



Η ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ -
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Κείμενα των:

Ευστάθιου Νικολαρόπουλου

Γεώργιου Μαστοράκου

Ελένης Κοντογιάννη

Οι επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σύγχρονες μέθοδοι θεραπείας

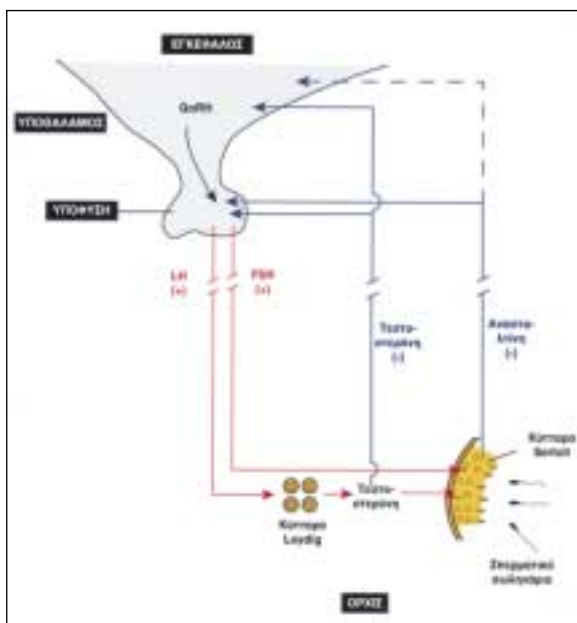
Δρ. Ευσάθιος Νικολαρόπουλος

*Διευθυντής Εργαστηρίου Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
του Ινστιτούτου «IVF and Genetics»*

Επιθυμώ να συγχαρώ όλους τους φορείς που διοργανώνουν τις Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις «Επιστήμης Κοινωνία». Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στο Δ.Σ. του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και στον Καθηγητή κ. Σέκερη για την τιμητική του πρόσκληση να σας παρουσιάσω θέματα της ειδικότητάς μου.

Μεταξύ των πολλών προβλημάτων που απασχολούν τον άνθρωπο στην εποχή μας, ιδιαίτερα σημαντικά είναι εκείνα που αφορούν στο περιβάλλον μέσα στο οποίο ζει καθώς και τα προβλήματα γονιμότητας.

Η γονιμότητα του ανθρώπου είναι μια σύνθετη διεργασία, πολλά στάδια της οποίας αποτελούν αντικείμενο ερευνών ακόμη και σήμερα. Συνοπτικά, λοιπόν, σας περιγράψω τα σπουδαιότερα γεγονότα.



Σχήμα 1
 Ορμονική ρύθμιση
 σπερματογένεσης
 (κυριότερα στάδια).
 Με (+) συμβολίζονται οι
 διεγερτικές δράσεις των
 ορμονών, ενώ με (-)
 οι ανασταλτικές τους δράσεις.
 Το βέλος με διακεκομμένη
 γραμμή συμβολίζει την πιθανή
 (υπό έρευνα) δράση.

1. Η ΑΝΔΡΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Μεταξύ των οργάνων του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα ιδιαίτερη σημασία έχουν οι όρχεις που είναι οι κατ' εξοχήν γεννητικοί αδένες, αφού παράγουν τα γεννητικά κύτταρα, τα σπερματοζωάρια, μέσα από μια πολύπλοκη διαδικασία. Οι όρχεις αποτελούνται κυρίως από τα σπερματικά σωληνάρια, σπειροειδούς μορφής, στο κέντρο των οποίων σχηματίζεται ο αυλός μεταφοράς των παραγομένων σπερματοζωαρίων (σχ. 1). Εσωτερικά προς την περιοχή των τοιχωμάτων των σπερματικών σωληναρίων υπάρχουν πολύ εξειδικευμένα κύτταρα, όπως τα κύτταρα Sertoli και οι αρχέγονες μορφές των σπερματοζωαρίων (σπερματογόνια). Έξω από τα σπερματικά σωληνάρια υπάρχουν τα κύτταρα Leydig.

Στα κύτταρα Sertoli γίνονται όλες οι διαδικασίες διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων (σπερματογόνια) σε ώριμα σπερματοζωάρια. Η παραγωγή των σπερματοζωαρίων είναι μια συνεχής και πολύπλοκη διαδικασία (σπερματογένεση), η οποία περιλαμβάνει στα αρχικά στάδια κυτταρικές διαιρέσεις (μιτώσεις και

μειώσεις) ώστε τα σπερματογόνια να εξελιχθούν σε σπερματίδες και μεγάλες μορφολογικές διαφοροποιήσεις και από στρογγυλές στο σχήμα σπερματίδες να εξελιχθούν σε ώριμα σπερματοζωάρια, τα οποία περιλαμβάνουν τρία διακριτά τμήματα: κεφαλή, ενδιάμεσο τμήμα και ουρά. Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 80 ημέρες και συντελείται με τη βοήθεια ορισμένων ορμονών, σημαντικότερη από τις οποίες είναι η τεστοστερόνη (Inslar, V. and Lunenfeld, B. 1993).

Η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης συνοπτικά: Στον εγκέφαλο υπάρχουν δύο γειτονικές περιοχές, ο υποθάλαμος και η υπόφυση, που λειτουργούν ως αδένες. Ο υποθάλαμος εκκρίνει μια ορμόνη, την LHRH ή GnRH, η οποία διεγείρει την έκκριση άλλων δύο ορμονών από την υπόφυση, την FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) και την LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη). Οι δύο αυτές ορμόνες, που λέγονται γοναδοτροπίνες και είναι πρωτεϊνικής φύσης, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταφέρονται στους όρχεις. Όταν η LH επιδράσει στους όρχεις, στα κύτταρα Leydig, τότε αυτά παράγουν την στεροειδή ορμόνη τεστοστερόνη (ανδρογόνο), η οποία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου.

Η παραγωγή και η απελευθέρωση τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης της LH από την υπόφυση. Επίσης, η τεστοστερόνη αναστέλλει και τις εκκρίσεις του υποθαλάμου, οπότε έμμεσα αναστέλλει την έκκριση των ορμονών LH και FSH.

Τα «διεγερμένα» από την FSH κύτταρα Sertoli παράγουν την πρωτεΐνη ABP (Androgen Binding Protein), που συνδέεται με την τεστοστερόνη και τη μεταφέρει μέσα στα σπερματικά σωληνάκια, όπου διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στη δημιουργία των σπερματοζωαρίων. Τα κύτταρα Sertoli παράγουν επίσης την ορμόνη ανασταλτίνη (Inhibin), η οποία διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος δρα στην υπόφυση και πιθανώς στον υποθάλαμο, αναστέλλοντας την παραγωγή της FSH. Επομένως οι όρχεις επιτελούν δύο θεμελιώδεις λειτουργίες:

- α) Την ενδοκρινή λειτουργία (παραγωγή τεστοστερόνης, ανασταλτίνης και ABP)
- β) Την εξωκρινή λειτουργία (παραγωγή σπερματοζωαρίων)

Συμπερασματικά, η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης επιτελείται με μηχανισμούς διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών στον ονομαζόμενο «άξονα» υποθαλάμου – υπόφυσης – όρχεων που βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Η διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας δημιουργεί προβλήματα γονιμότητας στον άνδρα (π.χ. πώση των χαρακτηριστικών του σπέρματος).

2. Η ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

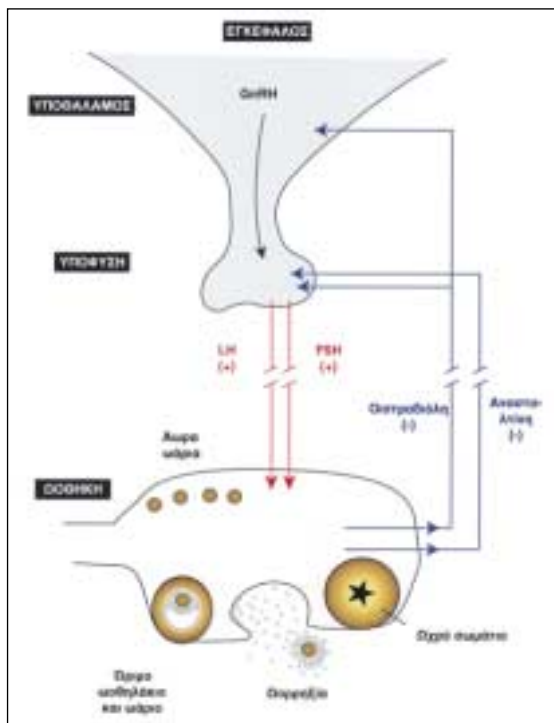
Τα σπουδαιότερα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας είναι η μήτρα, οι ωαγωγοί (σάλπιγγες) και οι ωοθήκες. Οι ωοθήκες παράγουν τα κατ' εξοκλήν γεννητικά κύτταρα, τα ωάρια.

Οι ωοθήκες περιέχουν κατά την ήβη ένα μεγάλο αριθμό ανώριμων ωαρίων (περίπου 500.000). Από αυτά μόνο ένας μικρός αριθμός (περίπου 500) μπορεί να εξελιχθεί σε ώριμα ωάρια κατά την αναπαραγωγική περίοδο της ζωής μιας γυναίκας, δηλαδή από την ήβη έως την εμμηνόπαυση.

Μόνο τα ώριμα ωάρια έχουν τη δυνατότητα να γονιμοποιούνται, να σχηματίζουν έμβρυα και να δημιουργούν κύηση. Η διαδικασία ωρίμανσης των ωαρίων από τις άωρες μορφές τους είναι μια πολύπλοκη διεργασία που έχει περιοδικότητα (επαναλαμβάνεται κάθε μήνα, καταμήνιος κύκλος) και ονομάζεται ωορρηξία. Η ωορρηξία ελέγχεται ορμονικά και συνοπτικά περιλαμβάνει τα εξής στάδια (σχ. 2):

Από τον υποθάλαμο εκκρίνεται η ορμόνη GnRH, μεταφέρεται στην υπόφυση και προκαλεί την έκκριση των ορμονών FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) και LH (ωχρινότροπος ορμόνη), που είναι πρωτεϊνικής φύσης όπως και στον άνδρα. Οι ορμόνες αυτές δρουν στην ωοθήκη, η οποία με τη σειρά της παράγει άλλου είδους ορμόνες (στεροειδείς), τα οιστρογόνα. Μία από τις σημαντικότερες, η οιστραδιόλη, είναι αποφασιστικής σημασίας για την ωρίμανση ενός ανώριμου ωαρίου και για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου.

Η οιστραδιόλη, επίσης, σε αυξημένα επίπεδα μπορεί να αναστείλει τη λειτουργία της υπόφυσης και του υποθαλάμου, οπότε δεν παράγεται νέα ωοθυλα-



Σχήμα 2
 Ορμονική ρύθμιση της ωρίμανσης των ωαρίων (κυριότερα στάδια).
 Με (+) συμβολίζονται οι διεγερτικές δράσεις των ορμονών, ενώ με (-) οι ανασταλτικές τους δράσεις.

κιότροπος ορμόνη (FSH) και έτσι αναστέλλεται η εκ νέου παραγωγή της οιστραδιόλης.

Από τη «διεγερμένη» ωθήκη παράγεται επίσης και η πρωτεϊνικής φύσης ορμόνη ανασταλτίνη (Inhibin), η οποία αναστέλλει την έκκριση της FSH από την υπόφυση.

Συμπερασματικά, λοιπόν, και ο ορμονικός έλεγχος της ωρίμανσης των ωαρίων γίνεται με μηχανισμούς διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών στον ονομαζόμενο «άξονα» υποθαλάμου – υπόφυσης – ωθηκών. Διαταραχή της λεπτής ορμονικής ισορροπίας προκαλεί προβλήματα στην ποιότητα των ωαρίων, διαταραχές του κύκλου και προβλήματα γονιμότητας.

Μετά την απελευθέρωση του ώριμου ωαρίου από την ωθήκη (ωορρηξία), η ωθήκη παράγει αυξημένες ποσότητες της ορμόνης προγεστερόνης που υπο-

βοηθά την καλή ποιότητα του ενδομητρίου, του εσώτατου ιστού της μήτρας, που είναι υπεύθυνος για τη «συγκράτηση» των εμβρύων και την κύηση. Η ωορρηξία συμβαίνει συνήθως τη 12η-14η ημέρα ενός καταμήνιου κύκλου 28 ημερών.

Εφόσον υπάρξουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις –κυρίως καλής ποιότητας σπερματοζωάρια, ωάρια και μήτρα–, τότε είναι δυνατόν ένα ώριμο ωάριο να γονιμοποιηθεί από ένα σπερματοζωάριο, να σχηματισθεί έμβρυο, το οποίο να εμφυτευθεί στη μήτρα και να δημιουργηθεί κύηση.

Για ένα νεαρό (περίπου 25 ετών) και χωρίς προβλήματα γονιμότητας ζευγάρι οι πιθανότητες κύησης κατά μήνα είναι της τάξης του 25%. Εάν ένα ζευγάρι δεν επιτύχει εγκυμοσύνη έχοντας συνεχείς και χωρίς προφυλάξεις σεξουαλικές επαφές επί ένα χρόνο, χαρακτηρίζεται υπογόνιμο.

3. ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Τα αίτια υπογονιμότητας του ανθρώπου είναι πολλά και ποικίλα. Τα σπουδαιότερα μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες:

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Σπουδαιότερα αίτια υπογονιμότητας του ανθρώπου

1. Συγγενείς διαμαρτίες (εκ γενετής βλάβες), π.χ. δυσπλασίες της μήτρας για τις γυναίκες, κρυφορχία ή υποσπαδίας για τους άνδρες κ.ά.
2. Κληρονομικοί παράγοντες: χρωμοσωμικές ή γονιδιακές ανωμαλίες
3. Ηλικία: όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνονται και τα προβλήματα γονιμότητας
4. Ακτινοβολίες: κυρίως ραδιενεργές (ακτίνες X και γ)
5. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: μολύνσεις από μικρόβια, ιούς κ.λπ.
6. Συνήθειες ζωής: διατροφή (ποιότητα τροφίμων: αναβολικά, συντηρητικά κ.λπ.), κάπνισμα, αλκοολισμός, ναρκωτικά κ.ά.
7. Επιπτώσεις ορισμένων φαρμάκων: ορισμένα κυτταροστατικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά, αντί-υπερτασικά, ψυχοφάρμακα, αναβολικά, φάρμακα για τη θεραπεία έλκους του στομάχου κ.ά.
8. Συνθήκες διαβίωσης και εργασίας: υποχρεωτική έκθεση σε χημικές ενώσεις που αποδεικνύονται τοξικές (γεωργικά φάρμακα, βιομηχανικά παράγωγα, εκπομπές καυσαερίων κ.ά.)
9. Άγνωστοι ή ερευνώμενοι παράγοντες

Επιστημονικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ορισμένα στοιχεία ή χημικές ενώσεις έχουν επιπτώσεις στη γονιμότητα των ζώων και του ανθρώπου (NIOSH). Συνοπτικά περιγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Στοιχεία και χημικές ενώσεις με επιπτώσεις στη γονιμότητα

1. Βαρέα μέταλλα: Μόλυβδος, Υδράργυρος, Κάδμιο κ.ά, όπως και οι ενώσεις τους
2. Οργανικοί διαλύτες: Βενζόλιο, Τολουόλιο, Τετραχλωράνθρακας κ.ά.
3. Γεωργικά φάρμακα: Εντομοκτόνα (π.χ. DDT), Ζιζανιοκτόνα (Διοξίνες, π.χ. TCDD), Μυκητοκτόνα (π.χ. DBCP)
4. Βιομηχανικά προϊόντα και απόβλητα: Μονωτικά υλικά (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια, PCBs), προϊόντα βιομηχανίας πλαστικών (π.χ. Bisphenol-A, φθαλικοί εστέρες κ.ά.)

Στην εποχή μας, το περιβάλλον βαθμιαία απομακρύνεται από τη φυσική του κατάσταση και ισορροπία και γίνεται περισσότερο τεχνητό, γεμάτο από χιλιάδες χημικές ενώσεις με άγνωστες, στην πλειοψηφία τους, επιπτώσεις στην υγεία και τη γονιμότητα του ανθρώπου.

Σήμερα, η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι το περιβάλλον μπορεί να μεταβάλει την εκδήλωση της κληρονομικότητας (σχ. 3).



Σχήμα 3

Παρά το γεγονός ότι η περιεκτικότητα (συγκέντρωση) των χημικών ενώσεων που έχουν διασπαρεί στο περιβάλλον είναι μικρή (της τάξης εκατομμυριοστών του ppm, 1 ppm=1mg/lit), η συγκέντρωσή τους στους διαφόρους οργανισμούς που ζουν σε αυτό το περιβάλλον είναι κατά πολύ υψηλότερη. Για παράδειγμα, αν η περιεκτικότητα του DDT στο νερό μιας λίμνης είναι 3 εκατομμυριοστά ppm (0,000003 ppm), μέσα από την τροφική αλυσίδα η περιεκτικότητα στα μικρά και μεγάλα ψάρια είναι χιλιάδες φορές μεγαλύτερη, ενώ στα πτηνά ή στον άνθρωπο, που βρίσκεται στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας, η περιεκτικότητα του DDT είναι περίπου 8 εκατομμύρια φορές μεγαλύτερη (βιοσυσσώρευση, πιν. 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Βιοσυσσώρευση DDT σε λιμναίο οικοσύστημα

Νερό λίμνης	0,000003 ppm
Ζωοπλαγκτόν	0,004 ppm
Μικρά ψάρια	0,5 ppm
Μεγάλα ψάρια	2,0 ppm
Πτηνά (που τρέφονται με ψάρια)	25,0 ppm

4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Πολλές είναι οι επιστημονικά τεκμηριωμένες επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα των ζώντων οργανισμών και του ανθρώπου. Ο αριθμός των χημικών ενώσεων που ευθύνονται για τοξικότητα είναι συνεχώς αυξανόμενος. Για λόγους συντομίας δεν θα περιγραφεί κάθε παράγοντας ξεχωριστά, αλλά μόνο ορισμένες περιπτώσεις που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον (Toppari et al., 1996).

Από τα χρησιμοποιούμενα γεωργικά φάρμακα θα περιγραφεί συνοπτικά η περίπτωση του ευρέως γνωστού εντομοκτόνου DDT. Η χρήση του DDT ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '40 και ακολούθησε εκτεταμένη χρήση σε όλες σχεδόν τις χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας (αεροψεκασμοί, οικιακή χρήση). Αρχικά προέκυψαν οφέλη για τη γεωργία και την πρόληψη ασθενειών που μεταδίδονταν από τα έντομα (π.χ. ελονοσία).

Από τη δεκαετία του '70 περιορίστηκε η χρήση του, όχι όμως και η παραγωγή του, σε Ευρώπη και Αμερική λόγω των επιστημονικών ερευνών που απέδειξαν ότι έχει καρκινογόνο δράση. Χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες.

Το DDT και τα παράγωγά του είναι ενώσεις μεγάλης σταθερότητας στο περιβάλλον (για δεκαετίες). Ανιχνεύθηκαν στους ιστούς των ζώων και του ανθρώπου, στο αίμα των εγκύων γυναικών, στο αμνιακό υγρό των εμβρύων, στο μητρικό γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επιστημονικές μελέτες από τους Kelce et al. (1995) απέδειξαν ότι ένα σταθερό παράγωγο του DDT, το p, p' - DDE, μπορεί να παρεμποδίσει τη δράση των ανδρογόνων, δηλαδή των ορμονών που είναι υπεύθυνες για την έκφραση των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου, να προκαλέσει με άλλα λόγια απαρρενοποίηση. Προηγουμένως είχε αποδειχθεί ότι το DDT προκαλούσε προβλήματα αναπαραγωγής σε ορισμένα είδη πτηνών (όπως π.χ. στους αετούς), δημιουργώντας εύθραυστο κέλυφος αυγών και προκαλώντας υψηλή θνησιμότητα στους νεοσσούς.

Έγινε λοιπόν φανερό ότι ορισμένες χημικές ενώσεις, οι οποίες έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον, παρεμβάλλονται στη λειτουργία διαφόρων οργάνων του σώματος. Για τον λόγο αυτό η συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων πήρε την ονομασία «παρεμποδιστές των ενδοκρινών ορμονών» ή «περιβαλλοντικά οιστρογόνα» (endocrine disrupters or environmental estrogens).

Άλλες χημικές ενώσεις με αποδεδειγμένη δράση επί των φυσικών ορμονών είναι οι διοξίνες (π.χ. TCDD), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs, κλοφέν), η Bisphenol – A και τα παράγωγα του φθαλικού οξέος. Οι προαναφερόμενες ενώσεις είναι βιομηχανικά παράγωγα.

Ορισμένες συνήθειες της ζωής, όπως το κάπνισμα, ο αλκοολισμός κ.ά., έχουν επίσης δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου.

Κατά την καύση ενός τσιγάρου παράγονται 4.000 περίπου χημικές ενώσεις, ορισμένες από τις οποίες έχουν καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση, όπως το βενζοπυρένιο, οι νιπροζαμίνες, το ραδιενεργό πολώνιο κ.ά.

Στις γυναίκες το κάπνισμα προκαλεί ελάττωση του αριθμού των παραγομένων ωαρίων και αυξημένες πιθανότητες μεταλλάξεων στα ωάρια. Ομοίως στους άνδρες δημιουργεί προβλήματα μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων.

Στον πίνακα 4 αναφέρονται επιλεκτικά ορισμένοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και οι διαπιστωμένες επιπτώσεις τους στη γονιμότητα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Σπουδαιότερες επιπτώσεις στη γονιμότητα εξαιτίας ορισμένων περιβαλλοντικών παραγόντων

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ
Μόλυβδος	Πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. Ελάττωση της ορμόνης FSH. Αύξηση των αιφνίδιων αποβολών σε εγκύους, ελλιποβαρή νεογνά κ.ά.
DDT και παράγωγά του (εντομοκτόνο)	Οιστρογονική δράση. Αναστολή της δράσης των ανδρογόνων και πρόκληση εκθηλυσμού
Διοξίνες (TCDD)	Ελάττωση της ορμόνης τεστοστερόνης στα έμβρυα και προβλήματα στη ρύθμιση της ορμόνης LH. Προβλήματα δυσπλασίας σεξουαλικών οργάνων (όρχεις, επιδιδυμίδα κ.λπ.) καθώς και προβλήματα σπερματογένεσης
Κάπνισμα	Αλλοιώσεις του γενετικού υλικού (DNA) των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων. Ελάττωση του αριθμού των ωαρίων, προβλήματα στην κύηση και ελλιποβαρή νεογνά

Μεγάλος αριθμός από τις χημικές ενώσεις που έχουν διασπαρεί στο περιβάλλον και έχουν εισέλθει στο σώμα των εγκύων γυναικών είναι δυνατό να διαπεράσουν τον φραγμό του πλακούντα και διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος να μεταφερθούν στην κυκλοφορία του αίματος των εμβρύων.

Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών που διαπιστώνουν ότι ορισμένα καλλυντικά ευρείας κατανάλωσης περιέχουν παράγωγα του φθαλικού οξέος (phthalates). Οι ενώσεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για την πρόκληση βλαβών στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών εμβρύων (όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτης κ.ά.). Τα παράγωγα του φθαλικού οξέος χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στη βιομηχανία των πλαστικών ως εύκαμπα παράγωγα του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Είναι τα προϊόντα ευρείας κατανάλωσης, όπως διάφορες πλαστικές συσκευασίες (σακκούλες, κουτιά), παιδικά παιχνίδια κ.ά.

Το επόμενο σχήμα δείχνει ορισμένες από τις χημικές ενώσεις που έχουν βρεθεί στο αίμα και το αμνιακό υγρό ανθρώπινων εμβρύων, όπως οι ενώσεις που προέρχονται από το κάπνισμα, το οινόπνευμα, τα ναρκωτικά, διάφορα εντομοκτόνα (p, p' - DDE, HCH, HCB), πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB), Bisphenol – A και παράγωγα του φθαλικού οξέος (phthalates).

Ερωτηματικά βεβαίως εγείρονται για τις πιθανές επιπτώσεις των τοξικών αυτών ενώσεων στην πλέον ευαίσθητη και ευάλωτη περίοδο της ζωής του ανθρώπου, την εμβρυϊκή ζωή. Μήπως οι παράγοντες αυτοί διαταράσσουν τη λεπτή ορμονική ισορροπία των εμβρύων, ιδίως κατά την περίοδο της δημιουργίας των οργάνων τους;



Σχήμα 4
Το εύθραστο έμβρυο. Ανθρώπινο έμβρυο τεσσάρων περίπου μηνών με ορισμένες από τις πολλές χημικές ενώσεις από το περιβάλλον που το μολύνουν.

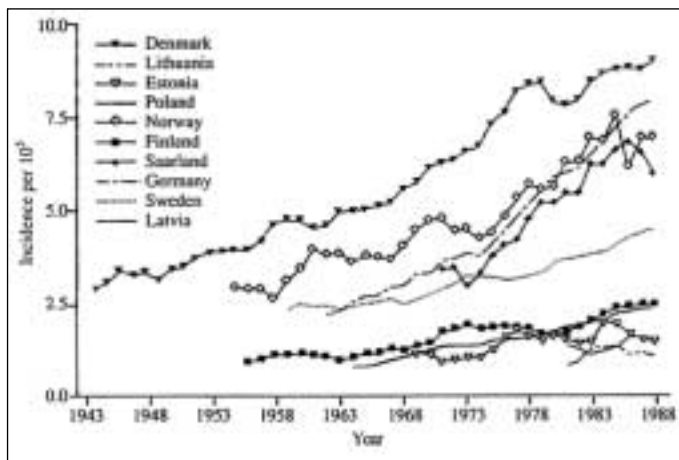
Η απάντηση φαίνεται να είναι μάλλον θετική. Πολλά προβλήματα αναπαραγωγής έχουν διαπιστωθεί για τα ζώα που ζουν ελεύθερα στη φύση. Εκτός από την περίπτωση των αετών που προαναφέρθηκε, προβλήματα αναπαραγωγής εμφανίσθηκαν σε θαλάσσια θηλαστικά που διατρέφονταν με ψάρια από μολυσμένες με χημικές ενώσεις (PCB) περιοχές της Βαλτικής (Reijnders, P. 1986).

Έντονα φαινόμενα ερμαφροδιτισμού διαπιστώθηκαν σε είδη ψαριών (π.χ. *Gambusia affinis* κ.ά.) που ζούσαν σε ποτάμια όπου υπήρχαν απόβλητα βιομηχανίας χαρτοπολτού ή χαρτιού. Τα θηλυκά ψάρια εμφάνισαν και αρσενικά όργανα αναπαραγωγής. Ακόμα και οι πολικές αρκούδες (κορυφή της τροφικής αλυσίδας) εμφάνισαν ερμαφροδιτισμό, αφού πολλές θηλυκές αρκούδες παρουσίασαν περιορισμένη ανάπτυξη αρσενικών οργάνων αναπαραγωγής (Colborn T. et al. 1992).

Σημαντικά επίσης είναι τα ευρήματα που φαίνεται ότι απειλούν την ανδρική γονιμότητα. Επιστημονική μελέτη από τους Adami et al. (1994) αποδεικνύει μεγάλη αύξηση των καρκίνων των όρχεων από το 1943 έως το 1988 σε πολλές χώρες της Ευρώπης (σχ. 5). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις σημειώνονται στη Δανία και τη Γερμανία, όπου το ποσοστό των καρκίνων στο διάστημα αυτό έχει τριπλασιασθεί.

Επίσης έχει εξακριβωθεί αύξηση ορισμένων παθήσεων των γεννητικών οργάνων. Τα ποσοστά υποσπαδίας (ανατομική ανωμαλία, πάθηση της ουρήθρας) έχουν αυξηθεί σημαντικά στην Αγγλία από 7,5/10.000 (1960) σε 15/10.000 (1990) και στις ΗΠΑ από 20/10.000 (1970) σε 37/10.000 (1993) [Paulozzi et al. 1997]. Αξίζει να σημειωθεί ότι από εμβρυολογική άποψη ο υποσπαδίας οφείλεται στη μείωση της παραγωγής της ορμόνης τεστοστερόνης που εκκρίνεται από το έμβρυο.

Επίσης, οι κρυφορχίες στις ΗΠΑ έχουν αυξηθεί σημαντικά από 20/10.000 (1970) σε 40/10.000 (1993). Συγχρόνως παρατηρήθηκε πτώση των χαρακτηριστικών του σπέρματος σε πολλές χώρες, όπως στη Δανία, τη Γαλλία, την Αγγλία, το Βέλγιο και την Ελλάδα.



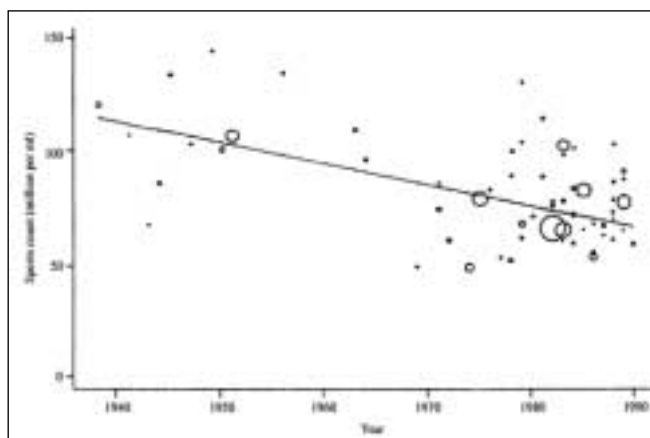
Σχήμα 5
Καρκίνοι των
όρχεων τις τελευταίες
δεκαετίες (Adami
et al. 1994). Με την
ευγενή παραχώρηση
του εκδοτικού οίκου
Wiley - Liss Inc.

Από μελέτη που έγινε στη Δανία διαπιστώθηκε πώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων από 113.000.000/ml (1938) σε 66.000.000/ml (1990), ενώ ο όγκος του παραγόμενου σπέρματος ελαττώθηκε από 3,40 ml σε 2,75 ml για το ίδιο χρονικό διάστημα (σχ. 6) [Carlsen et al. 1992].

Η αύξηση των προβλημάτων της μορφολογίας και της λειτουργίας των γεννητικών οργάνων του άνδρα από πολλούς επιστήμονες θεωρείται ως εκδήλωση μιας παθολογικής οντότητας, που ονομάστηκε σύνδρομο ορχικής δυσλειτουργίας (Testicular Disgenesis Syndrome) [Skakkebaek et al. 2001]. Αυτά τα προβλήματα πιθανά προέρχονται από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες ή και από συνδυασμό των δύο κύριων αυτών παραμέτρων.

Από όσα προαναφέρθηκαν είναι σαφές ότι ορισμένες χημικές ενώσεις που έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον προκαλούν προβλήματα στη γονιμότητα του ανθρώπου. Όμως για το μεγαλύτερο μέρος των ενώσεων (πολλές χιλιάδες) δεν υπάρχουν ακόμα επιστημονικά δεδομένα. Αυτό, κατά τη γνώμη μου, είναι ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα που έχει να αντιμετωπίσει η ανθρωπότητα στην εποχή μας για να μπορέσει να ζήσει σε ένα υγιέστερο περιβάλλον (Nikolaropoulos S. et al. 1999).

Σχήμα 6
 Πτώση του αριθμού των
 σπερματοζωαρίων κατά
 τις τελευταίες δεκαετίες
 (Carlsen et al. 1992,
 ανάλυση αποτελεσμά-
 των 61 μελετών). Με την
 ευγενή παραχώρηση
 του εκδοτικού οίκου
 BMJ Publishing Group.



5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) το 12% των νέων ζευγαριών αντιμετωπίζει προβλήματα γονιμότητας (80.000.000 περίπου). Για την Ελλάδα το ποσοστό αυτό υπολογίζεται στο 15% - 20% των νέων ζευγαριών (200.000 – 300.000 ζευγάρια).

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία, η Ελλάδα αντιμετωπίζει προβλήματα υπογεννητικότητας (δημογραφικό πρόβλημα). Το 1998 οι γεννήσεις έφθασαν τις 100.894, ενώ οι θάνατοι τους 102.668. Επίσης για το 1999 οι γεννήσεις ήταν 100.643, ενώ οι θάνατοι 103.304 (ΠΙΝΑΚΑΣ 5). Οι θάνατοι, δηλαδή, σταθερά υπερβαίνουν τις γεννήσεις. Επιπλέον, το 1961 τα παιδιά κάτω των 9 ετών ήταν το 18% του συνολικού πληθυσμού, ενώ το 1997 ήταν μόλις το 9% (κίνδυνος γήρανσης πληθυσμού).

Χάρη στις προόδους της επιστήμης και της τεχνολογίας, για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων υπογεννητικότητας και υπογονιμότητας υπάρχουν στην εποχή μας τρόποι θεραπείας ασφαλείς και με υψηλά ποσοστά επιτυχιών.

Πρωτίστως χρειάζεται μια λεπτομερής εξέταση του ζευγαριού, ώστε να υπάρξει μια ακριβής διάγνωση των αιτιών που προκαλούν την υπογονιμότητα. Ανάλογα με τα προβλήματα που διαπιστώνονται, επιλέγονται οι πλέον ενδε-

δειγμένες θεραπείες, όπως π.χ. αντιβίωση για τις μολύνσεις από μικρόβια, ίσως ορμονική θεραπεία εκεί όπου υπάρχουν προβλήματα παραγωγής ορμονών ή χειρουργική αποκατάσταση των βλαβών όπου κρίνεται απαραίτητη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5
Φυσική κίνηση πληθυσμού

ΕΤΗ	ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ	ΘΑΝΑΤΟΙ	ΦΥΣΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ
1940	179.500	93.830	86.670
1950	151.134	53.755	97.379
1961	150.716	63.955	86.761
1971	141.136	73.719	67.307
1981	140.953	86.261	54.692
1991	102.620	95.498	7.122
1996	101.500	100.656	844
1997	101.995	99.924	2.071
1998	100.894	102.668	-1.774
1999	100.643	103.304	-2.661

Στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας

Εάν παρ' όλα αυτά δεν επιτευχθεί κύηση, τότε το υπογόνιμο ζευγάρι πρέπει να ακολουθήσει τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι σπουδαιότερες από τις οποίες είναι οι ακόλουθες:

1. Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI)
2. Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
 - α. Κλασικές μέθοδοι (κυρίως IVF, GIFT, ZIFT)
 - β. Μικροχειρουργική των ωαρίων (κυρίως ICSI)
3. Βιοψία όρχεως και καλλιέργεια ορχικού ιστού για ανεύρεση σπερματοζωαρίων (TESE)
4. Κατάψυξη (-196° C) των σπερματοζωαρίων και των εμβρύων

1. ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

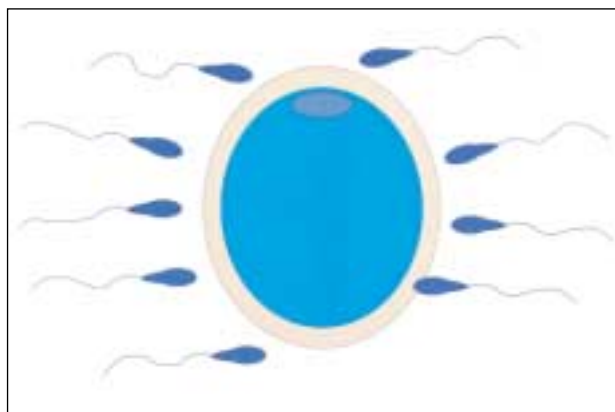
Εφαρμόζεται συνήθως όταν το σπέρμα του άνδρα δεν παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα. Η γυναίκα μπορεί να ακολουθήσει φυσιολογικό κύκλο (παραγωγή ενός ωαρίου) ή να ακολουθήσει τη διέγερση των ωοθηκών για την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων. Όταν εξακριβωθεί ότι τα ωάρια της γυναίκας είναι ώριμα, γίνεται επεξεργασία του σπέρματος του άνδρα ώστε να απομονωθούν τα καλύτερα μορφολογικά και ταχέως κινούμενα σπερματοζώαρια, τα οποία τελικά μεταφέρονται στη μήτρα της γυναίκας.

2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)

Συνήθως προκαλείται διέγερση των ωοθηκών με ορμονική θεραπεία με σκοπό την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων. Όταν η διαδικασία παρακολούθησης της ωρίμανσης των ωαρίων δείξει ότι τα ωάρια έχουν ωριμάσει, παραλαμβάνονται από τις ωοθήκες και μεταφέρονται σε ειδικά καλλιεργητικά υλικά στο εργαστήριο της εμβρυολογίας. Το σπέρμα του συζύγου υφίσταται επεξεργασία και συλλέγονται τα καλύτερα σπερματοζώαρια, τα οποία τοποθετούνται μαζί με τα ωάρια για να επιτευχθεί γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro* (σχ. 7).

Τα γονιμοποιημένα ωάρια αρχίζουν να διαιρούνται και να σχηματίζουν έμβρυα κάτω από αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας. Τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα συνήθως 2-3 ημέρες μετά την ωοληψία. Μετά από 12 ημέρες πραγματοποιείται το τεστ εγκυμοσύνης. Η μέθοδος αυτή ακολουθείται όταν το σπέρμα δεν παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα και εφαρμόστηκε πρώτα από τους P. Steptoe και R. Edwards το 1978 στην Αγγλία. Η γυναίκα που υποβλήθηκε στη μέθοδο αυτή παρουσίαζε προβλήματα σαλπίνγων. Η περιγραφόμενη μέθοδος έχει υιοθετηθεί από επιστήμονες σε όλο τον κόσμο και έχουν γεννηθεί μέχρι σήμερα εκατοντάδες χιλιάδες παιδιά (Edwards R. and Brody S. 1995).

Η ανάπτυξη τέτοιων μεθόδων προσφέρει επίσης μεγαλύτερες δυνατότητες για τη μελέτη της ανθρώπινης υπογονιμότητας και των αιτίων της. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν επιστημονικά δεδομένα που αφορούν τις επιπτώσεις των εντομικών στην ικανότητα των σπερματοζωαρίων να γονιμοποιήσουν τα ωάρια



Σχήμα 7
 Η «κλασική» μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)· πολλά σπερματοζώαρια προσπαθούν να γονιμοποιήσουν ένα ωάριο

in vitro (Tielemans et al. 1999). Σύμφωνα με τη μελέτη, τα σπερματοζώαρια των ανδρών που από τη φύση της εργασίας τους εκτίθενται συνεχώς σε εντομοκτόνα (π.χ. οι ασχολούμενοι με αγροτικές καλλιέργειες) παρουσίασαν μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης ωαρίων, σε σχέση με εκείνα των ανδρών που δεν είχαν τέτοια επαγγελματική απασχόληση.

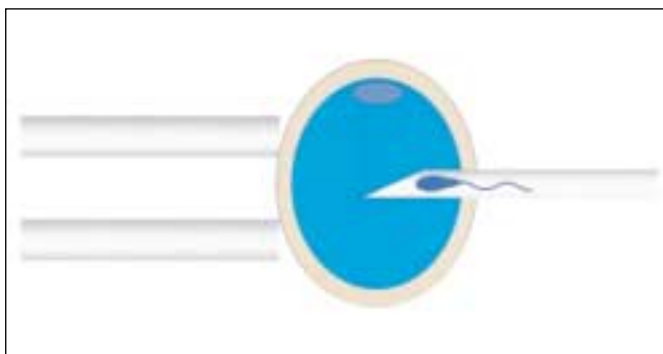
3. ΕΝΔΩΩΑΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ (ICSI)

Ενδείκνυται όταν το σπέρμα έχει σοβαρά προβλήματα αριθμού ή κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Ακόμα, εφαρμόζεται όταν η κλασική μέθοδος εξωσωματικής (IVF) δεν δίνει γονιμοποίηση των ωαρίων. Με αυτή τη μέθοδο ένα και μόνο υγιές σπερματοζώαριο εισάγεται μέσα στο ώριμο ωάριο επιτυγχάνοντας τη γονιμοποίησή του. Η όλη διαδικασία γίνεται με ειδικό σύστημα μικροχειρισμών (micromanipulators), ειδική βελόνα και κατάλληλο μικροσκόπιο (σχ. 8). Τα γονιμοποιημένα ωάρια μεταφέρονται σε κυτταροκαλλιέργεια και ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως αυτή του IVF. Η σπουδαιότητα αυτής της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι προσφέρει πολύ ικανοποιητικά ποσοστά κύσεων με σπέρματα προβληματικά, ανίκανα να γονιμοποιήσουν με κάποια από τις άλλες μεθόδους.

4. ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ (TESE)

Συνιστάται κυρίως στις περιπτώσεις της αποφρακτικής αζωσπερμίας. Όταν δεν υπάρχουν σπερματοζώαρια στο σπέρμα, αναζητώνται στους όρχεις. Εφό-

Σχήμα 8
 Η μέθοδος ICSI:
 Με τη βοήθεια
 ειδικού μικροσκοπίου
 και ειδικών διατάξεων
 (micromanipulators)
 γίνεται έγχυση
 ενός επιλεγμένου
 σπερματοζωαρίου
 μέσα στο ωάριο



σον βρεθούν υγιή σπερματοζωάρια στους όρχεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γονιμοποίηση των ωαρίων με τη μέθοδο ICSI.

5. ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η κατάψυξη (κρυοσυντήρηση) των σπερματοζωαρίων και των εμβρύων προσφέρει στο υπογόνιμο ζευγάρι μεγαλύτερη ευχέρεια σχεδιασμού ή προγραμματισμού των προσπαθειών τους για την επίτευξη κύησης. Η κατάψυξη του σπέρματος διευκολύνει το ζευγάρι, εάν ο σύζυγος είναι υποχρεωμένος να λείψει την ημέρα που είναι αναγκαία η παρουσία του. Για τη γονιμοποίηση των ωαρίων χρησιμοποιείται το κατεψυγμένο σπέρμα.

Η κατάψυξη των εμβρύων γίνεται όταν μια γυναίκα έχει πλεονάζοντα έμβρυα μετά την εμβρυομεταφορά. Τα κατεψυγμένα έμβρυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εμβρυομεταφορά σε επόμενη προσπάθεια, χωρίς να χρειασθεί η γυναίκα να αρχίσει τη διαδικασία της εξωσωματικής από την αρχή (διέγερση ωοθηκών κ.λπ.)

Τα ποσοστά των κύσεων που επιτυγχάνονται σήμερα με τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι περίπου 35% ανά προσπάθεια. Τα ποσοστά επιτυχίας θεωρούνται πολύ ικανοποιητικά, δεδομένου ότι οι πιθανότητες κύησης για ένα νεαρό ζευγάρι (περίπου 25 ετών) χωρίς προβλήματα υπογονιμότητας κυμαίνονται στο 25% κατά μήνα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα παιδιά που γεννιούνται με τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι απόλυτα υγιή σε πολύ υψηλά ποσοστά (άνω του 97%), όπως ακρι-

βώς συμβαίνει και με τα παιδιά που γεννιούνται με φυσική επαφή. Επίσης, οι ορμονικές θεραπείες που χορηγούνται για τη διέγερση των ωοθηκών είναι ασφαλείς για τις γυναίκες, σύμφωνα με διεθνή επιστημονικά δεδομένα.

Συμπερασματικά, οι διάφορες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κάρη στη συνεχή έρευνα και τα νέα επιστημονικά επιτεύγματα, είναι πλέον σε θέση να επιλύσουν τα προβλήματα υπογονιμότητας σε υψηλά ποσοστά (άνω του 80% των περιστατικών). Οι μέθοδοι αυτές αποκτούν ιδιαίτερη σημασία για την Ελλάδα, η οποία παρουσιάζει έντονο δημογραφικό πρόβλημα, αφού οι θάνατοι στην εποχή μας υπερβαίνουν τις γεννήσεις. Αισιόδοξα, λοιπόν, τα μηνύματα για τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας.

Βέβαια ερωτηματικά εγείρονται ως προς τα προβλήματα που σχετίζονται με το περιβάλλον στο οποίο ζούμε και που βαθμιαία γίνεται λιγότερο φυσικό και περισσότερο τεχνητό, αφού οι βασικές του παράμετροι (αέρας, νερό, έδαφος) έχουν μολυνθεί από χιλιάδες χημικές ενώσεις με άγνωστες ακόμα επιπτώσεις για την υγεία και τη γονιμότητα του ανθρώπου. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το περιβάλλον είναι ο μεγάλος ασθενής που χρειάζεται άμεσα την προσοχή και τη φροντίδα μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adami H., Berstrom R., Mohner M., Zatonski W., Storm H., Ekstrom A., Treli S., Teppo L., Ziegler H., Rahu M., Gurevich R. and Strengrevics, A., "Testicular cancer in nine northern European countries", *Int. J. Cancer* 59 (1994), 33-38.
2. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E., "Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years", *Br. Med. J.* 305, (1992) 609-613.
3. Carlson B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*, 2nd ed., St. Louis, Miss., Mosby Inc. 1999.
4. Colborn T. and Clement C. (eds.), *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection* [Advances in Modern Environmental Toxicology, vol. XXI], Princeton, Princeton Scientific Publishing Co. Inc., New Jersey, 1992.
5. Edwards R.G. and Brody S.A., *Principles and Practice of Assisted Human Reproduction*, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1995.

6. Insler V. and Lunenfeld B. (eds.), *Infertility Male and Female*, 2nd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone 1993.
7. Kelce W.R., Stone C.S., Laws S.C., Gray L.E., Kemppainen J.A. and Alison E.M., "Persistent DDT metabolite, p, p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist", *Nature* 375 6532, (1995) 581-585.
8. *Langman's Medical Embryology* (T.W. Sadler), 6th ed., Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1990.
9. Nikolaropoulos S. et al., "The impact of endocrine disrupting substances on human reproduction", *In Proceedings of the Seminar "Environmental Health Aspects of Endocrine Disrupters"*, Kos, Greece, 2-4 September 1999, 39.
10. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) DHHS Publication No. 99-104 and DHHS Publication No. 96-132, U.S. Department of Health and Human Services.
11. Paulozzi L.J., Erickson J.D. and Jackson R.J. "Hypospadias trends in two US surveillance systems", *Pediatrics* 100, (1997) 831-834.
12. Reijnders P.J.H., "Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters", *Nature* 324, (1986) 456-457.
13. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. and Main K.M., "Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects", *Human Reproduction* 16, (2001) 972-978.
14. Tielemans E., Van Kooij R., Te Verde E.R., Burdof A. and Heederik D., "Pesticide exposure and decreased fertilization rates in vitro", *Lancet* 354 [9177] (1999), 484-485.
15. Toppari, J., Larsen, J. C. et al., (1996): Male reproductive health and environmental xenoestrogens, *Environ. Health Perspect.* 104 (4), (1996) 741-803.