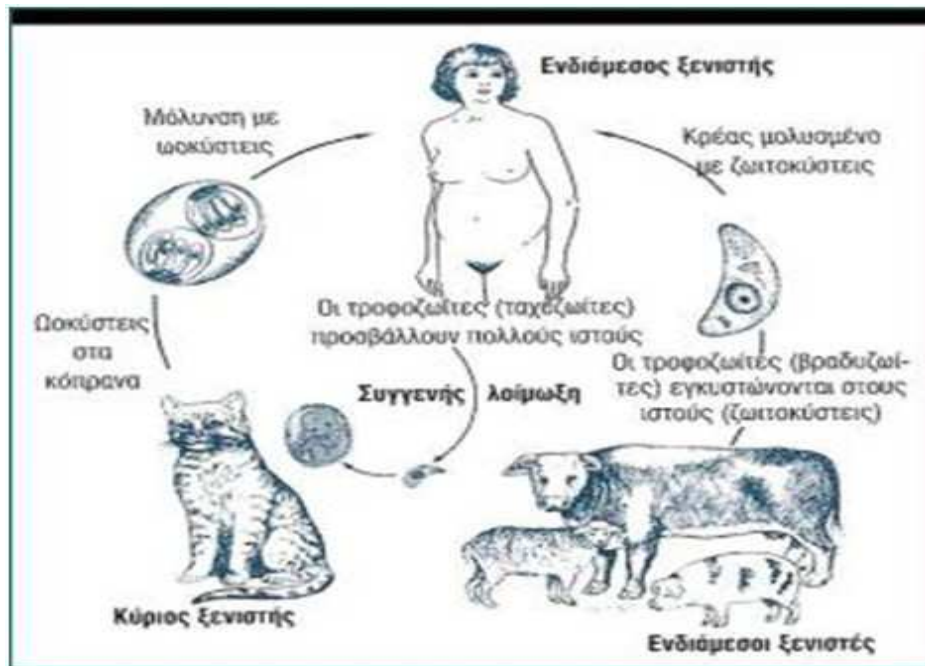
Ο κύκλος ζωής του *T. gondii* (εικόνα) είναι δυνητικά ετερόξενος και αποτελείται από δύο μέρη:

α) τον αμφιγονικό κύκλο ο οποίος λαμβάνει χώρα στον τελικό ξενιστή. Είναι ο κλασικό κοκκιδιακός κύκλος που περιλαμβάνει τη γαμετογένεση, τη δημιουργία ζυγώτη, και την ανάπτυξη ωοκύστεων οι οποίες αποβάλλονται με τα κόπρανα του τελικού ξενιστή.

β) τον μονογονικό κύκλο ο οποίος λαμβάνει χώρα στους ενδιάμεσους ξενιστές. Η κατάποση ωοκύστεων και ιστικών κύστεων από τον ενδιάμεσο ξενιστή, συνοδεύεται από την απελευθέρωση των μολυσματικών μορφών του παρασίτου (σποροζωιδίων και βραδυζωιδίων, αντίστοιχα) στον εντερικό τους αυλό. Ο ενδιάμεσος ξενιστής μπορεί να μολυνθεί και από ταχυζωΐδια.

Πρόσφατα δεδομένα υπαινίσσονται ότι διαφορετικά στελέχη του *T. gondii* βασίζονται στους δύο κύκλους σε διαφορετικό βαθμό, και ότι ίσως τα λοιμογόνα στελέχη χρησιμοποιούν μόνο το μονογονικό κύκλο ζωής [Kasper & Mineo, 1994].

Ενδιάμεσοι ξενιστές είναι πιθανόν όλα τα θερμόαιμα ζώα, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, ενώ τελικοί ξενιστές είναι τα μέλη της οικογένειας Felidae, όπως οι γάτες [Levine 1961;1977; Dubey 1998; Jackson 1989; Tenter 1997].



Εικόνα 16. Κύκλος ζωής *Toxoplasma gondii*

Η τοξοπλάσμωση, η νόσος που προκαλείται από το παράσιτο *T.gondii* διαχωρίζεται σε δύο φάσεις: την οξεία η οποία αναφέρεται στη διασπορά του παράσιτου στον ξενιστή (παρασιταίμια) και στην λανθάνουσα φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη δια βίου παρουσία ιστικών κύστεων στον μολυσμένο ξενιστή.

Επίκτητη τοξοπλάσμωση

Η επίκτητη τοξοπλάσμωση διακρίνεται σε οξεία, χρόνια και ασυμπτωματική. Η οξεία θυμίζει ιογενή λοίμωξη εμφανίζοντας τα ακόλουθα συμπτώματα: λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, αρθραλγία και μυαλγία κ.ά. Συνήθως, τα συμπτώματα υποχωρούν και η νόσος καθίσταται χρόνια. Σε αυτήν την περίπτωση η νόσος μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα από το νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς. Η ευαισθησία είναι γενική, αλλά ανοσία αναπτύσσεται γρήγορα και οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές. (Montoya 2004, Holliman 1988)

Συγγενής τοξοπλάσμωση (στην εγκυμοσύνη)

Σε ανοσοεπαρκή άτομα, η μόλυνση, από *T.gondii* συνήθως οδηγεί σε εφ'όρου ζωής ανοσία έναντι της τοξοπλάσωσης. Επομένως, εάν η μόλυνση από *T.gondii* σε μια έγκυο λάβει χώρα νωρίτερα από 4-6 εβδομάδες πριν τη σύλληψη, η προστατευτική ανοσία θα πρέπει να αποτρέψει την καθετη μετάδοση στο έμβρυο, σε επόμενες εκθέσεις στο παράσιτο. Εντούτοις είναι γνωστό ότι σε ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ή AIDS, στις οποίες προϋπήρχε λοίμωξη, έχει μεταδοθεί το *T.gondii* στα έμβρυά τους [Tenter 2000; Ladas 1999].

Ο μηχανισμός της κάθετης μετάδοσης του *T.gondii* δεν είναι ακόμα κατανοητός με πιθανολογούμενη τη εισβολή ταχυζωιδίων, λόγω της παρασιταιμίας της εγκύου, στον πλακούντα όπου αυτά πολλαπλασιάζονται και κάποια από αυτά είναι δυνατόν να περάσουν στην συστηματική κυκλοφορία ή στους ιστούς του εμβρύου [Ebbesen 2000; Remington 1990]. Η συγγενής λοίμωξη από *T.gondii* μπορεί να προκαλέσει αποβολή, θάνατο του εμβρύου ή εμβρυικές ανωμαλίες [Remington 1990; Remington et al 1995] και είναι δυνατόν να μειώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των παιδιών τα οποία επιβιώνουν από συγγενή τοξοπλάσωση [MacLeod 2000]. Τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά αν η μόλυνση συμβεί νωρίς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με πιο σοβαρή την εκδήλωση εγκεφαλομυελίτιδας. Το 12-16% των νεογνών αυτών καταλήγουν, ενώ τα νεογνά που επιβιώνουν υποφέρουν από προοδευτική διανοητική καθυστέρηση ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα [Montoya 2008]. Αν η μόλυνση λάβει χώρα αργά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι επιπτώσεις στο έμβρυο είναι λιγότερο σοβαρές, με τα περισσότερα νεογνά τα οποία μολύνθηκαν στο τρίτο τρίμηνο να είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση. Συνολικά περίπου στο 80% των νεογνών, η λοίμωξη είναι υποκλινική. Εντούτοις είναι δυνατόν να παρουσιάσουν κλινικά συμπτώματα αργότερα, όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, στραβισμό, τύφλωση, ψυχοκινητικά συμπτώματα ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα ακόμη και κώφωση [Remington 1990].

Διάγνωση

Για τη διάγνωση λαμβάνεται περιφερικό αίμα, όπου ανιχνεύονται ειδικά αντισώματα με ανοσολογικές μεθόδους. Ο ορολογικός έλεγχος για τον τίτλο

αντισωμάτων έναντι του *Toxoplasma gondii* συνίσταται για όλες τις έγκυες γυναίκες. Αν ο τίτλος των αντισωμάτων είναι θετικός, αναφερόμενος σε λοίμωξη κατά το παρελθόν, δεν διατρέχει κίνδυνος για το έμβρυο. Αν ο τίτλος των αντισωμάτων είναι θετικός, και ενδεικτικός ενεργού λοίμωξης, η εξέταση επαναλαμβάνεται στους 5 πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης.

Θεραπευτική αγωγή

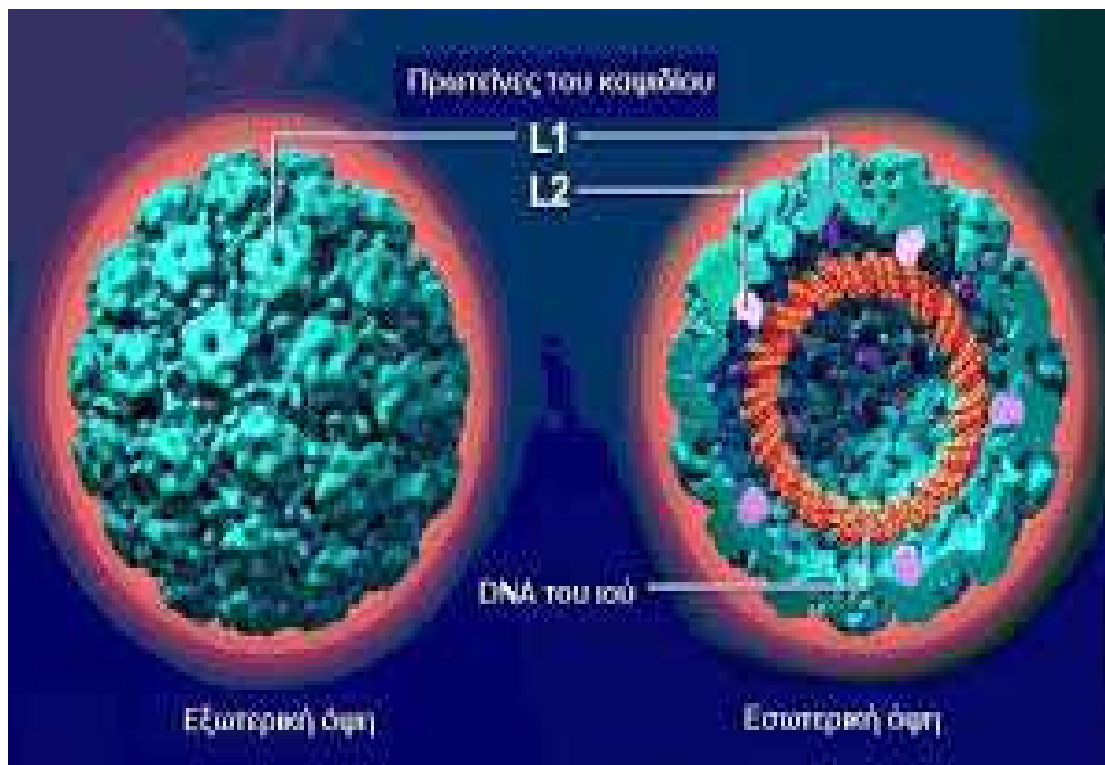
Θεραπεία χορηγείται εφόσον εμφανιστούν οξεία συμπτώματα ή υπάρξει προσβολή των σπλάγχχνων. Φάρμακα εκλογής είναι η σουλφαδιαζίνη ή οι τρισουλφαπυριμιδίνες. Η θεραπεία της οξείας πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης της εγκυμοσύνης ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο προσβολής του νεογνού. Η σπιραμυκίνη, όταν χορηγηθεί έγκαιρα στην έγκυο μητέρα, φαίνεται ότι προλαμβάνει τη μετάδοση της νόσου στο έμβρυο στο 60% των περιπτώσεων, δεν τροποποιεί όμως τη λοίμωξη στο έμβρυο, όταν αυτό έχει ήδη μολυνθεί. (Khan 2018, Montoya 2008)

14. HPV

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων ανήκει στην οικογένεια Papovaviridae. Το όνομα Papovaviridae είναι ακρωνύμιο και προέρχεται από τη σύνθεση των δύο πρώτων γραμμάτων των ιών που πρώτοι δημιούργησαν αυτή την οικογένεια.

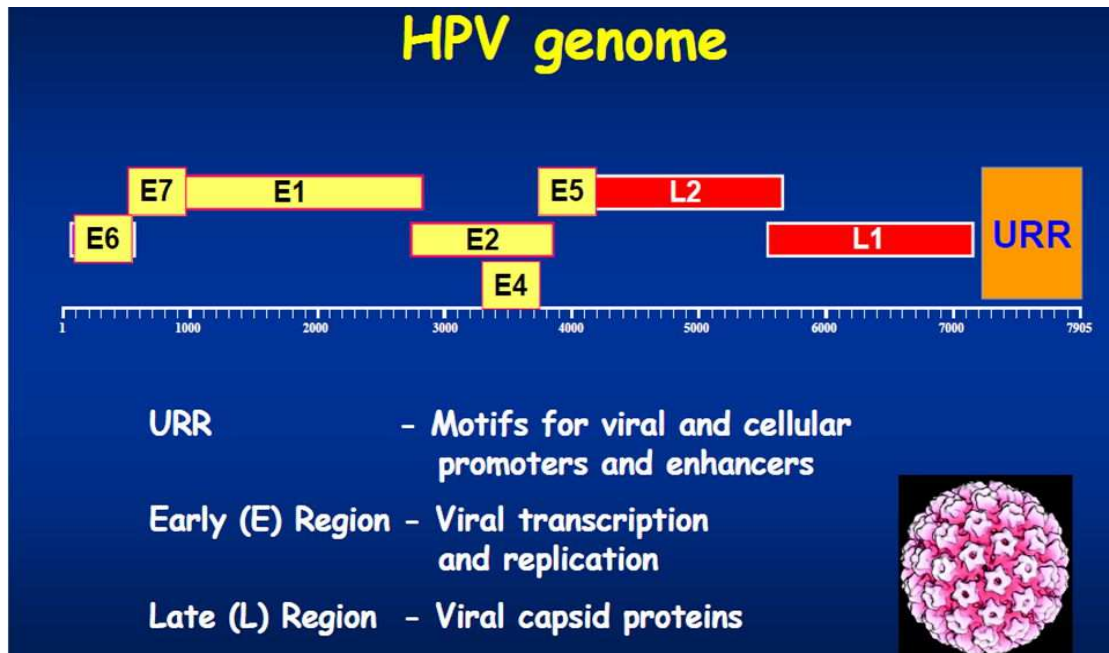
1. Pa: papilloma virus, ιός του θηλώματος
2. po: polyoma virus, ιός πολυώματος των ποντικών
3. va: simian vacuolating virus – SV40, ιός κενοτοπιώδους εκφύλισης νεφρικών κυττάρων πιθήκων.

Ο HPV είναι ένα μικρός σε μέγεθος DNA ιός, διαμέτρου 52-55 nm. Αποτελείται από ένα κυκλικό δίκλωνο DNA που περιβάλλεται από εικοσαεδρικό πρωτεϊνικό καψίδιο των 72 καψομεριδίων χωρίς εξωτερικό περίβλημα. Η κάψα σχηματίζεται από δύο ιικές πρωτεΐνες, την L1 και L2 (εικόνα 17).



Εικόνα 17. Πρωτεΐνες καψιδίου HPV

Το γονιδίωμα του συγκεκριμένου ιού έχει μέγεθος 8.000 ζεύγη βάσεων και μοριακό βάρος 5.2×10^6 daltons (Bergeron 1987, Abramson 1987). Το ιικό DNA είναι συνδεδεμένο με κυτταρικές ιστόνες και σχηματίζει σύμπλεγμα που μοιάζει με μικρό χρωμόσωμα. Η έλλειψη εξωτερικού λιποπρωτεϊνικού περιβλήματος καθιστά τον ιό ανθεκτικό σε λιποδιαλυτικούς διαλύτες και ακραίες θερμοκρασίες (Howley 1988, Schlegel, 1988). Το ιικό γονιδίωμα διακρίνεται σε τρεις περιοχές. (Εικόνα 18)



Εικόνα 18. Γονιδίωμα HPV. E1-E8 γονίδια, L1-L2 γονίδια και URR (μη κωδική ρυθμιστική περιοχή)

1. Την πρώιμη περιοχή (E Early Region). Περιλαμβάνει 8 γονίδια E1-E8 που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την αντιγραφή του ιικού DNA. Εκφράζονται αμέσως μετά την είσοδο του HPV στα κύτταρα.

2. Την όψιμη περιοχή L (Late Region). Περιλαμβάνει δύο γονίδια L1 και L2 που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου και εκφράζονται στα τελικά στάδια του κύκλου του ιού. Η πρωτεΐνη L1 αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου (αποτελεί το 80% του συνόλου) με μοριακό βάρος 55Kd. Η πρωτεΐνη L2 συμμετέχει σε μικρότερο βαθμό στη δημιουργία του καψιδίου και έχει μοριακό βάρος 70Kd. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες συντίθενται στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή κατά την όψιμη παραγωγική φάση του ιικού κύκλου. Στη συνέχεια, μεταφέρονται στον πυρήνα του κυττάρου – ξενιστή όπου και συμμετέχουν στη συγκρότηση του ιικού σωματίου.

3. Την μη κωδική ρυθμιστική περιοχή URR ή NCR (Upstream Regulatory Region ή Non Coding Region). Ρυθμίζει τη μεταγραφή και την έναρξη αντιγραφής του DNA και βρίσκεται ανάμεσα στην E και L περιοχή. Οι γονιδιακές περιοχές του DNA του ιού που κωδικοποιούν πρωτεΐνες

ονομάζονται Ανοικτά Πλαίσινα Ανάγνωσης – ΑΠΑ (Open Reading Frames – ORF) και περιορίζονται στη μία αλυσίδα.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του HPV είναι ότι είναι ιός που προσβάλλει μόνο τον άνθρωπο . Μέχρι σήμερα , έχουν περιγραφεί περισσότεροι από 120 τύπου του HPV. Οι HPV γονότυποι προκύπτουν από τις αλλαγές στην νουκλεοτιδική αλληλουχία των γονιδίων της περιοχής L1. Δύο HPV τύποι διαφέρουν στην αλληλουχία των βάσεων της L1 τουλάχιστον κατά 10%, ενώ μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ των δερματικών τύπων HPV που μολύνουν την επιδερμίδα και των βλεννογονικών τύπων HPV που μολύνουν το επιθήλιο των γεννητικών οργάνων. Με τη χρήση ευαίσθητων μοριακών τεχνικών, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), έχει προσδιοριστεί πλήρως η DNA αλληλουχία 85 HPV γονοτύπων . Με βάση το ογκογενετικό δυναμικό των HPV γονοτύπων για πρόκληση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας η IARC (Internation Agency for Research On Cancer Evaluation) στο Working Group Rule (2009) τους κατηγοριοποιεί ως εξής:

1. Υψηλού κινδύνου (high risk) ή ογκογόνοι:

HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59. Ανιχνεύονται κυρίως σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (HGSIL-High Grade Squamous Intraepithelial Lesions), σε καρκινώματα πλακωδών κυττάρων και αδενοκαρκινώματα.

2. Πιθανόν καρκινογόνοι (probable carcinogenic):

HPV 68

3. Δυνητικώς καρκινογόνοι (possible carcinogenic) :

HPV 26,30,34,53,66,67,69,70,73,82,85, και 97 που βρίσκονται κυρίως σε προκαρκινικές βλάβες

4. Χαμηλού κινδύνου (low risk):

HPV 6,11,40,42,43,44,54,55,61,62,64,71,72,81,84,85,89,IS39 και CP6108. Οι συγκεκριμένοι τύπου ανιχνεύονται σε κανδυλώματα και σε χαμηλού βαθμού

ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (LGSIL – Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions). (Munoz, 2003)

Η συχνότητα εμφάνισης των επικρατέστερων τύπων HPV σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δίδεται από τον πίνακα 5

Συχνότεροι HPV τύποι σε καρκίνους του τραχήλου	
16	55 %
18	15 %
45,31,33	11 %
52,58,35	9 %
39,51,56,59,68,66	10 %
Ιδια συχνότητα τα τελευταία 80 χρόνια παγκοσμίως για τους 16,18,45,31	

Πίνακας 5. συχνότητα εμφάνισης των επικρατέστερων τύπων HPV σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του HPV είναι ο τροπισμός του προς τα επιθηλιακά κύτταρα, η αυστηρή ειδικότητα για το είδος που προσβάλλει και η μικρή αντιγονικότητα των λοιμώξεων που προκαλεί, γεγονός που οφείλεται στην απουσία εξωτερικής μεμβράνης. Η λοίμωξη από τον ιό του HPV αποτελεί το πλέον συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στους σεξουαλικά ενεργούς ενήλικες και εφήβους παγκοσμίως. Περίπου το 90% των γυναικών θα μολυνθούν από τον ιό κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνει με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων. Κάθε χρόνο, ποσοστό 75% των νέων λοιμώξεων εμφανίζονται σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας 15 – 24 ετών, οι οποίες έχουν παροδικό χαρακτήρα. Η συχνότητα της ενεργής νόσου από τους ιούς HPV μειώνεται με την παροδο της ηλικίας, κυρίως λόγω της επίκτητης ανοσίας του γεννητικού συστήματος και του μειωμένου κινδύνου από τη διαφοροποίηση της σεξουαλικής συμπεριφοράς. (Wang 2003; Burk 1996; Dempsey 2008).

Οι πιο διαδεδομένοι τύποι υψηλού κινδύνου είναι οι HPV 16 και HPV 18. Οι συγκεκριμένοι είναι υπεύθυνοι για το 70% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διεθνώς (Munoz 2003). Φυλογενετικές

μελέτες δείχνουν ότι, οι τύποι HPV 16 και 18 υπάρχουν τουλάχιστον 200.000 χρόνια, ενώ εμφανίζουν σταθερότητα γονιδιώματος σε πολύ μεγάλο ποσοστό. (Ong 1993). Ο επιπολασμός του ιού σε ασυμπτωματικές γυναίκες είναι περίπου 10.4% σε όλο τον κόσμο με διακυμάνσεις σε κάθε ήπειρό (8.7% στην Ευρώπη έναντι 12.9% στην Αμερική και 22.12 % στην Αφρική). Επίσης, ο πραγματικό κίνδυνος να εκτεθεί μια γυναίκα σε λοίμωξη από HPV σε 3 χρόνια παρακολούθησης φτάνει το 40%. (Burchell 2006).

Ενώ η λοίμωξη από HPV είναι πιο συχνή σε σεξουαλικά δραστήριες έφηβες και νέες γυναίκες, είναι όμως συχνή και σε άτομα με σχετικά μέτρια σεξουαλική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό δείχνει την εύκολη μετάδοσή της. Εκτιμάται ότι, περίπου οι μισοί σεξουαλικά ενεργοί έφηβοι και νέοι ενήλικες, θα μολυνθούν από τον ιό εντός 5 ετών από την έναρξη της σεξουαλικής τους δραστηριότητας. Το ποσοστό των γυναικών στην εφηβεία με HPV λοίμωξη αγγίζει ή ξεπερνά το 64% στην ηλικία κάτω των 25 ετών το 36% , ενώ σε ηλικία άνω των 45 ετών είναι μικρότερη του 10%. Η συχνότητα εμφάνισης καινούργιας λοίμωξης στις ηλικίες 18-35 ετών φτάνει το 2.9% το μήνα ενώ η πιθανότητα λοίμωξης με ογκογόνο τύπου υψηλού κινδύνου είναι μεγαλύτερη από αυτή των τύπων χαμηλού κινδύνου. Η πιθανότητα μετάδοσης του HPV με μία μόνο σεξουαλική επαφή είναι περίπου 60%. Βιολογικοί παράγοντες σχετικοί με την ανωριμότητα του επιθηλίου και την ανεπαρκή παραγωγή βλέννης σε νέες γυναίκες ίσως τις καθιστούν περισσότερο ευαίσθητες στην HPV λοίμωξη (Παπαδοπούλου – Αλατάκη Ε, 2008).

Τρόποι μετάδοσης.

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η κολπική, πρωκτική και στοματογεννητική επαφή. Μεταδίδεται επίσης, με χρήση σεξουαλικών βοηθημάτων ή και με απλή δερματική επαφή. Για τους λόγους αυτούς, η λοίμωξης με HPV αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη παγκοσμίως (Burchell 2006). Συγχρόνως με τους ανωτέρω τρόπους είναι δυνατή και η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό μέσω του πλακούντα αλλά και κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Διάγνωση

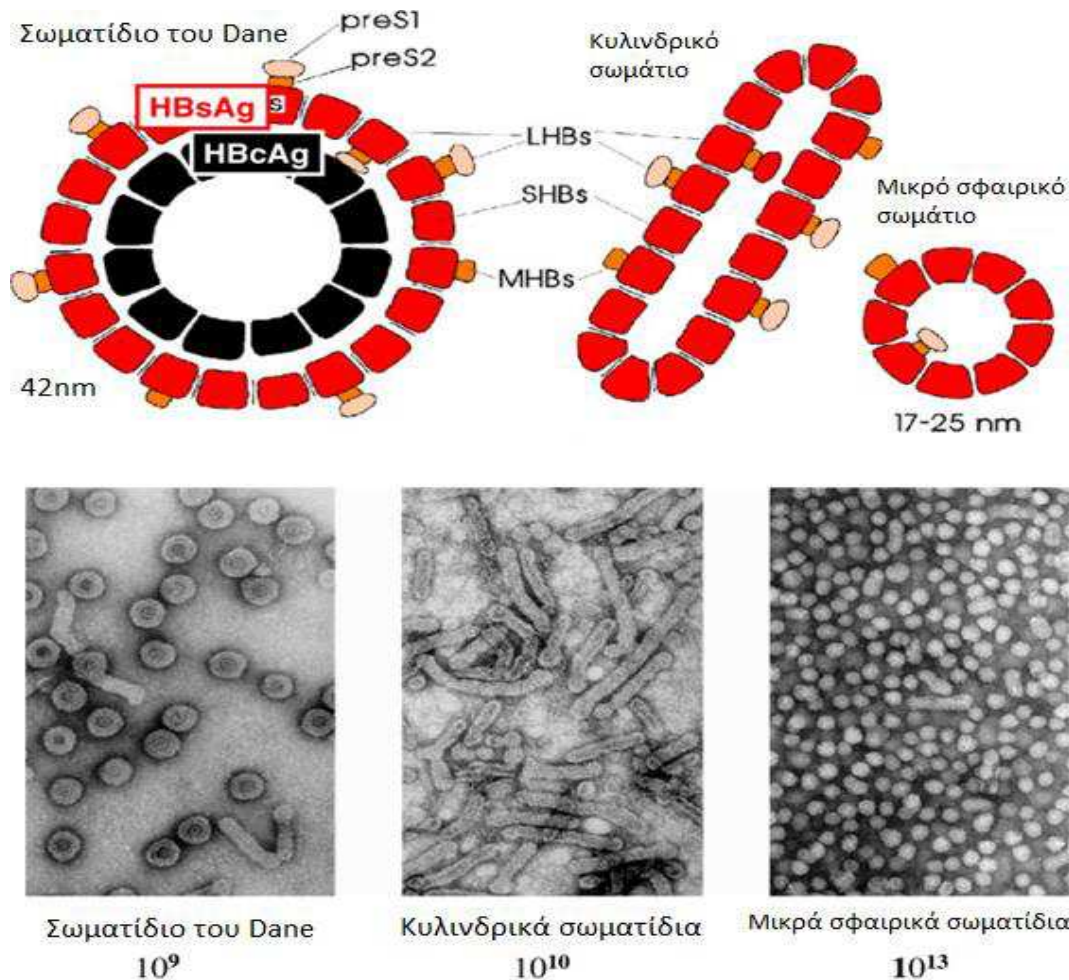
Το δείγμα ενδοτραχηλικών κυττάρων τοποθετείται σε διάλυμα PreservCyt (φιαλίδιο ThinPrep® liquid Pap) (εικόνα 19) και, μετά την απομάκρυνση του στυλεού ή της κυτταρολογικής βούρτσας, μπορούν να συντηρηθούν για 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου, ή 12 εβδομάδες στους 2-8°C.



Εικόνα 19. ThinPrep Pap Test για την εξασφάλιση της συλλογής όλων των κυττάρων της λήψης και της σωστής συντήρησή τους,

15. Ηπατίτιδα Β

Τρία διαφορετικά σωματίδια μπορούν να παρατηρηθούν στο αίμα των ατόμων που πάσχουν από λοίμωξη HBV (Εικόνα 20).

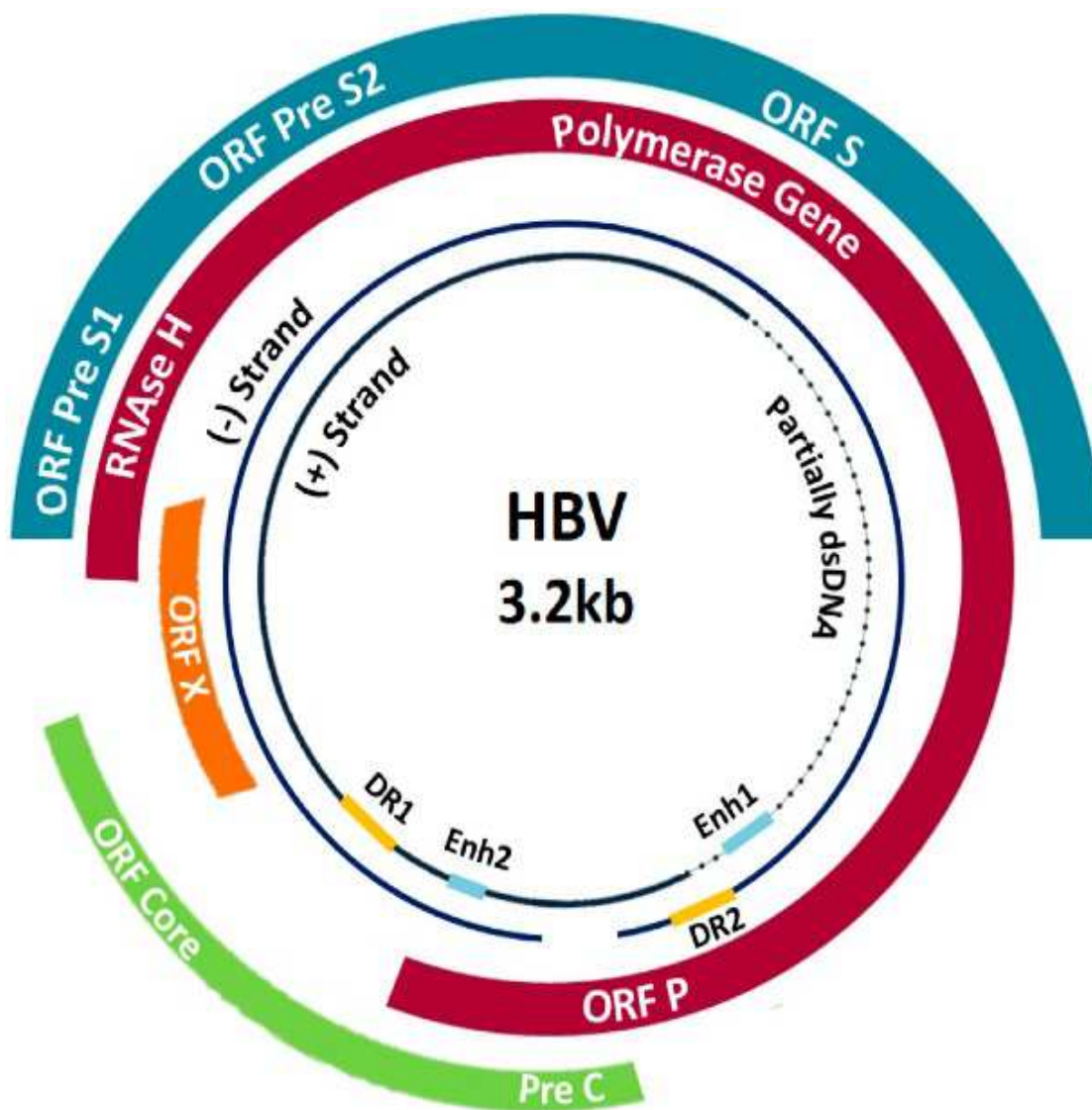


Εικόνα 20. Σωματίδιο Dane (πλήρες βίριο), ραβδοειδής μορφή, κυλινδρικά σφαιρίδια. Οι 3 τύποι διαφορετικών σωματιδίων στον ορό ασθενών

Η κυρίαρχη μορφή είναι ένα μικρό, σφαιρικό σωματίδιο διαμέτρου 22 nm. Παρατηρούνται επίσης κυλινδρικά σωματίδια ίδιας διαμέτρου. Και οι δύο τύποι σωματιδίων αποτελούνται από λιπίδια, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, δεν είναι μολυσματικοί και αποτελούνται μόνο από περίσσεια ιικού περιβλήματος. Τα σωματίδια φέρουν το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HBsAg) (Αυστραλιανό αντιγόνο). Ο τρίτος τύπος σωματιδίου, το ιικό σωματίδιο ή σωματίδιο Dane, έχει διάμετρο 42 nm, ενώ μέσα στο φάκελο είναι

το κεντρικό τμήμα (27nm), που περιέχει το ιικό DNA και την πολυμεράση μέσα σε ένα κέλυφος που αποτελείται από το πυρηνικό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HbcAg). Παρατηρούνται επίσης 10^3 μικρά σφαιρικά και κυλινδρικά σωματίδια ανα χιλιοστόλιτρο. Τα ιικά σωματίδια είναι πολύ λιγότερα, της τάξης των 10^3 ενώ το ποσοστό τους μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης [Fylaktou 2007].

Το ιικό DNA έχει μήκος περίπου 3200bp και είναι κυκλικό. Είναι μερικώς δίκλωνο με τη μακρά αλυσίδα να είναι πλήρης, ενώ η συμπληρωματική αλυσίδα έχει ένα κενό, με μεταβλητό μήκος, περίπου 1000bp το οποίο συμπληρώνεται με τη δράση της ιικής πολυμεράσης, όταν ξεκινά ο πολλαπλασιασμός του ιού. (εικόνα 21) [Bourne 2007, Kramvis 2005]



Εικόνα 21. Γονιδίωμα HBV. Διακρίνεται το μέγεθος 3.2 kb και η ασυνεχής συμπληρωματική αλυσίδα.

Τρόποι μετάδοσης

Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι γνωστός ως ένας «αιματογενώς μεταδιδόμενος ιός» (BBV – Blood Born Virus) και μπορεί να μεταδοθεί κατά κύριο λόγο με το αίμα. Ωστόσο, έχει επίσης βρεθεί και σε άλλα σωματικά υγρά όπως το σάλιο, το σπέρμα και τα κολπικά υγρά. Η μετάδοση της ηπατίτιδας Β γίνεται με την επαφή ενός υγιούς ατόμου που δεν έχει ανοσία με βιολογικά υγρά χρόνιων φορέων ή πασχόντων από ηπατίτιδα Β. Ο ιός μπορεί να επιβιώσει έξω από το σώμα για τουλάχιστον μια εβδομάδα. Η λοιμογόνος δράση του είναι σταθερή σε -20ο C για πολλά χρόνια και η ανθεκτικότητά του σε θερμοκρασίες 6ο C διαρκεί πάνω από 7 ώρες. Αυτό σημαίνει ότι τα αντικείμενα και οι επιφάνειες που έχουν μολυνθεί με αποξηραμένο αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά μπορούν επίσης να αποτελέσουν κίνδυνο. Μερικοί φορείς του ιού, μεταδίδουν την λοίμωξη πιο εύκολα από άλλους λόγω μεγαλύτερου ιικού φορτίου στο αίμα τους. Οι τρόποι μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β είναι περιγεννητικά, παρεντερικά και με σεξουαλική επαφή.

Στην περιγεννητική μετάδοση, ο ιός μεταδίδεται μέσω της διαπλακουντιακής οδού, κατά τη διάρκεια του τοκετού και κατά τη διάρκεια της μητρικής φροντίδας. Νεογέννητα από μητέρες με θετικό αντιγόνο HBsAg αναπτύσσουν λοίμωξη από τον ιό HBV. Τα περισσότερα νεογνά δεν είναι HBsAg θετικά κατά τη γέννησή τους, αφού η εισβολή της νόσου εμφανίζεται τρεις μήνες μετά τη γέννηση. Η οξεία φάση της λοίμωξης είναι ήπιας μορφής και δεν συνοδεύεται από τυπική νόσο παρά μόνον από ελαφρό επηρεασμό των τρανσαμινασών [Χυ 2001]. Η μετάδοση του ιού στο έμβρυο μπορεί να συμβεί λιγότερο συχνά στη μήτρα, πριν από τη γέννηση, διαμέσου του πλακούντα σε γυναίκες με υψηλούς δείκτες ενεργότητας του ιού. Εξαιτίας του μεγέθους του, ο ιός δύσκολα διαπερνά τον πλακούντα, ακτός αν υπαρξει ρήξη του εμβρυομητρικού φραγμού, όπως σε περιπτώσεις αμνιοπαρακέντησης [Υί 2014]. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο ιός μεταδίδεται στο νεογνό κατά τον τοκετό, καθώς εκτίθεται σε μεγάλο βαθμό στο αίμα της μητέρας. Είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος μετάδοσης του ιού. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της λοίμωξης αποτελεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνια εξαρτάται από την ηλικία κατά την οποία η λοίμωξη αποκτήθηκε [Hyams 1995]. Νεογνά και νήπια που μολύνονται από τον ιό της ηπατίτιδας Β

παρουσιάζουν μετάπτωση σε χρονιότητα σε ποσοστό 90%. Ο κίνδυνος σε παιδιά ηλικίας 1-5 ετών είναι 30% και σε παιδιά μεγαλύτερα από 5 έτη και ενήλικες ο κίνδυνος ελαττώνεται σε ποσοστό 2% [Hyams 1995]. Το ποσοστό φορέων στον παιδικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1%.

Στην παρεντερική μετάδοση περιλαμβάνονται, η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του, η αιμοκάθαρση, η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, τα ατυχήματα σε εργαζόμενους στους χώρους υγείας, αλλά και η χρήση μολυσμένων με τον ιό βελόνων τατουάζ [Mast 2007].

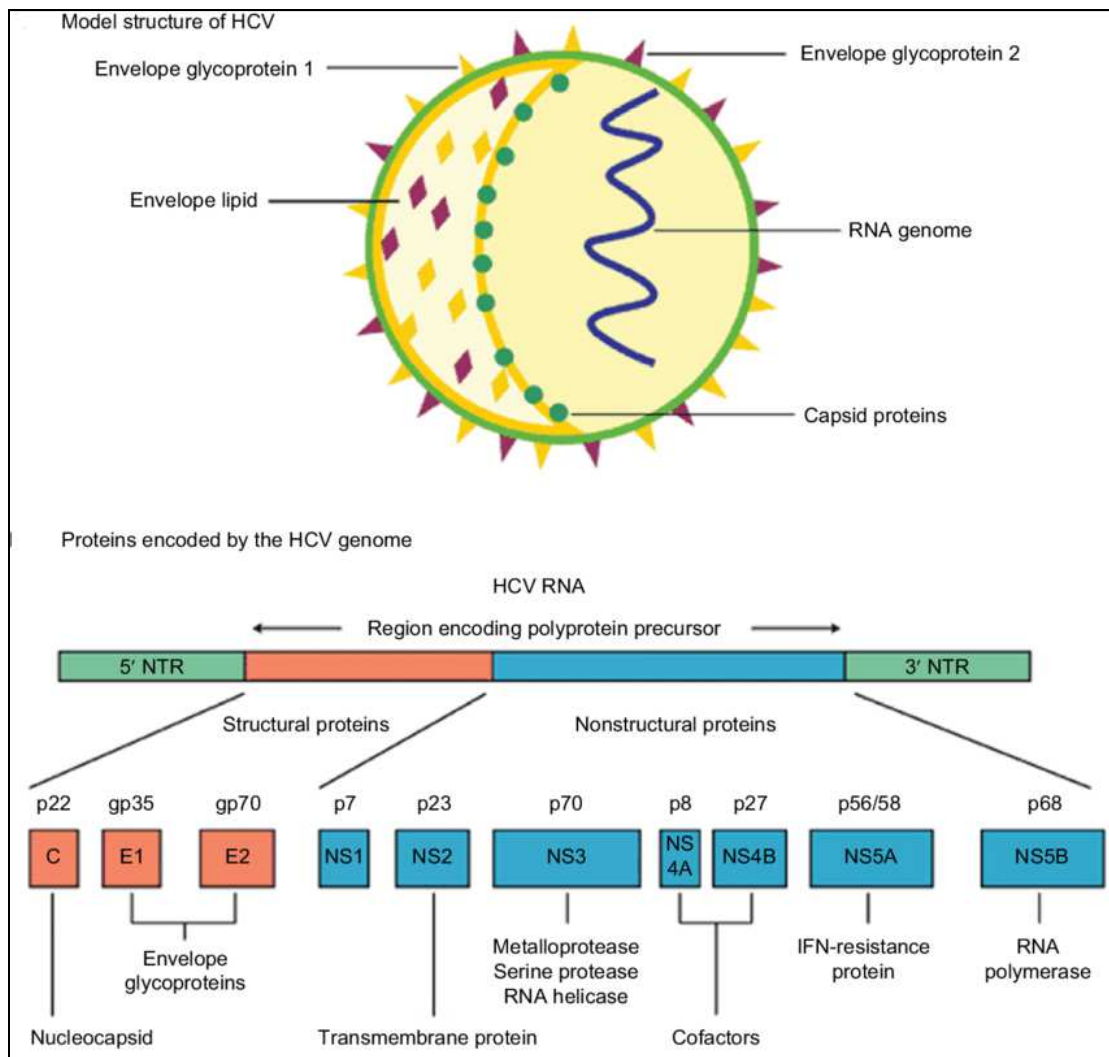
Η σεξουαλική μετάδοση του ιού, φαίνεται να είναι σημαντική σε περιοχές χαμηλής ενδημικότητας. Οι ομοφυλόφιλοι άνδρες θεωρείται ότι είναι άτομα υψηλού κινδύνου, παρόλα αυτά η ετεροσεξουαλική μετάδοση ευθύνεται στις μέρες μας για σημαντικό ποσοστό HBV λοιμώξεων [Falla 2018].

16. Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C ανακαλύφθηκε το 1989, δίνοντας μια νέα διάσταση επί της αναγνώρισης λοιμωδών παραγόντων, καθώς αναγνωρίστηκε με τη μέθοδο της μοριακής κλωνοποίησης πριν απομονωθεί με τις κλασσικές μικροβιολογικές τεχνικές, όπως η καλλιέργεια σε θρεπτικά υλικά, η αναζήτηση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ή η ανίχνευση με ορολογικές τεχνικές [Overby 1993]. Ο HCV ιός είναι ένας θετικής πολικότητας μονόκλωνος RNA ιός με περίβλημα, μικρότερος των 50nm, μέλος της οικογένειας των Flaviviridae. Είναι συγγενής με τα γένη Flavi και Pestivir, στα οποία ανήκουν οι γνωστοί ιοί του δάγκειου και κίτρινου πυρετού, της Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας και ιοί που προκαλούν εντερίτιδα στα βοοειδή και χολέρα στους χοίρους. Συγχρόνως, παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από τα γένη αυτά, ώστε να δικαιούται ξεχωριστής ταξινόμησης σε ανεξάρτητο, δικό του γένος (HEP C).

Το γονιδίωμά του αποτελείται από περίπου 10.000 νουκλεοτίδια που κωδικοποιούν μια πολυπρωτεΐνη 3.000 περίπου αμινοξέων. Μετά τη μετάφραση του HCV-RNA και τη σύνθεση αυτήτης πολυπρωτεΐνης γίνεται πρωτεολυτική διάσπασή της σε δομικά (C=core, M=Membrane, E=Envelope) και μη δομικά (NS=Non Structural, NS1-NS5) πεπτιδάκια. Η λειτουργία των

τελευταίων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, είναι όμως απαραίτητα στην αναπαραγωγή του ιού [Suzuki 2017] (εικόνα 22).



Εικόνα 22. Δομή και διάταξη γονιδιώματος του ιού HCV

Ο HCV παρουσιάζει μεγάλη γενετική ετερογένεια, με την περιοχή E2/NS1 να μεταλλάσσεται ταχύτατα κάτω από ανοσολογική πίεση και να προκύπτουν αντιγονικές διαφορές στις πρωτεΐνες, που προκαλούν φαινοτυπικές αλλαγές στον ιό, καθιστώντας δύσκολη την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού και επίσης την παρασκευή αποτελεσματικού εμβολίου [Χατζηγιάννης 1992, Van Der Poel 1994, Darwish 1995]

Ηπατίτιδα C Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας C βασίζεται στον προσδιορισμό αντισωμάτων (anti-HCV) έναντι δομικών και μη δομικών πρωτεϊνών του ιού (ορολογική διάγνωση) και στην απομόνωση των πυρηνικών του οξέων στον ορό (ιολογική διάγνωση). Τα HCV αντιγόνα δεν ανιχνεύονται λόγω της πολύ χαμηλής συγκέντρωσης που παρουσιάζουν. Τα anti-HCV δεν είναι προστατευτικά (αντιστοιχούν στα anti-HBc της HBV λοίμωξης) και ο προσδιορισμός του IgM κλάσματος τους δεν βοηθά στη διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νόσου. Η ορολογική διάκριση της οξείας ηπατίτιδας C βασίζεται στην οροαναστροφή (θετικοποίηση των anti-HCV), ενώ κάθε anti-HCV θετικό άτομο με αυξημένες τρανσαμινάσες για διάστημα > 6 μηνών θεωρείται ότι πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα C [Trepo 1993].

Η ανεύρεση anti-HCV με ELISA μπορεί να σημαίνει α) οξεία λοίμωξη, β) χρόνια λοίμωξη, γ) παρελθούσα λοίμωξη με επί μακρόν διατήρηση των αντισωμάτων μετά την πλήρη ίαση, δ) ψευδοθετικότητα συνήθως λόγω υπεργαμμασφαιριναιμίας ή κακής τεχνικής, ε) παθητική μεταβίβαση αντισωμάτων μετά από μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του ή διαπλακουντιακά από τη μητέρα στο νεογνό, οπότε εξαφανίζονται σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών. Για τον αποκλεισμό των ψευδοθετικών απαιτείται η επιβεβαιωτική τεχνική του ανοσοαποτυπώματος (RIBA, LIA).

Για τον προσδιορισμό των πυρηνικών οξέων του ιού στον ορό (HCV-RNA) χρησιμοποιείται η b DNA τεχνική αλλά κυρίως η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) ή η πιο εξελιγμένη μορφή της RT-PCR λόγω του χαμηλού τίτλου ιαιμίας της HCV λοίμωξης (100-1000 γονιδιώματα / mL, δηλαδή 10^6 φορές χαμηλότερος από αυτόν της B σε φάσεις έντονου ιικού πολλαπλασιασμού). Αποτελεί τον καλύτερο δείκτη, μιας και η παρουσία ιαιμίας είναι το μοναδικό στοιχείο που διαφοροποιεί την παλαιά ιαθείσα λοίμωξη από την πρόσφατη και την ενεργό (Bréchet 1993, Bonino 1993, Pawlotsky 1997).

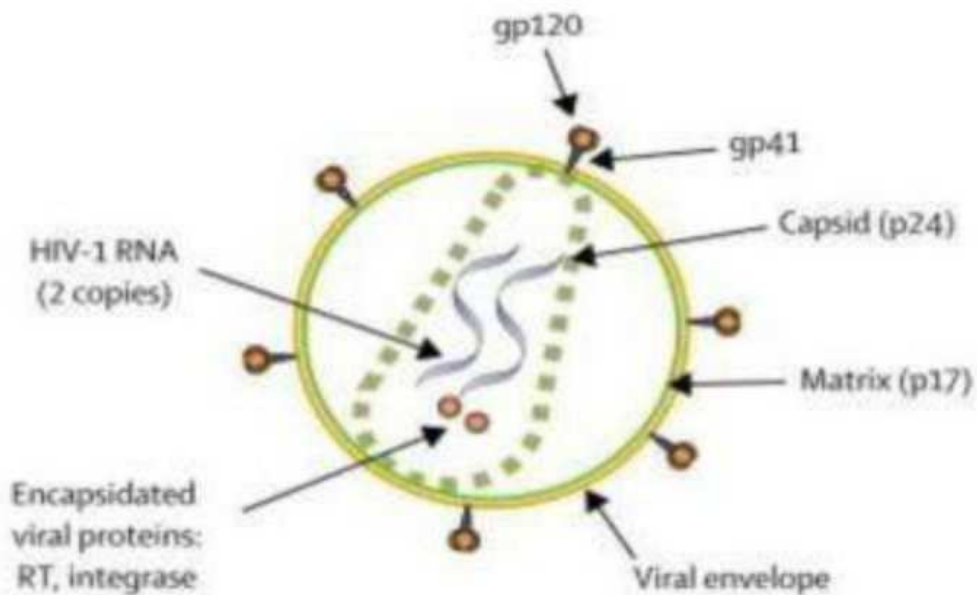
Θεραπευτική αγωγή HBV – HCV

Οι στόχοι της σύγχρονης θεραπείας της χρόνιας HBV , HCV λοίμωξης είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων του ασθενούς, η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος με τον περιορισμό της φλεγμονώδους δραστηριότητας, η πρόληψη ανάπτυξης κίρρωσης ή/και ηπατοκυτταρικού καρκίνου, η μείωση της μολυσματικότητας με τον περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού και η αύξησης του προσδόκιμου ζωής. Κατά τη χρόνια HBV και HCV λοίμωξη χρησιμοποιούνται IFN-α, νουκλεοσιδικά ανάλογα (λαμβιβουνίνη, ριμπαβιρίνη, φαμισκλοβίρη, γανσικλοβίρη, λομπουκαβίρη, αδενοβίρη). Για τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων νέα φάρμακα συνεχώς δοκιμάζονται, όπως θυμοσίνη, αμανταδίνη, ριμανταδίνη, ριβοένζυμα και θεραπευτικά εμβόλια (μορφές ονιδιακής θεραπείας) [Abutaleb 2018, Zajac 2019, Lee 2019, Fanning 2019].

17. Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus – HIV)

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, εντάσσεται στην οικογένεια των ρετροϊών και ειδικότερα στο γένος *Lentivirinae* (Foley 2016). Η ομάδα αυτή των βραδέων ιών ευθύνεται χαρακτηριστικά για χρόνιες νόσους με μακράς διάρκειας περίοδο επώασης (Levy 1993) και στο τελικό στάδιο της HIV λοίμωξης εκδηλώνεται το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS), με χαρακτηριστική την εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων και κακοηθειών που συνήθως δεν προσβάλλουν άτομα με λειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα (Costin 2007). Έχουν ταυτοποιηθεί δύο κύριοι τύπου του HIV, ο HIV1 και ο HIV2.

Ο HIV διαφέρει ως προς τη δομή του σε σχέση με άλλους ρετροϊούς. Το σχήμα του είναι σχεδόν σφαιρικό, με διάμετρο περίπου 100-120 nm. Ο πυρήνας του ιού αποτελείται από RNA και ένζυμα, μεταξύ των οποίων η αντίστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase – RT), η ιντεγκράση (integrase – IN) και η πρωτεάση (protease – PR) ενώ το ιικό περίβλημα συνιστά μια διλιπιδική μεμβράνη (viral envelope) (Sierra 2005) με προεξάρχοντα το ρόλο των gp41 και gp120 στην προσκόλληση και συνένωση του ιού με τα κύτταρα – στόχους, προκειμένου να ξεκινήσει ο κύκλος μόλυνσης (Wilén 2012) Εικόνα 23.



Εικόνα 23. Μορφολογία ιού HIV

Το γονιδίωμα του HIV1- απαρτίζεται από δύο αντίγραφα θετικής μονής έλικας RNA (9.2 kb) και απαντώνται συνολικά εννέα γονίδια τα οποία κατατάσσονται στις εξής τρεις κατηγορίες: α) τα κύρια γονίδια (gag, pol, env), β) τα ρυθμιστικά (tat, rev) και γ) τα επικουρικά (vif, vif, nef, vpr στον HIV-1 ή vpx στον HIV-2) (Sierra 2005, Costin 2007).

Παθογένεια

Τα κύρια κύτταρα στόχοι που προσβάλλει ο HIV είναι τα CD4 T-λεμφοκύτταρα, τα οποία καταστρέφονται με ταχείς ρυθμούς και στην περιφέρεια και στους βλεννογόνους, τα κύτταρα M, τα επιθηλιακά, τα δενδριτικά και τα κύτταρα Langerhans αποτελούν επίσης πιθανές κυτταρικές οδούς εισόδου του HIV (Yuki 2007, Cavarelli 2014). Κατά την οξεία φάση της HIV λοίμωξης, μεταξύ 1 – 1,5 μήνα από τη μόλυνση με τον ιό, είναι πιθανή η εμφάνιση μη ειδικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται ως «οξύ ρετροϊκό σύνδρομο» και ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια (Schacker 1996, Sierra 2005). Μετά την έναρξη της ανοσολογικής απάντησης από τον οργανισμό, ακολουθεί συνήθως μια μεγάλης διάρκειας

περίοδος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση ελάχιστων (πιθανή εμφάνιση γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας), ή και καθόλου συμπτωμάτων, και η οποία περιγράφεται ως «ασυμπτωματική φάση». Έχει εκτιμηθεί ότι ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από τη μόλυνση με τον HIV μέχρι την ανάπτυξη κλινικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με το AIDS, κυμαίνεται από 8 – 12 έτη (Moss 1989). Παρότι όμως δεν υπάρχουν εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις κατά την περίοδο αυτή και λόγω της μη επαρκούς ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, ο ιικός πολλαπλασιασμός συνεχίζεται, εγκαθιστώντας μια χρόνια HIV λοίμωξη (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Καθ'όλη τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης, παρατηρείται σταδιακή πτώση των CD4 T-λεμφοκυττάρων, στην οποία οφείλεται κι η ευπάθεια του οργανισμού σε παθογόνους οργανισμούς ή σε κακοήθεις εξαλλαγές (Sierra 2005). Η συμπτωματική HIV λοίμωξη κατηγοριοποιείται σε πρώιμη και όψιμη. Κατά την πρώιμη HIV λοίμωξη παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες υποδεικνύουν την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς, ωστόσο, να είναι ενδεικτικές της εκδήλωσης του AIDS. Ματαξύ αυτών περιλαμβάνονται η τριχωτή λευκοπλακία, ο υποτροπιάζων έρπης ζωστήρας, η στοματοφαρυγγική καντιντίαση, η βακτηριδιακή αγγειωμάτωση, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η λιστερίωση και άλλες (Hoffman 2002, Waters 2007). Κατά την όψιμη φάση της συμπτωματικής HIV λοίμωξης, το επίπεδο των CD4 T-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ελαττώνεται σε τιμές κάτω των 200 κυττάρων / mm³ με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων λόγω της ανοσοκαταστολής αλλά και της άμεσης δράσης του ιού στα εκάστοτε συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Σε αυτή τη σοβαρή διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος οφείλεται και η εμφάνιση καιροσκοπικών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*, η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), η πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση, καθώς και άλλων νοσημάτων όπως το σάρκωμα Kaposi, τα non-Hodgkin λεμφώματα και η HIV εγκεφαλοπάθεια (Polesel 2008, Feller 2008).

Τρόποι μετάδοσης .

Η έναρξη της HIV λοίμωξης γίνεται με την είσοδο του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό, είτε μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, ή μέσω των βλεννογόνων (συνηθέστερα) ή περιοχών του δέρματος με λύση της συνέχειάς τους (Kotler 2005). Ο ιός ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα και στα παράγωγά του, στο σπέρμα και στα προσπερματικά υγρά, στα κολπικά υγρά, στο μητρικό γάλα και σε άλλα προσμεμιγμένα με αίμα βιολογικά υγρά. Προκειμένου να μεταδοθεί ο ιός, θα πρέπει τα υγρά αυτά είτε να έρθουν σε επαφή με κάποιο βλεννογόνο του σώματος ή με περιοχή όπου υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος ή να εισέλθουν απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον , δυνητικά μολυσματικά θεωρούνται το εγκεφαλονωτιαίο, το αρθρικό, το πλευριτικό, το περικαρδιακό και το αμνιακό υγρό, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού μέσω αυτών (Brusard 2020). Μεταξύ των πλέον κοινών τρόπων μετάδοσης του HIV περιλαμβάνονται οι εξής:

1) η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή (κολπική, πρωκτική, στοματογεννητική) με HIV οροθετικό άτομο. Κατά τη μετάδοση του HIV μέσω της σεξουαλικής επαφής, δυνητικές πύλες εισόδου του ιού αποτελούν οι βλεννογόνοι του κόλπου, του τραχήλου, του πρωκτού και της στοματικής κοιλότητας (Yuki 2007, Cavarelli 2014)

2) η από κοινού χρήση αιχμηρών αντικειμένων (π.χ. βελονών, συριγγών) ή ενέσιμου υλικού, που χρησιμοποιείται για τη λήψη ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, με άτομο μολυσμένο με τον ιό,

3) η κάθετη μετάδοση, από μία HIV οροθετική μητέρα στο παιδί της κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή μέσω του θηλασμού, εφόσον δεν είναι υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Στην περίπτωση της κάθετης μετάδοσης του ιού από την HIV οροθετική μητέρα στο παιδί, ο ιός έρχεται σε επαφή με το γαστρεντερικό σύστημα του εμβρύου ή του βρέφους είτε μετά από κατάποση αμνιακού υγρού, αίματος ή τραχηλικής βλέννας κατά τη διάρκεια του τοκετού ή αξαιτίας πόσης μητρικού γάλακτος στο οποίο εμπεριέχεται ο HIV (Van de Perre 1999, John-Stewart 2004). Μετά τον ενδοφθάλμιό του στη γαστρεντερική οδό, ο ιός εισέρχεται στο λεμφικό ισό κατά κύριο λόγο μέσω του βλεννογόνου των αμυγδαλών και της ανώτερης

μοίρας του εντέρου (Kotler 2005). Στη διαδικασία αυτή , φαίνεται ότι συμβάλλει το ουδέτερο pH που χαρακτηρίζει το γαστρικό υγρό των νεογνών.

4) η μετάγγιση μολυσμένων με HIV μονάδων αίματος και παραγώγων του (Kuhar 2013).

Θεραπεία HIV

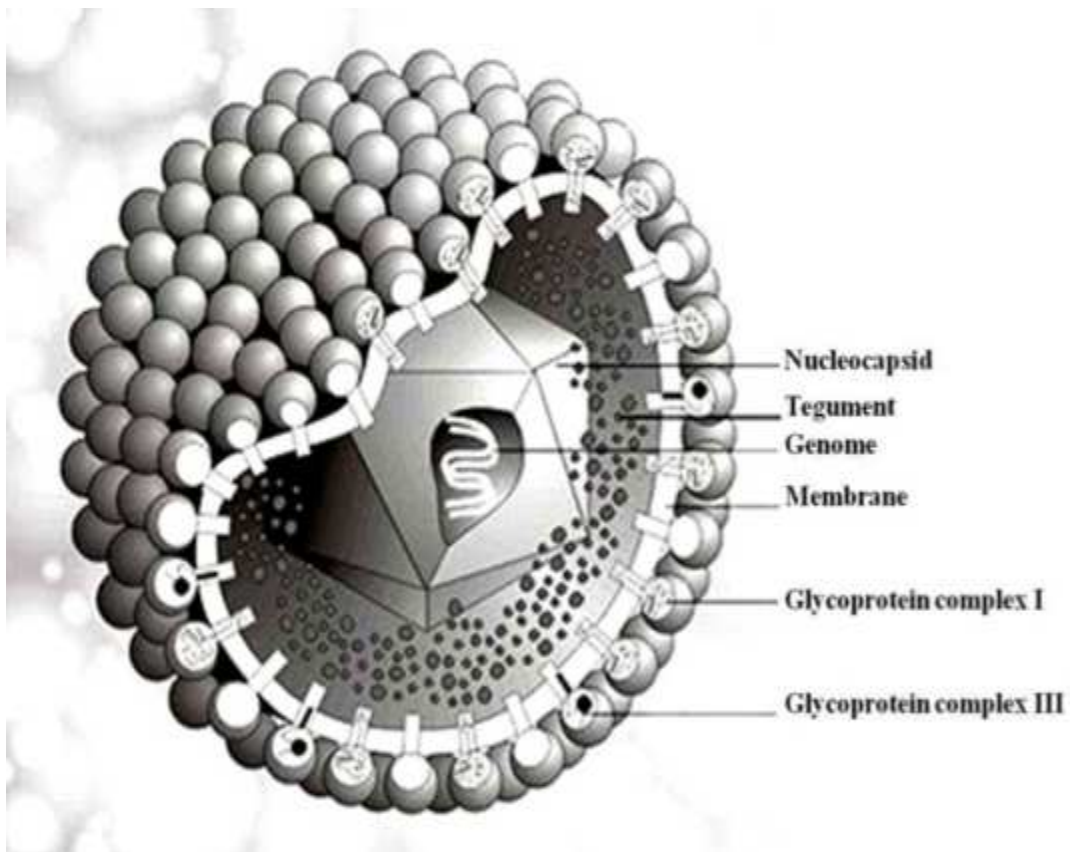
Τα αντιρετροϊκά φάρμα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης είναι :

- 1) Νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors – NRTIs)
- 2) Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors – nNRTIs)
- 3) Αναστολείς πρωτεάσης (Protease Inhibitors – Pis)
- 4) Αναστολείς σύντηξης (Fusion Inhibitors – Fis)
- 5) Αναστολείς ιντεγκράσης (Integrash Inhibitors)
- 6) Ανταγωνιστές υποδοχέα CCR5 (CCR5 Antagonists).

Επιπροσθέτως, ritonavir και cobicistat χρησιμοποιούνται μόνο ως ενισχυτές ώστε να βελτιώσουν το φαρμακοκινητικό προφίλ ορισμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων. Η χρήση των ανωτέρω δεν φαίνεται να εκριζώνει τον HIV καθώς οι «ικές» αποθήκες δεν επηρεάζονται από τα διαθέσιμα αντιρετροϊκά φάρμακα (Chun 1997, Chun 1998, Siliciano 2003). Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμάκων (συνήθως συγχορήγηση τριών ή περισσότερων) σκοπο έχει στην παράταση, αλλά και τη διαφύλαξη της ποιότητας της ζωής των HIV οροθετικών ατόμων, στην αποκατάσταση και τη διατήρηση της ανοσολογικής λειτουργίας και στην ιική καταστολή.

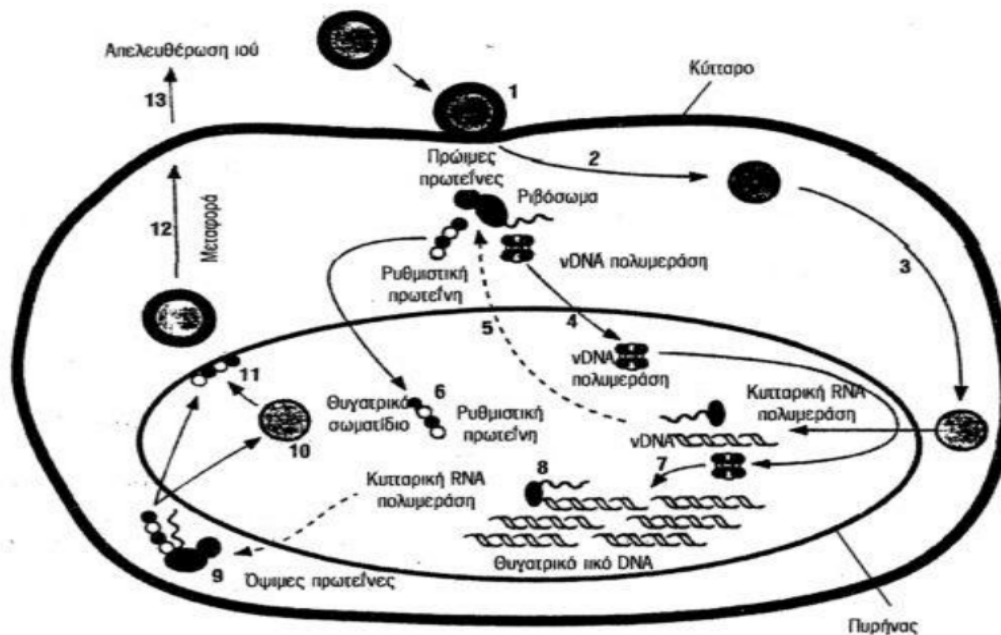
18. CMV

Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (human Cytomegalovirus – hCMV) ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών (Herpesviridae) στην υποοικογένεια Betaherpesviridae. Έχει τυπική δομή ερπητοϊού και κουβαλά ένα μεγάλο γραμμικό DNA διπλής έλικας μήκους 235 kbp, το μεγαλύτερο ανάμεσα σε ανθρώπινους ερπητοϊούς. Το πλήρες σωματίδιο του ιού ονάζεται βίριο (virion) και αποτελείται από μέσα προς τα έξω: από έναν πυρήνα ή πυρηνικό οξύ (core) που περιέχει το DNA, ένα εικοσαεδρικό καψίδιο ή πρωτεϊνικό περίβλημα (capsid) με διάμετρο 100nm περίπου, που περιβάλλεται από ένα περίβλημα που ονομάζεται καλυπτήρια στοιβάδα ή μεμβράνη (tegument). Αυτά τα συστατικά περιπλέκονται σε έναν λιπιδικό φάκελο ή περίβλημα (envelope) που μεταφέρει ένα νούμερο μικρά κωδικοποιημένων γλυκοπρωτεϊνών (Davison 2007) (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Δομή ανθρώπινου κυτταρομεγαλοϊού.

Η αναπαραγωγή του hCMV μοιάζει πολύ με την αναπαραγωγή του ιού του απλού έρπητος με μόνη διαφορά ότι είναι πολύ πιο αργή και περιλαμβάνει έξι στάδια: την προσρόφηση, τη διείσδυση, την απέκδυση, τη σύνθεση, τη συναρμολόγηση και την απελευθέρωση (Mocarski 2007, Αντωνιάδης 1999) (Εικόνα 25)



Εικόνα 25: Σχηματική παράσταση κύκλου αναπαραγωγής ερπητοϊού

Μετά την προσρόφηση στο κύτταρο ξενιστή (1), ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο (2). Το νουκλεοκαψίδιο μεταφέρεται στην πυρηνική μεμβράνη (3) και ιικό νουκλεϊκό οξύ (DNA) απελευθερώνεται στον πυρήνα, όπου αρχίζει η μεταγραφή του από την κυτταρική DNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (4). Μετάφραση του γονιδιώματος οδηγεί στο σχηματισμό των πρώιμων πρωτεϊνών (5). Ακολουθεί σύνθεση θυγατρικών DNA αλυσίδων (6,7,8). Μέρος του θυγατρικού DNA μεταφράζεται σε όψιμες πρωτεΐνες (9), που χρησιμοποιούνται για τη συναρμολόγηση του θυγατρικού ιικού σωματιδίου (10), το οποίο εκβλαστώνει δια μέσου της εσωτερικής πυρηνικής μεμβράνης (11), αποκτώντας φάκελο. Ακολουθεί μεταφορά του ώριμου πλέον ιικού σωματιδίου στο κυτταρόπλασμα (12) και απελευθέρωσή του (13). 15.16 βιβλίο

Ο τρόπος μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν είναι πλήρως κατανοητός και διάφορα στοιχεία της λοίμωξης με CMV κάνουν δύσκολη τη μελέτη της μετάδοσης. Η λοίμωξη είναι μια κλασική ευκαιριακή λοίμωξη όπου η νόσος ακολουθεί πρωτοπαθή λοίμωξη ή επανενεργοποίηση λόγω

έλλειψης επαρκούς ανοσίας. Συνήθως είναι υποκλινική, συμπεριλαμβανομένων και των λοιμώξεων που συμβαίνουν στην ενδομήτριο και την περιγεννητική περίοδο. Η ανοσολογική απάντηση του hCMV σε υγιείς ανθρώπους είναι εντυπωσιακά ευρεία. Υψηλά επίπεδα απάντησης ανιχνεύονται ως και χρόνια μετά την πρωτογενή λοίμωξη (Sylwester 2005, Mocarski 2007). Φυσική ανοσία έναντι hCMV δεν εμποδίζει επαναμόλυνση, παρόλο που προϋπάρχουσα κυτταρική ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της οξείας νόσου (Tu 2006, Wills 200671).

Οριζόντια μετάδοση:

Οι προσβεβλημένοι με CMV μεταδίδουν διαρκώς τον ιό, με τη μετάδοση να απαιτεί άμεση επαφή με μολυσματικό υλικό, ενώ δια του αέρος ή μέσω σταγονιδίων δεν παρουσιάζεται. Ο ιός ανιχνεύεται σε ούρα, σάλιο, δάκρυα, σπέρμα, και τις εκκρίσεις του τραχήλου της μήτρας για μήνες έως χρόνια. Ο επιπολασμός της λοίμωξης, είναι υψηλότερος σε άτομα με δείκτες αυξημένης σεξουαλικής δραστηριότητας, όπως ο αυξημένος αριθμός συντρόφων και η ύπαρξη σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (Cooprod 1998).

Κάθετη μετάδοση

Ο CMV μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβryo ή στο νεογέννητο. Οι οδοί μετάδοσης είναι : συγγενώς, περιγεννητικά και μέσω θηλασμού

Συγγενής μετάδοση:

Συμβαίνει σε γυναίκες που μολύνθηκαν πριν από τη σύλληψη (επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις) καθώς και σε εκείνες που έχουν την πρωταρχική CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις έχουν αποδοθεί σε επανενεργοποίηση λανθάνοντος ιού (Borrana 2001). Το ποσοστό της πρωτοπαθούς λοίμωξης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνεται από 0.7% - 4.1% με υψηλότερα ποσοστά να σημειώνονται σε μικρές, ανύπαντρες γυναίκες με χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση. Το ποσοστό της διαπλακουντιακής μετάδοσης CMV στο έμβryo από μητέρα με πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τη κύηση κυμαίνεται από 20% - 40% [Borrana 1999].

Περιγεννητική μετάδοση

Συνδέεται με τοπική αποβολή του ιού. Περίπου 10% των γυναικών αποβάλλει CMV από τον κόλπο ή τον τράχηλο. Κατά τη στιγμή του τοκετού, ποσοστά του 2% - 28% έχουν αναφερθεί [Mocarski 2007. Σε περίπτωση παρουσίας του ιού στο γεννητικό σύστημα της μητέρας κατά τη στιγμή του τοκετού, το ποσοστό μετάδοσης στο νεογέννητο είναι περίπου 50%. 21. Τα νεογέννητα που αποκτούν CMV κατά τη διάρκεια της γέννησης είναι ιικά αρνητικά κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων της ζωής και συνήθως αρχίζουν να αποβάλλουν τον ιό μετά από διάστημα περίπου 6 εβδομάδων. [Mocarski 2007].

Μετάδοση μέσω θηλασμού:

Σε μελέτη βρεφών, οροθετικών μητέρων για CMV , δεν εντοπίστηκε λοίμωξη σε αυτά που θήλασαν για λιγότερο από 1 μήνα, ενώ το ποσοστό της λοίμωξης ήταν 39% σε βρέφη που θήλασαν περισσότερο από 1 μήνα (Mocarski 2007). Πιο πρόσφατες μελέτες με τη χρήση PCR , αναφέρουν ανίχνευση CMV DNA σε περισσότερο από το 95% των δειγμάτων γάλακτος από οροθετικές μητέρες (Asanuma 1996, . Jim 2004. Vochem 1998), επιβεβαιώνοντας την ισχυρή σχέση μεταξύ της παρουσίας του ιού (ή DNA του ιού) στο γάλα και τη μετάδοση στο βρέφος. Βρέφη που αποκτούν CMV από μητρική πηγή συνήθως αποβάλλουν τον ιό για χρόνια αποτελώντας σημαντική πηγή μετάδοσης για άλλα παιδιά και ενήλικες [Mocarski 2007].

Κλινική εικόνα

Η CMV λοίμωξη σε ανοσοεπαρκή ξενιστή, διαδράμει κατά κανόνα ασυμπτωματικά. Εντούτοις μπορεί να προκαλέσει οξεία εμπύρετη νόσο με χαρακτηριστικά συνδρόμου μονοπυρήνωσης με κλινική εικόνα εμπύρετου κατάστασης (39ο C και άνω) για περισσότερο από 10 ημέρες, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία και κόπωση. Σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, αδενοπάθεια και εξάνθημα παρουσιάζονται σε ορισμένους μόνο ασθενείς. Ο εργαστηριακός έλεγχος παρουσιάζει λεμφοκυττάρωση με διεγερμένα ή άτυπα λεμφοκύτταρα και αύξηση ηπατικών ενζύμων. (Wreghitt 2003, Mocarski 2007). Πολλές μελέτες, με μικρό όμως αριθμό ασθενών, περιγράφουν εικόνα σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με σοβαρή CMV λοίμωξη με εντερίτιδα (Galiastatos 2005, Maiorana 2003, Rongkavilit 2004], θρομβωτική νόσο (Abgueguen 2003), αιμολυτική αναιμία (Veldhuis 2004) θρομβοκυτοπενία

(Ichiche 2003, Sato 2004) εγκεφαλίτιδα (Arribas 1996, Studahl 1994) νευροπάθειες (Fux 2003, Karacostas 2002) μυοκαρδίτιδα (Klauber 1998) και οφθαλμολογική νόσο.

Η CMV λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένο ξενιστή, δυσχεραίνει την περίθαλψή τους και είναι συχνή, διότι συμβαίνει από αναζωπύρωση ιού σε λανθάνουσα κατάσταση, απαναμόλυνση και πρωτοπαθή λοίμωξη. (Mocarski 2007).

Συγγενής λοίμωξη: Περίπου 10% των νεογέννητων εμφανίζουν CMV λοίμωξη (Στέφος 1998). Όταν είναι κλινικά εμφανής (συμπτωματική) τα νεογνά εμφανίζουν σημάδια και συμπτώματα στη γέννηση όπως: ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ίκτερος, πετέχιες και εξάνθημα. Απώλεια ακοής είναι κοινό σύμπτωμα σε νεογνά με συμπτωματική λοίμωξη, ενώ ο νεογνικός θάνατος μπορεί να επισυμβεί στο 10% των συμπτωματικών νεογέννητων (Mocarski 2007). Χαρακτηριστικά που συνδέονται με την έκβαση της συγγενούς CMV λοίμωξης περιλαμβάνουν ηλικία κύησης της μητέρας κατά τη στιγμή της μόλυνσης (Liesnard 2000, Pass a 2009, Pass b 2009), τύπος λοίμωξης της μητέρας (πρωτοπαθής ή επανενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης (Mocarski 2007, Gaytant 2003), ειδικά κλινικά ευρήματα που εμφανίζει το νεογνό, όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, μικροκεφαλία, παθολογική νευρολογική εξέταση, παθολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου [Noyola 2001], καθώς και το ιικό φορτίο [Borrapana 2005, Bradford 2005, Lanari 2006].

Διάγνωση

Ο CMV μπορεί να απομονωθεί από όλα σχεδόν τα βιολογικά υγρά. Ειδικά για τα ούρα ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει περισσότερα του ενός, διαδοχικά δείγματα, διότι ο ιός εκκρίνεται διακοπτόμενα στα ούρα. Δείγματα αίματος, πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη ψύξη του δείγματος κάτω από τους 4ο C διότι με την καταστροφή των λευκοκυττάρων σε αυτές τις θερμοκρασίες, απελευθερώνεται το γονιδίωμα του ιού που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση και επηρεάζει ειδικά τη μέτρηση του ιικού φορτίου. Για τον ορολογικό έλεγχο ασθενών, επί αναζήτησης IgM αντισωμάτων, το δείγμα πρέπει να λαμβάνεται με την έναρξη της

συμπτωματολογίας, ενώ όταν ανιχνεύονται IgG αντισώματα, το δείγμα πρέπει να συλλέγεται με καθυστέρηση τουλάχιστον 2 εβδομάδων (Mocarski 2007). Τα κλινικά δείγματα ούρων, σάλιου, αίματος και βιοψιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση του ιού σε ιστολογικούς, κυτταρολογικούς ελέγχους, σε κυτταροκαλλιέργειες, με χρήση ανοσοφθορισμού, υβριδισμού, ορολογικών τεχνικών (Elisa, Latex, ACIF Test και IFA) ενώ σύγχρονες Μοριακές τεχνικές παρέχουν πλέον της ανίχνευσης του CMV και τον ποσοτικό προσδιορισμό του DNA του ιού.

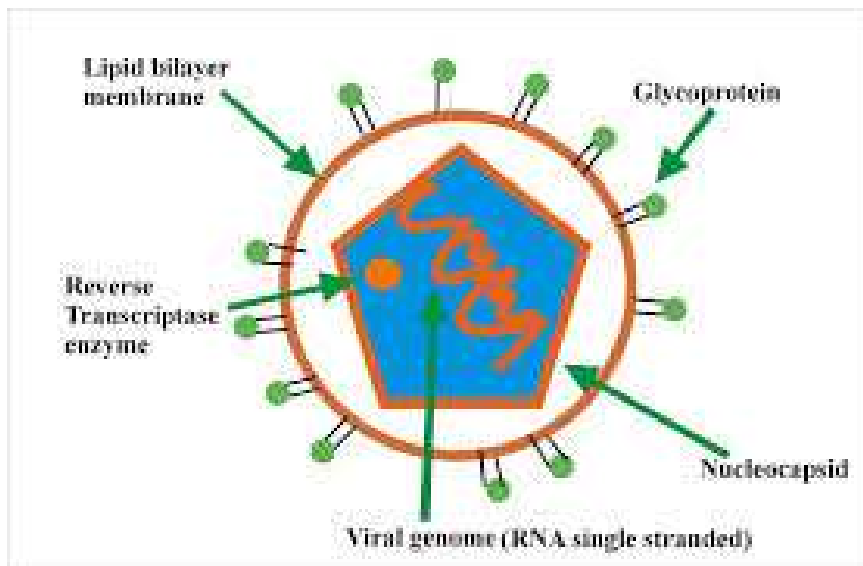
Θεραπεία

Μέχρι σήμερα έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου CMV τέσσερις αντιικοί παράγοντες που δρουν αναστέλλοντας την ιική DNA πολυμεράση. Γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη, φוסκαρνέτη και σιδοφοβίρη [Maffini 2016, Kotton 2013]. Η βαλασικλοβίρη, φαίνεται να καθυστερεί την εξέλιξη αμφιβληστροειδίτιδος σε ασθενείς με CMV αμφιβληστροειδίτιδα (Crumpracter 2009) Οι παράγοντες αυτοί μειώνουν ή εξαλείφουν την καιμία ή την αποβολή CMV και ελέγχουν την νόσο σε ασθενείς με ανοσοποιητικές διαταραχές.

19. Ερυθρά

Η ερυθρά, γνωστή παλαιότερα και σαν γερμανική ιλαρά, είναι μια οξεία ιογενής λοίμωξη των παιδιών και των ενηλίκων που χαρακτηριστικά περιλαμβάνει πυρετό, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ένα ευρύ φάσμα άλλων πιθανών εκδηλώσεων [Kimberlin 2018]

Η ερυθρά προκαλείται από τον ιό της ερυθράς (rubella virus) που ανήκει στους τογκαϊούς και είναι το μοναδικό μέλος του γένους Rubivirus (ερυθροϊός) [4,5]. Είναι σφαιρικός, με διάμετρο 50-85 nm και διαθέτει RNA γενετικό υλικό που κωδικοποιεί τρεις δομικές πρωτεΐνες (C, E1 και E2) και 2 μη δομικές (p90 και p150) [Tyor 2014, Bouthry 2014]. Τα ιικά σωματίδια σχηματίζονται από ένα εσωτερικό εικοσαεδρικό καψίδιο από RNA και από πρωτεΐνη περιβαλλόμενη από λιπιδικό περίβλημα με γλυκοπρωτεϊνικές προεκβολές (E1 και E2) [Best 2007, Lambert 2015, Tyor 2014]. Ο ιός απομονώνεται στο ρινοφαρυγγικό έκκριμα, στο αίμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), στα ούρα και τα κόπρανα ατόμων με ασυμπτωματική λοίμωξη ή νόσο (εικόνα 26)



Εικόνα 26. Μορφολογία Rubella virus

Επίκτητη (μεταγεννητική) ερυθρά

Μεταδίδεται κυρίως μέσω εισπνοής σωματιδίων αερολύματος από τις εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού ενός μολυσμένου ατόμου [Edwards 2018]. Ο ιός μολύνει κύτταρα της άνω αναπνευστικής οδού του ξενιστή μέσω ενδοκυττάρωσης και αρχίζει να αντιγράφεται στα ρινοφαρυγγικά κύτταρα και στον λεμφοειδή ιστό του ρινοφάρυγγα και της ανώτερης αναπνευστικής οδού. [Tyor 2014 , Edwards 2108, Banatvala 2004 Η περίοδος επώσης είναι 14-21 ημέρες (τυπικά 16-18 ημέρες) μετά την έκθεση [Kimberlin 2018] με το 25% - 50% των ασθενών να παραμένουν ασυμπτωματικοί [Best 2007, Dontigny 2018]. Πρόδρομα συμπτώματα όπως χαμηλός πυρετός, βήχας, , πονόλαιμος, ανορεξία, ναυτία, μυαλγία, πονοκέφαλος παρατηρούνται 1-5 μέρες πριν την εμφάνιση εξανθημάτων. Τα εξανθήματα είναι ερυθρηματώδη στικτά ωοειδή , ξεκινούν από το πρόσωπο και εξαπλώνονται στον κορμό και στα άκρα μέσα σε 24 ώρες. Τα εξανθήματα παραμένουν για 3 ημέρες. Τα μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταδώσουν τον ιό πριν εμφανίσουν συμπτώματα. Ιαίμα εμφανίζεται 5-7 ημέρες μετά την μόλυνση και ο ιός διασπείρεται σε πολλά όργανα όπως το δέρμα, οι λεμφαδένες και στον πλακούντα στις εγκύους [De Santis 2006] .

Συγγενής ερυθρά

Προκαλείται με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβryo. Μπορεί να προκαλέσει καταρράκτη, καρδιοπάθεια και κώφωση στο έμβryo (τυπική τριάδα συμπτωμάτων της συγγενούς ερυθράς) όμως μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, πρόωρη κύηση αλλά και σε καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης όταν η προσβολή στο έμβryo συμβεί στις πρώτες 11 εβδομάδες κύησης. [Shukla 2019, Dobson 2018] Στις προσβεβλημένες γυναίκες, κατά τις πρώτες εβδομάδες κύησης, ο ιός διαπερνά τον πλακούντα και διασπείρεται στη συστηματική κυκλοφορία του εμβρύου. [Tyor 2014, Shukla 2019, Dobson 2018]. Οι βλάβες που μπορεί να προκληθούν συνίστανται σε νέκρωση του επιθηλίου των χοριακών λαχνών, απόπτωση προσβεβλημένων κυττάρων, αναστολή μιτωτικών διαιρέσεων με συνέπεια την αναστολή ανάπτυξης «πρόδρομων» κυττάρων και ενδοθηλιακές βλάβες του φλεβικού δικτύου προκαλώντας ισχαιμία στα αναπτυσσόμενα όργανα [Shukla 2019. Banatvala 2004. Dontigny 2018, Dobson 2018]. Η μόλυνση της εγκύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν οδηγεί πάντα στην μετάδοση του ιού

στο έμβρυο [De Santis 2006], με την πιθανότητα μετάδοσης να ποικίλει ανα τρίμηνο κύησης [Duszak 2009, Dontigny 2018] (80% στο 1ο τρίμηνο κύησης, 25% στο 2ο τρίμηνο κύησης, 35% μεταξύ 27ης και 30ης εβδομάδας κύησης και περίπου 100% μετά τις 36 εβδομάδες κύησης). Η παθητική μεταφορά μητρικών αντισωμάτων και η ανάπτυξη ανοσολογικού συστήματος από το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης, εξηγούν και την ποικιλότητα στις πιθανότητες εμφάνισης εμβρυικών δυσπλασιών, κατά την πρόοδο της κύησης (90% πριν τις 11 εβδομάδες, 33% μεταξύ 11ης και 12ης εβδομάδας, 11% μεταξύ 13ης και 14ης εβδομάδας, 24% μεταξύ 15ης και 16ης εβδομάδας και 0% μετά την 20η εβδομάδα κύησης) [Duszak 2009, Dontigny 2018, Dobson 2018]

Εργαστηριακή διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην αξιολόγηση επί θετικού τίτλου αντισωμάτων IgM ειδικών για την ερυθρά ή επί τουλάχιστον τετραπλασιασμού του τίτλου αντισωμάτων IgG μετρήσεων με διαφορά 2-3 εβδομάδες [Lambert 2015, Tyor 2014, Edwards 2018, Dontigny 2018]. Η ELISA είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος για την μέτρηση ειδικών IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της ερυθράς, καθώς η μεθοδολογία παρέχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, παράλληλα είναι μια εύκολη, γρήγορη και σχετικά οικονομική μέθοδος. [Edwards 2018, Duszak 2009]. Θετικά αντισώματα IgM βρίσκονται στο 50% των ασθενών κατά την πρώτη μέρα εμφάνισης των εξανθημάτων και στο 100% των ασθενών, στην 5η ημέρα άμα τη εμφανίσει, και παραμένουν υψηλά ακόμη και μετά από 8 εβδομάδες [Lambert 2015, Edwards 2018], καθιστώντας πιθανή την ψευδώς αρνητική διάγνωση σε ασθενείς όπου η δειγματοληψία έγινε σχετικά νωρίς. Στον αντίποδα, ψευδώς θετικοί μπορούν να διαγνωσθούν ασθενείς με ετερόφιλα αντισώματα, ρευματοειδή παραγοντα, μόλυνση από B19 παρβοϊό και κυτταρομεγαλοϊό [Kimberlin 2018, Edwards 2018]. Ορολογικές εξετάσεις ειδικότητας μπορούν να πραγματοποιηθούν, ώστε να καθοριστεί η πρωτογενής λοίμωξη από δευτεροπαθή λοίμωξη από ερυθρά καθώς αποτέλεσμα τίτλων χαμηλής ειδικότητας υποδηλώνει πρόσφατη πρωτοπαθή λοίμωξη, ενώ αποτέλεσμα τίτλων υψηλής ειδικότητας υποδηλώνει επαναλοίμωξη, παρελθούσα λοίμωξη ή πρόσφατο εμβολιασμό. [3/5/7/8]. Η διάγνωση της συγγενούς ερυθράς επιβεβαιώνεται με την

ανίχνευση ειδικών IgM αντισωμάτων στο αίμα του ομφάλιου λώρου ή στον ορό του νεογέννητου μέσα στους 6 πρώτους μήνες ζωής. Σε νεογνά, μεγαλύτερα των 3 μηνών, αρνητικοί τίτλοι IgM αντισωμάτων δεν αποκλείουν την παρουσία συγγενούς ερυθράς, ενώ η θετικοποίηση των IgM αντισωμάτων δεν υποστηρίζει πλήρως την διάγνωση [Banatvala 2004, Dobson 2018]

Επιπλέον, RT-PCR δοκιμασίες εφαρμόζονται επίσης για την διάγνωση και την γονοτύπηση του ιού σε ρινοφαρυγγικά δείγματα ή στα ούρα. [Best 2007. Tyor 2014. Edwards 2018. Dobson 2018]

Θεραπευτική αγωγή

Φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται σε ασθενείς με ερυθρά, στοχεύει στην μείωση και ανακούφιση των συμπτωμάτων του πυρετού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

Ειδικό Μέρος

-

Ομάδες μελέτης

&

Μέθοδοι

1. Ομάδες μελέτες

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε προοπτικά και πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Τμήμα Μικροβιολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου - Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών - από τον Ιανουάριο του 2012 έως το Δεκέμβριο του 2017. Συμπεριλήφθηκαν 215 Ελληνίδες γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας από 22-45 ετών (διάμεση ηλικία 32). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο κολπικού υγρού/τραχηλικού επιχρίσματος στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο κύριες ομάδες:

- Ομάδα Α: 111 άτεκνες γυναίκες εγγεγραμμένες σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Ομάδα Β: 104 γυναίκες με τουλάχιστον ένα παιδί.

Οι ασθενείς της ομάδας Α, μετά την προσπάθεια εξωσωματικής, διακρίθηκαν σε 2 υποομάδες, ανάλογα της έκβασης της προσπάθειας:

- Ομάδα Γ: 32 γυναίκες με επιτυχή προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης
- Ομάδα Δ: 79 γυναίκες με αποτυχία εξωσωματικής

Τα επιδημιολογικά στοιχεία, τα συμπτώματα και οι τύποι των λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο κύριων ομάδων.

2.: Επαγωγή της ωορρηξίας και της γονιμοποίησης. Στους ασθενείς της ομάδας A, εφαρμόστηκε ένα μακρύ πρωτόκολλο επαγωγής ωορρηξίας και εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), που περιελάμβανε

- τη ρινική χορήγηση αναλόγου γοναδοτροπίνης (2 mg/ml) που απελευθερώνει την ορμόνη GnRH (Εμπορική ονομασία: Synarela®, δραστική ουσία: ναφαρελίνη, εταιρεία: Pfizer Pharma, Γερμανίας) την 21η ημέρα του κύκλου,
- τη χορήγηση και συνδυαστικών από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,030 mg αιθινυλοιστραδιόλη συν 3 mg δροσπιρενόνη που χορηγήθηκαν για 2 έως 4 εβδομάδες, (Εμπορική ονομασία: Yasmin®, δραστική ουσία: δροσπιρενόνη- αιθινυλοιστραδιόλη, εταιρεία: Bayer Hellas).
- Μετά την μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης-2 ($E2 < 50$ pg/ml), η οποία συνέβη ως φυσικό αποτέλεσμα της χορήγησης των προηγούμενων φαρμάκων, χορηγήθηκε υποδορίως ανασυνδυασμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) θυλακιοτροπίνη-βήτα (Εμπορική ονομασία: Puregon®, δραστική ουσία: θυλακιοτροπίνη-βήτα, Εταιρεία: Organon International N.V., OSS, Ολλανδία) σε ημερήσια δόση: 75-300 IU (ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς).
- Όταν εντοπίστηκαν ≥ 3 ωοθυλάκια διαμέτρου 18 mm με τη βοήθεια κολπικού υπερηχογραφήματος, 10.000 IU ανθρώπινης γοναδοτροπίνης χοριακής (hCG) χορηγήθηκαν υποδορίως (Εμπορική ονομασία: Pregnyl®, δραστική ουσία: χοριακή γοναδοτροπίνη, Εταιρείες: N.V. ORGANON, OSS, Ολλανδία) και έγινε διακοπτική λήψη ωαρίων μέσω λεπτής βελόνας 35-36 h, υπό υπερηχογραφικού ελέγχου.

Μετά από την αφαίρεση των ωαρίων, τα δείγματα του ωοθυλακικού υγρού, ελεύθερα αίματος, φυγοκεντρήθηκαν σε 600 x g για 10 λεπτά, σε 25°C (Hettich Universal 320, Zentrifugen εταιρεία Hettich, Γερμανία) και τα υπερκείμενα συγκεντρώθηκαν και αποθηκεύθηκαν στους -80°C. Η εξωσωματική γονιμοποίηση των ωαρίων επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας τα σπερματοζωάρια του συζύγου των αντίστοιχων ασθενών και όλες οι

εμβρυομεταφορές διενεργήθηκαν την ημέρα 3 με Wallace καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

3.: Χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι ασθενείς στην ομάδα A αξιολογήθηκαν για την επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και για πιθανά αίτια αποτυχίας. Έγκυες ασθενείς όπου έγινε με επιτυχία η εξωσωματική γονιμοποίηση (ομάδα C, 32 ασθενείς) συγκρίθηκαν με ασθενείς που δεν μπόρεσαν να επιτύχουν εγκυμοσύνη (Group D; 79 ασθενείς) σε ό, τι αφορά το είδος των παθογόνων που απομονώθηκε. Σε ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι για εξωσωματική γονιμοποίηση, καταγράφηκαν βασικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων E2, τον αριθμό των ωαρίων που ανακτήθηκαν, ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων και ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων. Τα επίπεδα στον ορό της E2 (φυγοκέντρηση σε 600 x g για 10 λεπτά, σε 25°C) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τον i-1000SR auto-analyzer της Abbott (Abbott φαρμακευτική Co, Ltd, LakeBluff, IL, USA, ευαισθησία, 10 pg/ml, μεσυντελεστές μεταβλητότητας, 5.5 % και 6,7%, αντίστοιχα). Επιπλέον, αναφέρθηκαν παράγοντες που συμβάλλουν στην υπογονιμότητα, όπως ενδομητρίωση, αζωοσπερμία του άρρενος ή ανατομικές διαταραχές των σαλπίγγων.

4. Εξέταση κολπικών επιχρισμάτων.

Σε όλους τους ασθενείς, ελήφθησαν δείγματα των κολπικών εκκρίσεων για μικροσκόπηση, τεστ αμίνης και gram χρώση σε θερμοκρασία 25oC για 5 λεπτά. Το διάλυμα A [κρυσταλλικό ιώδες (πιστοποιημένο χρωστική ουσία 90% περιεχόμενο), 2g αιθανόλη 95% vol (vol), 20 ml] και το διάλυμα B (οξαλικού, 0,8 g απεσταγμένο νερό, 80 ml) αναμείχθηκαν προκειμένου να αποκτήσουν την κατάλληλη crystal violet χρώση του αντιδραστηρίου. Τα δείγματα αποθηκεύθηκαν για 24 ώρες, σε 25oC και φιλτραρίστηκαν μέσα από χαρτί πριν από τη χρήση. Με την ολοκλήρωση της χρώσης κατά Gram, τα Gram-αρνητικά βακτήρια βάφτηκαν ροζ/κόκκινα και τα Gram-θετικά βακτήρια χρωματίστηκαν μπλε/μωβ. Οι ασθενείς όπου δε συλλέχθηκαν κολπικά δείγματα, αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη. Το τεστ αμίνης (“whiff” test) πραγματοποιήθηκε προσθέτοντας μια σταγόνα από υδροξείδιο του καλίου 10% σε δείγματα κολπικών εκκρίσεων. Το τεστ θεωρείται θετικό εάν η χαρακτηριστική οσμή ψαριού παραχθεί. Το επίχρισμα αφού βάφηκε με χρώση κατά Gram εξετάστηκε μέσω μικροσκόπησης με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με 1000 x μεγέθυνση για τον καθορισμό των βακτηρίων σε Gram-θετικά ή αρνητικά, καθώς και για την πιθανή παρουσία μυκήτων και λευκοκυττάρων. Τα δείγματα για την καλλιέργεια των μυκήτων, επωάστηκαν στους 37°C για 24-48 ώρες και τοποθετήθηκαν σε τροποποιημένο καλλιεργητικό μέσο Stuart (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Γαλλία) και ενοφθαλμίστηκαν σε τρυβλία μέγαρο Sabouraud δεξτρόζης (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Γαλλία). Τα κολπικά δείγματα καλλιεργήθηκαν για αερόβια παθογόνα στους 37°C για 24-48 ώρες. Η ταυτοποίηση των απομονωθέντων παθογόνων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του αυτοματοποιημένου συστήματος VITEK 2 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France).



Εικόνα 27. Αυτοματοποιημένος αναλυτής VITEK 2 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France)

5. Τεχνική χρώσης κατά Gram

Η βάση της τεχνικής είναι το κρυσταλλικό ιώδες (crystalviolet) ή ιώδες της γεντιανής (gentianviolet). Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αντικαθίσταται από κυανούν του μεθυλενίου, το οποίο παρέχει εξ ίσου αποτελεσματική χρώση. Η τεχνική αυτή στηρίζεται στην ικανότητα του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων να συγκρατούν το κρυσταλλικό ιώδες κατά την επεξεργασία με διαλύτες. Τα κατά gram θετικά βακτήρια έχουν τοίχωμα υψηλής περιεκτικότητας σε πεπτιδογλυκάνη και χαμηλότερης σε λιπίδια. Το κυτταρικό τοίχωμα χρώννυται με την επίδραση του κρυσταλλικού ιώδους. Στη συνέχεια προστίθεται ιώδιο ως στερεωτικό, το οποίο σχηματίζει σύμπλοκο με το κρυσταλλικό ιώδες, με αποτέλεσμα τη στερέωση της χρώσης. Στη συνέχεια στο παρασκεύασμα προστίθεται ένας διαλύτης, αιθυλική αλκοόλη, ακετόνη ή μίγμα και των δύο. Ο διαλύτης απομακρύνει τη στιβάδα των λιπιδίων από τα κατά gram αρνητικά βακτήρια, πράγμα που διευκολύνει τη διάχυση της αρχικής χρώσης στο περιβάλλον. Αντίθετα, ο διαλύτης αφυδατώνει το κυτταρικό τοίχωμα των κατά gram θετικών βακτηρίων, σφραγίζοντας και τους πόρους του καθώς αυτό συρρικνώνεται, εμποδίζοντας έτσι τη διάχυση της χρωστικής, οπότε τα βακτήρια παραμένουν κεχρωσμένα. Σημαντικό σημείο στην επιτυχία της διαδικασίας είναι ο χρόνος που αφήνεται να επιδράσει ο διαλύτης: Αν είναι ιδιαίτερα παρατεταμένος, ο διαλύτης μπορεί

να απομακρύνει τη χρωστική τόσο από τα κατά gram αρνητικά όσο και από τα κατά gram θετικά βακτήρια. Μερικά θετικά κατά gram βακτήρια είναι πιθανό να χάσουν σχετικά εύκολα τη χρώση τους και στο παρασκεύασμα τελικά να εμφανίζεται μια μίξη θετικών και αρνητικών βακτηρίων. Αυτού του τύπου τα βακτήρια χαρακτηρίζονται ως κατά gram μεταβλητά. Τέλος, στο παρασκεύασμα προστίθεται νέα χρωστική, συνήθως φουξίνη (fuchisine) ώστε να χρωματιστούν τα (αποχρωματισμένα) αρνητικά κατά Gram βακτήρια και να είναι δυνατή η παρατήρησή τους. (92, 93)

6. Διάγνωση Βακτηριακής Κολπίτιδας (BV)

Η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) διαγιγνώσκεται μέσω του Nugent σύστημα βαθμολόγησης. (94) Η μέθοδος αυτή αξιολογεί την ποσότητα των τριών διαφορετικών μορφών των βακτηρίων: μεγάλα gram-θετικά ραβδόμορφα βακτήρια (που αντιπροσωπεύονται από τους γαλακτοβάκιλλους), μικρά gram-ποικίλλα ραβδόμορφα βακτήρια (που αντιπροσωπεύονται από τα είδη *Gardnerella* και *Bacteroides/Prevotella*) και καμπυλοβακτηρίδια (που αντιπροσωπεύονται από τα είδη το *Mobiluncus*). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, τα δείγματα βαθμολογούνται από 0 έως 10: με το 1-3 να θεωρείται ως κανονικό ως προς την ύπαρξη των βακτηρίων, το 4-6 να θεωρείται ως ενδιάμεσης παρουσίας βακτηρίων (χορήγηση αντιβίωσης ως χημειο-προφύλαξη) και το 7-10 να θεωρείται ως βακτηριακή κολπίτιδα (BV). Η διάγνωση της βακτηριακής κολπίτιδας εξάλλου επαληθεύτηκε, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Amsel (95), που περιλαμβάνει την παρουσία τριών τουλάχιστον από τις ακόλουθες τέσσερις διαπιστώσεις: ομογενείς κολπικές εκκρίσεις, κολπικό pH > 4.5, οσμή ψαριού του κολπικού υγρού με την προσθήκη του υδροξειδίου του καλίου ("whiff" test) και η παρουσία των clue κύτταρων κατά την μικροσκόπηση μετά την υγρή προετοιμασία (95). Όταν κάθε τέστ (χρησιμοποιώντας το Nugent σύστημα μαζί με τα κριτήρια βαθμολόγησης Amsel) ήταν θετικό είτε για την παρουσία μύκητα, είτε για τριχομοναδική κολπίτιδα είτε για βακτηριακή κολπίτιδα, η διάγνωση της βακτηριακής κολπίτιδας (BV) επιβεβαιωνόταν.

7. Διάγνωση αερόβιας κολπίτιδα (AV)

Η παρουσία πιθανής αερόβιας κολπίτιδας (AV) προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την βαθμολόγηση κατά «AV» (96). Η βαθμολογία υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας οπτικό μικροσκόπιο με πεδίο υψηλής ισχύος με 1000 x μεγέθυνση για την αξιολόγηση της παρουσίας ή απουσίας γαλακτοβάκιλλων, για τον προσδιορισμό του αριθμού των λευκοκυττάρων, για τον προσδιορισμό του αριθμού των λευκοκυττάρων με τοξική κοκκίωση (από μικροσκοπική εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σε 1000 x μεγέθυνση), για το είδος της κολπικής χλωρίδας και για τον προσδιορισμό του αριθμού των επιθηλιακών κυττάρων της παραβασικής στοιβάδας. Μια βαθμολογία για παρουσία πιθανής αερόβιας κολπίτιδας AV της τάξης του < 3 δεν αντιστοιχεί σε αερόβιας κολπίτιδας (AV), της τάξης του 3-4 αντιστοιχεί σε ήπια αερόβια κολπίτιδα (AV), της τάξης του 5-6 αντιστοιχεί σε μέτρια αερόβια κολπίτιδα (AV) και της τάξης > 6 αντιστοιχεί σε σοβαρή αερόβια κολπίτιδα (AV). Η καντιντίαση διαγνώστηκε σε συμπτωματικούς ασθενείς όταν έγινε καλλιέργεια μυκήτων σε τροποποιημένο καλλιιεργητικό υλικό Stuart και στη συνέχεια αυτό επιστρώθηκε σε τρυβλία με άγαρ Sabouraud δεξτρόζης, με αποτέλεσμα να βγαίνει η καλλιέργεια θετική για οποιοδήποτε είδος *Candida* και όχι για κάποιο άλλο παθογόνο.

8. Ανίχνευση για *Ureaplasma urealyticum spp* και *Mycoplasma hominis*

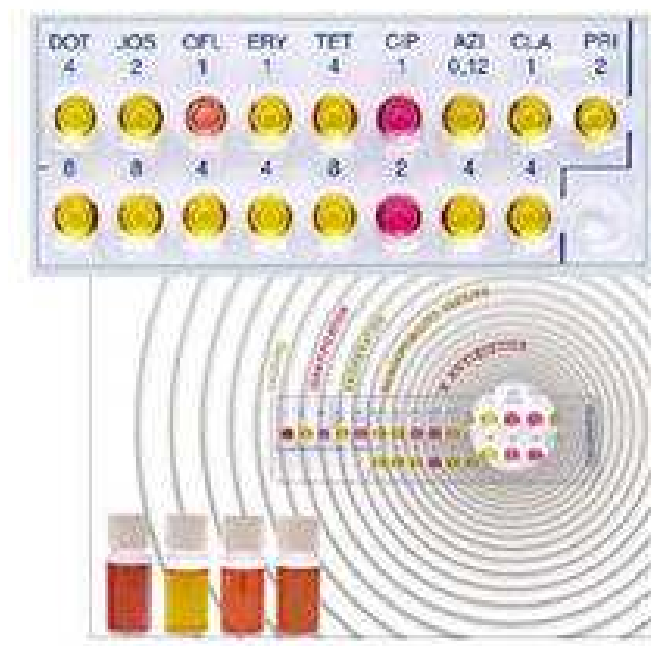
Τα είδη του ουρεοπλάσματος (*Ureaplasma urealyticum spp*) και του μυκοπλάσματος (*Mycoplasma hominis*) ανιχνεύθηκαν χρησιμοποιώντας το kit για *Mycoplasma* IST2 (BioMerieux). Το kit περιέχει strips που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ή απουσία (*Ureaplasma urealyticum spp*) και (*Mycoplasma hominis*). Επίσης παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ευαισθησία στα διαφορετικά αντιβιοτικά. Τα δείγματα αναμείχθηκαν ταχύτατα σε vortex στις 3.500 σ.α.λ. στους 25°C για 1 λεπτό και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν (στην υγρή μορφή τους) για να επανυδατώσουν το λυοφιλοποιημένο μέσο ανάπτυξης που παρεχόταν στο kit. Τα strips του μυκοπλάσματος στη συνέχεια εμποτίστηκαν με 100 μl του επανυδατοποιημένου λυοφιλοποιημένου μέσου ανάπτυξης, επικαλύπτομενα με δύο σταγόνες λάδι, στη συνέχεια επωάστηκαν στους 37°C και παρατηρήθηκαν για πιθανές αλλαγές χρώματος. Τα αποτελέσματα

ερμηνεύθηκαν μετά από 24 και 48 ώρες επώασης στους 37°C σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή. Τα δείγματα με τίτλοι $\geq 10^4$ CCU/ml (*Ureaplasma urealyticum* αλλαγή χρώματος μονάδες/ml: CCU/ml) θεωρήθηκαν θετικά.

Μέθοδος Mycoplasma IST 2 (Biomérieux, France)

Ο φαινοτυπικός έλεγχος ανθεκτικότητας του *U.urealyticum* spp. έγινε με προτυποποιημένη μέθοδο ανίχνευσης και ελέγχου ευαισθησίας σε 9 αντιβιοτικά (*Mycoplasma* IST 2, Biomérieux, France) (Εικόνα 28). Δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Kirby-Bauer λόγω βραδείας ανάπτυξης του μικροοργανισμού.

Η μέθοδος βασίζεται στην αλλαγή χρώματος από κίτρινο σε ερυθρό λόγω αλλαγής του pH. Η συσκευασία περιείχε έναν ειδικό ζωμό (R1 σε διάλυμα και R2 σε λυοφιλοποιημένη μορφή) και μια πλάκα με βοθρία, που περιελάμβανε 22 διαφορετικές αντιδράσεις.



Εικόνα 28 Mycoplasma IST2

Ο ζωμός περιείχε τροφικά συστατικά για την ανάπτυξη του μικροοργανισμού και συνδυασμό τριών αντιβιοτικών και ενός αντιμυκητιασικού για την αναστολή ανάπτυξης άλλων μικροοργανισμών. Ήταν

επίσης εμπλουτισμένος με ουρία και δείκτη ερυθρό της φαινόλης. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, μεταφέρονταν 200μl από τον ειδικό ζωμό (Mycoplasma U-A Broth, Bioprepare, Ελλάδα) στο φιαλίδιο R1 και στη συνέχεια ενυδατώνονταν το φιαλίδιο R2 με 3ml από το μείγμα του R1.

Η ταινία διαιρούνταν σε τρία τμήματα:

Στο 1ο τμήμα υπήρχαν τρία βοθρία για την ταυτοποίηση του παθογόνου. Το πρώτο ήταν βοθρίο ελέγχου. Αν ένα δείγμα ήταν θετικό σε *U.urealyticum* ή *M.hominis*, τότε το υπόστρωμα άλλαζε χρώμα από κίτρινο σε κόκκινο λόγω αλλαγής του pH. Το δεύτερο βοθρίο ανίχνευε και ταυτοποιούσε το *U.urealyticum* με προσθήκη στο υπόστρωμα λινκομυκίνης (αντιβιοτικό στο οποίο παρουσιάζει ενδογενή ανθεκτικότητα το *U.urealyticum* spp.). Το τρίτο βοθρίο ταυτοποιούσε το *M.hominis* με προσθήκη στο υπόστρωμα ερυθρομυκίνης (αντιβιοτικό στο οποίο παρουσιάζει ενδογενή ανθεκτικότητα το *M.hominis*).

Το 2ο τμήμα προσέφερε μια ενδεικτική ποσοτική εκτίμηση, διαθέτοντας δύο βοθρία, που προσδιόριζαν αν η ποσότητα των παθογόνων ήταν >104 CFU.

Το 3ο τμήμα αποτελούνταν από 17 βοθρία για τον έλεγχο ευαισθησίας σε 9 αντιβιοτικά και για τον χαρακτηρισμό του στελέχους ως ευαίσθητου, ενδιάμεσης ευαισθησίας ή ανθεκτικού. Για κάθε αντιμικροβιακό υπήρχαν δύο βοθρία με διαφορετικές συγκεντρώσεις σε mg/l.

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Δοξυκυκλίνη, Τετρακυκλίνη, Οφλοξασίνη, Σιπροφλοξασίνη, Ερυθρομυκίνη, Αζιθρομυκίνη, Κλαριθρομυκίνη, Ισοαμυκίνη και Πριστιναμυκίνη

Από το φιαλίδιο R2 μεταφέρονταν 55μl σε κάθε ένα από τα 22 βοθρία, προστίθεντο δύο σταγόνες παραφινέλαιου και η ταινία επωαζόταν για 48 ώρες στους 37°C.

Η ανάγνωση γινόταν ως εξής:

Απαραίτητη προϋπόθεση η αλλαγή χρώματος στο βοθρίο ελέγχου από κίτρινο σε κόκκινο. Σε αντίθετη περίπτωση, η ταινία δεν αξιολογείτο. Για το 1ο και 2ο τμήμα η χρωματική μεταβολή από κόκκινο σε κίτρινο χαρακτήριζε το δείγμα θετικό. Για το 3ο τμήμα, η μη αλλαγή χρώματος χαρακτήριζε το στέλεχος του μικροοργανισμού ευαίσθητο στα αντιβιοτικά. Η αλλαγή χρώματος σε κόκκινο υποδήλωνε είτε μέτρια ευαισθησία του στελέχους αν η

αλλαγή χρώματος παρατηρούνταν μόνο στο κυπέλιο της μικρότερης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού, είτε ανθεκτικότητα αν η αλλαγή σημειώνονταν και στα δύο κυπέλια του αντιβιοτικού. (97)

9. Ανίχνευση ιών: των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του τοξοπλάσματος (Toxoplasma gondii), της ερυθράς, του HIV, του ιού της ηπατίτιδας B και του ιού της ηπατίτιδας C (HCV)

Για την ανίχνευση του ιού HPV στα τραχηλικά κύτταρα από κάθε ομάδα, που διατηρούνται σε διάλυμα PreservCyt®, [ThinPrep® PreservCyt®, Hologic, Inc. (Ηνωμένες Πολιτείες)] σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή, χρησιμοποιήθηκε η μοριακή μέθοδος LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test (RocheDiagnostics, Indianapolis, USA) με την οποία ανιχνεύονται:

- 21 γονοτύποι υψηλού κινδύνου (High Risk) (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 και 82)
- 16 γονοτύπους χαμηλού κινδύνου (Low Risk) (6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 81, 83, 84, IS39 και CP6108)

Τα αντισώματα αντι-CMV, αντι-Toxoplasma gondii και αντι-ερυθράς IgG και IgM, μετρήθηκαν στον ορό των ασθενών χρησιμοποιώντας μια ανοσοσυστοιχία χημιφωταύγειας μικροσωματιδίων (Architecti-1000SR; AbbottPharmaceuticalCo., Ltd.). Για τη διάγνωση της HIV-1/HIV-2 λοίμωξης, χρησιμοποιήθηκε η ArchitectHIVAg/AbCombo συστοιχία, μια ανοσοσυστοιχία χημιφωταύγειας μικροσωματιδίων (Abbott φαρμακευτική Co, Ltd). Επιπλέον, το αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας B, το anti-HBV και το anti-HCV ανιχνεύθηκαν στον ορό μέσω μιας ανοσοενζυμικής συστοιχίας χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα ARCHITECT platform (Abbott Pharmaceutical Co., Ltd.), σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή.

Για την ανίχνευση Chlamydia trachomatis χρησιμοποιήθηκε η μοριακή τεχνική COBAS AMPLICOR Chlamydia trachomatis test (RocheDiagnostics, USA).

Επιπρόσθετα, σε όλα τα δείγματα εξετάστηκε ένα νωπό παρασκεύασμα και ένα ξηρό παρασκεύασμα χρωματισμένο κατά Gram, για την ανίχνευση του

παρασίτου *Trichomonas vaginalis*, μυκήτων και clue cells καθώς και για τη διάγνωση της μη ειδικής κολπίτιδας (bacterial vaginosis) χρησιμοποιώντας τόσο τα Amsel όσο και τα Nugent κριτήρια.

Τέλος, τα αποτελέσματα υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση με τις κατάλληλες δοκιμασίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

Ειδικό Μέρος

Αποτελέσματα

1. Στατιστική ανάλυση

Η επίπτωση των δημογραφικών στοιχείων και των συμπτωμάτων των ασθενών αναφέρθηκαν σε όλες τις ομάδες μελέτης (Α ομάδα εναντίον ομάδας Β) και τις υποομάδες των γυναικών που έλαβαν εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) (ομάδα C εναντίον ομάδας Δ). Όσο αφορά τον τύπο και τον αριθμό των συμπτωμάτων, καθώς και τον τύπο και τον αριθμό των παθογόνων, έγινε σύγκριση μεταξύ όλων των ομάδων. Για τη σύγκριση των ονομαστικών δεδομένων ανάμεσα στις δύο ομάδες, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία chi-square ή κατά Fisher, ενώ για όλα τα στοιχεία που εκφράζονται με αριθμητική μορφή, χρησιμοποιήθηκε το t-test. Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως χαρακτηριστικό για να υποδεκνύει μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Όλες οι p-τιμές υπολογίστηκαν με βάση τις απόλυτες τιμές. Η ανάλυση των υποομάδων πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό πιθανών παραγόντων γονιμότητας ή επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επιπλέον, για τον αποκλεισμό τυχόν παράγοντων σύγχυσης και για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου (RR) για τις δύο ομάδες, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλών μεταβλητών χρησιμοποιώντας logistic regression. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με λογισμικό IBM SPSS v.24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

2. Χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης

Η μέση ηλικία των γυναικών στις δύο ομάδες, δεν διαφέρει σημαντικά, παρά την ύπαρξη μεγαλύτερου αριθμού γυναικών, ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών στην ομάδα A, σε σύγκριση με την ομάδα B ($p= 0,0064$). Οι γυναίκες της ομάδας A έχουν μέσο αριθμό παιδιών της τάξης του 1,23. Επίσης εμφανίζουν υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης (τριτοβάθμια εκπαίδευση) ($p < 0,001$) και μεγαλύτερη συχνότητα καπνιζόντων ($p = 0,007$) συγκριτικά με την ομάδα B (Πίνακας 6).

	Ομάδα A	Ομάδα B	Σύνολο	p-value
M.O. Ηλικίας (έτη)	30.32	31.98	31.17	N.S.
Αριθμός παιδιών ανά γυναίκα	1.23	0	0.56	< 0,001
Ηλικία ≤ 30 years	61	44	105	0,006
Υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο	11	58	69	< 0,001
Κάπνισμα	27	49	76	0,007

Πίνακας 6. Δημογραφικά δεδομένα ομάδων μελέτης

Δεν παρουσιάζονται σημαντικές διαφορές στην εκδήλωση των συμπτωμάτων μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 7)

	Ομάδα A	Ομάδα B	Σύνολο	p-value
Συμπτωματική ουρολοίμωξη	29	37	66	N.S.
Μη φυσιολογική απώλεια ούρων	29	37	66	N.S.
Δυσουρία	2	3	5	N.S.
Δυσπαρεύνια	7	2	9	N.S.
Κνησμός	16	16	32	N.S.
Πόνος	5	10	15	N.S.

Πίνακας 7. Εκδήλωση συμπτωμάτων μεταξύ των γυναικών των δύο ομάδων

Στην ομάδα A, επικρατεί ως σημαντικά πιο διαδεδομένη μόνο η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) ($p = 0,0013$). Επιπλέον, οι γυναίκες της ομάδας B εμφανίζουν συχνότερα, περισσότερα από 2 παθογόνα σε σύγκριση με τις αυτές της ομάδας A ($p = 0,006$) (Πίνακας 8).

	Ομάδα A	Ομάδα B	Σύνολο	p-value
Μυκόπλασμα γεννητικών οργάνων	11	21	32	NS
Αερόβια κολπίτιδα	8	14	22	NS
Βακτηριακή κολπίτιδα	18	41	59	0,001
Είδος Candida	5	8	13	NS
CMV	12	8	20	NS
HPV	22	19	41	NS
HCV	0	0	0	NS
HIV	0	0	0	NS
HBV	23	32	55	NS
Τοξόπλασμα	26	29	55	NS
Έρυθρα	88	96	184	NS
Χλαμύδια τραχώματος (Chlamydia trachomatis)	7	9	16	NS
Είδη Lactobacillus	79	100	179	0,006
1 παθογόνο	9	25	34	0,008
2 παθογόνα	0	1	1	NS
> 2 παθογόνα	25	10	35	0,003

Πίνακας 8 Είδος μόλυνσης μεταξύ των γυναικών των δύο ομάδων

NS: μη σημαντικό, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, HPV: ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων, HCV: ιός ηπατίτιδας C, HIV: ιός ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, HBV: ιός ηπατίτιδας B, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο: επίπεδο πανεπιστημίου.

3. Έκβαση της κύησης

Από τις 111 γυναίκες της ομάδας Β που εγγράφησαν στο πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης, 32 είχαν μια επιτυχή εγκυμοσύνη (ομάδα Γ) και οι υπόλοιπες 79 δεν είχαν (ομάδα Δ). Τα μέσα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (E2) για όλες τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση είναι 2234.38 ± 1614.06 pg/ml, με τα επίπεδα της E2 να εμφανίζονται υψηλότερα στην ομάδα Γ, σε σύγκριση με την ομάδα Δ (2853.75 ± 1393.58 pg/ml έναντι 1983.49 ± 1619.40 pg/ml. $P = 0,007$). Επιπλέον, ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων ($P = 0,002$) και ο αριθμός των προκύπτοντων εμβρύων ($P = 0,004$) είναι μεγαλύτερος στην ομάδα Γ σε σύγκριση με την ομάδα Δ. Ο αντρικός παράγοντας είναι πιο διαδεδομένος στην ομάδα Γ ($P = 0.0009$) ενώ ο σαλπινγικός παράγοντας πιο διαδεδομένος στην ομάδα Δ ($P = 0.028$). Άλλοι παράγοντες, όπως η ενδομητρίωση ή η διαταραχή της ωογένεσης, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Από τα παθογόνα που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, μόνο το *Mycoplasma* ανιχνεύθηκε πιο συχνά στην ομάδα Δ ($P = 0,03$) (Πίνακας 9).

Παράγοντες	Συνολικά (n=111)	Έγκυες (n=32)	Μη έγκυες (n=79)	p-value
Επίπεδα οιστραδιόλης-2 (pg/mL)	2234.38 ± 1614.06	2853.75 ± 1393.58	1983.49 ± 1619.4	0.007
Ληφθέντα ωάρια (μέση τιμή)	6.58	7.25	6.30	NS
Γονιμοποιημένα ωάρια (μέση τιμή)	4.9	6.13	4.41	0.002
Έμβρυα (μέση τιμή)	4.26	5.31	3.84	0.004
Μεταφερόμενα έμβρυα (μέση τιμή)	2.56	2.63	2.22	0.008
Ανδρική υπογονιμότητα (n)	17	11	6	NS
Υπογονιμότητα λόγω σαλπίγγων (n)	39	6	33	< 0.001
Ενδομητρίωση (n)	9	2	7	0.028
Διαταραχές ωογένεσης (n)	12	4	8	NS
Ανεξήγητη υπογονιμότητα (n)	34	9	25	NS
1 παθογόνο	1	0	1	NS
2 παθογόνα	10	4	6	NS
> 2 παθογόνα	100	28	72	NS
Μυκόπλασμα spp	21	2	19	NS
Αερόβια Κολπίτιδα (AV)	14	4	10	0.03
Βακτηριακή κολπίτιδα (BV)	41	10	31	NS
Candida spp	8	4	4	NS
CMV	8	3	5	NS
HPV	19	8	11	NS

HCV	0	0	0	NS
HIV	0	0	0	NS
HBV	0	0	0	NS
Τοξόπλασμα	29	10	19	NS
Ερυθρά	96	27	69	NS
Χλαμύδιατραχώματος (Chlamydia	9	3	6	NS

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά και τύπος της λοίμωξης που είναι παρόντα στις γυναίκες που υπόκεινται σε *in-vitro* γονιμοποίηση

NS: μη σημαντικό, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, HPV: ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων, HCV: ιός ηπατίτιδας C, HIV: ιός ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, HBV: ιός ηπατίτιδας B, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο: επίπεδο πανεπιστημίου.

4. Πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αποκάλυψαν ότι η τριτοβάθμια εκπαίδευση των γυναικών [σχετικού κινδύνου (RR) = 2.31, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 1.825-2.939, P< 0,0001] ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης που συνδέεται με υπογονιμότητα. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα είναι οι εξής: ηλικία > 30 χρόνια, το κάπνισμα, η παρουσία μειωμένων ειδών lactobacillus, η παρουσία > 2 παθογόνων και η παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας (πίνακας 10).

Παράγοντες κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος (O.R.)	[95% CI]	P-value
Ηλικία>30 ετών	1.45	[1.109-1.905]	0.007
Υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο	2.31	[1.825-2.939]	< 0.0001
Κάπνισμα	1.45	[1.127-1.855]	0.004
Μειωμένα είδη Lactobacillus	1.55	[1.201-1.994]	0.0007
> 2 παθογόνα	1.83	[1.099-2.043]	0.02
Βακτηριακή κολπίτιδα	1.55	[1.215-1.974]	0.0004

Πίνακας 10. Πολυπαραγοντική ανάλυση για πιθανούς παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με υπογονιμότητα

Odds ratio και 95% confidence intervals αξιολογήθηκαν. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο P<0.05. NS: μη σημαντικό, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο: επίπεδο πανεπιστημίου, CI, confidence interval.

Επιπλέον, ο σαλπιγγικός παράγοντας (RR = 1.32, 95% CI, 1.064-1.649, P = 0,012), τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E2) < 2.500 pg/ml (RR = 1.78, 95% CI, 1.265-2.501 P = 0.0009) και η λοίμωξη από μυκόπλασμα (RR = 1.36, 95% CI, 1.110-1.660 P = 0,003) φαίνεται να αποτελούν ισχυρούς προβλεπτικούς παράγοντας αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης (πίνακας 11).

Παράγοντες κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος (O.R.)	[95% CI]	P-value
Σαλπιγγικός παράγοντας	1.32	[1.064-1.649]	0.012
Επίπεδα οιστραδιόλης-2 <4000 pg/ml	1.48	[0.868-2.539]	NS
Επίπεδα οιστραδιόλης-2 <3,000 pg/ml	1.49	[1.007-2.213]	0.046
Επίπεδα οιστραδιόλης-2 <2,500 pg/ml	1.78	[1.265-2.501]	0.0009
> 2 παθογόνα	1.13	[0.712-1.798]	NS
Μυκόπλασμα γεννητικών κυττάρων	1.36	[1.110-1.660]	0.003

Πίνακας 11. Πολυπαραγοντική ανάλυση για πιθανούς παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την αποτυχία γονιμοποίησης in vitro.

Odds ratio και 95% confidence intervals αξιολογήθηκαν. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο P<0.05. NS: μη σημαντικό, CI, confidence interval

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

Ειδικό Μέρος

Συζήτηση

1. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπογονιμότητα συνδέεται με συγκεκριμένους επιδημιολογικούς παράγοντες και με ορισμένους παθογόνους οργανισμούς της γεννητικής οδού στις ελληνίδες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αποτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε υπογόνιμες γυναίκες συσχετίστηκε με ύπαρξη σαλπιγγικού παράγοντα και την παρουσία των ειδών του μυκοπλάσματος (*Mycoplasma hominis*) στο γεννητικό τους σύστημα. Επιπλέον, η αυξημένη ηλικία και το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης συνδέονταν επίσης με αυξημένη υπογονιμότητα στην παρούσα μελέτη. Αυτό είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, τα οποία ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά γονιμότητας σε ηλικιωμένες γυναίκες (Pakroui 2012, Romero 2008).

Αυτό μπορεί να οφείλεται σε γυναίκες που πηγαίνουν στο κολλέγιο ή στο πανεπιστήμιο και ακολουθούν επαγγελματική σταδιοδρομία, με αποτέλεσμα να μείνουν έγκυες σε μεγαλύτερη ηλικία, όπου ο αριθμός και η ποιότητα των ωοκυττάρων έχουν μειωθεί, γεγονός που είναι ιδιαίτερα εμφανές μετά τα μέσα της δεκαετίας των 30 ετών (Crawford 2015).

Παρά το γεγονός ότι η ανώτατη εκπαίδευση συνδέεται με υψηλότερη ηλικία, εξετάστηκαν ανεξάρτητα ως προδιαθεσικοί παράγοντες υπογονιμότητας στο μοντέλο ανάλυσης της λογιστικής παλινδρόμησης της τρέχουσας μελέτης, γεγονός που μπορεί να απαιτήσει περαιτέρω διερεύνηση. Επιπλέον, η περίπτωση της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης μπορεί να αποδοθεί στην υπογονιμότητα με μηχανισμούς διαφορετικούς από την ηλικία και μόνο (Jungho 2016)

i) Ανώτατες μορφωμένες γυναίκες δεν ενδιαφέρονται να κάνουν μεγάλες οικογένειες και προτιμούν λιγότερα παιδιά για να φροντίσουν καλύτερα και να παρέχουν περισσότερα σε αυτά,

ii) Η καλύτερη κατάσταση υγείας των μορφωμένων γυναικών και των παιδιών τους έχει ως αποτέλεσμα το υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης των παιδιών και τη μείωση της ανάγκης τους για περισσότερα παιδιά.

iii) οι μορφωμένες γυναίκες χρησιμοποιούν πιο συχνά αντισυλληπτικά.

Στην παρούσα μελέτη, το κάπνισμα αποκαλύφθηκε ότι μειώνει τη γονιμότητα. Έχει αναφερθεί ότι περισσότερο από το 30% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία είναι καπνιστές (Practice Committee of American

Society for Reproductive Medicine, 2008). Σε μια παλαιότερη μετα-ανάλυση, [Augood 1998] διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που καπνίζουν είχαν σημαντικά υψηλότερο λόγο πιθανότητας υπογονιμότητας (OR 1.60, 95% CI, 1.34-1.91), σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα χαμηλά αποθεματικά των ωοθηκών, τα χαμηλά επίπεδα ορμονών και η δυσλειτουργία των σαλπίγγων μπορεί να είναι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει το ποσοστό γονιμότητας των γυναικών (Sharma 2013, Sharara 1994, Soares 2007). Ορισμένοι παράγοντες όπως η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) και η παρουσία περισσότερων των 2 παθογόνων συσχετίστηκαν με χαμηλή γονιμότητα στην παρούσα μελέτη. Μία προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) συσχετίζεται με πυελική φλεγμονώδη νόσο, πρόωρο τοκετό και υπογονιμότητα (van Oostrum 2013). Ιδιαίτερα στην περίπτωση μίας συνδυασμένης μόλυνσης, ο αριθμός των παθογόνων μπορεί εύκολα να προκαλέσει ανισορροπία στο μικροβίωμα του τραχήλου της μήτρας που προδιαθέτει σε ασθένεια του τραχήλου της μήτρας ή ακόμα και υπογονιμότητα, σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη (Green 2015).

Παρόλο που η παρούσα μελέτη δεν ανίχνευσε τη σχέση μεταξύ υπογονιμότητας και άλλων παθογόνων, προηγούμενες μελέτες έχουν εντοπίσει ισχυρή συσχέτιση της συν-λοίμωξης με *Mycoplasma* και *Chlamydia* με υπογονιμότητα (Miron 2013, Menon 2015).

Τέλος, η παρούσα μελέτη διαπίστωσε ότι η μειωμένη συγκέντρωση των ειδών *Lactobacillus* ('AV'score <3) συσχετίστηκε με χαμηλή γονιμότητα. Αυτό συμφωνεί με μια προηγούμενη μελέτη, όπου εντοπίστηκε σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση *Lactobacilli* σε ασθενείς με βακτηριακή κολπίτιδα (BV) (Sianou 2017). Το προστατευτικό δυναμικό των γαλακτοβακίλλων βασίζεται στην ικανότητά τους να ρυθμίζουν το φυσιολογικό pH και να εμποδίζουν την ανάπτυξη κολπικών μικροοργανισμών που είναι γνωστό ότι προκαλούν μόλυνση και ανεπιθύμητες ενέργειες (Donati 2010). Μία προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι το μικροβίωμα που δεν κυριαρχείται από είδη *Lactobacillus* συνδέεται με μια σημαντική μείωση της απόκρισης στο ενδομήτριο και της εγκυμοσύνης (Moreno 2016).

Η παρούσα μελέτη αναγνώρισε επίσης πως ο σαλπινγικός παράγοντας, τα χαμηλά επίπεδα οισταρδιόλης (E2) και η παρουσία του

μυκοπλάσματος (*Mycoplasma*) επιτείνουν την αποτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε μια προηγούμενη μελέτη των Kawwass et al. (114), η ύπαρξη σαλπικτικού παράγοντα συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό αποβολής, πρόωρο τοκετό και χαμηλό κίνδυνο γέννησης σε σύγκριση με τη υπογονιμότητα του ανδρικού παράγοντα. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης (E2) την ημέρα της χορήγησης hCG έχουν επίσης συσχετιστεί με ανεπιθύμητα αποτελέσματα για IVF (Wei 2015). Οι Joo et al (Joo 2010) ανέφεραν μια εξαρτώμενη από την συγκέντρωση της οιστραδιόλης (E2) επίδραση στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η βέλτιστη περιοχή των επιπέδων E2 στον ορό στις γυναίκες εξαρτάται από την ηλικία: 3.000-4.000 pg / ml για γυναίκες <38 ετών και 2.000-3.000 pg / ml για γυναίκες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 38 ετών. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι μόνο η ηλικία των γυναικών, η διάρκεια υπογονιμότητας, τα βασικά επίπεδα FSH και ο αριθμός των ωοκυττάρων είναι προγνωστικοί παράγοντες της εγκυμοσύνης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση (van Loendersloot 2010). Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των παθογόνων μικροοργανισμών στην περιοχή των γεννητικών οργάνων στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η συμμόλυνση ή η λοίμωξη που οφείλεται σε μυκόπλασμα των γεννητικών οργάνων συσχετίστηκε με την αποτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αν και διάφοροι ιοί έχουν συσχετιστεί προηγουμένως με την αποτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Shi 2014, Yang 2013), δεν αναγνωρίστηκε τέτοια συσχέτιση στην ομάδα της παρούσας μελέτης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη χορήγηση του εμβολίου κατά του HPV στην Ελλάδα κατά τα τελευταία χρόνια (Agorastos 2015).

Επιπλέον, οι μολύνσεις και συμμόλυνσεις από το *Mycoplasma* έχουν συσχετιστεί έντονα με την υπογονιμότητα του γενικού πληθυσμού, αν και τα δεδομένα που αφορούν ειδικά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση παραμένουν περιορισμένα (Lis 2015). Ως εκ τούτου, εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι μία από τις πρώτες μελέτες για την εκτίμηση των συσχετίσεων πολλών παθογόνων με αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Τα περισσότερα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη βιβλιογραφία σχετικά με την υπογονιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς είναι

έμμεσα, με τις λοιμώξεις από Mycoplasma να προκαλούν την παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών (συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-1, 12 και 18, του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και της ιντερφερόνης-γ); μια μηχανιστική σύνδεση μεταξύ του φλεγμονώδους ερεθίσματος και της in vivo γονιμοποίησης ή της εμβρυϊκής ανάπτυξης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση (Larsen 2010).

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη εντόπισε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της βακτηριακής κολπίτιδας (BV) και της υπογονιμότητας σε Ελληνίδες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς και μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης και της ύπαρξης μυκοπλασμάτων στα γεννητικά όργανα. Επιπρόσθετα, άλλοι προβλεπτικοί παράγοντες βρέθηκαν να σχετίζονται με πιθανό αρνητικό αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οδηγήσουν σε βελτιωμένες στρατηγικές διαχείρισης για τέτοιους ασθενείς και για τη μείωση των ποσοστών υπογονιμότητα και αποτυχίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Ωστόσο, ενδέχεται να απαιτηθούν περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και πιο συγκεκριμένα κριτήρια για να υποστηριχθούν τα παρόντα ευρήματα, τα αποτελέσματα των οποίων μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητες επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αντωνιάδης Α. (1999) Αναπαραγωγή των ιών στα κύτταρα. Στο Ιατρική Μικροβιολογία. Εκδ, Α. Αντωνιάδης, Γρ. Αντωνιάδης, Ν. Λεγάκης, Ι. Τσελέντης, Τόμος Ι. 2η εκδο. Πασχαλίδης, Αθήνα σελ 350-357

Παπαδοπούλου-Αλατάκη Ε. Ιδιαιτερότητες της ανοσιακής απάντησης στην HPV λοίμωξη. Στο: Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ, Μπόντης ΙΝ. (εκδ): Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2008; (2):25-29.

Στέφος Θ, Λώλης Δ (1998). Κυτταρομεγαλοϊός (CMV), σελ 43-56

Τσακρή Αθανάσιος. Εισαγωγή στη Μικροβιολογία. Gerard J. Tortuna, Berdell R. Finke, Christine L. Case. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 2009: 415, 592, 765, 945.

Χατζηγιάννης ΣΙ. Ο ιός της ηπατίτιδας C. Ιατρική 1992; 61 (1): 24-32

Χριστάκης ΓΒ, Λεγάκης ΝΙ. Κλινική μικροβιολογία & λοιμώξεις, Εκδόσεις Παρισιάνου, 2002.

Abele-Horn, M., Wolff, C., Dressel, P., Zimmermann, M., Vahlensieck, W., Pfaff, F., & Ruckdeschel, G. (1996). Polymerase chain reaction versus culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycopla*.

Abgueguen P, Delbos V, Chennebault JM, Payan C, Pichard E. Vascular thrombosis and acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients: report of 2 cases and literature review. Clin Infect Dis. 2003;36(11):E134-E139. doi:10.1086/374664

Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. Laryngoscope. 1987;97(6):678-685. doi:10.1288/00005537-198706000-00005

Abutaleb A, Sherman KE. A changing paradigm: management and treatment of the HCV/HIV-co-infected patient. Hepatol Int. 2018;12(6):500-509. doi:10.1007/s12072-018-9896-4

Agorastos T, Chatzistamatiou K, Zafrakas M, Siamanta V, Katsamagkas T, Constantinidis T, Lampropoulos A; Lysistrata Study Group. Distinct demographic factors influence the acceptance of vaccination against HPV. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jul; 292(1):197-205.

Agur AMR, Lee MJ, Grant JCB. *Grant's Atlas of Anatomy.* 10th Ed. London, UK: Lippincott Williams and Wilkins; 1999

Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-22. doi:10.1016/0002-9343(83)91112-9

Andersen, C. Y., Kristensen, S. G., Greve, T., and Schmidt, K. T. (2012). Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Future. Oncol.* 8, 595-608.

Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med.* 1996;125(7):577-587. doi:10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00008

Asanuma H, Numazaki K, Nagata N, Hotsubo T, Horino K, Chiba S. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol.* 1996;40(3):201-204. doi:10.1111/j.1348-0421.1996.tb03335.x

Augood C, Duckitt K, Templeton AA Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998 Jun; 13(6):1532-9

Ball HJ, Finlay D. Diagnostic application of monoclonal antibody (MAb)-based sandwich Elisas. In: Miles RJ, Nicholas RAJ, eds. *Methods in Molecular Biology*, vol 104: *Mycoplasma protocols.* Totowa NJ: Humana Press Inc., 1998: 127-132.

Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.

Bergeron C, Naghashfar Z, Canaan C, Shah K, Fu Y, Ferenczy A. Human papillomavirus type 16 in intraepithelial neoplasia (bowenoid papulosis) and coexistent invasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 1987;6(1):1-11. doi:10.1097/00004347-198703000-00001

- Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:182-92.
- Blanchard A, Yáñez A, Dybvig K, Watson HL, Griffiths G, Cassell GH. Evaluation of intraspecies genetic variation within the 16S rRNA gene of *Mycoplasma hominis* and detection by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1993;31(5):1358-1361.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., and Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.* 22, 1506-12.
- Bonin P, Tanino TT, Handsfield HH (1984). Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on selective and nonselective media in a sexually transmitted clinic. *J Clin Microb*, 19, 218-220.
- Bonino F, et al. Problems in diagnosing viral hepatitis. *Gut* 1993;34 (Suppl 2): S36-38
- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics.* 1999;104(1 Pt 1):55-60. doi:10.1542/peds.104.1.55
- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1366-1371. doi:10.1056/NEJM200105033441804
- Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr.* 2005;146(6):817-823. doi:10.1016/j.jpeds.2005.01.059
- Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2007;14(1):55-63. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00775.x
- Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn* 2014;34:1246-53.

Bradbury JM. Identification of mycoplasmas by immunofluorescence. In: Miles RJ, Nicholas RAJ, eds. *Methods in Molecular Biology*, vol 104: *Mycoplasma protocols*. Totowa NJ: Humana Press Inc., 1998: 119-125.

Bradford RD, Cloud G, Lakeman AD, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis*. 2005;191(2):227-233. doi:10.1086/426456

Bréchet C. Polymerase chain reaction for the diagnosis of hepatitis B and C viral hepatitis. *J Hepatol*. 1993;17 Suppl 3:S35-S41. doi:10.1016/s0168-8278(05)80421-0

Broussard IM, Kahwaji CI. Universal Precautions. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Browser. The National Institute of Health NIH Taxonomy. Jan 17 1998.

Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52-S3/61. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.031

Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*. 1996;23(4):333-341. doi:10.1097/00007435-199607000-00013

Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(1):69-87. doi:10.1128/cmr.6.1.69

Cavarelli M, Scarlatti G. HIV-1 infection: the role of the gastrointestinal tract. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(6):537-542. doi:10.1111/aji.12245

CDC (2002b). Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections. *MMWR* 51, 1-39

CDC (2004). Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex – Chicago Illinois. 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Oct 22;53(41): 966-8

(CDC 2006) and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 [published correction appears in MMWR Recomm Rep. 2006 Sep 15;55(36):997.]. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-11):1-94.

Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. Arch Dis Child. 2008;93(2):105-109. doi:10.1136/adc.2006.103515

Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(24):13193-13197. doi:10.1073/pnas.94.24.13193

Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(15):8869-8873. doi:10.1073/pnas.95.15.8869

Coonrod D, Collier AC, Ashley R, DeRouen T, Corey L. Association between cytomegalovirus seroconversion and upper genital tract infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a prospective study. J Infect Dis. 1998;177(5):1188-1193. doi:10.1086/515292

Costin JM. Cytopathic mechanisms of HIV-1. Virol J. 2007;4:100. Published 2007 Oct 18. doi:10.1186/1743-422X-4-100

Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, et al. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sex Transm Dis. 1997;24(6):353-360. doi:10.1097/00007435-199707000-00008

Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015 Mar; 42(1):15-25.

Cribier B. A la Société française de dermatologie en 1909. Inoculation de produits syphilitiques.. [The French Society of Dermatology in 1909. Inoculation with syphilitic products...]. Ann Dermatol Venereol. 2009;136(5):483-485. doi:10.1016/j.annder.2009.03.007

Crumpacker C., Zhang J., (2009). Cytomegalovirus In: Principles and Practise of infections Diseases, 7th Edition, pp: 1971:1987

Darwish M, et al. Hepatitic C virus. Lancet 1995; 345 (8943): 189-91

Davison AJ, Bhella D. Comparative genome and virion structure. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21:390-8.

Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky LA, Manhart L. Using risk factors to predict human papillomavirus infection: implications for targeted vaccination strategies in young adult women. Vaccine. 2008;26(8):1111-1117. doi:10.1016/j.vaccine.2007.11.088

Depalo, R., Jayakrishan, K., Garruti, G., Totaro, I., Panzarino, M., Giorgino, F., and Selvaggi, L. E. (2012). GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reprod Biol. Endocrinol. 10, 26.

Díez M, Díaz A. Infecciones de transmisión sexual: epidemiología y control [Sexually transmitted infections: epidemiology and control]. Rev Esp Sanid Penit. 2011;13(2):58-66. doi:10.1590/S1575-06202011000200005

Dippel AL. The relationship of congenital syphilis to abortion and miscarriage and the mechanism of intrauterine protection. Am. J. Obstetrics and Gyn 1944;47:369

Dobson SR, Sanchea PJ. Syphilis, Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th edition. Saunders publishers 2009; 1826

Dobson SR. Congenital rubella syndrome: clinical features and diagnosis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-rubella-syndrome-clinical-features-and-diagnosis/print>. Accessed 15 Dec 2018.

Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2010 Apr;281(4):589-600

Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ. No. 203—Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:e615-21.

Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD AIDS*. 2006;17(4):221-228. doi:10.1258/095646206776253354

Douglas JM Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA*. 2009;301(7):769-771. doi:10.1001/jama.2009.143

Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1998;28(7):1019-1024. doi:10.1016/s0020-7519(98)00023-x

Duszak RS. Congenital rubella syndrome—major review. *Optometry* 2009;80:36-43.

Easmon CS, Ison CA (1987). *Neisseria gonorrhoeae: A versatile pathogen*. *J Clin Path* 40, 1088-1097.

Ebbesen P. Placenta physiology. In: Amroise-Thomas P, Petersen E, edv. *Congenital toxoplasmosis: scientific background, clinical management and control*. Paris: Springer – Verlag, 2000. pp. 27-35

Edwards MS. Rubella. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rubella>. Accessed 5 Dec 2018

Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*. 1993;362(6418):359-362. doi:10.1038/362359a0

Evangelista AT, Beilstein HR & Abramson C (1993). Laboratory diagnosis of gonorrhoea, p1 In Evangelista AT, Beilstein HR & Abramson C (ed.), *Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology (CUMTECH 4A)*, American Society of Microbiology, Washington D.C.

Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tavošchi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):79. Published 2018 Feb 12. doi:10.1186/s12879-018-2988-x

- Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure [published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2020 Jan 8;:]. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(11):827-844. doi:10.1038/s41573-019-0037-0
- Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Meyerov R, Lemmer J. Insights into immunopathogenic mechanisms of HIV infection: high levels of immune activation and HIV fitness. SADI. 2008;63(10):552-557.
- Foley BT, Leitner T, Paraskevis D, Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. Infect Genet Evol. 2016;46:150-158. doi:10.1016/j.meegid.2016.10.018
- French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. Int J STD AIDS. 2009;20(5):300-309. doi:10.1258/ijsa.2008.008510
- Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(6):451-463. doi:10.1111/ddg.12310
- Fux CA, Pfister S, Nohl F, Zimmerli S. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. Clin Microbiol Infect. 2003;9(12):1187-1190. doi:10.1111/j.1469-0691.2003.00796.x
- Fylaktou A, Papaventsis D, Daoudaki M, Moskophidis M, Reiberger T, Malisiovas N. Molecular epidemiology of chronic hepatitis B virus infection in Greece. J. Viral Hepat. 2007 Jan; 14(1): 55-63
- Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. Dig Dis Sci. 2005;50(4):609-616. doi:10.1007/s10620-005-2544-6
- Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr. 2003;162(4):248-253. doi:10.1007/s00431-002-1115-5

GJESTLAND T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1955;35(Suppl 34):3-LVI.

Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., and Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum. Reprod.* 20, 1144-7.

Gray H, Lewis WH. *Gray's Anatomy of the Human Body*. 20th ed. New York, NY: Bartleby; 2000

Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril*. 2015 Dec; 104(6):1351-7.

Greenhood D, Barer M, Slack R, et al. *Mycoplasmas; Medical Microbiology : Eighteenth Edition 2012 ; (41):1051-1080*

Gurunath, S., Pandian, Z., Anderson, R. A., and Bhattacharya, S. (2011). Defining infertility-- a systematic review of prevalence studies. *Hum. Reprod. Update*. 17, 575-88.

Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(5):495-501. doi:10.1007/s10096-010-0900-8

Hoffman RA, Maino VC, Recktenwald DJ, Webster HK. BD Biosciences contributions in CD4 counting and immune status for HIV/AIDS. *Cytometry*. 2002;50(2):129-132. doi:10.1002/cyto.10095

Holliman RE. Toxoplasmosis and the acquired immune deficiency syndrome. *J Infect*. 1988;16(2):121-128. doi:10.1016/s0163-4453(88)93847-9

Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al. *Natural history of syphilis. Sexually Transmitted Diseases*. McGraw – Hill publishers. 1990;205-213

Hook EW & Holmes KK (1985) *Gonococcal infections* . *Ann. Intern. Med* 102: 229

Hook EW & Handsfield HH (1999). Gonococcal infections in the adult. p. 451. In Holmes KK, Mardh P, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P & Wasserheit JN (ed.) Sexually transmitted Diseases (3rd ed.) New York, McGraw – Hill Book Company.

Howley PM, Schlegel R. The human papillomaviruses. An overview. Am J Med. 1988;85(2A):155-158.

Hull, M. G., Glazener, C. M., Kelly, N. J., Conway, D. I., Foster, P. A., Hinton, R. A., Coulson, C., Lambert, P. A., Watt, E. M., and Desai, K. M. (1985). Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed) 291, 1693-7.

Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis. 1995;20(4):992-1000. doi:10.1093/clinids/20.4.992

Ichiche M, Fontaine C, Lacor P. Severe thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. Eur J Intern Med. 2003;14(1):56-59. doi:10.1016/s0953-6205(02)00210-8

Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm Infect. 2002;78(6):413-415. doi:10.1136/sti.78.6.413

Isenberg, H.D. (1992) Clinical Microbiology Procedures Handbook. American Society for Microbiology, Washington DC.

Jackson MH, Hutchison WM. The prevalence and source of Toxoplasma infection in the environment. Adv Parasitol. 1989;28:55-105. doi:10.1016/s0065-308x(08)60331-0

Jalava Jari, Eija Laurikainen, Ulla Kärkkäinen, Anna Alanen & Riikka Aaltonen (2002) Cervical Ureaplasma urealyticum Colonization: Comparison of PCR and Culture for its Detection and Association with Preterm Birth, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 34:1, 35-40,

Jim WT, Shu CH, Chiu NC, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):848-851. doi:10.1097/01.inf.0000137571.35541.55

John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1 [published correction appears in *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15;35(5):539]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(2):196-202. doi:10.1097/00126334-200402010-00015

Joiner KA, Dubremetz JF. *Toxoplasma gondii*: a protozoan for the nineties. *Infect Immun*. 1993;61(4):1169-1172.

Jones RB, Batteiger BE. *Chlamydia trachomatis* (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum, and other genital infections). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1990–2002.

Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril*. 2010 Feb; 93(2):442-6

Jungho Kim. Female education and its impact on fertility. The relationship is more complex than one may think. The IZA World of Labor project. February 2016

Karacostas D, Christodoulou C, Drevlengas A, et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. *Spinal Cord*. 2002;40(3):145-149. doi:10.1038/sj.sc.3101265

Kellogg DS, Peacock WL, Deacon WE, Brown L & Pirkle CI (1963). *Neisseria gonorrhoeae* I. Virulence genetically linked to clonal variation. *J Bacteriol*. 85:1274

Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int*. 2018;67(6):715-721. doi:10.1016/j.parint.2018.07.004

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 705-11.

Klauber E, Briski LE, Khatib R. Cytomegalovirus colitis in the immunocompetent host: an overview. Scand J Infect Dis. 1998;30(6):559-564. doi:10.1080/00365549850161098

Knapp JS, Tam MR, Sandstrom EG (1984). Serological classification of *Neisseria gonorrhoeae* with use of monoclonal antibodies to gonococcal membrane protein I. J.Infect. Dis.150:44-8

Koneman`s Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology 6th EDITION
Hardcover – November 10, 2004

Kotler DP. HIV infection and the gastrointestinal tract. AIDS. 2005;19(2):107-117. doi:10.1097/00002030-200501280-00002

Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. Am J Transplant. 2013;13 Suppl 3:24-40. doi:10.1111/ajt.12006

Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. Vaccine. 2005;23(19):2409-2423. doi:10.1016/j.vaccine.2004.10.045

Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis [published correction appears in Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Nov;34(11):1238. Dosage error in article text]. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(9):875-892. doi:10.1086/672271

Ladas ID, Rallatos CL, Kanaki CS, Damanakis AG, Zafirakis PK, Rallatos G. Presumed congenital ocular toxoplasmosis in two successive siblings. Ophthalmologica. 1999;213(5):320-322. doi:10.1159/000027446

Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015;385:2297-307.

Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns [published correction appears in *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1467]. *Pediatrics*. 2006;117(1):e76-e83. doi:10.1542/peds.2005-0629

Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010; 2010.

Larsen SA. Syphilis. *Clin Lab Med*. 1989;9(3):545-557.

Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 Pt 1):881-888. doi:10.1016/s0029-7844(99)00657-2

Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1; 61(3):418-26.

Lee HM, Banini BA. Updates on Chronic HBV: Current Challenges and Future Goals. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(2):271-291. doi:10.1007/s11938-019-00236-3

Levine ND. Protozoan parasites of domestic animals and of man. Chapter 12, Sarcocystis, Toxoplasma and related protozoa. Minneapolis: Burgess Publishing company. 1961. pp. 317-46

Levine ND. Taxonomy of Toxoplasma. *J Protozool*. 1977;24(1):36-41. doi:10.1111/j.1550-7408.1977.tb05278.x

Levine ND, Corliss JO, Cox FE, et al. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool*. 1980;27(1):37-58. doi:10.1111/j.1550-7408.1980.tb04228.x

Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*. 1993;57(1):183-289.

Luki N, Lebel P, Boucher M, Doray B, Turgeon J, Brousseau R. Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital mycoplasmas in perinatal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(4):255-263. doi:10.1007/BF01699982

Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585-596. doi:10.1080/17474086.2016.1174571

MAGNUSON HJ, THOMAS EW, OLANSKY S, KAPLAN BI, DE MELLO L, CUTLER JC. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine (Baltimore)*. 1956;35(1):33-82. doi:10.1097/00005792-195602000-00002

Mahoney JF, Arnold RC, Harris A. Penicillin Treatment of Early Syphilis-A Preliminary Report. *Am J Public Health Nations Health*. 1943;33(12):1387-1391. doi:10.2105/ajph.33.12.1387

Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, Bellini N, Giusti F. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1331-1336. doi:10.1016/j.humpath.2003.08.005

Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004;189(3):369-376. doi:10.1086/381227

Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Feb 17;55(6):158-9] [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Dec 7;56(48):1267]. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1-31.

Menon S, Timms P, Allan JA, Alexander K, Rombauts L, Horner P, Keltz M, Hocking J, Huston WM. Human and Pathogen Factors Associated with Chlamydia trachomatis-Related Infertility in Women. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Oct;28(4):969-85.

McCormack WM, Almeida PC, Bailey PE, Grady EM, Lee YH. Sexual activity and vaginal colonization with genital mycoplasmas. *JAMA*. 1972;221(12):1375-1377.

Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. *Genitourin Med*. 1989;65(1):1-3. doi:10.1136/sti.65.1.1

Miron ND, Socolov D, Mareş M, Anton G, Nastasa V, Moraru RF, Virág K, Anghelache-Lupaşcu I, Deák J. Bacteriological agents which play a role in the development of infertility. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2013 Mar;60(1):41-53.

Mocarski E., Shenk T., Pass R., (2007) Cytomegaloviruses. In: *Fields Virology*, 5th edition. Eds. Lippincott Williams @ Wilkins, pp 2702-2772

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965-1976. doi:10.1016/S0140-6736(04)16412-X

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554-566. doi:10.1086/590149

Morello JA, Janda WM & Bohnoff M. *Neisseria* and *Branhamella* (1985). In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadonmy HJ (eds), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C. pp 176-192

Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703.

Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection [published correction appears in *AIDS* 1989 Jul;3(7):following A100]. *AIDS*. 1989;3(2):55-61. doi:10.1097/00002030-198902000-00001

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-527. doi:10.1056/NEJMoa021641

Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1(Suppl 1):S1-S5. doi:10.1093/infdis/jiw121

Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, Leos NK, Twickler DM, Wendel GD Jr. In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn.* 1997;17(2):119-123. doi:10.1002/(sici)1097-0223(199702)17:2<119::aid-pd39>3.0.co;2-t

Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143304. Published 2015 Dec 8. doi:10.1371/journal.pone.0143304

Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001;138(3):325-331. doi:10.1067/mpd.2001.112061

Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301.

Oanță A, Irimie M. Syphilitic balanitis of Follmann. *Int J Dermatol.* 2014;53(7):830-831. doi:10.1111/ijd.12068

Olivennes, F., Hazut, A., and Frydman, R. (2006). 'Assistance medicale a la procreation.' (Masson: Paris).

Ong CK, Chan SY, Campo MS, et al. Evolution of human papillomavirus type 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups. *J Virol.* 1993;67(11):6424-6431.

Overby LR. Hepatitis C: looking at a virus that hasn't been seen. *Gut*. 1993;34(2 Suppl):S6-S9. doi:10.1136/gut.34.2_suppl.s6

Pakpour AH, Yekaninejad MS, Zeidi IM, Burri A. Prevalence and risk factors of the female sexual dysfunction in a sample of infertile Iranian women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1589-96.

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328(5):327-335. doi:10.1056/NEJM199302043280508

Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1191-1199. doi:10.1056/NEJMoa0804749

Pass RF. Development and evidence for efficacy of CMV glycoprotein B vaccine with MF59 adjuvant. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4(Suppl 4):S73-S76. doi:10.1016/j.jcv.2009.07.002

Pawlotsky JM. Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can we trust the assays?. *Hepatology*. 1997;26(1):1-4. doi:10.1002/hep.510260131

Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22(2):301-306. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f2705d

Poveda JB, Nicholas R. Serological identification of mycoplasmas by growth and metabolic inhibition tests. In: Miles RJ, Nicholas RAJ, eds. *Methods in Molecular Biology*, vol 104: *Mycoplasma protocols*. Totowa NJ: Humana Press Inc., 1998: 105-111.

Poumarat F. Identification of mycoplasmas by Dot Immunobinding on membrane filtration (MF Dot). In: Miles RJ, Nicholas RAJ, eds. *Methods in Molecular Biology*, vol 104: *Mycoplasma protocols*. Totowa NJ: Humana Press Inc., 1998: 113-118.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2008; 90(5 Suppl):S254–S259.

Razin S, Yogen D, and Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Dec; (63): 1094-1156

Razin S. Mycoplasmas. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7637/>

Rein MF. *Trichomonas vaginalis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2894–98.

Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (ed): *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant* 3rd ed. The W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1990. pp. 89-195.

Remington JS, Klein JO. eds. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. Philadelphia: The W.B. Saunders Company. 1995

Sakkas, D. (2013). Novel technologies for selecting the best sperm for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 99, 1023-9.

Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen EJ, Radolf JD, Norgard MV. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *J Infect Dis.* 1992;165(3):484-493. doi:10.1093/infdis/165.3.484

Romero Ramos R, Romero Gutiérrez G, Abortes Monroy I, Medina Sánchez HG. [Risk factors associated to female infertility], [Article in Spanish], *Ginecol Obstet Mex.* 2008 Dec; 76(12):717-21.

Rongkavilit C, Bedard MP, Ang JY, Asmar BI, Tolia V. Severe cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):579-581. doi:10.1097/01.inf.0000130079.86862.b3

Saikku PA. Chlamydia. In Armstrong D, Cohen J. *Infectious diseases*. Mosby (ed.) 1999, 8:25 1-25,7.

Sato H, Kamoi K, Saeki T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and thrombocytopenia caused by cytomegalovirus infection in a young immunocompetent woman. Intern Med. 2004;43(12):1177-1182. doi:10.2169/internalmedicine.43.1177

Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection [published correction appears in Ann Intern Med 1997 Jan 15;126(2):174]. Ann Intern Med. 1996;125(4):257-264. doi:10.7326/0003-4819-125-4-199608150-00001

Schlegel R, Phelps WC, Zhang YL, Barbosa M. Quantitative keratinocyte assay detects two biological activities of human papillomavirus DNA and identifies viral types associated with cervical carcinoma. EMBO J. 1988;7(10):3181-3187.

Schmidt, L., and Munster, K. (1995). Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. Hum. Reprod. 10, 1407-18.

Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT Jr. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril. 1994 Aug; 62(2):257-62.

Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2013 Jul 16; 11:66

Shapiro P.J. (2001). Μαιευτική και γυναικολογική νοσηλευτική, εκδόσεις ΕΛΛΗΝ. Σελ: 27-28.

Shi L, Liu S, Zhao W, Zhou H, Ren W, Shi J. Hepatitis B virus infection reduces fertilization ability during in vitro fertilization and embryo transfer. JMed Virol. 2014 Jul; 86(7):1099-104

Shukla S, Maraqa NF. Congenital rubella. StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507879/>. Accessed 10 Jan 2019.

Sianou A, Galyfos G, Moragianni D, Baka S. Prevalence of vaginitis in different age groups among females in Greece. *J ObstetGynaecol*. 2017 Aug; 37(6):790-794.

Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*. 2007 Feb; 22(2):543-7.

Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;34(4):233-244. doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med*. 2003;9(6):727-728. doi:10.1038/nm880

Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2014;41(6):369-376. doi:10.1097/OLQ.000000000000134

Sparling PF (1999). *Biology of Neisseria gonorrhoeae*. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Lenn SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. *Sex. Transm. Dis*. 3rd ed, McGraw-Hill New York, 433-450

Stellrecht KA, Woron AM, Mishrik NG, Venezia RA. Comparison of multiplex PCR assay with culture for detection of genital mycoplasmas. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1528-1533. doi:10.1128/jcm.42.4.1528-1533.2004

Studahl M, Ricksten A, Sandberg T, et al. Cytomegalovirus infection of the CNS in non-compromised patients. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(6):451-457. doi:10.1111/j.1600-0404.1994.tb02665.x

Suzuki T. Hepatitis C Virus Replication. *Adv Exp Med Biol*. 2017;997:199-209. doi:10.1007/978-981-10-4567-7_15

Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious diseases of the female genital tract*, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2009.

Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med*. 2005;202(5):673-685. doi:10.1084/jem.20050882

Szreter S. Introduction. In: Szreter S, ed. *The Hidden Affliction: Sexually Transmitted Infections and Infertility in History*. Rochester (NY): University of Rochester Press; 2019.

Tapsall J (2002). Current concepts in the management of gonorrhoea. *Expert Opin Pharmacother*. 3, 147-157

Taylor-Robinson D, Tully JG. Mycoplasmas, Ureaplasmas, Spiroplasmas and related organisms. In: Collier L, Balows A, Sussman M, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Systematic Bacteriology*. London: Arnold, 1998: 799-827.

Taylor-Robinson D, Ainsworth J, and McCormack W. Genital mycoplasmas. In Holmes K, Sparling P, Mardl P, et al. (ed,), *Sexually transmitted diseases 3rd ed*. McGraw Hill, New York 1999; 533-548

Taylor-Robinson D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas's and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2027-32

Teng K, Li M, Yu W, Li H, Shen D, Liu D. Comparison of PCR with culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* in clinical samples from patients with urogenital infections. *J Clin Microbiol*. 1994;32(9):2232-2234.

Tenter AM, Johnson AM. Phylogeny of the tissue cyst-forming coccidia. *Adv Parasitol*. 1997;39:69-139. doi:10.1016/s0065-308x(08)60045-7

Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans [published correction appears in *Int J Parasitol* 2001 Feb;31(2):217-20]. *Int J Parasitol*. 2000;30(12-13):1217-1258. doi:10.1016/s0020-7519(00)00124-7

Trépo C, Zoulim F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vitvitski L. Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut*. 1993;34(2 Suppl):S20-S25. doi:10.1136/gut.34.2_suppl.s20

Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):1-9. doi:10.1016/j.ajog.2016.08.008

Tu W, Potena L, Stepick-Biek P, et al. T-cell immunity to subclinical cytomegalovirus infection reduces cardiac allograft disease. *Circulation*. 2006;114(15):1608-1615. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607549

Tyor W, Harrison T. Mumps and rubella. *Handb Clin Neurol* 2014;123:591-600.

van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec; 16(6):577-89.

van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013 Jul; 28(7):1809-15.

Van de Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented?. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 3:S405-S407. doi:10.1086/314793

van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet*. 1994;344(8935):1475-1479. doi:10.1016/s0140-6736(94)90293-3

Van Doornum GJJ, Schouls ML, Pijl A, Cairo I, Buimer M & Bruisten S (2001). Comparison between the LCx Probe system and the COMBAS AMPLICOR System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in patients attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microb* 829-835

van Dyck E, Smet H, vanDamme L & Laga M (2001). Evaluation of the Roche *Neisseria gonorrhoeae* 16S rRNA PCR for confirmation of AMPLICOR PCR-Positive samples and

comparison of its diagnostic performance according to storage conditions and preparation of endocervical specimens. *J Clin Microb* 39, 2280-2282.

Vayena, E., Rowe, P. J., and Peterson, H. B. (2002). Assisted reproductive technology in developing countries: why should we care? *Fertil. Steril.* 78, 13-5.

Veldhuis W, Janssen M, Kortlandt W, van Houte A, van de Ree M. Coombs-negative severe haemolytic anaemia in an immunocompetent adult following cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(11):844-847. doi:10.1007/s10096-004-1224-3

Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(1):53-58. doi:10.1097/00006454-199801000-00012

Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(1-02):11-22. doi:10.3238/arztebl.2016.0011

Wallace, W. H. (2011). Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 117, 2301-10.

Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):35-40. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003480

Ward ME. The Chlamydial development cycle. In: Barron AI., ed. *Mictobiology of Chlamydiae*. Boca Raton: CRC Press, 1988 71-96.

Waters L, Gilling-Smith C, Boag F. HIV infection and subfertility. *Int J STD AIDS.* 2007;18(1):1-6. doi:10.1258/095646207779949871

Wei M, Zhang XM, Gu FL, Lv F, Ji YR, Liu KF, She H, Hu R. The impact of LH, E2, and P level of HCG administration day on outcomes of in vitro fertilization in controlled ovarian hyperstimulation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42(3):361-6.

Werk R. How does *Toxoplasma gondii* enter host cells?. *Rev Infect Dis.* 1985;7(4):449-457. doi:10.1093/clinids/7.4.449

Wicher K, Wicher V, Nakeeb SM, Dubiski S. Studies of rabbit testes infected with *Treponema pallidum*. I Immunopathology. *Br J Vener Dis.* 1983;59(6):349-358. doi:10.1136/sti.59.6.349

Wilén CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a006866. Published 2012 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a006866

Wills MR, Carmichael AJ, Sinclair J H, Sissons J GP. Immunobiology and host response. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):347-354.

Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1603-1606. doi:10.1086/379711

Wu CC, Tsai CN, Wong WR, Hong HS, Chuang YH. Early congenital syphilis and erythema multiforme-like bullous targetoid lesions in a 1-day-old newborn: detection of *Treponema pallidum* genomic DNA from the targetoid plaque using nested polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2 Suppl):S11-S15. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1062

Xu DZ, Yan YP, Zou S, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(4):981-987. doi:10.1067/mob.2001.117968

Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo YL. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chin Med J (Engl).* 2013 Feb; 126(4):683-7.

Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol.* 2014;60(3):523-529. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.008

Yoon BH, Romero R, Lim JH, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):919-924. doi:10.1067/s0002-9378(03)00839-1

Yuki Y, Nochi T, Kiyono H. Progress towards an AIDS mucosal vaccine: an overview. *Tuberculosis (Edinb).* 2007;87 Suppl 1:S35-S44. doi:10.1016/j.tube.2007.05.005

Zajac M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C - New drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chem.* 2019;165:225-249. doi:10.1016/j.ejmech.2019.01.025

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de, M. J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., and van der Poel, S. (2009). The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum. Reprod.* 24, 2683-7.