



Jorma Toppari ja Noora Kotaja

Miehen hedelmällisyys

Miesten hedelmättömyys on monitekijäinen ja kliinisesti heterogeeninen tila, joka koskettaa arviolta noin 17 %:a miehistä maailmanlaajuisesti. Hedelmättömyys voi johtua siittiötuotannon häiriöistä kiveksissä tai siemennesteen siittiöiden määrällisistä, rakenteellisista tai toiminnallisista poikkeavuuksista. Geneettisillä tekijöillä on oma osansa hedelmättömyyden taustalla, mutta kliinisessä diagnostiikassa tunnistetut geneettiset syyt rajoittuvat toistaiseksi pääasiassa tunnetuimpiin kromosomipoikkeavuuksiin. Viime vuosina on raportoitu huolestuttavasta kehityssuunnasta, siemennesteen laadun heikkenemisestä, mikä saattaa viitata laajempaan miesväestön hedelmällisyyden vähenemiseen. Tämän ilmiön taustalla vaikuttavia tekijöitä ei vielä täysin tunneta, mutta ympäristötekijöiden – kuten kemikaalialtistuksen ja ympäristömyrkyjen – osuutta epäillään merkittäväksi. Tilanteen ymmärtämiseksi ja diagnostiikan kehittämiseksi tarvitaan kipeästi laajamittaista ja syvällistä tutkimusta, jonka avulla voidaan tunnistaa paremmin miesten hedelmällisyyttä säätelevät tekijät.

Hedelmällisyysluvut ovat pienentyneet alle uusiutumisarajan koko teollistuneessa maailmassa (KUVA 1). Myös kehitysvissä maissa lisääntymisluvut pienenevät (1). Suomessa hedelmällisyysluku on 1,25 eli tilastoidun historiamme pienin. Ilman maahanmuuton tuomaa väestölisäystä Suomessa väestö vähenisi viidennekkseen nykyisestä kolmen sukupolven kuluessa (2). Hedelmällisyysluku kuvaa syntyvyyttä, vaikka biologisesti hedelmällisyys on toki eri asia kuin syntyvyys. Väestötiede ja julkinen keskustelu ovat etsineet syytä syntyvyyden muutokseen ennen muuta yhteiskunnallisista, taloudellisista ja psykososiaalisista tekijöistä. Taloudelliset kannusteet lasten hankkimiseen ovat tuoneet vain hyvin lyhytkestoisia lisäyksiä syntyvyyteen.

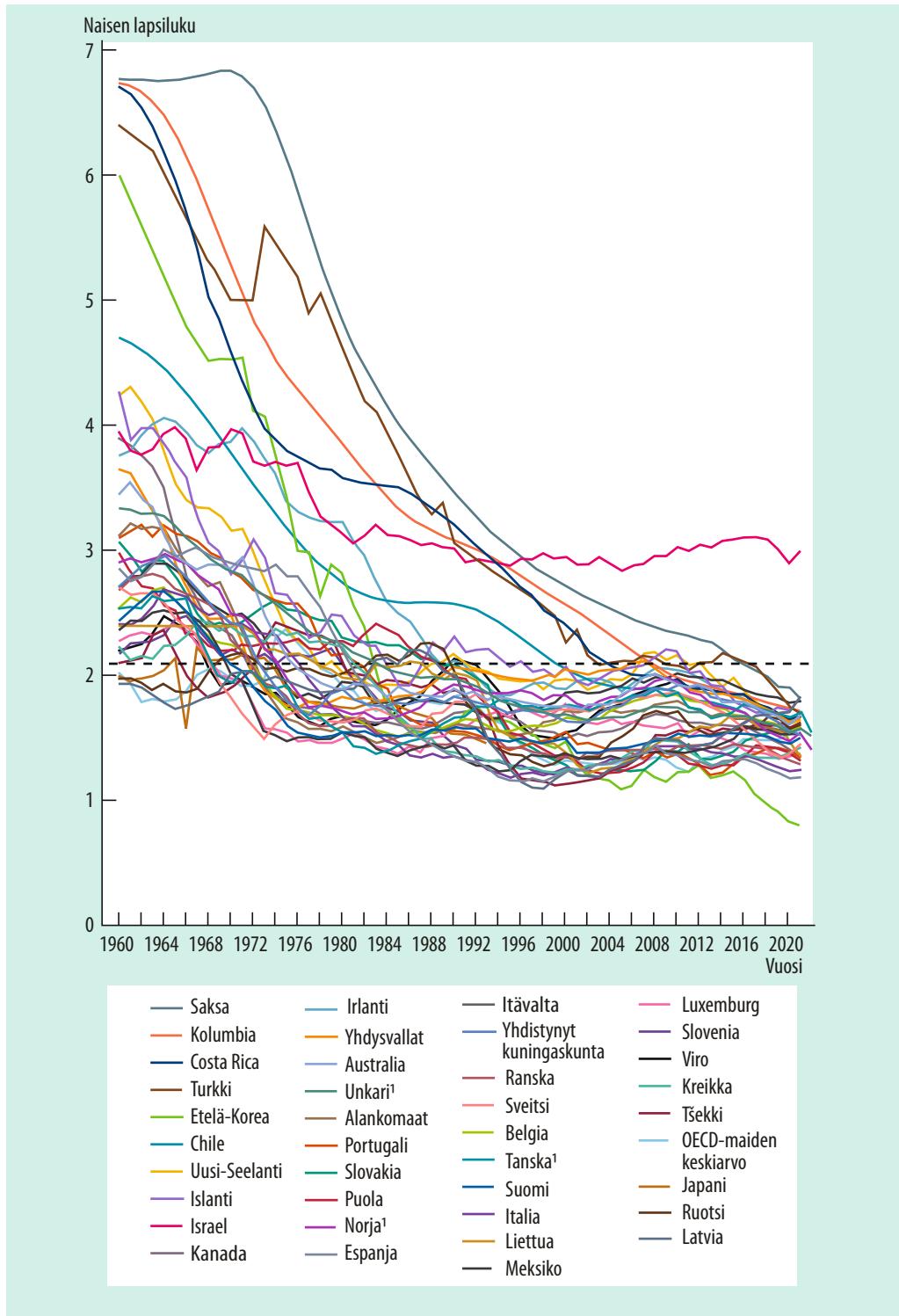
Biologisista syistä vaikeuksiin lasten saannissa on keskusteltu vain vähän. Naisten hedelmällisen iän rajallisuus ja esikoisen saaminen siinä iässä, jolloin hedelmällisyys on jo heikkenevässä, ovat lyhentäneet aikaa lasten hankkimiseen, mikä on tunnettu lapsilukua pienentävä seikka. Kun lasten hankinta on väestötasolla siirtynyt pääasiassa yli 30 vuoden ikään, on luonnollista, että perhekoot eivät voi olla kovin suuria. Miesten ikä ei vaikuta hedelmällisyy-

teen samoin kuin naisten, mutta ikääntyneiden miesten siemennesteen laatu ei ole yhtä hyvä kuin nuorten aikuisten.

Lapsiluvun ja lapsitoiveiden välillä on selvä ero. Kaikki eivät saa toivomaansa määrää lapsia, vaikka haluaisivat. Avusteisen lisääntymisen määrän muutokset heijastavat hedelmättömyyden yleisyyttä. Yli 6 % vastasyntyneistä suomalaisista on saanut alkunsa avusteisella lisääntymisteknologialla. Näiden menetelmien kehityksestä huolimatta monet jäävät lapsettomiksi.

Pelkästään miehestä johtuvat syyt ovat hedelmättömyyden taustalla noin kolmanneksessa tapauksista ja osatekijänä toisessa kolmanneksessa, jossa myös naisen hedelmällisyysongelmat vaikuttavat (3,4). Tärkein naiseen liittyvä hedelmällisyyteen vaikuttava tekijä on ikä. Hedelmällisyys heikkenee jo 25 vuoden iästä lähtien, ja 37 ikävuoden jälkeen hedelmällisyys heikkenee erittäin nopeasti. Tämä ei ole vuosikymmenten ja vuosisatojen myötä muuksi muuttunut. Myös lapsettomuushoitosten tulokset riippuvat naisen iästä – mitä enemmän ikää, sitä huonommat onnistumismahdollisuudet.

Miehen hedelmällisyys riippuu siemennesteen laadusta sekä siittiöiden määrästä, rakenteesta ja liikkuvuudesta. Yksilötasolla



KUVA 1. OECD:n tilastoimat hedelmällisyysluvut (lasten lukumäärä hedelmällisessä iässä olevia naisia kohden) aikaväliltä 1960–2021.

¹Tiedot vuodelta 2022.

siemennesteanalyysin tulokset eivät valitettavasti ennusta kovin hyvin parin hedelmällisyyttä. Siittiömäärät ovat vähentyneet sotien jälkeisistä ajoista lähtien, mikä havaitaan meta-analyysseissa, joihin on koottu tietoja kaikista vertailukelpoisista tutkimuksista ympäri maailman (5). Pitkään väiteltiin näiden tutkimusten luotettavuudesta, kun erityisesti kemianteollisuuden edustajat halusivat kieltää koko ilmiön, koska muutosten syyksi epäiltiin kemikaalien aiheuttamaa haittaa. Tulosten väitettiin johtuvan menetelmäeroista tutkimusten välillä. Kun kokosimme yhteen samaa laadunvarmistusta käyttäneitä tutkimustuloksia Euroopasta ja Japanista, tulokset osoittivat yhtenevästi, että valikoimattomien nuorten miesten siemennesteen laatu on huonoa kaikkialla, vaikka alueellisia eroja edelleen havaitaan (6).

Suomalaismiesten siittiömäärät olivat vielä vuosituhannen vaihteessa suurempia kuin muualla Länsi-Euroopassa, mutta tämän jälkeen tapahtui selvä muutos huonompaan suuntaan melko pienessä ajassa (7–10). Syntymäkohorteittain normaalien siittiöiden lukumäärä pieneni kymmenessä vuodessa 17 miljoonasta 11 miljoonaan. Tanskassa siemennesteen laatu on pysynyt huonona jo yli 20 vuotta, mutta toisaalta se ei enää ole heikentynyt (11). Suomessa tilanne on nyt vastaava kuin Tanskassa, ja on mielenkiintoista nähdä, millaiseksi siemennesteen laatu kehittyy tulevaisuudessa.

Elintapojen ja ympäristön vaikutus siittiötuotantoon

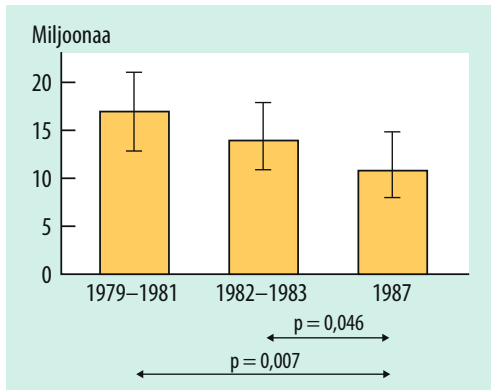
Siemennesteen laatuun ja ennen muuta siittiöiden lukumäärään vaikuttavia asioita on tutkittu paljon, mutta varma tieto on jäänyt rajalliseksi. Sikiöaikainen altistus tupakansavulle on selvästi yhteydessä pieniin siittiömääriin, mutta miehen omalla tupakoinnilla on vähemmän merkitystä (12). Sen on kuitenkin raportoitu lisäävän siittiöiden DNA-fragmentaatiota, joka puolestaan heijastuu suurentuneeseen keskenmenoriskiin ja hedelmällisyyshoitojen huonompiin tuloksiin (13). Tämän takia lapsettomuushoitoihin hakeutuvia suositellaan lopettamaan nikotiini- ja lääkeainetuotteiden käyttö vähintään kolmeksi kuukaudeksi ennen hoitoa.

Myös nuuskan yhteys huonoon siemennesteen laatuun on havaittu totunnaisessa siemennesteanalyysissä (14). Viinaa pitää juoda oikein kaksin käsin, jotta siittiötuotanto heikentyisi. Kun keskimääräinen päivittäinen alkoholin kulutus ylittää 40 grammaa, alkaa ilmetä selviä haittavaikutuksia kiveksissä (15). Myös lihavuuden yhteyttä miesten siemennesteen laatuun on tutkittu ahkerasti, ja lihavuuden on havaittu liittyvän pienempään mahdollisuuteen saada lapsia sekä lisääntymisteknologioiden avulla että ilman niitä (16). Sekä lihavuus että iäkkyyys ovat yhteydessä lisääntyneeseen siittiöiden DNA-fragmentaatioon.

Siittiötuotannon määrää rajaa Sertolin solujen lukumäärä kiveksen siementiehyissä, joissa spermatogeneesi tapahtuu näiden solujen ohjaamana. Sertolin solut lisääntyvät aktiivisesti sikiöaikana, syntymän jälkeen niin sanotun minipuberteetin aikana ja juuri ennen varsinaisen murrosiän alkua. Siittiötuotannon käynnistyttyä Sertolin solut eivät enää jakaudu. Siksi myös siittiöiden enimmäismäärä riippuu sikiöajan ja lapsuuden kehityksestä, eikä siihen enää aikuisiällä voida lisävästi vaikuttaa. Ainoa poikkeus tästä on synnynnäinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi, jossa Sertolin solujen lisääntymistä voidaan edistää gonadotropiinihoidolla, jonka myötä siittiötuotanto lisääntyy (17). Äidin tupakointi raskauden aikana ilmeisesti vähentää Sertolin solujen lisääntymistä sikiön kiveksessä ja aiheuttaa sen takia haitan, joka ilmenee vasta aikuisiässä siemennesteen huonona laatuna.

Seveson kemikaalionnettomuus Italiassa vuonna 1976 aiheutti valtavan dioksiini-altistuksen alueelle. Tämä heijastui myös poikasisikiöiden kiveksen kehitykseen siten, että altistuksen määrä korreloitiu negatiivisesti siittiömääriin aikuisiässä. Miesten, jotka olivat sikiöajan lisäksi altistuneet suurille dioksiinimäärille imetyksen kautta eli minipuberteetissa, siittiömäärät olivat pienimmät (18).

Suomessakin oli Kymijoen saastumisen takia suuria dioksiini-altistuksia jokivarren alueella, mutta alueen väestön siemennesteen laatua ei koskaan tutkittu. Dioksiinimäärät Suomen vesistöissä ovat vähentyneet huomattavasti sitten synkän 1970-luvun. Rasitteenamme on kui-



KUVA 2. Normaalien siittiöiden lukumäärä 19-vuotiailla suomalaisilla miehillä syntymäajan mukaan.

tenkin altistuminen tuhansille kemikaaleille, joiden vaikutusta kiveksen kehitykseen ei tunneta, vaikka lisääntymismyrkyllisyys kuuluu kemikaalien testaukseen ennen markkinoille tuloa.

Erityisesti androgeenien tuotantoa tai toimintaa estäviä kemikaaleja epäillään syyksi pienentyneisiin siittiömääriin. Lisääntymistoksiologisissa tutkimuksissa nämä tulevat huonosti esiin, koska jyrksijöiden siittiötuotannon pitää vähentyä yli 90 % ennen kuin se johtaa poikkeukseen pienemiseen, joka on hedelmällisyyden mittari. Ihmisellä ei nykyään ole tällaista siittiöreserviä, koska siemennesteen siittiöpitoisuuden keskiluku (mediaani) on noin 50 miljoonaa/ml (6). Siittiömäärien vähentyessä tätä pienemmiksi alkaa lasta yrittävien parien raskauden todennäköisyys jyrkästi pienentyä (19). Antiandrogeenisia kemikaaleja on paljon, ja niiden vaikutukset kasautuvat, mikä nostaa oikeutetun huolen ympäristön vaikutuksista miesten lisääntymisterveyteen. Kuten kaikessa terveydessä, ympäristö on yhteydessä perimään ja perinnöllinen alttius ympäristön vaikutuksille vaihtelee.

Miehen hedelmättömyyden genetiikka

Miesten hedelmättömyys voi esiintyä osana oireyhtymään liittyviä sairauksia, kuten primaarista värekarvatoiminnan häiriötä (PCD) tai kystistä fibroosia. Se voi myös johtua hypotalamus-aivolisäke-kivesakselin toimintahäi-

riöistä tai ilmetä erillisenä, ei-oireyhtymämäisenä tilana muuten terveillä miehillä. Miesten hedelmättömyyden eri muodot luokitellaan fenotyyppien perusteella, ja ne liittyvät tyyppisesti siittiötuotannon häiriöihin. Tavallisimpia ilmenemismuotoja ovat vähentynyt siittiömäärä (oligoospermia), siittiöiden täydellinen puuttuminen siemennesteestä (atoospermia), heikentynyt siittiöiden liikkuvuus (astenotsoospermia), ja poikkeava siittiöiden morfologia (teratotsoospermia). Vaikka hedelmättömyydelle voidaan monissa tapauksissa tunnistaa kliinisesti havaittava syy, taustalla olevat molekulaariset mekanismit jäävät suurimmassa osassa tapauksista edelleen tuntemattomiksi.

Geneettisten tekijöiden arvioidaan vaikuttavan merkittävästi miesten hedelmättömyyteen. Kuitenkin vain noin 4 %:lla hedelmättömien parien miehistä voidaan tunnistaa selkeä geneettinen syy (20). Tämä osuus suurenee noin 15 %:iin atoospermisten miesten osalta, kun taustasyy voidaan usein jäljittää kromosomipoikkeavuuksiin – yleisimmin Klinefelterin oireyhtymään (karyotyyppi 47, XXY) – tai Y-kromosomin AZF-alueen mikrodeleetioihin. Nämä kaksi geneettistä poikkeavuutta ovat hyvin tunnettuja ja kuuluvat osaksi rutiinimaista kliinistä diagnostiikkaa erityisesti vaikean oligotsoospermian ja atoospermian yhteydessä. Klinefelterin oireyhtymän esiintyvyyden on 1:500–700 miestä, mutta valtaosa tapauksista jää diagnosoimatta.

Yksittäisten geenien mutaatiot selittävät nykyään vain pienen osan miesten hedelmättömyystapauksista, mutta tunnettujen mutaatioiden määrä lisääntyy jatkuvasti tutkimuksen edetessä. Erityisesti eksomisekvenssoinnin käyttöönotto on merkittävästi edistänyt geenitutkimusta, sillä se mahdollistaa useiden geenien samanaikaisen analysoinnin suurissa potilaisaineistoissa. Tämä on johtanut uusien tautigeenien tunnistamiseen ja lisännyt ymmärrystä hedelmättömyyden geneettisestä taustasta (20). Geenimutaatioita on tunnistettu sekä siittiöiden vähentyneen määrän että heikentyneen liikkuvuuden tai poikkeavan morfologian taustalta (21,22). Usein mutaatio kohdistuu spermatogeneesin kannalta keskeiseen geeniin,

mikä johtaa sukusolujen kehityksen tai toiminnan häiriintymiseen.

Toisaalta mutaatio voi kohdistua myös geeneihin, jotka säätelevät lisääntymiselintien kehitystä tai toimintaa. Esimerkiksi atsoospermian taustalla voi olla sukusolujen erilaistumisen estävä mutaatio (ahtaumaton atsoospermia, NOA), mutta myös mutaatio, joka aiheuttaa tukoksen ja estää siittiöiden kulkeutumisen siemennesteeseen (ahtaumaperäinen atsoospermia) (20,23). Esimerkki jälkimmäisestä on kystisen fibroosin taustalla oleva *CFTR*-geenin patogeeninen variantti, joka aiheuttaa synnyinäisen siemenjohtimien puuttumisen.

Kliinisesti ahtaumaperäinen ja ahtaumaton atsoospermia voidaan myös ennustaa kivesten koon ja hormonipitoisuuksien perusteella. Ahtaumaperäisessä atsoospermiassa kivesten koko ja hormonipitoisuudet ovat yleensä normaaleja, kun taas ahtaumattomassa atsoospermiassa kivekset ovat usein normaalia pienempiä, serumin inhibiini B -pitoisuus on pieni ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus suuri. Geenitesteillä voidaan edelleen erotella toisistaan ahtaumaperäistä ja ahtaumatonta atsoospermiaa ja näin ennustaa TESE-toimenpiteen (testicular sperm extraction, siittiöiden keräys kiveksestä hedelmöityshoitoja varten) onnistumismahdollisuuksia (23). Ahtaumaperäisen atsoospermian yhteydessä toimenpiteen onnistumistodennäköisyys on lähes 100 %, kun taas ahtaumattomassa tapauksessa onnistuminen vaihtelee suuresti 0 %:sta 50 %:iin taustalla olevan geneettisen syyn mukaan (23). Ahtaumattoman atsoospermian yhteydessä tarvitaan yleensä mikroskooppiavusteista TESE-toimenpidettä.

Hedelmättömyyteen liittyvistä geneettisistä sairauksista hypogonadotrooppinen hypogonadismi on merkittävä, sillä sitä voidaan tehokkaasti hoitaa gonadotropiinilääkityksellä. Tila voi esiintyä erillisenä tai osana laajempaa oireyhtymää (esimerkiksi Bardet–Biedlin oireyhtymä). Erillinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi esiintyy osalla potilaista yhdessä hajuainestien puuttumisen tai heikkouden kanssa (esimerkiksi Kallmannin oireyhtymä) tai ilman hajuainestiongelmia (esimerkiksi GnRH-reseptoriviat). Nykyään tunnetaan yli 50 hypogonado-

trooppista hypogonadismia aiheuttavaa geeni-mutaatiota (20). Näiden ilmaantuvuus on noin 1:10 000, ja ne ovat miehillä naisia yleisempiä, koska osa periytyy X-kromosomaalisesti.

Eksomisekvenssoinnin avulla on tunnistettu jo yli 300 geeniä, jotka ovat yhteydessä miehen hedelmättömyyteen. Näistä geeneistä kuitenkin vain 70:stä on vähintään kohtalainen näyttö miesten hedelmättömyyden aiheuttajana (20). Näiden tunnistettujen tautigeenien sisällyttäminen diagnostiikkaan on tärkeää kliinisen päätöksenteon tukemiseksi, asianmukaisen geneettisen neuvonnan mahdollistamiseksi sekä potilaiden neuvomiseksi täsmällisemmin hoidon onnistumismahdollisuuksista. Nykyisin onkin käytössä laajoja geenipaneelitutkimuksia hedelmättömyyden diagnosointiin.

Siittiön epigenomi ja mahdolliset vaikutukset tuleviin sukupolviin

Geneettiset tekijät eivät pysty yksin selittämään yleistä siemennesteen laadun heikkenemistä, ja ympäristötekijöiden uskotaan myös vaikuttavan siittiötuotantoon ja hedelmällisyyteen (4). Sen lisäksi, että elintapoihin ja ympäristöön liittyvät tekijät voivat häiritä varhaista kiveksen kehitystä, ympäristö voi myös suoraan vaikuttaa aikuisten siittiötuotantoon ja kypsien siittiöiden toimintaan. Ympäristötekijät voivat vaikuttaa solun toimintaan epigeneettisten muutosten kautta (24). Epigeneettinen muutos perintötekijöiden järjestäytymisessä tai ilmenemisessä. Erilaiset ympäristöaltisteet saavat aikaan muutoksia solun epigenomissa eli genomia pakkaavissa ja säätelevissä epigeneettisistä tekijöissä. Nämä muutokset puolestaan voivat muuttaa solun toimintaa.

Myös siittiön epigenomi on altis ympäristöaltisteille (25). Suuret muutokset siittiön epigenomissa voivat heikentää hedelmällisyyttä. Tämä saattaa tapahtua ilman näkyviä muutoksia siittiöiden morfologiassa. Eri tutkimuksissa 15–30 % lapsettomuuden syistä on jäänyt epäselviksi (26–28). On mahdollista, että siittiön epigenomin muutokset selittävät osan näistä tapauksista.

Toisaalta altisteet voivat vaikuttaa siittiön

Ydinasiat

- ▶ Siittiöiden määrä ja laatu on huonontunut maailmanlaajuisesti toisen maailmansodan jälkeen.
- ▶ Siittiöntuotantokyky määrytyy sikiönkehityksen, varhaislapsuuden ja esimurrosiän aikana.
- ▶ Perimän, ympäristön ja epigenomin osuus hedelmällisyyden säätelyssä tunnetaan edelleen vajavaisesti.

epigenomiin ilman että se vaikuttaa siittiön hedelmöityskykyyn. Mielenkiintoista on, että nämä muutokset epigenomissa voivat myös siirtää tietoa isän altisteista seuraavalle sukupolvelle (29,30). Tätä ilmiötä kutsutaan epigeneettiseksi periytyvyudeksi. Ilmiö on todistettu eläinmalleissa, ja myös ihmistutkimuksissa on löydetty vahvoja yhteyksiä isän altisteiden, siittiön epigenomin ja jälkeläisten terveyden välillä.

Epigeneettinen periytyminen on monisukupolvisen terveyden kannalta merkittävä ilmiö, sillä sen avulla tieto vanhempien hankinnaisista ominaisuuksista voi siirtyä jälkeläiselle. Tämä saattaa vaikuttaa jälkeläisen kehitykseen ja terveyteen, joten epigeneettisellä periytymisellä saattaa olla keskeinen osuus erilaisten tautien synnyssä ja esiintyvyydessä. Epigeneettisen periytyksen mekanismien selviämisen myötä on myös herännyt huoli lääketieteellisesti avustetun lisääntymisen mahdollisista vaikutuksista seuraaviin sukupolviin (4,31). Keskustelua herättää varsinkin mikrohedelmöitys (siittiöiden vieminen munasolun sisään, ICSI), jossa valitaan yksi siittiö hedelmöitykseen tietämättä sen epigenomin tilaa.

Lopuksi

Miesten siemennesteen laadun heikkeneminen ja hedelmättömyyden yleistymisen ovat suurena kansanterveydellinen huolenaihe. Yhä useampi pari kohtaa vaikeuksia raskauden alkamisessa, mutta suurimmalle osalle hedelmättömistä miehistä ei voida määrittää tarkkaa etio-

logista diagnoosia. Tämä vaikeuttaa näyttöön perustuvaa ja yksilöllistettyä hoitopäätöksentekoa. Diagnostiset haasteet johtuvat puutteellisesta ymmärryksestä suku-solujen tuotannon biologisista mekanismeista sekä geneettisten ja ympäristötekijöiden vaikutuksista hedelmällisyyteen. Lisäksi miesten hedelmättömyyden kuormittavuutta ja sen mahdollista roolia yleis-sairauksien biomarkkerina ei tunnusteta riittävästi.

Suomessa on tehty vuosikymmenten ajan miesten lisääntymisterveyden ymmärtämisen edistämiseksi laaja-alaista tutkimusta, ja sitä täytyy jatkaa, jotta ymmärtäisimme, miten genetiikka, epigenetiikka ja ympäristötekijät vaikuttavat sekä hedelmällisyyteen että jälkeläisten terveyteen. Samalla on tärkeää lisätä niin väestön, terveydenhuollon ammattilaisten kuin päättäjienkin tietoisuutta hedelmättömyyden yleisyydestä ja sen seurauksista. ■

JORMA TOPPARI, LT, fysiologian professori, ylilääkäri
 Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
 Lasten ja nuorten klinikka, Tyks

NOORA KOTAJA, FT, molekyyli-lääketieteen professori
 Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Jorma Toppari: Apuraha (Sigrid Juséliuksen Säätiö, Tyks vtr, Breakthrough T1D (ent. JDRF), Helmsley Charitable Trust, National Institutes of Health/NIDDK, Sanofi, John Templeton Foundation), korvaukset koulutus- ja kongressikulusta (Sanofi, Novo Nordisk), tutkimus-, kehitys- ja koulutustoiminta (Sanofi), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus; DIAGNODE-3, DIAMYD, data and safety monitoring board)

Noora Kotaja: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ferring)

KIRJALLISUUTTA

1. Bhattacharjee NV, Schumacher AE, Aali A, ym. Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024;403:2057–99.
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, ym. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55–97.
3. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization 2023.
4. Kimmins S, Anderson RA, Barratt CLR, ym. Frequency, morbidity and equity – the case for increased research on male fertility. *Nat Rev Urol* 2024;21:102–24.
5. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, ym. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update* 2023;29:157–76.
6. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol* 2017;14:120–30.
7. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, ym. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod* 2001;16:1012–9.
8. Jørgensen N, Carlsen E, Neramo I, ym. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002;17:2199–208.
9. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, ym. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl* 2011;34:e37–48.
10. Rodprasert W, Virtanen HE, Sadov S, ym. An update on semen quality among young Finnish men and comparison with Danish data. *Andrology* 2019;7:15–23.
11. Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, ym. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional study with annual investigations over 21 years. *Hum Reprod* 2018;33:998–1008.
12. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M, ym. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49–58.
13. Aitken RJ. The male is significantly implicated as the cause of unexplained infertility. *Semin Reprod Med* 2020;38:3–20.
14. Kimblad A, Ollvik G, Lindh CH, ym. Decreased sperm counts in Swedish users of oral tobacco. *Andrology* 2022;10:1181–8.
15. Pajarinen J, Karhunen PJ, Savolainen V, ym. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:332–7.
16. Service CA, Puri D, Al Azzawi S, ym. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. *Fertil Steril* 2023;120:1098–111.
17. Raivio T, Toppari J, Perheentupa A, ym. Treatment of prepubertal gonadotrophin-deficient boys with recombinant human follicle-stimulating hormone. *Lancet* 1997;350:263–4.
18. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, ym. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* 2011;119:713–8.
19. Slama R, Eustache F, Ducot B, ym. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503–15.
20. Stallmeyer B, Dicke AK, Tüttelmann F. How exome sequencing improves the diagnostics and management of men with non-syndromic infertility. *Andrology* 2024;13:1011–24.
21. Tüttelmann F, Wyrwoll MJ, Steingröver J, ym. The genetics of female and male infertility. *Dtsch Arztebl Int* 2025;122:115–20.
22. Wyrwoll MJ, van der Heijden GW, Krausz C, ym. Improved phenotypic classification of male infertility to promote discovery of genetic causes. *Nat Rev Urol* 2024;21:91–101.
23. Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Siittiöitä suoraan kiveksestä? *Duodecim* 2018;134:1897–903.
24. Rotondo JC, Lanzilotti C, Mazziotta C, ym. Epigenetics of male infertility: the role of DNA methylation. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:689624.
25. Asteljoki J, Kotaja N. Ympäristön ja elintapojen vaikutus miesten sukusolujen epigenomiin. *Duodecim* 2021;137:795–801.
26. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA* 2021;326:65–76.
27. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781. *Obstet Gynecol* 2019;133:e377–84.
28. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, ym. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020;113:305–22.
29. Raitakari O, Kotaja N, Karlsson H. Epigeneettinen periytyminen sukusolulinjassa. *Duodecim* 2021;137:803–10.
30. Tomar A, Gomez-Velazquez M, Gerlini R, ym. Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs. *Nature* 2024;630:720–7.
31. Ahmadi H, Aghebati-Maleki L, Rashidiani S, ym. Long-term effects of ART on the health of the offspring. *Int J Mol Sci* 2023;24:13564.