

Strokovni prispevek/Professional article

KROMOSOMSKE NEPRAVILNOSTI PRI NEPLODNOSTI

CHROMOSOME ABNORMALITIES IN INFERTILITY

*Mateja Smogavec,¹ Andreja Zagorac,² Nadja Kokalj Vokač^{1,2}*¹ Medical Faculty, University of Maribor, Slomškov trg 15, 2000 Maribor² Laboratory of Medical Genetics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor**Izvleček**

- Izhodišča** *Analiza podatkov o citogenetskih nepravilnostih, ki so se v Laboratoriju za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor izkazale kot vzrok neplodnosti pri parih, ženskah in moških posameznikih ter primerjava dobljenih rezultatov s podatki iz literature služi za nadaljnje razumevanje in ustreznost napotitve neplodnih oseb na citogenetske analize.*
- Metode** *Analizirani so bili podatki kariotipov oseb, ki so bile zaradi neplodnosti obravnavane od januarja 2000 do septembra 2008 v Laboratoriju za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Proučevana populacija 750 oseb je bila razdeljena na pare (290 parov), na posameznice ženskega (20) in moškega (150) spola. Pri vseh je bila narejena rutinska kromosomska analiza 30 metafaznih celic iz celične kulture periferne krvi s tehnikami proganja GTG, RGH in/ali RBG.*
- Rezultati** *V proučevani skupini 750 preiskovancev je imelo 87 (11,6 %) oseb kromosomske nepravilnosti. Od teh je bilo ugotovljenih pri moških 6,8 % kromosomskih nepravilnosti in 4,8 % pri ženskah. Odstotek kromosomskih nepravilnosti proučevanih parov, 8,8 %, je primerljiv s podatki iz literature.*
- Zaključki** *Kromosomska analiza je pomemben del preiskav neplodnosti, saj, kot se je izkazalo v naši raziskavi, je pojavnost kromosomskih nepravilnosti v proučevani skupini večja kot v splošni populaciji. Uravnotežene kromosomske preureditve so najpogostejši razlog za spontane splave in prizadetost potomcev pri parih. Aneuploidije spolnih kromosomov pa so najpogostejši razlog za neplodnost v ožjem pomenu pri moških in ženskah posameznicah. Pomanjkljivost v citogenetski obravnavi naših preiskovancev na področju neplodnosti je, da se neplodnost mnogokrat ne obravnava celostno - v parih, temveč se na kariotipizacijo napotijo posamezniki z domnevo, da drugi partner ni nosilec kromosomske spremembe.*

Ključne besede: *kariotipizacija; kromosomske spremembe; azoospermija; spontani splav; amenoreja***Abstract**

- Background** *The aim of the current study was to find out the importance of chromosomal abnormalities in infertile patients, who were sent to Laboratory of medical genetics, University Clinical Centre Maribor, Maribor for karyotyping. The obtained results and the review of the literature are helpful in understanding the importance of cytogenetics analysis in infertility.*
- Methods** *The cytogenetic data of infertility were collected from January 2000 to September 2008. The examined population of 750 people was divided in 290 infertile couples, infertile females (20) and infertile males (150). In all, a routine cytogenetics analysis from peripheral blood was made. 30 metaphase cells using GTG, RHG and/or RBG banding were analysed.*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Mateja Smogavec, Vinterjeva ulica 17, 2314 Zgornja Polskava, tel.: 041 564 038, e-mail: msmogavec@gmail.com

Results	<i>Chromosomal abnormalities were found in 87 people (11.6 %; 6.8 % in men and 4.8 % in women). The percentage of chromosomal abnormalities in the studied population (8.8 %) correlates with the data in the literature.</i>
Conclusions	<i>Chromosomal analysis is an important method in diagnostic procedures of infertility, because chromosomal abnormalities could play the important role in etiology of infertility and are more frequently detected in this group of patients compared to general population. In the infertile couples balanced chromosomal abnormalities are the main cause of spontaneous abortions. Sex chromosome aneuploidies are highly correlated to infertility of females and males.</i>
Key words	<i>karyotypization; chromosome abnormalities; azoospermia; spontaneous abortion; amenorrhoea</i>

Uvod

Neploidnost zajema pojme od zmanjšane plodnosti do popolne sterilnosti, kar biološko pomeni zmanjšano možnost za spočetje potomcev. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije je par neploden, če ženska ne zanosi po 12 mesecih normalnih spolnih odnosov brez uporabe kontracepcije.¹ Vzrok neplodnosti je lahko samo pri ženski, samo pri moškem ali pri obeh, lahko pa ga tudi ne najdemo.¹ Sprememba v genomu, ki se lahko izrazi kot kromosomska napaka, je pomemben vzrok neplodnosti. Tako je kromosomska analiza pomemben del v mozaiku preiskav neplodnosti. Pri osebah, ki so vključene v genetske preiskave, je potrebno genetsko svetovanje.²

V raziskovalni nalogi smo analizirali podatke parov in posameznikov, ki so imeli težave z neplodnostjo in so bili od januarja 2000 do septembra 2008 napoteni na kariotipizacijo v Laboratorij za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Metode

Celotno proučevano populacijo 750 oseb smo razdelili na pare (290 parov; 580 oseb), na posameznice ženskega (n = 20) in na posameznike moškega (n = 150) spola, ki so bili v laboratoriju obravnavani brez svojega partnerja. V celotni skupini so zajete osebe s citogenetsko ugotovljenim normalnim kariotipom, kromosomskimi polimorfizmi (pericentrična inverzija kromosoma 9) in aberantnim kariotipom.

Pare smo razdelili na neplodne v ožjem pomenu, kar pomeni, da pri njih nikoli ni prišlo do zanositve (n = 64), na tiste po spontanem splavu (n = 216) in na tiste, ki se jim je rodil prizadeti otrok (n = 10). Posameznice ženskega spola smo razdelili v kategoriji: primarna amenoreja (n = 8) in motnje menstruacijskega cikla (n = 12). Pod motnje menstruacijskega cikla smo uvrstili tiste s sekundarno amenorejo (n = 5), pozno menarho (n = 1), prezgodnjo menopavzo (n = 4), hipogonadotropno amenorejo (n = 1) in policističnimi ovariji (n = 1). Posameznike moškega spola smo razdelili v kategoriji azoospermija (n = 108) in slab spermogram (n = 42), pod katerega so bili uvrščeni posamezniki z oligozoospermijo (n = 1), kriptozoospermijo (n = 4), teratozoospermijo (n = 1), oligoastenoteratozoospermijo (n = 11), težko oligoastenoteratozoospermijo

(n = 13), negibljivimi spermiji (n = 1) in astenozoospermijo (n = 1). En moški je bil naveden pod ICSI (intracitoplazemska iniciacija semenčice v jajčece) brez partnerice, pri nekaterih pa ni bil naveden vzrok slabega spermograma (n = 9).

Pri vseh je bila narejena rutinska kromosomska analiza iz celične kulture periferne krvi. Uporabljene so bile tehnike proganja GTG (uporaba tripsina in barvanje z Giemso), RGH (denaturacija s toploto in barvanje z Giemso) in/ali RBG (uporaba BrdU – brom deoksiuridin in barvanje z Giemso). Pri vseh osebah je bilo rutinsko pregledanih 30 metafaznih celic. Če je bil najden mozaicizem, smo pregledali še nadaljnjih 100 metafaznih celic.

Rezultati

V celotni proučevani skupini 750 preiskovancev je imelo 87 oseb kromosomske nepravilnosti (11,6 %). 6,8 % kromosomskih nepravilnosti je bilo ugotovljenih pri moških in 4,8 % pri ženskah.

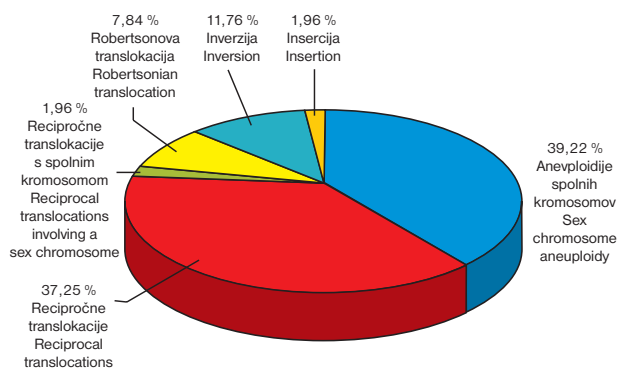
Od kromosomskih polimorfizmov, ki spadajo pod normalne kromosomske variabilnosti, se je v celotni skupini preiskovancev pojavila pericentrična inverzija kromosoma 9 pri 12 osebah (1,6 %), 5 pri ženskah in 7 pri moških.

Kromosomske nepravilnosti so se vedno pojavile le pri eni osebi v paru. Med 290 pari je imelo 239 parov normalen kariotip (82,41 %), 51 parov pa kromosomske nepravilnosti (17,59 %) oziroma 8,8 % posameznikov, od teh je bilo 33 žensk (5,7 %) in 18 moških (3,1 %).

Kromosomske nepravilnosti je imelo 10 (3,45 %) neplodnih parov v ožjem pomenu. Aneuploidije spolnih kromosomov so bile ugotovljene pri 6 parih, dveh moških in štirih ženskah. Primeri strukturalnih kromosomskih preureditev so bili štirje, od tega tri recipročne translokacije in ena inverzija (Sl. 1; Tab. 1). Kromosomske nepravilnosti so bile ugotovljene tudi pri 39 (13,45 %) parih s spontani splavi. Pri 14 parih s spontanimi splavi se je pojavil mozaicizem spolnih kromosomov. Recipročna translokacija avtosomov je bila opisana pri 16, recipročna translokacija s spolnim kromosomom se je pojavila samo pri enem paru, Robertsonova translokacija pri štirih in inverzija prav tako pri štirih parih (Tab. 1). Kromosomske nepravilnosti sta imela dva para s prizadetimi otroki. Pri enem je to bila insercija, pri drugem pa translokacija (Tab. 1).

Tab. 1. Primeri posameznih kromosomskih preureditev pri neplodnih parih glede na indikacijo in spol ($n = 51$).Table 1. Examples of chromosome abnormalities in infertile couples after indication and sex ($n = 51$).

Diagnoza Diagnosis	Kariotip Karyotype	Spol Sex	Št. sprememb No. of changes	Št. parov No. of couples
Neplodnost Infertility	47,XXY	m/m	2	10
	45,X/46,XX/47,XXX	ž/w	3	
	46,XX/47,XXX	ž/w	1	
	46,XY,t(1;6)(1qter→1p22::6p21→6p24::1p32→1p22::6p13→6qter; 6pter→6p24::6p21;1→6q13::1p32→1pter)	m/m	1	
	46,XX,t(1;19)(p36.3;p13.3)	ž/w	1	
	46,XY,t(2;10)(p11.2;p15.3)	m/m	1	
46,XY,inv(4)(p15.3;q12)[113]	m/m	1		
Spontani splav Spontaneous abortion	45,X/46,XX	ž/w	6	39
	45,X/46,XX/47,XXX	ž/w	4	
	46,XX/47,XXX	ž/w	1	
	46,XY/47,XXY	m/m	2	
	46,XY/47,XXY	m/m	1	
	46,XX,t(1;4)(q42;q35)	ž/w	1	
	46,XX,t(1;12)(p36.2;p11.3)/45,X,t(1;12)	ž/w	1	
	46,XX,t(1;13)(q23;q32.3)	ž/w	1	
	46,XY,t(1;19)(p36.3;p13.3)	m/m	1	
	46,XX,t(2;9)(p23;q12)	ž/w	1	
	46,XY,t(3;4)(q23;q35)	m/m	1	
	46,XX,t(3;5)(q13.3;p15.3)	ž/w	1	
	46,XX,t(3;9)(p25;q22)	ž/w	1	
	46,XX,t(3;15)(q26.2;p11.2)	ž/w	1	
	46,XX,t(4;6)(q21;q23)	ž/w	1	
	46,XY,t(4;16)(q32.2;q24)	m/m	1	
	46,XY,t(6;12)(q27;q14.2)	m/m	1	
	46,XY,t(7;13)(p13;q22)	m/m	1	
	46,XX,t(10;12)(q21.2;p11.2)	ž/w	1	
	46,XY,t(13;17)(p12;q23)	m/m	1	
	46,XY,t(16;20)(q12.9;q13.2)	m/m	1	
	46,XY,t(Y;14)(q12;p13)	m/m	1	
	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	ž/w	2	
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	m/m	1	
	45,XY,der(21;22)(q10;q10)	m/m	1	
	46,XX,inv(2)(11.2;q21.3)	ž/w	1	
	46,XX,inv(2)(p21;q33)	ž/w	1	
46,XX,inv(7)(q22;q34)	ž/w	1		
46,XX,inv(10)(p11.2;q21.2)	ž/w	1		
Prizadeti otrok Handicapped child	46,XX,der(7)ins(7;18)(p22;p11.2p11.3)	ž/w	1	2
	46,XX,inv(10)(p11.2;q21.2)	ž/w	1	

Sl. 1. Vrste kromosomskih nepravilnosti pri parih ($n = 51$).Figure 1. Types of chromosome abnormalities in infertile couples ($n = 51$).

Od 20 posameznic ženskega spola so se kromosomske nepravilnosti pojavile pri treh ženskah (15 %). Dve posameznici s primarno amenorejo sta imeli moški kariotip 46,XY (testikularno feminizacijo), ena z ostalimi motnjami menstruacijskega cikla (hipogonadotropno amenorejo) pa recipročno translokacijo s spolnim kromosomom (Tab. 2).

Tab. 2. Vrste kromosomskih nepravilnosti pri neplodnih ženskah posameznicah ($n = 3$).Table 2. Types of chromosome abnormalities in infertile female individuals ($n = 3$).

Diagnoza Diagnosis	Kariotip Karyotype	Število oseb No. of persons
Primarna amenoreja Primary amenorrhea	46,XY	2
Motnje menstruacijskega cikla Menstruation cycle disturbances	46,X,t(X;8)(q22;p21)	1

Od 150 posameznikov moškega spola jih je imelo 33 kromosomske spremembe (22 %). Azoospermikov z aberantnim kariotipom je bilo 28, 23 jih je imelo aneuploidije spolnih kromosomov. Pri 22 je bil ugotovljen Klinefelterjev sindrom (47,XXY) ali mozaična različica Klinefelterjevega sindroma z drugimi aneuploidijami kromosoma X. Recipročna translokacija se je pojavila pri dveh moških, ena od teh je recipročna translokacija s spolnim kromosomom. En moški je imel delekcijo kromosoma Y (Tab. 3).

Moških s slabim spermogramom in nenormalnim kariotipom je bilo 5. En je bil nosilec mozaicizma spolnih kromosomov, Robertsonova translokacija se je pojavila pri treh, inverzija pa pri enem (Tab. 3).

Tab. 3. Vrste kromosomskih nepravilnosti pri neplodnih moških posameznikih glede na indikacijo ($n = 33$).

Table 3. Types of chromosome abnormalities in infertile male individuals ($n = 33$).

Diagnoza	Kariotip	Št. oseb	Št. oseb
Diagnosis	Karyotype	No. of persons	No. of persons
Azoospermija	47,XXY	19	28
Azoospermia	45,X/46,XY	1	
	46,XY/47,XXY	1	
	46,XY/47,XXY/48,XXXXY	1	
	47,XXY/48,XXXXY	1	
	46,XY,t(16;17)(q21.1;q25)	1	
	46,XY,t(Y;19)(q12;q13.13)	1	
	46,X,del(Y)(q11.2;qter)	1	
	46,XY,inv(11)(p13;q13.1)	1	
	47,XY,+mar ish der(5)(WCP5 ⁺)	1	
Slab	46,XY/47,XXY	1	5
spermiogram	46,XY,t(20;21)(q11.2;p12)	1	
Bad	45,XY,der(13;15)(q10;q10)	1	
spermiogram	46,X,der(Y)	1	
	46,XY,inv(5)(pter→q12::q13.2→q12::q13.2→q22::q32.1→q22::q32.1→qter)	1	

Razpravljanje

Število oseb, ki išče klinično pomoč zaradi neplodnosti narašča. Po nekaterih podatkih naj bi bilo 15 % populacije neplodne.³ Za kromosomske nepravilnosti, predvsem translokacije, je znano, da so vključene v številne oblike neplodnosti, od nepravilne gametogeneze⁴ do ponavljajočih se spontanah splavov.⁵ Večina avtorjev je opazila, da so kromosomske aberacije mnogo pogostejše med neplodnimi moškimi kot ženskami.⁶⁻⁸

Incidenca kromosomskih nepravilnosti v splošni populaciji naj bi bila 5,86 %.⁹ V skupini proučevanih oseb ($n = 750$) so se kromosomske nepravilnosti pojavile pri 11,6 %, kar kaže, da se pojavlja pri neplodnosti več kromosomskih nepravilnosti kot v splošni populaciji. Incidenca normalnih variabilnosti, kot je pericentrična inverzija kromosoma 9, pa ostaja v okviru, ki ga navajajo v literaturi za splošno populacijo, to je 1-1,65 %.¹⁰ V naši celotni proučevani skupini je bilo 6,8 % kromosomskih nepravilnosti pri moških in 4,8 % pri ženskah, kar je prav tako v skladu z navedbami iz literature.

Odstotek analiziranih kromosomskih nepravilnosti pri proučevanih parih (8,8 %) je primerljiv s podatki iz literature (1,3-13,1 %).¹¹⁻¹⁷ Razlika v odstotkih posameznih študij je povezana z različnimi merili za proučevane populacije, različnimi indikacijami za citogenetsko analizo in različnimi selekcijami proučevanih oseb.

Odstotek kromosomskih nepravilnosti oseb v parih glede na spol je bil višji pri ženskah kot pri moških, kar je v nasprotju z doslej narejenimi študijami. Kromosomske aberacije so se pojavile pri 5,7 % žensk in 3,1 % moških. V študiji kromosomskih nepravilnosti parov, analiziranih pred postopkom ICSI, se navajajo kromosomske nepravilnosti pri 12 % moških in 6 % žensk.¹² Velika razlika v odstotku se verjetno pojavi zaradi razlike v izboru preiskovancev. Številni moški vzroki neplodnosti so bili obravnavani kot moški posamezniki, ker niso bili poslani na citogenetsko analizo s svojimi partnericami.

Pri osebah v parih je bilo več strukturnih (60,78 %) kot numeričnih kromosomskih nepravilnosti (39,22 %)

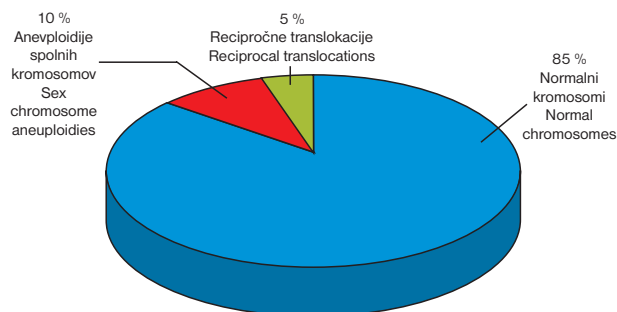
(Sl. 1). Med numeričnimi napakami je izstopal mozaicizem spolnih kromosomov, kar pri 18 od 20 parov. Pri mozaicizmu spolnih kromosomov se navaja neznatno tveganje za razvoj prizadetega otroka pri večini plodnih parov z nizko stopnjo mozaicizma, vendar pa obstaja tveganje za ponavljajoče se spontane splave.¹⁸ V proučevani skupini je imelo 14 oseb z mozaicizmom spolnih kromosomov tudi spontani splav, kar je 35,9 % vseh preiskovancev s spontanimi splavi.

Med strukturnimi kromosomskimi nepravilnostmi je bilo največ recipročnih translokacij (32,7 %). Frekvenca recipročnih translokacij avtosomnih kromosomov v splošni populaciji je ocenjena na 1:1000.¹⁹ V naši preiskovani skupini parov je bila 32-krat višja kot v splošni populaciji. Študije so pokazale, da imajo pari s spontanimi splavi visoko frekvenco recipročnih translokacij (3 % žensk in 2 % moških).²⁰ V naši proučevani skupini s spontanimi splavi je imelo translokacijo (vključno z Robertsonovo in s spolnim kromosomom Y) 4,2 % oseb (2,1 % žensk in 2,1 % moških). Dobljeni odstotek kaže na podobnost razmerja med ženskami in moškimi s študijo Gug, et al.²⁰

Najpogostejše kromosomske nepravilnosti pri ženskah v parih so bile aneuploidije spolnih kromosomov (45,45 %), pri moških v parih pa recipročne translokacije (50,00 %).

Ob primerjavi parov z neplodnostjo v ožjem pomenu ($n = 64$) s pari s spontanimi splavi ($n = 216$) ugotovimo, da se pojavlja aberantni kariotip pri 3,45 % neplodnih parov in 13,45 % parov s spontanimi splavi. Numerične kromosomske nepravilnosti so bile pogostejše pri neplodnosti v ožjem pomenu, strukturne pa pri skupini s spontanimi splavi. Najpogostejša kromosomska nepravilnost pri neplodnosti v ožjem pomenu je bila aneuploidija spolnih kromosomov, pri spontanah splavih pa recipročna translokacija. Pri parih s spontanimi splavi se je pojavilo nekoliko več inverzij kot pri neplodnih parih.

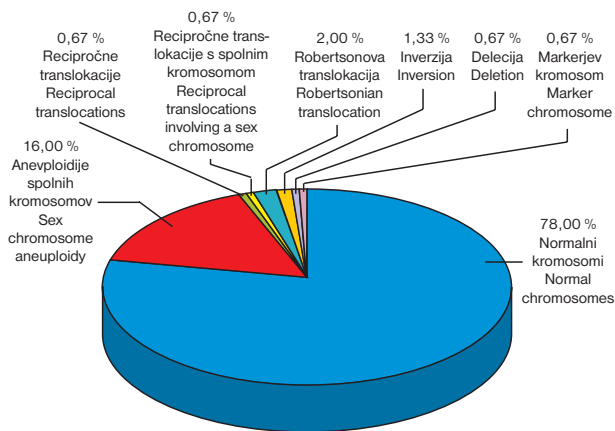
Med najpogostejšimi vzroki primarne amenoreje so kromosomske nepravilnosti.²¹ V naši skupini žensk s primarno amenorejo je imelo 85 % normalen kariotip in 15 % aberanten kariotip. Pri posameznicah s primarno amenorejo se je tako kot v drugih študijah izkazalo, da so bile glavni vzrok neplodnosti aneuploidije spolnih kromosomov (Sl. 2).



Sl. 2. Vrste kariotipov pri ženskah posameznicah ($n = 20$).

Figure 2. Types of chromosome abnormalities in infertile female individuals ($n = 20$).

Med številnimi etiološkimi dejavniki moške neplodnosti imajo kromosomske nepravilnosti glavno vlogo pri moških s slabim spermogramom. Natančen mehanizem, s katerim kromosomske nepravilnosti povzročajo neplodnost, ni znan. Verjetno je, da prisotnost nenormalno porazdeljenega kromatina moti mejotično delitev, kar zmanjša tvorbo semenčic. Semenčice z aberantnimi kromosomi lahko povzročijo nenormalen embrionalni razvoj, ki navadno vodi v spontani splav.²² Večina moških posameznikov z nenormalnim spermogramom je imelo normalen kariotip (78 %). Pri 22 % preiskovancev s patološkim kariotipom so bile najpogostejše anomalije spolnih kromosomov (16 %), anomalije avtosomov pa 6 %. To razmerje potrjujejo tudi podatki iz literature.²² Najpogostejša kromosomska nepravilnost je bil Klinefelterjev sindrom (14,67 %) (Sl. 3).



Sl. 3. Vrste kariotipov pri moških posameznikih ($n = 150$).

Figure 3. Types of chromosome abnormalities in infertile male individuals ($n = 150$).

Zaključki

Odstotek kromosomskih nepravilnosti pri proučevanih parih je primerljiv s podatki iz literature. Odstotek kromosomskih nepravilnosti glede na spol pri osebah v parih je bil višji pri ženskah kot pri moških, kar je v nasprotju z doslej narejenimi študijami. Razlika v odstotku se pojavi zaradi drugačnega pristopa v izboru preiskovancev. Številni moški vzroki neplodnosti so bili obravnavani kot moški posamezniki, ker niso bili poslani na citogenetsko analizo s svojimi partnericami. V tuji literaturi pa se neplodnost vedno obravnava v parih. Če pogledamo našo celotno skupino proučevanih oseb, je odstotek kromosomskih nepravilnosti višji pri moških kot pri ženskah.

Pri osebah v parih je bilo več strukturnih (60,78 %) kot numeričnih kromosomskih nepravilnosti (39,22 %). Frekvenca recipročnih translokacij je bila 32-krat višja kot v splošni populaciji. Ob primerjavi kariotipov parov z neplodnostjo v ožjem pomenu in spontanimi splavi ugotovimo, da so numerične kromosomske nepravilnosti pomemben vzrok neplodnosti pri neplodnih parih v ožjem pomenu, strukturne kromosomske nepravilnosti pa so igrale večjo vlogo pri parih s spontanimi splavi.

Pri ženskah posameznicah s primarno amenorejo in moških posameznikih se je izkazalo, da so glavni vzrok neplodnosti aneuploidije spolnih kromosomov. Najpogostejša nepravilnost pri moških je Klinefelterjev sindrom (14,67 %).

Kromosomska analiza je pomemben del v mozaiku preiskav neplodnosti. Pri osebah, ki so vključene v genetske preiskave, je potrebno genetsko svetovanje. Svetovanje naj bi zajemalo informacije o preiskavah, o izbiri ustreznih preiskav, tipu kromosomske nepravilnosti, možnostih dedovanja, tveganju za prenos nebalansirane kromosomske preureditve na potomce, klinični pomen nepravilnosti in ponovni posvet pri ugotovljeni kromosomski nepravilnosti.

Pomanjkljivost v citogenetski obravnavi naših preiskovancev na področju neplodnosti je v tem, da se neplodnost mnogokrat ne obravnava celostno - v parih, temveč se na kariotipizacijo napotijo posamezniki z domnevo, da drugi partner ni nosilec kromosomske spremembe.

Literatura

- Meden Vrtovec H. Neplodnost. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1989.
- Eurogentest. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance. Guidelines Version 1.2. Prebrano 13. 03. 2008. Dosegljivo na: <http://www.eurogentest.org/web/files/public/unit1/ceqa/NL17z7Guidelines%20v1.2.pdf>
- Vlaisavljevič V. Poldruga Slovenija iz epruvete. V soboto. Večer 7. marec 2009; 2-5.
- Croignani PG, Rubin BL. Genetic control of gamete production and function. New York: Academic Press; 1982.
- Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosomes aberrations in recurrent abortion: a study of 269 balanced translocations. Am J Med Genet 1986; 24: 341-56.
- Opitz JM, Shapiro SS, Uehling DT. Genetic causes and workup of male and female infertility. 2. Abnormality presenting between birth and adult life. Postgrad Med J 1979; 65: 157-66.
- Healy DL, Tounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. Lancet 1994; 343: 1539-44.
- Skakkebaek NE, Giwercman A, De Kretser D. Pathogenesis and management of male infertility. Lancet 1994; 343: 1473-9.
- Riccaboni A, Lalatta F, Caliarì I, Bonetti S, Somigliana E, Ragni G. Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests. Fertil Steril 2008; 89: 800-8.
- Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I. Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. Ann Acad Med Singapore 1995; 24: 302-4.
- Lange R, Johansson G, Engel W. Chromosome studies in in-vitro fertilization patients. Hum Reprod 1993; 8: 572-4.
- Mau UA, Bäckert IT, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1997; 12: 930-7.
- Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, 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.
- Van der Ven K, Peschka B, Montag M, Lange R, Schwanitz G, Van der Ven HH. Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1998; 13: 48-54.
- 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.

16. Schreurs A, Legius E, Meuleman C, Fryns JP, D'Hooghe TM. Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 74: 94-6.
17. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, 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.
18. Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling*. Oxford: Oxford University Press; 1989.
19. Therman E, Susman M. *Human Chromosomes. Structure, Behaviour, and Effects*. New York: Springer-Verlag; 1993.
20. Gug C, Cioata I, Cretu A, et al. Chromosomal translocations in couples with recurrent miscarriage-a retrospective study. *Am J Hum Gen* 2008; 8: 512-6.
21. Zhao X, Shen GM, Feng Q, et al. Cytogenetic studies of 131 patients with primary amenorrhea (including three novel abnormal karyotypes). *Yi Chuan* 2008; 30: 996-1002.
22. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 2005; 122: 34-42.

Prispelo 2009-05-14, sprejeto 2009-07-20