

Vzroki za neplodnost pri človeku: tako in drugače

Irma Virant - Klun

Vsako obdobje zaznamujejo posebne značilnosti, poseben način življenja in posebne razmere, v katerih ljudje živimo. Skozi čas se spreminjajo tudi bolezni, za katerimi obolevamo, saj so te odraz kompleksnega okolja, ki nas obdaja. Mirno lahko trdimo, da je neplodnost ena od tegob današnjega časa. Nedvomno je povezana z načinom življenja v razvitem svetu, ki na eni strani zagotavlja materialne dobrine, na drugi strani pa prinaša zelo intenziven ritem življenja in včasih tudi obilico stresa.

Vedno znova preseneča podatek, da v Sloveniji, podobno kot v zahodni Evropi in Ameriki, vsak peti do osmi mladi par išče medicinsko pomoč zaradi težav z zanositvijo. Po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) govorimo o zmanjšani plodnosti oziroma o neplodnosti para po enem letu nezaščitenih spolnih odnosov brez zanositve. Par s težavami pri zanositvi se običajno poda na dolgo pot do tako željenega otroka, ki lahko traja tudi nekaj let.

Vzroki za neplodnost

Mnenje, da par ne zanosi zaradi »neujemanja«, je zastarelo in povsem zmotno. Večina parov, ki išče medicinsko pomoč zaradi težav pri zanositvi, se dejansko sooča z organskimi nepravilnostmi, zato lahko o neplodnosti govorimo kot o »bolezni«. Pri približno eni tretjini parov, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, ugotovimo ženske vzroke neplodnosti, pri eni tretjini parov moške vzroke neplodnosti in pri eni tretjini parov tako ženske kot moške vzroke neplodnosti. Obstajajo tudi pari, pri katerih ne ugotovimo organskih vzrokov neplodnosti, vendar so ti zaradi hitrega napredka reproduktiv-

ne biomedicine na področju diagnostike in zdravljenja neplodnosti v manjšini – takih parov je približno le 5 odstotkov. Pri paru s težavami pri zanositvi je potreben natančen pregled tako ženske kot moškega. Diagnostika je zahtevna in zahteva svoj čas.

Vzroki neplodnosti pri ženski

Eden od glavnih vzrokov neplodnosti pri ženski v vsem obdobju razvoja reproduktivne biomedicine so nepravilnosti jajcevodov. Težave z jajcevodni, kot je na primer neprehodnost jajcevodov, so lahko posledica zdravljenih ali nezdravljenih vnetij. Pogosto so pri ženski zaradi tovrstnih težav celo odstranjeni jajcevodni. Med pomembnimi vzroki neplodnosti so tudi hormonske motnje, na primer sindrom policističnih jajčnikov (PCOS); ženske s to motnjo imajo v skorji jajčnika poleg foliklov številne ciste in se poleg neplodnosti soočajo tudi z drugimi metabolnimi težavami, saj gre za sistemsko obolenje. Eden izmed vzrokov neplodnosti je tudi endometrijoza, to je stanje, pri katerem endometrijskega tkiva ne najdemo samo v maternici, temveč tudi v drugih predelih ženskega reproduktivnega sistema, na primer v jajcevodih, na jajčnikih ali celo v trebušni votlini (peritoneju). V zadnjih letih vse več pozornosti namenjajo tudi nepravilnostim maternice, na primer septumu oziroma pregradi, ki predeljuje maternično votlino in zmanjšuje verjetnost ugnездitve zarodka (zanositve) ter lahko negativno vpliva na potek nosečnosti (spontani splav ali prezgodnji porod). Pogosto ne gre samo za en sam vzrok neplodnosti, ampak gre za povezavo več različnih vzrokov pri isti ženski. Večina teh vzrokov neplodnosti je dobro ozdravljivih. Zdravljenje je postopno –

od medikamentnega zdravljenja (na primer s hormonskimi preparati za spodbuditev ovulacije), endoskopske kirurgije oziroma mikrokirurgije vse do zunajtelesne oploditve. Kljub temu, da je zdravljenje običajno uspešno, pa še zelo malo vemo o dejavnikih, ki žensko pripeljejo do tovrstnih težav, zato tudi preventiva večinoma ni mogoča.

Vzroki neplodnosti pri moškem

Glavni vzrok moške neplodnosti je slaba kakovost semena, ki se pojavlja skoraj pri dveh tretjinah parov v programu zdravljenja neplodnosti. Pri pregledu kakovosti semena – spermioqramu – ugotavljamo premajhno koncentracijo oziroma število semenčic (oligozoospermija), slabo gibljive ali celo negibljive semenčice (astenozoospermija) in semenčice s poslabšano morfologijo oziroma obliko (teratozoospermija). Pogosto pri istem moškem najdemo vse te nepravilnosti skupaj (oligoastenoteratozoospermija). Nermalokrat pa ugotovimo celo azoospermijo, to je stanje brez semenčic v semenskem izlivu. V takem primeru androlog opravi diagnostično biopsijo mod. V tkivu mod poiščemo semenčice, če so prisotne, tkivo mod zamrznemo in postopek zunajtelesne oploditve izvedemo z odmrznjenimi semenčicami iz mod. V primeru, da gre za poslabšano kakovost semena pri moškem, je edini možni način zdravljenja neplodnosti zunajtelesna oploditev, ki je običajno uspešna. Za razliko od ženske pa o vzrokih za poslabšano kakovost semena pri moškem vemo nekoliko več, vendar še vedno zelo malo. Pri razmeroma majhnem deležu neplodnih moških slabi kakovosti semena botrujejo genske nepravilnosti (na primer mikrolekcije kromosoma Y). Slaba kakovost semena je lahko povezana tudi s kriptorhizmom (to je z nespuščenimi oziroma vraščenimi modi). Če so pri novorojenčku moda nespuščena, je to težavo treba čim prej kirurško rešiti s spustitvijo vraščenih mod. Če je ta kirurški poseg opravljen prepozno, ima to lahko za posledico doživljenjsko poslabšano

kakovost semena. Slaba kakovost semena je lahko povezana tudi z rakom mod ali drugimi oblikami raka. Znano je, da kriptorhizem povečuje verjetnost razvoja raka mod pri moškem. Na drugi strani pa lahko tudi zdravljenje raka s kemoterapijo ali radioterapijo začasno ali trajno poškoduje moda in proces spermatogeneze, to je nastajanja semenčic. Tudi način življenja – na primer pregrevanje mod s pogostimi obiski savne ali s pretiranim sedenjem (na primer poklicni vozniki, kolesarji tekmovalci) – lahko znatno poslabša kakovost semena. Znano je tudi, da lahko že zmerno kajenje, preveliko uživanje zdravil ali alkohola ter delo s težkimi kovinami, organskimi topili ali jemanje anabolnih steroidov močno poslabšajo kakovost semena. Dokazan je tudi negativni vpliv hudega psihološkega stresa oziroma anksioznosti ali depresije na kakovost semena. Vendar kljub temu še zelo malo vemo o dejanskih vzrokih za poslabšanje kakovosti semena in pri večini mladih moških, ki običajno živijo zdravo, poslabšane kakovosti semena ne znamo razložiti.

Postopek zunajtelesne oploditve

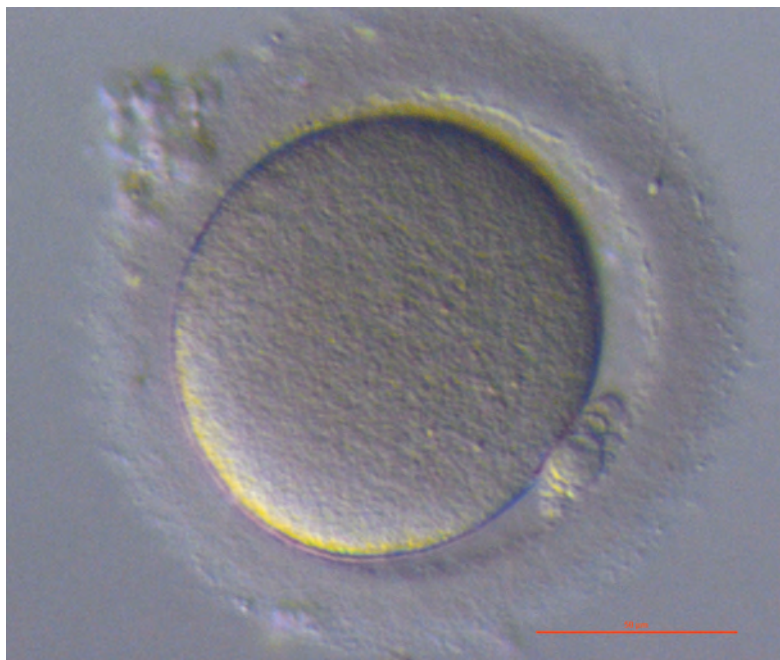
Gre za enega od najčudovitejših postopkov, ki jih je prineslo sodobno znanje človeka, saj omogoča rojstvo otrok, ki jih drugače ne bi bilo. Gre za končno postajo zdravljenja neplodnosti in ga izvajamo pri parih z moško neplodnostjo oziroma s slabo kakovostjo semena ali s semenčicami iz mod in pri parih z ženskimi vzroki neplodnosti, ki niso bili ozdravljivi s predhodnimi, »lažjimi« oblikami zdravljenja, ki bi omogočile naravno zanositev. Bistvo postopka je v hormonskem spodbujanju jajčnikov, ultrazvočnem pridobivanju jajčnih celic, oploditvi jajčnih celic in razvoju zarodkov v laboratoriju in prenosu enega do največ dveh zarodkov v maternico. Na sliki na sosednji strani lahko vidimo zrelo jajčno celico v postopku zunajtelesne oploditve. Z leti pa nam je razvoj prinesel tudi učinkoviti postopek zamrzovanja in odmrzovanja nadštevilnih

zarodkov, ki povečuje možnost zanositve neplodnega para. Na ta način lahko shranimo nadštevne zarodke, ki jih v maternico prenesemo kasneje, če ženska ne zanosi po prenosu »svežih« zarodkov v maternico. Postopek zunajtelesne oploditve izvajamo na dva različna načina: kot klasično zunajtelesno oploditev (»epruveto«) pri parih z ženskimi vzroki neplodnosti in normalno kakovostjo semena ter kot neposredni vnos semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) pri moških s poslabšano kakovostjo semena. Pri klasični »epruveti« pripravljeno seme dodamo jajčnim celicam in po inseminaciji postopek oploditve teče spontano, pri drugem postopku – ICSI – pa pod invertnim mikroskopom s pomočjo hidravličnega mikromanipulacijskega sistema v vsako jajčno celico vnesemo oziroma injiciramo eno samo semenčico. Sodobne metode omogočajo, da za to uporabimo najbolj primerne semenčice (slika na naslednji strani). Nato spremljamo oploditev jajčnih celic oziroma razvoj zarodkov in na koncu prenesemo v maternico največ dva zarodka, pri mlajših parih pa

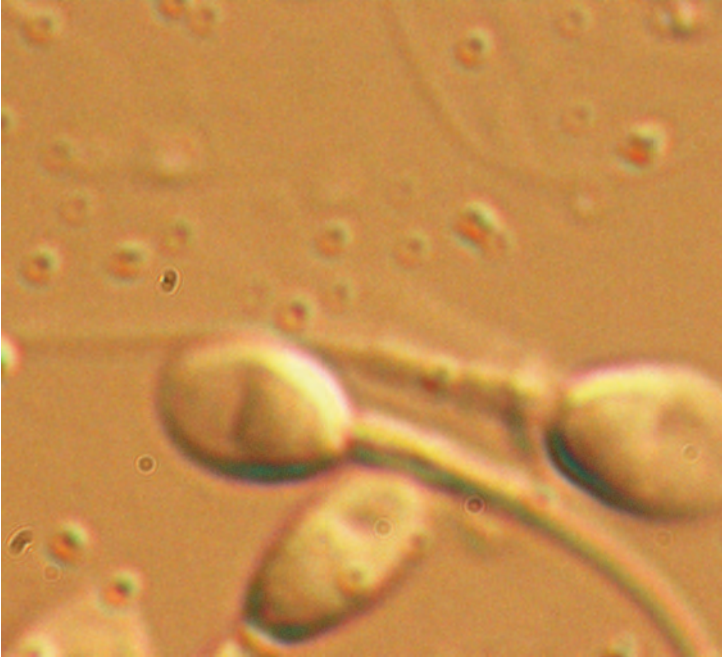
le enega. Po prenosu zarodkov v maternico nas samo na Ginekološki kliniki v Ljubljani vsako leto osreči rojstvo približno 480 otrok, rojenih na ta način, v Sloveniji pa vsi trije centri za zdravljenje neplodnosti (tudi centra v Mariboru in Postojni) doprinejajo skoraj 5 odstotkov vseh novorojenčkov.

Neozdravljivi vzroki neplodnosti

Pri najtežjih vzrokih neplodnosti ženska ali moški nimata lastnih spolnih celic. Pri deležu pacientk se delovanje jajčnikov ustavi že pred štiridesetim letom starosti in nimajo več lastnih jajčnih celic. Do tega lahko pride tudi pri mladih pacientkah z rakom, ki so bile zdravljene s kemoterapijo ali radioterapijo, saj ti postopki lahko trajno ali začasno prizadenejo delovanje jajčnikov. Govorimo o prezgodnjem prenehanju delovanja jajčnikov ali prezgodnji menopavzi. Tudi pri moškem lahko odkrijemo, da nima semenčic. V tkivu mod se lahko pojavljajo samo oporne Sertolijeve celice ali nezrele zarodne celice, ni pa semenčic; govorimo o



*Žrela, a neoplojena jajčna celica v postopku zunajtelesne oploditve.
Foto: Irma Virant - Klun, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana.*



*Semenčice, opazovane pred postopkom zunajtelesne oploditve pod šesttisočkratno povečavo.
Foto: Irma Virant - Klun, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana.*

tako imenovanem zastoju dozorevanja spolnih celic ali v skrajnem primeru o sindromu Sertolijevih celic (SCOS). Pri takšnih pacientkah in pacientih je možno par pripeljati do otroka samo z zunajtelesno oploditvijo darovanih spolnih celic, vendar ne s hkrati darovanimi jajčnimi celicami in semenom, lahko pa se par odloči tudi za posvojitev otroka ali za druge načine, s katerimi lahko polepša življenje drugih otrok, ki niso imeli te sreče z »biološkimi« starši.

Drugi vzroki neplodnosti: vplivi okolja?

Kljub izjemnemu napredku znanja in možnosti zdravljenja neplodnosti na področju reproduktivne medicine pa se sprašujemo tudi, kaj dejansko pripelje do tako pestrih in težavnih vzrokov neplodnosti tako pri ženski kot pri moškem. Na podlagi literature in izsledkov sodobne znanosti se utemeljeno sprašujemo tudi o možnih vplivih okolja na reproduktivno zdravje človeka. Nedvomno so strupi v okolju eden od dejavnikov, ki lahko negativno vplivajo na reproduktivno zdravje človeka, na razvoj reproduktivnih

organov, razvoj spolnih celic in njihovo kakovost. Še več, s tem je lahko povezan tudi razvoj raka v območju reproduktivnih organov. Do negativnih vplivov strupenih snovi iz okolja lahko pride že v najzgodnejšem obdobju, to je med razvojem zarodka oziroma plodu v maternici (in utero), ali pa v kasnejših življenjskih obdobjih.

Nekateri znanstveniki zagovarjajo tako imenovano »ksenoestrogensko« hipotezo, po kateri naj bi se nekatere strupene snovi iz okolja vključile v nastajanje spolnih organov oziroma spolnih celic med razvojem v maternici ali kasneje in zmotile oziroma negativno vplivale na naravno dogajanje v jajčniku ali modu z delovanjem, zelo podobnim delovanju naravnih hormonov – estrogenov – v telesu. Med drugim naj bi povzročile tudi prezgodnjo puberteto. Gre za različne sintetične ali naravne snovi iz okolja, ki se v kemični sestavi lahko ločijo od estrogenov, vendar vstopijo v hormonski oziroma reproduktivni sistem človeka in moteče delujejo kot »estrogeni«. Zaradi tega delovanja jih lahko imenujemo tudi »hormonski motilci«

(angleško *endocrine disrupters*) ali »motilci delovanja endokrinega sistema«. Gre za zelo raznolike snovi, ki lahko delujejo na človeka iz okolja. Mnoge od teh snovi so umetne, sintetične snovi, ki so industrijski produkti (na primer PCB, bisfenol A-BPA, ftalati, dioksini ...), lahko pa gre tudi za naravne snovi, kot so na primer fitoestrogeni, ki jih tvorijo rastline (na primer soja), ali snovi, ki jih tvorijo glive in nekateri drugi živi organizmi. Rezultati številnih raziskav, predvsem na različnih živalskih modelih, so potrdili, da ima ta hipoteza resno znanstveno podlago, zato vedno več znanstvenikov in združenj za endokrinologijo opozarja na pomen »endokrinih motilcev« in njihovega negativnega učinka na reproduktivno zdravje človeka.

Pa pogledjmo ...

Vpliv okolja na reproduktivno zdravje ženske

Obstajajo številne različne snovi, ki so potencialni »hormonski motilci« in učinek mnogih je raziskovan na živalskih modelih, tudi z vidika plodnosti. Eden izmed najbolj nevarnih in tudi najbolj raziskovanih »hormonskih motilcev« je bisfenol A (kratica BPA), organska spojina z dvema fenolnofunkcionalnima skupinama, ki je med drugim tudi sestavni del epoksi smol in polikarbonatnih plastičnih mas, tudi tistih, ki so v vsakodnevni uporabi v gospodinjstvu pri nas in drugje v »razvitem« svetu in se dejansko lahko vsakodnevno kopičijo v našem telesu. Vsebujejo ga na primer plastenke za vodo, otroške stekleničke za hranjenje, različna športna oprema, zobne plombe, leče, CD-ji in DVD-ji. Bisfenol A je mogoče najti v plastenkah hrane ali pijače in je že bil dokazan celo v tekoči hrani za dojenčke. Naravno ni navzoč v telesu in je, če je zaznan, rezultat kopičenja iz okolja. Mnoge raziskave na živalih so pokazale, da izpostavljenost bisfenolu A in njegovo kopičenje v organizmu na različne načine povzročata neplodnost, med drugim tudi zmanjšujeta

ali celo preprečujeta implantacijo zarodkov in povzročata slabši razvoj in manjšo težo mladičkov. V strokovni literaturi s področja reproduktivne medicine in okoljske medicine z visokim dejavnikom vpliva pa lahko beremo o vedno več izsledkih tudi pri ljudeh. Raziskave so v zadnjih letih pokazale, da je v skupini mladih, neplodnih žensk, vključenih v program zdravljenja neplodnosti, večji delež žensk, pri katerih je v urinu ali serumu možno zaznati bisfenol A, kot v skupini mladih, dokazano plodnih žensk v enakem starostnem obdobju (Caserta in sod., 2013). Poleg tega je bila v celicah neplodnih žensk ugotovljena večja izražena estrogenskih receptorjev alfa in beta ($ER\alpha$ in $ER\beta$), androgenega receptorja (AR) in pregnan X receptorja (PXR), ki služi predvsem detoksifikaciji oziroma razstrupljanju (PXR), kar kaže na to, da so »hormonski motilci« dejansko lahko delovali na celice (Caserta in sod., 2013). Posebno občutljiva podskupina neplodnih pacientk so bile ženske z endometriozo (glej zgoraj). Ugotovljeno je bilo, da obstaja negativna povezava med koncentracijo bisfenola A v urinu in implantacijo (ugnezditvijo) zarodka oziroma zanositvijo pri mladih pacientkah, vključenih v program zunajtelesne oploditve (Ehrlich in sod., 2012). Skupina za zdravljenje neplodnosti v Splošni bolnišnici Massachusetts (Massachusetts General Hospital) v Bostonu v Združenih državah Amerike je ugotovila povišano koncentracijo bisfenola A v urinu večine žensk, vključenih v tamkajšnji program zunajtelesne oploditve. Povišane koncentracije bisfenola A so bile povezane s slabšim odzivom jajčnikov na hormonsko spodbujanje, nižjimi »peak« oziroma vrhovi estradiola in predvsem z manjšim številom jajčnih celic, pridobljenih v programu zunajtelesne oploditve (Mok-Lin in sod., 2010). Podobno je odkrila tudi druga skupina. Ugotovili so, da so povišane koncentracije bisfenola A v krvi (serumu) povezane s slabšim estradiolnim odzivom foliklov na spodbujanje jajčnikov z gonado-

tropini pri neplodnih ženskah, vključenih v program zunajtelesne oploditve, niso pa uspeli dokazati povezave s številom jajčnih celic oziroma z zmanjšanim številom pridobljenih jajčnih celic (Bloom in sod., 2011). Ker bisfenol A lahko negativno vpliva na nastanek delitvenega vretena v celicah, je bilo tudi dokazano, da lahko povišane koncentracije bisfenola A negativno vplivajo na kakovost jajčnih celic v programu zunajtelesne oploditve in na oploditev (Fujimoto in sod., 2011). In ne nazadnje, japonski znanstveniki so z analizo krvi pacientk po postopku zunajtelesne oploditve s ponavljajočimi se spontanimi splavi ugotovili, da je povišana koncentracija bisfenola A v krvi povezana s ponavljajočimi se splavi in z nekaterimi imunološkimi in endokrinimi nepravilnostmi, vendar sama po sebi ni napovedovala ponavljajoči se spontani splav, temveč v povezavi z drugimi dejavniki (Sugiura - Ogasawara in sod., 2005). Kljub vsemu pa je treba poudariti, da nekatere druge posamezne raziskave niso potrdile omenjena opažanja o povišani koncentraciji bisfenola A v krvi ali urinu neplodnih žensk, tudi žensk z endometriozo, ali v folikularni tekočini, pridobljeni ob aspiraciji jajčnih celic iz foliklov v programu zunajtelesne oploditve (Itoh in sod., 2007, Krotz in sod., 2012). Sodobna tehnologija omogoča zelo natančno določanje bisfenola A v bioloških vzorcih, kar omogoča zelo natančne in rele-

vantne raziskave na tem področju.

Nedvomno so ta dognanja, ki zaslužijo pozornost in zanimanje strokovne javnosti in družbe nasploh. Glede na to, da so omenjene raziskave razmeroma nove, gre pričakovati, da bo več odgovorov in zanesljivih zaključkov prinesla prihodnost.

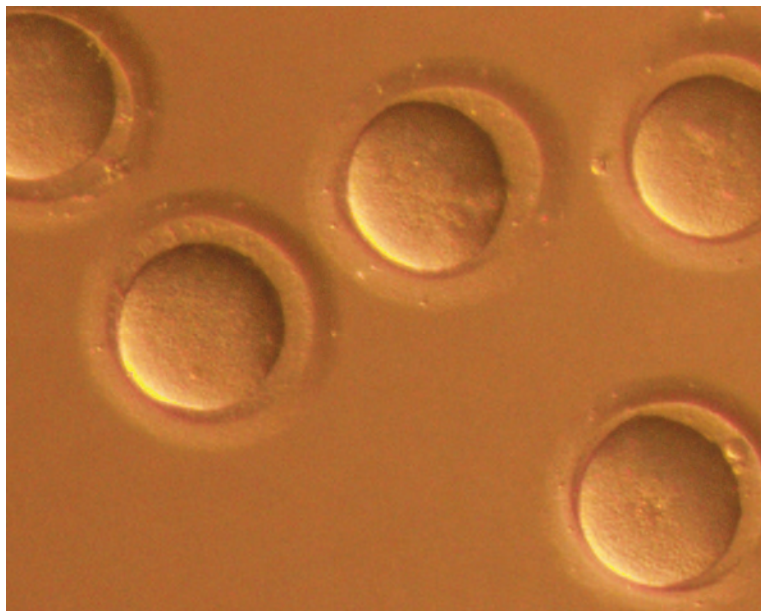
Vpliv okolja na reproduktivno zdravje moškega

Vpliv okolja na moško reproduktivno zdravje je lahko zelo kompleksen, saj so epidemiološke raziskave pokazale pomembno povezano med kriptorhizmom, slabo kakovostjo semen in rakom mod. V novejšem obdobju se poudarja tudi nepravilnost sečnice, imenovano hipospadija. Domnevajo, da so prav strupene snovi iz okolja tisti dejavnik, ki lahko vpliva na moško reproduktivno zdravje že v najzgodnejšem obdobju življenja, to je med razvojem v maternici. Več raziskav, tako starejših kot tudi novejših, je pokazalo, da se je povprečna kakovost semen pri moških v zadnjih desetletjih poslabšala v različnih predelih »razvitega« sveta, na primer v Franciji (Auger in sod., 1995, Rolland in sod, 2013, Jørgensen in sod., 2012). Podobna raziskava je bila opravljena tudi v Sloveniji. Pokazala je zmanjšanje deleža hitro gibljivih semenčic pri moških, vključenih v program zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani v obdobju od leta 1983 do 1996 (Zorn in sod., 1999). Omenjena opažanja naj bi bila glede na nekatere raziskave povezana tudi z daljšim časom, potrebnim za zanositev, danes v primerjavi s preteklimi obdobji in z razmerjem med spoloma pri novorojenčkih v prid deklicam. Težko je odgovoriti na vprašanje, ali gre za



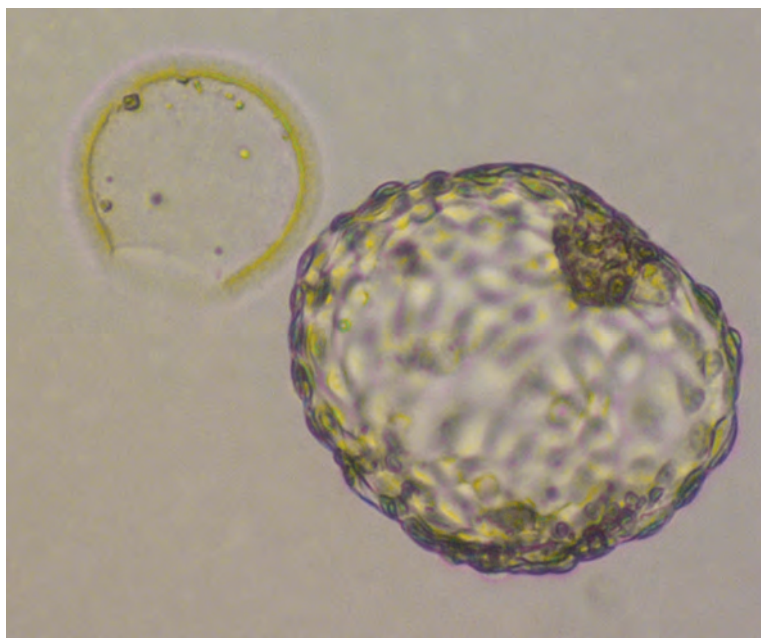
Bisfenol A je bil dokazan tudi v plastenkah za hrano in pijačo.

<http://us.123rf.com/400wm/400/400/monticello/monticello1012/monticello101200745/8695983-anti-bisphenol-a-bps-sign-with-commonly-used-polycarbonate-plastic-container-of-mineral-water.jpg>



Jajčne celice v postopku zunajtelesne oploditve.

Foto: Laboratorij za oploditev z biomedicinsko pomočjo na Ginekološki kliniki v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.



Žarodek na razvojni stopnji blastociste (približno 100 celic), ki se je izluščil iz ovojnice (zone pelucide).

Foto: Laboratorij za oploditev z biomedicinsko pomočjo na Ginekološki kliniki v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

neko naravno dogajanje in nihanje v kakovosti semena ali pa gre morda za negativne vplive okolja in načina življenja.

Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da »hormonski motilci« dejansko lahko vplivajo na plodnost moškega. Na različne

načine je bilo dokazano, da tudi bisfenol A lahko vpliva na reproduktivno zdravje moškega. Vpliv bisfenola A na moško plodnost so raziskovali na modelu podgane. Če so bile breje samice izpostavljene bisfenolu A v koncentracijah, značilnih za onesnaženo

okolje, so v večji meri splavile, samčki, ki so jih skotile, pa so bili lažji in so imeli slabšo kakovost semena – manj semenčic s slabšo gibljivostjo (Salian in sod., 2009). Presenetljivo pa je bil negativni vpliv na kakovost semena opazen še pri samčkih druge in tretje generacije – potomcih prvotnih, bisfenolu A izpostavljenih samčkov. Pri mišjih mladičkih, ki so bili perinatalno, še v maternici, izpostavljeni bisfenolu A, so bili po skotitvi opaženi manjši testisi z manjšo izraženostjo anti-Muellerjevega hormona in androgenega receptorja; poleg tega je bilo porušeno razmerje med spoloma v prid samičkam. Negativni učinki so bili opaženi tudi v odraslem obdobju (Xi in sod., 2011). Pri podganjih samčkih, izpostavljenih bisfenolu A, so bile dokazane epigenetske nepravilnosti (metiliranje DNK) v zarodkih, ki so se razvili po oploditvi samic s temi samci; to je vodilo v povečano splavnost oziroma odmrtje zarodkov (Doshi in sod., 2012). V drugi raziskavi je izpostavitve podganjih samcev in njihovih testikularnih Leydigovih celic bisfenolu A povzročilo manjše sproščanje gonadotropina – luteinizirajočega hormona (LH) – iz hipofize in za 25 odstotkov manjšo tvorbo testosterona zaradi zmanjšane aktivnosti encimov, udeleženih v tvorbo steroidnih hormonov pri podgani (Akingbemi in sod., 2004). Ne bo odveč omeniti, da je testosteron eden od ključnih hormonov spermatogeneze, to je procesa nastajanja semenčic, če ne ključen. Pri človeku lahko »hormonski motilci« povzročijo oksidativni stres in porušeno integriteto DNA semenčic, predvsem fragmentacijo DNA (Bennetts in sod., 2008), ki je lahko povezana s slabšo plodnostjo, nekatere raziskave pa so pokazale, da protein DJ-1 pomeni pomemben obrambni mehanizem semenčic proti oksidativnem stresu, izzvanem z bisfenolom A (Ooe in sod., 2005).

Več raziskav pa je pokazalo tudi na negativni vpliv bisfenola A na reproduktivno zdravje moškega. Pri kitajskih delavcih, izpostavljenih bisfenolu A pri delu, je bila

ugotovljena slabša kakovost semena kot pri moških zelo primerljive starosti, ki pri delu niso bili izpostavljeni bisfenolu A (Xiao in sod., 2009). Tudi v večji epidemiološki raziskavi, ki je zajela 218 kitajskih in ameriških moških, tudi pri delu izpostavljenih bisfenolu A, je bilo potrjeno, da je bila povečana koncentracija bisfenola A v urinu moških povezana s slabšo kakovostjo njihovega semena, predvsem s slabšo koncentracijo, številom, gibljivostjo in vitalnostjo semenčic, ni pa bilo povezave z morfologijo (obliko) semenčic (Li in sod., 2011). Rezultati te raziskave so bili objavljeni v ugledni reviji na področju reproduktivne biomedicine *Fertility Sterility*. V eni izmed raziskav je bila povišana koncentracija bisfenola A ugotovljena v urinu pri 89 odstotkih od skupaj 190 ameriških moških, vključenih v program zunajtelesne oploditve; povišane koncentracije bisfenola A v urinu so bile povezane s poslabšano kakovostjo semena in povečanim deležem semenčic s porušeno integriteto (fragmentacijo) DNA pri teh moških (Meeker in sod., 2010). Na drugi strani pa ena izmed raziskav pri partnerjih nosečnic ni ugotovila neposredne povezave med koncentracijo bisfenola A v urinu in kakovostjo semena, bila pa je značilna obratna povezava med urinarnim bisfenolom A in indeksom prostega androgena (Mendiola in sod., 2010). Vendar je treba poudariti, da partnerji nosečnic niso bili najbolj primerna skupina preiskovancev, saj ob višjih koncentracijah bisfenola A morda sploh ne bi prišlo do zanositve partnerice ali pa bi se nosečnost končala s spontanim splavom.

Veliko vprašanj je še odprtih in dokončnih odgovorov ne poznamo. Slej kot prej jih bo prinesla znanost in z njo povezana človeška radovednost. Nedvomno je znanje na področju reproduktivne biomedicine zelo napredovalo in omogoča učinkovito zdravljenje neplodnosti. Vendar opažanja vpliva okolja na reproduktivno zdravje zahtevajo vso pozornost in resno obravnavo. Človek je zelo občutljiv naravni člen okolja, ki na eni stra-

ni onesnažuje okolje, na drugi strani pa je tudi zelo ranljiv in najbolj občutljiv za onesnaženost okolja. Tudi slabšanje reproduk-

tivnega zdravja kaže na to, da je potrebna večja odgovornost v odnosu do okolja in s tem tudi do sebe in svojih potomcev.



Doc. dr. Irma Virant - Klun, svetnica, je klinična embriologinja, ki že vrsto let vodi Laboratorij za oploditev z biomedicinsko pomočjo na Ginekološki kliniki v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Skupaj s sodelavci pripomore k rojstvu več kot štiristo otrok letno, ki jih drugače ne bi bilo, saj se po postopku zunajtelesne oploditve rodijo parom z najtežjimi oblikami neplodnosti. Sodelovala je pri razvoju večine metod zunajtelesne oploditve v laboratoriju. Svoje znanje je nadgradila s študijem klinične embriologije v Veliki Britaniji in prejela certifikat Senior kliničnega embriologa od Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE). Vodi raziskovalni projekt na temo matičnih celic v reproduktivnih tkivih, predvsem v jajčnikih. Svoje delo kot mentorica in predavateljica posreduje tudi mladim v okviru Medicinske fakultete v Ljubljani. Je avtorica ali soavtorica številnih publikacij doma in v tujini. Foto: Benjamin Klun.

Literatura:

Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., Bergamasco, B., Stecca, L., Mantovani, A., Guerranti, C., Fanello, E. L., Perra, G., Borghini, F., Focardi, S. E., Moscarini, M., 2013: *The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. Gynecological Endocrinology. [Epub ahead of print]*

Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., Flaws, J. A., Berry, K. F., Calafat, A. M., Ye X., Petrozza, J. C., Wright, D., Hauser, R., 2012: *Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. Environmental Health Perspectives, 120 (7): 978-983.*

Mok-Lin, E., Ehrlich, S., Williams, P. L., Petrozza, J., Wright, D. L., Calafat, A. M., Ye, X., Hauser, R., 2010: *Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. International Journal of Andrology, 33 (2): 385-393.*

Bloom, M. S., Kim, D., Vom Saal, F. S., Taylor, J. A., Cheng, G., Lamb, J. D., Fujimoto, V.Y., 2011: *Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. Fertility and Sterility, 96 (3): 672-677.*

Fujimoto, V. Y., Kim, D., Vom Saal, F. S., Lamb, J. D., Taylor, J. A., Bloom, M. S., 2011: *Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. Fertility and Sterility, 95 (5): 1816-1819.*

Sugiura - Ogasawara, M., Ozaki, Y., Sonta, S., Makino, T., Suzumori, K., 2005: *Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. Human Reproduction, 20 (8): 2325-2329.*

Itoh, H., Iwasaki, M., Hanaoka, T., Sasaki, H., Tanaka, T., Tsugane, S., 2007: *Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. Environmental Health and Preventive Medicine, 12 (6): 258-264.*

Krotz, S. P., Carson, S. A., Tomey, C., Buster, J. E., 2012: *Phthalates and bisphenol do not accumulate in human follicular fluid. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 29 (8): 773-777.*

Auger, J., Kunstmann, J. M., Czyglik, F., Jouannet, P., 1995: *Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. The New England Journal of Medicine, 332 (5): 281-285.*

Rolland, M., Le Moal, J., Wagner, V., Royère, D., De Mouzon, J., 2013: *Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. Human Reproduction, 28 (2): 462-470.*

Jørgensen, N., Joensen, U. N., Jensen, T. K., Jensen, M. B., Almstrup, K., Olesen, I. A., Juul, A., Andersson, A. M., Carlsen, E., Petersen, J. H., Toppari, J., Skakkebjæk, N. E., 2012: *Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. BMJ Open, 2 (4).*

- Zorn, B., Virant – Klun, I., Verdenik, I., Meden – Vrtovec, H., 1999: Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *International Journal of Andrology*, 22 (3): 178-183.
- Salian, S., Doshi, T., Vanage, G., 2009: Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sciences*, 85 (21-22): 742-752.
- Xi, W., Wan, H. T., Zhao, Y. G., Wong, M. H., Giesy, J. P., Wong, C. K., 2011: Effects of perinatal exposure to bisphenol A and di(2-ethylhexyl)-phthalate on gonadal development of male mice. *Environmental Science and Pollution Research (international)*, 19 (7): 2515-2527.
- Doshi, T., D'Souza, C., Dighe, V., Vanage, G., 2012: Effect of neonatal exposure on male rats to bisphenol A on the expression of DNA methylation machinery in the postimplantation embryo. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26 (9): 337-343.
- Akingbemi, B. T., Sottas, C. M., Koulova, A. I., Klinefelter, G. R., Hardy, M. P., 2004: Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*, 145 (2): 592-603.
- Bennetts, L. E., De Juijis, G. N., Nixon, B., Kime, M., Zelski, K., McVicar, C. M., Lewis, S. E., Aitken, R. J., 2008: Impact of estrogenic compounds on DNA integrity in human spermatozoa: evidence for cross-linking and redox cycling activities. *Mutation Research*, 641 (1-2): 1-11.
- Ooe, H., Taira, T., Iguchi-Ariga, S. M., Ariga, H., 2005: Induction of reactive oxygen species by bisphenol A and abrogation of bisphenol A-induced cell injury by DJ-1. *Toxicological Sciences*, 88 (1): 114-126.
- Xiao, G. B., Wang, R. Y., Cai, Y. Z., He, G. H., Zhou, Z. J., 2009: Effect of bisphenol A on semen quality of exposed workers: a pilot study. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 27 (12): 741-743.
- Li, D. K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., Herrinton, L. J., Gao, E., Yuan, W., 2011: Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 95 (2): 625-630.
- Meeker, J. D., Ehrlich, S., Toth, T. L., Wright, D. L., Calafat, A. M., Trisini, A. T., Ye, X., Hauser, R., 2010: Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 30 (4): 532-539.
- Mendiola, J., Jørgensen, N., Andersson, A. M., Calafat, A. M., Ye, X., Redmon, J. B., Drobnis, E. Z., Wang, C., Sparks, A., Thurston, S. W., Liu, F., Swan, S. H., 2010: Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environmental Health Perspectives*, 118 (9): 1286-1291.

Gozdarstvo • Varovalni gozdovi in naravne nevarnosti v Sloveniji

Varovalni gozdovi in naravne nevarnosti v Sloveniji

Dejan Firm, Tihomir Rugani

V Sloveniji različni erozijski procesi ogrožajo stanovanjske in gospodarske objekte, ceste in železnice. Nemalokrat ti ogrožajo tudi človeška življenja. Gozdovi imajo pomembno vlogo pri zmanjševanju škodnega učinka različnih naravnih nevarnosti. Njihov prispevek oziroma varovalni učinek pa je močno odvisen od vrste naravne nevarnosti in stanja gozdnih sestojev.

Naravne nevarnosti in varovalni učinek gozdov

Slovenija je reliefno razgibana gorska država. Padavine v tem prostoru so obilne, kar botruje številnim erozijskim procesom (slika 1). Erozijski pojavi so prisotni na 44 odstotkih ozemlja, izrazitejši pa so na 24 odstotkih ozemlja, kjer se nahaja več kot 10.000 kilometrov hudourniških strug in erozijskih