

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, infertilite üreme sisteminde gözlenen bir hastalıktır ve doğum kontrol hapı almayan cinsel açıdan aktif çiftlerin 1 yıl içinde gebelik elde etme noktasındaki yetersizlikleri olarak tanımlanmaktadır. 277 adet sağlık araştırmasının gerçekleştirdiği sistematik analizler sonucunda infertilite yaygınlığı (ulusal, bölgesel ve küresel) 1990 yılından bu yana 48.5 milyon çiftin çocuk sahibi olamadığını göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelerde infertilite önemli olmayan bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Çocuk sahibi olamamanın psikolojik sorunları doğurmasının yanında toplumsal bir lekelenme olarak ta negatif etkileri söz konusudur. Dünya çapında yaklaşık olarak 70 milyon çiftin infertil olduğu öngörülmekte ve üreme destek teknolojilerinin pahalı olması nedeniyle ve gelişmekte olan ülkelerde çiftler tarafından çokta tercih edilmemektedir.

Üreme, memeli türlerinin prokreasyonu için gereklidir ve çeşitli kompleks gen ürünlerinin koordinasyonunu kapsamaktadır. İnsan cinsel gelişimi embriyo ile başlamaktadır ve kromozomlar aracılığıyla cinsiyetin belirlenmesi ve gonadların testis veya yumurtalıklara farklılaşmasını içeren 3 adet önemli sürece tesir etmektedir. Genital farklılaşma testiküler hormaonların varlığında erkek cinsiyeti yokluğunda ise dişi paterni oluşturmaktadır. Testis gelişiminde, primordial hücreler çoğalma yeteneğine sahiptirler ve mayoz bölünme öncesi erkek yaşam döngüsü boyunca çok sayıda

sperm üretebilmektedirler. Yumurtalık gelişiminde ise primordial foliküllerin sayısı sınırlıdır. Bu sebeple, dişi cinsiyet gelişimi ve ergenlik döneminde folikül kaybı gözlenmektedir ve nihai folikül tükenmesi menopoz ile sonuçlanmaktadır. Üreme fizyolojisi çeşitli parakrin, otokrin ve endokrin süreçleri içine almaktadır. Tüm bu süreçler, bir çok gen tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve bu yollarda görev alan bu genlerden herhangi biri veya birden fazlasında gözlenen kusur infertiliteye yol açabilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda infertilitenin nedeni hormonal, immünolojik, enfeksiyöz veya psikolojik etkenler olabilmektedir.

İnfertilite kompleks bir hastalık olup hastalının nedeni olarak tek bir geni tanımlama amacıyla gerçekleştirilecek çalışmalar yeterli olmayacaktır. İnfertilitenin bilinen genetik nedenleri arasında kromozomal anomaliler, tek gen varyantları ve multifaktöryel kalıtım fenotipleri bulunmaktadır. Genetik ilişkilendirme çalışmaları, fertilitate fenotipiyle ilişkili olabilecek genlerde gözlenen doğal varyantları veya polimorfizmleri tanımlamak ve karakterize etmek için gerçekleştirilmektedir. Kromozomal anomalileri tanımlamak için karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon analizi kullanılmaktadır. Karyotiplemenin aksine, floresan in situ hibridizasyonu interfaz hücrelerinde ve tekrarlayan düşük olgularında sperm genetik içeriğini analiz etmek için kullanılabilir. Sekanslama teknolojileri gen mutasyonlarını tanımlamak için yaygın olarak kullanılan teknik-

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, otokgun@pau.edu.tr

tırmalara rağmen, infertilitenin tam anlamıyla tarayabilen genetik testi için kullanılabilir bir gen paneli bulunmamaktadır. Bu nedenle, yeni ve bilinen infertilite genlerini tanımlamak için yeni tanı teknolojilerine ve büyük popülasyonlarda hedef gen belirleme yönünde çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda infertilite ile ilişkili genleri tanımlamak amacıyla pek çok genetik ilişki çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Özellikle idiyopatik infertilite vakalarında, tüm ekzom ve bütün genom dizilimi faydalı olabilmektedir. Ancak yüksek verimliliğe sahip dizilim verilerinin yorumlanması ayrıca bir zorluk olarak ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak, genotip ve fenotip korelasyon çalışmaları ve çok sayıda hastadan mikrodizin bazlı genom çapında çalışmalar infertilite bozukluklarının genetik nedenlerin açıklanmasına daha fazla ışık tutabilmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS), Bisülfid sekanslama, metillenmiş DNA immünoprepatasyon sekanslama, metillenmiş DNA sekanslama teknolojileri gelecekteki araştırmalara yardımcı olabilecektir. Bu teknolojilere rağmen, önemli iş tanımlanan aday gen mutasyonlarının ve epigenetik modifikasyonlarının erkek ve kadın infertilitesi üzerine etkilerinin çözümlenip doğrulanmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite, Gen, Kromozom, Sitogenetik

#### KAYNAKÇA

- Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. Singapore Med J. 2009;50(4):336-347.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol. 2006;22(2):133-141.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, et al. The genetic basis of infertility. Reproduction. 2003;126(1):13-25.
- Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Unexplained male infertility: potential causes and management. Human Andrology. 2011; 1: 2-16.
- Yatsenko AN, Yatsenko SA, Weedin JW, et al. Comprehensive 5-year study of cytogenetic aberrations in 668 infertile men. J Urol. 2010; 183: 1636-1642.
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril. 2009;70:397-411.
- Moosani N, Pattinson HA, Carter MD, et al. Chromosomal analysis of sperm from men with idiopathic infertility using sperm karyotyping and fluorescence in situ hybridization. Fertil Steril. 1995; 64: 811-817.
- Hassold T, Hunt PA, Sherman S. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology. Curr Opin Genet Dev. 1993; 3: 398-403.
- Jedraszak G, Copin H, Demailly M, et al: Azoospermia and trisomy 18p syndrome: a fortuitous association? A patient report and a review of the literature. Mol Cytogenet. 2015; 8: 34.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C: Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol 2006; 22: 133-141.
- Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. Hum Reprod Update. 2003; 9: 309-317.
- Tempest HG, Cheng SY, Gillott DJ, et al. Scoring of sperm chromosomal abnormalities by manual and automated approaches: qualitative and quantitative comparisons. Asian J Androl. 2010; 12: 257-262.
- Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic, Reproduction. 2015;150 R159-R174.
- Neto FTL, Bach PV, Najari BB. Genetics of Male Infertility. Curr Urol Rep 2016, DOI 10.1007/s11934-016-0627-x.
- De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod 1991;6:245-50.
- Sarrate Z, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F: FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. Asian J Androl. 2005; 7: 227-236.
- Fernando L, Gromoll J, Weerasooriya TR, et al. Y-chromosomal microdeletions and partial deletions of the Azoospermia Factor c (AZFc) region in normozoospermic, severe oligozoospermic and azoospermic men in Sri Lanka. Asian J Androl. 2006; 8: 39-44.
- Mallepaly R, Peter RB, Amin S.H, Dolores JL. (2017). Genetic Basis of Male and Female Infertility. Vogt PH. (ed). pp 1-16 Basel, Karger.
- Matzuk MM, Lamb DJ: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. Nat Med. 2008; 14: 1197-1213.
- Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction. 2015;150 R159-R174.
- Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. Eur J Hum Genet. 2002; 10(5):303-12.
- Lian J, Zhang X, Tian H, et al: Altered microRNA expression in patients with non-obstructive azoospermia. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7: 13;10:303-12.
- Abu-Halima M, Backes C, Leidinger P, et al. MicroRNA expression profiles in human testicular tissues of infertile men with different histopathologic patterns. Fertil Steril. 2014; 101: 78-86.e2.
- Comazzetto S, Di Giacomo M, Rasmussen KD, et al. Oligoasthenoteratozoospermia and infertility in mice deficient for miR-34b/c and miR-449 loci. PLoS Genet. 2014; 10:e1004597.
- Marques CJ, Carvalho F, Sousa M, Barros A. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. Lancet. 2004; 363: 1700-1702
- Nevin C and Carroll M. Sperm DNA Methylation, Infertility and Transgenerational Epigenetics. J Hum Genet Clin Embryol. 2015; 1: 004
- Gaware VM, Parjane SK, Merekar Abhijit N, et al. Female infertility and its treatment by alternative medicine: a review. J Chem Pharm Res. 2009;1(1):148-162.

28. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of female infertility: important etiological factors and management. *J Microbiol Biotech Res.* 2012;2(3):379–385.
29. Doğan E. İnfertil Çiftin Araştırılmasında Tanısal Yöntemler. *Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi. Üreme Tıbbi Derneği Yayınları*, 2008; 357-368
30. Hulten M, Smith E, Delhanty J. (2010). Errors in chromosome segregation during oogenesis and early embryogenesis; in Carrell DT, Peterson CM (eds): *Reproductive Endocrinology and Infertility: Integrating Modern Clinical and Laboratory Practice*, ed 1. pp 1602–1675. Berlin, Springer.
31. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet.* 2001; 358: 309–314.
32. Hossain MM, Cao M, Wang Q, et al. Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model. *J Ovarian Res.* 2013;6(1):36.
33. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res.* 2013;40:28–39.
34. Zangen D, Kaufman Y, Zeligson S, et al. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(4): 572-579.
35. Venkatesh T, Suresh PS, Tsutsumi R. New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet.* 2014; 7: 235-243
36. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction.* 2010;140(5): 633–641.