

Branko Zorn¹, Gregor Majdič²

Ali je modo ogrožen organ

Is the Testis an Organ at Risk

IZVLEČEK**KLJUČNE BESEDE:** testis novotvorbe, hipospadija, kriptorhidizem, okolje izpostavljanje, semenčice gibljivost, semenčice kapaciteta

Nekatere študije poročajo o večji pojavnosti raka mod in drugih napak spolovil in izločil, kot so retinirano modo in hipospadija, medtem ko kakovost semena pada. V zadnjih letih so kemikalije in radioaktivne snovi zbudile veliko pozornost zaradi svojega morebitnega negativnega vpliva na človekovo zdravje. Vemo tudi, da poškodba moda lahko nastane zaradi neprimerne načina življenja: alkohol, mamila in preveč stisnjena oblačila. Dokazali so tudi, da na reproduktivno funkcijo negativno vplivajo psihosocialni dejavniki, kot so stres in družbeno-ekonomski problemi. Nekateri avtorji menijo, da je lahko dolgotrajna izpostavljenost pesticidom zaradi njihovega estrogenskega oziroma antiandrogenskega delovanja vzrok vseh teh nepravilnosti. V Sloveniji smo s študijo normalnih spermogramov pri mladih in zdravih moških ugotovili pomenljive spremembe semena v obdobju 1983–1996. Prišlo je do padca hitre gibljivosti semenčic. Prav tako smo opazili manjšo koncentracijo semenčic pri moških, rojenih v obdobju 1950–1960. V času vojne za osamosvojitve Slovenije (julij 1991) pa smo ugotovili slabšo gibljivost semenčic. Vzroki teh poslabšanj še niso ugotovljeni.

Vendar ne najdejo vsi raziskovalci negativnih sprememb in v posameznih državah lahko obstajajo regionalne razlike. Potrebujemo prospektivne študije z istimi metodologijami, ki bi analizirale omenjene napake. S tem bi bolje razumeli razširjenost problemov in si razložili vzroke. Študije bi bile koristne, saj bi izsledki omogočili preventivo oz. zdravljenje.

Negativne spremembe semena pri moškem ne pomenijo, da bo imel zagotovo težave s plodnostjo. Lahko pričakujemo, da bo postal prej ali slej manj ploden, kar pomeni, da bo vedno več parov imelo težave pri zanositvi in bo potrebovalo pomoč zdravnikov. To predstavlja psihološki napor, pa tudi ekonomsko in socialno obremenitev.

ABSTRACT**KEY WORDS:** testicular neoplasms, hypospadias, cryptorchidism, environmental exposure, sperm motility, sperm capacitation

There were some studies reporting an increasing incidence of testicular cancer and genitourinary abnormalities such as cryptorchidism and hypospadias whereas human sperm quality is declining. Over the last decades, there has been growing concern about the threat to human health represented by chemicals and radioactive materials introduced to the environment. In fact, testicular damage may result of the action of deleterious lifestyle factors such as the use of alcohol or drugs as well as wearing tight underwear. Moreover, it has been demonstrated that psychosocial factors such as stress and socio-economic problems may also affect reproductive function. Some authors suggest the long term exposition to pesticides, because of their estrogenic or antiandrogenic action, may explain all these abnormalities. In Slovenia, significant changes in sperm quality occurred among a population of young healthy men.

¹ As. mag. Branko Zorn, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Center za andrologijo Ginekološka klinika v Ljubljani, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

² Dr. Gregor Majdič, dr. vet. med., Veterinarska fakulteta, Gerbičeva 60, 1000 Ljubljana.

During the time period 1983–1996 rapid progressive motility decreased and we observed lower sperm concentration among men born between 1950 and 1960. Moreover, during the short-term war for independence in July 1991, we found sperm motility decreased. The causes of such deteriorations are not well-established. However not all the researchers have found changes and in the same country regional differences may exist. These modifications need to be analyzed in large multicentric studies using the same methodologies, firstly to better understand the extent of the problem and their underlying aetiologies, secondly to oppose them the right prevention or treatment. Although in humans a negative change in sperm quality does not mean automatically that it is a greater threat for fertility, we can expect that it can result at long term in some state of subfertility which supposes that increasing numbers of couples may have troubles to conceive and may require medical assistance, with its attendant psychological, economical and social costs.

UVOD

Različne študije zadnjih let poročajo o povečanem pojavljanju prirojenih napak moških spolnih organov, kot sta hipospadija (1) ali kriptorhizem – retinirano modo (2). Hkrati močno narašča pojavnost raka na modih (3), ki se je v državah zahodne Evrope povečala za 3- do 4-krat v letih od 1940 do 1980; več poročil pa govori o močnem poslabšanju kakovosti semena pri moških v zahodnem svetu (4, 5). Zanimivo je, da se podobne napake pojavljajo tudi pri živalih. Tako so opazili povečano pojavnost kriptorhizma in drastično poslabšanje kakovosti semena pri panterjih v Severni Ameriki, resne probleme pri razmnoževanju pa so odkrili pri aligatorjih iz jezera Apopka na Floridi v ZDA. Pri aligatorjih iz tega jezera, ki je bilo pred nekaj desetletji močno onesnaženo s pesticidom DDT (diklor-difenil-trikloretan), so ugotovili zelo pogosto pojavljanje nenormalno razvitih spolnih organov samcev, ki niso sposobni parjenja, zaradi česar populacija teh živali upada. Poleg tega so v Veliki Britaniji odkrili veliko pojavnosti hermafroditizma pri ribah, ki živijo v onesnaženih rekah. Opazili so, da samci rib iz takih rek proizvajajo beljakovino vitelogenin, ki jo normalno proizvajajo le samice, in da imajo nepravilno razvite spolne organe. Zaenkrat še ni poročil o podobnih problemih pri domačih živalih.

Snovi z estrogenim delovanjem – domnevni vzroki napak

Skupni imenovalec večine omenjenih problemov je, da izvirajo iz časa, ko se spolni organi

razvijajo. Prirojene napake moških spolnih organov so navadno rezultat nepravilnosti v proizvodnji ali delovanju testosterona, rak mod najverjetneje nastane zaradi nepravilnosti v razvoju zarodnih celic v zarodkovem modu, le da se pokaže mnogo kasneje, zmanjšano število semenčic pa je posledica zmanjšane števila Sertolijevih celic, ki se delijo le v zarodkovem modu in nekaj časa po rojstvu. Zelo povečano pojavljanje podobnih problemov so opazili pri ljudeh, potomcih žensk, ki so med letoma 1950 in 1965 prejemale snov *diethylstilbestrol* (DES). DES je močan umetni estrogen in v omenjenem času so menili, da DES preprečuje pojavljanje spontanih splavov pri nosečnicah s tvegano nosečnostjo, zato je to snov v zahodnem svetu (in tudi pri nas) prejelo nekaj milijonov žensk. Kasnejše raziskave so pokazale ne le, da DES ni imel pripisanega učinka, ampak tudi, da je negativno vplival na normalni razvoj spolnih organov pri potomcih teh žensk. Tako so pri ženskih potomkah ugotovili izjemno porast pojavnosti raka na nožnici in anomalije, ki povzročajo neplodnost, pri moških potomcih pa povečano pojavnost kriptorhizma, hipospadije in manjša moda ter manjšo proizvodnjo semenčic (6), kar pa ni vplivalo na njihovo plodnost (7). Pojavljanje podobnih problemov danes v splošni populaciji in pri potomcih žensk, ki so prejemale DES, daje slutiti, da je pri tem vpletena tudi povečana izpostavljenost snovem z estrogenim delovanjem v času razvoja zarodka. Sharpe in Skakkebaek (8) sta analizirala možne vire povečane izpostavljenosti estrogenim snovem v današnjem času in ugotovila, da smo zares potencialno izpostavljeni sno-

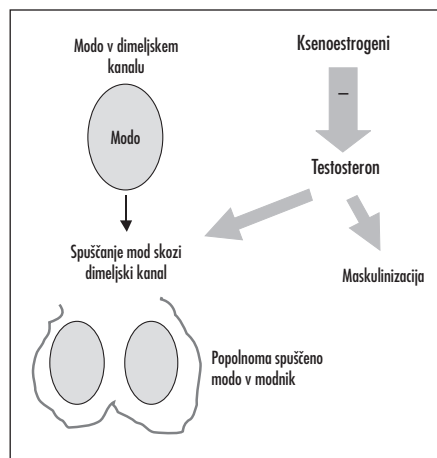
vem z estrogenim delovanjem različnega izvora. Eden najpomembnejših naj bi bile številne kemične snovi, ki imajo *in vitro* podobno delovanje kot estrogeni hormoni: lahko namreč sprožijo delitve celic raka na dojki, delovanje estrogenega receptorja v sistemih *in vitro* in proizvodnjo vitelogenina pri ribjih samcih. Med take snovi spada onesnaževalec okolja DDT (in nekateri njegovi presnovki, med katerimi DDE – diklor-difenil-etan deluje predvsem tako, da zavira delovanje testosterona) in nekateri PCB-ji (poliklorirani bifenili). Zaskrbljenost pa zbujajo predvsem odkritje, da tako deluje tudi več snovi, za katere se je do nedavnega menilo, da so okolju popolnoma neškodljive in se zato uporabljajo v velikih količinah. Med te snovi spadajo alkil fenoli, katerih uporaba je zelo razširjena in jih najdemo v vseh vrstah plastičnih snovi, v nekaterih pesticidih, herbicidih, barvah in tudi kot dodatno kontracepcijsko sredstvo pri kondomih, saj imajo spermicidno delovanje. Podobno estrogeno delovanje *in vitro* imajo tudi bis-fenoli ter ftalati, ki se prav tako uporabljajo pri proizvodnji plastičnih snovi in so podobno kot alkil fenoli zelo razširjeni.

Za normalen razvoj in delovanje moda ter moških spolnih organov pri zarodku in po rojstvu do pubertete (kot tudi po puberteti, le da je v odraslem življenju njun pomen drugačen) sta zelo pomembna dva hormona: FSH (folikle stimulirajoči hormon), ki uravnava deljenje Sertolijevih celic, in steroidni hormon testosteron, ki je odgovoren za normalno maskulinizacijo spolnih organov pri moškem zarodku in ga proizvajajo Leydigove celice v modu. Normalno deljenje Sertolijevih celic pri zarodku in po rojstvu je izjemno pomembno za delovanje moda v odraslem življenju. Sertolijeve celice se namreč delijo le v tem času, najkasneje ob vstopu v puberteto pa se njihove delitve ustavijo in njihovo število je dokončno. Sertolijeve celice so v odraslem modu pomembne, ker hranijo in pomagajo zarodnim celicam pri njihovem razvoju v semenčice. Ena Sertolijeva celica lahko podpira le določeno število zarodnih celic, zato je jasno, da bo manjše število Sertolijevih celic zaradi motenega deljenja v času pred puberteto povzročilo manjše modo in

manjšo proizvodnjo semenčic v odraslem organizmu.

Kriptorhizem, hipospadija in rak moda

Kriptorhizem je prirojena napaka, pri kateri se moda ne spustijo popolnoma v mošnjo. Spust mod ureja testosteron, vzroki za kriptorhizem pa so večinoma še neznani. Kljub temu da se kriptorhizem danes zdravi hormonsko oz. z operativnim posegom, izhajajo kot posledice kriptorhizma pri odraslih motnje v plodnosti ali večja pojavnost raka mod. Povečano pojavljanje kriptorhizma v zadnjih letih bi lahko bilo tudi posledica povečane izpostavljenosti estrogenim snovem, ki zavirajo proizvodnjo ali delovanje testosterona ali pa na kakšen drug način onemogočajo normalni proces spuščanja moda v fetalnem obdobju (8) (slika 1). Ko je na Danskem Weidner (9) analiziral 6.177 primerov kriptorhizma med 1983 in 1992, je odkril večje tveganje za kriptorhizem pri sinovih vrtnaric, kar lahko povezujemo s prenatalno izpostavljenostjo kemikalijam, uporabljenim na delu. Pojavnost kriptorhizma v splošni populaciji (podatki iz registra Perinatologia Slovenica za obdobje 1987–1997) je pri nas v mejah normalnosti, 1,4%. Pojavnost pa je povečana na 3–6% pri otrocih, rojenih po umetni oploditvi (IVF) ali po postopku neposrednega vbrizganja semenčice v jajčno celico (ICSI).



Slika 1. Ksenoestrogeni zavirajo delovanje testosterona in negativno vplivajo na spuščanje mod (8).

Vendar kriptorhizem ni povezan s samimi postopki umetne oploditve, ampak z zapleti te metode, kot sta večplodna nosečnost in predvsem nedonošenost (10).

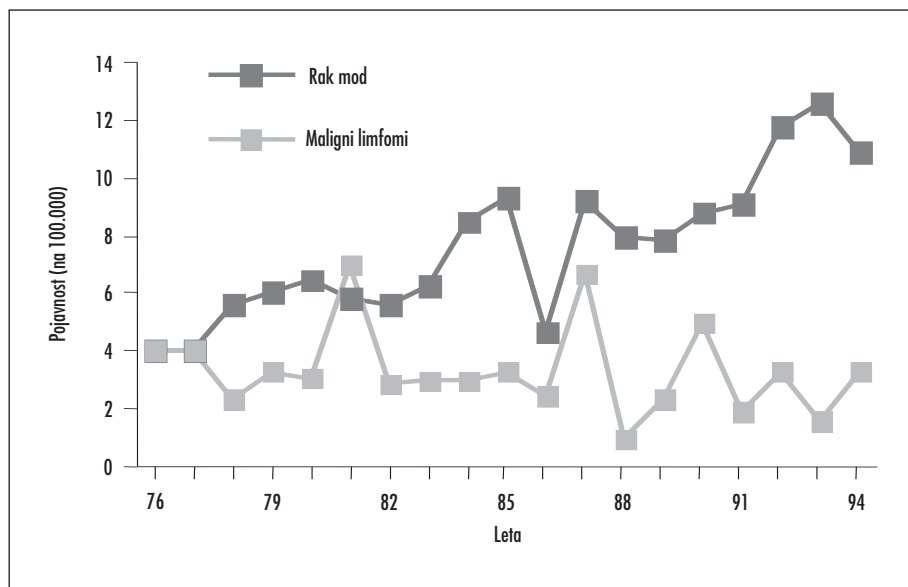
Hipospadija je prirojena napaka, pri kateri je sečevod odprt pod normalno odprtino penisa. Zadnje študije v ZDA (11) so pokazale povečanje pojavnosti hipospadije od 20 v letu 1970 na 40 na 10.000 rojstev v letu 1993. V Sloveniji opažamo podobno pojavnost (0,25%) od leta 1992 dalje (register Perinatologia Slovenica). To povečanje je lahko povezano z boljšim odkrivanjem v urologiji. Kljub temu ne moremo izključiti drugih dejavnikov, kot sta širša uporaba metod umetne oploditve, ki bi lahko povzročile hormonske neuravnoveženosti pri plodu, in seveda toksične snovi iz okolja. Raziskovalci inštituta za zdravje otrok z bristolske univerze so ugotovili, da je med sinovi vegetarijank, ki so bolj izpostavljene pesticidom in fitoestrogenom, pojavnost hipospadije petkrat večja.

V zahodnem svetu je rak mod danes najpogostejše maligno obolenje mladih moških. Na Škotskem se je stopnja pojavnosti pri moških, starih od 15 do 39 let, povečala od 3 na 100.000 leta 1960 do 10, 7 na 100.000 v letu 1990. Slovenski register raka vsebuje podatke od leta 1950 dalje in je eden izmed

najstarejših v Evropi. V Sloveniji je pojavnost raka mod v starosti od 15 do 34 let močno narasla in sicer od 4 na 100.000 leta 1975 do 11 na 100.000 v letu 1995 (slika 2).

Slabšanje kakovosti semena

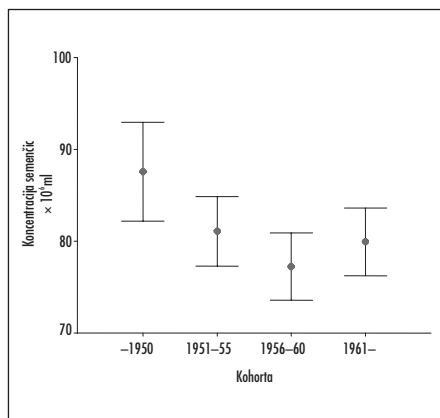
Kakovost semena je dober pokazatelj delovanja mod. V zadnjih letih je bilo objavljenih kar nekaj poročil, ki kažejo, da se je kakovost semena poslabšala. Prvo tako poročilo je objavila danska skupina, ki je izvedla metaanalizo rezultatov, objavljenih v zadnjih petdesetih letih. Ugotovili so, da se je pri moškem močno zmanjšalo poprečno število semenčic v ejakulatu. Njihova študija je nalezela na številne kritike, vendar je nekaj kasnejših študij iz različnih delov Evrope in ZDA potrdilo opažene spremembe. Podobna študija, narejena v Parizu pod vodstvom P. Jouanneta, je pokazala podobno zmanjšanje števila semenčic v ejakulatu moških (zdravih darovalcev semena) med letoma 1972 in 1991. Ugotovili so tudi, da se število semenčic in kakovost semena slabša z letom rojstva: mlajši moški so imeli slabše seme kot moški, rojeni pred letom 1960. Podobne rezultate so dobili tudi v Belgiji, na Škotskem in nekaterih delih ZDA, opaženi pojav pa ni splošen.



Slika 2. Pojavnost raka mod pri mladih Slovencih se je v 20 letih skoraj potrojila (Register raka). Primerjava z malignimi limfomi.

Tako v Evropi ugotavljajo, da pri Fincih ni prišlo do padca števila semenčic (12) in povečanega pojavljanja prirojenih napak (čeprav nekateri najnovejši rezultati kažejo, da se je tudi tam pričela slabšati kakovost spermatogeneze (13), pa tudi v nekaterih drugih regijah v Evropi (okolica mesta Toulouse) ni opaziti podobnih sprememb (14). Za te zemljepisne razlike zaenkrat še nimamo pojasnila.

Podobno analizo smo izvedli tudi v Sloveniji. Pregledali smo seme 2343 zdravih moških, partnerjev žensk, pri katerih je bila narejena oploditev *in vitro* zaradi tubarnega vzroka neplodnosti (15). Ugotovili smo, da se med letoma 1983 in 1996 prostornina semena in število semenčic nista spremenila, med letoma 1988 in 1996 pa smo opazili zmanjšanje hitre gibljivosti semenčic. Moške smo razporedili glede na datum njihovega rojstva,



Slika 3. Padec koncentracije semenčic pri Slovencih, rojenih med 1950–1960.

in opazili zmanjšano koncentracijo semenčic pri moških, rojenih po letu 1950, kar se ujema z objavljenimi podatki iz drugih evropskih dežel (slika 3).

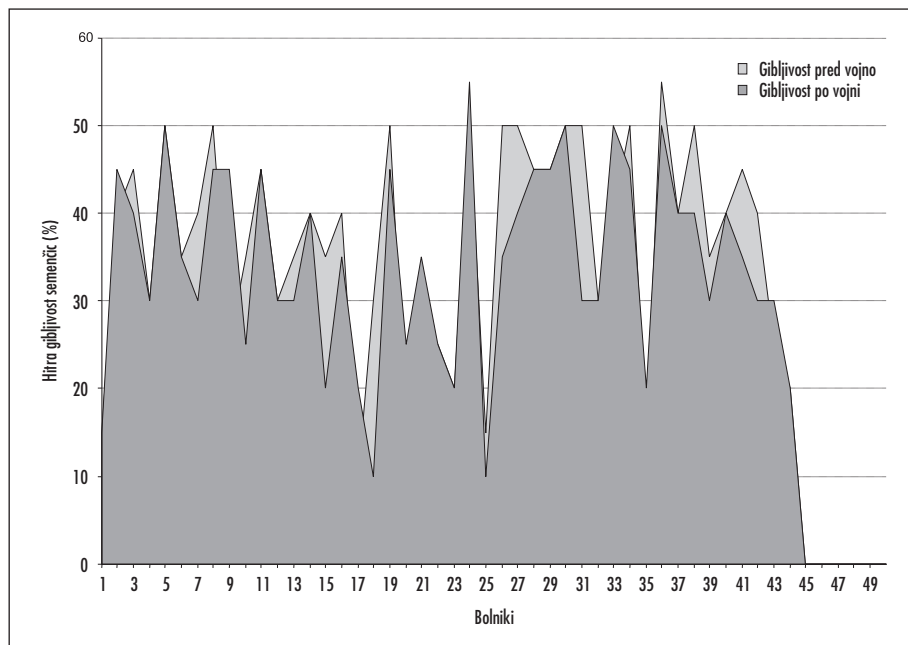
V zadnjih letih se kot možni vzrok za zmanjševanje kakovosti semena upošteva predvsem izpostavljenost zarodka estrogenim snovem v maternici (16–18), na kakovost semena pa lahko vplivajo tudi številni drugi dejavniki, kot so izpostavljenost nekaterim težkim kovinam in drugim toksičnim snovem, pretiravanje pri kajenju, alkoholu ali mamilih, pa tudi vroče kopeli in nošnja tesnega spodnjega perila (tabela 1).

Poleg omenjenih dejavnikov ima pomembno vlogo pri normalnem poteku spermatogeneze tudi stres. Razmnoževanje za preživetje posameznika ni nujno potrebno (je pa seveda nujno potrebno s stališča evolucije), zato je razmnoževalna sposobnost ena od telesnih funkcij, ki se v nevarnosti (v stresnih situacijah) zmanjša. Čustvena prikrajšanost, socialni in ekonomski problemi oziroma stres katerega koli izvora lahko močno prizadenejo normalno delovanje mod in potek spermatogeneze (19). Fenster (20) ugotavlja, da stres pri delu in številno nezgod ne vplivata na kakovost semena. Vendar je smrt bližnjega sorodnika povezana z zmanjšanjem progresivne gibljivosti semenčic. Od 26. junija do 4. julija 1991 je Slovenija doživela enajstdnevno vojno. Pri bolnikih z normalnim ejakulatom, ki smo jih spremljali na naši kliniki, smo primerjali parametre semena pred vojno in po njej (21). Opazili smo padec v gibljivosti semenčic (slika 4), ki bi lahko bil posledica stresa zaradi vojne. Spremembe kakovosti semena, ki jih povzroča stres, imajo dve posledici: zmanjšano

Tabela 1. Dejavniki iz okolja, ki negativno vplivajo na spermatogenezo.

Okolje	Način življenja in poklic
Težke kovine: svinec, kadmij, talij	vegetarijanska prehrana
Dušikove, žveplove in fosforne spojine: ogljikov disulfid (industrija viskoze), organski fosforji (paration)	debelost
Pesticidi*: klordekon, nematocidi (DBCP), dibromoetan, etilen dibromid, dioksin (TCDD), etri etilenglikola	kajenje
	alkohol
	oblačilne navade
	vroče kopeli
	hud stres
	vozniki, varilci

* vse danes prepovedane spojine



Slika 4. Padec gibljivosti semenčič pri mladih Slovencih med vojno za osamosvojitvev.

rodovitnost pri moškem in spremembo porazdelitve med spoloma (rodi se več deklic) ob rojstvu (22, 23).

Razumevanje pojava

Izsledki vseh omenjenih študij kažejo, da se je vsaj v nekaterih krajih poslabšala kakovost semena, kar ima lahko hude posledice za normalno razmnoževanje. Ob nadaljnjem enakem zmanjševanju števila semenčič, kot so ga zabeležili na Škotskem in v Franciji, bodo po merilih Svetovne zdravstvene organizacije že v zadnjih letih rojeni moški v odrasli dobi manj plodni glede na število semenčič v ejakulatu (24, 25). Zato so nujno potrebni raziskovalni programi, ki bodo prispevali k razumevanju obsežnosti problema, njegovih glavnih vzrokov in pripomogli k omejevanju opisanih patologij.

Dobra študija o kakovosti semena mora vsebovati epidemiološke, klinične in biološke podatke, ki zajemajo tako rutinske analize semena kot tudi proučevanje dodatnih parametrov npr. fragmentacije DNA v zarodnih celicah, ki je prvi pokazatelj, da je celica okvarjena in na poti k apoptozi. V Ljubljani

imamo histološke vzorce mod zarodkov izpred 20 let, ki so bili vključeni v raziskave v tistem času; primerjava teh vzorcev z vzorci današnjega časa bi nam lahko pokazala možne razlike pri razvoju mod. Treba je spremljati raven hormonov med nosečnostjo ter dobiti podatke o načinu življenja kandidatov v študiji, saj na normalen razvoj in delovanje razmnoževalnega sistema vplivajo številni dejavniki iz okolja.

TEŽAVE IN PERSPEKTIVE

Namen takih študij je ugotoviti, kateri dejavniki slabo vplivajo na spermatogenezo in dozorevanje semenčič kot tudi na razvoj mod in drugih spolnih organov pri zarodku. Sledilo naj bi preprečevanje izpostavljenosti škodljivim kemičnim snovem, ki je dostikrat težko izvedljivo. Uporaba nekaterih snovi, kot so recimo alkil fenoli, je tako zelo razširjena, da je enostavno ne moremo prekiniti v kratkem času, ker je vključena v preveliko procesih (plastične snovi nas spremljajo prav na vsakem koraku). Tudi če takoj prenehamo z uporabo alkil fenolov, jih je v okolju toliko, da bodo še lep čas prisotni in našem vsakda-

njem življenju: recimo DDT, katerega uporaba je bila v zahodnih deželah prepovedana večinoma že v šestdesetih letih – pri nas leta 1972 – (v nekaterih deželah v razvoju se uporablja še danes), a ga zaradi zelo dolge razpolovne dobe še zdaj najdemo povsod v zemlji. Dibromokloropropan (DBCP) je snov, ki se uporablja proti nematodam, predvsem pri škropljenju banan v tropskih in subtropskih deželah. Čeprav so že v začetku šestdesetih let s poskusi na podganah dokazali, da gre za spermatoksično snov, so šele leta 1977 odkrili, da škodljivo deluje tudi na spermatogenezo pri človeku. Delavci v Kaliforniji so imeli zmanjšano število semenčic (ali celo sploh niso imeli semenčic v ejakulatu), imeli so visoko raven FSH v plazmi in so bili manj plodni. Zastrahujoči podatki o nepravilnem delovanju mod zaradi DBCP so bili nato potrjeni pri preiskavah drugih tovarniških ali kmečkih delavcev v Mehiki, na Havajskih otokih, v Izraelu in Kostariki (26). Skoraj dve desetletji sta bili potrebni za prepoved uporabe glikolovih etrov. Zahvaliti se je treba Državnemu inštitutu za socialno zavarovanje in zdravstvo v ZDA, da je danes sodelovanje med industrijo, znanstveniki in politiki v zvezi s proizvodnjo in varno uporabo glikolovih etrov ali zamenjavo le-teh z neškodljivimi snovmi (27). V Evropi so Nemčija, Švedska in Danska prepovedale uporabo atrazina. Evropska skupnost je določila, da prag pitne vode ne sme presežati 0,1 mikrograma pesticidov na liter vode. Pri nas velja od leta 1997 (28) ista količina na liter vode. Prav tako so uporabo pesticidov prepovedali v francoski pokrajini Bretanji, kjer jim je po uvedbi prepovedi leta 1997 uspelo na vseh področjih z velikim tveganjem, zemljiščih ob vodi in pobočjih ob vodi znatno in trajno znižati stopnjo onesnaženja in ostati v mejah dopustnosti. Taka je teorija, slika v naravi pa je popolnoma drugačna, kar potr-

jujejo različne študije po Evropi in pri nas: npr. v Franciji kar 95 % voda dosega ali presega to vrednost, ponekod tudi za 230-krat (29). Analize potrjujejo, da je tudi pri nas prag onesnaženosti voda velikokrat presežen (30). Resnost problema dokazuje tudi uredba o monitoringu pesticidov v živilih in kmetijskih proizvodih, ki je bila objavljena v Uradnem listu Republike Slovenije št. 13/99.

Etično nesprejemljiv je vsakršni poskus uporabe za testiranje toksičnih snovi na človeku (to se je baje zgodilo leta 1998 v Edinburghu in Manchesteru pri za to plačanih študentih (31). Tako dejanje bi moralo biti kaznivo.

Ameriška agencija za varstvo okolja (EPA) se je odločila za testiranje kemičnih snovi, ki so prisotne v mnogih izdelkih, da bi ugotovila njihov vpliv na endokrinološki sistem. Nalogo je poverila zasebni družbi OSI Pharmaceuticals INC in jo zadožila, naj testira 15.000 najbolj pogosto uporabljenih kemičnih snovi (ocenili so, da je takih vsaj 87.000). Izvedenci bodo uporabljali metodo, pri kateri bodo gojili človeške celice, ki bodo vsebovale DNA lucifer: take celice se pričnejo svetlikati, ko kemična snov sproži celične mehanizme, ki so odgovorni za pravilno delovanje hormonov. Rezultati teh raziskav bodo pokazali, katere snovi je treba dodatno testirati na laboratorijskih živalih in se s tem prepričati o njihovi škodljivosti za endokrinološki sistem (32).

SKLEP

Poročila o slabšanju moške plodnosti so v zadnjih letih zdramila socialne, industrijske, politične in agrarne ustanove po svetu. V Sloveniji, kjer so veliki problemi na področju rodnosti, bi si morali še posebej prizadevati, da bi raziskali in pojasnili vzroke in posledice teh sprememb, predvsem v povezavi z naravno plodnostjo, saj je umetna oploditev le izhod v sili.

LITERATURA

1. Dolk H. Rise in prevalence of hypospadias. *Lancet* 1998; 351: 770.
2. John Radcliffe hospital cryptorchidism study group. Cryptorchidism: an apparent substantial increase since 1960. *BMJ* 1986; 293: 1401-4.
3. Adami H, Bergstrom R, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, et. al. Testicular cancer in nine northern european countries. *Int J Cancer* 1994; 59: 33-38.
4. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-13.

5. Auger J, Kunstmann J, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281-5.
6. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 905-21.
7. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995; 332: 1411-6.
8. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.
9. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect*. 1998; 12: 793-6.
10. Zorn B, Virant-Klun I, Drobnič S, Tomažević T, Talan T, Peterlin B, et. al. Nosečnost in otroci po metodi neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Retrospektivna študija ob rojstvu 101 otroka. *Zdrav Vest* 2000; 69: 67-73.
11. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100: 831-4.
12. Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J. High and unchanged sperm count of Finnish men. *Int J Androl* 1996; 19: 11-7.
13. Pajarinen J, Laippala P, Penttilä A, Karhunen PK. Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged Finnish men, 1981-91: two necropsy series. *BMJ* 1997; 314: 13-8.
14. Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R. Time series of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ* 1966; 312: 471-2.
15. Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among Slovenian healthy men included in the IVF-ET programme during 1983-1996. *Int J Androl* 1999; 22: 178-83.
16. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. The possible role of sex hormones in the development of testicular cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 54-61.
17. Ginsburg J. Unanswered questions in carcinoma of the testis. *Lancet* 1997; 349: 1785-6.
18. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NES. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997; 350: 1723-8.
19. Bigelow PL, Jarrell J, Young MR, Keefe TJ, Love EJ. Association of semen quality and occupational factors: comparison of case-control analysis and analysis of continuous variables. *Fertil Steril* 1998; 1: 11-8.
20. Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, Swan SH. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl* 1997; 2: 194-202.
21. Zorn B, Virant-Klun I, Sučur V, Meden-Vrtovec H. Stress induced by short-term war affected sperm motility in young men from Slovenia. In: *International Symposium on "Male sterility for motility disorders: etiological factors and treatment*. Sero Symposia, Paris, Jan. 30-31 1998. Abstract book. p. 7.
22. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Møller H. Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. *Hum Reprod* 1998; 8: 2321-2.
23. Hansen D, Møller H, Olsen J. Severe periconceptional life events and the sex ratio in offspring: follow up study based on five national registers. *BMJ* 1999; 319: 548-9.
24. Giwercman A, Skakkebaek NE. The human testis - an organ at risk? *Int J Androl* 1992; 15: 373-5.
25. Jegou B, Spira A, Jouannet P. La fertilité masculine est-elle menacée? *Contracept Fertil Sex* 1995; 9: 513-5.
26. Spira A, Multigner L. Environmental factors and male infertility: the effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 8: 2041-2.
27. Schrader SM. Towards a safer occupational environment: The U. S. approach. The example of the glycol ethers. *Middle East Fertility Society Journal*. 1998; 3 Supplement 1: 68-71.
28. Uradni List Republike Slovenije. Pravilnik o zdravstveni ustreznosti pitne vode, 1997; No. 46, pp. 4125-8; No 52, pp. 4653-66.
29. Valo M. Premiere victoire en Bretagne contre les pesticides. *Le Monde* 1998; Sep 17.
30. Burja A. Nas pitna voda ogroža? Ne pij vode na severozhodu. Delo, Sobotna priloga 1999; Apr 10.
31. Harling R. Organophosphate pesticides are being tested on students. *BMJ* 1998; 317: 430.
32. Silbert L. L'effet des produits chimiques sur l'homme va etre evalue aux Etats-Unis. *Le Quotidien du Medecin* 1998; 6238: 27.

Prispelo 22. 11. 1999