

Testiküler sperm ekstraksiyonu sonuçlarının AZF gen mutasyonları ile ilişkisi

Relationship between testicular sperm extraction results and AZF gene mutations

Raşit Altıntaş¹, Asude Alpman Durmaz², Serkan Karamazak³, Erol Tavmergen⁴, Hüseyin Onay², Ahmet Barış Altay³

¹Bucak Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Burdur

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışmada azospermik infertil erkek hastalarda yapılan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) sonucunun Y mikrolelesyonu, karyotip analizi ve patoloji sonuçları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TESE yapılan 165 infertil azospermik erkek hasta medikal anamnez ve fizik muayene bulguları ile spermiogram, karyotip analizi, Y kromozomu mikrolelesyonu varlığı, FSH düzeyi ve TESE sonucunda sperm bulunabilirliği açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 34 ± 5.42 , infertilite süresi 73 ± 57.7 ay ve infertilite tipi %98.8 primer olarak saptandı. Olguların ortalama testis hacmi 12.3 cc idi ve 32 hastada varikosel varlığı tespit edildi. Ortalama FSH düzeyi 17 IU/mL idi. Yedi (%4.2) hastanın karyotip analizinde Klinefelter sendromu (47XXY), 1 (%0.6) hastada 46XYin(9)(p11;q13) inversiyonu, 1 (%0.6) hastada 46XXY(96)/46XY(3)/46XXXY(1) mozaikliği bulundu. Hastaların 10'unda AZFc, 1'inde AZFb ve 1 olguda her iki delesyona da rastlandı. Hastaların 109'una mikroTESE, 56 hastaya ise konvansiyonel TESE uygulandı. Patoloji sonuçlarına göre 91 (%55.2) olguda germ hücre aplazisi, 32 (%19.4) olguda maturasyon duraklaması, 23 (%13.9) olguda normal spermatogenez, 10 (%6.1) olguda tubüler skleroz, 9 (%5.5) olguda hipospermatogenez saptandı. Y mikrolelesyonu olan olguların %75'inde patoloji sonucu germ hücre aplazisi, %25'inde maturasyon duraklaması olarak saptandı. Tüm olguların %37.5'inde sperm bulunurken, bu oran AZFc mevcut olgularda %27.2 idi.

Sonuç: TESE operasyonu, azospermi tedavisinde başarı ile uygulanabilen bir yöntemdir. AZF gen mutasyonunun saptanması olumsuz bir TESE sonucunu öngörmeye faydalı bir analizdir.

Anahtar sözcükler: AZF; erkek infertilitesi; Klinefelter; TESE; Y mikrolelesyon.

Abstract

Objective: In this study, the effects of testicular sperm extraction (TESE) outcome on Y microdeletion, caryotype analysis, and pathology results in azospermic infertile male patients were investigated.

Materials and methods: A total of 165 azospermic infertile male patients who underwent TESE between January 2008-December 2009 in Ege University Faculty of Medicine, Urology Department have been evaluated for medical history, physical examination, spermiogram, caryotype analysis, Y chromosome microdeletion, FSH level, and TESE outcome regarding sperm availability.

Results: Mean age of patients was 34 ± 5.42 years, mean time of infertility was 73 ± 57.7 months, and infertility type was primary in 98.8% of cases. Mean testicular volume was 12.3 cc, and varicocele was detected in 32 patients. Mean FSH level was 17 IU/mL. In 10 of the cases AZFc deletion, in 1 case AZFb deletion and in 1 case both deletions were identified. Number of patients underwent microTESE and conventional TESE were 109 and 56, respectively. Regarding the pathological outcomes, 91 (55.2%) cases were germinal cell aplasia, 32 (19.4%) cases were maturation arrest, 23 (13.9%) cases were normal spermatogenesis, 10 (6.1%) cases were tubular sclerosis, 9 (5.5%) cases were hypospermatogenesis. The cases in which Y microdeletion was present, pathological outcome was 75% germinal cell aplasia and 25% maturation arrest. Sperm availability was present in 37.5% of all cases, and this ratio was 27.2% in the cases with AZFc mutation.

Conclusion: TESE operation is a method that can be applied successfully in the treatment of azospermia. Detection of the AZF gene mutations is useful to predict a negative TESE outcome.

Key words: AZF; Klinefelter; male infertility; TESE; Y microdeletion.

Çiftlerin çocuk sahibi olma arzularına, düzenli cinsel ilişkiye sahip olmalarına ve gebeliği önleyici yöntem kullanmamalarına rağmen, bir yıl içerisinde gebelik elde edilememesine infertilite (kısırlık) adı verilmektedir. Sağlıklı bir çiftte kadının gebelik olasılığı 1 ay içinde %25, 6 ay içinde %75, 1 yıl içinde ise %90'dır.^[1] Yapılan çalışmalar çiftlerin yaklaşık %15'inin infertiliteden etkilendiğini ve infertilite sorunu olan çiftlerin %40-50'sinde izole kadın faktörünün, %30'unda izole erkek faktörünün ve %20-30'unda da hem erkek hem de kadın faktörünün bulunduğunu göstermiştir.^[2] Erkek faktörüne bağlı infertilite etyolojisi tanımlamalarında genetik nedenler %0.5 olarak tanımlanırken insan gen projesinin sonuçlarının açıklanmasının ardından genetik nedenlerin sıklığı %15-20 olarak belirtilmiştir.^[3] Genetik etyolojiden bahsedilirken, infertil erkekler arasında en yaygın gözlenen kromozomal bozukluk Klinefelter sendromu ve en yaygın kromozomal olmayan genetik değişiklik ise Y kromozomunun uzun kolu mikroadesyonları olarak tanımlanmıştır.^[3] Tiepolo ve Zufardi,^[4] 1976 yılında karyotip analiz çalışmaları sırasında azospermili 6 hastada Y kromozomunun uzun kolunda geniş bir terminal delesyon bölgesi bulmuşlardır. Tespit edilen bu bölge azospermi faktör (AZF) bölgesi olarak adlandırılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla ise AZFa, AZFb, AZFc ve son olarak AZFd bölgeleri ayrı ayrı gösterilmiştir (Şekil 1).^[5,6] Bu bölgelerde oluşacak mikroadesyonlar azospermiden normal semen analizi değerlerine kadar değişebilir veya germ hücre aplazisinden normal testiküler dokuya kadar değişebilecek patolojik incelemelerle kendini gösterebilir.^[7] Genel olarak AZFa bölgesinin tam delesyonu tekrar dizinlerinin bulunmaması nedeniyle germ hücre aplazisine, AZFb bölgesinin delesyonu maturasyon duraklamasına, AZFc bölgesinin delesyonu ise AZFa bölgesinden farklı olarak tekrar dizinlerinin fazlalığı nedeniyle hipospermatogenez ile sonuçlanmaktadır.^[7] Kılavuzlar, komplet AZFa ve AZFb mikroadesyonu bulunan hastalarda sperm bulma olasılığının %0'a yakın bir değerde olması nedeniyle testiküler sperm ekstraksiyonunu (TESE) önermemektedir.^[8]

Çalışmamızda TESE yapılan hastalarda daha önce saptanan Y mikroadesyonlarının TESE sonrası sperm bulunabilirliğine ve testiküler histoloji sonuçlarına etkisini inceledik ve sonuçlarımızın tedavi seçenekleri üzerine etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

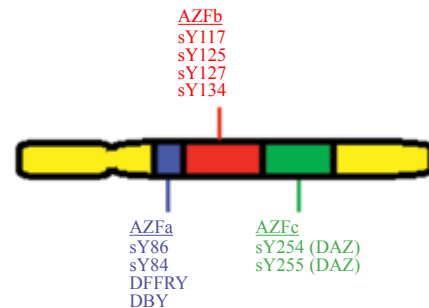
Gereç ve yöntem

Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda

TESE yapılan 165 azospermi tanımlı erkek hasta çalışmaya alındı. Tüm erkeklerden yaş, infertilite süresi, korunma süresi, primer veya sekonder infertilite durumu, cerrahi öyküsü, ürogenital infeksiyon öyküsü, kullandığı ilaçlar, yaşam tarzları (sigara, alkol, kahve, bağımlılık yaratan madde kullanımı), mesleki kimyasal madde maruziyeti, ailede infertilite öyküsü, yardımcı üreme tekniği kullanım öyküsü, fizik muayene bulguları (testis hacmi, varikosel varlığı, vaz deferens varlığı ve yapısı, epididim varlığı), varsa eski testis biyopsisi sonuçları, karyotip analizi, Y mikroadesyon analizi, folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi, yapılan TESE tipi (konvansiyonel veya mikroTESE), TESE sonucunda sperm bulunabilirliği ve TESE sırasında elde edilen dokunun patolojik inceleme sonuçları kayıt altına alındı. Y mikroadesyonu analizi için genomik DNA periferik kandan standart teknikler kullanılarak izole edildikten sonra Y kromozomu üzerinde 13 *sequence tagged site* (STS) bölgesi (ZFX/ZFY, SRY, AZFa: sY84, sY86, DFFRY, DBY, AZFb: sY117, sY125, sY127, sY134, AZFc: DAZ gene, sY254, sY255) içeren Y mikroadesyonu kiti kullanıldı (Genequality AZF MX, AB-Analitica, Padova, İtalya). Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction*, PCR) 3 farklı PCR miski kullanılarak gerçekleştirildi. PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde görüntülendi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 34±5.41 (dağılım 22-47) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 163'ünde (%98.8) primer infertilite mevcuttu. İki hastanın eşinde ise abortus öyküsü vardı. Doğum kontrolü amaçlı korunma öyküsü, hastaların 24'ünde (%14.5) vardı. Bu 24 hastada ortalama korunma süresi 16.4 ay olarak bulundu. Cerrahi öyküsü olarak 29 (%17.5)



Şekil 1

Y kromozomunun uzun kolunda azospermi faktör (AZF) bölgelerinin şematik gösterimi.

hastada varikoselektomi, 27 (%16.3) hastada TESE, 9 (%5.4) hastada inguinal herni nedeniyle herni onarımı, 4 (%2.4) hastada orşiopeksi (3'ünde tek taraflı, 1'inde bilateral), 3 (%1.8) hastada inmemiş testis nedeniyle orşiektomi, 2 (%1.2) hastada ise transüretal rezeksiyon-ejekulatuar duktus (TUR-ED) öyküsü mevcuttu (Tablo 1). TESE öyküsü bulunan hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 14 hastada germ hücre aplazisi, 5 hastada maturasyon duraklaması, 4 hastada normal spermatogenez, 4 hastada hipospermatogenez saptandı. Puberte öncesi enfeksiyon öyküleri gözden geçirildiğinde 15 (%9) hastanın kabakulak, 4 (%2.4) hastanın ise menenjit geçirdiği saptandı. İki (%1.2) hastada bronkodilatör kullanımı, 1 (%0.6) hastada non-hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi+kemoterapi öyküsü (TESE'den 2 yıl önce), 2 (%1.2) hastada antidepresan kullanımı, 2 (%1.2) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle bronkodilatör kullanımı, 3 (%1.8) hastada ise mide ülseri nedeniyle proton pompa inhibitörü kullanımı öyküsü saptandı. Doksan iki (%55.7) hastanın aktif sigara içicisi olduğu tespit edildi. Bu hastaların ortalama sigara kullanımının ise 6.3 paket/yıl (dağılım 0.5-54 paket/yıl) olduğu görüldü. Yirmi altı (%15.7) hastada sosyal içici olarak alkol kullanımı, 6 (%3.6) hastada günde bir veya iki bardak kahve kullanımı mevcuttu. Hastaların hiç birisinde bağımlılık yaratan madde kullanım öyküsü veya kimyasal madde kullanım öyküsünün bulunmadığı görüldü. Hastaların 16'sının (%9.6) birinci derece akrabasında, 9'unun (%5.4) ikinci derece akrabasında infertilite öyküsü olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların 1'inin eşine bir seans intrauterin inseminasyon (IUI), 2'sinin eşine ikişer seans in vitro fertilizasyon (IVF), toplam 7 hastaya ise intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapıldığı saptandı. IUI ve IVF yapılan hastaların çalışmaya alındıkları dönemde azospermik olması yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı dönemlerde bu yöntemlerin yapılabilmesi için gerekli semen analizi değerlerinin yeterli olma olasılığını azaltır. Bu nedenle bu hastalara olasılıkla yanlış endikasyonlarla bu işlemler yapılmıştır. Olguların ortalama testis hacmi 12.3 cc olarak hesaplandı. Varikoselektomi öyküsü bulunan hastalarda ise testis hacmi ortalaması 13.2 cc saptandı. Otuz iki (%19.3) hastada varikosel varlığı tespit edildi, diğer fizik muayene bulgularında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Ortalama ejakulat hacmi 2.61 cc olarak bulundu. Bu hacmin TUR-ED öyküsü olan hastalarda ise 0.3 cc ve 0.5 cc olduğu görüldü. Bu iki hasta dışında diğer tüm hastalar obstrüktif olmayan

azoospermi tipine sahipti. Ortalama FSH değerinin 17 IU/mL olduğu görüldü. Hastaların 141'inde bakılan luteinizan hormon (LH) değeri ortalaması ise 10.25 IU/mL saptandı. Yedi (%4.2) hastanın karyotip analizinde Klinefelter sendromu (47XXY), 1 (%0.6) hastada 46XYinv(9)(p11;q13) inversiyonu, 1 (%0.6) hastada 46XXY(96)/46XY(3)/46XXXY(1) mozaikliği bulundu. Hastalar Y mikrolelesyonları açısından incelendiğinde 10 (%6) hastada AZFc, 1 (%0.6) hastada parsiyel AZFb mikrolelesyonu, 1 (%0.6) hastada ise AZFb ve AZFc'nin parsiyel mikrolelesyonları olduğu görüldü (Tablo 2). Orşiopeksi öyküsü olan hastalarda genetik analiz incelemeleri normal saptandı. Çalışmaya alınan olguların bir kısmı kliniğimize mikroskop temininden önce TESE yapılması nedeniyle toplam 56 hastaya konvansiyonel TESE, diğer 109 hastaya ise mikroTESE yapılmıştır. Her iki testisten elde edilen dokuların patolojik incelemeleri sonucunda 91 (%55.2) hastada germ hücre aplazisi, 32 (%19.4) hastada maturasyon

Tablo 1. Hastaların cerrahi öyküsü

	n	%
Varikoselektomi	29	17.5
TESE	27	16.3
Inguinal herni	9	5.4
Orşiopeksi	4	2.4
Orşiektomi	3	1.8
TUR-ED	2	1.2
Toplam	74	44.6

Tablo 2. Genetik inceleme ve TESE patoloji sonuçları

	n
Genetik inceleme sonuçları	
Normal genetik inceleme	144
AZFc mikrolelesyonu	10
Klinefelter sendromu	7
46XYinv(9)(p11;q13)	1
46XXY(96)/46XY(3)/46XXXY(1)	1
Parsiyel AZFb mikrolelesyonu	1
AZFb ve AZFc'nin parsiyel mikrolelesyonları	1
TESE patoloji sonuçları	
Germ hücre aplazisi	91
Maturasyon duraklaması	32
Normal spermatogenez	23
Tübüler skleroz	10
Hipospermatogenez	9

duraklaması, 23 (%13.9) hastada normal spermatogenez, 10 (%6.1) hastada tübüler skleroz, 9 (%5.5) hastada hipospermatogenez saptandı (Tablo 2). Bu veriler konvansiyonel ve mikroTESE yapılan hastalar arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise önemli bir fark saptanmamıştır. Y mikrolelesyonu saptanan olgularda 8 (%75) hastada patoloji sonucu olarak germ hücre aplazisi, 4 (%25) hastada maturasyon duraklaması saptandı. Maturasyon duraklaması saptanan bu dört hastanın tamamında AZFc gen mikrolelesyonu olduğu görüldü. Parsiyel AZFb ve parsiyel AZFb + AZFc mikrolelesyonu saptanan 2 olguda germ hücre aplazisi olduğu görüldü. Sperm bulunabilirlikleri açısından olgular incelendiğinde tüm olgularda %37.5 olan oranın AZFc mikrolelesyonu olan olgularda %27.2'ye düştüğü görüldü (Şekil 2). Klinefelter sendromlu hastaların hiçbirisinde sperm bulunamadı, 6'sında patoloji sonucu olarak germ hücre aplazisi, 1 hastada ise tübüler skleroz saptandı. Karyotip analizinde 46XYinv(9)(p11;q13) inversiyonu bulunan hastada ve 46XXY(96)/46XY(3)/46XXXY(1) mozaikliği saptanan hastada sperm bulunamadı, her 2 hastanın patoloji sonucunun germ hücre aplazisi olduğu görüldü.

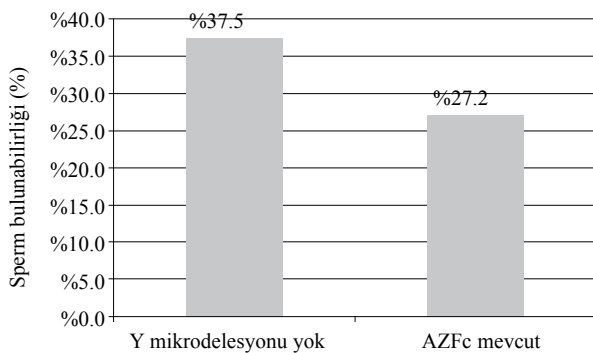
Tartışma

Erkek infertilitesinin genetik nedenlerinden bahsederken karyotipik bozukluklar, Y mikrolelesyonları ve gen mutasyonlarından söz etmek gerekir. Bu nedenle hastaların genetik incelemeleri yapılırken karyotip analizlerinin, Y mikrolelesyon analizlerinin ve spesifik gen mutasyonlarının yapılması gerekliliği son dönemde sıklıkla vurgulanmaktadır. Biz de çalışmamızda bu önemi vurgulamak adına kliniğimize başvuran 165 azospermik erkek hastanın karyotip

analizi ve Y mikrolelesyon analizleri ile bu analiz verilerinin TESE sonuçlarına etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda toplam 8 (%4.8) hastada seks kromozomlarında anomali, 1 (%0.6) hastada ise otozomal kromozomal anomali [46XYinv(9)(p11;q13)] saptadık. Literatürde 94,465 erkek yenidoğanda yapılan karyotip analizi sonucunda kromozomal anomali insidansının %0.38 saptandığı, bunlardan %0.14'ünün seks kromozomal anomali, %0.25'inin ise otozomal kromozomal anomali olduğu belirtilmiştir.^[9] Tüm infertil erkeklerin incelendiği ve 9,766 olgunun incelendiği bir başka çalışmada ise kromozomal anomali insidansı %5.8 saptanmıştır. Bunlardan %4.2'sinin seks kromozomal anomali, %1.5'inin ise otozomal kromozomal anomali olduğu belirtilmiştir.^[10] Bu %5.8'lik oran sadece normozoospermik infertil erkekler incelendiğinde %1, sadece oligozoospermik infertil erkekler incelendiğinde %4-5 olarak bulunmuştur.^[11] En yüksek prevelans ise sadece azospermik infertil erkeklerin incelendiği çalışmalarda %10-15 olarak gösterilmiştir.^[12] Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 274 infertil erkek hasta incelenmiş ve seks kromozomlarında anomali insidansı %16 bulunmuştur.^[13]

Y mikrolelesyon analizleri incelendiğinde hastalarımızdan 10'unda (%6) total AZFc mikrolelesyonu, 1'inde (%0.6) parsiyel AZFb mikrolelesyonu, 1'inde ise (%0.6) AZFb ve AZFc'nin parsiyel mikrolelesyonları olduğu görüldü. Y kromozom mutasyonları bakımından taranan 4,800 infertil erkek hastada yapılan bir meta-analiz çalışmasında, infertil erkeklerin %8.2'sinde, fertil erkeklerin %0.4'ünde AZF'de bir ya da daha fazla bölgede delesyon saptanmıştır.^[14] Aynı çalışmada Y mikrolelesyon olgularının yaklaşık %60'mı AZFc, %16'sını AZFb, %8'ini AZFb+c, %5'ini AZFa, %4'ünü AZFa+b+c ve %6'sını AZF dışı delesyonların oluşturduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise 204 azospermik ve oligozoospermik olgudan sadece 2'sinde (%0.98) Y kromozom delesyonu saptanmıştır.^[15] Yüz altmış dört infertil erkek hastanın incelendiği bir çalışmada %6.3 AZFc delesyonu saptanmıştır ve delesyonların tamamının oligozoospermik olgularda olduğu azospermik ve normozoospermik olgularda hiç delesyon saptanmadığı belirtilmiştir.^[16] Girardi ve ark.^[17] infertil 160 erkeği sperm konsantrasyonlarına göre sınıflandırmışlar ve azospermik grupta %7.0-1 milyon/mL, spermlı olgularda %10.1-5 milyon/mL, spermlı olgularda %8 delesyon saptarken, 5-20 milyon/mL ve normozoospermik olgularda hiç delesyon saptamamışlardır. Birbirinden bu kadar farklı sonuçların bulunmasında şüphesiz kullanılan STS tipi



Şekil 2 Olguların sperm bulunabilirliği verilerine göre dağılımı.

ve çeşidi de etkili olmaktadır. Biz çalışmamızda 13 STS kullanılırken, Montag ve ark.^[15] 28 STS, Kremer ve ark.^[16] 22 STS, Girardi ve ark.^[17] ise 35 STS kullanmışlardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 1,935 infertil erkek hastada sitogenetik anomali insidansını nonobstrüktif azospermili hastalarda %16.4, oligoastoteratozoospermili hastalarda ise %5.83 olarak bulunmuştur.^[18] Y kromozom mikrolelesyon insidansını toplamda %7.7, nonobstrüktif azospermili hastalarda %9.51, oligoastenoteratozoospermili hastalarda ise %1.86 olarak tespit edilmiştir. Yirmi iki hastada ise hem kromozomal anomali hem de Y kromozom mikrolelesyonu saptanmıştır.

Hastalar TESE sonucunda sperm bulunabilirlikleri açısından incelendiklerinde Y mikrolelesyon analizinde anomali saptanan olgularda sperm bulunabilirlik oranı %27.5 olarak hesaplanırken tüm hastalarda bu oranın %37.5 olduğu görüldü. Sperm bulunan Y mikrolelesyonlu hastalar AZFc mutasyonuna sahipti. Parsiyel AZFb ve Parsiyel AZFb+c mikrolelesyonu saptanan hastalarda sperm bulunamadı. Çalışmalarda AZFb ve AZFb+c'nin komplet delesyonlarında sperm bulma olasılığının sıfıra yakın olması nedeniyle TESE yapılması önerilmese de parsiyel delesyonlarında germ hücrelerinin komplet yokluğunun yanı sıra sperm eldesinin mümkün olabildiği spermatogenez vakaları da bildirilmiştir.^[2,19] Oates ve ark.^[20] AZFc mikrolelesyonları olan 42 infertil erkeğin özelliklerini incelemiş ve ICSI ile elde edilmiş 18 çocuğu bildirmiştir. Bu çalışmada incelenen 42 erkeğin %38'inin ağır oligozoospermik, %62'sinin azospermik olduğu görülmüştür. TESE sırasında ikinci grubun %67'sinde spermatogenezis saptanmış ve ICSI'nin sonuçlarının AZFc mikrolelesyonundan etkilenmediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise AZFc mikrolelesyonu saptanan azospermik infertil erkeklerde TESE ile sperm bulma oranını %60 olarak belirtilmiştir.^[21] Diğer bir çalışmada AZFc bölgesini etkileyen delesyonlarda testiste %50 sperm bulma oranından bahsedilmiştir.^[22] Bizim çalışmamızda bulunan %27.2'lik oran hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca infertilite konusunda ileri merkez olmamız, kliniğimize başvuran hastaların genelde son dönemde olmalarına neden olmaktadır. AZF mutasyonu saptanan azospermik infertil 11 hastanın 5'ine kliniğimize başvurmadan önce varikoselektomi (4'ü AZFc, 1'i AZFb+c), 1'ine (AZFb) ise TESE yapıldığı bir gerçektir. Bu süreçte AZFc mutasyonu olan ve dış merkezde TESE yapılarak sperm saptanan

hastalar kliniğimize başvurmamaktadır. Bu da sperm bulma şansı daha düşük olan hastaların üniversite hastanelerine başvurduğu gerçeğini hatırlatmaktadır. Çalışmamızda karyotip analizinde anomali saptanan hastaların hiçbirisinde sperm bulunamadığı görüldü. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda nonmozaik Klinefelter sendromu bulunan hastalarda TESE ile sperm elde etme oranı toplamda %44, mikroTESE yapılan hastalarda ise %55 olarak hesaplanmıştır. Böylece ICSI aracılığı ile Klinefelter sendromu tanılı babalardan 101 çocuk olması sağlanmıştır. Ancak TESE'de sperm bulma başarısını öngörmeyi sağlayacak herhangi bir parametre bulunamamıştır.^[23,24] Bizim çalışmamızda Klinefelter sendromlu hastaların hiçbirisinde sperm bulunamamış olması yine hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak, insan gen projesinin sonuçlarının açıklanmasının ardından infertilite etyolojisi ve tedavisi çalışmalarında yeni bir dönem başlamış ve daha önce idiyopatik infertil olarak tanımlanan hastaların büyük kısmında aslında mikrolelesyon gibi genetik etyoloji olduğu gösterilmiştir. Böylece Y mikrolelesyonu bulunan infertil hastalarda mutasyonun tipine göre gereksiz üremeye yardımcı teknik uygulamalarının önüne geçilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü üzere AZFc mutasyonu bulunan hastalarda TESE başarısının mutasyon bulunmayan diğer azospermik infertil hastalara göre daha düşüktür. Bu nedenle erkek infertilitesi nedeniyle ICSI planlanan hastalarda işlem öncesinde Y mikrolelesyonu taraması yapılması önerilmektedir. Hastaların bu mutasyonları çocuklarına taşıyabilme olasılıklarının bulunması günümüzde genetik danışmanlığın önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda Y kromozomu mikrolelesyonlarının büyük çoğunluğunun de novo oluşmasına karşın yardımcı üreme teknikleri ile babadan oğula geçebildiği belirtilmiştir. Bu nedenle mutasyonu bulunan babanın çocuklarının karyotip analizlerinin ve Y mikrolelesyon taramalarının yapılması da önerilmektedir. Bugüne kadar Y kromozomu mikrolelesyonlarının araştırmasına yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında, erkek infertilitesinde rol alan genetik faktörler konusunda cevaplanması gereken birçok konunun olduğu görülmektedir. Y kromozomu üzerinde bulunan genlerinin tamamının fonksiyonlarına açıklık getirilebilirse spermatogenezde rol oynayan genetik süreç daha net ortaya konulabilecektir. Buna örnek olarak infertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin başarısız olduğu infertil erkek hasta-

larda viral vektörler kullanılarak sperm aracılı veya testis aracılı gen tedavilerinden bahsedilebilir.

Bu çalışmanın infertil azospermik Türk erkeklerinde genetik etyolojinin gösterilmesi ve genetik etyolojiye göre TESE başarısının öngörülmesi aşamasında yardımcı olacağı düşüncesindeyiz. Ancak, bu konuda daha fazla sayıda hastada yapılacak prospektif randomize çok merkezli çalışmalar ile daha net veriler elde edilebilecektir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986;1:111-5.
2. Hellani A, Al-Hassan S, Iqbal MA, Coskun S. Y chromosome microdeletions in infertile men with idiopathic oligo- or azoospermia. J Exp Clin Assist Reprod 2006;3:1. [\[CrossRef\]](#)
3. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol 2006 22:133-41. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5:933-43. [\[CrossRef\]](#)
6. 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. [\[CrossRef\]](#)
7. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod 2000;15:1431-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guidelines on male infertility. European Association of Urology; 2010. p. 17.
9. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996;11:1-24.
10. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 1998;70:397-411. [\[CrossRef\]](#)
11. Matsuda T, Horii Y, Ogura K, Nonomura M, Okada K, Yoshida O. Chromosomal survey of 1001 subfertile males: incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies. Hinyokika Kiyo 1992;38:803-9.
12. Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P, Colombies P, Mansat A, Pontonnier F. Role and contribution of karyotyping in male infertility. Prog Urol 1992;2:189-95.
13. Caglayan AO, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Dundar M. Cytogenetic results of patients with infertility in middle anatolia, turkey: do heterochromatin polymorphisms affect fertility? J Reprod Infertil 2010;11:179-81. [\[CrossRef\]](#)
14. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 2001;22:226-39. [\[CrossRef\]](#)
15. Montag M, van der Ven K, Ved S, Schmutzler A, Prietl G, Krebs D, et al. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. Hum Reprod 1997;12:2635-40. [\[CrossRef\]](#)
16. Kremer JA, Tuerlings JH, Meuleman EJ, Schoute F, Mariman E, Smeets DF, et al. Microdeletions of the Y chromosome and intracytoplasmic sperm injection: from gene to clinic. Hum Reprod 1997;12:687-91. [\[CrossRef\]](#)
17. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Reprod 1997;12:1635-41. [\[CrossRef\]](#)
18. Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, Ozbey I, Ozkan S, Cetinkaya K, et al. A genetic survey of 1935 Turkish men with severe male factor infertility. Reprod Biomed Online 2009;18:465-74. [\[CrossRef\]](#)
19. Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. J Med Genet 2003;40:18-24. [\[CrossRef\]](#)
20. Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. Hum Reprod 2002;17:2813-24. [\[CrossRef\]](#)
21. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. Reprod Biomed Online 2008;16:289-303. [\[CrossRef\]](#)
22. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1997;12:503-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. Sex Dev 2010;4:249-58. [\[CrossRef\]](#)
24. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009. Hum Reprod 2010;25:588-97. [\[CrossRef\]](#)

Yazışma (Correspondence): Uzm. Dr. Raşit Altıntaş.
Bucak Devlet Hastanesi Üroloji Polikliniği, Bucak 35100 Burdur, Türkiye.
Tel: 0533 337 32 34 e-posta: rasitaltintas@yahoo.com
doi:10.5152/tud.2011.043