



Globozoospermi

Goboospermia

Deniz Aka Satar¹, Raziye Narin²

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Androloji Laboratuvarı, ²Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Yüreğir-ADANA

Cukurova Medical Journal 2014;39(1): 1-6

ÖZET

Globozoospermi infertil erkek hastaların %0.1'inde gözlenen, spermin kendi başına oositi fertilize etme kabiliyetinin olmadığı bir teratozoospermi durumudur. Globozoosperminin spesifik etiyolojisi hala net değildir ve genetik faktörlerin etkili olması muhtemeldir. Bu derlemede güncel literatür bilgileri ışığında globozoospermiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Globozoospermi, infertilite, genetik

ABSTRACT

Globozoospermia is a teratozoospermia that has not the ability of sperm to fertilize an oocyte with its own state, observed in infertile male patients with a ratio of 0.1%. In this review we aimed to evaluate the globozoospermia under the the light of the current literature.

Key words: Goboospermia, infertility, genetic

GİRİŞ

İnfertilite üreme fonksiyonunun yerine getirilememesi olarak tanımlanabilir. Bir yıl boyunca düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen çiftler infertil olarak değerlendirilir. İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin %15'ni etkileyen bir sorundur ve erkek faktörü tek başına bu sorunun yaklaşık %50'sini oluşturur¹⁻³. Erkek infertilitesinin bir çok nedeni açıklanmıştır. Tedavi yaklaşımlarına göre erkek infertilitesi 6 grupta toplanabilir: 1. Genetik nedenler, 2. Gonadotropin yetmezliği, 3. Anatomik nedenler, 4. Enfeksiyon, 5. İmmünolojik ve 6. İdiopatik nedenler³. Genetik nedenlerin erkek infertilitesinin %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir^{1,3,4}. Genel populasyona göre infertil erkeklerde 10 kat daha fazla normal dışı kromozomal yapı saptanmıştır⁵. Kromozomal düzensizlikler, Y kromozomunun

uzun kolunun mikroleksyonu (Yq11)⁶⁻⁸, konjenital iki yönlü vas deferens eksikliği (CBAVD) ve kistik fibrozis⁹ erkek infertilitesinin majör bilinen genetik nedenleri arasında yer almaktadır. Myotonik Distrofi, Kallmann sendromu, Primer silier diskinezi veya immotil silia sendromu veya spinobulber atrofi ise bilinen diğer erkek infertilitesi genetik nedenlerindedir^{3,10}.

Globozoospermi infertil erkek hastaların %0.1'inde gözlenen, spermin kendi başına oositi fertilize etme kabiliyetinin olmadığı bir teratozoospermi durumudur¹¹⁻¹⁵. Her ne kadar geçiş paterni kesin olarak gösterilmemiş olsa da familial olgular görüldüğünden bu hastalığın genetik bir temeli olması gerektiği düşünülerek değişik yazarlarca otozomal resesif, otozomal dominant¹⁶, monogenik veya poligenik geçiş olabileceği öne sürülmüştür¹⁷, globozoospermisi

olan kardeşlerde SPATA16 geni¹⁸, PICK1 geni¹⁹ ve DPY19L2 geninin¹⁵ etkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Globozoosperminin spesifik etiyojisi hala net değildir^{20,21}. Bu derlemede globozoospermi, genetik nedenler ve fertilitate problemlerinin güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GLOBOZOOSPERMİ

Globozoospermi ilk olarak 1965 yılında Myhöfer tarafından ışık mikroskopik analizden sonra 'Rundkopfspermatozoen' (Almanca yuvarlak başlı spermatozoa) olarak tanımlanmıştır^{4,13}. Daha sonra Schirren ve arkadaşları 1971 yılında yayınladıkları makalede yuvarlak başlı spermatozoalardaki akrozom yokluğunu ultrastrüktüel olarak tanımlamışlardır^{8,13,22}. 1976 yılında Anton-Lamprecht ve arkadaşları olgu sunumunda globozoosperminin iki alt tipini rapor etmişlerdir¹³. Tip I klasik "Schirren-Holstein tip" olarak adlandırılan akrozomun tamamen yokluğu ile karakterize iken, Tip II de ise bir miktar akrozom varlığını ile karakterizedir. Globozoosperminin bildirilen bir çok farklı morfolojik özelliği olabilir (Tablo 1)¹³. Globozoospermide farklı morfolojik ve fonksiyonel anormallikler tanımlanmış olup, majör anomali spermatozoada akrozomun bulunmamasıdır^{13,23}. Tanı morfolojik değerlendirme ile konulur.

Tablo 1. Globozoosperminin Bildirilen Farklı Morfolojik Özellikleri

<ul style="list-style-type: none"> • 100% yuvarlak baş • Akrozomsuz spermatozoa • Çekirdekten ayrılmış akrozom • Sitoplazmik droplet • Sarmal kuyruk (parsiyel) • Anormal kondanse çekirdek • Çekirdekte vakoul • Parçlanmış çekirdek zarı • Dengesiz midpiece • Anormal düzenlenmiş mitokondri • Yuvarlak çekirdek • Postakrozomal kılıfın yokluğu • Sperm kuyruğunun atipik implantasyonu • Çift baş • Kuyruk anomalileri
--

Normal sperm morfoloji yüzdesi in vitro koşullarda erkek fertilitasını öngörmeye en güvenilir semen parametresidir²⁴. Yaklaşık 60 µm uzunluğunda olan sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır. Spermin baş bölgesinde yer alan kompakt nukleus, baş bölgesinin büyük kısmını işgal eder ve içermiş olduğu genetik materyal, paternal DNA, yoğun bir biçimde katlanmış halde bulunmaktadır.

Spermin baş bölgesi bir takım immünolojik yöntemlerle incelendiğinde ayrıca akrozomal ve postakrozomal olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Akrozomal kısımda kendi içerisinde anterior ve posterior akrozom (ekvatoryal segment) olmak üzere iki kompartmana ayrılmıştır^{25,26}. Akrozom, sperm başının %40-70 'ni kaplayan oval yapıda görülmektedir ve golgi cisimciğinden gelişmiştir. Akrozomal membranlar arasındaki matrikste yer alan hyaluronidaz, akrozozin, asit fosfataz ve nöraminidaz gibi hidrolitik enzimler akrozomal reaksiyon ve oosit penetrasyonunda rol oynar^{4,27}. Globozoospermide spermiyogenez sırasında golgi cisimciğinden gelişen akrozomal vezikül oluşamaz ve bu nedenle globe (küresel, yuvarlak) şeklinde sperm başları görülür^{4,8,13}. Bu patolojide bir komponent yuvarlak baş iken diğer komponent akrozom yokluğudur. Bu bozukluktaki yuvarlak baş ışık mikroskobu ile görülürken ikinci komponent akrozom yokluğu en iyi elektron mikroskobu ile görülmektedir. Yuvarlak baş büyük vakuoller içeren anormal nukleus formu ile karakterizedir. Kromatin genelde değişen miktarda sitoplazma ile çevrilidir ve anormal kromatin paketlenmesi ile ilişkilidir. Orta parça ve kuyruk da yapısal anomaliler gözlenmekte ve genellikle mitokondrial anormallikler de eşlik etmektedir²⁸. Ayrıca globozoospermi biyokimyasal olarak akrozozin (akrozomal proteaz) ve kalisinin (sitoiskelet proteini) azalmış aktivitesi ya da yokluğu ile karakterizedir^{28,29}. Spermin ovuma bağlanması ve genetik materyalin transferi için akrozomun morfolojik ve fonksiyonel olarak tam olması gerekmektedir^{4,8}. Tip I globozoospermide akrozom

ve akrozomal enzimler tamamen yoktur. Bu spermatozoanın zona pellusidaya bağlanma ve oelammaya penetre olma kabiliyeti yoktur. Aksonem ve kuyrukta da mitokondri ve mikrotübüllerde de yapısal bozukluklar görülür. Bunlar primer infertil hastalardır ve komplet globozoospermi olarak adlandırılmaktadırlar^{4,8,21,22}. TipII globozoospermiada ise; konik bir nukleusa eşlik eden çok az miktarda akrozom bulunmaktadır. Nükleus etrafında geniş sitoplazmik halkacıklar vardır ve bu durum bazı sekonder dejeneratif değişikliklerin olduğuna işaret eder. Bu tip infertilitenin kötü motiliteden kaynaklandığı düşünülmektedir³⁰. Bu tip infertilite de gonadotropinler kullanılarak gebelik elde edilmiş vakalar bildirilmiştir ve parsiyel globozoospermi olarak adlandırılmıştır³¹.

GLOBOZOOSPERMİ ve FERTİLİTE

Akrozomu olmayan spermiler zona pellusidaya bağlanamazlar. IVF öncesi bu hastalar tamamen infertil olmalarına rağmen, Intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemi ciddi erkek infertilitesine sahip bu çiftlere yeni bir tedavi alternatifini sunmuş olup, globozoospermili vakalarda ICSI hala en efektif ve en güvenilir tekniktir^{4,8,13,19}. Buna rağmen bu vakalarda ICSI ile fertilizasyon ve gebelik oranları normal morfolojili spermatozoalara göre hala düşüktür^{9,13,20,22,32,33,34}, yuvarlak başlı sperm in oositi aktive etme yeteneği azdır³⁵. Literatürde ICSI ile 22, IMSI (Intrasitoplazmik morfolojik olarak seçilmiş sperm enjeksiyonu) ile bir tane canlı doğum bildirilmiştir³⁶.

Globozoospermik vakada ICSI ilk canlı doğum 1994 yılında Lundin ve ark. tarafından bir hastada 4 embriyo transferi sonucunda ikiz gebelik ve doğum olarak bildirilmiştir³⁷. Ardışık yapılan 2 siklusta toplam 28 oositin 12'inde (%43) fertilizasyon oranı elde etmişlerdir⁸. Bundan sonra globozoospermik hastada ICSI ile pek çok fertilizasyon ve gebelik oranları bildirilmiştir^{20,22,23,28,32,33,38,39,40,41,42,43,44,45,46}. Trokouodes ve ark. 1 hastada 2 embriyo transferi sonucu (6 oositin 3'ünde fertilizasyon) ilk denemede gebelik elde etmişler ve termde

tamamen sağlıklı bir bebek doğurtmayı başarmışlardır²⁰. Ardışık yapılan bu vakalarda ICSI ile gebelik bildirilmiş ise de fertilizasyon oranları diğer teratozoospermili hastalarına göre düşük kalmaktaydı^{32,38,46}. Nagy ve ark. morfolojik olarak anormal spermatozoalarda fertilizasyon oranlarını düşük olarak bildirirken, aynı hastalarda spontan düşük veya konjenital anomaliler yönünden herhangi bir artış saptanmamışlardır³³. Rybouchkin ve ark. 1997 yılında ICSI uyguladıkları bir hastada oosit aktivasyonunda bozukluk saptamaları üzerine yardımcı oosit aktivasyonu için kalsiyum klorür (CaCl₂) ve ionofor edavisi uyguladıkları hastaların oositlerinde aktivasyon saptamışlar ve bu embriyoların transferi ile (5 oositin 5'inde fertilizasyon) gebelik elde etmişlerdir⁴⁰. Kim ve ark. ilk defa globozoospermik hastanın spermi ile yapılan enjeksiyondan sonra gelişen dondurulmuş embriyoları kullanarak gebelik elde etmişlerdir⁴². 2002 yılında Zeyneloğlu ve ark. yayınladıkları makalede globozoospermik olan bir hastada Y kromozomunun AZFa;sY86 ve AZFb;sY131 bölgelerinde mikrolelesyon saptamışlardır²². Ancak Taşkiran ve arkadaşları 12 pür globozoospermik hastalarda AZF a,b,c bölgeleri ile RBM1, ZFY, SRY, sY78 (sentromer), CDY, BPY2 ve PRY gibi spesifik Y kromozomu gen ailelerini incelemelerinde hiç bir mikrolelesyon saptamamışlardır⁴⁷. Dam ve ark. Askenazi bir Yahudi ailesinde 6 erkek kardeşte (üç etkilenen ve üç sağlıklı) genom tarama analizi yapmışlardır. Etkilenmiş globozoospermili üç erkek kardeşte akrozom oluşumunda önemli role sahip SPATA16 (sperme ilişkili protein 16) proteininde homozigot mutasyona rastlamışlardır^{18,35}. Liu ve ark. üç Çinli globozoospermik erkekte yaptıkları gen taramasında PICK1 geninde mutasyonunu ilk defa raporlamışlardır¹⁹. Xiao ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmada testisteki PICK1 geninin spermiyogenezin erken evresinde akrozomda fragmentasyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu parçalanma nukleusta elongasyon ve mitokondrial kılıf defektine neden olmakta, sonuçta yuvarlak başlı sperm hücreleri

oluşmaktadır. Bu da kendini azalmış sperm sayısı ve şiddetli sperm motilite bozukluğu ile göstermektedir⁴⁸. Genom tarama anlizlerine bir yenisi Koscinski ve ark. Tarafından eklenmiştir. Ürdünlü ailenin 5 kardeşinde (dört etkilenen ve bir sağlıklı) kromozom 12 üzerinde bulunan DPY19L2 (DPY benzer 2) geninde homozigot delesyon saptamışlardır¹⁵. Bu gen globozoospermide tanımlanan üçüncü genidir. DPY19L2 mutasyonu ardından Cezayir, Fransa, İran, İtalya, Libya, Fas ve Tunus menşeli 20 bağımsız ailelerden gelen 24 globozoospermik hastalarda gösterilmiştir¹⁵. DPY19L2 geninin sadece spermiyogenezi değil, germ hücre çoğalması ve mayoz bölünmeyi de engelleyebileceği ileri sürülmüştür. SPATA16 ve PICK1 genlerinde olduğu gibi DPY19L2 doğrudan doğruya akrozom biyogenezinde rol oynamaz¹⁵. Bu üç genin ikisi; SPATA16 ve PICK1 spermiyogenez aşamasında aynı rolü içermektedir ve akrozom biyogenezinde yer alırlar¹⁵. Globozoospermi ile ilgili son çalışmalardan bir tanesinde Sermondade ve ark tarafından spermiyogramda %100 globozoospermi saptadıkları bir hastada yardımcı oosit aktivasyonu olmadan İntrasitoplazmik morfolojik seçilmiş sperm injeksiyonu (IMSI) sonrası sağlıklı doğum rapor etmişlerdir. IMSI sperm başınının daha ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlayan, canlı ve hareketli sperm hücresi seçimini optimize etmek için kullanılmıştır³⁵.

SONUÇ

Globozoospermi, karyotip normal olmasına rağmen ICSI programlarında çok düşük başarının elde edildiği, sperm morfolojisinin fertilizasyon oranını etkilediği yegâne patolojidir^{20,32,37}. Tanı morfolojik değerlendirme ile konulur. Çok nadir görülen bir patoloji olması nedeniyle deneyimli bir andrologun konsültasyonu ile bu hastalar saptanabilmektedir⁸.

KAYNAKLAR

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22:1506–12.
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Standardise Investigation and Diagnosis on the Infertile couple. Cambridge University Press, 2000.
3. Üstün YE. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi. Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. 1. Baskı (Ed. Çelik Ö.). Adana, Adana Nobel Tıp Kitapevi, 2011;129-36.
4. Tokat ZG, Kıran H, Çetin T. Globozoospermi. *Androloji Bülteni.* 2007;312-15.
5. VanAssche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996;11:1-24.
6. Ali S, Hasnain SE. Genomics of the human Y-chromosome. 1. Association with male infertility. *Gene.* 2003;321:25-37.
7. Krausz C. Y chromosome and male infertility. *Journal Compilation 2005 Blackwell Publishing Ltd Andrologia* 2005;37:219-23.
8. Taşkıran Ç, Başaran A, Günalp GS. Globozoospermi: Erkek infertilitesinde son nokta. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2005;2:273-8.
9. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Review Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol.* 2006;22:133-41.
10. Şahintürk V. Spermatogenez. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları.1. Baskı (Ed. Hassa H.): Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Basımevi, 2003;127-46.
11. Schirren CG, Holstein AF, Schirren C. Über die Morphogenese rundkopfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologia.* 1971;3:117–25.
12. Aitken RJ, Kerr L, Bolton V, Hargreave T. Analysis of sperm function in globozoospermia: implications for the mechanism of sperm zona interaction. *Fertil Steril* 1990;54:701-7.
13. Dam AH, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, van Golde RJ, Kremer JAM. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update.* 2007;13:63-75.
14. Perrin A, Coat C, Nguyen MH, Talagas M, Morel F, Amice J et al. Molecular cytogenetic and genetic

- aspects of globozoospermia: a review. *Andrologia* 2013;45:1-9.
15. Kosciński I, Elnati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Calle JV et al. DPY19L2 Deletion as a Major Cause of Globozoospermia. *Am J Hum Genet.* 2011;11:344–50.
 16. Stanislavov R, Ganey V. A clinico-genetic study of male infertility with globozoospermia. *Akush Ginecol.* 1998;37:20-2.
 17. Carell DT, Emery BR, Liu L. Characterization of aneuploidy rates, protamine levels, ultrastructure and functional ability of round headed sperm from two sublings and implications for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1999;71:511-16.
 18. Dam AH, Kosciński I, Kremer JA, Moutou C, Jaeger AS, Oudakker AR et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet.* 2007;81:813–20.
 19. Liu G, Shi QW, Lu GX. A newly discovered mutation in PICK1 in a human with globozoospermia. *Asian J Androl.* 2010;12:556–60.
 20. Trokoudes KM, Danos N, Kalogirou L, Vlachou R, Lysiotis T, Georghiades N et al. Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Hum Reprod.* 1995;10:880-2.
 21. Christensen GL, Ivanov IP, Atkins JF, Campell B, Carell D.T. Identification of Polymorphisms in the Hrb, GOPC, and Csnk2a2 Genes in Two Men With Globozoospermi. *J Androl.* 2006;27:11-5.
 22. Zeyneloğlu HB, Baltacı V, Duran HE, Erdemli E, Batioğlu S. Achievement of pregnancy in globozoospermia with Y chromosome microdeletion after ICSI. *Hum Reprod.* 2002;17:1833-6.
 23. Kliani ZM, Shaban MA, Ghunaim SD, Keilani SS, Dakkak AI. Triplet pregnancy and delivery after intracytoplasmic sperm injection of round-headed spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998;13:2177-9.
 24. Coetsee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology a structure review. *Hum Reprod Update.* 1998;4:73-82.
 25. Sargın SY, Arpalı E. Spermatogenez Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. 1. Baskı (Ed. Çelik Ö.): Adana, Adana Nobel Tıp Kitapevi, 2011;s:57-63.
 26. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology.* 2nd Ed. Philadelphia, Saunders Company, 2001.
 27. Kaya M, Polat S, Mete UÖ, Tap Ö, Özgür H. *Özel Histoloji Ders Notları.* Adana, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, 2006.
 28. Stone S, O'Mahony F, Khalaf Y, Taylor A, Braude P. A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for a globozoospermia without assisted oocyte activation. *Hum Reprod.* 2000;15:139-41.
 29. Florke-Gerloff S, Töpfer Peterson E, Müller-Esterl W, Mansouri A, Schatz R, Schirren C et al. Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 1984;16:187-202.
 30. Vicari E, Perdichizzi A, Palma A, Burrello N, Agata R, Calogero A. Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities: case report. *Hum Reprod.* 2002;17:2128-33.
 31. Lamprecht IA, Kotzur B, Schopf E,. Round-headed human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976;2:685-93.
 32. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Devroey P, Van. Steirteghem A. Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Hum Reprod.* 1995;10:626–9.
 33. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA, Tucker MJ. Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 1997;68:118–22.
 34. Sahu B, Ozturk O, Serhal P. Successful pregnancy in globozoospermia with severe oligoasthenospermia after ICSI. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30:869–70.
 35. Sermondade N, Hafhouf E, Dupont C, Bechoua S, Palacios C, Eustache F et al. Successful childbirth after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection without assisted oocyte activation in a patient with globozoospermia. *Hum Reprod.* 2011;26:2944–9.
 36. Gatimel N, Le'andri RD, Foliguet B, Bujan L, Parinaud J. Sperm cephalic vacuoles: new arguments for their non acrosomal origin in two cases of total globozoospermia. *Andrology* 2013;1:52-6.

37. Lundin K, Sjogren A, Nilsson L, Hamberger L. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;62:1266–7.
38. Bourne H, Liu DY, Clarke GN and Baker HW. Normal fertilization and embryo development by intracytoplasmic sperm injection of roundheaded acrosomeless sperm. *Fertil Steril* 1995;63:1329–32.
39. Bourne H, Richings N, Harari O, Watkins W, Speirs AL, Johnston WI et al. The use of intracytoplasmic sperm injection for the treatment of severe and extreme male infertility. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:237–45.
40. Rybouchkin AV, Van der Straeten F, Quatacker J, De Sutter P, Dhont M. Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. *Fertil Steril.* 1997;68:1144–7.
41. Coetzee K, Windt ML, Menkveld R, Kruger TF, Kitshoff M. An intracytoplasmic sperm injection pregnancy with a globozoospermic male. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:311–3.
42. Kim ST, Cha YB, Park JM, Gye MC. Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:445–7.
43. Nardo LG, Sinatra F, Bartoloni G, Zafarana S, Nardo F. Ultrastructural features and ICSI treatment of severe teratozoospermia: report of two human cases of globozoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:40–2
44. Tesarik J, Rienzi L, Ubaldi F, Mendoza C, Greco E. Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. *Fertil Steril* 2002;78:619–24.
45. Heindryckx B, Van der Elst J, De Sutter P, Dhont M. Treatment option for sperm- or oocyte-related fertilization failure: assisted oocyte activation following diagnostic heterologous ICSI. *Hum Reprod.* 2005;20:2237–41.
46. Larson KL, Brannian JD, Singh NP, Burbach JA, Jost LK, Hansen KP et al. Chromatin Structure in Globozoospermia: A Case Report. *J Androl.* 2001;22:424-31.
47. Taşkıran C, BaltacıV, Günalp S. Globozoospermia: Do Y-chromosome microdeletions play a role in this rare spermatogenic disorder?. *J Reprod Med.* 2006;51:628-34.
48. Xiao N, Kam C, Shen C, Jin W, Wang J, Lee KM et al. PICK1 deficiency causes male infertility in mice by disrupting acrosome formation. *J Clin Invest.* 2009;119:802–12.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Deniz Aka Satar
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Androloji Laboratuvarı
Yüreğir-ADANA
e-mail: denizakasatar@yahoo.com

geliş tarihi/received :09.09.2013

kabul tarihi/accepted:30.09.2013