

Kriptorkizm Etiyopatogenezinde Ailevi İnsidans ve Kromozomal Bozuklukların Rolü

Nihat ARIKAN
L.Sezai YAMAN

ETIOLOGICAL ROLE OF THE HEREDITARY
FACTORS IN CRYPTORCHIDISM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 25 Mart 1989
Kabul Tarihi: 1 Ağustos 1989

ÖZET

Kriptorkizm etiyopatogenezinde nendiler faktörlerin rolü 44 ailede araştırılmıştır. Birinci dereceden erkek akrabalarda familial kriptorkizm insidansı %7,1 olarak bulunmuştur. Bu oran birinci dereceden akrabalarda %8,9 olarak beklenen multifaktörial kalıtım insidansına oldukça yalan olarak görülmektedir. Birinci dereceden akraba evliliği olan ve olmayan ailelerde kriptorkizm görülme oranları arasında büyük bir fark bulunmamıştır. 13 hastada yapılan seks kromatin tayini ve periferel kromozom analizlerinde herhangi bir patoloji tesbit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Kriptorkizm, Ailevi insidans, kromozomal bozukluklar.

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi C.8, S.4,1990,305-308

SUMMARY

The etiological role of the hereditary factors in cryptorchidism are evaluated in 44 families. Familial incidence of cryptorchidism in first degree male relatives was found to be 7.1%. This rate compares favorably to the expected multifactorial inheritance rate in first degree relatives which is 8.9%. The incidence of cryptorchidism were found 10% and 8.8% subsequently in first degree relative and nonrelative marriages. Sex chromatin typing and peripheral chromosomal analyses were achieved in 13 patients and no pathological evidence was found.

KeyWords: Cryptorchidism, Familial incidence, Chromosomal Anomalies.

T J Research Med Sci. V.8, N.4,1990,305-308

Klinik olarak yaklaşık 200 yıl önce ilk kez tanımlanan ve her dönemde dikkatleri çekip araştırılan bir sorun olmasına karşın, kriptorkizm etiyopatogenezinde tam bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Testislerin normal iniş mekanizmasının bile tam olarak açıklanamamış olduğu düşünülürse farklı yaklaşımların olması bir dereceye kadar doğal karşılanmalıdır.

Kriptorkizm etiyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü üzerinde değişik araştırmalar yapılmış, testislerin hatalı inişlerine ve artmış malignansi potansiyeline kromozomal düzeyde bir cevap aranmıştır (1,2).

Dış kaynaklı araştırmalarda kriptorkizmde birinci dereceden akrabalarda ve kardeşlerde multifaktörial ailevi insidans oldukça yüksek oranda

bildirilmektedir (8). Özellikle ülkemizde yakın akraba evlilikleri, bir çok herediter anomalinin morbiditesindeki önemi nedeni ile her zaman gündeme getirilen bir sorundur.

Bu çalışma, kriptorkizm etiyopatogenezinde herediter faktörlerin rolünün belirlenmesi ve oldukça masraflı, zaman alıcı kromozomal araştırmaların bu hastalarda rutin yapılması gereken bir inceleme haline getirilmesinin ne dereceye kadar gerekli olduğunun gösterilmesine yönelik olarak yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran kriptorkizm olguları arasında bir veya daha fazla erkek kardeşi olan 44'ü çalışma grubunda alınmıştır.

Tablo 1. Birinci Dereceden Erkek Akrabalarda Kriptorkizm İnsidansı

	Toplam	Kriptorkizm olan	%
Babalar	44	—	
Erkek kardeşler	54	7	12.9
Toplam	98	7	7.1

Hastaların anne ve babaları arasında akrabalık olup olmadığı varsa derecesi sorulmuş, babada diğer erkek kardeşlerde ve ikinci dereceden akrabalarda kriptorkizm olup olmadığı öğrenilerek kaydedilmiştir. Annenin hastaya gebeliği sırasında bir hastalık geçirip geçirmediği, travma ya da operasyona maruz kalıp kalmadığı, herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, radyolojik tetkikler yapıp yapılmadığı öğrenilmiştir.

Hastaların fizik ve ruhsal gelişim durumu, kriptorkizm dışında başka bir hastalığı, anomalileri olup olmadığı araştırılmıştır, obesite jinekomasti, dış genital organların gelişimi yönünden incelenmiştir.

13 hastada seks kromatin ve karyotip tayinleri, periferik kromozom analizleri yapılarak sonuçları aynı fakültenin Genetik Bölümüne değerlendirilmiştir. Bu hastalarda Direkt Üriner Sistem Grafisi ve İntravenöz pyelografi yapılarak başka ürolojik anomaliler araştırılmıştır.

BULGULAR

Annenin gebeliği sırasında geçirdiği hastalıklar, travma ve operasyon ile kullandığı ilaçlar ve uygulanan radyolojik inceleme sorularak bunların kriptorkizmle ilişkileri araştırmak istenmiş ancak kayda değer bulgular bulunamamıştır.

Birden fazla erkek çocuğu olan 44 ailede anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı, varsa derecesi, babada ve diğer kardeşlerde kriptorkizm olup olmadığı araştırılmıştır. Hiçbir hastanın babasında kriptorkizm olmadığı tesbit edilmiş, diğer bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

İkinci dereceden erkek akrabalarda (amca, dayı, erkek yeğen ve üvey erkek kardeşlerde) kriptorkizm olup olmadığı tesbit edilmek istenmiş, ancak güvenilir düzeyde bilgi edinilemediği için bu grupta araştırmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 2. Birinci Dereceden Akraba Evliliklerinin Kriptorkizm İnsidansındaki Rolü

Anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık	Sayı	Birden çok çocukta kriptorkizm
Olanlar	10	1 (%10)
Olmayanlar	34	3 (%8.8)

Anne ve baba arasında birinci dereceden akraba evliliği olan 10 aile ve akraba evliliği olmayan 34 ailede birden fazla çocukta kriptorkizm görülme oranları incelenmiştir (Tablo 2).

Birinci dereceden akraba evliliği olan 10 aileden birinde (%10) birden daha fazla çocukta kriptorkizm olduğu, birinci dereceden akraba evliliği olmayan 34 aileden ise üçünde (%8.8) birden fazla çocukta kriptorkizm olduğu bulunmuştur.

13 hastada seks kromatin, karyotip tayini ve periferik kromozom analizleri yapılmıştır. Bu gruba kriptorkizm yanısıra hipospadias ve Noonan Sendromu olan iki hasta rastgele seçim yapılmadan direkt olarak dahil edilmişlerdir (Tablo 3).

13 olgunun tümünde seks kromatin (—) olarak bulunmuş ve tüm olgularda karyotip tayini 46 XY olarak tesbit edilmiştir. Bir olguda Y kromozomunda görülen polimorfizm, bir olguda bazı kromozomlardaki kırıklar normal olarak değerlendirilmiştir. Bir olguda D ve G gruplarında görülen satellite artışları normal olarak (polimorfik familial) değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda kriptorkizme neden olabilecek primer gen düzensizliklerinin belli kromozomlarda lokalizasyonları gösterilememiştir (1,2,3). Ancak majör etkili bazı seks kromozomal anomalilerinde (XXY, XXYY, XXXXY, XYY, X0/XY, XX-erkek gibi) ve otozomal kromozomal anomalilerde (Trizomi 13,18,21,9,14) diğer anomalilerin yanısıra kriptorkizmde görülebilmektedir (11).

Çalışmamızda 13 olgunun birinde Y kromozomunda polimorfizm tesbit edilmiş, bir olguda G ve D gruplarında bazı üyelerde satellite artışı bulunmuş, bir olguda da bazı kromozomlar-

Tablo 3. Kriptorkizm Olgusunda Seks Kromatin, Karyotip Tayini ve Periferal Kromozon Analizi Sonuçları

Olgu No	Seks Kromatin	Karyotip	Birlikte Anomali	Sonuç
1. Bilateral	(-)	46 XY	Noonan Send.	Normal
2. Bilateral	(-)	46 XY	Hipospadias	Normal
3. Bilateral	(-)	46 XY	Bilateral ureteropelvik darlık	Normal
4. Bilateral	(—)	46 XY	—	Normal
5. Unilateral	(-)	46 XY (Y kromozomunda polimorfizm)	—	Normal
7. Bilateral	(-)	46 XY	—	Normal
8. Bilateral	(-)	46 XY (D ve G gruplarında bazı üyelerde satellite artışı)	—	Normal polimorfik familial)
9. Bilateral	(-)	46 XY (bazı kromozomlarda kırılma)	-	Normal (Rastgele olarak değerlendirildi)
10. Bilateral	(-)	46 XY	—	Normal
11. Bilateral	(-)	46 XY	—	Normal
12. Bilateral	(-)	46 XY	—	Normal
13. Bilateral	(-)	46 XY	-	Normal

da kırılmalar görülmüştür. Ancak bu bulgular normal varyasyonlar olarak kabul edilmiştir. Tüm olgularda karyotip 46 XY, seks kromatin (—) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Mininberg ve Bingöl kriptorkizm olan 13 hastanın üçünde testis dokusu biopsi materyalinde bazı kromozomlarda kırıklar ve bir olguda hatalı "Z" kromozomu gibi bazı yapısal kromozomal bozukluklar göstermişlerdir (9). Dougal ve arkadaşları 13 olgunun biopsi materyalinde herhangi bir bozukluk bulamamış (3), Dewald ve arkadaşları ise gene 13 olguda hem periferal kan hem de testis dokusunda kromozomal bir patoloji gösterememiştir (2). Bu konuda en geniş kapsamlı araştırmayı Barton ve Schmidt 50 olgu üzerinde hem periferal kan hem testis doku materyalinde yapmışlardır. Klinefelter olan bir olguda her iki materyalde 47 XXY/48 XXXY tesbit etmişler, bir olguda ise periferal kanda normal karyotip görülürken testis biopsi dokusunda triozomi 8(46XY/47 XY-8) tesbit etmişlerdir, ancak bu sonuçlar normal erkek popülasyonunda görülen 1782 lik kromozomal anomali insidansı ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (1).

Değişik interseksüalite olgularında, özellikle hipospadias, yukarı üriner sistem malformasyonları, epididimis ve duktus deferens anomalileri gibi değişik ürogenital sistem malformasyonlarında birlikte kriptorkizm sık olarak görülmektedir (4,6,11). Kriptorkizm, hipospadias ve normal büyüklükte fal-

lus olan olgularda interseksüalite görülme oranı %27 olarak belirtilmektedir. Kriptorkizm olup başka bir semptomu olmayan hastalarda intravenözpyelografide %10.5 oranında üriner trak-tusun komplet duplikasyonu, nonobstrüktif ureteral dilatasyon ve böbreğin malrotasyonu gibi anomaliler saptanmıştır, ancak bunların sadece %1'inde cerrahi müdahale gerekmektedir (5). Çalışma grubumuzda bulunan bir hipospadias ve intravenözpyelografide bilateral ureteropelvik darlık tesbit edilen bir olguda herhangi bir kromozomal anomali tesbit edilememiştir.

Bazı nonkromozomal malformasyon sendromlarında da birlikte kriptorkizm görülebilmektedir. Bunlar arasında Prader Willi, Kallman, Laurence-Moon-Biedl, Noonan sendromu ve daha birçokları sayılabilir (10,11). Çalışmamızda Noonan sendromu tanısı konmuş bir olguda kromozomal tetkikler normal olarak bulunmuştur.

Normal zamanında, 2.500 gr. ve üstünde ağırlıkta doğan infantlarda kriptorkizme %3.4 oranında görülür. Doğumdan sonraki 9 ay içinde spontan iniş olabilmekte ve 9. ay sonunda kriptorkizm oranı erişkinlerdekiyle aynı oranda, %0.7-0.8 olarak, bulunmaktadır (5,6). Jones ve Young'm yaptıkları bir çalışmada kriptorkizmde nisbi de olsa ailevi insidans rol oynadığı bildirilmektedir. Bunun Mendelian ve kromozomal bir kalıtım olmadığı, multifaktörial olduğu görülmektedir. Bu araştırmacılar ailevi insidansı birinci dereceden akrabalarda %6.5, kardeşlerde ise %9.75 olarak bulmuşlardır (8).

Tablo 1'de gösterildiği gibi araştırma grubumuzda toplam 98 birinci dereceden akrabada kriptorkizm insidansı %71 olarak bulunmuştur. Multifaktörial kahtım insidansı birinci dereceden akrabalar için, tüm popülasyondaki kriptorkizm insidansının kare köküne eşittir ki, bu durumda beklenen multifaktörial kalıtım oranı %89 olmaktadır (8). Araştırma grubumuzdaki %7.1'lik oran bu değere oldukça yalan bulunmuştur. Kardeşlerde beklenen multifaktörial kalıtım oram ise 1/%8.9'dur ki bu da yaklaşık %11.24'lük bir orandır (8). Çabşma grubumuzda kardeşler için bulunan %12.9'luk multifaktörial kalıtım oram da beklenen orana yakın olarak bulunmuştur.

Tablo 2'de birden fazla çocukta kriptorkizm görölme insidansı anne ve baba arasında birinci

dereceden akrabalık olan ve olmayan gruplarda karşılaştırılmıştır. Akrabalık olan grupta %10 olmayan grupta %88 gibi birbirine oldukça yakın oranlar bulunmuştur.

Sonuç olarak, kriptorkizmde ailevi insidans rol oynamaktadır. Bu multifaktörial bir insidandır. Ailenin bu yönden aydınlatılması uygun olacaktır. Yapılan çalışmaların masrafı, vereceği sonuçlar göz önüne alacak olursa, başka anomalilerin bulunmadığı kriptorkizm olgularında kromozomal tayinlerin yapılması mutlak gerekli değildir. Bu olgularda seks kromatine bakılıp, pozitif bulunursa daha ileri tetkiklere gidilebilir. Ancak birlikte başka anomalilerde bulunuyorsa kriptorkizm ön planda tutarak değil, majör kromozomal anomalilerin bulunabileceği düşünülerek ileri genetik araştırmalar yapılmasında fayda olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bartone FF, Schmidt MA: Cryptorchidism: Incidence of Chromosomal Anomalies in 50 Cases. J. Urol, 127:1105-1106,1982.
2. Dewald GW, Kelalis P, Gordon H: Chromosomal Studies in Cryptorchidism. J. Urol., 117:110-112,1977.
3. Dougall AJ, McLean N, Wilkinson AW: Histology of the Maldescended Testis at Operation. Lancet, 1:771,1974.
4. Elder JS: Cryptorchidism: Isolated and Asstociated with Other Genitourinary Defects. Pediatr Clin North Am. 34:1033,1987.
5. Elder JS: The Undescended Testis. Surg Clin North Am. 68:983-1005,1988.
6. Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, Walsh PC: Campbell's Urology, 5 th. ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1986, II:pp. 1947-1962.
7. Hohenfellner R, Zing EJ, Marberger M: Urologie in Klinik and Praxis, 1 st. ed., Geor Thieme Verlag, New York, 1983, II: pp. 1028-1039.
8. Jones IRG, Young ID: Familial Incidence of Cryptorchidism. J. Urol., 127:508,1982.
9. Mininberg DT, Bingol N: Chromosomal Abnormalities in Undescended Testes. Urology, 1:98,1973.
10. Okuyama A, Nishimoto N, Yoshioka T, Nomiki M, Itatani, H, Tahaho M, Mizutoni S, Aonu T, Matsumoto K, Sonoda T: Gonadal Findings in Cryptorchid Boys with Noonan's Phenotype. Eur. Urol, 7:274-277,1981.
11. Visser HKA: Associated Anomalies in Undescended Testes. Eur. J. Pediatr., 139:272-274,1982.