

Konu 4

Erkek İnfertilitesinde Genetik Değerlendirme

Dr. Emine COŞAR

GİRİŞ

Erkek faktörüne bağlı infertilite nedeni olan genetik anormallikler sperm üretimi ve transportunda aksaklıklara yol açarak oligoastenoteratospermi veya azospermi oluşumuna sebep olurlar. Bu durumda kromozomlarda sayısal veya yapısal anormallik, tek gen defektleri bulunabilir. Erkek infertilitesinde genetik araştırma birçok fayda sağlasa da iki temel fayda klinikte önemlidir. Birincisi azospermi ve oligoastenoteratospermi hakkında daha fazla açıklayıcı bilgi edinme, ikinci olarak da hasta ve eşine gerekli durumlarda genetik değerlendirme önerebilmektir. Genetik değerlendirme azospermik hastalarda üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) özellikle intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) kullanımı hakkında yol gösterici olacaktır¹. Günümüzde şu anki verilerin ışığında infertil erkeğe şu testler öncelikle uygulanmaktadır: periferik kandan kromozom analizi yapılarak spermatogenez kusuruna neden olan Y kromozomu uzun kolu mikrodelsyonlarının araştırılması, bilateral kalıtsal vas deferens yokluğu ile yakın ilişkili olan kistik fibroz transmembran iletim regülatörü (CFTR) genine ait mutasyonlar, testiküler disfonksiyona yol açan kromozom anomalileri (Klinefelter Sendromu; 47,XXY). Gerekli durumlarda daha fazla genetik araştırma yapılabilir.

KROMOZOMAL BOZUKLUKLAR

İnfertil erkekte kromozomal hataların ge-

nel prevalansı yaklaşık olarak %7 olup bu oran sperm konsantrasyonu ile ters orantılıdır². Oran azospermik erkekte %10-15 iken, oligospermide yaklaşık %5 olup, normal kalite sperme sahip erkeklerde oran %1'den azdır. Oligospermide ise otozomal kromozomlara ait Robertsonian ve resiprokal translokasyonları kapsayan yapısal hatalar daha sık bulunmaktadır³. Klinefelter Sendromu (47, XXY) testiküler atrofi ve obstrüktif olmayan azospermiye yol açan, infertil erkekte en sık saptanan kromozomal anomalidir. Bazı azospermik erkeklerde karyotip 46, XX şeklinde olabilir. Bu tip genotip taşıyan Klinefelter Sendromu fenotipine sahip hastaların kabaca %80'inde mayoz bölünme crossing-over esnasında Y kromozomunda bulunan SRY (cinsiyet belirleme bölgesi) geni X kromozomuna kaymış olabilir. SRY geni yönlendirmesinde embriyoda cinsel farklılaşma erkek yönünde olmaktadır. Geriye kalan %20 XX erkekte ise seksüel gelişmeyi etkileyen farklı genler sorumlu tutulmuştur. Bu hastaların eşlerinde birinci trimester gebelik kaybı, anoplidi ve konjenital anomali riski artmıştır. Non-obstrüktif azospermi veya şiddetli oligospermi (5 milyon/ml'den az) olan hastalarda IVF-ICSI öncesi karyotip önerilmelidir⁴.

Y KROMOZOMU MİKRODELESYONLARI

Azospermik veya şiddetli oligospermik erkeklerin yaklaşık %7'sinde Y kromozomu mikrodelsyonları görülmektedir⁵. Bu mikrodelsyonlar Y kromozomu uzun kolunda yer alır (Yq11) ve konvansiyonel teknikler ile tanı konulamaz. Moleküler sitogenetik fluorescense in situ hibridizasyon (FISH) tekniği de tanı için uygun değildir. Tanı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olarak adlandırılan moleküler bir teknik kullanılır⁶. Y kromozomunun ökromatik parçası (Yp ve Yq11) ve polimorfik heterokromatik parçası (Yq12) çalışılmıştır. Yq11 üzerindeki azospermik faktör (AZF) bölgesi ve bu bölgelerdeki farklı genler incelenir. AZF gen bölgesi kendi içinde başlıca 3 bölgeye ayrılmış olup a, b, c olarak isimlendirilir⁶. AZFd bölgesine ait mikrodelsyon yeni tanımlanmış ve bu bölge ile ilgili herhangi bir klinik sorun saptanmamıştır⁷. AZFb ve/veya c bölgelerine

reseptörlerindeki duyarlılık farkına göre fenotip erkek olabilir veya erkek pseudohermafroditizm yönünde değişebilir. Fertilizasyon ICSI veya donör sperm ile sağlanır¹⁸.

ÖNERİLER

İnfertil erkek hasta kliniğe kabul edildiğinde öncelikle özgeçmiş sorgulanmalı, detaylı soy ağacı şeması çıkartılmalıdır. Soyağacı şeması düşüklüğü ve anomalili doğumları kapsamalı, birinci ve ikinci derece akrabalar da eklenmelidir. Eşlerin ayrıntılı fizik muayenesi Klinefelter Sendromu veya kistik fibroza bağlı KBVD yokluğu gibi yalnızca erkek infertilitesi ile bulgu veren durumlarda klinik tanının konmasında yardımcı olabilir. Tamamlayıcı laboratuvar testleri ile tanı kesinleştirilebilir. Özgeçmiş, klinik muayene, semen analizi ve hormonal testler sonucunda infertil erkek iki grupta değerlendirilebilir: infertil ve diğer fiziksel problemleri olanlar; infertil ancak sağlıklı olanlar¹⁴. Sağlıklı ancak infertil erkekler ise oligospermik veya oligoastenoteratospermik ve obstruktif veya nonobstruktif azospermik olarak ikiye ayrılır¹⁴. Şiddetli oligoastenoteratospermi veya nonobstruktif azospermi vakalarında periferik kandan karyotip bakılmalı, Yq11 üzerinde AZFa,b,c mikrolezyonları araştırılmalıdır. KBVD yokluğu vakalarında CFTR gen mutasyonu erkek ve kadında araştırılmalıdır. Sonuçlara göre hastalara prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilir. PGT polar cisimcikler ile veya 8-10 hücreli embriyoda bir veya iki blastomer ile yapılır. ICSI yoluyla anomalili sperm geçişini engellemek için doğal mekanizmalar aşılması olacağından bu yolla edinilen gebelik ve doğan çocuklarda anomali oranlarının fazla olması beklenmektedir. Ancak yapılan gözlemsel çalışmalarda konvansiyonel IVF ile ICSI arasında herhangi bir fark saptanmamıştır¹⁹. Bu çocukların psikomotor gelişimini takip eden çalışmaların ön sonuçları ise güven vericidir^{20,21}. Şiddetli erkek faktörü olup sperm sayısı 5 milyon/ml'den az olan infertil erkeğe genetik araştırma önerilmelidir. İyi bir klinik yaklaşım için genetik değerlendirme ÜYT öncesi, sırasında ve sonrasında önerilmelidir¹⁴. Amaç hastaların muhtemel riskler hakkında bilgilendirilmesi,

ÜYT sonrası başarıyı arttırmak ve şiddetli genetik hastalığa sahip bebeğin doğumunun önlenmesidir. Şiddetli erkek infertilitesine sebep olan daha bilinmeyen birçok neden olup genetik bilimini de kapsayan bir çok alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bonduelle M, Camus D, De Vos A, et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999; 14(Suppl 1):243-64.
2. Sharplid ID, Jarow JP, Belker J, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77:873.
3. Rucker GB, Mielnik A, King P, et al. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998; 160:2068.
4. Speroff L, Fritz MA. *Male Infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*; 7th Edition, 1135-75.
5. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:762-70.
6. Tyler-Smith C. An evolutionary perspective on Y-chromosomal variation and male infertility. *Int J Androl* 2008;31:376-82.
7. Bienvenu T, Patrat C, Jouannet P. Molecular detection of Y chromosome microdeletions: a new approach based on the denaturing gradient gel electrophoresis. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:639-46.
8. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, et al. High deletion frequency of the complete AZF a sequence in men with Sertoli-vell-only syndrome. *Mol Human Reprod* 2001;7:987.
9. Silber SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Human Reprod Update* 2002;8:217.
10. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-39.
11. Tournaye H, Clasen k, Aytöz A, et al. Fine needle aspiration versus open biopsy for testicular sperm recovery: a controlled study in azospermic patients with normal spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998;13:901-4.
12. Sakamoto H, Yajima T, Suzuki K, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutation associated with a congenital bilateral absence of vas deferens. *Int J Urol* 2008;15:270-1.

13. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10:14-41.
14. Liebaers I, Steirteghem AV, Lissens W. Severe male factor: genetic consequences and recommendations for genetic testing. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques 2nd Edition*, 341-53.
15. Hu Y, Tanrıverdi F, MacColl GS, et al. Kallmann's syndrome: molecular pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1157-62.
16. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss of function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33:463-65.
17. Zhang YJ, O'Neal WK, Randell SH, et al. Identification of dynein heavy chain 7 as an inner arm component of human cilia that is synthesized but not assembled in a case of primary ciliary dyskinesia. *J Biol Chem* 2002;277:17906-15.
18. Dejager S, Bry-Gaillard H, Bruckert E, et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3893-901.
19. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New Engl J Med* 2002;346:725.
20. Bonduelle M, Ponjaert I, Van Steirteghem A, et al. Developmental outcome of children born after ICSI compared to children born after IVF at the age of two years. *Hum Reprod* 2003;19:1-9.
21. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after intracytoplasmic sperm (ICSI) (1991-1999) and 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002;17:671-94.