



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιπλοκές του COVID – 19 στη γυναικεία και αντρική
υπογονιμότητα**

ΤΣΙΡΛΙΓΚΑΝΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

A.M. : 20200063

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Γρηγοριάδης Θεμιστοκλής

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2022

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Η αναπαραγωγή είναι μια από τις βασικές λειτουργίες του οργανισμού μας προκειμένου να διαιωιστεί το είδος. Στην σημερινή εποχή, πολλοί είναι οι παράγοντες που απειλούν την γονιμότητα του ανθρώπινου είδους, και συγκεκριμένα, κατά την τελευταία τριετία, ένας ακόμα κίνδυνος συνιστά ο ολοένα διασπειρόμενος ιός SARS-CoV-2, οποίος συνεχίζει να αποτελεί ένα παγκόσμιο ζήτημα δημόσιας υγείας. Άμεσα και έμμεσα, ο ιός αυτός φαίνεται να έχει επηρεάσει τον τομέα της Αναπαραγωγικής Ιατρικής, με τρόπους που θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε στην παρούσα εργασία.

Η παρούσα βιβλιογραφική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Αναπαραγωγική Αναγεννητική Ιατρική» της Ιατρικής σχολής Αθηνών με διευθυντή τον καθηγητή Πέτρο Δρακάκη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτριά μου Δέσποινα Μαυρογιάννη για την πολύτιμη βοήθειά της καθ'όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας και για την καθοδήγησή της, τον κ. Σταύρο Σοφοκλή και τον επιβλέπων καθηγητή Θεμιστοκλή Γρηγοριάδη.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου που με στήριξαν καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Η κατανόηση της ανατομίας, της φυσιολογίας και της λειτουργίας του γυναικείου και ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος αποτελεί βασική προϋπόθεση για την διεξαγωγή έρευνας ως προς το αν και πώς επηρεάζει ο κορονοϊός SARS-CoV-2 την γονιμότητα του ανθρώπινου οργανισμού.

Δεν έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που αφορούν στο θέμα αυτό, λόγω του μικρού χρονικού διαστήματος από τη στιγμή της εμφάνισης του SARS-CoV-2. Όπως είναι γνωστό, προκειμένου να υπάρξουν επιστημονικά και έγκυρα συμπεράσματα πάνω σε οποιοδήποτε θέμα, πρέπει να έχουν γίνει πολυάριθμες μελέτες και το υπό μελέτη δείγμα να είναι μεγάλο και στατιστικά σημαντικό.

Στην παρούσα εργασία, αφού έγινε μια σύντομη ανασκόπηση της ανατομίας και φυσιολογίας του αναπαραγωγικού συστήματος του ανθρώπου, καθώς και της φύσης και παθογένεσης του SARS-CoV-2, έγινε προσπάθεια ανασκόπησης των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί με θέμα την σημασία της λοίμωξης του κορονοϊού SARS-CoV-2 στην γονιμότητα και πώς αυτή επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας και του άνδρα.

Περιεχόμενα:

| | |
|--|------------|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | II |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | III |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 1 |
| 1.1 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΡΘΩΠΟΣ | 1 |
| 1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ | 3 |
| 1.2.1 Ανατομία Γυναικείου Αναπαραγωγικού Συστήματος | 3 |
| 1.2.2 Ανατομία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος | 8 |
| 1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ | 11 |
| 1.3.1 Φυσιολογία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος | 11 |
| 1.3.2 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος | 12 |
| 2.ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 14 |
| 2.1 ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 14 |
| 2.1.1 Ηλικία και ανδρική υπογονιμότητα | 18 |
| 2.1.2 Διαγνωστική Προσέγγιση της Ανδρικής Υπογονιμότητας | 18 |
| 2.2 ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 19 |
| 2.2.1 Διαγνωστική Προσέγγιση της Γυναικείας Υπογονιμότητας | 21 |
| 3. COVID-19 | 22 |
| 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ SARS-CoV-2 | 22 |
| 3.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2 | 23 |
| 3.3 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2 | 27 |
| 3.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ SARS-CoV-2 | 28 |
| 4. COVID19 ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 30 |
| 4.1 COVID19 ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 30 |
| 4.1.2 SARS-CoV-2 και ποιότητα σπέρματος | 33 |
| 4.1.3 SARS-CoV-2 και επίπεδα τεστοστερόνης | 39 |
| 4.2 COVID19 ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ | 41 |
| 4.2.1 SARS-CoV-2 και κάθετη μετάδοση | 43 |
| 4.3 SARS-CoV-2 ΚΑΙ ART | 46 |

| | |
|------------------------|-----------|
| 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 48 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 49 |

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΡΘΩΠΟΣ

Υπογονιμότητα καλείται το φαινόμενο της αποτυχίας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από ένα έτος τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς προφύλαξη. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως, επηρεάζει το 8 με 12% των ζευγαριών που βρίσκονται σε ηλικίας αναπαραγωγής. Η υπογονιμότητα οφείλεται αποκλειστικά στον ανδρικό παράγοντα στο 20-30% των περιπτώσεων, παρόλ' αυτά ο ανδρικός παράγοντας συνεισφέρει στο 50% του συνόλου αυτών (Vander Borgh & Wyns, 2018). Υπολογίζεται ότι η υπογονιμότητα επηρεάζει 70 εκατομμύρια άτομα ανά την υφήλιο. (Fainberg & Kashanian, 2019).

Πρωτοπαθής υπογονιμότητα είναι η ανέκαθεν αδυναμία τεκνοποίησης, είτε λόγω αδυναμίας επίτευξης εγκυμοσύνης, είτε λόγω αδυναμίας ολοκλήρωσης της κυοφορίας μέχρι τη γέννηση ζωντανού νεογνού. Γυναίκες που δεν έχουν γεννήσει ξανά ζωντανό νεογνό ή που έχουν μόνο αποβάλλει πάσχουν από πρωτοπαθή υπογονιμότητα (Broughtonetal, 2017). Η δευτερογενής υπογονιμότητα, το φαινόμενο δηλαδή της ύπαρξης προηγούμενης σύλληψης στο ζευγάρι, αλλά της αδυναμίας επίτευξης σύλληψης το τελευταίο έτος, είναι η πιο κοινή μορφή υπογονιμότητας σε όλο τον κόσμο, συχνά λόγω λοιμώξεων του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι τρεις κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα αυθόρμητης σύλληψης είναι η διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης, η ηλικία του ζευγαριού και η υπογονιμότητα που οφείλεται σε κάποια ασθένεια. Η πιθανότητα αυτόματης εγκυμοσύνης μειώνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια προσπάθειας πριν από τη σύλληψη. Η μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες ξεκινά ήδη περίπου στα 25-30 έτη και η μέση ηλικία κατά την τελευταία γέννηση είναι τα 40-41 χρόνια στους περισσότερους μελετημένους πληθυσμούς που βιώνουν φυσική γονιμότητα (Vander Borgh & Wyns, 2018). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά γονιμότητας μειώνονται και με την αύξηση της ηλικίας του πατέρα.

Τέλος, κάποιοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα και των δύο φύλων είναι ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, η

υπερπρολακτιναιμία, η κυστική ίνωση, οι λοιμώξεις, οι συστηματικές ασθένειες και οι παράγοντες / ασθένειες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Η πρόωρη ανεπάρκεια των ωοθηκών, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ενδομητρίωση, τα ινομώματα της μήτρας και οι πολύποδες του ενδομητρίου μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της υπογονιμότητας σε μια γυναίκα. Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε ασθένειες και διαταραχές στους όρχεις και γενικότερα στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Η μείωση της ποιότητας του σπέρματος που παρατηρείται με την πάροδο των ετών και οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές είναι άλλοι παράγοντες που μπορεί να εμπλέκονται. (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Συμπερασματικά, προϋποθέσεις για μια πετυχημένη κύηση αποτελούν η φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία, το φυσιολογικό σπέρμα και η πετυχημένη εναπόθεση αυτού στον οπίσθιο κολπικό θόλο, η φυσιολογική οδός, ανατομικά και λειτουργικά, τόσο του ωαρίου όσο και του σπερματοζωαρίου, μέχρι το σημείο της γονιμοποίησης στη σάλπιγγα, καθώς και η γονιμοποίηση και η επιτυχημένη μεταφορά και εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα.

Όλα τα παραπάνω προϋποθέτουν την σωστή ενδοκρινική λειτουργία της γυναίκας και του άντρα, την ύπαρξη ζωντανών και κινητών σπερματοζωαρίων, την σωστή χρονική στιγμή και συχνότητα των σεξουαλικών επαφών, καθώς και τη γενικότερη καλή κατάσταση της υγείας του ζευγαριού.

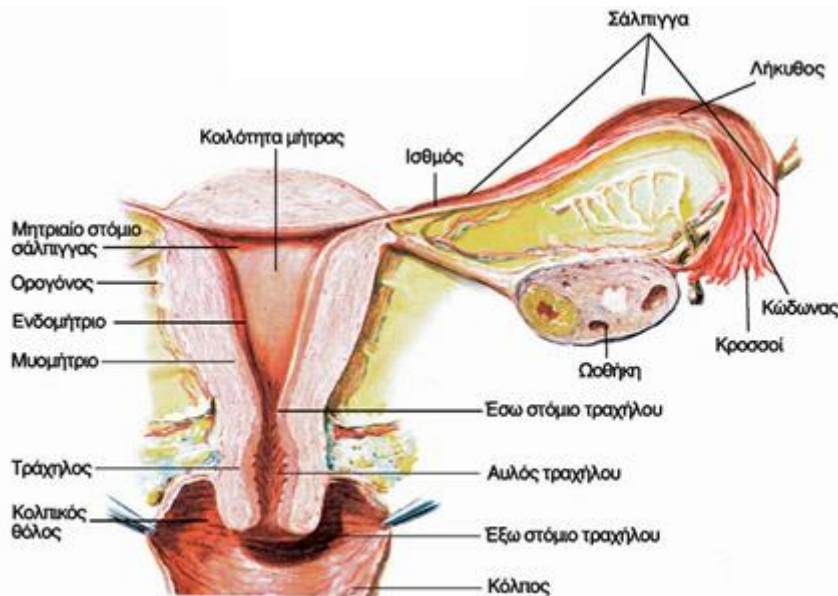
Στον τελευταίο παράγοντα συγκαταλέγονται και οι διάφοροι ιοί που μπορεί να επηρεάζουν την γονιμότητα. Η υπογονιμότητα συνδέεται με ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), οι ιοί του απλού έρπητα (HSV), οι ιοί της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C (HBV και HCV) (Batisha κ.ά., 2020). Τα τελευταία περίπου 3 χρόνια μελέτες διενεργούνται, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς τις συνέπειες της λοίμωξης Covid19 από τον SARS-CoV-2, του κορονοϊού που έχει προκαλέσει πανδημία με ποικίλες υγειονομικές και κοινωνικοπολιτικές συνέπειες.

1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.2.1 Ανατομία Γυναικείου Αναπαραγωγικού Συστήματος

Τα γεννητικά όργανα του γυναικείου φύλου, ανάλογα με τη θέση τους, διακρίνονται σε εξωτερικά και εσωτερικά. Όριο μεταξύ αυτών αποτελεί ο παρθενικός υμένας.

Τα έσω γεννητικά όργανα βρίσκονται μέσα στην ελάχιστονα πύελο και απαρτίζονται από τις ωοθήκες, τους ωαγωγούς ή σάλπιγγες, την μήτρα, τον κόλπο ή κολεό.



ΕΙΚ'ΟΝΑ 1. Έσω γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα (Πηγή: Ευγονία, <https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/ta-anaparagogika-organa-tis-gynaikas/esoterika-gennitika-organa/kolpos>)

Ωοθήκες

Οι ωοθήκες αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας. Είναι ασύμμετρες και οι διαστάσεις τους είναι περίπου 1 εκ. x 2 εκ. x 3 εκ., ενώ το βάρος τους περίπου 3 με 10 γραμμάρια η καθεμία. Μετά το 15ο έτος της ηλικίας κάθε

ωοθήκη βρίσκεται στον ωοθηκικό βόθρο, στο πλαϊνό τοίχωμα της ελάσσονος πυέλου. Μέχρι τότε, από τη στιγμή του τοκετού, συντελείται κάθοδος των ωοθηκών, που αρχικά βρίσκονται αμφίπλευρα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κατά τον 3ο εμβρυικό μήνα κατέρχονται προς την πύελο.

Κάθε ωοθήκη εμφανίζει:

- Δυο χείλη (πρόσθιο και οπίσθιο)
- Δυο άκρα (άνω και κάτω)
- Δυο επιφάνειες (έξω και έσω)

Κάθε ωοθήκη στηρίζεται από τους:

- Ίδιος ή μητροωοθηκικός σύνδεσμος
- Κρεμαστήρας σύνδεσμος
- Μεσωοθήκιο

Η αρτηριακή άρδευση της κάθε ωοθήκης γίνεται:

- Στις ωοθηκικές αρτηρίες
- Σε κλάδους της μηριαίας αρτηρίας

Η φλεβική αποχέτευση γίνεται από το φλεβικό πλέγμα, που αποτελείται από πολλές ωοθηκικές φλέβες, η συνένωση των οποίων σχηματίζουν την ωοθηκική φλέβα που εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα και στην κάτω κοίλη φλέβα.

Ωαγωγοί ή Σάλπιγγες

Οι σάλπιγγες αποτελούν δυο μυώδεις σωλήνες με μήκος από 7 εκ. έως 14 εκ. και η καθεμία τους φέρει δυο στόμια: το έσω ή μητριαίο, που εκβάλλει στη μήτρα, που είναι στενό και αποφράσσεται εύκολα και το έξω ή κοιλιακό, που ξεκινάει από την αντίστοιχη ωοθήκη και είναι πιο ευρύ από το μητριαίο.

Αποτελούν την οδό μεταφοράς του τυχόντος γονιμοποιημένου ωαρίου προς τη μήτρα. Ο αυλός του ωαγωγού καλύπτεται από βλεννογόνες πτυχές που είναι πιο ψηλές στη λήκυθο και ευνοούν τη γονιμοποίηση.

Κάθε ωαγωγός χωρίζεται στα εξής τμήματα:

- Κώδωνας, διαθέτει κροσσούς με τους οποίους σχετίζεται με κάθε ωοθήκη

- Λήκυθος, αποτελεί τα 2/3 του ωαγωγού και εκεί συμβαίνει η γονιμοποίηση
- Ισθμός, αποτελεί το έσω 1/3 του ωαγωγού
- Μητριαία μοίρα, έχει μήκος 1 εκ. και διέρχεται στην πλάγια γωνία του πυθμένα της μήτρας

Κλάδοι της ωοθηκικής αρτηρίας και τη μητριαίας αρτηρίας συμμετέχουν στην ωοθηκική άρδευση του ωαγωγού, ενώ φλέβες από το τοίχωμα του ωαγωγού εκβάλλουν στην μητριαία και ωοθηκική φλέβα.

Μήτρα

Η μήτρα είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο με παχιά τοιχώματα με μήκος 8-10 εκ, πλάτος περίπου 4 εκ. και βάρος 45-60 γραμμάρια. Η μήτρα συνιστά ένα σημαντικότατο όργανο, όπου γίνεται η υποδοχή και εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, η θρέψη και υποστήριξή του, μέχρι την πλήρη ανάπτυξη του, οπότε με εξωθήσεις προκαλεί την έξοδό του.

Στη μήτρα διακρίνονται τα εξής μέρη:

- Πυθμένας, το άνω άκρο της μήτρας
- Σώμα, αρχίζει από τον πυθμένα και φτάνει με σταδιακή στένωση στον τράχηλο
- Ισθμός, η στενότερη μοίρα του σώματος της μήτρας
- Τράχηλος ή αυχέννας, χωρίζεται σε υπερκολεϊκό και ενδοκολεϊκό μέρος, έχει κυλινδρικό μήκος και μήκος 2,5 εκ.
- Κοιλότητα μήτρας, διαθέτει έσω στόμιο, το οποίο αντιστοιχεί στον ισθμό και έξω στόμιο, το οποίο βρίσκεται στο ελεύθερο άκρο του ενδοκολεϊκού μέρους του τραχήλου.

Η αρτηριακή άρδευση πραγματοποιείται από την μητριαία αρτηρία, η οποία στην πλάγια γωνία του πυθμένα αποσχίζεται στους τελικούς της κλάδους που αναστομώνονται με τις αρτηρίες της ωοθήκης και του ωαγωγού. Η φλεβική αποχέτευση γίνεται με το μητροκολεϊκό πλέγμα που συνοδεύει την μητριαία αρτηρία.

Κόλπος ή κολεός

Ο κόλπος αποτελεί έναν ινομυώδη διατατό σωλήνα, που εκτείνεται από το τράχηλο μέχρι το αιδοίο. Έχει μήκος 6-9 εκ. και στη στήριξή του συμμετέχουν:

- Η πυελική περιτονία
- Ο κύριος σύνδεσμος της μήτρας
- Ο ανελκτήρας του πρωκτού μυς
- Το περινεϊκό σώμα
- Η ηβοτραχηλική περιτονία

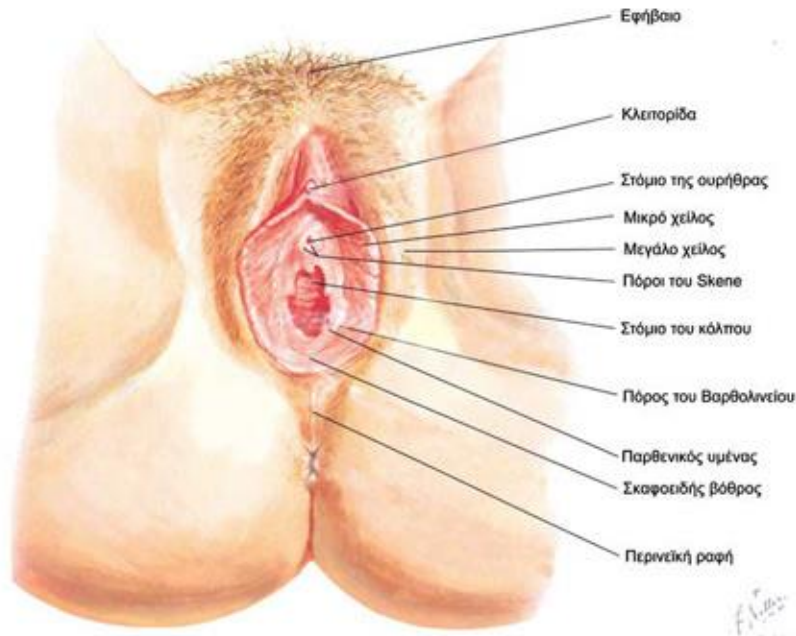
Ο παρθενικός υμένας είναι ένα ινώδες αγγειοβριθές και νευροβριθές πέταλο που καλύπτεται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Χωρίζει το στόμιο του κολεού σε άνω ή κοιλική επιφάνεια και κάτω ή αιδοϊκή επιφάνεια. Με την πρώτη συνουσία ο παρθενικός υμένας διασχίζεται σε υμενικούς λοβούς.

Στην αρτηριακή άρδευση του κολεού συμμετέχουν:

- Η μητροκολεϊκή αρτηρία
- Η μέση και άνω κολεϊκή αρτηρία
- Η έσω αιδοϊκή αρτηρία

Όσον αφορά στην φλεβική αποχέτευση, πυκνό φλεβικό πλέγμα συνενώνεται με τις φλέβες πυέλου και των έξω γεννητικών οργάνων και εκβάλλουν στην έσω λαγόνια φλέβα και εν μέρει στις φλέβες του αιδοίου.

Το σύνολο των έξω γεννητικών οργάνων ονομάζεται αιδοίο, βρίσκεται εκτός της πυέλου και αποτελείται από το εφήβαιο, τα μεγάλα και τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδομο του κολεού, τους βολβούς του προδόμου, τους βαρθολίνειους αδένες και τους παραουρηθρικούς αδένες.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Έξω γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα (ΠΗΓΗ: Ευγονία, <https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/ta-anaparagogika-organa-tis-gynaikas/eksoterika-gennitika-organa>)

Εφήβαιο

Το εφήβαιο αποτελεί είναι τρίγωνο και υποστρόγγυλο τριχωτό έπαρμα του δέρματος μπροστά από την ηβική σύμφυση. Η δημιουργία του οφείλεται σε αύξηση του υποδόριου λίπους.

Μεγάλα και μικρά χείλη αιδοίου

Τα μεγάλα χείλη αποτελούν επιμήκεις και λιποειδείς πτυχές του δέρματος, οι οποίες αρχίζουν από το εφήβαιο και αφορίζουν ανάμεσά τους την αιδοϊκή σχισμή. Αποτελούνται από δέρμα, υποδόριο λίπος, λείες μυϊκές ίνες, νεύρα, αρτηρίες και φλεβώδη πλέγματα.

Τα μικρά χείλη αποτελούν λεπτές πτυχές δέρματος βλεννογόνας όψης και σύνθεσης. Βρίσκονται μέσα από τα μεγάλα χείλη και αφορίζουν τον πρόδρομο του κολεού. Αποτελούνται από δέρμα και συνδετικό υπόστρωμα με ελαστικές ίνες και πολλές φλέβες.

Κλειτορίδα

Η κλειτορίδα αποτελείται από τα σκέλη, το σώμα και τη βάλανο. Η κατασκευή της είναι όμοια με αυτή των σηραγγωδών σωμάτων του πέους. Στηρίζεται με τον κρεμαστήρα σύνδεσμο.

Πρόδρομος του κολεού

Ο πρόδρομος του κολεού εκτίνεται από το χαλινό της κλειτορίδας έως το σκαφοειδή βόθρο. Αφορίζεται από τα μικρά χείλη του αιδοίου.

Βολβοί προδρόμου

Έχουν αμυγδαλοειδές σχήμα, αποτελούνται από στυτικό ιστό και βρίσκονται δεξιά και αριστερά του κολεϊκού στομίου και του έξω στομίου της ουρήθρας, μέσα στη βάση των μεγάλων χειλέων του αιδοίου και καλύπτονται εξωτερικά από τον βολβοσηραγγώδη μυ.

Βαρθολίνειοι αδένες

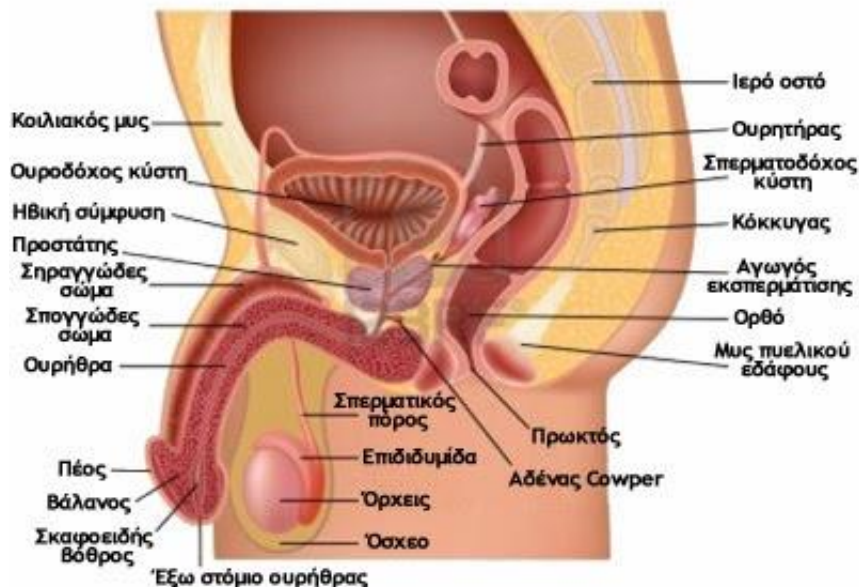
Αποτελούν σωληνοειδείς κατασκευές που παράγουν βλεννώδες έκκριμα, με σκοπό την ύγρανση του προδρόμου του κολεού κατά τη συνουσία. Έχουν δικό τους εκφορητικό πόρο στη νυμφοϋμενική αύλακα.

Παραουρηθρικοί αδένες

Εκβάλλουν στο στόμιο της ουρήθρας και οι μεγαλύτεροι από αυτούς (αδένες του Skene) στον πρόδρομο του κολεού. Οι αδένες του Skene (ομόλογοι με τους αδένες του προστάτη στους άνδρες), είναι δύο αδένες που βρίσκονται εκατέρωθεν της ουρήθρας. Αυτοί οι αδένες πιστεύεται ότι εκκρίνουν μια ουσία για τη λίπανση του ανοίγματος της ουρήθρας. Η λειτουργία των αδένων του Skene δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι είναι η πηγή της γυναικείας εκσπερμάτισης κατά τη σεξουαλική διέγερση (Nguyen & Duong, 2022).

1.2.2 Ανατομία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος

Τα γεννητικά όργανα στον άντρα περιλαμβάνουν τους όρχεις, το σύστημα των σωληναρίων το οποίο αποθηκεύει και μεταφέρει σπέρμα προς το εξωτερικό του σώματος, τους αδένες που εκβάλλουν σε αυτό και το πέος.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αναπαραγωγικό σύστημα άνδρα. (πηγή: <https://www.stradon.gr>)

Όρχεις

Οι όρχεις είναι αδένες που παράγουν τα σπερματοζωάρια και τα ανδρογόνα. Έχουν βάρος 10-15 γραμμάρια και διαστάσεις περίπου 4 εκ. x 3 εκ. x 2,5 εκ.. Κάθε όρχις εσωτερικά χωρίζεται σε 200-300 λοβία, το καθένα από τα οποία περιέχει 1-4 περιελιγμένα σπερματικά σωληνάρια μήκους 60-70 εκ. το καθένα. Από την εφηβεία και μετά, από τα κύτταρα των τοιχωμάτων των σπερματικών σωληναρίων αρχίζουν να παράγονται σπερματοζωάρια, τα οποία ωριμάζουν και αποθηκεύονται στην **επιδιδυμίδα**. Η επιδιδυμίδα είναι ένας σφικτά περιελιγμένος σωλήνας μήκους 5-6 μ. στο πίσω μέρος κάθε όρχεως. Τα κύτταρα του Leydig, ή τα διάμεσα κύτταρα, τα οποία κείνται εντός κενών του συνδετικού ιστού ανάμεσα στα σπερματικά σωληνάρια, παράγουν την τεστοστερόνη. Επομένως, η σπερματογένεση και η τεστοστερογένεση λειτουργία των όρχεων επιτελούνται από διαφορετικά δομικά όργανα, το σπερματικό σωληνάριο και τα κύτταρα του Leydig αντίστοιχα. Τα σπερματικά σωληνάρια διαφορετικών περιοχών των όρχεων ενώνονται και δημιουργούν ένα πλέγμα σωλήνων, το ορχικό δίκτυο.

Όσχεο

Το όσχεο διαιρείται από τη ραφή σε δυο ημιμόρια, που προέρχονται από χειλεοοσχεϊκά ογκώματα. Αποτελείται από δέρμα και την επιπολής περιτονία με τις μυϊκές ίνες του δαρτού που προσφύονται στο δέρμα. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, οι όρχεις κείνται εντός της κοιλιάς, αλλά κατά τον έβδομο μήνα της ενδομήτριας ανάπτυξη κατέρχονται στο όσχεο. Ο δαρτός ρυτιδώνει το δέρμα ρυθμίζοντας την απώλεια θερμότητας και τη θερμοκρασία στους όρχεις, γεγονός σημαντικό για τη σπερματογένεση.

Προστάτης

Ο προστάτης είναι ένας αδενοϊνομυωματώδης αδένας, σε σχήμα κάστανου, με μήκος 2-4 εκ. και βάρος 20-30 γραμμαρίων. Στη στήριξη του συμμετέχουν κυρίως οι ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι και το ουρογεννητικό διάφραγμα. Οι λείες μυϊκές ίνες του προστάτη, περιβάλλουν κυκλοτερώς την ουρήθρα και με τη σύσπασή τους αποβάλλεται το προστατικό υγρό στην προστατική μοίρα της ουρήθρας, αποτελώντας το 20% του όγκου του σπέρματος.

Ο προστάτης αιματώνεται από τις κάτω κυστικές, τις έσω αιδοϊκές και τις μέσες αιμορροϊδικές αρτηρίες.

Σπερματοδόχοι κύστεις

Οι σπερματοδόχοι κύστεις έχουν μήκος 5-15 εκ., βρίσκονται κάτω από τη βάση της ουροδόχου κύστη πάνω από το ορθό, έχουν λεπτό τοίχωμα και παράγουν ένα παχύρευστο αλκαλικό υγρό που αποτελεί τον κύριο όγκο του σπέρματος (~60%). Οι σπερματοδόχοι κύστεις ενώνονται με τον αντίστοιχο σπερματικό πόρο και σχηματίζουν τους **εκσπερματικούς πόρους** που εκβάλλουν στην προστατική ουρήθρα.

Η αγγείωση είναι κοινή με αυτή του προστάτη αδένου.

Βολβοουρηθραίοι αδένες

Η ουρήθρα αφήνει τον προστάτη και εισέρχεται στο πέος. Το ζεύγος των βολβοουρηθραίων αδένων, οι οποίοι κείνται κάτω από τον προστάτη, εκρέουν μέσα στην ουρήθρα καθώς μόλις αυτή εκβάλλει από τον προστάτη.

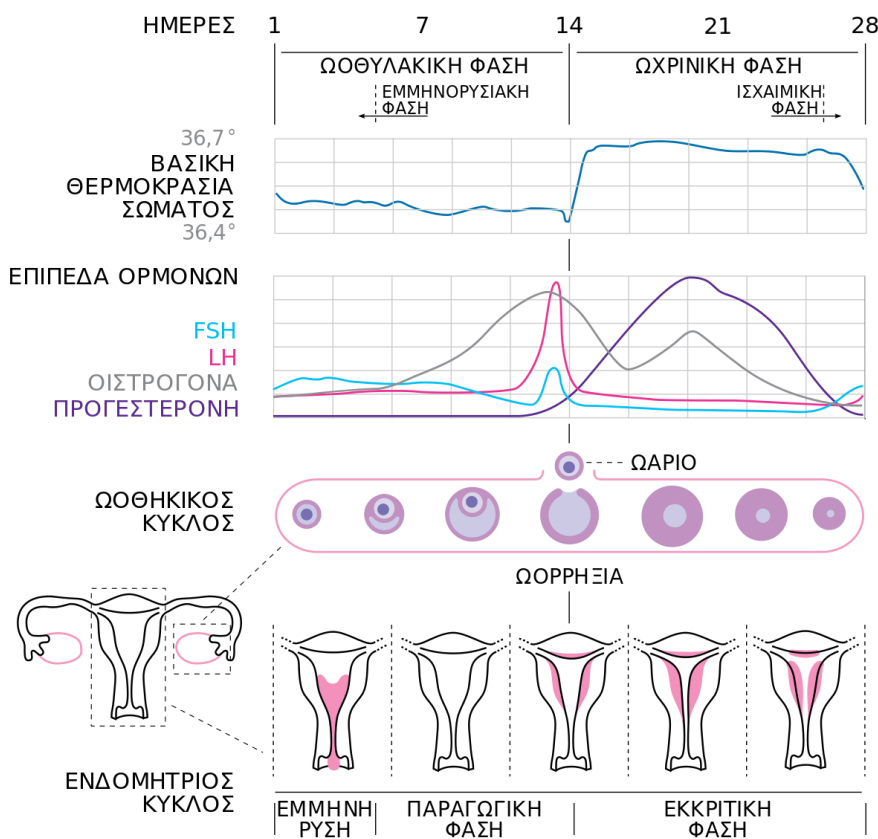
Πέος

Αποτελείται από δυο σηραγγώδη σώματα στην ραχιαία επιφάνειά του και το σπογγιώδες σώμα που περιβάλλει και το μεγαλύτερο μέρος της ουρήθρας. Τα σηραγγώδη σώματα και η βάλανος περιέχουν στυτικό ιστό με στυτικούς κόλπους και διαφράγματα λείων μυϊκών ινών. Οι στυτικοί κόλποι γεμίζουν με αίμα κατά τη διάρκεια της στύσης.

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.3.1 Φυσιολογία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Οι διεγερτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα που διασφαλίζουν τη γυναικεία γονιμότητα αποτελούν τον εμμηνορρυσιακό κύκλο (ΕΚ).



ΕΙΚΟΝΑ4. Εμμηνορρυσιακός κύκλος (πηγή: <https://el.wikipedia.org/>)

Η ωοθήκη ελέγχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα από τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκη (Υ-Υ-Ω). Στον υποθάλαμο παράγεται η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GonadotropinReleasingHormone- GnRH), η οποία προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροφινών, της ωοθυλακιοτρόπου (FollicleStimulatingHormone-FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LuteinizingHormone-LH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι γοναδοτροφίνες προκαλούν την παραγωγή και έκκριση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης και ρυθμίζουν τα επίπεδα αυτών κατά τη διάρκεια του ΕΚ.

Στόχος του ΕΚ είναι η μηνιαία παραγωγή ενός ώριμου ωαρίου και η προετοιμασία του ενδομητρίου για να υποδεχτεί την εμφύτευση της βλαστοκύστης (έμβρυο 5ης-6ης μέρας), αφού έχει προηγηθεί η γονιμοποίηση στη σάλπιγγα.

Στην αναπαραγωγική ηλικία, τα ωάρια της γυναίκας βρίσκονται στην πρόφαση της 1ης μειωτικής διαίρεσης. Η μείωση Ι θα ολοκληρωθεί με την αιχμή της LH και την ακόλουθη ωοθυλακιορρηξία και ο κυτταρικός κύκλος των ωαρίων θα σταματήσει στη μετάφαση της 2ης μειωτικής διαίρεσης. Η ολοκλήρωση της μείωσης ΙΙ γίνεται με τη γονιμοποίηση.

Κατά την 11η-12η εβδομάδα σχηματίζεται στο θηλυκό έμβρυο το πρωτογενές ωοθυλάκιο, από το οποίο δημιουργείται το πρωτογενές ωοκύτταρο. Κατά την 20η εβδομάδα της κύησης τα πρωτογενή ωοκύτταρα υπολογίζονται στα 6-7.000.000. Έπειτα, ο αριθμός τους μειώνεται δραματικά, μέσω της διαδικασίας της ατρησίας, ώστε απομένουν μετά τη γέννηση 1-2.000.000. Μέχρι την εφηβεία έχουν απομείνει περίπου 400.000 ωοθυλάκια, από τα οποία μόνο 400-500 θα ωριμάσουν και θα προχωρήσουν σε ωοθυλακιορρηξία.

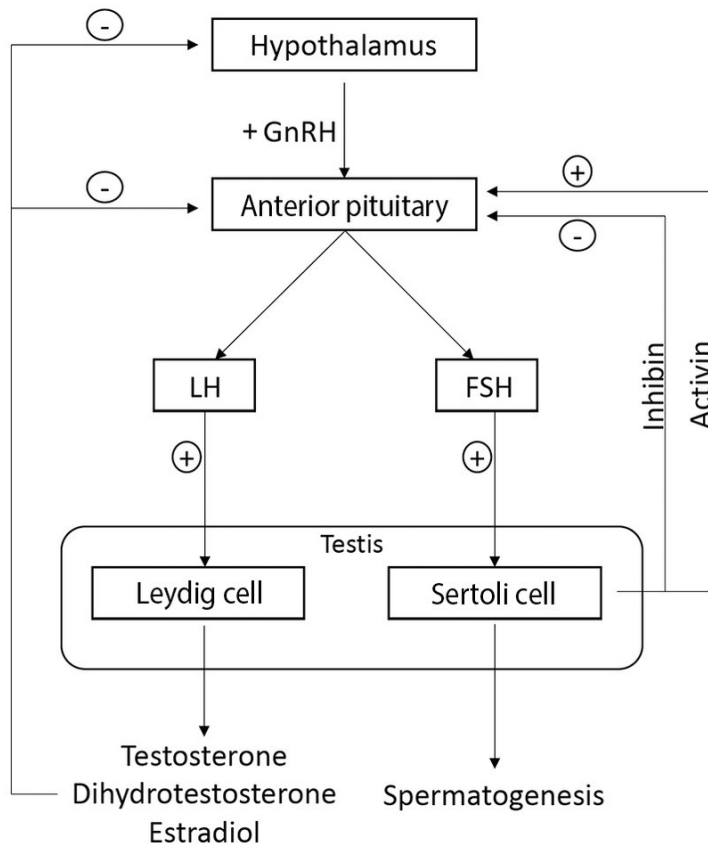
1.3.2 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος

Η ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων γίνεται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων. Σε έναν φυσιολογικό ενήλικο άνδρα, τα νευροενδοκρινή

κύτταρα έκκρισης GnRH του υποθαλάμου προκαλούν κάθε δυο ώρες την απελευθέρωση της GnRH. Όταν η ορμόνη αυτή φτάνει στην πρόσθιο υπόφυση, διεγείρει την έκκριση των ορμονών LH και FSH. Η δράση των δυο ορμονών αυτών είναι ξεκάθαρα διαφορετική πάνω στους όρχεις: η FSH δρα πάνω στα κύτταρα Sertoli για να διεγείρει την παραγωγή παρακρινών παραγόντων οι οποίοι ερεθίζουν τη σπερματογένεση και άλλες λειτουργίες αυτών των κυττάρων. Από την άλλη, η LH δρα επάνω στα κύτταρα Leydig για να διεγείρει την έκκριση της τεστοστερόνης. Η ορμόνη αυτή, εκτός των άλλων λειτουργιών που επιτελεί, δρα σε τοπικό επίπεδο πάνω στην γαμετογένεση, εισερχόμενη στα κύτταρα Sertoli. Επιπλέον, η τεστοστερόνη αναστέλλει κύρια την έκκριση της LH, δρώντας στον υποθάλαμο για να μειώσει τη συχνότητα των εκρηκτικών απελευθερώσεων της GnRH, αλλά και στην υπόφυση για να μειώσει την έκκριση της LH. Η FSH αναστέλλεται από την ινχιμπίνη (πεπτίδιο των κυττάρων Sertoli) και η LH από την τεστοστερόνη και τους μεταβολίτες της, τα οιστρογόνα και τη διυδροτεστοστερόνη (DHT).

Οι FSH και LH είναι απαραίτητες για την έναρξη της σπερματογένεσης στην ήβη. Στην ώριμη ηλικία είναι απαραίτητη η παρουσία ανδρογόνων. Όταν η GnRH δεν εκκρίνεται ή δεν εκκρίνεται κατά ώσεις αλλά διαρκώς, παρατηρείται αναστολή της LH και FSH και παρατηρείται υπογοναδισμός.

Η τεστοστερόνη κυκλοφορεί είτε ως ελεύθερη είτε δεσμευμένη. Η τεστοστερόνη, πέραν των σημαντικών παρακρινών επιδράσεων στη σπερματογένεση, ασκεί και άλλες φυσιολογικές επιδράσεις. Εν ολίγοις, επιφέρει διαφοροποίηση των επικουρικών αναπαραγωγικών οργάνων του άνδρα και συντηρεί την λειτουργία τους, επιφέρει τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και αντιπαλεύει τη δράση των οιστρογόνων στην αύξηση των μαστών, διεγείρει τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, συμμετέχει στην εκδήλωση της ερωτικής ορμής, καθώς και την έκκριση ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις και ρύθμιση (πηγή:

<https://obgynkey.com/chapter-1-anatomy-and-physiology-of-the-male-reproductive-system>)

2.ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

2.1 ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας διακρίνονται σε λειτουργικά και σε αποφρακτικά. Τα λειτουργικά αίτια σχετίζονται με τη σπερματογένεση και την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, ενώ τα αποφρακτικά με τη μεταφορά και την αποχέτευση του σπέρματος. Η διάκριση αυτή δεν είναι πάντα ξεκάθαρη γιατί πολλές φορές αποφρακτικά αίτια επηρεάζουν και ποιοτικά το σπέρμα, ενώ συχνά η απόφραξη οφείλεται ξεκάθαρα σε λειτουργικά αίτια.

Όσον αφορά στα λειτουργικά αίτια, σε αυτά διακρίνουμε τις εξής υποκατηγορίες:

- **Πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων**
 - ✓ Γενετικές ανωμαλίες
 - αναστολή ωρίμανσης σπερματοζωαρίων (έλλειψη ωρίμανσης των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου, αζωοσπερμικοί ασθενείς ή με εκσπερμάτημα με τμήματα άωρων κυττάρων)
 - ανωμαλίες σπερματοζωαρίων (συνήθως 20-30% των σπερματοζωαρίων εμφανίζουν μορφολογικές ανωμαλίες)
 - σύνδρομο παρουσίας μόνο κυττάρων Sertoli (πλήρης έλλειψη των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου, φυσιολογικοί ή λίγο μικρότεροι όρχεις, αζωοσπερμία και στειρότητα).
 - ✓ Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, στους στείρους άντρες η συχνότητά τους κυμαίνεται από 2-20%
 - Σύνδρομο XYΥ ή υπεράρρενος (φυσιολογικοί μέχρι αζωοσπερμικοί ασθενής)
 - Σύνδρομο Klinefelter ή XXΥ (χαμηλή τεστοστερόνη, αυξημένη FSH συχνότητα 1/500 άνδρες, ασθενείς με μικρούς, σκληρούς όρχεις, γυναικομαστία και αζωοσπερμία)
 - Σύνδρομο Noonan ή ανδρικό Turner (χαμηλή τεστοστερόνη, αυξημένες γοναδοτροφίνες, ασθενείς με κρυφορχία, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, συνήθως αζωοσπερμία και στειρότητα)
 - Σύνδρομα από ανωμαλίες σωματικών χρωμοσωμάτων.
 - ✓ Ανωμαλίες εξέλιξης και ανάπτυξης
 - Συγγενής ανορχία (πολύ χαμηλή τεστοστερόνη, αυξημένες LH και FSH. Μετά την εφηβεία ευνουχοειδή χαρακτηριστικά και μικρά έξω γεννητικά όργανα)
 - Σύνδρομο αναστροφής φύλου (ασθενείς με εικόνα παρόμοια του συνδρόμου Klinefelter)
 - Κρυφορχία (σημαντική αιτία στειρότητας)
- **Διαταραχές ανδρογόνων**

Οι διαταραχές σχετίζονται με την ανεπαρκή σύνθεση ανδρογόνων από τους όρχεις και την ανεπαρκή χρησιμοποίηση τους.

- **Επίκτητη «πρωτοπαθής» ανεπάρκεια όρχεων**

- ✓ Παρωτιδική ορχίτιδα (έντονη ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία)
- ✓ Συστροφία όρχεως (μη αναστρέψιμες βλάβες στο σπερματικό επιθήλιο, ακόμη και στειρότητα σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης βλάβης)
- ✓ Κιρσοκήλη (εύρημα περίπου στο 30% ανδρών με πρόβλημα γονιμότητας, ασθενείς με διαταραχές στη σπερματογένεση, στο σπερμοδιάγραμμα περιπτώσεων κιρσοκήλης εμφανίζεται ολιγοσπερμία, ασθenoσπερμία, τερατοσπερμία και άωρες μορφές)

- **Δευτεροπαθής ανεπάρκεια όρχεων**

- ✓ Υποθαλαμικές αιτίες (συσχέτιση με μείωση GnRH)
 - Σύνδρομο Kallman (μικροί και μαλακοί όρχεις και αζωοσπερμία)
 - Σύνδρομο του γόνιμου ευνούχου (διαταραχή της έκκρισης της LH, αρκετή για να διεγείρει την τεστοστερόνη για σπερματογένεση, όχι όμως την αρρενοποίηση)
- ✓ Υποφυσιακές αιτίες (μείωση γοναδοτροπινών λόγω όγκων, εμφράκτων, ιατρογενών αιτίων)
- ✓ Άλλες ορμονικές αιτίες (όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων, κίρρωση του ήπατος, συγγενής υπερπλασία του φλοιού επινεφριδίων, σύνδρομο Cushing, ουραιμία)
- ✓ Εξωγενείς παράγοντες
 - Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού (διαταραχές γονιμότητας από E.coli, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureoplasma urealyticum κ.ά)
 - Υψηλή θερμοκρασία (διαταραχές σπερματογένεσης)
 - Ακτινοβολία (αναστολή σπερματογένεσης, βλάβη σπερματικού επιθηλίου)

- Φάρμακα (αναστολή σπερματογένεσης, βλάβες σπερματικού επιθηλίου, δράση είτε απευθείας στο σπερματικό επιθήλιο, είτε αναστέλλοντας την έκκριση των γοναδοτροπινών ή αυξάνοντας τα επίπεδα των οιστρογόνων είτε αναστέλλοντας την σύνθεση της τεστοστερόνης)

- **Ανοσολογικές διαταραχές**

Οι διαταραχές αυτού του είδους συμμετέχουν στο 3-7% της ανδρικής στειρότητας. Η διάσπαση του αιματοορχικού φραγμού από λοίμωξη, τραύμα ή επέμβαση, οδηγεί στο σχηματισμό αντισπερματικών αντισωμάτων, με αποτέλεσμα τη συγκόλληση ή την ακινητοποίηση των σπερματοζωαρίων.

Όσον αφορά στα *αποφρακτικά* αίτια, σε αυτά διακρίνουμε τις εξής υποκατηγορίες:

- **Διαταραχές εκσπερμάτισης**

- ✓ Παλίνδρομη εκσπερμάτιση (βλάβη των αυτόνομων κέντρων ή του έσω σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα παλίνδρομη κίνηση του σπέρματος προς την κύστη, συχνή διαταραχή στον σακχαρώδη διαβήτη, μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή εντέρου, μετά από οσφυϊκή συμπαθεκτομή ή οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή, μετά από διουρηθρική ή ριζική προστατεκτομή).
- ✓ Έλλειψη ή αδυναμία εκσπερμάτισης (βλάβη των συμπαθητικών νεύρων οδηγεί στην αδυναμία σύσπασης της ουράς της επιδιδυμίδας, του σπερματικού πόρου και των σπερματοδόχων κύστεων που συμμετέχουν στην προώθηση του σπέρματος κατά την εκσπερμάτιση).

- **Απόφραξη αποχετευτικής οδού** (χαρακτηρίζεται από αζωοσπερμία)

- ✓ Συγγενής απόφραξη (οφείλεται είτε σε απουσία επικοινωνίας ευθέων σωληναρίων και κεφαλής επιδιδυμίδας, είτε σε πλήρη

- ατρησία του πόρου της επιδιδυμίδας, είτε στην απουσία του ενός ή και των δύο σπερματικών πόρων)
- ✓ Επίκτητη απόφραξη (οφείλεται είτε σε φλεγμονές, είτε σε εθελουσία απολίνωση του πόρου, είτε σε ιατρογενή αίτια)

2.1.1 Ηλικία και ανδρική υπογονιμότητα

Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι όσο αυξάνεται η ηλικία του άνδρα τόσο μειώνεται η ποιότητα του σπέρματός του, επομένως και η πιθανότητα επίτευξης μια επιτυχημένης κύησης. Μια έρευνα σε 8.559 εγκυμοσύνες στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι η σύλληψη κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 μηνών ήταν 30% λιγότερο πιθανή για ζευγάρια στα οποία οι άνδρες ήταν άνω των 40 ετών σε σύγκριση με άνδρες κάτω των 30 ετών (Ford κ.ά., 2000). Οι Hassan et al έδειξαν ότι το 76,8% των νεαρών ανδρών (νεότεροι από 25 ετών) πέτυχαν να γονιμοποιήσουν τις συντρόφους τους μέσα σε 6 μήνες σε σύγκριση με το 52,9% των ανδρών άνω των 45 ετών (Hassan & Killick, 2003).

Ορισμένες μελέτες έχουν συνδέσει την αυξημένη ηλικία του άνδρα με αυξημένα ποσοστά αποβολών. Μια προοπτική μελέτη 5.121 φυσικών συλλήψεων διαπίστωσε ότι οι σύντροφοι ανδρών άνω των 35 ετών είχαν 1,26 φορές περισσότερες πιθανότητες (95% CI. 1-1,6) να αποβάλουν σε σύγκριση με τους συντρόφους ανδρών κάτω των 35 ετών μετά τον έλεγχο της μητρικής ηλικίας (Slama κ.ά., 2005). Σε μια κοόρτη από 17.000 κύκλους ενδομήτριας σπερματέγχυσης, και ελέγχοντας επίσης την ηλικία της μητέρας, οι σύντροφοι ανδρών άνω των 35 ετών είχαν ποσοστά αποβολών 32,4% σε σύγκριση με το 13,7% στις συντρόφους ανδρών κάτω των 35 ετών ($P < 0,001$).

2.1.2 Διαγνωστική Προσέγγιση της Ανδρικής Υπογονιμότητας

Στον εργαστηριακό έλεγχο του σπέρματος εκτιμώνται οι εξής παράμετροι:

- Όγκος σπέρματος. Φυσιολογικός θεωρείται όταν είναι 3-5 ml.
- Αριθμός σπερματοζωαρίων. Κατώτερο φυσιολογικό όριο θεωρείται ο αριθμός των 20.000.000 σπερματοζωαρίων ανά ml.

- Κινητικότητα σπερματοζωαρίων. Φυσιολογική θεωρείται όταν την πρώτη ώρα από τη λήψη του σπέρματος, τουλάχιστον 50% των σπερματοζωαρίων έχουν ζωηρή κίνηση προς τα εμπρός.
- Μορφολογία σπερματοζωαρίων. Σε γόνιμο σπέρμα η συνήθης αναλογία φυσιολογικών μορφών είναι 60%.
- Επιπλέον παράμετροι. Το pH του σπέρματος είναι αλκαλικό (7,3-7,4) και η σύσταση είναι ιξώδης, ρευστοποιείται μέσα σε 20-30 λεπτά. Η παρουσία πυοσφαιρίων σε αριθμό μεγαλύτερο από 8-10 κατά οπτικό πεδίο υποδηλώνει την ύπαρξη φλεγμονής στον προστάτη. Η φρουκτόζη φυσιολογικά υπάρχει σε ποσότητα 1.200 μg/ml, ο ψευδάργυρος σε ποσότητα 1,5 μg/100 κ.εκ. και η L-καρνιτίνη, που παράγεται από τις επιδιδυμίδες, απουσιάζει στην απόφραξη.

2.2 ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας σχετίζονται με την ηλικία, τις διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας, τον σαλπιγγικό παράγοντα, την ενδομητρίωση, τους μητριάιους παράγοντες και τον τραχηλικό παράγοντα.

- **Ηλικία**

Σύμφωνα με την έκθεση του ΟΗΕ για το 2015, η μέση ηλικία τεκνοποίησης παγκοσμίως μειώθηκε από 29,1 έτη το 1950-1955 σε 27,5 έτη το 1990-1995 και παρέμεινε περίπου σε αυτό το επίπεδο μέχρι το 2015, ενώ αυξήθηκε στις ανεπτυγμένες χώρες τις τελευταίες 3 δεκαετίες. Για παράδειγμα, η μέση ηλικία τεκνοποίησης στην Ευρώπη αυξήθηκε από 26,5 χρόνια το 1980-1985 σε 29,4 χρόνια το 2010- 2015. Η γονιμότητα μειώνεται σταδιακά καθώς η γυναίκα μεγαλώνει, ξεκινώντας από την ηλικία των 32 ετών λόγω μείωσης της ποιότητας και της ποσότητας των ωαρίων. Η γονιμότητα στη συνέχεια μειώνεται πιο γρήγορα σε ηλικία περίπου 37 ετών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ζήτηση για υπηρεσίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής από γυναίκες που είχαν καθυστερήσει την τεκνοποίηση για ένα ευρύ φάσμα κοινωνικών και μη αναπαραγωγικών παραγόντων (Attali & Yogen, 2021).

- **Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας**

- ✓ Ομάδα I κατά WHO: ωοθυλακιορρηξία που προκαλείται από μη λειτουργία του υποθαλάμου-υπόφυσης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αμηνόρροια, χαμηλές γοναδοτροφίνες και ανεπάρκεια οιστρογόνων. Το στρες, η έντονη άσκηση και ο χαμηλός δείκτης σώματος είναι συχνό προφίλ των γυναικών αυτής της κατηγορίας.
- ✓ Ομάδα II κατά WHO: ωοθυλακιορρηξία που προκαλείται από δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και η υπερπρολακτιναιμική αμηνόρροια ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία που αποτελεί το περίπου το 85% των γυναικών με διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας.
- ✓ Ομάδα III κατά WHO: ωοθυλακιορρηξία που προκαλείται από ωοθηκική ανεπάρκεια, υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και χαμηλά οιστρογόνα.

- **Ενδομητρίωση**

Στο 10% των γυναικών συναντιέται η χρόνια καλοήθης οιστρογονοεξαρτώμενη φλεγμονώδης νόσος, η ενδομητρίωση, η οποία σε σοβαρές περιπτώσεις προκαλεί συμφύσεις που οδηγούν σε δυσλειτουργία των σαλπίγγων. Οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν περιτοναϊκό υγρό με υψηλή συγκέντρωση σε κυτοκίνες, παράγοντες ανάπτυξης και ενεργοποιημένα μακροφάγα, που επηρεάζουν αρνητικά τα σπερματοζωάρια και δρουν δυσμενώς στο έμβρυο. Τέλος, η ενδομητρίωση ίσως σχετίζεται με μη φυσιολογική γονιδιακή έκφραση στο έκτοπο, αλλά και στο φυσιολογικό ενδομήτριο.

- **Σαλπινγικός παράγοντας**

Η πιο συχνή μορφή γυναικείας υπογονιμότητας οφείλεται σε απόφραξη σαλπίγγων-περισαλπινγικές συμφύσεις. Οι σάλπιγγες είναι η θέση συνάντησης ωαρίου- σπερματοζωαρίου και όταν δεν είναι διαβατές ή όταν είναι καθηλωμένες από συμφύσεις, δεν μπορεί να επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Η κύρια αιτία είναι η πυελική φλεγμονή-οξεία σαλπινγίτιδα, που προέρχεται από λοίμωξη στο

κατώτερο γεννητικό σύστημα και συνήθως οφείλεται σε *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* και αναερόβιους οργανισμούς. Συμφύσεις μπορεί να προκληθούν επίσης από ενδομητρίωση ή/και σαλπινγίτιδα μετά από φυματίωση, χειρουργικές επεμβάσεις, ρήξη σκωληκοειδούς, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ινομώματα που φράσσουν τα σαλπινγικά στόμια και απολίνωση σαλπίγγων.

- **Μητριαίοι παράγοντες**

Υπογονιμότητα μπορεί να προκαλέσουν τα προβλήματα στη μήτρα, είτε συγγενή, όπως διάφραγμα μήτρα, μονόκερως μήτρα, είτε επίκτητα, όπως ινομώματα, πολύποδες, συμφύσεις κ.ά. Τα παραπάνω εκδηλώνονται συνήθως με καθ'έξιν αποβολές ή μειωμένη πιθανότητα σύλληψης.

- **Τραχηλικός παράγοντας**

Κάποιοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η εχθρική τραχηλική βλέννη είναι υπεύθυνη για την υπογονιμότητα στο 9-15% των υπογόνιμων ζευγαριών.

2.2.1 Διαγνωστική Προσέγγιση της Γυναικείας Υπογονιμότητας

Αρχικά πρέπει να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η ωοθυλακιορρηξία. Οι τεχνικές είναι:

- Συσκευές ανίχνευσης της αύξησης της LH στα ούρα. Βοηθά στον καθορισμό των γόνιμων ημερών.
- Κυκλικότητα-περιοδικότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η φυσιολογική διάρκειά του μεταξύ 25-35 μέρες, συνδυάζεται με ωοθυλακιορρηξία.
- Διακολπική υπερηχογραφία. Η ανεύρεση ενός ωοειδούς ωοθυλακίου μεγέθους >17-18 mm τη 12η-13η μέρα αποτελεί στοιχείο επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας.
- 21η μέρα προγεστερόνη ορού. Σε τιμές >9-16 ng/ml η ωοθυλακιορρηξία θεωρείται πραγματοποιηθείσα.
- Βασική θερμοκρασία του σώματος. Κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας παρατηρείται βραχεία άνοδος της θερμοκρασίας.

- Βιοψία ενδομητρίου. Λόγω της επεμβατικής της φύσης δεν συστήνεται πλέον.

Η αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίνγων συνήθως γίνεται με υστεροσαλπιγγογραφία, αν και η αξιοπιστία της μεθόδου δεν είναι πολύ υψηλή. Μια άλλη όχι τόσο επεμβατική μέθοδος είναι η υπερηχο-υστερογραφία με τη χρήση νερού, ενώ η εξέταση εκλογής για τη διερεύνηση της βατότητας είναι η λαπαροσκόπηση.

3. COVID-19

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ SARS-CoV-2

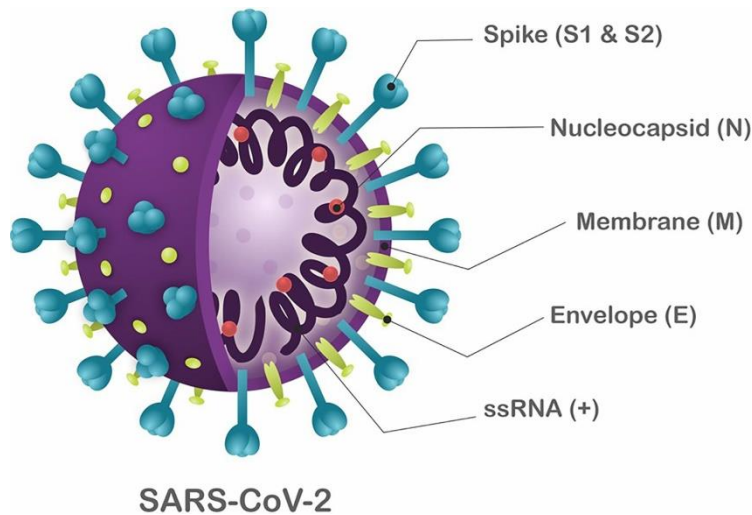
Οι κορονοϊοί (CoVs) είναι μονόκλωνοι RNA ιοί θετικής πολικότητας (positive sense), που προκαλούν ασθένειες σε ανθρώπους και ζώα. Ο χαρακτηρισμός «positive-sense RNA» σημαίνει πως το ιικό RNA είναι mRNA και συνεπώς μπορεί να μεταφραστεί αμέσως στο κύτταρο ξενιστή για τη σύνθεση πρωτεϊνών του ιού από τα ριβοσώματα του κυττάρου (οι οποίες είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του). Οι ανθρώπινοι κορονοϊοί (HCoVs) αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά ως αιτίες της οξείας λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URI) το 1962. Τα τελευταία χρόνια, οι HCoVs έχουν βρεθεί πιο συχνά να σχετίζονται με σοβαρή λοίμωξη της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού (RTI). Έχουν εντοπιστεί ως κύρια αιτία της πνευμονίας σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (El-Sahly κ.ά., 2000). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, εντοπίστηκαν δύο εξαιρετικά παθογόνοι ανθρώπινοι κορονοϊοί που σχετίζονται με το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) και το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), το οποίο εμφανίστηκε σε διάφορες περιοχές του κόσμου (Drosten κ.ά., 2003). Στις 31 Δεκεμβρίου 2019, απομονώθηκε ένα νέο στέλεχος κορονοϊού και ονομάστηκε κορονοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου² (SARS-CoV-2) από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξονομίας των Ιών (ICTV) από ασθενείς με πνευμονία άγνωστης αιτιολογίας στην πόλη Wuhan της Κίνας (Phelan κ.ά., 2020). Στις 11 Μαρτίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ανακοίνωσε ότι ο COVID-

19είναι μια «έκτακτη ανάγκη για τη δημόσια υγεία διεθνούς ενδιαφέροντος» (X. Li κ.ά., 2020).

Οι CoVs ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae. Οι Coronaviridae είναι μια οικογένεια ιών RNA με περίβλημα, είναι θετικής πολικότητας και μολύνουν αμφίβια, πτηνά και θηλαστικά. Η ομάδα περιλαμβάνει τις υποοικογένειες Letovirinae και Orthocoronavirinae, τα μέλη του τελευταίου είναι γνωστά ως κορονοϊοί.

Το ικό γονιδίωμα των κορονοϊών έχει μήκος 26-32 κιλοβάσεις. Τα σωματίδια είναι συνήθως διακοσμημένα με μεγάλες (~20 nm), επιφανειακές προεξοχές σε σχήμα ραβδιού ή πετάλου (τα «πεπλομερή» ή «ακίδες»), τα οποία σε ηλεκτρονικές μικρογραφίες σφαιρικών σωματιδίων δημιουργούν μια εικόνα που θυμίζει ηλιακό στέμμα (εξ'ού και η ονομασία). Οι coronaviridae αποτελούνται από τους κορονοϊούς άλφα, βήτα, δέλτα και γάμμα με μεγάλα RNA γονιδιώματα και μια μοναδική μέθοδος αντιγραφής. Ο νέος SARS-CoV-2 αναγνωρίστηκε ως βήτα-κορονοϊός (Monchatre-Leroy κ.ά., 2017). Ένας αριθμός μελετών ανέφερε ότι οι CoVs έχουν τα μεγαλύτερα μη τμηματοποιημένα γονιδιώματα μεταξύ όλων των ιών RNA με μήκος κοντά στα 30kb (B. Li κ.ά., 2020). Αυτή η αύξηση του μεγέθους του γονιδιώματος ενισχύει την πλαστικότητα του γονιδιώματος, επιτρέποντας έτσι την αλλαγή μέσω μεταλλάξεων και ανασυνδυασμού, με αποτέλεσμα υψηλότερη γενετική ποικιλότητα και υψηλότερες πιθανότητες μετάδοσης μεταξύ ειδών (Ji κ.ά., 2020).

3.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2



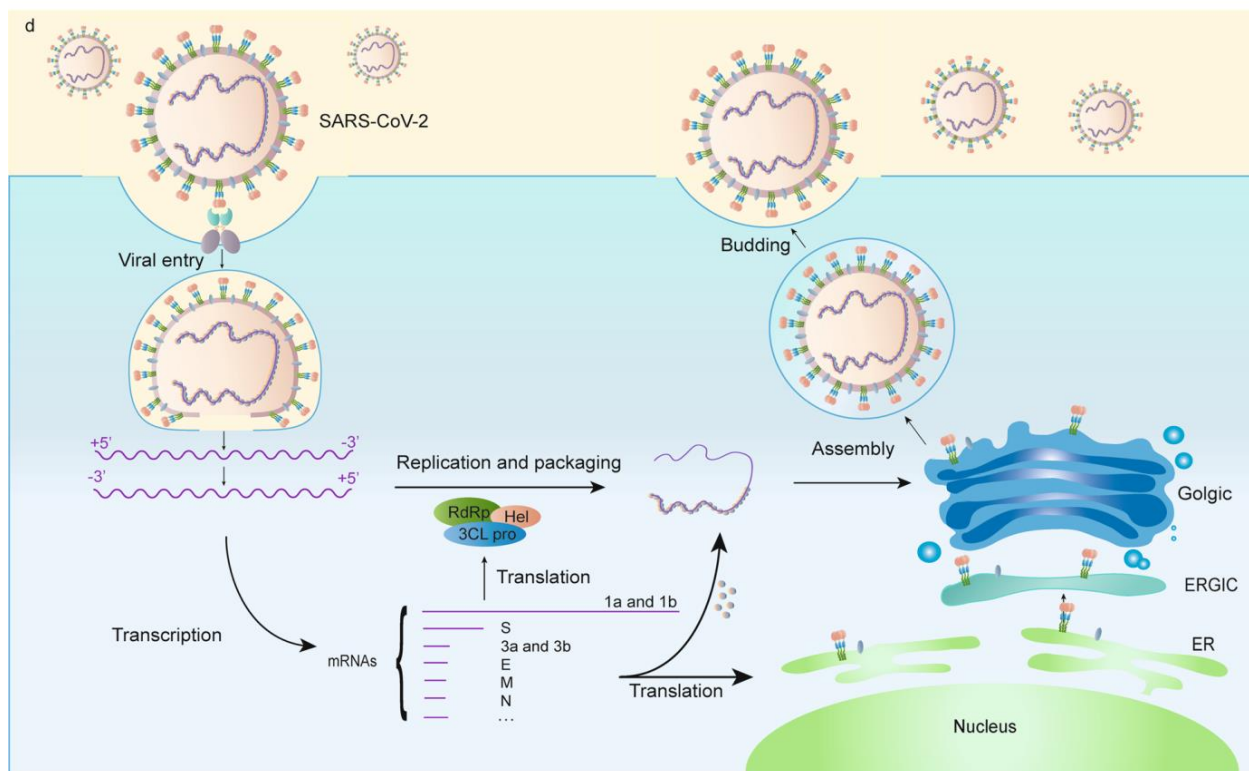
ΕΙΚΟΝΑ 6: Κορονοϊός SARS-CoV-3 (Πηγή:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01818/full>)

Οι κορονοϊοί έχουν το μεγαλύτερο συνεχές (non-segmented) γονιδίωμα μεταξύ των RNA ιών με θετική πολικότητα και διαθέτουν τα μεγαλύτερα γνωστά αντιγραφόμενα μόρια RNA. Ο κύκλος ζωής του ιού αποτελείται από τα ακόλουθα 5 βήματα: προσκόλληση, διείσδυση, βιοσύνθεση, ωρίμανση και απελευθέρωση. Μόλις οι ιοί συνδεθούν με τους υποδοχείς του ξενιστή (προσκόλληση), εισέρχονται στα κύτταρα ξενιστές μέσω ενδοκυττάρωσης ή σύντηξης μεμβράνης (διείσδυση). Μόλις απελευθερωθούν τα περιεχόμενα του ιού μέσα στα κύτταρα-ξενιστές, το ιικό RNA εισέρχεται στον πυρήνα για αντιγραφή. Το mRNA του ιού χρησιμοποιείται για την παραγωγή ιικών πρωτεϊνών (βιοσύνθεση). Στη συνέχεια, δημιουργούνται νέα ιικά σωματίδια (ωρίμανση) και απελευθερώνονται. Οι κορονοϊοί αποτελούνται από τέσσερις δομικές πρωτεΐνες: Spike (S), Membrane (M), Envelope (E) και Nucleocapsid (N). Κάθε πρωτεΐνη Spike αποτελείται από μια διαμεμβρανική τριμετρική γλυκοπρωτεΐνη που προεξέχει από την επιφάνεια του ιού, η οποία καθορίζει την ποικιλομορφία των κορονοϊών. Πιο συγκεκριμένα, κάθε μόριο Spike αποτελείται από τρεις τομείς: έναν διαμεμβρανικό τομέα που διαπερνά τη διπλή στιβάδα των λιπιδίων του φακέλου, ένα βραχύ ενδομεμβρανικό τομέα (στο εσωτερικό του φακέλου), και ένα μακρύ εξωμεμβρανικό (εξωτερικά του φακέλου-ectodomain). Ο τελευταίος αυτός τομέας έχει ακτινοειδή κατανομή στην επιφάνεια του φακέλου δίνοντας τη χαρακτηριστική μορφή κορώνας (στέμματος) στον ιό. Το εξωμεμβρανικό τμήμα της πρωτεΐνης Spike περιλαμβάνει δύο λειτουργικές υπομονάδες. Η υπομονάδα S1 είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με

τον υποδοχέα του κυττάρου ξενιστή και η υπομονάδα S2 είναι υπεύθυνη για τη σύντηξη των ιικών και κυτταρικών μεμβρανών. Το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) αναγνωρίστηκε ως λειτουργικός υποδοχέας για τον SARS-CoV (W. Li κ.ά., 2003). Το ACE2 ανακαλύφθηκε το 2000 και η δράση του είναι να μετατρέπει την Ang II σε Ang 1-7 και Ang 1-9. Το 2003 στην επαρχία Guangdong της Κίνας ξέσπασε επιδημία σοβαρού πνευμονικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS) με 8.000 λοιμώξεις και 800 περίπου θανάτους το αίτιο της οποίας αποδείχθηκε πως ήταν ο κορονοϊός SARS-CoV. Τη χρονιά αυτή οι Li και συνεργάτες πρώτοι ανακοίνωσαν πως ο υποδοχέας του ιού αυτού στα κύτταρα του ξενιστή είναι το ACE2(W. Li κ.ά., 2003). Η έκφραση του ACE2 είναι υψηλή στον πνεύμονα, την καρδιά, τον ειλεό, τα νεφρά και την ουροδόχο κύστη (Ζου κ.ά., 2020). Στον πνεύμονα, οι υποδοχείς ACE2 εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα επιθηλιακά κύτταρά του. Το εάν ο SARS-CoV-2 συνδέεται ή όχι με έναν επιπλέον στόχο χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Η διαδικασία της σύντηξης κορονοϊού-κυτταρικής μεμβράνης, απαιτεί την αρχική δράση μιας πρωτεάσης της επιφανείας του κυττάρου ξενιστή και την αφαίρεση 2 αμινοξέων από την S1 πρωτεΐνη του ιού η οποία βρίσκεται σε κατάσταση up-conformation και συνδεδεμένη με τον υποδοχέα. Το βήμα αυτό θεωρείται απολύτως απαραίτητο για το έναυσμα της διαδικασίας εισόδου του ιού στο κύτταρο (Παπαγαλάνης κ.ά., 2021). Μετά τη δέσμευση του SARS-CoV-2 με την πρωτεΐνη του ξενιστή, η πρωτεΐνη spike υφίσταται διάσπαση από την πρωτεάση. Οι πρωτεάσες του ξενιστή όπως η διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 2 (TMPRSS2) χρειάζονται για τη διάσπαση της ιικής πρωτεΐνης S για να προκληθεί μια διαμορφωτική αλλαγή στην S που επιτρέπει τη μόνιμη σύντηξη των μεμβρανών του ιού και του κυττάρου ξενιστή (Stanley κ.ά., 2020a). Η σημασία του μορίου TMPRSS2 έχει επιβεβαιωθεί και είναι εμφανής σε μελέτες που δείχνουν ότι η αναστολή του εμποδίζει την είσοδο και εξάπλωση του SARS-CoV-2 σε στοχευόμενα πνευμονικά κύτταρα (Stanley κ.ά., 2020a) . Ως μοντέλο προτάθηκε μια διαδοχική διάσπαση πρωτεάσης δύο σταδίων για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης spike του SARS-CoV και του MERS-CoV, που αποτελείται από διάσπαση στη θέση S1/S2. Μετά τη διάσπαση στη θέση αυτή, οι υπομονάδες S1 και S2 παραμένουν μη ομοιοπολικά δεσμευμένες και η απομακρυσμένη υπομονάδα S1 συμβάλλει στη σταθεροποίηση της αγκυρωμένης στη μεμβράνη υπομονάδας S2 στην κατάσταση διάχυσης (Huang

κ.ά., 2020). Η επακόλουθη διάσπαση πιθανώς ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Spike για σύντηξη μεμβράνης μέσω μη αναστρέψιμων, διαμορφωτικών αλλαγών (Belouzard κ.ά., 2012). Η ανάλυση της περιοχής δέσμησης στον υποδοχέα (RBD) της πρωτεΐνης S αποκαλύπτει ότι η πλειοψηφία από τα υπολείμματα αμινοξέων που είναι σημαντικά για τη δέσμηση του υποδοχέα είναι κοινά μεταξύ των SARS-CoV και SARS-CoV-2, υπονοώντας ότι τα στελέχη SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν τον ίδιο υποδοχέα του ξενιστή για να εισχωρήσουν στο κύτταρο (Wan κ.ά., 2020). Οι αλληλουχίες αμινοξέων του υποδοχέα ACE2 που βρίσκονται στην περιοχή δέσμησης σε ζώα φάρμας και γάτες έχει μόνο μερικές διαφορές σε σύγκριση με τον ανθρώπινο υποδοχέα, υπονοώντας ότι ο φραγμός των ειδών για τη μετάδοση του SARS-CoV-2 είναι περιορισμένος (Sun κ.ά., 2020). Στη συνέχεια, το γονιδίωμα του ιού εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Το γονιδίωμα RNA του SARS-CoV-2 έχει μεθυλιωμένο κάλυμμα 5' και μια 3' πολυαδενυλιωμένη ουρά, που επιτρέπει στο RNA να προσκολληθεί στο ριβόσωμα του κυττάρου ξενιστή για μετάφραση. Το ιικό γονιδίωμα αντιγράφεται με τη βοήθεια μιας RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης (RdRp) (Neurath, 2020). Επιπροσθέτως, η RdRp μεσολαβεί στη μεταγραφή του αρνητικής πολικότητας υπογονιδιωματικού mRNA στο αντίστοιχο υπογονιδιωματικό θετικό mRNA. Το θετικό γονιδιωματικό RNA αποτελεί τους ιούς-απογόνους. Αυτά τα RNA μεταφράζονται από τα ριβοσώματα του ξενιστή σε μεμβρανικές πρωτεΐνες και βοηθητικές πρωτεΐνες, και αυτή η διαδικασία μετάφρασης συμβαίνει στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) (Neurath, 2020). Η πρωτεΐνη N δεσμεύει το γονιδιωματικό RNA και η πρωτεΐνη M ενσωματώνεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Οι M πρωτεΐνες, οι οποίες περιέχουν τρεις διαμεμβρανικούς τομείς στη συνέχεια κατευθύνουν τις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης που απαιτούνται για τη συναρμολόγηση των ιών. Μετά τη δέσμευσή τους στο νουκλεοκαψίδιο, οι ολοκληρωμένοι απόγονοι-ιοί μεταφέρονται από το σύστημα Golgi στην κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνονται στον εξωκυτταρικό χώρο μέσω εξωκυττάρωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 7. Ο κύκλος ζωής του SARS-CoV-2 μέσα στο κύτταρο ξενιστή (πηγή: Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19, Huang κ.ά., 2020)

3.3 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2

Ο τρόπος μετάδοσης του COVID-19 φαίνεται να είναι παρόμοιος με αυτή του SARS-CoV (Riou & Althaus, 2020). Για παράδειγμα, το 2002 η εμφάνιση του SARS-CoV προέκυψε από μετάδοση μεταξύ ζώων, ύστερα από τα ζώα στον άνθρωπο για να εξαπλωθεί περαιτέρω μέσω της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ο ιός της COVID-19 ακολούθησε τώρα το ίδιο μοτίβο με super spreading events (SSEs) που κατέληξε σε πανδημία (Riou & Althaus, 2020). Με την εξέλιξη της επιδημίας, ο πρωταρχικός τρόπος της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει εντοπιστεί μέσω σταγονιδίων αναπνευστικής βλέννας και απευθείας επαφής. Η μετάδοση σταγονιδίων συμβαίνει όταν ένα άτομο μιλάει, φτερνίζεται ή βήχει και ο ιός απελευθερώνεται από τις αναπνευστικές εκκρίσεις. Έχοντας άμεση επαφή με τη βλεννώδη μεμβράνη ενός μολυσμένου ασθενούς, τα σταγονίδια τείνουν να μεταδώσουν τον ιό. Τα σταγονίδια δεν ταξιδεύουν περισσότερο από έξι πόδια και δεν παραμένουν στον αέρα. Αυτό δημιουργεί αβεβαιότητα σχετικά με

τον μηχανισμό μετάδοσης, ίσως υπάρχουν άλλοι πιθανοί τρόποι που μπορεί να μολυνθεί ένα άτομο, για παράδειγμα, αγγίζοντας μια επιφάνεια ή αντικείμενα που έχουν τον ιό και στη συνέχεια αγγίζουν στόμα, μύτη ή μάτια (Rothe κ.ά., 2020). Μια μελέτη ανέφερε την παρουσία του SARS-CoV-2 σε επίχρισμα κοπράνων και αίματος, υποδεικνύοντας περαιτέρω τη δυνατότητα ύπαρξης πολλών τρόπων μετάδοσης (Zhang κ.ά., 2020).

3.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ SARS-CoV-2

Αν και πιστεύεται ότι η φυσική ιική δεξαμενή του κορονοϊού SARS-CoV-2 είναι οι νυχτερίδες, με 96,2% ταύτιση της αλληλουχίας (P. Zhou κ.ά., 2020), ο ενδιαμέσος ξενιστής της δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Ένα πείραμα που διεξήχθη από ερευνητές από το Χονγκ Κονγκ έδειξε επίσης 85,5-92,4% ταυτότητα αλληλουχίας με αυτή του κορονοϊού που προέρχεται από παγκολίνο, και μαζί με κάποια άλλα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι μαλαισιανοί παγκολίνοι στη Νότια Κίνα θα μπορούσαν να είναι ένας ενδιαμέσος ξενιστής (Lam κ.ά., 2020). Εκτός από τους παγκολίνους, τα φίδια και τα βιζόν ήταν ύποπτα ως ενδιαμέσοι ξενιστές για μικρό χρονικό διάστημα. Ωστόσο, μετά από έντονη συζήτηση, όλες οι προτάσεις απορρίφθηκαν. Η συζήτηση για το ποιο ζώο είναι ο ενδιαμέσος ξενιστής δεν κατέληξε σε οριστική απάντηση, αφήνοντας το ερώτημα άλυτο. Ο μόνος παράγοντας που έχει προσδιοριστεί είναι ότι ο ιός προέρχεται αρχικά από νυχτερίδες (P. Zhou κ.ά., 2020)

Στην αρχή της επιδημίας, τα κρούσματα COVID-19 παρατηρήθηκαν κυρίως σε ηλικιωμένους (Chen κ.ά., 2020). Καθώς το ξέσπασμα συνεχίστηκε, ο αριθμός των κρουσμάτων μεταξύ των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω αυξήθηκε περαιτέρω, αλλά επίσης παρατηρήθηκε κάποια αύξηση μεταξύ των παιδιών (< 18 ετών). Ο αριθμός των ανδρών ασθενών ήταν αρχικά υψηλότερος, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο φύλο καθώς αυξήθηκε ο αριθμός των περιστατικών. Η μέση περίοδος επώασης του ιού ήταν 5,2 ημέρες. Το συνδυασμένο ποσοστό κρουσμάτων-θνησιμότητας ήταν 2,3% (Onder κ.ά., 2020; Wu & McGoogan, 2020). Οι παράγοντες κινδύνου ενδοσκομομειακού θανάτου μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας τα δεδομένα δύο νοσοκομείων στο Wuhan. Η

μεγαλύτερη ηλικία, η υψηλότερη βαθμολογία αξιολόγησης διαδοχικής οργανικής ανεπάρκειας (SOFA) και το d-dimer >1μg/mL κατά την εισαγωγή αποδείχθηκαν παράγοντες κινδύνου στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών (F. Zhou κ.ά., 2020). Η παρουσία στεφανιαίας νόσου, διαβήτη και υπέρτασης θεωρήθηκαν επίσης ως παράγοντες κινδύνου. Η μελέτη 85 ασθενών που απεβίωσαν με COVID-19 με μέση ηλικία 65 ετών στη Γουχάν έδειξε ότι η πλειονότητα των ασθενών πέθαναν από πολυοργανική ανεπάρκεια, καθώς αναπνευστική ανεπάρκεια, υπερέγχυση και ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) παρατηρήθηκαν στο 94%, στο 81% και στο 74% των περιπτώσεων, αντίστοιχα (Du κ.ά., 2020).

Μετά το ξέσπασμα της επιδημίας στην Κίνα, ο SARS-CoV-2 εξαπλώθηκε παγκοσμίως. Από τις αρχές Απριλίου 2020, ο αναφερόμενος αριθμός ασθενών με COVID-19 είναι ο υψηλότερος στις ΗΠΑ, ακολουθούμενες από την Ισπανία, την Ιταλία, τη Γερμανία, τη Γαλλία και την Κίνα. Η Ιταλία επλήγη σημαντικά μετά το ξέσπασμα της Κίνας. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν επίσης υψηλότερο στον ηλικιωμένο πληθυσμό όπως στην περίπτωση της Κίνας. Η μελέτη από την Ιταλία έδειξε ότι το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 7,2% (Onder κ.ά., 2020), που ήταν τρεις φορές υψηλότερο από αυτό στην Κίνα. Αν και το ποσοστό θνησιμότητας ασθενών ηλικίας 70 ετών και άνω ήταν υψηλότερο στην Ιταλία, ήταν πολύ παρόμοιο μεταξύ ηλικίας 0 και 69 ετών και στις δύο χώρες.

Ο ιός εμφανίστηκε και εξαπλώθηκε και στην Ελλάδα από τις 26 Φεβρουαρίου 2020 και έπειτα. Η πλειοψηφία των κρουσμάτων που σημειώθηκαν τις πρώτες ημέρες σχετιζόταν με ανθρώπους που ταξίδεψαν στην Ιταλία, μια κύρια επιδημική εστία, και με μια ομάδα προσκυνητών που είχαν ταξιδέψει στο Ισραήλ και την Αίγυπτο, καθώς και επαφές των ατόμων αυτών. Στις 12 Μαρτίου, το ένατο κρούσμα, ένας 66χρονος άντρας, ήταν το πρώτο που κατέληξε από τη νόσο τα ξημερώματα. Επίσης ανακοινώθηκαν 18 νέα κρούσματα τα οποία 10 χαρακτηρίστηκαν «ορφανά», δηλαδή δεν έγινε δυνατό να ανιχνευθεί ο φορέας από τον οποίο κόλλησαν.

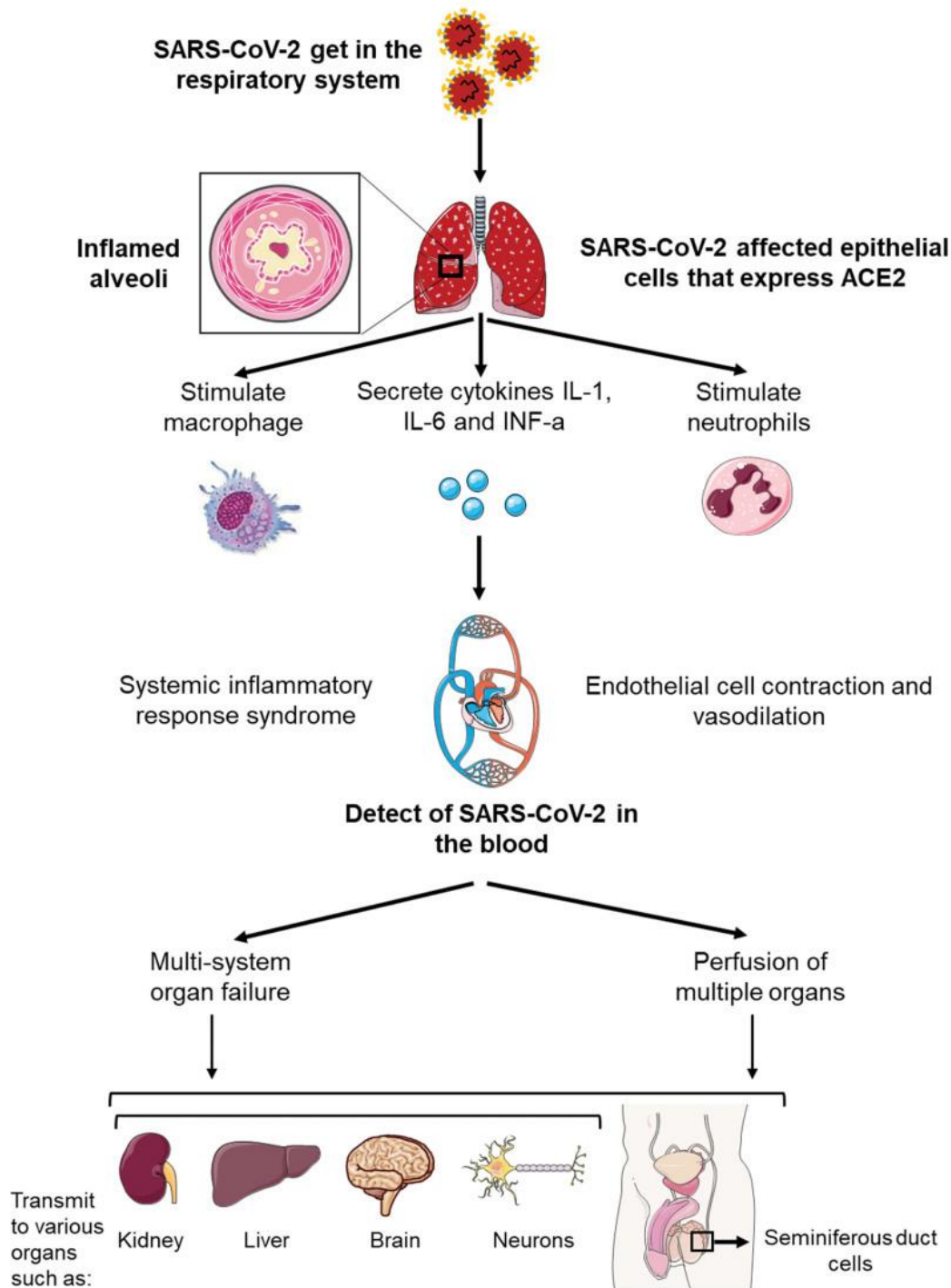
4. COVID19 ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

4.1 COVID19 ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Αξίζει να αναφερθεί το ψυχολογικό αντίκτυπο της νόσου Covid19 μιας και από παλιότερες μελέτες έχουν συνδεθεί διάφορες μολυσματικές ασθένειες (όπως ο SARS, ο MERS και ο ιός H1N1) με ψυχολογικές επιδράσεις που σχετίζονται με τον πανικό των ασθενών, των εργαζομένων στον τομέα της υγείας και του κοινού, με κατάθλιψη, άγχος και μετατραυματική διαταραχή στρες (PTSD) (Blendon et al., 2004; Wu et al., 2009; Hawryluck et al., 2004; Liao et al., 2014; Wang et al., 2011; Park et al., 2018). Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η διαταραχή της ομοιόστασης του σώματος και η ενεργοποίηση του κεντρικού συστήματος απόκρισης στο στρες (που ρυθμίζεται κυρίως μέσω του άξονα υποθαλάμου -υπόφυσης -επινεφριδίων). Παρόλο που η απάντηση σε στρεσογόνους παράγοντες είναι ένας αυτοπροστατευτικός μηχανισμός, η συνεχής ενεργοποίησή του από χρόνιους ή τραυματικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε απορύθμιση του άξονα υποθαλάμου -υπόφυσης -επινεφριδίων, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να αναστείλει την αναπαραγωγική λειτουργία του σώματος, να αλλάξει την εμβρυϊκή ανάπτυξη και ως εκ τούτου να προκαλέσει βλάβες στην αναπαραγωγική λειτουργία (Joseph and Whirledge, 2017).

Σύμφωνα με αρκετές πρόσφατες μελέτες για τον SARS-CoV-2, ο ιός μολύνει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, αλλά μπορεί να προκαλέσει βλάβη και σε άλλα συστήματα. Ο ACE2, ο κύριος υποδοχέας για την είσοδο στα κύτταρα-στόχους από τον SARS-CoV-2, αναφέρθηκε ότι εκφράζεται σε αφθονία στους όρχεις, συμπεριλαμβανομένων των σπερματογόνιων, των κυττάρων των σπερματικών πόρων, των κυττάρων Leydig και Sertoli. Ωστόσο, δεν υπάρχουν βέβαια κλινικά στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με το εάν η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 έχει άμεσο αντίκτυπο στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών (Malki, 2022).

SARS-CoV-2 infection



ΕΙΚΟΝΑ 8: Μόλυνση από τον SARS-CoV-2 στον άνθρωπο. (Πηγή: Malki (2022), COVID-19 and male infertility: An overview of the disease)

Η έκφραση του ACE2 βρέθηκε να σχετίζεται με την ηλικία στους άνδρες, με το μέγιστο του θετικού ποσοστού να είναι τα 30 έτη, ενώ οι ασθενείς 60 ετών εμφάνισαν

το χαμηλότερο επίπεδο έκφρασης του ACE-2 (Zou κ.ά., 2020). Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι οι νεαροί άνδρες ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο δυσλειτουργίας των όρχεων λόγω μόλυνσης από τον ιό της COVID-19 σε σχέση με τους ηλικιωμένους άνδρες ασθενείς (Fan κ.ά., 2021). Επιπλέον, το θετικό ποσοστό του ACE2 είναι υψηλότερο στους υπογόνιμους άνδρες από τους φυσιολογικούς γόνιμους άνδρες, γεγονός που υπογραμμίζει ότι οι αναπαραγωγικές διαταραχές προκαλούνται από μονοπάτια με τη μεσολάβηση ACE2 σε άνδρες μολυσμένους από SARS-CoV-2 και εκείνοι με αναπαραγωγικές διαταραχές είναι πιο ευαίσθητοι στη SARS-CoV-2 λοίμωξη.

Η πρωτεάση TMPRSS2 εκφράζεται κυρίως σε επιμήκεις σπερματίδες σε σύγκριση με τα σπερματογονικά βλαστοκύτταρα. Αν και ένας σχετικά μικρός αριθμός σπερματογονικών βλαστοκυττάρων βρέθηκε να εκφράζει ACE2 και TMPRSS2, τα κύτταρα που συνεκφράζουν και τα δύο γονίδια ήταν εξαιρετικά σπάνια (0,05%). Σε αυτά τα κύτταρα, ο εναλλακτικός ρόλος των υποδοχέων και των πρωτεασών ήταν ύποπτος ότι μεσολαβεί στην είσοδο του ιού.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, και οι δύο όρχεις μπορεί να αποτελούν πιθανό στόχο για άμεση βλάβη από τον ιό SARS-CoV-2. Ως εκ τούτου, η διαδικασία της σπερματογένεσης θα μπορούσε να επηρεαστεί, θέτοντας σε κίνδυνο την ανδρική γονιμότητα. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το μόριο ACE2 εκφραζόταν κυρίως σε σπερματογόνια, κύτταρα Leydig και Sertoli στους ανθρώπινους όρχεις. Τα θετικά σε ACE2 σπερματογόνια εκφράζουν σημαντικά υψηλότερο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και μετάδοση του ιού και έναν μικρότερο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με τη σπερματογένεση σε σύγκριση με τα σπερματογόνια που είναι αρνητικά για το ACE-2. Τα θετικά για ACE-2 κύτταρα Leydig και Sertoli εξέφρασαν σημαντικά περισσότερα γονίδια που εμπλέκονται στη σύνδεση κυττάρου-κυττάρου και την ανοσία, και λιγότερα γονίδια που σχετίζονται με τα μιτοχόνδρια και την αναπαραγωγή (Malki, 2022).

Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2002 μετά το ξέσπασμα της λοίμωξης SARS-CoV, ανέφερε ότι η ορχίτιδα ήταν μια αναγνωρισμένη επιπλοκή του SARS-CoV (Xu κ.ά., 2006), όπως αποδεικνύεται από τη μαζική κατακρήμνιση IgG στον διάμεσο ιστό των όρχεων που οδηγεί σε καταστροφή γεννητικών κυττάρων και εκτεταμένη διήθηση λευκοκυττάρων στους όρχεις. Η εμφάνιση ορχίτιδας είναι ένα γενικό φαινόμενο που σχετίζεται με ορισμένους άνδρες με COVID. Όλοι οι άρρνες

ασθενείς με SARS εμφάνισαν έντονη απόπτωση γεννητικών κυττάρων λόγω της οποίας υπήρχε έλλειψη σπερματοζωαρίων στα σπερματοφόρα σωληνάκια και το πάχος της βασικής μεμβράνης αυξήθηκε. Η ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστού όρχεων νεκρού που είχε νοσήσει σοβαρά από COVID-19 αποκάλυψε λέπτυνση του σπερματοφόρου επιθηλίου (μειωμένες κυτταρικές στοιβάδες) και υψηλότερη σπερματογενή αποβολή επιθηλίου στα σπερματοφόρα σωληνάκια (H. Li κ.ά., 2020). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα αποπτωτικά κύτταρα εντός των σπερματοφόρων σωληναρίων σε αποθανόντες ασθενείς με COVID-19 λόγω της εκτεταμένης καταστροφής των γεννητικών κυττάρων, η οποία αποτελεί ένδειξη εξασθενημένης σπερματογένεσης. Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την άμεση μόλυνση των όρχεων από τον ιό SARS. Στη μελέτη των Zhao et al. , αναφέρθηκε ότι οι κορονοϊοί SARS ανιχνεύθηκαν στα επιθηλιακά κύτταρα των όρχεων και στα κύτταρα Leydig με ηλεκτρονική μικροσκοπία σε συνδυασμό με ISH (Zhao κ.ά., 2003). Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη των Ding et al, δεν ανιχνεύθηκε ο ιός στον ορχικό οστό και λοιμώξεις στην καρδιά, στο σπλήνας και στους λεμφαδένες δεν αναφέρθηκαν, ωστόσο ο σπλήνας και οι λεμφαδένες αναφέρθηκαν ως κύριοι στόχοι από άλλες ομάδες. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ο ιός SARS μπορεί να μολύνει και να βλάψει πολλά όργανα, αλλά η άμεση μόλυνση του όρχεως δεν μπορεί να εξακριβωθεί αυτή τη στιγμή.

Επί του παρόντος, δεν έχουν υπάρξει σαφείς αναφορές για τον ιό στους αρσενικούς γαμέτες, αν μπορεί να επηρεαστούν άμεσα από μόλυνση με SARS-CoV-2 ή άλλους υποτύπους κορονοϊού. Ωστόσο, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο πυρετός μπορεί να επηρεάσει τη σπερματογένεση. Έτσι, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθεί για 72 έως 90 ημέρες μετά τη μόλυνση από COVID-19 που προκαλείται από σημαντική μείωση στη συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν σαφείς κανονισμοί για τον έλεγχο δοτών σπέρματος για SARS-CoV-2. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των κατεψυγμένων γαμετών και η ασφάλεια των ασθενών που χρειάζονται υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

4.1.2 SARS-CoV-2 και ποιότητα σπέρματος

Πολλές, αλλά όχι αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί, που ασχολούνται με τις παραμέτρους του σπέρματος σε άνδρες που νόσησαν από COVID19 και με ποιον τρόπο

επηρέασε ο ιός αυτές τις παραμέτρους. Αυτές οι μελέτες έχουν παρόμοια αποτελέσματα, τα οποία παρατίθενται παρακάτω.

Οι **Donders** et al στην μελέτη που πραγματοποίησαν, εξέτασαν ποικίλες παραμέτρους του σπέρματος σε μια ομάδα 120 ανδρών με επιβεβαιωμένα κρούσματα του κορονοϊού SARS-CoV-2. Οι ακόλουθες παράμετροι μετρήθηκαν σε όλα τα δείγματα σπέρματος: όγκος (mL), συγκέντρωση σπέρματος (10^6 /mL), συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων ανά εκσπερμάτιση, συνολική κινητικότητα, μορφολογία, pH και παρουσία στρογγυλών κυττάρων (10^6 /mL). Σε κάποια από τα δείγματα σπέρματος εξετάστηκαν τα αντισπερματικά αντισώματα (ASA), πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία δομής χρωματίνης σπέρματος (sperm chromatin structure assay, SCSA) που περιλάμβανε αξιολόγηση του DNA fragmentation index (DFI) και του high DNA stainability (HDS), καθώς και η ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2 στο σπέρμα, αλλά και στον ορό των ανδρών της μελέτης. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής: κανένα δείγμα σπέρματος δεν βρέθηκε θετικό στον κορονοϊό SARS-CoV-2, ενώ είχαν παρέλθει 52.7 ± 35.1 μέρες από τη μέρα της επιβεβαιωμένης μόλυνσης από τον ιό. Όσον αφορά στις παραμέτρους του σπέρματος: το 25,4% όλων των ανδρών που εξετάστηκαν μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 ήταν ολιγοζωοσπερμικοί, το 44,1% είχε ασθενοζωοσπερμία και το 67,0% είχε τερατοζωοσπερμία. Φαίνεται ότι η μορφολογία του σπέρματος επηρεάζεται περισσότερο από την κινητικότητα του σπέρματος μετά από μόλυνση από SARS-CoV-2, ενώ η συγκέντρωση του σπέρματος επηρεάστηκε το λιγότερο ($P < .0001$). Μόνο το 24,6% των συμμετεχόντων είχε πλήρως φυσιολογικό σπέρμα (συγκέντρωση, κινητικότητα και μορφολογία). Περίπου το ένα τρίτο είχε ασθενοζωοσπερμία ή τερατοζωοσπερμία, το 25,4% είχε δύο μη φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος (9/118 ολιγοζωοσπερμία και τερατοζωοσπερμία, 21/118 ασθενοζωοσπερμία και τερατοζωοσπερμία) και το 17,8% (21/118) είχε τρεις μη φυσιολογικές παραμέτρους (ολιγοζωοσπερμία, ασθενοζωοσπερμία, και τερατοζωοσπερμία).

Αναλύοντας ακόμη τη ίδια μελέτη των Donders et al, κλινικές παράμετροι ή συννοσηρότητες που αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου της σοβαρής λοίμωξης COVID-19, όπως η ηλικία, το BMI και το κάπνισμα, δεν φάνηκε να παρεμβαίνει στο μεγαλύτερο μέρος των παραμέτρων ποιότητας, εκτός από το ότι η ηλικία συσχετίστηκε με υψηλότερο DFI και χαμηλότερη πυκνότητα (ποσοστό με HDS). Σε περίπτωση

σοβαρής λοίμωξης (δηλαδή η ανάγκη νοσηλείας), αυτό σχετίζεται με χαμηλότερη βαθμολογία κινητικότητας και μορφολογίας.

Κατηγοριοποίηση των δεδομένων ανάλογα με το χρονικό διάστημα που πέρασε μετά την μόλυνση με κορονοϊό SARS-CoV-2 σε σύντομο (< 1 μήνας), ενδιάμεσο (1–2 μήνες) και μεγάλο (>2 έως το μέγιστο 6 μήνες) διάστημα αποκάλυψε μερικά εντυπωσιακά αποτελέσματα σχετικά με τις ανωμαλίες των χαρακτηριστικών του σπέρματος σύμφωνα με τα κριτήρια WHO. Ο αριθμός σπερματοζωαρίων μικρότερος από 15 εκατομμύρια/mL ήταν έξι φορές πιο συχνά εμφανιζόμενος στους άνδρες που ελέγχονται εντός 1 μήνα μετά τη λοίμωξη SARS-CoV-2(37%) σε σχέση με τους άνδρες που εξετάστηκαν μετά από 2 μήνες (6,3%) ($P=0,003$). Οι Donders et al βρήκαν επίσης πολύ μεγαλύτερο αριθμό ανδρών με λιγότερο από 32% προοδευτικά σπερματοζωάρια μέσα στον πρώτο μήνα μετά τη μόλυνση από COVID-19 (60%), από αυτούς που εξετάστηκαν 1 έως 2 μήνες και περισσότερο από 2 μήνες μετά τη μόλυνση από τον COVID-19: (37%) και (28%), αντίστοιχα. Ομοίως, η ολική κινητικότητα μειώθηκε σε λιγότερο από 40% στο 51% των ανδρών νωρίς μετά μόλυνση, σε σύγκριση με τους 26% μεταξύ 1 και 2 μήνες και τους 21% μετά από 2 μήνες. Επίσης, η μορφολογία δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το time lapse μετά τη μόλυνση από COVID19.

Τα σημάδια βλάβης του DNA των σπερματοζωαρίων ήταν πιο έντονα μέσα στον πρώτο μήνα μετά τη μόλυνση από τον COVID-19. Μια τιμή DFI μεγαλύτερη από 25% (μη φυσιολογική) βρέθηκε σε 10 (29%) πρώιμα δείγματα σε σύγκριση με 6 (11%) και 5 (15%) δείγματα μετά από 1 μήνα και μετά από 2 μήνες, αντίστοιχα. Ομοίως, ο μέσος όρος HDS ήταν υψηλότερος στην ομάδα με σύντομο χρονικό διάστημα (19%) από ότι στις ομάδες με ενδιάμεσο (16%) και μεγάλο χρονικό διάστημα από τη μόλυνση (13%).

Στην ανάλυση παλινδρόμησης των Donders et al, όταν ο χρόνος εξέτασης ήταν μικρότερος από 1 μήνα μετά τη μόλυνση από COVID-19, αυτό συσχετίστηκε με μειωμένη κινητικότητα σπέρματος, αλλά και με μειωμένο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ανά χιλιοστόλιτρο. Ο τίτλος antispike 1 και anti-S1-RBD IgG αντισωμάτων ορού συσχετίζονται και με την κινητικότητα και με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Βρέθηκε μια πολύ ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων ορού anti-SARS-CoV-2-S1 (sIgG-S) και -RBD (sIgG-RBD) και όλων των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου DFI και HDS. Οι δύο τελευταίοι δείκτες βλάβης του DNA συνδέονται στενά με μειωμένη γονιμότητα, ανεξάρτητα από τις παραμέτρους

ποιότητας του σπέρματος κατά WHO και συσχετίστηκαν με δραματική μείωση της επιτυχίας της εγκυμοσύνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδομήτρια σπερματέγχυση για υπογονιμότητα, όταν γονιμοποιήθηκαν μολυσμένο από ιό HPV σπέρμα (Depuydt κ.ά., 2019).

Αρκετά κινητικά σπερματοζωάρια ήταν παρόντα σε 106 συμμετέχοντες για να πραγματοποιήσουν τόσο τη δοκιμή IgA όσο και την IgG direct MAR. Στο 61% των δειγμάτων σπέρματος (65/106), ανιχνεύθηκαν IgA ASA, κυρίως εντοπισμένα στην ουρά των σπερματοζωαρίων. Σε έναν συμμετέχοντα, το ποσοστό των θετικών για IgA ASA σπερματοζωάρια ήταν πάνω από 40%, υποδεικνύοντας ανοσολογική στειρότητα (1/106, 0,9%), ενώ σε 14 άτομα, το ποσοστό των θετικών σε IgA ASA σπερματοζωάρια ήταν μεταξύ 10% και 40% (13,2%, μειωμένη γονιμότητα). Το IgG ASA ανιχνεύθηκε λιγότερο συχνά από το IgA ASA μετά τον COVID-19 (34/106; 32,1%) (P< .0001). Σε δύο άτομα, περισσότερο από το 90% των κινητικών σπερματοζωαρίων είχαν IgG ASA που ήταν δεσμευμένα σε ολόκληρο το σπερματοζωάριο. Και οι δύο συμμετέχοντες είχαν αποκτήσει μικρά παιδιά (<2 ετών) πριν μολυνθούν από τον COVID-19. Τόσο IgA όσο και IgG ASA ανιχνεύθηκαν σε 25 άτομα (23,6%), IgA ASA χωρίς IgG ASA ανιχνεύθηκε σε 40 άτομα (37,7%), IgG ASA χωρίς IgA ASA ανιχνεύθηκε σε 9 άτομα (8,5%) και ούτε IgA ούτε IgA AΣΟ ανιχνεύθηκαν σε 32 άτομα (30,2%).

Στην μελέτη των **Dipankar et al** εξετάστηκε δυο φορές, μια φορά κατά τη νόσηση COVID19 και μια φορά μετά από 74 μέρες, το σπέρμα 30 ανδρών, χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας, οι οποίοι είχαν επιβεβαιωμένα νοσήσει από κορονοϊό, χωρίς σοβαρά συμπτώματα. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν ο όγκος του σπέρματος, η ζωτικότητα, η συνολική κινητικότητα, η συγκέντρωση σπέρματος, ο συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, η μορφολογία, τα κυτταροπλασματικά κυστίδια (cytoplasmic droplets), η συγκόλληση του σπέρματος, η μορφολογία της κεφαλής (head defect), ο δείκτης κατακερματισμού DNA, ο χρόνος υγροποίησης, το ιξώδες του σπέρματος και τα λευκοκύτταρα.

Κατά την πρώτη δειγματοληψία σπέρματος, η ποιότητα του σπέρματος επηρεάστηκε ως εξής: ο όγκος του σπέρματος ήταν κάτω από 1,5 mL μεταξύ 10 συμμετεχόντων στη μελέτη. Το ιξώδες του σπέρματος σε 26 συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτερο από 02 cm. Ο χρόνος υγροποίησης μεταξύ 14 συμμετεχόντων παρατάθηκε. Μεταξύ των 30 συμμετεχόντων, η συγκόλληση σπέρματος ήταν από τον βαθμό I έως τον IV. Η ζωτικότητα του σπέρματος σε 29 συμμετέχοντες ήταν κάτω από 58%. Η

κινητικότητα του σπέρματος (προοδευτική και συνολική) σε 22 συμμετέχοντες ήταν κάτω από τη μέση τιμή. Μεταξύ των 14 συμμετεχόντων, η συγκέντρωση σπέρματος ήταν κάτω από 15 εκατομμύρια/mL. Ο συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων σε 12 συμμετέχοντες ήταν κάτω από 39 εκατομμύρια/εκσπερμάτιση. Σε 21 συμμετέχοντες, η μορφολογία του σπέρματος ήταν κάτω από 4%. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων και στους 30 συμμετέχοντες ήταν πάνω από 04/HPF και το DFI και στους 30 συμμετέχοντες ήταν περισσότερο από 30%.

Κατά τη δεύτερη δειγματοληψία σπέρματος, η ποιότητα του σπέρματος επηρεάστηκε ως εξής: ο όγκος του σπέρματος ήταν κάτω από 1,5 mL μεταξύ δύο συμμετεχόντων. Το ιξώδες του σπέρματος σε 21 συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτερο από 2 cm. Ο χρόνος υγροποίησης μεταξύ 10 συμμετεχόντων παρατάθηκε. Μεταξύ των 29 συμμετεχόντων, η συγκόλληση σπέρματος ήταν από τον βαθμό I έως τον IV. Η ζωτικότητα του σπέρματος σε 26 συμμετέχοντες ήταν κάτω από 58%. Η κινητικότητα του σπέρματος (προοδευτική και συνολική) σε 10 συμμετέχοντες ήταν κάτω από τη μέση τιμή. Μεταξύ των πέντε συμμετεχόντων, η συγκέντρωση σπέρματος ήταν κάτω από 15 εκατομμύρια/mL. Ο συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων σε 03 συμμετέχοντες ήταν κάτω από 39 εκατομμύρια/εκσπερμάτιση. Σε πέντε συμμετέχοντες, η μορφολογία του σπέρματος ήταν κάτω από 4%. Τα λευκοκύτταρα σε 23 συμμετέχοντες ήταν πάνω από 04/HPF και το DFI μεταξύ και των 27 συμμετεχόντων ήταν περισσότερο από 30%.

Συμπερασματικά, στην μελέτη των Dirankar et al οι παράμετροι του σπέρματος, όπως η ζωτικότητα και η συνολική κινητικότητα του σπέρματος, μειώθηκαν κάτω από τα φυσιολογικά όρια κατά την πρώτη δειγματοληψία. Αντίθετα, οι τιμές της συγκόλλησης του σπέρματος, του DFI του σπέρματος, του ιξώδους του σπέρματος και των λευκοκυττάρων του σπέρματος ήταν πάνω από τα φυσιολογικά τους όρια κατά τη δεύτερη δειγματοληψία. Άλλες παράμετροι του σπέρματος, όπως ο όγκος του σπέρματος, η συγκέντρωση σπέρματος, ο συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, η % φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος και τα επίπεδα φρουκτόζης του σπέρματος μειώθηκαν κατά την πρώτη δειγματοληψία σε σύγκριση με τη δεύτερη δειγματοληψία σπέρματος αλλά εντός φυσιολογικών ορίων. Αντίθετα, ο χρόνος υγροποίησης του σπέρματος αυξήθηκε κατά την πρώτη δειγματοληψία σπέρματος σε σύγκριση με τη δεύτερη δειγματοληψία σπέρματος αλλά εντός του φυσιολογικού ορίου. Το ίδιο επιβεβαιώνει και η μελέτη που έγινε από τους **Best et al.** όπου ο SARS-CoV-2 δεν βρέθηκε στο σπέρμα, αλλά ο συνολικός αριθμός σπέρματος (TSN) μειώθηκε κατά τη

διάρκεια της νόσου COVID-19. Αυτό επιβεβαιώνει ότι η νόσος COVID-19 επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών. Η ποιότητα του σπέρματος που αξιολογήθηκε μετά από 74 ημέρες ήταν βελτιωμένη, αλλά ήταν ακόμα χαμηλή. Φάνηκε ότι 74 ημέρες μετά τον COVID-19, οι παράμετροι που επηρεάζονται περισσότερο είναι το ιξώδες του σπέρματος, η συγκόλληση, η ζωτικότητα και το DFI%. Η ζωτικότητα του σπέρματος αντικατοπτρίζει την αναλογία των ζωντανών, άθικτων στη μεμβράνη σπερματοζωαρίων που προσδιορίζεται από τη χρώση Eosin-Nigrosin supravital. Ο λόγος για τη μείωση της ζωτικότητας είναι η ανάπτυξη αντιδραστικού οξειδωτικού στρες (ROS). Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα εξισορροπεί την παραγωγή ROS και την αντιοξειδωτική δράση κατά τη διάρκεια μιας υγιούς κατάστασης. Κατά τη διάρκεια αγχωτικών ασθενειών όπως το COVID-19, η υπερπαραγωγή ROS επηρεάζει το σπέρμα και το σπερματικό πλάσμα. Το οξειδωτικό στρες διαταράσσει τη χρωματίνη του σπέρματος που οδηγεί σε βλάβη του DNA και αύξηση του DFI%.

Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές βρήκαν επίσης ολιγοζωοσπερμία, λευκοσπερμία και αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 σε ορισμένους από τους ασθενείς που είχαν αναρρώσει από τον COVID-19. Τα αυξημένα αποπτωτικά κύτταρα και τα υψηλά επίπεδα κυτοκινών υποδηλώνουν ότι η τρέχουσα εκδήλωση εμφανίζεται στο υπόβαθρο της αυτοάνοσης ορχίτιδας (H. Li κ.ά., 2020).

Στην μελέτη τους, οι Li et al., κατά την ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστού όρχεων νεκρού από σοβαρή μόλυνση COVID-19 αποκάλυψε λέπτυνση του σπερματοφόρου επιθηλίου (μειωμένες κυτταρικές στοιβάδες) και υψηλότερη σπερματογενή αποβολή επιθηλίου στα σπερματικά σωληνάρια. Επιπλέον, οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική αύξηση στα αποπτωτικά κύτταρα εντός των σπερματοφόρων σωληναρίων σε αποθανόντες ασθενείς με COVID-19 λόγω της εκτεταμένης καταστροφής των γεννητικών κυττάρων, η οποία αποτελεί ένδειξη εξασθενημένης σπερματογένεσης. Κατά τη μελέτη δειγμάτων σπέρματος ήπιων και συνηθισμένων περιπτώσεων ασθενών με COVID-19, παρατηρήθηκε ολιγοσπερμία (χαμηλότερος αριθμός σπερματοζωαρίων) σε 9 από τους 21 ασθενείς με COVID-19 που είχαν όμως απογόνους μέσω φυσικής εγκυμοσύνης. Επιπλέον, σε σύγκριση με τους άνδρες-controls αντιστοίχισης ηλικίας, η συγκέντρωση σπέρματος των ασθενών με COVID-19 μειώθηκε σημαντικά. Εκτός αυτών, πρόσφατες μελέτες έδειξαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της δραστηριότητας του ACE2 και των αποπτωτικών μεταβλητών με τις προ- και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες και το ROS. Η εξέταση των ιστών των όρχεων και των

επιδιδυμικών ιστών αποθανόντων ασθενών με COVID-19 αποκάλυψε την παρουσία διάμεσου οιδήματος, συμφόρηση και εμφανή διήθηση T-λεμφοκυττάρων (CD3+) γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία. Επιπλέον, έδειξε αύξηση στη συγκέντρωση τόσο των T-λεμφοκυττάρων όσο και των μακροφάγων (CD68+) στο διάμεσο ιστό των όρχεων. Όλα αυτά είναι στοιχεία που δείχνουν φλεγμονώδη απόκριση στους όρχεις (ορχίτιδα) και στις επιδιδυμίδες (επιδιδυμίτιδα).

Οι **Hajizadeh Maleki & Tartibian**, ανέφεραν τις παθολογικές αλλαγές στον όρχι 12 ασθενών με COVID-19. Οι ερευνητές-ανίχνευσαν εναπόθεση αντισωμάτων στον ιστό των όρχεων, αλλά το ιικό γονιδίωμα του SARS-CoV-2 δεν μπορούσε να εξαχθεί από τα δείγματα ιστού. Αυτό υποδηλώνει ότι η ορχίτιδα που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 πιθανότατα οφειλόταν σε ανοσολογική απόκριση και όχι στην άμεση επίδραση του ιού. Η υπερπαραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσες αντιδράσεις και διήθηση λευκοκυττάρων, διαταράσσοντας τη σπερματογένεση και παρεμποδίζοντας την έκκριση ορμονών που σχετίζεται με το φύλο (Hedger & Meinhardt, 2003). Κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων, τα αντιγόνα που εκφράζονται στα σπερματοζωάρια είναι ξένα προς το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα αντισώματα κατά του σπέρματος (ASA) μπορούν να σχηματιστούν ως αποτέλεσμα διαφορετικών αιτιολογιών, όπως η διάσπαση του αιματοορχικού φραγμού, η ορχίτιδα και η φλεγμονή των γεννητικών οργάνων (Archana κ.ά., 2019). Πιθανοί μηχανισμοί βλάβης του DNA του σπέρματος που προκαλείται από μόλυνση από SARS-CoV-2, ανώμαλη κινητικότητα, συστηματικό οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να προκύψουν μέσω διαταραχής του ACE2/Ang (1-7)/Mas και της φωσφατιδυλινοσιτολ-3-κινάσης (PI3K)-Akt μονοπάτι σηματοδότησης. Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από την υπερπαραγωγή των ROS μπορεί να επηρεάσει βαθιά την πλασματική μεμβράνη του σπέρματος και την επακόλουθη λειτουργική ακεραιότητα του σπέρματος. Τα αυξημένα επίπεδα ROS είναι κυτταροτοξικά, με αποτέλεσμα την απώλεια της κινητικότητας και της ζωτικότητας του σπέρματος, την αυξημένη συγκόλληση του σπέρματος και τη βλάβη του DNA του.

4.1.3 SARS-CoV-2 και επίπεδα τεστοστερόνης

Μια πρόσφατη μελέτη από τους **Salonia et al.** πρότεινε ότι η μόλυνση SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης στην κυκλοφορία σε άνδρες με νόσο SARS-CoV-2 (Salonia κ.ά., 2022). Στην μελέτη των Salonia et al. παρατηρήθηκε ότι αν και τα συνολικά επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν με την πάροδο του χρόνου μετά την COVID-19, περισσότερο από το 50% των ανδρών που ανέρρωσαν από τη νόσο εξακολουθούσαν να έχουν κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης που υποδηλώνουν κατάσταση υπογοναδισμού σε παρακολούθηση 7 μηνών. Στο 10% των περιπτώσεων, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν ακόμη περισσότερο. Όσον αφορά στην κλινική σημασία, όσο μεγαλύτερη είναι η επιβάρυνση των συννοσηρών καταστάσεων κατά την παρουσίαση της νόσου, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ανάκτησης των επιπέδων τεστοστερόνης με την πάροδο του χρόνου.

Στην μελέτη τους, οι **Salonia et al.** δείχνουν ότι τα επίπεδα της συνολικής τεστοστερόνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε άρρενες ασθενείς με συμπτώματα SARS-CoV-2 που είχαν ήδη εισαχθεί στο νοσοκομείο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, με επίπεδα τεστοστερόνης να υποδηλώνουν υπογοναδισμό που παρατηρήθηκε σχεδόν στο 90% των ασθενών με COVID-19. Στο 85% των περιπτώσεων, ο υπογοναδισμός ήταν δευτεροπαθής. Αξιοσημείωτο είναι ότι η κατάσταση μόλυνσης από SARS-CoV-2 προέκυψε ότι σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα συνολικής τεστοστερόνης και επίπεδα που υποδηλώνουν υπογοναδισμό, μετά από προσαρμογή για αναγνωρισμένους συγχυτικούς παράγοντες χαμηλών επιπέδων της ορμόνης (δηλ. ηλικία, ΔΜΣ και CCI) και επιπέδων IL-6 (καθώς η IL-6 μπορεί να αυξηθεί μαζί με την καταιγίδα κυτοκινών που συνήθως ακολουθεί την ιογενή μόλυνση). Επιπλέον, τα επίπεδα της συνολικής τεστοστερόνης συσχετίστηκαν με την κλινική βαρύτητα του COVID-19 ήδη κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, όντας σημαντικά χαμηλότερα σε άνδρες με μεγαλύτερη ανάγκη σε MEΘ και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Οι Salonia et al. τονίζουν ότι αν και τα συνολικά επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου μετά την COVID-19, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι περισσότερο από το 50% των ανδρών που ανέρρωσαν από τη νόσο εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στην κυκλοφορία που υποδηλώνουν κατάσταση υπογοναδισμού σε 7μηνη παρακολούθηση. Σε έως και 10% των περιπτώσεων, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν ακόμη και κατά τη διάρκεια του χρονικού πλαισίου παρακολούθησης. Τέλος, όσο μεγαλύτερη είναι η επιβάρυνση των συννοσηρών καταστάσεων κατά την

παρουσίαση, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ανάκτησης των επιπέδων τεστοστερόνης με την πάροδο του χρόνου.

Εκτός αυτών, οι **Rastrelli et al**, ήταν οι πρώτοι που υποστήριξαν ότι εκτός από ένα σαφές πρότυπο ανωμαλιών των φλεγμονωδών, αιματολογικών, βιοχημικών και ανοσολογικών βιοδεικτών, τα χαμηλότερα επίπεδα συνολικής τεστοστερόνης και cFT (calculated free testosterone) επιτρέπουν σημαντική διάκριση μεταξύ ασθενών με SARS-CoV-2 με ή χωρίς κακή κλινική έκβαση. Επομένως, η αξιολόγηση τόσο του επιπέδου συνολικής τεστοστερόνης όσο και του cFT μπορεί δυνητικά να βοηθήσει όσον αφορά τη μοντελοποίηση διαστρωμάτωσης κινδύνου για την πρόβλεψη σοβαρής, ακόμη και θανατηφόρου μόλυνσης από SARS-CoV-2.

4.2 COVID19 ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Μπορεί να υποτεθεί ότι ο SARS-CoV-2 χτυπά τον ιστό των ωοθηκών και τα κοκκιώδη κύτταρα και έτσι παρεμποδίζει τη λειτουργία των ωοθηκών και τη βιωσιμότητα των ωαρίων που οδηγούν σε στειρότητα και αποβολή. Μπορεί επίσης να ακρωτηριάσει τα κύτταρα του ενδομητρίου, δυσφορώντας έτσι την πρόιμη εμφύτευση του εμβρύου. Επί του παρόντος, λόγω της έλλειψης διαθέσιμων δεδομένων RNAseq από τον ανθρώπινο ωοθηκικό ιστό, διάφοροι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει τις διαθέσιμες πληροφορίες από στενά συγγενικά μη ανθρώπινα πρωτεύοντα ως υποκατάστατο του ανθρώπινου είδους. Ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν τους περιορισμούς τους και δεν μπορούν να θεωρηθούν καθοριστικές. Επιπλέον, η ανάλυση δεδομένων αλληλουχίας scRNA επτά κυτταρικών τύπων ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων ωοκυττάρων και έξι σωματικών τύπων κυττάρων (στρωματικά κύτταρα, κοκκιώδη κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, φυσικά κύτταρα φονείς NK, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα) από ωοθήκες μη ανθρώπινων πρωτευόντων έδειξε ότι ο βαθμός της συνέκφρασης ACE2 και TMPRSS2 αυξήθηκε με την ωριμότητα των ωαρίων με τον ακόλουθο τρόπο: αρχέγονα (17,0%), πρωτογενή (39,0%), δευτερογενή (25,0%) και κοιλотικά (antral) (62,1%). Το ACE2 (100% κύτταρα) εκφράζεται περισσότερο στα ωοκύτταρα από το TMPRSS2 (37% κύτταρα) υποδηλώνοντας ότι το τελευταίο μπορεί να είναι ένας πιθανός περιοριστικός παράγοντας για τη μόλυνση του θηλυκού γαμέτη. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης

πρότειναν ότι τα ωοκύτταρα που είναι εγκλεισμένα στο cumulus cells είναι απίθανο να είναι ευαίσθητα σε μόλυνση από τον SARS-CoV-2 (Stanley κ.ά., 2020b).

Άμεσα και έμμεσα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο COVID-19 θα μπορούσε να βλάψει τη γυναικεία γονιμότητα, η οποία έχει κερδίσει πολύ ευρύτερη προσοχή. Πολλές επιδημίες που προκαλούνται από ιούς, που είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο στο παρελθόν, έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ως εκ τούτου, διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να βρουν υποδοχείς του SARS-CoV-2 στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα καθώς και άλλες έμμεσες επιδράσεις του SARS-CoV-2 στη γυναικεία αναπαραγωγή.

Ο Qiu και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που προσπάθησαν να ανιχνεύσουν τον SARS-CoV-2 στο κοιλιακό υγρό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μόλυνση από COVID-19. Ακόμη και όταν τα αναπνευστικά συμπτώματα του ασθενούς ήταν σοβαρά, τα αποτελέσματα των κοιλιακών επιχρισμάτων βρέθηκαν αρνητικά για την παρουσία του SARS-CoV-2. Λόγω του περιορισμού του μεγέθους του δείγματος, αυτή η μελέτη δεν μπόρεσε να εξαγάγει κανένα συμπέρασμα σχετικά με την παρουσία του SARS-CoV-2 στα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας. Ομοίως, σε άλλη αναφορά, τα κοιλιακά επιχρίσματα που ελήφθησαν από γυναίκες μολυσμένες με SARS-CoV-2 βρέθηκαν αρνητικά (Cui κ.ά., 2020), αλλά σε μια μελέτη (Scorzolini κ.ά., 2020), το κοιλιακό υγρό μιας γυναίκας ήταν θετικό την 7η και την 20η ημέρα μετά τη μόλυνση με SARS-CoV-2 ενώ είχε βρεθεί αρνητικό κατά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Το ACE2, το οποίο εκφράζεται ευρέως στις ωοθήκες, τη μήτρα, τον κόλπο και τον πλακούντα, ρυθμίζει τα επίπεδα αγγειοτενσίνης II (Ang II) και Ang-(1-7) για να ασκήσει τις φυσιολογικές του λειτουργίες (Jing κ.ά., 2020). Τα ACE2, Ang II και Ang-(1-7) θα μπορούσαν να ρυθμίσουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την ωορρηξία, να ρυθμίσουν την αγγειογένεση και τον εκφυλισμό του ωχρού σωματίου και να επηρεάσουν την ανάπτυξη του ενδομητρικού ιστού. Το αποθεματικό των ωοθηκών είναι βασικός καθοριστικός παράγοντας της γυναικείας γονιμότητας. Το μειωμένο απόθεμα των ωοθηκών θα μπορούσε να επηρεάσει τη γονιμότητα μειώνοντας την ποιότητα των ωαρίων (Steiner κ.ά., 2017). Επιπλέον, το ACE2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στις ωοθήκες. Επομένως, η ωοθηκική εφεδρεία θα πρέπει να είναι ο κύριος δείκτης παρατήρησης για την επίδραση του COVID-19 στη γυναικεία γονιμότητα. Οι συνήθεις δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών

περιλαμβάνουν βασική συγκέντρωση FSH ή LH, E2, AMH και αξιολόγηση AFC (Tal & Seifer, 2017). Από ό,τι γνωρίζουμε, η έκφραση των πρωτεϊνών εισόδου του ξενιστή SARS-CoV-2 δεν έχει αξιολογηθεί σε ωοθήκες ανθρώπινων ή μη ανθρώπινων πρωτευόντων, ειδικά στον εξωτερικό φλοιό των ωοθηκών, στον οποίο στεγάζονται τα γεννητικά κύτταρα.

Οι υποδοχείς ACE2 ανιχνεύονται στις ωοθήκες τόσο σε αναπαραγωγική ηλικία όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης, το ACE2 εκφράζεται σε αφθονία στις ωοθήκες και στα ωάρια. Επομένως, θα μπορούσε να είναι πιθανό ο SARS-CoV-2 να στοχεύει τις ωοθήκες και τα ωάρια (Jing κ.ά., 2020). Επίσης, σε ορισμένες προηγούμενες αναφορές, το ACE2 mRNA ανιχνεύθηκε στη μήτρα και τον κόλπο ανθρώπων και αρουραίων (Brosnihan κ.ά., 2012). Το ACE2 εκφράζεται γενικά σε υψηλό βαθμό στα επιθηλιακά κύτταρα σε σύγκριση με τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και η έκφραση του ACE2 είναι αυξημένη στην εκκριτική φάση σε σύγκριση με την πολλαπλασιαστική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου (Vaz-Silva κ.ά., 2009). Επιπλέον, σε μια μελέτη, το ACE2 βρέθηκε υψηλά εκφρασμένο σε θηλυκούς αρουραίους σε σύγκριση με αρσενικούς αρουραίους και η έκφραση μειώνεται δραματικά με τη γήρανση και στα δύο φύλα (Xudong κ.ά., 2006). Έτσι, με βάση αυτές τις μελέτες, θα μπορούσαν τα όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος να είναι στόχος του ιού SARS-CoV-2, προκαλώντας σε αυτό σοβαρές επιπτώσεις.

4.2.1 SARS-CoV-2 και κάθετη μετάδοση

Είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσουμε τον κίνδυνο μετάδοσης του SARS-CoV-2 από τη μητέρα στο έμβryo για να αποτρέψουμε τη μελλοντική γενιά από τον θανατηφόρο SARS-CoV-2. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν πολλές αναφορές που σχετίζονται με ανωμαλίες του πλακούντα στις μολυσμένες με SARS-CoV-2 έγκυες γυναίκες, όπως η κακή μητρική αγγειακή διάχυση του πλακούντα (Maternal vascular malperfusion (MVM) of the placental bed), η εκτεταμένη εναπόθεση ινώδους μεσολάχνης και το χοριοαιμαγγείωμα. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2 δεν είναι δυνατή καθώς σε ορισμένες προκαταρκτικές μελέτες, ο πλακούντας αναφέρθηκε αρνητικός για SARS-CoV-2 (R. Li κ.ά., 2020). Ωστόσο, πολλές πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την παρουσία του SARS-CoV-2 στον πλακούντα,

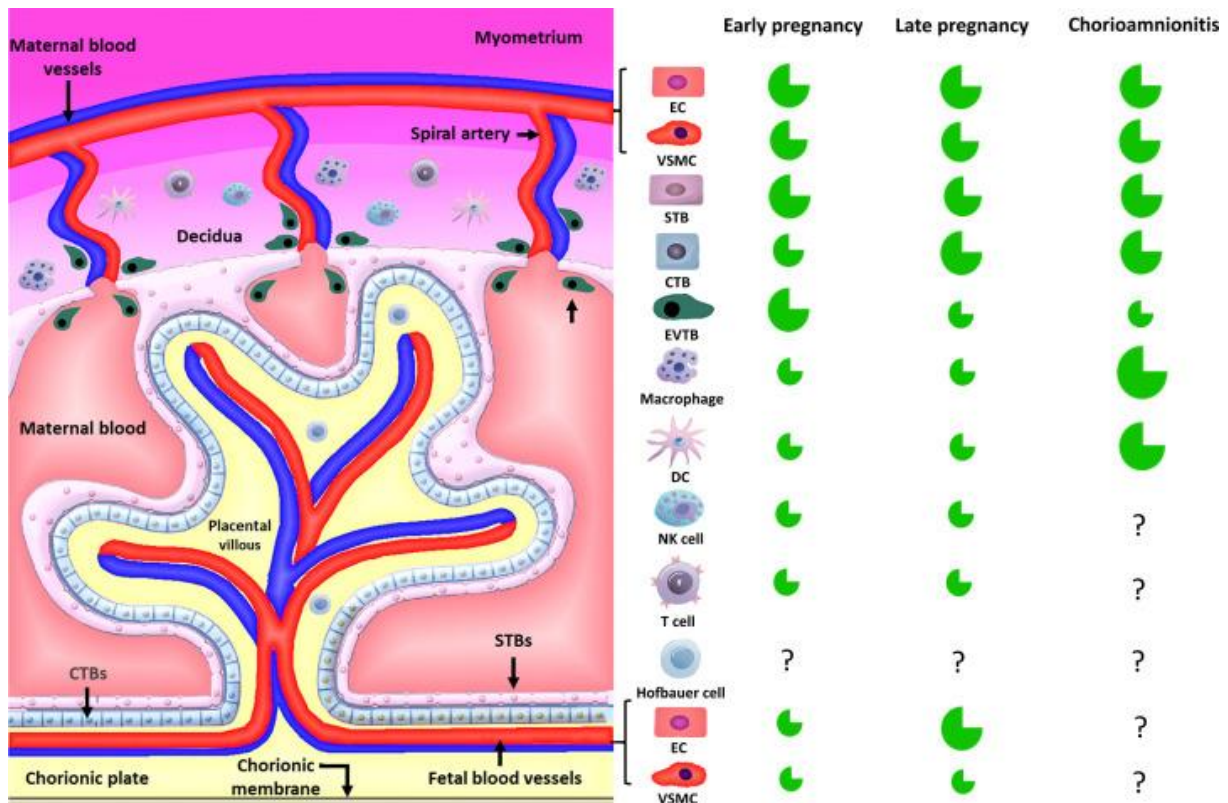
γεγονός που υποστηρίζει τη θεωρία της κάθετης μετάδοσης του (Kulkarni κ.ά., 2021). Οι Penfield et al. πραγματοποίησαν μια μελέτη στην οποία από τα 11 επιχρίσματα πλακούντα ή μεμβρανών που στάλθηκαν μετά τον τοκετό, 3 επιχρίσματα ήταν θετικά για SARS-CoV-2, όλα σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή ασθένεια COVID-19 τη στιγμή του τοκετού. Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που απέδειξε την παρουσία του RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα πλακούντα ή μεμβρανών (Penfield κ.ά., 2020). Αν και δεν υπήρχαν κλινικά σημεία κάθετης μετάδοσης, τα ευρήματά τους αυξάνουν την πιθανότητα έκθεσης σε ιούς εντός του τοκετού.

Πρόσφατα, η Vivanti και οι συνεργάτες της ανέφεραν μια διαπλακουντιακή μετάδοση από μια μητέρα θετική στον COVID-19 στο νεογνό της. Η μητέρα μολύνθηκε στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ο πλακούντας αναφέρθηκε θετικός στα γονίδια SARS-CoV-2. Ο SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε επίσης στα δείγματα αίματος από τη μητέρα μαζί με το νεογνό της. Ανιχνεύθηκε μέγιστο ιικό φορτίο στον ιστό του πλακούντα παρά στο αμνιακό υγρό ή στο μητρικό ή νεογνικό αίμα. Σύμφωνα με αυτήν την αναφορά, η διαπλακουντιακή μετάδοση μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική ιαμμία καθώς και σε φλεγμονή του πλακούντα.

Ομοίως, μια ινδική μελέτη ανέφερε την ισχυρή πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του SARS-CoV-2 από μια ήπια συμπτωματική μητέρα θετική στον COVID-19 στο παιδί της που εμφάνισε σημαντικά τα συμπτώματα του COVID-19 τη 2η ημέρα της ζωής του. Το τεστ RT-PCR επιβεβαίωσε την παρουσία του SARS-CoV-2 στο ομφαλικό κολόβωμα, τον πλακούντα και τη ρινοφαρυγγική αναρρόφηση του νεογνού (Kulkarni κ.ά., 2021). Σε αυτή την περίπτωση, η μετάδοση μπορεί να έχει συμβεί είτε μέσω της διαπλακουντιακής οδού είτε κατά τον τοκετό.

Σε ορισμένες μελέτες, τα συγκεκριμένα αντισώματα όπως τα IgG και IgM ανιχνεύθηκαν σε νεογνά μητέρων θετικών στον COVID-19, αλλά ο SARS-CoV-2 δεν ανιχνεύθηκε στα δείγματα ρινοφαρυγγικού/αίματος των νεογνών (Dong κ.ά., 2020). Ενώ, σε πολλές άλλες μελέτες, ο SARS-CoV-2 βρέθηκε σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες θετικές στον COVID-19, αλλά δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί εάν η οδός μετάδοσης ήταν ο πλακούντας, το αμνιακό υγρό ή τα δείγματα αίματος και των δύο, μητέρα και έμβρυο (Yu κ.ά., 2020; Zeng κ.ά., 2020)

Με βάση όλες αυτές τις αναφορές, μπορούμε να πούμε ότι διαφορετικοί τρόποι μετάδοσης του SARS-CoV-2 αποκαλύπτονται σταδιακά και δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης. Ωστόσο, διάφορα γεγονότα περιορίζουν τη δυνατότητα κάθετης μετάδοσης. Πρώτον, η ιαμία είναι παρούσα μόνο στο 1% των συνολικών συμπτωματικών ασθενών με COVID-19, γεγονός που μειώνει τις πιθανότητες μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Ο πλακούντας έχει ένα φράγμα διεπαφής μητέρας-εμβρυϊκού που προστατεύει το έμβρυο από κάθε είδους μητρική μόλυνση. Επίσης, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του πλακούντα διαθέτουν αντικές ιδιότητες που εμποδίζουν περαιτέρω την είσοδο του SARS-CoV-2 (Golden & Simmons, 2020). Επιπλέον, το γεγονός ότι η εμφάνιση λοίμωξης του πλακούντα είναι πολύ σπάνια ενισχύεται περαιτέρω από την παρατήρηση ότι ο κυτταρικός υποδοχέας για τον SARS-CoV-2, δηλαδή το ACE2, είναι παρών σε χαμηλά επίπεδα στον ανθρώπινο πλακούντα κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Παρά όλα αυτά τα γεγονότα, δεν μπορούμε να αρνηθούμε ότι οι υποδοχείς ACE2 ενδέχεται να υπάρχουν στον πλακούντα, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ιογενούς μόλυνσης εάν ο SARS-CoV-2 υπάρχει στο αίμα εγκύων θετικών στον COVID-19. Η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν επαρκεί για να επιβεβαιώσει την κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Η έκφραση της πρωτεΐνης ACE2 (με πράσινο χρώμα) σε κάθε τύπο κυττάρων πλακούντα κατά την πρόιμη εγκυμοσύνη, την όψιμη εγκυμοσύνη και τη χοριοαμνιονίτιδα. (πηγή: Azinheira Nobrega Cruz κ.ά., 2021, Role of ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility)

4.3 SARS-CoV-2 και ART

Στο πλαίσιο αυτής της πανδημίας, στις 17 Μαρτίου 2020, η European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) και η American Society for Reproductive Medicine (ASRM) εξέδωσαν αρκετές συστάσεις που συμβουλεύουν όλους τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με υπογονιμότητα, ανεξάρτητα από το εάν έχουν συμπτώματα ή όχι ειδικά για τη λοίμωξη SARS-CoV-2 ή τη διάγνωση του COVID-19, για την αποφυγή εγκυμοσύνης (Kaur κ.ά., 2020). Έτσι, προτάθηκε η αναστολή της έναρξης νέων σειρών θεραπείας. Στην περίπτωση θεραπειών που είχαν ήδη ξεκινήσει, συνίστανται να προχωρήσουν με διαδικασίες συντήρησης εμβρύων. Όλες οι άλλες χειρουργικές επεμβάσεις και διαβουλεύσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπογονιμότητας είχαν ανασταλεί (Kaur κ.ά., 2020; Rodriguez-Wallberg & Wikander, 2020). Δεν άργησε να δημιουργηθεί μια αναφορά από έναν πάροχο θεραπείας υπογονιμότητας που συγκέντρωσε σχεδόν 14.000 υποστηρικτές σε μια αμφιλεγόμενη απάντηση στις συστάσεις της ASRM. Αυτό το έγγραφο είχε τίτλο «Ο αγώνας για τα δικαιώματα των γυναικών στη θεραπεία και την αξιολόγηση της γονιμότητας» και έρχεται σε αντίθεση με τις συστάσεις του ASRM, αναφέροντας ότι αυτού του είδους η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται την κατάλληλη στιγμή, ειδικά για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς και ότι τα δικαιώματα και οι αποφάσεις των ασθενών πρέπει να γίνονται σεβαστές, ιδίως στην περίπτωση των γυναικών, που θεωρούνται ευάλωτη κατηγορία. Επιπλέον, η παρατήρηση ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των βαθμών του αντίκτυπου του COVID-19 σε μια περιοχή σε μια ορισμένη περίοδο πυροδότησε την ιδέα να κλείσουν οι κλινικές εγκαίρως σύμφωνα με συγκεκριμένη στρατηγική (Karavaní κ.ά., 2021). Η υπογονιμότητα είναι μια χρόνια, ευαίσθητη στο χρόνο ασθένεια που σχετίζεται με σωματική και ψυχολογική δυσφορία. Έχει αποδειχθεί ότι, αν και οι μικρές καθυστερήσεις στη θεραπεία της υπογονιμότητας δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις πιθανότητες εγκυμοσύνης, οποιαδήποτε διακοπή στην επίτευξη του επιδιωκόμενου σκοπού θα οδηγήσει σε σημαντική ψυχολογική ταλαιπωρία (Gordon &

Balsom, 2020). Λίγο καιρό πριν την πανδημία, η ASRM υποστήριζε ότι το παράθυρο ευκαιρίας για τα υπογόνιμα ζευγάρια είναι στενό και ότι μια πολύ μεγάλη καθυστέρηση στη θεραπεία θα μπορούσε να μειώσει τις πιθανότητες εγκυμοσύνης (Adiga κ.ά., 2020).

Η έρευνα των Kaur et al. την περίοδο του Μαΐου-Ιουνίου 2020 σε κλινικές στην Ινδία, μελετώντας πώς επηρέασε η πανδημία τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έδειξε τα παρακάτω αποτελέσματα. Εξέτασαν συνολικά 41 ζευγάρια των οποίων οι κύκλοι θεραπείας ακυρώθηκαν κατά τη διάρκεια του Μαρτίου-Απριλίου. Αυτό μπορεί να ήταν είτε IVF κύκλος είτε IUI κύκλος. Μερικοί ασθενείς είχαν προγραμματίσει κάποια υστεροσκόπηση ή λαπαροσκόπηση ως έλεγχο πριν από τη θεραπεία και υπέστησαν την ακύρωση της εξέτασης. Οι υπηρεσίες γονιμότητας συνεχίστηκαν τον Μάιο σύμφωνα με τις συστάσεις της Εθνικής και Διεθνούς Εταιρείας Γονιμότητας, η πλειονότητα των ζευγαριών αισθάνθηκε μεγάλη αναστάτωση λόγω της ακύρωσης της θεραπείας γονιμότητας. Σε κλίμακα 1-5, 10 ασθενείς (16,4%) θεώρησαν ότι είναι εξαιρετικά αναστατωμένοι. Συναισθηματικές επιπτώσεις παρατηρήθηκε με τη μορφή σοβαρών διαταραχών του ύπνου σε επτά (10,9%), αίσθημα ανησυχίας σε εννέα (14,1%), διαταραχές διάθεσης σε 12 (18,4%) και καταθλιπτικές σκέψεις σε 11 (17,2%). Αυτό επίσης υποδεικνύει την ανάγκη ενίσχυσης των υπηρεσιών ψυχολογικής παροχής συμβουλών σε μονάδες γονιμότητας. Σε μια άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε, μεταξύ των ασθενών των οποίων η θεραπεία ακυρώθηκε λόγω της πανδημίας Covid-19, σχεδόν το 85% διαπιστώθηκε ότι είναι μέτρια με εξαιρετικά αναστατωμένη κατάσταση και το 22% βαθμολογούσε τη κατάσταση αυτή ισοδύναμη με την απώλεια ενός παιδιού (Turocy κ.ά., 2020). Αυτή η συναισθηματική επίδραση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον τύπο του κύκλου θεραπείας που ακυρώθηκε.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πανδημία του COVID-19 εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλο τον κόσμο. Μέχρι τις 13 Απριλίου 2020, υπήρχαν πάνω από 1,7 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 παγκοσμίως και ο συνολικός αριθμός θανάτων από αυτή την ασθένεια είχε ξεπεράσει τους 100.000 (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, 2020). Με βάση τα περιορισμένα στοιχεία μέχρι στιγμής, μπορεί να προταθεί ότι η πιθανή παθογένεια και προσβολή του ιού της COVID-19 σε ιστούς όρχεων, ιστό ωοθηκών και κοκκιώδη κύτταρα μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των όρχεων και των ωοθηκών, τα σπερματοζωάρια, την ποιότητα των ωαρίων και τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδεικνύουν ότι το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα και της γυναίκας δεν μένει άθικτο μετά την προσβολή από τον ιό SARS-CoV-2. Δεδομένου και των άλλων παραγόντων της εποχής μας που υποβαθμίζουν την γονιμότητα των ζευγαριών, ο ιός αυτός μπορεί να πλήξει περαιτέρω αυτόν τον τομέα. Θα πρέπει επομένως να δοθεί προσοχή στην αξιολόγηση και την κατάλληλη παρέμβαση στη γονιμότητα των ζευγαριών κατά τη διάρκεια και ακόμη και μετά από αυτήν την πανδημία, ειδικά για τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2.

Βιβλιογραφία

Ελληνική Βιβλιογραφία

Δεληβελιώτης Χ. (2018), ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ

Λουτράδης Δ., Δεληγεώρογλου Ε., Παπαντωνίου Ν., Παππά Καλλιόπη (2018),

Μαιευτική και ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία

Παπαγαλάνης, Ν., Σιαμόπουλος, Κ., Paragalanis, N., & Siamopoulos, K. (2021). Σύστημα

Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης και COVID-19, Renin-Angiotensin-

Aldosterone System and Covid-19. *Ελληνική Νεφρολογία - Hellenic Nephrology*,

32(3), Article 3. https://www.ene.gr/eneojs_new/index.php/en/article/view/391

Adiga, S. K., Tholeti, P., Uppangala, S., Kalthur, G., Gualtieri, R., & Talevi, R. (2020).

Fertility preservation during the COVID-19 pandemic: Mitigating the viral

contamination risk to reproductive cells in cryostorage. *Reproductive Biomedicine*

Online, 41(6), 991–997. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.013>

Archana, S. S., Selvaraju, S., Binsila, B. K., Arangasamy, A., & Krawetz, S. A. (2019).

Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review.

Molecular Reproduction and Development, 86(11), 1485–1504.

<https://doi.org/10.1002/mrd.23263>

Attali, E., & Yogevev, Y. (2021). The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome.

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 70, 2–9.

<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>

Azinhaira Nobrega Cruz, N., Stoll, D., Casarini, D. E., & Bertagnolli, M. (2021). Role of

ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility. *Clinical*

Science (London, England: 1979), 135(15), 1805–1824.

<https://doi.org/10.1042/CS20210284>

- Batiha, O., Al-Deeb, T., Al-zoubi, E., & Alsharu, E. (2020). Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*, 52(9). <https://doi.org/10.1111/and.13791>
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*, 4(6), 1011–1033. <https://doi.org/10.3390/v4061011>
- Brosnihan, K., Bharadwaj, M., Yamaleyeva, L., & Neves, L. (2012). Decidualized Pseudopregnant Rat Uterus Shows Marked Reduction in Ang II and Ang-(1-7) Levels. *Placenta*, 33(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.10.016>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cui, P., Chen, Z., Wang, T., Dai, J., Zhang, J., Ding, T., Jiang, J., Liu, J., Zhang, C., Shan, W., Wang, S., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.038>
- Depuydt, C. E., Donders, G. G. G., Verstraete, L., Vanden Broeck, D., Beert, J. F. A., Salembier, G., Bosmans, E., & Ombelet, W. (2019). Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 111(6), 1135–1144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.002>

- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*, 323(18), 1846–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A. M., Berger, A., Burguière, A.-M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J.-C., Müller, S., ... Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967–1976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
- Du, Y., Tu, L., Zhu, P., Mu, M., Wang, R., Yang, P., Wang, X., Hu, C., Ping, R., Hu, P., Li, T., Cao, F., Chang, C., Hu, Q., Jin, Y., & Xu, G. (2020). Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1372–1379. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>
- El-Sahly, H. M., Atmar, R. L., Glezen, W. P., & Greenberg, S. B. (2000). Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with ‘common cold’ virus infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31(1), 96–100. <https://doi.org/10.1086/313937>
- Fainberg, J., & Kashanian, J. A. (2019). Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*, 8, 670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
- Fan, C., Lu, W., Li, K., Ding, Y., & Wang, J. (2021). ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine*, 7, 563893. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.563893>

- Ford, W. C., North, K., Taylor, H., Farrow, A., Hull, M. G., & Golding, J. (2000). Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Human Reproduction (Oxford, England)*, *15*(8), 1703–1708. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1703>
- Golden, T. N., & Simmons, R. A. (2020). Maternal and neonatal response to COVID-19. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *319*(2), E315–E319. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2020>
- Gordon, J. L., & Balsom, A. A. (2020). The psychological impact of fertility treatment suspensions during the COVID-19 pandemic. *PLoS ONE*, *15*(9), e0239253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239253>
- Hajizadeh Maleki, B., & Tartibian, B. (2021). COVID-19 and male reproductive function: A prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction (Cambridge, England)*, *161*(3), 319–331. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0382>
- Hassan, M. A. M., & Killick, S. R. (2003). Effect of male age on fertility: Evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertility and Sterility*, *79* Suppl 3, 1520–1527. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00366-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00366-2)
- Hedger, M. P., & Meinhardt, A. (2003). Cytokines and the immune-testicular axis. *Journal of Reproductive Immunology*, *58*(1), 1–26. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00060-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00060-8)
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X., Xu, W., & Liu, S. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, *41*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>

- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433–440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
- Jing, Y., Run-Qian, L., Hao-Ran, W., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, gaaa030. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
- Karavani, G., Chill, H. H., Meirman, C., Dior, U. P., & Ben-Meir, A. (2021). Communication with fertility patients during the COVID-19 pandemic- let's talk about it. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 260, 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.023>
- Kaur, H., Pranesh, G. T., & Rao, K. A. (2020). Emotional Impact of Delay in Fertility Treatment due to COVID-19 Pandemic. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 317–322. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_144_20
- Kulkarni, R., Rajput, U., Dawre, R., Valvi, C., Nagpal, R., Magdum, N., Vankar, H., Sonkawade, N., Das, A., Vartak, S., Joshi, S., Varma, S., Karyakarte, R., Bhosale, R., & Kinikar, A. (2021). Early-onset symptomatic neonatal COVID-19 infection with high probability of vertical transmission. *Infection*, 49(2), 339–343. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01493-6>
- Lam, T. T.-Y., Jia, N., Zhang, Y.-W., Shum, M. H.-H., Jiang, J.-F., Zhu, H.-C., Tong, Y.-G., Shi, Y.-X., Ni, X.-B., Liao, Y.-S., Li, W.-J., Jiang, B.-G., Wei, W., Yuan, T.-T., Zheng, K., Cui, X.-M., Li, J., Pei, G.-Q., Qiang, X., ... Cao, W.-C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- Li, B., Si, H.-R., Zhu, Y., Yang, X.-L., Anderson, D. E., Shi, Z.-L., Wang, L.-F., & Zhou, P. (2020). Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-

- Based Next-Generation Sequencing. *MSphere*, 5(1), e00807-19.
<https://doi.org/10.1128/mSphere.00807-19>
- Li, H., Xiao, X., Zhang, J., Zafar, M. I., Wu, C., Long, Y., Lu, W., Pan, F., Meng, T., Zhao, K., Zhou, L., Shen, S., Liu, L., Liu, Q., & Xiong, C. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*, 28, 100604.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>
- Li, R., Yin, T., Fang, F., Li, Q., Chen, J., Wang, Y., Hao, Y., Wu, G., Duan, P., Wang, Y., Cheng, D., Zhou, Q., Zafar, M. I., Xiong, C., Li, H., Yang, J., & Qiao, J. (2020). Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive Biomedicine Online*, 41(1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li, X., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., Zhao, Q., Li, Y., & Chaillon, A. (2020). Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 501–511. <https://doi.org/10.1002/jmv.25701>
- Malki, M. I. (2022). COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine*, 101(27), e29401. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029401>
- Monchatre-Leroy, E., Boué, F., Boucher, J.-M., Renault, C., Moutou, F., Ar Gouilh, M., & Umhang, G. (2017). Identification of Alpha and Beta Coronavirus in Wildlife Species in France: Bats, Rodents, Rabbits, and Hedgehogs. *Viruses*, 9(12), 364.
<https://doi.org/10.3390/v9120364>
- Neurath, M. F. (2020). COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*, 69(7), 1335–1342.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269>

- Nguyen, J. D., & Duong, H. (2022). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female External Genitalia. Στο *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547703/>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775–1776.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Penfield, C. A., Brubaker, S. G., Limaye, M. A., Lighter, J., Ratner, A. J., Thomas, K. M., Meyer, J. A., & Roman, A. S. (2020). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Mfm*, 2(3), 100133.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>
- Phelan, A. L., Katz, R., & Gostin, L. O. (2020). The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*, 323(8), 709–710.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>
- Riou, J., & Althaus, C. L. (2020). Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 25(4), 2000058. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
- Rodriguez-Wallberg, K. A., & Wikander, I. (2020). A global recommendation for restrictive provision of fertility treatments during the COVID-19 pandemic. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(5), 569–570. <https://doi.org/10.1111/aogs.13851>
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of

- 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Carezzi, C., Ferrara, A. M., Rowe, I., Boeri, L., Larcher, A., Ramirez, G. A., Tresoldi, C., Locatelli, M., Cavalli, G., Dagna, L., Castagna, A., Zangrillo, A., Tresoldi, M., Landoni, G., Rovere-Querini, P., ... Montorsi, F. (2022). Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*, 10(1), 34–41. <https://doi.org/10.1111/andr.13097>
- Scorzolini, L., Corpolongo, A., Castilletti, C., Lalle, E., Mariano, A., & Nicastri, E. (2020). Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa445. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- Slama, R., Bouyer, J., Windham, G., Fenster, L., Werwatz, A., & Swan, S. H. (2005). Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*, 161(9), 816–823. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi097>
- Stanley, K. E., Thomas, E., Leaver, M., & Wells, D. (2020a). Coronavirus disease-19 and fertility: Viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility*, 114(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>
- Stanley, K. E., Thomas, E., Leaver, M., & Wells, D. (2020b). Coronavirus disease-19 and fertility: Viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility*, 114(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>
- Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Reproductive Age Women. *JAMA*, 318(14), 1367–1376. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14588>

- Sun, J., He, W.-T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M. A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., & Su, S. (2020). COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in Molecular Medicine*, 26(5), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: A user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
- Turocy, J. M., Robles, A., Hercz, D., D'Alton, M., Forman, E. J., & Williams, Z. (2020). THE EMOTIONAL IMPACT OF THE ASRM GUIDELINES ON FERTILITY PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC. *Fertility and Sterility*, 114(3), e63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.194>
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Vaz-Silva, J., Carneiro, M. M., Ferreira, M. C., Pinheiro, S. V. B., Silva, D. A., Silva-Filho, A. L., Witz, C. A., Reis, A. M., Santos, R. A., & Reis, F. M. (2009). The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 16(3), 247–256. <https://doi.org/10.1177/1933719108327593>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7), e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of

- 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu, J., Qi, L., Chi, X., Yang, J., Wei, X., Gong, E., Peh, S., & Gu, J. (2006). Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)1. *Biology of Reproduction*, 74(2), 410–416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
- Xudong, X., Junzhu, C., Xingxiang, W., Furong, Z., & Yanrong, L. (2006). Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences*, 78(19), 2166–2171. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
- Yu, N., Li, W., Kang, Q., Xiong, Z., Wang, S., Lin, X., Liu, Y., Xiao, J., Liu, H., Deng, D., Chen, S., Zeng, W., Feng, L., & Wu, J. (2020). Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(5), 559–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)
- Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, 174(7), 722–725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
- Zhang, W., Du, R.-H., Li, B., Zheng, X.-S., Yang, X.-L., Hu, B., Wang, Y.-Y., Xiao, G.-F., Yan, B., Shi, Z.-L., & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 386–389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Zhao, J., Zhou, G., Sun, Y., Wang, S., Yang, J., Meng, E., Pan, D., Li, W., Zhou, X., Wang, Y., Lu, J., Li, N., Wang, D., Zhou, B., & Zhang, T. (2003). [Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Shi Yan He Lin*

Chuang Bing Du Xue Za Zhi = Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi = Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 17(3), 217–221.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

BIBΛΙΑ

Vander A., Sherman J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ. (2011), Φυσιολογία ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ,

Drake Richard L. , Vogl Wayne , Mitchell Adam W. M. (2005), Ανατομία