



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNFERTİL OLGULARIN ALT GRUPLARINDA İKİNCİ
VE DÖRDÜNCÜ PARMAK UZUNLUK ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Can AKINSAL

KAYSERİ-2012



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNFERTİL OLGULARIN ALT GRUPLARINDA İKİNCİ
VE DÖRDÜNCÜ PARMAK UZUNLUK ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Can AKINSAL

**Danışman
Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU**

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve becerilerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Karacagil, Prof. Dr. Atila Tatlışen, Prof. Dr. İbrahim Gülmez, Prof Dr. Deniz Demirci'ye; gerek tez döneminde gerekse eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu'na; sadece işle ilgili değil her alanda yanımda olduğunu bildiğim sevgili hocam ve ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş'a, beraber acı tatlı günler geçirdiğim, çalışma arkadaşlığının ötesine geçip unutulmayacak dostluklar kurduğum asistan ağabey ve kardeşlerime; diğer tüm Erciyes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına; bugünlere gelmemde en fazla emek sahibi olan anne ve babama; hayatlarımızı birleştirdiğimiz günden beri her sıkıntıda bana destek olup her mutluluğumu paylaşan can yoldaşım eşime ve tabii ki yakın zamanda hayata gözlerini açarak bize en büyük mutluluğu yaşatan biricik kızıma minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Emre Can AKINSAL

Mayıs, 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ERKEK GENİTAL SİSTEMİ ANATOMİSİ	3
İNFERTİLİTE.....	7
İNTRAUTERİN HAYATTA ANDROJENLERİN ROLÜ.....	12
HOX GENLERİ VE FETAL TESTOSTERON	13
OLGULAR ve YÖNTEM.....	15
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA	27
SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35

SİMGE VE KISALTMALAR

AMH	: Anti müllerian hormon
AZF	: Azoospermik faktör
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
KALIG-1	: Kalman sendromu interval geni 1
LH	: Luteinizan hormon
ng/dl	: Nanogram/desilitre
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
TT	: Total testosteron
2P:4P oranı	: İkinci parmak uzunluğunun dördüncü parmak uzunluğuna oranı
<	: Küçüktür
≥	: Büyüktür veya eşittir

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1 : Sağ 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre tüm gruplar arasında kıyaslanması	20
Tablo 2 : Sol 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1ve üzerinde olma durumuna göre tüm gruplar arasında kıyaslanması	20
Tablo 3 : Sağ 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre birleştirilmiş gruplar arasında kıyaslanması	21
Tablo 4 : Sol 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1ve üzerinde olma durumuna göre birleştirilmiş gruplar arasında kıyaslanması	22
Tablo 5 : Yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksine göre grupların karşılaştırılması ..	25
Tablo 6 : 2. ve 4. parmak uzunlukları ve oranlarına göre grupların karşılaştırılması ...	26

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1: Parmak uzunluklarını ölçmek için kullanılan 0,01 mm hassasiyetli dijital kumpas	16
Şekil 2: Parmak uzunluk ölçümünde kullanılan mesafelerin gösterimi	17
Şekil 3: Grupların sağ 2. parmak uzunluklarının medyan değerleri	22
Şekil 4: Grupların sağ 4. parmak uzunluklarının medyan değerleri	23
Şekil 5: Grupların sol 2. parmak uzunluklarının medyan değerleri	23
Şekil 6: Grupların sol 4. parmak uzunluklarının medyan değerleri	23
Şekil 7: Grupların sağ 2. ve 4. parmak oranlarının medyan değerleri	24
Şekil 8: Grupların sol 2. ve 4. parmak oranlarının medyan değerleri	24

İNFERTİL OLGULARIN ALT GRUPLARINDA İKİNCİ VE DÖRDÜNCÜ PARMAK UZUNLUK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş: Hox genlerinin ve prenatal seks steroidlerinin genital tomurcuğun gelişmesi ve uzuvların farklılaşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu yüzden fertilitiyi de içeren birçok fizyolojik ve patolojik durumun parmak oranlarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Amaç: Bu çalışmanın amacı infertil olguların alt gruplarında 2. parmak ve 4. parmak oranları (2P:4P) arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Olgular ve Yöntem: Çalışmaya infertilite polikliniğine başvuran 331 erkek olgu dahil edildi. Her olguya fizik muayene, semen analizi, boy ve kilo ölçümleri yapıp kan örnekleri alınarak hormon düzeyi incelemeleri yapıldı. Değerlendirme sonuçlarına göre olgular 7 alt gruba ayrıldı. Olguların el görüntüleri tarayıcı yardımıyla taranarak bilgisayar ekranında 2. ve 4. parmak uzunlukları kumpas ile ölçüldü ve 2. parmağın uzunluğunun 4. parmağın uzunluğuna göre oranı hesaplanıp kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında 2P:4P oranına göre farklılık olup olmadığı değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. 2P:4P oranının 1'in altında ve 1 ve 1'in üzerinde olmasına göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Sadece bazı benzer gruplar birleştirilerek yapılan analizde sağ elde istatistiksel anlamlı farklılık olduğu tespit edildi.

Sonuç: İnfertil olguların alt gruplarında 2P:4P oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu söylenemez. Bu nedenle 2P:4P oranı, infertil hasta yönetiminde kullanılabilecek güvenilir bir tanı yöntemi olmaktan uzaktır.

Anahtar Kelimeler: Hox genleri, infertilite, parmak uzunluk oranı.

EVALUATION OF THE 2nd AND 4th DIGIT LENGTHS IN THE SUBGROUPS OF INFERTILE PATIENTS

SUMMARY

Introduction: Hox genes and prenatal sex steroids are known to play a role in development of genital bud and differentiation of the limbs. Therefore, it has been suggested that many physiological and pathological situation that also including fertility is associated with digit ratios.

Aim: The aim of this study was to evaluate whether a relationship exists 2nd and 4th digit ratios in subgroups of infertile patients.

Patients and Methods: 331 male patients who admitted to infertility outpatient clinic were included the study. Physical examination, semen analysis, height and weight measurements were also performed to each case and blood samples were taken to assess hormone levels. Patients were divided into seven sub-groups according to the evaluation results. Hand images of the patients were scanned and 2nd and 4th finger lengths measured by calliper on the computer screen. 2P:4P ratios were calculated and recorded.

Results: There is no statistically significant difference between groups when 2P: 4P ratio was evaluated whether there are differences between groups. There is no significant differences between groups were found when the groups were compared according to 2P:4P ratio was <1 or ≥ 1 . Statistically significant difference were found in the analysis of the right hand only by combining some similar groups.

Conclusion: According to 2P:4P ratio, there is no statistically significant differences between the subgroups of infertile patients. For this reason, 2P: 4P ratio is far from being a reliable diagnostic method in the management of infertile patients.

Key words: Hox genes, infertility, digit lenght ratio.

GİRİŞ ve AMAÇ

Omurgalı canlılarda Hox gen ailesi, uzuvların ve genital organların gelişimi için gereklidir (1,2). Genital tomurcuğun diferansiyasyonu ve parmakların büyümesi ve şekillenmesi için Hox gen ailesinin üyeleri olan Hoxa ve Hoxd genlerine ihtiyaç vardır (3). Literatürde bu durumu destekleyen birçok yayın bulunmaktadır. İnsanlarda parmaklar ve genitelyada anatomik defektlerle seyreden el-ayak-genital sendromu Hoxa gen mutasyonunun bir sonucudur (4). Yine bu bağlamda farelerdeki Hoxd gen ekspresyonu deregülasyonunun parmak uzunluklarını değiştirebileceği ve genital tomurcuğun gelişimini etkileyebileceği öne sürülmüştür (2,3).

İlk bakışta birbiriyle oldukça farklı olan bu iki ayrı vücut parçası arasındaki ilişkinin sadece gelişimsel süreçlerindeki ortak gen kontrolü olmadığı bunun yanında başka faktörlerinde etkisi altında olabileceği öne sürülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan üzerinde en çok durulan prenatal seks steroidleridir. Dişi ve erkek fetustaki prenatal hormon seviyelerindeki farklılıklar genital gelişimin de bir basamaktan sonra farklı ilerlemesine neden olur. Hormonların bu etkiyi gen ekspresyonunu regüle ederek ortaya çıkardığı düşünülürse cinsiyetler arası genital farklılığın parmaklara da sirayet edebileceğini söylemek mümkündür. Böyle bir durumun gerçekten var olduğu zaten 120 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. İnsan elinde 2. ve 4. parmak arasındaki uzunluk farkı erkek ve kadınlarda farklılık göstermektedir. Erkeklerde 2. parmak genellikle 4. parmaktan daha kısadır. Kadınlarda ise 2. parmak 4. parmağa genellikle eşit ya da 4. parmaktan genellikle uzundur. Buna

bağlı olarak 2. parmağın uzunluğunun 4. parmağa oranı (2P:4P oranı) erkeklerin çoğunda 1'den küçük kadınların çoğunda ise 1'e eşit ya da 1'den büyüktür (5).

2P:4P oranındaki seksüel dimorfizmin 2 yaşındaki çocuklarda bile gösterilmiş olması (6) bu oranın hayatın erken dönemlerinde ve büyük oranda intrauterin hayatta oluştuğu ihtimalini arttırmaktadır. 2P:4P oranının prenatal hormon maruziyetinin bir indeksi olarak kullanıldığı ve parmak oranıyla fertilitiyi de içeren fizyolojik durumların (7), atletik yeteneğin (8), cinsiyet bağımlı hastalıkların (9,10) ve sosyal davranışların (11,12) ilişkilendirildiği birçok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır.

Biz bu çalışmada 2P:4P oranının infertiliteyle ilişkisi olabileceğinden yola çıkarak, erkek infertilitesinin bilinen nedenleriyle 2P:4P oranı arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Bu çalışmadan elde edilebilecek anlamlı sonuçlar belki de 2P:4P oranını bir bilinmeyen olmaktan çıkarıp infertil hasta yönetiminde kullanılabilecek kolay, maliyeti düşük ve noninvaziv bir tanı yöntemi olmaya yaklaştırabilecektir.

GENEL BİLGİLER

ERKEK GENİTAL SİSTEMİ ANATOMİSİ

Erkek genital sistemi organları iç ve dış genital organlar olarak ikiye ayrılabilir. Skrotum ve penis dış genital organları oluşturur. İç genital organlar ise ikişer adet testis, epididim, seminal vezikül, duktus deferens, bulboüretral bez ve bir adet prostat bezinden ibarettir.

Skrotum

Median bir septumla iki kompartımana ayrılmış bir kesedir. Her bölümde testis, epididim ve spermatik kordun bir bölümü bulunur. Skrotum dıştan içe doğru, 1) deri, 2) Dartos kası ve aradaki ince bir yağ tabakasından sonra Colles fasyası, 3) ince bir eksternal spermatik fasya, 4) kremaster kası, 5) internal spermatik fasya, 6) tunika vajinalis tabakalarından oluşur.

Testis

Ortalama 32 gr. ağırlığında, 4.5 cm boyunda, dışta tunika vajinalisin visseral yaprağı, ortada tunika albuginea ve içte tunika vasküloza zarlarıyla çevrili skrotal bir organdır. Tunika albugineadaki düz kaslar kasılma özelliğini sağlar.

Kalın fibröz bir kılıf olan tunika albuginea testis içine yolladığı septalarla birçok kompartımanlar oluşturur ve böylece oluşan yaklaşık dörtyüz lobülün her birinde, en az 2 tubuli seminiferi kontorti yer alır. Septalar üst pole yakın bölümde birbirine yaklaşıp mediastinum testisi oluşturur. Seminifer tübüller mediastene yaklaştığında kıvrımlarını kaybedip düzelirler ve duktuli rekti olarak mediastende rete testisi

oluştururlar. Mediastenden yine düz olarak çıkan duktuli efferentesler epididim başına girerler.

Seminifer tübüller, testis kitlesinin %85-90'ını oluştururlar. Seminifer tübüller içinde germinal hücreler ve Sertoli hücreleri yer alır. Sertoli hücreleri sabit sayıda, çoğalmayan hücrelerdir. Seminifer tübül bazal membranına oturmuş ve sıkı eklemlerle birbirine bağlanmıştır. Lümene sitoplazmik uzantılar verirler ve peritübüler kontraktıl hücrelerin katılmasıyla kan-testis bariyerini oluştururlar. Bu bariyer spermatogenetik hücrelerin immün sistemle karşılaşmasını önlerler. Sertoli hücreleri bir taraftan gelişen germ hücrelerini beslerken diğer taraftan bozulanları ve yabancı artıkları fagosit eder. Bunun dışında androjen bağlayıcı protein ve inhibin üretir, androjen ve östrojenlerin katabolizmasını sağlar ve FSH reseptörleri taşır.

Spermatogenetik hücreler, seminifer tübüller içinde bazalden lümene doğru olgunlaşmış şekilde bulunurlar. İnterstisyumda bulunan Leyding hücreleri, LH etkisiyle kolesterolden testosteron sentez ederler.

Testisin ana arteri internal spermatik arterdir. Bu arter aortadan çıkar ve arteria kremasterika ve arteria deferensialisle anastomozlar yapar. Venleri testisin etrafında pleksus pampiniformisi oluştururlar ve buradan çıkan vena spermatika interna solda renal vene sağda vena kava inferiora dökülür.

Epididim

Epididim baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümdür. Baş, testisin üst kutbunda, gövde ve kuyruk arka kısmında yer alır. Epididim gövde ve kuyruğu kıvrımlı tek bir kanaldan oluşmuştur.

Rete testisten çıkan 8-20 efferent duktus epididimin baş kısmına girerek epididim lobüllerini oluştururlar. Her lobül 15-20 cm boyunda, kıvrımlı tek bir tubulusdan oluşur. Bunların tümü birleşerek, kıvrımlı bir epididim kanalı yaparlar. Kuyruğa doğru ilerledikçe bu kanalın çapı ve kalınlığı artarak duktus deferens meydana gelir.

Sperm depolanması, taşınması ve olgunlaşması için gerekli bir organ olan epididimin kanalı salgı yapan silyalı hücrelerle döşelidir.

Duktus deferens

Duktus deferens 30-35 cm boyunda, 2-3 mm çapında bir kanaldır. Epididimden ayrıldıktan sonra önce skrotum içinde seyreder ve inguinal kanala girerek funikulus spermatikusa katılır. İnguinal kanaldan karın içine girdiğinde retroperitoneal olarak yukarı doğru seyreder ve üreter alt bölümünü çaprazlayarak orta hatta ulaşır. Buradan mesanenin arkasına, vezikula seminalisin yanına gelir. Geniş olan alt bölümü amplla adını alarak vezikula seminalis kanalıyla birleşir ve ejakulatuar kanal oluşur. Bu kanal 2 cm boyundadır ve utrikulus prostatikusun iki tarafına açılır.

Vezikula seminalis

Mesane tabanının arkasında yer alan boyu 6 cm genişliği 1 cm olan bir çift glandüler organdır. Bu bir çift membranöz kese spermatozoa yaşamında önem taşıyan bir sıvı salgırlar. Yaklaşık 4 mililitrelik bir depolama kapasitesine sahiptirler. Mikroskopik olarak incelendiğinde birçok kıvrımlar oluşturan pseudostrafiye kolumnar epitelden oluşan mukoza ve tek kat ince bir kas tabakasından oluştuğu gözlenir.

Bulboretral bezler

Derin perineal bölgede lokalizedirler. Membranöz üretranın her iki tarafında, fasial tabakalar ile ürogenital diyafram arasında uzanırlar. Kanalları blbz üretraya açılmadan önce korpus spongiosum içinde yaklaşık 3-4 mm distale uzanır. Seminal sıvıya mukoid bir sekresyon eklerler (13).

Prostat

Üretranın st bölgesi etrafında, dıştan fibroelastik ve fibromüsküler bir kapsül ile sarılmış, mskloglandler yapıda bir dış salgı bezidir. Prostat salgısı alkali özellikte, sitrik asit ve asit fosfatazdan zengin bir salgıdır. Bu zellikleri ile sperm hareketlerini arttırdığı gibi, semenin likefaksiyonu ve alkalinizasyonunda, ayrıca vajinanın asit pH'sını nötralize etmede etkilidir (14). İnternal retral meatusun arkasındaki mesane duvarı ve prostatın n fibromüsküler stroması, mesane boynunda yüzük benzeri yapı oluşturur. Adrenerjik fibrillerden zengin olan bu yapı uyarıldığında mesane boynunun kapanmasını sağlar ve geriye boşalmaya engel olur (15).

Penis

Hem çiftleşme hem de idrar boşaltma organıdır. İki kavernöz cisim ve bir spongiyöz cisim olmak üzere üç adet tübüler oluşum içerir. Distalde birbirine yapışık olan kavernöz cisimler simfızis pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskiye yapışır. Simfızis pubis ile kavernöz cisimler arasındaki ligamentum suspensoryum, kruslardan sonra ikinci fiksasyon noktasını oluşturur. Bu iki fiksasyon noktası, koit sırasında penisin arka kısmının sabitlenmesini sağlar (13,17). Kavernöz cisimler, pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis shaftını oluştururlar. Kavernöz cisimlerin en dıştaki dayanıklı, sert tabakasına “tunika albuginea” adı verilir. Tunika albuginea kollajen ve elastinden oluşmuştur ve her iki korpusu saran dıştaki uzunlamasına ve her bir korpusu saran iç sarmal tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Ara bağlantıları sağlayan sinüzoidal mesafeler kollajen, elastin, kan damarları ve sinirlerden ibaret bir stroma içinde bulunan düz kas hücrelerini içeren trabeküllerle sarılıdır. Trabeküler mesafeler endotelyumla döşelidir ve derin penil arterlerin sarmal dallarıyla beslenirler (13,15,17). Kavernöz cisimlerin ön yüzünde oluşan olukta spongiyöz cisim yer alır ve içinden üretra geçer. Membranöz üretranın başladığı yerde, spongiyöz cisim genişleyerek ürogenital diyaframın alt yüzüne yapışır. Bu bölge bulbokavernöz kasla sarılıdır. Distalde spongiyöz cisim genişleyerek içinde iki kavernöz cismin sonlandığı penis glansını oluşturur (13,16). Tunika albuginea, sertleşmede ancak kollajen liflerin izin verdiği kadar genişler ve kendisini delip geçen perforan (emisser) venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller ve rijid sertleşmeye katkıda bulunur. Tunika albuginea dıştan Buck fasyası adı verilen fibröz bir kılıfla sarılıdır. Bu fasya her iki fasya arasına girer ve spongiyöz cisimle kavernöz cisimler arasında da bir tabaka oluşturur. Buck fasyası, sertleşme sırasında sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak sertliğe katkıda bulunur. Colles fasyası, glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diaframa kadar uzanan ve karın ön duvarında Scarpa fasyasına birleşen gevşek bağ dokusudur. Dartos fasyası, cilde sıkıca tutunan düz adele tabakası olup skrotumun aynı isimli fasyasının uzantısıdır (14,15,17). Penis cildi bez ve kıl yapısı içermez. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Penis derisi, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır (17).

Penisin gerek nutrisyonel gerekse erektel kan akımı, internal iliak arterin dalı olan internal pudendal arterden gelir. Bu arter önce iki küçük dal vererek üretra ve korpus spongiosumu besler, sonra krusların 1/3 arka kısmından korpus kavernozumların içine kavernozaal arterleri verir ve derin dorsal arter olarak korpus kavernozumların sırtından glansa kadar uzanır.

Penisin venöz dönüşü ise üç yolla olur. Yüzeyel dorsal ven, glanstan küçük bir miktar kanı ve prepişyum kanını alarak eksternal pudendal vene dökölür. Derin dorsal ven Buck fasyası altında tek bir vendir, korpus kavernozumun 1/3 ön kısmını drene eder ve preprostatik pleksusa dökölür. Kavernozaal venler kruslardan çıkarak internal pudendal ven aracılığıyla internal iliak vene dökölür. Bulber ve üretral venler de vena pudenda internaya açılır. Tüm ven sistemleri arasında, özellikle derin dorsal ve kavernozaal venle üretral venler arasında anastomozlar vardır (13).

İNFERTİLİTE

İnfertilitenin tanımı

Düzenli bir cinsel yaşama rağmen, hiçbir korunma yöntemi uygulanmaksızın bir yıl içinde gebelik oluşmamasına infertilite denir. Erkek infertilitesi, infertil çiftlerin %10-30'unda tek neden, %15-30'unda kadına bağılı nedene ek olarak karşımıza çıkmaktadır (18,19).

Erkek infertilitesinin nedenleri

Erkek infertilitesinin yaklaşık %40-60'ında altta yatan neden bilinse de birçoğunda etken ortaya konamamakta ve idiopatik infertilite olarak kabul edilmektedir (20). Ortaya konabilen nedenler genel olarak pretestiküler, testiküler ve post testiküler etkenler şeklinde gruplandırılır.

Pretestiküler Nedenler:

- Gonadotropin eksikliği (Kallmann Sendromu)
- İzole LH eksikliği
- İzole FSH eksikliği
- Konjenital hipogonadotropik sendromlar
- Hipofiz yetmezliği (tümörler, radyasyon, cerrahi, infiltratif süreçler, birikimler)

- Hiperprolaktinemi
- Eksojen hormonlar (östrojen-androjen fazlalığı, glikokortikoid fazlalığı, hiper ve hipotiroidizm)
- Büyüme hormonu eksikliği

Testiküler Nedenler:

- Kromozomla ilişkili (Klinefelter Sendromu, XX cinsiyet dönüşümü)
- Noonan Sendromu (Erkek Turner Sendromu)
- Miyotonik distrofi
- Kaybolan testis sendromu (bilateral anorşi)
- İzole Sertoli hücresi sendromu (germ hücre aplazisi)
- Y kromozomu mikrolelesyonu
- Gonadotoksinler (radyasyon, ilaçlar)
- Sistemik hastalık (orak hücre anemisi, böbrek ve karaciğer yetmezlikleri)
- Defektif androjen aktivitesi
- Testis zedelenmesi (orşit, torsiyon, travma)
- Varikosel
- Kriptorşidizm

Posttestiküler Nedenler:

- Vas deferensin doğumsal yokluğu
- Young Sendromu
- İdiopatik epididim obstrüksiyonu
- Polikistik böbrek hastalığı
- Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu
- Vazektomi
- Enfeksiyon
- Farmakolojik nedenler

- Hareketsiz silia sendromu
- Sperm olgunlaşma kusuru
- İmmünolojik infertilite
- Empotans
- Hipospadias (21)

Yukarıda bahsedilen nedenlerden özellikli olan ve tezde oluşturulan olgu gruplarını içeren hastalıklardan daha ayrıntılı olarak bahsetmekte fayda vardır.

Kallmann sendromu

Nadir görülen bir genetik bozukluktur. Hastalığın X'e bağlı formu KALIG-1 adı verilen bir tek gen delesyonunun sonucudur. Olfaktör plaktan nöronların göç mekanizması bozulmuştur. Bu nöral bölge olfaktör sinir öncülleri ve hipotalamustan LH salgılayan hücreleri barındırmaktadır. Bu bozukluk sonucunda anozmi ve GnRH yokluğu ortaya çıkar. Temel tanı kriteri gecikmiş pubertedir. Hastaların testisleri atrofiktir. Biyopsiler germ hücrelerinin gelişimde duraksama ve Leydig hücresi hipoplazisini gösterir. Hormon değerlendirmesi düşük testosteron, LH ve FSH seviyelerini ortaya çıkarır. Dışardan LH ve FSH verildiğinde bu erkekler fertil olabilirler.

İzole LH eksikliği

İntratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezi uyarmak için yeterli ancak virilizasyonu teşvik etmek için yetersiz LH'ın üretildiği kısmi gonadotropin eksikliğine bağlıdır. Bu erkeklerin karakteristik olarak testisleri normal büyüklüktedir. Bunun yanında ejakulatlarında sperm sayıları azalmış ve vücutları önikoid tipdedir.

İzole FSH eksikliği

Oldukça nadir görülen bu durumda hipofizden FSH üretimi yetersizdir ve GnRH uyarımına cevap vermez. Sperm sayıları çok düşük ya da sıfırdır.

Doğumsal hipogonadotropik sendromlar

Prader-Willi, Bardet-Biedl sendromları ve serebellar ataksi gibi hastalıkların ortak yanları sekonder hipogonadotropizmle ilişkili olmalarıdır.

Klinefelter sendromu

Klinefelter sendromu azoosperminin en sık karşılaşılan genetik nedenidir. Olguların %14'ünü oluşturur. İnsidansı 1:500 erkektir. Klasik üçlemesi küçük testisler, jinekomasti ve azoospermidir. Bu sendrom cinsel olgunlaşmanın gecikmesi, boyun uzaması, entellektüel zekada azalma, varikoziteler, obezite, lösemi, diabet, gonad dışı germ hücre tümörlerinde artış eğilimi ve artmış meme kanseri riski ile ortaya çıkabilir. Bu kromozom sayısı anomalisinde erkeklerin %90'ı fazladan bir X kromozomu (47XXY) taşımakta %10'u ise XXY/XY kromozomlarının bir karışımı olan mozaizme sahiptir. Testislerin boyu genelde 2 cm'den kısadır. Biyopside normal sayıda Leyding hücresi ile seminifer tübüllerde skleroz ve hiyalinizasyon görülür. Hormonlar genellikle azalmış testosteron ve açıkça yükselmiş LH ve FSH seviyelerini gösterir. Yaşla testosteron seviyeleri azalacağı için erkeklerin virilizasyon ve normal cinsel fonksiyon için androjen replasman tedavisine ihtiyaçları olacaktır.

Noonan sendromu

Erkek Turner sendromu olarak da bilinir. Karyotip normal (45XY) veya mozaiktir (X/XY). Tipik olarak hastaların dismorfik özellikleri ve kardiyovasküler anormallikleri vardır. Doğumda yaklaşık %75'inin ilerde fertiliteyi kısıtlayacak kriptorşidizmi vardır. Testisler tam inmişse fertilite mümkündür.

İzole Sertoli hücresi sendromu

Germ hücre aplazisi de denilen izole Sertoli hücresi sendromlu hastalar, testis biyopsileri germinal epitel dışında tüm testis hücrelerinin var olduğunu gösteren azoospermik erkeklerdir. Klinik olarak bu erkeklerin normal kıvamda küçük testislerle birlikte virilizasyonları normaldir. Testosteron ve LH düzeyleri normal, FSH seviyeleri ise genellikle yükselmiştir. Etyolojik nedeni ve tedavisi henüz bilinmemektedir.

Y kromozomu mikrolelesyonları

Sperm sayıları düşük olan erkeklerin yaklaşık %7 ve azospermik erkeklerin %13'ünün Y kromozomlarının uzun kolunda (Yq) yapısal değişiklik vardır. Testis farklılaşmasını kontrol eden ve testisi belirleyen gen bölgeleri sağlamdır. Diğer bölgelerde kusurlu spermatogeneze neden olabilen büyük delesyonlar olabilir. Azoospermik Faktör (AZF) olarak tanımlanan AZFa, b ve c adlı üç gen bölgesi bu konuyla ilgili hala araştırılmaktadır. DAZ gen bölgesini içeren AZFc en umut verici bölgedir. Bu bölgede

en az yedi kopyası bulunan genin germ hücre üretimi sırasında mayoz yolunu düzenleyen bir RNA bağlayan proteini kodladığı görülmektedir. Bu bölgelerdeki delesyonlar polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilmektedir. Bu durumdaki erkekler çocuk sahibi oldukları takdirde mikrodilesyonlarını çocuklarına aktarabilirler.

5 alfa redüktaz eksikliği

5 alfa redüktaz eksikliği testislerin ve Wolfian kanalları türevlerinin (iç genitaller) normal gelişmesiyle birlikte belirsiz dış genital organların oluşmasına da yol açar. Bu belirsizliğin nedeni prostat, seminal veziküller ve dış genitaler gibi androjene duyarlı dokularda testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren kalıtsal bir 5 alfa redüktaz enzim eksikliğidir. İdrarda testosteron metabolitlerinin orantısı ve genital deri fibroblastlarında 5 alfa redüktaz miktarının azalmasıyla tanı konulur. Skrotuma inmiş testislerde spermatogenez tanımlanmış olmasına rağmen bu hastalarda fertilite bildirilmemiştir. İnfertilite nedeni büyük ölçüde dış genital organların fonksiyonel bozukluklarına bağlıdır.

Androjen reseptör eksikliği

X kromozomuna bağlı androjenlere dirençle karakterize genetik bir bozukluktur. Fertiliteye etkileri spesifik reseptör anormalliklerine bağlıdır. Hastaların bir bölümü androjenlere tam bir hedef organ direnci gösteren 46XY erkeklerdir. Dış genitaleri dişi cinsiyete özgü olup intraabdominal testisleri bulunur. Testislerde olgunlaşmamış tübüller mevcut olup testis kanseri riski yüksektir. Hastalar infertildir. Hafif derecede reseptör defektleri olan hastalar, testisleri normal görünümlü infertil erkeklerden ibarettir. Bozulmuş bir spermatogenetik aktivite mevcuttur.

Duktus deferensin doğumsal yokluğu

İnfertil erkeklerin %1-2'sinden duktus deferens yokluğu sorumludur. Fizik muayenede bir veya iki tarafta duktus deferens ele gelmez. Bu hastalık kistik fibrozla ilişkilidir. Ancak bu hastaların %65'e varan bölümü herhangi bir kistik fibroz belirtisi vermemektedir fakat mutasyonu taşımaktadırlar. Ayrıca erkeklerin %15'inde böbrek malformasyonları ve en büyük sıklıkla tek taraflı böbrek agenezisi saptanacaktır. Bilateral agenezisi olanlarda spermiyogramda sperm tespit edilememektedir fakat testislerde yeterli miktarda sperm başka bir patoloji eşlik etmiyorsa mevcuttur.

Hareketsiz silia sendromları

Bu hastalıklarda spermin hareketliliği azalmış veya kaybolmuştur. Spermlerdeki defektlerin nedeni sperm ve diğer silialı hücrelerin hareketi sağlayan aksonemlerindeki anormalliklerdir. Hareketi düzenleyen dinein kollarındaki çeşitli kusurlar silia ve sperm aktivitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Hareketsiz silia olgularının çoğu, çocuklukta solunum sistemi veya sinüs sorunlarıyla ortaya çıkmaktadır. Hareketsiz silia sendromu olan erkeklerin semenlerinde normal sayılarda ancak hareketsiz canlı spermler bulunur. Sperm çekirdeğinin etkilenmediği düşünülmektedir. Tanı spermin elektron mikroskopik incelenmesiyle konur (21).

İNTRAUTERİN HAYATTA ANDROJENLERİN ROLÜ

Genital sistemin intrauterin dönemdeki gelişimi oldukça kompleks olmakla birlikte diğer sistemlerde olduğu gibi belirli bir düzen içinde gerçekleşmektedir. İntrauterin ilk yedi hafta morfolojik olarak embriyonun cinsiyetinin belirlenemediği dönem olup indifferent dönem adını almaktadır. Bu dönemden sonra Wolffian kanal gelişimine devam edip Müllerian kanalın gerilediği durumlarda erkek embriyo yönünde cinsiyet farklılaşması görülürken, Müllerian kanalın gelişimine devam edip Wolffian kanalın gerilediği durumlarda dişi embriyo yönünde cinsiyet farklılaşması görülür. Bu gonadal yapılar yapılanmalarını tamamlayıncaya kadar gelişimlerine devam ederek sonunda yenidoğanda tespit edilen morfolojilerine erişirler. Bu süreç içinde birçok faktör gerek olumlu ve gerekse olumsuz yönde etkilemek suretiyle gonadal gelişimini yönlendirirler. Bunlar içinde esas olarak genetik ve hormonal faktörler oldukça önem taşırlar. Ancak bunların dışında yer alan farklı tipte faktörlerin de gonadal gelişimi etkiledikleri değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (22-24).

Gonadal gelişimi etkileyen faktörler içinde bulunan hormonal faktörler gelişim üzerine oldukça önemli etki yapmaktadırlar. Gebeliğin ilk dönemlerinde farklılaşmamış durumda olan gonadların erkek fenotipinde farklılaşması için endokrinolojik olarak aktif testislerin var olması gerekir. Bu testislerden Anti Müllerian Hormon (AMH) ve testosteron salgılanır. Cinsiyet farklılaşması süresince yüksek miktarda androjen varlığı Wolffian kanal stabilizasyonu ve dış genital organlarda maskülinizasyon için gereklidir (25). Wolffian kanalın stabilizasyonunu androjenler tarafından bu kanalın apoptozisini engellemek suretiyle sağlanır. Müllerian kanalın gerilemesi ve Wolffian kanalın gelişimi epididimis, vaz deferens ve vezikula seminalisin gelişimi ile devam eder.

Dihidrotestosteron (DHT), testosteron metaboliti olup ürogenital sinüsten prostat ve dış genital organların gelişimini sağlar (26). Testosteron, DHT'a 5 alfa redüktaz tarafından çevrilir. 5 alfa redüktaz eksikliğinde dış genital organlar dişi fenotipinde gelişir ve aynı zamanda Wolffian kanaldan gelişen yapılar da normal yerleşiminde bulunur (26,27). Bu etkinin moleküler mekanizması incelendiğinde testosteron ve DHT'un aynı aşırı duyarlıklı reseptör üzerine etki yaptıkları ve bu reseptörün de testosteron ve DHT'u hedef hücre çekirdeğine taşıdığı anlaşılmıştır (28). Yapılan organ kültür çalışmalarında vezikula seminalisin ve epididimisin gelişiminin ve büyümesinin esas olarak DHT'a bağımlı olduğu ancak testosteroonu bağımlı olmadığı anlaşılmıştır (26).

HOX GENLERİ VE FETAL TESTOSTERON

Homeobox genlerinin bir alt kümesi olan Hox genleri, omurgalılarda 2, 7, 12, 17. kromozomlardaki gen kümelerinde bulunmaktadır. Hox sınıfları olarak adlandırılan bu şekilde dört küme vardır. Hoxa, Hoxb, Hoxc ve Hoxd. Her küme dokuz ila 11 arası gen içermektedir ve bu dört grupta toplam 39 adet Hox geni bulunmaktadır (29).

Omurgalı canlıların uzuvlarının morfogenezinde Hoxd ve Hoxa kümelerine ait olan genlerin önemli rolleri vardır (30-32). Örneğin, Hoxd-13 geninin anterior ekspresyonu önkolun gelişimde gerekliyken, Hoxd-12 ve Hoxd-13 genlerinin posterior ekspresyonu parmak gelişimi için gereklidir (33). Özellikle son yıllarda Hox genlerinin uzuv gelişimdeki rolleri iyice açıklığa kavuşturulmuştur. Bunun yanında Hox genlerinin ürogenital gelişim ve postnatal morfogenezde de önemli roller oynadığı ileri sürülmektedir.

Ürogenital gelişimde Hox genlerinin fonksiyonu ilk olarak geç gestasyon dönemindeki genitoüriner traktta Hox gen ekspresyonunun karakteristik paternlerinin saptanmasıyla ileri sürülmüştür (34,35). Özellikle fare deneylerinde Hox genlerinin işlemez hale getirilmesiyle (gen knockout yöntemi) oluşan fenotipik anormallikler, Hox genlerinin genitoüriner gelişim üzerindeki fonksiyonu hakkında deliller sunmuştur. Hoxd-13, Hoxa-13 ve Hoxa-10 genlerinin fonksiyon kayıpları aksesuar seks organları, kısmen prostat ve seminal veziküllerde fenotipik anormalliklerle sonuçlanmıştır (35,36). İnsanda ise Hox gen ekspresyonunun kaybının genital anormallikleri içeren doğumsal defektlerle sonuçlanması, Hox genlerinin genitoüriner gelişimdeki rollerinin önemine işaret etmektedir. İnsan Hoxa-13 geninin defekti el-ayak-genital sendromu denilen hastalıkla sonuçlanır. Bu sendrom ikinci ve beşinci el parmaklarında anormallikler, kısa

birinci metakarpaller, bilek kemiklerinde füzyon, kısa geniş ayak parmakları ve bunlara eşlik eden bifid uterus veya farklı yere açılan bir üretral meatusun mevcudiyetiyle karakterizedir (4). Hoxd-13 geninin ekspresyonundaki düzensizlikler de insan ve farelerde sindaktili ve genital malformasyonlara neden olmaktadır (37). Bunlara ek olarak Hoxd-3 ve Hoxd-13 genlerinin yokluğunda penoskrotal hipoplazi ve infertiliteyi içeren ciddi genital anomaliler gösterilmiştir (38).

Embriyonik gelişimde Hox gen ekspresyonunun rolü nispeten iyi bilinmesine rağmen bu ekspresyonu regüle eden mekanizmalar hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Son zamanlarda Hox gen ekspresyonu ile bunun aracılık ettiği embriyonel gelişim ve yetişkin organizmanın fonksiyonel diferansiyasyonunda düzenleyici olarak rol oynayan bazı hormonlar ve bunların reseptörleri gösterilmiştir. Estradiol (E₂), progesteron, testosteron, retinoik asit ve Vitamin D Hox gen ekspresyonunda rol oynayan hormonlar olarak sayılmaktadır (39).

Testosteron erkek embriyoda mezonefrik kanal diferansiyasyonu için gereklidir. Androjen sinyal yokluğu erkek üreme traktında anormalliklerle sonuçlanır (40-43). İntrauterin testosteron yetersizliğinin, Hox genleri üzerinden kriptorşidizm ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (26). Testosteron, erkek embriyoda östrojenin dışı embriyo üreme organlarının gelişimindeki rolünde olduğu gibi, Hox genlerinin uzaysal ekspresyonunu düzenlemektedir (44).

Hox genleri ve intrauterin hormonlar gibi gerek vücut uzuvlarının gelişiminde gerekse ürogenital gelişimde ortak rol oynayan etkenler, bu yapılardaki anormalliklerin beraber görülebileceği hakkında fikir uyandırmaktadır.

OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı İnfertilite ve Androloji Polikliniği'ne başvuran 331 adet erkek olgu dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara öncelikli olarak, yapılacak araştırmaya ve ölçümlere dair yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' imzalatıldı. Sağ ya da sol elinin 2. veya 4. parmağında doğumsal ya da edinilmiş herhangi bir parmak deformitesi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

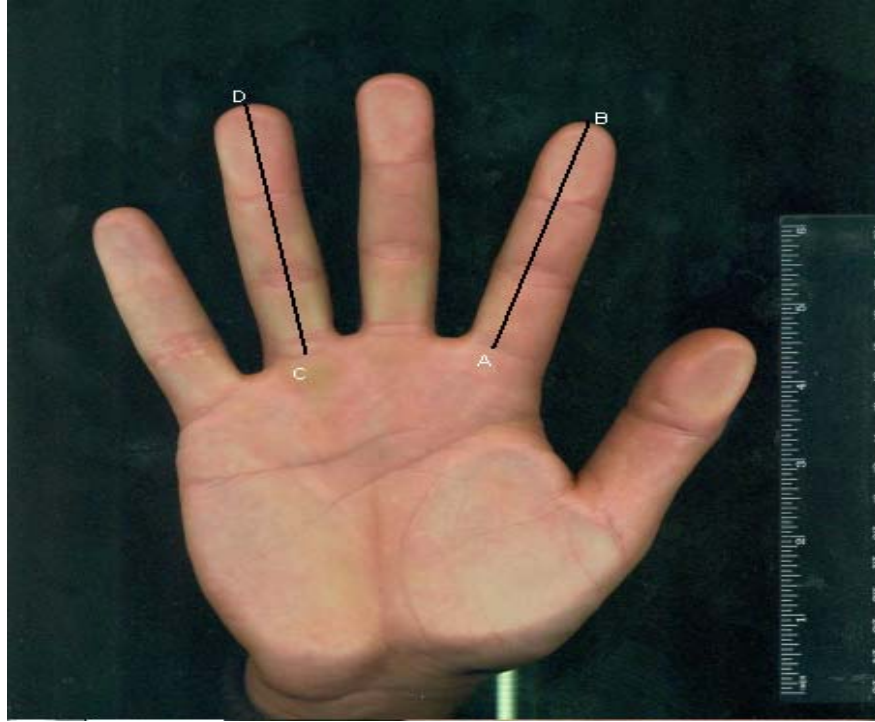
Her olguya yaşı, mesleği, kronik ya da geçirilmiş hastalık öyküsü, geçirilmiş cerrahi ya da travma öyküsü, evlilik süresi, varsa çocuk sayısı, abortus ya da küretaj öyküsü, ilaç, alkol ve tütün kullanımı öyküsü gibi soruları içeren bir form dolduruldu.

Çalışmaya katılan olguların çıplak ayakla boy ölçümleri metre; ağırlık ölçümleri baskül aracılığıyla ölçüldü ve her olgunun vücut kitle indeksi hesaplandı. Daha sonra olguların sağ eli ve sol elinin palmar yüzeyi tarayıcı (Hewlett Packard® Scanjet G3110) yardımıyla taranarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Olguların el görüntüleri bilgisayar ekranında her el için ayrı ayrı 2. ve 4. parmak uzunlukları 0.01 mm hassasiyetli dijital kumpas (Mitutoyo®) aracılığıyla ölçüldü (Şekil 1).



Şekil 1: Parmak uzunluklarını ölçmek için kullanılan 0.01 mm hassasiyetli dijital kumpas.

Parmak uzunluklarının ölçümü için Pheasant'ın (45) daha önce tarif ettiği mesafeler kullanıldı. 2. parmak uzunluğunun ölçümü için, işaret parmağında parmak kökünü el ayasından ayıran proksimal çizginin orta noktası ile işaret parmağının uç noktası arasındaki mesafe [A-B] kullanıldı. 4. parmak uzunluğunun ölçümü için, yüzük parmağında parmak kökünü el ayasından ayıran proksimal çizginin orta noktası ile yüzük parmağının uç noktası arasındaki mesafe [C-D] kullanıldı (Şekil 2). Uzunluklar milimetre olarak ölçüldü ve kaydedildi. Daha sonra her olgu için sağ ve sol el ayrı ayrı olmak üzere 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranı (2D:4D oranı) hesaplandı ve kaydedildi.



Şekil 2: Parmak uzunluk ölçümünde kullanılan mesafelerin gösterimi.

Her olgunun genel fizik muayene ve ayrıntılı ürogenital sistem muayenesi yapıldı. Olguların testis volümleri Prader orşidometre kullanılarak ayrı ayrı kaydedildi. Fizik muayenede tespit edilebilen patolojik durumlar olguların formlarına eklendi.

Çalışmanın devamında olgulara en az bir tercihen iki defa semen analizi yapıldı. Olguların semen analizi üç günlük cinsel perhizden sonra uygun şartlarda sperm örneği alınarak, 37 derecelik etüvde 1 saat bekletildikten sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı İnfertilite ve Androloji Laboratuvarı'nda aynı laborant tarafından değerlendirildi. Mililitredeki sperm sayısı (milyon/ml), semen volümü (ml), ileri hareketli sperm oranı (%) ve total motilite (%) parametreleri ölçüldü ve kaydedildi.

Olgular arasında mililitredeki sperm sayısı 15 milyonun altında olanlarda total testosteron (TT), FSH, LH, E₂, Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG) ve Prolaktin (PRL)'i içeren hormonal değerlendirme yapıldı. Azoospermik olgulardan genetik analiz istendi.

Yapılan muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda olgular, 46 XY genotipli nonobstrüktif azoospermili olgular, sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altındaki olgular, sperm sayısı 5 milyon/ml ile 15 milyon/ml arasındaki olgular, sperm sayısı 15

milyon/ml'nin üzerindeki olgular, hipogonadotropik hipogonadizmli olgular, Klinefelter Sendromu olan olgular ve vazal agenezili olgular olmak üzere yedi gruba ayrıldı.

Olgular verilere göre düzenlendiğinde 46 XY genotipli nonobstrüktif azoospermi grubu 55, sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altındaki olgular grubu 60, sperm sayısı 5 milyon/ml ile 15 milyon/ml arasındaki olgular grubu 27, sperm sayısı 15 milyon/ml'nin üzerindeki olgular grubu 63, hipogonadotropik hipogonadizm grubu 27, Klinefelter Sendromu grubu 65 ve vazal agenezi grubu 34 adet olgudan oluştu. Gruplar kendi aralarında 2D:4D oranlarına göre ve 2D:4D oranı 1'in altında olanlarla 1 ve üzerinde olanlar olarak karşılaştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesi:

Bütün istatistik testleri SPSS® 20.0 for Windows® istatistik programı yardımıyla gerçekleştirildi. Gruplar arası değerleri ve oranları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel farklılık bulunduğunda hangi gruplar arasında farklılık olduğunu değerlendirmek için Bonferroni post hoc testi kullanıldı. Kategori değerlendirmelerinde çok gözlü ki-kare testi uygulandı. Farklılığı değerlendirmek için kullanılan olasılık değeri %5'in altı idi.

BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında örneklem popülasyonu olgular ve yöntem bölümünde daha önce bahsedildiği gibi yedi gruba ayrıldı. Sağ elde 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde olan olgular kendi gruplarındaki diğer olgularla beraber değerlendirildiğinde; nonobstrüktif azoospermili (Grup 1) 55 olgunun 5'inde (%9,1), ejakülatta sperm bulunup sayısı 5 milyon/ml'nin altında olan (Grup 2) 60 olgunun 6'sında (%10), sperm sayısı 5 milyon/ml ile 15 milyon/ml arasında olan (Grup 3) 27 olgunun 4'ünde (%14.8), sperm sayısı 15 milyon/ml'nin üzerinde olan (Grup 4) 63 olgunun 9'unda (%14.3), hipogonadotropik hipogonadizmli (Grup 5) 27 olgunun 5'inde (%18.5), Klinefelter Sendrom'lu (Grup 6) 65 olgunun 5'inde (%7.7) ve vazal agenezili (Grup 7) 34 olgunun 10'unda (%29.4) bu durum mevcuttu (Tablo 1). En yüksek oranların vazal agenezi ve hipogonadotropik hipogonadizm gruplarının oranlarında olduğu göze çarpsa da veriler çok gözlü ki-kare testiyle analiz edildiğinde sağ el 2P:4P oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.072$).

Tablo 1: Sağ 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre tüm gruplar arasında kıyaslanması.

Grup no	Gruplar	Sağ 2. ve 4. Parmak Oranı		Toplam
		<1 n,(%)	≥1 n,(%)	
1	Nonobstrüktif azoospermi, 46XY	50 (90.9)	5 (9.1)	55
2	0<Sperm sayısı<5 milyon/ml	54 (90.0)	6 (10.0)	60
3	5≤Sperm sayısı<15milyon/ml	23 (85.2)	4 (14.8)	27
4	15milyon/ml≤Sperm sayısı	54 (85.7)	9 (14.3)	63
5	Hipogonadotropik Hipogonadizm	22 (81.5)	5 (18.5)	27
6	Klinefelter Sendromu	60 (92.3)	5 (7.7)	65
7	Vazal Agenezi	24 (70.6)	10 (29.4)	34
Toplam		287 (86.7)	44 (13.3)	331

$p=0.072$; çok gözlü ki-kare testi.

Daha sonra 2P:4P oranı aynı şekilde bu sefer sol elde değerlendirildi. 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde olan olgular grup 1'de 9 olgu (%16.4), grup 2'de 9 olgu (%15), grup 3'de 5 olgu (%18.5), grup 4'de 12 olgu (%19), grup 5'de 7 olgu (%25.9), grup 6'da 7 olgu (%10.8) ve grup 7'de 9 olgu (%26.5) şeklinde dağılıyordu (Tablo 2). Sağ eldekine benzer olarak hipogonadotropik hipogonadizm ve vazal agenezi olgularında yine yüksek oranlar saptandı ve çok gözlü ki-kare analizlerinde yine istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı hatta sol el oranlarının karşılaştırılmasındaki p değeri sağ el analizlerindeki p değerinden daha da yüksekti ($p=0.459$).

Tablo 2: Sol 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre tüm gruplar arasında kıyaslanması.

Grup no	Gruplar	Sol 2. ve 4. Parmak Oranı		Toplam
		<1 n,(%)	≥1 n,(%)	
1	Nonobstrüktif azoospermi, 46XY	46 (83.6)	9 (16.4)	55
2	0<Sperm sayısı<5 milyon/ml	51 (85.0)	9 (15.0)	60
3	5≤Sperm sayısı<15milyon/ml	22 (81.5)	5 (18.5)	27
4	15milyon/ml≤Sperm sayısı	51 (81.0)	12 (19.0)	63
5	Hipogonadotropik Hipogonadizm	20 (74.1)	7 (25.9)	27
6	Klinefelter Sendromu	58 (89.2)	7 (10.8)	65
7	Vazal Agenezi	25 (73.5)	9 (26.5)	34
Toplam		273 (82.5)	58 (17.5)	331

$p=0.459$; çok gözlü ki-kare testi.

Veriler tekrar gözden geçirildiğinde her iki elde birden dikkati çeken bir özellik bazı gruplardaki 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde olan olgu yüzdelerinin birbirine çok yakın olmasıydı. Bu gruplar nonobstrüktif azoospermi grubu ile sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altında olan grup ve sperm sayısı 5 milyon/ml ile 15 milyon/ml arası olan grup ile sperm sayısı 15 milyon/ml'nin üzerinde olan gruptu. Bahsi geçen gruplar tek bir grup haline getirilip olgular yeni gruplar halinde ayrıldı ve daha sonraki istatistiksel analizler bu gruplar üzerinden yapıldı. Olgular yeni gruplara göre tekrar değerlendirildiğinde; azoospermik olgularında dahil olduğu sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altında olan (Grup 1) 115 olgunun 11'inde (%9.6), sperm sayısı 5 milyon/ml'nin üzerinde olan (Grup 2) 90 olgunun 13'ünde (%14.4) sağ elde 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde idi (Tablo 3). Sol elde ise grup 1'de 18 olgu (%15.7), grup 2'de ise 17 olgu (%18.9) bu durumda idi (Tablo 4). Klinefelter Sendromu (yeni grup numarası 3), hipogonadotropik hipogonadizm (yeni grup numarası 4) ve vazal agenezi (yeni grup numarası 5) gruplarında herhangi bir değişiklik yapılmadı. Yeni veriler tekrar çok gözlü ki-kare testiyle analiz edildiğinde bu defa bulunan sonuçlar farklıydı. Sağ eldeki 2P:4P oranları gruplar arasında kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$). Aynı analiz sol el için yapıldığında ise elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.227$).

Tablo 3: Sağ 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre birleştirilmiş gruplar arasında kıyaslanması.

Grup no	Gruplar	Sağ 2. ve 4. Parmak Oranı		Toplam
		<1 n ₂ (%)	≥1 n ₂ (%)	
1	Sperm sayısı <5 milyon/ml	104 (90.4)	11 (9.6)	115
2	Sperm sayısı ≥5 milyon/ ml	77 (85.6)	13 (14.4)	90
3	Klinefelter Sendromu	60 (92.3).	5 (7.7)	65
4	Hipogonadotropik Hipogonadizm	22 (81.5)	5 (18.5)	27
5	Vazal Agenezi	24 (70.6)	10 (29.4)	34
Toplam		287 (86.7)	44 (13.3)	331

$p=0.021$; çok gözlü ki-kare testi.

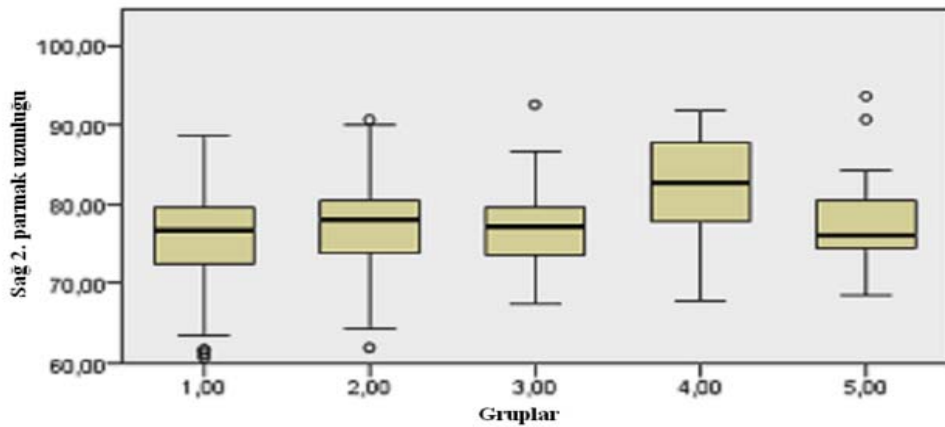
Tablo 4: Sol 2. ve 4. parmak oranlarının 1'in altında ve 1 ve üzerinde olma durumuna göre birleştirilmiş gruplar arasında kıyaslanması.

Grup no	Gruplar	Sol 2. ve 4. Parmak Oranı		Toplam
		<1 n,(%)	≥1 n,(%)	
1	Sperm sayısı<5 milyon/ml	97 (84.3)	18 (15.7)	115
2	Sperm sayısı ≥5 milyon/ml	73 (81.1)	17 (18.9)	90
3	Klinefelter Sendromu	58 (89.2).	7 (10.8)	65
4	Hipogonadotropik Hipogonadizm	20 (74.1)	7 (25.9)	27
5	Vazal Agenezi	25 (73.5)	9 (26.5)	34
Toplam		273 (82.5)	58 (17.5)	331

$p=0.227$; çok gözlü ki-kare testi.

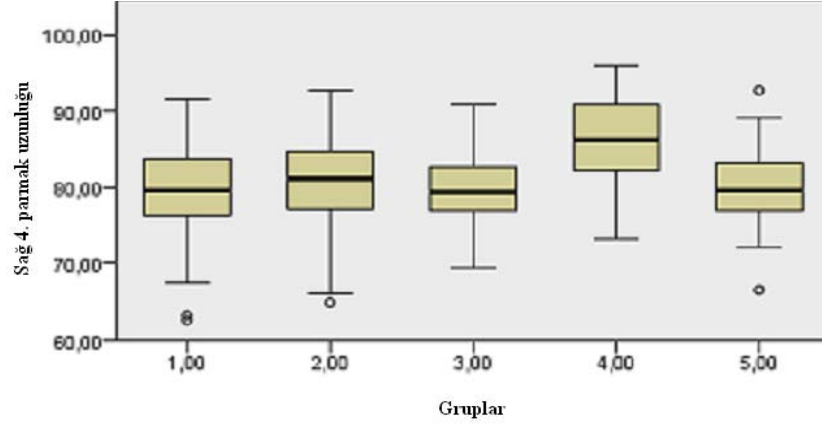
Gruplar arasında sadece 2P:4P oranları arasında değil parmak boyları, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi açısından farklılıklar olup olmadığı da değerlendirildi. Verilerin medyan değerleri hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunduğunda bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için Bonferroni post hoc testi kullanıldı.

Sağ ikinci parmak için medyan değerler grup 1'de 76.80, grup 2'de 78.00, grup 3'de 77.09, grup 4'de 82.57 ve grup 5'te 76.13 mm olarak hesaplandı (Şekil 3).



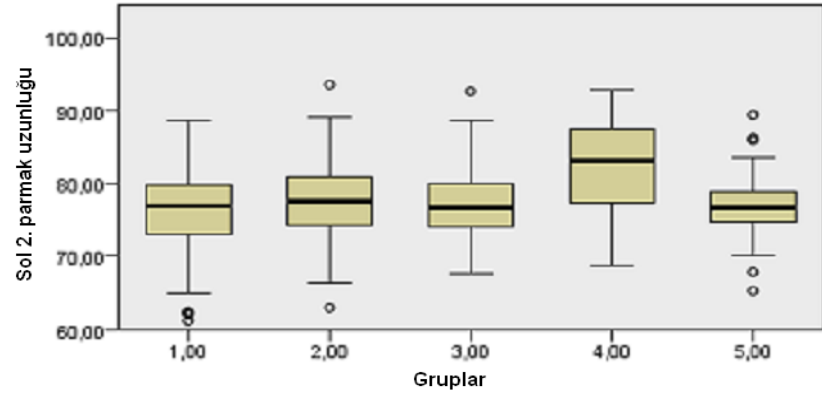
Şekil 3: Grupların sağ 2. parmak uzunluklarının medyan değerleri.

Sağ dördüncü parmak için medyan değerler grup 1’de 79.61, grup 2’de 81.15, grup 3’de 79.39, grup 4’de 86.27 ve grup 5’te 79.63 mm olarak hesaplandı (Şekil 4).



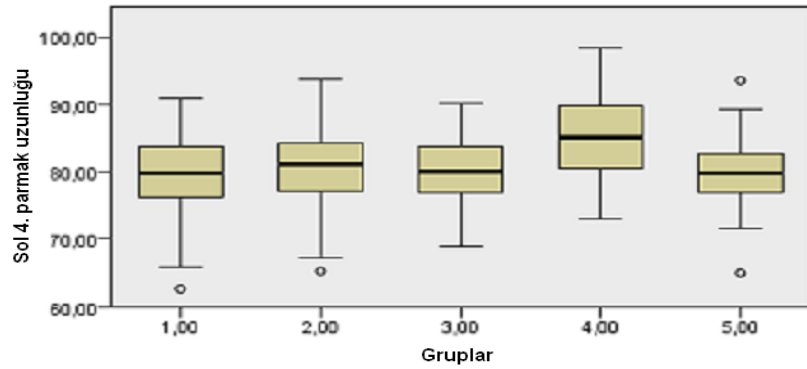
Şekil 4: Grupların sağ 4. parmak uzunluklarının medyan değerleri.

Sol ikinci parmak için medyan değerler grup 1’de 76.69, grup 2’de 77.56, grup 3’de 76.77, grup 4’de 83.17 ve grup 5’te 76.61 mm olarak hesaplandı (Şekil 5).



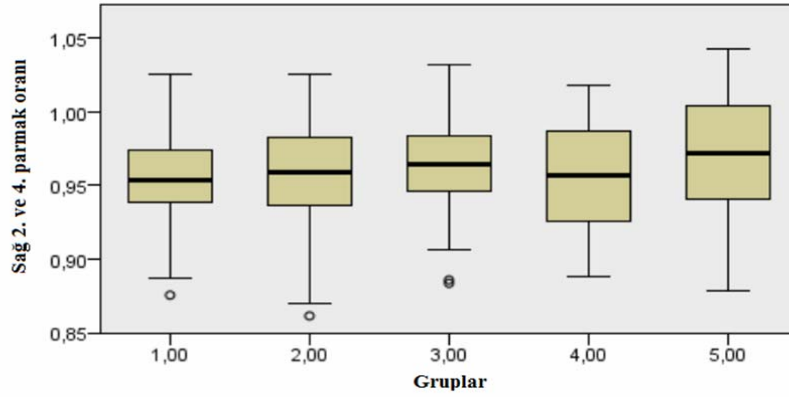
Şekil 5: Grupların sol 2. parmak uzunluklarının medyan değerleri.

Sol dördüncü parmak için medyan değerler grup 1’de 79.87, grup 2’de 81.09, grup 3’de 80.06, grup 4’de 85.14 ve grup 5’te 79.79 mm olarak hesaplandı (Şekil 6).



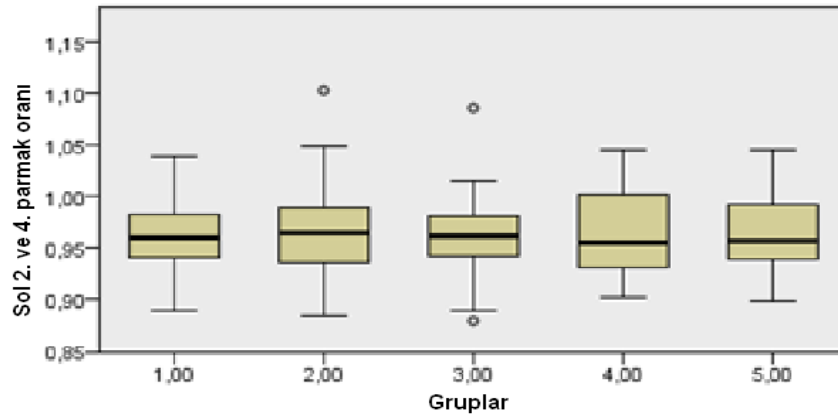
Şekil 6: Grupların sol 4. parmak uzunluklarının medyan değerleri.

Sağ ikinci ve dördüncü parmak oranları için medyan değerler grup 1’de 0.95, grup 2’de 0.96, grup 3’de 0.96, grup 4’de 0.96 ve grup 5’te 0.97 olarak hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7: Grupların sağ 2. ve 4. parmak oranlarının medyan değerleri.

Sol ikinci ve dördüncü parmak oranları için medyan değerler grup 1’de 0.96, grup 2’de 0.96, grup 3’de 0.96, grup 4’de 0.96 ve grup 5’te 0.96 olarak hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların sol 2. ve 4. parmak oranlarının medyan değerleri.

Olgular yaş, boy, kilo ve vücut kitle indekslerine göre karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaşa göre anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Boya göre yapılan karşılaştırmada grup 1 ile 3 arasında ($p<0.001$), grup 1 ile 4 arasında ($p<0.001$), grup 2 ile 3 arasında ($p=0.014$), grup 2 ile 4 arasında ($p=0.021$), grup 3 ile 5 arasında ($p=0.002$) ve grup 4 ile 5 arasında ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi. Ağırlığa göre gruplar arası yapılan karşılaştırmada ise sadece grup 1 ile 4 arasında anlamlı fark vardı ($p=0.028$). Fakat aynı karşılaştırma vücut kitle indeksi ile yapıldığında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.269$) (Tablo 5).

Tablo 5: Yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksine göre grupların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
Ölçüm	Sperm sayısı<5 milyon/ml	Sperm sayısı≥5 milyon/ml	Klinefelter Sendromu	Hipogonadotropik Hipogonadizm	Vazal Agenezi	P*
Yaş (yıl)	29 (26-32)	30 (27-35)	30 (27-35)	30 (25-33)	28 (26-32)	0.094
Boy (m)	1.73	1.75	1.78	1.82	1.71	<.0001 ^a
Ağırlık (kg)	74 (65-84)	77 (71-82)	77 (70-90)	85 (73-96)	74 (63-85)	0.014 ^b
Vücut kitle indeksi	25.00 (22.53-27.68)	25.97 (23.25-29.07)	24.15 (21.86-27.90)	26.79 (23.86-29.40)	24.83 (22.19-27.91)	0.269

* *Kruskal-Wallis testi.*

Veriler medyan ve parantez içinde 25. ve 75. persantil şeklinde gösterildi.

Post hoc analizler Bonferroni testi.

^a Grup 1-3 arası $p<0.001$, 1-4 arası $p<0.001$, 2-3 arası $p=0.014$, 2-4 arası $p=0.021$, 3-5 arası $p=0.002$, 4-5 arası $p=0.002$.

^b Grup 1-4 arası $p=0.028$.

Gruplar, sağ ve sol ikinci ve dördüncü parmakların ayrı ayrı uzunluklarına göre karşılaştırıldığında grupların bazıları arasında istatistiksel anlamlı farklar bulundu. Fakat sağ ve sol 2P:4P oranlarına göre gruplar karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Sağ 2P:4P oranı için p değeri 0.239, sol 2P:4P oranı için p değeri ise 0.994 olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: 2. ve 4. parmak uzunlukları ve oranlarına göre grupların karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	P*
Ölçüm	Sperm sayısı<5 milyon/ml	Sperm sayısı≥5 milyon/ml	Klinefelter Sendromu	Hipogonadotropik Hipogonadizm	Vazal Agenezi	
Sağ 2. parmak (mm)	76.80 (72.61-79.66)	78.00 (73.79-80.37)	77.09 (73.60-79.55)	82.57 (77.77-87.80)	76.13 (74.46-80.38)	0.001 ^a
Sağ 4. parmak (mm)	79.61 (76.28-83.80)	81.15 (77.04-84.67)	79.39 (76.97-87.57)	86.27 (82.33-90.77)	79.63 (76.90-83.03)	<0.001 ^b
Sol 2. parmak (mm)	76.97 (73.00-79.84)	77.56 (74.72-80.86)	76.77 (74.04-80.09)	83.17 (77.33-87.55)	76.61 (74.68-78.86)	0.001 ^c
Sol 4. parmak (mm)	79.87 (76.21-83.86)	81.09 (77.11-84.27)	80.06 (76.89-83.85)	85.14 (80.44-89.67)	79.79 (77.01-82.60)	0.001 ^d
Sağ 2P:4P oranı	0.95 (0.94-0.97)	0.96 (0.94-0.98)	0.96 (0.95-0.98)	0.96 (0.93-0.99)	0.97 (0.94-1.00)	0.239
Sol 2P:4P oranı	0.96 (0.94-0.98)	0.96 (0.93-0.99)	0.96 (0.94-0.98)	0.96 (0.93-1.00)	0.96 (0.94-0.99)	0.994

* *Kruskal-Wallis testi.*

Veriler medyan ve parantez içinde 25. ve 75. persantil şeklinde gösterildi.

Post hoc analizler Bonferroni testi.

aGrup 1-4 arası p<0.001, 2-4 arası p=0.015, 3-4 arası p=0.004, 4-5 arası 0.025

bGrup 1-4 arası p<0.001, 2-4 arası p=0.009, 3-4 arası p=0.001, 4-5 arası 0.006

cGrup 1-4 arası p=0.001, 2-4 arası p=0.027, 3-4 arası p=0.003, 4-5 arası 0.008

dGrup 1-4 arası p<0.001, 2-4 arası p=0.013, 3-4 arası p=0.004, 4-5 arası 0.004

TARTIŞMA

Bu klinik çalışmada infertil olguların alt grupları parmak oranlarının 1'in altında olması ve 1 ya da üzerinde olması durumuna göre sağ ve sol elde ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplardaki olguların parmak oranları 1 ve 1'in üzerinde olma oranına göre benzer oranları olan bazı gruplar birleştirilerek aynı analiz tekrar edildiğinde sadece sağ eldeki oranlarda istatistiksel anlamlı sonuç bulundu. Gruplar arasında parmak oranları açısından farklılık olup olmadığını değerlendirmek için yapılan analizlerde ne sağ ne de sol el 2P:4P oranına göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Dikkati çeken bir özellik vazal agenezi ve hipogonadotropik hipogonadizm gruplarında 2P:4P oranı 1 ve üzerinde olguların oranının daha fazla olması idi fakat farklılık anlamlı değildi. Parmak uzunluğu, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi gibi parametreler açısından da gruplar kendi arasında değerlendirildi. Yaş ve vücut kitle indeksi dışındaki diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar vardı. Hipogonadotropik hipogonadizm grubunun diğer grupların çoğundan boy ve parmak uzunluklarının daha uzun olduğu dikkati çekmektedir.

Hox genlerinin ve prenatal seks steroidlerinin parmak ve genital gelişimde ortak etkileri olabileceği fikri ortaya konulduktan sonra birçok durum ve hastalığı parmak oranlarıyla ilişkilendirmeye çalışan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Parmak oranlarının hesaplanmasında kullanılan parmak uzunluk ölçümleri için genelde parmağın aynı noktaları referans noktalar olarak kabul edilmektedir (45). Fakat ölçüm tekniğinde kullanılan araçlar yönünden çalışmalar arasında bir fikir birliği mevcut değildir. 2P:4P oranını değerlendirmek için günümüze kadar birçok yöntem kullanılmıştır. Kumpas

yardımıyla yapılan fiziksel ölçümler (46), fotokopiden yapılan ölçümler (47), taranmış görüntüler (48), dijital fotoğraflar (49), radyografik görüntüler (50) ve mürekkepli el izleri (51) bu yöntemlerden bazılarıdır. Bu yöntemlerden her birinin farklı sınırlılıkları ve maliyetleri vardır. Fakat genel olarak en fazla tercih edilen yöntemler fiziksel ölçümler, fotokopiler ve taranmış görüntülerdir. Biz de çalışmada tarama görüntülerini kullandık ve bu görüntülerde kumpas yardımıyla uzunluk ölçümleri yaptık. Bu yöntemin avantajları ölçümlerin tekrar edilebilmesi ve görüntülerin bilgisayar ortamında büyütülebilmesidir. Bize göre bu avantajlar özellikle parmağın el ayasıyla birleştiği referans noktasının doğru olarak belirlenmesinde önemlidir. Allaway ve ark. (52) ölçüm yöntemlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmanın sonuçları bizim bu görüşümüzü desteklememiştir. Bahsi geçen çalışmada ölçümün kumpasla yapıldığı fiziksel ölçümler, fotokopiler ve taranmış görüntüler bilgisayar yardımlı görüntü analizi yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre en fazla güvenilirlik bilgisayar yardımlı analizlerde saptanırken güvenilirlik oranı en düşük yöntem taranmış görüntüler olarak belirtilmiştir.

Genital tomurcuğun gelişimi ve parmakların büyüyüp gelişmesi için Hox genlerinin gerektiği ortaya konulduktan sonra (3) mayoz bölünmenin ardından spermatozoada Hox gen ekspresyon ürünlerindeki gösterilmesi Hox genlerinin ve dolayısıyla parmak özelliklerinin fertilitateyle ilişkili olabileceği fikrini uyandırmıştır (53). Bu düşünceden hareketle Manning ve arkadaşları (6) 2P:4P oranıyla sperm sayıları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Germ hücre yetmezliği olan 12 erkekle normal semen parametreleri olan 46 erkeği sağ ve sol el 2P:4P oranlarına göre karşılaştırmışlardır. Sağ el oranlarının iki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğunu hatta bu farkın sol elde de bulunduğunu fakat anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda sağ elde bulunan istatistiksel anlamlı fark bazı alt grupların birleştirilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ne sağ ne sol elde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu karşılaştırmaya azoospermik ve sperm sayıları 5 milyon/ml'nin altında olan olgularla sperm sayısı 5 milyon/ml'nin üzerinde olan olgularda dahildir. Manning ve arkadaşlarının çalışmasına oranla bizim çalışmamızdaki olgu sayıları oldukça yüksektir. Bu nedenle bahsi geçen çalışmada bulunan istatistiksel anlamlı sonuçların güvenilirliği tartışılabilir.

Bu öngörüü literatürdeki bazı çalışmalarda desteklemiştir. Üçyüzaltmış genç erkek üzerinden yürütölen bir çalışmada parmak uzunlukları ile semen kalitesi arasındaki ilişki araştırılmış ve 2P:4P oranı 1 ve 1'in altında olan grupta total sperm sayısı ile parmak oranı arasında direkt ilişki bulunmuştur ($p=0.045$). Çalışmanın sonucunda araştırmacılar bulunan anlamlı sonucun gerçek ilişkiyi yansıtmaktan ziyade yalancı pozitif bir sonuç olabileceğini belirtmişlerdir (54). Örneklemin büyüklüğü arttıkça olası sperm kalitesi ve parmak oranı ilişkisinin güvenilirliğinin azaldığını düşünmek bizce yanlış olmaz.

Tüm bunlara rağmen fertilitayla parmak oranı ilişkisini destekleyen yayınların sayısı da az değildir. Wood ve arkadaşları (55) bu ilişkiyi araştırmak için 44 olgulu bir çalışma yapmışlardır. Olgu popölasyonları 16 adet nonobstrüktif azospermili, 4 adet bilateral vazal agenezili ve 24 adet daha önce fertil olan vazektomize azospermik olgudan oluşmaktaydı. Araştırmacılar bu gruplar arasında cerrahi olarak sperm bulma başarısı ile 2P:4P oranları arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Çalışma daha da ileri götürölerek sperm bulma işlemi başarılı olan olgularda çocuk sahibi olma ve klinik gebelik oranlarını 2P:4P oranlarıyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre daha önceden fertil olan vazektomili hastalarda 2P:4P oranları nonobstrüktif azospermili olgulara göre daha düşüktü. Nonobstrüktif azospermili olgularda sperm bulma işlemi başarılı olanlarda başarısız olanlara kıyasla sol elde daha düşük 2P:4P oranları mevcuttu. Sperm bulma işlemi başarılı olan olguların hiç birinde sol el 2P:4P oranı 1'den fazla değildi. Cerrahi olarak sperm bulunan olguların gebelik başarısı ise 2P:4P oranından etkilenmiyordu.

Bize göre bu çalışmanın en önemli eleştirilebilecek noktası bilateral vazal agenezili olguların sayıları az olduğu için ayrı bir grup olarak değerlendirilemeyip daha geniş başka bir gruba dahil edilmesidir. Çünkü olgular konjenital ve kazanılmış azospermili olgular olarak iki büyük gruba ayrılmış ve bilateral vazal agenezili olgular nonobstrüktif azospermili olgularla beraber değerlendirilip vazektomili olgularla karşılaştırılmıştır. Vazal agenezili olgularda patoloji duktus deferensin yokluğudur. Bu hastalarda testiküler fonksiyon olguların büyük çoğunluğunda yeterlidir ve cerrahi olarak sperm bulma başarısı oldukça yüksektir (56). Bu nedenle zaten olgu sayısı az olan bu çalışmada sperm bulunma oranı oldukça yüksek olan bu küçük grubun varlığı sonuçları

yüksek oranda etkileyebilir. Bununla beraber benzer çalışmalara yöneltilen olgu sayısı azlığı eleştirisi bu çalışma için de geçerlidir.

Parmak oranlarıyla fertilité arasında ilişki olup olmadığını değerlendirirken belki de bir basamak geriye gitmek daha aydınlatıcı olacaktır. O basamak da parmak oranlarıyla cinsiyet hormonları arasında ilişki olup olmadığıdır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda kanıtlar gelişim sırasındaki androjen ve östrojen farklılıklarının indirekt olarak 2P:4P oranıyla bağlantılı olduğu yönündedir ve bu durum doğum sonrası insan korelasyon çalışmalarının temelini oluşturmaktadır (57,58). Parmak gelişiminde seks steroidlerinin gelişim mekanizmasını nasıl etkilediği ve parmak oranları arasında görülen cinsiyet farklılığında prenatal androjen ve östrojenlerin nasıl rol oynadığı konusu hala bir bilinmeyen olarak kalmaktadır. Bu bilinmezliği kısmen de olsa aydınlatmak için deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan en büyük ilgi göreni Zhen ve Chon'un (59) yakın zamanda fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmadır. Bu hayvan çalışmasına göre 2P:4P oranı fetal gelişimin kısa bir dönemi içerisinde prenatal testosteron ve prenatal östrojen sinyalizasyonun dengesiyle belirlenmektedir. Sox 9 adlı bir erken moleküler işaretleyici ile parmaklardaki kıkırdak doku öncülleri belirlenerek fare 2P:4P oranındaki cinsiyetler arası farklılığın embriyonel hayatın 12,5 ve 17. günleri arasında olduğu bulunmuştur. İlginç olarak bu farklılık bazı insan çalışmalarında da belirtildiği gibi sağ tarafta daha güçlüdür. Gelişen parmak primordiası, androjen ve östrojen reseptörlerinden zengindir. Bu zenginlik özellikle 4. parmakta en fazladır. Androjen ve östrojen reseptörlerinin inaktivasyonu ve flutamid gibi reseptör antagonistlerinin kullanımı göstermiştir ki, 2P:4P oranının belirlenmesi 4. parmakta rol oynayan prenatal testosteron ve prenatal östrojen dengesiyle oluşmaktadır. 4. parmaktaki androjen reseptörleri kondrosit proliferasyonunu artırırken, östrojen reseptörlerinin aktivasyonu bu proliferasyonu azaltmaktadır. Sonuç olarak 2P:4P oranını belirleyen 4. parmağın uzunluğudur. Çalışmanın önemli bir sonucu da doğumdan sonra dışardan verilen hormon ve reseptör antagonistleri doğumdan sonraki gelişimde 2P:4P oranını etkilememiş fakat anogenital uzaklığı etkilemiştir. Bu yüzden 2P:4P oranının embriyonel dönemde belirlenip hayat boyu sabit kaldığı ileri sürülmüştür.

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bizim çalışmamızda hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde olanların oranında bir yükseklik göze çarpıyordu. Belki de bu durum bu olguların prenatal

dönemdeki intrauterin mikro ortamlarındaki hormonal düzensizliklerle ilişkili olabilir. Ancak anlamlı bir farkın olmaması bu durumun sadece bahsi geçen birkaç parametreye değil moleküler ve/veya genetik birçok durumla ilişkili olabileceği ihtimalini arttırmaktadır.

Hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda çalışmamızda göze çarpan bir diğer özellik bu olguların boy uzunluklarının ve parmak uzunluklarının diğer grupların birçoğundan istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğudur. Bu durum doğum sonrası dönemde bu olgularda epifizlerin geç kapanmasından ileri gelebilir.

Hipogonadotropik hipogonadizm grubunda görülen gibi bir 2P:4P oranı 1 ve 1'in üzerinde olan olgu sayısı yüksekliği benzer şekilde vazal agenezi grubunda da mevcuttu. Bu grupta da farklılık, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkat çekiciydi. Literatür vazal agenezi ile Hox genleri, parmak uzunluk oranları ve prenatal hormon maruziyeti açısından incelendiğinde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Şimdiye kadar vazal ageneziyle ilişkilendirilen genetik mutasyonların yanında belki de Hox genlerinin direkt olmasa bile indirekt etkileri de vazal agenezi gelişiminde rol oynayabilir.

Parmak uzunluk oranlarıyla prenatal hormon düzeyleri arasındaki ilişki bu oranlarla yetişkin hormon düzeyleri arasında da ilişki olabileceği fikrini doğurmuştur. Yetişkin testosteron düzeyleri ve testosteron yetmezliği ile 2P:4P oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada ortalama yaşı 67 olan 204 prostat biyopsisi yapılan olgu hormon seviyeleri ve sol el 2P:4P oranlarına göre karşılaştırılmıştır. Düşük 2P:4P oranları yüksek testosteron seviyeleri ile korele bulunmuştur. Testosteron düzeyi için kesme değeri 346 ng/dl olarak alındığında testosteron seviyesi bu düzeyin üzerinde olan olguların 2P:4P oranları, testosteron seviyesi bu düzeyin altında olanların 2P:4P oranlarına göre daha düşük bulunmuştur. Biyokimyasal testosteron yetmezliği görülme oranı ile 2P:4P oranı arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Testosteron düzeyi için kesme değeri 231 ng/dl olarak alındığında ise 2P:4P oranı ile testosteron düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (60). Bu çalışmada dikkati çeken özellik çalışma popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek oluşudur. Araştırmacılar tarafından testosteron seviyesi ve testosteron yetmezliğinin araştırıldığı bir çalışmada yaşlı erkeklerden oluşan bir popülasyonun temsil yeteneğinin daha iyi olacağı öne sürülmüştür. Bize göre bu düşüncenin testosteron yetmezliği açısından doğru

olabileceği söylenebilirse de testosteron düzeyleri açısından çalışma popülasyonunun, evreni çok iyi temsil edebileceğine şüphe ile bakmak gerekir.

Bu konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada 96 azoospermik olgu ile 52 kontrol olgusu değerlendirilmiştir. 2P:4P oranı ile testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (61). Benzer parametrelerin değerlendirildiği bir başka çalışma da 370 genç arasında yapılmıştır ve yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (54). Ancak bu çalışmadaki kan örneklerinin alınma zamanları ve parmak uzunluklarının ölçüm yöntemi çalışmanın eksik noktaları olarak göze batmaktadır.

Bizim çalışmamızda da olguların hormon düzeyleri ölçülmüştür. Ancak çalışmamızın amacı gereği seçtiğimiz olgular infertilite kliniğine başvuran bireyler arasından seçildiği için 2P:4P oranı ile hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmede gruplarımızın temsil yeteneğinin oldukça düşük olduğu açıktır. Bu çalışmadan elde edilen hormon ölçümü verileri daha sonra yapılacak bir çalışmada sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak kullanılabilir.

Parmak uzunluk oranlarına benzer bir şekilde birçok fizyolojik ve patolojik durumla ilişkilendirilen bir kavram da fluktuasyon asimetrisidir. Bilateral eşleşmiş morfolojik özellikler gelişimsel süreçte mükemmel bir simetri ve stabilite gösterir. Ancak gelişimsel süreçte simetriden rastgele sapmalar oluşabilir ve durum fluktuasyon asimetrisi olarak adlandırılır ve simetri gösteren morfolojik özellikler (kulaklar, işaret parmakları, el ve ayak bilekleri vb.) arasındaki farklılıkları değişik yöntemlerle ölçerek değerlendirilir (62).

Manning ve arkadaşları (63) yaptıkları bir çalışmada erkeklerde gelişimsel stabiliteyle semen kalitesinin ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. İkinciden beşinciye kadar olan parmakların fluktuasyon asimetrisi düzeyleri ejakulattaki sperm sayısı ve motilitesi ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu durumda azoospermik erkekler en geniş fluktuasyon asimetrisi ölçümlerine sahip olmuşlardır.

Literatürde buna benzer çok sayıda çalışma olsa da bizim çalışmamızı sonuçları açısından en fazla ilgilendirebilecek çalışma Firman ve arkadaşları (64) tarafından yapılmıştır. Çalışmada semen kalitesini parmak uzunluk oranlarının ve fluktuasyon asimetrisinin güvenilir bir şekilde yansıtip yansıtmadığı araştırılmıştır. Yaşları 18-35 arası olan 50 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara semen analizleri, fluktuasyon

asimetrisi ölçümleri ve 2P:4P oranını hesaplamak için 2.-4. parmak uzunluk ölçümleri yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda vücut fluktuasyon asimetrisi ile total sperm sayısı, sperm motilitesi ve sperm baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak her iki el içinde 2P:4P oranı ile semen parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

SONUÇ

Birçok fizyolojik ve patolojik durumla ilişkilendirilmeye çalışılan 2. ve 4. parmak uzunluk oranları literatürdeki birçok çalışmaya rağmen halen belirsizliğini korumaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada varılan sonuçlar infertil olguların alt grupları için 2P:4P oranları arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermiştir.

Bu sonuçlara dayanarak infertil hasta yönetiminde 2P:4P oranının güvenilir bir tanı yöntemi ya da tedavi sonuçlarını doğru bir şekilde öngörebilecek bir parametre olamayacağı söylenebilir. Belki de daha önce bahsedilen fizyolojik ve/veya patolojik durumlarla ilişkisi olabilecek fluktuasyon asimetrisi ve parmak uzunluk oranları farklılıkları, aslında aynı ortak gelişim mekanizmasının işleyiş veya bozukluğunu kısmen yansıtan morfolojik özelliklerdir. Ama bu işleyişte rolü olan faktörler muhtemelen bilinenlerden çok daha fazladır. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla bu faktörlerin ortaya konması parmak oranlarıyla beraber kullanıldığında daha doğru sonuçlar verebilecek başka parametrelerin bulunmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. H rault Y, Fraudeau N, Z k ny J, Duboule D. Ulnaless (Ul), a regulatory mutation inducing both loss-of-function and gain-of-function of posterior Hoxd genes. *Development* 1997;124:3493-500.
2. Peichel CL, Prabhakaran B, Vogt TF. The mouse Ulnaless mutation deregulates posterior HoxD gene expression and alters appendicular patterning. *Development* 1997;124:3481-92.
3. Kondo T, Z k ny J, Innis JW, Duboule D. Of fingers, toes and penises. *Nature* 1997;390:185-198.
4. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 1997;15:179-80.
5. Baker F. Anthropological notes on the human hand. *Am Anthropol* 1888;1:51 76.
6. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998;13:3000-4.
7. Manning JT, Barley L, Walton J, et al. The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. Evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav* 2000;21:163 83.
8. Manning JT, Taylor RP. Second to fourth digit ratio and male ability in sport: Implications for sexual selection in humans. *Evol Hum Behav* 2001;22:61 9.
9. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: A new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses* 2000;54:855 7.
10. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:160 4.
11. Breedlove SM. Organizational hypothesis: Instances of the fingerpost. *Endocrinology* 2010;51:4116 22.
12. Coates JM, Gurnell M, Rustichini A. Second-to-fourth digit ratio predicts success among high-frequency financial traders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:623 8.
13. Anafarta K.  rogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. In: Anafarta K, G      O, Bed  k Y, Arıkan N (eds), *Temel  roloji*. G  ne   Kitabevi, Ankara 1998, pp. 20-7.

14. Aytekin Y, Solakoğlu S. Erkek üreme sistemi histolojisi. In: Kadioğlu A, Çayan S (eds), Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004, pp. 35-60.
15. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan JED, Wein AJ (eds), Campbell's Urology (8th ed). Philadelphia 2002, pp. 41-80.
16. Eardley I, Sethia K. Erectile dysfunction: current investigation and management. Mosby International Ltd, London 1998, pp. 5-19.
17. Ateşçi YZ. Penisin anatomisi. In: Kadioğlu A, Basar M, Semerci B (eds), Erkek ve kadın cinsel sağlığı (1nd ed). Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004, pp. 14-20.
18. Işık AZ, Vicdan K. İn vitro fertilizasyon uygulamalarında laboratuvar. Çağdaş Medikal, Ankara 1999.
19. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome and male infertility. Frontiers in Bioscience 1999;4:1-8.
20. Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG, Massobrio M. Biotechnology of Human Reproduction. Parthenon Publishing, London 2003.
21. Turek, PJ. Erkek infertilitesi. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW (eds), Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara 2009, pp: 699-707.
22. Drews U. Female organs in color atlas of embryology. Thieme Medical Publishers Inc, New York 1995.
23. Larsen WJ. Development of the Urogenital System In Human Embryology, Churchill Livingstone Inc, New York 1993, pp: 235-80.
24. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, et al. Embryology and Development In: Collins P (eds), Gray's Anatomy (3rd ed). Churcill Livingstone Inc, New York 1995, pp. 91-343.
25. Warren DW, Dufau ML, Catt KJ. Hormonal regulation of gonadotropin receptors and steroidogenesis in cultured fetal rat testes. Science 1982; 218:175-7.
26. Tsuji M, Shima H, Cunha GR. In vitro androgen-induced growth and morphogenesis and morphogenesis of the Wolffian duct within urogenital ridge, Endocrinology 1991;128:1805-11.
27. Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. Science 1981;211:1278-84.

28. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. *Hum Genet* 1981;58:78-84.
29. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992;68:283–302.
30. Davis AP, Capecchi MR. Axial homeosis and appendicular skeleton defects in mice with a targeted disruption of *hoxd-11*. *Development* 1994;120:2187–98.
31. Dollé P, Dierich A, LeMeur M, et al. Disruption of the *Hoxd-13* gene induces localized heterochrony leading to mice with neotenic limbs. *Cell* 1993;75:431–41.
32. Papageorgiou S. Cooperating morphogens control *hoxd* gene expression in the developing vertebrate limb. *J Theor Biol* 1998;192:43–53.
33. Herault Y, Beckers J, Gerard M, Duboule D. Hox gene expression in limbs: colinearity by opposite regulatory controls. *Dev Biol* 1999;208: 157–65.
34. Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I, Dey SK, Maas RL. Mechanisms of reduced fertility in *Hoxa-10* mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal *Hoxa-10* expression. *Development* 1996; 122:2687–96.
35. Podlasek, CA, Clemens JQ, Bushman W. *Hoxa-13* gene mutation results in abnormal seminal vesicle and prostate development. *J Urol* 1999;161: 1655–61.
36. Podlasek CA, Barnett DH, Clemens JQ, Bak PM, Bushman W. Prostate development requires sonic hedgehog expressed by the urogenital sinus epithelium. *Dev Biol* 1999;209:28–39.
37. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 1996;272:548–51.
38. Del Campo M, Jones MC, Veraksa AN, et al. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizygoty for the human 2q31 region that includes the *HOXD* cluster. *Am J Hum Genet* 1999;65:104-10.
39. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of *HOX* genes. *Endocrine Reviews* 2006;27:331–55.
40. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright E. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2:615.
41. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. *N Engl J Med* 1996;335:1870–8.

42. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 1974;291:944–9.
43. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980;302:198–209.
44. Kolon TF, Wiener JS, Lewitton M, Roth DR, Gonzales Jr ET, Lamb DJ. Analysis of homeobox gene HOXA10 mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999;161:275–80.
45. Pheasant, S. Anthropometrics: introduction. BSI Education. Milton Keynes:1990 pp: 18-19.
46. Scutt D, Manning JT. Symmetry and ovulation in women. *Hum Reprod* 1996;11:2477-80.
47. Manning JT, Fink B, Neave N, Caswell N. Photocopies yield lower digit ratios (2D:4D) than direct finger measurements. *Arch Sex Behav* 2005;34:329-33.
48. Bailey AA, Hurd PL. Finger length ratio (2D:4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biol Psychol* 2005;68:215-22.
49. Pokrywka L, Rachoń D, Suchecka-Rachoń K, Bitel L. The second to fourth digit ratio in elite and non-elite female athletes. *Am J Hum Biol* 2005;17:796-800.
50. Paul SN, Kato BS, Hunkin JL, Vivekanandan S, Spector TD. The big finger: the second to fourth digit ratio is a predictor of sporting ability in women. *Br J Sports Med* 2006;40:981-3.
51. Hall LS, Love CT. Finger-length ratios in female monozygotic twins discordant for sexual orientation. *Arch Sex Behav* 2003;32:23-8.
52. Allaway HC, Bloski TG, Pierson RA, Lujan ME. Digit ratios (2D:4D) determined by computer-assisted analysis are more reliable than those using physical measurements, photocopies, and printed scans. *Am J Hum Biol* 2009;21:365-70.
53. Erickson RP. Post-meiotic gene expression. *Trends Genet* 1990;6:264-9.
54. Bang AK, Carlsen E, Holm M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Jørgensen N. A study of finger lengths, semen quality and sex hormones in 360 young men from the general Danish population. *Hum Reprod* 2005;20:3109-13.
55. Wood S, Vang E, Manning JT, et al. The ratio of second to fourth digit length in azoospermic males undergoing surgical sperm retrieval: predictive value for sperm

- retrieval and on subsequent fertilization and pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *J Androl* 2003;24:871-7.
56. Qiao D, Wu HF, Qian LX, Song NH, Feng NH. Clinical features & diagnostic and therapeutic strategies of congenital absence of the vas deferens. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11:818-21.
 57. Hönekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: New data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:313-21.
 58. Digit Ratio: A Pointer to Fertility, Behavior, and Health. Manning JT. Rutgers University Pres. 1st ed. Piscataway, NJ: 2002.
 59. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of the sexually dimorphic digit ratio. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16289–94.
 60. García-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, Ribal MJ, Alcaraz A. Second to fourth digit ratio, adult testosterone level and testosterone deficiency. *BJU Int* 2012;109:266-71.
 61. Manning JT, Wood S, Vang E, et al. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and testosterone in men. *Asian J Androl* 2004;6:211-5.
 62. Livshits G, Kobylansky E. Fluctuating asymmetry as a possible measure of developmental homeostasis in humans: a review. *Hum Biol* 1991;63:441-66.
 63. Manning JT, Scutt D, Lewis-Jones DI. Developmental stability, ejaculate size and sperm quality in men. *Evol Hum Behav* 1998;19:273-282.
 64. Firman RC, Simmons LW, Cummins JM, Matson PL. Are body fluctuating asymmetry and the ratio of 2nd to 4th digit length reliable predictors of semen quality? *Hum Reprod* 2003;18:808-12.

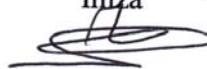
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emre Can AKINSAL'a ait İnfertil Olguların Alt Gruplarında İkinci ve Dördüncü Parmak Uzunluk Oranlarının Karşılaştırılması adlı çalışma, jürimiz tarafından **Üroloji** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 13/06/2012

İmza

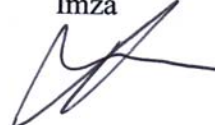
Başkan: Prof. Dr. İbrahim GÜLMEZ

İmza


Üye: Prof. Dr. Atila TATLIŞEN

İmza


Üye: Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

İmza


Üye: Doç. Dr. Aydın ÜNAL

İmza


Üye: Yrd. Doç. Dr. Abdullah DEMİRTAŞ

İmza
