

Erkek İnfertilitesinin Sitogenetiği

*Yük.Lis.Öğr. Lutfiye ÖZPAK**
*Doç.Dr. Ayfer PAZARBAŞI**

1. GİRİŞ

İnfertilite; çiftlerin düzenli, korunmasız cinsel yaşamına rağmen bir yıl süresince gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Toplumdaki çiftlerin %15-20' sini etkileyen bu önemli sağlık sorununda, direk erkek kaynaklı infertil vakaların oranı %30'dur. Yapılan çalışmalar erkek infertilitesinin sonradan ortaya çıkabildiği gibi, önemli bir kısmının da genetik kökenli olduğunu göstermektedir².

İnfertil erkekler uygun laboratuvar testleri ışığında fiziksel muayene yapılarak değerlendirilir. Bu değerlendirmede erkek infertilitesinin etiyojisi, sebepleri tanımlanır ve uygun tedavi yöntemleri belirlenir². Genel fizik muayene ve sekonder cinsiyet karakterleri, testis boyutları, vas deferens olup olmadığı değerlendirildikten sonra semen analizi, hormonlar (testosteron, FSH, LH, prolaktin) tiroid fonksiyon testleri gibi biyokimyasal analizleri; kromozom analizi, Y kromozomu mikrodelsyon testi, kistik fibrozis gen mutasyonu testi (CFTR) gibi moleküler analizler takip edilerek değerlendirilir².

Burada erkek üreme sistemi hormonal regülasyonu, spermatogenez ve genetiğine kısaca değinip, erkek infertilitesinde gözlemlenen otozomal ve gonozomal kromozom anormalliklerinden ve bu anormalliklerin sebep olduğu sendromlardan bahsedeceğiz.

1.SPERMATOGENEZİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.1. Endokrinoloji

Testisler tarafından spermin yeterli üretimi, hipotalamus-hipofiz-gonadlar ekseninin tam fonksiyon görmesini gerektirir. Hipotalamic nörosekretuar

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

hücreler peptid yapıdaki gonadotropin-relasing hormonu (GnRH) üretirler. Bu peptid yapıdaki hormon portal dolaşıma her 70-90 dakikada bir salgılanarak Hipofiz bezine ulaşır. Hipofizin anterior bölgesindeki hücrelerin (gonadotropinler) uyarılması ile folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanır. Gonadotropinler dolaşım ile testislere ulaşır ve spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır¹.

Leyding hücreleri testisin interstisiyel dokusunda yer alır. LH, leyding hücrelerinin hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi döngüsel adozin monofosfat (cAMP) seviyesinin artışına yol açar. Bu durum leyding hücrelerinden testesteron üretiminin artışına sebep olur. Spermatidlerden olgun spermin oluşması (spermiyogenez) FSH olmadan gerçekleşmezken, spermatogenezin başlaması testesteron gerektirir¹.

Seminifer tübüllerde bulunan sertoli hücreleri FSH ile bağlanan hücre yüzey reseptörlerine sahiptir. Bu bağlanma spermatogenezin tamamlanmasını sağlar. Testosteron pasif bir şekilde dolaşıma difüze olarak hipotalamik hipofizden LH salgılanmasında bir negatif feedback' e yol açar. Sertoli hücreleri bir alfa ve bir beta alt ünitelerinden oluşan inhibini üretirler. Hipofiz gonadotropinleri inhibin için özel reseptörlere sahiptirler. Bu hormonun bağlanması, FSH salgılanmasını inhibe eder. Normal fonksiyon gören hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen ve normal spermatogenezde gonadotropin ve hormon seviyeleri tam olarak regüle edilir. Hipotalamus ve hipofiz fonksiyon bozukluklarında FSH, LH ve testesteron seviyelerinde azalma görülür. Bu durumda testiküllerde uyarı eksikliği, azalmış sperm üretimi ve küçük testise yol açar. Diğer yandan sertoli ve leyding hücrelerinin yetersiz fonksiyon görmesi, hipofize negatif feedback'i ortadan kaldırır ve primer testiküler yetersizlik ile birlikte görülen artmış FSH ve LH seviyelerinde artış görülür¹.

1.2. Spermatogenezis

Testis tek bir kanala açılan seminifer tübüllerden oluşur. Bu tübüller, aynı zamanda epididimal kanal ile de bağlantılıdır. Seminifer tübüller, üreme

hücreleri ve sertoli hücrelerini içerir. Sertoli hücreleri, üreme hücrelerini (germ) çevreleyen ve diğer sertoli hücreleri ile sıkı bağlantılı kompleksler oluşturan, komplike sitoplazmik uzantılara sahiptir. Bu bağlantı seminifer tübüllerin bazal ve adluminal bölümlerinden kan-testis bariyerinin ayrımını oluşturur. Sertoli hücreleri seminifer tübüllerin bazal ve adluminal bölgelerinde, farklı bileşikler üreten kompleks salgı hücreleridir¹.

Somatik hücreler gibi üreme hücreleri de mitoz bölünme geçirir. Üreme hücrelerini somatik hücrelerden ayıran en önemli fark ise; mayoz bölünme geçirmeleridir. Üreme hücrelerinin kök hücrelerine spermatogonia denir. Dört tip spermatogonial hücre tanımlanmıştır (3 tip A ve tip B). Tip B spermatogonia tip A'dan kökenlenir. Fakat tip A spermatogonianın kökeni belli değildir. Tip A spermatogonianın mitozu uğraması sonucu spermatogonial popülasyonda artış meydana gelir. Bazı durumlarda bazı tip A spermatogonialar, tip B'den farklılaşır. Tip B' nin mitozu preleptoten spermatositleri üretir¹.

Seminifer tübüllerin bazal kompartımanları, preleptoten spermatositleri ve spermatogoniyanın her iki tipini içerir. Preleptoten diploid spermatositler (2N) farklılaşır ve mayoz için DNA'sını replike eder. Sertoli hücre tipleri bağlantı kompleksleri preleptoten spermatositlerin arkasında bulunur ve bazal laminadan adluminal laminaya taşınma işlemini gerçekleştirir. Daha sonra leptoten primer spermatositler, zigoten ve pakiten safhalarına geçerler. Bu durumda spermatositlerdeki DNA miktarı tetraploiddir (4N) (paternal ve maternal kökenli iki kromozom kopyası). Bu safha (tetrat safhası) sonrasında kromozomlarda crossing over meydana gelir. Pakiten spermatositleri, diploten safhasına geçer ve bu olayı sekonder spermatosit farklılaşmasını sağlayan birincil mayotik bölünme izler (2N). Bu olayıda hızlı bir şekilde ikincil mayotik bölünme izler. Her bir spesifik kromozom için ya paternal yada maternal kromozom kopyasına sahip haploit spermatositler üretilmiş olur. Bölünen üreme hücreleri, mayoz ve farklılaşma süregelirken, sitoplazmik bağlantılar kurmaya devam eder. Spermatogenez; spermatositlerin olgunlaşma sürecidir. Bu süreçte nükleusta spermatidler oluşur, germ hücrelerinden sitoplazma

kaybolur ve akrozom, flagellum oluşur.

Seminifer tübüllerin histolojik olarak incelenmesi ile üreme hücrelerindeki olgunlaşma süreci gözlemlendi. Bu süreç altı grupta toplandı. İncelenen seminifer tübül kesitlerinde spermatogenezisin insanda ki farklı aşamalarının ratlarda aynı fazda meydana geldiği açıklandı. İnsan tübüllerindeki spermatogenezis, seminifer tübüller boyunca uzanan helikal yapılar tarafından düzenleniyor. Spermatogenezis döngüsü yaklaşık olarak 74 gün sürüyor. Epididimis aracılığı ile spermilerin taşınması 2-6 gün sürüyor ve spermiler ilk olarak distal epididimis ve vas deferens kıvrımında depolanmaya başlıyor¹.

2. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil erkekler, fiziksel incelemeyi takip eden uygun laboratuvar teknikleri ile tanınır. Bu inceleme ve teknikler uzmanlar tarafından değerlendirilerek, infertilitenin etiyolojisi ve sebepleri belirlenir. Bu değerlendirmeler sonrasında spesifik bir tedavi yöntemi uygulamak mümkün olabilir. Uygulanan tedaviler ve önceki hamilelikler gibi, infertilite durumunda aile öyküsü de çok önemlidir. Bunun yanı sıra çiftlerin seksüel gelişimi özellikle erkeklerin pubertal ve çocukluk dönemlerindeki seksüel gelişimi mutlaka değerlendirilmelidir. Uzmanlarca infertil bireylerin bazılarında infertiliteyi tetikleyebileceğini düşündükleri bazı hastalıklar belirlenmiştir (örneğin; diyabet). Hastaların cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, gonadotoksinlere maruz kalıp kalmadıkları da infertilitenin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Son olarak seksüel farklılaşma yaratan hastalıklar ve kistik fibrozis için aile öyküsü araştırılmalıdır. Fiziksel incelemede genital organlar incelenir. Bu incelemede semen analizi köşe taşlarından biriyken, fertilitenin belirlenmesinde çokta tatmin edici sonuçlar vermez. Semen analizi (spermiyogram); sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisini inceleme işlemidir². Aslında erkek fertilizasyonunu ölçen herhangi bir test yoktur. Semen analizinde de analiz değerlerinin normal değerler ile kıyaslanması söz konusudur. Tablo 2.1.'de semen analizinde yer alan kriterler ve minimum değerleri görülmektedir. Tablo 2.2.'de sperm sayısı ile bağlantılı, oligoazospermi sınıflandırılması görülmektedir.

Tablo 2.1: Semen analizinde yer alan kriterler ve minimum değerleri¹.

Hacim	1,5-5,5 ml
Sperm konsantrasyonu	20x10 ⁶ -250x10 ⁶ sperm/ml
Motilite	>%60
Normal morfolojik şekilleri	>%14
pH	7,2-7,8
Minimal sperm aglutinasyonu	< 1milyon WBC/ml

Tablo 2.2: Oligozoosperminin sınıflandırılması²

TERMİNOLOJİ	SPERM SAYISI (milyon/ml)
Azospermi	0
Şiddetli Oligozoospermi	< 1 milyon
İlımlı Oligozoospermi	1-5 milyon
Hafif Oligozoospermi	5-20 milyon
Normal	> 20 milyon

Tablo 2.3.' de infertil vakaların bulunduğu bir popülasyonda yapılan incelemede infertilitenin etiyolojik kriterleri ve oranları görülmektedir. İlginç olarak aralarında kan bağı bulunan hastalardaki incelemede genetik temelli infertilite vakalarının yalnızca % 0,23 oranında olduğu tesbit edildi.

Tablo 2.3: İnfertilitenin etiyolojik kriterleri ve görülme oranları¹.

KATEGORİ	YÜZDELERİ
Varikozel	38,17
İdiyopatik	24,78
Tıkanma	13,15
Normal	9,86
Kriptokidizm	3,58
Antisperm antikorlar	2,52
Ejakulatör bozukluk	1,29
İlaç	1,00
Endokrinopati	1,00
WBC	1,00
Seksüel bozukluk	0,59
Testiküler Bozukluk	0,47
Genetik	0,23
Ultrastrüktür	0,23
Sertoli hücresi kaynaklı	0,23
Kanser	0,18
Vücut ısısı	0,06
Radyasyon	0,06
Sistemik hastalıklar	0,06
Testis kanseri	0,06
Diğer nedenler	1,48

3. SPERMATOGENEZİN GENETİĞİ

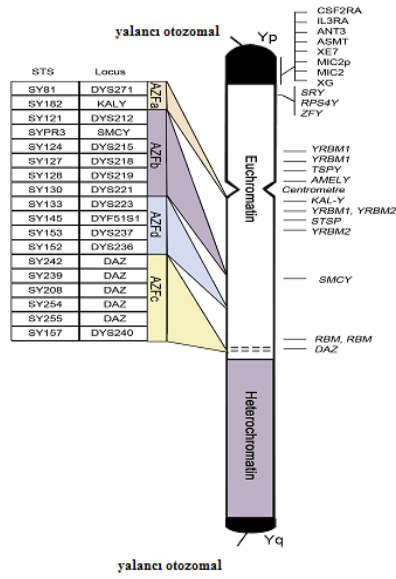
Erkek fenotip normal embriyonik gelişim sırasında yeterli düzeyde gonadal fonksiyona sahiptir. Gonadların farklılaşması 5-7. haftalarda meydana gelir. Uygun genetik faktörlerin varlığında, testis gelişimi başlar. Bu faktörlerin yokluğunda ise, ovaryum gelişir. Sağlıklı bir erkek fenotip gelişiminde, Y kromozomu fonksiyonu çok önemlidir. Y kromozomu Yp (kısa kol) ve Yq (uzun kol) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kısa kolun tamamı ve uzun kolun proksimali ökromatik, uzun kolun distali ise heterokromatiktir. Spermatogenez ve normal testiküler gelişim için gerekli iki genetik faktör tanımlanmıştır. Gonadların farklılaşmasında testis oluşumunu tetikleyen faktör, SRY geni olarak tanımlanır. Bu gen Y kromozomunun p kolunda bulunur. Testis oluşumu için bu gen mutlaka gereklidir, fakat testiküler gelişim için yeterli değildir¹.

Azospermik erkeklerde yapılan genetik çalışmalarda; Y kromozomunun q kolunda delesyonlar tesbit edilmiştir. Testislerdeki spermatogenezden sorumlu genetik faktör ise, AZF (Azospermia factor) genidir. Y kromozomu q kolunda bulunan DAZ (Deleted in Azospermia) ve RBM (RNA Binding Motif) yada YRRM (Y kromozomu DNA tanıma bölgesi) genlerinde spermatogenezde görevli olduğu düşünülmektedir. YRRM için; YRRM1 ve YRRM2 sekansları tanımlanmıştır. Yalnızca YRRM1'in erkeklerde spermatogenezde var olduğu düşünülmektedir. YRRM1'in nükleotid sekansı RNA bağlayan protein kodlar¹.

DAZ genide RNA bağlayan proteinin kodlanmasından sorumludur. Yapılan son çalışmalar DAZ geninin evrimsel süreçte doğal seleksiyonla kazanıldığını göstermektedir. DAZ geninin homoloğu DAZH (DAZLA' da deniliyor), insan 3. kromozomunda bulunmuş. İlginç olarak DAZH geni pek çok türde tesbit edilmişken, DAZ geni sadece yeni dünya maymunlarında ve insanda bulunmuş. Bu durum DAZH geninin primatların evrimi sırasında otozomal kromozomlardan, Y kromozomuna taşındığını göstermektedir. Bu yüzden farelerde DAZH geni varken, DAZ geni yok. Taşınan gen amplifikasyona ve saflaşmaya uğramış gibi görünmektedir. Sekansının %99,9' u tanımlanan Y kromozomu üzerinde, DAZ geninin en az 2-3 kopyası mevcuttur. DAZ geninin 24 aminoasitlik sekansı haricinde, DAZH ve DAZ genlerinin gen ürünleri oldukça benzerdir. DAZ geni 26 ekson ve pseudoekson içeriyorken, DAZH geni 11 ekson içermektedir. DAZ geninin ekspresyon seviyelerine bakıldığında, sadece yetişkin testislerinde eksprese olduğu, yetişkin ovaryumlarında ekspresyon seviyesinin çok düşük olduğu tesbit edildi. İnsana ait diğer dokularda eksprese olmaz. Ekspresyonu spermatogonia oluşumu sırasında en yüksek seviyededir. Bunun yanı sıra primer spermatosit oluşumu esnasında leptoten/zigoten evrelerinde de eksprese olur. Pakiten evresinde spermatosit oluşumunun son aşamalarında leyding ve sertoli hücrelerinde DAZ geninin ekspresyonu gözlenmemiştir. İnfertil erkeklerde DAZ geninde delesyon tesbit edilmişken, nokta mutasyonları bulunamamıştır¹.

Y kromozomunun uzun kolundaki mikrolelesyonlar, azospermik erkeklerin

yaklaşık % 13'de tesbit edilmiştir. Bazı infertil erkekler DAZ geni delesyonuna sahipken, bazılarında da DAZ geni normal fakat YRBM delesyonlu olarak bulunmuştur. Bu veriler bize spermatogenezin birden fazla gen tarafından yürütüldüğünü göstermektedir. DAZ delesyonuna sahip hastaların testiküler biyopsisi incelendiğinde; üreme hücrelerinin oluşumunda gerileme, spermatogenezin başlayamaması veya spermatidlerin son olgunlaşma evresinin gerçekleşmemesi gözlenmiştir¹.



Şekil 3.1: Y kromozomu ve üzerinde bulunan genler²

4. İNFERTİL ERKEKLERİN GENETİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite ile bağlantılı olan genetik anormallikler farklı yaklaşımlarla değerlendirilmektedir. İnfertil bireylerde karyotip analizi ile kromozomlardaki tüm yapısal ve sayısal anormalliklerin tesbit edilmesi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda Y kromozomu üzerinde ki mikrolelesyonları belirlemek için PCR (Polymerase Chain Reaction) metodu kullanılmaktadır. Bu çalışmalar lökositlerden izole edilen DNA ile yapılır¹.

4.1. Sayısal ve Yapısal Kromozom Anomalileri

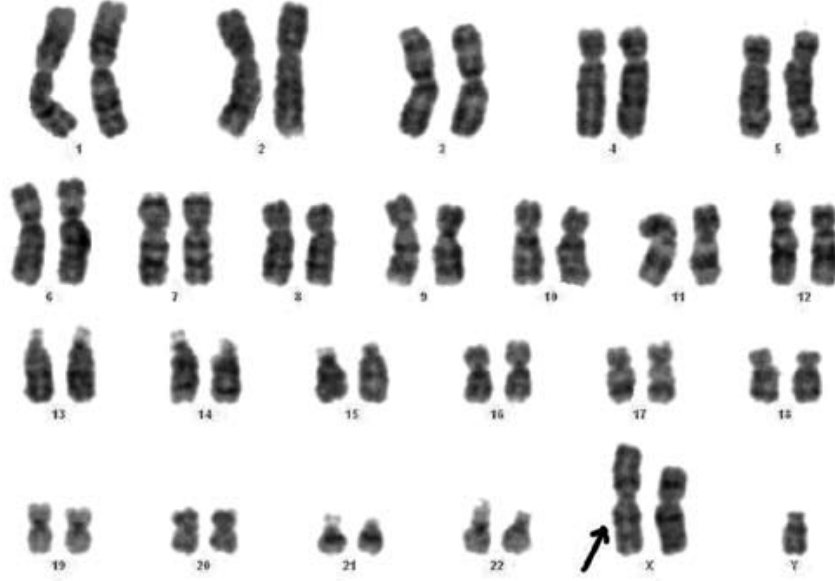
İnfertil hastalardan oluşan bir popülasyonla yapılan çalışmada kromozomal anomalilerin yaklaşık % 5 oranında bulunduğu görülmüştür. Bu anomalilerin büyük bir kısmı eşey kromozomlarına ait anomalilerdir. Yeni doğanda bulunan kromozomal anormalliklerin insidansı yaklaşık %0,4' tür. Kromozomal abnormalite oranı arttıkça, sperm sayısı azalır. Oligospermik erkeklerde kromozomal anormallik yüzdesi yaklaşık % 4,6 iken, azospermik erkeklerde yaklaşık %14'tür. İlginç olarak sex kromozomu anormallikleri azospermik erkeklerde, otozomal kromozom anormallikleride oligospermik erkeklerde yaygındır¹.

4.2. Sex Kromozomu Anormallikleri

4.2.1. Klinefelter Sendromu

İnfertil erkeklerde eşey kromozomu anormalliklerinden en sık rastlanana, klinefelter sendromu kaynaklıdır. Bu sendrom her 600 erkekte birinde rastlanır, küçük testis, jinekomasti (erkeklerde meme büyümesi) ve azospermi görülür. Bu sendromun tipik kromozom kuruluşu 47,XXY (vakaların %90'ında) iken, 46XY/47,XXY gibi mozaik durumlu (vakaların %10'unda) olanlarına da rastlanır. Fazla olan X kromozomu mayoz bölünmedeki nondisjunction sonucu meydana gelebilir ve maternal yada paternal kökenlidir. Mozaik olan hastalarda düşük derecede sperm üretimi söz konusuysen, 47,XXY kromozom kuruluşuna sahip hastalar azospermiktir. Bu hastaların testisleri histolojik açıdan incelendiğinde seminifer tübüllerinde hiyalinizasyon (hiyalin bir kitle oluşumu), leyding hücrelerinde de hiperplazi (hücre sayısındaki artış

nedeniyle doku veya organ büyümesi) gözlenir. Klinefelter sendromlu hastalarda; uzun boyluluk, obezite, düşük ekstremiteler, diyabet, akondroplazi (kol ve bacaklar kısa, baş normalden büyük) gelişme olasılığı yüksekken, buna ek olarak ekstragonadal germ hücre tümörleri, lösemi ve meme kanseri görülme riskide artmıştır. Mozaik klinefelter sendromlu hastalarda spermatozoanın normal 46,XY hücre hatlarından muhtemel olduğu düşünülürken, yapılan son çalışmalar da bu hastalarda hiperhaploid 24,XY spermatozolarının insidansında bir artış mevcut olduğu belirlenmiştir. Yani 47,XXY kromozom kuruluşuna sahip hücrelerin, mayoz bölünme geçirdiği, spermatozoa oluşturabildiği görünmektedir. Geliştirilen son tekniklerle XXY' li hastaların testislerinden spermatozoa ekstrakte edilerek, in-vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi teknikler kombine bir şekilde kullanılır¹. Yapılan bir çalışmada klinefelter sendromlu bir erkekte, sendromun başka bir varyantı belirlenmiştir. Bu hastada izokromozom (Xq) dan kaynaklanan, trizomi Xq tesbit edildi.[47,Xi(Xq)Y] Bu birey klinefelter sendromunun pek çok belirtisini barındırırken (normal zeka, seminifer tübüllerde hiyalinizasyon, leyding hücrelerinde hiperplazi gibi...) sendromun karakteristik bir özelliği olan boy uzunluğu da mevcuttur. Bu hasta, literatüre geçmiş benzer klinefelter sendromlu 20 hasta ile kıyaslanıp bir değerlendirme yapılmış ve buna göre Klinefelter sendromunda izokromozom Xq varlığında normal boy uzunluğu ve zeka gelişimi olsa dahi, bu bireyler infertil olmaktadır³.



Şekil 4.2.1. Klinefelter sendromu ve izokromozom (Xq) gözlenen erkek bireye ait karyotip³
[47,Xi(Xq)Y]³

4.2.2. XYY Sendromu

Yeni doğanların % 0,1-0,4' ünde görülür. Bu sendrom, agresif ve kriminal davranış bozuklukları ile bağlantılıdır. XYY karyotipine sahip bu hastalar, tipik olarak uzun boyludur. Semen analizi yapıldığında, şiddetli oligospermi ve azospermiye rastlanır. Genellikle bu hastaların spermatozoalarının ekstra kromozomu kaybetmiş germ hücrelerinden kaynaklandığı ve normal olarak haploid olduğu düşünülmektedir. Son yapılan FISH (Flouresan in-situ hibridizasyon) çalışmalarına göre, spermatozoaların pek çoğu normal haploit sayıda genotipe sahip iken, ekstra kromozom taşıyan spermatozoaların varlığı XYY germ hücrelerinin mayoz geçirme ve sperm üretme kapasitelerini ortaya koymaktadır. Testiküler histolojik incelemede, üreme hücrelerinde olgunlaşmanın durması ya da aplazi (doğum öncesinde veya sonrasında bir

organın veya dokunun gelişmesinin durması) gözlenmiştir. Bazı vakalarda seminifer tübüllerde sklerozis (sertleşme) gözlenmiştir. Bu hastalarda LH ve testesteron seviyeleri tipik olarak normalken, FSH seviyeleri artmaktadır. Bunun sonucunda da spermatogenezde ki şiddetli hasarlar meydana gelmektedir¹.

4.2.3. XX Erkek Sendromu

XX erkek sendromlu hastalarda tipik olarak; küçük testis, jinekomasti, küçük ve normal büyüklükte penis ve azospermi gözlenir. Testiküler biyopsilerinde tipik olarak, seminifer tübüllerde sklerozise rastlanır. Gonadotropinler sık sık testesteron seviyesindeki azalış ile yükselir. Klinikler sendromlu hastaların tam tersine bu sendromu taşıyan hastalar, normalden daha kısa boyludur. Zeka geriliği gözlenmezken, hipospadias (üreterin penisin arka yüzüne açılışı) görülme sıklığı artmıştır. Sitogenetik analiz sonucu 46,XX karyotipi gözlenir. Moleküler incelemede; Y kromozomunun kısa kolundan (Yp), X kromozomuna bir translokasyon olduğu belirlenmiştir. Transloke olan bu parçanın SRY (testis farklılaşma faktörü) genini içerdiği belirlenmiştir. SRY varlığı, AZF yokluğunda; testislerde sperm üretimi gerçekleşmez. Diğer hastalarda SRY genini içeren parça, otozomlara transloke olur. Bazı hastalarda Y' den kopan parça tanımlanamaması. Bu hastaların genetik olarak heterojen olduğuna işaret etmektedir¹.

4.2.4. Karışık Gonadal Disgenezis

Karışık gonadal disgenezisli hastalar fenotipik değişikliklere sahiptir. Ambiguous genitalia dişiler olduğu gibi, erkek fenotipine sahip bireylerde mevcuttur. Dolayısıyla hastaların genital organlarına bakılarak cinsiyet ayrımı yapılamaz. Hastaların 1/3'ü 46,XY genotipine sahipken, 2/3'ü 45,X/46,XY şeklinde mozaik durumlu kromozom kuruluşuna sahiptir. Bu hastalarda, tek taraflı testis gelişimi mevcuttur ve dişiye ait gonad izlerine rastlanır. Testis ve gonad izleri yaygın olarak abdominalde görülür fakat bazı vakalarda her iki gonada da skrotalda rastlanmıştır. Gonad izleri tümör varlığında yaygın olarak gonadoblastomlarda artış gösterir. Bu hastalar FISH metodu

kullanılarak çalışılır¹.

4.2.5. Diğer Y Kromozomu Yapısal Anormallikleri

Azospermik hastalarda; perisentrik inversiyon, delesyon, disentrik Y kromozomu ve halka Y kromozomlarına rastlanır. Bu vakaların bazılarında mayoz I' in metafazında X ve Y kromozomlarında yapısal anormallikler gözlenir. Bu anormallikler, spermatogenezisi engeller. İnfertil erkeklerde yaygın olarak AZF bölgesinde mikrodelesyonlar görülür¹.

4.2.6. Cinsiyet Kromozomları Arasındaki Resiprokal Translokasyonlar

İnfertil erkeklerle yapılan çalışmalarda, otozomal kromozomlar ile sex kromozomları arasında meydana gelen resiprokal translokasyonlarda artış gözlenmektedir. Translokasyonlar genellikle X kromozomu ve otozomal kromozomlar arasında meydana gelirken; Y kromozomu ve otozomal kromozomlar arasında da meydana geldiği bildirilmiştir. X kromozomundaki genlerin otozomlara translokasyonu sonucunda spermatogenezde bozulur. Benzer şekilde translokasyonlu bir Y kromozomu oluşumuna, Y kromozomundaki genlerin inaktivasyonu sebep olup mayotik eşleşmeyi engelleyebilir. (Oligoasthenoteratospermi: Hem hareket hem de morfolojik yapı yönünden normal değerinin altında olan sperm örnekleri)

Tablo 4.1.: Sperm sayısına göre karyotip analizi⁴

Karyotip	Azospermia n=516	Oligoasthenoteratospermi n=669	Total n=1185
Normal	444 (%86,1)	650 (%97,1)	1094(%92,3)
Klinifelter	38 (%7,4)	1 (%0,2)	39 (%3,3)
Mozaik Klinifelter	11 (%2,1)	2 (%0,3)	13 (%1,2)
Sex Krom. An.	11(%2,1)	6 (%0,9)	17 (%1,4)
Yapısal anormallikler	12 (%2,3)	10 (%1,5)	22 (%1,8)
Total	72/51(%13,9)	19/669 (%2,9)	91/118(%7,7)

4.3. Otozomal Kromozomlardaki Anomaliler

4.3.1. Resiprokal Translokasyonlar

Yeni doğanlarla infertil erkekler kıyaslandığında resiprokal translokasyonların oranında artış saptanır. Azospermik erkekler bu translokasyonlar açısından normal popülasyonla kıyaslandığında, azospermik erkeklerde yaklaşık 9 kat daha fazla oranda translokasyon gözlenmiştir. Oligospermik hastalarda azospermik erkeklere göre bu translokasyonlara rastlanma sıklığı daha düşüktür. Translokasyonlar; 1.-9., 1.-16., 16.-1., 18.-3. ve 4. kromozomlar arasındadır. Diğer kromozomlar arasında da translokasyonlara rastlanmaktadır. Otozomların resiprokal translokasyon mekanizmalarının spermatogenezisi etkilemesi tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, mayoz I' in pakiten safhasında XY bivalentleri ile transloke kromozomların sentromerik kaynaşması ile ilgili kanıtlar vardır. Bu durum primer spermatositlerin X kromozom inaktivasyonunu etkileyebilmektedir. X kromozomu inaktivasyonu da spermatogenezisi etkileyebilmektedir¹.

4.3.2. Robertsonian Translokasyonlar

Robertsonian translokasyonlar akrosentrik kromozomların sentromerik bölgelerinden kaynaşması sonucu meydana gelir. İlginç olarak bu translokasyonlara rastlanma sıklığı oligospermik ve azospermik erkeklerde ortak olarak bulunur. 13. ve 14. kromozomlar arasındaki robertsonian translokasyonun infertil erkeklerde ortak olduğu tesbit edilir. Spermatogenezise müdahale mekanizması, resiprokal otozomal translokasyonların spermatogenezise müdahalesine benzerdir. Translokasyonlu kromozomlar XY bivalenti ile assosiyeli olabilir¹.

4.3.3. Kromozomal Segment İversiyonu

Hem parasentrik hemde perisentrik inversiyon çeşitleri infertil erkeklerde bulunmuştur. Kromozom 1'in parasentrik inversiyonları genellikle erkek infertilitesi ile sonuçlanır. Mayoz I'in metafazındaki kromozomların sinapsis oluşumundaki bir hasar sonucu, spermatogenezin bozulduğu tesbit edilmiştir. Mayozdaki crossing overda meydana gelen parasentrik inversiyonların;

asentrik (sentromer içermeyen) fragmentlerin ve disentrik (iki sentromerli) köprülerin oluşumundan sorumlu olduğu gözlenir. Diğer taraftan crossing overdeki perisentrik inversiyonlar duplikasyonlara ve delesyonlara sebep olur. Oluşan dengesiz gametler, fonksiyonel açıdan inaktiftir¹.

4.3.4. Diğer Otozomal Kromozom Anomalileri

İnfertil erkeklerle yapılan çalışmalarda tesbit edilen diğer kromozomal anormalliklerde marker kromozomlar ve halka kromozomlardır. Bu anormallikler oldukça nadir gözlenir ve infertilite ile ilişkili olup olmadıkları açık değildir¹.

4.4. Üreme Hücrelerinde Genetik Anormallikler

İnfertil hastaların periferik kandan hazırlanan karyotiplerinde mayoz bölünmeye ait anormallikler bulunmuştur. Bu anormalliklerin oluşum sebepleri çeşitlidir. Sadece bir örnekle açıklamaya çalışmak hatalı olabilir. Örneğin genetik bir anormallik vücuttaki tüm hücrelerin bir kısmında bulunur (mozaizm). Tesadüfi olarak, kandan 20 hücreye ait kromozomlar incelendiğinde, bu anormallik gözlenmemiştir.

Yalnızca gonadal dokularda bulunan, somatik dokularda bulunmayan genetik anormalliklerin tesbit edilmesi ile gonadal mozaizmin varlığı doğrulanmıştır. Gonadal dokulardaki mayotik ve mitotik nondisjunction pek çok sayısal kromozom anormalliklerine sebep olur. Bu grup hastalarda univalent ve bivalent fragmentler, düşük kiazma sayısı, poliploidiler tesbit edilmiştir.

Sperm kromozomları son zamanlarda çalışılabildiği halde, sperm nükleusundan kromozom eldesi zordur. Çünkü sperm nükleusundaki genetik materyal kondanse durumdadır.

Fertil erkeklerle yapılan çalışmalarda spermatozoaların yaklaşık %10'unda kromozomal anormallikler gözlenmiştir. İleri paternal yaş ile kromozomal anormalliklerin insidansı ile ilgili farklı görüşler vardır. Yapılan çalışmalarda paternal yaş ile spermlerdeki X/Y oranı ve diploidlik arasında ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte YY sperm ve 1. kromozom açısından

disomik spermlerin insidansında artış bulunmuştur. Buna ek olarak paternal yaştaki artışla birlikte yapısal anomalilerde bir artış belirlenmiştir. Fertil donörlerden elde edilen spermlerde otozomal anöploidilerle karşılaştırıldığında cinsiyet kromozomu anöploidilerinin sıklığında bir artış bulunmuştur. Diploidi sıklığında artış, otozomal dizomi, sayısal sex kromozomu anormallikleri ve otozomal nullizomi gösterilir. Bütün donörlerde periferik kandan karyotip yapılır¹.

Kaynaklar

1. Mark HFL, Sigman M. Cytogenetics of Male Infertility. In: Medical Cytogenetics, 1st. Edition, New York: Marcel Dekker, 2000; 247-273
2. Erişim:(<http://www.burclab.com/tr/genetik/teknik-bultenler/Y-kromozom-mikrodelesyonlar>)
Erişim Tarihi: 15.02.2011
3. Demirhan O, Pazarbaşı A, et. al. : The Clinical Effects Of Isochromosome Xq İn Klinefelter Syndrome: Report Of A Case And Rewiew Of Literature , Genetic Counseling, 2009;3: 235-242
4. Başaran N. Tıbbi genetik, 6. Baskı, Bilim Teknik Yayınevi, Eskişehir,1996.

Yazışma Adresi :

Yük. Lis. Öğr. Lutfiye Özpak,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Balcalı/ADANA

Telefon: 0322 338 60 60 (3498)

E-Mail:lozpak@cu.edu.tr