

Oligospermik İnfertil Bir Erkekte Resiprokal Translokasyon t(1;5)(p33;qter)

Deniz EROL^a, Hüseyin YÜCE

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemekte olup erkek faktörlü vakaların yaklaşık olarak yarısı oligospermi, azospermi gibi hatalı spermatogenezle ilişkilidir. İnfertil erkek hastalarda somatik kromozom anomali insidansının %2.2 ve 19.6 arasında olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmamızda, infertilite nedeniyle laboratuvarımıza gönderilen çiftte yapılan sitogenetik analiz sonuçları sunulmuştur. Kadında normal karyotip (46,XX), erkekte dengeli resiprokal translokasyon [46,XY,t(1;5)(p33;qter)] belirlenmiştir. Olguda var olan kromozomal düzensizliğin spermatogenezisi etkileyerek infertiliteye neden olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: Translokasyon, infertilite, oligospermi

ABSTRACT

Reciprocal Translocation T(1;5)(P33;Qter) in aq Oligospermic Infertile Male

Infertility affects an estimated 15% of couples and in roughly half of cases male-related factors are involved, frequently associated with impaired spermatogenesis, e.g. oligospermia or azospermia. The incidence of somatic chromosome anomalies in infertile male patients have been reported between 2.2 and 19.6%. In this study, we present the results of a cytogenetic analysis performed on a couple, who were referred to our laboratory due to infertility. We found a normal karyotype (46,XX) in female, and balanced reciprocal translocation [46,XY,t(1;5)(p33;qter)] in the male. We deduced that chromosomal rearrangements in this case were caused infertility due to the interference with spermatogenesis.

Key words: Translocation, infertility, oligospermia

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemekte olup, erkek faktörlü vakaların yaklaşık olarak yarısı oligospermi, azospermi gibi hatalı spermatogenezle ilişkilidir (1). Erkek üremesini çeşitli eksternal faktörler etkilese de genetik faktörlerin önemli role sahip olduğu bilinmektedir (2). İnsan erkek infertilitesi ve kromozomal anormallikler sıklıkla yakın ilişkilidir (3). Açıklanmamış oligospermik ve azospermik erkeklerde sayısal ve yapısal kromozom anormallikleri, Y kromozomunun azospermi faktör bölgesi (AZF) delesyonları ve kistik fibrosis transmembran regülatör (CFTR) genindeki mutasyonları içeren genetik anormallikler tespit edilmiştir (4). Yapısal kromozom anomali insidansının infertil erkeklerde (ortalama %5.1) normal popülasyona göre (ortalama %0.5) 10 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu anormalliklerin %3.8'i cinsiyet kromozomlarını, %1.3'ü otozomları içermektedir (1).

Üreme bozukluğuna sahip erkeklerde görülen en yaygın kromozomal anormallik şüphesiz Klinefelter sendromudur (5). Kromozomal yeniden düzenlenmeler erkek üreme bozukluklarında önemli rol oynamakta olup sitogenetik anormallikler azospermik erkeklerde (13.7), oligospermik erkeklerden (4.6) önemli derecede yüksek oranda görülmektedir. Bunların büyük bir kısmını cinsiyet kromozom anormallikleri oluşturmaktadır (6). Sperm sayısı düştüğünde anomali insidansı artmaktadır (7). İlginç olarak oligospermik grupta en sık,

otozom anomalileri (%3) görülürken azospermik erkeklerde cinsiyet kromozom anomalileri (%12.6) baskındır (1, 7).

Bu çalışmamızda primer infertilite gösteren oligospermik bir erkekte tespit etmiş olduğumuz kromozom 1 ve 5 arasında gerçekleşen bir nonrobertsonian translokasyonu sunmayı amaçlıyoruz. Bilgilerimize göre tespit etmiş olduğumuz bu translokasyon daha önce infertil erkeklerde tanımlanmamıştır.

OLGU SUNUMU

Proband, primer infertilite gösteren 28 yaşında bir erkektir. 29 yaşında sağlıklı bir kadınla 8 yıllık evli olup primer infertilite sebebiyle sitogenetik araştırma için laboratuvarımıza gönderilmiştir. Olgunun cinsiyet gelişimi, medikal hikayesi ve fizik muayenesi normaldir. Boyu 190 cm ve kilosu 95 kg'dır. Semen analizi sonucu oligospermiktir. Proband ve eşinin karyotip analizi için standart sitogenetik yöntemler uygulandı. Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları GTG bantlama yöntemi ile boyanarak 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirildi. Olgunun kromozom analizi sonucunda 46,XY,t(1;5)(p33;qter) karyotipi tespit edildi. Eşinin karyotipi normal (46,XX) olarak belirlendi. Probandın ebe-

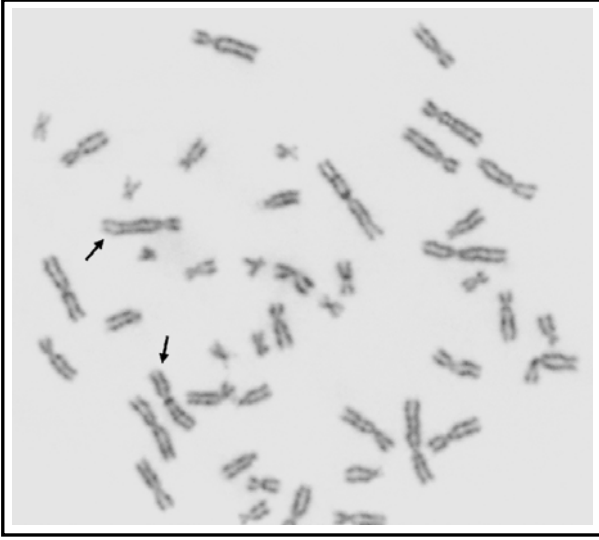
^a Yazışma Adresi: Dr. Deniz EROL, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

* VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi, 2006, Kayseri.

Tel: +90 424 237 0000

e-mail: denizerol@gmail.com

veyinlerinden kromozom analizi yapılamadı. Şekil 1'de olguya ait metafaz plağı gösterilmiştir.



Resim 1. 46,XY,t(1;5)(p33;qter) karyotipli vakanın sitogenetik çalışma sonucu elde edilen metafaz plağı

TARTIŞMA

İnfertil erkeklerde somatik kromozom anomali insidansının %2.2 ve 19.6 arasında olduğu rapor edilmiş olup cinsiyet kromozom anomalileri otozomal anomalilerden daha yüksek bir frekansta görülmektedir. Bununla birlikte azospermik ve oligospermik erkekler karşılaştırıldığında, cinsiyet kromozom anomalileri sadece azospermik grupta (%12) baskın iken oligospermik grupta otozomal anomaliler (%3) daha sıktır (8).

Erkek faktörlü infertilitede en yaygın kromozomal yeniden düzenlenmeler arasında Robertsonian translokasyon ve akrosentrik kromozomları içeren resiprokal translokasyon gelmektedir. Bu anormallikler genellikle düşük spermiyogram değerleriyle ilişkilidir. Her ne kadar bazı translokasyonlar erkek faktör infertilitesiyle ilişkili olsa da aynı translokasyon dışı faktörlü infertiliteyle uyumlu değildir. Erkek ve dişilerde translokasyonun farklı ekspresyonundan sorumlu olan mekanizma bilinmemektedir (6). Kromozomal yeniden düzenlenmeler ve hatalı spermatogenez arasındaki nedensel ilişkinin, mayoz esnasında kromozom sinapsis olayında değişime neden olan yapısal bir etki olabileceği ileri sürülmektedir (1).

Yeni doğanlarla karşılaştırıldığında infertil erkeklerde artmış bir resiprokal translokasyon insidansı bulunmaktadır. Azospermik erkeklerde bu translokasyon insidansı kontrol popülasyonuna göre 9 kat daha fazladır. Oligospermik erkeklerde daha az translokasyon görülmektedir. Daha önce rapor edilen translokasyonlar arasında kromozom 1 ve 9, 1 ve 16, 1 ve 18, 3 ve 4 arasındaki translokasyonlar bulunmaktadır (7). Otozomal kromozom anomalisi taşıyan erkeklerdeki infertilite, eşleşmemiş otozomal materyal ile cinsiyet kromo-

zomları arasındaki fiziksel kontakla ilişkili olabilir ve bu da spermatogenezin durmayla sonuçlanır (6).

Bache ve ark. (1) otozomları içeren dengeli yeniden düzenlenmeye sahip 464 infertil erkekte tespit ettikleri 357 ikiyönlü resiprokal translokasyon, 81 inversiyon ve 26 kompleks yeniden düzenlenmeyi rapor etmişlerdir. Bu çalışmada infertil erkeklerde gözlenen en sık yeniden düzenlenme inversiyon 1'dir. 71 azospermik arasında kromozom 1'i içeren karyotipli bireylerin önemli artışı olduğu tespit edilmiştir. Daha önce spesifik olarak kromozom 1'i içeren inversiyon veya translokasyon taşıyan birkaç sporadik infertil erkek rapor edilmiştir. Kromozom 1, erkek germ hücre gelişimi ile ilişkili olarak görülmektedir. Olası bir açıklama kırık noktalarının, kromozom 1'de yer alan erkek-spesifik fertilitate genlerini bozduğudur. Bache ve ark. yaptıkları çalışmada kromozom 1'de yer alan 5 bölgenin (1p32, 1p22, 1q12, 1q21, 1q24) infertil erkekler ve kohort arasında kırık noktalarının dağılımı açısından önemli farklılıkları gösteren otozom bölgeleri olduğunu rapor etmişlerdir. Bu 5 bölge hariç tutulduğunda bile kromozom 1 kırık noktalı bireylerin sayısının infertil erkekler arasında yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Buna göre Bache ve arkadaşları kromozom 1'in büyük bir kromozomal bölgeye sahip olduğunu ve bu bölgenin bütünlüğünün normal spermatogenez için önemli olduğunu ileri sürmektedirler. Olesen ve ark. (2) dengeli resiprokal translokasyonlu 265 infertil erkekte yaptıkları çalışmada 36 kırık noktaları; 9p21-22, 3p13-14, 1q22-23, 1p36 ve 1p32-33 olmak üzere 5 farklı demette yer almaktadır. Bu bölgelerde sırasıyla TET1 (testis-expressed transcript), TET2, TET5, TET6 ve TET11 haritalanmıştır. Bu kırık bölgeleri infertil erkeklerde en fazla sayıda bulunan kırık bölgeleridir. 1q22-23 bölgesinde 7 ve 1p36 bölgesinde 3 kırık noktası tespit edilmiştir. Ayrıca TET11'in yer aldığı 1p32-33 bölgesinde 13 kırık noktası belirlemiştir. Bu çalışmada infertil erkeklerde rapor edilen 265 translokasyon kırık noktasının 76'sının kromozom 1'de lokalize olması bu kromozomun erkek fertilitesinde fonksiyona sahip birkaç geni içerdiğini ortaya koymaktadır. Olgumuzda tespit etmiş olduğumuz resiprokal translokasyonda da kromozom 1'in p33 bölgesinde bir kırık söz konusudur. Olgumuzdaki infertilite muhtemelen daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere kromozom 1'de yer alan erkek-spesifik fertilitate genlerinin bu translokasyon sonucunda bozulmasıyla alakalıdır.

Kromozomal anormallikler mayozda hatalı kromozom eşleşmesi ve crossing-over ile ilişkili olabilir. Diğer bir olasılıksa bazı kromozom kırık noktalarının testiküler gelişim ve fonksiyonu için önemli genlere engel olduğudur (2).

Translokasyon 1;5 ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki daha önce rapor edilmemiştir. Olgumuzda görülen bu translokasyon normal bir fenotiple ilişkilidir ancak erkek infertilitesine sebep olan spermatogenez mekanizmalarında güçlü bir etkiye sahip olabilir. İnfertil hastalarda genetik bozuklukların anlaşılması üreme teknolojisindeki gelişmeler için oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bache I, Assche EV, Cingoz S, et al. An excess of chromosome 1 breakpoints in male infertility. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:993-1000.
2. Olesen C, Hansen C, Bendtsen E, et al. Identification of human candidate genes for male infertility by digital differential display. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(1):11-20.

3. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. Hum Reprod Update 2000; 6(1):93-105.
4. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. Hum Reprod 2002; 17(1):13-6.
5. Quintana de la Rosa JL, Gallegos Avila G, Garcia Cavazos R, Zungri Telo E. Chromosomal translocation 3;22 in an infertile man. Fertil Steril 2001; 75(6):1222-3.
6. Sazci A, Ercelen N, Ergul E, Akpınar G. Male factor infertility associated with a familial translocation t(1;13)(q24;q10). Fertil Steril 2005; 83(5):1548-50.
7. Mark HF, Sigman M. Male infertility associated with a unique 8;22 translocation. Exp Mol Pathol 1999; 67(1):57-61.
8. Lorda-Sanchez I, Tejedor C, Sanz R, Rodriguez de Alba M, de la Fuente A, Fernandez E, Ayuso C, Ramos C. A maternal inherited translocation t(1;22)(q11;p11) in two infertile brothers. Genet Couns 2001; 12(1):95-100.

Kabul Tarihi: 20.04.2009