

## Erkek infertilitesine genetik yaklaşım

### Genetic approach in the male infertility

Özgür Balasar<sup>1</sup>, Mehmet Balasar<sup>2</sup>, Recai Gürbüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Konya

<sup>2</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Geliş tarihi (Submitted): 14.10.2014  
Kabul tarihi (Accepted): 02.03.2015

#### Yazışma / Correspondence

Dr. Mehmet Balasar  
Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Akyokuş, Meram, Konya, Türkiye  
Tel. 0532 517 4613  
E-mail: drbalasar@gmail.com

#### Özet

Önceden idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanan önemli sayıda androlojik fertilitte bozukluğu, gerçekte genetik kökenlidir. Bu genetik sebepleri anlamak, hem tedavi yaklaşımları hem de onların doğacak bebeklerinin taşıyabileceği riskler hakkında hastaların bilgilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede, erkek infertilitesine neden olan genetik faktörler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek İnfertilitesi, Genetik Değerlendirme, Genetik Danışmanlık

#### Abstract

A substantial number of andrological fertility disorders, formerly defined as idiopathic male infertility is essentially genetic origin. Understanding this genetic causes matter for treatment approaches as well as patients about the risks to the baby to be born. In this review, genetic factors that cause male infertility is evaluated.

**Keywords:** Male Infertility, Genetic Evaluation, Genetic Counseling

#### Giriş

İnfertilite cinsel yönden aktif, doğum kontrolü yapmayan bir çiftin 1 yıl içinde kendiliğinden çocuk sahibi olamamasıdır (1). Çiftlerin %15'ini etkiler ve etkilenen çiftlerde sorun %35'inde sadece kadına, %30'unda sadece erkeğe, %20'sinde hem erkeğe hem kadına ait faktörler etken olup %15'inde ise neden olan faktör tespit edilememektedir.

Erkek infertilitesine yol açan faktörler genetik ya da genetik dışı nedenler olabilir. Özellikle azospermik ve şiddetli oligospermik hastaların etiyojilerinde genetik bozukluklar önemli bir yer tutar. Kromozomal bozukluklar, mitekondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları, tek gen

hastalıkları, multifaktöriyel hastalıklar ve genetik orijinli endokrin hastalıklar erkek infertilitesine neden olan genetik kökenli bozukluklardır.

Günümüzde intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) gibi modern yardımcı üreme teknikleri ile etiyojistik neden atlandığı için genetik kökenli olgularda babadan çocuğa genetik geçiş olmaktadır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerden doğan bebeklerde kas iskelet sistemi hastalığı, ürogenital ve gastrointestinal defekt, serebral palsi ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış vardır (2). Bu nedenle erkek hastalarda, ICSI işleminden önce özellikle karyotip analizi ve hastanın bulgularına göre gerek görülen uygun genetik testler

yapılmalı, altta yatan genetik bir neden tespit edilmişse ailelere ICSI işleminden önce, mevcut infertilitenin ve diğer değişen fenotipik belirtilerin çocuğa geçme riskinin olabileceği hakkında genetik danışmanlık verilmelidir. Gerekirse çiftler embriyo seçimi için preimplantasyon genetik taniya (PGD) yönlendirilmelidir.

Erkek infertilitesinin araştırılmasında kaliteli bir semen analizi ilk yapılması gereken bir testtir (3). Ulusal kalite kontrol standartlarına uyan bir laboratuarda yapılan semen analizi uygulaması kolay, değerli bilgiler veren bir test olup bozulmuş bir semen kalitesi genetik bozuklukları düşündürmelidir. Açıklanamayan oligospermi ve azospermi olan erkeklerde kromozomal anomaliler ve Y kromozom mikrodelesyonları normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir (4, 5). Erkek infertilitesine yol açan birçok genetik ve genetik dışı neden olup bu derlemede erkek infertilitesinin genetiği hakkında özet bilgiler sunduk.

### 1-Kromozomal bozukluklar

Kromozomal bozukluklar yapısal ve sayısal anomaliler olmak üzere iki gruba ayrılır. Delesyon, duplikasyon, inversiyon, ring kromozom, markır kromozom, izokromozom, disentrik kromozom, translokasyonlar (Robertsonian ve resiprokal translokasyon) yapısal kromozomal anomalilerdir. Sayısal kromozomal anomaliler ya tüm kromozomların multipl kopyalarının olması (69,XXX) ya da bir veya daha fazla kromozomun eksilmesi (45,X), artması (47,XXY) şeklinde olur. İnfertil erkeklerde kromozomal bozukluk normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir ve seks kromozom anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha siktir (%4,2' ye %1,5) (5).

İnfertil erkeklerde resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar sık görülen yapısal kromozomal bozukluklardır. Bu bireyler fenotipik olarak normal olmalarına rağmen sıklıkla oligospermi veya azospermi mevcuttur. Oligospermik erkeklerde Robertsonian translokasyonun görülme sıklığı, yeni doğanlarda görülen sıklığının tam 13 katıdır (6). Resiprokal translokasyonlar iki veya daha fazla spontan düşüğü bulunan çiftlerde ve infertil erkeklerde topluma göre daha sık görülür (7). Translokasyon taşıyıcıları, mayoz bölünmede gonad hücrelerinde kromozomal olarak dengesiz gametler oluşturabilmesi sebebiyle anomalili çocuklara sahip olma riskine sahiptirler.

ICSI sonucu oluşan gebeliklerdeki embriyoda ve doğan bebeklerde sayısal kromozomal anomali sıklığında artış vardır (8). Bu artış, spermatogenez boyunca oluşan materyotik segregasyon bozukluklarından kaynaklanır.

Klinefelter sendromu (47,XXY) en sık gözlenen seks kromozom bozukluğudur (5). Germ hücre varlığı ve sperm üretimi Klinefelter mosaizmi olan 46,XY/47,XXY erkeklerde değişkendir. Klinefelter mozaik hastaların spermelerinde seks kromozom anormalliği sıklığındaki artışların ve otozomal anöploid oranında (kromozom 13, 18 ve 21 için) artışların floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tespit edilmesi ile ICSI yoluyla üretilen embriyoların kromozomal anormalliği hakkında endişeleri gündeme getirdi (9). Dolayısıyla kromozomal bozukluğu tespit edilen çiftlerde gebelik öncesi PGD önerilmeli ya da gebelikte amnion sıvısı/kordon kanından kromozom analizi önerilmelidir.

XX male sendromunda XX erkekler, fenotipik olarak erkektir ancak dişi karyotipi gösterirler (46,XX) ve internal veya eksternal dişi genital organ taşımazlar. Klinik olarak XX erkeklerini Klinefelter sendromlu hastalardan ayırt etmek zordur, sadece karyotip analizi tanıyı doğrular.

İnsan spermelerinin %1-2'sinde sayısal (en sık kromozom 21, 22, X ve Y), %7'sinde yapısal olmak üzere toplam %9'unda kromozomal bozukluk vardır (10). Hem normal hem de anormal karyotipi olan infertil erkeklerde spermelerin kromozomal yapısı multicolor-FISH yöntemi ile gösterilebilir. Yine spermatazoanın makrocefali gibi bozukluklarında spermatazoanın FISH yöntemi ile incelenmesi endikedir (11).

### 2- Y kromozom mikrodelesyonu

Rutin sitogenetik incelemelerde 4 megabazın (Mb) altındaki değişiklikler tespit edilemez. Azospermi Faktör (AZF) bölgelerini içine alan delesyonların çoğunluğu 4 Mb'dan küçüktür. Dolayısıyla bu bölgeyi içine alan mikrodelesyonlar ancak moleküler genetik yöntemlerle gösterilebilir.

Y kromozomu, en küçük insan kromozomu olup şimdiki kadar üzerinde 28 gen tanımlanmıştır. Y kromozomunun şematik yapısı gösterilmektedir (Şekil 1). Y kromozomunun her iki ucunda bulunan psödozomal bölgeler (PAR) mayoz boyunca X kromozomu ile eşleşir. PAR dışındaki bölgeler normalde rekombinasyona uğ-

ramaz. Yp (kısa kol) sadece ökromatin içerirken Yq'nün (uzun kol) proksimal kısmı ökromatin, distal kısmı ise heterokromatin içerir.

Şiddetli oligospermi ve non-obstruktif azosperminin en sık moleküler nedeni Y kromozomundaki mikrodelesyonlardır (12). Azospermik erkeklerin %13'ünde, şiddetli oligospermik erkeklerin %1-7'sinde ve şiddetli primer testiküler yetmezliği olan erkeklerin %5'inde Y kromozom mikrodelesyonu tespit edilmiştir (4). Bu delesyonların belli bölgelerde kümelenildiği görülmüştür. Bu nedenle Yq11'de lokalize olan ve erkek germ hücrelerinin gelişimi için gerekli en az bir genetik Y faktörü olacağı kabul edilmiştir. Burası AZF bölgesi olarak tanımlanmıştır. Spermatogenezin farklı aşamalarında etkili olduğu bilinen AZF bölgesi AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd alt bölümlerine ayrılmıştır. AZF bölgeleri şekilde gösterilmiştir (Şekil 2). Bu bölgelerden şimdiye kadar en az 12 gen izole edilmiştir (13). AZF bölgesindeki genler yalnız spermatogenezle ilgili genlerdir. Bu nedenle bu bölgedeki delesyonlar fenotipik bozukluk yapmadan izole spermatogenez defektine neden olurlar. Normozoospermik erkeklerde Y kromozom mikrodelesyonları görülmez. AZF mikrodelesyonlarının orijini tam olarak bilinmemektedir. Mikrodelesyonların bir kısmı babadan oğula geçerken bir kısmı de novo mutasyon olarak tanımlanmıştır.

AZFa Yq11.1'de lokalize olup tahmini olarak 400–600 kilobaz (kb) DNA'yı kapsar. Tekrarlayan diziler içermemesi ve düşük delesyon sıklığı ile AZFb ve AZFc'den farklılık gösterir. *USP9Y* (Ubiquitin-spesifik proteaz 9, Y kromozom) geni AZFa içindeki ilk fonksiyonel genidir ve infertil hastalarda bulunmadığı tespit edilmiştir (14). AZFa delesyonu taşıyan infertil erkeklerin çoğunda bu bölgenin tamamı delesyonlu olup *USP9Y* geni bu bölgenin yarısına yakınına kapsar (15). *USP9Y* geninin delesyonunda spermatogenezin arrest görülür. *USP9Y* geni ile birlikte bu bölgede bulunan *DBY* (DEAD box on the Y) genini kapsayan delesyonlar bu tabloyu ağırlaştırmakta ve azospermiye neden olmaktadır (16). AZFa delesyonu sonucu hastaların çoğunda Sertoli cell-only (SCO) sendromu fenotipi gözlenmektedir (15). Germ hücreleri seminifer tübüllerde ya hiç görülmez (SCO I) ya da çok az sayıdaki tübüllerde görülebilir (SCO II). Şiddetli oligospermisi olan AZFa delesyonlu hastaların testis histolojisinde şiddetli hipospermatogenez görülürken, azos-

permisi olan AZFa delesyonlu hastalarda her zaman SCO gözlenmektedir.

AZFb bölgesi 1-3 Mb DNA'yı kapsar. AZFb bölgesindeki *RBMY* geni (RNA binding motif on the Y) bu bölgenin ilk aday genidir. *RBMY* geninin ürünü olan proteinler, RNA paketlenmesinde, mRNA'nın sitoplazmaya geçişinde ve "alternative splicing"de rol almaktadırlar (16). AZFb delesyonlu erkeklerde farklı defektler görülmekle birlikte yaklaşık yarısında spermatogenezin arrest vardır. AZFb delesyonlu hastalarının spermatogenezinde gözlenen bu farklılıklar *RBMY* geninin spermatogenez boyunca birden çok işlevinin olabileceğine ya da alternatif olarak bu bölgedeki diğer genlerin *RBMY* geni ile beraber etki etmesi ile açıklanabilir (17). Geniş AZFb delesyonu olan hastalarda azospermi ve kısmi AZFb delesyonu olanlarda ise hafif ya da şiddetli oligospermi gözlenmektedir.

AZFc delesyonu azospermik ya da şiddetli oligospermik erkeklerde %2-%10 oranı ile en sık görülen AZF delesyonudur (18). AZFc bölgesi 3.5 Mb'lık DNA'yı kapsar ve spermatogenez ile ilişkili olduğu düşünülen 7 gen ailesini içerir. *DAZ* (Deleted in azospermia) geni AZFc bölgesindeki ilk aday genidir. Ayrıca *CDY1* (kromodomain Y 1), *BPY2* (basic protein Y 2), *PRY* (PTA-BL ilişkili Y) ve *TTY2* (testis transkript Y 2) genlerde bu bölgede bulunmaktadır. Burada bulunan genlerin ortak özellikleri ise Y kromozomuna spesifik olmaları, Y kromozomu üzerinde çok sayıda kopyalarının olması ve testislerde ekspres olmalarıdır. *DAZ* gen ailesini içeren delesyonlar daha çok bulgu vermektedir. Azospermik erkeklerin %10-15'inde *DAZ* geni delesyona uğramıştır. *DAZ* gen kümesinde 7 kopya *DAZ* geni vardır. Çoğu delesyon dört *DAZ* genini içermesine rağmen, spermatogenezin bozulması için *DAZ* genlerinden sadece ikisinin delesyonu yeterlidir. *CDY1* genlerinden biri *DAZ* genleri içinde kümelendiğinden, *DAZ* geni delesyonu olan hastalarda *CDY1* geninin en az bir kopyası yoktur. Bu yüzden *CDY1* genide AZFc bölgesinin aday geni olarak düşünülebilir. Ancak bu varsayım, hastalarda spesifik olarak bu genin delesyonunun tespit edilmesi ile doğrulanmalıdır (17). AZFc bölgesindeki delesyonlar, azospermiden hafif-şiddetli oligospermiye kadar geniş bir aralıkta seyretmektedir. AZFc bölgesinin tam delesyonuna sahip erkeklerin spermatazoalarının önemli bir kısmı seks kromozomları için nullizomiktir (19) yani spermatazoalar da seks kromozo-

mu yoktur ve bu durum çocuklarında Turner sendromu (45,X) görülmesine neden olabilir.

Y kromozomun yapısından ve delesyon mekanizmalarından dolayı AZFb ve AZFc bölgelerinde kısmi delesyonlar görülmüştür. Y kromozomun *gr/gr* delesyonu (AZFc bölgesinin 1.6 Mb'lık delesyonu) değişen derecelerde spermatogenik yetmezliği olan infertil erkeklerde tanımlanmıştır (20). *gr/gr* delesyonunda, iki kopya *DAZ* geni ve bir kopya *CDY1* genini içine alan DNA kısmi delesyona uğrar. Subfertiliteye neden olarak, babadan oğula geçişte gözlenmiştir.

AZFd bölgesi, AZFb ile AZFc bölgeleri arasında yer alır. Şimdiye kadar aday gen tanımlanmamıştır. AZFd bölgesine sınırlı mikrodelesyonlu hastalarda, hafif oligospermi ya da normal sperm sayısına rağmen anormal sperm morfolojisi ile ortaya çıkabilmektedir. Oligospermi ve non-obstrüktif azospermisi olan erkeklerden kromozom analizi ve Y mikrodelesyon tetkiki mutlaka yapılmalıdır.

AZF bölgesi genlerinden olmayan ve *DAZ* geninin otozomal homologu olan *DAZL* (*DAZ-Like*) geni 3 nolu kromozomun kısa kolunda (3p24) lokalizedir. Protein kodlayan bölgenin %83'ü *DAZ* genine benzerdir. Spermatogenez boyunca *DAZ* ve *DAZL* genlerinin uyum içinde ya da sinerjik etki göstererek çalıştıkları varsayılmıştır (3).

### 3- Mitekondriyal DNA (mt-DNA) mutasyonları

Mitekondriler, ökaryotik hücrelerde enerji metabolizmasından sorumlu hücre içi organellerdir. mtDNA, 37 gen ihtiva etmektedir. Bu genler 2 rRNA, 22 tRNA ve elektron transport zincirinin birçok önemli bileşenlerinin de içinde olduğu 13 adet polipeptidi kodlar. mtDNA intron içermez ve nükleer DNA'ya oranla 10-20 kat daha fazla mutasyona uğrar.

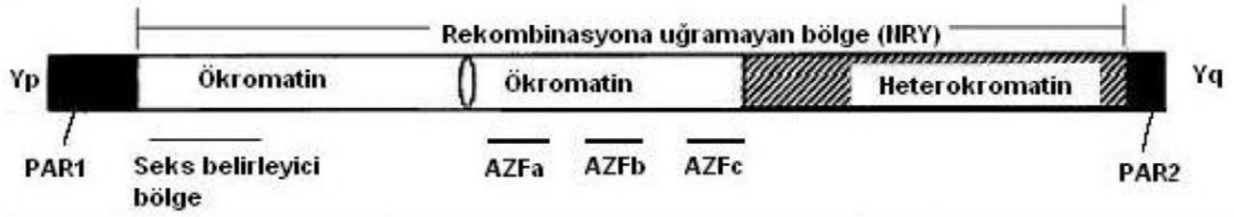
Savunmasız sperm mtDNA'sının reaktif oksijen türleri veya serbest radikallerce rastgele saldırısı sonucu mitekondriyal genomda oksidatif hasara ve mutasyona neden olarak erkek infertilitesine yol açar. Sperm orta bölümünde 70-80 adet mitekondri vardır ve her mitekondri bir kopya mtDNA içerir. Yaşa bağlı mtDNA'sındaki oksidatif stres ve oksidatif hasar artmaktadır. Sperm örneklerinin yaklaşık %85'inde değişen boyutlarda mtDNA delesyonları vardır. Yavaş hareketli spermatozoların bazılarında mtDNA nokta mutasyonları vardır. Bu mutas-

yonlardan en sık 9055 ve 11719 nükleotitlerindeki mutasyonlar görülmekte olup azalmış sperm motilitesi olanlarda mutasyonların sıklığı önemli derecede artmıştır (21). Spermiler fertilizasyon sırasında yumurta kanalına ulaşmak için yüksek miktarda enerjiye gereksinim duyduğundan, erkek infertilitesinin önlenmesi için mitekondri fonksiyonu kritik bir öneme sahiptir (22). Spermdeki mtDNA anomalilerin infertiliteye yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Yüksek düzeydeki A3243G mtDNA mutasyonu ile düşük sperm motilitesi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (23).

Mitekondride etki gösteren DNA polimeraz gama (POLG), mtDNA zincirinin uzaması ve tamirinde görev alan önemli bir nükleer enzimdir. PLOG'nin katalitik alt birimi *POLG* geni tarafından kodlanmaktadır. Bu gen 15 nolu kromozomun uzun kolunda (15q25) haritalandırılmıştır. *POLG* genindeki mutasyonlar enzimin düzeltme aktivitesini bozar. Böylece mitekondriyal genomda mutasyonlara yol açarak ATP üretimini düşürür. *POLG* geninin 1. ekzonunda bulunan üçlü CAG tekrar dizisi poliglutamit kodlamaktadır. *POLG* genindeki artmış üçlü tekrar ile mtDNA polimerazın fonksiyonu dominant-negatif etki ile bozulur. *POLG* genindeki CAG tekrar artışı erkek infertilitesinin bazı durumları için olası bir mekanizması olabilir. Çeşitli çalışmalarda mitekondriyal genomdaki polimorfizmler, mutasyonlar ve delesyonlar ile sperm disfonksiyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir (22).

### 4- Kistik fibrozis

Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran regülatör (*CFTR*) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen ve beyaz ırkta en ölümcül olan otozomal resesif bir hastalıktır (24). Bu gen, iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ejakülatör kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididimisin distal 2/3'ünün oluşumunu etkiler. Bu nedenle konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CBAVD) *CFTR* gen mutasyonlarıyla ilişkilidir (25). Bu hastaların %85'inde *CFTR* geninde mutasyon saptanmıştır (26). Böbrek tutulumu olmayan CBAVD'li hastalardan *CFTR* gen analizi yapılmalıdır. En sık görülen mutasyonlar F508, R117H ve W1282X olmakla birlikte etnik kökene göre bariz farklılıklar göstermektedir (27). Şimdiye kadar 1000'in üzerinde *CFTR* gen mutasyonu tanımlandığından rutin olarak tüm mutasyonları taramak pratik değildir. Rutin testler, bir toplumda yaygın görülen mu-



Şekil 1: Y kromozomunun şematik yapısı

tasyonlardan oluşan mutasyon paneli analizi ile sınırlıdır. Tek mutasyon saptanırsa resesif kalıtım gösterdiğinden tüm genin direkt sekanslanması önerilebilir. Klinik olarak bu hastalarda obstrüktif azospermi görülür. Obstrüktif azospermik hastaların spermatogenezi normal olduğundan, AZF bölgelerinin mikrodelesyon açısından test edilmesine gerek yoktur. Hastalarda kistik fibrozis hastalığından sorumlu gende mutasyon olmasına rağmen sıklıkla akciğer enfeksiyonu gibi zayıf klinik semptom verirler (28). Azospermik erkekler, CBAVD'nin dışlanması için çok iyi muayene edilmelidir. CBAVD olan hastaların eşlerinden de *CFTR* gen analizi mutlaka yapılmalıdır. Bu grup hastalar ICSI ile çocuk sahibi olmak istediklerinde, kistik fibrozis ya da CBAVD'nin çocuğa geçme riski tedavi öncesi belirlenmelidir.

### 5- Genetik sendromlar

Çeşitli kalıtsal hastalıklar ciddi ya da önemli jeneralize anormallik ve infertilite ile ilişkilidir. Bunlardan bazıları Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Noonan sendromu, Miyotonik distrofi, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, 5 alfa redüktaz eksikliğidir. Bu defekti olan hastalar genellikle çocukluk döneminden itibaren doktorlarca çok iyi bilinmektedir. Seksüel gelişimin ve fonksiyonun endokrin regülasyonunda yer alan spesifik genlerin içinde meydana gelen mutasyonların, küçük delesyonların ya da polimorfik genişlemelerin olduğu bir çok genetik sendrom erkek infertilitesine neden olur.

Primer silier diskinezi, çoğunlukla otozomal resesif kalıtım gösteren genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Sıklıkla dinein kolları olmak üzere primer silianın farklı bölümlerinde fonksiyon kaybı olur. Kartagener sendromunda primer silier diskinezi ve situs inversusun beraber görülmesi ile karakterizedir ve silier diskinezi olan hastaların yarısında mevcuttur. Spermatogenezi bozmadığından sperm sayısı normal ama motilite yetersiz ya da hiç yoktur. Silier fonksiyonlarını bozarak infertiliteye sebep

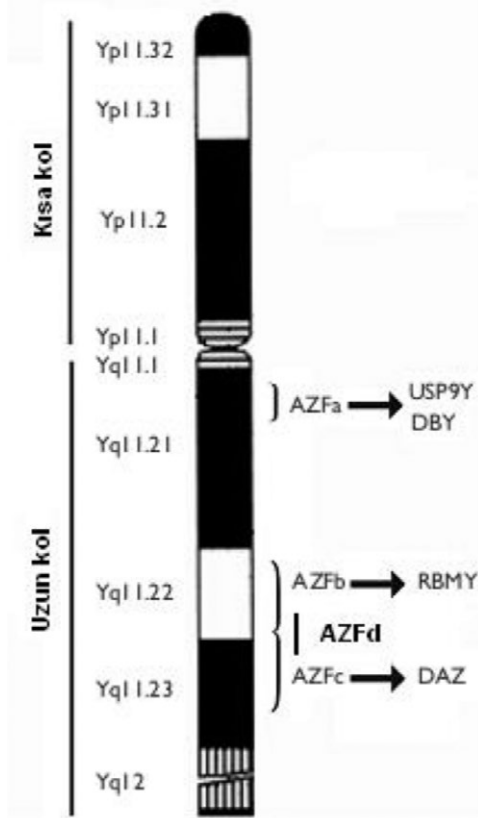
olan diğer hastalık Usher sendromudur. Otozomal resesif kalıtımla geçen heterojen bir hastalıktır ve retinitis pigmentoza ve sağırılık hastalığının diğer klinik semptomlarıdır.

İzole gonadotropin-releasing hormon (GnRH) eksikliğinde kandaki FSH (Folikül stimüle edici hormon) ve LH (Lüteinize edici hormon) konsantrasyonlarının yetersiz olmasına sebep olarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olur. Başlıca X'e bağlı resesif kalıtım kalıbı olmak üzere, otozomal dominant ve otozomal resesif gibi farklı kalıtım kalıpları da vardır ve hastalığa neden olan bir çok gen tanımlanmıştır (29). İzole GnRH eksikliği olan hastaların %60'ında koku duyusu bozukluğu vardır ve bunlar Kallman sendromu olarak adlandırılır. Kallman sendromlu hastalarda ayrıca fasial asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve unilaterale renal aplazi görülebilir. Kallman sendromlu hastalar azospermik olup pubertal gecikme gösterirler. Hormonal tedavi ile spermatogenez kolayca indüklenebilir. Her ne kadar bu sendromun genetik testi yaygın olarak yapılsa da tedaviden önce genetik görüntüleme önerilmeli ve kalıtım kalıbı belirlenerek hastalığın çocuklara kalıtımı hakkında genetik danışmanlık verilmelidir.

X kromozomunun uzun kolundaki *androjen reseptör* (*AR*) genindeki mutasyonlar klinik olarak hafiften tam androjen duyarsızlığına sebep olabilir. Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromunda fenotip dişi baskın fenotipten, kriptoorşidizm, perineal hipospadias ve mikropenisin görüldüğü erkek baskın fenotipe kadar değişebilir. Hastalığın şiddetli formuna sahip erkekler güncel teknoloji ile kendi biyolojik çocuklarına sahip olamazlar. Hafif formunda ise infertilite tek bulgu olabilir. Herhangi bir genital anormalliğe neden olmadan infertiliteye neden olan *AR* geni mutasyonları nadirdir (30).

### Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlığı verilebilmesi için erkek inferti-



Şekil 2: AZF bölgeleri

litesine yol açan genetik sebep/sebepler tespit edilmelidir. Altta yatan genetik sebep bulunursa genetik danışmanlığında;

- Hastalığın progresyonu ve mümkün olan tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilir.
- Yardımcı üreme tekniği sonrası doğacak çocuklardaki risk hakkında bilgi verilir.
- Hastanın aile bireyleri tarafından mümkün olan en iyi şekilde ilgilenilmesi sağlanır.
- Hastalığın kalıtım şekline göre diğer akrabalarda hastalık riskinin belirlenmesi sağlanır.

Özellikle dengeli yapısal kromozomal bozukluğu olan erkeklerde PDG ile embriyo seçilmesi yapılmadan in vitro fertilizasyon (İVF) uygulanırsa, kendisi gibi dengeli yapısal kromozomal bozukluk taşıyan bebek ya da anomalili bebek olma riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Yine AZF delesyonlarında, ICSI yöntemi ile babadan oğula geçerek çocukta da benzer fertilitate problemlerine yol açabileceği anlatılmalıdır. ICSI tedavisinde çiftlerin istekleri ile gelecekteki çocuğun menfaati arasında anlaşmazlık ol-

ması durumunda, tedaviyi durdurmak etik olarak doğru olabilir. Çiftlere preimplantasyon genetik tanı seçeneği sunulurken, bu tedavi yöntemine yönlendirilmelidirler. Sonuç olarak altta yatan genetik sebebe uygun detaylı genetik danışmanlık verilerek aile bilgilendirilir ve uygun tedavi seçenekleri belirlenir.

### Sonuç

Erkek infertilitesinin genetik temeli hakkında bilinmeyenler moleküler tekniklerin gelişmesi ile her geçen gün biraz daha azalmaktadır. Erkek infertilitesinin genetik nedenlerinin belirlenmesi ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri uygulanabilecektir.

### Kaynaklar

- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge University Press: Cambridge, 2000.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012; 366): 1803-13.
- Poongothai J, Gopenath T S, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. Singapore Med J 2009; 50: 336-47.
- McLachlan RI, Mallidis C, Ma K, et al. Genetic disorders and spermatogenesis. Reprod Fertil Dev 1998;10: 97-104.
- 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.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996;11:1-24.
- Van Dyke DL, Weiss L, Roberson JR, et al. The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. Am J Med Genet 1983; 35:301-8.
- Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, et al. Follow-up of children born after ICSI. Hum Reprod Update 2002; 8:111-6.
- Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update 2003; 9: 319-30.
- Martin RH. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis symposium: Genetic and epigenetic aspects of assisted reproduction. Reprod BioMed Online 2008; 16:523-53.
- Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21:223-7.
- Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male in-

- fertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006; 11:3049-61.
13. Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10:383-93.
  14. Brown GM, Furlong RA, Sargent CA, et al. Characterisation of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxrb interval of the mouse Y chromosome of the Dffry gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7:97-107.
  15. Vogt PH, Edelman A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5:933-43.
  16. Ali S, Hasnain SE. Genomics of the human Y-chromosome 1. Association with male infertility. *Gene* 2003; 321:25-37.
  17. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22:226-39.
  18. 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.
  19. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:688-93.
  20. de Llanos M, Balleca JL, Gazquez C, et al. High frequency of gr/gr chromosome Y deletions in consecutive oligospermic ICSI candidates. *Hum Reprod* 2005; 2:216-20.
  21. Holyoake AJ, McHugh P, Wu M, et al. High incidence of single nucleotide substitutions in the mitochondrial genome is associated with poor semen parameters in men. *Int J Androl* 2001; 24:175-82.
  22. St John JC, Jokhi RP, Barratt CL. Men with oligoasthenoteratozoospermia harbour higher numbers of multiple mitochondrial DNA deletions in their spermatozoa, but individual deletions are not indicative of overall aetiology. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:103-11.
  23. John Spiropoulos, Douglass M. Turnbull, Patrick F Chinery. Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction?. *Mol. Hum. Reprod* 2002; 8: 719-721.
  24. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1996; 154:1229-56.
  25. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 1997; 79: 74-7.
  26. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol invest* 2000; 23: 684-90.
  27. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-80.
  28. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1.
  29. Layman LC. Clinical Genetic Testing for Kallmann Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1860-2.
  30. Singh R, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007; 9:147-79.