

# Meeste viljatuse põhjustest

Viljatus on olukord, kus regulaarse ja kaitsmata seksuaalelu korral ei õnnestu 12 kuu jooksul saavutada kliinilist rasedust (1). Primaarse viljatuse korral pole õnnestunud saavutada ühtegi rasedust, sekundaarse korral on varasemalt rasedusi olnud (2). Ülemaailmne viljatuse määr on 1960. aastate 7–8%-ga võrreldes kasvanud 15%-ni (3). Mehepoolne viljatus puudutab 7–10% mehi ja viljatuse põhjus jääb 40–60% puhul selgusetuks (4–5).

## SVEN TENNISBERG

androloog-uroloog  
Tartu Ülikooli Kliinikum

**S**eoses laienenud tööstusega ja keskkonda saastavate sünteetiliste ainetega on aastakümnete jooksul meeste reproduktiivtervises olnud märkimisväärne langus (6–9). Lisaks keskkonnale on mehe infertiilsuses oluline roll ka geenidel.

### Mehe viljatuse põhjused

Meeste viljatuse korral võivad põhjused olla munandites, lisaasugunäärmetes, seemnejuhades ja seemnevedeliku transpordis. Samuti võivad viljatust põhjustada tsentraalsed probleemid hüpotalamuse ja hüpofüüsi tasemel. Kõiki süsteeme võivad mõjutada erinevad endokriinsed, põletikulised või geneetilised tegurid. (2)

Meeste viljatuse põhjused võib jagada järgmiselt.

1. **Endokriinsed ja süsteemsed häired koos hüpogonadotroopse hüpogonadismiga** – 5–15%-l. Sagedasemad näited on hüperprolaktineemia, Kallmani sündroom, hüpopituuitarism. (2–4)

2. **Spermatogeneesi häirumine testises** – 70–80%-l. Võimalikud põhjused on Klinefelteri sündroom, trauma, torsioon ja munandi laskumishäire. Lisaks nendele on hulgaliselt haruldasemaid põhjuseid ning paljudel juhtudel on tegemist idioπαatilise spermatogeneesi häirumisega, kus põhjust ei leita. (2–4)
3. **Sperma transpordi häired** – 2–5%-l. Siia alla kuuluvad näiteks munandimanuse puudumine, düsfunktsioon ja obstruktsioon. Seemnejuha patoloogiad: bilateraalne obstruktsioon põletike tõttu, vasktoomia, kaasasündinud bilateraalne seemnejuhade puudumine. Vähenenud või retrograadne ejakulatsioon seljaajukahjustuse, diabeedi tõttu. Erektiooni- ja enneaegne seemnepurse. (2–4)
4. **Idiopaatiline infertiilsus** – 10–30%-l. Idiopaatilise viljatuse korral on spermaanaluüs normaalne ning viljatuse põhjust ei leita. (2–4)

### Infertiilse mehe uurimine

Viljatu mehe uurimisel on eesmärk leida:

- 1) seisundid, mida saab raviga korrigeerida;
- 2) seisundid, mis on pöördumatud ning kus peaks kasutama kunstlikku viljastamist;
- 3) pöördumatud seisundid, kus pole võimalik kasutada viljatu mehe spermata ja vaja oleks kasutada doonorspermat;
- 4) rasked haigused, mis võivad ohustada mehe üldtervist ja elulemust;
- 5) geneetilised põhjused, mis võivad mõjutada ravi edukust ning kunstliku viljastamise korral järeltulija teravist. (10)

Lisaks põhjalikule anamneesile ja läbivaatusele on kuldstandard spermaanaluüs. Seemnevedelikust saab teha ka diagnostilisi teste biokeemiliste ja molekulaarsete funktsioonide hindamiseks. Kaks sagedasemat neist on seemnevedeliku oksüdatiivse stressi

**” Teadaolevad geneetilised faktorid põhjustavad umbes 20–25% mehe viljatuse juhtudest ning neid avastatakse pidevalt juurde.**

taseme määramine ja DNA fragmentatsiooni mõõtmine. (3, 10)

Esmaste uuringute hulka kuuluvad ka hormoonanalüüsid: folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), luteiniseeriv hormoon (LH), testosteroon, vaba androgeeni indeks. Kui esialgsel läbi-vaatusel või spermaanalüüsil esineb kõrvalekaldeid, siis lisanduvad vastavalt vajadusele ka ultraheliuuringud munanditest ja eesnäärrest, geneetilised testid, uuringud sugutrakti põletike väljaselgitamiseks, PCR-testid sagedasemate haigustekitajate välistamiseks ja ka mikrobioloogilised analüüsid. (3, 10)

Võimalikud kõrvalekalded sperma analüüsis:

- 1) **aspermia** – seemnevedeliku puudumine;
- 2) **azoospermia** – ejakulaadis puuduvad spermatoosidid;
- 3) **krüptozoospermia** – ejakulaadis alla 1 miljoni spermatoosidi ml kohta;
- 4) **oligozoospermia** – ejakulaadis alla 10 miljoni spermatoosidi ml kohta;
- 5) **astenozoospermia** – spermatoosidide liikuvus allpool referentspiiri;
- 6) **teratozoospermia** – normospermide hulk allpool referentspiiri.

## Geneetika

Teadaolevad geneetilised faktorid põhjustavad umbes 20–25% mehe viljatuse juhtudest ning neid avastatakse pidevalt juurde. Geneetilised põhjused võivad mõjutada kõiki infertiilsuse etioloogilisi faktoreid: nii hüpotalamuse-hüpofüüsi telge, spermatogeneesi kui ka seemnejuha obstruktsiooni ja funktsiooni. (5)

Esimene geenianomaalia leiti 1959. aastal, kui avastati, et Klinefelteri sündroomiga patsientidel on ekstra X-kromosoom, karüotüüp on neil 47,XXY. 2021. aastaks on leitud juba 104 monogeenset põhjust, mida on seostatud 120 erineva viljatu mehe fenotüübi ja urogenitaaltrakti väärarengutega, ning see arv kasvab pidevalt. Siiski esineb nende geenimuutustega patsiente kliinilises praktikas väga vähe. (4)

Kõige sagedasem geenianomaalia ongi Klinefelteri sündroom, mille esi-

nemissagedus on 1–2 meest 1000 kohta. Nendel meestel on tunnusteks väikesed munandid, mitteobstruktiivne azoospermia ja hüpergonadotropne hüpogonadism – kõrge FSH ja LH tase. (4)

Kuni 1,7% meeste viljatusest on põhjustatud autosomaalsete anomaaliatega, nagu translokatsioonide või inversioonide tõttu. (4)

Kõige suurem geneetiliste anomaaliatega esinemine on leitud raske spermatogeneesi häirega patsientidel, azoospermia meestest on 25% geenianomaaliatega kandjad (3, 5, 11).

Geneetilisel testimisel on oluline roll kliiniliste otsuste tegemises, sest see aitab ära hoida ebavajalikke meditsiinilisi sekkumisi ja ennustada tõenäosust saada munanditest spermatooside (5).

Karüotüübi analüüsil, azoospermia faktorite (AZF) mikrodeletsioonide ja mutatsioonide sõelumisel on kolm eesmärki: diagnoosi saamine, prognoos enne TESE-t (*Testicular Sperm Extraction*) ja personaalse ravi võimalikkuse hindamine (3, 5, 6, 11).

AZF-i testimine on kindlasti vajalik enne TESE-t, kuna täielikud AZFa ja AZFb regioonide deletsioonid põhjustavad azoospermia, mille korral on testi- se biopsial spermide leidmise tõenäosus nullilähedane (3, 11).

Geneetiliste anomaaliatega esinemise korral on raske spermatogeneesi häirega patsientidel viljatuse ravivõimaluseks kunstlik viljastamine. Kuna esineb tõenäosus samad geneetilised anomaaliad lapsele edasi pärandada, siis on eelnev testimine väga oluline. Näiteks Yq mikrodeletsioonid päranduvad edasi meessoost järglastele. (3, 5)

Euroopa uroloogide assotsiatsioon soovib olenemata sperma kontsentratsioonist teha karüotüübi analüüsi, kui pereanamneesis on korduvaid raseduse katkemisi, kongenitaalseid malformatsioone ja vaimset alaarengut (3).

Geneetilised anomaaliad, mis põhjustavad infertiilsust, võivad mõjutada ka üldtervist. Klinefelteri sündroomiga meestel on vajalik pikaajaline hormoonide-taseme jälgimine ning ravi, sest neil on suurem haiguste (kardio-

vaskulaarsete, neurokognitiivsete ja osteoporoosi) esinemise risk. (3, 4)

Kriteeriumid, mille puhul peaks teostama infertiilsete meeste geneetilise uuringu.

1. Karüotüübi uuringu peaks tegema kõikidel oligozoospermia (spermatooside < 10 miljonit/ml) meestel ja mitte obstruktiivse põhjusega azoospermia patsientidel enne raviprotseduure (3, 12).
2. Y-kromosoomi mikrodeletsioonide suhtes võiks uurida mehi, kelle sperma kontsentratsioon on < 5 miljonit/ml, ning kindlasti neid, kellel spermatooside < 1 miljonit/ml. Mitte-obstruktiivse põhjusega azoospermia patsiente tuleks uurida enne raviprotseduure. (3, 12)
3. CFTR-i (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) mutatsiooni analüüs tuleks teha kõikidel kongenitaalse bilateraalse seemnejuha puudumise korral (3, 12).

Geneetilist nõustamist peaks pakuma kõikidele paaridele, kellel on leitud geneetiline anomaalia ning kellel on risk olla pärilike haiguste kandjad (3, 13).

## Keskkond

Inimesed on oma elu jooksul eksponeeritud suurele hulga kemikaalidele, mis võivad potentsiaalselt mõjutada spermatogeneesi (2). Seoses tööstuse arengu ja keskkonna sünteetiliste saasteainetega on aastakümnete jooksul tekkinud meeste viljakuse taseme märkimisväärne langus (3–5, 8, 9). On leitud, et 1940. ja 1990. aasta vahel on keskmine spermide arv vähenenud poole võrra. Paralleelselt on leitud munandivähi ja kongenitaalsete väärarendite hulga suurenemist. (6, 14, 15)

Keskkonna saasteained tulevad erinevatest allikatest: fossiilsete kütuste ja jäätmete põletamine, laialdane pestitsiidide ja herbitsiidide kasutamine, polüklooritud bifenuülid (PCB), **polütsükliilised aromaatsed süsivesinikud** (PAH), erinevad tootmisjäätmed, ravimite ja ravimimetaboliitide sattumine vette, töökeskkonnas kokkupuude kiirguse, kõrgete temperatuuride või raske- metallidega (2).

Keskkonda sattunud saasteained mõjutavad viljakust mitmel moel (2, 6).

1. **Mõju testise funktsioonile:**
  - 1.1. **Spermatogeneesile.** Saasteained võivad omada negatiivset

” Geneetilist nõustamist peaks pakuma kõikidele paaridele, kellel on leitud geneetiline anomaalia ning kellel on risk olla pärilike haiguste kandjad.

mõju sugurakkude proliferatsioonile ja diferentseerumisele ning viia viljatuseeni. Näiteks eksponeeritus östrogeeni mimikeerivatele kemikaalidele viib spermatogeneesi häirumisele, üheks selliseks aineks on näiteks bisfenool-A (BPA).

- 1.2. **Steroidide tootmisele.** Leydigi rakud munandi interstitsiaalses ruumis on peamised rakud, mis osalevad LH toimel testosterooni biosünteesis. Testosteroonil on eluline roll spermatogeneesi algatamisel ja säilitamisel, meessuguorganite diferentseerumisel ja teiseste sugutunnuste väljakujunemisel. Faktorid, mis mõjutavad Leydigi rakke ja/või segavad steroidogeneesi, viivad viljakuse vähenemiseni. Näiteks tributüülin (TBT) blokeerib Leydigi rakkude regeneratsiooni läbi steroidogeneesi geeni allareguleerimise. (2, 6)
- 1.3. **Vere-testise barjäärile.** Vere-testise barjäär loob sugurakkude jagunemisele ideaalse keskkonna, sest tagab neile arenemiseks isolatsiooni süsteemsest vereeringest. Selle häirumisel tekivad organismis spermatosoidivastased antikehad. Näiteks monobutüülfalaat muudab vere-testise barjääri struktuurilist ja funktsionaalset terviklikkust. (2, 6)
2. **Mõju munandimanusele.** Munandis olevad spermatosoidid on liikumatud ja neil puudub seetõttu võime munarakku viljastada. Munandimanuses toimub spermatosoidide küpsemine, liikumisvõime saamine ja hoiustamine. Saasteained, mis mõjutavad munandimanuse struktuuri või funktsiooni, mõjutavad spermatosoidide küpsemist. (2, 6)
3. **Mõju eesnäärmele ja seemnepõiekestele.** Lisasugunäärmed annavad 90% seemnevedeliku mahust. Seemnevedelik kannab spermatosoidide edasi ning on oluline, tagamaks spermatosoididele kaitsvat keskkonda, toitaineid ja funktsiooni modulaatoreid. Saasteained seemnevedelikus (näiteks klooreritud pestitsiidid) korreleeruvad negatiivselt spermatosoidide kvaliteediga. (2, 6)

## ” Seoses tööstuse arengu ja keskkonna sünteetiliste saasteainetega on aastakümnete jooksul tekkinud meeste viljakuse taseme märkimisväärne langus.

4. **Mõju spermide funktsioonile.** On leitud korrelatsioon meeste sperma kvaliteedi (vähenenud spermatosoidide kontsentratsioon, liikuvus ja muutunud morfoloogia) ja eri saasteainete vahel. Näiteks on leitud BPA, PCB ja tina seos madala sperma kvaliteediga. (2, 6)
5. **Epigeneetilised muutused.** Keskkonna saasteainete toimel tekivad epigeneetilised muutused, nagu DNA metüleerimine, RNA vaigistamine ja histoonide modifikatsioonid, mis mõjuvad mehe viljakusele. (2, 6)

### Olukord Eestis

Eestis on viljatuse põhjuseid uuritud aastatel 2005–2013 läbi viidud prospektiivses uuringus, kuhu oli kaasatud 8518 viljatut paari. Selles uuringus leiti tõsisest mehepoolset viljatust 1737 mehel (20,4%) ning nendest meestel omakorda leiti 695 mehel (~40%) infertiilsuse peamine põhjus. (16)

Uuringu põhjal jaotusid Eesti meeste viljatuse põhjused järgmiselt (16):

- 1) kaasasündinud urogenitaaltrakti väärarendid – 186 meest (10,7%);
- 2) geneetilised – 135 meest (7,8%);
- 3) seemnejuha obstruktsioon – 103 meest (5,9%);
- 4) raske seksuaaldüsfunktsioon – 76 meest (4,4%);
- 5) vähk – 59 meest (3,4%);
- 6) sekundaarne hüpogonadism – 22 meest (1,3%);
- 7) teised munandipoolsed põhjused – 15 meest (6,6%).

Nagu ka varasema kirjanduse puhul oli teada, siis kõige raskemate spermatogeneesi häirete korral leitakse põhjus suurema tõenäosusega. Aspermia puhul leiti põhjus kõigil juhtudel, azoospermial 82,7%-l ja krüptozoospermial 41,5%-l. Samas jäi 75%-l oligozoospermia patsientidest põhjus selgusetuks. Aspermia peamiseks põhjuseks oli raske seksuaaldüsfunktsioon (71,7%-l patsientidest). 86,4%-l sekundaarse hüpogonadismiga patsientidest ja 97,1%-l

seemnejuha obstruktsiooniga patsientidest esines azoospermia. Teadaoleva geneetilise põhjusega patsientidel esines 87,4%-l raske infertiilsus (azoos-, krüpto- või aspermia). (16)

### Kokkuvõte

Aastakümnete jooksul on mehepoolne viljatus saagenud ja meeste sperma parameetrid halvenenud. On leitud tugev seos nii keskkonna kui ka geenide rolliga meeste viljakuse vähenemisel. Teadaolevad geneetilised faktorid põhjustavad umbes 20–25% mehe infertiilsuse juhtudest, aga geene, mis viljatust põhjustavad, avastatakse pidevalt juurde. Praegu jääb kuni 60% mehepoolse viljatuse põhjuseid siiski leidmata.

### Kasutatud kirjandus

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017 Sep;108(3):393–406.
2. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction.* 3rd ed. Berlin: Springer; 2010.
3. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L *et al.* EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021 Nov;80(5):603–620.
4. Laan M, Kasak L, Punab M. Translational aspects of novel findings in genetics of male infertility-status quo 2021. *Br Med Bull.* 2021 Dec 16;140(1):5–22.
5. Krausz C, Cioppi F, Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Apr;18(4):331–346.
6. Selvaraju V, Baskaran S, Agarwal A *et al.* Environmental contaminants and male infertility: Effects and mechanisms. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13646.
7. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N *et al.* Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992 Sep 12;305(6854):609–613.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM *et al.* Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):55–97.
9. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci.* 2018 Feb 1;194:120–129.
10. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ *et al.* The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017 Nov 1;23(6):660–680.
11. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018 Jun;15(6):369–384.
12. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. Published 2019 May 16. doi:10.12688/f1000research.17076.1
13. Babul-Hirji R, Hirji R, Chitayat D. Genetic counselling for infertile men of known and unknown etiology. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1479–1485.
14. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T *et al.* National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
15. Skakkebaek NE. Sperm counts, testicular cancers, and the environment. *BMJ.* 2017 Oct 10;359:j4517.
16. Punab M, Poolamets O, Paju P *et al.* Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017 Jan;32(1):18–31.