

İnfertil erkeklerde ace geni insersiyon/delesyon poliformizminin seminal içerikle ilişkisi

Adel A. Zalata, Heba K. Morsy, Abd El-Naser Badawy, Samir Elhanbly, Taymour Mostafa
Journal Of Urology. 2012 Vol. 187, 1776-1780

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II'yi (AT1) fizyolojik olarak aktif oktapeptit olan anjiyotensin II'ye çeviren membran bağımlı dipeptit karboksipeptidazdır. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sisteminde su-elektrolit dengesini ve kan basıncını regüle eden içeriklerden birisidir. İnsanlarda ACE geni 17. kromozom q23'de lokalizedir. ACE'in memelilerde; kan, vasküler endotel, renal epitel ve leydig hücrelerinde olan sACE ve yalnızca erkek germ hücrelerinden salınan tACE olmak üzere iki izoformu mevcuttur.

Serum ve doku ACE aktivitesi genellikle ortak bir ACE gen aktivitesi ile birliktelik gösterir. ACE genindeki ACE gen insersiyon ya da delesyon (I/D) polimorfizmi 16. gendeki sekanstaki bir tekrarlama ile ilişkilidir. ACE D/D taşıyıcılarındaki ortalama ACE aktivitesi ACE I/I genotipindekilere göre iki kat fazla olmakla beraber, I/D genotipindekilere orta düzeydedir. Testis gibi çeşitli organlardaki serum ACE seviyelerinin varyasyonlarının %47'sinden ACE I/D polimorfizmi sorumlu tutuluyor. Farelerle yapılan bir çalışmada tACE eksikliği sonucu sperm migrasyonundaki defekt ve zona pellisudaya bağlanmak sorun nedeni ile infertilitede azalma saptanmış. Yine başka bir çalışmada ACE den yoksun faredeki fertilitate sACE değil de tACE'in yeniden ekspresyonu ile yeniden kazanılmış. Bu nedenle tACE genindeki defektlerin erkek infertilitesinde rol oynayacağı düşünülmüş

Spermatozoa üzerinde reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretiminden sorumlu membran bağımlı NADPH oksidaz aktivitesini ve oksidatif stresi potansiyelize eden AT1 reseptörleri mevcut olup bunlar sperm motilitesini kontrol ederler. Bu çalışmada infertil erkeklerdeki ACE I/D gen polimorfizminin sperm ile ilişkisi araştırılmış.

Çalışmaya spermogram sonuçlarına göre 102 normospermi, 97 astenozospermi, 98 astenoteratospermi ve 108 oligostenoteratospermi (OAT) olarak 4 gruba ayrılan 420 kişi alınmış. Lökositospermi, hipertansiyon,

diyabet, kriporşidizm, varikosel, anormal karyotip ve Y kromozom delesyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Tüm hastaların sperm analizi, hipoozmotik şişme testi (HOS), ACE gen polimorfizm analizi, sperm akrosin aktivitesi ve seminal 8-izo-PGF₂, total antioksidan kapasitesi (TAC) ve alfa-glukozidaz aktivitesi ölçülmüş. Semen örnekleri 30 dakika likefaksiyon için bekletildikten sonra WHO kriterlerine göre değerlendirilmiş. Saflaştırılmış spermatozoada akrosin aktivitesi ve HOS testi ile membran bütünlüğü araştırılmış. Seminal içerikler ise semen örneğinin santrifüjü sonrası bakılmış seminal plazmada araştırılmış. PCR yöntemi ile ACE gen polimorfizmini araştırmak için kan örnekleri alınmış ve sonuçlar ile istatistiksel analiz yapılmış.

Sonuçlarda; seminal alfa-glukozidaz, akrosin aktivitesi, HOS testi ve TAC değerleri bütün infertil erkek gruplarda anlamlı olarak azalmış olarak saptanmış. OAT grubundaki seminal 8-izo-PGF₂ normospermik hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görülmüş. PCR ile saptanmış ACE I/I genotip sıklığı normal sperm değerleri olan hasta grubunda diğer üç gruba göre anlamlı oranda fazla, ACE I/D genotip sıklığı OAT grubunda diğer üç gruba göre anlamlı oranda fazla ve ACE D/D genotip sıklığı ise OAT grubunda normal ve astenozospermik gruba göre daha fazla saptanmış.

Ortalama sperm sayısı, motilitesi, hızı, morfoloji yüzdesi, akrosin aktivitesi, HOS testi, seminal alfa-glukozidaz ve TAC değerleri ACE I/I genotipi olan grupta diğer I/D ve D/D alleli olan gruplara göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. ACE D/D ve I/D genotipi olanlarda ACE I/I genotipi olanlara göre daha yüksek değerlerde seminal 8-izo-PGF₂ saptanmış.

Bu çalışmada infertil erkeklerde ACE D/D, normal sperm değerleri olanlarda ise ACE I/I genotipi sıklığının daha fazla olduğu gözlemlenmiş. Oksidatif stresin bir göstergesi olan seminal 8-izo-PGF₂ miktarının normospermik

erkekler ile karşılaştırıldığında ACE D/D genotipi olanlarda anlamlı derecede arttığı gösterilmiş. Seminal total anti-oksidan kapasitesi infertil grupta normospermik gruba göre, ACE D/D genotipi olan grupta ise ACE I/I genotipi olan gruba göre anlamlı derece azalmış olarak saptanmış. Epididimal fonksiyonun bir göstergesi olan alfa-glukozidaz aktivitesinin ACE D/D genotip olanlarda azaldığı saptanmış. Böylece epididimal transit sırasında spermatazoalar oksidatif hasara karşı savunmasız kaldığı düşünülmüş. ACE D/D genotipi olan infertil erkeklerdeki sperm akrosin aktivitesi ve membran bütünlüğün azalması reaktif oksijen radikallerinin fazla üretilmesine dayandırılmış. Bunun da sperm akrozomal membranın peroksidasyonu sonrası

sperm-oosit füzyonun etkilediği ortaya konulmuş.

Bu çalışmada gösterilmişki ACE gene delesyonları anormal seminal plazma değişkenleri ile birliktelik gösterir. ACE D/D genotip taşıyıcısı olanlarda, pro-oksidatif etkisi ile erkek infertilitesi patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stres daha fazla oranda bulunmaktadır. Ancak yine de daha geniş sayıda katılımcının olduğu aynı etnik ırktan kontrol grupları ile karşılaştırılma yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:**Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. A. Barış Altay****Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**