

Erkek İnfertilitesinin Genetik Temeli

Levent Verim

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Üsküdar, İstanbul

ÖZET

İnfertilite, bir çiftin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkilerine rağmen 12 ay içinde gebelik oluşturamamasıdır. Her 6-7 çiftten birinde görülmektedir. Erkek infertilitesi hormonal nedenli olabileceği gibi, yaşa bağlı nedenler, enfeksiyonlar, obezite, psikolojik sorunlar, geçirilmiş cerrahi veya seminal kanallarda obstrüksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Ancak semen parametrelerinin bozukluğunun bir çoğu idiyopattir. Günümüzde yukarıda sayılan nedenlerin çoğunda az veya çok oranda genetik faktörlerin söz konusu olduğu kabul edilmektedir. İnfertilite genetiği oldukça karmaşık ve birçok farklı faktörlere bağlıdır. Bu genetik nedenler kromozomal anomaliler, tek gen mutasyonları ve multifaktöriyel kalıtsal fenotiplerdir. Genetik değerlendirme yapılması azoospermik hastalarda, ağır oligozoospermide ve İdiopatik infertilitede endikedir.

GİRİŞ

Spermatogenez hem hücre bölünmesi ve farklılaşmasını hem de hücreler arası etkileşimleri içeren bir süreçtir. Bu sürecin herhangi bir evresindeki aksama infertilite ile sonuçlanır. Bu aksamaların bir kısmı da genetik nedenlidir. Normal spermatogenez için gerekli olan Y kromozomunda en az üç bölge belirlenmiştir. Bu bölgelerin ikisi RNA bağlayıcı proteinler olan RBM ve DAZ proteinlerinin kodlanması sonucu RNA metabolizmasını kontrol eden yollarda ve spermatogenezde önemli bir rol oynayan kısımdır. Bazı genetik faktörler özellikle erkekleri etkilerken, bir diğeri hem erkek hem kadını etkiler. Örnek olarak kromozom translokasyonları her iki cinsi etkilerken Klinefelter sendromu sadece erkeğe özgü bir infertilite nedenidir.

Erkek infertilitesinde rol oynayan genetik nedenler;

Çocuk sahibi olamama, eşlerin ruh sağlıklarını, sosyal yaşamlarını, evlilik ilişkilerini, özgüvenlerini hatta cinsel yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen multifaktöriyel karmaşık ve ciddi bir sorundur. Kadınların erkeklere kıyasla daha fazla yaşam kalitelerinin düştüğü, bu durumun da çiftlerin yaşam kalitesini negatif etkilediği saptanmıştır(1). İnfertilite, çiftlerin düzenli ve korunmaksızın cinsel birleşmelerine rağmen 12 ay boyunca gebelik gerçekleştirememesi olarak tanımlanmaktadır. Toplumdaki eşlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bu sorunda erkek faktörü %50 rol oynamaktadır. İnfertilite nedenleri, konjenital, edinsel veya idiyopatik olarak üç gruba ayrılır. Konjenital nedenlerin bir kısmı gelişim bozukluğundan, diğeri kısmı ise genetik nedenlere bağlıdır. Genetik kökenli olan infertilite oranı yaklaşık %15 dir (2). Genetik bozukluklar her iki kromozomda veya tek gen alterasyonları şeklinde olabilmektedir. Genetik faktörlerin yanısıra hormonal bozukluklar, seksüel ve konjenital anomaliler, immemmiş testis, varikosel, genitoüriner bazı enfeksiyonlar ve immünopatolojik durumların infertiliteye yol açtığı bilinmektedir. Yine de olguların yaklaşık olarak %75'inde belirgin bir etiyolojik faktör ortaya konulamamaktadır. Testiküler yetmezliklerin %40'ında belirgin bir neden bulunmamakla birlikte bir kısmında genetik anomali bulunduğu öne sürülmektedir(3). Semen analizi erkek fertilitésinin değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Spermogramda, sperm konsantrasyonu, hareketlilik ve morfolojiyi içeren standart semen parametreleri değerlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından saptanan alt sınır değerler normal ve anormal olarak ayırımı sağlar. Ancak, WHO'nun belirlediği referans değerlerinin fertilizasyon potansiyelini ortaya koymadaki yeterli olmadığı, fertil ve infertil erkeklerin ayırımında karışıklıklara neden olduğu gözlemlenmektedir. Semen kalitesinin yeterli değerlerde olması veya olmamasının fertilite yeteneği ile ilgili kesin bir ilinti gösterdiği konusunda tereddütler vardır. İnfertil ve fertil erkeklerin spermatozoaları arasında değişik seviyelerde DNA hasarının

saptanması, sperm DNA hasarının erkek fertilité potansiyelini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini akıla getirmiştir. Bilimsel kurallara uygun yapılmış semen analizi testis ve spermatozoanın işlevleri hakkında bazı bilgiler verse de, spermin baş kısmında bulunan erkek genomunun durumu hakkında bilgi verememektedir. DNA'nın hasarsızlığı ve bütünlüğü genetik bilginin bir sonraki kuşağa aktarılması için temel şarttır. Genetik data taşıyan Sperm DNA 'sındaki bazı hasarlar paternal infertiliteye, kusurlu embriyonel gelişime, implantasyon kusuruna ve tekrarlayan abortuslara neden olabilmektedir. Ancak aynı semen parametreleri gibi infertilite ile sperm DNA hasarı arasında ilişki de henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Son on yıl boyunca klinikte tanımlayıcı olarak kullanılabilinecek bu gizlenmiş genetik faktörler konusunda yeterli başarı sağlanamamıştır. Tanısal test araçları olarak infertilite olgularında, risk tayini için sadece Y kromozom bağlantılı gr/gr delesyon taraması geliştirilmiştir. Bu taramada spesifik olarak değişen derecelerde spermatojenik yetmezliği olan infertil erkekte gr/gr olarak tanımlanan parsiyel delesyonlar belirlenebilmektedir. Ancak bu parsiyel delesyonların sıklığı ve klinikopatolojik korelasyonu henüz tam açıklanamamıştır. Diğer taraftan azalmış spermatogenez ile ilgili g/g delesyonları olan erkeklerde açık bir şekilde hem tek nükleotid polimorfizmleri hem de genomik hibridizasyon dizileri gösterilmiştir. Sonuçta bu yeni tanısal yaklaşımlarla idiyopatik erkek infertilitesinin etyopatogenezinde rol alan gizlenmiş genetik etkenlerin ortaya çıkarılması için daha geniş araştırmalara ve zamana gereksinim olduğu açıktır(4,5).

Moleküler seviyedeki patolojiler sonucunda kromozomal anomalilerin yanısıra Y kromozomu mikrodelesyonları, CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genindeki mutasyonları ve herediter geçen bazı hastalıklar v.b. infertiliteye neden olan diğer bozukluklardır.

Kromozomal bozukluklar:

Normal insan somatik hücreleri 1 çift cinsiyet ve 22 çift otozomal kromozom olmak üzere toplam 46 kromozomlu diploid hücrelerdir. Kromozom anomalileri normal popülasyonla %0,5 görülürken infertil erkek hastalarda yaklaşık %5,1 oranında gözlemlenir. Azoospermik erkek hastalarda %13,7 ve oligozoospermik erkek hastalarda %4,6 oranında kromozom anomalileri saptanmaktadır. İnfertil bireylerde cinsiyet kromozomu anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık görülmektedir. Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal kromozom anomalileri, inversiyon, delesyon, duplikasyon ve translokasyondur. Yapısal kromozom bozukluğu olan

translokasyonlar, infertil erkeklerde normal popülasyona göre 8,5 kat, inversiyonlar ise 8 kat daha fazla görülmektedir(6).

Sayısal kromozomal anomaliler ise en sık görülen klinefelter sendromu, XYY erkek, XX erkek ve Miks Gonadal Disgenezi (MGD) olarak sınıflandırılır.

Klinefelter sendromu

Sayısal kromozomal anomalilerden Klinefelter sendromu en sık görülen kromozomal bozukluk olup 500-1000 canlı erkek doğumda bir gözlenmektedir. Klinefelter sendromlu bireyin klasik karyotipi sırasıyla %90'I 47XXY, %30'u ise 46XY/47XXY (mozaik karyotip)dir. Bu sendrom infertil olgularda sık rastlanmaktadır(%14) ve fenotip olarak uzun boy, yüksek BMI, düşük IQ, bazen de diabet ve lösemi birlikteliği vardır. Testislerde atrofi ve tübüler skleroz sonucu hipergonadotropik hipogonadizm ve eşliğinde infertilite görülmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ında, androjen replasmanı gerektiren yaşa bağlı testesteron düzeylerinde azalma görülür(7).

XYY Erkek

Genel popülasyonda % 0.1-% 0.4 oranında ve fenotip olarak normal erkektir. Bu hastalarda semen analizlerinde ağır maturasyon arresti, Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS) ve oligozoospermi ile birlikte mental retardasyon gözlemlenir. Yine bu hastalarda artmış lösemi riski vardır.(8)

XX Erkek sendromu

Erkek fenotipinde olan XX erkekler toplumda 1/14.000 sıklığında görülür. Y (SRY) – X translokasyonu vardır. Bu hastalarda ambigius genitale, hipospadias ve jinekomasti görülebilir ve %0,9'u azoospermiktir(9).

Miks Gonadal Disgenezi

5000 canlı doğumda 1 görülen mikso gonadal displazide 45 X/46 XY mozaik izlenir ve %33'ünde normal karyotip bulunur. Germ hücre aplazisi ve ambigius genital patogonomiktir. Bu hastalarda malignite riski artmıştır(10).

İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemi öncesi anne-baba adaylarına sayısal ve yapısal kromozomal anomali araştırması yapılmalıdır, anomali saptanırsa preimplantasyon genetik danışma önerilmelidir. Çünkü ICSI sonrası doğan bebeklerde normal popülasyonda görülen %0.5 kromozomal anomali sıklığı %1.6 oranına yükselmektedir. Bu anomaliler çoğunlukla cinsiyet kromozomlarında görülmekte, kısmen de otozomal yapısal anomaliler saptanmaktadır(11)

Gen Bozuklukları :

Gen bozuklukları,cinsiyet kromozomları üzerinde olan genlerdeki bozukluklar ve tek gen mutasyonları sonucu gelişen bozukluklar şeklinde iki sınıfa ayrılır.Cinsiyet kromozomları da X kromozomu üzerindeki genlerde ve Y kromozomu üzerindeki genlerde olan mutasyonlar olarak sınıflanır(11).

1-Cisiyet kromozomları bozuklukları;

X kromozomu;

Erkek infertilitesinde önem taşıyan X-bağlı mutasyonlar annede olduğunda görünür bir belirti vermezler ama bir erkekte ortaya çıkarsa görünür belirtiler ortaya çıkar ancak mutant genin gelecek kuşaklara yayılım pek olmaz.

X kromozomunun 1098 gen içerdiği,bunlarında 99 tanesinin testis dokusu ve çeşitli kanserli dokularca eksprese edildiği saptanmıştır. X kromozomu genlerinin yaklaşık %10'nu oluşturan bu genlere Kanser-Testis grup genler denilmektedir(12)

Kallman sendromu

X kromozomuna bağlı en sık bozukluk ;X kromozomunun uzun kolunda lokalize Xp22.3 geni (KAL1 geni)'nde mutasyon sonucu gelişen Kallman sendromudur. Görülme sıklığı 1/10-60 bindir. Bu sendromda hipotalamustan GnRH sekresyonunda bozulmaya bağlı hipogonadotropik hipogonadizm ve sonucunda erkek infertilitesi gelişir. Embriyolojik gelişimde GnRH salınan nöronun olfaktor bulbustan hipotalamusa göçünde bozukluk nedeniyle ayrıca anozmi mevcuttur. İnce ses,Libido kaybı ve erektil disfonksiyon genellikle vardır. Yine fenotip olarak uzun boy,yarık damak,asimetrik yüz ve baş görünümü olması tipiktir. Renal anomaliler,inmemiş testis,konjenital sensorionöral işitme kaybı diğer görülebilecek bulgulardır. Kallman sendromlu hastalarda FSH,LH ve testosteronun aşırı düşüklüğü sonucu gelişen infertilite, HCG ve FSH replasman tedavisi ile çoğunlukla fertil hale getirilir(13).

Androjen insensitivite sendromu

X kromozomu üzerinde lokalize bazı genler tek kopya gen olduklarından sadece erkekte bulunurlar.Dolayısıyla bu genler infertilite genleri olmaya uygun adaylardır.Ancak,erkek infertilitesinde çok az tek gen kopyası saptanması umut kırıcı olmuştur.Tek infertilite gen mutasyonlarının benzerlerine uymayan tek örneği Androgen Reseptör(AR) genidir ve topluma yayılmayan diğer infertilite genlerinin aksine bu genin reproduksiyonu çok zarar vericidir. Androjen insensitivite sendromu Xq11.2-q12'e lokalize androgen AR geni mutasyonuna bağlı gelişir ve komplet(testiküler feminizasyon) veya parsiyel tipleri vardır. Komplet tip, androjenin etkilediği hedef organlarda gelişememe sonucu fenotip olarak tam kadın görünümünde

ama karyotip 46XY 'dir. Puberte öncesi malignite olasılığı çok düşüktür(%0.8) ama rudimanter inguinal gonadlarda %10-20 oranında ve yarısı malign olabilen disgerminoma gelişme riski vardır. Puberteye ulaştıktan sonra gonadektomi önerilmelidir.Parsiyel insensitivite ise internal ductal gelişim bozukluklarının derecesine bağlı fenotipe neden olur.Hipospadias,mikropenis veya ambigius genitalya gelişme olasılıkları söz konusudur(14).

Y Kromozomu üzerinde olanlar

Y kromozomu küçük ve heterokromatik yapıda olup,erkek cinsi belirleyici etkisi kromozomun kısa kolunda (Yp11) e yerleşmiş bulunan SRY geni tarafından yerine getirilir.Spermatogenez ile ilgili genler de Y kromozomunun uzun kolunda (Yq11) yerleşimlidir. İlk olarak 1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi tarafından infertil erkek olgularda, özellikle non-obstruktif azospermik erkeklerde azospermiye yol açan Y kromozomu uzun kolu(Yq)'unda mikrodelesyonlar tanımlanmıştır (15) .Y kromozomunun Yq ökromatik kısmında interstisiel mikrodelesyonlar ciddi oligozoospermik veya azospermik olguların %10-15 inde saptanmaktadır(16) Y kromozomu üzerinde birçok gen ve gen familyaları tanımlanmıştır. Bu genler vücutta tüm hücrelerce ifade olunanlar ya da sadece testis hücrelerinde ifade olunanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Tüm hücrelerde yer alan genler;

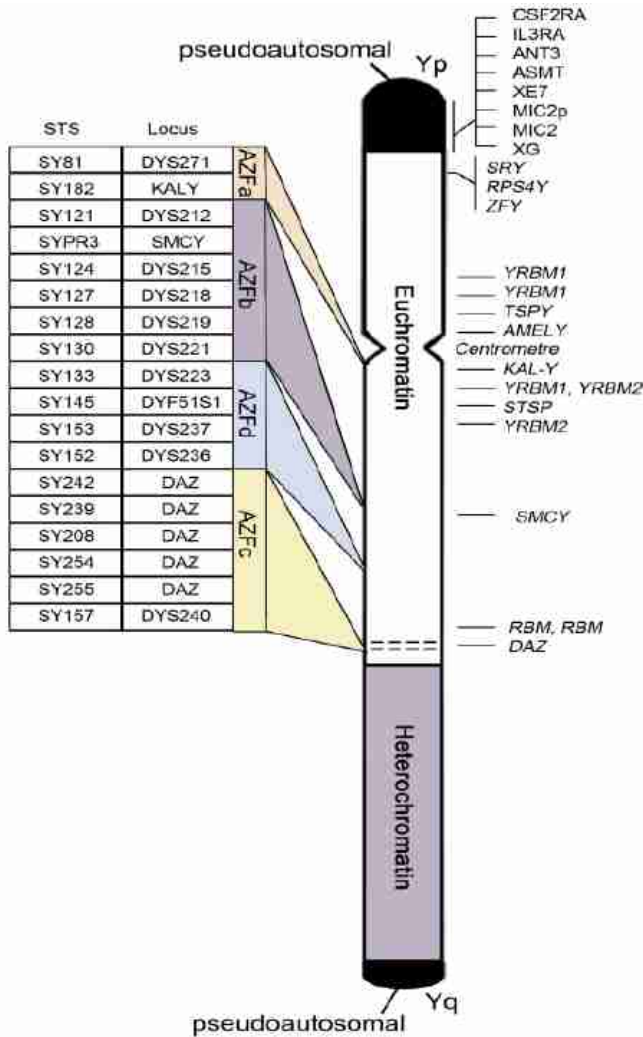
SYCY (Selected mouse cDNA on the Y) ,DFFRY (Drosophila Fats Facets Related Y), TPR (Tetratricopeptide Repeat), DBY (Dead Box Y), eIF-1AY(eukaryotic translation-initiation factor1AY) izoformunu ve TB4Y (Thymosin B4Y) izoformunu içerir. Bu genlerin her birinin Y kromozomunda kopyası bulunmaktadır ve herbirinin X kromozomu bünyesinde de homoloğu bulunmaktadır .

Testise özgül genler;

Bu genler, testise özgü genlerdir. Bu genler RBMY (RNA binding motif), DAZ (Deleted in Azospermia), PRY (PTP-BL related protein on Y),CDY (Chromodomain Y), XKRY (XKRelated Y), PTBL (Protein-Tyrosine Phosphatase related on Y), BPY1 ve BPY2 (basic protein on Y)'dir. Bu genlerin Y kromozomu üzerinde çok sayıda kopyası vardır ve X kromozomu bünyesinde homoloqları yoktur. Y kromozomunda, AZF bölgesinde sperm üretim ve aktivitesinden sorumlu gen familyası temel olarak AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd olarak sınıflandırılmaktadır(17)

1988 yılında Anderson Y kromozomunun uzun kolunda(Yq11.22-23), azospermiye neden olan AZF gen ailelerini

tanımlanmıştır. Y kromozomunun uzun kolunda geniş bir uç delesyon bölgesi bulunmuş ve bu bölge Azospermik Faktör bölgesi (AZF) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise AZFa, AZFb, AZFc ve son olarak AZFd bölgeleri gösterilmiştir (Şekil 1).(18)



Şekil 1- Y kromozomunun uzun kolunda AZF bölgelerinin şematik gösterimi.

Bu bölge spermatogenez için gereklidir ve Y kromozomunun spermatogenezle ilgili bölümlerinde AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd genleri vardır. Neden bazı erkeklerde AZF delesyonlarının olup diğerlerinde olmadığı hala açıklanamamıştır. AZFa bölgesinin delesyonları en çok Sertoli Cell Only Sendromu(SCOS)'da gözlenen azospermi ile ve daha seyrek olarak oligospermi ile ilişkilidir. AZFb bölgesinin delesyonları sonucunda testiküler sperm yokluğu görülmektedir. Bu aralıkta, IF-1AY, RBMY, CDY1, XKRY ve SMYC olarak adlandırılan

5 gen tanımlanmıştır(19). AZFc bölgesi En sık delesyona uğrayan bölgelerden biridir. Bu bölgede tümü testise özel 19 transkripsiyon ünitesine sahip 7 ayrı genailesi bulunmaktadır. DAZ gen grubunu, PRY, BPY2, TTY2, CDY ve RBM'nin kopyalarını içerir. DAZ geninin azospermik erkeklerde kayıp olduğu gösterilmiştir. AZFd bölgesinde delesyon bulunan olgular, hafif oligospermi ya da normal sperm sayısına rağmen anormal sperm morfolojisi ile ortaya çıkabilmektedir. Y mikrodelesyonu erkek infertilitesinde Klinefelter sendromundan sonra ikinci en önemli nedendir. Genetik etyolojide, infertil erkekler arasında en sık kromozomal bozukluk Klinefelter sendromudur ve en yaygın kromozomal olmayan genetik mutasyon ise Y kromozomunun uzun kolu mikrodelesyonları olarak tanımlanmıştır. Y kromozomu mikrodelesyonları şiddetli oligozoospermide %7-10, non-obstruktif azospermide ise %10-15 görülmektedir(20).

Y kromozomu mikrodelesyonu saptanan olguların kendi içlerinde ortalama dağılımları AZFa %3, AZFb %9, AZFc %79, AZFb+c %6, AZFa+b+c %3 şeklindedir(21) AZFc bölgesi mikrodelesyonları, en sık görülen delesyonlar olup testiste azospermi veya şiddetli oligozoospermide neden olurlar. AZFa bölgesinde delesyonlar sıklıkla sertoli cell-only sendromuna, AZFb ve AZFb+c böl bölgelerinin tamamında delesyon olması, spermatogenetik arrest ile karakterize olmakta ve bu hastalarda TESE ile sperm elde edilememektedir. Bu tür delesyonlara sahip kişilerin % 65-70 inde semenden veya testisten sperm elde edilebilir. Azoospermili veya ağır oligozoospermili olgularda ICSI planlanmadan önce Y kromozom uzun kol mikrodelesyon taraması önerilmelidir. Çünkü AZFa veya AZFb bölgesinde tam delesyon veya AZFb+c bölgesi delesyonunu olan olgularda Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) uygulaması tavsiye edilmemelidir.

2-Tek gen bozukluğuna bağlı gelişen ve spermin işlevlerini doğrudan etkileyen direkt etkileyen genetik sendromlar:

I- Kartagener ve Usher sendromları gibi silialı hücrelerin aksonemlerine ait bazı yapısal veya işlevsel bozuklukları içeren Primer Silier Diskinezi(PSD) sendromları tanımlanmıştır. PSDde son zamanlarda %65 bi-allelik mutasyonlar saptanmıştır. PSD 1/15.000-20.000 canlı doğumda görülen otozomal resesif bir hastalık olup motil silia işlevlerinin bozukluğu sonucu kronik sinüzit, efüzyonlu orta kulak enfeksiyonu ve işitme kaybı, bronşektazi ve infertilite gelişebilir. Total situs inversus da varsa Kartagener sendromu tanısı konulur. Hem Kartagener hem de Usher sendromlarında infertilite spermin hareket bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. ICSI ile bu tür olgularda hamilelik te tedavi seçeneğidir (22).

II- Kistik Fibrozis (KF) mukus ve ter bezlerini de içine alan sekretuar glandların herediter bir hastalığıdır ve 1/1500 canlı doğumda görülür. KF'li hastalarda vas deferens agenesisi bulunduğu için,infertilite nedenidir. KF,7 nci kromozom üzerinde bulunan KF geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.Bu gen Kistik Fibrosis Transmembran Regulator protein(KFRG)'ini kodlamaktadır. Anormal kodlanmış KFRG protein taşıyan hastalarda hücrelerde klorid kanalları kesintiye uğramaktadır. Sonucunda KF hastalığı varlığında salgılar kalın ve yapışkan bir hal alarak sekretuar kanalların tıkanıklığına neden olur. Her şahıs anne-babadan birer KFTR geninin alır. KF otozomal resesif bir hastalık olduğundan ebeveynlerin her ikisi de mutant geni taşıyorsa çocukta KF hastalığı ortaya çıkar.Bir normal bir de hatalı geni kalıtımla alan çocuklar KF hastalığı taşıyıcısıdır. Taşıyıcılarda herhangi bir semptom görülmez.KF genellikle akciğerleri, pankreası,sinüsleri,cinsel organları ve barsakları etkiler. KFTR geni iyon kanalı olarak işlev sağlayan bir membran proteinini kodlamakta ve epididimin distal 2/3'ü, vesikulo seminalis, ejakülatör kanal gelişimini etkilemektedir.Bu sebepten KFTR geni mutasyonları doğumsal unilateral ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisine neden olabilir. Azoospermik olguların %1,4 de konjenital vaz deferens agenezisi saptanmış ve bu olguların da %85'inde KFTR gen mutasyonu tanımlanmıştır. Tanıda terdeki klor konsantrasyonunu ölçen "ter klorid testi" kullanılır. Kan ve tükürükte çalışılan direkt KF geni mutasyonunu tanımlayan genetik testler de kullanılmaktadır.KF 'in kesin tedavisi yoktur.Ancak nutrisyonel ve respiratuar destekleyici tedaviler,palyatif ilaçlar,ekzersiz vb ek tedaviler hayat kalitesini artırma amacıyla uygulanmaktadır. Böylece bu hastalar kırklı, ellili yaşlara kadar yaşatılabilmektedir. İnfertilite tedavisinde,öncelikle KFTR gen mutasyon analizi yapmak,sonrasında üremeye yardımcı teknikleri kullanmak gereklidir (23,24).

III- Myotonik distrofi (MD) otozomal dominant geçişli ve 19q13.3 kromozom üzerinde bulunan serin – treonin kinaz proteinini kodlayan bir gendeki CTG üçlü tekrarı ile oluşur. Olgularda erkek infertilitesi, seminifer tübül harabiyeti, sperm kapasitasyonunda eksiklik ve akrozom kaybına bağlı %30 sıklıkta gelişir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, düşük testosteron seviyeleri görülebilir.MD adult dönemde başlayan en yaygın kalıtsal nöromusküler hastalıktır. Prevalansı 1/8.000'dir.Endokrinopatilerle ve katarakt beraber seyrederek ve olguların %80'inde testiküler atrofi mevcuttur(25).

IV- Noonan Sendromu, otozomal dominant olarak kalıtsal ve hem çocukları hem de adultleri etkileyen bir hastalıktır. Her 1/1000-2500 canlı doğumda görülmektedir. Büyüme hormone(GH) eksikliği saptanırsa büyüme hormonu replasman

tedavisi, testostereone saptanırsa eksikliği hormon tedavisi ile düzeltilmelidir.Yüksek FSH düzeyi ve kriptorşidizm ile infertilite gözlemlenmektedir(26).

V- Genetik Endokrinopatiler,

a- GnRH'ın üretim veya bozuklukları:

Kalman Sendromu: (Bknz ;cinsiyet kromozomu bozuklukları)

Prader–Willi sendromu

Prader–Willi sendromu (PWS) inmemiş testis, hipogonadotropik hipogonadizm, infertilite, obesite ve mental gerilik ile karakterize paternal kromozom 15q11-q13 bölgesindeki mutasyon veya delesyonlar sonucu gelişir. FSH ve hCG hormon replasmanı ile tedavi edilir(27).

b- LH ve FSH Fonksiyon Bozuklukları:

Hipofizer hormonlardan LH ve LH reseptör mutasyonları psödo puberte prekoks ve psödohermafroditizme neden olabilir. FSH ya da FSH reseptör mutasyonları ise daha nadir gözlenir.

c- Androjen Sentez ve Fonksiyon Bozuklukları: (Bknz; cinsiyet kromozomu bozuklukları)

VI- Orak Hücreli Anemi:

Orak hücreli anemi (OHA) geni 11p15'de tek gen mutasyon(SNP)'u sonucu ortaya çıkan kronik hipoksi ve akabinde eritrositlerin oraklaşmasıyla karakterize bir kan hastalığıdır.Renal komplikasyonları yanısıra iskemik priapizm,testiküler enfarkt,sekonder infertilite gelişimi gibi ürolojik komplikasyonları vardır.Dolaylı infertilite gelişimi testis iskemisi veya tedavide kullanılan hidroksiüre preparatının yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.Yine OHA'de Herediter hemakromatozis geni (HFE) H63D mutasyonlarının sperm motilitesini bozan etkisi gösterilmiştir (28).

3-Otozomal kromozom anomaliler

Reciprocal translokasyonu

Yenidoğan çocuklarda prevalansı 1/1.000 dir.Bu hastalığın taşıyıcılarında karşılıklı translokasyon gelişmiş kromozom oranı %19 ila % 77 dir. Kromozomun etkilendiği bölgesine ve translokasyonun doğasına bağlı olarak azalmış fertilitate,doğumsal defektler ve spontan abortuslar gözlemlenir. Spontan abortusu olan çiftlerde % 0 -%14 oranında saptanmıştır.Otozomal-otozomal translokasyonlarda ,normal meyo progresinde bir çift çaprazla sinapsa gereksinim olduğundan translokalle kromozomlarda azalmış fertilitate ortaya çıkmaktadır. (29)

Robertsonian translokasyonu

1.000 de 1 canlı doğumda görülür. 45 kromozom vardır ve infertil erkeklerde 13 , 14 , 15, 21, 22 nci kromozomlarda translokasyon gözlemlenir. İnfertil popülasyonda % 0. 8 Robertsonian translokasyonu bulunur ve bu hastalarda spontan abortus ve anomalili bebek riski yüksektir.(30)

Fazla sayıda ve marker kromozomlar

Normalden kolaylıkla ayırdedilemeyen gereğinden fazla sayıda kromozomlardır.Marker kromozom taşıyıcılarında meiyotik arrest ve dayanıksızlığa bağlı infertilite riski vardır. (31)

4-İnfertilite olgularının veya infertilitenin minör bulgu olarak görüldüğü diğer sendromlar:

- 5alfa-reduktaz 2 eksikliği
- Steroidojenik enzimlerin eksikliği (21 alfa-hidroksilaz and diğerleri)
- Bardet-Biedl sendromu
- Hipogonadotropik hipogonadizm ile olan serebellar ataksi
- Prune-Belly sendromu
- Homozigoz b-talassemi
- Hemokromatozis

SONUÇ

Bugünkü bilgilerimizin ışığında, erkek infertilitesinin moleküler genetik etyopatogenezi pek çok bilinmeyenini barındırmaktadır.Erkekteki genetik bozukluklar, spermatogenezde, sperm fonksiyonunda veyahut sperm transportunda bozulmaya neden olarak infertiliteye yol açmaktadır. İnfertilitede genetik nedenlerin açığa çıkartılması, tedavi planlanması ,çiftin doğacak çocuklarına taşınma risklerini ortaya koymayı ve topluma sağlıklı bireylerin katılımını sağlayacaktır. Non-obstruktif azospermik ve ağır dercede oligospermik olgularda, özellikle üremeye yardımcı tekniklere başvurmadan önce, Y kromozom delesyon analizi yaptırılması önerilmelidir. Y kromozomu delesyonu taşıyan spermogramı bozuk erkeklerde sperm sayısının giderek azaldığı ve ileriki yıllarda azospermik olabildiği bilindiğinden bu olguların spermalarının veya testis dokusunun dondurularak saklanması uygun olur .Erkek infertilitesini etkileyen genetik faktörler %15'lik gibi ciddi bir oranı oluşturmaktadır.Zamanımızda, infertilite tedavisindeki en ciddi sorun, ICSI ile elde edilen gebelikler sonucunda doğan çocuklara istenmeyen kötü genetik mirasın aktarılması ve bu sorunun bir komponenti olan infertilite insidansının ve riskinin daha yüksek oranda olma olasılığıdır.Bu sorunun sonuçları ve çözümleri ancak önümüzdeki yıllarda bu çocukların -oldukça uzun bir süre- takibi sonucu açıklığa kavuşacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Kavlak O, Saruhan. İnfertil kadınlarda yalnızlık düzeyi ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi.; Ege Tıp Dergisi 2002;41(4):229-232.
- 2-Esteves SC, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol*. 2015 ;47(9):1441-56.
- 3-O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril*. 2010 ;93(1):1-12.
- 4- World Health Organization. World Health Organization, Department of Reproductive health and research. 5th edition. Geneva. WHO press.2010:13-58.
- 5-Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2015;150(5): 159-74.
- 6-Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006 ;22(2):133-41.
- 7- Visoosak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Oct 24;1:42. Review.
- 8- Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet*. 2012 ; 29(6):521-7.
- 9- Chiang HS, Wu YN, Wu CC, Hwang JL. Cytogenic and molecular analyses of 46,XX male syndrome with clinical comparison to other groups with testicular azoospermia of genetic origin. *J Formos Med Assoc*. 2013 ;112(2):72-8.
- 10- Ocak Z, Üyetürk U, Dinçer MM. Clinical and prognostic importance of chromosomal abnormalities, Y chromosome microdeletions, and CFTR gene mutations in individuals with azoospermia or severe oligospermia. *Turk J Med Sci*. 2014;44(2):347-51.
- 11-Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod*. 2002 ;17(10):2600-5.
- 12- Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, Platzer M, Howell GR, Burrows C, Bird CP et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005;434:325-337.
- 13- Hardelin JP, Dode C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROKR2, et al. *Sex Dev*. 2008; 2(4-5):181-93.
- 14- Conn J, Gillam L, Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* .2005;331:628-630.
- 15- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet*. 1976; 34: 119-24.
- 16- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-39.
- 17- Lahn BT , Page D. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*, 1997;278:675-679.
- 18- Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53:27-41.
- 19- Zamani A, Durakbaşı Dursun HG. Y kromozomu: azospermia factor bölgesi, genler ve infertilite. *Selçuk Tıp Derg*, 2006; 81-87.
- 20-Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Pakla D, Foresta C. Male infertility; rol of genetic background. *RBM online*. 2007; 14: 734-745.
- 21- Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG, Massobrio M. *Biotechnology of Human Reproduction*. Parthenon Publishing., 2003.
- 22-Collins SA, Walker WT, Lucas JS. Genetic Testing in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia: State-of-the-Art and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2014 9;3(2):491-503.
- 23- Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*.2002; 3: 236-40.
- 24- Carlo F, Alberto F, Luca G, Bruno D, Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile co-uples, *European Journal of Human Genetics*. 2002; 10: 303-312.
- 25- Harley HG, Rundle SA, MacMillan LC, Mayring J, Brook JD, Crow S. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1993;52: 1164-1174.
- 26-22. Elsayi MM, Pryor Jp, Klufio G, Barnes J, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1994; 31: 468-472.
- 27- Cassidy SB1, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 ;14(1):10-26.
- 28- Günel-Özcan A, Başar MM, Kısa U, Ankaralı HC. Hereditary haemochromatosis gene (HFE) H63D mutation shows an association with abnormal sperm motility. *Mol Biol Rep*. 2009 ; 36(7):1709-14.
- 29- Li LL, Dong Y, Wang RX, An N, Yun X, Liu RZ. Sperm aneuploidy and implications for genetic counseling in a pedigree of three t(1;3) balanced translocation carriers. *Genet Mol Res*. 2015 May 12;14(2):5003-9.
- 30- Egozcue JI, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z, Vidal F. Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility- a review. *Placenta*. 2003 ;24 Suppl B:S62-5.
- 31- Chandley AC. Infertility and chromosomal abnormality. In *Oxford Reviews of Reproductive Biology* (1984) Chapter 1 Vol 6 Ed. JR Clark. Oxford University Press, Oxford.