



## **ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ**

**ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

**<<Environment and Health. Capacity building for decision Making>>**

**Αναπαραγωγικά Προβλήματα:**

**Διερεύνηση Επαγγελματικής και Περιβαλλοντικής Έκθεσης**

**Μέντη Κωνσταντίνα, Κοινωνική Ανθρωπολόγος.**

**Επιβλέπων καθηγητής : Καλαχάνης Κώστας**

**ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2017**



## ***Copyright***

Μέντη Κωνσταντίνα ,2017

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος ,All rights reserved .

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από τον Τομέα Περιβάλλον και Υγεία Διαχείριση Περιβαλλοντικών Θεμάτων με επιπτώσεις στην Υγεία της Ιατρικής Σχολής Αθηνών δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τομέα.

## ***Βεβαίωση γνησιότητας εργασίας***

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

Υπογραφή

## *Αφιέρωση*

*Στην οικογένεια μου που είναι πάντα εκεί για μένα.*

## *Ευχαριστίες*

Για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας απαιτήθηκε η συμβολή σημαντικού αριθμού συναδέλφων ,συνεργατών και φίλων τους οποίους ευχαριστώ διότι συνέβαλαν με όποιο τρόπο μπορούσαν ανιδιοτελώς.

Στον Δρ./κ .Κώστα Καλαχάνη που υπήρξε ο επιβλέπων καθηγητής της παρολυσας διπλωματικής εργασίας ,υπομονετικός παραστάτης μου .Σε όλους αναιξερέτως τους καθηγητές του ίδιου τομέα.

Στο προσωπικό της μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής –Μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης του Γ.Ν.Μ. << ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ>> που όχι μόνο μου επιτρέψανε να χρησιμοποιήσω τα αρχεία του τμήματος αλλά και προσωπικά με στηρίζανε. Στο σύνολο του ιατρικού και λοιπού επιστημονικού προσωπικού του ίδιου τμήματος για τη δική τους συμβολή. Στο παραϊατρικό προσωπικό και ιδιαίτερα στην φίλη μου Δώρα Παπαδοπούλου που αυτή με έφερε σε επαφή με την ομάδα του << ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ>>

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Εισαγωγή:** Η υπογονιμότητα είναι ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζει σημαντικός αριθμός ζευγαριών τα τελευταία χρόνια. Υφίσταται μεγάλη ποικιλία παραγόντων που είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη γονιμότητα ενός ζευγαριού. Η έκθεση του ανθρώπου σε χημικές και τοξικές ουσίες στον εργασιακό χώρο και στο περιβάλλον είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική ικανότητα.

**Σκοπός :** Η διερεύνηση της επίδρασης επαγγελματικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανθρώπινη γονιμότητα .

**Υλικό –Μέθοδος :** Διεεργήθηκε αναδρομική μελέτη σε εκατόν τριάντα τέσσερα (134) ζευγάρια που προσήλθαν στο Τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής –Μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης του Γ.Ν.Μ<<ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ>> κατά την τριετία 2010-2012 (1.1.2010-31.12.2012) με σκοπό εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι συλλεγείσες πληροφορίες αφορούσαν το φύλο ,την ηλικία ,την εθνικότητα ,τον τόπο διαμονής ,το επάγγελμα ,τη διάγνωση του προβλήματος υγείας που αντιμετώπιζε ο ένας ή ( κατά περίπτωση ) και οι δύο σύντροφοι , τις προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης καθώς και την έκβαση των προσπαθειών .Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο  $\chi^2$  έλεγχος και η απλή ανάλυση διακύμανσης.

**Αποτελέσματα :** Από το δείγμα που μελετήθηκε προέκυψε ότι : (α) το αποτέλεσμα της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο, (β) στους Έλληνες η εξωσωματική γονιμοποίηση προκύπτει ότι έχει επταπλάσιες πιθανότητες επιτυχίας από ότι στους αλλοδαπούς,(γ) οι άνδρες είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτεροι από ότι οι γυναίκες ,(δ) η διάγνωση δεν προκύπτει ότι σχετίζεται με τον τόπο διαμονής και το επάγγελμα ,(ε) το αποτέλεσμα της προσπάθειας της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν προκύπτει ότι συσχετίζεται : (i)με το σε ποιόν από τους δυο συντρόφους –συζύγους εντοπίζεται το πρόβλημα της υπογονιμότητας , (ii) με το επάγγελμα , (iii)με τον αριθμό των προσπαθειών.

**Συμπεράσματα :** Απαιτούνται περισσότερες κι μεγαλύτερες σε δείγμα πληθυσμιακές μελέτες ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την επίδραση της περιβαλλοντικής και επαγγελματικής έκθεσης στην ανθρώπινη γονιμότητα .Μέχρι τότε κρίνεται απαραίτητη η σχετική συνεργασία Γυναικολόγων και Ουρολόγων με ειδικούς Επαγγελματικής ,Περιβαλλοντικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας ως προς τα μέτρα πρόληψης και τους παράγοντες κινδύνου.

**Λέξεις –Κλειδιά:** <<γονιμότητα, ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα, περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση ,ανασκόπηση



## ***ABSTRACT***

**Introduction:** Infertility is a problem facing a considerable number of couples in recent years. There is a wide variety of factors that may affect a couple's fertility. Human exposure to chemical and toxic substances in the workplace and the environment may affect reproductive capacity.

**Purpose:** To investigate the impact of professional and environmental factors on human fertility.

**Material-Method:** A retrospective study was conducted on one hundred and thirty-four (134) couples who came to the Assisted Reproduction Department - IVF << ELENA VENIZELOU >> during the three-year period 2010-2012 (1.1.2010-31.12.2012) for the purpose of IVF.

The information gathered related to gender, age, nationality, place of residence, occupation, diagnosis of the health problem faced by one or, where appropriate, both partners, IVF efforts and the outcome of the effort. For statistic analysis of the data,  $\chi^2$  control and simple fluctuation analysis were used

**Results:** From the specimen studied, it was found that: (a) the effect of IVF is not differentiated according to gender, (b) in Greek, IVF shows that it has seven times more success than foreigners, (c) are on average larger than women, (d) the diagnosis does not appear to be related to the place of residence and the profession; (e) the effect of the IVF attempt does not appear to be related: (i) to the one of the two partners; infertility, (ii) the profession, (iii) the number of attempts.

**Conclusions:** There is a need for more and larger population studies to produce safer conclusions about the impact of environmental and occupational exposure on human fertility. Until then, it is essential that relevant gynecologists and urologists be involved with professional, environmental and primary health care professionals prevention and risk factors.

**Key words:** fertility, male and female infertility, environmental and occupational exposure, review

## *Πίνακας περιεχομένων*

<b>ΕΞΟΦΥΛΛΟ</b>	<b>ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ.</b>
<b>COPYRIGHT</b>	<b>3</b>
<b>ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΓΝΗΣΙΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b>	<b>4</b>
<b>ΑΦΙΕΡΩΣΗ</b>	<b>5</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>6</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b>	<b>10</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b>	<b>13</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ</b>	<b>14</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ</b>	<b>15</b>
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>16</b>
<b>I. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b>	<b>17</b>
<b>ΓΕΝΙΚΑ</b>	<b>17</b>
<b>II. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ &amp; ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>20</b>
<b>1. ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ</b>	<b>23</b>
<b>2. ΑΝΗΣΥΧΗΤΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ</b>	<b>25</b>
<b>3. ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b>	<b>26</b>

<b>III. ΑΙΤΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>28</b>
1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΟΡΡΗΕΙΑΣ	29
2. ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ FSH ΚΑΙ LH	30
3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ	30
4. Η ΠΡΟΩΡΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	31
5. ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΙΣ ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ	32
6. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	33
7. ΣΤΕΝΩΣΗ Η ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	34
8. ΑΙΤΙΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΗΤΡΑ	35
9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ	36
9.1 ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ	36
9.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑ	37
9.3 ΑΛΚΟΟΛ	38
9.4 ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ	39
9.5 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ	40
<b>IV. ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>42</b>
<b>V. Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ</b>	<b>50</b>
<b>VI. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>	<b>51</b>
1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ	51
2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	52
<b>VII. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ &amp; ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</b>	<b>55</b>
1. ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ	56
2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)	56
3. ΕΝΔΟΩΑΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ (ICSI)	58
4. ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ (ΤΕΣΕ)	59
5. ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ	60
<b>VIII. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΛΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ</b>	<b>62</b>

<b>ΙΧ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ</b>	<b>63</b>
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>	<b>78</b>
1. ΣΚΟΠΟΣ:	78
2. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΙ	78
3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ:	80
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:	90
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	100
6. ΣΧΟΛΙΑ	101
<b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>103</b>

## *Κατάλογος πινάκων*

<i>Τίτλος</i>	<i>Σελίδα</i>
Πίνακας 1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα.	20
Πίνακας 2: Επιπτώσεις επαγγελματικών και χημικών παραγόντων στην ανθρώπινη γονιμότητα	72-73
Πίνακας 3: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με το επάγγελμά τους κατά ISCO 88- τροποποιημένη	80
Πίνακας 4: Συνοπτική κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με το επάγγελμά τους.	87
Πίνακας 5 : Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με το φύλο	88
Πίνακας 6: Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με την εθνικότητα	89
Πίνακας 7: Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με τη διάγνωση	90
Πίνακας 8: Διμεταβλητή κατανομή του αποτελέσματος ανάλογα με τις προσπάθειες.	91
Πίνακας 9: Διμεταβλητή κατανομή της διάγνωσης ανάλογα με τις προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.	92
Πίνακας 10: Διμεταβλητή κατανομή του αποτελέσματος ανάλογα με το επάγγελμα.	93
Πίνακας 11: Διμεταβλητή κατανομή της διάγνωσης ανάλογα με τη διαμονή	94
Πίνακας 12: Διμεταβλητή κατανομή εντόπισης του προβλήματος ανάλογα με το επάγγελμα	95
Πίνακας 13: Διμεταβλητή κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το φύλο.	96
Πίνακας 14: Διμεταβλητή κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το αποτέλεσμα.	96

## *Κατάλογος εικόνων*

<i>Τίτλος</i>	<i>Σελίδα</i>
Εικόνα 1: Το θηλυκό και αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα	16
Εικόνα 2: Το γυναικείο γεννητικό σύστημα.	26
Εικόνα 3: Διαταραχές ωορρηξίας	29
Εικόνα 4: Μη λειτουργική ωορρηξία/ωοθήκη	30
Εικόνα 5: Έκτοπη κύηση	31
Εικόνα 6: Ενδομητρίωση	32
Εικόνα 7: Ινομώματα μήτρας	34
Εικόνα 8: Διατροφική πυραμίδα διαίτας γονιμότητας.	35
Εικόνα 9: Το ανδρικό γεννητικό σύστημα	40
Εικόνα 10: Μη φυσιολογικά σπερματοζώαρια, Βουβωνοκήλη. Κιρσοκήλη, Υδροκήλη.	44
Εικόνα 11: Υπέρηχος κοιλίας	52
Εικόνα 12: Εξωσωματική γονιμοποίηση ωαρίου	55
Εικόνα 13: Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI)	56
Εικόνα 14: Διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας TESE	57

## *Κατάλογος Διαγραμμάτων*

<i>Τίτλος</i>	<i>Σελίδα</i>
Διάγραμμα 1: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα της εθνικότητας.	77
Διάγραμμα 2: Τόπος διαμονής των εξετασθέντων	78
Διάγραμμα 3: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με το επάγγελμά τους	81
Διάγραμμα 4: Κατανομή των εξετασθέντων ανά ηλικία	82
Διάγραμμα 5 : Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με τον αριθμό των προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης	83
Διάγραμμα 6: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με τη διάγνωση	84
Διάγραμμα 7: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης	85
Διάγραμμα 8: Συνοπτική καταγραφή των επαγγελμάτων των εξετασθέντων	86

## ***A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***



## ***I. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ***

Περί του «τις πταίει» ως προς το θέμα της υπογονιμότητας ή ακόμα και της στειρότητας και παρά το γεγονός ότι η επιστήμη δείχνει ακατανίκητη, για την κοινή γνώμη υπαίτια είναι η γυναίκα που δε μπορεί να κάνει παιδιά καταλογίζοντας της διάφορες ευθύνες όπως «δουλεύει πολλές ώρες και κουράζεται», «καπνίζει», «κάνει μπάνιο με κρύο νερό». Αρκετά συχνά στόχος γίνεται και το ίδιο το ζευγάρι με μια ποικιλία υπαιτιακών παραγόντων, όπως η ηλικία του ζευγαριού, η σωματική τους διάπλαση, η συχνότητα σεξουαλικής επαφής κ.α. Ποια είναι όμως η πραγματικότητα;

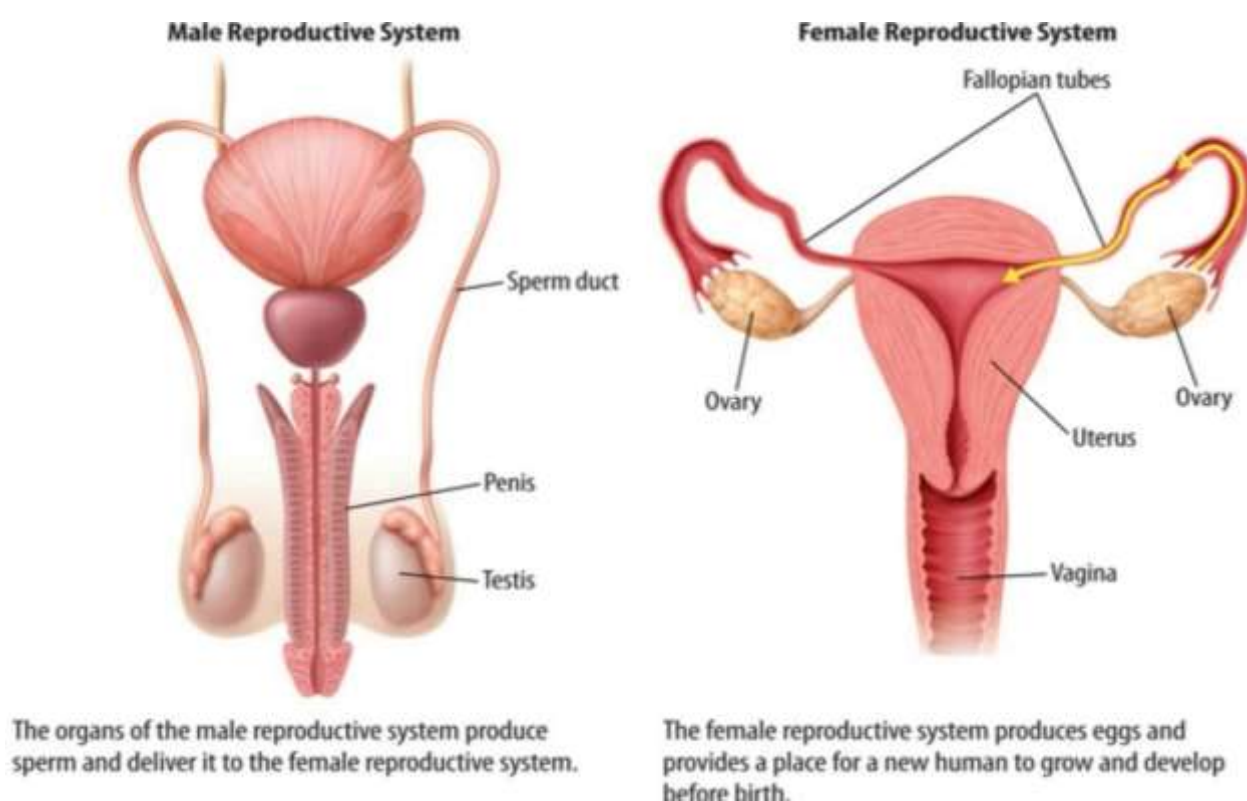
### **Γενικά**

Η υπογονιμότητα και η στειρότητα, τα τελευταία χρόνια, είναι σύνηθες φαινόμενο, προκαλούμενη από μια πληθώρα αιτιών, για τις οποίες η επιστημονική κοινότητα δεν μπορεί πάντα να εξηγήσει τον μηχανισμό τους αλλά που στις μέρες μας διαθέτει λύσεις που αποδεικνύονται όλο και πιο αποτελεσματικές<sup>1</sup>. Πριν την διερεύνηση και απαρίθμηση κάποιων από των συνηθέστερων παραγόντων που επιβαρύνουν την υπογονιμότητα είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ο όρος « υπογονιμότητα»<sup>1</sup>.

Η υπογονιμότητα είναι μια παθολογική κατάσταση του αναπαραγωγικού συστήματος που φέρει ως αποτέλεσμα την αδυνατότητα του ανδρός ή της γυναίκας να επιτύχει μια εγκυμοσύνη (αδυναμία σύλληψης εμβρύου) ή την επιτυχή ολοκλήρωση της κύησης (αποβολές)<sup>1</sup>. Ταξινομείται σε:

- Πρωτοπαθή υπογονιμότητα όπου το ζευγάρι αντιμετωπίζει δυσκολίες στην σύλληψη για πρώτη φορά (όταν δηλαδή δεν υπάρχει προηγούμενη επιτυχής κύηση)<sup>2</sup> και σε
- Δευτεροπαθή υπογονιμότητα όπου παρόλο που υπάρχει μια ή περισσότερες προηγούμενες ολοκληρωμένες κύσεις, αντιμετωπίζονται δυσκολίες στην επίτευξη μιας ακόμα κύσεως<sup>2</sup>.

Ο ιατρικά αποδεκτός ορισμός καθορίζει την υπογονιμότητα ως τη απουσία σύλληψης μετά από ένα έτος τακτικής συνουσίας εν απουσία οποιασδήποτε μορφής αντισυλληπτικής μεθόδου <sup>2</sup>. Ως τακτική ορίζεται η συνουσία με συχνότητα τουλάχιστον δύο ή περισσότερων φορών εβδομαδιαίως. Ο όρος επίσης χρησιμοποιείται για τις περιπτώσεις που η γυναίκα μπορεί να συλλάβει αλλά αδυνατεί να ολοκληρώσει την κύηση λόγω επανειλημμένων αποβολών. Η υπογονιμότητα επίσης συχνά ταυτίζεται με την στειρότητα, όρος που υποδηλώνει ότι η εμβρυική σύλληψη δεν δύναται να επιτευχθεί <sup>2</sup>.



### **Εικόνα 1: Το θηλυκό και αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα**

Η υπογονιμότητα δεν είναι ένα πρωτοφανές φαινόμενο, παρόλα αυτά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση των καταγεγραμμένων ποσοστών της <sup>3</sup>. Η αύξηση αυτή μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης και της προχωρημένης ηλικίας των γυναικών που αποπειρώνται να συλλάβουν, την αύξηση των ποσοστών επιπολασμού των σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών καθώς και περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η

αύξηση επιπέδων των τοξικών χημικών ουσιών. Η υπογονιμότητα δεν είναι εξαρτώμενη από το φύλο, την ηλικία, την εθνική καταγωγή και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς<sup>2,3</sup>.

Τα ποσοστά επιπολασμού της υπογονιμότητας είναι αρκετά υψηλά και δυστυχώς αυξάνεται διαρκώς. Υπολογίζεται ότι 1 στα 5 ζευγάρια αντιμετωπίζει προβλήματα υπογονιμότητας, η οποία οφείλεται σε διάφορους λόγους, στην Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής<sup>3</sup>. Παραδόξως, τα στατιστικά στοιχεία που δημοσιεύονται αναφέρουν ότι μόνο το  $1/2$  των ζευγαριών που κάνουν προσπάθειες κυοφορίας, δεν αντιμετωπίζουν δυσκολίες, ενώ σχεδόν το 10% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αμερική παρουσιάζουν προβλήματα υπογονιμότητας<sup>3</sup>.

Παγκοσμίως, το 40% περιστατικών υπογονιμότητας εντοπίζονται σε άντρες, 40% σε γυναίκες και το υπόλοιπο 20% εμφανίζεται από κοινού πρόβλημα. Παρόλο που τα ποσοστά υπογονιμότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι σχεδόν ίδια, οι αξιολογήσεις και ο έλεγχος υπογονιμότητας στις γυναίκες τείνει να είναι συχνότερος. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες απευθύνονται ευκολότερα σε ειδικούς αναζητώντας γυναικολογική φροντίδα ενώ οι άντρες, κυρίως για ψυχοκοινωνικούς λόγους διστάζουν να ζητήσουν την ιατρική συμβολή<sup>3</sup>.

## **II. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους η λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος των δύο φύλων τόσο από κοινού (ως ζευγάρι) όσο και μεμονωμένα έχει απασχολήσει τους επιδημιολόγους ιδιαίτερα αναφορικά με την επίδραση του περιβάλλοντος και των συνθηκών εργασίας. Προβλήματα στην ομαλή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος είναι δυνατό να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη υπογονιμότητα <sup>4</sup>. Η υπογονιμότητα είναι μια συχνή διαταραχή που επηρεάζει περίπου το 10% -15% όλων των ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν και έχει γίνει ένα δραματικά αυξανόμενο πρόβλημα στις αναπτυγμένες χώρες. Τα ζευγάρια αναβάλλουν την απόκτηση παιδιών για μετά τα 30 έτη, όπου η βιολογική γονιμότητα των γυναικών αρχίζει να μειώνεται με ταχείς ρυθμούς <sup>4</sup>.

Περιβαλλοντικά και επαγγελματικά αίτια υπογονιμότητας και αποβολών παρέχουν εκπληκτικά στοιχεία σχετικά με το πώς πολλές χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στο σπίτι και στον εργασιακό χώρο μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στην αναπαραγωγική διαδικασία και των δύο φύλων <sup>5</sup>. Η απομάκρυνση του περιβάλλοντος από την φυσική και ισορροπημένη κατάσταση του, η επιβάρυνση του από χιλιάδες χημικές ενώσεις, που παρατηρείται στην εποχή μας επιφέρουν πολλές επιπτώσεις, άγνωστες στην πλειοψηφία τους, στην υγεία και τη γονιμότητα του ανθρώπου <sup>6</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα στοιχεία ή χημικές ενώσεις επιφέρουν σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα ζώων και των ανθρώπων. Παραδείγματα τέτοιων στοιχείων και χημικών ενώσεων με επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου περιλαμβάνουν:

1. Βαρέα μέταλλα: Υδράργυρος, Μόλυβδος, Κάδμιο κ.ά, όπως και οι ενώσεις τους <sup>7</sup>
2. Οργανικοί διαλυτές: Τετραχλωράνθρακας, Τολουόλιο, Βενζόλιο, κ.ά. <sup>7</sup>

3. Γεωργικά φάρμακα: Ζιζανιοκτόνα (Διοξίνες π.χ. TCD), Εντομοκτόνα (π.χ. DDT), Μυκητοκτόνα (π.χ. DBCP) <sup>7</sup>

4. Βιομηχανικά προϊόντα και απόβλητα: προϊόντα βιομηχανίας πλαστικών (π.χ. Bisphenol-A, φθαλικοί εστέρες κ.ά.), μονωτικά υλικά (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια, PCBs) <sup>7</sup>.

Παρά το γεγονός ότι η ποσότητα των χημικών ενώσεων που έχουν διασπαρθεί στο περιβάλλον είναι μικρή (μόλις μερικών εκατομμυριστών του ppm, 1 ppm= 1mg/lit), η συγκέντρωση τους στους οργανισμούς που ζουν στα διάφορα οικοσυστήματα είναι πολλαπλάσια (βιοσυσώρευση) <sup>7</sup>. Για να γίνει πιο κατανοητό, αν σε ένα λιμναίο οικοσύστημα συγκέντρωση του DDT (μη βιοδιασπώμενο προϊόν) στο νερό μιας λίμνης είναι 3 εκατομμυριστά ppm (0,000003 ppm), η συγκέντρωση DDT που θα εντοπισθεί στα μικρά και μεγάλα ψάρια είναι χιλιάδες φορές μεγαλύτερη, ενώ στα πτηνά ή στον άνθρωπο, που βρίσκεται στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας (μέσω της οποίας διοχετεύεται το εντομοκτόνο στους ανώτερους οργανισμούς), η περιεκτικότητα του DDT είναι περίπου 8 εκατομμύρια φορές μεγαλύτερη <sup>8,9</sup>.

Στον πίνακα (πίνακας 1) που ακολουθεί αναφέρονται επιλεκτικά ορισμένοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και οι διαπιστωμένες επιπτώσεις τους στη γονιμότητα <sup>10, 11, 12</sup>.

<b>Περιβαλλοντικοί παράγοντες και δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα</b>	
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	<b>ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ</b>
<b>Μόλυβδος<sup>13</sup>, καυσαέρια<sup>14</sup>, χημικές ουσίες<sup>15</sup></b>	Πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. της μείωση της ορμόνης FSH. Αύξηση των παλίνδρομων κυήσεων, ελλιποβαρή νεογνά κ.ά.
<b>Εντομοκτόνα (DDT) και παράγωγά τους<sup>16,17,18</sup></b>	Οιστρογονική δράση. Αναστολή της δράσης των ανδρογόνων και πρόκληση εκθηλυσμού, διαταραχές της ποιότητας του σπέρματος
<b>Διοξίνες (TCDD)<sup>19,20</sup></b>	Ελάττωση της ορμόνης τεστοστερόνης στα έμβρυα και προβλήματα στη ρύθμιση της ορμόνης LH. Προβλήματα δυσπλασίας σεξουαλικών οργάνων (όρχεις, επιδιδυμίδας κ.λπ.) καθώς και προβλήματα σπερματογένεσης
<b>Κάπνισμα<sup>21,22</sup></b>	Αλλοιώσεις του γενετικού υλικού (DNA) των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων. Ελάττωση του αριθμού των ωαρίων, προβλήματα στην κύηση και ελλιποβαρή νεογνά.

*Πίνακας 1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα.*

## 1. Αντισυλληπτική δράση χημικών ουσιών

Περίπου 16,6% των ζευγαριών αντιμετωπίζει κάποιο πρόβλημα γονιμότητας. Συνήθεις παράγοντες υπογονιμότητας είναι η κακή διατροφή, το κάπνισμα, το αλκοόλ και τα στενά ρούχα <sup>1</sup>. Επιπλέον παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και δεν είναι υπό τον προσωπικό έλεγχο κάθε ανθρώπου. Τέτοιοι παράγοντες περιλαμβάνουν διάφορες δηλητηριώδεις ουσίες που έχουν αρνητική επιρροή τόσο στην ποιότητα όσο και στην ποσότητα του σπέρματος, η αύξηση στο περιβάλλον χημικών ουσιών που το ανθρώπινο σώμα αναγνωρίζει και εκλαμβάνει ως θηλυκές ορμόνες <sup>5,6,7</sup>. Διάφορες κατηγορίες δηλητηριωδών ουσιών όπως αλκυλφαινόλες, διφαινόλες, φθαλικά παράγωγα, παρασιτοκτόνα, χλωροπαράγωγα διοξίνης κ.α., λόγω της ομοιότητας των μορίων τους με τις ανθρώπινες ορμόνες, εκλαμβάνονται από το ορμονικό σύστημα ως οιστρογόνα και δράττοντας ως ψευδοορμόνες προκαλούν ανατροπή στο σύνολο των λειτουργιών του οργανισμού και ιδιαίτερα του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι ουσίες αυτές εισέρχονται στο ανθρώπινο σώμα με την αναπνοή, το δέρμα ή τις τροφές και δημιουργούν προβλήματα υπογονιμότητας <sup>23</sup>.

Από τις βασικότερες ουσίες, που εκλαμβάνονται από το ανθρώπινο σώμα ως οιστρογόνα είναι τα πλαστικά <sup>4</sup>, τα εντομοκτόνα και τα λιπάσματα <sup>24,25</sup>. Τα εντομοκτόνα (DTT κ.α.) χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες στις γεωργικές καλλιέργειες σε μορφή σκόνης, από αέρος με την μορφή εναέριων ψεκασμών αλλά ακόμα και σε οικιακή βάση (π.χ. εντομοαπωθητικά κουνουπιών). Μακρομόρια πλαστικών ουσιών, με τα οποία ο άνθρωπος έρχεται σε συχνή επαφή επί καθημερινής βάσεως (π.χ. χρήση πλαστικών σκευών για την αποθήκευση τροφίμων, πλαστικά μπουκάλια νερού κ.τ.λ.), εισέρχονται στις τροφές και στα υγρά που ο άνθρωπος καταναλώνει και προσλαμβάνονται από τον οργανισμό ως οιστρογόνα. Τέλος, μεγάλες ποσότητες λιπασμάτων εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της διατροφικής αλυσίδας και προκαλούν μια πληθώρα αναπαραγωγικών προβλημάτων <sup>26</sup>.

Οι προαναφερόμενες ουσίες δημιουργούν καταστάσεις θηλυκοποίησης στους άντρες ενώ στις γυναίκες λειτουργούν ως αντισυλληπτικές ουσίες. Είναι πλέον επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι τις τελευταίες δεκαετίες ο μέσος όρος ποιότητας και συνεπώς η ικανότητα γονιμότητας του αντρικού σπέρματος παρουσιάζει φθίνουσα πορεία <sup>27</sup>. Στατιστικές μελέτες αποδεικνύουν ότι ο μέσος αριθμός σπερματοζωαρίων

ανά εκσπερμάτιση και η μέση κινητικότητα σπέρματος μειώνεται, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η δυνατότητά τους να κινηθούν εντός του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και να καταλήξουν στην μήτρα και στις σάλπιγγες για να γίνει η γονιμοποίηση ωαρίου <sup>28</sup>. Τα ζευγάρια που καταφεύγουν στην υποβοηθούμενη (εξωσωματική) γονιμοποίηση, λόγω αντιμετώπισης αναπαραγωγικών προβλημάτων, αυξάνονται με σταθερή συχνότητα ετησίως <sup>4</sup>. Ο πιο πρόσφατος επιστημονικό στόχος της γενετικής επιστήμης και των γενετιστών, είναι η γονιμοποίηση ωαρίων όχι από το γενετικό υλικό που λαμβάνεται από αρσενικούς γαμέτες (σπερματοζωάρια) αλλά από οποιοδήποτε σωματικό κύτταρο του ανδρός.

Αρκετά ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται αύξηση των παθήσεων των γεννητικών οργάνων των νεογέννητων αγοριών. Σύμφωνα με επίκαιρες στατιστικές μελέτες που παρουσιάστηκαν στο πρόσφατο Γαλλικό Ουρολογικό Συνέδριο κατέληξαν σε ανησυχητικά συμπεράσματα κυρίως για τις αγροτικές περιοχές, όπου η χρήση των προαναφερθέντων χημικών αγροτικών σκευασμάτων είναι εντονότερη και αμεσότερη. Πιο συγκεκριμένα, τα τελευταία 10-15 χρόνια η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών των γεννητικών οργάνων όπως η κρυπορχία και οι υποσπαδίες <sup>29,30</sup> εμφανίζεται σε ποσοστό 3,5 φορές μεγαλύτερο από αυτό προηγούμενων δεκαετιών.

Ο σχηματισμός και η ανάπτυξη των αρσενικών γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλείται και ελέγχεται από τις αρσενικές ορμόνες, η δραστηριότητα των οποίων φαινομενικά επηρεάζεται από τη δράση των ουσιών που προσμοιάζουν τα οιστρογόνα, με αποτέλεσμα την ελλειμματική ή προβληματική ανάπτυξη των αρσενικών γεννητικών οργάνων από τη δημιουργία τους <sup>30</sup>. Η κρυπορχία είναι η απουσία του ενός ή και των δύο όρχεων από το όσχεο. Είναι το συνηθέστερο γενετικό ελάττωμα των αρσενικών γεννητικών οργάνων. Περίπου το 3% των βρεφών πλήρους κύησης και το 30% των πρόωρων νεογνών παιδιών γεννιούνται με τουλάχιστον έναν ανεξιχνίαστο όρχι. Ωστόσο, περίπου το 80% των κρυπορχιών διορθώνεται εκ φύσεως κατά το πρώτο έτος της ζωής (η πλειοψηφία εντός τριών μηνών), καθιστώντας την πραγματική συχνότητα κρυπορχιδισμού περίπου 1% συνολικά <sup>29</sup>. Ο υποσπαδίας είναι μια εκ γενετής διαταραχή της ουρήθρας, όπου το ουρικό άνοιγμα δεν είναι στη συνηθισμένη θέση επί της κεφαλής του πέους. Είναι η δεύτερη πιο συνηθισμένη γεννητική ανωμαλία του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος, που επηρεάζει περίπου έναν στα 250 αρσενικά νεογνά



κατά τη γέννηση. Σε περίπου 90% των περιπτώσεων, το άνοιγμα βρίσκεται πάνω ή κοντά στην κεφαλή του πέους (βλεφαρίδα), και αναφέρεται ως περιφερική υποσπαδία, ενώ το υπόλοιπο έχει εγγύς υποσπαδία όπου ο πόρος βρίσκεται κοντά ή μέσα στο όσχεο<sup>30</sup>.

## **2. Ανησυχητική προοπτική**

Μέχρι πρότινος οι ειδικοί έκριναν ότι οι συγκεντρώσεις των κατάλοιπων των συνθετικών ορμονών, όταν κυκλοφορούν αυξημένες στο περιβάλλον είναι σε θέση να απορυθμίσουν το αντρικό ορμονικό σύστημα. Η άποψη αυτή σήμερα όχι μόνο επιβεβαιώνεται αλλά οι τεχνητές αυτές ορμόνες μπορούν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στο ορμονικό σύστημα των αντρών και οι επιβλαβείς συνέπειες τους κληρονομούνται και στις επόμενες γενιές. Δανοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η στειρότητα και τα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου των όρχεων στους άνδρες είναι συμπτώματα, ενός πρόσφατα προσδιορισμένου συνδρόμου που καλείται «Σύνδρομο Δυσγενεσίας των Όρχεων<sup>31, 32</sup>». Σύμφωνα με τον Shakkeback και την ερευνητική του ομάδα στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Κοπεγχάγης, η μειωμένη ποσότητα σπέρματος, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου των όρχεων καθώς και λοιπών ανωμαλιών του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος οφείλουν να αντιμετωπίζονται ως τμήματα του συνδρόμου « Δυσγενεσίας των Όρχεων» και όχι ως αυτόνομες νοσηρότητες.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την γενετική προδιάθεση και ευθύνονται για τα προαναφερθέντα προβλήματα της αντρικής στειρότητας και υπογονιμότητας, συμπεριλαμβάνουν χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε πολλά προϊόντα καθημερινής χρήσης, όπως τα απορρυπαντικά και τα καθαριστικά προϊόντα εν γένει<sup>26,27</sup>. Μεταξύ των βασικών συστατικών τους περιέχονται και διάφοροι τύποι ενδοκρινικών διαταρακτών. Οι ουσίες αυτές παρεμβαίνουν στην λειτουργία των φυσιολογικών ορμονών του ανθρώπου και μπορούν να προκαλέσουν καρκινικούς όγκους, γενετικές ανωμαλίες και άλλες συγγενείς αναπτυξιακές διαταραχές. Η αυξημένη ποσότητα μιμητικών των οιστρογόνων ουσιών προκαλούν μια κατά πάσα πιθανότητα αθέμιτη θηλυκοποίηση του εξωτερικού περιβάλλοντος, η οποία επηρεάζει την ψυχο-σεξουαλική συμπεριφορά των ανδρών, με αποτέλεσμα να μειώνεται η

σεξουαλική επιθυμία για το αντίθετο φύλο, με αποτέλεσμα η συμπεριφορά των ανδρών να είναι πια ουδέτερη ή ακόμα και ομοσεξουαλική<sup>33</sup>.

Συνολικά, η θηλυκοποίηση του περιβάλλοντος και η εκτεταμένη επιρροή του στην ψυχοσωματική κατάσταση των αντρών, αποτελεί ένα πρόβλημα μείζονος σημασίας, το οποίο σύμφωνα με τις επιστημονικές προβλέψεις μπορεί να πάρει τρομακτικές διαστάσεις στα επόμενα 40-50 χρόνια<sup>34</sup>. Η επίλυση των περιβαλλοντικών προβλημάτων πρέπει να πάρουν πρωταρχική θέση τόσο για την επιστημονική κοινότητα όσο και για τους διακρατικούς και κυβερνητικούς φορείς. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προς το παρόν διατηρεί μια ανησυχητικά παθητική στάση, ενώ σύμφωνα με την κοινή γνώμη θα έπρεπε η δράση του να είναι τουλάχιστον εφάμιλλη με εκείνη αντίστοιχων οργανώσεων που δρουν για την καταπολέμηση άλλων παγκόσμιων προβλημάτων (π.χ. αγώνες ενάντια στο ρατσισμό, της παιδικής εκμετάλλευσης, της προστασίας ανθρωπίνων δικαιωμάτων κ.λπ.). Το οικονομικό κόστος των μέτρων που οφείλουν να ληφθούν σε καμία περίπτωση δεν ξεπερνάει το οικονομικό κόστος που επωμίζονται οι κρατικοί προϋπολογισμοί για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων των περιβαλλοντικών προβλημάτων στην ανθρώπινη υγεία<sup>35</sup>.

### **3. Ανεξήγητη υπογονιμότητα**

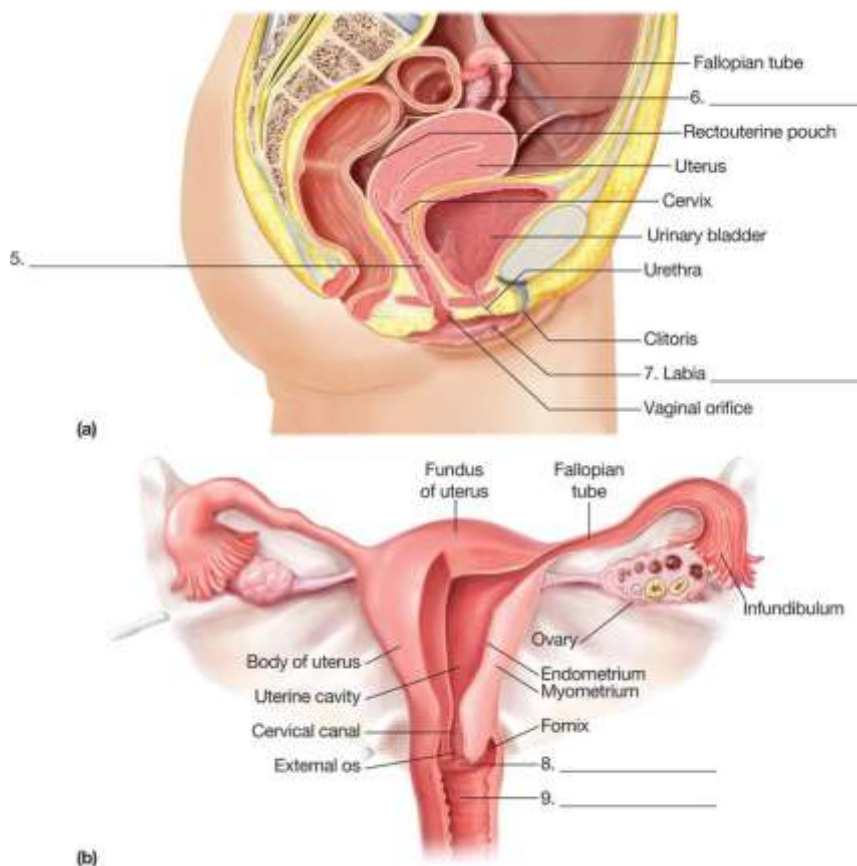
Τα αίτια της υπογονιμότητας σε αρκετές περιπτώσεις δεν μπορούν να διαγνωσθούν με καμία από τις υπάρχουσες διαγνωστικές τακτικές. Η πιθανότητα αυτά τα προβλήματα να οφείλονται σε μια ποικιλία παραγόντων δευτερευούσης σημασίας καθώς και στον συνδυασμό αυτών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα ζευγάρια, τα αίτια της υπογονιμότητας των οποίων δεν εντοπίζονται, έχουν τα υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής και απρόσμενης εγκυμοσύνης εξ όλων των υπογόνιμων ζευγαριών<sup>36</sup>.

Όπως έχει προαναφερθεί, υπάρχει μια μεγάλη πληθώρα παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την γονιμότητα ενός ζευγαριού. Οι παράγοντες αυτοί δύναται να εντοπισθούν μεμονωμένοι ή σε συνδυασμό δύο ή περισσότερων εξ αυτών στο ίδιο ζευγάρι. Επιπλέον η βαρύτητα και ο βαθμός επιρροής κάθε παράγοντα διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς, και για τον λόγο αυτόν η διαγνωστική και

θεραπευτική οδός θα πρέπει να απευθύνεται τόσο μεμονωμένα όσο και από κοινού στα μέλη του ζευγαριού και σαφώς να είναι άκρως εξατομικευμένη για το κάθε ζευγάρι, ανεξάρτητα με την ομοιότητα των συμπτωμάτων και ευρημάτων με άλλα ζευγάρια <sup>36</sup>.

### **III. ΑΙΤΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

«Η διαταραχή της ωορρηξίας είναι η πιο κοινή αιτία γυναικείας υπογονιμότητας <sup>37</sup> συνοδευόμενη από την απόφραξη σαλπίγγων λόγω παρούσας ή προηγούμενης φλεγμονώδους νόσου της πύελου <sup>38</sup> και την ενδομητρίωση (παθολογική κατάσταση που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία συμφύσεων και κύστεων) <sup>39</sup>. Σε επαναλαμβανόμενα περιστατικά παλίνδρομων κύσεων (απρόσμενη διακοπή κύησης λόγω παθολογικών αιτιών) ή εκτρώσεων <sup>40</sup>, συχνότερα εμφανιζόμενος αιτιολογικός παράγοντας είναι μια σειρά συγγενών παθολογιών (εκ γενετής ανωμαλίες) που μπορεί να επηρεάζουν δομή της μήτρας (π.χ. σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) <sup>41</sup>, την δημιουργία ινομυωμάτων στην μήτρα <sup>42</sup> ή την τάση για δημιουργία θρομβώσεων (θρομβοφιλία) <sup>43</sup>.



**Εικόνα 2: Το γυναικείο γεννητικό σύστημα.**

Παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν εμμέσως την γυναικεία υπογονιμότητα επίσης συμπεριλαμβάνουν, πρόωρη έναρξη της σεξουαλικής ζωής<sup>43</sup>, επιβεβαρυσμένο ιστορικό διακοπτόμενων κυήσεων (αμβλώσεων)<sup>40</sup> καθώς και η συχνή εναλλαγή σεξουαλικών συντρόφων<sup>43</sup>. Ιδιαίτερη σημασία παίζει επίσης και η ηλικία της μέλλουσας μητέρας, το γεγονός ότι όλο και περισσότερες γυναίκες αποφασίζουν να αναβάλλουν την τεκνοποίηση μετά το 35<sup>ο</sup> έτος ηλικίας, ίσως και αργότερα, λόγω άλλων προτεραιοτήτων (εκπαίδευση, επαγγελματική ανέλιξη κτλ) έχει αυξήσει τα εμφανιζόμενα ποσοστά υπογονιμότητας<sup>43</sup>.

### **1. Διαταραχές Ωορρηξίας**

Για το 25% της υπογονιμότητας στα ζευγάρια ευθύνονται οι διαταραχές στην ωορρηξία, που μπορεί να προκύπτουν λόγω προβλημάτων στην παραγωγή των αναπαραγωγικών ορμονών. Ο εντοπισμός της αιτίας της διαταραχής ωορρηξίας μπορεί να μην είναι πάντα δυνατός, παρόλα αυτά οι συνηθέστερες αιτίες μπορεί να περιλαμβάνουν<sup>44</sup>:

- **Ορμονικές ανισορροπίες.** Οι περισσότερες γυναίκες με προβλήματα ωορρηξίας παρουσιάζουν κάποια μορφή ορμονικών ανισορροπιών<sup>45</sup>. Η συχνότερα εμφανιζόμενη αιτία ορμονικής ανισορροπίας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)<sup>46</sup> όπου πολύπλοκες αλλαγές δημιουργούνται στον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες ή λόγω άλλων συννοσηροτήτων (π.χ. αντίσταση σε ινσουλίνη σε διαβητικές γυναίκες ή παχυσαρκία), με απώτερο αποτέλεσμα την υπερβολική παραγωγή αρσενικών ορμονών (ανδρογόνα), η οποία επηρεάζει την ωορρηξία. Άλλα προβλήματα ωορρηξίας μπορεί να ξεκινήσουν στις ωοθήκες ή στην υπόφυση και τον υποθάλαμο (όργανα παραγωγής ορμονών εμμήνου ρύσεως), διαταραχή στην παραγωγή αυτών των ορμονών μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στην φυσιολογική ωορρηξία<sup>45</sup>.

- **Δομικά προβλήματα.** Προβλήματα στη δομή των ωοθηκών (π.χ. σύνδρομο Turner) ή σε άλλα αναπαραγωγικά όργανα μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στο φυσιολογικό κύκλο ωορρηξίας της γυναίκας<sup>46</sup>.

- **Γενικά ιατρικά προβλήματα.** Προβλήματα που επηρεάζουν το μεταβολισμό (όπως τα προβλήματα του θυρεοειδούς) μπορεί να επηρεάσουν τον κύκλο ωορρηξίας της γυναίκας. Το ίδιο αποτέλεσμα συχνά παρατηρείται και σε γυναίκες που πάσχουν από κάποια σοβαρή ασθένεια, συναισθηματικό άγχος, είναι υπέρβαρες, παχύσαρκες ή λιποβαρής και σε γυναίκες που ασκούνται υπερβολικά <sup>46</sup>

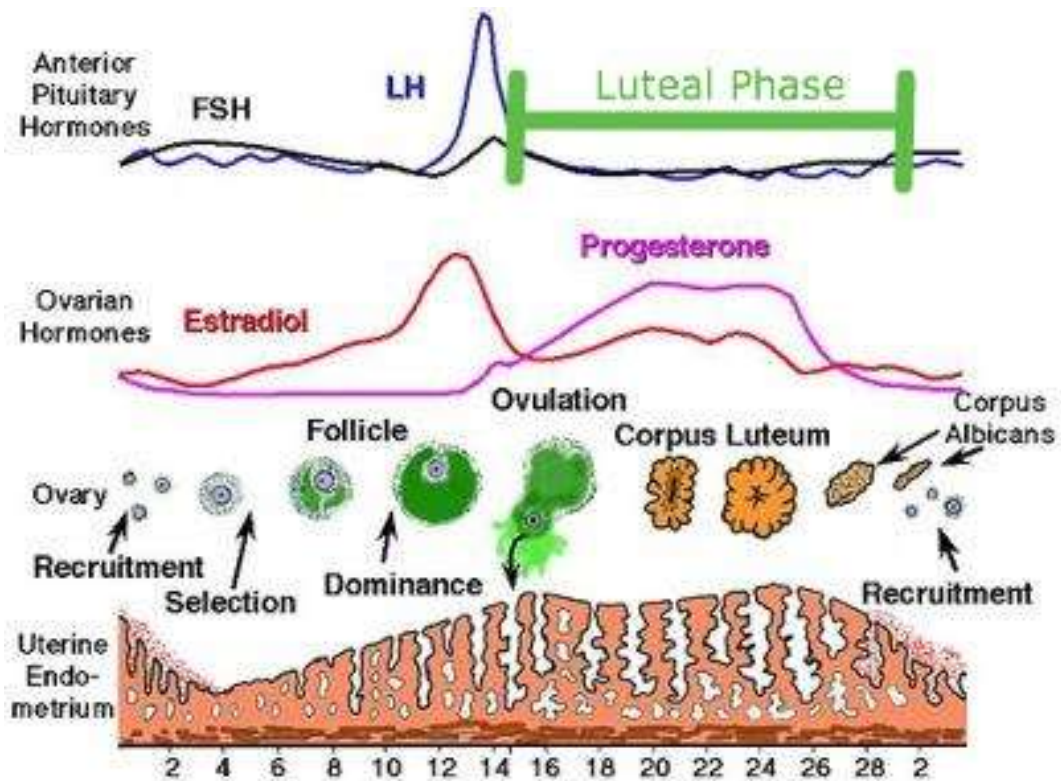
- **Θεραπεία καρκίνου.** Η έκθεση σε ορισμένα είδη χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην παροχή ωαρίου στις ωοθήκες <sup>47</sup>.

## **2. Ανωμαλία στην έκκριση των ορμονών FSH και LH**

Οι ορμόνες FSH και LH παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ωορρηξίας μηνιαίως, παράγονται κατά τον εμμηνορροϊκό κύκλο από την υπόφυση με ένα συγκεκριμένο ρυθμό. Διάφοροι παράγοντες όπως παχυσαρκία, συναισθηματικό στρες, υπερβολική μείωση σωματικού βάρους, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή του ρυθμού παραγωγής της FSH και LH με αποτέλεσμα την περαιτέρω διαταραχή της ωορρηξίας <sup>48</sup>. Συνήθως η διάγνωση αυτών των διαταραχών γίνεται μετά από μακροχρόνιο διάστημα ακανόνιστου ή απόντα εμμηνορροϊκού κύκλου. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις έχουν εντοπισθεί συγκεκριμένες ασθένειες της υπόφυσης που μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή ή ελλείψεις στην παραγωγή άλλων ορμονών με αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής ωορρηξίας <sup>48</sup>.

## **3. Προβλήματα της ωχρινικής φάσης του κύκλου**

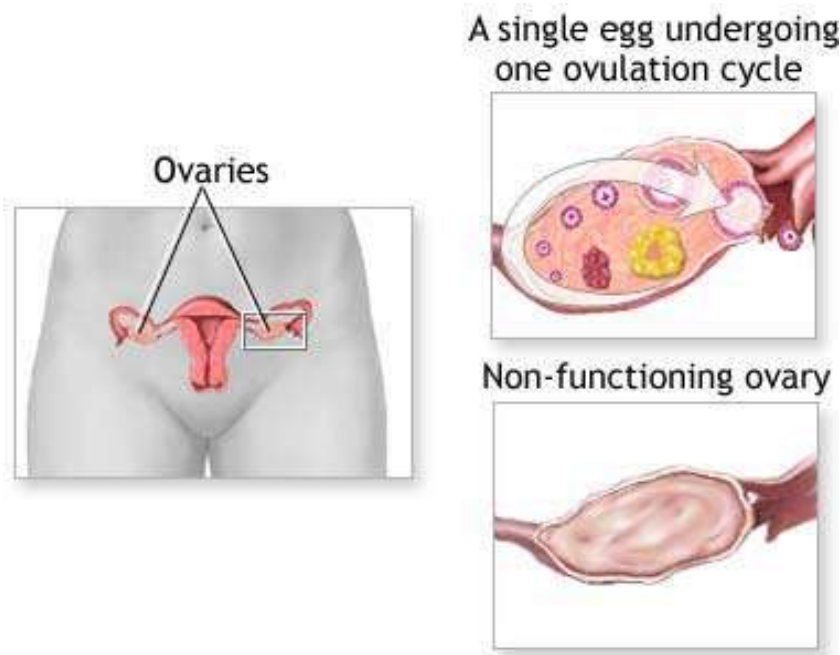
Προβλήματα στην ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου οφείλονται στην χαμηλή παραγωγή της ορμόνης προγεστερόνη μετά την ωορρηξία. Η προγεστερόνη παίζει ρόλο στην προετοιμασία του ενδομητρίου για την υποδοχή και φιλοξενία του γονιμοποιημένου ωαρίου <sup>49</sup>



**Εικόνα 3: Διαταραχές ωορρηξίας της ωχρινικής φάσης του κύκλου.**

#### **4. Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια**

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των ωαρίων στην ωοθήκη, καθώς και σε μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων. Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, επίσης γνωστή ως πρωτογενής ωοθηκική ανεπάρκεια - είναι μια απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών πριν από την ηλικία των 40 ετών. Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια αναφέρεται μερικές φορές και ως πρόωρη εμμηνόπαυση, αλλά οι δύο συνθήκες δεν είναι ίδιες<sup>50</sup>. Οι γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια μπορεί να έχουν ακανόνιστες ή περιστασιακές περιόδους για χρόνια και μπορεί να μείνουν έγκυες. Οι γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση σταματούν να έχουν περιόδους και δεν μπορούν να μείνουν έγκυες. Η διαταραχή είναι συνήθως αποτέλεσμα γενετικής διαταραχής εξαιτίας της οποίας προκαλεί αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπου το σώμα λόγω λάθους γενετικού προγραμματισμού πραγματοποιεί επίθεση στους ιστούς των ωοθηκών<sup>50</sup>.



**Εικόνα 4: Μη λειτουργική ωορρηξία/ωοθήκη**

## **5. Βλάβες στις σάλπιγγες**

Οι σάλπιγγες βοηθούν να οδηγηθεί το ώριμο ωάριο προς το σπέρμα και το γονιμοποιημένο ωάριο από τις ωοθήκες στη μήτρα. Αποκλεισμός και απόφραξη των σαλπίγγων (παθολογική κατάσταση γνωστή και ως στειρότητα του σαλπιγγικού παράγοντα). Αυτό μπορεί να συμβεί σε μία ή και στις δύο πλευρές και είναι η αιτία της υπογονιμότητας στο 40% των στειρών γυναικών <sup>51</sup>.

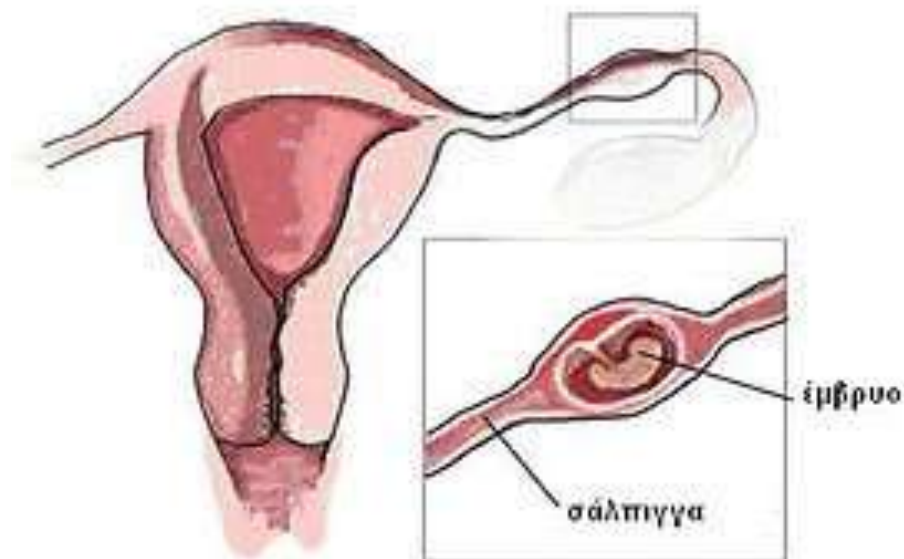
Η πιο συνηθισμένη αιτία απόφραξης σαλπίγγων είναι η πυελική φλεγμονώδης νόσος (PID). Η PID είναι αποτέλεσμα μιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης ασθένειας, χωρίς να σημαίνει ότι απαραίτητα όλες οι μολύνσεις της πυέλου προέρχονται από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Επίσης ακόμα και μετά την θεραπεία της PID, ένα επιβεβαρωμένο ιστορικό PID ή πυελικών μολύνσεων αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης ή καταστροφής των σαλπίγγων <sup>51, 52</sup>.

Άλλα πιθανά αίτια των αποκλεισμένων σαλπίγγων περιλαμβάνουν:

- Παρουσία ή επιβεβαρωμένο ιστορικό λοιμωδών νοσημάτων, κυρίως της κατηγορίας των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως χλαμύδια ή γονόρροια <sup>51</sup>



- Ιστορικό μολύνσεως της μήτρας που προκαλείται από άμβλωση ή αποβολή <sup>51</sup>
- Ιστορικό διάρρηξης σκωληκοειδούς υπόφυσης <sup>51</sup>
- Ιστορικό χειρουργικών παρεμβάσεων στην κοιλιακή χώρα <sup>51</sup>.
- Ιστορικό προηγούμενης έκτοπης κύησης <sup>52</sup>
- Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης που περιλάμβανε τις σάλπιγγες <sup>51</sup>
- Ενδομητρίωση <sup>53</sup>

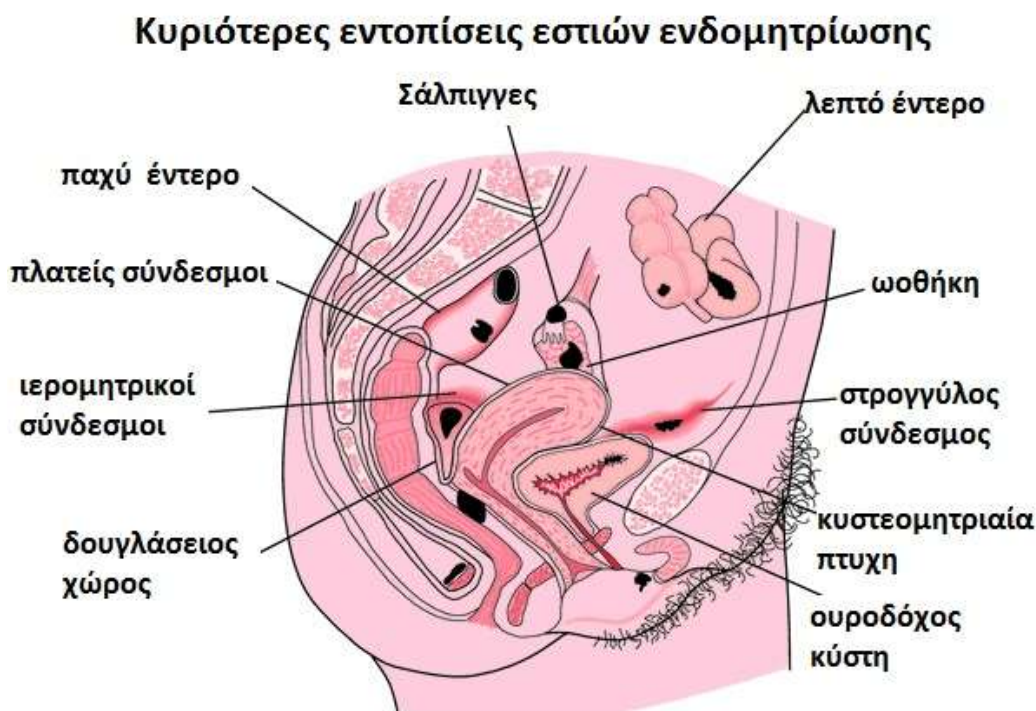


**Εικόνα 5: Έκτοπη κύηση.**

## **6. Ενδομητρίωση**

Το ενδομήτριο είναι ο ιστός που ευθυγραμμίζει το εσωτερικό της κοιλότητας της μήτρας. Η ενδομητρίωση είναι μια κατάσταση ασθένειας στην οποία μέρος αυτού του ιστού έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία, όπως στις ωοθήκες ή αλλού στην κοιλιακή κοιλότητα. Η ενδομητρίωση είναι συνήθως ασυμπτωματική και προκαλεί πόνο σε μερικές γυναίκες, ενώ αρκετά συχνά προκαλεί στειρότητα <sup>54</sup>. Το 5-10% όλων των γυναικών έχει ενδομητρίωση, οι περισσότερες εκ των οποίων δεν παρουσιάζουν συμπτώματα υπογονιμότητας. Παρόλα αυτά, ένα ποσοστό 30-40% στειρών γυναικών

έχουν ιστορικό ενδομητρίωσης. Η σύνδεση της ενδομητρίωσης με την υπογονιμότητα φαίνεται να οφείλεται στις συμφύσεις που προκαλούνται τόσο από την πάθηση όσο και από την χειρουργική αφαίρεση των ενδομητριωσικών ιστών, αλλά και στην παραγωγή τοξικών ουσιών από τους ιστούς αυτούς<sup>54</sup>.



**Εικόνα 6: Ενδομητρίωση.**

### **7. Στένωση ή απόφραξη του τραχήλου της μήτρας**

Στην στένωση ή απόφραξη του τραχήλου της μήτρας, η διάδοδος μέσα από τον τράχηλο (από τον κόλπο έως το κύριο σώμα της μήτρας) είναι στενή ή εντελώς κλειστή, με αποτέλεσμα την ελλιπείς παραγωγή βλέννας για την κινητικότητα του σπέρματος και τη γονιμοποίηση ή την παρεμπόδιση του σπέρματος να συναντήσει και να γονιμοποιήσει το ώριμο ωάριο<sup>55</sup>. Σε ορισμένες γυναίκες η πάθηση παρουσιάζεται εκ γενετής ενώ σε άλλες είναι αποτέλεσμα μιας διαταραχής ή άλλης πάθησης, όπως τα ακόλουθα:

- Καρκίνος (του τραχήλου της μήτρας ή του ενδομητρίου)

- Η χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει τον τράχηλο - για παράδειγμα, ως μέρος θεραπευτικής παρέμβασης προκαρκινικών αλλαγών του τραχήλου της μήτρας (δυσπλασία)<sup>55</sup>

- Διαδικασίες που καταστρέφουν ή αφαιρούν την επένδυση της μήτρας (αφαίρεση του ενδομητρίου) σε γυναίκες που έχουν επίμονη κολπική αιμορραγία π.χ. απόξεση της ενδομήτριας κοιλότητας

- Ακτινοθεραπεία για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή καρκίνος του ενδομητρίου

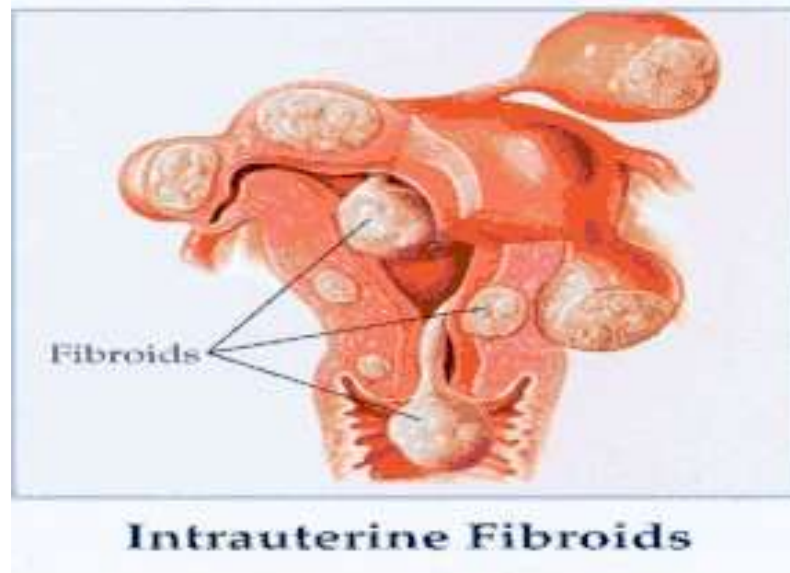
- Ατροφία των ιστών λόγω εμμηνόπαυσης<sup>55</sup>

Η στένωση ή απόφραξη του τραχήλου της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αίματος στη μήτρα (hematometra). Σε γυναίκες που εξακολουθούν να εμφανίζουν εμμηνόρροια, το εμμηνορροϊκό αίμα που αναμιγνύεται με κύτταρα από τη μήτρα μπορεί να ρέει προς τα πίσω στη λεκάνη, προκαλώντας πιθανώς ενδομητρίωση. Επίσης πύον μπορεί να συσσωρευτεί στη μήτρα, όπως συμβαίνει σε μερικές γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή του ενδομητρίου (πυομήτρα).<sup>55</sup>

### **8. Αιτίες που οφείλονται στη μήτρα**

Αρκετές αιτίες που σχετίζονται με την μορφολογία και την δομή της μήτρας μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα παρεμβάλλοντας στην εμφύτευση ή αυξάνοντας την πιθανότητα μιας αποβολής. Μερικές από αυτές τις αιτίες συμπεριλαμβάνουν εκτός των άλλων καλοήθεις πολύποδες ή όγκους (ινομώματα ή μυώματα), οι οποίοι παρόλο που συχνά εμφανίζονται στην μήτρα, μπορεί να μπλοκάρουν τις σάλπιγγες ή να παρεμβαίνουν στην εμφύτευση, επηρεάζοντας τη γονιμότητα<sup>56</sup>. Ωστόσο, πολλές γυναίκες που έχουν ινομώματα ή πολύποδες καταφέρνουν να συλλάβουν και να ολοκληρώσουν επιτυχώς μια περίοδο κύησης. Επίσης συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, όπως μια μη φυσιολογικά διαμορφωμένη μήτρα, μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στην σύλληψη ή στην εγκυμοσύνη. Τέλος ουλές και φλεγμονές που εμφανίζονται στην μήτρα είτε από προηγούμενες

μολύνσεις είτε από ενδομητρίωση μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα υπογονιμότητας<sup>56</sup>.



**Εικόνα 7: Ινομώματα μήτρας.**

## **9. Παράγοντες συμπεριφοράς**

Προσωπικές συμπεριφορές και ο τρόπος ζωής της γυναίκας μπορεί να επηρεάσει εκτός των άλλων προβλημάτων υγείας, μπορεί να προκαλέσει και προβλήματα στην γονιμότητα της. Στις περισσότερες περιπτώσεις μικρές αναπροσαρμογές στον τρόπο ζωής του ζευγαριού με την βοήθεια απλών συμπεριφορικών παρεμβάσεων, μπορούν να διαμορφώσουν ευνοϊκότερες συνθήκες και να αυξήσουν τις πιθανότητες σύλληψης, αλλά και για να βελτιώσουν την γενικότερη υγεία του ζευγαριού<sup>57</sup>.

### **9.1 Δίαιτα και άσκηση**

Παρόλο που οι βασικότερες αιτίες υπογονιμότητας οφείλονται σε παθολογικούς παράγοντες που η γυναίκα δεν μπορεί να ελέγξει, η ποιότητα της διατροφής και η άσκηση είναι δυο παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην

βέλτιστη λειτουργία της αναπαραγωγικής διαδικασίας και είναι εύκολο να ελεγχθούν από την ίδια. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αυξημένη δημοτικότητα της «δίαιτας γονιμότητας», η οποία μπορεί να σχετίζεται θετικά με τη μείωση του κινδύνου της ωορρηκτικής διαταραχής και της επακόλουθης στειρότητας. Ένας συνδυασμός «δίαιτας γονιμότητας», υγιές βάρος και αυξημένη σωματική δραστηριότητα βρέθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο γυναικείας υπογονιμότητας λόγω της ωορρηξιακής διαταραχής κατά 69%.<sup>58</sup>



**Εικόνα 8: διατροφική πυραμίδα δίαιτας γονιμότητας.**

## 9.2 Κάπνισμα

Οι γυναίκες που καπνίζουν ή είναι παθητικοί καπνιστές, έχουν αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας και είναι πιθανότερο να χρειαστούν περισσότερο χρόνο για να συλλάβουν. Στην πραγματικότητα, το παθητικό κάπνισμα είναι μόνο ελαφρώς λιγότερο επιβλαβές για τη γονιμότητα από το ενεργό κάπνισμα<sup>59</sup>.

Το κάπνισμα επηρεάζει κάθε στάδιο της αναπαραγωγικής διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης της ωρίμανσης των ωαρίων και του σπέρματος, της παραγωγής ορμονών, της μεταφοράς εμβρύων και του περιβάλλοντος στη μήτρα. Μπορεί επίσης να βλάψει το DNA τόσο στα ωάρια όσο και στο σπέρμα<sup>59</sup>. Επίσης το κάπνισμα αυξάνει την πιθανότητα μιας γυναίκας να αντιμετωπίσει αποβολή ή έκτοπη

εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται με το ποσό καπνού που καταναλώνει η εγκυμονούσα (αύξηση κατά 1% ανά καπνιστό τσιγάρο ανά ημέρα). Επιπλέον οι γυναίκες που καπνίζουν φτάνουν στην εμμηνόπαυση σχεδόν δύο χρόνια νωρίτερα από ό, τι οι μη καπνιστές και οι γυναίκες που εκτίθενται σε παθητικό καπνό φτάνουν στην εμμηνόπαυση περισσότερο από ένα χρόνο νωρίτερα <sup>59</sup>.

### 9.3 Αλκοόλ

Αρκετές in vitro και in vivo μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του αλκοόλ σε πειραματόζωα, έδειξαν πολλαπλά προβλήματα γονιμότητας, όπως αμηνόρροια (καθυστερημένος / απουσιάζοντας έμμηνος κύκλος), μειωμένο βάρος ωοθηκών, μειωμένες συγκεντρώσεις ορμονών, παρεμπόδιση της ωορρηξίας και παρεμβολή στη μεταφορά σπερματοζωαρίων μέσω των σαλίγγων. Οι δοκιμές σε ανθρώπους έδειξαν συχνή κατανάλωση οινοπνεύματος από τις γυναίκες για να αυξήσουν την εμφάνιση των εμμηνορροϊκών διαταραχών, της αμηνόρροιας, της δυσμηνόρροιας (οδυνηρή εμμηνόρροια) και των ακανόνιστων εμμηνορροϊκών κύκλων <sup>60</sup>.

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι γνωστό ότι διαταράσσει τους μηχανισμούς αντίδρασης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων (HPG) με αποτέλεσμα την εξασθένιση της παραγωγής και έκκρισης επαρκούς ποσότητας ή η ισχύς της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), που οδηγεί σε αυξημένη καταστροφή και απόπτωση των κυττάρων Sertoli. Οι πρωτεΐνες που απαιτούνται για την σπερματογένεση υπόκεινται περαιτέρω βλάβη καταλήγοντας σε δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli <sup>60,61</sup>. Επίσης τα κύτταρα Leydig επηρεάζονται και επιπλέον μειώνονται τα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα (λόγω μειωμένης παραγωγής και αυξημένης μεταβολικής κάθαρσης). Η συνέπεια της μειωμένης τεστοστερόνης, της LH και της FSH μεταφράζεται σε ανώμαλη μορφολογική ανάπτυξη και ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, μειωμένο ποσοστό παραγωγής σπερματοζωαρίων, ατροφία των γονάδων, ανικανότητα, στειρότητα και μειωμένα δευτερεύοντα σεξουαλικά χαρακτηριστικά των αντρών. Μέτρια έως βαριά κατανάλωση αλκοόλ σε άντρες μπορεί να καταλήξουν στην εμφάνιση του «Σύνδρομο από κύτταρα του Sertoli μόνο» σε προχωρημένες περιπτώσεις, υποδεικνύοντας σοβαρή βλάβη των όρχεων <sup>61</sup>.

## 9.4 Ναρκωτικά

Η χρήση ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα γονιμότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πιο συγκεκριμένα στους άνδρες που χρησιμοποιούν μαριχουάνα και κοκαΐνη μπορεί να εμφανίσουν μεταβολές στα επίπεδα των ορμονών που μπορούν να επηρεάσουν την κίνηση του σπέρματος και να οδηγήσουν σε στειρότητα. Τα αναβολικά στεροειδή αποτελούν επίσης κίνδυνο για την ανδρική γονιμότητα. Τα φάρμακα που βελτιώνουν την απόδοση (πλέον κατηγοριοποιούνται στην κατηγορία των ναρκωτικών ψυχαγωγίας) αυξάνουν τα επίπεδα τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος, γεγονός που οδηγεί τα αναπαραγωγικά όργανα να παράγουν χαμηλότερες ποσότητες της ορμόνης<sup>62</sup>. Αυτό μπορεί να προκαλέσει τη συρρίκνωση των όρχεων και την παραγωγή λιγότερων σπερματοζωαρίων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η στειρότητα μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη μετά από μια περίοδο βαριάς χρήσης στεροειδών. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις το σώμα θα επανέλθει στο φυσιολογικό μέσα σε μήνες μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Ομοίως, οι άνδρες που χρησιμοποιούν μεθαμφεταμίνη μπορεί αρχικά να αισθάνονται σεξουαλική οφέλη, όπως η αυξημένη διέγερση. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου η χρήση μεθαμφεταμίνης και κοκαΐνης μπορεί να οδηγήσει σε στυτική δυσλειτουργία και καθυστερημένο οργασμό<sup>62</sup>.

Στον γυναικείο οργανισμό η χρήση ναρκωτικών ουσιών σχετίζεται επίσης με τη στειρότητα. Η χρήση ουσιών μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική διέγερση, την ευχαρίστηση και την επιθυμία στις γυναίκες. Συγκεκριμένα, η βαριά χρήση ναρκωτικών ουσιών μπορεί να μειώσει την κολπική λίπανση και την ικανότητα να επιτύχει οργασμό<sup>63</sup>. Ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων που προκύπτουν από επικίνδυνες συμπεριφορές που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη σεξουαλική επιθυμία. Τέλος, γυναίκες που χρησιμοποιούν ναρκωτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θέτουν το έμβρυο σε κίνδυνο επιπλοκών που συνδέονται με την εγκυμοσύνη και μελλοντικά προβλήματα που μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του παιδιού καθώς και την πνευματική και λειτουργική του ικανότητα<sup>63</sup>.

## **9.5 Περιβαλλοντικές και Επαγγελματικές συνθήκες**

Ο μεγάλος αριθμός τοξινών και χημικών ουσιών που υπάρχουν στο περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σύλληψης ενός ζευγαριού ή και των μεμονωμένων ατόμων. Οι περισσότερες εξ αυτών των ουσιών περιέχουν ή δρουν ως μεταλλαξιγόνοι παράγοντες, ουσίες δηλαδή που προκαλούν μεταλλάξεις, συγγενείς ανωμαλίες, αποβολές, υπογονιμότητα ή στειρότητα <sup>64</sup>. Η κατηγορία αυτών των μεταλλαξιγόνων παραγόντων ονομάζονται αναπαραγωγικές τοξίνες. Αποτέλεσμα των μεγάλων ποσοτήτων αναπαραγωγικών τοξινών στο περιβάλλον, έχουν αυξηθεί τα ποσοστά υπογονιμότητας, αναπάντεχων αποβολών και η τερατογενέσεων παγκοσμίως <sup>64</sup>. Αν και υπάρχει ακόμα μεγάλη αμφισβήτηση και αντιπαράθεση ανάμεσα στα μέλη της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τις επιπτώσεις των τοξινών στη γονιμότητα, ο ρόλος των παρακάτω 4 χημικών ουσιών στα αναπαραγωγικά προβλήματα των ζευγαριών είναι τεκμηριωμένος:

### **9.5.1 Μόλυβδος**

Έρευνες δείχνουν ότι η έκθεση του ανθρώπου σε διάφορες μορφές ουσιών που περιέχουν μόλυβδο έχει αρνητική επιρροή στην γονιμότητα. Ο μόλυβδος μπορεί να παράγει τερατοσπερμία (ανωμαλία του σπέρματος) και εκτιμάται ότι είναι ουσία που προκαλεί τεχνητή άμβλωση <sup>65</sup>.

### **9.5.2 Ακτινοβολία-Χημειοθεραπεία**

Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ακτινοβολία και σε χημειοθεραπεία έχει πολλές πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στους επιζήσαντες του καρκίνου. Οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να αντιμετωπίσουν προβλήματα μειωμένης γονιμότητας ανάλογα με την ακτινοβολημένη περιοχή. Οι ογκολόγοι πρέπει να γνωρίζουν αυτές τις συνέπειες και να συζητήσουν τις επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητας πριν την έναρξη της θεραπείας <sup>66</sup>.

### **9.5.3 Αιθυλενοξειδίο**

Ένα χημικό που χρησιμοποιείται τόσο στην αποστείρωση των χειρουργικών εργαλείων και για την κατασκευή ορισμένων φυτοφαρμάκων, το οξείδιο του αιθυλενίου μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες στις αρχές της εγκυμοσύνης και έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει πρόωρη αποβολή <sup>67</sup>.

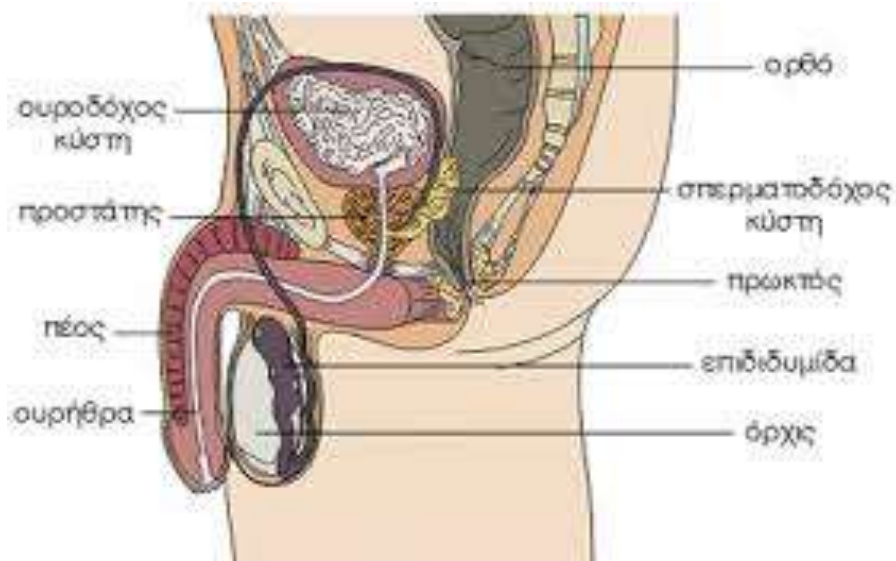


#### **9.5.4 Διβρωμοχλωροπροπανιο (DBCP)**

In vitro και in vivo μελέτες αποδεικνύουν ότι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φυτοφαρμάκων, όπως το DBCP, και ανήκουν στην κατηγορία των μη βιοδιασπώμενων ουσιών, καταλήγουν στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της κατανάλωσης τροφής. Αυξημένες ποσότητες των χημικών αυτών ουσιών στο ανθρώπινο σώμα, μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στις ωοθήκες, που οδηγούν σε μια σειρά προβλημάτων υγείας, όπως η πρόωρη εμμηνόπαυση στις γυναίκες, η αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία στους άντρες, και έχουν άμεση επίπτωση στη γονιμότητα <sup>68</sup>.

#### **IV. ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Όταν το πρόβλημα υπογονιμότητας έγκειται στον άντρα αναφέρεται ως ανδρική υπογονιμότητα. Οι παράγοντες υπογονιμότητας που επηρεάζουν μόνο τους άντρες συμβάλλουν στο 30% περίπου όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας, ενώ η αρσενική στειρότητα αντιπροσωπεύει μόνο το  $\frac{1}{5}$  όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας <sup>69</sup>. Η ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται σε ορμονικές ανισορροπίες λόγω δυσλειτουργίας του υποθαλάμου ή της υπόφυσης και αφορούν το 1-2% των καταγεγραμμένων περιστατικών, βιολογικά ανατομικά προβλήματα όπως διαταραχή γονάδων (30-40%) ή μετακίνησης σπέρματος και εκσπερμάτισης (10-20%) καθώς και σε βαθύτερα ψυχολογικά αίτια ή αιτίες που οφείλονται σε συμπεριφορικές επιλογές τρόπου ζωής (40-50%). Επιπλέον, το επίπεδο γονιμότητας αντικατοπτρίζει τη «συνολική» υγεία ενός άνδρα, οι άνδρες που ζουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής έχουν περισσότερες πιθανότητες να παράγουν υγιή σπερματοζωάρια <sup>69</sup>.



**Εικόνα 9: Το ανδρικό γεννητικό σύστημα.**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η φυσιολογική τιμή περιεκτικότητας σπερματοζωαρίων στο σπέρμα ενήλικων ανδρών είναι περί τα 20 εκατομμύρια / ml σπέρματος <sup>70,71</sup>. Εξέταση σπέρματος με χαμηλότερες τιμές πρέπει

να προκαλεί ανησυχία σχετικά με την ικανότητα γονιμότητας του ανδρός. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση ολιγοσπερμίας δεν συνεπάγεται απαραίτητα και με στειρότητα, άνδρες με χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι γονιμότεροι από άνδρες με φυσιολογικό ή και υψηλό αριθμό σπερματοζωαρίων, καθιστώντας έτσι το σπερμοδιάγραμμα, μια εξέταση χαμηλής αξιοπιστίας σχετικά με την διερεύνηση της αντρικής υπογονιμότητας. Η αζωοσπερμία (μη παραγωγή σπερματοζωαρίων) είναι επίσης ακόμα ένας ενδεχόμενος παράγοντας της ανδρικής υπογονιμότητας <sup>71</sup>.

Οι πιθανές αιτίες χαμηλού αριθμού σπέρματος μπορεί να οφείλεται σε μια ποικιλία παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων και περιβαλλοντικών, φαρμακευτικών, συμπεριφορικών και επιλογών τρόπου ζωής, παθολογικών καταστάσεων και κληρονομικότητας <sup>72</sup>. Πιθανές περιβαλλοντικές και συμπεριφορικές αιτίες χαμηλού αριθμού σπέρματος μπορεί να είναι:

- Όπως και στις γυναίκες η υπερβολική έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες υπογονιμότητας και διάφορες τοξίνες, όπως παρασιτοκτόνα, ελαφρά και βαρέα μέταλλα και ψευδοορμόνες, μπορεί να προκαλέσει την αριθμητική μείωση παραγωγής σπερματοζωαρίων <sup>73</sup>.
- Το κάπνισμα
- Η υπερβολική και τακτική κατανάλωση αλκοόλ
- Η χρήση ναρκωτικών ουσιών, τόσο των φυτικών παραισθησιογόνων όπως η μαριχουάνα όσο και των άλλων ψυχοτρόπων ναρκωτικών <sup>73</sup>
- Το σύνδρομο της εργασιομανίας
- Το υπερβολικό άγχος
- Η κακή διατροφή, κυρίως στις περιπτώσεις που εντοπίζεται αναιμία και αβιταμίνωση (ανεπάρκεια βιταμίνης C, ψευδαργύρου, κτλ)
- Υπέρμετρη και έντονη συνουσία
- Υπερβολικά έντονη άσκηση

Απλές αλλαγές και διακοπή αυτών των συνηθειών και αποφυγή έκθεσης σε αυτούς τους παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του αριθμού

σπερματοζωαρίων και πρέπει να συνυπολογίζονται κατά την διάρκεια προσπαθειών σύλληψης.<sup>73</sup>

Οι φυσικοί και βιολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στη μειωμένη γονιμότητα είτε παρεμβαίνοντας στη βιολογική διαδικασία παραγωγής σπέρματος είτε παρεμποδίζοντας την εκσπερμάτωση (δηλαδή την ομαλή διέλευση του σπέρματος μέσω των όρχεων στην έξοδο του πέους). Προβλήματα αυτής της φύσεως συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή σπέρματος που χαρακτηρίζεται από ολιγοσπερμία ή παραμόρφωση της μορφολογίας του σπέρματος. Οι παθολογικές αυτές καταστάσεις πλέον μπορούν να διαγνωσθούν με απλές εξετάσεις σπερματικού δείγματος<sup>74</sup>. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου αυτών των παθολογικών καταστάσεων σύμφωνα με την σύγχρονη βιβλιογραφία συμπεριλαμβάνουν:

- **Μολυσμένο σπέρμα.** Οι λοιμώξεις του ανδρικού ουροποιητικού συστήματος αντιπροσωπεύουν έως και το 15% των περιπτώσεων αρσενικής στειρότητας. Οι οξείες και χρόνιες μολύνσεις και η επακόλουθη φλεγμονή στο αναπαραγωγικό σύστημα μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων και ολόκληρη τη σπερματογενετική διαδικασία, προκαλώντας ποιοτικές και ποσοτικές αλλοιώσεις του σπέρματος<sup>75</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η απλή παρουσία βακτηρίων σε δείγματα σπέρματος μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ποιότητα του σπέρματος. Τα βακτήρια που ευθύνονται για μολύνσεις σπέρματος γενικά προέρχονται από την ουροδόχο κύστη ασθενών ή μπορούν να μεταδοθούν από τον σύντροφο μέσω σεξουαλικής επαφής<sup>75</sup>.

- **Κιρσοκήλη.** Πρόκειται για μια παθολογική διόγκωση της εσωτερικής σπερματικής φλέβας (υπεύθυνη για την αιμάτωση των όρχεων από την καρδιά μέσω της κοιλιακής χώρας). Συναντάται στο 15% του ανδρικού πληθυσμού και στο 40% των ανδρών με υπογονιμότητα<sup>76</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κιρσοκήλης στη σπερματογένεση μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες όπως η αυξημένη θερμοκρασία των όρχεων, η αυξημένη ενδοστεφανειακή πίεση, η υποξία λόγω εξασθένησης της ροής του αίματος, η αναρροή των τοξικών μεταβολιτών από τα επινεφρίδια και οι ανωμαλίες του ορμονικού προφίλ<sup>76</sup>.

- **Υδροκήλη**, Μια υδροκήλη είναι ένας γεμάτος με υγρό σάκος που περιβάλλει έναν όρχι και προκαλεί διόγκωση στο όσχεο. Η υδροκήλη είναι συχνή στα νεογνά και συνήθως εξαφανίζεται χωρίς θεραπεία κατά το πρώτο έτος της ζωής. Τα μεγαλύτερα αγόρια και οι ενήλικες άνδρες μπορούν να αναπτύξουν μια υδροκήλη λόγω φλεγμονής ή τραυματισμού στο όσχεο. Μια υδροκήλη συνήθως δεν είναι οδυνηρή ή επιβλαβής και μπορεί να μην χρειάζεται καμία θεραπεία, η μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη εμφάνιση του φαινομένου μπορεί να προκαλέσει προβλήματα υπογονιμότητας <sup>77</sup>.

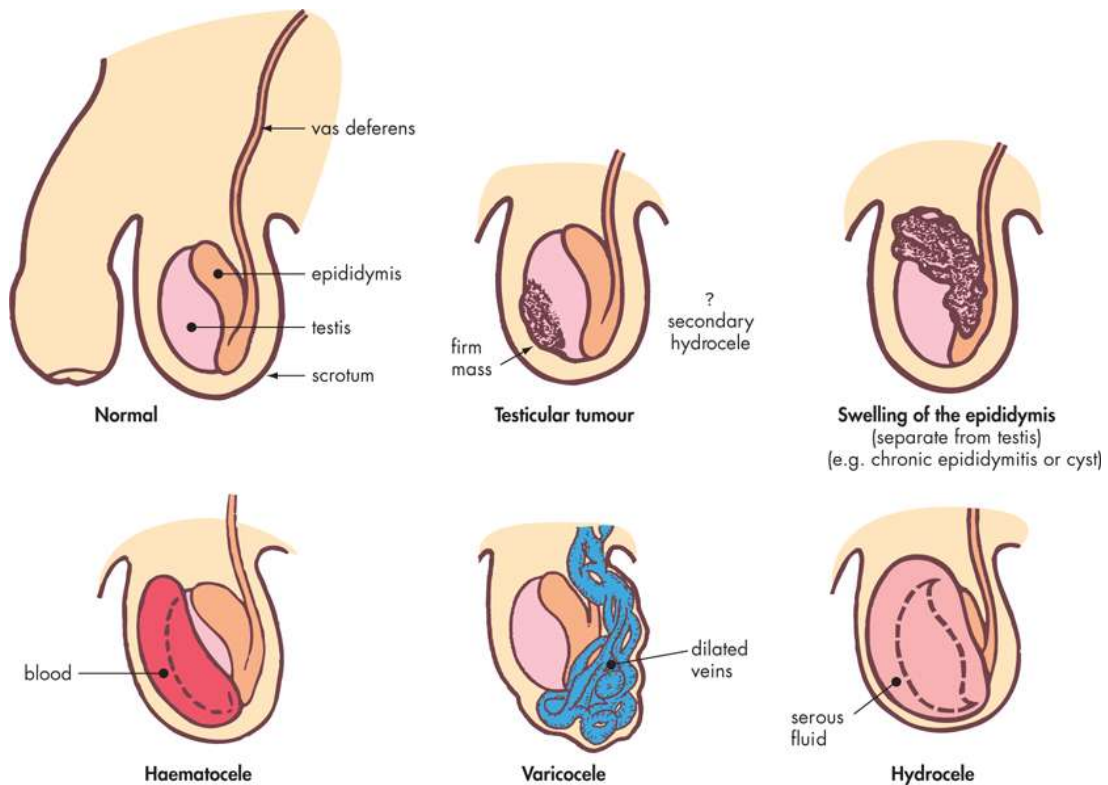
- **Κατεστραμμένοι αγωγοί σπέρματος**, Το σπέρμα κινείται μέσω ενός συστήματος αγωγών που μπορούν να αποκλειστούν ή να αποφραχτούν λόγω διαφόρων αιτιών, συμπεριλαμβανομένων ακούσιων τραυματισμών, χειρουργική επέμβαση, προγενέστερες λοιμώξεις, ανώμαλη ανάπτυξη λόγω γενετικών και κληρονομικών παραγόντων. Απόφραξη ή αποκλεισμός μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε επίπεδο, συμπεριλαμβανομένου των όρχεων, των σπερματικών αγωγών, στην επιδιδυμίδα ή στην ουρήθρα, εξαιτίας των οποίων το 7% των ανδρών αδυνατεί να μεταφέρει σπερματοζώαρια από τους όρχεις στην έξοδο του πέους τους <sup>77</sup>.

- **Συστροφή**, Η συστρόφη των όρχεων συμβαίνει όταν ο σπερματικός τόνος (από το οποίο στηρίζεται ο όρχις) πραγματοποιεί μια περιστροφή 180° γύρω από τον άξονα του, κόβοντας την παροχή αίματος των όρχεων. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα στα παιδιά είναι η ταχεία εμφάνιση σοβαρών ορχικών πόνων. Παρά την έγκαιρη διάγνωση και είτε την ορχιεκτομή είτε τη διατήρηση των προσβεβλημένων όρχεων, η στειρότητα παραμένει μια σημαντική συνέπεια στη στρέψη των όρχεων <sup>78</sup>.

- **Παλίνδρομη εκσπερμάτιση**, Παλίνδρομη εκσπερμάτιση συμβαίνει όταν το σπέρμα εισέρχεται στην ουροδόχο κύστη αντί να αναδύεται μέσα από το πέος κατά τη διάρκεια του οργασμού <sup>79</sup>. Παρά το γεγονός ότι οι άνδρες που πάσχουν από το φαινόμενο εξακολουθούν να φθάνουν στη σεξουαλική κορύφωση, ίσως να εκσπερματώνουν πολύ λίγο ή καθόλου σπέρμα. Αυτό μερικές φορές ονομάζεται ξηρός οργασμός. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση δεν είναι επιβλαβής, αλλά μπορεί να προκαλέσει ανδρική υπογονιμότητα. Η

θεραπεία για την παλίνδρομη εκσπερμάτιση είναι γενικά το μόνο που απαιτείται για την αποκατάσταση της γονιμότητας<sup>79</sup>.

- **Προβλήματα στον προστάτη.** Μια τυπική πρωκτική εξέταση συνήθως είναι επαρκής για τον προσδιορισμό προβλημάτων και παθολογιών του προστάτη αδένου. Χρόνιες λοιμώξεις, όγκοι ή παραμόρφωση του αδένου μπορεί να συμβάλλουν στην αντρική υπογονιμότητα. Θεραπεία και αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων αρκεί για να επανέλθουν τα φυσιολογικά επίπεδα γονιμότητας<sup>80</sup>.



Source: John Murtagh, Jill Rosenblatt: *John Murtagh's General Practice*, 6e: www.murtagh.mhmedical.com  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

**Εικόνα 10: Μη φυσιολογικά σπέρματοζώαρια. Βουβουνοκήλη.**

**Κιρσοκήλη. Υδροκήλη.**

Ο υποθάλαμος, η υπόφυση και οι όρχεις παράγουν ορμόνες που είναι απαραίτητες για τη δημιουργία σπέρματος. Οι μεταβολές αυτών των ορμονών, καθώς

και άλλων συστημάτων όπως ο θυρεοειδής και ο επινεφριδικός αδένας, μπορεί να επηρεάσουν την παραγωγή σπέρματος. Οι πιο κοινές ορμονικές διαταραχές είναι:

- **Προλακτίνη**. Η προλακτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται σε χαμηλά επίπεδα από την υπόφυση. Εάν υπάρχει όγκος της υπόφυσης, μπορεί να υπάρχει υπερβολική έκκριση προλακτίνης που προκαλεί καταστολή των ερεθισμάτων στους όρχεις για να παράγουν τεστοστερόνη και σπέρμα. Ένα υψηλό επίπεδο προλακτίνης είναι μια ένδειξη για την αναζήτηση ενός όγκου της υπόφυσης με μια μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου. Μερικές φορές οι όγκοι της υπόφυσης δεν εκκρίνουν προλακτίνη αλλά προκαλούν χαμηλή FSH και τεστοστερόνη <sup>81</sup>.
- **Υποθυρεοειδισμός**. Ο υποθυρεοειδισμός επηρεάζει δυσμενώς τη στυτική λειτουργία και τις παραμέτρους του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των σπερματοζωαρίων, της μορφολογίας και της κινητικότητας. Σε ασθενείς με ανωμαλίες σπερματοζωαρίων και στυτική δυσλειτουργία, συνιστάται η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών <sup>82</sup>.
- **Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων** (CAH) είναι μια ομάδα κληρονομικών γενετικών διαταραχών που επηρεάζουν τα επινεφρίδια. Το CAH επηρεάζει την παραγωγή μίας ή περισσότερων στεροειδών ορμονών: κορτιζόλη, η οποία ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα, τα μεταλλοκορτικοειδή, όπως η αλδοστερόνη, τα οποία ρυθμίζουν τα επίπεδα νατρίου και καλίου και τα ανδρογόνα, όπως η τεστοστερόνη, τα οποία είναι ορμόνες γονιμότητας. Σε πολλές περιπτώσεις, το CAH έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη κορτιζόλης και την υπερπαραγωγή ανδρογόνου <sup>83</sup>. Η γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με CAH μειώνεται. Η έγκαιρη και επαρκής θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, μαζί με την καλή συμμόρφωση, η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων ανδρογόνων και η συνεχής ψυχολογική διαχείριση θα μπορούσαν να συμβάλουν στη βελτίωση των ποσοστών γονιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό, ακόμη και μεταξύ αυτών με τη σοβαρή παραλλαγή <sup>83</sup>.
- **Υπογοναδισμός**. Οι λειτουργίες των όρχεων ελέγχονται από τις γοναδοτροφίνες οι οποίες μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους όρχεις. Η LH δρα σε ειδικά κύτταρα εντός των όρχεων και διεγείρει την

απελευθέρωση της ανδρικής ορμόνης φύλου, της τεστοστερόνης. Η FSH δρα σε ξεχωριστό πληθυσμό κυττάρων εντός των όρχεων για να τονώσει την παραγωγή σπέρματος. Οτιδήποτε επηρεάζει την κανονική λειτουργία των όρχεων μπορεί να προκαλέσει υπογοναδισμό και υπογονιμότητα. Εάν η υπόφυση δεν παράγει αρκετές ή οποιεσδήποτε ορμόνες γοναδοτροπίνης, αυτό μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα στους άνδρες επειδή, η μειωμένη παραγωγή FSH θα επηρεάσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων που παράγονται, η μειωμένη παραγωγή LH θα επηρεάσει την παραγωγή τεστοστερόνης.

- **Υποϋποφυσισμός**, είναι η μειωμένη ή πλήρης διακοπή έκκρισης μιας ή περισσότερων ορμονών που παράγονται κανονικά από την υπόφυση στη βάση του εγκεφάλου. Οι ορμόνες που εκκρίνονται από την πρόσθια υπόφυση περιλαμβάνουν τη θυρεοτροπίνη (ή ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς, TSH), τις γοναδοτροπίνες (ή ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων, FSH), την ωχρινότροπος ορμόνη (LH), την σωματοτροπίνη (ή αυξητική ορμόνη, GH), την κορτικοτροπίνη ή αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) και την προλακτίνη <sup>85</sup>.

Μια πληθώρα προβλημάτων σχετικά με την σεξουαλικότητα του ανδρός μπορούν να δράσουν ως κατασταλτικοί παράγοντες στην ανδρική γονιμότητα. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να είναι εξίσου ψυχολογικής και ανατομικής φύσεως ή και συνδυασμός και των δύο, μιας και υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο <sup>86</sup>. Το συνηθέστερο αποτέλεσμα του συνδυασμού των ψυχολογικών και ανατομικών παραγόντων είναι η στυτική δυσλειτουργία, μία κατάσταση η οποία επηρεάζει σχεδόν 20 εκατομμύρια ανδρών μόνο στην Αμερική. Αν και μέχρι πρόσφατα η εμφάνιση προβλημάτων στυτικής λειτουργίας αποδίδονταν μόνο σε ψυχολογικούς παράγοντες, νέες έρευνες αποδεικνύουν ότι παράγοντες οργανικής φύσεως μπορεί να ευθύνονται για το 90% των εμφανιζόμενων περιστατικών. Παρόλα αυτά, παρατηρείται ότι και στις περιπτώσεις που διαγιγνώσκεται παθολογικό αίτιο, υπάρχει και κάποιο δευτερεύον ψυχολογικό αίτιο, που μπορεί να εντείνει το πρόβλημα, όπως το θέμα των επιδόσεων, άγχος, ενοχές και κυρίως χαμηλή αυτοεκτίμηση <sup>86</sup>.

Η πρόωρη εκσπερμάτιση (δηλαδή η ανικανότητα ελέγχου της εκσπερμάτισης για τουλάχιστον τριάντα δευτερόλεπτα μετά τη διεύδυση) οφείλεται επίσης για ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό καταγεγραμμένων περιστατικών αντρικής υπογονιμότητας <sup>87</sup>. Τέλος η ανικανότητα εκσπερμάτισης, είναι η παθολογική ανικανότητα



εκσπερμάτωσης στους άνδρες, με (οργασμική) ή χωρίς (ανοργασμική) οργασμό. Μπορεί να εξαρτάται από μία ή περισσότερες από πολλές αιτίες, όπως ψυχολογικοί παράγοντες, φαρμακολογική αναστολή, διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, προστατεκτομή (χειρουργική αφαίρεση του προστάτη) κ.α. Το ποσοστό της ικανότητας εκσπερμάτωσης καθώς και η θεραπευτική μέθοδος ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της βλάβης <sup>88</sup>.

## ***V. Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ***

Η διερεύνηση κάθε ζευγαριού που παρουσιάζει πρόβλημα γονιμότητας, απαιτεί μεθοδικό και συστηματικό έλεγχο που πρέπει να γίνεται και να αξιολογείται από ειδικούς στον τομέα της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής<sup>89</sup>.

Αφού προηγηθεί η λήψη ενός πλήρους ιστορικού (που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων ερωτήσεις για προηγούμενες παθήσεις, επεμβάσεις και εγκυμοσύνες, για την διάρκεια και τα χαρακτηριστικά του κύκλου της γυναίκας, για την συχνότητα των σεξουαλικών επαφών και για το χρονικό διάστημα προσπαθειών για σύλληψη), και η διενέργεια κλινικής γυναικολογικής εξέτασης, τα θεμελιώδη ερωτήματα που πρέπει απαραίτητως να απαντηθούν πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε απλής ή σύνθετης μεθόδου υποβοήθησης σε κάποιο ζευγάρι, είναι τα εξής τρία: είναι το σπέρμα του άνδρα ικανό για γονιμοποίηση; απελευθερώνεται κάθε μήνα ωάριο από τις ωοθήκες της γυναίκας; είναι οι σάλπιγγες της γυναίκας βατές ώστε να είναι εφικτή η συνάντηση ωαρίου-σπερματοζωαρίου; Από εκεί και πέρα ο περαιτέρω έλεγχος θα πρέπει να εξειδικεύεται ανάλογα με την περίπτωση<sup>89</sup>.

Στατιστικές μελέτες υποστηρίζουν ότι στην Ελλάδα, ότι 1 στα 20 παιδιά που γεννιούνται είναι αποτέλεσμα υποβοηθούμενης γονιμοποίησης, και 1 στα 10 ζευγάρια αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογονιμότητας. Τα αίτια υπογονιμότητας αποδίδονται ισόποσα και στα δυο φύλα και για αυτό οι σχετικές διαγνωστικές εξετάσεις που θα αναδείξουν την αιτία θα πρέπει να απευθύνονται και να διενεργούνται και στα δυο μέλη του ζεύγους ταυτόχρονα.<sup>90</sup>

Η διερεύνηση της υπογονιμότητας περιλαμβάνει μια ποικιλία εξετάσεων συμπεριλαμβανομένων και μικροβιολογικών και ορμονικών εξετάσεων αίματος και για τους δυο, σπερμοδιάγραμμα για τον άντρα, υστεροσαλπιογραφία, υστεροσκόπηση με λαπαροσκόπηση και δοκιμασία βατότητας με γρωστιπή για την γυναίκα καθώς και εξετάσεις DNA (καρυότυπος ζεύγους). Οι θεραπείες της υπογονιμότητας είναι πολλές και ποικίλες και εξαρτώνται από τον παθολογικό παράγοντα που εντοπίζεται κατά την διάγνωση.

## ***VI. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ***

Πριν από τον κλινικό έλεγχο της στειρότητας, ο γυναικολόγος και μια ομάδα ειδικών καταγράφουν τις σεξουαλικές σας συνήθειες του ζευγαριού και μπορεί να κάνουν συστάσεις βάσει αυτών. Οι συστάσεις αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές διατροφικών συνηθειών, ενδυματολογικές επιλογές, διακοπή ανθυγιεινών συμπεριφορών καθώς και συστάσεις σεξουαλικής φύσεως, όπως η συχνότητα επαφής και οδηγίες κατά την διάρκεια της σεξουαλικής πράξης.

Η αξιολόγηση της υπογονιμότητας μπορεί να είναι δαπανηρή και μερικές φορές περιλαμβάνει δυσάρεστες διαδικασίες. Πολλές ιατρικές διαγνωστικές παρεμβάσεις ενδέχεται να μην αποβούν διαφωτιστικά σχετικά με την πιθανή παθολογία, παρά το μεγάλο κόστος τους. Τέλος, δεν υπάρχει εγγύηση, ότι ακόμα και μετά από μακροχρόνια διαγνωστικές και συμβουλευτικές παρεμβάσεις, θα μπορέσει να υπάρξει επιτυχές αποτέλεσμα κύησης.

Οι διαγνωστικές παρεμβάσεις, διαθέσιμες σήμερα μπορεί να είναι κοινές και για τα δύο φύλα (π.χ. ορμονικός έλεγχος) αλλά και απευθυνόμενες συγκεκριμένα σε κάθε φύλλο ξεχωριστά. Παρακάτω εξετάζονται οι διαθέσιμες διαγνωστικές μέθοδοι για κάθε φύλο.

### ***1. Διαγνωστικές μέθοδοι για άνδρες***

Η αρσενική γονιμότητα απαιτεί οι όρχεις να παράγουν αρκετό υγιές σπέρμα και το σπέρμα να εισέρχεται αποτελεσματικά στον κόλπο της γυναίκας και να συναντά το ωάριο. Οι διαγνωστικές τακτικές για την ανδρική υπογονιμότητα επιχειρούν να προσδιορίσουν αν κάποια από αυτές τις διεργασίες είναι εξασθενημένες. Η διαγνωστική στρατηγική συνήθως ξεκινάει με μια γενική φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης των γεννητικών οργάνων του ανδρός. Οι ειδικές δοκιμές γονιμότητας μπορεί να περιλαμβάνουν <sup>91</sup>:

- **Ανάλυση σπέρματος**. Η ποσότητα, η κινητικότητα και η ποιότητα των σπερματοζωαρίων που περιέχονται στο σπέρμα του ασθενούς διερευνώνται με την διεξαγωγή σπερμοδιαγράμματος σε ένα ή περισσότερα δείγματα. Το σπέρμα γενικά συλλέγεται με αντανισμό ή με διακοπή της επαφής και εκσπερμάτωση του σπέρματός σας σε ένα καθαρό δοχείο <sup>91</sup>.

- **Βιοψία όρχεων.** Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, μπορεί να γίνει βιοψία όρχεων για τον εντοπισμό ανωμαλιών που συμβάλλουν στη στειρότητα και για την ανάκτηση σπέρματος για χρήση σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση <sup>91</sup>.
- **Ορμονική εξέταση.** Μια εξειδικευμένη εξέταση αίματος μπορεί να καθορίσει το επίπεδο τεστοστερόνης και άλλων ανδρικών ορμονών <sup>91</sup>.
- **Γενετική (γονιδιακή και χρωμοσωμική εξέταση).** Οι εξετάσεις γενετικής μπορούν να καθορίσουν και να εντοπίσουν την ύπαρξη κάποιας γενετικής διαταραχής που προκαλεί στειρότητα. Μπορούν επίσης να διεξαχθούν άλλες δοκιμές για την αξιολόγηση της ποιότητας του σπέρματος, όπως η αξιολόγηση ενός δείγματος σπέρματος για ανωμαλίες του DNA <sup>91</sup>.
- **Απεικονιστικές εξετάσεις.** Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να πραγματοποιηθούν εξετάσεις απεικόνισης όπως ένα MRI εγκεφάλου, σάρωση οστικής πυκνότητας, διορθικός υπέρηχος, υπέρηχο οσχέου, ή μια εξέταση του σπερματικού πόρου (αγγειογραφία) <sup>91</sup>.

## **2. Διαγνωστικές παρεμβάσεις για γυναίκες**

Η γονιμότητα των γυναικών βασίζεται στις ωοθήκες που απελευθερώνουν υγιή ωάρια. Η αναπαραγωγική οδός πρέπει να επιτρέπει σε ένα ωάριο να περάσει στις σάλπιγγες και να γονιμοποιηθεί από το σπέρμα. Το γονιμοποιημένο ωάριο πρέπει να μπορεί να μεταφερθεί στη μήτρα και να εμφυτευτεί. Οι εξετάσεις για τη γυναικεία υπογονιμότητα επιχειρούν να προσδιορίσουν αν κάποια από αυτές τις διεργασίες είναι εξασθενημένες <sup>92</sup>. Η διερεύνηση των προβλημάτων υπογονιμότητας μπορεί να ξεκινήσει από μια κανονική γυναικολογική εξέταση. Οι ειδικές δοκιμές γονιμότητας μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **Δοκιμές ωορρηξίας.** Μια εξέταση αίματος μετρά τα επίπεδα ορμονών για να καθορίσει τα επίπεδα ωορρηξίας. Η συγκεκριμένη εξέταση πλέον μπορεί να διεξαχθεί και από την ίδια την ασθενή σε κατοίκων δοκιμή με φαρμακευτικά σκευάσματα διαθέσιμα στην αγορά.

- **Υστεροσαλπιγγογραφία.** Η υστεροσαλπιγγογραφία αξιολογεί την κατάσταση της μήτρας και των σαλπίγγων και αναζητά αποφραγμένα σημεία ή άλλα προβλήματα <sup>92</sup>

- **Έλεγχος αποθεμάτων ωοθηκών.** Αυτές οι εξετάσεις συμβάλλουν στον προσδιορισμό της ποιότητας και της ποσότητας των ωαρίων που είναι διαθέσιμα για την ωορρηξία. Αυτή η προσέγγιση αρχίζει συχνά με ορμονικές δοκιμές νωρίς στον εμμηνορροϊκό κύκλο <sup>92</sup>.

- **Άλλες δοκιμές ορμονών.** Άλλες ορμονικές εξετάσεις ελέγχουν τα επίπεδα των ωορρηκτικών ορμονών, καθώς και των ορμονών της υπόφυσης που ελέγχουν τις αναπαραγωγικές διεργασίες.

- **Απεικονιστικές εξετάσεις.** Ο πυελικός υπερηχογράφος εξετάζει τη νόσο της μήτρας ή της σάλπιγγας.

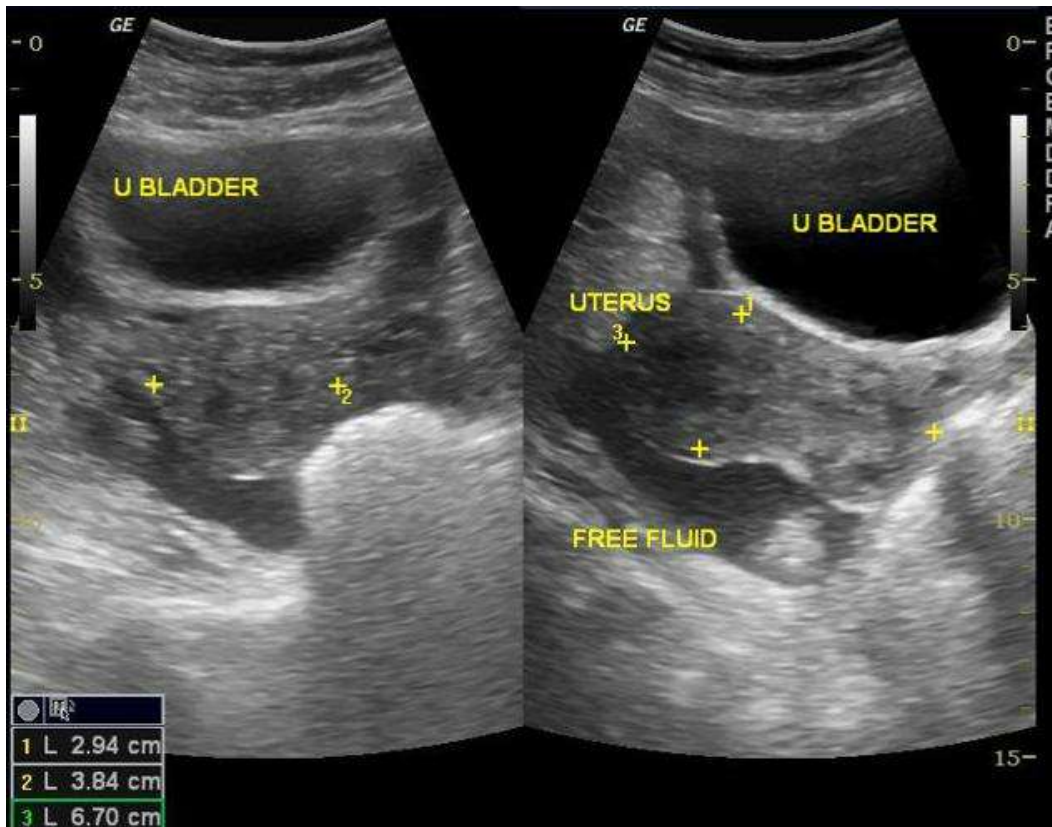
Ανάλογα με την κατάστασή της γυναίκας, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και πιο εξειδικευμένες διαγνωστικές μέθοδοι που μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **Υστεροσκόπηση.** Με βάση τα συμπτώματά της ασθενούς, ο γιατρός μπορεί να προβεί σε χρήση υστεροσκόπησης για να εξετάσει το ενδεχόμενο παρουσίας παθολογιών στην μήτρα ή στις σάλπιγγες <sup>92</sup>.

- **Λαπαροσκόπηση.** Αυτή η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει την διένεξη μιας μικρής τομής κάτω από τον ομφαλό και την εισαγωγή μιας λεπτής απεικονιστικής συσκευής για να διενεργηθεί εξέταση των σαλπίγγων, των ωοθηκών και της μήτρας. Μια λαπαροσκόπηση μπορεί να εντοπίσει ενδομητρίωση, ουλές, αποφράξεις ή ανωμαλίες των σαλπίγγων και προβλήματα με τις ωοθήκες και τη μήτρα.

- **Γενετικές δοκιμές.** Οι γενετικές εξετάσεις βοηθούν να προσδιοριστεί αν υπάρχει γενετικό ελάττωμα που προκαλεί στειρότητα <sup>92</sup>.

Δεν είναι απαραίτητο ότι όλα τα ζευγάρια θα πρέπει να υποβληθούν στο σύνολο των προαναφερθέντων εξετάσεων πριν εντοπιστεί η αιτία της υπογονιμότητας.



Εικόνα 11: Υπέρηχος κοιλίας.

## **VII. ANTIMETΩΠΙΣΗ & ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Προκειμένου να αποφασιστεί και να εφαρμοστεί οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, πρέπει καταρχάς να διεκπεραιωθεί μια λεπτομερής διαγνωστική παρέμβαση, τόσο σε κάθε μέλος του ζευγαριού ανεξάρτητα όσο και από κοινού, ώστε να εξασφαλιστεί μια ακριβής διάγνωση των παραγόντων που προκαλούν την υπογονιμότητα.<sup>93</sup>

Η επιλογή και εξέλιξη της θεραπείας εξαρτώνται αποκλειστικά και μόνο από την αιτία πρόκλησης της υπογονιμότητας. Ανάλογα με τις παθογένειες που εξακριβώνονται, επιλέγονται οι πλέον κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως π.χ. φαρμακευτική αγωγή με αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση παρασιτικών μικροβιακών μολύνσεων, χορήγηση οργανολογικής θεραπείας για την αντιμετώπιση προβλημάτων παραγωγής ορμονών ή χειρουργική παρέμβαση για την αποκατάσταση βλαβών όπου αυτή κρίνεται απαραίτητη<sup>93,94</sup>.

Σε περίπτωση που οι ενδεδειγμένες για την ανάλογη αιτία θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν αποβούν θετικές και δεν υπάρξει επίτευξη κύησης, τότε το υπογόνιμο ζευγάρι θα πρέπει να υποβληθεί σε κάποια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εκ των οποίων οι συνηθέστερες είναι οι ακόλουθες:

1. Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI)
2. Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
  - α. Κλασικές μέθοδοι (κυρίως IVF, GIFT, ZIFT)
  - β. Μικροχειρουργική των ωαρίων (κυρίως ICSI)
3. Βιοψία όρχεων και καλλιέργεια ορχικού ιστού για ανεύρεση σπερματοζωαρίων (TESE)
4. Ψύξη σπερματοζωαρίων και εμβρύων στους  $-196^{\circ}\text{C}$ <sup>95</sup>.

## **1. ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ**

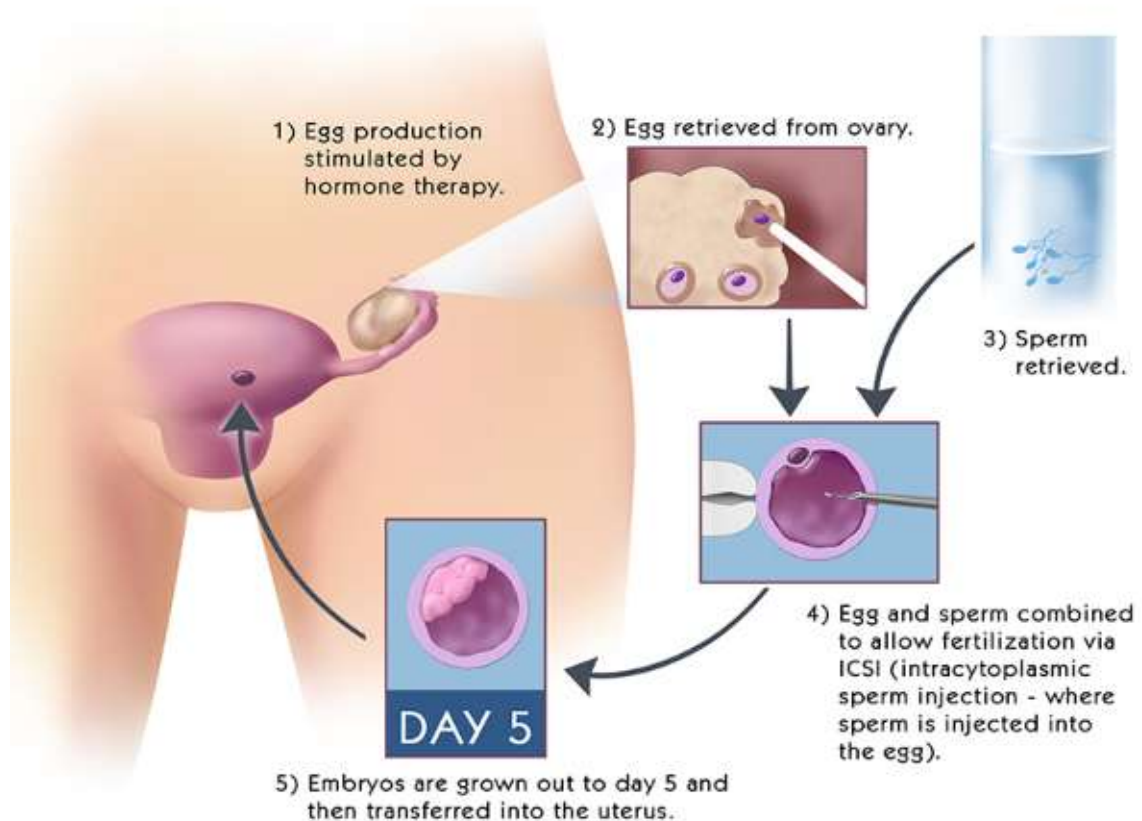
Πρόκειται για μια τεχνική που εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου το σπέρμα δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα παθολογικά προβλήματα <sup>96</sup>. Κατά την μέθοδο αυτή και εφόσον δεν εντοπιστούν διαταραχές στον αναπαραγωγικό κύκλο της γυναίκας (δηλαδή υπάρχει φυσιολογική αναπαραγωγή ωαρίου και δεν υπάρχουν διαταραχές στις αναπαραγωγικές ορμόνες) και μετά την ωρίμανση του ωαρίου, μεταφέρονται στην μήτρα της γυναίκας απομονωμένα σπερματοζωάρια βέλτιστης μορφολογίας και κινητικότητας. Σε περίπτωση που εμφανιστούν διαταραχές στον φυσιολογικό κύκλο της γυναίκας τότε μπορεί να εφαρμοστεί προκαταβολικά θεραπευτική παρέμβαση διέγερσης των ωοθηκών με σκοπό την παραγωγή και ωρίμανση του ωαρίου και να ακολουθήσει να εφαρμοστεί η μέθοδος μεταφοράς σπερματοζωαρίων όπως και στην περίπτωση του φυσιολογικού κύκλου <sup>96</sup>.

## **2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)**

Μια αρκετά συχνά εφαρμοσμένη μέθοδος για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας του ζευγαριού είναι η χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης <sup>97, 98</sup>. Κατά την μέθοδο αυτή γίνεται χορήγηση φαρμακευτικών ορμονικών διεγερτών (ορμονική θεραπεία) με σκοπό την διέγερση των ωοθηκών και κατά συνέπεια την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων. Εφόσον διαπιστωθεί η πλήρης ωρίμανση των ωαρίων, συνήθως με επαναληπτική χρήση υπερηχογραφημάτων, τα ωάρια αφαιρούνται από τις ωοθήκες και μεταφέρονται σε ενδεδειγμένα καλλιεργητικά μέσα (υπόστρωμα, συνθήκες καλλιέργειας κτλ) σε εξειδικευμένα εμβρυολογικά εργαστήρια <sup>97,98</sup>. Παράλληλα το σπέρμα του συζύγου (ή δωρητή εφόσον ο σύζυγος δεν μπορεί να παράξει γόνιμο σπέρμα) υφίσταται επεξεργασία κατά την οποία συλλέγονται τα σπερματοζωάρια εκείνα με τα καλύτερα χαρακτηριστικά γονιμότητας και τα οποία τοποθετούνται εντός των ωαρίων για να επιτευχθεί η *in vitro* γονιμοποίηση των ωαρίων (εικόνα 12) <sup>97, 98</sup>.



## In Vitro Fertilization (IVF)

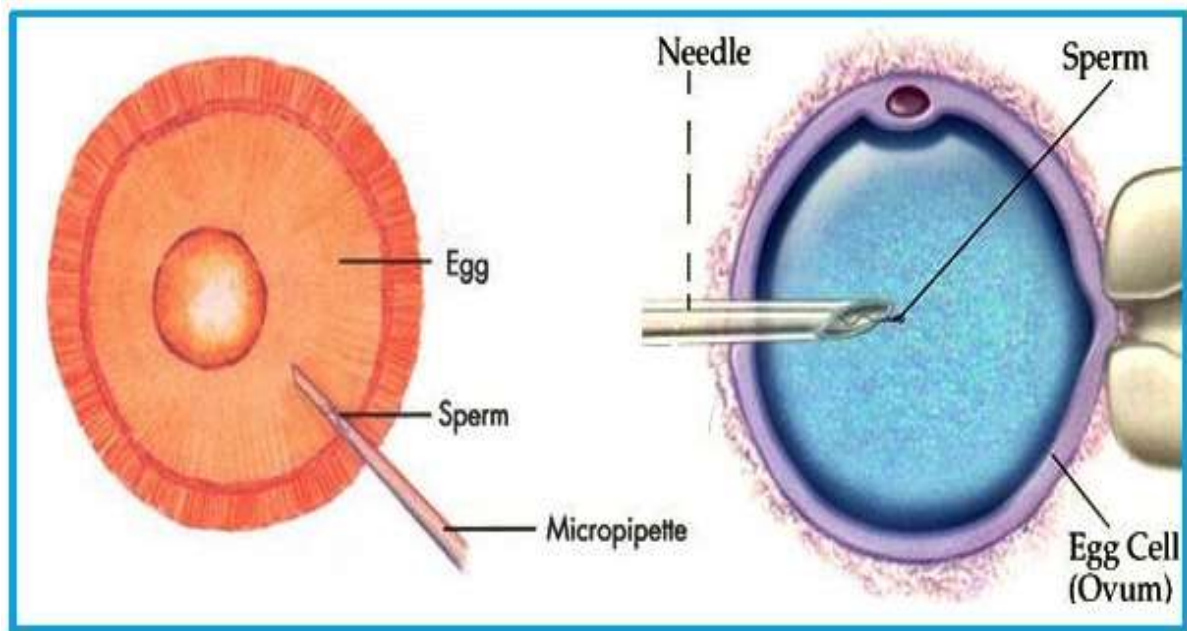


**Εικόνα 12: Εξωσωματική γονιμοποίηση ωαρίου.**

Τα γονιμοποιημένα ωάρια αρχίζουν να διαιρούνται και να σχηματίζουν έμβρυα κάτω από αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας και σε διάστημα 2-3 ημερών κατόπιν της ωοληψίας, τα σχηματισμένα έμβρυα μεταφέρονται στην μήτρα της γυναίκας. Μετά από 12 ημέρες πραγματοποιείται το τεστ εγκυμοσύνης για την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης<sup>98</sup>. Πρόκειται για μια από τις παλαιότερες τεχνικές αντιμετώπισης της υπογονιμότητας και εφαρμόστηκε πρώτα από τους P. Steptoe και R. Edwards το 1978 στην Αγγλία. Η πρώτη γυναίκα που υποβλήθηκε στη μέθοδο αυτή σύμφωνα με την βιβλιογραφία παρουσίαζε προβλήματα στην λειτουργία των σαλπίγγων και η μέθοδος αυτή εξασφάλισε την επιτυχής κύφορρα. Η περιγραφόμενη μέθοδος έχει υιοθετηθεί από επιστήμονες σε όλο τον κόσμο και έχουν γεννηθεί μέχρι σήμερα εκατοντάδες χιλιάδες παιδιά<sup>97</sup>.

### **3. ΕΝΔΟΩΑΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ (ICSI)**

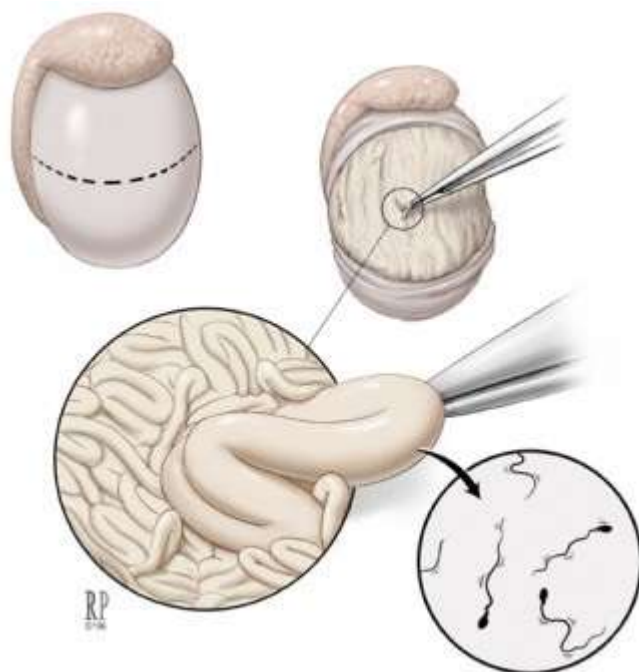
Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στις περιπτώσεις όπου το σπέρμα παρουσιάζει μειωμένη περιεκτικότητα ή κινητικότητα. Επίσης εφαρμόζεται κατόπιν αποτυχημένης έκβασης της εφαρμογής της κλασικής μεθόδου εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Σε αυτήν την μέθοδο μικρός αριθμός ή ακόμα και ένα μόνο υγιές σπερματοζώαριο που εισάγεται μέσα σε ώριμο ωάριο δύναται να επιτύχει τη γονιμοποίηση του. Η εκτέλεση της διαδικασίας απαιτεί χρήση ειδικού συστήματος μικροχειρισμών (micromanipulators), ειδική βελόνα και κατάλληλο μικροσκόπιο. Μετά την μικροέγχυση και την διαπίστωση ύπαρξης γονιμοποιημένου ωαρίου, η διαδικασία προσομοιάζει την διαδικασία της κλασικής μεθόδου εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), δηλαδή την μεταφορά των γονιμοποιημένων ωαρίων σε κυτταροκαλλιέργεια και η μεταφορά των παραγόμενων εμβρύων στην μήτρα κατόπιν 2-3 ημερών. Η σπουδαιότητα αυτής της μεθόδου συνίσταται στο γεγονός ότι παρέχει εξαιρετικά ικανοποιητικά ποσοστά κυήσεων σε περιπτώσεις ανδρών με μεγάλη παθογένεια σπέρματος, ανίκανα να γονιμοποιήσουν με την χρήση κάποιας από τις άλλες μεθόδους.



**Εικόνα 13: Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI)**

#### **4. ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ (TESE)**

Η τεχνική TESE είναι η διαδικασία απομάκρυνσης ενός μικρού μέρους του ιστού από τους όρχεις με τοπική αναισθησία και η εξαγωγή των λίγων βιώσιμων κυττάρων σπέρματος που υπάρχουν στον ιστό για ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI) <sup>99</sup>. Η διαδικασία TESE συνιστάται σε άνδρες που δεν μπορούν να παράγουν σπέρμα με εκσπερμάτιση λόγω αζωοσπερμίας, όπως αυτή που προκαλείται από αποφρακτική αζωοσπερμία ή τη μη ανακατασκευασμένη βαζεκτομή <sup>100</sup>. Ο συνδυασμός των τεχνικών ICSI και TESE μείωσαν την ανάγκη για σπέρμα δότη.



**Εικόνα 14: Διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας TESE**

Η ανασταλίνη β υποδεικνύει ασθενώς την παρουσία των σπερματοζωαρίων στους όρχεις, αυξάνοντας τις πιθανότητες επιτυχίας της εγκυμοσύνης μέσω του TESE <sup>101</sup>. Οι πρωτεΐνες TEX101 (η συγκέντρωσή της ελαττώνεται σημαντικά στο σπερματικό υγρό ανδρών με αποφρακτική ή μη-αποφρακτική αζωοσπερμία) και ECM1 (η συγκέντρωσή της ελαττώνεται σε άνδρες που με αποφρακτική αζωοσπερμία), προτάθηκαν πρόσφατα για τη διαφορική διάγνωση μορφών και υποτύπων αζωοσπερμίας και για την πρόβλεψη του αποτελέσματος TESE <sup>102,103</sup>.

## **5. ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ**

Τα έμβρυα, τα ωάρια και το σπέρμα μπορούν να διατηρηθούν για μελλοντική χρήση με κρυοσυντήρηση (κατάψυξη). Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων χρησιμοποιείται συχνά όταν υπάρχουν περισσότερα έμβρυα από αυτά που απαιτούνται για μια νέα μεταφορά IVF. Η κρυοσυντήρηση του εμβρύου μπορεί να προσφέρει μια πρόσθετη ευκαιρία για εγκυμοσύνη μέσω της μεταφοράς κατεψυγμένου εμβρύου (FET), χωρίς να υποβληθεί σε άλλη ωοθηκική διέγερση και ανάκτηση, προσφέροντας έτσι την δυνατότητα σε υπογόνιμα ζευγάρια να σχεδιάσουν ή να προγραμματίσουν καλύτερα τις προσπάθειες τους, αυξάνοντας κατ' επέκταση της πιθανότητες μιας επιτυχούς κύησης<sup>104, 105, 106, 107</sup>. Η κρυοσυντήρηση σπέρματος διευκολύνει το ζευγάρι στην χρήση του σπέρματος ακόμα και εν απουσία του ανδρός. Για τη γονιμοποίηση των ωαρίων χρησιμοποιείται το κατεψυγμένο σπέρμα. Η κρυοσυντήρηση ωαρίων διευκολύνει την διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης αφαιρώντας τον παράγοντα χρόνου και την πίεση που ασκεί, επίσης δίνει την δυνατότητα σε γυναίκες που δεν μπορούν για διαφορετικούς λόγους (π.χ. χημειοθεραπεία μετά από διάγνωση καρκίνου) να παράγουν υγιή ωάρια να συνεχίσουν την προσπάθεια για μια επιτυχής κύηση<sup>104, 105, 106, 107</sup>.

Τα ποσοστά των επιτυχημένων κυήσεων σήμερα ανέρχονται σε ύψος 35% ανά προσπάθεια και είναι ισόποσα διαμοιρασμένα σε όλες τις μεθόδους υποβοηθούμενης γονιμοποίησης. Τα παρατηρούμενα ποσοστά επιτυχίας είναι άκρως ικανοποιητικά, αν συνυπολογιστεί ότι τα ποσοστά επιτυχούς κύησης για ένα υγιές και νεαρό ζευγάρι (περίπου 25 ετών) κυμαίνονται στο 25% κατά μήνα. Είναι εξίσου σημαντικό να σημειωθεί τα παιδιά που προέρχονται από υποβοηθούμενη σύλληψη είναι άκρως υγιή (ποσοστό 97% των συνολικών κυήσεων) είναι ίδιο με αυτό της φυσικής σύλληψης. Τέλος σύμφωνα με διεθνή επιστημονικά δεδομένα, οι ορμονικές θεραπείες που χορηγούνται για τη διέγερση των ωοθηκών δεν προκαλούν διαταραχές ή παθογένειες στις γυναίκες είναι ασφαλείς για τις γυναίκες<sup>108</sup>.

Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι αρκετά δύσκολη, με συναισθηματικές και σωματικές επίπονες συνιστώσες, οι οποίες παραμερίζονται από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που παρατηρούνται. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία, στην Ελλάδα διεξάγονται κάθε χρόνο περίπου 12.000 επιτυχημένες θεραπείες IVF<sup>109</sup>.

Η πλειοψηφία των ζευγαριών κατά την διαδικασία επιλογής θεραπείας λαμβάνει επίσης σοβαρά υπόψη το κόστος των προτεινόμενων θεραπειών. Ανάλογα με την μέθοδο το κόστος μπορεί να ανέρχεται σε ποσά αρκετών χιλιάδων ευρώ. Κατά ένα μεγάλο ποσοστό, τα κρατικά ασφαλιστικά ταμεία καλύπτουν μέρος των εξόδων αυτών των εξόδων (φαρμακευτικών ή χειρουργικών) όταν οι ασθενείς απευθύνονται σε ιδιωτικούς φορείς, ενώ σε δημόσια νοσοκομεία που περιλαμβάνουν μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν υπάρχει καμία οικονομική επιβάρυνση. ο ιδιωτικός ασφαλιστικός τομέας δεν προβλέπει κάλυψη αυτών των εξόδων των ασθενών, παρά μόνο σε περιπτώσεις ειδικών ασφαλιστικών συμβολαίων. αν το ζευγάρι αποφασίσει την αυτοχρηματοδότηση της διαδικασίας, ο θεράπων ιατρός οφείλει να ενημερώσει το ζευγάρι σχετικά με το αναμενόμενο κόστος του κάθε κύκλου θεραπείας<sup>109</sup>.

Ενδεικτικά στην Ελλάδα το κόστος μίας εξωσωματικής γονιμοποίησης κυμαίνεται στις 3.000 με 4.000 ευρώ, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται το κόστος των φαρμάκων. σε αρκετές περιπτώσεις, ωστόσο, ένα ζευγάρι ίσως να χρειαστεί να κάνει περισσότερες από μία προσπάθειες. Τα ασφαλιστικά ταμεία καλύπτουν περίπου το 10% του ποσού αυτού και μόνο για τρεις ή τέσσερις προσπάθειες συνολικά, και μέρος ή όλο το ποσό για τα φάρμακα που θα χρειαστεί το ζευγάρι να λάβει<sup>110</sup>.

## **VIII. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΛΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

Η ψυχολογική παράμετρος που συνοδεύει το πρόβλημα της υπογονιμότητας μπορεί να προκαλέσει σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχολογία και την σχέση του ζευγαριού. Η υπερένταση και το στρες λειτουργούν ως κατασταλτικός παράγοντας στην προσπάθεια σύλληψης<sup>111</sup>. Η επικοινωνία μεταξύ των μελών του ζευγαριού είναι σημαντική τόσο κατά την λήψη αποφάσεων σχετικά με την θεραπεία όσο και κατά την διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την σύλληψη. κατά την διάρκεια της λήψης αποφάσεων και πριν το ζευγάρι καταλήξει στο είδος της θεραπείας είναι σημαντικό να συζητήσουν και να προσυμφωνήσουν τα προσωπικά, οικονομικά και ψυχολογικά τους όρια π.χ. πόσα στάδια θεραπείας προτίθενται να ακολουθήσουν, πόσα χρήματα μπορούν να διαθέσουν κτλ<sup>111, 112</sup>. Η επαφή και συναναστροφή με άλλα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν παρόμοιο πρόβλημα καθώς και η ψυχολογική στήριξη από ψυχολόγο – οικογενειακό σύμβουλο θα προσφέρουν ανακούφιση, αυτοπεποίθηση και κουράγιο στο ζευγάρι να συνεχίσει της προσπάθειες<sup>112</sup>.

Επομένως, οι ποικίλες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, λόγω της συνεχούς έρευνας και τα νέα επιστημονικά επιτεύγματα, είναι πλέον δυνατόν να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα υπογονιμότητας σε υψηλά ποσοστά (άνω του 80% των περιστατικών). Οι μέθοδοι αυτές έχουν βρει ιδιαίτερη χρηστικότητα στην Ελλάδα, όπου παρουσιάζεται έντονα αυξημένο δημογραφικό πρόβλημα, μιας και οι θάνατοι στην εποχή μας υπερβαίνουν τις γεννήσεις. Αισιόδοξα, λοιπόν, τα μηνύματα για τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας<sup>109, 110</sup>.

Είναι όμως εύλογο να εγείρονται σοβαρά ερωτηματικά αναφορικά με τα περιβαλλοντικά προβλήματα και το γεγονός ότι το περιβάλλον σταδιακά γίνεται λιγότερο φυσικό και περισσότερο τεχνητό, με την χημική επιβάρυνση των φυσικών του παραμέτρων (αέρας, νερό, έδαφος) να έχει ξεπεράσει κάθε φυσιολογικό όριο και οι επιπτώσεις τους στην υγεία και την γονιμότητα των ανθρώπων να παραμένουν άγνωστες. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το περιβάλλον είναι ο μεγάλος ασθενής που χρειάζεται άμεσα την προσοχή και τη φροντίδα μας<sup>57</sup>.

## ***ΙΧ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ***

Τα τελευταία είκοσι χρόνια γίνεται λόγος για μια δραματική εξασθένηση της ανθρώπινης αναπαραγωγικής λειτουργίας και ικανότητας. Πολλές είναι οι επιστημονικά τεκμηριωμένες επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα των ζώντων οργανισμών και του ανθρώπου. Πολλά πρόσφατα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αναπαραγωγική δυσλειτουργία μπορεί να προκύψει από έκθεση σε χημικές ενώσεις, ο αριθμός των οποίων είναι συνεχώς αυξανόμενος <sup>113, 114</sup>.

Για την συλλογή των πληροφοριών που παρουσιάζονται στην παρούσα έρευνα έγινε μετά από διαδικτυακή αναζήτηση στην βάση δεδομένων «Pubmed» από μεγάλα βιοιατρικά και επιστημονικά περιοδικά και αφορούν τα βιβλιογραφικά δεδομένα των τελευταίων δέκα ετών. Ανευρέθηκαν 90 results (:αποτελέσματα) και 33 reviews (:ανασκοπήσεις) 13 εκ των οποίων την τελευταία δεκαετία. Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι όροι « fertility, infertility, environmental and occupational exposure». Αξιοσημείωτο είναι ότι η ελληνική βιβλιογραφία στερείται σχετικών δημοσιεύσεων. Οι μελέτες με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τα προβλήματα υπογονιμότητας λόγω περιβαλλοντικών και επαγγελματικών παραγόντων αναλύονται παρακάτω.

Σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε τον Φεβρουάριο του 2014, σε αντίθεση με τους άνδρες, οι οποίοι έχουν συνεχή σπερματογένεση κατά το μεγαλύτερο μέρος της ζωής τους, οι γυναίκες γεννιούνται με ένα σταθερό εφοδιασμό των ωοθυλακίων, ο αριθμός των οποίων μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία μέχρι την εμμηνόπαυση. Επιπρόσθετα η ταχύτητα εξάντλησης των ωοθυλακίων μπορεί να ρυθμίζεται από γενετικούς παράγοντες, ορμονικές διαταραχές και περιβαλλοντικές επιδράσεις <sup>115</sup>. Κατά τη διάρκεια της ζωής τους, οι γυναίκες εκτίθενται σε πολλαπλές χημικές ουσίες και πηγές ακτινοβολίας που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ανάπτυξης μόνιμης στειρότητας και πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (POF). Αφθονία πειραματικών δεδομένων υποδεικνύουν ότι ιατρογενής (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) και ξеноβιοτικοί παραγόντες (π.χ., χημικά, φαρμακευτικά προϊόντα) αποτελούν ισχυρές τοξικές ουσίες ικανές να επιταχύνουν την εξάντληση αποθέματος των ωοθηκών <sup>115</sup>. Στην σύγχρονη βιβλιογραφία γίνεται επίσης αναφορά για τις αρνητικές επιδράσεις που ασκούνται στις ωοθήκες των θηλαστικών από ορισμένες

ευρέως διαδεδομένες περιβαλλοντικές χημικές ουσίες, όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) και mancozeb διθειοκαρβαμιδικά, αλλά και για δύο επαγγελματικές χημικές ουσίες οι οποίες είναι σε θέση να επάγουν καρκίνο των ωοθηκών και στειρότητα (1-3 βουταδιένιο και 4-βινυλο-κυκλοεξανιο). Επιπλέον, μεγάλη προσοχή έχει συγκεντρωθεί στις συνέπειες της χημειο- και ακτινοθεραπείας των ωοθηκών γνωστό ότι επηρεάζουν την αναπαραγωγική διάρκεια ζωής <sup>66</sup>. Σε παλαιότερη μελέτη, τον Ιούνιο του 2012, αναφέρεται ότι τα ένζυμα που ευθύνονται για την βιοενεργοποίηση καθώς και οι ξενοβιοτικές ουσίες της αποτοξίνωσης επιδρούν στην ωοθήκη και οι επιπτώσεις τους στην τοξικότητα των ωοθηκών έχουν εν μέρει χαρακτηριστεί για το τριχλωροαιθυλένιο, 7,12διμεθυλβενζ[α]ανθρακένιο, και 4-βινυλοκυκλοεξένιο <sup>116</sup>

Η έκθεση σε φυτοφάρμακα επηρεάζει πολλά όργανα του σώματος, συνεπώς και το αναπαραγωγικό σύστημα. Διαταραχή του αναπαραγωγικού συστήματος οδηγεί σε στειρότητα γεγονός που τοποθετεί το πρόβλημα και πάλι στο κέντρο της προσοχής τις πρόσφατες δεκαετίες. Σύμφωνα με μια πληθώρα ερευνών, τα φυτοφάρμακα είναι μία από τις ενώσεις που θα μπορούσαν να μειώσουν την ποιότητα του σπέρματος των εκτιθέμενων εργαζομένων σε αυτά <sup>25</sup>. Αν και έχουν προταθεί πολλοί υποκείμενοι μηχανισμοί, οι μηχανισμοί δράσης δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί. Αντικείμενο της έρευνας των Mehrouf, Karrari, Zamani, Tsatsakis & Abdollahi (2014) ήταν η κριτική ανασκόπηση των αποτελεσμάτων μελετών που αξιολογούσαν τις επιδράσεις των φυτοφαρμάκων στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μεταβολές του σπέρματος, εργαζομένων που εκτίθενται σε φυτοφάρμακα είναι πολυπαραγοντικές, καθώς υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητά του <sup>117</sup>. Η πλειοψηφία των φυτοφαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των οργανοφωσφορικών (organophosphoruses) επηρεάζουν το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών με μηχανισμούς όπως η μείωση της πυκνότητας και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, η αναστολή της σπερματογένεσης, η μείωση του βάρους των όρχεων, η μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, της κινητικότητας, της βιωσιμότητας και της πυκνότητας αυτών, και επάγουν τη βλάβη του DNA του σπέρματος αυξάνοντας τη μη φυσιολογική μορφολογία του <sup>118</sup>.

Μειωμένο βάρος των όρχεων, της επιδιδυμίδας, της σπερματοδόχου κύστης, και του προστατικού αδένου, εκφυλισμός των σπερματικών σωληναρίων, αλλαγή στο



πλάσμα των επιπέδων της τεστοστερόνης, της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), μειωμένα επίπεδα και δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων στους όρχεις και αναστολή της στεροειδογένεσης των όρχεων είναι άλλοι πιθανοί μηχανισμοί <sup>117, 118</sup>. Επιπλέον, το DDT και οι μεταβολίτες του έχουν οιστρογονική δράση στα αρσενικά μέλη των ειδών. Μολονότι η επίδραση των φυτοφαρμάκων στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναμφισβήτητη, καλά σχεδιασμένες, μακροπρόθεσμες πολυπαραγοντικές μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να διερευνηθούν οι διάφορες κοινωνικοοικονομικές, πολιτιστικές, διατροφικές, επαγγελματικές και βιοπαθολογικές παράμετροι σε συνάρτηση με την χρήση και την περιβαλλοντική ποσότητα των φυτοφαρμάκων <sup>117, 118</sup>.

Οι Mendola, Messer & Rappazzo (2008) σε ανασκόπηση άρθρων της περιόδου 1999-2007 επιχείρησαν να διερευνήσουν την σχέση της περιβαλλοντικής μολυσματικής έκθεσης των ενήλικων γυναικών με την γονιμότητά τους και τις επιπτώσεις της στο αναπαραγωγικό τους σύστημα της γυναίκας σε διάφορα στάδια (εφηβεία, εμμηνόρροια, λειτουργία ωοθηκών, γονιμότητα και εμμηνόπαυση). Βάση των ερευνητικών αποτελεσμάτων, η μεγαλύτερες επιπτώσεις από την παρέμβαση των ρύπων του περιβάλλοντος στην αναπαραγωγική λειτουργία της γυναίκας προέρχονται από τα βαρέα μέταλλα και ιδίως τον μόλυβδο <sup>119</sup>. Σύμφωνα επίσης με την ίδια έρευνα οι ενώσεις που συνδέονται με τον παραπάνω κίνδυνο και μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία ορμονών, είναι και τα φυτοφάρμακα. Η εικόνα των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων για αυτές τις ενδοκρινικές-δραστικές ενώσεις είναι συχνά περίπλοκη και ασαφής, παρόλα αυτά υπάρχουν πλέον καταγεγραμμένες και παρατηρημένες αλλαγές στη ομαλή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος των γυναικών. Από κλινική άποψη, ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με μεμονωμένους πληθυσμούς (καταναλωτές μολυσμένων ψαριών) ή επαγγελματικές ομάδες (αγρότες) <sup>119</sup>.

Σε παλαιότερη μελέτη των Jurewicz, Hanke, Radwan & Bonde (2009) σχετικά με την έκθεση του ανθρώπου σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες του περιβάλλοντος μέσω της δραστηριότητάς αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της έκθεσης του περιβάλλοντος (φυτοφάρμακα, φθαλικά άλατα, PCB, η ατμοσφαιρική ρύπανση, τριαλογονομεθάνια (THM), κινητά τηλέφωνα), στην ποιότητα του σπέρματος, όπως αυτές καταγράφονται σε προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες <sup>120</sup>. Τα αποτελέσματα από την συγκεκριμένη μελέτη έδειξαν ότι ορισμένα φυτοφάρμακα, εκτός από DBCP (π.χ. DDT / Dichlorodiphenyldichloroethylene [DDE],

ethylenedibromide, οργανοφωσφορικά) επηρεάζουν τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, ενώ πιο συγκεκριμένα τα σκευάσματα που περιέχουν PCB είναι επιβλαβή για την κινητικότητα του σπέρματος<sup>120</sup>.

Επιπλέον η έρευνα των Jurewicz, Hanke, Radwan & Bonde (2009) αναφέρει ότι αναφορικά με την ατμοσφαιρική ρύπανση, υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ των ρύπων του ατμοσφαιρικού αέρα και των διαφόρων χαρακτηριστικών του σπέρματος, αν και εξακολουθεί να απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιώσουν αυτή τη συσχέτιση και να καθορίσουν τους αιτιολογικούς παράγοντες<sup>120</sup>. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες σε υπογόνιμους άνδρες επιδεικνύουν ότι υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα στα κοινά εμφανιζόμενα επίπεδα φθαλικού και τη μη φυσιολογική ποιότητα του σπέρματος (οι βασικότεροι επηρεαζόμενοι παράγοντες είναι η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, η μορφολογία και η κινητικότητα), αλλά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε μελέτες ανδρών από το γενικό πληθυσμό. Τέλος οι ερευνητές καταλήγουν ότι έκθεση στην ακτινοβολία που προέρχεται από την χρήση κινητών τηλεφώνων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος με τη μείωση της κινητικότητας ως επί το πλείστον, τον αριθμό των σπερματοζωαρίων, την βιωσιμότητα και της μορφολογία τους. Παρά τα σύμφωνα αποτελεσμάτα τους, οι περισσότερες από τις μελέτες εκπροσωπούν μικρό δείγμα ενώ σύνδεση μεταξύ της έκθεσης σε THM και της κακής ποιότητα σπέρματος δεν παρατηρήθηκε<sup>120</sup>.

Στον τομέα της αναπαραγωγικής περιβαλλοντικής υγείας, καθώς εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την επίδραση του περιβάλλοντος στην ανδρική γονιμότητα, έχουν δημιουργηθεί ανάγκες που περιλαμβάνουν μελέτες οι οποίες στοχεύουν σε πληθυσμούς με υψηλή έκθεση σε χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των φθαλικών ενώσεων και της δισφαινόλης Α όπως η μελέτη των Hauser & Sokol (2008). Στην εν λόγω μελέτη επισημάνθηκε η ανάγκη προσδιορισμού των παραγόντων ευαισθησίας και τον προσδιορισμό των κρίσιμων περιόδων έκθεσης (στάδια ζωής) που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της στειρότητας ενός άνδρα, η επιβολή ανάπτυξης μεθόδων για την καλύτερη μελέτη μειγμάτων χημικών ουσιών και την ανάπτυξη μεθόδων για την εκτίμηση των κλινικών αποτελεσμάτων της ανθρώπινης έκθεσης στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών στην ολοένα αυξανόμενη λίστα των χημικών ουσιών<sup>121</sup>.

Αρκετές αναφορές και μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να επισημανθούν επαγγελματικοί κίνδυνοι που απειλούν τη γονιμότητα σε μια ειδική επαγγελματική ομάδα αυτήν των κοσμετολόγων και κυρίως κομμωτές και τεχνικούς νυχιών, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους είναι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόκειται για δύο επαγγέλματα που συχνά εκτίθενται σε χημικές ουσίες στο επαγγελματικό χώρο, όπως αυτές που περιέχονται σε βαφές μαλλιών και βερνίκια νυχιών, διατρέχοντας μεγαλύτερο κίνδυνο όσο αναφορά τις επιπτώσεις της έκθεσης σε αναπαραγωγικές τοξίνες. Ο σκοπός της πρόσφατης μελέτης των Pak, Powers & Liu (2013) ήταν να μελετήσει τις επιπτώσεις αυτών των αναπαραγωγικών τοξινών και να ενημερώσει τους νοσηλευτές και τους επαγγελματίες δημόσιας υγείας σχετικά με την επαγγελματική έκθεση σε τοξίνες της συγκεκριμένης επαγγελματικής ομάδας ώστε να διαμορφωθούν κατάλληλες παρεμβάσεις προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των αναπαραγωγικών διαταραχών μεταξύ των ευπαθών εργασιακών ομάδων <sup>122</sup>.

Αντίστοιχες μελέτες, σχετικά με τους επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς κινδύνους, όπως αυτή του Bonde (2013), αναδεικνύουν τα νέα δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία. Στην έρευνα του Bonde (2013) αναφέρονται τα νέα αποδεικτικά στοιχεία για την διαμόρφωση της ποιότητας του σπέρματος μετά από επαγγελματική έκθεση στο βόριο (μία αναγνωρισμένη πειραματική τοξίνη αναπαραγωγής) και το βενζόλιο καθώς και τα νέα στοιχεία σχετικά με την χαμηλού επιπέδου περιβαλλοντική έκθεση σε ξενοβιοτικές ουσίες με ενδοκρινική δράση. Η συγκεκριμένη μελέτη αναφέρει ότι το φυσικό ημιμέταλλο βόριο είναι πειραματικά τοξικό για την αναπαραγωγή αλλά, λαμβάνοντας υπόψη μια Τουρκική μελέτη για το σπέρμα, επιβεβαιώνει προηγούμενες ενδείξεις ότι η υψηλού επιπέδου επαγγελματική έκθεση δεν είναι τοξική για την ανθρώπινη σπερματογένεση. Φαίνεται ότι τα επίπεδα έκθεσης του ανθρώπου είναι κάτω από τα επίπεδα που προκαλούν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε τρωκτικά <sup>123</sup>.

Αντιθέτως, υπάρχουν πλέον άφθονες αποδείξεις ότι η καρκινογόνος ουσία βενζόλιο μπορεί να προκαλέσει χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο σπέρμα ακόμα και σε πολύ χαμηλά επίπεδα έκθεσης. Αυτό περιλαμβάνει χρωμοσωμικές διαγραφές που είναι γνωστό ότι προκαλούν στειρότητα, νοητική υστέρηση και συγγενείς δυσπλασίες. Η έρευνα του Bonde (2013) υπογραμμίζει την ανάγκη να ελεγχθούν οι χημικές ουσίες για πιθανή τοξικότητα στην ανάπτυξη των ανδρών.. Αρκετές

επαγγελματικές μελέτες εξετάζουν την λειτουργία των όρχεων στους άνδρες ενήλικες που εκτίθενται σε χημικές ουσίες που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το ενδοκρινικό σηματοδότη όπως η διφαινόλη Α και οι φθαλικές ενώσεις, αλλά τα ευρήματα είναι μάλλον αντιφατικά και απομένει να διαπιστωθεί κατά πόσον οι διαδεδομένες χημικές ουσίες έχουν κάποια επίπτωση στην ανδρική γονιμότητα <sup>123</sup>.

Το βενζιμιδαζόλιο και τα παράγωγα βενζιμιδαζόλης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο διαφόρων μυκητικών παθογόνων. Το βενζιμιδαζόλιο και τα παράγωγά του χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία των νηματοδών και τρηματοδών λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα <sup>124, 125</sup>. Οι χημικές αυτές ενώσεις δρουν μέσω σύνδεσης με τους μικροσωληνίσκους σταματώντας την ανάπτυξη των υφών. Επίσης συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους της ατράκτου και μπλοκάρουν την πυρηνική διαίρεση. Το πιο δημοφιλές μυκητοκτόνο είναι το carbendazim. Το μυκητοκτόνο χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των ασθενειών των φυτών σε δημητριακά και φρούτα. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι το carbendazim ευθύνεται για την υπογονιμότητα και την καταστροφή των όρχεων των πειραματόζωων <sup>124, 125</sup>. Άλλα παράγωγα βενζιμιδαζόλης χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά σε χρώματα, υφάσματα, χαρτοποιία, βιομηχανία δέρματος, και στην συντήρηση αποθηκευτικών εγκαταστάσεων. Επαγγελματική έκθεση σε βενζιμιδαζόλιο μπορεί να συμβεί μέσω της εισπνοής και της δερματικής επαφής με αυτές τις ενώσεις σε χώρους εργασίας όπου χρησιμοποιείται ή παράγεται η βενζιμιδαζόλη <sup>124, 125</sup>..

Μερικές από τις βενζιμιδαζόλες είναι κοινοί περιβαλλοντικοί ρύποι. Συχνά, αυτές βρίσκονται στα τρόφιμα και προϊόντα φρούτων. Μερικές από τις βενζιμιδαζόλες, όπως η αστεμιζόλη ή εσομεπραζόλη έχουν βρει εφαρμογή σε ποικίλες θεραπευτικές περιοχές. Παρά τα σαφή πλεονεκτήματα που προσφέρει η χρήση των παραγώνων βενζιμιδαζόλης, μοιράζονται ένα δυνητικό κίνδυνο <sup>124, 125</sup>.. Το πιο επικίνδυνο, όμως, είναι τα νέα παρανόμως παραγόμενα ψυχοδραστικά φαρμάκα γνωστά ως designer drugs. Μερικά από αυτά, όπως τα nitazene, etonitazene ή κλονιταζένη ανήκουν σε παράγωγα της βενζιμιδαζόλης. Εργαστηριακές μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν ότι η ετονιταζένη παρήγαγε πολύ παρόμοια αποτελέσματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως αυτές που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση μορφίνης <sup>124, 125</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιότητες της ετονιταζένης, φαίνεται λογικό να αναμένεται ότι η μακροχρόνια έκθεση σε άλλα παράγωγα βενζιμιδαζόλης μπορεί

να οδηγήσει σε κατάχρηση ναρκωτικών και την ανάπτυξη εξάρτησης από τα αυτά, δηλαδή σε δυνητικούς παράγοντες μείωσης της γονιμότητας<sup>124, 125</sup>.

Στην ανασκόπηση των Pizent, Tariba & Zivkovic (2012) γίνεται αναφορά σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που, σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής μπορεί να επηρεάσουν δυσάρεστα την αναπαραγωγική ικανότητα των ανδρών. Τα μέταλλα βρίσκονται σε αρκετά μεγάλες ποσότητες στα τρόφιμα, το νερό, τον αέρα, τον καπνό και τα αλκοολούχα ποτά. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι πολλά μέταλλα έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία<sup>126</sup>. Ωστόσο, οι πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα αναπαραγωγής της ανθρώπινης έκθεσης σε μέταλλα είναι σπάνιες ή/ και ετερογενείς. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στις μελέτες που εξετάζουν την επιρροή της ταυτόχρονης έκθεσης σε διάφορα μέταλλα<sup>126</sup>.

Αυτές οι μελέτες έχουν γενικά επιβεβαιώσει ότι ακόμα και η μέτρια έως χαμηλή έκθεση επηρεάζει ορισμένες παραμέτρους αναπαραγωγής και ότι η έκθεση στο κάδμιο επηρεάζει τη λειτουργία του προστάτη και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό του αίματος. οι δυσμενείς επιπτώσεις που συνοδεύουν την έκθεση στον υδράργυρο, στο μαγγάνιο, στο χρώμιο και στο αρσενικό αναφορικά με την ποιότητα του σπέρματος και την αλλοίωση της ορμόνης του ορού είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένες<sup>119, 126</sup>. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η έκθεση του βορίου μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών<sup>123</sup>. Μόνο λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία της ταυτόχρονης έκθεσης σε διάφορα μέταλλα και ελέγχονται για πιθανούς συσχετικούς παράγοντες<sup>119, 126</sup>.

Η κριτική ανασκόπηση των Béranger, Hoffmann, Christin-Maitre & Bonneterre (2012) εστίασε στην επαγγελματική έκθεση σε χημικά ως πιθανή αιτία πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POF) είναι η αιτία της υπογονιμότητας που επηρεάζει περίπου το 1% των γυναικών κάτω των 40 ετών, και θεωρείται ως ιδιοπαθής στο 75% των περιπτώσεων. Μια χημικής προέλευσης επαγγελματική έκθεση έχει εντοπιστεί τουλάχιστον μία φορά με 2-βρωμοπροπάνιο, αλλά μελέτες σε ανθρώπους είναι σπάνιες και τα πειραματικά δεδομένα ελάχιστα<sup>127</sup>. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση είχε στόχο να γίνει μια κρίσιμη σύνθεση των γνώσεων των χημικών παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποθέματα των ωοθυλακίων στον άνθρωπο ή/και τα ζώα, με άμεση τοξικότητα στα

ωοθυλάκια, είτε με την αύξηση των προσλήψεών τους <sup>127</sup>. Από τους 140 χημικούς παράγοντες (ή ομάδες) που μελετήθηκαν, οι 20 έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικά επιβλαβείς για τα αποθέματα των ωοθηκών. Για την πλειοψηφία των τοξικών παραγόντων, είναι σήμερα διαθέσιμα μόνο πειραματικά δεδομένα. Τουλάχιστον τέσσερις από αυτούς τους παράγοντες είναι πιθανό να οδηγήσουν σε POF στους απογόνους των γυναικών που έχουν υψηλά ποσοστά έκθεσης σε τέτοιους παράγοντες (π.χ. αιθυλενογλυκόλης μεθυλαιθέρα, 2,2-δισ (βρωμομεθυλ) -1,3-προπανοδιόλη, Βενζο [α] πυρένιο, Dimethylbenzanthracene). οι ερευνητές καταλήγουν στην πρόταση μιας στρατηγικής με στόχο την ενθάρρυνση της προόδου για τον προσδιορισμό των επαγγελματικών παραγόντων που ευθύνονται για τα ποσοστά επιπολασμού της POF <sup>127</sup>.

Η έρευνα των Mark-Kappeler, Hoyer & Devine (2011) εξέτασε την επίδραση των ξενοβιοτικών στα πρόδρομα (preantral) ωοθυλάκια των ωοθηκών . Οι γυναίκες γεννιούνται με περιορισμένο αριθμό ωοθυλακίων, τα οποία εξαντλούνται σταδιακά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας τους μέχρι την στιγμή της φυσιολογικής αναπαραγωγικής ανεπάρκειας (εμμηνόπαυση). Ο ρυθμός απώλειας των πρόωρων ωοθυλακίων καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η έκθεση σε τοξικές ουσίες μπορεί να επιταχύνει αυτή τη διαδικασία <sup>128</sup>.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μειώνει τον αριθμό των πρόωρων ωοθυλακίων σε τρωκτικά και ανθρώπους με έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Το κάπνισμα συνδέεται με την εμμηνόπαυση η οποία λαμβάνει χώρα 1-4 έτη νωρίτερα στις γυναίκες καπνίστριες από ό, τι στις μη καπνίστριες, και τα συστατικά του καπνού, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, μπορεί να προκαλέσουν εξάντληση του θύλακα σε τρωκτικά ή στις ωοθήκες *in vitro* <sup>128</sup>. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως φαρμακευτικά σκευάσματα αλκυλίωσης και σισπλατίνης, προκαλούν επίσης απώλεια πρόωρων ωοθυλακίων. Οι επιδράσεις εξαρτώνται από την δόση, τον τύπο, την δραστηριότητα του φαρμάκου και την ηλικία του ατόμου <sup>128</sup>. Τα στοιχεία που δείχνουν βλάβη στο DNA μπορεί να κρύβουν απώλεια ωοθυλακίου που προκαλείται από ένα κοινό αλκυλιωτικό φάρμακο, την κυκλοφωσφαμίδη.

Η επαγγελματική έκθεση σε επιβαρυντικούς και τοξικούς παράγοντες έχει επίσης συνδεθεί με βλάβες των ωοθηκών. Σε ένα βιομηχανικό περιβάλλον, το 2-

βρωμοπροπάνιο προκάλεσε στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες, και μπορεί να επάγει την εξάντληση των ωοθυλακίων των ωοθηκών σε αρουραίους. Διαλύτες, όπως βουταδιένιο, 4-βινυλοκυκλοεξένιο, και τα διεποξειδία τους, μπορεί επίσης να προκαλέσουν συγκεκριμένη εξάντληση των πρόωρων ωοθυλακίων. Ο μηχανισμός των υποκείμενων αποτελεσμάτων της τελευταίας ένωσης μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην απόπτωση, στους παράγοντες επιβίωσης όπως KIT / Kit Ligand, και / ή την κυτταρική σηματοδότηση που διατηρεί σε αδράνεια τα πρόωρα ωοθυλάκια. Ενδοκρινικοί διαταράκτες των οιστρογόνων μπορούν να τροποποιήσουν τον σχηματισμό/ανάπτυξη του ωοθυλακίου και να βλάψουν τη γονιμότητα ή την κανονική ανάπτυξη των απογόνων. Έτσι, οι συγκεκριμένες εκθέσεις είναι γνωστό ή υπάρχουν υποψίες ότι επηρεάζουν αρνητικά τα πρόωρα ωοθυλάκια, οδηγώντας στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια <sup>128</sup>.

Σύμφωνα με τους Gilleron, Malassine, Carette, Segretain & Pointis (2011) την τελευταία εικοσαετία, έχει παρατηρηθεί μια δραματική εξασθένηση της ανθρώπινης αντρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Πολλά πρόσφατα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αναπαραγωγική δυσλειτουργία μπορεί να προκύψει από την προγεννητική και νεογνική έκθεση σε χημικές ενώσεις. Παρόλο που πολλές μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ της στειρότητας των ανδρών και του περιβάλλοντος ή/και της επαγγελματικής έκθεσης, οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους αυτές οι αντι-αναπαραγωγικές ενώσεις δρουν εξακολουθούν να είναι ασαφείς <sup>129</sup>.

Πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι μια οικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, οι συνδετίνες, ρυθμίζουν πολλές φυσιολογικές λειτουργίες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, όπως τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση και την απόπτωση. Στους όρχεις και στις ωοθήκες, οι συνδετίνες είναι γνωστό ότι είναι απαραίτητες για την δημιουργία και τη συντήρηση της σπερματογένεσης στους άνδρες και της ωαριογένεσης και ωοθυλακιογένεση (folliculogenesis) στις γυναίκες <sup>129</sup>. Επιπλέον, η μετάλλαξη των γονιδίων συνδετίνης οδηγεί σε πολλές αναπτυξιακές ασθένειες του ανθρώπου (ασθένειες που σχετίζονται με παθολογίες της μυελίνης, απώλεια ακοής, συγγενής καταρράκτης, διαταραχές του δέρματος ή πιο πολύπλοκα σύνδρομα όπως το οφθαλμο-οδοντο-δακτυλικό σύνδρομο (oculo-dental-digital syndrome). Επίσης, η τροποποιημένη έκφραση, διακίνηση και υποβάθμισή της συνδετίνης συνδέονται συχνά με τη διαδικασία της ογκογένεσης <sup>129</sup>.

Στην μελέτη των Gilleron, Malassine, Carette, Segretain & Pointis (2011) δίνεται μια γενική εικόνα έκφρασης της συνδετικής και της ενδοκυτταρικής σύζευξης τμημάτων μεσοκυττάριου χώρου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης: στην προεμφύτευση, την εμφύτευση και την μέτεμφυτευση των εμβρύων. Επιπλέον σκοπός της μελέτης ήταν να υπογραμμιστεί η επίδραση της μητρικής χημικής έκθεσης στην συνδετική κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης των γονάδων και να γίνει σύνδεση αυτού του αποτελέσματος με την μελλοντική γονιμότητα των απογόνων <sup>129</sup>.

Στην μελέτη των Jurewicz & Hanke (2007) παρουσιάζεται ανασκόπηση στοιχείων με σκοπό να αποδειχθεί η σχέση των εργαζομένων στα θερμοκήπια και οι διαταραχές της αναπαραγωγικής τους ικανότητας. Η ανάλυση απέδειξε ότι η ενασχόληση σε θερμοκήπια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού και αυτόματης αποβολής και επιπρόσθετα να επηρεάσει το βάρος γέννησης. Τα ληφθέντα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απασχόληση στον τομέα γεωργικής παραγωγής (θερμοκήπια) για χρονικό διάστημα πέρα των 10 ετών μείωσε τη μέση συγκέντρωση του σπέρματος στους άνδρες. Τα στοιχεία για το πως η εργασία σε θερμοκήπια επιδρά στο χρόνο της εγκυμοσύνης δείχνουν ότι η μείωση του δείκτη γονιμότητας σχετίζεται με την απασχόληση σε θερμοκήπια κυρίως λόγω της έκθεσής τους σε φυτοφάρμακα. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση της συγκεκριμένης μελέτης επιδεικνύει την μεγάλη ανάγκη να αυξηθεί η γνώση όσων εργάζονται σε θερμοκήπια ότι είναι εκτεθειμένοι σε φυτοφάρμακα και οι δυνητικές αρνητικές επιπτώσεις των χημικών ουσιών στην υγεία τους <sup>130</sup>.

Στις διαταραχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας των ανδρών που παρουσιάζουν ενδιαφέρον από περιβαλλοντική άποψη, περιλαμβάνονται η σεξουαλική δυσλειτουργία, η υπογονιμότητα, κρυψορχία, ο υποσπαδίας και ο καρκίνος των όρχεων. Αρκετές αναφορές δείχνουν μείωση των αριθμού των σπερματοζωαρίων και αύξηση των αναπαραγωγικών διαταραχών σε ορισμένες περιοχές κατά τη διάρκεια ορισμένων χρονικών περιόδων τα τελευταία 50 χρόνια. Εκτός από τον καρκίνο των όρχεων αυτά τα στοιχεία είναι περιστασιακά και απαιτούν προσεκτική ερμηνεία <sup>4, 131</sup>.

Ωστόσο, τα αναπαραγωγικά όργανα των ανδρών είναι ένας από τους πιο ευαίσθητους ιστούς ως προς την βλάβη που μπορούν να υποστούν από την ιονίζουσα ακτινοβολία, την ακτινοβολούμενη θερμότητα και μια σειρά γνωστών τοξικών



ουσιών<sup>4, 131</sup>. Μέχρι στιγμής οι επαγγελματικοί κίνδυνοι είναι οι καλύτερα τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για την εξασθένηση της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας και περιλαμβάνουν την φυσική έκθεση (ακτινοβολούμενη θερμότητα, ιονίζουσα ακτινοβολία, υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία), την έκθεση σε χημικές ουσίες (ορισμένοι διαλύτες όπως διθειάνθρακας και αιθέρες αιθυλενογλυκόλης, μερικά φυτοφάρμακα, όπως dibromochloropropane, ethylendibromide και DDT/DDE, ορισμένα βαρέα μέταλλα, όπως ο ανόργανος μόλυβδος και ο υδράργυρος) και τις μεθόδους εργασίας, όπως η συγκόλληση μετάλλων. Η βελτίωση των συνθηκών εργασίας στις ανεπτυγμένες χώρες έχει μειώσει δραματικά τη γνωστή επικίνδυνη έκθεση στον εργασιακό χώρο, αλλά τα εκατομμύρια των εργαζομένων στις αναπτυσσόμενες χώρες βρίσκονται σε κίνδυνο από τοξικές για την γονιμότητα ουσίες<sup>4, 131</sup>.

Στοιχεία της μελέτης του Bonde (2010) καθώς και των Kumar, Murarka, Mishra & Gautam (2014), δείχνουν ότι η χαμηλού επιπέδου περιβαλλοντική έκθεση σε βιοενεργούς ρύπους που εντοπίζονται μέσα στην ανθρώπινη διατροφή, μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τους ανθρώπους σε όλα τα μέρη του κόσμου. Για άλλες τοξικές ουσίες τα στοιχεία είναι μόνο ενδεικτικά και περαιτέρω αξιολόγηση είναι απαραίτητη πριν εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα. Κατά πόσον ενώσεις, όπως τα φθαλικά άλατα, η δισφαινόλη Α και το βόριο που συναντώνται σε μεγάλο αριθμό βιομηχανικών και καταναλωτικών προϊόντων, συνδέονται με αναπαραγωγικούς κινδύνους παραμένει να καθοριστεί<sup>4, 131</sup>. Το ίδιο ισχύει και για ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες και για τη χρήση των κινητών τηλεφώνων. Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν μία ιδιαίτερη ευπάθεια των όρχεων του εμβρύου σε τοξικές ουσίες, για παράδειγμα, στο κάπνισμα της κυοφορούσας μητέρας. Σύμφωνα με τον Bonde (2010), τώρα περισσότερο από ποτέ άλλοτε, η τοξικότητα της ανδρικής αναπαραγωγής πρέπει να αντιμετωπιστεί εξ ολοκλήρου από νέες οπτικές γωνίες συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης από τα πρώτα χρόνια της ζωής<sup>4, 131</sup>.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ
Χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ξενοβιοτικοί παραγόντες (π.χ., χημικά & φαρμακευτικά προϊόντα) .	Αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης μόνιμης στειρότητας και πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (POP)
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως φάρμακα αλκυλίωσης, σισπλατίνη & κυκλοφωσφαμίδη.	Απώλεια πρόωρων ωοθυλακίων.
Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAH9 και διθειοκαρβαμικός mancozeb, & 1-3 βουταδιένιο και 4-vinylcyclohexene (επαγγελματικές χημικές ουσίες)	Στειρότητα- καρκίνος ωοθηκών Διαταραχή DNA σπέρματος <sup>132</sup>
Τριγλωροαιθυλένιο, 7, 12διμεθυλβενζ[α]ανθρακένιο, και 4-βινυλοκυκλοεξένιο	Τοξικότητα των ωοθηκών
Φυτοφάρμακα-οργανοφωσφορικά	Ελάττωση της πυκνότητας, κινητικότητας, βιωσιμότητας και αριθμού των σπερματοζωαρίων, αναστολή της σπερματογένεσης, επαγωγή βλάβης του DNA του σπέρματος αυξάνοντας τη μη φυσιολογική μορφολογία του. Μείωση του βάρους των όρχεων, της επιδιδυμίδας, της σπερματοδόχου κύστης και του προστατικού αδένου, εκφυλισμός των σπερματικών σωληναρίων, αλλαγή στο πλάσμα των επιπέδων της τεστοστερόνης, της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), μειωμένα επίπεδα και δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων στους όρχεις και αναστολή της στεροειδογένεσης Πρόωρο τοκετό, αυτόματες αποβολές, γενετικές ανωμαλίες, ελλιποβαρή νεογνά
DDT και οι μεταβολίτες του ( DDE Dichlorodiphenyldichloroethylene ethylenedibromide [DDE],	Οιστρογονική δράση στα αρσενικά, ελάττωση αριθμού σπερματοζωαρίων
Μόλυβδος	Μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, ελάττωση της FSH αύξηση αιφνίδιων αποβολών σε εγκύους & ελλιποβαρή νεογνά
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)	Ελάττωση κινητικότητας του σπέρματος
Φθαλικά άλατα	Ελάττωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, επίδραση της μορφολογίας & της κινητικότητας
Δισφαινόλη Α	Αύξηση του κινδύνου στειρότητας στον άντρα.
Κινητά τηλέφωνα	Μείωση της κινητικότητας του αριθμού των σπερματοζωαρίων, της βιωσιμότητας και της μορφολογίας τους
Βαφές μαλλιών-βερνίκια νυχιών	Διαταραχές έμμηνου κύκλου και αυτόματες αποβολές
Βενζόλιο	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες & χρωμοσωμικές διαγραφές σπέρματος ικανές να προκαλέσουν στειρότητα, νοητική υστέρηση και συγγενείς δυσπλασίες
Μυκητοκτόνα: Βενζιμιδαζόλιο και τα παράγωγα του carbendazim.	Υπογονιμότητα και καταστροφή των όρχεων σε πειραματόζωα
Κάδμιο	Επηρεάζει τη λειτουργία του προστάτη και τα επίπεδα της τεστοστερόνης

Αιθυλενογλυκόλη μεθυλαιθέρα, 2,2δισ (βρωμομεθυλ) - 1,3-προπανοδιόλη, Βενζο [α] πυρένιο, Dimethylbenzanthracene)	Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POP)
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Μειώνει τον αριθμό των πρόωρων ωοθηλακίων σε ανθρώπους και τρωκτικά
το 2-βρωμοπροπάνιο	Στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες
Διαλύτες, όπως βουταδιένιο, 4βινυλοκυκλοεξένιο, και τα διεποξείδια τους	Εξάντληση των πρόωρων ωοθυλακίων
Διαταραχή διαμεμβρανικών πρωτεϊνών – συνδετινών <sup>133</sup> , (τοξική περιβαλλοντική έκθεση)	Συγγενείς δυσπλασίες, μείωση των αριθμού των σπερματοζωαρίων, καρκίνο των όρχεων
Ακτινοβλούμενη θερμότητα, ιονίζουσα ακτινοβολία, υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία	Καρκίνος των όρχεων, μείωση των αριθμού των σπερματοζωαρίων, σεξουαλική δυσλειτουργία
Εργασιακό άγχος <sup>57, 134, 135</sup>	Μείωση τεστοστερόνης, LH, σπερματογένεσης & παραμέτρους σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα, μορφολογία)
Σωματική καταπόνηση >32 ώρες εβδομαδιαίως & εργασιακό άγχος <sup>136</sup>	Αυξάνει το χρονικό διάστημα σύλληψης στις γυναίκες
Εργασία σε βάρδιες <sup>137</sup>	Αυξημένο κίνδυνο ακανόνιστης έμμηνου ρύσης, ενδομητρίωση, στειρότητα, αποβολές, χαμηλό βάρος γέννησης ή πρόωρου τοκετού, και μειωμένη διάρκεια θηλασμού.
Κραδασμοί-Δονήσεις	Αυξημένο επιπολασμό της ολιγοσπερμίας, ασθenoσπερμίας και τερατοσπερμίας
VDTs	Αυτόματες αποβολές, ελλιποβαρή νεογνά, πρόωρος τοκετός διαταραχές ποιότητας & ποσότητας σπέρματος <sup>138</sup>

**Πίνακας 2: Επιπτώσεις επαγγελματικών και γημικών παραγόντων στην ανθρώπινη γονιμότητα**



## Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

## **1. Σκοπός:**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει αν τα περιβαλλοντικά και επαγγελματικά αίτια επηρεάζουν την ανθρώπινη γονιμότητα.

## **2. Υλικό- Μέθοδοι**

### **Περιγραφή της κλινικής**

Προς επίτευξη του παραπάνω σκοπού συλλέχτηκε υλικό από τα αρχεία του Τμήματος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής-Τμήμα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης του Γ.Ν.Μ.«ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ». Η Μονάδα ιδρύθηκε το 1944 επί προεδρείας του Καθηγητή Ν. Παπανικολάου και με την βοήθεια του αείμνηστου Διευθυντή Ι. Κωτούλα. Λειτουργεί από τον Ιούλιο του 1996 και είναι η μοναδική στη χώρα μας σε Νοσοκομείο του Ε.Σ.Υ. Από τον Ιανουάριο του 1999, η Μονάδα διαθέτει εξοπλισμό για μικρογονιμοποίηση και κρυοσυντήρηση. Συνεργαζόμενη με τα συναφή εργαστήρια και τμήματα του Νοσοκομείου αναπτύσσει τις παρακάτω δραστηριότητες στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

- Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας
- Ελεγχόμενη ωοθηκική υπερδιέγερση
- Ενδομήτριος σπερματέγχυση
- Δοκιμασία ενεργοποίησης σπερματοζωαρίων(δοκιμασία διαχωρισμού)
- Βιοψία σπερματοζωαρίων από αρχικό επιθήλιο(TESE) ή επιδιδυμίδα (MESA)
- Εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά
- Μικρογονιμοποίηση (ICSI)
- Κατάψυξη εμβρύων
- Κατάψυξη σπέρματος

- Κατάψυξη ορχικού ιστού
- Κατάψυξη ωαρίων

Παράλληλα, στα πλαίσια της διαγνωστικής προσέγγισης των προβλημάτων υπογονιμότητας, το Μαιευτήριο παρέχει τη δυνατότητα των παρακάτω εξετάσεων στα αντίστοιχα τμήματα:

- Υστεροσαλπιγγογραφία
- Υστεροσκόπηση Λαπαροσκόπηση
- Ιατρείο καθ' έξιν αποβολών
- Σπερμοδιάγραμμα και καλλιέργεια σπέρματος.

Στο άμεσο μέλλον σχεδιάζεται η προοπτική για προγεννητική, προεμφυτευτική διάγνωση με PCR.

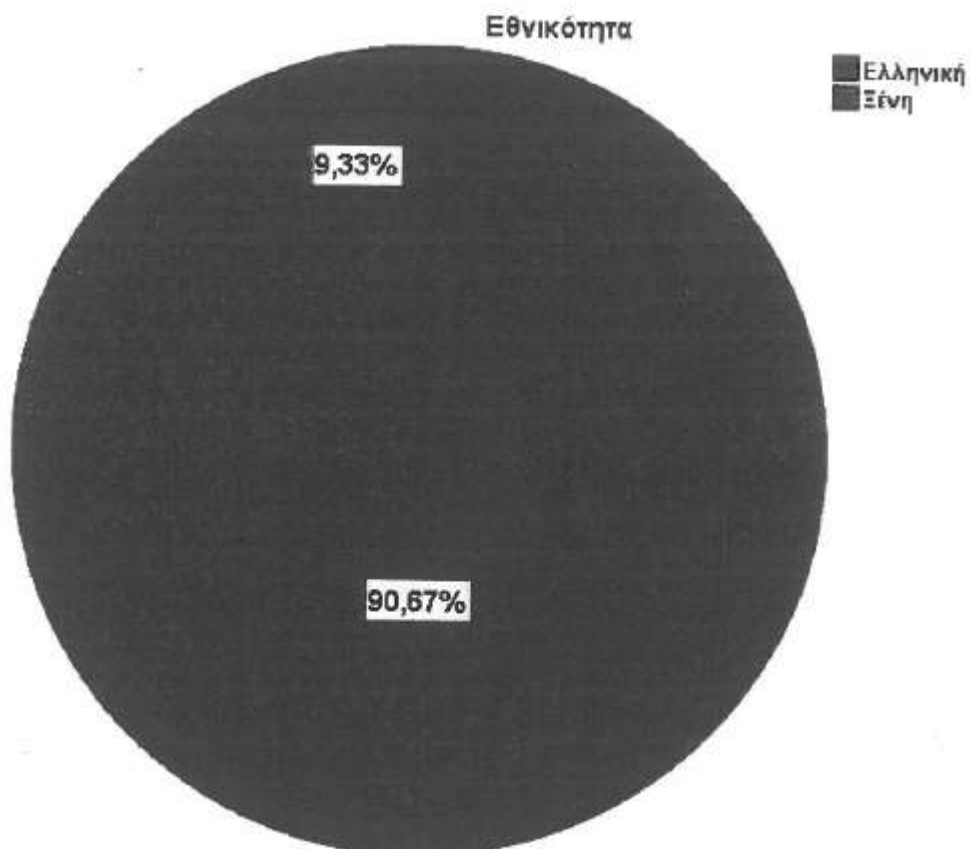
#### **Περιγραφή επιλογής συμμετεχόντων**

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν παντρεμένα ή μη ζευγάρια που προσήλθαν στο Γ.Ν.Μ. «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Δεκέμβριο του 2012 προκειμένου να υποβληθούν στην διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης για να αποκτήσουν παιδί. Οι πληροφορίες συγκεντρώθηκαν από τα φύλλα καταγραφής του ιστορικού των ζευγαριών που προσήλθαν στο Τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής-Τμήμα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα, τον τόπο διαμονής, το επάγγελμα, την διάγνωση (πρόβλημα υγείας που αντιμετώπιζε ο άντρας ή η γυναίκα ή και οι δύο μαζί), τις προσπάθειες και την έκβαση των προσπαθειών.

Ως μέθοδος στατιστικής ανάλυσης, πέραν της περιγραφής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο  $\chi^2$ -έλεγχος για πιθανές διαφοροποιήσεις της έκβασης ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των χρηστών και η απλή ανάλυση διακύμανσης<sup>139</sup>.

### **3. Περιγραφή του υλικού:**

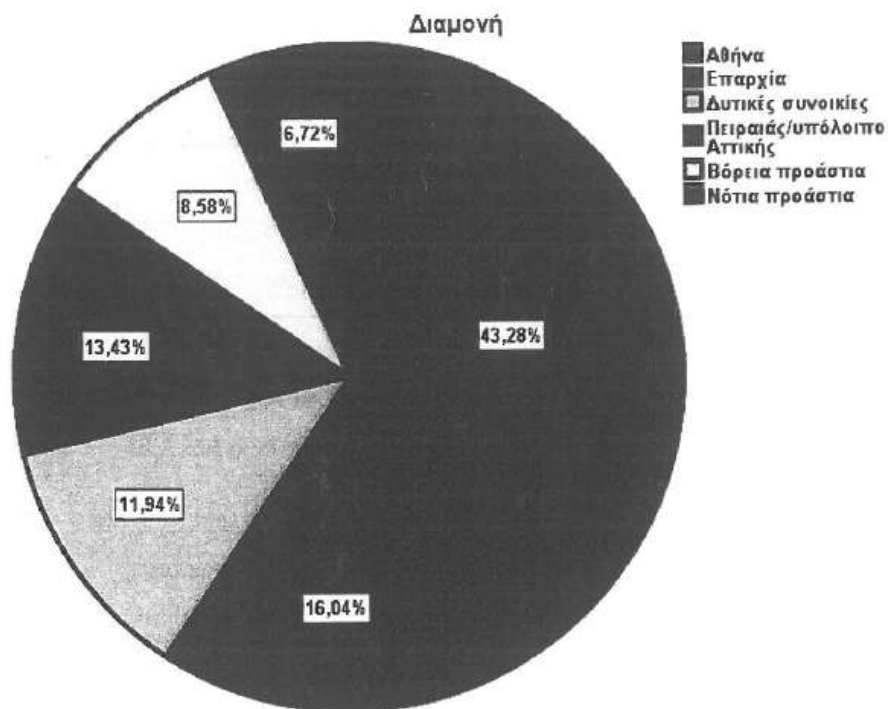
Το υλικό στατιστικής ανάλυσης αποτέλεσαν 268 άτομα δηλ. 134 ζευγάρια. Από άποψη Εθνικότητας το 90.7% ήταν Έλληνες και το υπόλοιπο 9,33% ήταν αλλοδαποί (διάγραμμα 1).



**Διάγραμμα 1: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα της εθνικότητας.**

Ο τόπος διαμονής των εξετασθέντων παρουσιάζεται στο διάγραμμα 2 παρακάτω όπου διαπιστώνεται ότι 43.3% διαμένει στην Αθήνα, το 1 1.9% στις δυτικές συνοικίες, το 13.4% στο Πειραιά και το υπόλοιπο Αττικής ενώ μικρότερα ποσοστά σε άλλες περιοχές.





**Διάγραμμα 2: Τόπος διαμονής των εξετασθέντων.**

Η ομαδοποίηση και η κατάταξη των επαγγελματιών έγινε με βάση την ISCO 88<sup>47</sup> (International Standard Classification of Occupations- Διεθνής Τυποποιημένη Ταξινόμηση των Επαγγελματιών) όπως υιοθετήθηκε στο ψήφισμα της 6 Νοεμβρίου 1987 στο πλαίσιο της 14<sup>ης</sup> Διεθνούς Διάσκεψης των Στατιστικολόγων Εργασίας.

Υπήρξαν σημαντικές δυσκολίες στην ταξινόμηση των επαγγελματιών των εξετασθέντων, δεδομένου ότι δεν υπήρχε καταγραφή σαφούς και κατατοπιστικής πληροφόρησης όσον αφορά το επάγγελμα των εξετασθέντων. Ακριβώς λόγω της έλλειψης ακριβούς πληροφόρησης δεν ήταν δυνατή η ταξινόμηση κατά ISCO και, ως εκ τούτου, έχουν λάβει χώρα κάποιες αναγκαίες μετατροπές. Συγκεκριμένα:

1. Στα επιστημονικά επαγγέλματα συμπεριελήφθησαν: οι οικονομολόγοι, οι πολιτικοί μηχανικοί, οι εκπαιδευτικοί (μεταξύ των οποίων φιλόλογοι, γυμναστές, νηπιαγωγοί και δάσκαλοι), οι ψυχολόγοι, οι γιατροί, οι ψυχίατροι, οι δικηγόροι και οι συμβολαιογράφοι.

2. Στους τεχνικούς και συναφή επιστημονικά επαγγέλματα συμπεριελήφθησαν: οι υπάλληλοι της ΔΕΗ, οι τοπογράφοι μηχανικοί, οι κοινωνικοί λειτουργοί, οι μαίες, οι νοσηλεύτριες, οι διασώστες, οι οδοντοτεχνίτες, οι σκηνοθέτες, οι μουσικοί και οι δημοσιογράφοι.

3. Στους υπαλλήλους γραφείου συμπεριελήφθησαν: οι δημόσιοι και δημοτικοί υπάλληλοι, οι τραπεζικοί υπάλληλοι, οι υπάλληλοι του Ταχυδρομείου, του ΙΚΑ και οι λογιστές.

4. Στους πωλητές και στους εργαζόμενους παροχής υπηρεσιών συμπεριελήφθησαν: οι ιδιωτικοί υπάλληλοι (μεταξύ των οποίων οι αισθητικοί και οι κομμώτριες).

5. Στην κατηγορία των εξειδικευμένων στη γεωργία-αλιεία-δασοπονία συμπεριελήφθησαν: οι αγρότες και οι ναυτικοί.

6. Στην κατηγορία των απασχολούμενων στο εμπόριο και των τεχνιτών συμπεριελήφθησαν: οι ελεύθεροι επαγγελματίες (μεταξύ των οποίων οι εργολάβοι, οι έμποροι, οι ασφαλισμένοι του ΤΕΒΕ, οι τεχνίτες, οι ηλεκτρονικοί και οι ηλεκτρολόγοι).

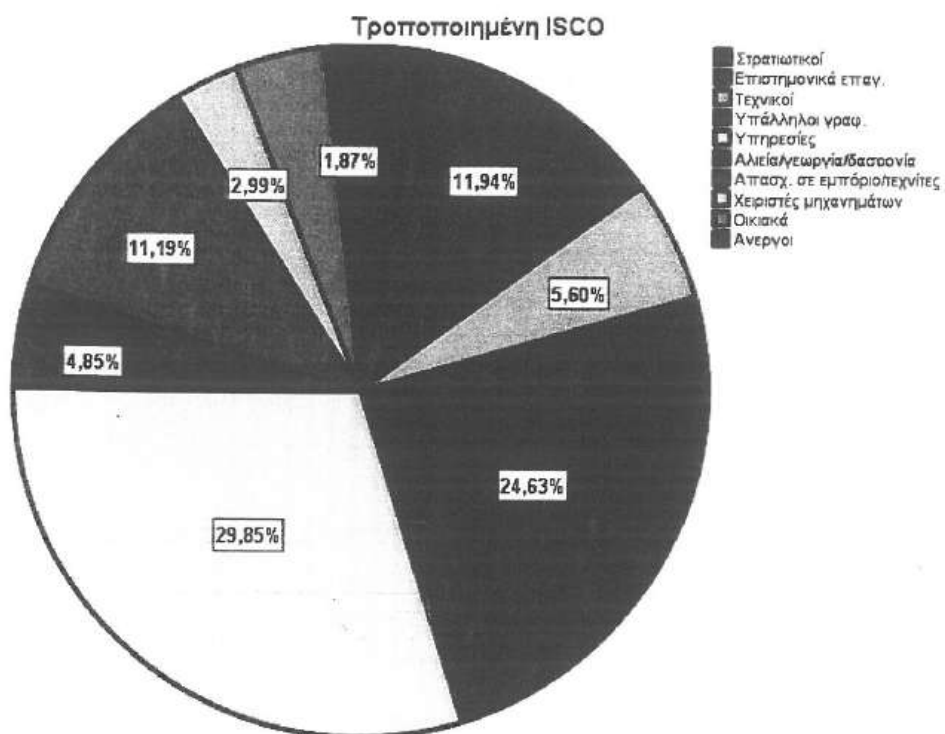
7. Στην κατηγορία χειριστές μηχανών μηχανημάτων. τεχνικοί συμπεριελήφθησαν: οι οδηγοί, οι μηχανικοί και οι συντηρητές μηχανημάτων.

8. Στους στρατιωτικούς συμπεριελήφθησαν: οι αστυνομικοί, οι λιμενικοί και λοχίες.

9. Στα στοιχειώδη επαγγέλματα μη δυνάμενα να ταξινομηθούν συμπεριελήφθησαν: τα οικιακά ενώ οι άνεργοι αποτέλεσαν ξεχωριστή κατηγορία.

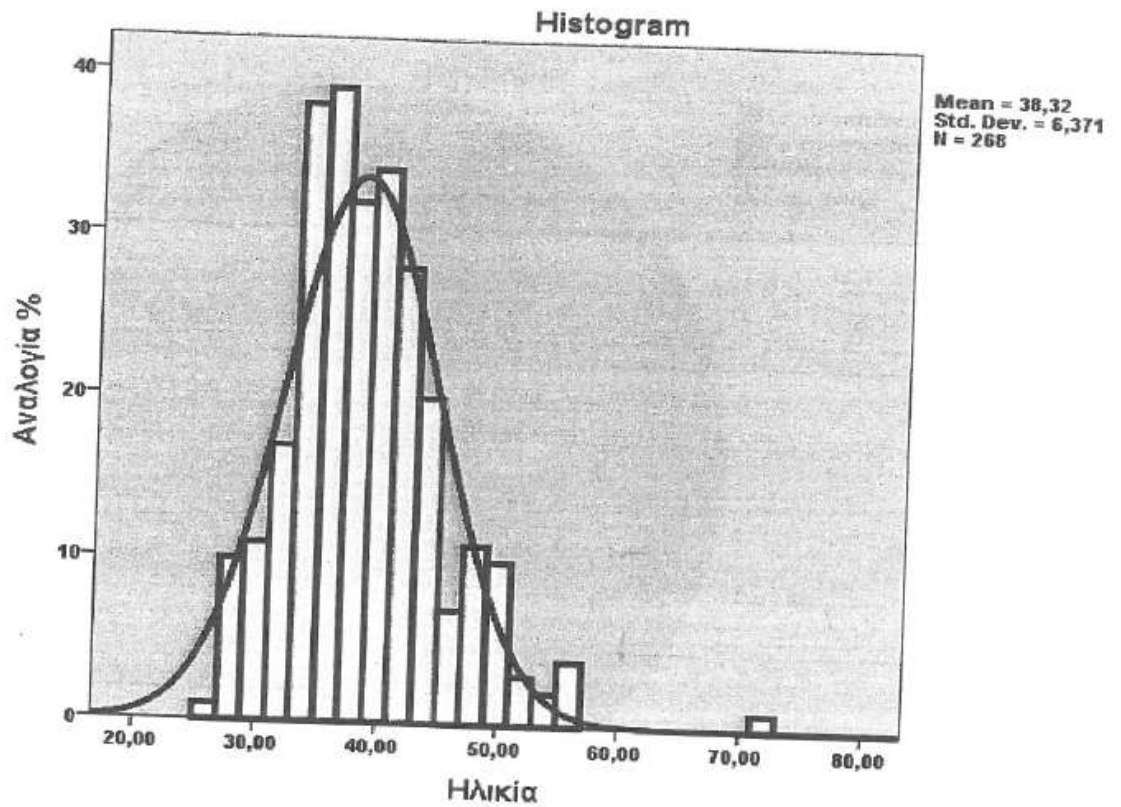
Επάγγελμα	Εξετασθέντες		Άντρες		Γυναίκες	
	No	%	No	%	No	%
1. Διοικητές	0	0	0	0	0	0
2. Επιστημονικά Επαγγέλματα	32	11,94	10	7,5	22	16,42
3. Τεχνικοί και συναφή επαγγέλματα	15	5,6	7	5,22	8	6
4. Υπάλληλοι γραφείου	68	25,37	41	30,6	27	20,2
5. Υπηρεσίες-Πωλητές	79	29,47	33	24,6	46	34,33
6. Εξειδικευμένοι σε γεωργία, αλιεία, δασοπονία	13	4,85	7	5,22	6	4,47
7. Απασχολούμενοι στο εμπόριο & τεχνίτες	30	11,19	25	18,7	5	3,73
8. Χειριστές μηχανών — μηχανημάτων/τεχνικοί	8	2,99	7	5,24	1	0,74
9. Στοιχειώδη επαγγέλματα (μη δυνάμενα να καταταγούν) - Οικιακά	11	4,10	0	0	11	8,21
10. Στρατιωτικοί	8	2,99	3	2,22	5	3,7
11. Άνεργοι	4	1,50	1	0,7	3	2,2
<b>Σύνολο</b>	<b>268</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

**Πίνακας 3: κατανομή συμμετεχόντων ανάλογα με το επάγγελμά τους κατά ISCO 88( τροποποιημένη).**



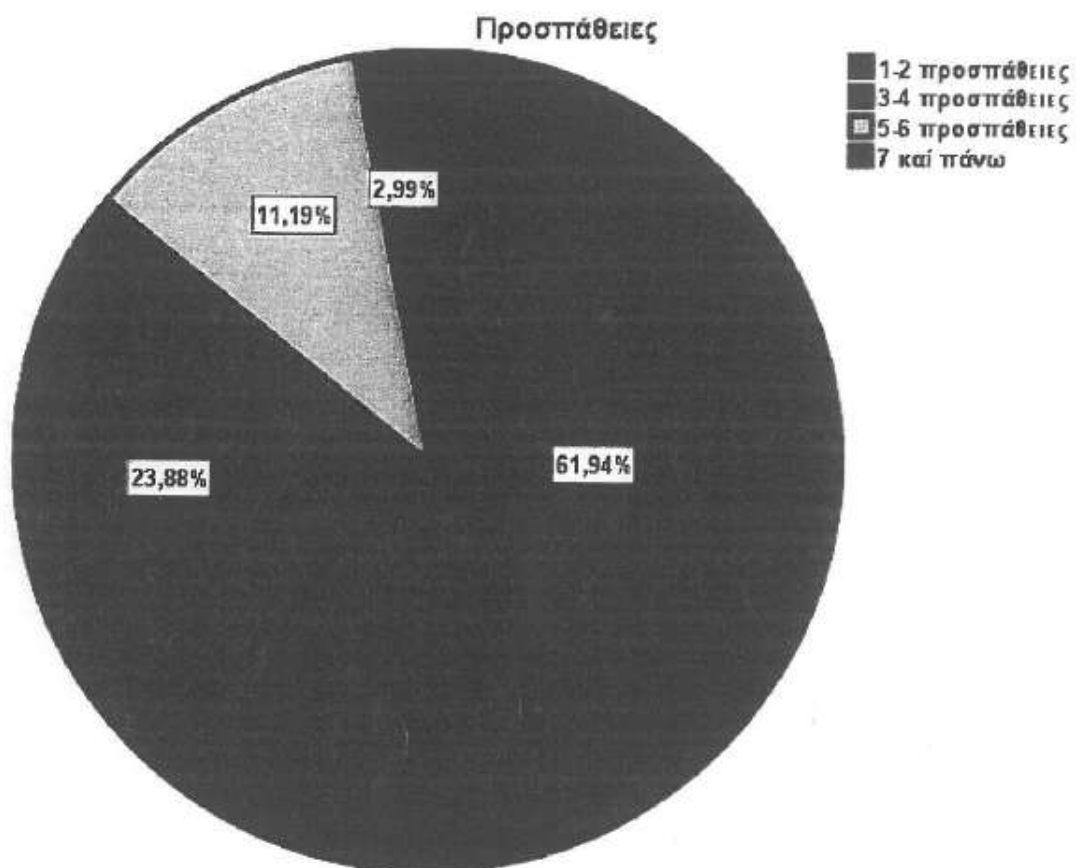
**Διάγραμμα 3: κατανομή συμμετεχόντων ανάλογα με το επάγγελμά τους κατά ISCO 88( τροποποιημένη).**

Επιστημονικά επαγγέλματα δήλωσαν το 11,9%, οι απασχολούμενοι σε υπηρεσίες και οι πωλητές ανέρχονται σε ποσοστό 29,5% οι υπάλληλοι γραφείου προσδιορίζονται σε ποσοστό 25,37% ενώ άλλες κατηγορίες επαγγελμάτων παρατηρούνται σε μικρότερες συχνότητες.



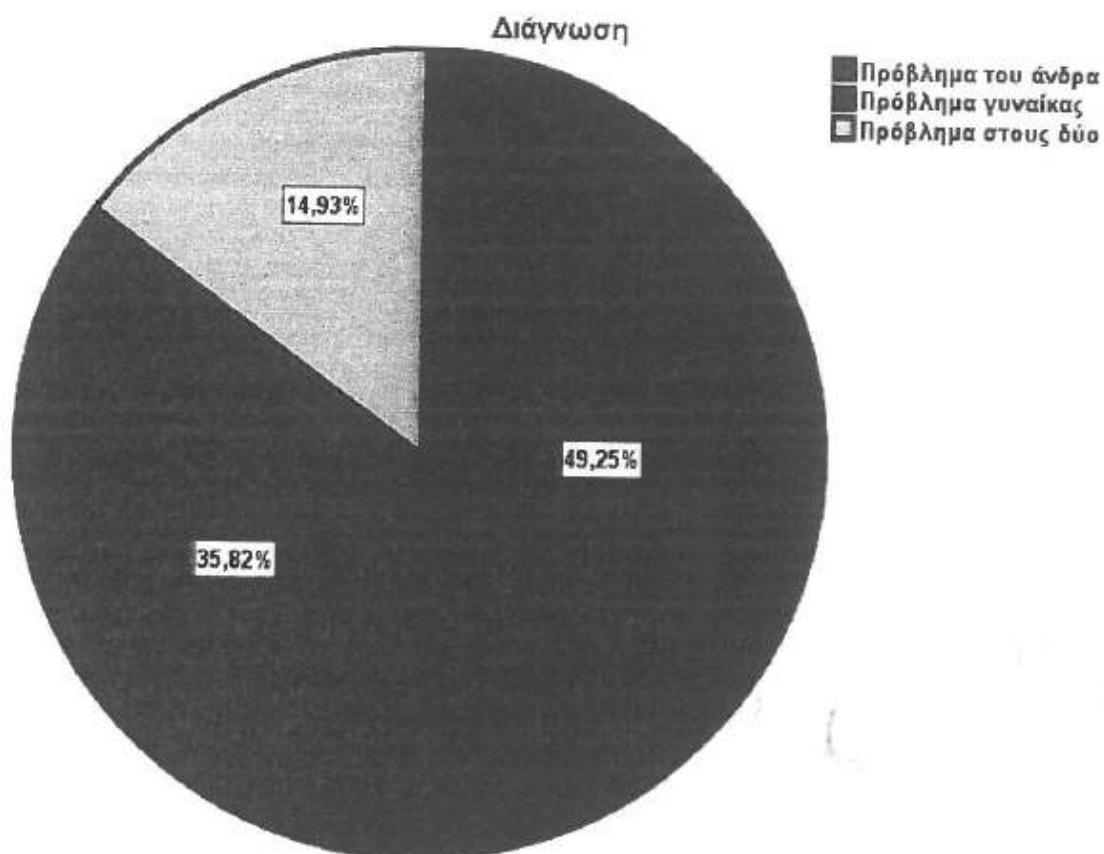
Διάγραμμα 4: Διανομή των εξετασθέντων ανά ηλικία.

Από απόψεως ηλικίας οι εξετασθέντες είχαν μέση τιμή ηλικίας 38.31 έτη με διάμεση τιμή 37 και επικρατούσα τιμή 37 ( κατά προσέγγιση κανονική η κατανομή ηλικίας των ερωτηθέντων) η κατανομή των οποίων παρουσιάζεται στο διάγραμμα 4.



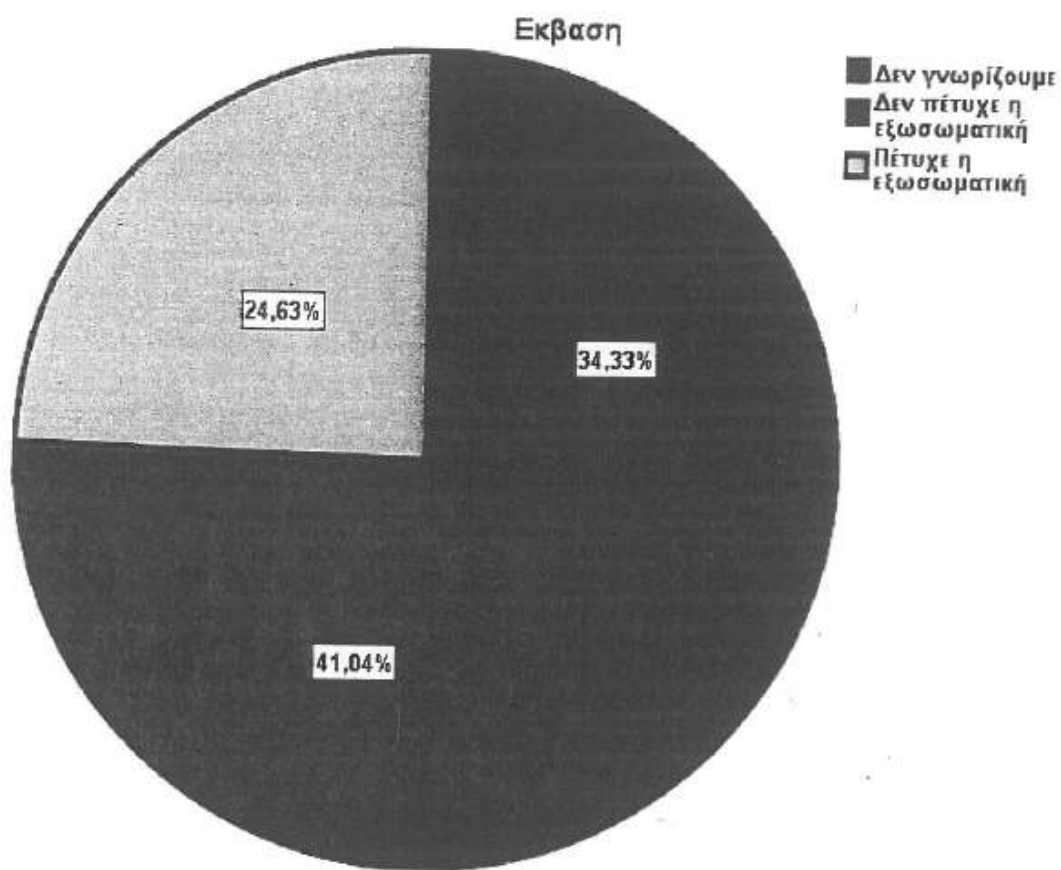
**Διάγραμμα 5 : Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με τον αριθμό των  
προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης**

Σύμφωνα με τα δεδομένα του διαγράμματος 5 το 62% περίπου ανέφεραν 1-2 προσπάθειες, 3-4 προσπάθειες το 24% περίπου ενώ μικρότερα ποσοστά είχαν οι 5-6 και άνω των 7 προσπαθειών.



**Διάγραμμα 6: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με τη διάγνωση**

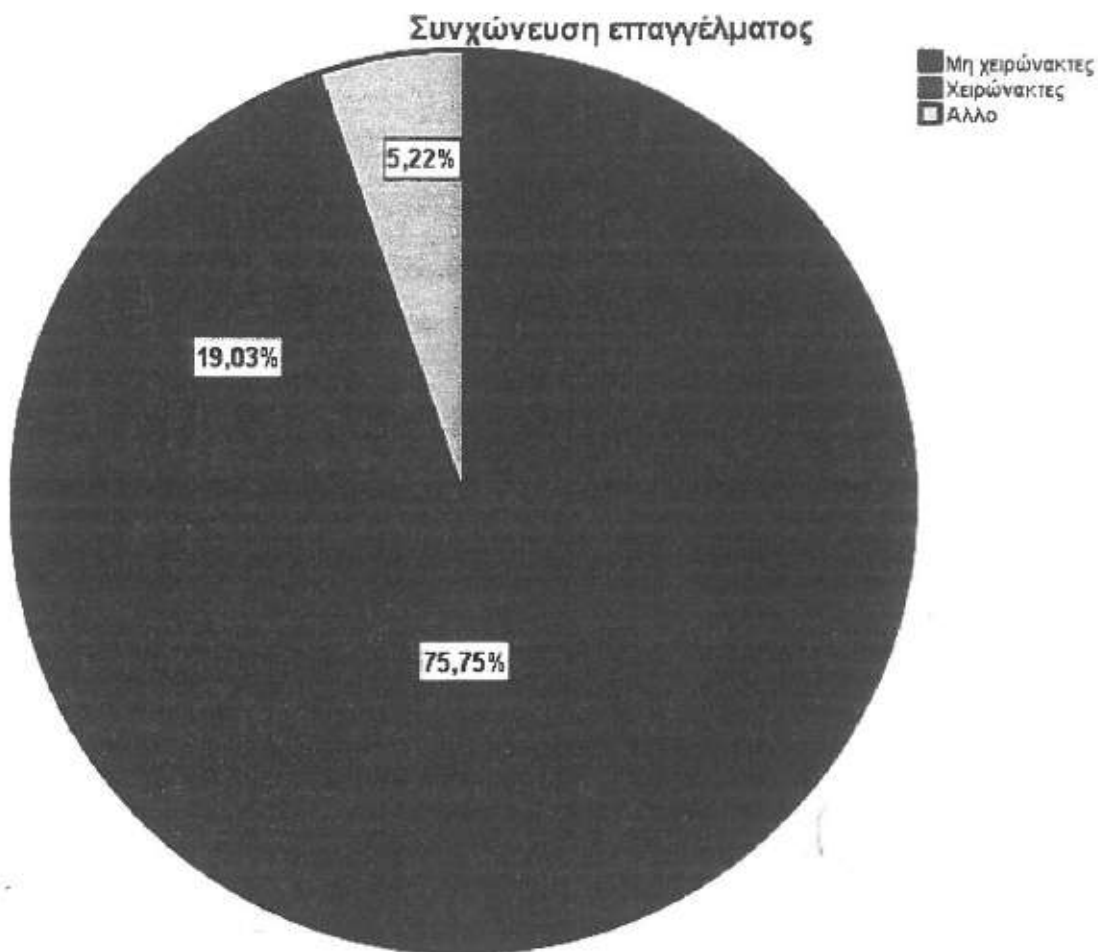
Από το σύνολο των εξετασθέντων η διάγνωση αφορούσε τους άνδρες σε ποσοστό σχεδόν 49%, τις γυναίκες σε ποσοστό 36% ενώ στο 15% αφορούσε και τα δύο φύλα.



**Διάγραμμα 7: Κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης**

Όσον αφορά ποσοστό 34.3% των συμμετεχόντων δεν υπάρχουν στοιχεία για την εξέλιξη της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης (διέκοψαν την επικοινωνία με το νοσοκομείο), σε ποσοστό 41% δεν πέτυχε η εξωσωματική γονιμοποίηση ενώ στους υπόλοιπους (24.6%) στέφθηκε με επιτυχία.





**Διάγραμμα 8: Συνοπτική καταγραφή των επαγγελμάτων των εξετασθέντων**

Αναφορικά με την φύση της εργασίας των συμμετεχόντων το 75,75% δεν εκτελούν χειρονακτική εργασία, το 19,03% εκτελούν χειρονακτικές εργασίες ενώ το 5,22% εργάζονται σε περιβάλλον που δεν μπορεί να καταταχθεί σε κάποια από τις δυο προαναφερθείσες κατηγορίες.

#### 4. Αποτελέσματα:

Από την εφαρμογή του X2- ελέγχου ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα αφού επανακωδικοποιήθηκαν ορισμένες κατηγορίες του επαγγέλματος. Πιο συγκεκριμένα, τα επαγγέλματα ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες:

1. Τα **"white colar"** επαγγέλματα (μη χειρωνακτικά επαγγέλματα) όπου συμπεριελήφθησαν: τα επιστημονικά επαγγέλματα, τεχνικοί και σχετικά με αυτούς επαγγέλματα, υπάλληλοι γραφείου, πωλητές, υπάλληλοι παροχής υπηρεσιών και στρατιωτικοί.

2. Τα **"blue colar"** επαγγέλματα (χειρωνακτικά επαγγέλματα) όπου συμπεριελήφθησαν: οι απασχολούμενοι στους τομείς της γεωργίας, αλιείας & δασοπονίας, απασχολούμενοι στο εμπόριο, τεχνίτες, χειριστές και τεχνικοί μηχανών και μηχανημάτων.

3. Άλλα επαγγέλματα που δεν είναι δυνατόν να καταταγούν στα βασικά επαγγέλματα, οικιακά (αταξινόμητα επαγγέλματα) και περιστασιακά άνεργοι.

Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω σύμπτυξη των κατηγοριών επαγγελμάτων, ο πίνακας 3 διαμορφώνεται ως εξής:

Επάγγελμα	Εξετασθέντες		Αντρες		Γυναίκες	
	No	%	No	%	No	%
<b>White colar επαγγέλματα</b>	202	75,4	94	70,15	108	80,6
<b>Blue colar επαγγέλματα</b>	51	19,0	39	29,1	12	9,0
<b>Αταξινόμητα επαγγέλματα</b>	15	5,6	1	0,75	14	10,4
<b>Σύνολο</b>	268	100	134	100	134	100

**Πίνακας 4: Συνοπτική κατανομή των εξετασθέντων ανάλογα με επάγγελμά τους.**

Στα χειρωνακτικά επαγγέλματα (white collar) υπερτερούν οι άντρες έναντι των γυναικών (ποσοστά 29,1% έναντι 9% αντιστοίχως) στα μη χειρωνακτικά (blue collar) το ποσοστό των γυναικών υπερτερεί έναντι των ανδρών (ποσοστά 80,6% έναντι 70,15% αντιστοίχως).

			Φύλο		Σύνολο
			Ανδρας	Γυναίκα	
Αποτέλεσμα	Δεν πέτυχε	Αριθμός	55	55	110
		%	62,5%	62,5%	62,5%
	Πέτυχε	Αριθμός	33	33	66
		%	37,5%	37,5%	37,5%
Σύνολο		Αριθμός	88	88	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%

**Πίνακας 5 : Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με το φύλο**

Από τα δεδομένα του πίνακα 2 διαπιστώνεται ότι το αποτέλεσμα (έκβαση) δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο  $p = 1,0$

			Εθνικότητα		Σύνολο
			Ελληνική	Ξένη	
Αποτέλεσμα	Δεν πέτυχε	Αριθμός	94	16	110
		%	59,1%	94,1%	62,5%
	Πέτυχε	Αριθμός	65	1	66
		%	40,9%	5,9%	37,5%
Σύνολο		Αριθμός	159	17	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%

**Πίνακας 6: Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με την εθνικότητα**

Η έκβαση διαφοροποιείται ανάλογα με την εθνικότητα  $p=0.003$ . Ειδικότερα σε υψηλότερο ποσοστό δεν πετυχαίνει η εξωσωματική γονιμοποίηση στους αλλοδαπούς από ότι στους Έλληνες και πετυχαίνει στους Έλληνες επτά φορές περισσότερο συγκριτικά με τους αλλοδαπούς.

			Διάγνωση-Πρόβλημα			Σύνολο
			Πρόβλημα άνδρα	Πρόβλημα γυναίκας	Πρόβλημα στους δύο	
Αποτέλεσμα	Δεν πέτυχε	Αριθμός	54	38	18	110
		%	61,4%	61,3%	69,2%	62,5%
	Πέτυχε	Αριθμός	34	24	8	66
		%	38,6%	38,7%	30,8%	37,5%
Σύνολο		Αριθμός	88	62	26	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Πίνακας 7: Διμεταβλητή κατανομή της έκβασης ανάλογα με τη διάγνωση**

Η έκβαση δεν διαφοροποιείται ανάλογα με τη διάγνωση  $p=0.745$ . Αξίζει όμως να επισημανθεί ότι όταν το πρόβλημα εντοπίζεται και στους δύο (άντρα & γυναίκα) η πιθανότητα αποτυχίας παρατηρήθηκε με συχνότητα 69,2% ενώ όταν το πρόβλημα εμφανίζεται σε ένα από τα δύο φύλλα το ποσοστό επιτυχίας παρουσιάζεται σταθερό περίπου στο 38,5%.

		Αριθμός προσπαθειών			Σύνολο	
		1-2	3-4	≥5		
Αποτέλεσμα	Δεν πέτυχε	Αριθμός	60	28	22	110
		%	57,7%	73,7%	64,75%	62,5%
	Πέτυχε	Αριθμός	44	10	12	66
		%	42,3%	26,3%	35,3%	37,5%
Σύνολο		Αριθμός	104	38	34	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Πίνακας 8: Διμεταβλητή κατανομή του αποτελέσματος ανάλογα με τις προσπάθειες.**

Η έκβαση δεν διαφοροποιείται ανάλογα με τις προσπάθειες  $p = 0,21$ . Το ποσοστό επιτυχίας ανέρχεται στο 42,3% στην κατηγορία 1-2 προσπάθειες, μειώνεται στο 26,3% στην κατηγορία 3-4 προσπάθειες ενώ αυξάνεται και πάλι στην κατηγορία των  $\geq 5$  προσπαθειών σε ποσοστό 37,5%

			Προσπάθειες			Σύνολο
			1-2	3-4	5 πάνω	
Διάγνωση	Πρόβλημα του άνδρα	Αριθμός	80	34	18	132
		%	29,9%	12,7%	6,7%	49,3%
	Πρόβλημα γυναίκας	Αριθμός	66	12	18	96
		%	24,6%	4,5%	6,7%	35,8%
	Πρόβλημα στους δύο	Αριθμός	20	18	2	40
		%	7,5%	6,7%	0,7%	14,9%
Σύνολο		Αριθμός	166	64	38	268
		%	61,9%	23,9%	14,2%	100,0%

**Πίνακας 9: Διμεταβλητή κατανομή της διάγνωσης ανάλογα με τις προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίηση.**

Η διάγνωση (εντοπισμός της αιτίας του προβλήματος) διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των προσπαθειών  $p = 0.019$ . Ειδικότερα οι 1-2 προσπάθειες παρατηρούνται σε υψηλό βαθμό όταν το πρόβλημα εντοπίζεται σε ένα από τα δύο φύλα, ενώ οι προσπάθειες πάνω από 3 μειώνονται όταν το πρόβλημα εντοπίζεται και στους δύο.

		Συγγώνευση επαγγελμάτων			Σύνολο	
		Μη χειρωνακτικά	Χειρωνακτικά	Άλλα		
Αποτέλεσμα	Δεν πέτυχε	Αριθμός	80	24	6	110
		%	59,3%	77,4%	60,0%	62,5%
	Πέτυχε	Αριθμός	55	7	4	66
		%	40,7%	22,6%	40,0%	37,5%
Σύνολο		Αριθμός	135	31	10	176
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Πίνακας 10: Διμεταβλητή κατανομή του αποτελέσματος ανάλογα με το επάγγελμα.**

Το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον επαγγελματικό προσανατολισμό των συντρόφων ( $p = 0,16$ ). Οι απασχολούμενοι σε μη χειρωνακτικά επαγγέλματα παρουσίασαν ποσοστό επιτυχίας 40,7%, ενώ στα χειρωνακτικά επαγγέλματα το ποσοστό αποτυχίας ήταν 77,5%. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό των συμμετεχόντων, διέκοψε την επικοινωνία με το νοσοκομείο, γεγονός το οποίο είναι δυνατό να αλλοιώνει το αποτέλεσμα.

Ο τόπος διαμονής του ζευγαριού δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον εντοπισμό κάποιου προβλήματος ( $p = 0,41$ )



		Διάγνωση				Σύνολο
		Πρόβλημα άνδρα	Πρόβλημα γυναίκας	Πρόβλημα ζευγαριού		
Διαμονή	Αθήνα	Αριθμός	52	44	20	116
		%	44,8%	37,9%	17,2%	100,0%
	Επαρχία	Αριθμός	20	15	8	43
		%	46,5%	34,9%	18,6%	100,0%
	Δυτικές συνοικίες	Αριθμός	18	14	0	32
		%	56,2%	43,8%	0,0%	100,0%
	Πειραιάς/ υπόλοιπο Αττικής	Αριθμός	20	10	6	36
		%	55,6%	27,8%	16,7%	100,0%
	Βόρεια προάστια	Αριθμός	14	7	2	23
		%	60,9%	30,4%	8,7%	100,0%
	Νότια προάστια	Αριθμός	8	6	4	18
		%	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
	Σύνολο	Αριθμός	132	96	40	268
		%	49,3%	35,8%	14,9%	100,0%

**Πίνακας 11: Διμεταβλητή κατανομή της διάγνωσης ανάλογα με τη διαμονή**

			Διάγνωση - Πρόβλημα			Σύνολο
			Πρόβλημα στον άντρα	Πρόβλημα στην γυναίκα	Πρόβλημα και στους δύο	
Συγγώνευση επαγγελματιών	Μη χειρωνακτικά	Αριθμός	99	75	28	202
		%	49,0%	37,1%	13,9%	100,0%
	Χειρωνακτικά	Αριθμός	24	17	10	51
		%	47,1%	33,3%	19,6%	100,0%
	Άλλα	Αριθμός	9	4	2	15
		%	60,0%	26,7%	13,3%	100,0%
Σύνολο		Αριθμός	132	96	40	268
		%	49,3%	35,8%	14,9%	100,0%

**Πίνακας 12: Διμεταβλητή κατανομή εντόπισης του προβλήματος ανάλογα με το επάγγελμα**

Η διάγνωση δεν φαίνεται να συσχετίζεται με το επάγγελμα ( $p = 0.76$ ). Μεταξύ των τριών κατηγοριών επαγγελματιών (χειρωνακτικά, μη χειρωνακτικά και άλλα επαγγέλματα) και στις 3 κατηγορίες το πρόβλημα στους άντρες εντοπίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι σε σχέση με της γυναίκες των αντίστοιχων κατηγοριών, ενώ όταν το πρόβλημα εντοπίζεται και στα δύο φύλα μεγαλύτερο ποσοστό υπογονιμότητας παρουσιάζουν τα χειρωνακτικά επαγγέλματα (19,6%).

Από τη ανάλυση διακύμανσης προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

Φύλο	N	Μέση ηλικία	Τυπ. απόκλιση	95% Διάστημα εμπιστοσύνης	
				Lower Bound	Upper Bound
Άνδρας	135	40,7259	6,94588	39,5436	41,9083
Γυναίκα	133	35,8722	4,60141	35,0829	36,6614
Σύνολο	268	38,3172	6,37118	37,5509	39,0834

**Πίνακας 13: Διμεταβλητή κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το φύλο.**

Οι άνδρες κατά μέσο όρο είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία από ότι οι γυναίκες ( $p = 0.001$ ).

	N	Μέση τιμή	Τυπ. . Απόκλιση	95% Διάστημα εμπιστοσύνης	
				Lower Bound	Upper Bound
Δεν πέτυχε	110	37,6909	6,31112	36,4983	38,8835
Πέτυχε	66	38,4242	5,40387	37,0958	39,7527
Σύνολο	176	37,9659	5,98178	37,0760	38,8558

**Πίνακας 14: Διμεταβλητή κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το αποτέλεσμα**

Το αποτέλεσμα (έκβαση) δεν διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία των εξετασθέντων ( $p = 0,433$ ).

## 5. Συμπεράσματα

Η παρούσα ερευνητική εργασία καταλήγει σε 8 βασικά συμπεράσματα:

1. Το αποτέλεσμα (έκβαση) της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης στο δείγμα δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο.
2. Στους Έλληνες η εξωσωματική γονιμοποίηση προκύπτει ότι πετυχαίνει επτά φορές περισσότερο από ότι στους αλλοδαπούς.
3. Η έκβαση της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το σε ποιόν από τους δύο συντρόφους-συζύγους εντοπίζεται το πρόβλημα.
4. Το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των προσπαθειών.
5. Το αποτέλεσμα της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν φαίνεται να έχει καμιά συσχέτιση με το επάγγελμα των μελών του ζευγαριού.
6. Το αποτέλεσμα (έκβαση) της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία των εξετασθέντων.
7. Η διάγνωση δεν προκύπτει ότι συσχετίζεται με το επάγγελμα ούτε με τον τόπο διαμονής.
8. Οι άνδρες κατά μέσο όρο είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία από ό,τι οι γυναίκες.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων στην παρούσα έρευνα είναι αρκετά μεγάλος και ο βαθμός συσχέτισης (ή στην προκειμένη περίπτωση μη συσχέτισης των παραμέτρων) είναι αρκετά μεγάλος ώστε να θεωρηθεί ότι τα συμπεράσματα ισχύουν και για τον ευρύτερο πληθυσμό και όχι μόνο για το δείγμα συμμετεχόντων.

Επίσης τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, ως επί το πλείστον, είναι σε απόλυτη συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και τα στοιχεία που προκύπτουν από έρευνες σε παγκόσμιο επίπεδο. Επομένως τα αποτελέσματα της έρευνας μπορούν να θεωρηθούν εμπειριστατωμένα και ο βαθμός ακρίβειας και αξιοπιστίας της έρευνας ως υψηλός.

## 6. Σχόλια

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι το αποτέλεσμα μιας εξωσωματικής γονιμοποίησης (ακολούθησε ή όχι κύηση και τοκετός) δεν διαφοροποιείται ούτε από το φύλο ούτε από το σε ποιόν από τους δύο (άνδρα —γυναίκα) εντοπίζεται το πρόβλημα για να πάρει την απόφαση το ζευγάρι να οδηγηθεί σε Κέντρο Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Είναι γνωστό πως ένας άντρας μπορεί να τεκνοποιήσει σε μεγάλη ηλικία αφού τα σπερματοζώαρια των ανδρών ανανεώνονται μέσω της σπερματογένεσης που διαρκεί περίπου 70 ημέρες. Για τον γυναικείο οργανισμό τα πράγματα είναι πιο πολύπλοκα αφού τα ωάρια είναι κύτταρα που εκφυλίζονται και δεν συνοδεύονται από την δημιουργία καινούργιων (τα μόνα κύτταρα που δεν ανανεώνονται στον γυναικείο οργανισμό). Στο πλαίσιο αυτό θα ανέμενε κανείς να αποτελεί η ηλικία παράγοντα που θα επηρέαζε την έκβαση της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης τουλάχιστον όσον αφορά τις γυναίκες. Πολύ δε περισσότερο αφού οι άντρες που εξετάστηκαν είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτεροι σε ηλικία από τις γυναίκες. Το αποτέλεσμα αυτό όμως δικαιολογημένα δεν διαφοροποιείται, αν ληφθεί υπόψη, ότι οι γυναίκες σε μια σχέση (έγγαμη ή μη) είναι μικρότερες σε ηλικία κατά κανόνα και κατά μέσο όρο από τους άντρες.

Όπως προκύπτει από την στατιστική ανάλυση το αποτέλεσμα της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφοροποιείται ούτε σε σχέση με το σε ποιόν από τους δύο (άντρα- γυναίκα) εντοπίζεται το πρόβλημα ούτε σε σχέση με τον αριθμό των προσπαθειών (δύο ή περισσότερες από τρεις) που θα κάνει το ζευγάρι προκειμένου να αποκτήσει παιδί. Όταν όμως το πρόβλημα εντοπίζεται και στους δύο συντρόφους/συζύγους εύκολα υπάρχει παραίτηση από τις προσπάθειες και υιοθέτηση άλλων επιλογών. Αξιοσημείωτο πάντως είναι το γεγονός ότι στους αλλοδαπούς που απευθύνθηκαν σε υποβοηθούμενη γονιμοποίηση η επιτυχία της προσπάθειας υπολείπεται κατά επτά φορές της αντίστοιχης των Ελλήνων.

Σύμφωνα με όσα προκύπτουν από την διεθνή βιβλιογραφία θα ανέμενε κανείς από την παρούσα μελέτη:

(α) συσχέτιση του τόπου διαμονής με την διάγνωση και την έκβαση της προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης,

(β) συσχέτιση της διάγνωσης με το επάγγελμα των εξετασθέντων και

(γ) το αποτέλεσμα της προσπάθειας να διαφοροποιείται από το είδος της εργασίας των εξετασθέντων.

Παρόλα αυτά όμως τέτοιες συσχετίσεις δεν πρόεκυψαν. Τούτο θα ήταν δυνατό να αποδοθεί όχι τόσο στο μέγεθος του δείγματος των συγκεντρωθέντων πληροφοριών όσο στα ελλιπή στοιχεία που περιείχαν οι πληροφορίες. Δεν είναι δυνατή η ορθή εκτίμηση των αποτελεσμάτων όταν δεν υφίσταται ορθή καταγραφή (στο σχετικό φύλλο καταγραφής) και ακριβής λήψη των πληροφοριών των εξεταζομένων συντρόφων: Ειδικότερα όσον αφορά τον τόπο γέννησης και, έκτοτε, διαβίωσής τους καθώς και την επαγγελματική τους απασχόληση κατά την τουλάχιστον τελευταία δεκαετία.

Αξιολογείται ως ιδιαίτερα χρήσιμη, αν όχι επιβεβλημένη, η συνδρομή ειδικών της Επαγγελματικής Περιβαλλοντικής Υγείας και της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας προς τους γυναικολόγους, ουρολόγους και κλινικούς εμβρυολόγους (βεβαίως και η μεταξύ τους συνεργασία) στον τομέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στο πλαίσιο αυτό εκτιμάται ότι θα πρέπει, μεταξύ άλλων: (α) να λαμβάνεται Επαγγελματικό Ιστορικό των ενδιαφερομένων και να διενεργείται Εκτίμηση Περιβαλλοντικής Έκθεσης, (β) να παρέχονται συμβουλές αφενός μεν όσον αφορά την αποτροπή (ή έστω άμβλυση-επιμέρους) κινδύνων που ανακύπτουν από την έκθεση σε συγκεκριμένους παράγοντες που συναντώνται στο ειδικό επαγγελματικό περιβάλλον ή στο περιβάλλον εν γένει αφετέρου δε όσον αφορά τα κατά περίπτωση, ενδεδειγμένα, μέτρα πρόληψης.

## ***Γ. Βιβλιογραφία***

- 1) Μπούλια, Ε. (2011). Υπογονιμότητα: Αιτίες, διάγνωση και λύσεις. Ανακτήθηκε 8 Ιουλίου 2017, από τον ιστότοπο <http://www.in2life.gr/wellbeing/health/article/201196/ypogonimothta-aities-diagnosh-kai-lyseis.html>
- 2) Zegers-Hochschild, F., Adamson, G., Mouzon, J. D., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., . . . Vanderpoel, S. (2009). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009\*. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1520-1524. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- 3) Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12). doi:10.1371/journal.pmed.1001356
- 4) Bonde, J. P. (2010). Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian Journal of Andrology*, 12(2), 152-156. doi:10.1038/aja.2009.83
- 5) Wayne Sinclair, M.D. Richard W. Pressinger, (M.Ed) "Environmental Causes of Infertility". Graduate Research Project USF, Tampa, Florida
- 6) Wong, E. W. P., & Cheng, C. Y. (2011). Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(5), 290–299. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2011.01.001>
- 7) Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A. M., ... Trasande, L. (2015). Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1267–1277. <http://doi.org/10.1210/jc.2014-4325>
- 8) Marques-Pinto, A., & Carvalho, D. (2013). Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocrine Connections*, 2(3), R15–R29. <http://doi.org/10.1530/EC-13-0036>

- 9) Hotchkiss, A. K., Rider, C. V., Blystone, C. R., Wilson, V. S., Hartig, P. C., Ankley, G. T., ... Gray, L. E. (2008). Fifteen Years after “Wingspread”—Environmental Endocrine Disrupters and Human and Wildlife Health: Where We are Today and Where We Need to Go. *Toxicological Sciences*, 105(2), 235–259. <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfn030>
- 10) Costa, E. M., Spritzer, P. M., Hohl, A., & Bachega, T. A. (2014). Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(2), 153-161. doi:10.1590/0004-2730000003031
- 11) Tabong, P. T.-N., & Adongo, P. B. (2013). Understanding the Social Meaning of Infertility and Childbearing: A Qualitative Study of the Perception of Childbearing and Childlessness in Northern Ghana. *PLoS ONE*, 8(1), e54429. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0054429>
- 12) Wójtowicz AK, Kajta M, Gregoraszczyk EŁ. (2007) DDT- and DDE-induced disruption of ovarian steroidogenesis in prepubertal porcine ovarian follicles: a possible interaction with the main steroidogenic enzymes and estrogen receptor beta. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58(4):873-85.
- 13) Taha EA, Sayed SK, Ghandour NM, Mahran AM, Saleh MA, Amin MM, Shamloul R (2013)."Correlation between seminal lead and cadmium and seminal parameters in idiopathic oligoasthenozoospermic males". *Cent European J Urol*. 2013;66(1):84-92. doi: 10.5173/cej.2013.01.art28
- 14) Carré, J., Gatimel, N., Moreau, J., Parinaud, J., & Léandri, R. (2017). Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environmental Health*, 16, 82. <http://doi.org/10.1186/s12940-017-0291-8>
- 15) Louis, G. M. B., Sundaram, R., Schisterman, E. F., Sweeney, A. M., Lynch, C. D., Gore-Langton, R. E., ... Barr, D. B. (2013). Persistent Environmental Pollutants and Couple Fecundity: The LIFE Study. *Environmental Health Perspectives*, 121(2), 231–236. <http://doi.org/10.1289/ehp.1205301>



- 16) Bretveld, R., Brouwers, M., Ebisch, I., & Roeleveld, N. (2007). Influence of pesticides on male fertility. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 33(1), 13-28. doi:10.5271/sjweh.1060
- 17) Harley, K. G., Marks, A. R., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2008). DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, 50(12), 1335–1342. <http://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31818f684d>
- 18) Bastos, A. M., Maria Do Carmo Borges De Souza, Filho, G. L., Krauss, T. M., Pavesi, T., & Silva, L. E. (2013). Organochlorine compound levels in fertile and infertile women from Rio de Janeiro, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57(5), 346-353. doi:10.1590/s0004-27302013000500003
- 19) Slowifiska M, Koter-Michalak M, Bukowska B. (2011) "The effect of dioxins on the human organism--epidemiological studies".*Med Pr.* 2011;62(6):643-52. Review. Polish
- 20) Terrell ML, Hartnett KP, Marcus M. (2011) "Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth? A systematic review". *Emerg Health Threats J.* 2011 Apr doi10.3402/ehhj.v4iO.7109.
- 21) Merritt T, Mazela J, Merritt A. (2013) Tobacco smoking and its consequences on reproductive health: the impact of a lifestyle choices including cigarette smoke exposure on fertility and birth defects. *Przegl Lek.* 2013;70(10):779-83.
- 22) Priskorn, L., Jensen, T. K., Lindahl-Jacobsen, R., Skakkebaek, N. E., Bostofte, E., & Eisenberg, M. L. (2014). Parental age at delivery and a mans semen quality. *Human Reproduction*, 29(5), 1097-1102. doi:10.1093/humrep/deu039
- 23) Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., ... Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342. <http://doi.org/10.1210/er.2009-0002>

- 24) de Fleurian, G., Perrin, J., Ecochard, R., Dantony, E., Lanteaume, A., Achard, V., Grillo, J.-M., Guichaoua, M.-R., Botta, A. and Sari-Minodier, I. (2009), Occupational Exposures Obtained by Questionnaire in Clinical Practice and Their Association With Semen Quality. *Journal of Andrology*, 30: 566–579. doi:10.2164/jandrol.108.005918
- 25) Chiu, Y. H., Afeiche, M. C., Gaskins, A. J., Williams, P. L., Petrozza, J. C., Tanrikut, C., ... Chavarro, J. E. (2015). Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 30(6), 1342–1351. <http://doi.org/10.1093/humrep/dev064>
- 26) Meeker, J. D., Sathyanarayana, S., & Swan, S. H. (2009). Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 2097–2113. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0268>
- 27) Sikka, S. C., & Wang, R. (2008). Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian Journal of Andrology*, 10(1), 134-145. doi:10.1111/j.1745-7262.2008.00370.x
- 28) Kumar, N., & Singh, A. K. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(4), 191–196. <http://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>
- 29) Bergman, J. E. H., Loane, M., Vrijheid, M., Pierini, A., Nijman, R. J. M., Addor, M.-C., ... de Walle, H. E. K. (2015). Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World Journal of Urology*, 33(12), 2159–2167. <http://doi.org/10.1007/s00345-015-1507-6>
- 30) Martin, O., Shialis, T., Lester, J., Scrimshaw, M., Boobis, A., & Voulvoulis, N. (2008). Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(5), 1601-1618. doi:10.1590/s1413-81232008000500024
- 31) Lottrup, G., Jørgensen, A., Nielsen, J. E., Jørgensen, N., Duno, M., Vinggaard, A. M., . . . Meyts, E. R. (2013). Identification of a Novel Androgen

Receptor Mutation in a Family With Multiple Components Compatible With the Testicular Dysgenesis Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2223-2229. doi:10.1210/jc.2013-1278

32) Rud, C. N., Daugaard, G., Meyts, E. R., Skakkebaek, N. E., Petersen, J. H., & Jørgensen, N. (2013). Sperm Concentration, Testicular Volume and Age Predict Risk of Carcinoma In Situ in Contralateral Testis of Men with Testicular Germ Cell Cancer. *The Journal of Urology*, 190(6), 2074-2080. doi:10.1016/j.juro.2013.06.023

33) Meunier, L., Siddeek, B., Vega, A., Lakhdari, N., Inoubli, L., Bellon, R. P., . . . Benahmed, M. (2012). Perinatal Programming of Adult Rat Germ Cell Death After Exposure to Xenoestrogens: Role of microRNA miR-29 Family in the Down-Regulation of DNA Methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology*, 153(4), 1936-1947. doi:10.1210/en.2011-1109

34) Sifakis, S., Mparmpas, M., P., O., & Tsatsakis, A. (2011). Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System. *Pesticides - Formulations, Effects, Fate*. doi:10.5772/15845

35) Ζουπάνος Γ.Α. (2004) Η μόλυνση του περιβάλλοντος προκαλεί υπογονιμότητα, Ανακτήθηκε 10 Ιουνίου 2017 από τον ιστότοπο <http://www.kathimerini.gr/180487/article/epikairothta/kosmos/h-molynsh-toy-perivallontos-prokalei-ypogonimothta>

36) Quaas, A., & Dokras, A. (2008). Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 1(2), 69–76.

37) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. (NICE Clinical Guidelines, No. 156.) 8, Ovulation disorders. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327781/>

38) Briceag, I., Costache, A., Purcarea, V., Cergan, R., Dumitru, M., Briceag, I., ... Ispas, A. (2015). Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility . *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 129–131.

- 39) Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(8), 441–447. <http://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
- 40) Virk, J., Zhang, J., & Olsen, J. (2007). Medical Abortion and the Risk of Subsequent Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 357(7), 648-653. doi:10.1056/nejmoa070445
- 41) Hua, M., Odibo, A. O., Longman, R. E., Macones, G. A., Roehl, K. A., & Cahill, A. G. (2011). Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(6). doi:10.1016/j.ajog.2011.07.022
- 42) Purohit, P., & Vigneswaran, K. (2016). Fibroids and Infertility. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 5, 81–88. <http://doi.org/10.1007/s13669-016-0162-2>
- 43) Kuperman, A., Micco, P. D., & Brenner, B. (2011). Fertility, Infertility and Thrombophilia. *Womens Health*, 7(5), 545-553. doi:10.2217/whe.11.61
- 44) American Society for Reproductive Medicine (2012) Infertility: An overview — A guide for patients. American Society for reproductive medicine 1209 Montgomery highway Birmingham, Alabama 35216-2809 (205) 978-5000
- 45) Murto, T., Bjuresten, K., Landgren, B.-M., & Stavreus-Evers, A. (2013). Predictive value of hormonal parameters for live birth in women with unexplained infertility and male infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 11, 61. <http://doi.org/10.1186/1477-7827-11-61>
- 46) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. (2007) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551-66.
- 47) American Cancer Society. (2017, November 6). How Cancer Treatments Can Affect Fertility in Women. Retrieved July 20, 2017, from <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side->

[effects/fertility-and-sexual-side-effects/fertility-and-women-with-cancer/how-cancer-treatments-affect-fertility.html](http://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/noncancerous-gynecologic-abnormalities/cervical-stenosis)

48) Raju, G. A. R., Chavan, R., Deenadayal, M., Gunasheela, D., Gutgutia, R., Haripriya, G., ... Patki, A. S. (2013). Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6(4), 227–234. <http://doi.org/10.4103/0974-1208.126285>

49) Palomba, S., Santagni, S., & La Sala, G. B. (2015). Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *Journal of Ovarian Research*, 8, 77. <http://doi.org/10.1186/s13048-015-0205-8>

50) Poursmaeili, F., & Fazeli, Z. (2014). Premature Ovarian Failure: A Critical Condition in The Reproductive Potential with Various Genetic Causes. *International Journal of Fertility & Sterility*, 8(1), 1–12.

51) Zou, S.-E., Jin, Y., Ko, Y.-L., & Zhu, J. (2014). A new classification system for pregnancy prognosis of tubal factor infertility. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(5), 1410–1416.

52) Panelli, D. M., Phillips, C. H., & Brady, P. C. (2015). Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertility Research and Practice*, 1, 15. <http://doi.org/10.1186/s40738-015-0008-z>

53) Louise M. Hafner and Elise S. Pelzer (2011). Tubal Damage, Infertility and Tubal Ectopic Pregnancy: Chlamydia trachomatis and Other Microbial Aetiologies, Ectopic Pregnancy - Modern Diagnosis and Management, Dr. Michael Kamrava (Ed.), ISBN: 978-953-307-648-5,

54) Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(8), 441–447. <http://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>

55) McNeeley, G. S. (2017). Cervical Stenosis - Women's Health Issues. Ανακτήθηκε 6 Ιουλίου, 2017, από τον ιστότοπο <http://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/noncancerous-gynecologic-abnormalities/cervical-stenosis>

56) Sherbahn, R. (2017). Advanced Fertility Center of Chicago. Ανακτήθηκε 06 Ιουλίου, 2017, από τον ιστότοπο <http://www.advancedfertility.com/uterinefibroid.htm>

57) Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 11, 66. <http://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>

58) Rossi, B. V., Abusief, M., & Missmer, S. A. (2014). Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections? *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(4), 220–231. <http://doi.org/10.1177/1559827614558020>

59) Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., & Goldman, M. B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human Reproduction Update*, 14(4), 345–357. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmn011>

60) Gude, D. (2012). Alcohol and fertility. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 5(2), 226–228. <http://doi.org/10.4103/0974-1208.101030>

61) Lopez-del Burgo, C., Gea, A., de Irala, J., Martínez-González, M. A., Chavarro, J. E., & Toledo, E. (2015). Alcohol and Difficulty Conceiving in the SUN Cohort: A Nested Case-Control Study. *Nutrients*, 7(8), 6167–6178. <http://doi.org/10.3390/nu7085278>

62) Fronczak, C. M., Kim, E. D., & Barqawi, A. B. (2011). The Insults of Illicit Drug Use on Male Fertility. *Journal of Andrology*, 33(4), 515-528. doi:10.2164/jandrol.110.011874

63) Center for Substance Abuse Treatment. (2015). Substance abuse treatment: Addressing the specific needs of women. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 51. HHS Publication No. (SMA) 15-4426. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration

64) ACOG Committee Opinion No 575. (2013). Exposure to toxic environmental agents. *Fertility and Sterility*, 100(4), 931-934. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.043

- 65) Vigh, M., Smith, D. R., & Hsu, P.-C. (2011). How does lead induce male infertility? *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 9(1), 1–8.
- 66) Wo, J. Y., & Viswanathan, A. N. (2009). The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes of Female Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(5), 1304–1312. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.016>
- 67) Wang, D. (n.d.). Reproductive and Developmental Toxicants. Ανακτήθηκε 6 Ιουλίου, 2017, από τον ιστότοπο <https://extranet.fredhutch.org/en/u/ehs/hamm/chap3/section12/subsection14.html>
- 68) Easley, C. A., Bradner, J. M., Moser, A., Rickman, C. A., McEachin, Z. T., Merritt, M. M., ... Caudle, W. M. (2015). Assessing Reproductive Toxicity of Two Environmental Toxicants with a Novel in vitro Human Spermatogenic Model. *Stem Cell Research*, 14(3), 347–355. <http://doi.org/10.1016/j.scr.2015.03.002>
- 69) Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 13, 37. <http://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>
- 70) Dabaja, A. A., & Schlegel, P. N. (2014). Medical treatment of male infertility. *Translational Andrology and Urology*, 3(1), 9–16. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.06>
- 71) Gudeloglu, A., & Parekattil, S. J. (2013). Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*, 68(Suppl 1), 27–34. [http://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)04](http://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)04)
- 72) National Health Services UK. (2016). Low sperm count. Retrieved July 10, 2017, from <http://www.nhs.uk/conditions/low-sperm-count/Pages/Introduction.aspx>
- 73) Eisenberg, M. L., Chen, Z., Ye, A., & Buck Louis, G. M. (2015). The relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: Data from the LIFE Study. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1271–1277. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.010>

- 74) Aziz, N. (2013). The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics*, 68(Suppl 1), 35–38. [http://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)05](http://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)05)
- 75) Moretti, E., Capitani, S., Figura, N., Pammolli, A., Federico, M. G., Giannerini, V., & Collodel, G. (2009). The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26(1), 47–56. <http://doi.org/10.1007/s10815-008-9283-5>
- 76) Kantartzi, P. D., Goulis, C. D., Goulis, G. D., & Papadimas, I. (2007). Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia*, 11(3), 99–104.
- 77) Singh, R., Hamada, A. J., Bukavina, L., & Agarwal, A. (2012). Physical deformities relevant to male infertility. *Nature Reviews Urology*, 9(3), 156–174. doi:10.1038/nrurol.2012.11
- 78) Arap, M. A., Vicentini, F. C., Cocuzza, M., Hallak, J., Athayde, K., Lucon, A. M., . . . Srougi, M. (2007). Late Hormonal Levels, Semen Parameters, and Presence of Antisperm Antibodies in Patients Treated for Testicular Torsion. *Journal of Andrology*, 28(4), 528–532. doi:10.2164/jandrol.106.002097
- 79) Barazani, Y., Stahl, P. J., Nagler, H. M., & Stember, D. S. (2012). Management of ejaculatory disorders in infertile men. *Asian Journal of Andrology*, 14(4), 525–529. <http://doi.org/10.1038/aja.2012.29>
- 80) Shang, Y., Liu, C., Cui, D., Han, G., & Yi, S. (2014). The Effect of Chronic Bacterial Prostatitis on Semen Quality in Adult Men: A Meta-Analysis of Case-control Studies. *Scientific Reports*, 4, 7233. <http://doi.org/10.1038/srep07233>
- 81) Singh, P., Singh, M., Cugati, G., & Singh, A. K. (2011). Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(2), 102–103. <http://doi.org/10.4103/0974-1208.86094>
- 82) Krajewska-Kulak, E., & Sengupta, P. (2013). Thyroid Function in Male Infertility. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 174. <http://doi.org/10.3389/fendo.2013.00174>



83) Kamoun, M., Mnif, M. F., Charfi, N., Naceur, B. B., Mnif, F., Rekik, N., . . . Abid, M. (2014). Fertility outcome in male and female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Middle East Fertility Society Journal*, 19(2), 89-95. doi:10.1016/j.mefs.2013.05.006

84) Ramasamy, R., Armstrong, J. M., & Lipshultz, L. I. (2015). Preserving fertility in the hypogonadal patient: an update. *Asian Journal of Andrology*, 17(2), 197–200. <http://doi.org/10.4103/1008-682X.142772>

85) The Pituitary Society. (2015). Hypopituitarism - What is Hypopituitarism? Retrieved July 11, 2017, from <https://pituitarysociety.org/patient-education/pituitary-disorders/hypopituitarism/what-is-hypopituitarism>

86) Fode, M., Krogh-Jespersen, S., Brackett, N. L., Ohl, D. A., Lynne, C. M., & Sønksen, J. (2012). Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian Journal of Andrology*, 14(1), 61–68. <http://doi.org/10.1038/aja.2011.70>

87) Althof, S. E., McMahon, C. G., Waldinger, M. D., Serefoglu, E. C., Shindel, A. W., Adaikan, P. G., ... Torres, L. O. (2014). An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sexual Medicine*, 2(2), 60–90. <http://doi.org/10.1002/sm2.28>

88) Gopalakrishnan, R., Thangadurai, P., Kuruvilla, A., & Jacob, K. S. (2014). Situational Psychogenic Anejaculation: A Case Study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(3), 329–331. <http://doi.org/10.4103/0253-7176.135393>

89) Lindsay T.J. and Vitrikas K.R. (2015) Evaluation and Treatment of Infertility *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308-314.

90) Βασιλόπουλος, Ι (2016). Η εξωσωματική σε αριθμούς και η πρωτιά της Ελλάδας. Retrieved July 11, 2017, from <http://www.gynecologie.gr/el/blog/item/118-i-eksosomatiki-se-arithmoys-kai-i-protia-tis-elladas>

91) Samplaski, M. K., Agarwal, A., Sharma, R., & Sabanegh, E. (2010). New generation of diagnostic tests for infertility: Review of specialized semen tests.

International Journal of Urology, 17(10), 839-847. doi:10.1111/j.1442-2042.2010.02619.x

92) Kessler, L. M., Craig, B. M., Plosker, S. M., Reed, D. R., & Quinn, G. P. (2013). Infertility Evaluation and Treatment among Women in the United States. *Fertility and Sterility*, 100(4), 10.1016/j.fertnstert.2013.05.040. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.040>

93) Balen, A. H., & Rutherford, A. J. (2007). Management of infertility. *BMJ: British Medical Journal*, 335(7620), 608–611. <http://doi.org/10.1136/bmj.39324.662049.80>

94) Kamel, R. M. (2010). Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 8, 21. <http://doi.org/10.1186/1477-7827-8-21>

95) Visctorian Assisted Reproductive Treatment Authority. (2016, May 29). Types of assisted reproductive treatment. Ανακτήθηκε 31 Ιουνίου, 2017, from <https://www.varta.org.au/information-support/assisted-reproductive-treatment/types-assisted-reproductive-treatment>

96) Zadehmodarres, S., Oladi, B., Saeedi, S., Jahed, F., & Ashraf, H. (2009). Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26(1), 7–11. <http://doi.org/10.1007/s10815-008-9273-7>

97) Vitek, W. S., Galárraga, O., Klatsky, P. C., Robins, J. C., Carson, S. A., & Blazar, A. S. (2013). Management of the first in vitro fertilization cycle for unexplained infertility: a cost-effectiveness analysis of split in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 100(5), 1381–1388. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.035>

98) Zhang, Y., Fu, Y., Han, F., Kuang, H., Hu, M., & Wu, X. (2014). The Effect of Complementary and Alternative Medicine on Subfertile Women with *In Vitro* Fertilization. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2014, 419425. <http://doi.org/10.1155/2014/419425>

- 99) Omurtag, K., Cooper, A., Bullock, A., Naughton, C., Ratts, V., Odem, R., & Lanzendorf, S. E. (2013). Sperm Recovery and IVF after Testicular Sperm Extraction (TESE): Effect of Male Diagnosis and Use of Off-Site Surgical Centers on Sperm Recovery and IVF. *PLoS ONE*, 8(7), e69838. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0069838>
- 100) Bernie, A. M., Mata, D. A., Ramasamy, R., & Schlegel, P. N. (2015). Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 104(5). doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136
- 101) Toulis, K. A., Iliadou, P. K., Venetis, C. A., Tsametis, C., Tarlatzis, B. C., Papadimas, I., & Goulis, D. G. (2010). Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Human Reproduction Update*, 16(6), 713-724. doi:10.1093/humupd/dmq024
- 102) Kosteria, I., Anagnostopoulos, A. K., Kanaka-Gantenbein, C., Chrousos, G. P., & Tsangaris, G. T. (2017). The Use of Proteomics in Assisted Reproduction. *In Vivo*, 31(3). doi:10.21873/invivo.11056
- 103) Korbakis, D., Schiza, C., Brinc, D., Soosaipillai, A., Karakosta, T. D., Légaré, C., ... Drabovich, A. P. (2017). Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC Medicine*, 15, 60. <http://doi.org/10.1186/s12916-017-0817-5>
- 104) Edgar, D. H., & Gook, D. A. (2012). A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human Reproduction Update*, 18(5), 536-554. doi:10.1093/humupd/dms016
- 105) Devroey, P., Fauser, B. C. J. M., Diedrich, K., & on behalf of the Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2008. (2009). Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, 15(4), 391–408. <http://doi.org/10.1093/humupd/dmp012>

106) Gangrade, B. K. (2013). Cryopreservation of testicular and epididymal sperm: techniques and clinical outcomes of assisted conception. *Clinics*, 68(Suppl 1), 131–140. [http://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)15](http://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)15)

107) Zou, Y., Yin, T., Chen, S., Yang, J., & Huang, W. (2013). On-Chip Cryopreservation: A Novel Method for Ultra-Rapid Cryoprotectant-Free Cryopreservation of Small Amounts of Human Spermatozoa. *PLoS ONE*, 8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061593

108) Audibert, C., & Glass, D. (2015). A global perspective on assisted reproductive technology fertility treatment: an 8-country fertility specialist survey. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 13, 133. <http://doi.org/10.1186/s12958-015-0131-z>

109) Αλβέρτης. (2017). Εξωσωματική: 12.000 κύκλοι το χρόνο στην Ελλάδα, μηδέν σοβαρές επιπλοκές. Retrieved September 14, 2017, from <http://www.logotypos.gr/%CF%85%CE%B3%CE%B5%CE%AF%CE%B1-%CE%B5%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1/%CE%B5%CE%BE%CF%89%CF%83%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-12000-%CE%BA%CF%8D%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CE%B9-%CF%84%CE%BF-%CF%87%CF%81%CF%8C%CE%BD%CE%BF-%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BD-%CE%B5%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1-%CE%BC%CE%B7%CE%B4%CE%AD%CE%BD-%CF%83%CE%BF%CE%B2%CE%B1%CF%81%CE%AD%CF%82-%CE%B5%CF%80%CE%B9%CF%80%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%82.html>

110) ΕΟΠΥΥ. (2017). Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή. Retrieved September 14, 2017, from [http://www.eopyy.gov.gr/GeneralAspx/ShowPage?a\\_View=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%BF%CF%8D%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%B7%CE%91%CE%BD%CE%B1%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%B1%CE%B3%CF%89%CE%B3%CE%AE](http://www.eopyy.gov.gr/GeneralAspx/ShowPage?a_View=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CE%B2%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%BF%CF%8D%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CE%B7%CE%91%CE%BD%CE%B1%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%B1%CE%B3%CF%89%CE%B3%CE%AE)

- 111) Pasch, L. A., Gregorich, S. E., Katz, P. K., Millstein, S. G., Nachtigall, R. D., Bleil, M. E., & Adler, N. E. (2012). Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, 98(2), 459–464. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.023>
- 112) Durgun Ozan, Y., & Okumuş, H. (2017). Effects of Nursing Care Based on Watson's Theory of Human Caring on Anxiety, Distress, And Coping, When Infertility Treatment Fails: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Caring Sciences*, 6(2), 95–109. <http://doi.org/10.15171/jcs.2017.010>
- 113) Jurewicz, J., Hanke, W., Radwan, M., & Bonde, J. (2009). Environmental factors and semen quality. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 22(4). doi:10.2478/v10001-009-0036-1
- 114) Montano, D. (2014). Chemical and biological work-related risks across occupations in Europe: a review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 9, 28. <http://doi.org/10.1186/1745-6673-9-28>
- 115) Madden, J. A., Hoyer, P. B., Devine, P. J., & Keating, A. F. (2014). Acute 7,12-dimethylbenz[a]anthracene exposure causes differential concentration-dependent follicle depletion and gene expression in neonatal rat ovaries. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 276(3), 179-187. doi:10.1016/j.taap.2014.02.011
- 116) Bhattacharya, P., & Keating, A. F. (2012). Impact of environmental exposures on ovarian function and role of xenobiotic metabolism during ovotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261(3), 227-235. doi:10.1016/j.taap.2012.04.009
- 117) Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A. M., & Abdollahi, M. (2014). Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. *Toxicology Letters*, 230(2), 146-156. doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.029
- 118) Perry, M. J., Venners, S. A., Chen, X., Liu, X., Tang, G., Xing, H., ... Xu, X. (2011). Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 31(1), 75–79. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.08.006>

- 119) Mendola, P., Messer, L. C., & Rappazzo, K. (2008). Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and Sterility*, 89(2). doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.036
- 120) Jurewicz, J., Hanke, W., Radwan, M., & Bonde, J. (2009). Environmental factors and semen quality. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 22(4). doi:10.2478/v10001-009-0036-1
- 121) Hauser, R., & Sokol, R. (2008). Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertility and Sterility*, 89(2). doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.033
- 122) Pak, V. M., Powers, M., & Liu, J. (2013). Occupational Chemical Exposures Among Cosmetologists: Risk of Reproductive Disorders. *Workplace Health & Safety*, 61(12), 522–529. <http://doi.org/10.3928/21650799-20131121-01>
- 123) Bonde, J. P. (2013). Occupational causes of male infertility. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 20(3), 234-239. doi:10.1097/med.0b013e32835f3d4b
- 124) Lutz P (2012) Benzimidazole and its derivatives--from fungicides to designer drugs. A new occupational and environmental hazards *Med Pr*. 2012;63(4):505-13.
- 125) Ashiru OA & Odusanya OO (2009) Fertility and occupational hazards: review of the literature. *Afr J Reprod Health*. 2009 Mar;13(1):159-65.
- 126) Pizent, A., Tariba, B., & Živković, T. (2012). Reproductive Toxicity of Metals in Men. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 63(Supplement 1). doi:10.2478/10004-1254-63-2012-2151
- 127) Béranger, R., Hoffmann, P., Christin-Maitre, S., & Bonneterre, V. (2012). Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: A critical analysis of the literature. *Reproductive Toxicology*, 33(3), 269-279. doi:10.1016/j.reprotox.2012.01.002

- 128) Mark-Kappeler, C. J., Hoyer, P. B., & Devine, P. J. (2011). Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. *Biology of Reproduction*, 85(5), 871–883. <http://doi.org/10.1095/biolreprod.111.091173>
- 129) Gilleron, J., Malassine, A., Carette, D., Segretain, D., & Pointis, G. (2011). Chemical Connexin Impairment in the Developing Gonad Associated with Offspring Infertility. *Current Medicinal Chemistry*, 18(33), 5145-5158. doi:10.2174/092986711797636117
- 130) Jurewicz J & Hanke W. (2007) [Risk of reproductive disorders in greenhouse workers]. Review article *Med Pr.* 2007;58(5):433-8.
- 131) Kumar, S., Murarka, S., Mishra, V. V., & Gautam, A. K. (2014). Environmental & lifestyle factors in deterioration of male reproductive health. *The Indian Journal of Medical Research*, 140(Suppl 1), S29–S35.
- 132) Han, X., Zhou, N., Cui, Z., Ma, M., Li, L., Cai, M., ... Cao, J. (2011). Association between Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites and Sperm DNA Damage: A Population Study in Chongqing, China. *Environmental Health Perspectives*, 119(5), 652–657. <http://doi.org/10.1289/ehp.1002340>
- 133) Pointis, G., Gilleron, J., Carette, D., & Segretain, D. (2011). Testicular connexin 43, a precocious molecular target for the effect of environmental toxicants on male fertility. *Spermatogenesis*, 1(4), 303–317. <http://doi.org/10.4161/spmg.1.4.18392>
- 134) Gollenberg, A. L., Liu, F., Brazil, C., Drobnis, E. Z., Guzick, D., Overstreet, J. W., . . . Swan, S. H. (2010). Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertility and Sterility*, 93(4), 1104-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.018
- 135) Li, Y., Lin, H., Li, Y., & Cao, J. (2011). Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertility and Sterility*, 95(1), 116-123. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.031
- 136) Mutsaerts, M. A., Groen, H., Huiting, H. G., Kuchenbecker, W. K., Sauer, P. J., Land, J. A., . . . Hoek, A. (2011). The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy--a Dutch population-based birth-cohort study: the

GECKO Drenthe study. *Human Reproduction*, 27(2), 583-593.  
doi:10.1093/humrep/der429

137) Gamble, K. L., Resuehr, D., & Johnson, C. H. (2013). Shift Work and Circadian Dysregulation of Reproduction. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 92.  
<http://doi.org/10.3389/fendo.2013.00092>

138) El-Helaly, M., Awadalla, N., Mansour, M., & El-Biomy, Y. (2010). Workplace exposures and male infertility — A case-control study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 23(4).  
doi:10.2478/v10001-010-0039-y

139) Κτένας Ε (2003): Στατιστική στο χώρο της υγείας Εκδόσεις ZYMEL.  
Αθήνα 2003