

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η συσχέτιση του COVID-19 με την κρυοσυντήρηση

Δημητριάδου Μαρίνα

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2019

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: "

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Γεώργιος - Σπυρίδων Ανυφαντής
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Αλέξανδρος Δαπόντε
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Χριστίνα Μεσσήνη
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο – Σπυρίδων Ανυφαντή για την πολύτιμη καθοδήγηση του και την δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα για την πτυχιακή μου. Παρόλο το φόρτο εργασίας του και την απόσταση που υπήρχε λόγω πανδημίας, ήταν πάντα στη διάθεσή για να με βοηθήσει για οποιαδήποτε απορία ή καθοδήγηση για την πορεία του θέματος μου.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να πω ένα ευχαριστώ στον κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και την κα. Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορα Μαιευτικής και Γυναικολογίας για την βοήθεια τους και την συμμετοχή τους στην επίτευξη της πτυχιακής μου εργασίας.

Επιπρόσθετα, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου και τους φίλους μου, οι οποίοι ήταν πάντα στο πλευρό μου να με στηρίζουν μέχρι τέλους, να με συμβουλεύουν και να με βοηθήσουν όπως μπορούν. Τέλος, οφείλω να αφιερώσω την πτυχιακή μου εργασία στους γονείς μου οι οποίοι μου συμπαραστάθηκαν κατά την διάρκεια φοίτησης μου στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Δημητριάδου Μαρίνα

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ (προαιρετικά)

Δημητριάδου Μαρίνα

Τόπος Γέννησης: Λεμεσός, Κύπρος

Ημερομηνία Γεννήσεως: 23 Σεπτεμβρίου 1996

Διεύθυνση: Νικολοπούλου 76, Λάρισα 41334

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: marina.dem96@hotmail.com

Εκπαίδευση:

- **Λύκειο Αποστόλων Πέτρου και Παύλου ,Λεμεσός, Κύπρος**

Ημερομηνία Αποφοίτησης: 27 Ιουνίου 2014

- **Ιατρικά Εργαστήρια πρώην Τ.Ε.Ι Θεσσαλίας**

Ημερομηνία Αποφοίτησης: 19 Νοεμβρίου 2019

Ξένες Γλώσσες:

- **Αγγλικά**

«Η συσχέτιση του COVID-19 με την κρυοσυντήρηση»

Δημητριάδου Μαρίνα

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Γεώργιος – Σπυρίδων Ανυφαντής

Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος : Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος : Χριστίνα Μεσσήνη

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Η παρούσα εργασία έχει θέμα «Η συσχέτιση του COVID-19 με την κρυοσυντήρηση». Σκοπός αυτής της ανάλυσης είναι, πρωτίστως η διερεύνηση της πιθανότητας διατήρησης του ιού κατά την διαδικασία της κατάψυξης, εφόσον έχει ευρεθεί σε δείγματα σπέρματος και κατά δεύτερο, η πιθανότητα μετάδοσης του μέσω αυτού.

Η πτυχιακή εργασία δομείται από την περιγραφή του covid-19 και την μολυσματικότητα που προκαλεί, ειδικότερα στο σπέρμα και κατ' επέκταση στη διαδικασία κρυοσυντήρησης του. Επίσης, αναλύεται η μεταδοτικότητα του ιού και αναπτύσσονται οι λόγοι εκτέλεσης της κρυοσυντήρησης και η μεθοδολογία. Γίνεται ακόμη αναφορά, στις επιπτώσεις που επιφέρει ο SARS-CoV-2 στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και προάγονται μέτρα προστασίας που πρέπει να υιοθετηθούν στα εμβρυολογικά εργαστήρια.

Στην ανάπτυξη της πτυχιακής διασταυρώνονται και αναλύονται έρευνες, που έχουν δημοσιευθεί από την αρχική εμφάνιση του SARS-CoV-2, οι οποίες συγκρούονται. Άλλες αναφέρονται στην επίδραση του ιού στο σπέρμα και άλλες, οι αντικρουόμενες, δείχνουν να μην υφίστανται ο ιός στο σπέρμα και να μην υπάρχει επίδραση.

Τέλος, συνοψίζονται οι πιο πάνω έρευνες και συζητήσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

SARS-CoV-2, Covid-19, ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ, ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Summary

The present work is entitled "The association of COVID-19 with cryopreservation". The purpose of this analysis is, first of all, to investigate the possibility of preserving the virus during the freezing process, if it has been found in semen samples and secondly, the possibility of its transmission through it.

The dissertation is structured by the description of covid-19 and the infectivity it causes, in particular in the sperm and consequently in its cryopreservation process. Also, the transmissibility of the virus is analyzed and the reasons for performing cryopreservation and the methodology are developed. Reference is also made to the effects of SARS-CoV-2 on assisted reproduction and promotes protection measures to be adopted in embryology laboratories.

In the development of the dissertation, conflicting studies, published since the initial appearance of SARS-CoV-2, are cross referenced and analyzed. Others refer to the effect of the virus on sperm and others, the conflicting ones, indicate that the virus does not exist in the sperm and has no effect.

Finally, the above research and discussions are summarized.

Key words:

SARS-CoV-2, Covid-19, CRYCOST MAINTENANCE, PROTECTION MEASURE

Συντομογραφίες

- Covid-19: Κορωνοϊός
- SARS: ΣΟΑΣ, Σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο
- SARS-CoV-2: κορωνοϊός
- CDC: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών
- WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)
- CRP: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη
- TMPRSS2: Διαμεμβρανική Πρωτεάση
- STROBE: Λίστα Ελέγχου
- RT-PCR: Real – Time PCR , αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο
- T: Τεστοστερόνη
- LH: Ωχρινοτρόπος ορμόνη
- FSH: Θυλακιοτρόπος ορμόνη
- ACE2: Αγγειοτενσίνη 2
- ZP: Στρώμα γλυκοπρωτεΐνης που περιβάλλει τη μεμβράνη πλάσματος ωοκυττάρων θηλαστικών.
- ICSI: Τεχνική Μικρογονιμοποίηση

Πίνακας Περιεχομένων

<i>Περίληψη</i>	7
<i>Λέξεις – Κλειδιά</i>	7
<i>Συνοτομογραφίες</i>	9
<i>1. Εισαγωγή</i>	11
<i>1.1 Δομή Μορίου Covid-19</i>	13
<i>1.2 Μετάδοση Covid-19</i>	15
<i>1.3 Συμπτώματα και Μέτρα Προφύλαξης</i>	17
<i>2.Κρυοσυντήρηση</i>	20
<i>2.1 Κρυοσυντήρηση Ιστορική Αναδρομή</i>	20
<i>2.2 Κρυοσυντήρηση Σπέρματος</i>	21
<i>2.3 Μολυσματικές Ασθένειες και Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή</i>	22
<i>3. Θετικές Έρευνες ως προς την παρουσία του ιού σε δείγματα σπέρματος</i>	25
<i>3.1 Ορχίτιδα και SARS-CoV-2</i>	26
<i>4. Αρνητικές Έρευνες ως προς την παρουσία του ιού σε δείγματα σπέρματος</i>	34
<i>5. Επιπτώσεις στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή</i>	40
<i>5.1 Πιθανές Επιπτώσεις στη Διαδικασία της Κρυοσυντήρησης</i>	42
<i>6. Σύνοψη</i>	46
<i>Βιβλιογραφία</i>	47

1.Εισαγωγή

Οι περισσότεροι άνθρωποι μολύνονται με όλα τα είδη των κορονοϊών τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους, έχοντας ήπια έως μέτρια συμπτώματα κοινού κρυολογήματος. Σπάνια κάποιος κορονοϊός μεταλλάσσεται και μεταδίδεται στους ανθρώπους, όπως έχει συμβεί στο παρελθόν με τους ιούς SARS (2003) και MERS (2012). Όταν ένας νέος ιός εισβάλλει, όλοι οι άνθρωποι μπορούν να το αποκτήσουν λόγω ότι δεν υπάρχει ανοσία.

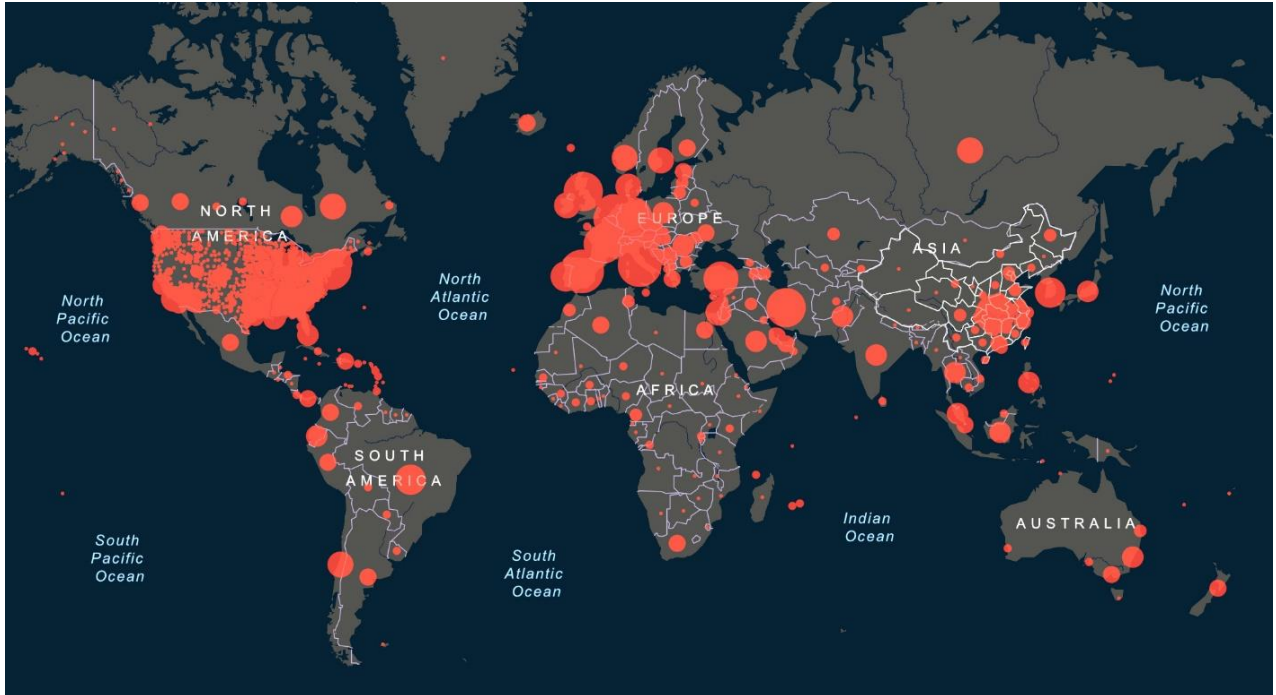
Η ευρεία εξάπλωση του ιού είναι ο λόγος που έχει προκληθεί παγκόσμια ανησυχία, η οποία οδήγησε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να κηρύξει το covid-19 σε πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020. Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα,(8 Οκτωβρίου 2020) παγκοσμίως έχουν μολυνθεί, περίπου, 33 εκατομμύρια άτομα. (Covid *et al.*, 2020)

Η λοίμωξη από το SARS-CoV-2 καταγράφηκε για πρώτη φορά το Δεκέμβριο του 2019 και φαίνεται να ξεκίνησε από την υπαίθρια αγορά ζώων στην Wuhan, της Κίνας, ονομάζοντας τον ιό ως “Νέος Ζωογόνος Ιός”. Πιθανώς η μετάδοση του ξεκίνησε από ένα ζώο και κατέληξε στον άνθρωπο, μολύνοντας τον.(Li *et al.*, 2005)

Παρ’ όλα τα απαραίτητα μέτρα που πρότεινε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ο ιός συνέχισε να μεταδίδεται και μέχρι τώρα, αυξάνοντας τον αριθμό των θυμάτων του.

Συγκεκριμένα από την εμφάνιση του ιού μέχρι σήμερα παγκόσμια:

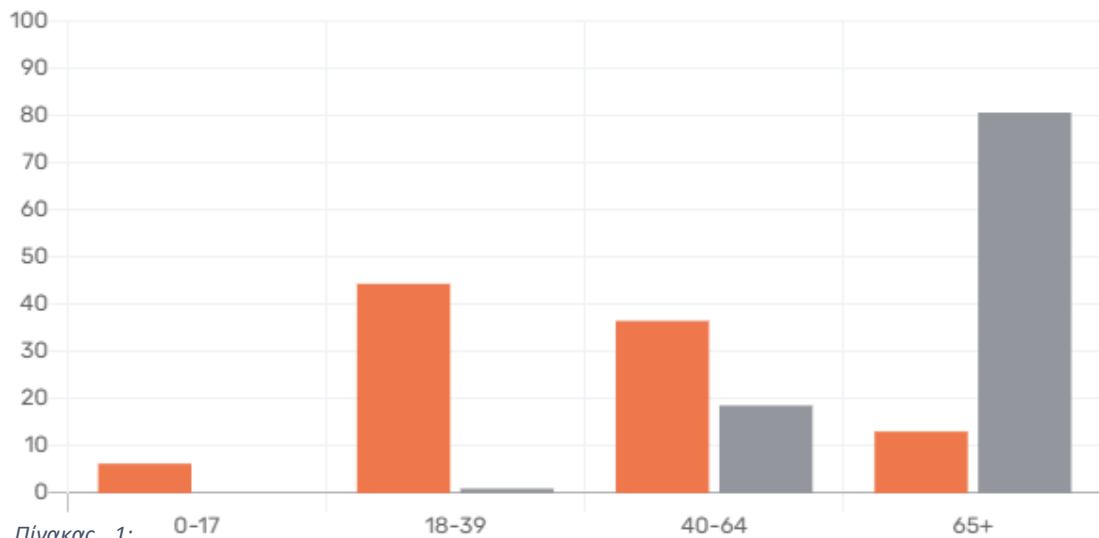
- Επιβεβαιωμένα: 33,267,519
- Θάνατοι: 1,001,478 (Rates and Again, 2020)



Εικόνα 1: Κρούσματα covid-19 παγκοσμίως.(Plus, no date)

Ενώ στην Ελλάδα:

- Επιβεβαιωμένα: 17.444
- Θάνατοι: 379(‘Ημερήσια Επισκόπηση Ελλάδα’, no date)



Πίνακας 1: 0-17 18-39 40-64 65+
 Ηλικιακή Κατανομή - Πορτοκαλί: ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ, Γκρι: ΘΑΝΑΤΟΙ(‘Ημερήσια Επισκόπηση Ελλάδα’, no date)

1.1 Δομή του μορίου

Κορωναίοι, μια μεγάλη οικογένεια ιών από τους οποίους μέχρι σήμερα γνωρίζουμε ότι αποτελείται από τους παρακάτω :

1.HCoV-OC43

2.HCoV-229E

3.HCoV-NL63

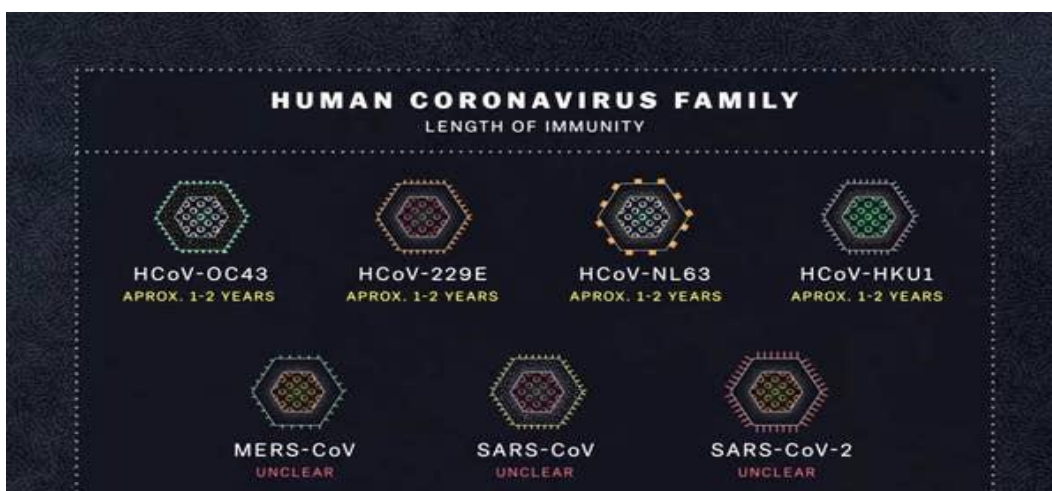
4.HCoV-HKU1

5. MERS-CoV

6.SARS-CoV

7.SARS-CoV-2019

Για την ακρίβεια, κάποια κοινά στελέχη κορονοϊών(HCoV-OC43,HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) μπορούν να προκαλέσουν ήπιες λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού, παρόμοιες με το κοινό κρυολόγημα. Μάλιστα, η πλειοψηφία των ανθρώπων θα μολυνθεί από έναν ή περισσότερους από αυτούς τους ιούς κατά τη διάρκεια της ζωής του. (In *et al.*, 2020)



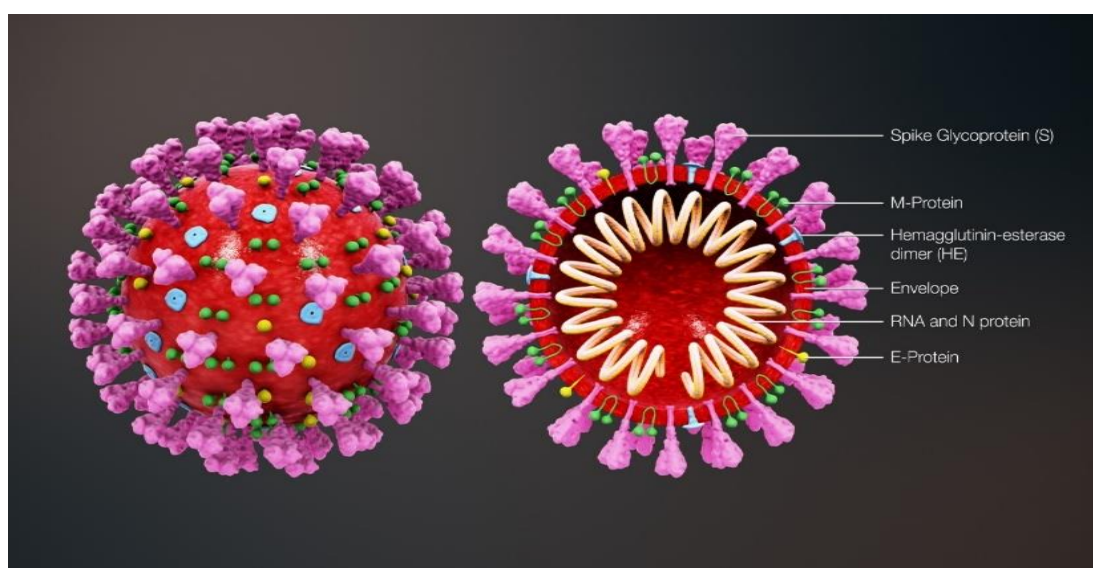
Εικόνα 2: Η οικογένεια των κορονοϊών (In *et al.*, 2020)

Ο δημοφιλέστερος από αυτούς, είναι ο αίτιος της πανδημίας 2019, ο SARS-Cov-2. Ο λόγος της δημοσιότητας του, είναι το ποσοστό θνησιμότητας που έχει κατακτήσει, η ταχύτητα εξάπλωσης του και κατ' επέκταση μετάδοσης του, και οι περιορισμένες πληροφορίες που έχουμε για αυτόν.

Το όνομα της οικογενείας τους προέρχεται από την χαρακτηριστική εμφάνιση που έχουν κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όπου διακρίνονται περιμετρικά των σωματιδίων τους ακτίνες σαν στέμμα.(στα λατινικά: <<κορόνα>>).Έτσι, οι χαρακτηριστικές ακτίνες του ιού αποτελούνται από πρωτεΐνες οι οποίες καθορίζουν τον τρόπο προσκόλλησης του πάνω στα κύτταρα. Συγκεκριμένα, στον ιό SARS (ΣΟΑΣ, σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο) οι πρωτεΐνες S προσκολλώνται πάνω στο μετατρεπτό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2.

Με την βοήθεια των προεξοχών του, ο ιός προσκολλάται και κλειδώνει πάνω στις πρωτεΐνες των κυττάρων, προσβάλλοντας και μολύνοντας το εσωτερικό τους. Αφού εισέρθει στο κύτταρο δίνει την εντολή να γεννηθούν αντίγραφα του εαυτού του , τα οποία με την σειρά τους προσβάλλουν περισσότερα κύτταρα συνεχίζοντας την πορεία για την επίτευξη του στόχου του, ο οποίος δεν είναι άλλος από την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του ιού. (In *et al.*, 2020)

Ο ιός SARS δεν μπορεί να επιβιώσει μόνος του, επομένως χρειάζεται έναν ξενιστή για να αναπαραχθεί. Επωάζεται σε θηλαστικά και άλλα ζώα, και κατ' επέκταση στον άνθρωπο.



Εικόνα 3: Μόριο κοροναϊού - Δομή : α. Αγκίδες Γλυκοπρωτεΐνης ,β. Πρωτεΐνη Μυελώματος, γ. Αιμοσυγκολλητίνη διμερές εστεράσης ,δ. Επενδυμένος ιός με ιικό φάκελο, ε. RNA και πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου, στ. Πρωτεΐνη φακέλου (E= envelope)(Berkley, no date)

1.2 Μετάδοση

«Η κατανόηση της μεταδοτικότητας του ιού είναι το «κλειδί» για την πρόληψη και την αναχαίτιση της μολυσματικότητας», εξηγεί ο David Veesler (Walls *et al.*, 2020), Ιολόγος στο Πανεπιστήμιο Washington στο Seattle και συγγραφέας μελέτης που δημοσιεύθηκε στο bioRxiv. Αντίστοιχη μελέτη που δημοσιεύθηκε στην επιστημονική επιθεώρηση Science λέει ότι ο ιός στοχεύει σε έναν τύπο υποδοχέα, που βρίσκεται στα ανθρώπινα κύτταρα στους πνεύμονες, την καρδιά, τα νεφρά και το έντερο.

Ο μικροβιολόγος Mark Fielder του πανεπιστημίου Kingston αναφέρει ότι ο ιός φαίνεται να επιτίθεται σε δύο τύπους πνευμονικών κυττάρων: (α.) κυψελιδικά κύτταρα (goblet cells), τα οποία επικαλύπτουν την αναπνευστική οδό με βλέννα και (β.) πηνιώδη κύτταρα (ciliated cells) που συνήθως φιλτράρουν παθογόνους παράγοντες. (Walls *et al.*, 2020)

Ο ιός χρησιμοποιεί τις προεξέχουσες πρωτεΐνες του για να διεισδύσει στο κύτταρο. Στη συνέχεια διαλύει τη δική του πρωτεΐνη και απελευθερώνει το RNA φορτίο του μέσα στο κύτταρο επιμολύνοντας το. Ο κορωνοϊός χρησιμοποιεί τη δομή των κυττάρων για την δική του αναπαραγωγή. Το ιικό RNA του "απαγάγει" το ενδοπλασματικό δίκτυο ενός υγιούς κυττάρου-ξενιστή, για να αναδιπλασιαστεί και να παράγει τα τμήματα πρωτεΐνης, που χρειάζεται, προκειμένου να δημιουργήσει νέους ιούς.('Πώς ο κορωνοϊός εισέρχεται και μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα : Το βίντεο - αναπαράστασης', 2020)

Γενετικές αναλύσεις του ιού SARS-CoV-2 έχουν δείξει ότι η πρωτεΐνη - αγκίδα με την οποία περιβάλλεται, διαφέρει από αυτή που φέρουν κάποιοι από τους στενούς συγγενείς της. Το μοριακό αυτό κλειδί ,ονομάζεται πρωτεΐνη spike ή S – πρωτεΐνη ή αλλιώς αγγειοτενσίνη 2 (ACE2). Συγκεκριμένα ο ερευνητής στο Πανεπιστήμιο Westlake στο Hangzhou της Κίνας Liang Tao, δήλωσε: «Αν σκεφτούμε το ανθρώπινο σώμα ως σπίτι και το Covid-19 ως ληστή, τότε το ACE2 θα είναι το πόμολο της πόρτας του σπιτιού... Μπορεί να εισέλθει στο σπίτι». Το κλειδί – αγκίδα ενεργοποιείται μέσω ενός κυτταρικού ενζύμου – ξενιστή , την φουρίνη. (Su Beom Kim Eun Kyu Shine, 2010)

Σύμφωνα με τον Li Hua (Save, 2020), Βιολόγο του Πανεπιστημίου Επιστήμης και Τεχνολογίας στη Huazhong της Ουχάν, η φουρίνη υπάρχει σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς, στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο. Αυτό δικαιολογεί και την επιδημιολογία του κορωνοϊού όσο αφορά την ηπατική ανεπάρκεια. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τα

υπόλοιπα μέλη της οικογενείας των SARS που γνωρίζουμε, δεν έχουν σημεία ενεργοποίηση της φουρίνης.

Με βάση όσα γνωρίζουμε για τους κορωνοϊούς, ο covid-19 μεταδίδεται ραγδαία μέσω σταγονιδίων όπως:

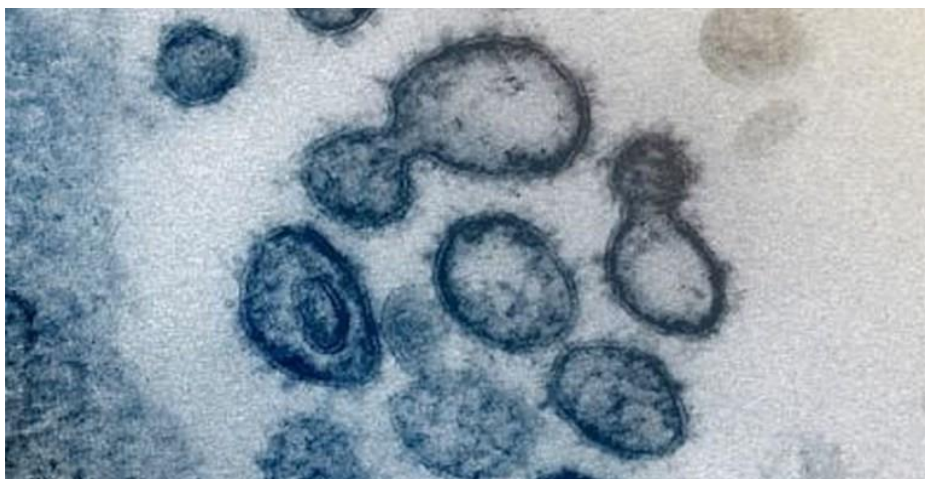
1. Βήχα
2. Ομιλία
3. Φτέρνισμα

Και εισέρχεται στον οργανισμό από τη μύτη, το στόμα και μέσω μολυσμένων χεριών στα μάτια.

Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες από την κυβέρνηση των ΗΠΑ, (In *et al.*, 2020), ο ιός επιβιώνει:

1. 4 ώρες περίπου πάνω σε χάλκινες επιφάνειες
2. μέχρι και 24 ώρες σε χάρτινες επιφάνειες,
3. 2-3 ημέρες σε πλαστικές και ανοξείδωτες επιφάνειες
4. μετά από 3ς ώρες μπορεί να ανιχνευθεί στον αέρα

Ένα περιστατικό θεωρείται περισσότερο μεταδοτικό όταν εμφανίζει συμπτώματα, αλλά δυνητικά θα μπορούσε να μεταδίδει τη λοίμωξη και 1-4 ημέρες πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων. Η κύρια μετάδοση συμβαίνει κατά την ασυμπτωματική φάση.



Εικόνα 4: Covid-19 κάτω από το μικροσκόπιο. (Κορωνοϊός : Αυτή είναι η " κορώνα " του ιού – Εικόνες από μικροσκόπιο, 2020)

1.3 Συμπτώματα και Μέτρα Προφύλαξης

Τα κύρια συμπτώματα του ιού είναι :

1. Πυρετός άνω των 38
2. Ξηρός Βήχας
3. Καταρροή
4. Πονόλαιμος
5. Μυαλγίες
6. Ρινική Συμφόρηση
7. Δύσπνοια
8. Αιφνίδια έναρξη ανοσμίας ή δυσγευσίας*
9. Ερεθισμένα μάτια*
10. Διάρροια *
11. Ναυτία *
12. Εμετός*(Infogripe *et al.*, 2020)

(*πιο σπάνια συμπτώματα)

Οι πιο πάνω κλινικές εκδηλώσεις διαρκούν περίπου 10 – 14 ημέρες ωστόσο συνήθως υποχωρούν νωρίτερα. Τα περισσότερα συμπτώματα παραπέμπουν σε εποχιακή γρίπη όμως το κοινό κρυολόγημα δεν οδηγεί σε σοβαρότερες νόσους όπως πνευμονία, βακτηριακές επιμολύνσεις ή και σε θάνατο.

Άτομα που νοσούν από τον ιό φέρουν τα πιο πάνω συμπτώματα, ωστόσο έχει παρουσιαστεί μεγάλο ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων που ήταν ασυμπτωματικοί. Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν καμία από τις παραπάνω δυσφορίες κι όμως είναι εξίσου (εάν όχι περισσότερο) επικίνδυνα για την μετάδοση του covid-19.

Περιστατικά ασθενών που ανήκαν σε “ομάδες υψηλού κινδύνου”, για παράδειγμα ηλικιωμένοι, άτομα με ηπατοπάθειες , με σακχαρώδη διαβήτη, με πνευμονοπάθειες ή καρδιοπαθείς εμφάνισαν σοβαρότερη νόσο έως και θάνατο.

Τα συμπτώματα που είναι ήπια συνήθως αναρρώνουν κατά 80% χωρίς κάποια ειδική θεραπεία. Αντιθέτως, με τα άτομα υψηλού κινδύνου που χρειάζονται νοσηλεία.

Λόγω της ταχείας μετάδοσης του κοροναϊού και την επικινδυνότητα του ως προς τις περιορισμένες πληροφορίες που γνωρίζουμε για αυτόν διάφορες αρμόδιες οργανώσεις όπως ο ΕΟΔΥ ή άλλες επιτροπές δημόσιας υγείας ανακοίνωσαν μέτρα ατομικής και συλλογικής προφύλαξης:

- Αποφυγή στενής επαφής με άτομο που φαίνεται να φέρει κάποιο από τα συμπτώματα.
- Χρήση προστατευτικής μάσκας για αποφυγή διασποράς σταγονιδίων.
- Τακτικό πλύσιμο χεριών με σαπούνι και έπειτα με αντισηπτικό.
- Αποφυγή στενής επαφής με άτομο το οποίο έχει ταξιδέψει πρόσφατα σε περιοχή υψηλού κινδύνου.
- Αποφυγή αγγίγματος εκκριμάτων. (σάλια, βλέννα κ.α)
- Αποφυγή χειραψιών, αγγίγματος ματιών, προσώπου ή μύτης.
- Καλή ατομική υγιεινή.
- Επιμελής καθαριότητα επιφανειών που έρχονται σε άμεση ή έμμεση επαφή με σταγονίδια. (πόμολα, επιφάνειες μέσων μαζικής μεταφοράς κ.α)
- Σε βήχα ή φτέρνισμα κάλυψη της μύτης ή του στόματος με τον αγκώνα, χέρι ή χαρτοπετσέτα και ακολούθως πλύσιμο των χεριών και απομάκρυνση της χαρτοπετσέτας σε κάδο.
- Παραμονή κατ' οίκων και αποχή από την εργασία οποιουδήποτε ατόμου παρουσιάζει κάποιο σύμπτωμα λοίμωξης του αναπνευστικού.(Covid *et al.*, 2020)

Επιπρόσθετα σε κοινούς χώρους προσβάσιμους από μεγάλο πληθυσμό (για παράδειγμα αεροδρόμια, υπεραγορές κ.α) πρέπει να υπάρχουν:

- Γάντια μίας χρήσης
- Αλκοολούχο διάλυμα χεριών
- Θερμόμετρο
- Απλές χειρουργικές μάσκες
- Σακούλες απορριμμάτων
- Υγρά καθαρισμού επιφανειών

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δεν συνιστά την χρήση προστατευτικής μάσκας ως πρόληψη της νόσου. (Covid *et al.*, 2020) Στόχος της μάσκας είναι η αποφυγή μετάδοσης του ιού από όσους νοσούν, στους υπόλοιπους. Πρέπει επιπλέον να χρησιμοποιείται για προστασία από όλα τα επαγγέλματα υγείας. Καθοριστικό μέτρο ήταν και η κοινωνική απόσταση (social distancing) η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα για 2 μήνες (ίσως εφαρμοστεί ξανά). Σε προηγούμενες επιδημίες η απόφαση αυτή αποδείχτηκε αποτελεσματική στη καθυστέρηση εμφάνισης νέων κρουσμάτων και στην επίτευξη της διασποράς των κρουσμάτων τον χρόνο.

2.Κρυοσυντήρηση

Κρυοσυντήρηση είναι η διατήρηση των γαμετών ή των εμβρύων σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία με στόχο να χρησιμοποιηθούν σε μία άλλη χρονική στιγμή.

Στη θερμοκρασία των -196°C ο μεταβολισμός του υλικού διακόπτεται, με αποτέλεσμα οι αλλοιώσεις του να είναι μηδαμινές. Τόσο χαμηλές θερμοκρασίες είναι αδύνατον να επιτευχθούν με οποιαδήποτε άλλη μέθοδο (π.χ υπερκαταψύκτες , ηλεκτρικό ψυγείο) παρά μόνο με την μέθοδο του υγρού αζώτου. Είναι γνωστό ότι τα αέρια σε υγροποιημένη μορφή βρίσκονται σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Αυτό που χρησιμοποιείται ευρύτατα, όχι μόνο για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αλλά και για άλλες βιολογικές εφαρμογές, είναι το υγρό άζωτο N_2 το οποίο λόγω του ότι είναι ένα αδρανές μόριο που δεν προκαλεί χημικές αντιδράσεις δεν βλάπτει τα βιολογικά δείγματα.

2.1 Κρυοσυντήρηση Ιστορική Αναδρομή

Η αρχή της κρυοβιολογίας θεωρείται ότι ξεκίνησε το 1945, όπου και έγινε η πρώτη επιτυχής γονιμοποίηση μετά από κρυοσυντήρηση σπέρματος από βατράχους κάτι που θεωρείται η αρχή της κρυοβιολογίας. Οι πρώτες επιτυχείς σπερματεγχύσεις στον άνθρωπο μετά από κρυοσυντήρηση του σπέρματος αναφέρθηκαν το 1953, με την βοήθεια ξηρού πάγου δηλαδή στερεοποιημένο CO_2 θερμοκρασίας -70°C . Ωστόσο τα αποτελέσματα ήταν πτωχά.

Το 1964 ξεκίνησαν οι πρώτες απόπειρες με την βοήθεια υγρού αζώτου N_2 , σημειώνοντας το 1984 την πρώτη θριαμβευτική κρυοσυντήρηση εμβρύων σε άνθρωπο. Η πρώτη απόλυτα επιτυχής απόπειρα κατάψυξης έγινε το 2005 στην Ιαπωνία από τον διάσημο εμβρυολόγο Dr. Kuwayama ο οποίος ήταν και ο πρώτος που εφάρμοσε την μέθοδο της υαλοποίησης (vitrification) και έκτοτε εφαρμόζεται παγκοσμίως.

Από τότε μέχρι σήμερα η κρυοσυντήρηση έχει γίνει μια μέθοδος ρουτίνας , μια επαναστατική και απαραίτητη μέθοδος για την σύγχρονη επιστήμη προσφέροντας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή την αναλλοίωτη διατήρηση των γαμετών και των εμβρύων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (πενταετία ή και περισσότερο).



Εικόνα 4: Ηλεκτρονικό μηχάνημα προοδευτικής κατάψυξης. Από ένα κάνιστρο με ειδικό μηχανισμό τροφοδοτείται το υγρό N₂ στο μηχάνημα της κατάψυξης. (Έξωσωματική IVF [8], no date)

2.2 Κρυοσυντήρηση Σπερματοζωαρίων

Η δυνατότητα κρυοσυντήρησης σπερματοζωαρίων είναι πολύ συχνή στις μέρες μας. Σκοπός της είναι να συντηρήσει τα κύτταρα του σπέρματος όσο είναι ακόμη γόνιμα. Λιγότερο ευαίσθητο σε τυχόν αλλοιώσεις σε σχέση με άλλους τύπους κυττάρων, αν και λόγω της χαμηλής περιεκτικότητας του σε νερό ακόμη και εάν υποστεί κάποια επιβάρυνση κατά την κατάψυξη – απόψυξη δεν έχει καταγραφεί κάποιος γνωστός κίνδυνος για ένα μωρό που προκύπτει από κρυοσυντηρημένο σπέρμα. Μάλιστα, έχει πραγματοποιηθεί εγκυμοσύνη προερχόμενη από κρυοσυντηρημένο σπέρμα το οποίο έχει καταψυχθεί 20 χρόνια πριν από την απόψυξη και γονιμοποίηση του.

Η διασφάλιση της γονιμότητας σε μεγαλύτερη ηλικία του άνδρα είναι ένας από τους λόγους κατάψυξης σπέρματος, αφού υπάρχει η δυνατότητα να αποκτήσει παιδί με την ίδια ευκολία που θα μπορούσε να έχει σε νεαρή ηλικία και το σπέρμα του να φέρει τα

ίδια αναλλοίωτα χαρακτηριστικά. Ιδιαίτερα αν η απόφαση για απόκτηση παιδιού δεν προβλέπεται άμεση ή υπάρχει αιτία που θα επηρεάσει την γονιμότητα του.

Αναλυτικότερα, η κρυσυντήρηση του σπέρματος ενδείκνυται σε άνδρες οι οποίοι:

- Θα υποβληθούν σε θεραπεία καρκίνου ή θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, για παράδειγμα προστάτη ή όρχεων. (κάτι που θα επηρεάσει την ποιότητα ή παραγωγή σπέρματος)
- Προγραμματίζουν αγγειεκτομή.
- Εξασκούν επαγγέλματα υψηλού κινδύνου με έκθεση σε χημικές ουσίες, ακτινοβολία ή υπερβολική θερμότητα.
- Υποφέρουν από δυσλειτουργίες εκσπερμάτωσης.
- Παρουσιάζουν σταδιακή πτώση των παραμέτρων του σπέρματος.
- Επιθυμούν στείρωση με απολίνωση του σπερματικού πόρου.(Μπαλτογιάννης, no date)

2.3 Μολυσματικές Ασθένειες και Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Η πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης παρουσία μολυσματικών οργανισμών, δεν αποτελεί νέο εμπόδιο για τα εργαστήρια αναπαραγωγής. Μολυσματικά νοσήματα, για παράδειγμα ιλαρά, φυματίωση, σαλμονέλα, ιός ΖΙΚΑ, HIV, ηπατίτιδα Α και πολλά άλλα ζουν, ανάμεσα μας και στα εργαστήρια μας, σε διάφορες συγκεντρώσεις. Για αυτό το λόγο είναι απαραίτητο να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις για την προστασία εμβρύων, δεξαμενών αποθήκευσης αζώτου και των ασθενών.

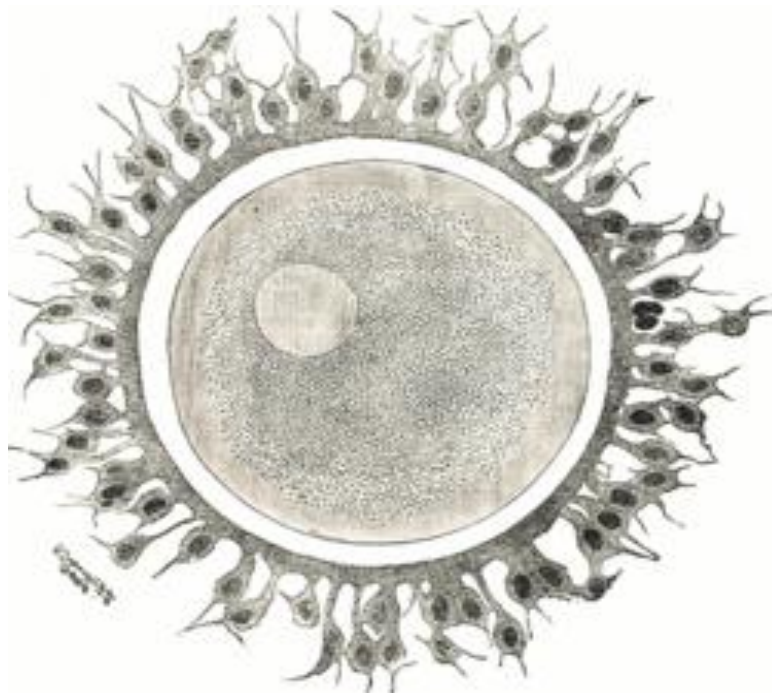
Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στις 3 Αυγούστου 2020, (Pomerooy and Schiewe, 2020), δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα κάποιο κρούσμα όπου η διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης (καλλιέργεια εμβρύων, κρυσυντήρηση ή αποθήκευση εμβρύων) έχει οδηγήσει στην παραγωγή μιας ασθένειας σε έναν λήπτη της θεραπείας.

Αυτό υποδηλώνει ότι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για την εξωσωματική θεραπεία και την κρυοσυντήρηση, δεν είναι ευνοϊκές για την ανάπτυξη ιών άρα κατ' επέκταση θεωρητικά και του covid-19. Μεγάλο μέρος αυτής της επιτυχίας μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα έμβρυα είναι φτωχοί φορείς ασθενειών.

Για την έναρξη της εξωσωματικής θεραπείας, πρέπει να εξεταστούν οι κύριες πηγές ιστών δηλαδή το σπέρμα, τα ωάρια και τα έμβρυα.

- Σπέρμα: Τα σπερματοζώαρια εκσπερματώνονται με ένα μη αποστειρωμένο υγρό. Είναι συχνά μολυσμένο με λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, βακτήρια και ιούς. Αν και το σπέρμα πλένεται σε τεχνικές διήθησης, μπορεί ακόμη να περιέχει μικροοργανισμούς. Αυτό που καθιστά το SARS-CoV-2 ανησυχητικό είναι ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια απόδειξη ότι ο ιός δεν είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενος. Είναι γνωστό ότι το σπερματικό πλάσμα φιλοξενεί φορείς για πιθανή ιογενή μετάδοση της νόσου. Για παράδειγμα, 7 γυναίκες στα μέσα της δεκαετίας του 1980 μολύνθηκαν από τον ιό HIV μετά από σπερματέγχυση οροθετικού δότη. (Araneta *et al.*, 1995). Ωστόσο, με μια απλή διαδικασία πλύσης του σπέρματος, που χωρίζει τα κινητήρια σπερματοζώαρια από το σπερματικό υπερκείμενο, αποδείχτηκε ότι μειώνονται τα επίπεδα μόλυνσης HIV κατά 10.000 φορές. Επιπλέον, με φυγοκέντρηση σπέρματος και την πρόσθεση στρώματος θρυψίνης ως λυτικό υλικό, αποδείχτηκε ότι εξαλείφει σημαντικά το ιικό RNA. Ως εκ τούτου, εάν η επιστήμη υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αντιμετωπίσει το SARS-CoV-2 όπως αντιμετωπίζεται και ο ιός HIV, πιθανόν να επέλθει η εξάλειψη οποιασδήποτε υποψίας του ιού στο σπέρμα.
- Έμβρυα: Η απάντηση στο κατά πόσο τα έμβρυα μπορούν να μολυνθούν από τον ιό SARS-CoV-2 είναι ακόμη άγνωστη. Παρ' όλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βλαστοκύστες έχουν υποδοχείς για τον ιό, δεν είναι επιβεβαιωμένο, αφού πρέπει να διασταυρωθούν κι άλλες έρευνες. Σύμφωνα με μια μελέτη, (Pomeroy and Schiewe, 2020) 24 ασθενείς που είχαν μπει σε διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και είχαν μολυνθεί από HIV, HBV και HCV, έδειξαν υψηλούς ιογενείς τίτλους. Παρά την εύρεση του ιού στο ωοθυλακικό υγρό στα συμπλέγματα ωοκυττάρων, μετά από την *in vitro* ωρίμανση των ωαρίων και

την γονιμοποίηση τους μέσω της εξωσωματικής, κανένας ιός δεν ανιχνεύθηκε 7 ημέρες αργότερα στα αναπτυσσόμενα έμβρυα. Τα τελευταία χρόνια εξετάζονται οι αυξημένοι κίνδυνοι μόλυνσης ενός εμβρύου από ιό, μέσω συστήματος κατά το οποίο η προστατευτική στρώση του ΖΡ(Zona Pellucida: επίστρωμα αυγού ή ζώνη πελκιδίου, στρώμα γλυκοπρωτεΐνης που περιβάλλει την μεμβράνη πλάσματος) παραβιάζεται για την βιοψία του εμβρύου. Η παραβίαση αυτή γίνεται με την βοήθεια της αραίωσης. Οι εμβρυολόγοι θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο αύξησης των βημάτων αραίωσης για την αποφυγή τυχών μεταφοράς ιών κατά το χειρισμό εμβρύων. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί πρακτικές μέθοδοι αποστείρωσης υγρού αζώτου για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων έκθεσης σε ιούς. Οι πιο πάνω πρακτικές μέθοδοι μπορούν να αποτελέσουν μέθοδο προστασίας του εμβρύου ενάντια στο SARS-CoV-2, ωστόσο θα χρειαστούν έρευνες για την επιβεβαίωση τους.



Εικόνα 5: Ανθρώπινο ωάριο: Το zona pellucida θεωρείται παχιά καθαρή ζώνη που περιβάλλεται από τα κύτταρα της ακτινοβολίας κορώνας.

3. Έρευνες θετικές ως προς την παρουσία του ιού σε δείγματα σπέρματος

Από την εμφάνιση του ιού μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες οι οποίες στοχεύουν τον προσδιορισμό του κορωνοϊού ως σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο ή όχι. Υπάρχουν αναφορές που συνδέουν την συσχέτιση του covid-19 με την ανδρική υπογονιμότητα. Δεδομένο ότι, η πρωτεΐνη - υποδοχέας ACE2 βρέθηκε και στις κυτταρικές μεμβράνες κυττάρων των όρχεων, προέκυψε η υπόθεση ότι ο ιός μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι η TMPRSS2 (διαμεμβρανική πρωτεάση) λειτουργεί ως κλειδί του SARS-CoV-2, για την διείσδυση και την μόλυνση των κυττάρων από αυτό. Θεωρητικά, τα όργανα με υψηλή έκφραση της ACE2 ή TMPRSS2, είναι πιο ευάλωτα στη μόλυνση. Επί του παρόντος το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, πεπτικό και ουροποιητικό σύστημα έχουν αναφερθεί ως όργανα – στόχοι της λοίμωξης covid-19. (R. Li *et al.*, 2020)

Έτσι έγινε η υπόθεση ότι, ο ιός μπορεί να προκαλέσει βλάβες στους όρχεις και κατ' επέκταση στο σπέρμα. Είναι άλλωστε γνωστό ότι ιοί που προκαλούν υψηλούς βαθμούς πυρετού, για παράδειγμα ο Ιός της Γρίπης, μπορούν να μειώσουν, έστω προσωρινά, τον αριθμό παραγωγής σπερματοζωαρίων και να αυξήσουν την παραγωγή ανώμαλου σπέρματος.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση στο JAMA Network Open (D. Li *et al.*, 2020) που διεξάγει στη Κίνα, στη περιοχή που ξεκίνησε η πανδημία, συμμετείχαν 38 άνδρες εκ των οποίων οι 23 είχαν επιτύχει ανάρρωση ενώ οι υπόλοιποι 15 ήταν στο οξύ στάδιο. Στην συγκεκριμένη μελέτη έγινε εργαστηριακός έλεγχος για SARS-CoV-2 χρησιμοποιώντας την λίστα ελέγχου STROBE και την βοήθεια της RT-PCR μετά από θετικά ρινικά και φαρυγγικά επιχρίσματα. Οι άνδρες με τα θετικά εργαστηριακά επιβεβαιωμένα δείγματα ήταν μεταξύ 15 χρονών και άνω.

Η μελέτη αυτή κατέληξε στην εύρεση συνολικά 6 δειγμάτων σπέρματος θετικών προς SARS-CoV-2, εκ των οποίων τα 2 ήταν δείγματα ασθενών που είχαν ήδη αναρρώσει

και τα υπόλοιπα 4 από αυτούς που ήταν σε έξαρση. Αξίζει να σημειωθεί ότι, δεν αξιολογήθηκαν άλλοι παράμετροι όπως ηλικία, ιστορικό ουρογεννητικής νόσου, ημέρες από την νοσηλεία ή από την κλινική ανάρρωση.

Συμπερασματικά, η μελέτη παρουσίασε ότι μπορεί να βρίσκεται ο ιός SARS-CoV-2 σε σπέρμα ανδρών που έχουν νοσήσει ή νοσούνε. Λόγω του αιματοορχικού φραγμού, οι όρχεις παραμένουν ανέπαφοι στην αναπαραγωγή του ιού ενώ δεν αποκλείεται η μόλυνση του. Αυτό άφησε υπονοούμενα ότι ο ιός μπορεί να είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενος, όπως και άλλοι μη παραδοσιακά σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ιοί όπως είναι ο ιός ΖΙΚΑ ή ΕΒΟΛΑ. Ωστόσο, ο περιορισμένος αριθμός δειγμάτων δεν μας επιτρέπει σαφής συμπεράσματα στην μόλυνση του ιού σε δείγματα σπέρματος.

3.1 Ορχίτιδα και SARS-CoV-2

Ορχίτιδα ονομάζεται η φλεγμονή των όρχεων κατά την οποία συνήθως προσβάλλεται μόνο ο ένας όρχις. Έχει κυρίως μικροβιακή αιτιολογία και συνήθως οφείλεται από μικρόβια που εισέρχονται από την ουρήθρα μέσω του προστάτη και σπερματικού πόρου καταλήγοντας στην επιδιδυμίδα και τελικά στον όρχι. Η εμφάνιση της νόσου είναι απότομη και με έντονα συμπτώματα.

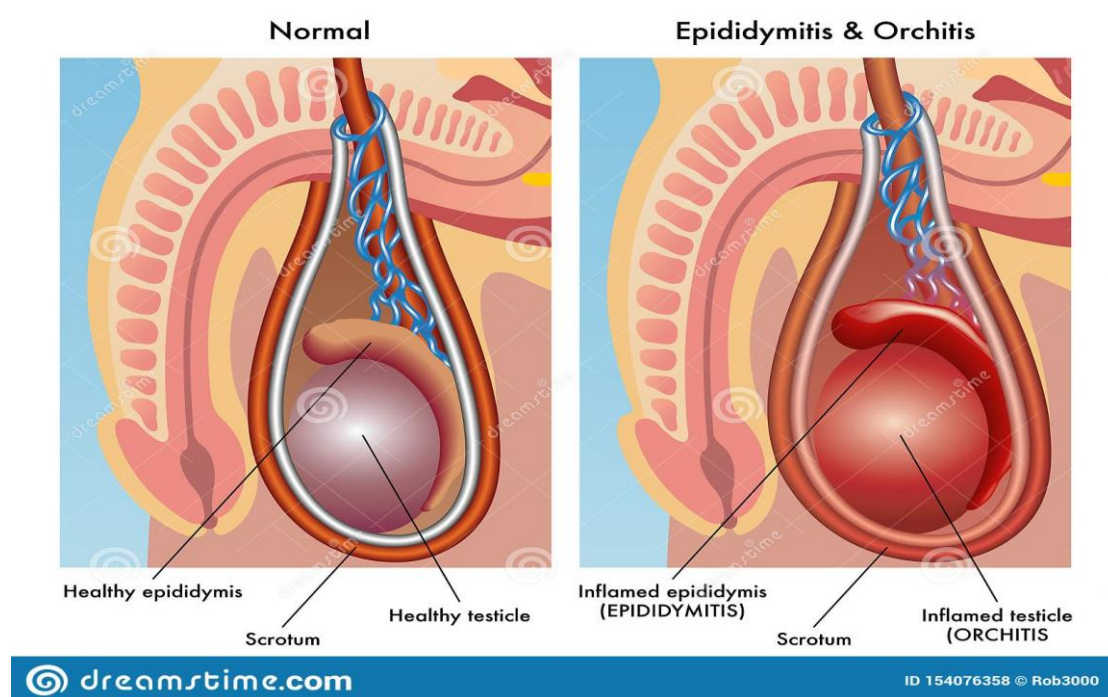
Τα συμπτώματα της ορχίτιδας είναι:

- Πόνος στην περιοχή των όρχεων.
- Πυρετός μέχρι 39-40 °C.
- Απότομη διόγκωση του ενός όρχι.
- Δυσουρία ή συχνουρία.
- Κατά την σεξουαλική επαφή ή την εκσπερμάτωση ο πάσχων μπορεί να νιώσει πόνο.(‘Ορχίτιδα ’, 2018)

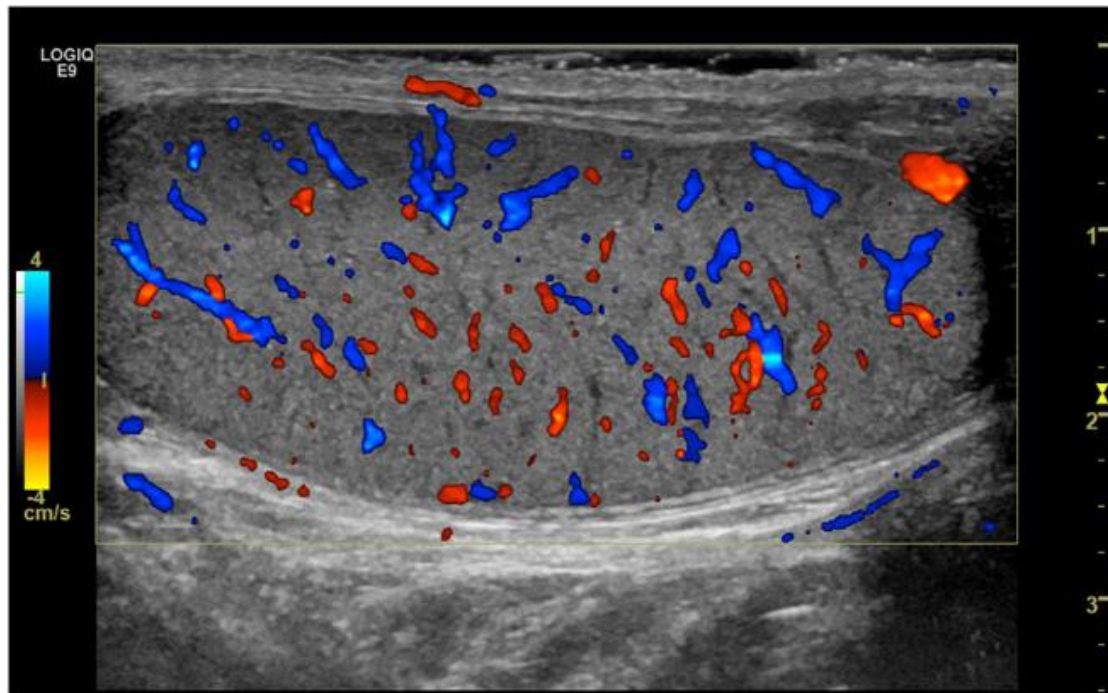
Η κλινική εξέταση συνήθως αρκεί για να θέσει τη διάγνωση. Επικουρικής βοήθειας μπορούν να είναι η διενέργεια υπέρηχου, για την επιβεβαίωση φλεγμονής, γενική και καλλιέργεια ούρων για ενδεχόμενη παρουσία του μικροβιακού παράγοντα και να δοθεί

στον ασθενή η στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή. Επιπρόσθετα, συνίσταται και σπερμοδιάγραμμα ή και καλλιέργεια σπέρματος.

Η αντιμετώπιση της βασίζεται στη χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών και αναλγητικών. Μερικές φορές η χειρουργική επέμβαση βοηθά στην αντιμετώπιση επιπλοκών της λοίμωξης. Καθώς παράγεται συνεχώς σπέρμα, η γονιμότητα ανακάτται, αν και μπορεί να χρειαστεί ένας κύκλος 72 ημερών για πλήρη αποκατάσταση της σεξουαλικής και οργανικής λειτουργικότητας. Επιπρόσθετα συστήνεται ξεκούραση στον ασθενή. (‘Ορχίτιδα’, 2018)



Εικόνα 6: Αριστερά βλέπουμε την δομή ενός φυσιολογικού ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Δεξιά παρατηρούμε άνδρα με φλεγμονή στον όρχι και επιδιδυμίδα (ορχίτιδα και επιδιδυμίτιδα).



Εικόνα 7:Εγκάρσιο χρώμα Doppler υπερηχογράφημα της αριστερής όρχεως που αποδεικνύουν αύξηση της διμερούς ροής των όρχεων.

Έρευνες φαίνεται πως συσχετίζουν το θέμα της μόλυνσης του ιού στους όρχεις με την ορχίτιδα, την φλεγμονή των όρχεων. Συγκεκριμένα στο MedRxiv διερευνήθηκε η επίδραση του SARS-CoV-2 στις αρσενικές γονάδες.(Ma *et.al* 2020).

Δεδομένου ότι τα κύτταρα υποδοχής ACE2 και TMPRSS2 εντοπίστηκαν στα κύτταρα Sertoli και Leydig, ξεκίνησε η υποψία επίδρασης του ιού και στα σπερματογόνα κύτταρα. Επιπλέον, γνωρίζουμε από προηγούμενες μελέτες ότι ο ιός SARS μπορεί να προκαλέσει ορχίτιδα και κατ' επέκταση ανωμαλίες στη σπερματογένεση.(Xu *et al.*, 2006) Αρχικά, στην μελέτη συμμετείχαν 81 άνδρες σε παραγωγική ηλικία, οι οποίοι νοσούσαν με την λοίμωξη SARS-CoV-2 ενάντια 100 ανδρών που δεν είχαν μολυνθεί με τον ιό.

Η διάγνωση του SARS-CoV-2 προσδιορίστηκε σύμφωνα με το New Coronavirus Pneumonia, Πρόγραμμα Πρόληψης και Ελέγχου, που εκδόθηκε από την Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας. Οι τύποι ασθενών ορίστηκαν ως εξής:

- Ήπιος τύπος: άνδρες έχοντας μόνο αδιαθεσία χωρίς θετικά ακτινολογικά ευρήματα στο στήθος.
- Μέτριος τύπος: άνδρες έχοντας κοινά συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού δηλαδή βήχα, πυρετό και στήθος θετικό σε ακτινολογικές αλλαγές.
- Σοβαρός τύπος: άνδρες με δύσπνοια, χαμηλή κυψελιδική πίεση, χαμηλό εισπνεόμενο οξυγόνο, ταχεία πρόοδος ακτινολογικής ανωμαλίας στο στήθος. (>50% εντός 24-48 ωρών)
- Κρίσιμος τύπος: άνδρες με αναπνευστική ανεπάρκεια – χρήση μηχανικού αερισμού, περίπλοκες δυσλειτουργίες των οργάνων.

Στους άνδρες αυτούς έγινε σύγκριση των σεξουαλικών τους ορμονών και εκτιμήθηκαν τα εργαστηριακά αποτελέσματα της LH και FSH. Με την βοήθεια CRP έγινε δειγματοληψία ρινικού και φαρυγγικού επιχρίσματος.

Με τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ορμονολογικά ότι:

- Η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) αυξήθηκε σημαντικά σε άνδρες που νοσούσαν από covid-19.
- Η αναλογία της τεστοστερόνης (T) προς την LH μειώθηκε δραματικά σε άνδρες με covid-19.
- Η αναλογία της ορμόνης διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH) προς την LH μειώθηκε δραματικά στους άνδρες με covid-19.

Ακόμη το επίπεδο PRL (προλακτίνη) αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με covid-19, το οποίο μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς επιπρόσθετους παράγοντες όπως διατροφή, φάρμακα και stress. Το υψηλό επίπεδο PRL μπορεί να οδηγήσει στην καταστολή της υπόφυσης και σε μειωμένες γοναδοτροπίνες.

Ανακεφαλαιώνοντας , ο covid-19 μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αρσενική αναπαραγωγική διαδρομή, προκαλώντας πόνο ή φλεγμονή, λόγω του φράγματος των όρχεων το οποίο μπορεί να απομονώσει ιούς. Επιπλέον, οι όρχεις διεγείρονται από το SARS-CoV-2 και τους υψηλούς πυρετούς που προκαλεί έχοντας ως αποτέλεσμα την φλεγμονή στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα , την ορχίτιδα.

Σε μια άλλη μελέτη, στο νοσοκομείο Ditan, Πεκίνο, Κίνα,(Xu *et al.*, 2006) λήφθηκαν δείγματα αυτοψίας όρχεων 6 ασθενών οι οποίοι νόσησαν με SARS. Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονται από 20 – 58 ετών και όλοι πληρούσαν τα θετικά διαγνωστικά κριτήρια.

Περιπτώσεις	Ηλικία (έτος)	Πυρετός (αρχική θερμοκρασία. [°C])	Πορεία της νόσου (ημέρες)	Στεροειδών Θεραπεία ^A	Παθογόνος παράγοντας SARS (PCR ή ISH σε πραγματικό χρόνο) ^B
S01	51	38	45	+	+
S03	50	39	33	+	+
S05	31	38.5	35	-	+
S08	24	39	21	+	+
S11	20	38	62	+	+
S15	58	38	62	+	+

Πίνακας 2: Κλινικά δεδομένα για 6 ασθενείς με SARS.(Xu *et al.*, 2006)

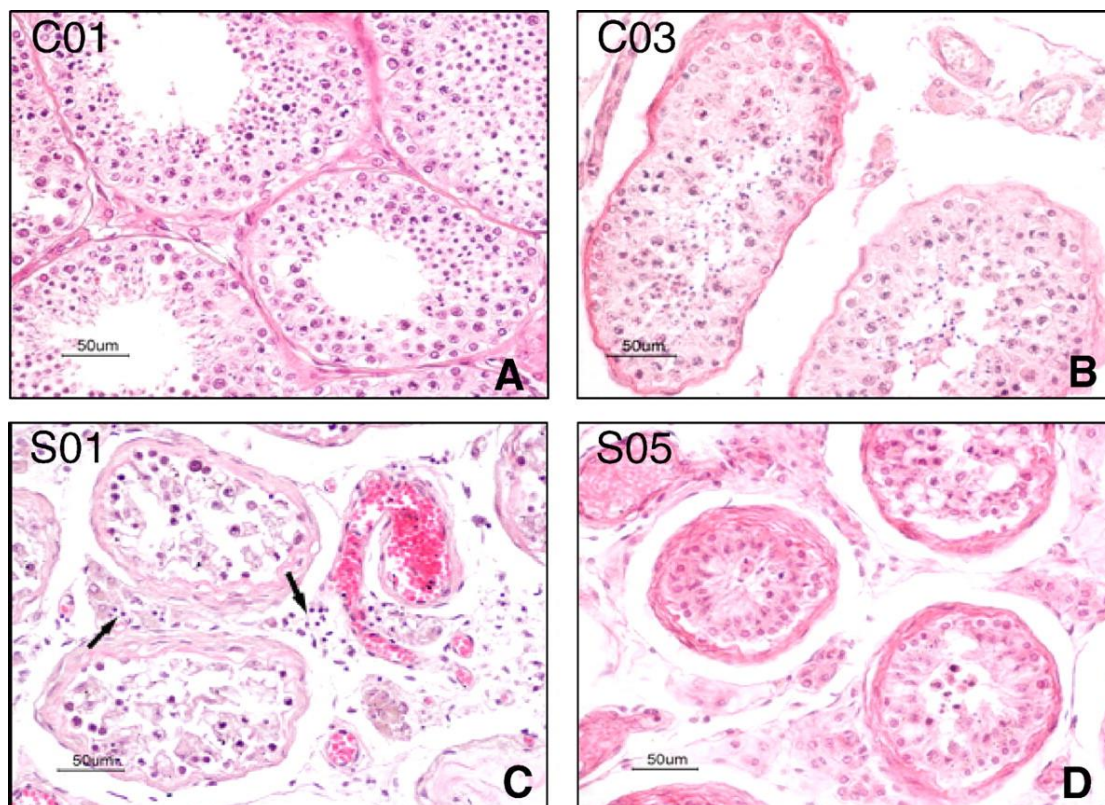
Στον πιο πάνω πίνακα εμφανίζονται πληροφορίες αναφορικά με τους ασθενείς που νόσησαν από SARS, την ηλικία τους, βαθμούς πυρετού, την πορεία της νόσου, την θεραπεία στεροειδών που τους δόθηκε και εάν είχαν θετικά επιχρίσματα.

*(A)όπου + ή - : θεραπεία με (+) ή χωρίς (-) στεροειδή

*(B)όπου +: θετικό παθογόνο SARS

Κατά την πραγματοποίηση της μελέτης, τμήματα των όρχεων κόπηκαν και βάφτηκαν σύμφωνα με πρωτόκολλα χρώσης. Επιπλέον, η διαδικασία χρώσης επαναλήφθηκε τρεις φορές.

Αποτέλεσμα ήταν, ότι μορφολογικά κάτω από το μικροσκόπιο οι όρχεις παρουσίασαν εκτεταμένη καταστροφή των γεννητικών κυττάρων, με λίγα ή καθόλου σπερματοζώαρια στο επιθήλιο και τον αυλό.



Εικόνα 8: Ορχικά δείγματα ασθενών με SARS κάτω από το μικροσκόπιο. (Xu et al., 2006)

Στην πιο πάνω εικόνα παρατηρούμε την χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης

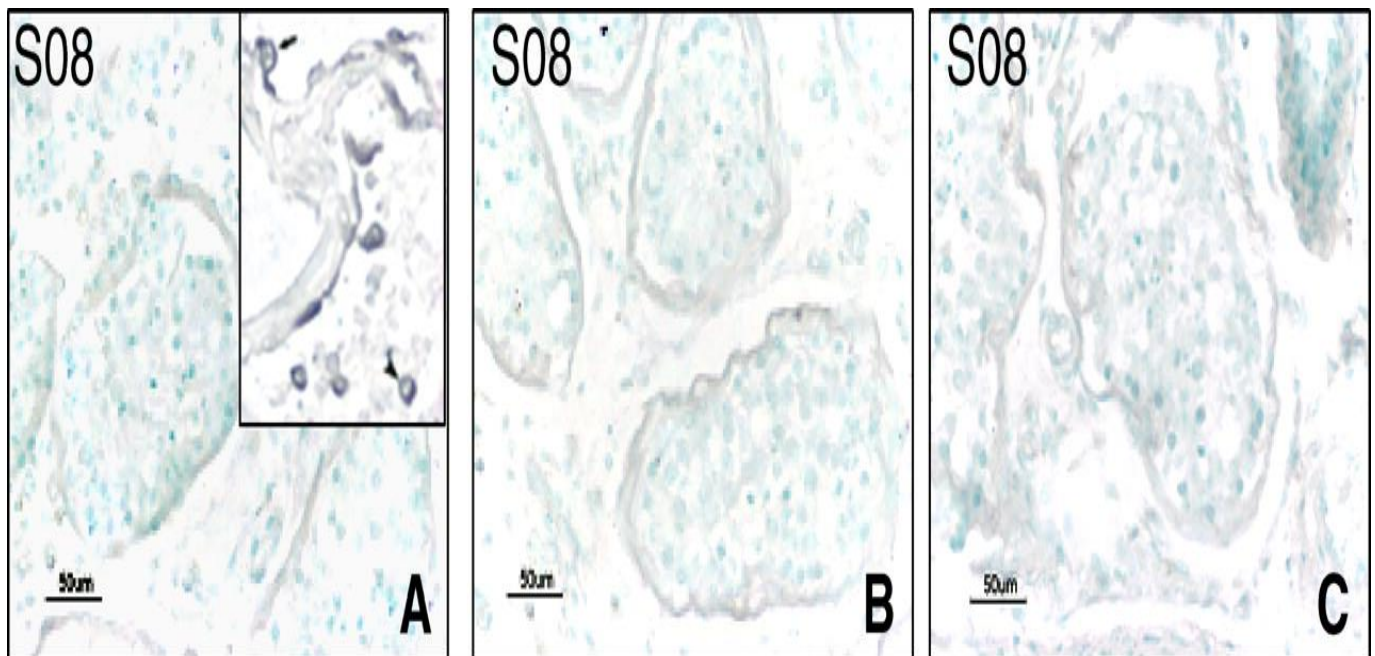
A) Όρχεις από τον ασθενή ελέγχου C01, που δείχνει φυσιολογική μορφολογία.

B) Όρχεις από την περίπτωση ελέγχου C03, ο οποίος είχε μια ασθένεια που αντιμετωπίστηκε με στεροειδή και εμφανίζει ήπια πυκνωτική μεμβράνη και αγγειακή συμφόρηση.

Γ) Όρχεις από τον ασθενή SARS S01, που εμφανίζει απώλεια γεννητικών κυττάρων, διείσδυση λευκοκυττάρων και αγγειακή συμφόρηση.

Δ) Όρχεις από τον ασθενή SARS S05, που παρουσιάζει πάχυνση της μεμβράνης και αγγειακή συμφόρηση.

Επιπρόσθετα, για τον προσδιορισμό του SARS στους όρχεις, πραγματοποιήθηκε *in situ* υβριδισμός (ISH), χρησιμοποιώντας ανιχνευτές RNA.



Εικόνα 9: Ανίχνευση SARS με ISH. (Xu et al., 2006)

** Δεν παρατηρήθηκε θετική χρώση σε κανένα από τα τμήματα του όρχεως SARS. Ειδικά θετικά δείγματα ελήφθησαν από τα τμήματα των πνευμόνων SARS, τα οποία βάφτηκαν ως θετικός έλεγχος. Οι πνεύμονες SARS βάφονται με το ίδιο πρωτόκολλο και τον ίδιο καθετήρα ως θετικό έλεγχο, που δείχνει θετικό κύτταρο (βέλος) και λεμφοκύτταρα (κεφαλή βέλους)*

A)Όρχεις από τον ασθενή SARS S08, χωρίς να παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα.

B)Όρχεις από τον ασθενή SARS S08 με χρώση διγοξυγενίνη, δεν δείχνει θετικά σήματα.

4. Έρευνες αρνητικές ως προς την παρουσία του ιού στο σπέρμα

Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες από της πιο πάνω και εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα ως προς τις μεταγενέστερες επιπτώσεις του ιού και την ανδρική σεξουαλική του μετάδοση, και κατ' επέκταση να ληφθούν τα ανάλογα μέτρα για μεθόδους αντιμετώπισης - προφύλαξης. Πολλοί ερευνητές έχουν ξεκινήσει την προσπάθεια εξέτασης του σπέρματος κατά του SARS-CoV-2, και έχουν εντοπίσει την απουσία του ιού από αυτό. Ωστόσο, η πρόκληση ορχίτιδας είναι σημείο αναφοράς στις περισσότερες μελέτες.

Σύμφωνα με τον Ci Song (Song *et al.*, 2020) και το άρθρο τους «Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients» που δημοσιεύτηκε στις 16 Απριλίου 2020, ο SARS-CoV-2 εκτός από τα στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα έχει εντοπιστεί σε αίμα, ούρα, επιχρίσματα προσώπου και πρωκτού, προτείνοντας και άλλα πιθανά μέσα μετάδοσης. Για την αντιμετώπιση του σεξουαλικού ερωτήματος πραγματοποιήθηκε μια μελέτη, με την έγκριση του Διοικητικού Συμβουλίου Επισκόπησης του Ιατρικού Πανεπιστημίου του Ναντζίνγκ.

Σύμφωνα με την μελέτη, εξετάστηκαν 12 ασθενείς αφού είχαν αναρρώσει από το covid-19. Οι άνδρες αυτοί ήταν μεταξύ 22-38 ετών. Οι 11 από αυτούς κατηγοριοποιήθηκαν στα ήπια συμπτώματα ενώ ο ένας κατηγοριοποιήθηκε στους ασυμπτωματικούς. Βάση της Εθνικής Επιτροπής Υγείας της Κίνας, το πρωτόκολλο που εκτελέστηκε για την διάγνωση του SARS-CoV-2 ήταν το “Corona Virus Program”, κατά το οποίο εξετάστηκε φαρυγγικό επίχρισμα για την επιβεβαίωση του ιού. Επιπλέον, συλλέχθηκαν και δείγματα μέσω αυνανισμού.

- RNA covid-19 με ποσοτική RT-PCR.
- Αντί-covid-19 αντισώματα (τόσο IgM όσο και IgG).

Τα φαρυγγικά επιχρίσματα συλλέχθηκαν την ημέρα εισαγωγής των ασθενών και επαναλαμβάνονταν κάθε λίγες ημέρες. Στη συνέχεια, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία για την ανίχνευση covid-19 RNA χρησιμοποιώντας το Kit (Huirui Biotechnology,

Shanghai, China) που συνίσταται από το Κινέζικο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ.

Τα δείγματα σπέρματος συλλέχθηκαν μέσω αυνανισμού. Κατά την διαδικασία της συλλογής σπέρματος, προς αποφυγήν οποιασδήποτε μη σεξουαλικής προέλευσης επιμόλυνσης του σπέρματος, οι ασθενείς ακολούθησαν τις πιο κάτω οδηγίες:

- Ούρηση πριν από την συλλογή σπέρματος.
- Πλύσιμο χεριών με σαπούνι και αντισηπτικό.
- Πλύσιμο του πέους με σαπούνι.
- Ξήρανση χεριών και του πέους
- Εκσπερμάτωση σε αποστειρωμένο δοχείο με ευρύ στόμα.

Όλα τα δείγματα σπέρματος ήταν αρνητικά στις εξετάσεις εντοπισμού του ιού. Σημαντικό να αναφερθεί είναι, ότι ένας από τους ασθενείς ο οποίος ήταν επίμονα θετικός στις φαρυγγικές εξετάσεις ακόμη και κατά την διάρκεια της αποκατάστασης, έδειξε σπέρμα καθαρό από τον ιό υπονοώντας ότι ο covid-19 δεν μολύνει άμεσα τους όρχεις και τον αρσενικό αναπαραγωγικό σωλήνα.

Τα πιο πάνω αναφερθέντα δεδομένα δείχνουν ότι, ο covid-19 απουσιάζει τόσο από το σπέρμα όσο και τους όρχεις ασθενών που έχουν μολυνθεί, τόσο σε οξεία όσο και σε φάση ανάρρωσης. Έτσι σύμφωνα με τους ερευνητές, είναι απίθανη η σεξουαλική μετάδοση του SARS-CoV-2 από τους άνδρες. Δεδομένου του μικρού αριθμού δειγμάτων σπέρματος, οι ερευνητές ανέφεραν πως χρειάζονται περισσότερα δείγματα για να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα. Τέλος, λεπτομερέστερες εξετάσεις του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος, φυσιολογικές και παθολογικές, δύναται να απαντήσουν στα ερωτήματα, αφότου επέλθει η ανάρρωση.

Στα τέλη Μαΐου, μια άλλη μελέτη διεξάγει, (Holtmann *et al.*, 2020), στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Ντίσελντορφ, στη Γερμανία, όπου σκόπευε την διερεύνηση της παρουσίας του ιικού RNA στο σπέρμα ασθενών με SARS-CoV-2 και την αξιολόγηση των παραμέτρων του σπέρματος.

Για την μελέτη, απασχολήθηκαν 34 άνδρες των οποίων για να επιβεβαιωθεί η συστηματική παρουσία ή απουσία του SARS-CoV-2, συλλέχθηκε δείγμα ορού αίματος τους για την ανάλυση αντισωμάτων. Τα επιχρίσματα που έφεραν τον ιό, ήταν τα θετικά αποτελέσματα.

Η συλλογή σπέρματος έγινε με τα ειδικά Πρωτόκολλα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την επεξεργασία του σπέρματος προς τον ιικό έλεγχο, έγινε μια προετοιμασία πλύσης δύο βημάτων στο υπόλοιπο σπέρμα. Η διαδικασία τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις τυποποιημένες οδηγίες του κέντρου για άνδρες με HIV ή Ηπατίτιδα C.

Αρχικά, το σπέρμα μετρήθηκε και διηθήθηκε μέσω προ - θερμασμένης βαθμίδας πυκνότητας κολλοειδούς πυριτίας 90% / 45% στους 30°C σε 1.800 rpm για 20 λεπτά (Sperm Filter) και παρασκευάστηκε με μέσο επεξεργασίας σπέρματος Sperm Air (SPA). Στη συνέχεια, το σφαιρίδιο πλύθηκε σε 3ml προ – θερμασμένου SPA στις 2.300 rpm για 10 λεπτά και το σφαιρίδιο που προέκυψε από αυτό επαναιωρήθηκε σε 500μL SPA, μετρήθηκε και μεταφέρθηκε σε ιικό δοκιμαστικό σωλήνα του επεξεργασμένου σπέρματος. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως εξής:

- Ασθενείς σε ήπια λοίμωξη, δηλαδή ήταν δυνατή η κατ' οίκο φροντίδα.
- Αρνητικοί ομάδα ελέγχου, δηλαδή χωρίς αντισώματα του ιού άρα υγιείς εθελοντές χωρίς αναφερόμενη παθολογία.
- Ασθενείς με οξεία λοίμωξη, δηλαδή εμφάνιση κορωνοϊού σε φάρυγγα και ανάγκη νοσηλείας με οξυγόνο.

Η ανίχνευση SARS-CoV-2 στο σπέρμα έγινε με την φυγοκέντρηση του φυσικού και επεξεργασμένου δείγματος σπέρματος για 1 λεπτό στις 3.500rpm. Η εκχύλιση RNA πραγματοποιήθηκε από 200μL υπερκείμενου με τη χρήση του EZI Virus Mini Kit σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Στη συνέχεια, 60μL λήφθηκαν από το αρχικό υλικό των 200μL και δοκιμάστηκαν 5μL πλύσης με RT-PCR με την χρήση της τεχνικής TaqMan. Ένα ενισχυτικό ζεύγος 113 βάσεων στο γονίδιο E του SARS-CoV-2 ενισχύθηκε και ανιχνεύθηκε. Η RT- PCR πραγματοποιήθηκε με την χρήση συστήματος ανιχνευτή ακολουθίας ABI 7500 FAST. Το θερμικό πρωτόκολλο που περιεγράφηκε, ολοκληρώθηκε σε 40 κύκλους των 95° C. Επιπλέον, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το LightMix Modular SARS, LightMix Modular EAV RNA Extract Control, AgPath – ID One – Step RT-PCR kit.

Αποτέλεσμα αυτής της έρευνας, ήταν ότι δεν ανιχνεύθηκε RNA μέσω RT-PCR στο σε κανένα από τα 18 δείγματα σπέρματος που προήλθαν από ανακτηθέντες άνδρες και από τους 2 ασθενείς με οξεία μόλυνση covid-19. Ωστόσο, η ποιότητα του σπέρματος παρουσίασε μείωση στα άτομα με ήπια λοίμωξη.

Παράμετροι σπέρματος για COVID-19-θετικά άτομα και άτομα ελέγχου.

Παράμετρος σπέρματος	Ήπιος	Μέτρια	Ελέγχου
Άτομα, n	14	4	14
Σεξουαλική αποχή, δ	3,2 ± 1,1	2,5 ± 1,0	3,3 ± 1,9
Ένταση, mL	2,5 ± 1,0	1,4 ± 0,7	2,51 ± 1,1
Συγκέντρωση σπέρματος, 10 ⁶ /mL	95,9 ± 50,5 ^Δ	16,2 ± 22,4 ^{Δ,Ε}	89,5 ± 69,6 ^Δ
Σύνολο όχι. σπέρματος ανά εκσπερμάτωση, 10 ⁶	243,7 ± 140,4 ^Δ	11,9 ± 13,4 ^{Δ,Ε}	233,1 ± 234,4 ^Ε
Σύνολο όχι. της προοδευτικής κινητικότητας, 10 ⁶	125,3 ± 96,4 ^Δ	2,4 ± 2,7 ^{Δ,Ε}	102,1 ± 102,3 ^Δ
Σύνολο όχι. της πλήρους κινητικότητας, 10 ⁶	157,1 ± 120,8 ^Δ	4,7 ± 5,5 ^{Δ,Ε}	124,0 ± 124,9 ^Ε
Σύνολο όχι του immotile, 10 ⁶	86,6 ± 66,5 ^Δ	7,2 ± 9,4 ^{Δ,Ε}	109,1 ± 121,0 ^Ε
Εντοπίστηκαν λευκοκύτταρα	11/14	3/4	14/14
Βακτήρια που ανιχνεύονται	8/14	3/4	9/14

Παράμετρος σπέρματος	Ήπιος	Μέτρια	Ελέγχου
Άτομα, n	14	2 ^C	14
Σεξουαλική αποχή, δ	3,1 ± 1,1	3,0 ± 1,4	3,3 ± 1,9
Ένταση, mL	2,5 ± 1,0	1,1 ± 0,9	2,51 ± 1,1
Συγκέντρωση σπέρματος, 10 ⁶ /mL	95,9 ± 50,5 ^A	32,0 ± 22,6 ^{A,B}	89,5 ± 69,6 ^A
Προοδευτική κινητικότητα, %	46,1 ± 21,1	20,0 ± 0	42,1 ± 17,8
Πλήρης κινητικότητα, %	57,5 ± 24,1	42,5 ± 24,7	51,1 ± 18,1
Ακίνητη, %	42,5 ± 24,1	57,5 ± 24,75	48,9 ± 18,1
Εντοπίστηκαν λευκοκύτταρα	11/14	1/2	14/14
Βακτήρια που ανιχνεύονται	8/14	1/2	9/14

Πίνακας 3: Τα αποτελέσματα της ανάλυσης σπέρματος (Holtmann et al., 2020)

*Σημείωση: Δεδομένα που παρουσιάζονται ως μέση ± τυπική απόκλιση. Στατιστική ανάλυση σύμφωνα με τη δοκιμή Mann-Whitney U για μη παραμετρική κατανομή. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ήπια συμπτώματα και απόμων ελέγχου. Επιπλέον, δεν ανιχνεύθηκε ο SARS-CoV-2 στο σπέρμα των ανδρών.

- ^A $P < .05$, ήπια έναντι μέτριας.
- ^B $P < .05$, μέτριο έναντι ελέγχου.
- ^C Δύο ασθενείς με κρυπτοζωοσπερμία σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Όπως φαίνεται και στον πιο πάνω πίνακα, μια ήπια λοίμωξη από τον covid-19 δεν είναι πιθανόν να επηρεάσει την λειτουργία των όρχεων και της επιδιδυμίδας. Παρ όλα αυτά, μπορεί να επηρεάσει τους παράμετρος του σπέρματος οι οποίο μειώνονται από μια μέτριας μορφής λοίμωξη. Συγκεκριμένα, στα άτομα με μέτρια λοίμωξη παρατηρείται μείωση στη συγκέντρωση του σπέρματος, στη κινητικότητα αφού υπάρχει αύξηση της ακινησίας των σπερματοζωαρίων.

5. Επιπτώσεις στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ακόμη αδιάσειστα στοιχεία ως προς την διαφάνεια του σπέρματος από τον κορωνοϊό και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εξακριβωθεί η σεξουαλική μετάδοση του. Ωστόσο είναι δεδομένο ότι όλες οι στενές επαφές με ένα μολυσμένο άτομο μπορούν μας εκθέσουν στο ιό είτε υπάρχει σεξουαλική δραστηριότητα είτε όχι.

Ένας βασικός παράγοντας που καθορίζει τη διαχείριση των γυναικών που μπαίνουν σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι να μην υπάρχει κάποιο σοβαρό νόσημα. Συνεπώς, μετά την έξαρση κρουσμάτων του SARS-CoV-2 η Ευρωπαϊκή και Αμερικανική Εταιρεία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής δημοσίευσαν κατευθυντήριες διαδικασίες για όσο διάστημα ισχύει η πανδημία, οι οποίες υιοθετήθηκαν από την Εθνική Αρχή Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και κατά συνέπεια ισχύουν άμεσα και στη χώρα μας.

Με βάση αυτές τις οδηγίες (Control, 2020), συνίσταται:

- Ολοκλήρωση όλων των προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Πραγματοποίηση της ωοληψίας και η κατάψυξη ωαρίων ή εμβρύων που έχουν ήδη ξεκινήσει, αφού δεν υπάρχουν ακόμη καθαρές ενδείξεις εάν επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα του ωαρίου ή ότι υπάρχει ιικό φορτίο στο γενετικό υλικό που θα καταψυχθεί.
- Αναβολή όλων των καινούργιων διαδικασιών εξωσωματικής και εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων.
- Ζευγάρια τα οποία έχουν ταξιδέψει σε περιοχές με ενεργές εστίες, θα πρέπει να καθυστερήσουν την εξωσωματική γονιμοποίηση ή άλλη θεραπεία γονιμότητας.

Γνωρίζουμε ότι μια εγκυμονούσα δεν κινδυνεύει περισσότερο από το γενικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας. Με βάση ένα μικρό αριθμό γυναικών με κορωνοϊό που έχουν ήδη γεννήσει, προκύπτει ότι ο ιός δεν μεταδόθηκε στο νεογνό μέσω του πλακούντα ή του αμνιακού υγρού. Επιπλέον, ένα αριθμός νεογνών που διαγνώστηκαν με SARS-CoV-2, πιθανώς επιμολύνθηκαν από άλλους παράγοντες αφότου γεννήθηκαν. Παρ' όλα αυτά ο ιός δεν έχει ακόμη μελετηθεί στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης.

Σύμφωνα με έρευνες στο Χονγκ Κονγκ (Wong *et al.*, 2004), στο διάστημα μεταξύ 1 Φεβρουαρίου και 31 Ιουλίου:

- 4:12 εγκυμονούσες που μολύνθηκαν με τον ιό μετά τις 24 εβδομάδες κύησης, γέννησαν πρόωρα λόγω επιδείνωσης της μητρικής κατάστασης.
- 4:12 εγκυμονούσες είχαν αποβολή στο πρώτο τρίμηνο.
- 2 μητέρες συνέχισαν κανονικά την εγκυμοσύνη τους αλλά είχαν ενδομήτριες επιπλοκές ως προς τον περιορισμό ανάπτυξης του εμβρύου.
- 2 εγκυμονούσες απεβίωσαν από προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Μετά την παράδοση των νεογέννητων έγιναν RT-PCR και ιογενείς καλλιέργειες των ομφάλιων λώρων και ιστών πλακούντα, οι οποίες έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα για SARS-CoV-2.

Σε περίπτωση που μια έγκυος νοσήσει βαριά κατά την διάρκεια της κύησης της μπορεί να χρειαστεί εντατική θεραπεία ή λήψη φαρμάκων που αντενδείκνυται στη κύηση, θέτοντας σε κίνδυνο την υγεία του νεογνού. Αυτό δε σημαίνει βέβαια σε καμία περίπτωση ότι μια έγκυος σε αρχικό στάδιο πρέπει να προχωρήσει σε διακοπή κύησης. Ωστόσο, εφόσον υπάρχει το χρονικό περιθώριο της αναβολής, είναι συνετό η προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης να προγραμματιστεί μετά την λήξη της πανδημίας.

Η ισχυρή επιθυμία που νιώθει μια γυναίκα να αποκτήσει παιδί είναι απόλυτα σεβαστή, για αυτό τον λόγο η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή συμβάλλει στην επίτευξη του στόχου και καλείται να βρει τρόπους προστασίας του εμβρύου. Έτσι πρέπει να ληφθούν μέτρα στα εργαστήρια για την αποκατάσταση ωαρίων και τον χειρισμό εμβρύων ή και γαμετών κατά την διάρκεια θεραπείας της εξωσωματικής

5.1 Πιθανές Επιπτώσεις στη Διαδικασία της Κρυοσυντήρησης

Αν και ο ιός SARS-CoV-2 δεν έχει δοκιμαστεί στην αντοχή του στα ποσοστά ψύξης στη διάρκεια της υαλοποίησης, η αντοχή άλλων ιών σε κρυογόνες θερμοκρασίες υγρού αζώτου αναφέρθηκε πριν από μερικά χρόνια. Πιθανολογείται ότι ο ιός SARS-CoV-2 επιβιώνει μετά την κατάψυξη. (Anifandis G *et al.*, 2020) Σε περίπτωση που υπάρχει σπέρμα με covid-19 και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, το ενδεχόμενο να διατηρηθεί μέσα στη κατάψυξη και να επιμολύνει τα φυσιολογικά δείγματα είναι μεγάλο.

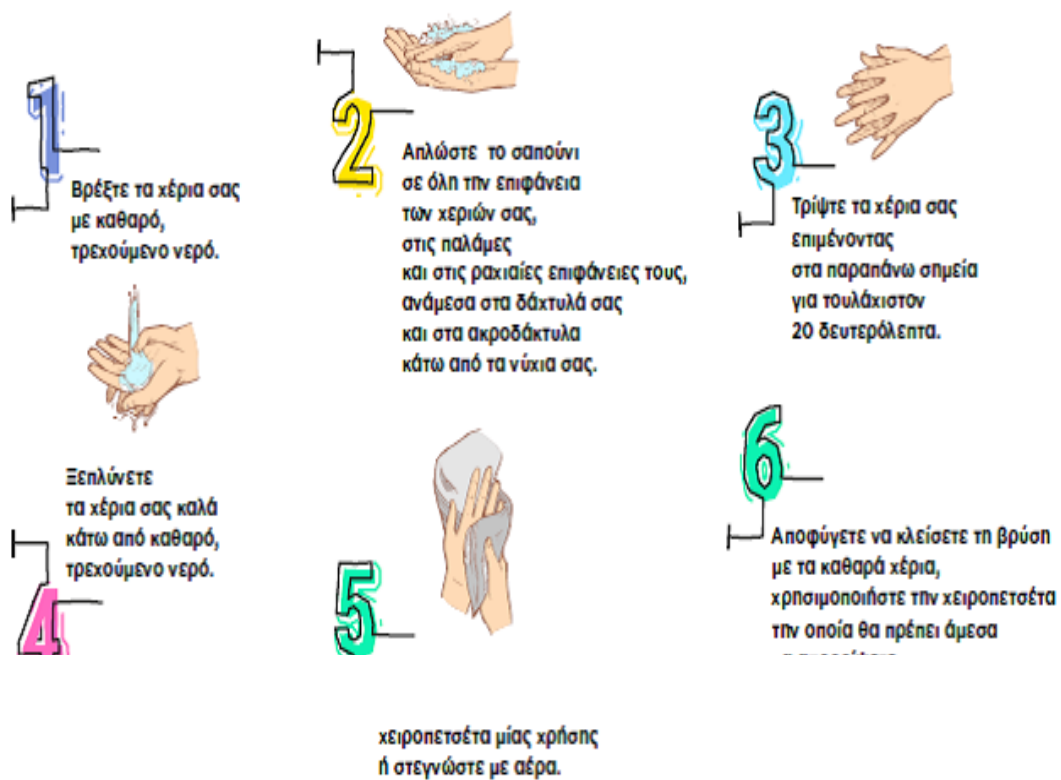
Όπως έχει αναφερθεί σε μια μελέτη (Anifandis *et al.*, 2020), λόγω της ομοιότητας που έχει παρατηρηθεί μεταξύ στον SARS-CoV-2 και σε άλλους ιούς, για παράδειγμα ΖΙΚΑ και ο Ιός της Γρίπης, κατά την διαδικασία της κρυοσυντήρησης θα ήταν συνετό να:

- Υπάρχουν ξεχωριστά δοχεία κρυοσυντήρησης με υγρό άζωτο για ζευγάρια covid-19 θετικά.
- Εάν είναι δυνατόν, να δημιουργηθούν ειδικοί χώροι για ασθενείς θετικούς με covid-19 και να ακολουθείται διεξοδική απολύμανση μετά την διαδικασία.
- Όλοι οι δωρητές σπέρματος θα πρέπει να εξεταστούν ως προς τον SARS-CoV-2. Όλα τα υγρά θα πρέπει να ελέγχονται για τον ιό και όλοι οι προμηθευτές θα πρέπει να υποβάλλουν δήλωση ότι τα συστατικά είναι απαλλαγμένα από τον ιό.
- Αύξηση της έντασης και του αριθμού σταγονιδίων μέσω έκπλυσης των σπερματοζωαρίων.
- Μόλις συλλεχθεί και εξεταστεί το δείγμα σπέρματος, το καπάκι πρέπει να είναι ερμητικά κλειστό και όλα τα υλικά θα πρέπει να απορρίπτονται σε μεμονωμένους κάδους, οι οποίοι πρέπει να απορρίπτονται αμέσως, ακολουθούμενο από καθαρισμό.
- Χρήση ξεχωριστών ειδικών εξοπλισμών για όλες τις θετικές περιπτώσεις covid-19.
- Ένα κλειστό σύστημα υαλοποίησης που να αποφεύγει την άμεση επαφή των εμβρύων με το υγρό άζωτο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης.
- Ολόκληρο το εκκολαπτήριο / διαμέρισμα του πάγκου θα πρέπει να διατηρείται για όλες τις θετικές ή ύποπτες περιπτώσεις προς covid-19, ώστε να αποφεύγονται οι κίνδυνοι διασταυρούμενης μόλυνσης.

- Διατήρηση ξεχωριστής δεξαμενής αποθήκευσης για όλες τις θετικές περιπτώσεις και για περιπτώσεις καραντίνας κατά την διάρκεια πανδημίας.
- Για να μειωθεί η πιθανότητα μόλυνσης με SARS-CoV-2, όλοι οι γαμέτες και τα έμβρυα θα πρέπει να περάσουν από εκτεταμένο πλύσιμο για να αραιώσουν την πιθανή ιογενή μόλυνση.
- Εάν υπάρχει άμεσος ιογενής κίνδυνος, τα έμβρυα με άθικτο ZP θα πρέπει να υαλοποιούνται πριν από την εκκόλαψη.
- Τα έμβρυα με παραβιασμένο ZP θα πρέπει να απομονώνονται και να μην μεταφέρονται έως ότου αναθεωρηθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το SARS-CoV-2.
- Τα συστήματα καθαρισμού σπέρματος που αποσκοπούν στην επεξεργασία και την ελαχιστοποίηση των ιογενών προσμείξεων στο σπέρμα του ασθενούς που έχει δοκιμαστεί θετικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλους τους ασθενείς και θα πρέπει να αποφεύγεται η φυγοκέντρηση του ακατέργαστου σπέρματος.
- Όλη η κατάψυξη σπέρματος που κινδυνεύει από ιογενή έκθεση θα πρέπει να εκτελείται σε καλαμάκια CBS σφραγισμένα με συγκόλληση και η επιφάνεια να απολυμαίνεται.

Επιπρόσθετα σύμφωνα με το Co Fertility (Control, 2020), σε περιπτώσεις αναπαραγωγής με τρίτα άτομα, οι συστάσεις περιλαμβάνουν:

- Οι προβλεπόμενοι γονείς και ο φορέας κύησης ή δότης, να εξετάζονται σύμφωνα με τις γεωγραφικές εκτιμήσεις και το αντίκτυπο του covid-19 εκεί.
- Να χρησιμοποιείται υαλοποίηση ή κατεψυγμένη αποστολή σπέρματος για την δημιουργία εμβρύων, αντί του ταξιδιού, όταν οι δότες και γονείς ζουν σε διαφορετικές καταστάσεις.
- Να εξετάζεται ο δότης για αντισώματα του ιού. Εάν οι δότες ή οι φορείς κύησης είναι θετικοί θα πρέπει ο κύκλος τους να ακυρωθεί.



Εικόνα 8: Οδηγίες ΕΟΔΥ για σωστό πλύσιμο χεριών (6-washing steps). (Υγιεινή των χεριών – Πληροφορίες για το κοινό, no date)

ΣΕΙΡΑ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ-Α ΤΡΟΠΟΣ

Στο χώρο που θα αφαιρεθεί ο Ατομικός Εξοπλισμός Προστασίας (ΑΕΠ) προτείνεται να υπάρχει καθρέπτης και αν είναι εφικτό και άλλο ένα άτομο που θα επιβλέπει τον τρόπο εκτέλεσης της διαδικασίας.

<p>1. Αφαιρέστε τα γάντια.</p> 	
<p>2. Εφαρμόστε ΥΓΙΕΙΝΗ ΧΕΡΙΩΝ και φορέστε ένα νέο ζευγάρι γάντια.</p>	
<p>3. Αφαιρέστε τη ρόμπα: Η μπροστινή εξωτερική επιφάνεια της ρόμπας θεωρείται μολυσμένη. Λύστε τα κορδόνια. Ξεκινώντας από την πίσω πλευρά διπλώστε το ρυπαρό μέρος και ακολουθήστε την τεχνική του ξεφλουδίσματος. Κατεβάστε τη ρόμπα με αργές κινήσεις, τυλίγοντας σταδιακά και φέρνοντας την εσωτερική επιφάνεια προς τα έξω.</p>	
<p>4. Αφαιρέστε τα γάντια και εφαρμόστε ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ.</p>	
<p>5. Αφαιρέστε την προστασία των οφθαλμών. Η πρόσθια επιφάνεια της οφθαλμικής προστασίας θεωρείται μολυσμένη - ΜΗΝ ΤΗΝ ΑΓΓΙΖΕΤΕ. Για να αφαιρέσετε κρατείστε από τους βραχίονες των γυαλιών ή το κορδόνι των γυλιών ή της ασπίδας προσώπου.</p>	
<p>6. Εφαρμόστε ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ.</p>	
<p>7. Αφαιρέστε ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ τη μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας. Η πρόσθια επιφάνεια της μάσκας θεωρείται μολυσμένη –ΜΗΝ ΤΗΝ ΑΓΓΙΖΕΤΕ. Πιάστε μόνο τους ιμάντες στο πίσω μέρος της κεφαλής: πρώτα τον κάτω ιμάντα και μετά τον επάνω. Αφού απελευθερωθεί το πίσω μέρος της κεφαλής από τους ιμάντες σκύψτε ελαφρά μπρος τα μπροστά, προσέχοντας να μην και απορρίψτε τη μάσκα στα μολυσματικά απορρίμματα.</p>	
<p>8. Εφαρμόστε ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ.</p>	

Εικόνα 9: Έντυπο με οδηγίες από ΕΟΔΥ για σωστή σειρά αφαίρεσης προστατευτικού εξοπλισμού. (Ένημερωτικό Υλικό για Ιατρούς Τουριστικών Καταλυμάτων | Covid-19', no date)

6. Σύνοψη

Παρ' όλες τις συζητήσεις, δεν υπάρχει ακόμη εξακριβωμένη απάντηση όσο αφορά την μετάδοση του covid-19 μέσω των σπερματοζωαρίων. Με την πάροδο του χρόνου τα επιστημονικά δεδομένα αλλάζουν, ωστόσο ο κλάδος της εμβρυολογίας έχει επηρεαστεί ραγδαία και καλείται να λάβει μέτρα προστασίας τα οποία θα ακολουθούνται πλέον καθολικά. Η έλλειψη σοβαρών επιστημονικών στοιχείων μπορεί να προκύψει στο συμπέρασμα ότι η απροσδόκητη κατάσταση της έκρηξης του SARS-CoV-2 έχει επιφέρει μοναδικές προκλήσεις στην παγκόσμια κοινότητα αναπαραγωγικής περίθαλψης.

Υπάρχουν πιθανές αρνητικές συνέπειες για τα ζευγάρια που αναζητούν βοήθεια στην επιστήμη της εξωσωματικής αναπαραγωγής. Τα επόμενα χρόνια, πιθανόν να βιώσουμε μειωμένη γονιμοποίηση λόγω των επιπρόσθετων εμποδίων που εμφανίζονται από τον ιό και την υπογονιμότητα που επιφέρει. Επιπρόσθετα, θα συναντήσουμε δυσχερή εμφύτευση και ίσως, μειωμένα ποσοστά γεννήσεων. Ταυτόχρονα προκύπτουν νέες προκλήσεις για τα εργαστήρια εμβρυολογίας ενάντια στην εξουδετέρωση οποιουδήποτε ιού κατά την εκτέλεση ευαίσθητων διαδικασιών.

Γνωρίζουμε ότι, η υπογονιμότητα ήδη αποτελεί μια σύνθετη κατάσταση της ανθρώπινης υγείας η οποία επηρεάζεται αδρά από την ποιότητα ζωής των ζευγαριών που την βιώνουν. Η απόφαση ενός ζευγαριού να υποβληθεί σε μια πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων για να επέλθει η έναρξη της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελεί από μόνο του αγχωτικό παράγοντα. Διανύοντας μια περίοδο πανδημίας και αβεβαιότητας, προσθέτει περισσότερο βάρος στον στρεσογόνο παράγοντα.

Ωστόσο, με την μέγιστη δυνατή συνεργασία μεταξύ των διάφορων μονάδων και μελών μιας επιστημονικής ομάδας αναμένεται η αποτελεσματική διαχείριση τέτοιων καταστάσεων. Έτσι, θα μειωθούν τα ποσοστά αποτυχίας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ούτως ώστε να επέλθει η ισορροπία και η αυτοπεποίθηση για τα επόμενα ζευγάρια. Οι επαγγελματίες στο τομέα της υγείας αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι, αφού μέσα από έρευνες τους ως προς την σεξουαλική μετάδοση του SARS-CoV-2 θα δοθούν απαντήσεις, λύσεις και θεραπείες.

Βιβλιογραφία

Anifandis, G. *et al.* (2020) 'COVID-19 and fertility: a virtual reality', *Reproductive BioMedicine Online*, 41(2), pp. 157–159. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.001.

Anifandis G, Tempest HG, Oliva R, Swanson GM, Simopoulou M, Easley CA, Primig M, Messini CI, Turek PJ, Sutovsky P, Ory SJ, Krawetz SA. COVID-19 and human reproduction: A pandemic that packs a serious punch. *Syst Biol Reprod Med* 2020 (under minor revision)

Araneta, M. R. G. *et al.* (1995) 'HIV Transmission Through Donor Artificial Insemination', *JAMA*, 273(11), pp. 854–858. doi: 10.1001/jama.1995.03520350036025.

Control, D. (2020) 'How are fertility clinics handling coronavirus ?'

Covid, T. *et al.* (2020) 'Руководство По Лечению И Поддерживающей Терапии Пациентов С Коронавирусной Инфекцией Covid-19 Выпуск Марта 2020 Г .', 2019, pp. 1–24.

Holtmann, N. *et al.* (2020) 'Assessment of SARS-CoV-2 in human semen — a cohort study', (January).

In, S. *et al.* (2020) 'Netflix Has Released A Coronavirus Episode Of “ Explained ,” And Here Are 16 Things I Learned'.

Infogripe, P. *et al.* (2020) 'No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title', *Canadian Journal of Agricultural Economics/Revue canadienne d'agroeconomie*, 20(1), pp. 98–99. doi: 10.1111/cjag.12228.

Li, D. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019', *JAMA network open*, 3(5), p. e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.

Li, F. *et al.* (2005) 'Structural biology: Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor', *Science*, 309(5742), pp. 1864–1868. doi:

10.1126/science.1116480.

Li, R. *et al.* (2020) 'Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health', *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd, 41(1), pp. 89–95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.

Ling Ma, Wen Xie, Danyang Li, Lei Shi, Yanhong Mao, Yao Xiong, Yuanzhen, Zhang, M. Z. (2020) '.' Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v2.full.pdf>.

Plus, I. (no date) 'Κορωνοϊός: Η θέση της Ελλάδας στον παγκόσμιο χάρτη της πανδημίας - Κρούσματα, θάνατοι και τεστ'.

Pomeroy, K. O. and Schiewe, M. C. (2020) 'Cryopreservation and IVF in the time of Covid-19: what is the best good tissue practice (GTP)?', *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. doi: 10.1007/s10815-020-01904-5.

Rates, M. and Again, F. (2020) 'Coronavirus Cases : Deaths : Mortgage Rates Fall Again Recalculate Your House'.

Save, S. T. (2020) 'Γιατί ο κοροναϊός είναι πιο μολυσματικός από τον SARS'.

Song, C. *et al.* (2020) 'Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients', *Biology of Reproduction*, 103(1), pp. 4–6. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.

Walls, A. C. *et al.* (2020) 'Elicitation of potent neutralizing antibody responses by designed protein nanoparticle vaccines for SARS-CoV-2', *bioRxiv*, p. 2020.08.11.247395. doi: 10.1101/2020.08.11.247395.

Wong, S. F. *et al.* (2004) 'Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), pp. 292–297. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019.

Xu, J. *et al.* (2006) 'Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)', *Biology of Reproduction*, 74(2), pp. 410–416. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.

‘Ημερήσια Επισκόπηση Ελλάδα’ (no date).

‘Κορωνοϊός : Αυτή είναι η “ κορώνα ” του ιού – Εικόνες από μικροσκόπιο’ (2020).

Μπαλτογιάννης, Δ. (no date) ‘« Προληπτική Κρυσσυντήρηση »’.

‘Ορχίτιδα *’ (no date).

‘Π ώς ο κορωνοϊός εισέρχεται και μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα : Τ ο βίντεο - αναπαράστασης’ (2020).

김수범 Su Beom Kim 신은규 Eun Kyu Shine, 정기택 Kee Taig Jung (2010) ‘Original Article : 민영건강보험하에서 의료수요의 가격탄력성에 관한 실증 분석 - 법정본인부담금 보장금지 정책을 중심으로’, 의료경영학연구, 4(1), pp. 1-7.

Available at:

http://kiss.kstudy.com/journal/thesis_name.asp?tname=kiss2002&key=3183676.