

Kromosoomianomaaliad ja kromosoomivariandid infertiilsetel meestel

Jelena Lissitsina¹, Ruth Mikelsaar¹, Margus Punab² – ¹TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, ²TÜ Kliinikumi androloogiakeskus

meeste infertiilsus, kromosoomianomaaliad, kromosoomivariandid

Lastetust esineb umbes 15% peredest. Selle mehepoolsetest põhjustest moodustavad 30% geneetilised tegurid, eeskätt kromosoomihaigused. Eestis on viljatuse tsütogeneetilisi põhjusi seni vähe uuritud. Töös selgitati kromosoomianomaaliate ja kromosoomivariantide seost meeste viljatusega. Selgus, et Eestis elavatel viljatutel meestel, isegi kui nendel ei olnud geneetiliste haiguste sümptomeid, oli kromosoomianomaaliate esinemissagedus suur võrreldes fertiilsete meestega. Spermatogeneesihäiret võivad põhjustada nii sugukromosoomide arvanomaaliad kui ka autosoomide struktuurianomaaliad. Seepärast on kõiki lastetuid mehi soovitatav rutiinselt uurida tsütogeneetiliselt, eriti enne pere kunstlikule viljastamisele suunamist.

Infertiilseks ehk lastetuks nimetatakse abielupaari, kellel ei esine rasedust vähemalt pärast ühte aastat kestnud regulaarset suguelu ilma rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata või kui rasedust ei kanta lõpuni (1). Infertiilsus esineb 10–15% peredest (2). Umbes pooltel paaridel on infertiilsuse põhjus mehepoolne, olles seotud spermatogeneesihäirega (2–4). Meeste infertiilsuse põhjuseid on väga palju, millest 30% moodustavad erinevad geneetilised haigused (3–7).

Geneetilistest põhjustest esikohal on mitmesugused kromosoomianomaaliad, esinedes 2,2–15,2% (keskmiselt 5,1%) lastetutel meestel (üldpopulatsioonis 0,2–0,6%). Nendest 3,7% hõlmab sugukromosoomi ja 1,3% autosoomi (2, 6, 8–10). Tulemuste erinevused võivad olla seotud uuritud infertiilsete meeste rühmade erineva valikuga (11). Kromosoomianomaaliate esinemissagedus on lastetutel meestel pöördvõrdeliselt seotud nende spermatoosidide arvuga. Nii esineb azoospermiaga (spermatoosidide puudumine seemnevedelikus) kromosoomianomaaliad infertiilsuse põhjusena 13,1–23,1% juhtudel, aga meestel oligozoospermiaga (spermatoosidide hulk <20 mln/ml) 2,1–6,6% (2, 8, 12). Sugukromosoomide arvanomaaliad on sage-

damini azoospermiaga meestel (12,6%), kuid autosoomide anomaaliate esinemissagedus on suurem oligozoospermiaga meestel (3%) (13).

Meeste infertiilsuse kõige sagedasem kromosomaalne põhjus on sugukromosoomide arvanomaalia, eeskätt Klinefelteri sündroom (karüotüüp 47,XXY) esinemissagedusega 3,6% (üldpopulatsioonis umbes 0,1%) (3, 14). Seda anomaaliat on leitud 11,4%-l meestel azoospermiaga ja 0,4%-l meestel oligozoospermiaga (2). Kuid sagedasemad on ka autosoomide struktuurianomaaliad (2,4%) peamiselt translokatsioonid (3, 15). Enamik translokatsioonidest on retsiprooksed translokatsioonid, mille esinemissagedus on suurem oligozoospermia rühmas (1,7%) kui azoospermiaga meestel (0,6%). Samuti on leitud Robertsoni tüüpi translokatsioone sagedamini oligozoospermia rühmas (0,9%) kui azoospermiaga meestel (0,3%) (2, 8, 10).

Kromosoomide polümorfismi ehk kromosoomivariantide esinemist on kirjeldanud infertiilsetel meestel mõned autorid (10, 14, 16). Seos paljude normivariantide ja spermatogeneesihäirete vahel ei ole veel lõplikult selge. Kromosoomivariantide esinemissagedus on väga varieeruv nii infertiilsetel meestel (3,4–35,7%) kui ka üldpopulatsioonis (10–15%) (14, 16). Kõige sagedasem kromosoomivariant on peritsentriline inversioon inv(9)(p11q13),

Tabel 1. Kromosoomimuutused infertiilsetel meestel ja kontrollrühmas, n (%)

Uuritavad	Autosoomide anomaaliad	Sugukromosoomide anomaaliad	Kromosoomivariandid	Kokku
Infertiilsed mehed (n = 90)	7 (7,8)	5 (5,6)	34 (37,8)	43 (47,8)
Kontrollrühm (n = 30)	–	–	13 (43,3)	13 (43,3)

esinedes üldpopulatsioonis 1–1,65% ja infertiilsetel meestel 1,75–5% (10, 12, 14, 16). Kromosoomivarianti heterokromaatse ala piknemisena 9. kromosoomi pikal õlal (9qh+) on leitud 0,3–14,3% viljatutel meestel ja 1,4% üldpopulatsioonis (10, 14, 16) ning Y-kromosoomi pikal õlal 7,1% viljatutel meestel ja 1,4% üldpopulatsioonis (16).

Meie **töö eesmärgiks** oli uurida Eestis elavaid infertiilseid mehi, et selgitada neil esinevate kromosoomianomaaliade ja kromosoomide polümorfismi seost viljatusega.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Uuriti 90 lastetud meespatsienti (vanuses 22–42 a) ajavahemikul 1. detsembrist 1999 kuni 31. novembrini 2004. Uuritavad saatis tsütogeneetilisele analüüsile androloog või uroloog, kes eelnevalt teostasid neil spermaanalüüsi. Spermaanalüüside tulemusi hinnati WHO kriteeriumite järgi (17), mida olid modifitseerinud Andersen jt (18). Patsiendid jaotati vähemalt kahe spermaanalüüsi alusel kahte rühma: I rühm (n = 32) – mehed azospermia (spermatoosidide puudumine seemnevedelikus) ja II rühm (n = 58) – mehed oligozoospermia (spermatoosidide hulk <20 mln/ml), kellest 53 patsienti olid raske oligospermia (spermatoosidide hulk <5 mln/ml). Kõik uuritavad võeti vastu tsütogeneetiliseks uuringuks TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudis inimesegeneetika uurimisrühmas, kus nad allkirjastasid informeeritud nõusoleku vormi (kinnitanud Eesti eetikakomitee). Kontrollrühma moodustasid 30 meest vanuses 30–65 aastat, kellel oli vähemalt 2 last.

Kromosoomid uuriti perifeerse vere lümfotsüütide kultuurist Giemsa vööide meetodil (kromosoomide mõjutatakse lühiajaliselt proteolüütilise ensüümiga ja värvitakse Giemsa värviga). Igal patsiendil analüüsiti regulaarselt 30 metafasi. Juhul kui tekkis väikeseprotsendilise mosaiiksuse (nähtus, kus indiviidil esineb kaks või enam geneetilisel erinevat

rakuliini, mis pärinevad ühelt sügoodilt) esinemise kahtlus, siis uuriti 50–100 metafasi (19). Kromosoomide polümorfismi uuriti CBG-vööide meetodil, mille järgi värvuvad valikuliselt kromosoomide struktuursed heterokromatiini alad.

Teisi meetodeid (R-, Q-vöödid, AgNOR ja fluorestsents *in situ* hübriidiseerimine (FISH)) kasutati avastatud kromosoomianomaaliade identifitseerimiseks. Kromosoomianomaalia esinemist ühes rakus käsitleti artefaktina ega arvestatud kromosoomianomaaliana.

Statistiline analüüs tehti Studenti t-testi abil.

Tulemused ja arutelu

Käesolevas töös on esitatud infertiilsetel meestel esinevate kromosoomianomaaliade ja kromosoomivariantide üksikasjalik kirjeldus ning analüüs nende võimalikust seosest viljatusega. Osa materjalist on lühendatud kujul avaldamisel ajakirjas *Archives of Andrology* (20).

Uuritud 90 infertiilsest mehest esines kromosoomimuutusi (nii kromosoomianomaaliaid kui ka normivariante) 43 mehel (47,8%) ja 30 kontrollrühma fertiilsest mehest 13 mehel (43,3%), mis on oluliselt suurem võrreldes kirjanduses avaldatud kromosoomimuutuste esinemissagedusega (12,6–28,3%) (10, 14, 16). Suurte kromosoomianomaaliade esinemissagedus viljatutel meestel oli oluliselt ($p < 0,05$) suurem (13,4%) kui kontrollrühmas, kuid sarnane kirjandusandmetes tooduga (2,2–15,2%) (2, 6, 8, 9). Autosoomide anomaaliaid esines lastetutel meestel sagedamini (7,8%) kui sugukromosoomide anomaaliaid (5,6%) (vt tabel 1).

Kromosoomianomaaliade esinemissagedus oli oluliselt suurem ($p < 0,05$) mõlemas rühmas nii azospermia (15,6%) kui ka oligozoospermia (12,0%) meestel võrreldes kontrollrühmaga (vt tabel 2 ja 3). Nii suur kromosoomianomaaliade esinemissagedus oligozoospermia meestel võrreldes kirjanduse andmetega (2,6–6,6%) on

Tabel 2. Autosoomide anomaaliad infertiilsetel meestel, klassifitseeritud spermatooside arvu järgi, ja kontrollrühmas, n (%)

Uuritavad	Translokatsioon	Deletsioon	Markerkromosoom	Kokku	Karüotüüp
Azoospermik (n = 32)	1 (3,1)			1 (3,1)	45,XY,t(13;14)(q10q10)
Oligozoospermik (n = 58)	4 (6,9)			6 (10,3)	46,XY,t(10;15)(p10;q11) 46,XY,t(6;13)(p21.1;p11.2) 46,XY,t(1;15)(p34.1;q26.3)[3]/ 46,XY 46,XY,t(7;16)(q21.2p13.3)
			2 (3,5)		47,XY,+(22p)[93]/46,XY, t(14q;21q),i(22p)[4]/ 46,XY,+(22p),+21[2]/46,XY 47,XY,+mar[3]/46,XY
Kontrollrühm (n = 30)	-	-	-	-	-

seletatav sellega, et grupis oli 58 mehest 49 meest raske oligozoospermiaga (spermatooside hulk <5 mln/ml) (2, 8). Need tulemused kinnitavad pöördvõrdelise korrelatsiooni olemasolu spermatooside hulga ja kromosoomianomaaliade esinemissageduse vahel, kuigi selle kohta on kirjanduses ka vasturääkivaid andmeid (10).

Sugukromosoomide anomaaliade esinemissagedus (12,5%) oli azoospermiaga meestel suurem kui oligozoospermiaga meestel (1,7%), kuigi mitteoluliselt ($p > 0,05$) (vt tabel 3). Vastandina sellele olid autosoomide anomaaliad (10,3%) sagedasemad oligozoospermiaga meestel võrreldes azoospermiaga meestega (3,1%) (vt tabel 2). Meie uuringus olid kõik autosoomide anomaaliad struktuurianomaaliad, kõik sugukromosoomide anomaaliad arvanomaaliad. Saadud tulemus ühtib kirjanduse andmetega, mis näitab, et sugukromosoomide arvanomaaliad põhjustavad raskemat spermatogeneesi häiret kui autosoomide struktuurianomaaliad (2, 4, 13, 21). Kõige sagedasem sugukromosoomide anomaalia oli 47,XXY, mis esines 5,6% infertiilsetel meestel: 12,5% meestel azoospermiaga ja 1,7% meestel oligozoospermiaga. Need esinemissagedused on sarnased kirjanduses toodud sagedustega (3,1–11,4% ja 0,4%) (2, 11). Nagu enamikul auto-

ritest, esines ka meie töös 47,XXY klassikalist vormi azoospermiaga meestel. Kuid me leidsime 47,XXY mosaiikset vormi ka ühel oligozoospermiaga mehel. Saadud tulemused näitavad, et patsientidel 47,XXY karüotüübiga võivad esineda erineva raskusastmega spermatogeneesi häireid (2).

Autosoomide anomaaliad olid enamikul juhtudel translokatsioonid, mis esinesid erinevate autosoomide vahel. Uuringus leidsime neli translokatsiooni oligozoospermiaga (6,9%) ja ühe translokatsiooni azoospermiaga (3,1%) mehel ning see vastab kirjanduses toodud esinemissagedusele (5,2% ja 5,8%) (5). Tasaalustatud autosoomide translokatsioonid põhjustavad spermatogeneesi häiret umbes 7% juhtudel (22). Enamik translokatsioonikandjaid on kliiniliselt terved (2), kuid nendel võib sageli tekkida viljastatud munarakk mittetasakaalustatud karüotüübiga, mis suurendab riski saada vaimse alaarenguga või kaasasündinud anomaaliatega lapsi või põhjustab aborti ja surnult sündimist (3, 5). Robertsoni tüüpi translokatsioonid on sagedased ka infertiilsetel meestel, eriti neil, kellel esineb raske oligozoospermia (2, 8). Kuid selles töös me leidsime Robertsoni tüüpi translokatsiooni t(13;14) patsiendil, kellel esines azoospermia. See tulemus näitab, et Robertsoni tüüpi translokatsioon

Tabel 3. Sugukromosoomide anomaaliad infertiilsetel meestel, klassifitseeritud spermatooside arvu järgi, ja kontrollrühmas, n (%)

Uuritavad	Arvanomaaliad	Karüotüüp
Azoospermik (n = 32)	4 (12,5)	47,XXY (4 patsienti)
Oligozoospermik (n = 58)	1 (1,7)	47,XXY[92]/46,XY
Kontrollrühm (n = 30)	-	-

Tabel 4. Autosoomide ja sugukromosoomide polümorfism infertiilsetel meestel, klassifitseeritud spermatoosoidide arvu järgi, ja kontrollrühmas, n (%)

Uuritavad	Kromosoomide polümorfism	Kariotüüp
Azoospermik (n = 32)	13 (40,6)	1qh- 1qh+,9qh+ (2 patsienti) 1qh+,16qh-,Yqh- 9qh+ 9qh+,9qh-,inv(9) 9qh+,13pss 9qh+,16qh+ 9qh+,inv(9),Yqh+ 9qh-,21ps+ inv(9) (3 patsienti)
Oligozoospermik (n = 58)	21 (36,2)	1q+ (2 patsienti) 1qh+,Yqh+ 1qh-,9qh+,Yqh+ inv(1) 9qh+ (8 patsienti) 9qh+,16qh- 9qh+,16qh+ inv(9) (4 patsienti) Yqh+ (2 patsienti)
Kontrollrühm (n = 30)	13 (43,3)	1qh+,9qh+ 1qh+,inv(1) inv(1),9qh- 3qh+, 9qh+, 9qh- 9qh+ (3 patsienti) 9qh-,16qh-,Yqh- 9qh+,Yqh+ inv(9) 14pss 14pss,21ps+ 22ps+

võib põhjustada meestel erineva raskusastmega testikulaarse häire (11).

Lisaks ülal toodud kromosoomianomaaliatele esines veel kromosoomivariante ehk kromosoomide polümorfismi (heterokromaatse ala pikkuse muutmist). Nende esinemissagedus oli 90 infertiilse mehe seas 37,8%, mis ei erine oluliselt mitte ainult kirjanduses toodud esinemissagedusest (3,46–35,7%), vaid ka esinemisest kontrollrühmas (43,3%) (vt tabel 4). Üldpopulatsioonis on kõige sagedasem (1–1,5%) kromosoomivariant 9. kromosoomi peritsentriline inversioon inv(9)(p11q13), mille puhul tsentromeeri sisaldav kromosoomisegment pöördub ümber 180°. Kui mõned autorid on näidanud otsest seost inv(9)(p11q13) esinemise ja neil viljatuse/korduvate abortide või sügoodi varase arenguhäire vahel, siis paljud teised uurimused ei tähelda seose esinemist (9, 10, 23, 24). Selles uuringus leidsime, et inv(9)(p11q13) esines infertiilsetel meestel umbes kolm korda sagedamini (10%) kui fertiilsetel meestel kontrollrühmast (3,3%). Kuigi inv(9)(p11q13) on üks

normivariantidest, jäävad tema kliinilised tagajärjed veel ebaselgeks.

Arvatakse, et heterokromaatse ala pikenemine 9. kromosoomi pikal õlal (9qh+) ja Y-kromosoomi pikal õlal (Yqh+) võib olla üheks põhjuseks, mis tekitab spermatogeneesihäiret (10, 16). Kuid me ei täheldanud 9qh+ esinemissageduse erinevust infertiilsete meeste (20%) ja fertiilsete kontrollrühma meeste (20%) vahel. Ka Yqh+ esinemissagedus ei erinenud oluliselt infertiilsetel meestel (5,6%) võrreldes fertiilsete meestega (3,3%). Seega, saadud tulemused ei kinnita ülal toodud seost.

Üldtuntud on seisukoht, et kromosoomianomaalia esinemist ainult ühes rakus peetakse artefaktiks (6, 9). Me leidsime üherakupatoloogiat sagedamini (10%) infertiilsetel meestel (eriti meestel azoospermiaga – 12,5%) kui kontrollrühmas (3,3%) (vt tabel 5). Siiski arvavad mõned autorid, et üherakupatoloogia suur esinemissagedus infertiilsetel meestel võib näidata nendel avastamata

Tabel 5. Üherakupatoloogia infertiilsetel meestel, klassifitseeritud spermatoosidide arvu järgi, ja kontrollrühmas, n (%)

Uuritavad	Üherakupatoloogia	Karüotüüp
Azoospermik (n = 32)	4 (12,5)	46,XY,dup(8qter) 45,XY,t(6;13)(q15q34) 47,XY,+17 45,XY,t(11;9)(q22.2p23)
Oligozoospermik (n = 58)	5 (8,6)	47,XY,+mar 46,XY,inv(9)(p11.2q13) 46,XY,del(7q) 46,XY,del(2)(q13) 47,XY,+6
Kontrollrühm (n = 30)	1 (3,3)	47,XXY

jäänud väikeseprotsendilise mosaiiksuse esinemist või sugurakkude kahjustust (21).

Järeldused

Meie töö tulemusena selgus, et

- 1) uuritud 90 infertiilsest mehest ja kontrollrühma 30 fertiilsest mehest oli kõikide kromosoomimuutuste esinemissagedus (47,8% ja 43,3%) suur võrreldes kirjanduses tooduga (12,6–28,3%);
- 2) suurte kromosoomianomaaliatega esinemissagedus infertiilsetel meestel oli oluliselt suurem (13,4%) kui kontrollrühmas, kuid sarnane kirjanduses toodud andmetega (2,2–15,2%);
- 3) autosoomide struktuurianomaaliaid (7,8%) esines infertiilsetel meestel sagedamini kui sugukromosoomide arvanomaaliaid (5,6%). Kõige sagedasem sugukromosoomide anomaalia oli 47,XXY ja autosoomide struktuurianomaalia oli translokatsioon;
- 4) arvestades infertiilsete meeste spermatoogeneesihäire raskusastet, selgus, et kromosoomianomaaliatega esinemissagedus oli oluliselt suurem nii meestel azoospermiaga (15,6%) kui ka meestel oligozoospermiaga (12,0%) võrreldes kontrollrühmaga;
- 5) meestel azoospermiaga esines sagedamini sugukromosoomide arvanomaaliaid, kuid autosoomide struktuurianomaaliaid oli rohkem oligozoospermiaga meestel, mis näitab, et sugukromosoomide

arvanomaaliaid põhjustavad raskemat spermatoogeneesihäiret;

- 6) nii sugukromosoomide arvanomaaliaid kui ka autosoomide anomaaliaid võivad põhjustada spermatoogeneesihäire erineva raskusastme;
- 7) kromosoomivariantide esinemissagedus infertiilsetel meestel ei erine mitte ainult esinemisest kontrollrühmas, vaid ka kirjanduses toodud esinemissagedusest;
- 8) kromosoomide üherakupatoloogiat esines rohkem infertiilsetel meestel, eriti azoospermiaga meestel kui fertiilsetel meestel kontrollrühmast.

Meie uuritud Eestis elavatel viljatutel meestel, isegi kui nendel ei olnud geneetiliste haiguste sümptomeid, oli kromosoomianomaaliatega esinemissagedus suur võrreldes fertiilsete meestega. Seepärast ühtime nende autorite arvamusel, kes soovivad rutiinselt uurida kõiki infertiilseid mehi, eriti enne pere kunstlikule viljastamisele suunamist.

Tänuavaldused

Autorid tänavad arste Nikolai Baikovi ja Sergei Varkki Ida-Viru Keskhaigla uroloogia osakonnast; Gennadi Timbergi TÜ Kliinikumi uroloogia osakonnast ning Kadi Varbi, Epp Vesselit, Eva Roometsa ja Mikk Pauklini Tartu Ülikooli üld- ja molekulaarpatoloogia instituudist koostöö eest.

Uurimust on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 5486) ja sihtfinantseering TARMPO421.

Kirjandus

1. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD. Current practices and controversies in assisted reproduction. In: Report of a meeting on "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction" held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland 2001. World Health Organization; 2002.
2. Yoshida A, Miura K, Shirai M. Chromosome abnormalities and male infertility. *Assist Reprod Rev* 1996;6:93-100.
3. Tuerlings JHAM, Kremer JAM, Meuleman EJH. The practical application of genetics in the male infertility clinic. *J Androl* 1997;18:576-81.
4. Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, Ralph D, Bahadur G, Stanhope R, et al. Cytogenetic and Y-chromosome microdeletion screening of a random group of infertile males. *Fertil Steril* 2003;79:301-7.
5. Chiang HS, Wei HJ, Chen YT. Genetic screening for patients with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Int J Androl* 2000;23:20-5.
6. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Wasels R, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;16:82-90.
7. Whitman-Elia GF, Baxley EG. A primary care approach to the infertile couple. *J Am Board Fam Pr* 2001;1:33-45.
8. Bonaccorsi AC, Martins RRS, Vargas FR, Franco JG, Botler J. Genetic disorders in normally androgenized infertile men and the use of intracytoplasmic sperm injection as a way of treatment. *Fertil Steril* 1997;67:928-31.
9. Scholtes MCW, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten D, Marx K, Wohlers S, et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998;70:933-7.
10. Wiland E, Wojda A, Kamieniczna M, Szczygieł M, Kurpisz M. Infertility status of male individuals with abnormal spermogram evaluated by cytogenetic analysis and in vitro sperm penetration assay. *Med Sci Monit* 2002;8:394-400.
11. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;8:245-50.
12. Nielsen IK. Chromosome analysis in infertile men. [Danish] *Ugeskr Laeger* 1988;150:2655-6.
13. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:1-24.
14. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol* 2001;8:49-52.
15. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002;10:303-12.
16. Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballescà JL, Vanrell JA. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl* 2001;46:205-10.
17. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction 1999. Fourth edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
18. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod* 2000;15:366-72.
19. Mitelman F (Ed). An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 1995. p31.
20. Lissitsina J, Punab M, Mikelsaar R. Cytogenetic analyses in infertile men. *Arch Androl* 2006 (in press).
21. Peschka B, Leygraaf J, van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999;14:2257-63.
22. Debiec-Rychter M, Jakubowski L, Truszczak B, Moruzgala T, Kaluzewski B. Two familial 9;17 translocations with variable effect on male carriers fertility. *Fertil Steril* 1992;57:933-5.
23. Amiel A, Sardos-Albertini F, Feigin MD, Sharony R, Diukman R, Bartoov B. Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv9) and C-heterochromatin. *J Hum Genet* 2001;46:245-50.
24. Serra A, Brahe C, Millington-Ward A, Neri G, Tedeschi B, Tassone F, et al. Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *Am J Med Genet* 1990;7:162-8.

Summary

Chromosome abnormalities and chromosomal variants in infertile men

Background. Infertility is the failure to conceive after at least one year of unprotected intercourse. It affects approximately 15% of couples. In about 30% of cases male factor infertility can be the result of genetic causes, including chromosome abnormalities.

The aim of the study. To study the prevalence of chromosome abnormalities and chromosomal variants in infertile men in Estonia.

Material and methods. Cytogenetic analyses from the lymphocyte cultures of peripheral blood, using GTG, CBG banding and fluorescence *in situ* hybridization methods, were performed in 90 infertile men with azoospermia (n = 32) or oligozoospermia (n = 58) referred by andrologists and urologists, and in 30 control fertile men.

Results. The prevalence of chromosomal alterations was high both in infertile men and in the control group (47.8% and 43.3%, respectively). Among them, major chromosomal abnormalities were revealed more frequently (13.4%) in infertile males (15.6% in azoospermics and 12% in oligozoospermics) than in the control group. Autosomal structural abnormalities were detected in 7 patients (7.8%): in one man with

azoospermia (3.1%) and in 6 men with oligozoospermia (10.3%). The most frequent autosome abnormality in infertile men was translocation (5.6%). Numerical sex chromosome abnormalities (karyotype 47,XXY) were found in 5 patients (5.6%): in 4 men with azoospermia (12.5%) and in one man with oligozoospermia (1.7%). The prevalence of chromosomal variants was high both in infertile males and in the control group (37.8% and 43.3%, respectively) but it was almost equal in males with azoospermia and in men with oligozoospermia (40.6% and 36.2%, respectively).

Conclusions. Infertile men in Estonia displayed a high prevalence of chromosome abnormalities, even though they did not have features of genetic disease. Both the numerical abnormalities of sex chromosomes and the structural anomalies of autosomes may cause a variable degree of spermatogenic disturbances. Numerical sex chromosome abnormalities are the cause of more severe impairment of spermatogenesis than autosome structural abnormalities. Therefore, we agree with the authors who suggest that chromosome analyses should be performed routinely in every infertile male, especially before planning an intracytoplasmic sperm injection.

jellis@hotmail.ee