



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

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ – ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

**ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ & ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ : ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ  
ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΒΑΘΡΟΥ ΚΑΙ ΗΜΕΡΗΣΙΩΝ ΡΥΘΜΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΚΡΥΣΤΑΛΙΑ**

**ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΟΣ**

*Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Αναπαραγωγική – Αναγεννητική Ιατρική» του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.*

*Ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω και στην οικογένεια μου που με στήριξε ιδιαίτερα καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και κυρίως στην αδερφή μου που στέκεται πάντα δίπλα μου για να με βοηθάει, να με καθοδηγεί και να μου συμπαραστέκεται.*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	9
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	9
1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ .....	9
1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	11
1.3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ.....	11
1.3.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ.....	13
1.4 ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ.....	14
2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ .....	14
2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	16
2.2.1 ΤΟ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ .....	16
2.2.2 ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ .....	17
2.2.2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ .....	17
2.2.2.2 ΒΑΡΟΣ .....	22
2.2.2.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ .....	22
2.2.2.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΑΤΟΜΑ .....	28
2.2.2.5 ΑΣΚΗΣΗ.....	28
2.2.3 ΣΤΡΕΣ.....	30
2.2.4 ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	31
2.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΥΗΜΕΡΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ .....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	34
3.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	34
3.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	42
3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ.....	46
3.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΑ .....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΩΣ ΤΡΟΠΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	61
4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ .....	61
4.2 ΣΤΑΔΙΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ .....	61

4.2.1 ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	61
4.2.2 ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	62
4.2.3 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	62
4.2.4 ΩΟΛΗΨΙΑ .....	62
4.2.5 ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ .....	63
4.2.6 ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ .....	63
4.3 ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ .....	63
4.4 ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (ICSI) .....	64
4.5 ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	65
4.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΝΑ ΓΕΝΝΗΘΕΙ ΕΝΑ ΥΓΙΕΣ ΜΩΡΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ .....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ-ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ .....	68
5.1 Η ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ - ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΩΣ ΒΟΗΘΕΙΑ ΣΤΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ .....	68
5.2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΔΕΞΙΟΤΗΤΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ.....	69
5.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΟΥ ΣΤΗΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	70
5.4 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ .....	71
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	72
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία μελετά τη σχέση μεταξύ της υπογονιμότητας και των ημερήσιων ρυθμών ζωής, εξετάζοντας το γενετικό υπόβαθρο που επηρεάζει αυτή τη σύνδεση. Οι ημερήσιοι ρυθμοί ζωής, όπως η διατροφή, η άσκηση, η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες και το άγχος, έχουν επιδράσεις στην υγεία και την υπογονιμότητα. Μέσω εκτενούς ανάλυσης δεδομένων και γενετικών μεθόδων, η εργασία εξετάζει πως η γονιμότητα του σύγχρονου ανθρώπου μπορεί να πληγεί και προτείνει μεθόδους αντιμετώπισης του ζητήματος, κυρίως μέσα από τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και εξωσωματικής γονιμοποίησης.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πληθυσμός της κάθε χώρας διαμορφώνεται με βάση ένα σύνολο στοιχείων και παραγόντων. Καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του πληθυσμού παίζουν οι δείκτες της υγείας, μεταξύ των οποίων είναι ο δείκτης της γονιμότητας. Το δημογραφικό ζήτημα βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος κάθε χώρας καθώς συνδέεται άμεσα με την εξέλιξη του πληθυσμού και την ανανέωσή του. Μόνο μέσα από τις νέες γεννήσεις, η χώρα εξασφαλίζει το μελλοντικό της εργατικό δυναμικό. Σήμερα, η αύξηση του προσδόκιμου μέσου όρου ζωής και η μείωση του αριθμού των γεννήσεων βρίσκονται στον πυρήνα του δημογραφικού ζητήματος. Η γονιμότητα που αποτελεί το κεντρικό θέμα της έρευνας αναφέρεται στη γέννηση των παιδιών και προσδιορίζεται μέσα από το συνολικό ρυθμό της γονιμότητας. Πρόκειται για έναν αριθμό που εκτιμά τον μέσο όρο παιδιών που έχει αποκτήσει η κάθε γυναίκα.

Σαράντα πέντε χρόνια πέρασαν από την ημέρα που οι Βρετανοί επιστήμονες Robert Edward και Patrick Steptoe κατάφεραν να φέρουν στον κόσμο το πρώτο παιδί του σωλήνα τι 1978, τη Louise Brown<sup>2</sup>. Η επιτυχημένη αυτή διαδικασία αποτέλεσε ορόσημο, καθώς έδωσε την δυνατότητα πρόσβασης στους ανθρώπινους γαμέτες, τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια και συνεπώς στο γενετικό υλικό. Έτσι, δόθηκε η ευκαιρία σε χιλιάδες ζευγάρια που αντιμετώπιζαν αναπαραγωγικό πρόβλημα, να αποκτήσουν παιδί και σε πολλά βεβαρημένα με κάποιο γενετικό νόσημα να αποκτήσουν υγιές τέκνο.

Η παρούσα εργασία μελετά το συσχετισμό ανάμεσα στην υπογονιμότητα που μπορεί να πλήττει ένα ζευγάρι και το συσχετισμό της με τον σύγχρονο τρόπο ζωής του, σε συνδυασμό πάντα με το γενετικό υπόβαθρο των δύο πιθανών γονέων. Είναι κοινώς αποδεκτό πως οι αλλαγές στην κοινωνική θέση της γυναίκας, κυρίως στο εργασιακό πλαίσιο αλλά και σε οικογενειακό συνέβαλε στο να οξυνθεί το πρόβλημα της υπογονιμότητας. Η μείωση των γάμων, η αύξηση των διαζυγίων καθώς και το μεταναστευτικό έδρασαν αρνητικά στο δείκτη γονιμότητας. Η Ελλάδα συγκεκριμένα ήταν μία από τις χώρες που αντιμετώπισε πρόβλημα υπογεννητικότητας, καθώς υπήρχαν χρονιές που ο αριθμός των θανάτων ξεπέρασε αυτόν των γεννήσεων. Οι σύγχρονες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και η τρέχουσα οικονομική κρίση επιδεινώνει περαιτέρω τους δείκτες γεννητικότητας της Ελλάδας<sup>3</sup>.

Δεν θα μπορούσε να παραληφθεί πως οι σύγχρονοι ρυθμοί ζωής είναι ταχύτατοι, γεγονός που έχει οδηγήσει σε μια χαμηλής ποιότητας καθημερινότητα. Αυτό περιλαμβάνει κακές διατροφικές συνήθειες, και έλλειψη σωματικής άσκησης το οποίο με

τη σειρά του φέρνει ανισορροπία στο βάρος των ατόμων, διαταράσσει το δείκτη μάζας σώματος και συχνά οδηγεί σε φαινόμενα παχυσαρκίας. Κάτι τέτοιο λειτουργεί ιδιαίτερα επιβαρυντικά για την γονιμότητα των ατόμων και επηρεάζει τόσο την ικανότητα φυσικής σύλληψης, όσο και την έκβαση πιθανής εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Ωστόσο, δεν είναι μόνο η διατροφή επιβαρυντικός παράγοντας για την γονιμότητα, αλλά και άλλες συνήθειες των ημερών μας όπως οι εθισμοί στο τσιγάρο, στην καφεΐνη ή ακόμα και σε ναρκωτικές ουσίες. Επαγγέλματα που περιλαμβάνουν έκθεση σε τοξικούς παράγοντες επίσης μπορεί να έχουν δυσάρεστες επιπτώσεις για την αναπαραγωγική υγεία του ατόμου.

Αναμφισβήτητα όμως, η γονιμότητα του ζευγαριού επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες και θέματα υγείας των ιδίων, τα οποία μερικές φορές είναι πιο εύκολα αντιμετωπίσιμα και άλλες λιγότερο. Οι εν δυνάμει γονείς ωστόσο οφείλουν να προσέχουν σημαντικά την υγεία τους και τις συνήθειες τους προκειμένου να μπορέσουν να εξασφαλίσουν την απόκτηση απογόνων, διότι η λανθασμένη διαχείριση της καθημερινότητας τους μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα επιβαρυντική για την γονιμότητα τους. Η Linda Hammer Burns, στο βιβλίο της "Υπογονιμότητα" αναφέρει πως όλοι οι ερευνητές που ασχολήθηκαν με την αντίδραση κάθε φύλου στην υπογονιμότητα, συμπέραναν πως οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν αρκετά διαφορετική στάση. Έχει παρατηρηθεί ακόμη πως η υπογονιμότητα καθώς και οι διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δρα διαφορετικά στα δύο φύλα τόσο ως προς την αντιμετώπιση, τόσο ως προς την αρνητική επίδραση στον συναισθηματικό τους κόσμο<sup>4</sup>.

Στην παρούσα εργασία, θα παρουσιαστούν κυρίως τα αίτια της υπογονιμότητας διαχωρίζοντας αυτά που πηγάζουν από τον τρόπο ζωής της σύγχρονης κοινωνίας και αυτά που έχουν τις ρίζες τους στο γενετικό υπόβαθρο. Θα αναλυθεί ο συσχετισμός ανάμεσα σε αυτές τις δύο κατηγορίες και θα προταθούν τρόποι αντιμετώπισης. Θα γίνει ανάλυση ακόμα των υπαρχόντων τρόπων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σε ποιες περιπτώσεις είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται κάθε ένας από αυτούς.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

### **1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα είναι νόσος και ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα (1) χρόνο ελεύθερης σεξουαλικής επαφής, δηλαδή χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων. Οι Kuohung και συνεργάτες ορίζουν την υπογονιμότητα ως την αποτυχία σύλληψης ύστερα από ένα (1) έτος τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισύλληψη σε γυναίκες μικρότερες των τριάντα πέντε (35) ετών και ύστερα από έξι (6) μήνες σε γυναίκες τριάντα πέντε (35) ετών και άνω<sup>4</sup>. Η υπογονιμότητα δεν πρέπει να συγχέεται με την στειρότητα, που είναι η απόλυτη βιολογική αδυναμία τεκνοποίησης (για παράδειγμα, μια γυναίκα που έχει υποβληθεί σε ολική αφαίρεση μήτρας και ωοθηκών αδυνατεί προφανώς να τεκνοποιήσει). Υπολογίζεται ότι η υπογονιμότητα επηρεάζει περίπου το οκτώ με δώδεκα τοις εκατό (8% – 12 %) των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως.

Η ίδια διακρίνεται σε δύο (2) κατηγορίες με βάση το αν έχει προηγηθεί άλλη σύλληψη στο παρελθόν ή όχι. Έτσι, διαχωρίζουμε την πρωτογενή υπογονιμότητα, η οποία αναφέρεται σε ζευγάρια που αδυνατούν να συλλάβουν και δεν τα έχουν καταφέρει ούτε στο παρελθόν και στην δευτερογενή υπογονιμότητα, η οποία παραπέμπει στην αδυναμία σύλληψης από ένα ζευγάρι που έχει συλλάβει στο παρελθόν ανεξάρτητα από την έκβαση της σύλληψης.<sup>5</sup>

### **1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Πριν πραγματοποιηθεί η θεραπεία την υπογονιμότητας, απαιτείται η διάγνωση της. Η διάγνωση της υπογονιμότητας πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο γιατρό ανάλογα με την περίπτωση<sup>6</sup>. Εκτός από τις εξετάσεις και τη λήψη ιστορικού του ζευγαριού, ο διαγνωστικός έλεγχος δύναται να περιλαμβάνει: μικροβιολογικές εξετάσεις,

όπως καλλιέργεια σπέρματος και κοιλιακού υγρού, εργαστηριακές αναλύσεις αίματος, ειδικές απεικονιστικές εξετάσεις, όπως υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας, όσχεου, υσυεροσαλπιογραφία, κολποσκόπηση και πεοσκόπηση.

Πιο συγκεκριμένα, απαιτείται έλεγχος ωορρηξίας. Για το σκοπό αυτό διενεργείται μια σειρά υπερηχογραφημάτων που αρχίζουν την όγδοη έως δέκατη ημέρα του κύκλου και επαναλαμβάνεται κάθε μία έως δύο ημέρες. Ο έλεγχος αυτός αποσκοπεί στο να παρατηρήσει ο ιατρός την ανάπτυξη του ωαρίου και σε σύνδεση με το μέγεθος του και τα επίπεδα των ορμονών στο αίμα, να προβεί να συμβουλέψει το ζευγάρι να έρθει σε επαφή τις ημέρες που εκείνος κρίνει ότι είναι γόνιμες.

Ο ορμονικός έλεγχος γίνεται μεταξύ δεύτερης και τέταρτης ημέρας του κύκλου και ειδικότερα την τρίτη. Περιλαμβάνει μετρήσεις των ορμονών FSH, LH , E2 (οιστραδιόλης), PRL (προλακτίνης), TSH και PRG (προγεστερόνης).

Η υστεροσκόπηση είναι μια εξειδικευμένη διαγνωστική χειρουργική επέμβαση, ελαφριάς γενικής αναισθησίας, η οποία πραγματοποιείται σε περίπτωση που ο θεράπωντας ιατρός υποψιάζεται ινομυώματα ή αν έχει ενδείξεις πολύποδα και συμφύσεων του ενδομήτριου<sup>7</sup>.

Η υστεροσαλπιογραφία είναι μια ακτινολογική εξέταση, κατά την οποία ελέγχεται η βατότητα των σαλπίνγων και ο βαθμός επικοινωνίας τους με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης εγχέεται ειδικό σκιαγραφικό υγρό στη μήτρα μέσω του τραχήλου.

Η λαπαροσκόπηση είναι μια χειρουργική μικροεπέμβαση στον ομφαλό μήκους ενός μόλις εκατοστού, η οποία τελείται υπό γενικής αναισθησίας. Μέσω αυτής γίνεται ικανή η παρατήρηση του εσωτερικού της κοιλίας, των εσωτερικών γεννητικών οργάνων της γυναίκας, και μπορεί να διορθωθούν πολλά προβλήματα, όπως η αφαίρεσή ινομυωμάτων, η ενδομητρίωση κ.α<sup>8</sup>.

Η ειδική ιστολογική εξέταση, γνωστή και ως βιοψία του ενδομήτριου μπορεί να συμβάλλει στο να διαπιστωθεί αν γίνεται ωορρηξία και αν το ενδοθήλιο της μήτρας είναι ορμονικά προετοιμασμένο για εγκυμοσύνη.

Η μαστογραφία σε κάθε γυναίκα άνω των τριακοστών πέντε (35) ετών οφείλει να αποτελεί μέρος των εξετάσεων της.

Η σωστή διάγνωση έχει πρωταρχικό ρόλο διότι είναι αυτή που οδηγεί στην επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής. Σήμερα, έχουν δημιουργηθεί οργανωμένες Ιατρικές Μονάδες στις οποίες τα ζευγάρια μπορούν να απευθυνθούν, είτε μετά από σύσταση του ειδικευμένου επιστήμονα με τον οποίο είχαν έρθει σε επαφή την πρώτη φορά, είτε απευθείας. Έτσι το ζευγάρι έχει τη δυνατότητα να κάνει όλες τις απαραίτητες εξετάσεις αποφεύγοντας τις αποσπασματικές ή ημιτελείς διαγνωστικές διαδικασίες, ενώ παράλληλα μειώνεται και ο χρόνος αναμονής από τη διαπίστωση του προβλήματος μέχρι την κατάστροψη του σχεδίου αντιμετώπισης του.

### **1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δύναται να εξεταστούν όλα τα δεδομένα έτσι ώστε το ζευγάρι να κατευθυνθεί στην κατάλληλη θεραπεία με τη βοήθεια της κατάλληλης ομάδας. Η ηλικία της γυναίκας καθώς και οι οικονομικοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη, διότι η διάγνωση και η θεραπεία της υπογονιμότητας δύναται να είναι χρονοβόρα και επίπονη από οικονομικής άποψης. Δίδονται διάφορες επιλογές ανάλογα με την διάγνωση όπως: φαρμακευτική αγωγή για την εξάλειψη μολύνσεων, φαρμακευτική αγωγή για την τακτοποίηση ή την διέγερση της λειτουργίας των ωθηκών ή των όρχεων, χειρουργική επέμβαση για την θεραπεία ανατομικών προβλημάτων αναπαραγωγικού συστήματος ή ενδομητρίωσης, καθώς και συνδυασμός φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας, αν κριθεί απαραίτητο<sup>9,10</sup>.

#### **1.3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ**

Στις μέρες μας, έπειτα από δεκαετίες ερευνών, έχουν αναπτυχθεί πολυάριθμες διαγνωστικές μέθοδοι για την αξιολόγηση της υπογονιμότητας, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση της γονιμότητας, χωρίς ωστόσο να προβλέπουν με ακρίβεια την έναρξη της ηλικιακής εκφύλισης της υπογονιμότητας. Οι συνέπειες των μη διαγνωσμένων παραγόντων που οδηγούν στην υπογονιμότητα μπορεί να είναι πιο επιζήμιες για τις γυναίκες που έχουν περιορισμένο χρόνο για να επιτευχθεί μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη. Εκτός από τον έλεγχο της στειρότητας, η ιατρική αξιολόγηση θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει έλεγχο για σημαντικές ιατρικές παθήσεις όπως η υπέρταση και ο διαβήτης, οι οποίες είναι πιο συχνές σε γυναίκες μεγαλύτερης

ηλικίας. Στις γυναίκες 40 ετών και άνω, είναι σκόπιμο να γίνει και μία μαστογραφία πριν την απόπειρα εγκυμοσύνης<sup>13</sup>.

Το αντί-οιστρογόνο κιτρική κλομιφαίνη είναι μία ορμόνη με ιδιότητες ασθενούς οιστρογόνου, που δρα στον υποθάλαμο, την υπόφυση, και τις ωθήκες προκειμένου να αυξήσει τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου (FSH) καθώς και της ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης, οι οποίες είναι σημαντικές για τη διαδικασία της ωορρηξίας. Χρησιμοποιείται για γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα, με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συμβάλλει στην τόνωση της ανάπτυξης πολλαπλών ωαρίων για χρήση με τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)<sup>17</sup>.

Οι ορμόνες οι οποίες είναι απαραίτητες για την ωορρηξία είναι γνωστές ως γοναδοτροπίνες και αυτές περιλαμβάνουν την ορμόνη διέγερσης θυλακίων (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH). Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υπογονιμότητας περιέχουν γοναδοτροπίνες και χορηγούνται ενδομυκώς, με σκοπό την διέγερση των ωοθυλακίων. Το κύριο παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται είναι η ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG), η οποία περιέχει τόσο LH όσο και FSH. Επίσης, υπάρχει διαθέσιμη ανασυνδυασμένη ωχρινοτρόπος ορμόνη (rLH)<sup>18,19</sup>.

Στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης ενός φυσιολογικού έμμηνου κύκλου απελευθερώνεται η ορμόνη απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης (GnRH) ανά τακτά χρονικά διαστήματα περίπου ανά μια έως δύο ώρες. Η παλμική απελευθέρωση της GnRH από τον υποθάλαμο στον εγκέφαλο και στην κυκλοφορία του αίματος διεγείρει τον υποφυσιακό αδένα ώστε να εκκρίνει τη LH και την FSH.

Πολλές γυναίκες χαρακτηρίζονται από υπερπολακτιναιμία, δηλαδή από υπερβολική ποσότητα προλακτίνης που απελευθερώνεται από την υπόφυση και προκαλεί ακανόνιστη ωορρηξία. Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης καταστέλλουν της φυσιολογική έκκριση της GnRH και συνεπώς εμποδίζουν την ωορρηξία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ακανόνιστη ωορρηξία και τη συχνή εμμηνόρροια ή την πλήρη διακοπή της εμμήνου ρύσεως. Η επίπτωση του αυξημένου επιπέδου της προλακτίνης στις υπογόνιμες γυναίκες που έχουν ωορρηξία κυμαίνεται μεταξύ τέσσερα έως δώδεκα τοις εκατό (4 – 12)%<sup>23</sup>

Η χειρουργική επέμβαση μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να θεραπεύσει την υπογονιμότητα και να αποκαταστήσει τη φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Ενδείκνυται σε περιστατικά που υπάρχει προβλήματα στις σάλπιγγες, σε ωθήκες πολυκυστικού χαρακτήρα, στην ενδομητρίωση και σε ανωμαλίες της μήτρας<sup>23</sup>.

### 1.3.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

Οι άνδρες οι οποίοι χαρακτηρίζονται από συμπτώματα όψιμης έναρξης υπογοναδισμού, συχνά επιλέγουν ως θεραπεία την υποκατάσταση τεστοστερόνης (Testosterone Replacement Therapy- TRT). Αυτού του είδους η θεραπεία βελτιώνει τη σύσταση του σώματος, την πυκνότητα των οστών και τη σεξουαλική λειτουργία, ενώ προλαμβάνει τις επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου.

Σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας του σπέρματος χρησιμοποιείται η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, έτσι ώστε να μπορέσει να επιτευχθεί η αναπαραγωγή. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) προτιμάται σε περιπτώσεις όπου ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων με επαρκή κινητικότητα είναι πάνω από πέντε (5) εκατομμύρια<sup>26,27</sup>. Τα τελευταία χρόνια κερδίζουν έδαφος μέθοδοι όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και η ενδο-κυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίων (Intra-cytoplasmic Sperm Injection - ICSI). Η μέθοδος ICSI περιλαμβάνει την άμεση έγχυση σπερματοζωαρίων στο κυτταρόπλασμα ενός ωοκυττάρου, και για να πραγματοποιηθεί δεν υπάρχει κάποιο κατώτατο όριο απαραίτητου αριθμού σπερματοζωαρίων. Σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας, η εξαγωγή σπέρματος από τους όρχεις (Testicular Sperm Extraction - TESE) με ή χωρίς μικροχειρουργικές τεχνικές (micro-TESE) χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη μέθοδο ICSI. Μια εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας είναι η γονιμοποίηση με σπέρμα δότη (Artificial Insemination with Donor sperm - AID)<sup>28</sup>.

### 1.4 ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

Λαμβάνοντας υπόψη όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως απαιτείται να υπάρχει ένα σύνολο προϋποθέσεων που να τηρούνται ταυτόχρονα προκειμένου να επιτευχθεί η σύλληψη.

Αρχικά, είναι απαραίτητο να υπάρχει σεξουαλική επαφή του ζευγαριού, χωρίς προφύλαξη, τις γόνιμες μέρες. Τα σπερματοζωάρια του άνδρα πρέπει να έχουν ικανό αριθμό, κινητικότητα, μορφολογία και ζωτικότητα. Η δίοδος τους από τον κόλπο μέχρι τις σάλπιγγες της γυναίκας, όπου και πραγματοποιείται η γονιμοποίηση φυσιολογικά, πρέπει αν είναι ευχερής, με φιλικό περιβάλλον κυρίως της τραχηλικής βλέννας.

Αναμφισβήτητα, θα πρέπει να γίνεται κανονικά η ωοθυλακιορρηξία κατά τον γεννητικό κύκλο της γυναίκας, έτσι ώστε να απελευθερωθεί από το ωοθυλάκιο το ώριμο ωάριο<sup>29,30</sup>. Αυτό με τη σειρά του χρειάζεται να προσληφθεί από τα άκρα των σαλπίγγων, που οφείλουν να είναι επαρκώς κινητά. Οι σάλπιγγες απαιτείται να είναι ανοιχτές (διαβατές), ώστε τα σπερματοζώαρια να μπορούν να φθάσουν έως το ωάριο και το έμβρυο να μπορεί να φθάσει στην κοιλότητα της μήτρας. Το ενδομήτριο πρέπει να είναι αρκετά καλά προετοιμασμένο ώστε να είναι δεκτικό να υποδεχθεί το έμβρυο<sup>31,32</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ**

### **2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

Θα πρέπει να γίνει ξεκάθαρο ότι η υπογονιμότητα ενός ζευγαριού μπορεί να οφείλεται είτε σε γυναικεία, είτε σε ανδρικά αίτια. Υπάρχουν περιπτώσεις που το πρόβλημα εντοπίζεται και στους δύο και σπανιότερα σε κανέναν από τους δύο, γεγονός που χαρακτηρίζεται ως ανεξήγητη υπογονιμότητα. Περίπου το δέκα έως δεκαπέντε τοις εκατό(10-15%) των σύγχρονων ζευγαριών έρχεται αντιμέτωπο με την υπογονιμότητα. Πρόσφατα, ο καθοριστικός ρόλος που διαδραματίζουν οι παράγοντες του τρόπου ζωής στην ανάπτυξη της υπογονιμότητας έχει προκαλέσει σημαντικό ενδιαφέρον από επιστήμονες και ερευνητές. Αποδεδειγμένα, ο τρόπος ζωής και οι καθημερινές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την υγεία και την ευεξία, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας<sup>33</sup>. Πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η ηλικία δημιουργίας οικογένειας, η διατροφή, το βάρος, η άσκηση, το ψυχολογικό στρες, οι περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη γονιμότητα. Ταυτόχρονα, παράγοντες όπως το κάπνισμα, η χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης είναι δυνατόν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα, ενώ άλλοι όπως η προληπτική φροντίδα μπορεί να αποδειχθεί επωφελής. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια προσπάθεια να προσεγγίσει το σύγχρονο τρόπο ζωής και το βαθμό που επηρεάζει την υπογονιμότητα ενός ζευγαριού εστιάζοντας, τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες<sup>34</sup>. Το αυξανόμενο ενδιαφέρον και ο όγκος της έρευνας σε αυτόν τον τομέα κατέστησαν

προφανές ότι οι παράγοντες του τρόπου ζωής έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη γονιμότητα.

Έχει υπολογιστεί ότι το επτά κόμμα τέσσερα τοις εκατό (7,4%) των γυναικών και των συζύγων τους στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι υπογόνιμες και ότι ο αριθμός των υπογόνιμων ανθρώπων στον κόσμο μπορεί να φτάσει το δεκαπέντε τοις εκατό (15%), ιδιαίτερα στις βιομηχανικές χώρες. Η μείωση του αριθμού των ατόμων που πλήττονται από υπογονιμότητα έχει γίνει κορυφαία προτεραιότητα για πολλούς οργανισμούς υγείας<sup>35</sup>. Οι καθημερινές συνήθειες μπορούν να τροποποιηθούν για να βελτιώσουν τη συνολική ευημερία δεδομένου ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στον καθορισμό της αναπαραγωγικής υγείας και μπορούν να επηρεάσουν θετικά ή αρνητικά τη γονιμότητα. Κύριος στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να καταδείξει τις πιθανές επιπτώσεις των πολλαπλών τρόπων ζωής στην αναπαραγωγική υγεία, τόσο για το ανδρικό φύλο, όσο και για το γυναικείο. Είναι φανερό ότι ενώ πολλές πτυχές της ζωής δεν είναι εύκολο να τροποποιηθούν, ο τρόπος ζωής μπορεί να αλλάξει<sup>36</sup>.

Η διάκριση μεταξύ γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας βασίζεται στις διαφορές στη φυσιολογία και τη λειτουργία των ανδρικών και γυναικείων αναπαραγωγικών συστημάτων. Η γυναίκα είναι πιθανό να έχει ένα περιορισμένο αριθμό ωαρίων, τα οποία αποτελούν τον γυναικείο γαμέτη και με την πάροδο των χρόνων παρουσιάζουν πτωτική τάση. Μπορεί επίσης να αντιμετωπίσουν προβλήματα υγείας που επηρεάζουν την υπογονιμότητα, όπως νόσος πολυκυστικών ωοθηκών ή ενδομητρίωση<sup>37</sup>. Η γυναίκα χρειάζεται να έχει ισορροπία στις τιμές των ορμονών της που σχετίζονται με την γονιμότητα, όπως είναι τα οιστρογόνα και προγεστερόνη, για να επιτευχθεί η γονιμοποίηση και κατά συνέπεια, η εγκυμοσύνη. Από την άλλη πλευρά, ο άνδρας παράγει σπέρμα το οποίο περιέχει σπερματοζωάρια, τα οποία και είναι υπεύθυνα για τη γονιμοποίηση του ωαρίου της γυναίκας. Οι άνδρες μπορεί να αντιμετωπίσουν προβλήματα υγείας που επηρεάζουν την υπογονιμότητα, όπως χαμηλή ποιότητα του σπέρματος, χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ή προβλήματα με την κινητικότητα τους<sup>38,39,40</sup>. Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζουν συνήθειες όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ, το στρες και η κακή διατροφή, που επηρεάζουν την υγεία των σπερματοζωαρίων.

## 2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

### 2.2.1 ΤΟ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Η ηλικία ενός άνδρα ή μιας γυναίκας είναι ένας παράγοντας μεταξύ άλλων που επηρεάζει τη γονιμότητα. Συνήθως λόγω ακαδημαϊκών και επαγγελματικών υποχρεώσεων ή/και προσδοκιών πολλά άτομα, συνεπώς και ζευγάρια, επιλέγουν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση. Η γονιμότητα κορυφώνεται και στη συνέχεια μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, επομένως το χρονοδιάγραμμα αναπαραγωγής μπορεί να είναι μια πτυχή που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τον καθορισμό της ιδανικής στιγμής για τη δημιουργία οικογένειας. Καθώς οι άνδρες μεγαλώνουν, τα επίπεδα τεστοστερόνης αρχίζουν να μειώνονται και προκύπτει υπογοναδισμός. Ωστόσο, εάν η τεστοστερόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του υπογοναδισμού, μπορεί να καταστείλει τη σπερματογένεση. Οι παράμετροι του σπέρματος αρχίζουν μια σταθερή πτώση ήδη από την ηλικία των τριάντα πέντε (35) ετών<sup>41</sup>. Ο όγκος και η κινητικότητα του σπέρματος μειώνονται, ενώ η μορφολογία μπορεί να γίνεται όλο και πιο ανώμαλη. Μετά την ηλικία των σαράντα (40) ετών, οι άνδρες μπορεί να έχουν σημαντικά μεγαλύτερη βλάβη στο DNA του σπέρματος τους, καθώς και μείωση τόσο στην κινητικότητα (40%), όσο και στη βιωσιμότητα (κάτω από 50%)<sup>42</sup>. Μπορεί επίσης να υπάρξει αύξηση του διαστήματος για τεκνοποίηση με την αύξηση της ηλικίας των ανδρών. Οι Hassan και Killick (2003) ανέφεραν ότι όταν οι άνδρες είναι άνω των σαράντα πέντε (45) ετών, ο σχετικός κίνδυνος της συντρόφου τους για αύξηση του χρόνου εγκυμοσύνης σε διάστημα ενός έτους αυξήθηκε σε τέσσερα κόμμα έξι (4,6) και μετά από δύο χρόνια αυξήθηκε σε δώδεκα κόμμα πέντε (12,5). Οι συγγραφείς σημείωσαν επίσης ότι ο ηλικιωμένος πληθυσμός έτεινε να καταναλώνει περισσότερο αλκοόλ, να έχει σεξουαλική επαφή λιγότερο συχνά, να χρησιμοποιεί περισσότερη αντισύλληψη και να καπνίζει περισσότερα τσιγάρα, κάτι που θα μπορούσε λειτουργήσει σαν συγχυτικός παράγοντας. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι υπάρχουν επίσης εκθετικά λιγότερα βρέφη που γεννιούνται από πατέρες ηλικίας τριάντα εννέα (39) ετών και άνω σε σύγκριση με μικρότερες ηλικιακές ομάδες<sup>43,44</sup>.

Το χρονοδιάγραμμα αναπαραγωγής για τις γυναίκες είναι πολύπλοκο. Ως έμβρυο σε πρώιμη ανάπτυξη, ένα μωρό κορίτσι έχει περίπου έξι εκατομμύρια (6.000.000). Ο αριθμός αυτών των ωοκυττάρων μειώνεται σταθερά, έτσι ώστε όταν γεννηθεί το μωρό να



έχει περίπου ένα έως δύο εκατομμύρια ωάρια. Όταν το κορίτσι φτάσει στην εφηβεία έχει περίπου τριακόσιες με τετρακόσιες χιλιάδες (300.000 – 400.000) ωάρια, αφού πριν από τότε, περισσότερα από δέκα χιλιάδες (>10.000) ωάρια πεθαίνουν κάθε μήνα. Σε γυναίκες ηλικίας κάτω των τριάντα (30) ετών, οι πιθανότητες να συλλάβουν μπορεί να είναι έως και εβδομήντα ένα τοις εκατό(71%), ενώ όταν είναι άνω των τριάντα έξι (36), μπορεί να είναι μόνο σαράντα ένα τοις εκατό(41%). Οι Matorras και συνεργάτες (2010) αναφέρουν ότι σε έναν πληθυσμό γυναικών, ο αριθμός των βρεφών που γεννιούνται αρχίζει να μειώνεται εκθετικά μετά την ηλικιακή ομάδα των τριάντα πέντε έως τριάντα εννέα ( 35-39 ) ετών. Οι πιθανότητες για την έναρξη μιας εγκυμοσύνης, αλλά και η διατήρησή της μπορεί να συνδέονται με πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευπλοειδίας<sup>46</sup>. Η ευπλοειδία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται αντιστρόφως με την ηλικία των γυναικών. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι το ποσοστό ανευπλοειδίας για γυναίκες άνω των τριάντα πέντε (35) ετών ήταν σαράντα πέντε κόμμα επτά τοις εκατό (45,7%) έναντι τριάντα τέσσερα κόμμα οκτώ τοις εκατό(34,8%) για γυναίκες κάτω των τριάντα πέντε (35) ετών. Συγκριτικά, οι Munne και συνεργάτες (2012) ανέφεραν τα ποσοστά μείωσης της ευπλοειδίας κατά πενήντα τοις εκατό(50%) για τις γυναίκες κάτω των τριάντα πέντε(35) ετών, κατά σαράντα τοις εκατό (40%) για τις γυναίκες μεταξύ τριάντα πέντε και σαράντα (35 – 40) ετών και τριάντα τρία κόμμα τρία τοις εκατό (33,3%) για τις γυναίκες άνω των σαράντα (40) ετών<sup>47,48</sup>. Επιπλέον, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και η ανευπλοειδία δύναται να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής και απώλειας εμφύτευσης με την αύξηση της ηλικίας.

## **2.2.2 ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ**

### **2.2.2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Η υιοθέτηση μιας υγιεινής και πλούσιας σε θρεπτικά συστατικά διατροφής είναι βασικά στοιχεία για τη διατήρηση μιας καλής συνολικής υγείας. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες βιταμίνες και ομάδες τροφών που θα μπορούσαν να έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στην αναπαραγωγική υγεία από άλλες.

Οι πτυχές της διατροφής ενός αρσενικού έχουν άμεσο αντίκτυπο στη γονιμότητά του. Η κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, φυλλικό οξύ και λυκοπένιο καθώς και η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται άρρηκτα με τη

βελτιωμένη ποιότητα του σπέρματος. Η μειωμένη κατανάλωση πρωτεϊνών και λιπών λειτουργεί ευεργετικά απέναντι στη γονιμότητα<sup>49</sup>. Ένα άλλο πιθανό όφελος θα μπορούσε να είναι τα αντιοξειδωτικά, τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στο σώμα με τη σάρωση των ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS). Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου είναι μια συλλογή από ελεύθερες ρίζες και μη ριζικά παράγωγα οξυγόνου, όπως το ανιόν υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ), το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) και η ρίζα υδροξυλίου (OH). Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει επίσης τις ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το άζωτο (N), τα οποία ονομάζονται δραστικά είδη αζώτου όπως είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO), το διοξειδίο του αζώτου ( $NO_2$ ) και τα υπεροξυνιτρώδη ( $ONOO^-$ ). Συλλογικά ονομάζονται ως αντιδρώντα είδη οξυγόνου. Αυτά είναι υποπροϊόντα της κυτταρικής αναπνοής που είναι απαραίτητα για συγκεκριμένη κυτταρική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένης της χωρητικότητας του σπέρματος. Ωστόσο, η υπερβολική αφθονία ROS μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη λειτουργία του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης της κινητικότητας του σπέρματος, της αλλαγής του DNA και της μείωσης της ακεραιότητας της μεμβράνης. Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια όπως η λευκωματίνη, η σερουλοπλασμίνη και η φερριτίνη και μια σειρά μικρών μορίων, συμπεριλαμβανομένων ασκορβικού οξέος, α-τοκοφερόλης, β-καροτίνης, ανηγμένης γλουταθειόνης, ουρικού οξέος και χολερυθρίνης ή ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η υπεροξειδάση γλουταθειόνης<sup>50</sup>. Τα αντιοξειδωτικά βοηθούν στην απομάκρυνση της περίσσειας ROS στην εκσπερμάτιση και βοηθούν στη μετατροπή των ROS σε ενώσεις που είναι λιγότερο επιζήμιες για τα κύτταρα. Εάν υπάρχουν περισσότερα ROS από αυτά που μπορούν να αφαιρέσουν τα τοπικά αντιοξειδωτικά, αυτό οδηγεί σε οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες στις πρωτεΐνες σπέρματος και κατά συνέπεια σε δυσλειτουργία του σπέρματος<sup>51</sup>. Ωστόσο, υπήρξαν ορισμένες διαφωνίες όσον αφορά τα αποτελέσματα της έρευνας. Οι Mendiola και συνεργάτες (2010) απέδειξαν ότι η βιταμίνη C, αλλά ούτε η βιταμίνη E ούτε το σελήνιο, είχαν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα του σπέρματος. Μια υψηλή ποσότητα αντιοξειδωτικών έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ποιότητα του σπέρματος, σε σύγκριση με τις χαμηλές ή μέτριες ποσότητες. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η βιταμίνη E και το σελήνιο μείωσαν τα επίπεδα της μηλονοδιαλδεϋδης (MDA), ενός δείκτη για βλάβες που προκαλούνται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου, περισσότερο από τη βιταμίνη B. Έρευνες απέδειξαν ότι η βιταμίνη E μείωσε τα επίπεδα MDA, αύξησε την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και οδήγησε στο είκοσι ένα τοις εκατό (21%) των ζευγαριών να συλλάβουν σε περίοδο δυόμιση (2,5) ετών έναντι μη σύλληψης σε άνδρες

που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ένα άρθρο που ανασκόπησε προηγούμενες μελέτες για τα αντιοξειδωτικά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σχεδόν κάθε μελέτη που διεξήχθη σχετικά με τη βλάβη του DNA και το οξειδωτικό στρες συμπέρανε ότι τα αντιοξειδωτικά προκάλεσαν σημαντική βελτίωση, ιδιαίτερα σε ασθενοσπερμικούς ασθενείς. Μια ανασκόπηση που περιλαμβάνει τριάντα τέσσερις (34) μελέτες, έδειξε ότι οι άνδρες που χρησιμοποιούν αντιοξειδωτικά από το στόμα είχαν σημαντική αύξηση στο ποσοστό ζώντων γεννήσεων σε σύγκριση με τον έλεγχο. Τα αντιοξειδωτικά συσχετίστηκαν επίσης με σημαντική αύξηση του ποσοστού εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τον έλεγχο<sup>52,53,53,55</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η διατροφή μιας γυναίκας επηρεάζει τη γονιμότητά της, ιδιαίτερα την ωορρηξία. Συνολικά, η αντικατάσταση των υδατανθράκων με ζωική πρωτεΐνη αποδείχθηκε ότι είναι επιζήμια για τη γονιμότητα της ωορρηξίας. Η προσθήκη μόνο μίας μερίδας κρέατος συσχετίστηκε με τριάντα δύο τοις εκατό (32%) μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ωορρηξιακής υπογονιμότητας, ιδιαίτερα αν το κρέας ήταν κοτόπουλο ή γαλοπούλα<sup>56</sup>. Ωστόσο, η αντικατάσταση των υδατανθράκων με φυτική πρωτεΐνη επέδειξε προστατευτική δράση. Η επιλογή τρανς λιπαρών στη διατροφή αντί για μονοακόρεστα λιπαρά έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει δραστικά τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Η κατανάλωση τρανς λιπαρών αντί για υδατάνθρακες συσχετίστηκε με κατά εβδομήντα τρία τοις εκατό (73%) αύξηση του κινδύνου διαταραχής της ωορρηξίας. Η χρήση πολυβιταμινών και συμπληρωμάτων έχει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα. Οι γυναίκες που λαμβάνουν πολυβιταμίνες μπορεί να έχουν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν υπογονιμότητα. Οι γυναίκες που έπαιρναν έξι ή περισσότερα δισκία είχαν χαμηλότερο σχετικά κίνδυνο υπογονιμότητας ακολουθούμενες από γυναίκες που έλαβαν τρία έως πέντε και δύο ή λιγότερα. Έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες που ακολούθησαν «δίαιτα γονιμότητας» λαμβάνοντας υψηλότερη αναλογία σε μονοακόρεστα αντί τρανς λιπαρά, φυτικές πρωτεΐνες σε σχέση με ζωικές πρωτεΐνες, υψηλά λιπαρά έναντι γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών, μειωμένο γλυκαιμικό φορτίο και αυξημένη πρόσληψη σιδήρου και πολυβιταμινών είχαν χαμηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας<sup>57</sup>.

Το φυσιολογικά επίπεδα των ROS παίζουν έναν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο μέσω διαφόρων οδών μεταγωγής της σηματοδότησης στην ωοθυλακιογένεση, την ωρίμανση των ωοκυττάρων του ωχρού σώματος και την εμβρυοπλακουντιακή ανάπτυξη. Ωστόσο, τα ROS μπορεί μερικές φορές να έχουν επιζήμια αποτελέσματα όταν είναι σε υψηλές ποσότητες. Είναι ένα από τα κεντρικά στοιχεία της κυτταρικής σηματοδότησης, της

γονιδιακής έκφρασης, της διατήρησης της ομοιόστασης της οξειδοαναγωγής και των οδών μεταγωγής σήματος, που εμπλέκονται στη λειτουργία, την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και το θάνατο των κυττάρων<sup>58</sup>.

Παρακάτω εναποθέτονται ορισμένες νοσηρές καταστάσεις που σχετίζονται με τα ROS και τη γυναικεία γονιμότητα.

Το Hydrosalpinx προκαλείται από απόφραξη της σάλπιγγας με ορώδες ρευστό, τυπικά δευτερογενώς προς Fallopian ιογενής λοίμωξης, η οποία είναι γνωστή για την αύξηση του οξειδωτικού στρες. Ως υδροσάλπιγγα λοιπόν, μπορεί να οριστεί η σάλπιγγα της γυναίκας της οποίας το στόμιο έχει αποφραχθεί και έχει γεμίσει υγρό (HSF). Το υγρό των υδροσαλπίγγων ή οι παραγόμενες τοξικές ουσίες, είναι πιθανόν να εμποδίζουν την ανάπτυξη και την εμφύτευση του εμβρύου σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης και ευθύνονται συχνά για αποβολές και για αδυναμία εμφύτευσης.

Το HSF μειώνει τις ενδομήτριες ιντεγκρίνες, παρεμβαίνοντας στην έκφρασή τους και έτσι τελικά καταλήγει να υπάρχει αποτυχία στην εμφύτευση. Επιπλέον, παρεμβαίνει στην έκκριση κυτοκινών όπως η IL-1, η IL-1β, η LIF και η CSF-1, που ενέχονται στη διαδικασία της εμφύτευσης<sup>59</sup>. Υπάρχει μια θεωρία, σύμφωνα με την οποία το HSF μπορεί να ξεπλύνει μηχανικά το έμβρυο από τη μήτρα ή μπορεί να αλλάξει το χαρακτήρα της ενδομήτριας περισταλσης (φαινόμενο παλινδρόμησης που αντιτίθεται στον τράχηλο προς την περισταλτική κεφαλή), με αποτέλεσμα μειωμένη πιθανότητα για εμφύτευση και εγκυμοσύνη<sup>60,61</sup>. Το HSF μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως φυσικό εμπόδιο στην εμφύτευση<sup>62</sup>.

Η ενδομητρίωση είναι μια καλοήθης, εξαρτώμενη από οιστρογόνα, χρόνια γυναικολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομήτριου ιστού έξω από τη μήτρα. Οι βλάβες εντοπίζονται συνήθως σε εξαρτώμενες επιφάνειες της λεκάνης και συχνότερα επηρεάζουν τις ωθήκες και τον πυρήνα. Μπορούν επίσης να βρεθούν σε άλλες περιοχές όπως τα κοιλιακά σπλάγχνα, οι πνεύμονες και η ουροποιητική οδός. Η ενδομητρίωση επηρεάζει το έξι έως δέκα τοις εκατό (6% -10%) των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τον πυελικό πόνο και τη στειρότητα, αν και είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική ασθένεια που δεν μπορεί να εξηγηθεί από μία μόνο θεωρία, αλλά από ένα συνδυασμό θεωριών .

Διαταραχές στην λειτουργία των μιτοχονδρίων επηρεάζουν την επιβίωση των κυττάρων και την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και σχετίζονται με την αύξηση στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης κατά σαράντα οκτώ τοις εκατό (48%). Αντίθετα η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενδομητρίωσης κατά είκοσι δύο τοις εκατό (22%). Επειδή τα μιτοχόνδρια έχουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, στο οξειδωτικό στρες και στην απόπτωση, προέκυψε η συσχέτιση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων<sup>81</sup>.

Έχει προταθεί ότι οι δίαιτες που δεν διαθέτουν επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών μπορεί να δημιουργούν προδιάθεση σε ορισμένες γυναίκες για ενδομητρίωση<sup>82</sup>. Μελέτες έχουν δείξει μειωμένα στοιχεία οξειδωτικού στρες σε άτομα που καταναλώνουν δίαιτες πλούσιες σε αντιοξειδωτικά ή λαμβάνουν αντιοξειδωτικά συμπληρώματα<sup>83,84,85</sup>. Σε ορισμένους πληθυσμούς, οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί ότι έχουν χαμηλότερη πρόσληψη βιταμινών A, C, E, Cu και Zn από τις γόνιμες γυναίκες χωρίς την ασθένεια. Η καθημερινή συμπλήρωση με βιταμίνες C και E για τέσσερις μήνες διαπιστώθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες σε αυτούς τους ασθενείς και αποδίδεται στην αυξημένη πρόσληψη αυτών των βιταμινών.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωορρηξία, ολιγομηνόρροια, παχυσαρκία, διευρυμένες κυστικές ωοθήκες, αυξημένη LH, υπερανδρογονισμό, στειρότητα και συχνά, αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>86</sup>. Γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένη δυσκολία να μείνουν έγκυες, και εμπειρία υψηλότερων ποσοστών αυτόματων αποβολών και επιπλοκών στην εγκυμοσύνη. Επίσης, γυναίκες με PCOS συνήθως παρουσιάζουν διαταραχές εμμηνορρυσίας (από αμηνόρροια έως μηνορραγία) και υπογονιμότητα. Για το λόγο αυτό, η προσοχή εστιάζεται στις θεραπείες πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, δεδομένου ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών και πολύδυμη κύηση.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται λοιπόν, με μειωμένες αντιοξειδωτικές συγκεντρώσεις, και ως εκ τούτου θεωρείται οξειδωτική κατάσταση<sup>90</sup>. Η μείωση της κατανάλωσης μιτοχονδριακού O<sub>2</sub> και των επιπέδων GSH μαζί με την αυξημένη παραγωγή ROS εξηγεί τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με PCOS<sup>91</sup>.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής αποτελεί τη θεμελιώδη θεραπεία για τις γυναίκες με PCOS. Αυτό περιλαμβάνει την άσκηση και μια ισορροπημένη διατροφή, με έμφαση στον περιορισμό των θερμίδων<sup>92</sup>. Ωστόσο, εάν οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής δεν αρκούν, υπάρχει μια ποικιλία επιλογών για ιατρική θεραπεία. Τα αντισυλληπτικά χάπια θεωρούνται η κύρια θεραπεία για διαταραχές της εμμήνου ρύσεως.

Η ανεξήγητη υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από δώδεκα μήνες απροστάτευτης επαφής σε ζευγάρια όπου έχουν αποκλειστεί γνωστές αιτίες στειρότητας. Η παθοφυσιολογία της παραμένει ασαφής, παρόλο που η βιβλιογραφία προτείνει πιθανή συμβολή από αυξημένα επίπεδα ROS, όπως φανερώνεται από αυξημένα επίπεδα του δείκτη υπεροξειδωσης λιπιδίων, MDA σε σύγκριση με την αντιοξειδωτική συγκέντρωση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι αυξημένες ποσότητες ROS σε αυτούς τους ασθενείς υποδηλώνουν μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας, συμπεριλαμβανομένης της GSH και της βιταμίνης E. Η χαμηλή αντιοξειδωτική κατάσταση του περιτοναϊκού υγρού μπορεί να είναι καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεση της ιδιοπαθούς στειρότητας<sup>93,94,95</sup>.

#### **2.2.2.2 ΒΑΡΟΣ**

Το βάρος ενός ατόμου συχνά συνδέεται με τις διατροφικές του συνήθειες και την ποιότητα των δραστηριοτήτων του. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) αναφέρεται κοινά ως ένας απόλυτος αριθμός. Εάν ο ΔΜΣ είναι κάτω από δεκαοχτώ κόμμα πέντε (18,5) το άτομο θεωρείται λιποβαρές, μεταξύ δεκαοχτώ κόμμα πέντε έως είκοσι τέσσερα κόμμα εννιά ( 18,5 – 24,9) το βάρος θεωρείται φυσιολογικό, ενώ ένας δείκτης μάζας σώματος πάνω από είκοσι πέντε (25) χαρακτηρίζει το άτομο υπέρβαρο και τέλος τιμές άνω των τριάντα (30) υποδεικνύει παχυσαρκία. Το σωματικό βάρος μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και της υπογονιμότητας<sup>96,97</sup>.

#### **2.2.2.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

Η επιδημία της παχυσαρκίας έχει γίνει πρόσφατα ένα σοβαρό ζήτημα, ιδιαίτερα στις βιομηχανικές χώρες. Ο αυξανόμενος αριθμός των παχύσαρκων ατόμων μπορεί να

οφείλεται εν μέρει σε μια πλούσια σε θερμίδες διατροφή, καθώς και στην ανεπαρκή σωματική άσκηση. Εκτός από άλλους ευρέως διαδεδομένους κινδύνους για την υγεία, η παχυσαρκία μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα και των δύο φύλων. Ο ΔΜΣ μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα, καθώς η αύξηση του ΔΜΣ στους άνδρες κατά μόλις τρεις μονάδες μπορεί να συσχετιστεί με υπογονιμότητα. Οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν μείωση της ποιότητας του σπέρματος από τους άνδρες με φυσιολογικό βάρος. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση του ΔΜΣ επηρεάζει τις παραμέτρους του σπέρματος που επιβάλλει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, δηλαδή τη συγκέντρωση σπέρματος, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Έχει βρεθεί ότι οι υπέρβαροι άνδρες μπορεί να έχουν αυξημένη βλάβη στο DNA του σπέρματος, δηλαδή να υπάρχει αυξημένος κατακερματισμός. Παράλληλα, υπάρχει μια σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ). Οι Corona και συνεργάτες (2006) ανέφεραν ότι το ενενήντα έξι κόμμα πέντε τοις εκατό (96,5%) των ανδρών με μεταβολικό σύνδρομο παρουσίασαν στυτική δυσλειτουργία. Η ΣΔ μπορεί να είναι συνέπεια της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστραδιόλη. Το ένζυμο αρωματάση είναι υπεύθυνο για αυτή τη μετατροπή και βρίσκεται κυρίως στον λιπώδη ιστό. Καθώς η ποσότητα του λιπώδους ιστού αυξάνεται, υπάρχει περισσότερη αρωματάση διαθέσιμη για τη μετατροπή των ανδρογόνων και τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό αυξάνονται. Άλλες ορμόνες, συμπεριλαμβανομένης της ινχιμίνης Β και της λεπτίνης, μπορεί επίσης να επηρεαστούν από την παχυσαρκία. Τα επίπεδα αναστολίνης Β έχουν αναφερθεί ότι μειώνονται με την αύξηση του βάρους, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των κυττάρων Sertoli και της παραγωγής σπέρματος<sup>99,100</sup>. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που σχετίζεται με πολυάριθμες επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της όρεξης, της φλεγμονής και της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης. Μια μελέτη που διεξήχθη σε ποντίκια έδειξε ότι η λεπτίνη ήταν σχεδόν πέντε φορές υψηλότερη στα παχύσαρκα ποντίκια από τα άπαχα ποντίκια και ότι τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης αντιστοιχούσαν σε πέντε φορές χαμηλότερη γονιμότητα στα παχύσαρκα ποντίκια. Σημειώθηκε επίσης ότι υπήρχε μια προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων λεπτίνης που βρίσκονται στους όρχεις, υποδεικνύοντας πιθανώς ότι η αντίσταση στη λεπτίνη θα μπορούσε να παίζει ρόλο στην ανδρική υπογονιμότητα.

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος των ανδρών σχετίζεται με μειωμένη συγκέντρωση στο πλάσμα της φυλοσύνδετης σφαιρίνης (SHBG) και της τεστοστερόνης

με ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στο πλάσμα. Η μειωμένη τεστοστερόνη και τα αυξημένα οιστρογόνα έχουν συσχετιστεί με υπογονιμότητα και μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων διαταράσσοντας τον βρόχο αρνητικής ανάδρασης των γονάδων (HPG)<sup>101</sup>. Άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της λειτουργίας και της σπερματογένεσης των κυττάρων Sertoli, όπως οι αναλογίες FSH/LH, τα επίπεδα αναστολίνης Β και SHBG έχουν όλες παρατηρηθεί ότι είναι μειωμένα σε άνδρες με αυξημένο ΔΜΣ. Η στοχευμένη διαταραχή των σημάτων και των υποδοχέων της FSH οδηγεί σε ανώμαλη γαμετογένεση και ορμονική ανισορροπία. Επομένως, παραμένει εύλογο ότι ο μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων που παρατηρείται στην ανδρική παχυσαρκία είναι, τουλάχιστον εν μέρει, αποτέλεσμα αλλαγών στον άξονα HPG μέσω της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων και πιθανώς μειωμένης λειτουργίας των κυττάρων Sertoli. Η ανδρική παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης. Αυτή η μείωση των επιπέδων ανδρογόνων είναι ανάλογη του βαθμού παχυσαρκίας<sup>102,103</sup>.

Επιπλέον, οι άνδρες με διαβήτη τύπου II πρέπει να ελέγχονται για χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, και πιο συγκεκριμένα οι παχύσαρκοι άνδρες με διαβήτη τύπου II μπορεί να έχουν δευτερογενή υπογοναδισμό λόγω της περιφερειακής και κεντρικής αντίστασης στην ινσουλίνη και την επίδραση των κυτοκινών (TNFα και IL-6) και στον άξονα HPG. Τα επίπεδα SHGB μειώνονται στους παχύσαρκους άνδρες ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στην κυκλοφορία, που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη της παχυσαρκίας. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή για τα επίπεδα SHGB, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης φαίνεται να σχετίζονται με την αντίσταση στη ινσουλίνη και την παχυσαρκία, υποδηλώνοντας μια ανεξάρτητη επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παραγωγή τεστοστερόνης<sup>104</sup>.

Το μεταβολικό σύνδρομο (MetS) είναι μια διαταραχή της χρήσης και αποθήκευσης ενέργειας που διαγιγνώσκεται με ταυτόχρονη εμφάνιση τριών από τις πέντε ακόλουθες καταστάσεις: κοιλιακή παχυσαρκία, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη γλυκόζη πλάσματος σε νηστεία, υψηλά τριγλυκερίδια ορού και χαμηλή πυκνότητα στα επίπεδα της HDL χοληστερίνης. Το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, ιδιαίτερα καρδιακής ανεπάρκειας και διαβήτη. Το MetS έχει συσχετιστεί με υπογοναδισμό και στυτική λειτουργία. Η υπερινσουλιναιμία και η υπεργλυκαιμία είναι κοινά περιστατικά σε παχύσαρκα άτομα και είναι σταθεροί συγχυτικοί παράγοντες σε πολλές μελέτες για την ανδρική παχυσαρκία. Έχει αποδειχθεί ότι έχουν ανασταλτική



επίδραση στην ποσότητα και την ποιότητα του σπέρματος και επομένως, θα μπορούσαν να αποδίδουν παράγοντες στη μειωμένη γονιμότητα που παρατηρείται στους παχύσαρκους άνδρες<sup>108,109</sup>.

Οι γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος άνω των τριάντα (30) έχουν μεγαλύτερο χρόνο έναρξης μιας εγκυμοσύνης συγκριτικά με γυναίκες που έχουν τιμές μεταξύ είκοσι έως εικοσιπέντε (20 – 25). Σε μια συστηματική ανασκόπηση, οι Boots & Stephenson (2011) ανέφεραν ποσοστό αποβολών δέκα κόμμα επτά τοις εκατό (10,7%) σε γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ, το οποίο ήταν σημαντικά χαμηλότερο από αυτό του δεκατρία κόμμα έξι τοις εκατό (13,6%) σε παχύσαρκες γυναίκες. Επιπλέον, οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν υψηλότερο ποσοστό επαναλαμβανόμενων, πρώιμων αποβολών σε σύγκριση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αποβολή σε παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να μην οφείλεται απαραίτητα στον καρυότυπο του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες κάτω των τριάντα πέντε (35) ετών βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά ανευπλοειδίας, υποδηλώνοντας ότι η αποβολή μπορεί να οφείλεται σε άλλες επιδράσεις όπως η δεκτικότητα του ενδομητρίου. Επιπλέον, οι Bellver και συνεργάτες βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αυξανόμενου ΔΜΣ και της εμφύτευσης. Ένα μειωμένο ποσοστό συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης τριάντα οκτώ κόμμα τρία τοις εκατό (38,3%) ανά κύκλο βρέθηκε επίσης σε γυναίκες που ήταν υπέρβαρες σε σύγκριση με το σαράντα πέντε κόμμα πέντε τοις εκατό (45,5%) στις μη υπέρβαρες γυναίκες<sup>110</sup>. Υπάρχουν εικασίες ότι αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται με το θυλακικό περιβάλλον, το οποίο διαφέρει στις γυναίκες που είναι παχύσαρκες σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Μερικές από τις διαφορές μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης, γαλακτικού, τριγλυκεριδίων και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό, ενώ μπορεί επίσης να υπάρχουν μειώσεις της SHBG. Οι αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γονιμότητα στις γυναίκες μπορεί να είναι αναστρέψιμες. Οι Clark και συνεργάτες (1998) διαπίστωσαν ότι μετά από απώλεια κατά μέσο όρο δέκα κόμμα δύο (10,2) κιλών, το ενενήντα τοις εκατό (90%) των παχύσαρκων γυναικών που είχαν προηγουμένως ανωορρηξία άρχισαν να έχουν ωορρηξία.

Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους καθώς και από μοντέλα σε ζώα ότι η παχυσαρκία επηρεάζει τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (άξονας HPO)<sup>111</sup>. Οι Tortorello και άλλοι, έδειξαν πως τα ποντίκια με παχυσαρκία που προκαλείται από διατροφή είχαν εξήντα τοις εκατό (60%) μείωση στα φυσικά ποσοστά

εγκυμοσύνης, αλλά ότι αυτό μπορούσε να ξεπεραστεί με εξωγενείς γοναδοτροπίνες, υποδεικνύοντας έτσι τον κεντρικό μηχανισμό<sup>108</sup>. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης και μιας πρωτεΐνης που σηματοδοτεί τα κύτταρα που παράγεται στον λιπώδη ιστό και ονομάζεται αδιποκίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια αρνητική ρύθμιση αυτού του υποδοχέα στον εγκέφαλο. Οι γυναίκες με υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό και αυξημένες αναλογίες λεπτίνης – ΔΜΣ έχουν χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης με εξωσωματική γονιμοποίηση.

Υπάρχει άφθονη βιβλιογραφία που υποστηρίζει της επίδραση της παχυσαρκίας στο ωάριο<sup>112,113</sup>. Οι παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν ένα αλλοιωμένο ωοθυλακικό περιβάλλον, με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, τριγλυκεριδίων και δείκτες φλεγμονής, όπως το γαλακτικό και η CRP στο ωοθυλακικό υγρό. Η παχυσαρκία επηρεάζει την απόκριση των ωοθηκών στη διέγερση των γοναδοτροπινών, με υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας που απαιτούνται για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Σε μοντέλα παχύσαρκων ποντικών (DIO), οι ωοθήκες δείχνουν περισσότερα αποπτωτικά ωοθυλάκια και τα ωοκύτταρα είναι μικρότερα και λιγότερο πιθανό να είναι ώριμα. Η πιο προσεκτική εξέταση αυτών των μη φυσιολογικών ωοκυττάρων σε ποντικούς DIO αποκαλύπτει υψηλά ποσοστά μειωτικής ανευπλοειδίας με κατακερματισμένες αποδιοργανωμένες μειωτικές ατράκτους και χρωμοσώματα που δεν είναι σωστά ευθυγραμμισμένα στην πλάκα μετάφρασης. Οι Machtinger και άλλοι εξέτασαν τα ωοκύτταρα που απέτυχαν να γονιμοποιηθούν σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης παχύσαρκων γυναικών και περιέγραψαν παρομοίως διαταραγμένες μειωτικές ατράκτους και κακώς ευθυγραμμισμένα χρωμοσώματα μετάφρασης<sup>114</sup>.

Ανεξάρτητα από την ανευπλοειδία, η παχυσαρκία φαίνεται επίσης να μεταβάλλει τη μιτοχονδριακή λειτουργία στο ωάριο. Η δόμηση του μιτοχονδρίου είναι επηρεασμένη σε σχέση με το φυσιολογικό και υπάρχουν ενδείξεις διόγκωσης και διαφορετική κατανομή. Αυτά τα μη φυσιολογικά μιτοχόνδρια δείχνουν ενδείξεις μεταβολικού στρες, με χαμηλότερα επίπεδα κιτρικού, ενός τελικού προϊόντος του κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος.

Ένας πιθανός μηχανισμός για την καταστροφή των οργανιδίων των ωαρίων στην παχυσαρκία είναι η λιποτοξικότητα. Τα υπερβολικά λιπαρά οξέα που λαμβάνονται από τη διατροφή μπορούν να αποθηκευτούν ως τριγλυκερίδια στα λιποκύτταρα και δεν φαίνεται να προκαλούν κυτταρική βλάβη σε αυτό το διαμέρισμα αποθήκευσης. Ωστόσο, όταν αυτή

η ικανότητα κατακλύζεται από συνεχιζόμενη διατροφική περίσσεια, τα λιπαρά οξέα συσσωρεύονται σε άλλους ιστούς και ασκούν τοξικές επιδράσεις που ονομάζεται λιποτοξικότητα. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων, τα οποία βλάπτουν τα μη λιπώδη κύτταρα αυξάνοντας τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) που επάγουν το μιτοχονδριακό στρες που οδηγεί σε απόπτωση. Σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ωοθυλακικό υγρό σχετίζονται με ανώμαλη μορφολογία των συμπλεγμάτων cumulus- ωοκυττάρων<sup>115</sup>.

Γενικά, η παχυσαρκία θεωρείται μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση χαμηλού βαθμού. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα κυκλοφορικά επίπεδα CRP. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινικό όργανο που παράγει πολλές προφλεγμονώδεις αδιποκίνες, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, του παράγοντα νέκρωσης όγκου α και της ιντερλευκίνης (IL) 6. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν χαμηλότερα κυκλοφορικά επίπεδα μιας σημαντικής αντιφλεγμονώδους αδιποκίνης που ονομάζεται αδιπονεκτίνη. Τα ποντίκια με μετάλλαξη νοκ-άουτ στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης εκδηλώνουν δυσανεξία στη γλυκόζη και υπερλιπιδαιμία. Οι ιστοί της αναπαραγωγικής οδού δεν είναι άνοσοι στη φλεγμονώδη κατάσταση. Οι αρουραίοι με DIO δείχνουν προς τα πάνω ρύθμιση μιας σειράς προφλεγμονωδών γονιδίων στον ιστό των ωοθηκών. Σε καλλιεργημένους πρωτογενείς ανθρώπινους τροφοβλάστες, η έκθεση σε IL-6 διεγείρει τη συσσώρευση λιπαρών οξέων και την επακόλουθη λιποτοξικότητα. Οι φλεγμονώδεις οδοί είναι εξαιρετικά σημαντικές σε αναπαραγωγικά συμβάντα όπως η ρήξη ωοθυλακίου κατά την ωορρηξία και η εισβολή της τροφοβλάστης στο δεκτικό ενδομήτριο<sup>116</sup>. Η αναπτυσσόμενη βλαστοκύστη παράγει αδιπονεκτίνη, IL-1 και IL-6. Το αλλοιωμένο περιβάλλον της φλεγμονής στις παχύσαρκες γυναίκες πιθανότατα ασκεί επιρροή σε αυτές τις διαδικασίες.

Τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στον ορό σε παχύσαρκες γυναίκες συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο ωοθυλακικό υγρό. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η λεπτίνη επηρεάζει τα μονοπάτια στεροειδογόνων στα κοκκίωδη κύτταρα, μειώνοντας την παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτή η επίδραση της παχυσαρκίας στο επίπεδο του ωοκυττάρου έχει κάποια επίδραση στην ενδομήτρια δεκτικότητα και εμφύτευση εμβρύου<sup>117</sup>.

#### 2.2.2.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΑΤΟΜΑ

Η παχυσαρκία δεν είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο το βάρος μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Οι άνδρες που είναι λιποβαρείς διατρέχουν επίσης κίνδυνο υπογονιμότητας. Οι άνδρες που είναι λιποβαρείς τείνουν να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις σπέρματος από εκείνους που έχουν φυσιολογικό ΔΜΣ. Καθώς η πλειονότητα της διαθέσιμης βιβλιογραφίας εστιάζει στον αντίκτυπο της παχυσαρκίας, χρειάζεται περισσότερη έρευνα και για τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει το λιποβαρές στην ανδρική γονιμότητα.

Για τις γυναίκες, το να είναι λιποβαρής και να έχουν εξαιρετικά χαμηλές ποσότητες σωματικού λίπους συνδέονται με δυσλειτουργία των ωοθηκών. Επιπλέον, ο κίνδυνος ωορρηξικής υπογονιμότητας αυξάνεται σε γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος κάτω του δέκα επτά(17)<sup>118</sup>. Μια μετα-ανάλυση εβδομήντα οκτώ (78) μελετών, η οποία περιλάμβανε περισσότερες από ένα εκατομμύριο γυναίκες, διαπίστωσε ότι οι λιποβαρείς γυναίκες είχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Οι διατροφικές διαταραχές όπως η νευρική ανορεξία συνδέονται επίσης με εξαιρετικά χαμηλό ΔΜΣ. Ο επιπολασμός της νευρικής ανορεξίας σε όλη τη ζωή στις γυναίκες είναι μηδέν κόμμα εννέα τοις εκατό (0,9%), με τη μέση ηλικία έναρξης να είναι τα δεκαεννέα (19) έτη. Αν και σχετικά ασυνήθιστες, οι διατροφικές διαταραχές μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την έμμηνο ρύση, τη γονιμότητα και την ευημερία της μητέρας και του εμβρύου. Διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των υπογόνιμων γυναικών που έπασχαν από αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια λόγω διατροφικών διαταραχών, το πενήντα οκτώ τοις εκατό (58%) είχε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Το είκοσι κόμμα επτά τοις εκατό (20,7%) των υπογόνιμων γυναικών που αναζητούσαν ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) είχαν διαγνωστεί με διατροφική διαταραχή, υποδηλώνοντας ότι οι γυναίκες με ιστορικό διατροφικών διαταραχών μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για υπογονιμότητα<sup>118,119</sup>.

#### 2.2.2.5 ΑΣΚΗΣΗ

Η υιοθέτηση της άσκησης στους άνδρες μπορεί να είναι ευεργετική. Οι μέτρια σωματικά δραστήριοι άνδρες είχαν σημαντικά καλύτερη μορφολογία σπέρματος (15,2%),

σε σύγκριση με τους άνδρες που έπαιζαν σε ένα ανταγωνιστικό άθλημα (9,7%) ή ήταν αθλητές ελίτ (4,7%). Άλλες παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, της συγκέντρωσης και της ταχύτητας, παρουσίασαν επίσης παρόμοια τάση, αλλά δεν ήταν σχεδόν τόσο αξιοσημείωτες. Η ποδηλασία περισσότερες από πέντε ώρες την εβδομάδα έχει αποδειχθεί ότι έχει αρνητική συσχέτιση τόσο με τον συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων όσο και με τη συγκέντρωση σπέρματος. Η δίαιτα σε συνδυασμό με την άσκηση σε παχύσαρκους αρσενικούς αρουραίους έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τόσο την κινητικότητα του σπέρματος, όσο και τη μορφολογία του κατά μία κόμμα μία (1,1) φορές και ότι μειώνει, τόσο τη βλάβη του DNA του σπέρματος κατά μια μισή (1,5) φορές, όσο και τα ενεργά είδη οξυγόνου κατά μία κόμμα μία (1,1) φορές<sup>120,121</sup>.

Η σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι προσδίδει προστατευτική επίδραση στη γονιμότητα όταν συνδυάζεται με απώλεια βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες. Ωστόσο, η υπερβολική άσκηση μπορεί να αλλάξει αρνητικά το ενεργειακό ισοζύγιο στο σώμα και να επηρεάσει το αναπαραγωγικό σύστημα. Όταν η ενεργειακή ζήτηση υπερβαίνει τη διατροφική ενεργειακή πρόσληψη, μπορεί να εμφανιστεί αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του υποθαλάμου και αλλαγές στον παλμό της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), οδηγώντας σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ιδιαίτερα στις αθλήτριες. Η αυξημένη συχνότητα, ένταση και διάρκεια άσκησης βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με μειωμένη γονιμότητα στις γυναίκες<sup>122</sup>. Μια μελέτη που εξέτασε δύο χιλιάδες διακόσιες τριάντα δύο (2.232) γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν σε καρδιαγγειακή άσκηση για τέσσερις(4) ώρες ή περισσότερο την εβδομάδα για μόλις ένα χρόνο πριν από τη θεραπεία είχαν σαράντα τοις εκατό(40%) μείωση του ποσοστού ζώντων γεννήσεων. Έχει βρεθεί επίσης μια σημαντική θετική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της έντονης δραστηριότητας και του χρόνου έως την έναρξη μιας εγκυμοσύνης. Ωστόσο, μια μέτρια φυσική δραστηριότητα προσδιορίστηκε ότι συσχετίζεται θετικά με τη γονιμότητα, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ<sup>123</sup>.

### 2.2.3 ΣΤΡΕΣ

Έρευνες δείχνουν ότι τα στρεσογόνα ερεθίσματα συνδέονται άμεσα με αποκρίσεις ορμονών του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA). Αρχικά πραγματοποιείται απελευθέρωση της ορμόνης κορτικοτροπίνης (CRH), επίσης γνωστή ως Παράγοντας Έκλυσης Κορτικοτροπίνης (CRH) από τον υποθάλαμο. Ως αποτέλεσμα αυτού προκύπτει απελευθέρωση της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH), απελευθέρωση λιποτροπικών ορμονών, ενδορφινών από την υπόφυση, κατεχολαμινών(επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη) από το μυελό των επινεφριδίων και γλυκοκορτικοειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων<sup>124</sup>. Η παραπάνω διαδικασία λαμβάνει χώρα για να ανταποκριθεί ο οργανισμός στη διέγερση του στρες. Τα επίπεδα αυτών των ορμονών στο πλάσμα είναι δυνατό να διπλασιαστούν ή και να πενταπλασιαστούν με την εμφάνιση στρεσογόνων καταστάσεων. Η υγεία είναι «μια κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ικανότητας, όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας», όπως αναφέρει χαρακτηριστικά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Όταν είναι χρόνια η παραπάνω διαδικασία που σχετίζεται με το στρες μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένα συμπτώματα και ασθένειες<sup>125</sup>. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει αναφερθεί ότι το στρες λόγω της καταστολής των κυκλοφορούντων γοναδοτροπινών, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της φυσιολογικής ωοθηκικής και εμμηνορυσιακής λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει μείωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σημαντικό ενδιαφέρον στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχει το κατά πόσο το ψυχολογικό στρες μπορεί να αποτελέσει αιτία υπογονιμότητας. Η δυσκολία έναρξης μιας κύησης αποτελεί έναν αξιοσημείωτο στρεσογόνο παράγοντα<sup>126</sup>. Το στρες και η υπογονιμότητα είναι πολύ πιθανό να συνυπάρχουν, ενώ μόνο σε ποσοστό πέντε τοις εκατό (5%) το στρες αποτελεί την αποκλειστική αιτία υπογονιμότητας. Δεν είναι λίγες οι έρευνες που καταλήγουν στο γεγονός ότι το ψυχολογικό στρες επηρεάζει κατά κύριο λόγο τον σύντροφο που αντιμετωπίζει το πρόβλημα γονιμότητας. Παράλληλα, το επίπεδο στρες σε άτομα με προβλήματα γονιμότητας τείνουν να αυξάνονται με την εντατικοποίηση και τη διάρκεια της θεραπείας. Έχει εντοπιστεί σχέση άγχους και στρες,

με τη διάρκεια της υπογονιμότητας και με το επάγγελμα των γυναικών, όχι όμως με το αίτιο που προκαλεί την υπογονιμότητα. Επίσης, το στρες είναι καθοριστικό στη συνέχιση ή μη, της θεραπείας, καθώς ο ψυχολογικός παράγοντας αποτελεί έναν από τους βασικούς λόγους για τον οποίο ένα ζευγάρι αποσύρεται από τα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης πριν την επίτευξη μιας κύησης.

Το ψυχολογικό στρες μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πολλές μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αρνητική και στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του ψυχολογικού στρες και των διαφόρων μεταβλητών που αφορούν στην έκβαση μιας εξωσωματικής γονιμοποίησης. Με άλλα λόγια, γίνεται φανερό ότι γυναίκες που βιώνουν πιο έντονα ψυχολογικό στρες εμφανίζουν στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε μια εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με εκείνες που εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα στρες<sup>126</sup>.

#### **2.2.4 ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Οι προηγούμενες ενότητες πραγματεύτηκαν τι ορίζεται ως υπογονιμότητα, αλλά και ποιες θεωρούνται πιθανές αιτίες του προβλήματος. Ωστόσο, υπάρχει και ένα ποσοστό υπογόνιμων ζευγαριών, για τα οποία η κύρια αιτία υπογονιμότητας σχετίζεται με τα σεξουαλικά προβλήματα του ενός ή και των δύο συντρόφων. Αρκετές φορές τα ζευγάρια καταφεύγουν σε ειδικούς που εξειδικεύονται σε προβλήματα υπογονιμότητας και στην πορεία αποδεικνύεται ότι αυτό που πρέπει να αντιμετωπίσουν δεν αφορά σε κάποιο γενετικό πρόβλημα, αλλά σε κάποια σεξουαλική συμπεριφορά που δεν αποφέρει μια επιθυμητή κύηση ή σε κάποια σεξουαλική δυσλειτουργία που αποτρέπει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Με τον όρο 'σεξουαλική υγεία' νοείται η σωματική και συναισθηματική κατάσταση ευημερίας που επιτρέπει την απόλαυση της συνεύρεσης. Από την άλλη πλευρά, η σεξουαλική δυσλειτουργία ορίζεται ως ένα πρόβλημα ή ανωμαλία σε ένα ή περισσότερα από τα στάδια της πράξης (πόθος, διέγερση, οργασμός και ηρεμία). Οι σεξουαλικές δυσλειτουργίες που διαπιστώθηκε ότι μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα είναι η ανικανότητα (γενική και οργανική) και η συχνότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας: είτε πολλή συχνή (αδυναμία σπέρματος), είτε πολύ σπάνια (αδυναμία εκσπερμάτισης και διείσδυσης), δεδομένου ότι πολλά ζευγάρια, προσπαθώντας να αποκαταστήσουν μια δυσλειτουργική σχέση, εστιάζουν στην απόκτηση ενός παιδιού, χωρίς να δίνουν

βαρύτητα στη συχνότητα των επαφών τους. Πολλές περιπτώσεις αφορούν στην αδυναμία συνουσίας, στον κολπισμό, αλλά και στην ανδρική ανικανότητα κατά του μέσου του κύκλου. Ένας ακόμα παράγοντας που δύναται να δημιουργήσει δυσχέρειες στην επιτυχία σύλληψης (ή στην απώλεια μιας κύησης) είναι η μόλυνση από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ), τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τη γονιμότητα μέσω της μόλυνσης των αναπαραγωγικών αγωγών των δύο φύλων. Τα πιο συνηθισμένα είναι τα κονδυλώματα, η σύφιλη, ο έρπης των γεννητικών οργάνων, η βλεννόρροια, τα χλαμύδια και ο ιός του AIDS<sup>127</sup>.

### **2.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΥΗΜΕΡΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ**

Η υπογονιμότητα αποτελεί μια αρκετά κρίσιμη διαδικασία για πολλά ζευγάρια. Η ζωή των ζευγαριών μπορεί να αλλάξει ριζικά όταν τεθεί διάγνωση υπογονιμότητας, υπό την έννοια ότι ελαττώνει την ποιότητα ζωής των ζευγαριών. Είναι αρκετές οι μελέτες που έχουν δείξει ότι οι υπογόνιμες γυναίκες έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με αυτή των ανδρών. Η ηλικία, το μορφωτικό αλλά και οικονομικό επίπεδο, η υπογονιμότητα της γυναίκας, η παρατεταμένη διάρκεια υπογονιμότητας, οι ανεπιτυχείς προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης όπως και το ιστορικό γυναικολογικών επεμβάσεων, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες που επηρεάζουν και πιο συγκεκριμένα, ελαττώνουν την ποιότητα ζωής<sup>128</sup>. Δεδομένου ότι η υπογονιμότητα μπορεί να βιωθεί ως μια απώλεια της αίσθησης του εαυτού, της πίστης στις δυνάμεις του σώματος, άρα και στην αδυναμία να αποκτήσει κάποιος ένα παιδί με βιολογικό τρόπο, αυτό συνοδεύεται από συναισθήματα θλίψης και απογοήτευσης. Υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ του άνδρα και της γυναίκας, αναφορικά με την συχνότητα, την ένταση και τη διάρκεια έκφρασης των αρνητικών συναισθημάτων και πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι οι γυναίκες υποφέρουν περισσότερο από τους άνδρες σε μια διάγνωση υπογονιμότητας. Η σεξουαλική υγεία σε συνδυασμό με το πρόβλημα της υπογονιμότητας δεν είχε αποτελέσει αντικείμενο μελέτης μέχρι πρόσφατα. Παλαιότερες μελέτες που σχετίζονταν με τη σεξουαλική λειτουργία και την υπογονιμότητα βασίζονταν σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις ή σε θεωρητικές υποθέσεις που είχαν ως επίκεντρο τους συναισθηματικούς φραγμούς (κυρίως των γυναικών) ως αιτία της μειωμένης γονιμότητας.



Για το λόγο αυτό, οι ψυχολογικές και συναισθηματικές διαταραχές θεωρούνταν ως αιτία της υπογονιμότητας, δεδομένου ότι το πενήντα τοις εκατό (50%) των περιπτώσεων δεν μπορούσε να αιτιολογηθεί με ιατρική διάγνωση. Η ύπαρξη διαταραχών στη σεξουαλική ζωή επηρεάζεται από τις ψυχολογικές αλλαγές στη σεξουαλική ανταπόκριση και συχνά προκαλούν στρες και διαπροσωπικές δυσκολίες. Ο Andrews και οι συνεργάτες του οδηγήθηκαν στην άποψη ότι το προκαλούμενο από την υπογονιμότητα στρες επιδρά πιο πολύ στη σεξουαλική ταυτότητα των γυναικών από ότι στο αρσενικό φύλο<sup>129</sup>. Αρκετοί άντρες βιώνουν προβλήματα στύσης ή οργασμού, μετά τον εντοπισμό οποιασδήποτε ανωμαλίας στα αποτελέσματα από την εξέταση ανάλυσης του σπέρματός τους. Το γεγονός ότι οι ίδιοι είχαν φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία πριν από την εξέταση υπογονιμότητας, σημαίνει ότι το πρόβλημα στύσης έχει προέλευση ψυχολογικής φύσεως, το οποίο πυροδοτήθηκε από τα υπόψη αποτελέσματα<sup>130</sup>.

Η υπογονιμότητα σε μια γυναίκα δημιουργεί το αίσθημα ενοχής επηρεάζοντας τη σεξουαλική της ζωή, η οποία αποτελεί βασικό πυλώνα για τη σωματική και οικογενειακή ισορροπία και υγεία, με αποτέλεσμα να μειώνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ζευγαριών. Η σεξουαλική ικανοποίηση επηρεάζεται από την υπογονιμότητα, από ψυχολογικές διαταραχές, αλλά και συζυγικές διαφωνίες<sup>131</sup>.

Οι ιατρικές θεραπείες που υποβάλλονται οι γυναίκες είναι πιθανό να προκαλούν πολλές δυσλειτουργίες λόγω του έντονου στρες που βιώνουν, το οποίο επηρεάζει άμεσα τη σεξουαλική ζωή ενός ζευγαριού (απώλεια libido, έλλειψη οργασμού, διαταραχή σεξουαλικής ταυτότητας). Αρκετοί επιστήμονες υποστήριξαν ότι η θεραπεία της υπογονιμότητας είχε σαν αποτέλεσμα την απώλεια του ελέγχου, της οικειότητας, της ιδιωτικής ζωής και του σεβασμού, καθώς και την μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας των γυναικών. Οι επιστήμονες κατέληξαν ότι η πίεση που ασκείται από μια εξέταση, μετά από σεξουαλική επαφή, μπορεί να δημιουργήσει στρες στις γυναίκες, συμβάλλοντας στην μειωμένη σεξουαλική απόλαυση και στην έλλειψη σεξουαλικής ανταπόκρισης, έχοντας χαμηλότερα οργανικά αποτελέσματα. Σημειώνεται ότι δε διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις στυτικές δυσκολίες και τη γυναικεία σεξουαλική ικανοποίηση, τη διέγερση ή τον οργασμό. Το σαράντα τρία τοις εκατό (43%) των γυναικών αισθανόταν πως η αδυναμία σύλληψης είχε αρνητική επίδραση στην ζωή τους και ιδίως στις σεξουαλικές σχέσεις.

Οι άνδρες διανύουν διάφορες ψυχολογικές καταστάσεις όταν έρχονται αντιμέτωποι με την υπογονιμότητα. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν άγχος σχετικά με την ισχύ, τον

ανδρισμό, αλλά και τη σεξουαλική τους επάρκεια. Τα συναισθήματα άγχους και ενοχής σε υπογόνιμους άνδρες είναι δυνατό να προκαλέσουν ψυχογενή ανικανότητα, η οποία καλλιεργεί συναισθήματα ανεπάρκειας. Το ψυχολογικό στρες επηρεάζει τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος με τρόπους που μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω δυσκολίες στη σττυτική ισχύ. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τη συχνότητα εμφάνισης σεξουαλικών δυσλειτουργιών στους άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας ή που ζητούν θεραπεία υπογονιμότητας. Το είκοσι επτά τοις εκατό (27%) των αντρών αποδίδει τις σεξουαλικές δυσκολίες που αντιμετωπίζει στην υπογονιμότητα (χαμηλή libido, ανικανότητα και πρόωρη εκπερμάτωση). Οι ψυχολογικές αιτίες της ανικανότητας μπορεί να περιλαμβάνουν κλινική κατάθλιψη, λήψη φαρμάκων, κούραση, στρες και προβλήματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση. Πολλοί άνθρωποι θεωρούν ότι οι υπογόνιμοι άντρες δεν μπορούν να ανταποκριθούν σεξουαλικά, γεγονός που αυξάνει τις αυξημένες ανασφάλειες σε αυτούς τους άντρες<sup>133</sup>. Ωστόσο, οι υπογόνιμοι άντρες μπορεί συχνά να είναι καταθλιπτικοί, ανήσυχοι και να έχουν χαμηλά επίπεδα αυτοεκτίμησης, ενώ συχνά, δεν προβάλλουν συναισθηματικό στρες προκειμένου να διατηρείται μια συναισθηματική ισορροπία στη σχέση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ**

### **3.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Μέσα από τις μελέτες που έχουν γίνει για την υπογονιμότητα και την ηλικία του ζευγαριού, έχει γίνει σαφές πως η ηλικία και των δύο φύλων επηρεάζει την επίτευξη εγκυμοσύνης, ωστόσο είναι αναμφισβήτητο πως η ηλικία της γυναίκας επηρεάζει ελαφρώς περισσότερο διότι με την πάροδο των ετών τα ωάρια της μειώνονται εκθετικά, οι ορμόνες της έχουν αρκετά μεγάλες αλλαγές, γεγονός που δρα αρνητικά για την γονιμότητας της και από την εμμηνόπαυση και μετά σταματούν να είναι γόνιμες.

Η σωστή λειτουργία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας συμβάλλει στην διατήρηση της γονιμότητας της, αλλά και στην εξασφάλιση της υγείας της. Η ωοθηκική λειτουργία εξαρτάται άμεσα από την ομαλή παραγωγή συγκεκριμένων ορμονών. Το γυναικείο ορμονικό σύστημα, όπως και του άνδρα, έχει τριών τύπων διαφορετικές ορμόνες: μία υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη (GnRH), ορμόνες τις πρόσθιας υπόφυσης, όπως η ωοθυλακιοτρόπος (FSH) και ωχρινοτρόπος (LH) ορμόνη, και ορμόνες των ωοθηκών, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη (ωχρίνη). Επίσης, ένας άλλος παράγοντας που έχει να κάνει με την παραγωγική λειτουργία της γυναίκας, είναι οι ωοθήκες.

Στις γυναίκες, οι δύο μειωτικές κυτταρικές διαίρεσεις είναι εντυπωσιακά άνισες και παράγουν ένα απλοειδές οριστικό ωοκύτταρο και τρία μικροσκοπικά, μη λειτουργικά, απλοειδή πολικά σωματίδια. Στα θηλυκά, η πρώτη μειωτική κυτταρική διαίρεση παράγει ένα δευτερογενές ωοκύτταρο (ή ωοκύτταρο δεύτερης τάξης) και ένα πρώτο πολικό σωματίδιο. Η αντιγραφή του DNA δεν λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης. Έτσι, όταν τα δύο αυτά χρωμοσώματα διαιρούνται, παράγουν τέσσερα απλοειδή θυγατρικά κύτταρα, από τα οποία το ένα θα είναι το ωοκύτταρο συν τρία πολικά σωματίδια.

Στο θηλυκό άτομο, η δεύτερη μειωτική διαίρεση παράγει ένα μεγάλο οριστικό ωάριο και ένα άλλο μικροσκοπικό πολικό σωματίδιο. Το πρώτο πολικό σωματίδιο μπορεί ταυτόχρονα να υποβληθεί σε μια δεύτερη μειωτική διαίρεση, για να παράγει ένα τρίτο πολικό σωματίδιο <sup>193</sup>.

Η ολοκλήρωση της δεύτερης διαίρεσης του ωαρίου πραγματοποιείται μέσα στη σάλπιγγα τις πρώτες είκοσι τέσσερις (24) ώρες από την ωοθηλακιορρηξία, και όταν αυτό ανταμώσει το σπερματοζωάριο. Στην περίπτωση που δεν υπάρξει γονιμοποίηση, τότε εκφυλλίζεται προτού διαιρεθεί και η μειωτική διαίρεση αναστέλλεται, στη φάση της πρόφασης. Μετά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση, ο ώριμος πυρήνας του ωαρίου ονομάζεται θηλυκός προπυρήνας. Ο θηλυκός προπυρήνας έχει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και είναι ο ζυγωτής <sup>194,200</sup>.

Ως γεννητικός κύκλος ορίζεται ο χρόνος από το ξεκίνημα μίας περιόδου έως το ξεκίνημα της επόμενης περιόδου. Ακόμη, ο γεννητικός κύκλος μπορεί να διαιρεθεί σε δύο επιμέρους φάσεις, διότι κατά τη διάρκεια αυτού πραγματοποιούνται τόσο αλλαγές στις

ωοθήκες, όσο και στην επένδυση της μήτρας. Έτσι, διακρίνεται σε ωοθηκικό κύκλο και ενδομήτριο κύκλο αντίστοιχα. Ο ωοθηκικός κύκλος αποτελείται από την ωοθυλακική φάση, την ωορηκτική φάση και την ωχρινική (εκκριτική) φάση. Ο ενδομήτριος κύκλος, χαρακτηρίζεται από κυκλικές μεταβολές που συμβαίνουν στο ενδομήτριο της μήτρας. Η ωοθηλακιορρηξία πραγματοποιείται συνήθως στη μέση του γεννητικού κύκλου. Στην περίπτωση που δεν υπάρξει ωοθηλακιορρηξία, τότε έχουμε μόνο παραγωγική φάση σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, διότι δεν υλοποιείται το ωχρό σωματίο. Επίσης, το ωχρό σωματίο ευθύνεται για την παραγωγή της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Η παραγωγή της προγεστερόνης ευθύνεται για τα χαρακτηριστικά της εκκριτικής φάσης του γεννητικού κύκλου. Άρα, εάν δεν υπάρξει ωοθηλακιορρηξία, ο κύκλος ονομάζεται μονοφασικός<sup>186,187,208</sup>.

Η παραγωγική φάση ξεκινάει την πρώτη ημέρα του κύκλου και ολοκληρώνεται περίπου τη δέκατη τρίτη ημέρα, πριν δηλαδή από το στάδιο της ωοθυλακιορρηξίας. Σε αυτήν περιλαμβάνεται και η εμμηνορρυσιακή φάση, που αποτελεί το πρώτο στάδιο του καταμήνιου κύκλου και πραγματοποιείται την πρώτη έως και την πέμπτη ημέρα του κύκλου. Χαρακτηρίζεται από τη γνωστή έμμηνο ρύση της γυναίκας, κατά την οποία προκαλείται αιμορραγία στη μήτρα της. Η διάρκεια της εμμήνου ρύσεως κυμαίνεται από δύο έως και επτά ημέρες στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών. Η έμμηνος ρύση προκαλείται από τη μήτρα και μέσω του τραχήλου και των αιμοφόρων αγγείων, γίνεται αποβολή του ενδομητρίου.

Στην παραγωγική φάση πραγματοποιείται και η ωοθυλακιόγνεση. Το ωοθυλάκιο είναι η βασική λειτουργική μονάδα της ωοθήκης. Τα ωοθυλάκια μεγαλώνουν και αναπτύσσονται με τη διαδικασία της ωοθυλακιόγνεσης, η οποία συνήθως οδηγεί σε ωορρηξία ενός ωοθυλακίου, περίπου κάθε είκοσι οκτώ (28) ημέρες, μαζί με θάνατο πολλαπλών άλλων ωοθυλακίων. Ο θάνατος των ωοθυλακίων ονομάζεται ατρησία και μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια ανάπτυξης των ωοθυλακίων.

Η ωοθυλακιόγνεση ξεκινάει με τα ωοθυλάκια να είναι σε κατάσταση ηρεμίας. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια βρίσκονται στην περιφέρεια του φλοιού των ωοθηκών, αποτελούνται μόνο από ένα ενιαίο επίπεδο στρώμα κυττάρων υποστήριξης, τα κοκκιώδη κύτταρα (granulosa cells), τα οποία περιβάλλουν το ωοκύτταρο και μπορούν να παραμείνουν σε αυτή την κατάσταση ηρεμίας για χρόνια, μερικά μέχρι και πριν την εμμηνόπαυση. Το σήμα που ωθεί αυτά τα ωοθυλάκια να εισέλθουν στη φάση ανάπτυξης

είναι άγνωστο. Μετά την εφηβεία, μερικά αρχέγονα ωοθυλάκια, ανταποκρινόμενα σε αυτό το άγνωστο σήμα, θα ενταχθούν σε μια ομάδα μη ώριμων αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, που ονομάζονται πρωτογενή ωοθυλάκια. Τα πρωτογενή ωοθυλάκια έχουν διάμετρο εκατό (100) μικρόμετρα και ξεκινούν με ένα μόνο στρώμα κοκκιωδών κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούνται και μετατρέπονται από επίπεδο σε ένα κυβοειδές σχήμα, καθώς αυξάνονται σε μέγεθος και πολλαπλασιάζονται. Αυτό είναι σημάδι πως τα κύτταρα καθίστανται πιο δραστικά στην προετοιμασία της έκκρισης ορμονών. Μεταξύ του ωοκυττάρου και των κοκκιωδών κυττάρων, αναπτύσσεται ένα λεπτό στρώμα πλούσιο σε γλυκοπρωτεΐνες, το οποίο ονομάζεται διαφανής μεμβράνης και η οποία θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη γονιμοποίηση. Παρά την ύπαρξη της διαφανούς ζώνης, το έσω στρώμα των κοκκιωδών κυττάρων παραμένει σε στενή σχέση με τα ωοκύτταρα μέσω ενός συστήματος κυτταροπλασματικών προεξοχών, οι οποίες διασχίζουν τη διαφανή ζώνη και σχηματίζουν χασματικές συνδέσεις με τα ωοκύτταρα. Μέσα από αυτές τις χασματικές συνδέσεις επιτυγχάνεται η μεταφορά θρεπτικών ουσιών και χημικών μηνυματοκομιστών προς τα ωοκύτταρα. Καθώς η ανάπτυξη του ωοθυλακίου συνεχίζεται, τα κοκκιώδη κύτταρα υποβάλλονται σε μίτωση και τα κύτταρα συνδετικού ιστού που περιβάλλουν τα κοκκιώδη κύτταρα διαφοροποιούνται σε στιβάδες και σχηματίζουν τη θήκη. Η θήκη είναι μία δομή η οποία είναι υπεύθυνη για την έκκριση των οιστρογόνων από τα κοκκιώδη κύτταρα. Το ωοθυλάκιο είναι τώρα ένα δευτερογενές ωοθυλάκιο με κοκκιώδη μεμβράνη, που αποτελείται από δύο έως έξι (2-6) κυτταρικά στρώματα. Η ανάπτυξη του ωοθυλακίου σε αυτό το στάδιο είναι μια σχετικά αργή διαδικασία, που διαρκεί περίπου τέσσερις μήνες, ενώ παρατηρείται και αύξηση της διαμέτρου του, περίπου στα εκατό δέκα πέντε (115) μικρόμετρα<sup>205</sup>. Μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων δημιουργούνται μικρές κοιλότητες, οι οποίες ενώνονται σε μία ενιαία κοιλότητα, το άντρο, που είναι γεμάτο με ένα παχύρευστο υγρό, που ονομάζεται ωοθυλακικό υγρό.

Ορισμένα δευτερογενή ωοθυλάκια που αποφεύγουν την ατρησία, μεγαλώνουν σε πιο προχωρημένο στάδιο και εξελίσσονται σε τριτογενή ωοθυλάκια. Η ανάπτυξη αυτή λαμβάνει χώρα σε διάστημα δύο έως τριών (2-3) μηνών. Τα τριτογενή ωοθυλάκια μεγεθύνονται, κυρίως λόγω της διόγκωσης του άντρου και παράλληλα, τα στρώματα των κοκκιωδών κυττάρων που περιβάλλουν τα ωάρια, σχηματίζουν ένα γήλοφο, ο οποίος προβάλλει μέσα στο άντρο και ονομάζεται ωοφόρος δίσκος. Καθώς η ανάπτυξη των τριτογενών ωοθυλακίων συνεχίζεται, τα ίδια μπορούν να χωριστούν σε περαιτέρω

κατηγορίες με βάση το μέγεθος και το στάδιο ανάπτυξης. Τα πρώιμα τριτογενή ωοθυλάκια έχουν αρχίσει να συσσωρεύουν το ωοθυλακικό υγρό, αλλά οι χώροι τους δεν έχουν συγχωνευθεί ακόμη σε μία ενιαία κοιλότητα. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, τα ωοθυλάκια αποκτούν διάμετρο από ένα έως πέντε (1-5) χιλιοστά. Τα πιο αναπτυγμένα τριτογενή ωοθυλάκια έχουν ένα μόνο άντρο και συνεχίζουν να μεγαθύνονται, αποκτώντας διάμετρο από δέκα έως δεκατέσσερα (10-14) χιλιοστά. Τα μεγαλύτερα και πιο ώριμα από αυτά τα ωοθυλάκια, αποκαλούνται ορισμένες φορές γραφιανά ωοθυλάκια (Graafian), τα οποία έχουν διάμετρο από δεκαπέντε έως είκοσι πέντε (15-25) χιλιοστά. Η θήκη των γραφιανών ωοθυλακίων είναι εξαιρετικά αγγειακή. Μόνο ένα από αυτά τα μεγάλα ωοθυλάκια, κατά τη διάρκεια κάθε ωοθυλακικού κύκλου θα επιλεγεί για τελική ωρίμανση<sup>206</sup>. Αυτό το ωοθυλάκιο γίνεται τόσο μεγάλο, έτσι ώστε τελικά να σχηματίζει μια διογκωμένη μορφή στην επιφάνεια των ωοθηκών, πριν από την ωορρηξία. Όλα τα άλλα τριτογενή ωοθυλάκια υπόκεινται σε ατρησία και τελικά πεθαίνουν. Τα περισσότερα ωοθυλάκια δεν καταφέρνουν να φθάσουν στην τελική ωρίμανση, αλλά αντιθέτως περίπου το ενενήντα εννέα τοις εκατό (99%) των ωοθυλακίων στις ωοθήκες, θα υποβληθούν σε ατρησία, πράγμα που μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ωοθυλακιογένεσης<sup>207,208</sup>.

Παράλληλα, στη φάση αυτή προετοιμάζεται το ενδομήτριο για να υποδεχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο, υπό την επίδραση οιστρογόνων, κυρίως της ορμόνης οιστραδιόλης. Για αυτό το λόγο η παραγωγική φάση ονομάζεται και οιστρογονική, λόγω της παραγωγής των οιστρογόνων και της οιστραδιόλης, η οποία επιδρά στο ενδομήτριο αυξάνοντας το πάχος του.<sup>209</sup>.

Αποτελεί τη δεύτερη φάση του ωοθυλακικού κύκλου, και πραγματοποιείται περίπου τη δέκατη τέταρτη ημέρα του κύκλου. Κατά την ωοθυλακιωρρηξία ή αλλιώς ωορρηξία, ένα γραφιανό ωοθυλάκιο καταφέρνει και προβάλλει τελικά από την επιφάνεια της ωοθήκης. Πρόκειται δηλαδή, για τη φάση ρήξης και αποδέσμευσης πλήρως ανεπτυγμένων κυττάρων (ωοθυλακίων), που βρίσκονται στις ωοθήκες, με τη βοήθεια των υποφυσιοτροπικών ορμονών. Κατά την ωοθυλακιωρρηξία μπορούν να απελευθερωθούν ένα ή και περισσότερα ωάρια από τις ωοθήκες, με κύριο στόχο την επίτευξη γονιμοποίησης. Η απελευθέρωση του ωαρίου πραγματοποιείται υπό τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων και αυτό καταλήγει στη σάλπιγγα για είκοσι τέσσερις ώρες. Στο διάστημα αυτό, εάν ένα κύτταρο σπέρματος δεν γονιμοποιήσει το ωάριο, τότε εκείνο

αποσυντίθεται.<sup>210</sup> Η ωοθυλακιορρηξία είναι αυτή η οποία καθορίζει τις γόνιμες ημέρες της γυναίκας. Έτσι, αν θεωρηθεί πως μια γυναίκα έχει σταθερό εμμηνορυσιακό κύκλο (κάθε είκοσι οκτώ ημέρες), η ωορρηξία πραγματοποιείται τη δέκατη τέταρτη ημέρα του κύκλου και οι γόνιμες ημέρες της κυμαίνονται περίπου από τη δέκατη μέχρι και τη δέκατη όγδοη ημέρα του κύκλου. Πιο συγκεκριμένα, η γόνιμη περίοδος αρχίζει τέσσερις ημέρες πριν την ωορρηξία και ολοκληρώνεται μία ημέρα μετά την απελευθέρωση του ωαρίου.

Η φάση αυτή αρχίζει αμέσως την επόμενη μέρα από την ωοθυλακιορρηξία, περίπου τη δέκατη πέμπτη ημέρα του κύκλου και διαρκεί έως την πρώτη ημέρα του επόμενου εμμηνορυσιακού κύκλου. Καθοριστικό ρόλο στη φάση αυτή, διαδραματίζει η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), υπό την επίδραση της οποίας πραγματοποιούνται πολλές φυσικές και χημικές μεταβολές στα κύτταρα της θήκης και της κοκκιώδους στοιβάδας. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ανάπτυξη ωχρού σωματίου ή ωχρινοποίηση. Βασικό χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης φάσης είναι η δημιουργία του ωχρού σωματίου, που αποτελείται από τη μάζα των κυττάρων που απέμειναν στη θέση του ωοθυλακίου που υπέστη τη ρήξη, κατά την ωορρηξία. Τα κύτταρα αυτά αυξάνουν σε μέγεθος και αναπτύσσουν κυτταροπλασματικά λιποειδή έγκλειστα, που τους προσδίδουν το χαρακτηριστικό κίτρινο (ωχρό) χρώμα, στο οποίο οφείλεται και το όνομα τους. Το ωχρό σωματίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή προγεστερόνης και οιστρογόνων, όπου επιδρούν στο ενδομήτριο, με σκοπό αυτό να υποστηρίξει την εμφύτευση και την περαιτέρω ανάπτυξη του γονιμοποιηθέντος ωαρίου. Κατά την εβδομάδα που έπεται της ωορρηξίας, το ενδομήτριο φθάνει στο μέγιστο σημείο της ανάπτυξης και εκκριτικής του δραστηριότητας, και αποκτά πάχος από πέντε έως και επτά (5-7) εκατοστά<sup>211</sup>.

Εάν υπάρξει γονιμοποίηση, η εξέλιξη ανάπτυξης του ενδομητρίου συνεχίζεται προκειμένου να μετατραπεί σε φθαρτό. Εάν όμως δεν πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση, κατά την ωχρινική φάση αρχίζει η υποστροφή του ενδομητρίου, οπότε το ίδιο χάνει την ορμονική του υποστήριξη και τελικά αποπίπτει στην αρχή του καταμήνιου κύκλου της γυναίκας, δηλαδή στην εμμηνορυσιακή φάση<sup>203</sup>.

Κατά την εμμηνόπαυση, η γυναίκα μεταβαίνει από την αναπαραγωγική στην μη παραγωγική φάση της ζωής της. Πιο αναλυτικά, στη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου της γυναίκας, με κάθε γεννητικό κύκλο αρκετά πρωτογενή ωοθυλάκια αλλάζουν σε κυστικά και τελικά όλα περίπου τα ωάρια είτε εκφυλίζονται, είτε βγαίνουν

από τις ωοθήκες με την ωορρηξία<sup>207</sup>. Επομένως, σε ηλικία από σαράντα πέντε έως πενήντα έτη, υπάρχουν ελάχιστα πρωτογενή ωοθυλάκια για να διεγερθούν, ενώ και η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαχιστοποιείται διότι ο αριθμός των πρωτογενών ωοθυλακίων εξαλείφεται. Διακρίνεται σε μικρότερες επιμέρους χρονικές φάσεις.

Στην προεμμηνοπαυσική φάση, παρατηρείται μείωση της διάρκειας της παραγωγικής φάσης του γεννητικού κύκλου της γυναίκας και πρόωρη ωορρηξία, γεγονός που οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH).

Ακολουθεί η περιεμμηνόπαυση, στην οποία γίνονται εμφανείς οι αλλαγές στην εκκριτική φάση του καταμήνιου κύκλου εξαιτίας των ορμονικών μεταβολών. Χαρακτηριστικό της φάσης αυτής είναι ο περιορισμός της ωχρινοποίησης και της παραγωγής της προγεστερόνης. Από την άλλη, η υπόφυση παράγει σε πολύ μεγάλη ποσότητα γοναδοτροπίνες, οι οποίες υπερδιεγείρουν τα ωοθυλάκια και τελικά, ως αποτέλεσμα αυτού, επέρχεται αύξηση του φαινόμενου της ατρησίας.

Οι ορμόνες που ενέχονται στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία διακρίνονται σε τρεις ομάδες. Η πρώτη περιλαμβάνει την GnRH (Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η οποία εκκρίνεται από το τμήμα του εγκεφάλου που ονομάζεται υποθάλαμος, ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες δέχεται επιδράσεις από το φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Η δεύτερη περιλαμβάνει τις FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) και LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη), οι οποίες ονομάζονται γοναδοτροπίνες και παράγονται στην υπόφυση του εγκεφάλου και συγκεκριμένα στην αδενοϋπόφυση. Η τρίτη ομάδα αποτελεί τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα που κυρίως προέρχονται από τις γονάδες, και ορισμένα παράγονται στην ωοθήκη<sup>214,215</sup>. Ο φυσιολογικός γεννητικός κύκλος της γυναίκας επιτυγχάνεται με την ομαλή λειτουργία και την ορμονική συνεργασία του υποθαλάμου, της υπόφυσης, του ενδομήτριου και των ωοθηκών. Οι δημιουργημένες από την ωοθήκη ορμόνες είναι στεροειδείς, στην ουσία χημικά βρίσκονται στην ομάδα των στερολών. Στην ίδια ομάδα βρίσκονται η χοληστερόλη, η βιταμίνη D και τα χολικά οξέα. Στεροειδείς ορμόνες δημιουργούν και οι όρχεις, ο φλοιός των επινεφριδίων και ο πλακούντας. Οι ωοθήκες δημιουργούν οιστρογόνες ορμόνες, προγεστερόνη, ανδρογόνες ορμόνες, κυβερνίνες, ριλαξίνη και άλλους ενδοθηκικούς παράγοντες.



. Η FSH διεγείρει τα ωοθυλάκια να αναπτυχθούν και έτσι επιτυγχάνεται η αύξηση της διαμέτρου τους, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην παραγωγή οιστρογόνων. Η απελευθέρωση της LH διεγείρει επίσης τα κοκκιώδη κύτταρα και τη θήκη των ωοθυλακίων για την παραγωγή της οιστροδιόλης, μίας στεροειδούς ορμόνης, που ανήκει στα οιστρογόνα. Αυτή η φάση του κύκλου των ωοθηκών, όταν τα τριτογενή ωοθυλάκια αναπτύσσονται και εκκρίνουν τα οιστρογόνα, είναι γνωστή ως ωοθυλακική φάση. Αρκετά πριν την ωοθυλακιόρρηξια γίνεται εκκριτική αιχμή της οιστραδιόλης, που ακολουθείται από προωοθυλακιόρρηκτική αύξηση της FSH και της LH και τελικά πραγματοποιείται ρήξη του ωοθυλακίου. Όσα περισσότερα κοκκιώδη κύτταρα έχει ένα ωοθυλάκιο, τόσο περισσότερο οιστρογόνο παράγεται ως απόκριση της διέγερσης LH, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης οιστρογόνου στο πλάσμα. Ακολούθως, οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων θα διεγείρουν τον υποθάλαμο και την υπόφυση, για να μειώσουν την παραγωγή GnRH, LH και FSH. Επειδή τα μεγάλα τριτογενή ωοθυλάκια χρειάζονται FSH για να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν σε αυτό το σημείο, αυτή η πτώση της FSH που προκαλείται από αρνητική ανατροφοδότηση οδηγεί τα περισσότερα από αυτά να πεθάνουν, δηλαδή προκαλείται ατρησία. Τυπικά μόνο ένα ωοθυλάκιο, που τώρα ονομάζεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο, θα επιβιώσει σε αυτή τη μείωση της FSH και αυτό το ωοθυλάκιο θα είναι αυτό που απελευθερώνει ένα ωοκύτταρο. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο παραμένει στην ωοθήκη και βαίνει στην παραγωγή πολύ μεγάλων ποσοτήτων οιστρογόνου, οι οποίες δρουν στην πρόσθια υπόφυση και τελικά ακολουθεί έκκριση μεγάλων ποσοτήτων γοναδοτροπινών<sup>216</sup>.

Αυτή η παραγωγή μεγάλης ποσότητας LH οδηγεί στην ωορρηξία του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η LH πυροδοτεί τη δράση πρωτεασών, οι οποίες διασπούν τις δομικές πρωτεΐνες στο τοίχωμα των ωοθηκών, στην επιφάνεια του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Αυτή η αποικοδόμηση του τοιχώματος, σε συνδυασμό με την πίεση από το γεμάτο με ωοθυλακικό υγρό, άντρο, έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του ωοκυττάρου που περιβάλλεται από κοκκώδη κύτταρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτή η απελευθέρωση είναι ωορρηξία.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής είναι αυτός που ωθεί τις γυναίκες να καθυστερούν στο να αποκτήσουν παιδιά λαμβάνοντας υπόψη το κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο της εποχής μας. Πιο συγκεκριμένα, σήμερα σε αντίθεση με παλαιότερα, η γυναίκα έχει εκπαιδευτικούς στόχους και επιθυμεί να κάνει καριέρα και να έχει επαγγελματική

ανάπτυξη. Η επίτευξη υψηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου διαρκεί αρκετά χρόνια και είναι ιδιαίτερα απαιτητική, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην αναβολή της απόφασης να αποκτήσουν παιδί. Από την άλλη, οι οικονομικές προκλήσεις και η αβεβαιότητα σχετικά με την οικονομική εξασφάλιση, δημιουργούν αμφιβολία για το πότε είναι η κατάλληλη στιγμή για τη δημιουργία οικογένειας. Πολλές γυναίκες θεωρούν ότι θα είναι καλύτερα εξοπλισμένες να υποστηρίξουν μια οικογένεια όταν θα έχουν επιτύχει οικονομική ανεξαρτησία. Τέλος, ενώ η αναπαραγωγική τεχνολογία είναι αδιαμφισβήτητα μεγάλο και σπουδαίο εργαλείο για την ανθρωπότητα, μπορεί να θεωρηθεί πως δημιουργεί έναν εφησυχασμό στις γυναίκες, οι οποίες επαναπαύονται και αργοπορούν να πάρουν την απόφαση τεκνοποίησης. Κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωση κρυσυντήρησης ωαρίων και γονιμοποίησης *in vitro*. Έτσι, οι γυναίκες συχνά επιλέγουν να καθυστερήσουν τη μητρότητα προκειμένου να ανταποκριθούν σε διάφορες προσωπικές, επαγγελματικές και κοινωνικές απαιτήσεις.

### **3.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

#### **Σπερματογένεση**

Με την έναρξη της εφηβικής ηλικίας δραστηριοποιείται η υπόφυση μέσω της έκκρισης των γοναδοτροπινών, της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) <sup>135</sup>. Οι ορμόνες αυτές επιδρούν στους όρχεις και έτσι αρχίζει η σπερματογένεση. Κατά το πρώτο στάδιο της σπερματογένεσης, τα αδιαφοροποίητα σπερματικά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται σπερματογόνια, αρχίζουν να διαιρούνται με μίτωση κατά την εφηβεία. Ακολούθως, τα θυγατρικά αυτά κύτταρα της πρώτης διαίρεσης επαναδιαιρούνται για ένα συγκεκριμένο αριθμό κύκλων έτσι ώστε δημιουργείται ένας ολόκληρος κύκλος σπερματογόνιων από κάθε σπερματογόνιο. Επιπλέον, στη μίτωση πραγματοποιείται διαφοροποίηση και έτσι τα κύτταρα που προκύπτουν από την τελική μίτωση και τη σειριακή διαφοροποίηση ονομάζονται πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Αυτά είναι τα κύτταρα που υπόκεινται στην πρώτη μειωτική διαίρεση κατά τη σπερματογένεση.

Κάθε πρωτογενές σπερματοκύτταρο αυξάνει σημαντικά σε μέγεθος και υπόκεινται στην πρώτη μειωτική διαίρεση, οπότε και σχηματίζονται δύο δευτερογενή σπερματοκύτταρα, καθένα από τα οποία περιέχει είκοσι τρία (23) χρωμοσώματα με δύο

χρωματίδες το καθένα. Στη συνέχεια, το κάθε ένα δευτερογενές σπερματοκύτταρο υπόκεινται στη δεύτερη μειωτική διαίρεση, με σκοπό την μετατροπή του σε σπερματίδα. Έτσι, το καθένα πρωτογενές σπερματοκύτταρο, που περιέχει σαράντα έξι χρωμοσώματα (46) με διπλές χρωματίδες, αναδεικνύει τέσσερις (4) σπερματίδες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει είκοσι τρία (23) χρωμοσώματα, φέροντας μια σπερματίδα το καθένα.

Η τελική φάση της σπερματογένεσης είναι η διαφοροποίηση των σπερματίδων σε σπερματοζωάρια (σπέρμα). Η διαδικασία περιλαμβάνει κυτταρική αναδόμηση με εκτεταμένη επιμήκυνση, αλλά όχι περαιτέρω διαίρεση του κυττάρου. Το DNA με όλη την γενετική πληροφορία βρίσκεται στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου, η οποία αποτελείται αποκλειστικά από τον πυρήνα.

Σημαντικό ρόλο στη σπερματογένεση παίζουν και τα κύτταρα Sertoli, που αποτελούν το δεύτερο τύπο κυττάρων μέσα στα σπερματικά σωληνάρια και με τα οποία τα αναπτυσσόμενα γαμετικά κύτταρα σχετίζονται στενά. Τα κύτταρα Sertoli σχηματίζουν έναν αδιάκοπο εξωπεριφερειακό δακτύλιο στα σπερματικά σωληνάρια και τα διαιρούν σε δύο διαμερίσματα, ένα θεμελιώδες μεταξύ της βασικής μεμβράνης και των στεγανών συνδέσεων και ένα κεντρικό, το οποίο άρχεται από τις στεγανές συνδέσεις και συμπεριλαμβάνει τον αυλό.

Η LH επιδρά στα διάμεσα κύτταρα του Leydig και προκαλεί την έκκριση ανδρογόνων, κυρίως τεστοστερόνης, η οποία απαιτείται για την ολοκλήρωση της σπερματογένεσης. Η σπερματογένεση διαρκεί περίπου εβδομήντα (70) ημέρες. Η τεστοστερόνη είναι ακόμη ουσιώδης για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου καθώς, και την συντήρηση των γεννητικών οργάνων. Επίσης, στον προστάτη λαμβάνει χώρα η μετατροπή της τεστοστερόνης σε ένα ακόμη ισχυρότερο ανδρογόνο, τη διυδροτεστοστερόνη (Dihydrotestosterone, DHT)<sup>131</sup>.

### Μεταφορά του σπέρματος

Το σπέρμα ξεκινά από τα σπερματικά σωληνάρια, διέρχεται διαμέσου του ορχικού δικτύου, των απαγωγών σωληνίσκων, της επιδιδυμίδας και καταλήγει στο σπερματικό πόρο. Ο σπερματικός πόρος και το άμεσα γειτονικό του τμήμα της επιδιδυμίδας λειτουργούν ως χώροι αποθήκευσης, στους οποίους παραμένει το σπέρμα

μέχρι να γίνει η εκσπερμάτιση. Επιπλέον, στην επιδιδυμίδα το σπέρμα υπόκειται παραπέρα διαδικασία ωρίμανσης.

Η πίεση, η οποία αναπτύσσεται από το συνεχή σχηματισμό υγρού των κυττάρων Sertoli και την παροχέτευση του στα σπερματικά σωληνάρια προκαλεί τη μεταφορά του σπέρματος μέχρι την επιδιδυμίδα, γεγονός που ενισχύεται και από τις περισταλτικές κινήσεις του σωλήνα. Στο στάδιο αυτό, το σπέρμα δεν φέρει αυτοκίνηση<sup>134</sup>.

Καθώς το σπέρμα διέρχεται από το τελικό τμήμα της επιδιδυμίδας, μέσα στην οποία η πυκνότητα του εκατονταπλασιάζεται με την απορρόφηση αυλικού υγρού, εισέρχεται στο σπερματικό πόρο. Αυτός αποτελεί μια πυκνοσυσκευασμένη μάζα της οποίας η μεταφορά δεν εξαρτάται από την κίνηση του υγρού, αλλά οφείλεται στις περισταλτικές συστολές του λείου μυός της επιδιδυμίδας και του σπερματικού πόρου.

Το επόμενο στάδιο στη μεταφορά του σπέρματος είναι η εκσπερμάτωση, η οποία συνήθως έπεται της στύσης του πέους και ίσως της σεξουαλικής επαφής<sup>135</sup>.

#### Έλεγχος των όρχεων

Σε έναν ενήλικο άνδρα, τα νευροενδοκρινή κύτταρα έκκρισης GnRH πυροδοτούν μια σύντομη δέσμη δυναμικών ενέργειας περίπου κάθε δυο ώρες με επακόλουθο φυσικά την απελευθέρωση της GnRH. Όταν η GnRH φθάνει την πρόσθια υπόφυση, κατά τη διάρκεια κάθε περιοδικής παλμικής έγχυσης, διεγείρει την έκκριση, από τα ίδια κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης αλλά όχι κατ'ανάγκη και τις ίδιες ποσότητες, των ορμονών LH και FSH. Ακολούθως, η συγκέντρωση αυτών των δύο ορμονών στο πλάσμα επιδεικνύει ρυθμικές επεισοδιακές μεταβολές με μια γρήγορη αύξηση κατά την παλμική φάση έκκρισης ακολουθούμενη σταδιακή μείωση κατά την επόμενη ώρα καθώς οι ορμόνες απομακρύνονται αργά-αργά από το πλάσμα.

Η δράση της FSH και της LH είναι ξεκάθαρα διαφορετική επάνω στους όρχεις: Η FSH δρα πάνω στα κύτταρα Sertoli για να διεγείρει την παραγωγή παρακρινών παραγόντων οι οποίοι ερεθίζουν την σπερματογένεση και άλλες λειτουργίες των ίδιων κυττάρων (Sertoli). Αντίθετα, η LH δρα επάνω στα κύτταρα Leydig για να διεγείρει την έκκριση της τεστοστερόνης. Πέρα από τις πολλές σημαντικές της ορμονικές επιδράσεις, σε συστηματικό επίπεδο, η τεστοστερόνη η οποία εκκρίνεται από αυτά τα κύτταρα δρα επίσης σε τοπικό επίπεδο, ως παρακρινής παράγοντας, κινούμενος από το διάμεσο χώρο στα σπερματικά σωληνάρια δρώντας πάνω

στη σπερματογένεση. Εδώ η τεστοστερόνη εισέρχεται στα κύτταρα Sertoli όπου μέσω αυτών των κυττάρων διευκολύνει τη σπερματογένεση. Παρά την έλλειψη κάποιας άμεσης επίδρασης της LH σε κύτταρα του σπερματικού σωληναρίου, η ορμόνη αυτή εξασκεί ουσιαστική έμμεση επίδραση αφού διεγερόμενη από την LH έκκριση της τεστοστερόνης είναι απαραίτητη για τη σπερματογένεση<sup>131</sup>.

Το τελικό στοιχείο του υποθαλαμοϋποφιασικού ελέγχου της αναπαραγωγής του άνδρα είναι οι αρνητικές ανατροφοδοτήσεις που εξασκούνται από τις ορχικές ορμόνες. Βάση αυτού μπορεί να γίνει κατανοητό πως εάν η LH και η FSH παράγονται από τον ίδιο τύπο κυττάρων, ο ρυθμός έκκρισης τους μπορεί να μεταβληθεί σε διαφορετικό βαθμό από ανατροφοδοτικά σήματα.

Η αναστολή έκκρισης της LH πραγματοποιείται από την τεστοστερόνη με δύο τρόπους. Ο πρώτος περιλαμβάνει την δράση στον υποθάλαμο, με σκοπό την μείωση της συχνότητας των εκρηκτικών απελευθερώσεων την GnRH της οποίας η μειωμένη ποσότητα της αφικνύεται στην υπόφυση και επιφέρει μικρότερη έκκριση γοναδοτροπινών. Ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει απευθείας δράση στην υπόφυση, προκαλώντας μικρότερη έκκριση LH σε απόκριση ενός συγκεκριμένου επιπέδου GnRH<sup>130</sup>.

Οι φυσιολογικά λειτουργούντες όρχεις μειώνουν την έκκριση της FSH με το κύριο ανασταλτικό σήμα, που εξασκείται απευθείας στην πρόσθια υπόφυση και είναι η πρωτεϊνική ορμόνη ανασταλίνη (ή ινχιμπίνη), η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του Sertoli. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν την κύρια πηγή ανατροφοδοτικής αναστολής έκκρισης της FSH και τελικά αποτελούν τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην FSH και την σπερματογένεση.

Παρόλη τη συνθετότητα, είναι γεγονός ότι η συνολική ποσότητα των GnRH, LH, FSH, της τεστοστερόνης και του παραγόμενου σπέρματος παραμένει σχετικά σταθερή σε ημερήσια βάση σε ένα αρσενικό άτομο, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με το θηλυκό άτομο, το οποίο παρουσιάζει μεγάλες κυκλικές ταλαντώσεις κατά την αναπαραγωγική του διαδικασία<sup>202</sup>.

### 3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

Σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία, διαπιστώθηκε πως η ανδρική υπογονιμότητα του άνδρα είναι αιτιολογική στο είκοσι τοις εκατό (20%) των υπογόνιμων ζευγαριών. Η υπογονιμότητα επηρεάζει ήδη περίπου το πέντε με επτά τοις εκατό ( 5 - 7 %) του γενικού ανδρικού πληθυσμού και μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον, λαμβάνοντας υπόψη την προφανή τάση μείωσης του αριθμού των σπερματοζωαρίων στις βιομηχανικές χώρες.

Παρά την ραγδαία πρόοδο στην κατανόηση της ανθρώπινης φυσιολογίας, η υποκείμενη αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας παραμένει απροσδιόριστη σε περίπου πενήντα τοις εκατό (50%) των περιπτώσεων, οι οποίες αναφέρονται ως ιδιοπαθή υπογονιμότητα. Οι περισσότερες ιδιοπαθείς περιπτώσεις πιθανολογείται πως είναι γενετικής προελεύσεως, καθώς ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται στην ανθρώπινη σπερματογένεση ξεπερνάει τα χίλια (1000), ωστόσο μόνο μερικά από τα γονίδια που εμπλέκονται στις διαδικασίες δημιουργίας των όρχεων έχουν κλινική σημασία. Αυτά περιλαμβάνουν το ρυθμιστή του γονιδίου της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), οι μεταλλάξεις του οποίου προκαλούν κυστική ίνωση και απουσία σπερματικού πόρου, και το γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνων (AR), του οποίου οι μεταλλάξεις προκαλούν σύνδρομο ανευαισθησίας ανδρογόνων και προβλήματα στη σπερματογένεση<sup>136,137</sup>.

Παρακάτω θα αναλυθούν ορισμένες από τις πιο κοινές γενετικές αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες και μικροδιαγραφές του παράγοντα αζωοσπερμίας (AZF) του χρωμοσώματος Y είναι οι μόνες κοινώς γνωστές γενετικές αιτίες της σπερματογενετικής ανεπάρκειας. Η διαγραφή του παράγοντα αζωοσπερμίας αφορά ένα γενετικό πρόβλημα που επηρεάζει την ανάπτυξη και τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων. Πρόκειται για έναν γονιδιακό παράγοντα που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Y και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάπτυξης των σπερματικών κυττάρων. Η έλλειψη του παράγοντα αζωοσπερμίας μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα του άντρα. Οι περισσότεροι άνδρες με αυτήν την κατάσταση έχουν προβλήματα με την παραγωγή ώριμων και κανονικών σπερματοζωαρίων, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε ανικανότητα να κυοφορήσει ένα ζευγάρι. Οι συγκεκριμένες επιπτώσεις στη γονιμότητα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με

το βαθμό της έλλειψης του παράγοντα αζωοσπερμίας και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει την διαδικασία παραγωγής σπερματοζωαρίων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι άνδρες μπορεί να έχουν ελαφρά προβλήματα γονιμότητας, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η γονιμότητα τους μπορεί να είναι σοβαρά πληττόμενη<sup>138</sup>.

Οι Tiepolo και Zuffardi ήταν οι πρώτοι που δημοσίευσαν μια αναφορά για έξι αζωοσπερμικούς ασθενείς που έφεραν διαγραφές του χρωμοσώματος Y και υπέθεσαν ότι παράγοντες που ελέγχουν την ανθρώπινη σπερματογένεση μπορεί να εντοπίζονται στο περιφερικό τμήμα της ευχρωματίνης του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος Y. Είκοσι χρόνια αργότερα, με την ανάπτυξη των τεχνολογιών μοριακής βιολογίας, αναγνωρίστηκε το πρώτο γονίδιο σπερματογένεσης και χαρτογραφήθηκαν τα ακόλουθα τρία διαφορετικά διαστήματα εντός της περιοχής AZF (από το εγγύς στο άπω): AZFa, AZFb και AZFc<sup>141</sup>.

Πιο κοντά στο κεντρομερίδιο, η περιοχή AZFa περιέχει δύο γονίδια που είναι σημαντικά στη διαδικασία της σπερματογένεσης: το DDX3Y (επίσης γνωστό ως DBY) και το USP9Y. Μικροδιαγραφή στην περιοχή AZFa εμφανίζεται σχεδόν στο 1% των ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία<sup>139</sup>. Αρχικά, οι περιοχές AZFb και AZFc φαινόταν να είναι διακριτές και να μην επικαλύπτονται. Ωστόσο, ο ακριβής χαρακτηρισμός του διαστήματος P5 έως P1 αποκάλυψε ότι αυτές οι περιοχές στην πραγματικότητα επικαλύπτονται και αντιστοιχούν σε διαφορετικές θέσεις έκτοπου ομόλογου ανασυνδυασμού εντός αυτής της περιοχής.

Μελετήθηκαν τέσσερις χιλιάδες άνδρες (4000) και διαπιστώθηκε πως στο δεκατρία τοις εκατό (13%) των αζωοσπερμικών και στο έξι τοις εκατό (6%) των σοβαρά ολιγοσπερμικών ανδρών, το AZFc είναι η πιο κοινή περιοχή μικροδιαγραφής. Σε δείγμα τετρακοσίων σαράντα δύο (442) ανδρών, το τριάντα οκτώ τοις εκατό (38%) ήταν σοβαρά ολιγοσπερμικοί και το εξήντα δύο τοις εκατό (62%) ήταν αζωοσπερμικοί. Από τους αζωοσπερμικούς άνδρες, το εξήντα επτά τοις εκατό (67%) είχε κάποιο επίπεδο σπερματογένεσης, όπως ανιχνεύθηκε από τη βιοψία όρχεως<sup>140</sup>. Ωστόσο, το δεκαεννέα τοις εκατό (19%) της συνολικής ομάδας δεν είχε διαθέσιμο σπέρμα ούτε από τον ιστό της εκσπερμάτισης ούτε από τον όρχι.

Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (HGH), είναι μια σπάνια αιτία ανδρικής υπογονιμότητας, η οποία μπορεί να ταξινομηθεί ως συγγενείς η επίκτητη και τα αίτια της περιλαμβάνουν το σύνδρομο Kallmann, το τραύμα της υπόφυσης, τους όγκους της υπόφυσης και τη χρήση αναβολικών στεροειδών.

Το σύνδρομο Kallmann είναι μια συγγενής αιτία HGH και σχετίζεται με δυσπλασία των κρανιακών δομών της μέσης γραμμής.

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου Kallmann εξαρτάται από το βαθμό του υπογοναδισμού. Οι περισσότεροι ασθενείς υφίστανται καθυστερημένη εφηβεία, αν και αυτοί με λιγότερο σοβαρά ελαττώματα μπορεί να εμφανιστούν με φυσιολογικό φαινότυπο και ήπια υπογονιμότητα. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν ανοσμία, σχιστία υπερώας και μικρούς όρχεις. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει συγγενής κώφωση, ασυμμετρία κρανίου και προσώπου, παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία, κρυσορχία και νεφρικές ανωμαλίες.

Οι επίκτητες αιτίες της HGH περιλαμβάνουν όγκους της υπόφυσης, τραύμα της υπόφυσης, πανυποφυσιτισμό και χρήση αναβολικών στεροειδών. Η εξωγενής τεστοστερόνη αναστέλλει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης των γονάδων (HPG) και οδηγεί σε αζωοσπερμία αναστέλλοντας τις γοναδοτροπίνες μέσω του βρόχου ανάδρασης του άξονα HPG, με αποτέλεσμα υπογοναδισμό και στειρότητα (18). Η περίσσεια εξωγενών ανδρογόνων από τη χρήση αναβολικών στεροειδών βλάπτει τη σπερματογένεση καταστέλλοντας τα επίπεδα FSH και καταστέλλοντας τα επίπεδα τεστοστερόνης στα ενδοκορχικά.

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια μορφή HGH που προκαλείται από υπερβολική έκκριση προλακτίνης. Η περίσσεια προλακτίνης αναστέλλει την υποθαλαμική έκκριση της GnRH και έχει ενοχοποιηθεί ως αιτία αναπαραγωγικής και σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Η προλακτίνη έχει αμελητέα φυσιολογικά αποτελέσματα στους άνδρες και παράγεται στην πρόσθια υπόφυση. Η υπερπρολακτιναιμία καταστέλλει τόσο την FSH όσο και την LH και μπορεί να προκληθεί από φάρμακα, ταυτόχρονες ιατρικές ασθένειες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα αντιυπερτασικά, στρες ή όγκους της υπόφυσης (μακροαδένωμα ή μικροαδένωμα). Η αιτία μπορεί επίσης να είναι ιδιοπαθής. Σε ασθενείς με αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνει προλακτίνη, τα επίπεδα γοναδοτροπίνης και τεστοστερόνης συνήθως καταστέλλονται, ενώ τα επίπεδα προλακτίνης είναι αυξημένα<sup>146</sup>.

Επιπροσθέτως, η αντίσταση στα ανδρογόνα επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα και εμφανίζεται σε περίπου μία στις εξήντα χιλιάδες γεννήσεις. Περισσότερες από τριακόσιες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στο γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνων που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X. Εκτός από τις καλά αναγνωρισμένες μεταλλάξεις που εντοπίζονται στα οχτώ εξόνια του γονιδίου, έχουν επίσης αναφερθεί μεταλλάξεις στην περιοχή του παραγωγέα του γονιδίου. Επειδή υπάρχουν πολλές μεταλλάξεις, το σύνδρομο είναι κλινικά μεταβλητό και κυμαίνεται από φαινοτυπικά θηλυκά (πλήρης ευαισθησία στα ανδρογόνα) έως φυσιολογικά αρρενωπή αλλά στείρα αρσενικά (μερική και ελάχιστη



δυσαισθησία στα ανδρογόνα). Ανάλογα με την ένταση του ελαττώματος, τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό μπορεί να είναι χαμηλά, φυσιολογικά ή υψηλά. Έχει αναφερθεί ότι έως και το σαράντα τοις εκατό (40%) των ανδρών με χαμηλό ή καθόλου αριθμό σπερματοζωαρίων μπορεί να έχουν ανεπαίσθητες ανωμαλίες των υποδοχέων ανδρογόνων ως κύρια αιτία.

Το γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνων φαίνεται να έχει βαθμό συσχέτισης με την ανδρική υπογονιμότητα. Η επέκταση μιας κρίσιμης περιοχής που χαρακτηρίζεται από την επανάληψη νουκλεοτιδίων CAG μπορεί να οδηγήσει σε νόσο Kennedy, μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που ξεκινά γύρω στα τριάντα και χαρακτηρίζεται από νωτιαία και βολβική μυϊκή ατροφία<sup>147</sup>. Αυτή η διαταραχή περιλαμβάνει μυϊκές κράμπες και ατροφία, συμπεριλαμβανομένης της υπογονιμότητας από ατροφία των όρχεων. Υπάρχουν τώρα αρκετά στοιχεία που να προτείνουν ότι οι ανεπαίσθητες αλλοιώσεις σε αυτήν την περιοχή επανάληψης CAG μπορεί επίσης να είναι η αιτία ορισμένων περιπτώσεων ιδιοπαθούς υπογονιμότητας.

Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να βρίσκει την αιτία της σε δομικές μεταλλάξεις. Οι δομικές ανωμαλίες είναι σχετικά συχνές χρωμοσωμικές αναδιατάξεις σε ένα ή περισσότερα αυτοσωμικά ή και φυλετικά χρωμοσώματα, που προκύπτουν από θραύση χρωμοσωμάτων, ανταλλαγή κλώνων και ανασύσταση με ανώμαλο συνδυασμό. Οι πιο συχνές αυτοσωμικές δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε υπογόνιμους άνδρες είναι οι παλινδρομικές και οι μετατοπίσεις Robertson, καθώς και οι αναστροφές. Οι εκτροπές αυτές είναι πιο συχνές σε ολιγοζωοσπερμικούς ασθενείς από ότι σε αζωοσπερμικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι αυτοσωμικές δομικές ανακατατάξεις είναι δέκα φορές πιο συχνές στους ολιγοζωοσπερμικούς άνδρες από ό,τι στους νορμοζωοσπερμικούς άνδρες. Οι μεταλλάξεις αυτές συνδέονται με υψηλό κίνδυνο για την παραγωγή μη ισορροπημένων γαμετών και συνεπώς μη φυσιολογικών απογόνων<sup>233</sup>. Επομένως, συνίσταται η προγεννητική διάγνωση για αυτή την ομάδα ασθενών, μολονότι επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία για αυτές τις γενετικές εκτροπές.

Τα φυλοσύνδετα γονίδια είναι κυρίως υπεύθυνα για τη σεξουαλική διαφοροποίηση. Τα γονίδια αυτά εκφράζονται ημιζυγωτικά στους άνδρες. Πολυάριθμα X- συνδεδεμένα γονίδια εκφράζονται στους όρχεις και φαίνεται να σχετίζονται με την σπερματογένεση. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται τα γονίδια TEX11 και RHOX. Το TEX11 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στον ανασυνδυασμό του μειωτικού DNA των γεννητικών κυττάρων, στην επιδιόρθωση θραυσμάτων DNA διπλής αλυσίδας και

έχει αναφερθεί πως εμπλέκεται στην παθογένεση της αζωοσπερμίας. Από την άλλη, το ανθρώπινο αναπαραγωγικό γονίδιο homeobox (RHOX) εκφράζεται στα γεννητικά κύτταρα, και μεταλλάξεις των RHOXF1 και RHOXF2/2B έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με σοβαρή ολιγοζωοσπερμία, γεγονός που δηλώνει τη σχέση του γονιδίου αυτού με προβλήματα ανδρικής υπογονιμότητας<sup>234</sup>.

Τα SNV είναι παραλλαγές μεμονωμένων νουκλεοτιδίων στην αλληλουχία του DNA, οι οποίες είναι οι πιο συχνές στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι μια φορά ανά εκατό έως τριακόσια (100 – 300) ζεύγη βάσεων και αποτελούν το ενενήντα τοις εκατό (90%) των ανθρώπινων γενετικών παραλλαγών. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι αυτές οι γενετικές παραλλαγές μπορεί να συμβάλλουν στην ευαισθησία της ιδιοπαθής ανδρικής υπογονιμότητας<sup>235</sup>.

Τα CNV από την άλλη, είναι παραλλαγή του αριθμού των αντιγράφων, τα οποία προκαλούν γενετική ποικιλομορφία, σποραδικές μικροδιαγραφές, διαταραχές του μεντελικού προτύπου και μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορα σύνδρομα καθώς και σε υπογονιμότητα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, πως όχι μόνο κληρονομούνται, αλλά συμμετέχουν και στην γενετική παραλλαγή σε φαινομενικά υγιή άτομα. Τα de novo CNV είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για κοινές ασθένειες ανάλογα με την εκφραστικότητα και τη διεύθυνση τους. Τα κληρονομικά CNV αποτελούν περισσότερο από το ενενήντα εννέα τοις εκατό (99%) του συνόλου των CNV, ενώ το υπόλοιπο ένα τοις εκατό ( 1% ) αποτελείται από de novo αλλοιώσεις που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της μείωσης.<sup>236</sup> Έχει συσχετιστεί πάντως η παρουσία τους με πολλές περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων των μικροδιαγραφών AZF του Y χρωμοσώματος και των διαγραφών TEX11, που οδηγούν σε αζωοσπερμία ή ολιγοζωοσπερμία.<sup>238</sup>

Ένα ακόμη γεγονός έρχεται να συνδυάσει το γενετικό υπόβαθρο με την ανδρική υπογονιμότητα και αυτό είναι η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA του σπέρματος. Μελέτες έχουν αποδείξει πως η λανθασμένη μεθυλίωση του DNA σε γεννητικά κύτταρα, μπορεί να οδηγήσει σε ολιγοζωοσπερμία, μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος καθώς και μειωμένη προοδευτική κινητικότητα του σπέρματος. Σε ολιγοζωοσπερμικούς άνδρες, η μεθυλίωση του γονιδίου MEST, βρέθηκε να σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα επίπεδα FSH στον ορό, καθώς και με μειωμένο όγκο των όρχεων.

Τέλος, δεν θα μπορούσε να παραληφθεί η αναφορά στα μικρά μη κωδικοποιητικά μόρια RNA, μόρια δηλαδή που ενώ δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, έχουν λειτουργικό

ρόλο στο κύτταρο. Τα μικρά μη κωδικοποιητικά RNA (sncRNAs) έχουν μήκος περίπου είκοσι έως τριάντα (20-30) νουκλεοτίδια και περιλαμβάνουν microRNA (miRNAs), με μικρή παρεμβολή RNA (siRNA), tRNA, rRNA και RNA που αλληλοεπιδρούν με piwi (piRNAs). Αυτά τα μόρια είναι λειτουργικά σε πολλές διαδικασίες γονιδιακής έκφρασης και ρύθμισης. Τα miRNAs έχουν κρίσιμες ρυθμιστικές λειτουργίες στη γονιδιακή έκφραση στο μετα-μεταγραφικό επίπεδο μέσω διαφόρων επιγενετικών μηχανισμών. Τα miRNAs μειώνουν την έκφραση των γονιδίων μέσω του ζευγαρώματος με το mRNA, προκαλώντας είτε αποικοδόμηση είτε μεταφραστική καταστολή του mRNA. Τα miRNAs παίζουν επίσης κρίσιμα ρόλους στη γοναδική λειτουργία των θηλαστικών τόσο κατά τη γαμετογένεση όσο και διαφοροποίηση γεννητικών κυττάρων, για αυτό και ο ρόλος τους έχει συσχετιστεί με την ποιότητα σπέρματος και ίσως τελικά με την ανδρική υπογονιμότητα.<sup>239</sup>

Η άμεση παθολογία των όρχεων μπορεί να προέρχεται από βλάβη των όρχεων που προκαλείται από κισσοκήλη, μη κατερχόμενους όρχεις, συστροφή όρχεων, ορχίτιδα παρωτίτιδας, γοναδοτοξικές επιδράσεις από φάρμακα, γενετικές ανωμαλίες και ιδιοπαθείς αιτίες. Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια των όρχεων σε συνδυασμό με την αζωοσπερμία, που συνήθως ονομάζεται μη αποφρακτική αζωοσπερμία, αντιμετωπίζεται καλύτερα με τη συλλογή σπερματοζωαρίων των όρχεων για ενδεχόμενη ICSI. Ωστόσο, η ακριβής αιτιολογία θα πρέπει να προσδιορίζεται όποτε είναι δυνατόν και η θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά επιτυχίας της ανάκτησης σπέρματος<sup>148</sup>.

Η κισσοκήλη προκαλεί προοδευτική επιβλαβή επίδραση στους όρχεις, ενώ η κισσοκηλεκτομή αποτρέπει την προοδευτική μείωση της λειτουργίας των όρχεων και αναστρέφει τη βλάβη. Η αζωοσπερμία σε συνδυασμό με κισσοκήλη εμφανίζεται μεταξύ πέντε με δέκα τοις εκατό (5 – 10 %) των ανδρών. Είναι γνωστό πως η κισσοκήλη μπορεί να έχει καταστροφική επίδραση οδηγώντας ορισμένους ασθενείς σε αζωοσπερμία, ενώ το εβδομήντα πέντε τοις εκατό (75%) των ανδρών που παρουσιάζουν έχουν φυσιολογικά ευρήματα σπέρματος.

Αν και το σπέρμα μπορεί να βρεθεί στην εκσπερμάτιση αζωοσπερμικών ανδρών μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης στο είκοσι ένα έως πενήντα πέντε τοις εκατό (21 – 55%) των περιπτώσεων, οι αυθόρμητες εγκυμοσύνες είναι εξαιρετικά σπάνιες.

Οι όρχεις που δεν έχουν κατέβει είναι η πιο συχνή δυσπλασία των γεννητικών οργάνων στα αγόρια και παρατηρείται στο 2 κόμμα επτά τοις εκατό (2.7 %) των νεογνών

και έως και στο μηδέν κόμμα οκτώ τοις εκατό (0.8%) των παιδιών ενός έτους. Είναι σημαντικό να διαφοροποιούνται οι όρχεις της κρυσορχίδας από τους αναδιπλούμενους όρχεις, μια κατάσταση που περιλαμβάνει υπερκινητικούς κρεμαστερικούς μύες που αναγκάζουν τους όρχεις να παραμένουν περιοδικά στο βουβωνικό κανάλι ή στο υψηλό όσχεο. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για υπογονιμότητα που προκαλείται από κρυσορχία περιλαμβάνουν τη δυσγένεση των όρχεων, έναν εξασθενημένο ενδοκρινικό άξονα, την ανοσολογική βλάβη και την απόφραξη. Η έγκαιρη θεραπεία μπορεί ενδεχομένως να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο υπογονιμότητας και η επιτυχία εξαρτάται από την αρχική θέση του όρχεως. Αυτή η κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ορμονικά ή/και χειρουργικά πριν από τα πρώτα γενέθλια του παιδιού<sup>149</sup>. Επιπλέον, οι γονείς πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι για τον κίνδυνο, κυρίως επειδή η θεραπεία πριν από την ηλικία των δεκατριών ετών δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο κακοήθειας.

Αν και η πλειονότητα των ανδρών με ιστορικό μονόπλευρων μη κατηφορικών όρχεων είναι ικανοί για πατρότητα, ο όγκος και η ηλικία των όρχεων στην ορχιοπηξία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της δυνατότητας γονιμότητας και της ανάκτησης σπέρματος σε άνδρες με ιστορικό κρυσορχία;. Η συχνότητα εμφάνισης αζωοσπερμίας μετά από θεραπεία για μη κατεβασμένους όρχεις είναι περίπου δεκατρία (13%) και τριάντα τέσσερα τοις εκατό (34%) στη μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη κρυσορχία, αντίστοιχα<sup>130</sup>.

Επιπλέον, υπάρχουν τέσσερις διακριτοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στη γονιμότητα ενός άνδρα: α) άμεσες γοναδοτοξικές επιδράσεις β) μεταβολή του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – γοναδικού γ) δυσλειτουργίας εκσπερμάτωσης και δ) μείωσης της λίμπιντο. Εν τω μεταξύ, οι γοναδοτοξίνες επηρεάζουν τη σπερματογένεση με άμεσο τραυματισμό των γεννητικών κυττάρων στον όρχι ή παρεμβαίνοντας στη λειτουργία των κυττάρων Sertoli (78). Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων, μη συνταγογραφούμενων, παράνομων και διατροφικών φαρμάκων. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών των φαρμάκων δεν είναι ικανά να προκαλέσουν αζωοσπερμία, αλλά πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ή τους χορηγούνται εξωγενή ανδρογόνα, αντιανδρογόνα, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, καθώς και σε ασθενείς που εκτίθενται σε περιβαλλοντικές τοξίνες, όπως φυτοφάρμακα, υποκαπνιστικά, εντομοκτόνα και διαλύτες.

Οι χρωμοσωμικές διαταραχές παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στους υπογόνιμους άνδρες και πιο συγκεκριμένα στο δεκαπέντε τοις εκατό (15%) των αζωοσπερμικών και στο πέντε τοις εκατό (5%) των ολιγοσπερμικών ανδρών. Στις χρωμοσωμικές αυτές αλλοιώσεις περιλαμβάνεται το Σύνδρομο Klinefelter (KS), το οποίο είναι σαράντα πέντε φορές πιο συχνό στους άνδρες που αναζητούν θεραπεία υπογονιμότητας από ότι στο γενικό ανδρικό πληθυσμό και είναι η πιο κοινή αριθμητική ανωμαλία χρωμοσωμάτων που παρατηρείται στην ανδρική υπογονιμότητα με συχνότητα ένας στους πεντακόσιους ή ένας στους χίλιους άνδρες<sup>151</sup>.

Χαρακτηριστικό του συνδρόμου αυτού είναι η πολυσωμία του X χρωμοσώματος και συγκεκριμένα η δισωμία του X χρωμοσώματος είναι πιο η κοινή παραλλαγή (47, XXY). . Ο κλασικός φαινότυπος των ανδρών με KS χαρακτηρίζεται από ψηλές ευνουχοειδείς αναλογίες σώματος, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, λεπτές τρίχες προσώπου και ηβίας. Επιπλέον έχουν μικρούς, σκληρούς όρχεις, ένα μικρό πέος και στειρότητα. Οι προσβεβλημένοι άνδρες έχουν επίσης προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη, κισσούς και χρόνια βρογχίτιδα και έχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας λόγω καρκίνου του μαστού και λεμφώματος non-Hodgkin. Οι ασθενείς είναι συνήθως αζωοσπερμικοί, αλλά η εξαγωγή σπερματοζωαρίων των όρχεων (TESE) μπορεί να αποκαλύψει σπερματοζωάρια σε περίπου εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ανδρών. Έχουν αναφερθεί γεννήσεις ζωντανών παιδιών με φυσιολογικούς καρυότυπους. Η παραλλαγή του μωσαϊκού είναι λιγότερο σοβαρή και οι ασθενείς με αυτήν την παραλλαγή μπορεί να εμφανιστούν με φυσιολογικό μέγεθος όρχεων, πλήρη σπερματογένεση και παρουσία σπερματοζωαρίων.

Ένα επίσης γνωστό σύνδρομο που παρατηρείται είναι το Σύνδρομο XYY με συχνότητα έναν στους χίλιους άνδρες, το οποίο προκαλείται από πατρική μη διάσπαση και μεταβιβάζει δύο Y χρωμοσώματα. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως έχουν ψηλό ανάστημα, παρουσιάζουν μειωμένη νοημοσύνη και παρουσιάζουν αντικοινωνικά χαρακτηριστικά συμπεριφοράς. Οι περισσότεροι άνδρες με αυτό το σύνδρομο είναι αζωοσπερμικοί ή σοβαρά ολιγοσπερμικοί και τα ευρήματα της βιοψίας των όρχεων κυμαίνονται από μόνο κύτταρα Sertoli έως πρότυπα διακοπής ωρίμανσης. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με KS, τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό είναι φυσιολογικά σε αυτούς τους ασθενείς<sup>152</sup>.

Το XX ανδρικό σύνδρομο προκαλείται από μετατόπιση του SRΥ από το Y στο X χρωμόσωμα και έχει συχνότητα ένας στους είκοσι χιλιάδες άνδρες. Αξίζει να σημειωθεί πως το SRΥ είναι περιοχή που καθορίζει τους όρχεις. Τυπικά, αυτοί οι ασθενείς έχουν

φυσιολογικά ανδρικά εξωτερικά και εσωτερικά γεννητικά όργανα και φυσιολογικό ορμονικό προφίλ. Επειδή δεν υπάρχει μετατόπιση ολόκληρης της περιοχής AZF, αυτοί οι ασθενείς είναι αζωοσπερμικοί και επομένως δεν είναι υποψήφιοι για εξαγωγή σπέρματος όρχεων. Σε αυτά τα άτομα θα πρέπει να παρέχεται η δυνατότητα αναπαραγωγής υποβοηθούμενης από σπέρμα δότη.

Οι ασθενείς με μικτή γοναδική δυσγένεση έχουν φυσιολογικά μωσαϊκό γονότυπο 45,X0/46,XY και ανατομικά έχουν έναν όρχι στη μία πλευρά και μια ραβδωτή γονάδα στην άλλη. Αν και αυτό είναι ένα σπάνιο σύνδρομο, ο φυσιολογικά σχηματισμένος όρχις είναι συχνά κρυπορχιδικός και στερείται βιώσιμων γεννητικών κυττάρων. Η γονάδα ραβδώσεων κινδυνεύει να αναπτύξει γοναδοβλάστωμα ή σεμίνωμα και θα πρέπει να αφαιρεθεί χειρουργικά.

Τέλος, δεν θα μπορούσαν να παραλειφθούν αιτίες αζωοσπερμίας που οφείλονται είτε στην απόφραξη της παροχής σπέρματος είτε στη δυσλειτουργία της εκσπερμάτωσης. Η κλινική αντιμετώπιση της αποφρακτικής αζωοσπερμίας εξαρτάται από την αιτία της και πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες υπογονιμότητας στη γυναίκα σύντροφο. Ως εκ τούτου, και οι δύο σύντροφοι θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν προβούν σε οποιοσδήποτε συστάσεις θεραπείας. Οι άνδρες που παρουσιάζουν αποφρακτική αζωοσπερμία μπορεί να κάνουν παιδιά με έναν από τους δύο τρόπους: χειρουργική διόρθωση της απόφραξης, η οποία μπορεί να επιτρέψει στο ζευγάρι να συλλάβει φυσικά, ή ανάκτηση σπέρματος απευθείας από την επιδιδυμίδα ή τον όρχι, ακολουθούμενη από τη χρήση ART. Η χειρουργική αντιμετώπιση της αποφρακτικής αζωοσπερμίας ποικίλλει ανάλογα με το σημείο της απόφραξης και εξαρτάται από την παρουσία παθολογικών καταστάσεων, όπως η απουσία της εκσπερμάτωσης, η αγγειακή απόφραξη και η απόφραξη του εκσπερμάτωσης<sup>153,154</sup>.

### 3.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΑ

Οι γυναικείοι γενετικοί παράγοντες από μόνοι τους αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον το τριάντα πέντε τοις εκατό (35%) όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας και αποτελούν ένα ευρύ φάσμα των αιτιών που επηρεάζουν την ανάπτυξη των ωοθηκών, την ωρίμανση των ωαρίων και τελικά την ικανότητα γονιμοποίησης, όπως επίσης και τη δυνατότητα ενός γονιμοποιημένου ωαρίου για προεμφυτευτική ανάπτυξη.

Οι γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν σε στειρότητα στις γυναίκες περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες και παραλλαγές αλληλουχίας DNA στα γονίδια που ελέγχουν πολυάριθμες βιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην ωογένεση, τη συντήρηση του αποθέματος των ωοθηκών, της ορμονικής σηματοδότησης και της ανατομικής και λειτουργικής ανάπτυξης των γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων.

Στην κανονική ωοθήκη, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα φέρουν δύο χρωμοσώματα X, το ένα από τα οποία αρχικά απενεργοποιείται όπως συμβαίνει και με οποιοδήποτε άλλο σωματικό κύτταρο. Το δεύτερο X χρωμόσωμα επανενεργοποιείται πριν από τη μείωση ως παρουσία δύο μεταγραφικά ενεργών X, που είναι απαραίτητα για την ωογένεση. Στα θηλυκά, και τα δυο X χρωμοσώματα πρέπει να είναι ενεργά κατά τη διάρκεια της μείωσης και να συνδυάζονται αποτελεσματικά<sup>155</sup>.

Το σύνδρομο Turner (Μονοσωμία X), είναι μια χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία σχετίζεται με επιταχυνόμενη απώλεια αρχέγονων ωαρίων κατά τη διάρκεια της γυναικείας εμβρυικής ανάπτυξης, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται ραβδώσεις γονάδων κατά τη γέννηση. Η επιταχυνόμενη εξάντληση των γεννητικών κυττάρων προκαλείται από ανεπαρκή σηματοδότηση από περιβάλλοντα σωματικά κοκκιώδη κύτταρα που φέρουν επίσης ένα μόνο X χρωμόσωμα.

Παρά τη μεγάλη σημασία του χρωμοσώματος X στη βιολογία των ωοθηκών, μόνο λίγα γονίδια που συνδέονται με το X έχουν εμπλακεί στη λειτουργία των ωοθηκών. Τα γονίδια BMP15, FMR1 και PGRMC1 βρίσκονται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα X και έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη των ωοθηκών. Ανωμαλίες του X χρωμοσώματος όπως διπλασιασμοί, αναστροφές, σύνθετες ανακατατάξεις, μετατοπίσεις και παραλλαγές αλληλουχίας ενός γονιδίου που εμφανίζονται περίπου στο πέντε με έξι τοις εκατό (5 - 6

%) των γυναικών μπορεί να οδηγήσουν σε επαναλαμβανόμενες εμβρυικές απώλειες, ιδιαίτερα σε αρσενικά έμβρυα<sup>156</sup>.

Τουλάχιστον το τριάντα τοις εκατό (30%) των συνδεδεμένων με X γονίδια σχετίζονται με συγκεκριμένο φαινότυπο στον άνθρωπο, ενώ οι παθογόνες παραλλαγές σε σημαντικό αριθμό των γονιδίων αυτών, όπως BCOR, EBP, FLNA, HCCS, IKBKG, MECP2, OFD1, OTC και REP1 θεωρούνται θανατηφόρα για τα αρσενικά έμβρυα.

Ιδιαίτερα γνωστό σύνδρομο είναι το σύνδρομο Swyer, κατά το οποίο φαινοτυπικά θηλυκά με ελάττωμα στον προσδιορισμό του φύλου, ενώ έχουν XY χρωμοσώματα εμφανίζουν θηλυκά εξωτερικά γεννητικά όργανα και δομές, όπως μήτρα, αλλά δυσγονικές και μη λειτουργικές γονάδες, έλλειψη αυθόρμητης εφηβικής ανάπτυξης, απουσία ανάπτυξης μαστού, πρωτοπαθή αμηνόρροια και τελικά στειρότητα. Περίπου το δέκα με δεκαπέντε τοις εκατό (10 - 15 %) των ατόμων με γοναδική δυσγένεση XY έχουν διαγραφές ή παθογόνους παραλλαγές αλληλουχίας που επηρεάζουν το γονίδιο SRY στο χρωμόσωμα Y.

Συχνή αιτία υπογονιμότητας στη γυναίκα φαίνεται να σχετίζεται με ελαττώματα στην πρόωμη ωογένεση και στο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων. Μόλις τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα σταματήσουν να πολλαπλασιάζονται, γίνονται ωογόνια και εισέρχονται σε μείωση, περίπου στις δώδεκα εβδομάδες της ανθρώπινης κύησης. Στα αρχικά στάδια της μείωσης, τα γεννητικά κύτταρα υφίστανται ένα σύνολο από εξαιρετικά οργανωμένες διεργασίες που περιλαμβάνουν ζευγάρωμα ομόλογων χρωμοσωμάτων, ευθυγράμμιση, σύναψη και διασταύρωση (crossover). Ο ακριβής διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων περιλαμβάνει πολλαπλές διαδικασίες, προκειμένου να εξασφαλιστεί η φυσική σύνδεση των ομόλογων χρωμοσωμάτων μέσω ανασυνδυασμού, και να διασφαλιστεί η σωστή ευθυγράμμιση και ένωση μέσω κεντρομεριδίου στη μετάφαση I.

Στη ΜI πρόφαση, ομόλογα χρωμοσώματα ζευγαρώνουν και υφίστανται ανασυνδυασμό, που αποτελείται από θραύσματα διπλού κλώνου DNA (DSB) που ελέγχεται από την πρωτεΐνη SPO11. Το συμβάν αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανταλλαγή μεγάλων χρωμοσωμικών τμημάτων και την επισκευή του DNA. Η πρόωρη απώλεια γεννητικών κυττάρων είναι μια κοινή αιτία ανθρώπινης γοναδικής δυσγένεσης, πρωτοπαθούς αμηνόρροιας και στειρότητας στις γυναίκες και σχετίζεται με ελαττώματα στα γονίδια που εμπλέκονται στη μίτωση και τη μείωση των γεννητικών κυττάρων και σε γονίδια σημαντικά για το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων, όπως τα BUB1B, STAG3,



SYCE1, SYCP3 και SGO2, καθώς και σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση βλάβης του DNA, όπως το MCM8, MCM9 και BRCA2<sup>158,159,160</sup>.

Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία πως οι υπογόνιμες γυναίκες έχουν υψηλότερη παρουσία ανευπλοειδών ωοκυττάρων. Σπάνιες επιβλαβείς αλλοιώσεις στα γονίδια που απαιτούνται για τη σύναψη και των διαχωρισμών των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της μείωσης όπως SYPC3, STAG3, SGO2 κ.α., είναι η αιτία των μειωτικών διαταραχών, ανευπλοειδίας, υποανάπτυκτων γονάδων, πρωτοπαθούς ωοθηκικής ανεπάρκειας, κινδύνου προσβεβλημένων απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και στειρότητας.

Τα ειδικά για τη μείωση σύμπλοκα αποτελούνται από δύο δομικές πρωτεΐνες (SMC1α/SMC1β και SMC3), που κωδικοποιούνται από SMC1A και SMC1B, αντίστοιχα. μια πρωτεΐνη ακλεϊσίνης (RAD21, RAD21L, ή REC8). και μια πρωτεΐνη στρωματικού αντιγόνου (STAG1, STAG2 ή STAG3). Παθολόγες παραλλαγές στο REC8, το SMC1B και το STAG3 εμπλέκονται στην ανθρώπινη υπογονιμότητα. Τα ελαττώματα στη συναρμολόγηση της μειωτικής συνοχής και του συμπλέγματος οδηγούν σε ανευπλοειδία πολλαπλών χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της δεύτερης μειωτικής διαίρεση, με αποτέλεσμα την ατρησία των ωοθυλακίων. Τέτοια γενετικά ελαττώματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπογονιμότητα και επαναλαμβανόμενες αποβολές.

Ελλείψεις στην ορμονική σηματοδότηση έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην γυναικεία γονιμότητα. Η FSH είναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη της υπόφυσης που αποτελείται από μία αλυσίδα άλφα (CGA) που είναι παρόμοια με άλλες γλυκοπρωτεΐνες της υπόφυσης όπως η LH, η χοριακή γοναδοτροπίνη, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, και μια β αλυσίδα κωδικοποιημένη από FSHB. Τα ελαττώματα στην FSHB οδηγούν σε χαμηλή παραγωγή FSH, με αποτέλεσμα τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό<sup>161</sup>.

Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός είναι μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) λόγω της μειωμένης παραγωγής, έκκρισης ή λειτουργίας της. Συχνά εκδηλώνεται ως απουσία εφηβείας και υπογονιμότητας. Η GnRH δρα μέσω του υποδοχέα GnRH, ο οποίος επηρεάζει τόσο τη σύνθεση όσο και την απελευθέρωση της LH και της FSH. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που επηρεάζονται από υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό έχουν γενετικές αλλαγές, που οδηγούν σε μεμονωμένη ή συνδρομική πάθηση με X-συνδεδεμένη, αυτοσωμική υπολειπόμενη και αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η πιο κοινή μορφή γυναικείας υπογονιμότητας, που επηρεάζει περίπου το δέκα τοις εκατό (10%) των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά σύλληψης που κυμαίνονται από τριάντα μέχρι πενήντα τοις εκατό (30 – 50 %), καθώς και με υψηλά ποσοστά απώλειας εγκυμοσύνης. Οι πολυκυστικές ωοθήκες σχετίζονται με συμπτώματα όπως παχυσαρκία, υπερτρίχωση και αμηνόρροια, καθώς επίσης και με αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και LH, και χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και FSH<sup>162</sup>.

Επιπροσθέτως, γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν μείζον ρόλο στην οργανογένεση του αναπαραγωγικού συστήματος. Εκτός από τη γοναδική δυσγένεση, δυσπλασία στις σάλπιγγες, στη μήτρα, καθώς και ενδομητρίωση μπορεί να οδηγήσουν σε στειρότητα, αποβολές, πρόωρο τοκετό ή και εμβρυικό θάνατο. Ανωμαλίες στη γυναικεία αναπαραγωγική οδό εμφανίζονται σε ποσοστό έως και τρία τοις εκατό (3%) ζώντων γεννήσεων σε ανθρώπους και περιλαμβάνουν αγένεση, ατρησία και μη φυσιολογικές σάλπιγγες<sup>163</sup>.

Όπως και στον άνδρα, έτσι και στην γυναίκα τα CNVs φαίνεται να μπορούν να επηρεάσουν την γονιμότητα της. Πρόσφατη μελέτη μικροσυστοιχιών έδειξε συσχέτιση ορισμένων γονιδιωματικών περιοχών με τη γυναικεία υπογονιμότητα, και πιο συγκεκριμένα με σύνθετες διαταραχές ενδομητρίωσης και πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Μία άλλη μελέτη συστοιχίας SNP, εντόπισε έξι μικροδιαγραφές που επηρεάζουν τουλάχιστον ένα γονίδιο το καθένα από εκατόν ενενήντα οκτώ (198) αυτοσωμικά CNVs σε ογδόντα εννέα (89) γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Βρέθηκε λοιπόν, πως οι μεταλλάξεις στα γονίδια SYCE1 και CPEB1 ήταν υπεύθυνες για την ανεπάρκεια ωοθηκών των ποντικών που εξετάστηκαν στην έρευνα, καθώς και γονίδια όπως το PLCB1, FER1L6 και MEIG1, που εμπλέκονται στη μείωση, στην επισκευή του DNA και στην ωοθυλακιογένεση, μπορούν να διαδραματίσουν σοβαρό ρόλο στην πρόκληση δυσλειτουργίας των ωοθηκών.

Υπάρχουν ορισμένα γονίδια τα όποια εμπλέκονται στον ωοθηκικό κύκλο της γυναίκας και απαιτούνται προκειμένου να υπάρχει μια αναπαραγωγική υγεία. Το γονίδιο TUBB8 απαιτείται για τη σωστή ωρίμανση των ωοθυλακίων. Κωδικοποιεί τη μονάδα β-τουμπουλίνης των μικροσωληνίσκων και σε περίπτωση κληρονομικής ή de novo μετάλλαξης, οι διεργασίες ωρίμανσης δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν λόγω της αποτυχίας των μικροσωληνίσκων<sup>234</sup>. Επιπλέον, η έκφραση του γονιδίου PADI6 είναι ιδιαίτερα υψηλή στα βλαστικά κυστίδια των ωοκυττάρων στη μετάφαση I και II και στα

κοκκιώδη κύτταρα. Σε μελέτες που έγιναν για το γονίδιο αυτό, διαπιστώθηκε πως η μετάλλαξη του γονιδίου αυτού μπορεί να είναι αιτία ανεπαρκούς πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης και γυναικείας υπογονιμότητας. Ένα άλλο γονίδιο που σχετίζεται, είναι το HOXA7, η έκφραση του οποίου απουσιάζει σχεδόν ολοκληρωτικά στα αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά εκφράζεται σε ώριμα ωοθυλάκια. Το γονίδιο αυτό ρυθμίζει την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα και ωρίμανση των ωοθυλακίων και μια μετάλλαξη σε αυτό μπορεί να πλήξει την γυναικεία γονιμότητα. Τέλος, τα γονίδια HOXA10 και HOXA11 που εκφράζονται κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι απαραίτητα για την εμφύτευση του εμβρύου. Παρότι δεν έχουν ανακαλυφθεί εμφανείς μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών στον άνθρωπο, έχει παρατηρηθεί πως γυναίκες με διαταραχές εμφύτευσης έχουν χαμηλή έκφραση των γονιδίων αυτών, και είναι υπογόνιμες.

Παραλλαγές στα γονίδια του μονοπατιού του φυλλικού οξέος φαίνεται να σχετίζονται με τη γυναικεία υπογονιμότητα. Το φυλλικό οξύ είναι μια σημαντική βιταμίνη Β που είναι ζωτικής σημασίας για την αναπαραγωγή. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των αμινοξέων, της πουρίνης και στη σύνθεση της πυριμιδίνης και τη μεθυλίωση των νουκλεϊκών οξέων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων<sup>240,241</sup>. Η ανεπάρκεια μπορεί να βλάψει τη λειτουργία αυτών των μεταβολικών οδών και να οδηγήσει σε συσσώρευση ομοκυστεΐνης. Πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος και της συσσώρευσης ομοκυστεΐνης στις αναπαραγωγικές λειτουργίες των γυναικών περιλαμβάνουν μειωμένη κυτταρική διαίρεση, παραγωγή φλεγμονώδους κυτοκίνης, αλλοιωμένο μεταβολισμό νιτρικού οξειδίου, αυξημένο οξειδωτικό στρες, απόπτωση και διαταραγμένες αντιδράσεις μεθυλίωσης. Όλες αυτές οι διαδικασίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη των ωαρίων, στην προετοιμασία της ενδομήτριας δεκτικότητας, στην εμφύτευση εμβρύου και συνεπώς στην επίτευξη εγκυμοσύνης.

Έχουν εντοπιστεί αρκετές παραλλαγές στα εμπλεκόμενα γονίδια στην απορρόφηση φυλλικού οξέος, οι οποίες μπορεί να αλλάξουν την ευεργετική επίδραση του φυλλικού και άλλων βιταμινών Β και να επηρεάσουν αρνητικά την σύνθεση του DNA και τις αντιδράσεις μεθυλίωσης. Το γονίδιο MTHFR εμπλέκεται στο κύκλο μεθυλίωσης του φυλλικού οξέος, όπου η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε μεθειονίνη. Ο πολυμορφισμός στο γονίδιο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ομοκυστεΐνης και εξασθενημένες αντιδράσεις μεθυλίωσης. Η αναποτελεσματική μεθυλίωση που προκαλείται μπορεί να επηρεάσει με τη σειρά της τη γονιδιακή ρύθμιση. Αποδεικνύεται λοιπόν, πως οι

πολυμορφισμό στο MTHFR μπορεί να αντιπροσωπεύουν αιτία υπογονιμότητα; σε γυναίκες με απροσδιόριστη κατά τα άλλα αίτια στειρότητα<sup>242,243</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΩΣ ΤΡΟΠΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

### **4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ**

Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί ίσως την πιο διαδεδομένη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και αφορούσε ασιατικά στη γονιμοποίηση που πραγματοποιείται «έξω από το σώμα». Αυτό σημαίνει ότι η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο δεν γίνεται στο φυσικό περιβάλλον (γυναικεία σάλπιγγα), αντίθετα γίνεται στο εργαστήριο. Πρόκειται δηλαδή για παράκαμψη μιας λειτουργίας του οργανισμού, όταν λόγω διαφόρων παραγόντων αυτή δεν είναι εφικτό να γίνει στο σώμα<sup>164</sup>.

### **4.2 ΣΤΑΔΙΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ**

#### **4.2.1 ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Προτού την έναρξη της θεραπείας, η γυναίκα οφείλει να υποβληθεί σε έναν ορμονικό έλεγχο με σκοπό να γίνει εκτίμηση της ωοθηκικής λειτουργίας και της δοσολογίας των φαρμάκων που πρέπει να χορηγηθούν. Επιπλέον, τον ορμονικό έλεγχο πρέπει να συνοδεύει ένα υπερηχογράφημα μήτρας και ωοθηκών, έτσι ώστε να γίνει εκτίμηση της κατάστασης του ενδομητρίου και της ακριβούς θέσης ωοθηκών για τη διευκόλυνση της ωοληψίας. Ο τράχηλος, καθώς και επίσης η πορεία του τραχηλικού σωλήνα που θα ακολουθηθεί κατά την εμβρυομεταφορά μπορούν να ελεγχθούν μέσω της δοκιμασίας εικονικής εμβρυομεταφοράς, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες για ομαλή μεταφορά των εμβρύων στην ενδομητριακή κοιλότητα. Στις περιπτώσεις που υπάρχουν ευρήματα για παθολογικές διαταραχές της ενδομητριακής κοιλότητας, είτε υπερηχογραφικά, είτε μετά από υστεροσαλπιγγιογραφία, απαιτείται η διενέργεια υστεροσκόπησης, μιας ειδικής ενδοσκοπικής μεθόδου, η οποία επιτρέπει την άμεση οπτική εκτίμηση της κοιλότητας της μήτρας και τη διόρθωση ανατομικών διαταραχών<sup>166</sup>.

Όσον αφορά την προετοιμασία από την πλευρά του άνδρα, στο στάδιο αυτό απαιτείται ένα πρόσφατο σπερμοδιάγραμμα, τουλάχιστον των τελευταίων τριών μηνών,

μέσω του οποίου γίνεται η εκτίμηση του αριθμού, της κινητικότητας και της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων καθώς και το ενδεχόμενο παρουσίας φλεγμονωδών κυττάρων<sup>89,90</sup>.

#### **4.2.2 ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Η διέγερση ωοθηκών στοχεύει στην παραγωγή πολλών ώριμων ωαρίων, σε σύγκριση με το ένα ωάριο που παράγεται κανονικά σε κάθε μηνιαίο κύκλο της γυναίκας. Για να συμβεί αυτό, η γυναίκα χρειάζεται να ακολουθήσει μια ειδική ορμονική θεραπεία, η οποία μπορεί να διαρκέσει από την έναρξη έως την ωοληψία, δηλαδή από δύο έως τέσσερις (2 – 4) εβδομάδες, ανάλογα με το πρωτόκολλο που θα ακολουθηθεί. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν πιθανά πρωτόκολλα διέγερσης<sup>91</sup>.

#### **4.2.3 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Στο στάδιο αυτό απαιτείται η παρακολούθηση των ωοθηκών και ο έλεγχος του αριθμού των ωαρίων που αναπτύσσονται. Η παρακολούθηση επιτυγχάνεται με υπερηχογραφική εξέταση των ωοθηκών και με εξετάσεις του ορού του αίματος για να γίνει προσδιορισμός των επιπέδων των ορμονών. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η καλύτερη δυνατή προσαρμογή της δοσολογίας και της χρήσης των φαρμάκων ώστε να προκύψει ένας ικανοποιητικός αριθμός ωαρίων, μειώνοντας ταυτόχρονα την πιθανότητα ανάπτυξης υπερδιέγερσης των ωοθηκών<sup>167</sup>.

Το επιθυμητό μέγεθος των ωοθυλακίων είναι δεκαεπτά έως δεκαοκτώ (17 – 18) χιλιοστά, και όταν αποκτηθεί, τότε δίνεται το τελικό μέρος της ορμονικής θεραπείας για την ωρίμανση και την προετοιμασία της συλλογής των ωαρίων. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την τελευταία ένεση μέχρι την διαδικασία της ωοληψίας είναι τριάντα τέσσερις έως τριάντα πέντε (34 – 35) ώρες<sup>198</sup>.

#### **4.2.4 ΩΟΛΗΨΙΑ**

Ως ωοληψία χαρακτηρίζεται η συλλογή ωαρίων, η οποία πραγματοποιείται διακολπικά υπό υπερηχογραφικής παρακολούθησης και υπό κατάσταση ελαφριάς νάρκωσης, δηλαδή μέθης. Πρόκειται για μια σχετικά απλή επέμβαση που διαρκεί από

δεκαπέντε έως τριάντα (15 – 30) λεπτά, και στην διάρκεια αυτή γίνεται παρακέντηση όλων των ωοθυλακίων που ανιχνεύονται υπερηχογραφικά και το υλικό της παρακέντησης μεταφέρεται άμεσα στην κλινική προς εκτίμηση του από Εμβρυολόγο και αναζήτηση ωαρίων.

#### **4.2.5 ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ**

Περιλαμβάνει την ανάμιξη των ωαρίων που έχουν προκύψει από την ωοληψία με το σπέρμα του άνδρα, το οποίο έχει πρώτα υποστεί ειδική επεξεργασία στο εργαστήριο για να διευκολυνθεί η γονιμοποίηση. Τελικά, αυτή επιτυγχάνεται δεκαοκτώ ώρες μετά την ανάμιξη, με ποσοστό από εξήντα έως εβδομήντα τοις εκατό (60% – 70%). Σε περιπτώσεις που παρατηρούνται σοβαρές επιπλοκές σπέρματος ως προς τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, εφαρμόζεται η μικρογονιμοποίηση (ICSI), κατά την οποία ένα σπερματοζωάριο τοποθετείται απευθείας στο εσωτερικό του ωαρίου με ειδική μικροσκοπική μέθοδο, ώστε να διευκολυνθεί η γονιμοποίηση <sup>171</sup>.

,

#### **4.2.6 ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ**

Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται περίπου τρεις ημέρες μετά την ωοληψία και περιλαμβάνει τη διαδικασία επανατοποθέτησης των εμβρύων που προέκυψαν από την εξωσωματική γονιμοποίηση στο εργαστήριο.

#### **4.3 ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ**

Η σπερματέγχυση αποτελεί μια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σύμφωνα με την οποία γίνεται επεξεργασία στο σπέρμα, προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση στα χαρακτηριστικά του, και στη συνέχεια, έγχυση στην κοιλότητα της μήτρας με λεπτό καθετήρα. Όταν για τη διέγερση των ωοθηκών δεν γίνεται λήψη φαρμάκων, η διαδικασία ονομάζεται φυσικός κύκλος, διαφορετικά γίνεται ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροφίνες ή χάπια κιτρικής κλομιφαίνης

Συνήθως απαιτούνται τουλάχιστον τρεις κύκλοι σπερματέγχυσης, ώστε να υπάρχουν πιθανότητες επιτυχίας (κάποιοι ειδικοί προτείνουν και έξι κύκλους ανάλογα με την ψυχολογική, αλλά και οικονομική κατάσταση των ζευγαριών). Πολύ συχνά τα ζευγάρια νιώθουν απογοήτευση έπειτα από επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες προσπάθειες σπερματέγχυσης, με αποτέλεσμα όταν πρόκειται να προχωρήσουν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, να μην έχουν τις αντοχές και τη θέληση που απαιτείται. Για το λόγο αυτό, ο ρόλος του ειδικού που αναλαμβάνει τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε ένα ζευγάρι είναι πολλαπλός καθώς προτείνει τη θεραπεία εκλογής, ορίζει τη διάρκεια, ενημερώνει για ταστάδια που ακολουθούν (στην περίπτωση της αποτυχίας) και συνυπολογίζει όλους τους παράγοντες που δύναται να απογοητεύσουν το ζευγάρι.

#### **4.4 ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (ICSI)**

Η μικρογονιμοποίηση είναι μια μικροεπεμβατική μέθοδος η οποία πραγματοποιείται κάτω από ένα ισχυρό μικροσκόπιο. Αρχικά, πραγματοποιείται μια διάνοιξη στη διάφανη ζώνη του ωαρίου και με τη χρήση μικρο-πιπέτας εισέρχεται στο ωάριο ένα μόνο σπερματοζωάριο. Με τη συγκεκριμένη τεχνική γίνεται ουσιαστικά ένεση σπερματοζωαρίων στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου. Το σπέρμα (νωπό ή κατεψυγμένο) λαμβάνεται από τον όρχι ή από την επιδιδυμίδα, με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν μηχανικά κωλύματα (απόφραξη του σπερματικού πόρου ή της επιδιδυμίδας).

Η μικρογονιμοποίηση παρεμβαίνει συνήθως σε ζευγάρια όπου υπάρχει έντονη υπογονιμότητα στο ανδρικό φύλο<sup>172</sup>. Απαιτείται ένα μόνο σπερματοζωάριο, έστω και χαμηλής κινητικότητας, ώστε να επιτευχθεί η γονιμοποίηση του ωαρίου. Η μικρογονιμοποίηση χρησιμοποιείται συνήθως όταν ο διαθέσιμος αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι μικρός, όταν η εξωσωματική δεν έχει αποτέλεσμα ή έχει μικρό ποσοστό πιθανότητας γονιμοποίησης, καθώς και στην περίπτωση γενετικού ελέγχου του γονιμοποιημένου ωαρίου, που δεν πρέπει να υπάρξει λανθασμένη διάγνωση από πιθανή μόλυνση του δείγματος από κοκκιώδη κύτταρα ή προσκολλημένα σπερματοζωάρια στη διαφανή ζώνη του ωαρίου.



#### 4.5 ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι συνυφασμένη με πολλά έξοδα για τα περισσότερα από τα ζευγάρια σε συνδυασμό με αρκετό άγχος και αναμονή. Πολλοί άνθρωποι θεωρούν ότι τα ποσοστά επιτυχίας είναι αρκετά υψηλά και πως μετά το τέλος της θεραπείας σίγουρα θα καταφέρουν να τεκνοποιήσουν. Αναμφίβολα, σκοπός του εξειδικευμένου γυναικολόγου δεν είναι άλλος από αυτόν που έχει το κάθε ζευγάρι, την τεκνοποίηση. Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε οφείλει να εξασφαλίσει ένα κλίμα ασφάλειας για τη γυναίκα και να κάνει τη διαδικασία όσο πιο σύντομη και οικονομικά προσιτή γίνεται. Σε αυτό το πλαίσιο, η ενημέρωση του ζευγαριού είναι εξίσου σημαντική για το τι περιλαμβάνει η μέθοδος αυτή πέρα από τα τεχνικά μέρη.

Έχοντας δεδομένο τον αριθμό εμβρύων που μπορούν να μεταφερθούν στη μήτρα κατά τη διαδικασία της εμβρυομεταφοράς, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, το ποσοστό επιτυχίας είναι σαράντα πέντε έως σαράντα οκτώ τοις εκατό (45-48%). Το ποσοστό αυτό αρχικά περιλαμβάνει γυναίκες ηλικίας έως και τριάντα πέντε (35) ετών<sup>174</sup>. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, το ποσοστό επιτυχίας μειώνεται ετησίως, ώστε να φτάσει γύρω στο δώδεκα τοις εκατό (12%) σε γυναίκες σαράντα (40) ετών και να μειωθεί ακόμα πιο πολύ στο δύο με τρία τοις εκατό (2- 3%) στην ηλικία των σαράντα τεσσάρων (44) ετών. Σημειώνεται ότι τα παραπάνω ποσοστά αφορούν στο μέσο όρο των γυναικών, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως είναι το επίπεδο ορμονών, οι ανατομικές ιδιαιτερότητες, οι προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες, καθώς και ανεξάρτητα από την ποιότητα του σπέρματος. Άλλωστε, κάθε ζευγάρι έχει διαφορετικά ποσοστά επιτυχίας, τα οποία όμως δεν μπορεί να προσδιοριστούν με ακρίβεια, συνεπώς η εκτίμηση γίνεται κατά προσέγγιση. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό επιτυχίας για μια γυναίκα ηλικίας έως τριάντα πέντε (35) ετών, η οποία θα υποβληθεί σε θεραπεία τρεις φορές ανέρχεται περίπου στο εβδομήντα τοις εκατό (70%).

Γενικότερα, το άγνωστο κομμάτι αναφορικά με τα ποσοστά είναι η πραγματική σημασία που έχουν. Αν υποθεθεί ότι μια γυναίκα ηλικίας τριάντα τεσσάρων (34) ετών έχει γενικό ποσοστό επιτυχίας σαράντα πέντε τοις εκατό (45%), θεωρείται πως το ποσοστό αυτό σχετίζεται τόσο στην επίτευξη ενός θετικού τεστ πρόγνωσης εγκυμοσύνης, όσο και στη διάγνωση της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου στο υπερηχογράφημα που πραγματοποιείται μερικές εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας<sup>175</sup>. Τις πρώτες

εβδομάδες μιας κύησης ένα ποσοστό των εμβρύων σταματά να αναπτύσσεται με αποτέλεσμα να μην φθάνουν στο επιθυμητό στάδιο της καρδιακής λειτουργίας.

Η διαδικασία γίνεται πιο σύνθετη αν ληφθεί υπόψη το ποσοστό επιτυχίας που σχετίζεται με τις γεννήσεις παιδιών που προκύπτουν από τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Κάθε γυναίκα όταν κυοφορεί έχει πιθανότητα αποβολής περίπου δεκαπέντε τοις εκατό (15%), το οποίο μειώνεται με την πάροδο της εγκυμοσύνης και όσο το έμβρυο μεγαλώνει, αλλά φυσικά διαφέρει σε κάθε γυναίκα και αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία της, εξαιτίας της μεγαλύτερης πιθανότητας χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Επιπρόσθετα, το ποσοστό αποβολής για γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση φθάνει περίπου το είκοσι τοις εκατό (20%). Αυτό οφείλεται σε παράγοντες που μετατρέπουν μια εγκυμοσύνη σε υψηλής επικινδυνότητας (High risk pregnancy). Γίνεται έτσι αντιληπτό πως το ποσοστό που αφορά στην επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης γίνεται μικρότερο αν αναφέρεται στην επιτυχημένη γέννηση ενός παιδιού. Η κατάσταση αυτή μπορεί να γίνει περισσότερο πολύπλοκη δεδομένου ότι υπάρχουν γυναίκες που ξεκινούν μια προσπάθεια και δεν καταφέρνουν τελικά να φτάσουν στο στάδιο της εμβρυομεταφοράς. Με άλλα λόγια, ξεκινάει η διαδικασία της διέγερσης των ωοθηκών και σταματούν, λόγω της μειωμένης ή μηδενικής ανταπόκρισης στα φάρμακα, της μη συλλογής ωαρίων κατά την ωοληψία, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται γονιμοποίηση των ωαρίων από τα σπερματοζώαρια<sup>176,177</sup>.

Εξίσου σημαντικό ρόλο στη διαδικασία διαδραματίζει και η ποιότητα των εμβρύων που σημαίνει ότι όσο πιο καλή είναι η μορφολογία ενός εμβρύου, τόσο περισσότερο αυξάνεται και το ποσοστό επιτυχίας. Τα ποσοστά επιτυχίας διαφέρουν για κάθε περίπτωση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Συμπερασματικά, ένα υπογόνιμο ζευγάρι είναι καλό να αντιληφθεί πως οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν υπόσχονται μια σίγουρη εγκυμοσύνη και κατ' επέκταση τεκνοποίηση, είναι απλώς ο πλέον αξιόπιστος εναλλακτικός τρόπος για την απόκτηση παιδιού.

#### 4.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΝΑ ΓΕΝΝΗΘΕΙ ΕΝΑ ΥΓΙΕΣ ΜΩΡΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Στην περίπτωση που επιτευχθεί μια εγκυμοσύνη μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης, αυτό διαπιστώνεται μετά από δυο εβδομάδες μετά την ωοληψία, με δείγμα αίματος. Η απόκτηση παιδιού μέσω της εξωσωματικής αποτελεί αναμφίβολα μια πολύ σπουδαία επίτευξη, ωστόσο χρειάζεται να δοθεί έμφαση στην υγεία του μωρού μετά από αυτή τη διαδικασία. Οι πιθανότητες για μωρό υγιές εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες:

- a) Ηλικία της μητέρας. Όσο νεότερη είναι μια γυναίκα, τόσες περισσότερες πιθανότητες υπάρχουν για να μείνει έγκυος μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπως και να αποκτήσει ένα υγιές μωρό.
- b) Κατάσταση εμβρύων. Στην περίπτωση που για μια εξωσωματική γονιμοποίηση χρησιμοποιούνται κατεψυγμένα έμβρυα, ο αριθμός των γεννήσεων ζωντανών βρεφών είναι μικρότερος, ενώ στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται φρέσκα έμβρυα ο αριθμός γέννησης ζωντανών βρεφών είναι μεγαλύτερος. Παρόλα αυτά, το είδος του σπέρματος (νωπό είτε κατεψυγμένο), δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει το ποσοστό επιτυχίας.
- c) Αιτία υπογονιμότητας. Γυναίκες με φυσιολογική ποσότητα ωαρίων έχουν περισσότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που υπάρχουν και άλλα προβλήματα, όπως για παράδειγμα, ενδομητρίωση, πρόβλημα στις σάλπιγγες ή απόφραξη, τότε το να μείνουν έγκυες με εξωσωματική γονιμοποίηση έχει περισσότερη δυσκολία<sup>225</sup>.
- d) Τρόπος ζωής. Το κάπνισμα και η παχυσαρκία είναι πιθανό να μειώσουν τις πιθανότητες να μείνει έγκυος μια γυναίκα με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε ποσοστό περίπου πενήντα τοις εκατό (50%). Στο ίδιο πλαίσιο, η υπερβολική χρήση αλκοόλ, η καθημερινή κατανάλωση καφεΐνης, οι ναρκωτικές

ουσίες, καθώς και ορισμένα φάρμακα, μπορεί επίσης να αποδειχθούν επιβλαβή για την γυναίκα<sup>180,181</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ-ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ**

### **5.1 Η ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ - ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΩΣ ΒΟΗΘΕΙΑ ΣΤΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ**

Η συμβουλευτική υπογονιμότητας αποτελεί ένα νέο, ολοένα αναπτυσσόμενο κλάδο, με τους ειδικούς ψυχικής υγείας (κοινωνικούς λειτουργούς, ψυχολόγους, ψυχιάτρους, κοκ) να γίνονται πολύ σημαντικοί στους κλάδους της αναπαραγωγικής ιατρικής και της γενετικής. Όπως είναι φυσικό, θεωρείται πολύ σημαντικό ο εκάστοτε σύμβουλος - ειδικός να είναι πλήρως καταρτισμένος επί των ιατρικών ζητημάτων, αλλά και προετοιμασμένος κατάλληλα, προκειμένου να παρέχει όλες εκείνες τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας που θα καθοδηγούν και θα ανακουφίζουν τα ζευγάρια που έρχονται αντιμέτωπα με το θέμα της υπογονιμότητας<sup>226,227</sup>. Πιο συγκεκριμένα, ένας σύμβουλος οφείλει είναι πολύ καλός γνώστης των ηθικών προεκτάσεων αναφορικά με το θέμα της στειρότητας, καθώς και των νομικών διαστάσεων της εκάστοτε θεραπείας (για παράδειγμα, της αναπαραγωγής με τη συμμετοχή τρίτου) και τέλος, να συμβουλεύει τους ασθενείς ανάλογα με τις ιδιαιτερότητές τους. Οι επιστήμονες της αναπαραγωγικής ιατρικής, εκτός των άλλων, εστιάζουν στη φροντίδα των ασθενών τους και στην κατανόηση των αναγκών τους, αναλύοντας τη συναισθηματική τους κατάσταση και παρέχοντας την απαραίτητη υποστήριξη ώστε να είναι προετοιμασμένοι για τις ιατρικές διαδικασίες και, κατά συνέπεια, τις πιθανές αποτυχίες μιας θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, συνεργάζονται στενά με το ιατρικό προσωπικό (ιατρούς και νοσηλευτές), προκειμένου αφενός, να ενημερώνονται για την εξέλιξη της θεραπείας και αφετέρου, να λειτουργούν με απόλυτη σύμπνοια απέναντι στον ασθενή. Για το λόγο αυτό, η παραπομπή ενός ασθενή σε αρμόδιο σύμβουλο υπογονιμότητας έχει ως επίκεντρο τον ίδιο τον ασθενή και τις προσωπικές του ανάγκες<sup>228</sup>.

Είναι γεγονός ότι τα άτομα με υπογονιμότητα επιθυμούν να ακολουθήσουν μια διαδικασία συμβουλευτικής, δεδομένου ότι οι συνθήκες που αντιμετωπίζουν προκαλούν έντονες συναισθηματικές καταστάσεις που ενίοτε διακρίνονται από έναν περιοριστικό και

επώδυνο χαρακτήρα<sup>182</sup>. Μέσω του εποικοδομητικού διαλόγου, η ψυχοθεραπεία μπορεί να προσφέρει κατάλληλη στήριξη και νέες εμπειρίες, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε αλλαγή συμπεριφοράς.

## **5.2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΔΕΞΙΟΤΗΤΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ**

Ένα συχνό φαινόμενο που λαμβάνει χώρα, όταν ένα ζευγάρι αποφασίσει να καταφύγει στη συμβουλευτική, είναι ο ένας από τους δυο, συνηθέστερα η γυναίκα, να εκφράζει παράπονα ότι στο θέμα της υπογονιμότητας ο άντρας φαίνεται να αποφεύγει τις συζητήσεις, πολλές φορές να μην ακούει ή να μην είναι πολύ ανοικτός. Με αυτό τον τρόπο, η ίδια μπορεί να αποκτήσει αισθήματα οργής, απομόνωσης, ή ακόμα να νιώσει ότι δεν αγαπιέται ή ότι αποτελεί βάρος στη σχέση τους<sup>230</sup>. Αυτού του είδους η συμπεριφορά, σύμφωνα με τον οποίο ο ένας προσπαθεί να φέρει συζητήσεις γύρω από το πρόβλημα, δημιουργώντας συχνά καταπίεση, ενώ αντίθετα, ο άλλος προσπαθεί να τις αποφύγει, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βλάψει ιδιαίτερα τη συζυγική συναλλαγή. Η σοβαρότητα του αυτού του προβλήματος έχει σχέση με το ποιος από τους δυο δεν αντιμετωπίζει τον άλλο. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι η απομάκρυνση του άνδρα έχει τις περισσότερες φορές προκαλεί την επιθετικότητα της γυναίκας, ενώ η απομάκρυνση της συντρόφου δεν προκαλεί συχνά την ίδια επιθετικότητα εκ μέρους του συζύγου της.

Στα ζευγάρια με υπογονιμότητα έχει φανεί ότι η συζήτηση πρέπει να έχει συγκεκριμένη συχνότητα προκειμένου να μείνει ικανοποιημένη η γυναίκα, αλλά η ικανοποίηση αυτή δεν απαιτείται να είναι ισορροπημένη. Λόγου χάρη, συχνά οι γυναίκες αναφέρουν ότι τις περισσότερες φορές οι ίδιες πρώτες ξεκινούν να φέρνουν στο προσκήνιο το θέμα της υπογονιμότητας, συγκριτικά με το βαθμό που το κάνουν οι άντρες. Επίσης, αναφέρουν συχνότερα ότι δέχονται την απαραίτητη συναισθηματική στήριξη από τον άνδρα τους, από όσο εκείνοι αναφέρουν ότι δέχονται αντίστοιχη υποστήριξη από τις γυναίκες τους<sup>183</sup>. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι η αντίληψη των δύο φύλων για το βαθμό που ο ένας υποστηρίζει ή αδιαφορεί για τον άλλο, ελάχιστα συνδέεται, γεγονός που αποδεικνύει ότι αρκετά ζευγάρια δεν έχουν αποτελεσματική επικοινωνία<sup>231,232</sup>.

Στο ίδιο πλαίσιο, προκειμένου να βελτιωθεί ή ικανότητα ενός ζευγαριού να στηρίζει αποτελεσματικά ο ένας τον άλλο, απαιτείται μια ισορροπία ανάμεσα στις ανάγκες του

γυναικείου φύλου για συζήτηση με τις ανάγκες του άνδρα να διατηρήσει κάποιες αποστάσεις και συνάμα τον έλεγχο των ενδόμυχων συναισθημάτων του. Αυτό μπορεί να γίνει εφικτό μόνο αν μάθουν να χρησιμοποιούν τις δεξιότητές τους ώστε να ακούν καλύτερα και πιο ενεργά. Τα ανδρόγυνα μπορούν, μάλιστα, να αποφασίσουν από κοινού τη χρονική διάρκεια των συζητήσεων τους, μετά το τέλος των οποίων θα ήταν ιδανικό και πρόσφορο, να ακολουθούν κοινές δραστηριότητες που θα ευχαριστούν και τα δύο μέλη. Είναι δεδομένο ότι όταν και οι δύο σύντροφοι αρχίσουν να αισθάνονται ότι ακούγεται η άποψή τους και ότι γίνονται κατανοητοί, τότε θα ήταν πιο εύκολο και για τους δύο να αποδεχθούν ότι κάθε ένας επηρεάζεται και αντιμετωπίζει με διαφορετικό τρόπο το πρόβλημα της υπογονιμότητας<sup>184</sup>.

### **5.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΟΥ ΣΤΗΝ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα αρκετά μεγάλο πλήγμα και σίγουρα αποθαρρυντικό, εφόσον η σεξουαλική δυσλειτουργία είτε υπάρχει ήδη, είτε είναι μία από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας, αν αναλογιστεί κάποιος και την απογοήτευση που προκύπτει από το θέμα της ατεκνίας και την πίεση της ιατρικής θεραπείας. Αδιαμφισβήτητα μπορεί να εμφανιστούν κάποιες αλλαγές των σεξουαλικών συνηθειών ή των συμπεριφορών, όπως για παράδειγμα ποιος παίρνει συνήθως την πρωτοβουλία για σεξουαλική επαφή ή το ποιες σεξουαλικές στάσεις προτιμάει ο καθένας, η ελάττωση της δραστηριότητας ή ακόμα και η αύξησή της (κατά το μέσο του έμμηνου κύκλου της γυναίκας). Η προσαρμοστικότητα του ζευγαριού σε αυτές τις αλλαγές, όχι μόνο αυξάνει την αυτοπεποίθησή του αναφορικά με την αντιμετώπιση των προβλημάτων και του άγχους της υπογονιμότητας, αλλά ταυτόχρονα μπορεί να γεφυρώσει τη μεταξύ τους επικοινωνία και να μειώσει τις αποστάσεις που ελλοχεύουν να δημιουργηθούν, πρακτικά και σεξουαλικά.

Οι πιο πολλοί από τους συμβούλους υπογονιμότητας δεν έχουν την κατάρτιση των ειδικών σεξολόγων, συνεπώς δεν έχουν την κατάλληλη εξειδίκευση σε θέματα σεξουαλικής θεραπείας. Εντούτοις, τα σεξουαλικά θέματα θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στις συνεδρίες ψυχοθεραπείας, παρέχοντας σεξουαλική αγωγή στο πλαίσιο της υπογονιμότητας, με σύντομες παρεμβάσεις και συμβουλευτική γάμου. Ο σύμβουλος υπογονιμότητας είναι θεμιτό να είναι όσο το δυνατόν εξοικειωμένος με τα διάφορα σεξουαλικά προβλήματα που σχετίζονται με τα υπογόνιμα ζευγάρια, τις

μεθόδους θεραπείας, τις πιθανότητες επιτυχίας, καθώς και πιθανές ψυχολογικές - συναισθηματικές αντιδράσεις που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### 5.4 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Στη σημερινή εποχή οι ψυχολογικές μέθοδοι βοηθούν τα υπογόνιμα ζευγάρια να ρυθμίσουν τις διάφορες μορφές που μπορεί να πάρουν τα ψυχολογικά προβλήματα ως απόρροια της θεραπείας και της κατάστασης που βιώνουν. Τα μέλη των ζευγαριών που έρχονται αντιμέτωπα με την υπογονιμότητα είναι κατά κανόνα ισορροπημένα από ψυχιατρικής πλευράς και θεωρείται ότι έχουν την ικανότητα να ανταπεξέρχονται συνήθως στο στρες της υπογονιμότητας.

Παλαιότερα, η θεραπεία της υπογονιμότητας βασιζόταν στην άποψη ότι ψυχολογικοί παράγοντες συνδέονταν άρρηκτα με τη γονιμοποίηση, συνεπώς οι θεραπευτικές μέθοδοι αποσκοπούσαν να αυξήσουν τις πιθανότητες για σύλληψη<sup>184</sup>. Με τη διαρκή εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων, διαπιστώθηκε ότι οι περιπτώσεις στις οποίες δεν υφίσταται κάποια οργανική αιτία, είναι λίγες. Σήμερα, οι ψυχολογικές μέθοδοι χρειάζονται ώστε να διευκολύνουν τα υπογόνιμα ζευγάρια στη διαχείριση του στρες, στην εξισορρόπηση της συναισθηματικής τους διάθεσης και στη ρύθμιση των ψυχολογικών προβλημάτων που είναι πιθανό να προκύψουν από την υπογονιμότητα.

Τα υπογόνιμα ζευγάρια σήμερα έχουν την ευχέρεια επιλογής από ένα εύρος ιατρικών μεθόδων που παρέχονται κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης και της θεραπείας για την υπογονιμότητα:

- Εκτίμηση -Αρχική Συμβουλευτική: Σε αυτό το στάδιο η εκτίμηση αποσκοπεί στον εντοπισμό θεμάτων, όπως για παράδειγμα κατάθλιψη ή χρήση τοξικών ουσιών, τα οποία δυσχεραίνουν την επιτυχή έκβαση της θεραπείας. Ταυτόχρονα, είναι μια ευκαιρία να μπορέσει να προετοιμαστεί το εκάστοτε ζευγάρι για οτιδήποτε είναι πιθανόν να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να αναλυθούν οι κατάλληλες στρατηγικές αντιμετώπισής τους.
- Ψυχαναλυτική θεραπεία: Οι ψυχοδυναμικές θεραπευτικές τεχνικές προσπαθούν να φέρουν στην επιφάνεια ασυνείδητες συγκρούσεις και τυχόν άλλες υποκείμενες άλυτες συναισθηματικές εμπειρίες, που θα μπορούσαν να εμποδίζουν τη γονιμότητα.

Ανεξαρτήτως της επίδρασης στη γονιμότητα, ο έλεγχος του στρες μπορεί να προσφέρει πολύ θετικά αποτελέσματα στην προσπάθεια για την επίτευξη μιας εγκυμοσύνης.

- Διαχείριση στρες: Οι ποικίλες τεχνικές χαλάρωσης και διαχείρισης του άγχους σχετίζονται και συνδέονται άμεσα με τη βελτίωση της γονιμότητας. Οι μηχανισμοί χαλάρωσης και ελέγχου του στρες μπορεί να αποδειχθούν ευεργετικοί για τη μείωση της έντασης διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο την γονιμότητα, κάτι το οποίο ακόμα δεν έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά<sup>187,188,189</sup>.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η υπογονιμότητα αποτελεί μια μεγάλη μάστιγα της εποχής μας, η οποία όπως υπολογίζεται πως πλήττει το δεκαπέντε τοις εκατό (15%) του πληθυσμού των βιομηχανικά ανεπτυγμένων χωρών στην Ευρώπη. Σύμφωνα με την τελευταία αναφορά της ESHRE (2008), στην Ελλάδα γίνονται ετησίως περίπου δέκα χιλιάδες (10.000) κύκλοι IVF. Φαίνεται ότι έχει αυξηθεί η ζήτηση ιατρικών υπηρεσιών υπογονιμότητας καθώς και η δημοσιοποίηση και η ευαισθητοποίηση του πληθυσμού σε θέματα υπογονιμότητας και θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση. Η υπογονιμότητα έχει ταξινομηθεί ως μια από τις εντονότερες αιτίες πρόκλησης στρες στην ζωή ενός ανθρώπου, σε σύγκριση με την εμφάνιση σωματικών νόσων όπως ο καρκίνος και τον θάνατο κάποιου συγγενικού προσώπου<sup>190</sup>.

Η υπογονιμότητα από μόνη της δεν απειλεί την ζωή, έχει όμως καταστροφικές και ψυχρό -κοινωνικές συνέπειες στα υπογόνιμα ζευγάρια και παραμένει ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Η διαχείριση της υπογονιμότητας υπήρξε και εξακολουθεί να είναι ένα δύσκολο ιατρικό έργο. Αυτό οφείλεται λόγω της δυσκολίας στη διάγνωση και τη



θεραπεία των αναπαραγωγικών διαταραχών σε κάθε έτερο, αλλά και λόγω του γεγονότος ότι η επιτυχία της θεραπείας για την επίτευξη της εγκυμοσύνης αποτελεί μια αναγνωρίσιμη οντότητα. Ο θεράπων γιατρός, ο οποίος συζητά με το ζευγάρι θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τις αιτίες, τις έρευνες και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Στο ζευγάρι πρέπει να δοθούν ρεαλιστικές πληροφορίες σχετικά με τις πιθανότητες υγιούς εγκυμοσύνης, τους κινδύνους και το κόστος του σχεδίου διαχείρισης καθώς, και των εναλλακτικών λύσεων.

Η παχυσαρκία αποτελεί πλήγμα για τη σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, τόσο του άνδρα, όσο και της γυναίκας. Ύστερα από έρευνα που διεξήχθη στην Ελλάδα φάνηκε ότι εφτά στους δέκα Έλληνες είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Για τη σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος είναι απαραίτητα η ισορροπία του ενεργειακού ισοζυγίου, ενώ η ενεργειακή ανισορροπία που παρατηρείται στην παχυσαρκία αντανακλά στη δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού άξονα. Η περίσσεια του λιπώδους ιστού επηρεάζει την γονιμότητα αρνητικά, καθώς η περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα οδηγεί σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Σημαντικός είναι και ο ρόλος της υπερσουλιναιμίας και της ινσουλινοαντίστασης με απόρροια την υπερανδρογοναιμία. Επιπλέον, μεταβάλλεται η ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού<sup>191,192,193</sup>.

Οι παραπάνω αλλαγές είναι ζωτικής σημασίας για τη γονιμότητα. Στις γυναίκες παρατηρούνται διαταραχές του εμμηνορυσιακού κύκλου, ανωοθυλακιορρηξία και επιδείνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Η χαμηλή ποιότητα ωαρίων που παράγουν, οδηγεί σε έμβρυα χαμηλής ποιότητας, τα οποία σε συνδυασμό με τη μειωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου έχουν σαν αποτέλεσμα τα αυξημένα ποσοστά αποβολών<sup>193</sup>. Η παχυσαρκία επιδρά και στην ανδρική γονιμότητα. Η ορμονικές μεταβολές, η σεξουαλική δυσλειτουργία λόγω υπογοναδισμού, οι αλλαγές στην ποιότητα και τη συγκέντρωση του σπέρματος λόγω οξειδωτικού στρες και αύξησης της θερμοκρασίας του όσχεου, επηρεάζουν αρνητικά την αναπαραγωγική ικανότητα.

Παχύσαρκες γυναίκες που καταφεύγουν στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής δεν έχουν τα ίδια ποσοστά επιτυχίας σε σύγκριση με γυναίκες φυσιολογικού ΒΜΙ<sup>194</sup>. Ακόμα παρατηρείται αυξημένο ποσοστό ακύρωσης κύκλων, αποτυχίας επίτευξης κλινικής ενδομήτριας κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού. Οι επιπτώσεις του αυξημένου ΒΜΙ είναι μεγαλύτερες στις γυναίκες μικρότερες των τριάντα

πέντε (<35) ετών, ενώ στις μεγαλύτερες η ηλικία συνιστά τον κύριο επιβαρυντικό παράγοντα επίτευξης κύησης.

Από τις έρευνες που μελετήθηκαν για την παρούσα πτυχιακή εργασία προκύπτει ότι η προχωρημένη ηλικία του άνδρα και της γυναίκας συνοδεύεται από υπογονιμότητα και πιθανές επιπλοκές στην κύηση- εφόσον επιτευχθεί, ενώ μπορεί να έχει και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία του παιδιού που θα γεννηθεί<sup>195</sup>.

Δεκαετίες ερευνών έχουν δείξει ότι η πάροδος του χρόνου είναι ο νούμερο ένα παράγοντας μείωσης της γονιμότητας της γυναίκας, καθώς αυτή γεννιέται έχοντας μέσα της όλα τα ωάρια τα οποία θα έχει ποτέ στη ζωή της και μετά την έλευση της έμμηνου ρύσεως ο αριθμός των ωαρίων μειώνεται σταδιακά και προοδευτικά. Πέρα από τη μείωση του αποθέματος των ωαρίων, η ελάττωση της γυναικείας γονιμότητας με την ηλικία οφείλεται σε διάφορες αλλαγές στη λειτουργία της μήτρας και στην εμφάνιση διαφόρων ιατρικών προβλημάτων, όπως πολύποδες και ινομώματα.

Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου συμβαίνουν διάφορες αλλαγές που σχετίζονται με ανωμαλίες στους μικροσωληνίσκους και οδηγούν σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Πέραν τούτου, τα ωοθυλάκια γίνονται όλο και λιγότερα στη διέγερση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, με αποτέλεσμα το κάθε ωάριο να απαιτεί περισσότερη διέγερση, ούτως ώστε να ωριμάσει και να μπορεί να γονιμοποιηθεί. Άλλα αίτια στα οποία έχει αποδοθεί η υπογονιμότητα σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι ο εκφυλισμός των ωοκυττάρων και τα αυξημένα ποσοστά ανευπλοειδίας. Σαν αποτέλεσμα, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας έχουν λιγότερες πιθανότητες επιτυχούς εγκυμοσύνης, ενώ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, αποβολής και επιπλοκών στον τοκετό<sup>196,197</sup>.

Όσον αφορά την ηλικία του άνδρα, η επίδρασή της στη γονιμότητα είναι μεν αισθητή, συμβαίνει ωστόσο με πιο αργούς ρυθμούς και έχει μικρότερο φάσμα επιπτώσεων στη γονιμοποίηση. Ειδικότερα, με την πάροδο των ετών υπάρχει μείωση στο μέγεθος και τη σκληρότητα των όρχεων και ελάττωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Ταυτόχρονα, παρατηρούνται κάποιες γονιδιακές ανωμαλίες στο σπέρμα, μια ελάττωση στη συγκέντρωση ανδρογόνων και μια σχετική ανεπάρκεια τεστοστερόνης.

Πέραν των παραπάνω, οι άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας είναι πιο πιθανό να υποστούν λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος και να χρειαστούν κάποιου είδους επέμβαση. Παρόλα αυτά, η μείωση της ανδρικής γονιμότητας έχει αποδοθεί και σε άλλους παράγοντες, όπως η έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα και η περιορισμένη σεξουαλική δραστηριότητα. Η κυριότερη επίπτωση της ηλικίας του πατέρα στη διαδικασία της τεκνοποίησης είναι ο αυξημένος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών, όπως το σύνδρομο Down. Από κάποιες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας του πατέρα και διαφόρων καρδιακών ανωμαλιών, αναπτυξιακών διαταραχών, διαταραχών συμπεριφοράς, περιπτώσεις νευρολογικών ασθενειών και μεταγενέστερης εμφάνισης καρκίνου. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, όπως η αποβολή, η έκτοπη κύηση, οι πολλαπλή κύηση, καθώς και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί αυξημένοι κίνδυνοι υπέρτασης και διαβήτη κύησης, προγεννητική αιμορραγία, ανωμαλίες του πλακούντα, πρόωρη ρήξη μεμβρανών και πρόωρος τοκετός<sup>209</sup>.

Σε βάθος χρόνου, τα παιδιά που γεννιούνται από μεγαλύτερους σε ηλικία γονείς έχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, περισσότερα προβλήματα υγείας, χαμηλότερο ύψος και υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας. Επιπλέον, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν άσθμα, λευχαιμία, διάφορους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, αυτισμό, διάφορες νευρο-γνωστικές διαταραχές και ο διαβήτη. Ως εκ τούτου, οι μέλλοντες γονείς που βρίσκονται σε προχωρημένη ηλικία θα πρέπει να υφίστανται εκτενή αξιολόγηση της γονιμότητάς τους πριν προχωρήσουν σε φυσική ή τεχνητή γονιμοποίηση. Στις γυναίκες η αξιολόγηση περιλαμβάνει το απόθεμα των ωοθηκών, την κατάσταση της ωορρηξίας και την ανατομία της μήτρας και των σαλπίγγων. Επίσης, λαμβάνεται ιατρικό ιστορικό λοιμώξεων, γυναικολογικών επεμβάσεων, αλλά και διαβήτη, υπέρτασης και καρκίνου. Στον άνδρα, γίνεται συνήθως σπερμοδιάγραμμα<sup>210</sup>.

Επιπροσθέτως, η έκθεση των υποψήφιων γονέων και ειδικότερα του άνδρα σε τοξικούς παράγοντες, καθώς και η διεξαγωγή επαγγέλματος που προκαλεί την αύξηση της θερμοκρασίας στην περιοχή του όσχεου, κρίνονται ως καθοριστικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπογονιμότητας και την μειωμένη ποιότητα του σπέρματος και κατά συνέπεια των εμβρύων που προκύπτουν από τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Το κάπνισμα είναι γνωστό πως ευθύνεται για πολλές ασθένειες του ανθρώπου και επηρεάζει αρνητικά την υγεία του ποικιλοτρόπως. Εντός αυτών των συνεπειών συμπεριλαμβάνεται και η μείωση της γονιμότητας άνδρα και γυναίκας, καθώς και η μειωμένη ποιότητα των γαμετών τους<sup>223</sup>.

Μελέτες της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Tottori της Ιαπωνίας, έχουν δείξει ότι μεγάλες ποσότητες μεταβολιτών της νικοτίνης (π.χ. κοτινίνη) στο αίμα προκαλούν βλάβη στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης, στη σπερματογένεση, στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, καθώς και ελάττωση της γονιμοποιητικής ικανότητας. Το κάπνισμα, όμως, επηρεάζει και το γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων. Στην ουσία προκαλεί κατακερματισμό του DNA τους, με αποτέλεσμα το σπερματοζωάριο να έχει ελαττωμένη ικανότητα να πυροδοτήσει την απαραίτητη εμβρυϊκή ανάπτυξη<sup>212,222</sup>. Σε άλλες έρευνες που έχουν γίνει έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα παιδιά των καπνιστών έχουν αυξημένο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου σε νεογνική ηλικία σε σχέση με τα παιδιά των μη καπνιστών. Εξίσου βλαβερές συνέπειες έχει και για τη γυναίκα, η οποία πλήττεται όσον αφορά την ποιότητα των ωαρίων της αλλά και στο σύνολο της υγείας της γεγονός που επιβαρύνει το σώμα της και δυσκολεύει την επίτευξη σύλληψης και την διεξαγωγή μιας υγιούς και επιτυχής εγκυμοσύνης<sup>221</sup>.

Τέλος, το αλκοόλ του οποίου οι αρνητικές συνέπειες για την υγεία ανδρών και γυναικών είναι γνωστές και κοινώς αποδεκτές, όταν δεν καταναλώνεται με μέτρο συμβάλλει επίσης στην υπογονιμότητα και κακή ποιότητα εμβρύων κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση. Μάλιστα, αποτελεί έναν παράγοντα πρόκλησης της παχυσαρκίας και έτσι θα γινόταν εύκολα κατανοητό πως με τον τρόπο του προκαλεί όλες τις αρνητικές συνέπειες που αναφέρθηκαν παραπάνω και πλήττει την ομαλή και υγιή διεξαγωγή της εξωσωματικής γονιμοποίησης και συμβάλλει σε μη επιθυμητά αποτελέσματα<sup>213,220</sup>.

Ανακεφαλαιώνοντας, πρέπει να τονιστεί η πρόοδος που έχει σημειωθεί στον τομέα της Μαιευτικής και της Γυναικολογίας και ειδικότερα στην ανάπτυξη που έχει πραγματοποιηθεί στο κομμάτι της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες εξετάσεις προκειμένου να γίνεται διάγνωση πιθανών παθήσεων του αναπαραγωγικού που πλήττουν την γονιμότητα του και να λαμβάνεται του κλινικό και κοινωνικό ιστορικό των υποψήφιων γονέων<sup>214,219</sup>. Κάθε

φαρμακευτική ή και χειρουργική θεραπεία είναι επιθυμητή και ίσως να προλαμβάνει την διεξαγωγή εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο όταν κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό, το ζευγάρι σε συνεργασία με τον ιατρό του έχει την ευκαιρία να διαλέξει μεταξύ μια ευρείας γκάμας μεθόδων της υποβοηθούμενης ιατρικής, με πιο γνωστή μεταξύ αυτών την κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).

Οι υποψήφιοι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται και να είναι προετοιμασμένοι πως η έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν είναι καθορισμένοι και το αποτέλεσμα εξαρτάται από πληθώρα κλινικών και δημογραφικών παραγόντων. Οι ίδιοι οφείλουν να προσέχουν όσο μπορούν τη διατροφή τους και τις καθημερινές τους συνήθειες, ώστε να συμβάλλουν στον μέγιστο δυνατό τρόπο στην επιτυχή προσπάθεια. Ωστόσο, υπάρχουν και παράγοντες που πιθανότατα δεν μπορούν να ελέγξουν και πρέπει να είναι προετοιμασμένοι ψυχολογικά για οποιαδήποτε εξέλιξη.

Η ανάπτυξη των εμβρύων αποτελεί μια δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία. Οποιαδήποτε διαταραχή στη διαδικασία αυτή μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες ή ακόμη και τη διακοπή της ανάπτυξης του εμβρύου<sup>218</sup>. Κάθε στάδιο ανάπτυξης παρουσιάζει χαρακτηριστικά που είναι ενδεικτικά της ποιότητας και της δυνατότητας γονιμοποίησης και εμφύτευσης των εμβρύων<sup>215</sup>. Ωστόσο κανένα από τα κριτήρια που αναφέρθηκαν στην παρούσα πτυχιακή, όπως ο χρόνος και ο ρυθμός ανάπτυξης μετά τη γονιμοποίηση, η ομοιομορφία βλαστομεριδίων, οι πολλαπλοί πυρήνες, ο αριθμός τραυμάτων, το πάχος της διαφανούς ζώνης και η παρουσία κενοτοπίων ή κοκκώδους κυτταροπλάσματος δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μόνα τους το καθένα ξεχωριστά για την αξιολόγηση της ποιότητας.

Τέλος, όπως γίνεται αντιληπτό από την μελέτη του θέματος της συγκεκριμένης εργασίας, η υπογονιμότητα είναι ένα πολυδιάστατο ζήτημα, οι ρίζες του οποίου βρίσκονται τόσο σε προσωπικές συνήθειες και επιλογές που είναι σύμφωνες με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, όσο και σε γενετικά χαρακτηριστικά που μπορεί να πλήττουν την γονιμότητα κάποιου ζευγαριού<sup>216</sup>. Σίγουρα λοιπόν, τόσο τα ζευγάρια που επιθυμούν μελλοντικά να αποκτήσουν απογόνους, όσο και εκείνα που ήδη προσπαθούν να τεκνοποιήσουν να λάβουν υπόψη σοβαρά το κόστος που μπορεί να έχουν οι επιλογές του στην καθημερινή τους ζωή και να προβούν σε βελτίωση αυτών, καθώς αυτό συνεπάγεται με βελτίωση της αναπαραγωγικής τους υγείας.

Όσον αφορά το γενετικό υπόβαθρο της υπογονιμότητας, η αναγεννητική και αναπαραγωγική ιατρική έχει κάνει τεράστια πρόοδο τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα να στέκεται δίπλα στα υπογόνιμα ζευγάρια και να μπορεί να ξεπεράσει προβλήματα αναπαραγωγής και να καταστήσει δυνατή τη γονιμοποίηση ακόμη και δύσκολων δυναμικών περιπτώσεων<sup>217</sup>. Καταλήγοντας, εξάγουμε το συμπέρασμα πως προκειμένου να επιτευχθεί μια υγιής εγκυμοσύνη, θα πρέπει να συνδυαστεί ένας υγιής τρόπος ζωής που θα απέχει όσο το δυνατόν περισσότερο από τις κακές συνήθειες που χαρακτηρίζουν τους ημερήσιους ρυθμούς, με μια υγιή αναπαραγωγική κατάσταση όπως αυτή θα κριθεί ή θα εξασφαλιστεί από ειδικούς.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. May, E.T. *Barren in the Promised Land: Childless Americans and the Pursuit of Happiness*. New York: Basic Books, 1995
2. Marsh, M. & Ronner, W. *The Empty Cradle: Infertility in America from Colonial Times to the Present*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1996
3. Griel, A.L. *Not Yet Pregnant: Infertile Couples in Contemporary America*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1991
4. Inhorn M., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. 2015. *Human Reproduction Update*, Vol.21, No.4 pp. 411-426.
5. Gourounti K., Anagnostopoulos F., Vaslamatzis G. Psychometric properties and factor structure of the Fertility Problem Inventory in a sample of infertile women undergoing fertility treatment. *Midwifery* 27 (2011) 660–667.
6. Kamel, R. M. (2010). Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8(1). p. 21-29.
7. A. Château & Seifert. , H.S., 2016. Neisseria gonorrhoeae survives within and modulates apoptosis and inflammatory cytokine production of human macrophages.. *Cell. Microbiol.* , April. pp. 546-560.
8. Darbandi M, Darbandi S & Agarwal A, 2018. () Reactive oxygen species and male reproductive hormones.. *Reprod Biol Endocrinol* , January.
9. Fraczek M, K.M., 2015. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen.. *Folia Histochem Cytobiol.* , pp.201–17.
10. Heidar Tavilani , Amir Fattahi & Maryam Esfahani , , 2014. Genotype and phenotype frequencies of paraoxonase 1 in fertile and infertile men. *Syst Biol Reprod Med*, Dec. pp.361-6.
11. Jia Y-F, Feng Q & Ge Z-Y , 2018. Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis.. *BMC Urol* , January.
12. Kolesnikova L, Kurashova N & Bairova T , 2017. Features of lipoperoxidation, antioxidant defense, and thiol/disulfide system in the pathogenesis of infertility in males, carriers of nonfunctional variants of GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms. *Bull Exp Biol Med* , March. pp.378–80.

13. Santini SJ, Cordone V & Falone S, 2018. Role of mitochondria in the oxidative stress induced by electromagnetic fields: focus on reproductive systems. *Oxid Med Cell Longev.*
14. Jaiswal D, Singh V & Dwivedi US , 2014. Chromosome microarray analysis: a case report of infertile brothers with CATSPER gene deletion. *Gene.*, pp.263–5.
15. Miraglia E, Lussiana C & Viarisio D, 2010. The pentose phosphate pathway plays an essential role in supporting human sperm capacitation. *Fertil Steril.*, pp.2437–40.
16. Zhang H, Wang R & Yu Y, 2019. Non-robertsonian translocations involving chromosomes 13, 14, or 15 in male infertility: 28 cases and a review of the literature.. *Medicine*
17. Tremellen K, 2008. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update* , May-Jun. pp.243-58.
18. Soubry A, Guo L & Huang Z, 2016. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study.. *Clin Epigenetics* , January.
19. Samarasinghe SVAC, Krishnan K & Naidu R , 2018. Parabens generate reactive oxygen species in human spermatozoa.. (). *Andrology*, pp.532–41.
20. Parekattil S, Esteves S & Agarwal A, 2020. Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants. Springer International Publishing
21. Noblanc A , Damon-Soubeyrand C & Karrich B, 2013. DNA oxidative damage in mammalian spermatozoa: where and why is the male nucleus affected? 65. *Free Radical Biol Med*, pp.719–23.
22. Meschede D, Lemcke B & Behre HM, 2000. Clustering of male infertility in the families of couples treated ith intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* , July. pp.1604-8.
23. Irez, T., Bicer, & Sahin , S., 2020. Cytokines and adipokines in the regulation of spermatogenesis and semen quality.. *Chem. Biol. Lett.* , February. pp.131-39
24. Cui X, Jing X & Wu X, 2016. Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the down- regulation of Chk1 in sperm.. *Mol Med Rep*, January. pp.753–61.
25. Aitken RJ, De Iuliis GN & Nixon B., 2020. The sins of our forefathers: paternal impacts on de novo mutation rate and development.. *Ann Rev Genet.* .



26. Aitken RJ & Baker MA., 2013. Oxidative stress, spermatozoa and leukocytic infiltration: relationships forged by the opposing forces of microbial invasion and the search for perfection. *J Reprod Immunol*, June.
27. M.B. Shamsi, R. Kumar & A. Bhatt, 2008. Mitochondrial DNA mutations in etiopathogenesis of male infertility.. *Indian J. Urol.* .
28. Qian, , Li , & Li , , 2016. Effect of hepatitis B virus infection on sperm quality and oxidative stress state of the semen of infertile males. *Am J Reprod Immunol*, Sep. pp.183-5.
29. Xavier MJ, Nixon B & Roman SD , 2019. Paternal impacts on development: identification of genomic regions vulnerable to oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Hum Reprod.*, pp.1876–90.
30. Vatannejad A, Tavilani H & Sadeghi MR , 2019. Evaluation of the NOX5 protein expression and oxidative stress in sperm from asthenozoospermic men compared to normozoospermic men. *J Endocrinol Invest.*, pp.1181–9.
31. Turner TT, Bang HJ & Lysiak JJ , 2005. Experimental testicular torsion: reperfusion blood flow and subsequent testicular venous plasma testosterone concentrations. *Urology*, February. pp.390–94.
32. Sun M, Wang R & Zhang H, 2020. Molecular cytogenetic characterization of small supernumerary marker 15 in infertile male: a case report.. *Exp Ther Med.* .
33. Saleh , R.A. & Agarwal, A., 2002. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl*, Nov-Dec. pp. 737-52.
34. Fijak M., Bhushan S. & Meinhardt A, 2017. The immune privilege of the testis. *Immune Infertility* , pp. 97-107.
35. Beal MA, Yauk CL & Marchetti F , 2017. From sperm to offspring: assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts.. *Mutat Res.* , pp.26–50.
36. Agarwal, , Tvrda, & Sharma, , 2014. Relationship amongst teratozoospermia, seminal oxidative stress and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*, May.
37. Adewoyin M, Ibrahim M & Roszaman R, 2017. Male infertility: the effect of natural antioxi- dants and phytochemicals on seminal oxidative stress. *Diseases*, January.
38. Zhang H, Wang R & Yu Y, 2019. Non-robertsonian translocations involving chromosomes 13, 14, or 15 in male infertility: 28 cases and a review of the literature.. *Medicine* .

39. Santini SJ, Cordone V & Falone S, 2018. Role of mitochondria in the oxidative stress induced by electromagnetic fields: focus on reproductive systems. *Oxid Med Cell Longev*.
40. Kao, S.-H., Chao, H.-T. & Liu, H.-W., 2004. Sperm mitochondrial DNA depletion in men with asthenospermia. *Fertil. Steril*, January. pp.66-73.
41. Izuka E, Menuba I., Sengupta P. & Dutta S., 2020. Antioxidants, anti-inflammatory drugs and antibiotics in the treatment of reproductive tract infections and their association with male infertility. *Chem. Biol. Lett*, February. pp.156-65.
42. Gallegos, Ramos, B. & Santiso R., 2008. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma*. *Fertil. Steril.*, February. pp.328-34.
43. Faure C, Leveille P, Dupont C & Julia C, 2014. Are superoxide dismutase 2 and nitric oxide synthase polymorphisms associated with idiopathic infertility?. *Antioxid Redox Signal*, April. pp.565–69.
44. Darbandi M, Darbandi S & Agarwal A, 2018. () Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol*, January
45. Darmishonnejad Z, Zarei-Kheirabadi F & Tavalae M, 2020. Relationship between sperm telomere length and sperm quality in infertile men. *Andrologia*.
46. Bhattacharya K., P., S., S., D. & I., K., 2020. Obesity, systemic inflammation and male infertility. *Chem. Biol. Lett.*, February. pp.92-98.
47. Hattori H, Hiura H, & Kitamura A, Miyauchi N, Kobaya, 2019. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics*.
48. Ji G, Yan L & Liu W, 2013. OGG1 Ser326Cys polymorphism interacts with cigarette smoking to increase oxidative DNA damage in human sperm and the risk of male infertility. *Toxicol Lett.*, pp.144–9.
49. Jia Y-F, Feng Q & Ge Z-Y, 2018. Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis. *BMC Urol*, January. K.S. Lim, K. Jeyaseelan & M. Whiteman, 2005.
50. Garolla, Pizzol, & Berto, 2013. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol*, Nov. pp.20-9.
51. Harris, T. (2013). Impact of oxidative stress on female fertility. Undergraduate honors theses. 178.

52. Malhotra, N., Gongadashetti, K., Dada, R., & Singh, N. (2014). Women with PCOS and tubal factor infertility - Is there a correlation with in-vitro-fertilization outcome?. *ASRM Abstracts*. 102(3).
53. Parijatham, S., Saikumar, P., & Chandra Selvi, E. (2015). Importance of oxidative stress marker in healthy females undergoing assisted reproductive technology. *Environmental & analytical toxicology*. 5(6).
54. Gropper, S. A., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2009). *Advanced nutrition and human metabolism*. Wadsworth: Cengage Learning Publishers, pp. 279-308.
55. Tarnopolsky, M.A. (2008). The mitochondrial cocktail: rationale for combined nutraceutical therapy in mitochondrial cytopathies. *Advanced drug delivery reviews*. 60(13), 1561-1567.
56. Westphal, L.M., Polan, M.L., Trant, A.S., & Mooney, S. B. (2004). A nutritional supplement for improving fertility in women. *Journal of Reproductive Medicine*, 49(4), 289-93.
57. Sharma, R.K., & Agarwal, A. (2004). Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod med bio*. 3, 177-199.
58. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2017). Practice bulletin No. 180: Gestational diabetes mellitus. *Obstet gynecol*. 130(1), e17-e37.
59. Al-Shebly, M.M., & Mansour, M.A. (2012). Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in diabetic and hypertensive women during labor. *Oxid med cell longev*. 2012, 329743.
60. Lappas, M., Mitton, A., & Permezel, M. (2010). In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol*. 204, 75-84.
61. Romeo, R., Espinoza, J., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., ... , Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 113(3), 17-42.

62. Behrman, R.E., & Bulter, A.S. (2007). Preterm birth: Causes, consequences, and prevention. Washington: National academies press, pp. 148-168.
63. Norman, J.E., Bollapragada, S., Yuan, M., & Nelson, S.M. (2007). Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC pregnancy childbirth*. 7(1), S7.
64. Mustafa, M.D., Pathak, R., Ahmed, T., Ahrned, R.S., Tripathi, A.K., Guleria, K., Banerjee, B.D. (2010). Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor. *Clin biochem*. 43, 1124-1128.
65. Chada, S., Jain, V., Gupta, I., & Khullar, M. (2007). Nitric oxide metabolite levels in preterm labor. *J obstet gynaecol res*. 33, 710-717.
66. Oberley, L.W. (2005). Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression. *Biomed pharmacother*. 59, 143-148.
67. Quenby, S., Nik, H., Innes, B., Lash, G., Turner, M., Drury, J., & Bulmer, J. (2009). Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum reprod*. 24, 45-54.
68. Burton, G.J., Hempstock, J. & Jauniaux, E. (2003). Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod biomed online*. 6, 84-96.
69. Gupta, S., Aziz, N., Sekhon, L., Agarwal, R., Mansour, G., Li, G., & Agarwal, A. (2009). Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstet gynecol surv*. 64, 750-759.
70. Jauniaux, E., Gulbis, B., & Burton, G.J. (2003). Physiological implications of the maternofetal oxygen gradient in human early pregnancy. *Reprod biomed online*. 7, 250-253.
71. Burton, G.J., & Jauniaux, E. (2010). Oxidative stress. *Best pract res clin obstet gynaecol*. 25, 287-299.
72. Dennery, P.A. (2004). Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid redox signal*. 6, 147-53.

73. Simsek, M., Naziroglu, M., Simsek, H., Cay, M., Aksakal, M., & Kumru, S. (1998). Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell biochem funct.* 16, 227-231.
74. Miller, H., Wilson, R., Jenkins, C., MacLean, M.A, Roberts. J., & Walker, J.J. (2000). Glutathione levels and miscarriage. *Fertil steril.* 74, 1257-1258.
75. El-Far, M., El-Sayed, I.H., El-Motwally Ael, G., Hashem, I.A. & Bakry, N. (2007). Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained reccurent spontaneous abortions. *Clin chem lab med.* 45, 879-883.
76. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Fetal growth restriction. *Obstet gynecol.* 121, 1122-1133.
77. Parazzini, F., Chiaffarino, F., Surace, M., Chatenoud, L., Cipriani, S., Chiantera, V., Benzi, G., & Fedele, L. (2004). Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum reprod.* 19, 1755-1759.
78. Sesti, F., Capozzolo, T., Pietropolli, A., Collalti, M., Bollea, M.P., & Piccione, E. (2011). Dietary therapy: a new strategy for management of chronic pelvic pain. *Nutr res rev.* 25, 1-8.
79. Mier-Cabrera, J., Aburto-Soto, T., Burrola-Mendez, S., Jimenez-Zamudio, L., Tolentino, M., Casanueva, E., & Hernandez-Guerrero, C. (2009). Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod biol endocrinol.* 5, 1-11.
80. Fauser, B.C.J.M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome: Rotterdam ESHRE/ASSRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS consensus workshop group. *Fertil steril.* 81, 19-25.
81. Setji T.L, Holland, N.D., Sanders, L.L., Pereira, K.C., Diehl, A.M., & Brown, A.J. (2006). Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J clin endocrinol metab.* 91, 1741-1747.

82. Hardiman, P., Pillay, O.C., & Atiomo, W. (2003). Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 361, 1810-1812.
83. Crist, B.L., Alekel, D.L., Ritland, L.M., Hanson, L.N., Genschel, U., & Reddy, M.B. (2009). Association of oxidative stress, iron, and centralized fat mass in healthy postmenopausal women. *J womens health (Larchmt)*. 18, 795-801.
84. Creanga, A.A., Bradley, H.M., McCormick, C., & Witkop, C.T. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obster gynecol*. 111, 959-968.
85. Palacio, J.R., Iborra, A., Ulcova-Gallova, Z., Badia, R. & Martinez, P. (2006). The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. *Clin exp Immunol*. 144, 217-222.
86. Victor, V.M., Rocha, M., Banuls, C., Alvarez, A., de Pablo, C., Sanchez-Serrano, M., Gomez, M., & Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J clin endocrinol metab*. 96, 3115-3122.
87. Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D.R., Witkow, S., Greenberg, I., ..., Vardi, H. (2008). Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N engl j med*. 359, 229-241.
88. Carvalho, L., Podgaec, S., Bellodi-Privato, M., Falcone, T., & Abrao, M.S. (2011). Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J minim invasive gynecol*. 18, 419-427.
89. Haskett, M.E., Ahern, L.S., Ward, C.S., & Allaire, J.C. (2006). Factor structure and validity of the parenting stress index-short form. *Journal of clinical child and adolescent psychology*. 35(2), 302-312.
90. Jackson, L.W., Schisterman, E.F., Dey-Rao, R., Browne, R., & Armstrong, D. (2005). Oxidative stress and endometriosis. *Hum reprod*. 12, 2810-2815.

91. Sharma, I., Dhaliwal, L.K., Saha, S.C., Sangwan, S., & Dhawan, V. (2010). Role of 8-isoprostaglandin F<sub>2</sub>alpha and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis. *Fertil steril.* 94, 63-70.
92. Hopps, E., & Caimi, G. (2013). Protein oxidation in metabolic syndrome. *Clinical and investigative medicine.* 36(1), E1-8.
93. Pisoschi, M.A., & Negulescu, P.G. (2012). Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Biochemistry & analytical biochemistry.* 10, 2161-1009.
94. Hajizadeh-Maleki, B., Tartibian, B., Mooren, F.C., FitzGerald, L.Z., Krüger, K., Chehrazi, M., & Malandish, A. (2018). Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: Results of a randomized controlled trial. 102, 18-25.
95. Reddy, V.P., Zhu, X., Perry, G., & Smith, M.A. (2009). Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 16(4), 763-74.
96. Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., & Aggarwal, B.B. (2010) Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free Radic Biol Med.* 49(11), 1603-16.
97. Singh, U., & Jialal, I. (2006). Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 13(3), 129-42.
98. Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., & Leonart, M. (2013). Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing research reviews.* 12(1), 376–390.
99. Victor, V.M., Rocha, M., Solà, E., Bañuls, C., Garcia-Malpartida, K., & Hernández-Mijares, A. (2009). Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 15(26), 2988-3002.
100. Wruck, C.J., Fragoulis, A., Gurzynski, A., Brandenburg, L.O., Kan, Y.W., Chan, K., Hassenpflug, J., Freitag-Wolf, S., Varoga, D., Lippross, S., Pufe, T.

- (2011). Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice. *Ann Rheum Dis.* 70(5), 844-50.
101. Del Rio, D., Stewart, A.J., & Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 15, 316–328.
102. Zhang, J., & Veasey, S. (2012). Making Sense of Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea: Mediator or Distracter?. 3, 179.
103. Kinoshita T, Mikami M & Ayabe T , 2019. Frequency of common copy-number variations at 15q11.2q13 in sperm of healthy men. *Cytogenet Genome Res.*, pp.66–73.
104. Kissin DM, Z.Y.B.S.F.C., 2015. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod.*, pp.454–65.
105. Kocak, I., C. Yenisey, M. DüNDAR & P. Okyay, 2002. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  levels with semen parameters in fertile and infertile men. *Urol. Res*, pp.263-67.
106. Γαλάρης, Δ. (2015). Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες. Αθήνα: Κάλλιπος, σελ. 23-33.
107. Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems. Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantifications. *Toxicol pathol.* 30, 620-650.
108. Surai, F.P. (2006). Selenium in nutrition and health. Nottingham: Nottingham University Press, pp. 1-31.
109. Stadtman, E.R. (2015). Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems: implication in protein turnover, ageing and neutrophil function. *Trends in biochemical sciences.* 11(1), 11-12. Sies, H., & Jones, D. (2007). Oxidative stress. In *encyclopedia of stress.* 45-48.



110. Breitenbach, M., & Eckl, P. (2016). *Oxidative stress in health and disease*. Basel: MDPI AG, pp. 15-21.
111. Vadakkadath Meethal, S., Lin, T., Chan, H., Ginsburg, E., Wilson, A., Gray, D., ... , Atwood, G. (2009). Identification of a regulatory loop for the synthesis of neurosteroids: a steroidogenic acute regulatory protein - dependent mechanism involving hypothalamic-pituitary –gonadal axis receptors. *Journal of Neurochemistry (JNC)*, 110, 1014-1027.
112. Leung, P., & Adashi, E. (2018). *The ovary*. London : Academic Press, pp. 51-60.
113. Hawkins, S.M., & Matzuk, MM. (2008). The menstrual cycle: Basic biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1135, 10-18.
114. Hacker, N., Gambone, J., & Hobel, C. (2010). *Hacker and Moore's essentials of Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Elsevier, pp. 34-48.
115. Ouzounova-Raykova , , Rangelov, & Ouzounova, , 2015. Detection of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in infertile Bulgarian men with multiplex real-time polymerase chain reaction. *APMIS*, Jul. pp.586-8.
116. P. Martínez, F. Proverbio & Camejo., , 2007. Sperm lipid peroxidation and pro- inflammatory cytokines. *Asian J. Androl.* , (1), September. pp.102-07.
117. Parekattil S, Esteves S & Agarwal A, 2020. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*. Springer International Publishing.
118. S. Dutta, A. Majzoub & A. Agarwal., 2019. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab J. Urol.*, February. pp.87-97.
119. Sacks-Davis, , McBryde, & Grebel, , 2015. Many hepatitis C reinfections that spontaneously clear may be undetected: Markov-chain Monte Carlo analysis of observational study data.

120. J R Soc Interface, Mar. Sakamoto T & Imai H., 2017. Hydrogen peroxide produced by superoxide dismutase SOD-2 activates sperm in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem.*, pp.14804–13.
121. N L J Vučić , Nikolić Z& Vukotić V D, 2018. NOS3 gene variants and male infertility: Association of 4a/4b with oligoasthenozoospermia. *Andrologia* , Feb. p. 50.
122. Noblanc A , Damon-Soubeyrand C & Karrich B, 2013. DNA oxidative damage in mammalian spermatozoa: where and why is the male nucleus affected? *Free Radical Biol Med*, pp.719–23.
123. Matsuura R, Takeuchi T & Yoshida A. , 2010. Preparation and incubation conditions affect the DNA integrity of ejaculated human spermatozoa.. *Asian J Androl.* , pp.753– 9.
124. Inhorn MC, Kobeissi L & Nassar Z, 2009. Consanguinity and family clustering of male factor infertility in Lebanon.. ;91(4).. *Fertil Steril*, April. pp.1104-9.
125. Irez, T., Bicer, & Sahin , S., 2020. Cytokines and adipokines in the regulation of spermatogenesis and semen quality.. *Chem. Biol. Lett.* , February. pp.131-39. Irez, , Karkada, & S. Dutta, 2019. Obestatin in male reproduction and infertility.. *Asian Pac. J. Reprod.*, May. pp. 239-243.
126. Irez, T., Bicer S, Sahin S. & Dutta S, , 2020. Cytokines and adipokines in the regulation of spermatogenesis and semen quality. *Chem. Biol. Lett.*, February. pp.131-39.
127. Izuka E, Menuba I. , Sengupta P. & Dutta S. , 2020. Antioxidants, anti-inflammatory drugs and antibiotics in the treatment of reproductive tract infections and their association with male infertility. *Chem. Biol. Lett*, February. pp.156-65.
128. J. Spiropoulos, D.M. Turnbull & P.F. Chinnery., 2002. Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction?. *MHR Basic Sci. Reprod. Med.* , Augustus. pp.719- 21.

129. Houston BJ, Nixon B & King BV, 2016. The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. *Reproduction* , pp.263–76.
130. Zhang Y, Malekpour M & Al-Madani N , 2007. Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. *J Med Genet.*
131. Zorn, , Virant-Klun, & Vidmar, , 2004. Seminal elastase-inhibitor complex, a marker of genital tract inflammation, and negative IVF outcome measures: role for a silent inflammation? *Int. J. Androl.*, March. pp.368-74.
132. Sakamoto T & Imai H., 2017. Hydrogen peroxide produced by superoxide dismutase SOD-2 activates sperm in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem.*, pp.14804–13.
133. Sakkas D, Urner F & Bizzaro D, 1998. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. *Hum Reprod.*, pp.11–9.
134. Saleh , R.A. & Agarwal, A., 2002. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl*, Nov-Dec. pp. 737-52.
135. Saleh RA, Agarwal A & Kandirali E, 2002. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa.. *Fertil Steril*, pp.1215–24.
136. Samarasinghe SVAC, Krishnan K & Naidu R , 2018. Parabens generate reactive oxygen species in human spermatozoa.. (*Andrology*, pp.532–41.
137. Sanocka D, Jedrzejczak P & Szumala A, 2003. Male genital tract inflammation: The role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl*, May-Jun. pp.448-55.
138. L. Pereira, J. Gonçalves & R. Franco-Duarte , 2007. No evidence for an mtDNA role in sperm motility: data from complete sequencing of asthenozoospermic males.. *Mol. Biol. Evol.*, March. pp.868-74.

139. La Vignera S, Condorelli R & Vicari E, 2012. High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections. *Andrologia* , May. pp.438-46.
140. Latini M, Lenzi A, et al. & Gandini L, 2004. Sperm tail agenesis in a case of consanguinity.. *Fertil Steril*, June. pp.1688-91.
141. Lee KM, Ward MH & Han S, 2009. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res.* , pp.250–8. Ley K., 2002. Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils. *Immunol Rev*, pp.8-18.
142. Liew SH, Meachem SJ & Hedger MP, 2007. A stereological analysis of the response of spermatogenesis to an acute inflammatory episode in adult rats.. *J Androl* , pp.176– 85.
143. Fijak M., Bhushan S. & Meinhardt A, 2017. The immune privilege of the testis. *Immune Infertility* , pp. 97-107.
144. Abrao, M. S., Muzii, L., & Marana, R. (2013). Anatomical causes of female infertility and their management. *International Journal Gynecology & Obstetrics*, 123(S2). pp.S18-S24.
145. Anwar, S. & Anwar, A. (2016). Infertility: A Review on Causes, Treatment and Management. *Women's Health & Gynecology*.
146. Nyboe, A., Cianaroli, L. A., Nygen, K.G. (2000) Assisted reproductive technology in Europe: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 19. pp. 490- 503.
147. Boivin, J., Appleton, T.C., Baetens, P., Baron, J., Bitzer, J., Corrigan, E., Daniels, K. R., Darwish, J., Guerra-Diaz, D., Hammar, M., Whinnie, A., Strauss, B., Thorn, P., Wishmann, T., Kentenich, H. (2001). Guidelines for counselling in infertility: outline version. *Human Reproduction* 16,(6). pp 1301-1304.

149. Hruska, K. S., Furth, P. A., Seifer, D. B., Sharara, F. I., & Flaws, J. A. (2000). Environmental factors in infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43(4). pp.821-829.
150. Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. (2001). *Reproductive BioMedicine Online*, 2(1). pp. 173-18.
151. Ferlin, A., Arredi, B., & Foresta, C. (2006). Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology*, 22(2). pp.133-141.
152. Kolesnikova, L. I., Kolesnikov, S. I., Kurashova, N. A., & Bairova, T. A. (2015). Causes and Factors of Male Infertility, 70(5). pp. 579-584.
153. Abdel Raheem, A., DipSurg, Ralph, D. (2011). Male infertility: causes and investigations. *Trends in urology and men's health*, 2(5). pp.8-11.
154. Masoumi, S. Z., Parsa, P., Darvish, N., Mokhtari, S., Yavangi, M., & Roshanaei, G. (2015). An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemeh Hospital in Hamadan. *Iranian journal of reproductive medicine*, 13(8). pp.513–516.
155. Roupa, Z., Polikandrioti, M., Sotiropoulou, P., Faros, E., Koulouri, A., Wozniak, G., & Gourni, M. (2009). Causes of infertility in women at reproductive age. *Health Science Journal*, 3(2).
156. Luciano, D., Sherman, J., & Vander, A. (2011). Φυσιολογία του Ανθρώπου: Μηχανισμοί της λειτουργείας του οργανισμού, Επιμέλεια- Μετάφραση: Γελάδας, N., Τόμος 2<sup>ος</sup> , Έκδοση 8<sup>η</sup>. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. σ.873-884, 898-900.
157. Hansen, J. T., & Koepfen, B. M. (2004). *Netter Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών Φυσιολογία του Ανθρώπου*, Επιμέλεια Κουτσουλιέρης Μ. Τόμος 3<sup>ος</sup> , Έκδοση 3<sup>η</sup>. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. σ.202-207.

158. Corona, G., Isidori, M. A., Aversa, A., Burnett, A. L., & Maggi, M. (2016). Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *The Journal of Sexual Medicine*, 13(3). pp.317-337.
159. Giuliano, F., & Rampin, O. (2004). Neural control of erection. *Physiology and behavior*, 83(2). pp. 189-201.
160. Leung, A. C., Christ, G. J., & Melman, A. (2004). Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Atlas of Male Sexual Dysfunction*. pp. 1-25.
161. Coolen, L. M., Allard, J., Truitt, W. A., & McKenna, K. E. (2004). Central regulation of ejaculation. *Physiology & Behavior*, 83(2). pp. 203-215.
162. Waldinger, M. D. (2002). The Neurobiological Approach to Premature Ejaculation. *The Journal of Urology*, 168 (6). pp. 2359-2367.
163. Hatzimouratidis, K., Amar, E., Eardly, I., Giuliano, F., Hatzichristou, D., Montorsi, F., Vardi, Y., & Vespes, E. (2010). Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *European Urology*, 57(5). pp. 804-814.
164. Akingbemi, B. T. (2005). Estrogen regulation of testicular function. *Reproductive Biology and Endocrinology* 3 , 51.
165. Huston, J. M., Li, R., Southwell, B. R., Newgreen, D., & Cousineri, M. (2015). Regulation of testicular descent. *Pediatric Surgery International*, 31. pp. 317-325.
166. Huleihel, M., & Lunenfeld, E. (2004). Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl*. pp. 259-268.
167. Wang, C., Swerdloff, R.S., Iranmanesh, A., Dobs, A., Snyder, P.J., Cunningham, G., Matsumoto, A. M., Weber, T., & Nancy Berman the Testosterone

- Gel Study Group. (2000). Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85 (8). pp.2839- 2853.
168. Dabbs, J. M., & Dabbs, M. G. (2000). *Heroes, rogues, and lovers: Testosterone and behavior*. Michigan: McGraw-Hill. pp. 174-186.
169. Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2001). Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. *European Journal of Endocrinology*, 144. pp. 183-197.
170. Hammer-Burns, L., & Covington, N. S. (2002). Υπογονιμότητα Συμβουλευτική Α' τόμος. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση. σσ.31-45.
171. Παρασκευάς, Γ.Κ. (2008). *Ανατομία του ανθρώπου*. Θεσσαλονίκη; University Studio Press. σ. 219-240.
172. Περιμένης, Π., & Καρτσάνης, Γ. (2005). Ανδρική Υπογονιμότητα: Η προσέγγιση του ουρολόγου. *Ανήρ*, 7(3). σ.112-116.
173. Heffner, L., & Schust, D. J. (2005). *The reproductive system at a glance*. New York: John Wiley & Sons Inc. pp. 26-28.
174. El-Mazny, A. (2016). *Male reproductive system: Clinical Anatomy and Physiology*. Cairo: CreateSpace Independent Publishing Platform. pp. 2-23.
175. Λαϊνιάς, Γ. Τ. (2006). *Ευγονία: Ανθρώπινη Αναπαραγωγή*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Μανιατέας. σ.155-164.
176. Lemone, P.T., & Burke, K.M. (2007). *Medical Surgical Nursing 4th (Fourth) Edition*. USA: Prentice Hall. pp. 152-158.
177. Albertine, H. K., Morton, D. A., & Peterson, K. D. (2008). *GRAY'S Ανατομία Οδηγός Ανατομής του Ανθρώπινου Σώματος, επιμέλεια Παναγιώτης*

Σκανδαλάκης , Νάτσης Κωνσταντίνος, τόμος 4<sup>ος</sup>, έκδοση 2<sup>η</sup>. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. σ. 382, 402, 410, 414.

178. Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A. W. (2007). GRAY'S Ανατομία, επιμέλεια Παναγιώτης Σκανδαλάκης, Τόμος 1<sup>ος</sup>, Έκδοση 1<sup>η</sup> . Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. σ.202-207.
179. Παπαδήμας, Ι., & Πανίδης, Δ. (2004). Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στην γυναίκα και τον άντρα. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Γράμμα. σ. 114-117.
180. Homan, G., Davies, M., & Norman, R. (2007). The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the feneral population and those undergoing infertility treatment: a review. Human Reproduction Update. 13(3), 209-223.
181. Guzick, D. (1996). Human Infertility. An introduction. In: Adashi E., Rock J. (eds.) Reproductive endocrinology, Surgery and Technology. Philadelphia: LippincottRaven Publication.
182. Jean, M. & Butruille, C. (2003). Le guide de la fécondation in vitro. Paris: Éditions Albin Michel S.A, pp. 55-56.
183. Barad, D. (1991). Infertility and reproductive medicine: Epidemiology of infertility. Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, pp. 225-266.
184. Malina, A., Błaszkiwicz, A., & Owczarz, U. (2016). Psychosocial aspects of infertility and its treatment. Ginekol Pol. 87(7), 527-531.
185. Kamel, R. M. (2013). Assisted Reproductive Technology after the Birth of Louise Brown. J Reprod Infertil. 14(3),pp. 96–109.
186. Edwards, R.G, Fishel, S.B., Cohen, J., Fehilly, C.B., Purdy, J.M., Slater, J.M., Steptoe, P.C., & Webster, J.M. (1984). Factors influencing the success of in-vitro fertilization for alleviating human infertility. J In Vitro Fert Emb Transf, pp. 1, 3-23.



187. Αντωνίου, Α., Μπουργιώτη, Χ., & Μουλοπούλου, Λ.-Ε., (2015). Απεικονιστική προσέγγιση των παθήσεων της γυναικείας πυέλου. Αθήνα: Κάλλιπος, σ. 25-85.
188. Kervasdué, A. (1996). Ιατρική της γυναίκας εγκυκλοπαίδεια για σωματική και συναισθηματική υγεία: Τα γεννητικά όργανα. Αθήνα: Κισσός.
189. Μπόντης, Ι., Βαβίλης, Δ., & Γκριμπίζης, Γ. (2017). Βασικές γνώσεις μαιευτικής και γυναικολογίας. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, σ. 15-19.
190. Παπανικολάου, Ν., & Παπανικολάου, Α. (1994). Γυναικολογία: Εσωτερικά γεννητικά όργανα. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιανός.
191. Ζήσης, Θ. (1999). Σημειώσεις ανατομίας Ι. Πάτρα, σ.167-177.
192. Καρίτση, Ε., & Κελέκη, Δ. (2007). Στοιχεία Ανατομίας. Αθήνα: Ίδρυμα Ευγενίδου, σ.120-124.
193. Peate, I., & Nair, M. (2016). Fundamentals of anatomy and physiology: For nursing and healthcare students. Hoboken: Wiley-Blackwell, pp. 371-402.
194. Jones, R., & Lopez, K. (2013). Human reproductive biology. San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc, pp 23-47.
195. Scanlon, V., & Sanders, T. (2018). Essentials of anatomy and physiology. Philadelphia: F A Davis, pp. 458-464.
196. Rogers, K., (2010). The human body: The reproductive system. New York: Britannica Educational Publishing, pp. 38-40.
197. Smith, P.R., & Turek, J.P. (2011). The netter collection of medical illustrations: Reproductive system. Philadelphia: Elsevier, pp. 131-138.

198. Rizzo, C.D. (2009). *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. New York: Cengage Learning, pp. 468-470.
199. Αγγελάκης, Ε. (2007). *Σημειώσεις μαιευτικής – γυναικολογίας*. Ηράκλειο.
200. Βραχνάκης, Α., Γουρνεζάκη, Ε., Πανουτσακοπούλου, Β. (2009). Γνώσεις και στάσεις των ασθενών με CA του γυναικείου γενετικού συστήματος σε θέματα πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης. *Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης: Ηράκλειο*, σ. 9-20.
201. Vaamonde, D., S du Plessis, S., & Agarwal, A. (2016). *Exercise and human reproduction: Induced fertility disorders and possible therapies*. New York: Springer – Verlag, pp. 37-45.
202. Verlhac, M.-E., Villeneuve, A. (2010). *Oogenesis: The Universal Process*. Oxford: Wiley-Blackwell, pp. 387-402.
203. Young, B., Lowe, J., Stevens, A., & Heat, J. (2006). *Wheater's functional histology: a text and color atlas*. Philadelphia: Elsevier, pp. 372-381.
204. Betts, G., De Saix, P., Johnson, E., Johnson, J., & Korol, O. (2017). *Anatomy and physiology*. Houston: BCcampus, pp. 1291-1308.
205. Ιατράκης, Γ. (2012). *Βιβλίο Γυναικολογίας*. Αθήνα: Δεσμός, σ. 17-32.
206. Hacker, N., Gambone, J., & Hobel, C. (2010). *Hacker and Moore's essentials of Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Elsevier, pp. 34-48.
207. Ferin, M., Jewelewicz, R., & Warren, M. (1993). *The Menstrual Cycle: Physiology, Reproductive Disorders, and Infertility*. New York: Oxford University Press, pp. 70-87.

208. Hawkins, S.M., & Matzuk, M.M. (2008). The menstrual cycle: Basic biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135, 10-18.
209. Moran, L. J., Noakes, M., P. Clifton, P. M., Tomlinson, L., Galletly, C., & Norman, R. J. (2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 88. pp. 812-9.
210. Carrell, D. T., Jones, K.P., Peterson, C. M., Aoki, V., Emery, B. R., & Campbell, B. R. (2001). Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome, *Reprod Biomed Online*, 3. pp. 109-11.
211. Esinler, I., Bozdog, G., & Yarali, H. (2008). Impact of isolated obesity on ICSI outcome, *Reprod Biomed Online*, 17. pp. 583-7.
212. Metwally, M., Tuckerman, M., Laird, S.M., Ledger, W.L., & Li, T. C. (2007). Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the periimplantation period in women with recurrent miscarriage', *Reprod Biomed Online*, 14. pp. 328-34.
213. Qiao, J., & Feng, H. L. (2011). Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence, *Hum Reprod Update*, 17. pp. 17-33.
214. Anifandis, G., Koutselini, E., Stefanidis, I., Liakopoulos, V., Leivaditis, C., Mantzavinos, T., & Vamvakopoulos, N. (2005). Serum and follicular fluid leptin levels are correlated with human embryo quality, *Reproduction*, 130. pp. 917-21.
215. Tamer Erel, C., & Senturk, L. M. (2009). The impact of body mass index on assisted reproduction, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 21. pp. 228-35.

216. Wittemer, C., Ohl, J., Bailly, M., Bettahar-Lebugle, K., & Nisand, I. (2000). Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome?, *J Assist Reprod Genet*, 17, pp. 547-52.
217. Dokras, A., Baredziak, L., Blaine, J., Syrop, C., Van Voorhis, B. J., & Sparks, A. (2006). Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women, *Obstet Gynecol*, 108. p. 61-9.
218. Bellver, J., Ayllon, Y., Ferrando, M., Melo, M., Goyri, E., Pellicer, A., Remohi, J., & Meseguer, M. (2010). Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality, *Fertil Steril*, 93. pp. 447-54.
219. Lampiao, F., Agarwal, A., & Du Plessis, S.S. (2009). The role of insulin and leptin in male reproduction, *Arch Med Sci*, 5. pp. 48-54.
220. Ramarajuj, G. A., Teppala, S., Prathigudupu, K., Kalagara, M., Thota, S., Kota, M., & Cheemakurthi, R. (2017). Association between obesity and sperm quality, *Andrologia*, 50(3). pp.e12888.
221. Thigssen, A., Klerkx, E., Huyser, C., Bosmans, E., Campo, R., & Ombelet, W. (2014). Influence of temperature and sperm preparation on the quality of spermatozoa, *Reproductive BioMedicine Online*, 28(4). pp.436-442.
222. Hjollund, N. H., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Giwercman, A., & Olsen, J. (2004). Job Strain and Male Fertility, *Epidemiology*, 15(4). pp. 114-117.
223. American Society for Reproductive Medicine (2012). *Age and Fertility: A Guide for Patients*. Birmingham, Alabama: Patient Information Series. pp.254-267.
224. Farr, S. L., Schieve, L. A., & Jamieson, D. J. (2007). Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999–2002. *Am J Epidemiol*, 165, pp. 1380–1388.

225. Liu, K., & Case, A. (2011). Advanced Reproductive Age and Fertility. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*, 269. pp. 1165-1175.
226. Feldman, H. A., Longcope, C., Derby, C. A., et al. (2002). Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87. pp. 589–598.
227. Klonoff-Cohen, H. S., & Natarajan, L. (2004). The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol*, 191. pp. 507–514.
228. Thepot, F., & Thonneau, P. (2006). Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertility and Sterility*, 85. pp. 1420–1424.
229. Luna, M., Finkler, E., Barritt, J., Bar-Chama, N., Sandler, B., Copperman, A.B., et al. (2009). Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertility and Sterility*, 92. pp. 1772–1775.
230. Frattarelli, J. L., Miller, K. A., Miller, B. T., Elkind-Hirsch, K., & Scott, R.T. Jr. (2008). Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility*, 90. pp. 97–103.
231. Toriello, H. V., & Meck, J. M. (2008). Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med*, 10. pp. 457–460.
232. Valdivia A, Cortés L & Beitia M, 2020. Role of angiotensin-(1–7) via MAS receptor in human sperm motility and acrosome reaction. *Reproduction*.
233. Oehninger, S., & Ombelet, W. (2019). Limits of current male fertility testing. *Fertility and Sterility*, 111, 835–841.

234. Schon, S. B., Luense, L. J., Wang, X., Bartolomei, M. S., Coutifaris, C., Garcia, B. A., & Berger, S. L. (2019). Histone modification signatures in human sperm distinguish clinical abnormalities. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36, 267–275.
235. Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature Reviews. Urology*, 15, 369–384.
236. Esteves, S. C., Santi, D., & Simoni, M. (2020). An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology*, 8(1), 53–81. <https://doi.org/10.1111/andr.12724>
237. Araujo, T. F., Friedrich, C., Grangeiro, C. H. P., Martelli, L. R., Grzesiuk, J. D., Emich, J., ... Tuttelmann, F. (2019). Sequence analysis of 37 candidate genes for male infertility: Challenges in variant assessment and validating genes. *Andrology*, 8(2), 434–441.
238. Araujo, T. F., Friedrich, C., Grangeiro, C. H. P., Martelli, L. R., Grzesiuk, J. D., Emich, J., ... Tuttelmann, F. (2019). Sequence analysis of 37 candidate genes for male infertility: Challenges in variant assessment and validating genes. *Andrology*, 8(2), 434–441.
239. Rohayem, J., Sinthofen, N., Nieschlag, E., Kliesch, S., & Zitzmann, M. (2016). Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. *Andrology*, 4, 87–94.
240. Ebisch IM, Peters WH, Thomas CM, Wetzels AM, Peer PG, SteegersTheunissen RP. Homocysteine, glutathione and related thiols affect fertility parameters in the (sub)fertile couple. *Hum Reprod* 2016;21: 1725–33. 26. Pacchiarotti
241. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2016;12:322–7
242. B€ottiger AK, Hurtig-Wennlof A, Sjostrom M, Yngve A, Nilsson TK. Association of total plasma homocysteine with methylenetetrahydrofolate reductase genotypes 677C>T, 1298A>C, and 1793G>A and the corresponding haplotypes in Swedish children and adolescents. *Int J Mol Med* 2007;19:659–65.

243. Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP, Lambert D, Pfister M, Rosenblatt DS, et al. A polymorphism (80G/A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab* 2010;70:310–5.