

AİLESEL DENGELİ RESİPROKAL TRANSLOKASYON t(9;11)(p12;p11.2)'UN ÜREME PERFORMANSINA ETKİSİ

Gülşen ÖKTEN¹, Nurten KARA¹, Şengül TURAL¹, Davut GÜVEN², Nevin KARAKUŞ¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, sekiz yıldır infertil, dört IUI (Intrauterin İnseminasyon) denemesinin başarısız, IVF (In Vitro Fertilizasyon) denemesinin ikincisinde başarılı olan fakat 8 haftalıkken gebelik kaybı yaşayan bir çift sunuldu.

Gereç ve yöntemler: Sitogenetik analizde, periferik kandan elde edilen kromozomlara tripsin gimza bantlama (GTG) uygulanarak karyotip analizleri yapıldı.

Bulgular: Fenotipik olarak normal görülen olguların karyotipleri 46,XX ve 46,XY,t(9;11)(p12;p11.2) olarak saptandı. Erkek olgunun annesinde de aynı translokasyon bulundu. Baba hayatta olmadığından incelenemedi. Ayrıca olgunun iki dayısının oğullarından biri 15 yıllık evli ve infertil, diğeri 5 yıldır evli ve infertildir, bu kişilere henüz ulaşamadığından incelenemedi.

Tartışma: Dengeli translokasyonlu olgumuzun verebileceği gametlerden özellikle 9p monozomisi ve infertilitenin birlikte görüldüğü diğer benzer translokasyonlu olgular karşılaştırılarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: kromozomal translokasyon, infertilite

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: 3, Sayfa: 173- 6

SUMMARY

THE EFFECT OF FAMILIAL BALANCED RECIPROCAL TRANLOCATION t(9;11)(p12;p11.2) TO REPRODUCTIVE PERFORMANCE

Aim: In this study, we report a couple who had been infertility problem for eight years and they had four failed IUI and one failed IVF. In second IVF attempt the women got pregnant and it resulted with abortion in eight week.

Material and methods: Cytogenetic analysis was performed by standart peripheral blood culture and GTG method by using phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte.

Results: The women and her husband were phenotypically normal but karyotype analysis revealed 46, XX and 46,XY,t(9;11)(p12;p11.2) respectively. The mother of the husband's karyotype analysis showed the same translocation. The father of the husband's could not examined because he was not alive. Also two uncles of the husband were suffered from infertility for fifteen and five years respectively. However cytogenetic analyses of the uncles had not been accomplished yet. Balanced translocation carriers could give unbalanced chromosomes.

Conclusion: The infertility cases of especially monosomy 9p and the other similar translocations that can result from the parents of balanced translocation carriers are represented here by comparing.

Key words: chromosomal translocation, infertility

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: 3 Pages: 173- 6

Yazışma adresi: Prof. Dr. Gülşen Ökten. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 55139 Samsun

Tel.: (0533) 492 52 82

e-posta: stural@omu.edu.tr

Alındığı tarih: 04.08.2011, revizyon sonrası alınma: 30.11.2011, kabul tarihi: 11.01.2012, online yayın tarihi: 12.01.2012

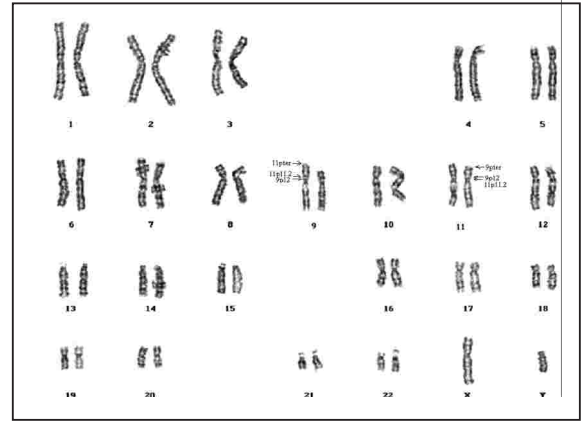
GİRİŞ

Çeşitli çalışmalar infertilitede genomik yeniden düzenlenmelerin; anöploidi, translokasyonlar, inversiyonlar, Y kromozom delesyonları artmış sperm dizomisi ve DNA hasarının etkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁾. Genel popülasyonda bildirilen kromozom anomalilerinin sıklığı % 1'den düşük iken, üreme problemi olan hasta gruplarında, bu oran %5 civarındadır. Bu değişimler arasında otozomal robertsonian translokasyonlar ve cinsiyet kromozomu aberasyonları ön sıradadır⁽²⁾. Kromozomal anomaliler, infertil erkeklerde daha yaygın görülmelerine rağmen, hem erkek hem de kadınlarda infertiliteye neden olabilirler⁽³⁾. Özellikle infertil erkek hastalarda somatik kromozom anormali insidansının %2.2 ve 19.6 arasında olduğu rapor edilmiştir. Sex kromozom anomalileri, insan kromozom anomalileri içinde en yaygın görülenlerdir. infertil erkeklerde cinsiyet kromozomu anomalisi oranı %3.8 iken, otozomal kromozomlardaki anormali oranı %1.3'tür⁽⁴⁾. Normal bireylerle karşılaştırıldığında infertil erkeklerde yapısal kromozom anomalisi görülme sıklığı 1-4 kat daha fazladır^(5,1). Bu anomaliler üremeyi etkilemektedir. Sperm sayısı düştüğünde anormali insidansı artmaktadır. Oligospermik grupta en sık, otozom anomalileri (%3) görülürken azospermik erkeklerde cinsiyet kromozom anomalileri (%12.6) baskındır⁽⁶⁾. Otozomal kromozom-lardaki değişiklikler, özellikle Robertson tipi translokasyonlar, spermatogenez sırasındaki bazı merkezi etkilerle sperm yoğunluğunu bozabilirler. Benzer anomalileri olan kadın taşıyıcılarda ise gametogenez görülmekte, ancak etkilenmemektedir. Bu nedenle kadın taşıyıcılarda, spontan abortus veya malforme çocuk sahibi olma riski mevcuttur. Oysa erkek taşıyıcılarda, kromozomal anomalilerin sterilite veya subfertiliteye yol açtığı belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Bu çalışmada üreme problemi olan t(9;11)(p12;p11.2) taşıyıcısı bir aile sunulmuştur.

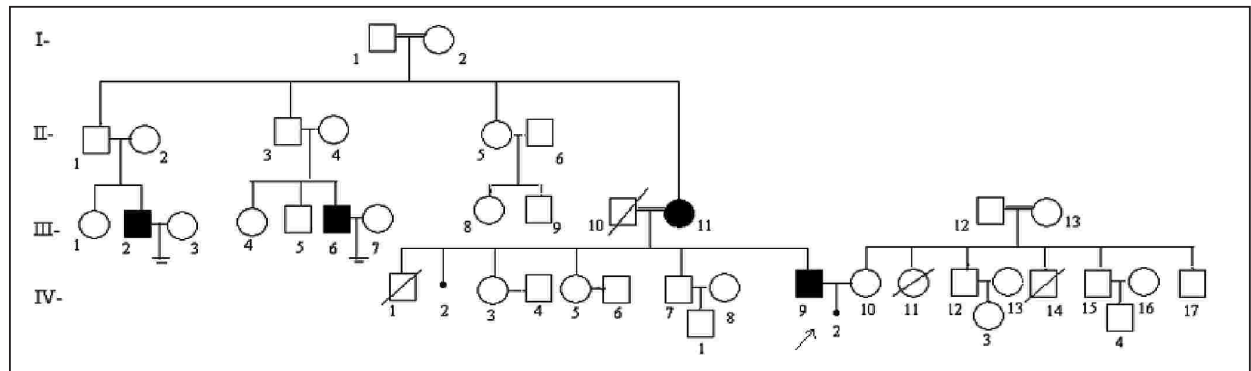
OLGU SUNUMU

Bilgilendirilmiş onamı alınan aile bireylerine konvansiyonel sitogenetik yöntem ve GTG (Giemsa-Trypsin) bantlama tekniği uygulandı. Yapılan kromozom analizinde 30 metafaz plağı incelendi ve 10 metafaz plağının karyotipi yapılarak (Şekil 1), ISCN 2009'a göre tanımlandı⁽⁸⁾.



Şekil 1: Olguya ait karyotip örneği.

Sekiz yıldır infertil, 4 IUI (Intrauterin İnseminasyon) denemesinin başarısız, IVF (In Vitro Fertilizasyon) denemesinin ikincisinde başarılı olan fakat 8 haftalıkken gebelik kaybı yaşayan çiftin kromozom kuruluşu 46,XX ve 46,XY, t(9;11)(p12;p11.2) olarak saptandı. Olgunun aile incelemesinde, üç yıl sonunda gebe kalabilen ve ilk gebeliğinde 9 aylık ölü doğum ve bir kez ilk trimester düşüğünden sonra sağlıklı çocuk sahibi olabilen erkek olgunun annesinde de (III. Kuşak 11. birey) aynı translokasyon bulundu. Baba (III. Kuşak 10. birey) hayatta olmadığından incelenemedi. Ayrıca olgunun iki dayısının oğullarından biri (III. Kuşak 2. birey) 15 yıllık evli ve infertil, diğeri (III. Kuşak 6. birey) 5 yıldır evli ve infertil fakat bu bireylere henüz ulaşamadığından sitogenetik inceleme yapılamamıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Olgunun Aile ağacı.

TARTIŞMA

Translokasyonlar normal erkeklere göre infertil erkeklerde daha fazladır⁽⁹⁾. Bu tip kromozomal düzensizlikler spermatogenezisi olumsuz etkileyerek dengesiz gametlerin oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan bu dengesiz gametler ise, tekrarlayan gebelik kayıplarına, konjenital malformasyon, gelişim geriliği ve mental retardasyon sendromları gibi düzensizliklere neden olabilmektedirler.

Olgumuzdan farklı kırık noktalarına sahip 46,XX,t(9;11)(p22;p15.5) bir olguda SRY geni pozitif olarak saptanmış, bunun yanı sıra gelişim geriliği ve cinsiyet değişimi görülmüştür⁽¹⁰⁾. Ayrıca 46,XY, t(9;15)(p10;q10) karyotipine sahip infertil bir olgu tanımlanmıştır⁽¹¹⁾. 9p monozomisinin görüldüğü diğer bir olguda da gonadal disgenezis ve cinsiyet değişimi (fenotipik erkek) görülmüştür. Literatürde infertilite ve cinsiyet değişimine neden olan 9p monozomisinin birlikte görüldüğü 9 nolu kromozomu içeren değişik translokasyonlar; t(9,13), t(9;3), t(7;9), t(2;9), t(4;9), del9(p23) bildirilmiştir⁽¹²⁻¹⁷⁾. Çeşitli lösemi olgularında farklı kırık noktalarına sahip t(9;11) vakaları görülmüştür^(18,19). Farklı kromozomların oluşturduğu dengeli translokasyonlarla ilişkilendirilmiş infertilite olguları da bildirilmiştir^(4,6,11,20). Bunların ortak sonucu olarak, kromozomal anormalliklerin mayozda hatalı kromozom eşleşmesi ve crossing-over ile ilişkili olabileceğidir. Diğer bir olasılık ise bazı kromozom kırık noktalarının testiküler gelişim ve fonksiyonu için önemli genlere engel olabileceğidir. Bizim olgumuzda gerçekleşen translokasyon spermatogenezisi etkilememiştir. Çünkü erkek olgumuzun spermiogram testi sonucu normaldir. Olgumuzun kırık bölgesi içerisinde yer alan 9p21-22 bant bölgesinde TET1 (testis-expressed transcript) haritalanmıştır⁽⁶⁾. TET1'in kromozom 11'e transloke olması farklı pozisyon etkisi gösterek infertiliteye neden olabilir. Benzer şekilde özellikle erkek bireylerde translokasyon bölgesinde infertiliteye neden olabileceği düşüncesi ile bu bölgede yer alan genlerin ayrıntılı moleküler analizinin yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda infertiliteye neden olan etiyolojik faktörler arasında, kromozom translokasyonlarının önemli rol oynayabileceği ve ilgili kırık noktalarında yer alan genlerin ayrıntılı moleküler analizinin yapılması gerekliliğinin önemi vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Ioannou, D. ve Griffin, D.K. Male Fertility, Chromosome Abnormalities, and Nuclear Organization. *Cytogenet Genome Res* 2011; 133: 269- 79.
- Pernice, F., Mazza, G., Puglisi, D., Luppino, M.G., Frisina, N. Nonrobertsonian translocation t(6;11) is associated with infertility in an oligozoospermic male. *Fertil Steril*. 2002; 78: 192- 4.
- Healy, D.L. Female infertility: Causes and treatment. *The Lancet*. 1994; 18: 343(8912): 1539- 44.
- Goel, H. & Phadke S. R. Reciprocal balanced translocation: infertility and recurrent spontaneous abortions in a family. *Andrologia* 2009; 43, 75- 7.
- O'Flynn O'Brien K.L, Varghese, A.C., Agarwal, A. The genetic causes of male factor infertility:a review. *Fertil Steril* 2010; 93: 1- 12.
- Erol D. ve Yüce H. Oligospermik İnfertil Bir Erkekten Resiprokal Translokasyon t(1;5)(p33;qter). *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14(3): 204- 6.
- Badovinac, A.R., Tomljanovic, A.B., Stracevic, N. et al. Chromosome studies in patients with defective reproductive success, *AJRI*. 2000; 44: 279- 83.
- Shaffer L.G, Slovak M.L., Campbell L.J. *ISCN 2009: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (2009): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, 2009; S. Karger, Basel.
- Van Assche, E., Bonduelle, M., Toumaye, H. et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996;11 Suppl 4: 1- 24.
- Prabhakara, K., Angalena, R., Ramadevi, A.R. Familial (9;11)(p22;p15.5)pat translocation and XX sex reversal in a phenotypic boy with cryptorchidism and delayed development. *Genet Couns*. 2004; 15(1), 37- 41.
- Aydos, S. A., and Tükün, A. Infertility in a man with oligoasthenoteratozoospermia associated with nonrobertsonian translocation t(9;15)(p10;q10). *Fertil and Steril* 2006; 86(4): 1001e7- 1001e8.
- Jotterand, M., Juillard, E. A new case of trisomy for the distal part of 13q due to maternal translocation t(9;13)(p21;q21). *Hum Genet*. 1976;33: 213- 22.
- Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Casaer, P. Van den Berghe, H. Double autosomal chromosomal aberration (3p trisomy/9p monosomy) and sexreversal. *Ann Gnt* 1986; 29: 49- 52.
- Crocker, M., Coghill, S.B., Cortinho, R. An unbalanced autosomal translocation (7;9) associated with feminization. *Clin Genet*. 1988; 34: 70- 3.
- Hoo, J.J., Salafsky, I.S., Lin, C.C. Possible localisation of a

- recessive testis forming gene on 9p24. Am J Hum Genet (Suppl). 1989;45: A78.
16. Bennett, C.P., Docherty, Z., Robb, S.A., Ramani, P., Hawkins, J.R., Grant, D. Deletion 9p and sex reversal. J Med Genet 1993; 30: 518- 20.
 17. Marie, T., McDonald, W. F., Sheldon, S., Putzi, M.J. and Gorski, J. L. XY Sex Reversal and Gonadal Dysgenesis Due to 9p24 Monosomy American Journal of Medical Genetics 1997; 73: 321- 6.
 18. Chandra P., Luthra R., Zuo Z., Hui Yao, Ravandi F., Reddy N, Garcia-Manero G., Kantarjian H., and Jones D., Acute Myeloid Leukemia With t(9;11)(p21-22;q23) Common Properties of Dysregulated Ras Pathway Signaling and Genomic Progression Characterize De Novo and Therapy-Related Cases. Am J Clin Pathol 2010; 133: 686- 93 DOI: 10.1309/AJCPGIII1T4NYOGI.
 19. Belli, C. Al, M.F. Alfonso, G. Bianchini, M. Larripa, I. Novel Variant Ph Translocation t(9;22;11)(q34;q11.2;p15) inv(9)(p13q34) in ChronicLeukemia Involving a One-Step Mechanisma Cytogenet Genome Res 2011; 132: 304- 8. DOI: 10.1159/000322824.
 20. Venkateshwari, A., Srilekha, A., Begum, A., Sujatha, M., Sunitha, T. et al.. De novo chromosomal translocation t(3;5) (q13;q35) in an infertile man. Andrologia 2010; 43, 428- 30.