

İNFERİLİTE ETİYOLOJİSİNDE GENETİK İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ VE ÖNEMİ

THE NECESSITY AND IMPORTANCE OF GENETICS IN INFERTILITY ETIOLOGY

GÜMÜŞ, B.,* LEKİLİ, M.,* SOLAK, M.,** MÜEZZİNOĞLU, T.,* GÜNDÜZ, İ.,* BÜYÜKSU, C.**

ÖZET

Erkek infertilitesinin birden fazla etiyolojik nedeni vardır. Genetik bozukluklar bu nedenlerin bir kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda genetik inceleme alanındaki araştırmaların gelişmesiyle bu konudaki bilgilerimiz hızla artmaktadır.

Bu çalışmada amacımız Primer infertil hastalarda genetik etiyoloji insidansını gözden geçirmektir.

İnfertilite polikliniğine başvuran 138 infertil hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların anamnezi alınmış, sonra normal fizik muayene yapılmış; hormon profili ve spermiogram için örnekler toplanmıştır. Ayrıca skrotal ultrasonografi ve endikasyonu olanlara testis biyopsileri yapılmıştır. 18 primer infertil hastaya genetik inceleme yapılmıştır. Bunun için oligo/azospermi, normal hormon profili, minimal FSH yüksekliği (normal değerinin bir kat fazlası) ve tedaviye rağmen spermiogram parametrelerinde düzelme olmaması kriter olarak alınmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 34.47 (15-50) idi. Tüm hastalarda oligo/azospermi mevcuttu ve ortalama ml'de sperm sayısı 8.02 milyon idi. Genetik incelemede bir hastada (% 5.5) 47 XXY (Klinefelter sendromu), 1 hastada da (% 5.5) 46 X, i (Yp) saptandı. Diğer 16 hasta (% 89) genetik karyotip olarak normaldi (46; XY). Toplam 2 hastada (% 11) genetik patoloji saptandı.

Sonuç olarak, infertil hastalarda saptadığımız % 11 oranında genetik patoloji insidansı gözardı edilemeyecek bir orandır. İnfertilitenin genetik temelini araştırarak daha çok sayıda çalışma yapıldıkça primer infertil hastalarda, daha invaziv metodlara gerek kalmadan etiyolojinin belirlenmesi kolaylaşacaktır.

ABSTRACT

Male infertility may be due to various reasons. Genetic disorders constitute a part of these reasons. In recently, as the genetic researches were developed, the information was increased. In this study, we aimed to investigate the necessity and importance of the genetic researches.

One hundred thirty eight infertile patients applied to infertility clinic included into the study. The history of each patient was recorded and physical examination was done. Hormonal profiles, scrotal ultrasonography and spermiogram were performed to all of the patients and testicular biopsy was performed to some of them. Of the 18 primary infertile patient, genetic investigation was performed to patients with oligo/azospermia, normal hormonal profile or minimal increase FSH and no improvement in the spermiogram parameters in spite of therapy.

Mean age of the patients was 34.4. All the patients have oligo/azospermia and average sperm number was 8.02 million/ml. With genetic study one patients (5.5 %) was diagnosed as Klinefelter syndrome (47 XXY) and other one (5.5 %) as 46x, i (Yp). Genetic karyotype of the other 16 patient (89 %) was normal (46 XY). As a result; in two patient (11 %), genetic pathology was found.

As a result, genetic pathology incidence with 11 % determined in the infertile patients, is considerably important. In our opinion when more study will be done researching genetic basis of infertility, it will be helpful to reveal the etiology without more invasive methods in the primary infertile patients.

ANAHTAR KELİMELER: Infertilite,
Genetik bozukluk, Oligospermi, Azospermi.

KEY WORDS: Infertility, Genetic disorder,
Oligospermia, Azospermia.

Dergiye geliş tarihi: 27.10.1998

Yayına kabul tarihi: 8.1.1999

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, / MANİSA

GİRİŞ

İnfertilite, çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir¹. Bu tür olguların yaklaşık yarısında sorunun erkekten kaynaklandığı bilinmektedir².

Erkek infertilitesinin birden fazla etiyolojik nedeni vardır. Bunlar varikosel, spermatik kanal tıkanıklığı, endokrin bozukluklar, gonadotoksinler, antisperm antikorlar, enfeksiyon, ejakülasyon bozuklukları ve diğerleridir³. Erkek infertilitesinde büyük bir grup hastada neden bulunamaz. Bu hastalar idiopatik infertilite olarak adlandırılırlar⁴. İdiopatik infertilitenin tüm erkek infertil olgularda görülme sıklığı % 50'den daha yüksek orandadır^{5,6}. Genetik bozukluklar bu nedenlerin bir kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda genetik inceleme alanındaki araştırmaların gelişmesiyle bu konudaki bilgilerimiz hızla artmaktadır.

Bu çalışmada amacımız primer erkek infertil hastalarda genetik etiyoloji insidansını gözden geçirmektir.

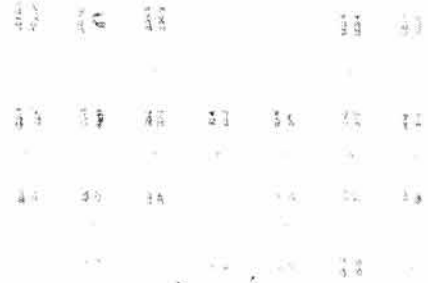
GEREÇ VE YÖNTEM

İnfertilite polikliniğine başvuran 138 erkek infertil hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların anamnezi alındıktan sonra, normal fizik muayenesi yapılmıştır. Hormon profili, scrotal ultrasonografisi ve spermiogramları ile endikasyonu olanlara testis biyopsisi uygulanmıştır. 18 primer infertil erkek hastanın sitogenetik incelemeleri tıbbi genetik laboratuvarında yapılmıştır. Sitogenetik inceleme için inklüzyon kriterleri, ciddi oligospermi, azospermi, normal hormon profili veya minimal FSH yüksekliği (normal değerinin bir kat fazlası) ve uygulanan medikal tedaviye rağmen spermiogram parametrelerinde düzelme olmaması olarak belirlenmiştir.

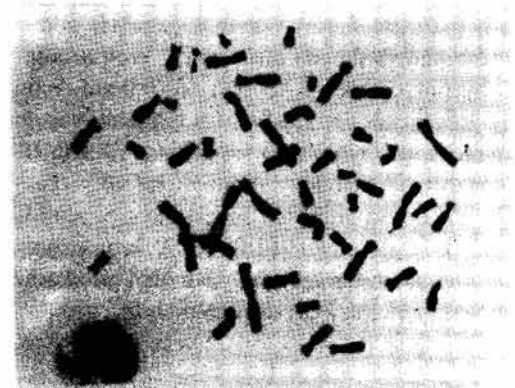
Hastalardan standart sitogenetik tekniğe göre elde edilen preparatlar "GTG" ve "C" bantlama yöntemleri ile boyanarak metafaz plakları incelemeye alınmıştır. Belirleyici kromozom tanımlaması için ise Floresans İn situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ve "X" ile "Y" kromozomları için tüm kromozoma özgü library probu (CAM-BİO), alfa satellit sentromerik prob ve Yq11'e özgü prob (ONCOR) kullanılmıştır.

SONUÇLAR

İncelemeye alınan hastaların yaş ortalaması 34 (15-50) idi. Tüm hastalarda oligo/azospermi mevcuttu ve ortalama mililitrede sperm sayısı 8.02 milyon idi. Sitogenetik inceleme bir hastada (% 5.5) 47 XXY (Kleinfelter sendromu), (Resim 1), 1 hastada da (% 5.5) 46 X,i (Yp) karyoti-



pi saptandı (Resim 2, 3). Geriye kalan 16 hastanın (% 89) kromozom kuruluşu 46, XY olarak bulundu. Y kromozomunun uzun kolundaki AZF bölgesine ait sinyal görülmedi. Bu hastalarda herhangi bir sayısal ve yapısal anomaliye rastlanmadı.



Toplam olarak 2 hastanın (% 11) sitogenetik incelemesinde patoloji saptandı.

TARTIŞMA

Genetikle ilgili pek çok konu hala tam bilinmemekle birlikte, özellikle azospermik veya ciddi oligospermik infertil erkeklerin önemli bir bölümünde genetik etioloji açıklık kazanmaktadır⁷. İdiopatik infertil erkeklerde genetik açıdan genellikle sayısal düzensizliklerden çok otozomal kromozom anomaliler görülür. Reziprokal ve Robertsonian translokasyonlar, inversiyonlar ve ring anomalileri bunlara örnektir.^{8,9} Seks kromozomu anomaliler açısından ise 47,XXY, 47,XYY ve 46XX erkekler ile Y kromozom mikrodelsyonları önemli yer tutmaktadır⁸.

Kromozom anomalileri infertil erkeklerde yaklaşık % 6 oranında görülmektedir ve görülme insidansı sperm sayısı ile ters orantılıdır⁴. Bizim vakalarımızda da genetik karyotipte anomali bulunanlar azospermikti. Van Assche ve ark.'nın 694 infertil erkte yaptıkları araştırmada, bu kişilerde kromozom anomalisinin normal erkeklere göre 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir⁸. Bourrouillou ve ark.'nın çalışmasında azospermik hastalarda % 10-15 karyotipik anomali olduğu belirtilmektedir¹⁰. İnsidans oligospermik hastalarda % 4-5, normospermik erkeklerde % 1'e düşmektedir (10). Total seks kromozom anomalilerinin % 82.5'ni oluşturan Klinefelter sendromu (47,XXY) ve 47,XYY sendromu en sık karşılaşılan anomalilerdir^{9,4}. Bizim çalışmamızda Klinefelter sendromu (47,XXY) % 5.5 oranında görülmüştür (Resim 1).

Azospermik erkeklerde yapılan sitogenetik incelemeler Y kromozomunun distal ökromatinin spermatogenez için gerekli olduğunu göstermiştir (12). Bu durum spermatogenezise neden olan bir gen ya da gen biriminin Y kromozomunun bu bölgesinde (AZF bölgesi) bulunduğunu düşündürmüştür (1, 13, 14). Bu bölgenin varlığı konvansiyonel, moleküler sitogenetik yöntemlerle gösterilebildiğinden; idiyopatik infertil erkeklerde Yq delesyonlarının incelenmesi ürolojide önemli hale gelmiştir. FISH ile Y kromozomu uzun koluna ait anomali bulgusu olan bireylerde ikinci adım olarak PCR düşünülmelidir.

Çeşitli yayınlarda Y kromozom mikrodelsyonlarının sıklığı yaklaşık % 15 (% 3 ile % 29 arasında değişmektedir) olarak belirtilmektedir (15, 16, 17). Çalışmamızda bir olguda (% 5.5) Y kromozomunda anomali saptanmıştır (46,X,i Yp) (Resim 2, 3). Sonuçlarımız her ne kadar literatürle uyumlu olsa da hasta sayısının az olması bu çalışmanın eleştirilme yönüdür. Ancak daha fazla hasta içeren veya yayınlanan bu tür verilerin ortak değerlendirilmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edeceğimiz de kaçınılmazdır.

İnfertil erkeklerde genetik inceleme gittikçe önem kazanmaktadır. Büyük kromozomal anomaliler ve özellikle Y kromozomundaki mikrodelsyonlar bireylerin fertilité kabiliyetini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Ancak kolay olmayan ve oldukça pahalı bir yöntem olan genetik inceleme için endikasyon kriterlerinin iyi saptanması gerekir.

Sonuç olarak infertil hastalarda saptadığımız oran, literatürle uyumlu, % 11 oranında genetik patoloji insidansı gözardı edilemeyecek bir orandır. İnfertilitenin genetik temelini araştıran daha çok sayıda çalışma yapıldıkça primer infertil hastalarda, daha invaziv metotlara gerek kalmadan etiolojinin belirlenmesi kolaylaşacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Kenneth PR, Marijo K-F, Jon LP: PCR detection of Y chromosome microdeletions in infertile men. Biotech Lab international: 14, August-September 1997.
- 2- Mosher WD, Pratt WF: Fecundity and infertility in the United States incidence and trends. Fertil Steril 56: 192-193, 1991.
- 3- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ: Experience with 425 subfertile men patients. J Urol. 119: 507-510, 1978.
- 4- Sigman M, Howards SS: Male infertility. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et. al (eds): Campbell's Urology 7. edition, Vol. 2, 1287-1330, 1998.
- 5- Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. Fertil-steril 22: 469-474, 1971.
- 6- Hendry WF, Sommerville IF, Hall RR et. al: Investigation and treatment of the subfertile male. Br J Urol 45: 684-692, 1973.

- 7- Mak V, Jarvi KA: The genetics of male infertility. *J Urol* 156: 1245-1257, 1996.
- 8- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H et al: Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 11: 1-24, 1996.
- 9- Yoshida A, Miura K, Shirai M: Chromosome abnormalities and male infertility: *Assist Reprod Rev* 6: 93-99, 1996.
- 10- Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P et al: Role and contribution of karyotyping in male infertility. *Prog Urol*; 2: 189-195, 1992.
- 11- Matsuda T, Horii Y, Ogura K, et. al: Chromosomal survey of 1001 subfertile males: Incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies. *Hiyokika Kiyō* 38: 803-809, 1992.
- 12- Tiepolo L, Zuffardi O: Localisation of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 34: 119-124, 1976.
- 13- Vollrath D, Foote S, Hilton A, et al.: The human Y chromosome: A 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science* 258: 52-59, 1992.
- 14- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, et al.: Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 347: 1290-1293, 1996.
- 15- Foresta C, Ferlin A, Garolla A et. al.: Y-chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1075-1080, 1997.
- 16- Najmabadi H, Huang V, Yen P et. al.: Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. *J Clin Endocrinol Metabol* 81: 1347-1352, 1996.
- 17- Kent-First MG, Kol S, Muallem A et. al.: The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mal Hum Reprod* 2: 943-950, 1996.