

Nadir Bir Olgu Sunumu: Bir İnfertilite Olgusunda 1qter Delesyonu ve Ekstraheterokromatin Bölge

A Rare Case Report: 1qter Deletion and Extraheterochromatic Region in an Infertility Case

Işın KAYA,^a
Musa SARAÇOĞLU,^b
Özda ETLİK,^c
Ramazan ÇELİK,^c
Tuğba KELEZ^a

^aTıbbi Genetik AD,
^bÜroloji AD,
Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^cBurç Genetik Tanı Merkezi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 18.08.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 29.10.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Işın KAYA
Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
isintkaya@yahoo.com

ÖZET Kromozomal polimorfizm varyasyonları başlıca heterokromatin bölgesindeki varyasyonlardır. Heterokromatik bölgedeki DNA kodlamayan yüksek oranda tekrar dizileri içerdiği için kromozomal polimorfizmler normal karyotipik varyasyonlar olarak düşünülmektedir. Ancak son zamanlardaki birçok çalışma, kromozomal polimorfizmlerin infertilite veya spontan gebelik kaybı gibi klinik etkilere neden olabileceğine işaret etmektedir. Hastamız 37 yaşında primer infertilite olgusudur. Hastanın periferik kandan yapılan kromozom analizinde kromozom kuruluşu 46,XY, add(1)(qter)? olarak saptanmıştır. Hastanın babasının karyotipi 46,XY, annesinin karyotipi 46,XX, add(1)(qter)? olarak belirlenmiştir. Yapılan FISH analizinde ek olarak hem olgumuzda hem de annesinde 1qter bölgesinde delesyon saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; kromozom delesyonu; heterokromatin

ABSTRACT Chromosomal polymorphism variations are mainly variations in heterochromatin region. Because DNA in heterochromatic regions contain highly repeated sequences, chromosomal polymorphisms are considered normal karyotypic variations. Many recent studies indicate that chromosomal polymorphisms may cause certain clinical effects, such as infertility or spontaneous miscarriage. Our patient is 37-years-old and has primer infertility. Patient's karyotype was determined as 46,XY, add(1)(qter)? in that chromosome analysis with peripheral blood sample. Patient's father's karyotype was determined as 46,XY, mother's karyotype was determined 46,XX, add(1)(qter)?. Additionally in FISH analysis deletion was investigated in both our patient and his mother's in 1qter region.

Key Words: Infertility; chromosome deletion; heterochromatin

Turkiye Klinikleri J Urology 2014;5(2):66-72

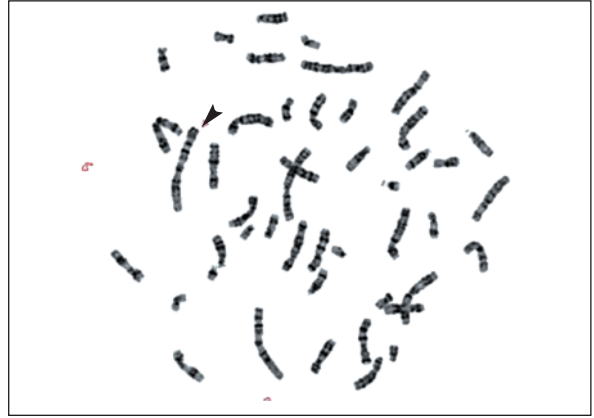
Heterokromatin kelimesi 1928 yılında bir dizi sitogenetik gözlemler sonucunda Emil Heitz tarafından ortaya atılmıştır ve Heitz, heterokromatin ökromatin ayırımını yapmıştır.¹ Ökromatin daha az yoğun halde ve genellikle daha kolay transkribe olurken, heterokromatin tipik olarak son derece yoğun halde bulunmaktadır.² 1966 yılında Brown tarafından heterokromatin fakültatif ve konstitütif olarak sınıflandırılmıştır. Fakültatif heterokromatin ökromatik bölgelere karşılık gelmektedir. Bunun aksine konstitütif heterokromatin çoğunlukla sentromer ve telomerlerin yakınında büyük bloklar halinde bulunmaktadır ve çoğunlukla tekrarlayan DNA dizilerini içermektedir.³ Genomda tekrarlayan DNA içe-

rikleri nedeniyle bazı bölgeler heteromorfizm göstermektedir. Bu bölgelerin kromozomal lokalizasyonu bazı metotlarla tanınabilmektedir. Her bir metot heterokromatindeki yapısal farklılıklar anlamına gelen tipik boyanma paternlerini açığa çıkarmaktadır. Heteromorfizm, polimorfizm veya normal varyant ile sinonim olarak kullanılmaktadır.^{4,5}

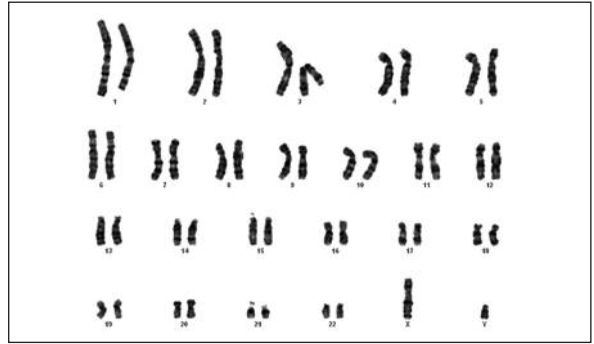
Kromozomal polimorfizm varyasyonları başlıca kromozomal heterokromatin bölgesindeki varyasyonlardır. Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyantlar genellikle 1, 9 ve 16 numaralı kromozomların uzun kollarındaki parasentrik heterokromatinde, D ve G grubu kromozomların kısa kollarında ve Y kromozomunda distal heterokromatinde gözlenir. Bu kromozomların uzun kollarındaki heterokromatin bölgenin uzunluk artışı 1qh+, 9qh+, 16qh+ ve Yqh+ olarak tanımlanmaktadır. Bu kromozomlarda heterokromatin azalması 1qh-, 9qh- ve 16qh- olarak belirtilir. Heterokromatik bölgedeki DNA kodlamayan yüksek oranda tekrar dizileri içerdiği için kromozomal polimorfizmler normal karyotipik varyasyonlar olarak düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan birçok çalışma, kromozomal polimorfizmlerin infertilite veya spontan gebelik kaybı gibi klinik etkilere neden olabileceğine işaret etmektedir.⁶

OLGU SUNUMU

Olgumuz 37 yaşında primer infertilite olgusudur ve olgudan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Hastadan öncelikle periferik kan lenfositleri kullanılarak (PB max) 37°C'de etüvde 72 saatlik hücre kültürü yapıldı. Kültürün son iki saatinde 100 mikrolitre kolsemid uygulaması yapıldı. Santrifüj sonrası 37°C'de 35 dakika süreyle hipotonik solüsyonla muamele edildi. Fiksatif solüsyonuyla (1:3 oranında asetik asit:metanol) hücreler üç-dört kez muamele edildi ve sonra hazırlanan preparatlar tripsin Giemsa bantlama yöntemi (GTG) ile boyandı. Analiz sonuçları "International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)" 2009 yılına göre rapor edildi. Kromozom analizinde 20 metafaz analiz edildi ve incelenen metafazların tümünde 46, XY, add(1)(qter)? kromozom kuruluşu saptandı (Resim 1, 2).



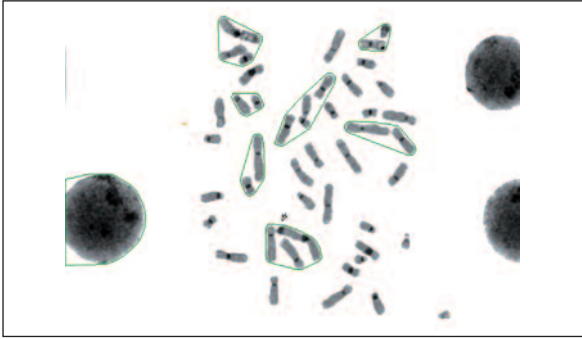
RESİM 1: Olguya ait metafaz plağı (1q ter bölgesindeki ek bölge ok ile gösterilmektedir).



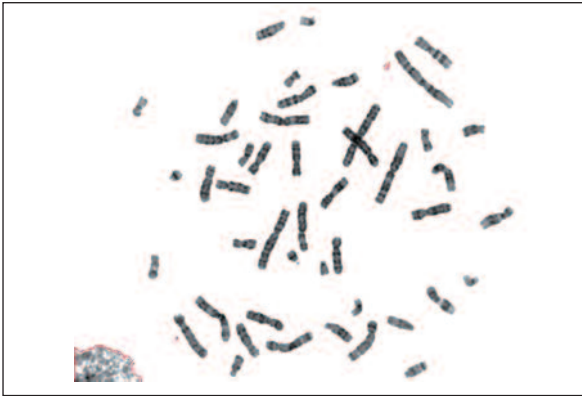
RESİM 2: Olguya ait karyotip (46,XY,add(1)(qter)?).

Ek olarak C bantlama gerçekleştirildi. Preparat 0,2 N HCl içinde bir saat bekletildi. Sonra sırasıyla BaOH çözeltisinde 50°C 6 dakika, 2xSSC solüsyonunda 45 dakika, %5 Giemsa boya solüsyonunda 45 dakika bekletildi, distile suda çalkalandıktan sonra oda ısısında kurumaya bırakıldı. Ardından mikroskopta değerlendirildi ve bir numaralı homolog kromozom çiftinden birinde uzun kolun terminalinde ek koyu boyanan bölgenin heterokromatik boyanma özelliği gösterdiği belirlendi (Resim 3).

Bir numaralı kromozoma ait heterokromatin varyantı sık rastlanılan kromozomal varyantlardan biridir. Ancak bizim hastamızda saptamış olduğumuz heterokromatik bölge alışılmış 1q heterokromatin artışı olan bölgeden tamamen farklı olarak kromozomun uzun kolunun terminaline yerleşmiş ekstra heterokromatik bölge şeklindeydi. Nadir rastlanılan bu varyantın orijin tespiti için anne ve baba ait periferik kan örneklerinden gerçekleştirdi-



RESİM 3: Olguya ait C-Bantlama (1q ter bölgesindeki heterokromatik yapı ok ile gösterilmektedir.)



RESİM 4: Anneye ait metafaz plağı (1q ter bölgesindeki ek bölge ok ile gösterilmektedir.)

ğimiz kromozom analizinde babanın kromozom kuruluşu 46,XY, annenin kromozom kuruluşu 46,XX, add(1)(qter)? olarak tespit edildi (Resim 4, 5).

Daha sonraki aşamada heterokromatik bölgenin kökenine yönelik olarak ve 1 qter bölgesinde delesyon araştırması için kültüre edilmiş, fiksatif solüsyonu içerisindeki hücrelerden hazırlanan preparatlarda FISH çalışması yapıldı. FISH analizinde; Cytocell-SRY Probu, Prob Lokusları: Yp11.31(SRY) (S.Orange); Yq12 (DYZ1)(Green); Xp11.1-q11.1 (DXZ1)(Blue) ve Cytocell- Monosomy 1p36 Probu, Prob lokusları: 1p36 (Red); 1qter (Green) olmak üzere iki farklı prob kullanıldı. Hazırlanan preparatlar önce kurutuldu. 2xSSC solüsyon içinde oda ısısında iki dakika bekletildikten sonra %70, %85, %100'lük etanol'de ikişer dakika bekletilerek dehidratasyon yapıldı ve preparatlar oda ısısında kurutuldu. Predenatürasyon işleminde heriki prob için 10'ar µL prob mikrosantrifüj tüpüne alındı ve ha-

zırlanan slide ile birlikte 37°C ısıda hotplate kullanılarak beş dakika ısıtıldıktan sonra prob slide üzerine damlatılarak preparat kapatıldı. 75°C ısıda hotplate ile iki dakika denatürasyon gerçekleştirildi. Sonrasında 37°C'de bir gece süreyle hibridizasyon işlemi gerçekleştirildi. Lamel kaldırılarak preparat 0,4xSSC (pH:7) 72°C'de 2 dk, 2xSSC içinde %0,05 lik konsantrasyonundaki Tween-20 solüsyonunda 30 sn yıkandı. Sonrasında 10 µl DAPI damlatılarak preparat kapatıldı. Floresan mikroskopta analizi gerçekleştirildi.

FISH analizi ile heterokromatik özellikle boyanan bölgenin proksimalinde delesyon araştırması yapıldı. Hastaya ait kültüre edilmiş fiksatif solüsyon içerisindeki hücrelerden hazırlanan preparatta uygulanan FISH analizinde 60 hücre analiz edildi. Analizi gerçekleştirilen tüm hücrelerde 1qter bölgesinin delesyonu gözlemlendi (Resim 6). SRY probu-



RESİM 5: Anneye ait karyotip (46,XX,add(1)(qter)?).

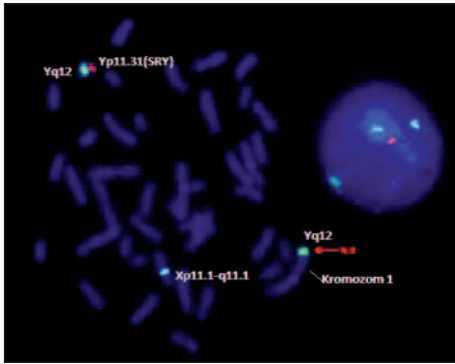


RESİM 6: Olguya ait 1qter delesyon FISH analizi, 1qter (Green), 1p36 (Red). Normal 1 numaralı kromozomda hem yeşil hem de kırmızı sinyal bulunmaktadır. Homolog kromozomlardan diğesinde 1qter delesyonu mevcuttur (yeşil sinyal gözlenmemiştir).

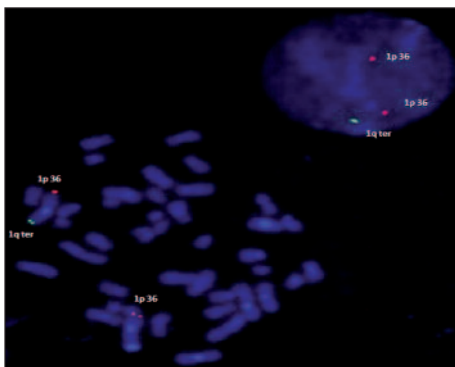
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)

nun kullanılması ile 1qter bölgesinde Yq12 bölgesine ilişkin sinyal gözlenmiş olup, bu durum 1 no'lu kromozomun qter bölgesine Y heterokromatin bölgesinin eklenmiş olduğu şeklinde yorumlandı (Resim 7). 1qter bölgesinde delesyon olan ve 1qter bölgesine heterokromatin eklenen kromozom aynı bir numaralı kromozomdur.

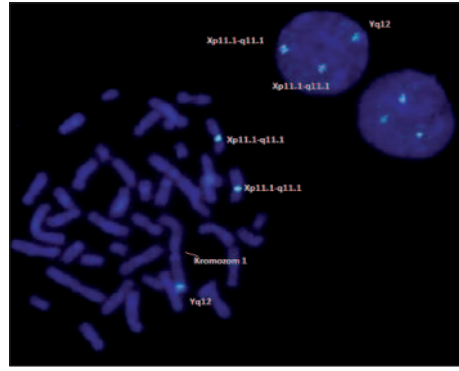
Hastanın annesine ait kültüre edilmiş, fiksatif solüsyonu içerisindeki hücrelerden hazırlanan preparatta gerçekleştirilen FISH analizinde de aynı hastamızdaki gibi 1qter bölgesine ait sinyal gözlenmedi, 1qter delesyonu olarak değerlendirildi.



RESİM 7: Olguya ait SRY FISH analizi, Yp11.31(SRY)(S.Orange); Yq12 (DYZ1)(Green); Xp11.1-q11.1 (DXZ1)(Blue). Beyaz ok ile gösterilen 1 numaralı kromozomda 1qter bölgesinde ek olarak saptanan yeşil sinyal Yq12 bölgesini temsil etmektedir ve bu bölge kırmızı ok ile gösterilmiştir. Tek mavi sinyal X kromozomunu, yeşil-turuncu sinyalde ise turuncu sinyal Y p 11. 31 bölgesini yeşil sinyal ise Yq12 bölgesini ifade etmektedir (Normal Y kromozomu). (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)



RESİM 8: Anneye ait 1q ter delesyon FISH analizi, 1qter (Green), 1p36 (Red). Normal 1 numaralı kromozomda hem yeşil hem de kırmızı sinyal bulunmaktadır. Homolog kromozomlardan diğerinde 1qter delesyonu mevcuttur (yeşil sinyal gözlenmemiştir). (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)



RESİM 9: Anneye ait SRY FISH analizi, Yp11.31(SRY)(S.Orange); Yq12 (DYZ1)(Green); Xp11.1-q11.1 (DXZ1)(Blue). Beyaz ok ile gösterilen 1 numaralı kromozomda 1qter bölgesinde ek olarak saptanan yeşil sinyal Yq12 bölgesini temsil etmektedir. İki adet mavi sinyal XX kromozom kuruluşuna aittir. SRY bölgesine ait sinyal gözlenmemiştir (Turuncu sinyal gözlenmemiştir). (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)

(Resim 8). Olgunun annesi ile ilgili olarak hazırlanan preparatta SRY probunun (SRY probu; Yp11.31(SRY), Yq12 (DYZ1), (DXZ1) olmak üzere üç bölgeye yönelik sinyal veren dizi içermektedir) kullanılması ile 1qter bölgesinde Yq12 bölgesine ilişkin sinyal gözlendi ve bir numaralı kromozomun terminaline aynı olgumuzda olduğu gibi Y kromozomuna ait heterokromatin bölgenin eklenmiş olduğu şeklinde değerlendirildi. Maternal örnekte SRY bölgesine ait (Yp11.31) sinyal gözlenmedi. Annenin XX kromozom kuruluşuna ait iki adet sinyal (Xp11.1-q11.1) gözlendi (Resim 9).

TARTIŞMA

Konstitütif heterokromatin varyasyonları sıklıkla rutin kromozom analizi sırasında saptanmaktadır. En sık 1qh, 9qh ve 16 qh bölgelerinde heterokromatin pozisyon ve büyüklüğünde değişimler ortaya çıkmaktadır. Kalıtılan varyantların herhangi bir fenotipik anomali ile ilişkisi bildirilmemesine rağmen, kromozomal heteromorfizmler bazı çalışmalarda anormallik olarak kabul edilmiş ve normal popülasyona göre daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.^{7,8}

Tsvetkova ve ark., 1979 yılındaki bir çalışmalarında üreme problemi olan 200 birey ile normal kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, çalışma grubunda kontrol grubuna göre 9. kromozomda heterokromatin alanda belirgin artış tespit etmişlerdir.⁹

Madon ve ark., 2005 yılında primer infertilitesi olan ya da spontan abortusları olan toplam 842 bireyde yapılan kromozom analizinde erkek bireylerin %28,82'sinde, kadın bireylerin %17,19'unda polimorfik varyant saptamışlardır.¹⁰ Mierla ve ark. 2012 yılındaki çalışmalarında 1809 infertil hastada yapılan kromozom analizinde 122 (%6,74) hastada, 1116 kontrol grubu hastasının 63 (%5,65)'ünde kromozomal polimorfizm saptamışlardır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığı bazı spesifik kromozomal polimorfizmler açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. İnfertilite ile kromozomal polimorfik varyantlar arasında kayda değer bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.⁶

Zaslav ve ark. bir olguda prenatal olarak 46,XY,add(4)(q35)? kromozom kuruluşu saptamışlar ve ek bölgenin heterokromatin yapıda olduğunu belirlemişlerdir. Parental kromozom analizi ile heterokromatik varyantın maternal kökenli olduğunu tespit etmişlerdir. Heterokromatik varyantı taşıyanlarda herhangi bir fenotipik etki saptanmamıştır. Bu özellikteki dört numaralı kromozomun uzun kolundaki bu heterokromatik varyant ilk kez rapor edilmiştir.¹¹

Literatürde 1qter bölgesinde delesyon saptanan olgular mevcuttur ve 1qter bölgesindeki delesyonlarda çeşitli fenotipik değişiklikler saptanmıştır. Mankinen, ilk kez mikrosefali, motor mental retardasyon, dismorfik bulgular, grand mal epileptik nöbetleri olan üç yaşında kız çocuk hastada 1q43 delesyonunu göstermiştir.¹² Selmer ve ark., 1q44 bölgesinde de novo interstisyel delesyon bulunan ince korpus kallozum, psikomotor gerilik ve epileptik nöbetleri olan bir olgu tanımlamışlardır.¹³ Zaki, korpus kallozum agenezi, mental retardasyon ve ürogenital anomalileri olan beş yaş altı aylık erkek çocuk hastada de novo 1q43q44 delesyonu tanımlamıştır.¹⁴ Perrone ve ark., yedi yaşındaki bir erkek çocuk hastada de novo 1q43 delesyonu ve klinik bulgu olarak mental retardasyon, kriptoorşitizm, kısa boy, alopesi tespit etmişlerdir.¹⁵ Petersen ve ark., 1q43 delesyonu bulunan sosyal gerilik, yeme problemi, stereotipik hareketleri olan otistik bozukluk bulunan 3,5 yaşında bir erkek çocuk hastada tespit etmişlerdir.¹⁶

Hathout ve ark., gelişim bozukluğu, kriptoorşitizm bulunan ve nöbet geçiren 19 yaşındaki erkek olguda del(1)(q44) saptamışlardır. Endokrinolojik olarak gecikmiş puberte ve gonadotropinlerin seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Yapılan testis biyopsisi Sertoli cell-only sendromu ile uyumlu bulunmuştur, bu olgu del(1) (q44) bulunan erkek olgularda daha önce bildirilmeyen bir durum göstermiştir ve germinal epitelyumun gelişimi ile 1q44 bölgesindeki genler arasında bir bağlantıyı akla getirmiştir.¹⁷

Bizim olgumuzda aynı bölge delesyonunda dismorfik bozukluk görülmemiş olup, infertilite saptanan sonuç olmuştur. Olgumuzun annesinde aynı bölgede delesyon mevcuttur. Annede infertilite gözlenmediği gibi abortus öyküsü de mevcut değildir ve iki gebelik sonucunda iki erkek çocuğu olmuştur. Olgumuzun erkek kardeşinin de evli olup infertilite problemi olduğu öğrenilmiştir. Ancak olgumuzun kardeşi test yaptırmayı kabul etmemiştir.

Olguda 1qter bölgesindeki delesyon sonucu germinal epitelyumun gelişimi ile ilgili olabilecek genlerin etkilenmesi ile infertilite meydana gelmiş olabilir diye düşünüyoruz. Tang ve ark., Unigene kütüphanesinden genomik ve fonksiyonel karakteristiklerini ortaya koymak için 292 testis spesifik gene erişmişlerdir. Çeşitli biyoinformatik analiz araçları ile bu genleri bilinen ve bilinmeyen genler olarak sınıflandırmışlar; isimlendirilmemiş ancak yeni gen olduğu düşünülen genleri de 'bilinmeyen testis spesifik genler' olarak sınıflandırmışlardır, bu genlerden bir tanesi 'Chromosome 1 open reading frame 101' (UniGene ID: Hs.459534) kromozomal olarak 1q44'de lokalizedir.¹⁸ Testis gelişimi ve spermatogenezde etkili olduğu düşünülen daha fazla sayıda genin ekspresyon paternlerinin ve biyolojik fonksiyonlarının tanımlanması erkek reproduktif sisteminin ve spermatogenezinin anlaşılmasında yol gösterici olacaktır.

Olgumuzdaki 1qter bölgesine eklenen heterokromatik bölge Yq heterokromatinini içermektedir ve nadir bir varyanttır. Bu heterokromatik varyant herediterdir, olgunun annesinde de saptanmıştır.

Bir numaralı kromozomun terminal bölgesine eklenen Yq bölgesi anneye de babasından aktarılmıştır. Hastanın dedesinde muhtemelen germ gücrelerinde ya da prekürsörlerde bir numaralı kromozom ile Y kromozomu arasında translokasyon olduğunu düşünüyoruz. Önce bu kromozomlarda 1qter bölgesinde ve Yq heterokromatin bölgesinde kırık olduğu, bu sırada 1qter bölgesinde delesyon meydana geldiği ve 1qter bölgesine Yq heterokromatin bölgesinin eklendiği düşünülmektedir. Hastanın annesine aktarılan bu kromozom kuruluşunu annenin tüm somatik hücrelerinde tespit ettik. Anne germ hücrelerinden hastamıza aktarılan kromozomal yapının infertiliteye neden olduğunu düşünüyoruz. Hastanın erkek kardeşinde de infertilite öyküsü bulunmaktadır, ancak kromozom kuruluşu bilinmediği için olası nedenin anneden aktarılmış bu kromozomal kuruluşu olabileceği kanısındayız.

Olgumuzdaki 1qter bölgesine eklenmiş olan heterokromatik bölgenin olgunun germ hücrelerinde mayotik defekte neden olduğunu düşünüyoruz. Üreme için gerekli olan cinsiyet hücrelerinin oluşması özelleşmiş bir bölünme şekli olan mayoz bölünme ile olmaktadır. Mayoz bölünmenin Pro-

faz I safhasında homolog kromozomlar eşleşir, sinaps meydana gelir ve rekombinasyon gerçekleşir. Bu prosesin gerçekleştiği spesifik yapı sinapto-menal kompleks (SC) olarak adlandırılmaktadır. SC aralıkları, bölünmeler (sinaps olmayan bölgeler) tamamen sinaps olmayışı gibi sinaps sürecinde meydana gelen değişiklikler mayoz bölünmede bozulmaya veya tamamen durmaya neden olmaktadır ve sonuçta fertilitede azalma meydana gelmektedir. Polimorfik heterokromatik bölgeler sinapsa son olarak katılırlar ve bölünmenin zamanlamasını değiştirerek mayotik defekte neden olmaktadır. Bunların sunucunda da infertilite meydana gelmektedir.^{19,20}

Olgumuzun değerlendirilmesinde hem delesyona uğrayan bölgedeki genlerin germinal epitelyum gelişimi üzerindeki etkileri hem de heterokromatik varyasyonların infertiliteye neden olabileceği özellikleri göz önüne alınmıştır.

Sonuç olarak olgumuz, herediter özellikte olan ve 1q ter bölgesindeki delesyon ile birliktelik gösteren terminal bölgedeki ekstreheterokromatik bölge nedeniyle bizim bilgilerimize göre literatürdeki ilk olgu olma özelliğine sahiptir.

KAYNAKLAR

- Dillon N. Heterochromatin structure and function. *Biology of the Cell* 2004;96(8):631-7.
- Grewal SIS, Jia S. Heterochromatin revisited. *Nature Reviews Genetics* 2007;8(1):35-46.
- Dimitri P, Caizzi R, Giordano E, Carmela Accardo M, Lattanzi G, Biamonti G. Constitutive heterochromatin: a surprising variety of expressed sequences. *Chromosoma* 2009; 118(4):419-35.
- Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(5):191-5.
- Brothman AR, Schneider NR, Saikovich I, Cooley LD, Butler MG, Patil S, et al.; Cytogenetics Resource Committee, College of American Pathologists/American College of Medical Genetics. Cytogenetic heteromorphisms: survey results and reporting practices of giemsa-band regions that we have pondered for years. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(7):947-9.
- Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population. *Balkan J Med Genet* 2012;15(2):23-8.
- Caglayan AO, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Dundar M. Cytogenetic results of patients with infertility in middle anatolia, Turkey: do heterochromatin polymorphisms affect fertility? *J Reprod Infertil* 2010;11(3):179-81.
- Purandare H, Fernandes NV, Deshmukh SV, Chavan S. Heterochromatic variations and pregnancy losses in humans. *Int J Hum Genet* 2011;11(3):167-75.
- Tsvetkova TG, Iankova MF. [Human chromosome polymorphism and disordered reproductive function. I. Routine chromosome variants]. *Genetika* 1979;15(10):1858-69.
- Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online* 2005;11(6):726-32.
- Zaslav AL, Pierno G, Fougner A, Jacob J, Shikora G, Kazi R, et al. Prenatal diagnosis of a rare inherited heterochromatic variant chromosome 4. *Am J Med Genet A* 2004;126A(4):420-2.
- Mankinen CB, Sears JW, Alvarez VR. Terminal (1)(q43) long-arm deletion of chromosome no. 1 in a three-year-old female. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976;12(5):131-6.
- Selmer KK, Bryne E, Rødningen OK, Fannemel M. A de novo 163 kb interstitial 1q44 microdeletion in a boy with thin corpus callosum, psychomotor delay and seizures. *Eur J Med Genet* 2012;55(12):715-8.
- Zaki MS, Gillissen-Kaesbach G, Vater I, Caliebe A, Siebert R, Kamel AK, et al. Bladder exstrophy and extreme genital anomaly in a patient with pure terminal 1q deletion: expansion of phenotypic spectrum. *Eur J Med Genet* 2012;55(1):43-8.
- Perrone MD, Rocca MS, Bruno I, Faletta F, Pecile V, Gasparini P. De novo 911 Kb interstitial deletion on chromosome 1q43 in a boy with mental retardation and short stature. *Eur J Med Genet* 2012;55(2):117-9.

16. Petersen AK, Ahmad A, Shafiq M, Brown-Kipphut B, Fong CT, Anwar Iqbal M. Deletion 1q43 encompassing only CHRM3 in a patient with autistic disorder. *Eur J Med Genet* 2013; 56(2):118-22.
17. Hathout EH, Thompson K, Baum M, Dumars KW. Association of terminal chromosome 1 deletion with sertoli cell-only syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80(4): 396-8.
18. Tang A, Yu Z, Gui Y, Zhu H, Zhang L, Zhang J, et al. Characteristics of 292 testis-specific genes in human. *Biol Pharm Bull* 2007;30(5): 865-72.
19. 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. *Hum Reprod* 2006;21(6):1490-7.
20. Judis L, Chan ER, Schwartz S, Seftel A, Hasold T. Meiosis I arrest and azoospermia in an infertile male explained by failure of formation of a component of the synaptonemal complex. *Fertil Steril* 2004;81(1):205-9.