

# Erkeklerde Üreme Başarısızlığı ile Sonuçlanan Kromozomal Varyasyonlar: Retrospektif Çalışma

## Chromosomal Variations Resulting with Reproductive Failure in Men: Retrospective Study

<sup>a</sup>Badel ARSLAN<sup>a</sup>, <sup>b</sup>İrem BEKALP YILMAZ<sup>b</sup>, <sup>b</sup>Duygu YOLAL ERTURAL<sup>b</sup>,  
<sup>b</sup>Nurcan ARAS<sup>b</sup>, <sup>b</sup>Etem AKBAŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp ABD, Mersin, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Mersin, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Kromozomların heterokromatin bölgeleri, yüksek oranda tekrar dizileri içermektedir. Heterokromatin varyasyonları, mayoz bölünme sırasında hatalı kalıtım materyali içeren gametlerin oluşmasına, bu nedenle de infertiliteye ve tekrarlayan gebelik kayıplarına (TGK) yol açabilir. Bu çalışmada, heterokromatin varyasyon taşıyıcılığının, üreme başarısızlığı olan erkeklerde görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 2009-2019 yılları arasında infertilite ve eşinde TGK nedeni ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalından, Postnatal Sitogenetik Analiz Laboratuvarına yönlendirilen 979 erkek hastanın karyotip bulguları değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinin, konvansiyonel yöntemle karyotip analizi yapılmıştır. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, 19.02.2020 tarihli 2020/130 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. **Bulgular:** Karyotip analizi yapılan 979 erkek hastanın 888'i normal kromozom kuruluşuna sahipken (46, XY), 91'inde sayısal ve yapısal anomaliler ile varyasyonlar saptanmıştır. Gonozomal kromozomların sayısal düzensizlikleri 40 (%43,96) kişide görülürken, otozomal ve gonozomal varyasyonlar 33 (%36,26) kişide tespit edilmiştir. 20 (%2,04) kişinin Yqh+ taşıyıcısı, 13 (%1,32) kişinin ise satelit polimorfizmi taşıdığı belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %9,89'unda inversiyon (9) ve %9,89'unda translokasyon tipi yapısal düzensizlik tespit edilmiştir. **Sonuç:** Heterokromatin bölge varyasyon taşıyıcısı olan erkeklerde, mayoz bölünme sırasında bu bölgelerde oluşabilecek sinaptik hatalar nedeni ile kusurlu gamet oluşma riski yüksek olabilir. Bu durum, erkeklerde üreme başarısızlığına neden olabilir. Retrospektif çalışmalar sonucu kurulan bu hipotez ile mayoz bölünme sırasında gerçekleşen moleküler süreçler ayrıntılı olarak incelenerek desteklenmelidir.

**ABSTRACT Objective:** The heterochromatin regions of the chromosomes contains highly repeat sequences. This sequences may cause errors in synaptonemal complex during the meiosis, so that gametes containing faulty genetic material may occur. Thus leading to infertility and recurrent pregnancy losses. The aim of this study was to determine the incidence of heterochromatin carriers in men with reproductive failure. **Material and Methods:** 979 male subjects who were referred from Mersin University Hospital, from Urology Clinic to Postnatal Cytogenetic analysis laboratory for infertility and recurrent pregnancy loss between 2009-2019 years. Peripheral blood samples were obtained by conventional karyotype analysis. Ethics committee approval was received from Mersin University Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2020/130 dated 19.02.2020. **Results:** 979 men whose karyotype analysis were performed, 888 of them had a normal karyotype (46, XY), and 91 had chromosomal abnormalities. Numerical abnormalities of gonosomal chromosomes were detected 40 (43.96%) patients. Also, autosomal and gonosomal variations were detected in 33 (36.26%) patients. Yqh + carriers number was 20 (2.04%), carriers of satellite polymorphism was 13 (1.32%) patients. In addition, 9.89% of them had inv (9) and 9.89% had translocations. **Conclusion:** Men with heterochromatin variations may have high risk for defective gametes due to the synaptic errors that may occur during meiosis. This variation may cause of reproductive failure in men. This hypothesis, which was established as a result of retrospective studies, should be supported in detail by examining the molecular processes during the meiosis.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek infertilitesi; spontan abortus; heterokromatin; karyotip

**Keywords:** Male infertility; abortion spontaneous; heterochromatin; karyotype

**Correspondence:** Badel ARSLAN

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp ABD, Mersin, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** badelarslan@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

**Received:** 18 Mar 2020

**Received in revised form:** 29 Jun 2020

**Accepted:** 02 Jun 2020

**Available online:** 22 Sep 2020

2146-9040 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15-20'sini etkileyen, genetik ve/veya çevresel faktörlerin neden olduğu heterojen bir hastalıktır. Dünyada erkeklerin yaklaşık %7'sinin infertil olduğu bilinmektedir.<sup>1,2</sup> Kromozomal yeniden düzenlenmeler, marker kromozom varlığı, cinsiyet kromozomlarının sayısal anomalileri, Y kromozomu anomalileri, mikrodelsiyonlar ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici gen mutasyonları, azospermik veya ciddi oligozoospermik erkeklerde infertilitenin iyi bilinen genetik nedenlerdendir.<sup>2</sup> Son zamanlarda, bazı kopya sayısı değişikliklerinin ciddi oligozoospermik, Yalnız Sertoli Hücre Sendromu veya her ikisi ile ilişkili olduğu açıklanmıştır.<sup>2</sup> Çoğu vakada, düşük semen kalitesinin (oligozoospermi, astenozoospermi veya teratozoospermi tek başına veya kombinasyon hâlinde) infertiliteden sorumlu olduğu bilinmekte, ancak semen kalitesini düşüren genetik etkenler tespit edilememektedir. İnfertilite nedeni tanımlanamayan çiftlerde, %2-7 oranında kromozomal anomalilerin rol aldığı düşünülmektedir.<sup>3-5</sup>

Kromozomların heterokromatin bölgelerindeki varyasyonlar, kromozomal polimorfizmler olarak adlandırılmaktadır. Heterokromatik bölgeler, yüksek oranda kodlanmayan tekrar dizileri içermektedir. Bu bölgelerdeki varyasyonlar, fenotipte anomalilere neden olmadığından, yakın zamana kadar normal karyotipik varyasyonlar olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda, bu varyasyonların infertil ve eşinde tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) olan erkeklerde görülme sıklığı dikkat çekmiştir. Heterokromatin bölge varyasyonlarının, spermatogenezde, karyotipik anomalilere; moleküler düzeyde genom düzenlenmelerinde farklılıklara neden olabileceği, bu yolla da erkeklerde infertiliteye veya eşlerinde TGK'ye yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>6</sup> Artan kromozomal polimorfik varyasyon oranlarının zayıf spermatogenez ile ilişkili olduğu, bu polimorfik bölgelerin normal olarak eksprese edilen genler üzerindeki susturma etkilerinden dolayı genlerin işlevini etkileyebileceği veya mayoz bölünmede sinaptonemal kompleks oluşumu sırasında aksaklıklara neden olarak gamet oluşumuna engel olabileceği veya hatalı genetik materyal taşıyan ga-

metlerin oluşumunu sağlayarak fertilitiyi etkileyebileceği gösterilmiştir.<sup>7-9</sup> 1, 9, 16 ve Y kromozomlarının heteromorfik bölgeleri ile akrosentrik kromozomların nükleolar organize edici bölgelerindeki polimorfik varyasyonlar çoğunlukla normal fenotip ile ilişkilendirilir. 9 no.lu kromozomun perisentrik inversiyonları da heteromorfizm olarak kabul edilir ve anormal klinik bulgu vermesi beklenmez. Bazı araştırmacılar için bu varyasyon normal kabul edilse de diğerlerine göre infertilite, kötü obstetrik öykü ve konjenital anomaliler ile ilişkilidir.<sup>6,7,10,11</sup> Kromozomlardaki heterokromatik bölgelerin, mayoz bölünmenin pakiten evresinde oluşan sinaptonemal komplekste, sinapsa en son girerek tüm bölünme boyunca homolog kromozom sinapslarını değiştirdiği, mayotik bölünme hatalarına sebebiyet vererek dengesiz kalıtım materyali içeren gametlerin oluşmasına ve infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Erkeklerde görülen infertilite ve eşlerinde görülen TGK'de, sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin rolleri bilinmektedir. Ancak son zamanlarda, uzun yıllardır "zararsız" kabul edilen kromozomal polimorfizmlerin de infertilite ve gebelik kayıplarında rolü olabileceğine dair görüşler ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda, çalışmamızda, 2009-2019 yılları arasında infertilite ve eşinde TGK nedeni ile laboratuvarımıza yönlendirilen erkek bireylerin karyotip analizleri değerlendirilerek, kromozomal düzensizlikler ve heterokromatin bölge varyasyonlarının görülme sıklığı belirlenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2009-2019 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı Postnatal Sitogenetik Laboratuvarına, infertilite ve eşinde TGK nedeni ile yönlendirilen 979 erkek hasta dâhil edildi. Hastalar bilgilendirildikten sonra çalışmaya dâhil edilebilmeleri için yasal onamları alındı. Hastalardan alınan periferik kan örneklerine rutin sitogenetik protokol uygulandı. Her hasta için 20 metafaz plağı tespit edildi

ve karyotipleme sistemi kullanılarak 8-10 metafaz plağının karyotip analizi yapıldı. Sitogenetik raporları güncel insan sitogenetik terminolojisi için uluslararası bir sistem [International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)] kriterlerine göre hazırlandı. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 19.02.2020 tarihli 2020/130 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi Prensipleri'ne uygun yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n (%) ile ifade edildi.

## BULGULAR

Üreme problemi nedeni ile sitogenetik analizi yapılan 979 erkek hastadan 888 (%90,70)'i normal kromozom kuruluşuna sahipti. Anomali tespit edilen 91 hastanın 40 (%43,96)'ında infertiliteye neden olduğu bilinen kromozomal sayısal anomaliler raporlandı. Hipogonadizm ve infertilite bulguları ile yönlendirilen 39 hastanın klinefelter sendromuna sahip olduğu, bunlardan birinin ayrıca 9 no.lu kromozomunda perisentrik inversiyon olduğu belirlendi. Bir vakada hem erkek hem de dişi fenotiple sonuçlanabilen mos 46, XY/45, X karyotipi tespit edildi. Eşinde TGK görülen 9 (%9,89) erkekte ise dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

Kromozomal polimorfizmler toplam 33 (%36,26) kişide tespit edildi. Y kromozomunun uzun kolunun heterokromatin bölgesinde artış (Yqh+) olduğu belirlenen 20 kişiden 3'ünün eşinde TGK görülürken, 17'sinde infertilite görüldü. On üç kişide akrosentrik kromozomların satellit polimorfizmleri (pstk+) tespit edildi. 14pstk+ görülen 2 hastanın eşinde TGK görüldü. 22pstk+ tespit edilen 7 kişinin infertil olduğu tespit edildi. 15pstk+ taşıyıcısı olan 3 kişiden 1'inin eşinde TGK görülürken; 2'sinde bu karyotipin infertilite ile sonuçlandığı tespit edildi. 13pstk+ görülen 1 kişinin eşinde TGK vardı. Ayrıca 9 (%9,89) hastada kromozomal yeniden düzenlenme olarak değerlendirilen 9 no.lu kromozomun heterokromatin bölgesinin inversiyonu tespit edildi. İnvrsiyon (9) taşıyan tüm erkeklerin

eşlerinde TGK vardı. Bulgular [Tablo 1](#)'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Uzun yıllar hiçbir klinik bulgu ile ilişkisinin olmadığı düşünülen kromozomal varyasyonların, üreme başarısızlığı olan erkeklerde görülme sıklığı son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Yakın bir zamana kadar erkek infertilitesine neden olduğu bilinen cinsiyet kromozomlarının sayısal ve yapısal anomalileri, Y kromozomu delesyonları, duplikasyonları, bu kromozom üzerinde kalıtılan azospermi faktörü 1 (AZF1), Azospermi Faktörü 2 (AZF2), SRY, ZFY gibi bilinen genlerin mikrodelesyonları üzerinde durulmuş ve bunun dışında karyotipte tespit edilen polimorfik bulgular infertilite nedeni olarak değerlendirilmeye alınmamıştır. Özellikle Y kromozomunun heterokromatin bölgesinin artış (Yqh+) ve azalışları (Yqh-), akrosentrik kromozomların satellit polimorfizmleri (pstk+), 9 no.lu kromozomun perisentrik inversiyonlarının (9) yakın zamana kadar hiçbir klinik bulgu ile ilişkili olmadığı düşünüülerek, nedeni belirlenemeyen infertilite ve TGK'de değerlendirmeden kaçmış olabileceği şüphesi bu araştırmayı yapmaya karar vermemizi sağlamıştır.

Aynı düşünce ile ele alınan araştırmalarda yer alan bulgular farklılık göstermektedir. Brezilya toplumunda, 393 infertil erkekte 47 (%12)'sinde kromozomal varyasyon tespit edilmiştir. Bu hastalardan 8'i idiopatik infertilite, 19'u oligozoospermi, 18'i ise azospermi ve 2'sinin eşinde TGK bulunmaktadır. Hastaların %37,5'inde inversiyon (9) ve 9qh+ görülürken, 16qh+ ve Yqh+ ile 14, 21 ve 22 no.lu kromozomların satellit polimorfizmlerinin erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. <sup>7</sup> Vaka-kontrol çalışmalarında ise Dana ve ark., inversiyon (9)'un infertil olan bireylerde fertil olanlar ile aynı oranda görüldüğünü, bu nedenle infertilite ile ilişkilendirilemeyeceğini bildirirken; Şipek ve ark. 26.597 birey ile yaptıkları çalışmada idiopatik üreme başarısızlığının inversiyon (9) taşıyıcısı olan kadın ve erkeklerde

**TABLO 1: İnfertilite ve eşinde TGK olan erkeklerle ait karyotip bulguları.**

İnfertil erkek hastalar	Hasta sayısı n (%)	Klinik tanıları
<b>Gozozomal kromozomların sayısal anomalleri</b>		
47, XXY	40 (43,96)	Hipogonadizm, infertilite
47, XXY, inv (9) (p13;q13)	38 (41,75)	infertilite
mos 46, XY/45, X	1 (1,09)	infertilite
<b>Kromozomal yeniden düzenlenmeler</b>		
46, XY, inv (9) (p13;q13)/46, XY, inv (9) (p13;q21)	9 (9,89)	Eşinde TGK (7)/infertilite (2)
<b>Kromozomal translokasyonlar</b>		
46, XY, t (10;15) (q26;q13)	9 (9,89)	Eşinde TGK
46, XY, t (4;13) (q31.3;q33)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (1;4) (p36.3;p15.3)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (6;16) (q11;p27)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, der (13;14) (q10;q10)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (1;15) (p36.1;q22)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (3;7) (pter;q31.3)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (6;7) (q23;q32)	1 (1,09)	Eşinde TGK
46, XY, t (10;17) (p13;q22)	1 (1,09)	Eşinde TGK
<b>Varyasyonlar</b>		
46, XY, Yqh+	33 (36,26)	Eşinde TGK (3)/infertilite (17)
46, XY, 14psk+	20 (21,97)	Eşinde TGK
46, XY, 22psk+	2 (2,19)	infertilite
46, XY, 15psk+	7 (7,69)	Eşinde TGK (1)/infertilite (2)
46, XY, 13psk+	3 (3,29)	Eşinde TGK
	1 (1,09)	

inv: İnversiyon, TGK: Tekrarlayan gebelik kayıpları.

%37,1 oranında olduğunu göstermişlerdir.<sup>12,13</sup> Sipek ve ark., bu oranın yüksek olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirtirken; perisentrik inversiyon 9'un farklı varyasyonlarının idiyomatik infertiliteye yol açabileceğini, tespit edilen bu oranın dikkate alınması gerektiğini bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Wang ve ark., Çin toplumunda yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında inversiyon (9) oranının TGK öyküsü olan çiftlerde görülme sıklığının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Balasar ve Acar, inversiyon (9) taşıyıcısı erkeklerin sperm örnekleri ile yaptıkları çalışmada, akrosentrik kromozomların dizomisinin görülme sıklığının arttığını belirlemişlerdir. Heterokromatin bölgenin 9p12 ve 9q13-21.1 bantları ile akrosentrik kromozomların kısa kolları nükleotid dizileri açısından homoloji gösterdiği bilinmektedir. Mayoz bölünme boyunca, 9 no.lu kromozomun, akrosentrik kromozomlarla bu homolog bölgelerden temas hâlinde bulunduğu ve bu durumun perisentrik inversiyon (9) taşıyıcılarının gamet hücrelerinde akrosentrik kromozomların dizomisine neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

9 no.lu kromozomun perisentrik inversiyonu, çoğunlukla anormal fenotipik bulguya neden olmaz; ancak gametogenez sırasında interkromozomal etki (ICE)'ye neden olarak, mayoz bölünmenin pakiten evresinde kromozom bağlanma noktalarında bağlanma hatalarına, bu yolla da dengesiz gametlerin oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle inversiyon (9)'un, konjenital anomaliler, infertilite, TGK, başarısız in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu [intracytoplasmic sperm injection (ICSI)] ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.<sup>10,15-17</sup> Diğer yandan, inversiyonların ICE'ye yol açarak söz konusu üreme başarısızlıkları ile sonuçlanan klinik bir tabloya yol açmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır.<sup>18,19</sup> Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda inversiyon (9) görülme oranı %9,89'dur. Eşinde TGK nedeni olarak hem probanda hem de eşinde başka hiçbir klinik

bulgusu olmayan inversiyon (9) taşıyıcısı hastalarda söz konusu yapısal yeniden düzenlenmenin, mayoz bölünmede diğer kromozomların segregasyonunu anormal şekilde etkileyerek interkromozomal etkiye yol açabileceği, bu yolla da dengesiz gametler oluşturabileceği ihtimali değerlendirme dışı bırakılmamış ve hastalar son yıllarda preimplantasyon genetik tanı [preimplantation genetic diagnosis (PGD)] uygulamasına yönlendirilmişlerdir.<sup>9</sup>

Y kromozomu heterokromatin varyasyonunun, üreme başarısızlığı olan erkeklerde görülme sıklığı sonucunda heterokromatin bölgelerin fonksiyonları üzerinde odaklanılmıştır. Heterokromatin bölgelerin kendisine yakın bulunan genler üzerinde düzenleyici etkisinin olabileceği, ayrıca bu bölgelerde bulunan genlerin çevresel strese yanıt olarak ifade düzeylerinin değişebileceği bilinmektedir.<sup>7</sup> Genomda var olan tekrarlayan dizileri yoğun oranda içeren bu bölgelerin, mayoz bölünmede homolog kromozomların eşleşmesine geç katıldığı, sinapsa geç girerek bölünmenin zamanını değiştirdiği ve bu yolla mayotik hatalara yol açabileceği bildirilmiştir. Vaka-kontrol çalışmaları bu şüpheleri destekler niteliktedir. Çin toplumunda yapılan çalışmada, eşinde TGK görülen erkeklerde Yqh+ görülme oranı %12,0 iken; kontrol grubunda %2,2 olduğu tespit edilmiştir.<sup>14</sup> Xiao ve ark., Yqh+ taşıyıcısı olan bireylerin IVF tedavisinde; fertilizasyon, implantasyon, kaliteli embriyo ve başarılı gebelik oranlarının kontrol bireylerine göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ICSI yönteminde ise bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Y kromozomu direkt veya indirekt olarak fertilitiyi etkileyen 27 geni üzerinde bulundurmaktadır. Heterokromatik bölgedeki yapısal polimorfizmlerin, epigenetik mekanizmaları uyararak infertilite ile ilişkili genleri düzenleyebileceği bildirilmiştir.<sup>20</sup> Heterokromatin varyasyonları ile infertilite arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, infertilite tanısı alan 1.790 erkekte tespit edilen kromozomal varyasyonların sıklığının önemli olabileceği bildirilmiştir. Çalışma dâhilinde belirlenen en yaygın

heterokromatin varyasyonunun 1qh+ olduğu, ICSI öncesinde varyasyon açısından sperm karyotiplerinin değerlendirilmesinin yöntemin başarısını etkileyebileceği raporlanmıştır.<sup>21</sup> Türk toplumunda yapılan vaka-kontrol çalışmasında ise eşinde TGK olan hastaların %1,82'sinde Yqh+ görülmüş ve kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Yedi yüz altmış infertil ve 555 fertil erkeğin sitogenetik bulgularının karşılaştırıldığı vaka-kontrol çalışmasında ise total kromozom varyantlarının görülme sıklığının infertil kadın ve erkeklerde fertil olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. 9qh+ görülme oranının primer infertilite tanılı kadınlar ve infertil erkeklerde anlamlı derecede yüksek olduğu, Yqh+ görülme oranının ise eşinde kötü obstetrik öykü olan erkeklerde, diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>23</sup>

Çalışmamızda, eşinde TGK ve infertilite tanılı toplam 20 (%21,97) hastada Yqh+, 13 (%14,28) hastada ise akrosentrik kromozomların satellit polimorfizmlerinin olduğu belirlenmiştir. Söz konusu hastalardaki üreme başarısızlıklarının sebebi, heterokromatin bölgelerin artışının gametogeneze neden olabileceği kromozomal anomaliler ve ICE nedeni ile oluşabilecek hatalar olmuş olabilir. Ayrıca heterokromatin bölgeden sentezlenen tüm mikromoleküllerin ayrıntılı olarak tanımlanması, bu mikromoleküllerin genom üzerindeki etkilerinin ayrıntılı olarak ortaya çıkarılması infertiliteye neden olabilecek moleküler problemlerin anlaşılması açısından gerekli görülmektedir. Uzun yıllar, normal karyotip olarak değerlendirilen bu varyasyon taşıyıcıları, son yıllarda ICSI tekniğinin uygulanması önerilerek dış merkeze yönlendirilmiştir.

Eşinde TGK olan 9 (%9,89) hastada, resiprokal translokasyonlar (n=8) ve Robertsonian tip translokasyon (n=1) saptanmıştır. Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireyler, mayoz bölünme sonucu %50 oranında dengesiz kromozom materyali içeren gametler oluşturmaktadır. Translokas-

yona uğrayan kromozomal bölgelerin parsiyel trizomisi veya parsiyel monozomisini taşıyan zigotların gelişimi, ilk 3 aylık dönemde durmakta ve gebelik düşük ile sonuçlanmaktadır. Doğum ile sonuçlanan gebeliklerde ise konjenital anomaliler görülmektedir. Aynı zamanda bu bireylerde %25 oranında aynı translokasyonu taşıma, %25 oranında ise tamamen normal karyotipte gamet oluşumu söz konusudur. Bu 2 ihtimalde sağlıklı çocuk sahibi olabilmektedirler. Dengeli translokasyon taşıyıcılığı, sessizce nesiller boyu aktarılabilen ancak tekrarlayan düşükler olduğunda ortaya çıkarılabilmektedir. Taşıyıcı olan bireylerin, eşlerinin daha fazla gebelik kaybı yaşamamaları ya da anomalili çocuklarının olmaması için PGD yapılması gerekmektedir.

Epigenetik mekanizmaların da aydınlatılması ile birlikte, polimorfik bölgelerdeki tekrar dizilerinin önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu bölgelerden sentezlenen mikromoleküller, genomda yakın veya uzaktaki genlerin düzenlenmesini kontrol edebilir ve bu yolla sperm sayısını veya fonksiyonunu etkileyebilirler. Ayrıca ICE mekanizmaları hatalı gametlerin oluşmasına yol açabilir. Bu nedenle heterokromatin bölgelerin, genom üzerindeki etkilerinin ayrıntılı olarak çalışılması ve infertilite ile ilişkisinin moleküler düzeyde ortaya çıkarılması gerekmektedir.

## SONUÇ

Heterokromatin bölge varyasyonları, erkeklerde üreme başarısını olumsuz yönde etkileyebilir. Spermatogenez boyunca bu bölgelerde gerçekleşen interkromozomal etki ve genom regülasyonunun ileri araştırmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Tasarım:** Badel Arslan, İrem

Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Denetleme/Danışmanlık:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Analiz ve/veya Yorum:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Kaynak Taraması:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz, Duygu Yolal Ertural, Nurcan Aras, Etem Akbaş; **Makalenin Yazımı:** Badel Arslan, İrem Bekalp Yılmaz; **Eleştirel İnceleme:** Etem Akbaş, Nurcan Aras.

## KAYNAKLAR

- Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility - the other side of the equation. *Aust Fam Physician*. 2017;46(9):641-6.
- Gunes S, Arslan MA, Taskurt Hekim GN, Asci R. The role of epigenetics in idiopathic male infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:553-69. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):195-204. [Crossref] [PubMed]
- Akgul M, Ozkinay F, Ercal D, Cogulu O, Dogan O, Altay B, et al. Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26(2-3):119-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996;11(Suppl 4):1-24. [Crossref] [PubMed]
- Sarrate Z, Solé M, Vidal F, Anton E, Blanco J. Chromosome positioning and male infertility: it comes with the territory. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(11):1929-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Christofolini DM, Mafra AF, Neto RP, Barros RASA, dos Santos AA, Peluso C, et al. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of Brazilian infertile men. *Reproductive Sys Sexual Disord*. 2012;1(1):2-6. [Crossref]
- Codina-Pascual M, Navarro J, Oliver-Bonet M, Kraus J, Speicher MR, Arango O, et al. Behaviour of human heterochromatic regions during the synapsis of homologous chromosomes. 2006;21(6):1490-7. [Crossref] [PubMed]
- Balasar O, Acar H. [Research of interchromosomal effect in male carriers with chromosomal heteromorphism by using fish]. *Med Genet*. 2015;1(1):1-8.
- Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, Subbian C. Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization. *Niger Med J*. 2016;57(2): 142-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Akbas E, Senli H, Hallioglu O, Batmaz S, Eras Erdogan N. Association of pericentric inversion of chromosome 9 (inv[9][p11q13]) and genetic diseases: case report. *Labmedicine*. 2010;41(2):96-8. [Crossref]
- Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in romanian population. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(1):25-9.
- Šípek A, Panczak A, Mihalová R, Hráčková L, Suttrová E, Sobotka V, et al. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in czech males and females. *Folia Biol (Praha)*. 2015;61(4):140-6.
- Wang Y, Li G, Zuo MZ, Fang JH, Li HR, Quan DD, et al. [Y chromosome polymorphisms may contribute to an increased risk of male-induced unexplained recurrent miscarriage]. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20160528. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mozdarani H, Meybodi AM, Karimi H. [Impact of pericentric inversion of chromosome 9 [inv (9) (p11q12)] on infertility]. *Indian J Hum Genet*. 2007;13(1):26-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gabriel-Robez O, Ratomponirina C, Croquette M, Maetz JL, Couturier J, Rumppler Y. Reproductive failure and pericentric inversion in man. *Andrologia*. 1987;19:662-9. [Crossref] [PubMed]
- Guichaoua MR, Gabriel-Robez O, Ratomponirina C, Delafontaine D, Le Marec B, Taillemitte JL, et al. Meiotic behaviour of familial pericentric inversions of chromosomes 1 and 9. *Ann Genet*. 1986;29(3):207-14.
- Merrio K, Maisenbacher M. Pericentric inversion (inv) 9 variant-reproductive risk factor or benign finding? *J Assist Reprod Genet*. 2019 Dec; 36(12):2557-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Young D, Klepacka D, McGarvey M, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(3):509-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Xiao Z, Zhou X, Xu W, Yang J. A preliminary study of the relationship between the long arm of the Y chromosome (Yqh+) and reproductive outcomes in IVF/ICSI-ET. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165:57-60. [Crossref] [PubMed]

21. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men]. *Int J Urol.* 2001;8:49-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Okay CA, Isilay O, Fatma D, Munis D. Cytogenetic results of patients with infertility in middle anatolia, Turkey: do heterochromatin polymorphisms affect fertility?]. *J Reprod Infertil.* 2010;11(3): 179-81.
23. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA, Parikh FR. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril.* 2009;92(1):88-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]