

Nadir karyotipli oligoastenozoospermi

Ülkü ÖZBEY (*), Hüseyin YÜCE (**)

SUMMARY

Oligoasthenozoospermia with rare karyotype

In a couple who had been investigated because of infertility, oligo-asthenozoospermia was diagnosed in man, by sperm analysis. Cytogenetic analyse, the karyotype of man was exhibited as 46,XY, t(9;15) (pter →q21.1::q11.1→qter), der(9)(ptel→q21.1), whereas his wife's was 46,XX. To our knowledge, this is the first case, which was determined by conventional cytogenetic techniques, reported in the literature associated with severe male infertility. The degree of the efficiency of this rare karyotype on abortions and genetic counselling period that includes evaluating the view of unbalanced segregations of this karyotype was argued based on the literature.

Key words: Male infertility, chromosomal translocation, Oligoasthenozoospermia, meiotic pattern

Anahtar kelimeler: Erkek infertilitesi, kromozomal translokasyon, oligoastenozoospermi, mayotik patern

İnfertilite, genellikle korunulmadan bir yıl geçtiği halde, gebelik olmaması durumu olarak tanımlanır (1). Fertilitenin değerlendirildiği istatistiksel çalışmalar, çiftlerin yaklaşık % 2-7'sinin infertil olduğunu ortaya koymuştur (2). İnfertilite nedenleri arasında, erkekle ilgili faktörler (% 40), tubal hastalıklar (% 25), ovulasyon olmaması (% 20), bilinmeyen nedenler (% 10) ve servikal faktörler (% 5) sayılabilir. Erkek infertilitesi, genetik faktörler ve hipogonadotropik hipogonadizm, genital bölgede yapısal anormallikler, varikosel, kronik hastalık, ilaçla tedavi ve kimyasallara maruz kalma gibi genetik olmayan durumlarla ilgili olabilir. Erkeklerin % 40'ında infertilitenin nedeni bilinmemektedir (3,4).

İnfertil erkeklerde kromozom anormalliklerine sık rastlanmamaktadır. Erkek infertilitesi, % 4'ü cinsiyet ve % 1'i otozomal kromozomları içeren kromozomal anor-

malliklerle ilişkili olabilir (5). Otozomal anormallikler temelde çoğu Robertsonian olmak üzere, dengeli translokasyonlardan oluşurlar (6). Azoospermik hastalarda saptanan major anormallikler, cinsiyet kromozomlarıyla ilgilidir, oligozoospermili hastalarda ise otozomal anormallikler tespit edilmiştir (7). İdiyopatik oligoastenozoospermi, erkek infertilitesinin en sık rastlanılan sebepleri arasında yer almaktadır ve etiopatogenezi iyice anlamamıştır (8).

Bu çalışmada, probandda saptanan otozomal translokasyonun infertiliteye yol açmada ne kadar etkili olduğu, literatür bilgilerinin ışığı altında değerlendirilmiştir.

OLGU

Proband; 27 yaşında sağlıklı bir kadınla 8 yıldır evli olan 28 yaşında bir erkek olgudur. Boyu 1.78 cm'dir. İnfertilitenin nedenlerini değerlendirmek için semen analizini de içeren rutin kontrol hastaya yapıldı. Semen analizi sonucunda, ciddi sperm hipomobilitesi, şekil değişiklikleri ve 4800/ml ile 5400/ml arasında değişen sperm sayısının tesbit edilmesiyle olguya oligoastenozoospermi tanısı kondu. Biyokimyasal analizlerinde probandın hormon profilinde; FSH, LH, prolaktin serum konsantrasyonu normal değerlerde bulundu (Tablo 1). Ultrasonla muayenede; eksternal genitelyada herhangi bir patoloji saptanmadı. Olguya, 20 yaşında oligoastenozoospermi nedeni ile sol varikoselektomi yapılmıştı. Aile öyküsünde erkek kardeşinin fertil olduğu, kız kardeşinin bir düşüğü sonucunda ancak bir yıl tedavi gördükten sonra çocuk sahibi olabildiği görüldü. Probandın eşi 27 yaşındadır ve hormon profilinde prolaktin,

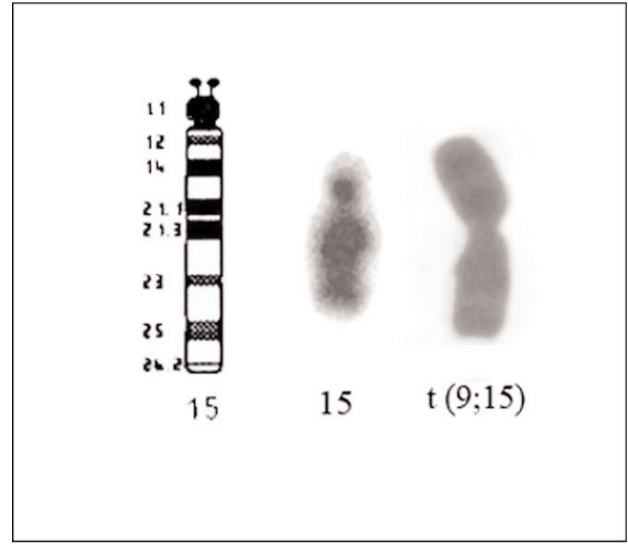
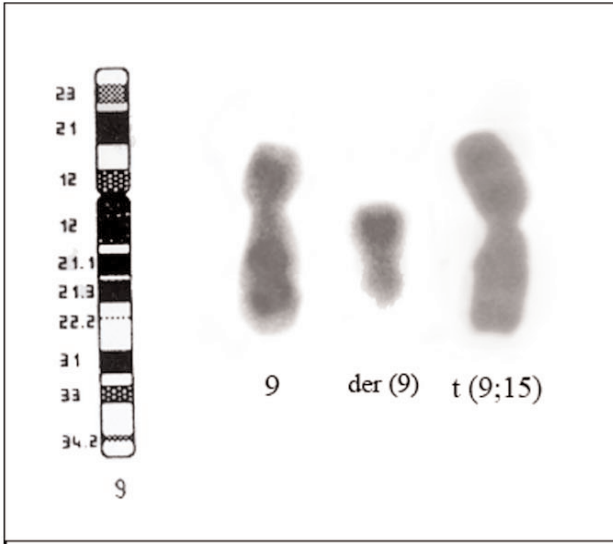
Tablo 1. Olgunun hormon profili.

Hormon Profili	Olgunun hormon değerleri	Referans değerler
FSH	Erkek; 2.3 mIU/ml	1.5-9.7 mIU/ml
LH	Erkek; 2.03 mIU/ml	1.5-9.3 mIU/ml
Prolaktin	Erkek; 10.54 ng/ml	2.1-17.7 ng/ml
T.Testesteron	Erkek; 817.62 ng/dl	241-827 ng/dl
S.Testesteron	Erkek; 30.6 pg/ml	8.7-54.7 pg/ml

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Dr.*; Yard. Doç. Dr.**



Şekil 1. Olguya ait 46,XY, t(9;15) kromozom kuruluşunun metafaz plağı.



Şekil 2. G-bantlamayla t(9;15) gösteren 9 ve 15 numaralı kromozomlar.

FSH, LH, östradiol, progesteron değerlerinin normal olduğu görüldü. Uterus boyut ve konturları doğaldı, endometrial kavitede dolun defekti saptanmadı, bilateral tubalarda peritonea opak madde geçişinin doğal olduğu izlendi. Çiftin, 1.5 ve 3 aylık olmak üzere iki düşüklüğü vardı.

Bu tetkikler sonucunda laboratuvarımıza yönlendirilen olgunun, yapılan sitogenetik analizi sonucunda karyotipi 46,XY, t(9;15) (pter →q21.1::q11.1→qter), der(9)(ptel→q21.1) olduğu tespit edildi (Şekil 1 ve Şekil 2). Sitogenetik inceleme sonucunda eşinin karyotipi ise normal olduğu saptandı.

Araştırmacıların, çalışma sonucunda elde edilen verilerin yayınlanmasında serbest olduklarına dair kanuni iznini veriyorum şeklinde "bilgilendirilmiş olur" formu alındı. Hastanın karyotipinin ortaya konması için PHA indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Mozaiklik durumunun olup olmadığını ortaya koymak için 30 metafaz incelendi.

Kromozomal anormallikler, International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2005'e göre rapor edildi.

TARTIŞMA

Oligozoospermik erkeklerde bulunan kromozomal anormallikler, genellikle cinsiyet kromozomuyla ilgilidir veya otozomal Robertsonian translokasyonları içermektedir. Otozomal kromozom aberasyonlu erkeklerde, cinsiyet kromozomları ile hatalı eşleşen otozomların fiziksel etkileşiminin yol açtığı spermatojenik duraklama infertilitenin nedeni olabilir. Ayrıca, mayoz esnasında kromozom çiftlerinin, kromozom translokasyonlarına oldukça duyarlı olabileceği de öne sürülmüştür. Bu da homolog kromozomlar arasındaki eşleşmeyi güçleştirir. Spermatogenez esnasında, kromozom segregasyonun-

daki karışıklıklar oligozoospermiye neden olabilmektedir. Robertsonian olmayan dengeli translokasyon normal bir fenotipi ortaya koyarken, spermatogenez olayı üzerindeki güçlü etkisi nedeniyle oligozoospermi ve erkek infertilitesini ortaya çıkarabilmektedir (5).

Mayotik anormallikler, ciddi mayotik duraklama ve sinaptik anormallikleri içermektedir. Sinaptik anormallikler veya bilinmeyen nedenlerden dolayı oluşan ciddi mayotik duraklama, genellikle birincil spermatosit evresinde oligozoospermi veya azospermiyle sonuçlanan spermatogenez duraklamasıyla son bulur (9). Normal karyotipli hastalarda germ hücre hattıyla sınırlı sinaptik anormallikler, genellikle inkomplet mayotik duraklama ve oligoastenozoospermi veya erkek infertilitesi, fetal kromozom anomalileri veya gebeliğin erken dönemindeki spontan abortlardan sorumlu olabilen kromozomal olarak anormal olan spermatozoa üretimiyle ilişkili olabilir (9).

İnfertil erkeklerin önemli bir kısmında fertilité problemleriyle ilişkili bir hikaye olmamasına, endokrin testleri ve fiziksel muayenenin normal bulgulara sahip olmasına rağmen, semen analizleri anormaldir. Ciddi oligozoospermi ve azospermi erkeklerin % 10.6'sında anormal karyotip bulunmuştur. Robertsonian, resiprokal translokasyon ve inversiyon gibi otozomal anormallikler genellikle oligozoospermi erkeklerde bulunmaktadır (3). Normal proliferasyon kinetiğinin bir sonucu olarak, insan gamet popülasyonunun periferik lökositlerinde anormali tespit edilemeyen sağlıklı erkeklerde, genellikle düşük bir oranda anöploid sperm bulunabilir. Bazı araştırmacılar, sperm anöploidilerinin normalden daha yüksek oranda olmasının nedeninin infertiliteye bağlı olabileceğini inanmaktadır.

Fertilizasyon olayında normal ve anormal gametler farklı davranır. Bu sonuçlar şaşırtıcıdır. Anöploid gametler daha fazla motilite göstermektedirler. Birden fazla düşük hikayesi olan çiftlerde, anomalili spermatozoanın hızla hareket ettiğinden ovuma önce ulaşabilme ve fertilizasyon şansını artırabileceğine inanılmaktadır. Anormal spermin yüksek motilite göstermesiyle ilgili

iki olası açıklama vardır: İlki, nullizomik paternli spermatozoalar daha hafiftir ve bundan dolayı daha hızlıdır. İkinci hipotez ise, mayoz esnasında kromozom hareketleri ve iplikçik oluşumuyla ilgili olan mikrotübülle ilgili motor proteinlere dayalıdır. Bu proteinler sperm motilitesinde de bir rol oynayabilmektedir. Bu proteinler, çeşitli genler tarafından kodlanır ve bir mutasyona uğrasa bile sperm motilitesini değiştirdiği gibi sperm anöploidisine yol açabilmektedir. Buna rağmen düşüklere sebebiyet veren faktörler arasında sperm hücre anöploidisinin rolünün ne olduğu konusunda bir yargıya varmak için erkendir (10).

Özellikle akrosentrik kromozomlardan birinin infertilitenin nedeni olabileceği ihtimali tartışılmıştır. Çünkü, transloke olan kromozomların NOR bölgesindeki anormallikler, mayoz esnasında hatalı XY rekombinasyonuna sebep olmaktadır. Rapor edilen otozomal translokasyonlu olgular, bu hipotezi desteklemektedir (9). Bu çalışmada sunulan olgu, bu mekanizmayı destekleyen başka bir örnek olmasından dolayı özellikle önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Jarow JP, Sigman M: Office evaluation of the subfertile male. AUA Update Series 1999; Vol XVIII: Lesson 23.
2. Spira A: Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1:111-5, 1986.
3. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, et al: Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azospermia. Hum Reprod 17:13-6, 2002.
4. Özbey Ü, Yüce H, Elyas H: İnfertilitenin genetik temelleri. Sendrom Dergisi 18(7):32-37, 2006.
5. Pernice F, Mazza G, Puglisi D, et al: Nonrobertsonian translocation t(6;11) is associated with infertility in an oligozoospermic male. Fertil Steril 78:192-4, 2002.
6. Cokwell AE, Jacobs PA, Beal SJ, et al: A study of cryptic terminal chromosome rearrangements in recurrent miscarriage couples detects unsuspected acrocentric pericentromeric abnormalities. Human Genet 112:298-302, 2003.
7. Matsuda T, Horii Y, Ogura K, et al: Chromosomal survey of 1001 subfertile males: features of incidence and clinical males with chromosomal anomalies. Hinyokika Kyo 38:803-9, 1992.
8. Chavarria E, Reyes A, Carrera A, et al: Kinetic study of pulsatility of gonadotropin and testosterone secretion in normospermic fertile and infertile men with idiopathic oligo-asthenozoospermia. Ginecol Obstet Mex 63:74-89, 1995.
9. Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, et al: Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia. Hum Reprod 14:375-8, 1999.
10. Giorlandino C, Calugi G, Iaconianni L, et al: Spermatozoa with chromosomal abnormalities may result in a higher rate of recurrent abortion. Fertil Steril 70:576-7, 1998.