

## GLOBOZOOSPERMİ: ERKEK İNFERTİLİTESİNDE SON NOKTA

Çağatay TAŞKIRAN\*, Ahmet BAŞARAN\*\*, G. Serdar GÜNALP\*\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

*Spermatozoa'nın ovum'a bağlanması ve genetik materyalin transferi için akrozomun morfolojik ve fonksiyonel yönden tam olması gerekir. Globozoospermi akrozomun tamamen yokluğu, sperm orta bölgesinin dezorganizasyonu, zona'ya bağlanamama ve infertilite ile giden, henüz genetik nedeni tam olarak belirlenememiş ve de oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu hastalarda semen analizi konsantrasyon ve motilite yönünden normaldir. Tanı morfolojik değerlendirmede konulur. Çok nadir görülen bir patoloji olması nedeniyle deneyimli bir androloğun konsültasyonu ile bu hastalar saptanabilmektedir. Globozoospermi'nin iki alt tipi tanımlanmıştır. Tip I'de kromatin sferik olarak dağılmıştır ve akrozom tamamen yoktur. Spesifik proteinaz olan akrozim ve akrozomal membran da tamamen yoktur. Bu nedenle spermatozoa zona-pellusida'yı geçemez. Akrozomun yokluğu, temel boyalarla kolaylıkla gösterilebilmektedir. Tip II'de ise koni şeklinde bir nükleusla beraber bir miktar akrozom mevcuttur. Her ne kadar geçiş paterni kesin olarak gösterilememiş olsa da familyal olgular görüldüğünden bu hastalığın genetik bir temeli olması gerektiği düşünülerek değişik yazarlarca otozomal resesif, monogenik veya poligenik geçiş olabileceği öne sürülmüştür. Aneuploidi, Y kromozom mikrodelsiyonu ve kromatin yapısı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ancak kesin bir sonuç elde edilememiştir. IVF öncesi bu hastalar tamamen infertil olmalarına rağmen, daha sonra özellikle ICSI ile birçok başarılı gebelik bildirmiştir. Ancak fertilizasyon oranları değişkenlik göstermiş ve bazı çalışmalarda ancak oosit aktivasyonu ile gebelik oluşturulabilmiştir.*

**Anahtar kelimeler:** globozoospermi, genetik, infertilite, gebelik, ICSI

### SUMMARY

#### Globozoospermia: the last Castle in male Infertility

*The morphological and functional integrity of the acrosome in human spermatozoa is a prerequisite for attachment and binding to the ovum investments in order to allow gamete fusion. Globozoospermia is a rare condition of unknown mode of inheritance which is characterized by the complete absence of the acrosome, disorganized mid-piece, lack of zona binding and infertility. Semen analysis is normal with respect to concentration and motility. Morphological evaluation is necessary for true diagnosis of these patients. Since it is a rare disorder, consultation with andrology clinic is important in diagnostic approach. Two types of globozoospermia were described. Type I is characterized by a spherical arrangement of the chromatin and a complete lack of acrosome, therefore these spermatozoa are unable to penetrate the zona-pellucida, causing primary infertility. Type II has some acrosomal covering with a conical nucleus, which may be surrounded by large droplets of cytoplasmic material indicating secondary degenerative changes. Globozoospermia is believed to have a genetic inheritance, but the exact mode of inheritance has not yet been proven. Autosomal recessive, monogenic and polygenic inheritances were suggested to have a possible role for this unique*

---

**Yazışma adresi:** G. Serdar GÜNALP. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hamamönü/ ANKARA  
Tel: (0312) 305 18 01

e-mail:serdargunalp@yahoo.com

Alındığı tarih: 14. 10. 2005, kabul tarihi: 02. 11. 2005

disease. Many different investigators studied aneuploidy, Y chromosome microdeletion and structural abnormalities of chromatin, but none of them has reported definite mode of inheritance. Before IVF, these patients were completely infertile. Especially after the introduction of ICSI some authors have been reported successful pregnancies and deliveries. But the fertilization rates were lower than other patients, and in some trials pregnancies were obtained only after oocyte activation procedures.

**Key words:** globozoospermia, genetics, infertility, pregnancy, ICSI.

## GİRİŞ

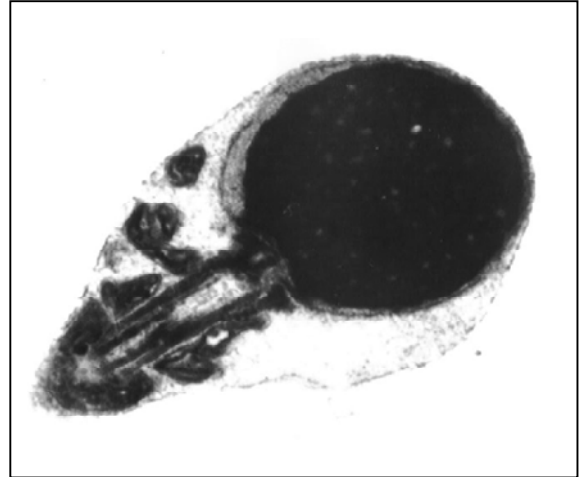
Spermatozoa'nın ovum'a bağlanması ve genetik materyalin transferi için akrozomun morfolojik ve fonksiyonel yönden tam olması gerekir. Bu nedenle akrozomun gelişimindeki veya fonksiyonlarındaki eksiklik ve bozukluklar spermatozoa'nın fertilizasyon kapasitesinin bozulmasına neden olurlar.

Globozoospermi akrozomun tamamen yokluğu, sperm orta bölgesinin dezorganizasyonu, zona'ya bağlanama ve infertilite ile giden, henüz genetik nedeni tam olarak belirlenememiş ve de oldukça nadir görülen bir durumdur<sup>(1)</sup>. Androloji kliniğinde incelenen hastaların %0.1'inde akrozomal yapıların tamamen yokluğu saptanmaktadır<sup>(2)</sup>.

Globozoospermi ilk defa 1965 yılında Myhöfer tarafından<sup>(3)</sup> ortaya konuldu. Daha sonra Schirren ve Holstein grubunun 1971 ve 1973 yıllarında yayınladıkları iki makale ile bu yuvarlak başlı spermatozoalardaki akrozom yokluğu tanımlanmıştır<sup>(4,5)</sup>. Spermiojeniz sırasında golgi cisimciğinden gelişen akrozomal vezikül oluşamaz ve bu nedenle 'globe (küresel)' şeklinde sperm başları görülür. Globe şeklindeki sperm başı ile beraber geniş vakuoller içeren anormal şekilli nükleus mevcuttur. Kromatin sferik bir yapıda yayılmakta ve etrafında değişen oranlarda bir sitoplazma ile çevrilmektedir. Spermin orta bölgesi ve kuyruğunda da yapısal anomaliler gözlemlenmekte ve de genellikle beraberinde mitokondrinin de anormal olduğu belirtilmektedir. Şekil 1 ve 2'de globozoospermi'nin elektron mikroskopisi fotoğrafları gösterilmiştir. Bu hastalarda semen analizi, konsantrasyon ve motilite yönünden normaldir. Tanı morfolojik değerlendirmede konulur. Çok nadir görülen bir patoloji olması nedeniyle deneyimli bir androloğun konsültasyonu ile bu hastalar saptanabilmektedir.



**Resim 1:** Globozoosperminin scanning elektron mikroskopi görünümü.



**Resim 2:** Globozoosperminin transmission elektron mikroskopi görünümü.

## ULTRASTRÜKTÜREL ARAŞTIRMALAR

Globozoospermi'nin iki alt tipi tanımlanmıştır<sup>(6)</sup>. Tip I'de kromatin sferik olarak dağılmıştır ve akrozom tamamen yoktur. Spesifik proteinaz olan akrozozin ve akrozomal membran da tamamen yoktur. Bu nedenle spermatozoa zona-pellusida'yı geçemez. Aksonem ve

kuyrukta da mitokondri ve mikrotübüllerde yapısal bozukluklar görülür. Akrozomun yokluğu temel boyalarla kolaylıkla gösterilebilmektedir. Tip II'de ise koni şeklinde bir nükleusla beraber bir miktar akrozom mevcuttur. Nükleus etrafında sitoplazmik halkacıklar vardır; ve bu durum bazı sekonder dejeneratif değişikliklerin olduğuna işaret eder. İnfertilite nedeni kötü motilitedir ve gonadotropinler kullanılarak gebelik elde edilebilmiştir<sup>(7)</sup>. Bu iki grubun, klinik davranışı belirlemesinden ötürü iyi ayırt edilmesi gerekmektedir. Nükleer proteinler elektroforetik olarak değerlendirildiğinde globozoospermide normal spermatozoa'ya oranla histon ve intermediate proteinlerin daha fazla bulunduğu, ancak protaminlerin daha az olduğu saptanmıştır<sup>(8,9)</sup>. Bir diğer çalışmada Fosfolipaz A2 düzeyinin farklı olmadığı ama elektroforezde majör protein band'larında eksiklikler tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>.

## GENETİK ARAŞTIRMALAR

Erkek infertilitesi ile kromozomal anomaliler yakın ilişki içerisinde. Genel popülasyona göre infertil erkeklerde 10 kat daha fazla normal dışı kromozomal yapı saptanmıştır<sup>(11)</sup>. Resiprokal translokasyonlarda kromozomal yönden normal dışı spermatozoa saptanma oranı %50 olup asıl olarak bu translokasyonda rol alan kromozomlarla ilişkilidir<sup>(12)</sup>. Her ne kadar geçiş paterni kesin olarak gösterilememiş olsa da familial olgular görüldüğünden bu hastalığın genetik bir temeli olması gerektiği düşünülerek değişik yazarlarca otozomal resesif, monogenik veya poligenik geçiş olabileceği öne sürülmüştür<sup>(13)</sup>. Carrell ve ark. globozoospermik iki erkek kardeşin spermelerini aneuploidi oranları, protamin düzeyleri, ultrastrüktürel yapı ve fonksiyonel kapasite yönünden karşılaştırdıklarında birçok farklılıklar saptadıklarından ya multijenik bir geçişin ya da sendromun değişik derecelerde eksprese olduğunu belirterek değerlendirmenin bireyselleştirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir<sup>(9)</sup>. Gerloff ve ark. globozoospermisi olan iki erkek kardeşin ve babalarının spermelerini ultrastrüktürel olarak değerlendirdiklerinde babanın spermelerinin %94'ünün normal şekilde olmakla beraber bunların %10'unda akrozim bulunduğunu ve %30'unda dış akrozomal membranın saptandığını belirtmiştir<sup>(14)</sup>. Çocukların her ikisinin de spermelerinde akrozom görülemediği ve bu nedenle genetik geçişin monogenik değil de polijenik ve polimorfik

olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Aneuploidi. Carrell ve ark. iki erkek kardeşin kromozom X, Y, 13, 18 ve 21 aneuploidi oranlarını çalışmışlar ve her ne kadar iki kardeş arasında farklılıklar olmakla beraber normal popülasyondan fazla olduğunu saptamışlardır<sup>(9)</sup>. Bir diğer çalışmada Ditzel ve ark. kromozom 13, 16 ve 21 aneuploidi oranlarının in situ hibridizasyon tekniği ile değerlendirildiğinde globozoospermik bir hastada artmış olduğunu göstermişlerdir<sup>(15)</sup>. Rybouchkin ve ark. ise kendi araştırmalarında sperm karyotip anomalisine rastlamadıklarını rapor etmişlerdir<sup>(16)</sup>. Martin ve ark. globozoospermik bir erkekte 30.145 sperm üzerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile kromozom 1, 15, 21, X, Y aneuploidilerini ve diploidi oranlarını araştırmışlardır<sup>(17)</sup>. Sadece XY dizomi oranlarında bir artış saptamışlar, diğer hiçbir grupta istatistiki anlamlı bir değişimin olmadığını rapor etmişlerdir. Morel ve ark. ise yine FISH ile iki hastada kromozom 7, 9, 13, 18, 21, X ve Y aneuploidi oranlarını değerlendirmişlerdir<sup>(18)</sup>. İki hasta arasında 13 ve 21 dizomi oranları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermişlerdir. Aneuploidi oranlarının ise hafif yüksek olmakla birlikte bu farkın istatistiki anlamlı düzeye ulaşmadığını belirtmişlerdir. Kendi çalışmalarını ve diğerlerindeki bazı hastalardaki artmış aneuploidi oranlarının globozoospermi'nin etiyolojisinde spermatogenezdeki bozuklukların da olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Y kromozom mikrolezyonu. Y kromozomunun uzun kolunun eukromatik kısmındaki majör delesyonlarda (Yq11) spermatogenez bozuklukları görülmektedir<sup>(19,20)</sup>. Burada normal spermatogenez için gerekli olup azoospermi faktörü (AZF) olarak adlandırılan bir gen ailesi saptanmıştır. Şiddetli oligozoospermi ve azoospermisi olan olgularda Yq11'in AZF a, b ve c bölgelerinde delesyonlar saptanmıştır<sup>(21)</sup>.

Normozoospermik erkeklerde sadece bir delesyon rapor edilmişken<sup>(22)</sup>, infertil hastalarda %0.4 ile %55.5 arasında değişen oranlarda Y kromozom mikrolezyonları bildirilmiştir<sup>(23,24)</sup>. Benzer fenotipler değişik genotiplerde ortaya çıkabildiğinden tam bir fenotip-genotip eşleştirmesi yapmak mümkün olmamaktadır. Her ne kadar Y delesyonlarının mayotik orijini gösterilmiş olsa da delesyon oluşumunun nedeni henüz tam olarak tanımlanamamıştır<sup>(25)</sup>. Literatürde Y kromozom mikrolezyonları ile sperm morfolojik hastalıklarının ilişkisini araştıran oldukça sınırlı sayıda

çalışma vardır. Peterlin ve ark. 92'si azoospermik ve 134'ü oligoastenoteratozoospermik (OAT) olan 226 infertil erkekte Y kromozom mikrolelesyonlarını araştırmışlardır<sup>(26)</sup>. Sekizi azoospermik (%8.6) ve 2'si OAT (%1.5) olmak üzere 10 hastada Y kromozom mikrolelesyonu saptamışlardır (%4.4). Bir diğer çalışmada Zeyneloğlu ve ark. globozoospermik olan bir hastada Y kromozomunun AZFa; sY86 ve AZFb; sY131 bölgelerinde mikrolelesyon saptamışlardır<sup>(27)</sup>. Biz de yapmış olduğumuz bir çalışmada AZF a, b, c bölgeleri ile RBM1, ZFY, SRY, sY78 (sentromer), CDY, BPY2 ve PRY gibi spesifik Y kromozomu gen ailelerini 12 pür globozoospermik hastada incelememize rağmen hiçbirisinde mikrolelesyon saptamadık<sup>(28)</sup>. Diğer genetik araştırmalar. Vicari ve ark. sperm kromatin paketlenme kalitesini ve DNA fragmantasyonunu araştırmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamışlardır<sup>(29)</sup>. Bu nedenle kromatin yapısının anormal olduğunu ve DNA'da kırıkların olduğunu belirtmişlerdir. ICSI yapılan hastalardaki düşük başarı oranlarının da bu bozukluklara bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Xu ve ark. farede kazein kinaz II alfa katalitik ünitesi yokluğunda globozoospermi göstermişler ve bunun insanda da çalışılmasını önermişlerdir<sup>(30)</sup>. Pirrello ve ark. ise 6 globozoospermik erkek hastada Csnk2a2 ve Csnk2b genlerini PCR yöntemi ile araştırmışlar; ancak herhangi bir mutasyon saptamamışlardır<sup>(31)</sup>.

## GLOBOZOOSPERMİ VE FERTİLİTE

Akrozomu olmayan spermeler zona pellusidaya bağlanamazlar; ayrıca zona pellusidası olmayan hamster oositlerine de penetere olamazlar<sup>(32)</sup>. Bu nedenle IVF ve subzonal sperm enjeksiyonları sonrasında gebelik elde edilememiştir. Syms ve ark. hamster ovum materyali ile inkübe edilen globik spermelerde nükleer dekondeksasyonun olabildiğini rapor etmişlerdir<sup>(33)</sup>. Daha sonra Lanzendorf ve ark. ise hamster oositi içerisine direkt olarak enjekte edilen globik spermelerde dekondeksasyon ve pronükleer formasyonun olabildiğini göstermişlerdir<sup>(34)</sup>. Bu çalışmalar globozoospermik hastalar için büyük bir ümit kaynağı oluşturmuş ve eğer spermın ovum içerisine geçiş sorunu çözümlür ise fertilizasyonun olabileceği düşüncesini beraberinde getirmiştir. ICSI'nin kullanıma girmesi ile beraber bu hastalara yaygın olarak uygulanmış; ancak fertilizasyon

oranlarının genel başarı değerlerinin çok altında kaldığı görülmüştür. Edirisinghe ve ark. sperm enjeksiyonu sonrasında eğer oosit aktive edilmemiş ise prematür kromozom kondensasyon oranlarının daha fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>(35)</sup>. İlk kez 1994 yılında Lundin ve ark. bir hastada ikiz gebelik ve doğum rapor etmişlerdir<sup>(36)</sup>. Ardışık olarak yapılan 2 siklusta toplam 28 oositin 12'sinde (%43) fertilizasyon elde etmişlerdir. Trokoudes ve ark. 1995 yılında ICSI uyguladıkları hastalarında ilk denemede gebelik elde etmişler ve termde, tamamen sağlıklı bir bebek doğurtmayı başarmışlardır<sup>(13)</sup>. Fertilizasyon ve bölünme oranlarının diğer ICSI uygulanan hastalar ile aynı olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastada normal ICSI prosedürüne ek bir işlem yapılmamıştır. Aynı yıl Liu ve ark. 7 globozoospermik ailede 11 siklus yapmışlar, 45 oositi enjekte etmişler, bunlardan 41'i enjeksiyon sonrası intakt kalmış, 15 oositte normal fertilizasyon saptamışlardır<sup>(37)</sup>. Embryo transferi 4 siklusta (3 hasta) yapılmış, serum HCG düzeyleri 3 siklusta (2 hasta) pozitif olarak saptanmış, bir hastada preklirik abortus olurken diğer hastanın 1. gebeliği ektopik, 2.'si ise 16 haftaya ulaşan ikiz olmuştur. Daha sonra oosit aktivasyonu gereksizden ülkemizden de olmak üzere olgu sunumları bildirilmiştir<sup>(27,38,39)</sup>. Rybouchkin ve ark. ICSI uyguladıkları bir hastalarında oosit aktivasyonunda bozukluk saptamaları üzerine oosit aktivasyonu için kalsiyum klorür ve ionofor tedavisi uyguladıkları oositlerde aktivasyon saptamışlar ve bu embryoların transferi ile gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir<sup>(40)</sup>. Kim ve ark. ise ilk olarak dondurulmuş embryo kullanarak gebelik elde etmişlerdir<sup>(41)</sup>. Kalsiyum ionofor yöntemi ile aktive ettikleri oositleri kullanarak yaptıkları ilk denemelerinde gebelik oluşmamış, 2 ay sonra dondurulmuş embryo kullandıklarında başarılı gebelik elde etmişlerdir. Kilani ve ark. ailesel globozoospermisi olan 5 erkek kardeş üzerinde çalışmalar yapmıştır<sup>(42)</sup>. Toplam 20 ICSI siklusunda %38'lik bir fertilizasyon oranı bulmuşlar, üç kardeşte 13 siklusta hiç gebelik oluşmaz iken, diğer ikisinde 7 siklus sonrası 3 gebelik elde etmişlerdir. Bunlardan bir tanesi canlı doğumla sonuçlanırken diğer ikisi ilk trimester'da aborte olmuşlardır. Tüm hastaların sonuçlarını değerlendirdiklerinde fertilizasyon oranları değişmekle beraber tekrar denemeler sonrasında başarılı gebelikler de oluşabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde globozoospermi olup gebe kalan hastalar ve özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo I:** Globozoospermi olup gebelik elde edilen olgular.

	Gebelik	Fertilizasyon oranı	Oosit aktivasyonu	Ek bilgi
Lundin, 1994	İkiz canlı doğum	%43	Yok	-
Trokoudes, 1995	3. trimester gebelik	%50	Yok	-
Liu, 1995	16 hafta gebelik	%33	Yok	7 hastada, 11 siklus, ayrıca 1 ektopik gebelik
Rybouchkin, 1997	Tek canlı doğum	%38	Kalsiyum ionofor	Normal ICSI'de fertilizasyon olmamış
Kilani, 1998	Üçüz canlı doğum	??	Yok	3. siklusta dördüz gebelik, bir fetal redüksiyon
Stone, 2000	Tek canlı doğum	%40, %10, %42	Yok	3. siklusta gebeleik oluşmuş
Kim, 2001	Tek canlı doğum	%60	Kalsiyum ionofor	Dondurulmuş embryo kullanılmış
Zeyneloğlu, 2002	İkiz canlı doğum	%31	Yok	Y kromozomu mikrodelysyonu saptanmış
Nordo, 2002	Tek canlı doğum	%42	Yok	İki hasta'nın birisinde gebelik oluşmuş
Kilani, 2004	Tek canlı doğum	%38	Yok	5 kardeşle, 20 siklusta, 2 gebelik; diğeri 1. trimester abortusu

## SONUÇ

Günümüzde globozoospermi'nin gerçek etiolojisi halen saptanamamıştır. Son yıllarda genetik çalışmalar ve ailesel olgular üzerindeki incelemeler ileriki yıllarda bu patolojinin gerçek nedeninin aydınlatılmasını sağlayabilecektir. ICSI sonrası bazı yazarlar başarılı gebelik bildirmesine rağmen bir kısım çalışmalarda fertilizasyon oranlarında düşüklük saptanmış ve bu hastalarda oosit aktivasyonu veya tekrarlayan sikluslar sonrasında gebelik elde edilebilmiştir. Bu hastaların erkek çocuklarının da incelenmesi ile daha ileri genetik çalışmalar yapılabilir.

## KAYNAKLAR

- Aitken RJ, Kerr L, Bolton V et al. Analysis of sperm function in globozoospermia: implications for the mechanism of sperm-zona interaction. *Fertil Steril* 1990;54:701-707.
- Schill WB. Some disturbances of acrosomal development and function in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1991;6:969-978.
- Meyhofer W. Contribution to the cytophotometric evaluation of pathologically changed spermatozoa with special reference to round-shaped spermatozoa following Feulgen and fast green staining. *Z Haut Geschlechtskr* 1965;39:174-182.
- Schirren CG, Holstein AF, Schirren C. Über die morphogenese rund-kopfiger spermatozoen des menschen. *Andrologia* 1971;3: 117-125.
- Holstein AF, Schirren C, Schirren CG. Human spermatids and spermatozoa lacking acrosomes. *J Reprod Fertil* 1973;35:489-491.
- Singh G. Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 1992;37:99-102.
- Lamprecht IA, Kotzur B, Schopf E. Round-headed human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976;27:685-693.
- Blanchard Y, Lescoat D, Lannou DL. Anomalous distribution of nuclear basic proteins in round-headed human spermatozoa. *Andrologia* 1990;22:549-555.
- Carrell DT, Emery BR, Liu L. Characterization of aneuploidy rates, protamine levels, ultrastructure, and functional ability of round-headed sperm from two siblings and implications for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999;71:511-516.
- Lalonde L, Chapdelaine A, Langlais J, Roberts KD, Antaki P, Bleau G. Male infertility associated with round-headed acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1988;49:316-321.
- VanAssche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:1-24.
- Shi Q and Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction* 2001;121:655-66.
- Trokoudes KM, Danos N, Kalogirou L et al. Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Human Reprod* 1995;10:880-882.
- Gerloff SF, Peterson TE, Muller W, et al. Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 1984; 16:187-202.
- Ditzel N, El-Danasouri I, Just W, Sterzik K. Higher aneuploidy rates of chromosomes 13, 16, and 21 in a patient with globozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84:218.e13-5.
- Rybouchkin A, Dozortsev D, Pelinck MJ et al. Analysis of the oocyte activating capacity and chromosomal complement of round-headed human spermatozoa by their injection into mouse oocytes. *Human Reprod* 1996;11:2170-2175.
- Martin RH, Greene C, Rademaker AW. Sperm chromosome aneuploidy analysis in a man with globozoospermia. *Fertil Steril* 2003;79:1662-1664.
- Morel F, Douet-Guilbert N, Moerman A, et al. Chromosome aneuploidy in the spermatozoa of two men with globozoospermia. *Mol Human Reprod* 2004;10:835-838.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome. *Hum Genet* 1976;34:119-124.

20. Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal deletions in the workup of male infertility. Initiative for international quality control. *Hum Reprod* 1998;13:1764-1768.
21. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S et al. Human Y chromosome azoospermia factor (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-943.
22. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al. Microdeletion of the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336:534-539.
23. Foresta C, Ferlin A, Garolla A et al. High frequency of well defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:302-307.
24. Ludwig M, K pker W, Hahn K et al. Klinische bedeutung Y-chromosomaler mikrodeletionen im rahmen reproduktions-genetischer routinediagnostik bei schwerer m nnlicher subfertilit t. *Geburtsh Frauenheilk* 1998;58:73-78.
25. Edwards RB, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997;3:549-554.
26. Peterlin B, Kunej T, Sinkovec J, Gligorievska N, Zorn B. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Human Reproduction* 2002;17:17-24.
27. Zeyneloglu HB, Baltaci V, Duran EH, Erdemli E, Batioglu S. Achievement of pregnancy in globozoospermia with Y chromosome microdeletion after ICSI: Case report. *Human Reproduction* 2002;17:1833-1836.
28. Taskiran C, Baltaci V, Gunalp S. A rare spermatogenic disorder globozoospermia: is there a role for Y chromosome microdeletions? *J Reprod Med*, in press.
29. Vicari E, Perdichizzi A, De Palma A, Burrello N, D'Agata R, Calogero AE. Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities: case report. *Hum Reprod* 2002;17:2128-2133.
30. Xu X, Toselli PA, Russell LD, Seldin DC. Globozoospermia in mice lacking the casein kinase II catalytic subunit. *Nat Genet* 1999;23:118-121.
31. Pirrello O, Machev N, Schimdt F, Terriou P, Me'ne'zo Y, Viville S. Search for mutations involved in human globozoospermia. *Hum Reprod* 2005;20:1314-1318.
32. Dale B, Iaccarino M, Fortunato A et al. A morphological and functional study of fusibility in round-headed spermatozoa in the human. *Fertil Steril* 1994;61:336-340.
33. Syms AJ, Johnson AR, Lipshultz LI et al. Studies on human spermatozoa with round head syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:431-435.
34. Lanzendorf S, Maloney M, Ackerman S et al. Fertilizing potential of acrosome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res* 1988;19:329-337.
35. Edirisinghe WR, Murch AR, Junk SM et al. Cytogenetic analysis of unfertilized oocytes following intracytoplasmic sperm injection using spermatozoa from a globozoospermic man. *Human Reprod* 1998;13:3094-3098.
36. Lundin K, Sj gren A, Nilsson L, Hamberger L. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;62:1266-1267.
37. Liu J, Nagy Z, Joris H, et al. Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Human Reprod* 1995;10:626-629.
38. Stone S, O'Mahony F, Khalaf Y, Taylor A, Braude P. A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for globozoospermia without assisted oocyte activation: case report. *Human Reprod* 2000;15:139-141.
39. Nardo LG, Sinatra F, Bartoloni G, Zafarana S, Nardo F. Ultrastructural features and ICSI treatment of severe teratozoospermia: report of two human cases of globozoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:40-42.
40. Rybouchkin AV, Sutter PD, Straeten FV, Dhont M, Quatacker J. Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. *Fertil Steril* 1997;68:1144-1147.
41. Kim ST, Cha YB, Park JM, Gye MCG. Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:445-447.
42. Kilani Z, Ismail R, Ghunaim S, et al. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil Steril* 2004;82:1436-1439.