

Kromozom anomalileri ve fertilité problemleri

Doç. Dr. Mutlu Karkucak

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

İnsan genomu ile ilgili genel bilgiler

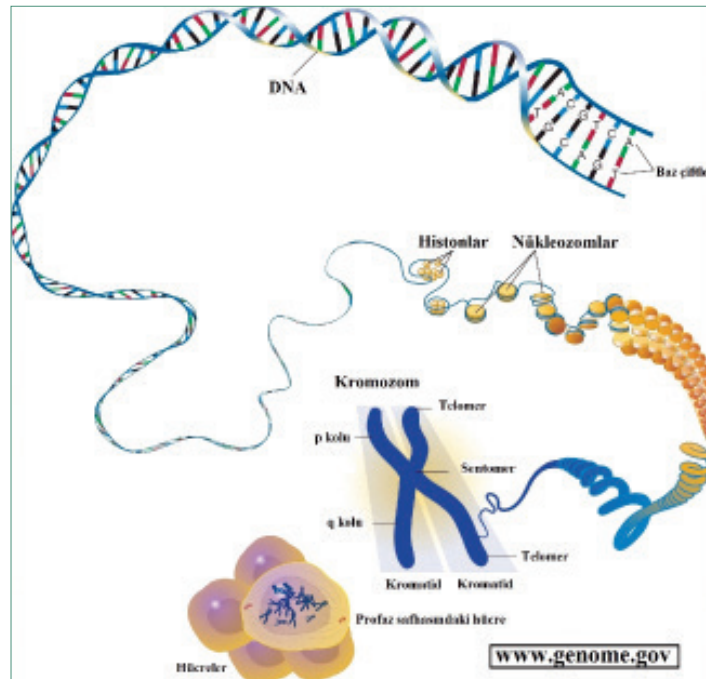
İnsan vücudunda trilyonlarca hücre bulunur. Yaklaşık 200 farklı hücre vardır. Benzer tip hücreler bir araya gelerek kas, sinir, kan, kıkırdak gibi dokuları meydana getirirler. Hücrelerin çekirdeklerinde, organizmanın büyümesi, gelişmesi ve işlevlerinin yerine getirebilmesi için gerekli bilginin depolandığı DNA (deoksiribonükleik asit) adı verilen yapı vardır. DNA, 6,4–6,6 milyar baz çiftinden oluşmaktadır. DNA'da hücrenin faaliyetlerinin yürütülmesi ve düzenlenmesi için gerekli genetik şifreyi taşıyan dizilere 'gen' denilmektedir. Yaklaşık olarak 20.000 protein kodlayan gen vardır (1–3).

Yaklaşık 2 metrelik DNA, proteinler ile paketlenerek hücre çekirdeğine sığmakta ve 'kromatin' (DNA+protein) adını almaktadır. Kromatinin hücre bölünmesi sırasında kısalıp yoğunlaşmış haline ise 'kromozom' denilmektedir.

Kromozomlar, kısa ve uzun olmak üzere iki koldan ve onları birbirine bağlayan sentromerlerden oluşmaktadır. Kromozomların her iki kolunun uç kısımlarında ise telomer bölgeleri vardır (Şekil 1) (4). İnsan hücrelerinde 23 çift anneden ve 23 çift babadan almak üzere toplam 46 (2n) kromozom vardır. Kromozomlar, boyutları, bant özellikleri, kısa kolunun varlığı, sentromer yerleşim yeri gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Yirmi iki çift (1'den 22'ye kadar) 'otozomal' kromozom bulunup, geriye kalan kromozomlara (X,Y) ise 'gonozomal' kromozomlardır. Erkeklerde X ve Y, dişilerde ise iki adet X kromozomu bulunmaktadır (1,2).

Kromozomal anomaliler

Kromozomal anomaliler, sayısal ve yapısal anomaliler veya belirteç kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Kromozom anomalileri, yenidoğanda yaklaşık olarak 1/200 olarak gözlenir. Er-



Şekil 1. Kromozomun yapısı (4).

ken doğum ve düşüklerde bu oran daha yüksek olduğu bilinmektedir (1,2,5).

Kromozomal anomaliler iki ana grup altında incelenir:

Sayısal kromozomal anomaliler

Öploidi

Normal hücreler diploid ($2n=46$ kromozom) yapısındadırlar. Yirmi üç (n) kromozomun katlarının bulunması durumuna öploidi denir. Yirmi üç kromozoma haploid (n), iki katına diploid ($2n$), üç katına triploid ($3n$), dört katına ise tetraploid ($4n$) denilmektedir. İki (n) katından daha fazla n kromozomun katlarının bulunması durumuna poliploidi adı verilir. Triploidi ($3n=69$), bir ovumun genellikle iki ayrı sperm ile fertilize edilmesi sonucu oluşmaktadır. Tetraploidi ($4n=92$) ise bir hücrede bölünme olmaksızın nükleer bölünme sonucu ortaya çıkar (1,2).

Anöploidi

Normal bir hücrede diploid ($2n$) sayıda kromozom bulunmaktadır. "N" katı kadar olmaksızın, daha az veya fazla kromozom bulunması durumuna anöploidi adı verilir. Anöploidinin hücre bölünmesi sırasında homolog kromozomların ayrılamaması (non-disjunction) veya 'anafazda geri kalma' nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (1). Tek bir kromozomun fazlalığına 'trizomi', tek bir kromozomun kaybına ise 'monozomi' denilmektedir.

Miksoploidi (Mozaisizm, Kimerizm)

İki şekilde karşımıza çıkmaktadır (2,3).

Mozaisizm: Bir bireyde veya dokuda genetik olarak

farklı ancak tek bir zigottan meydana gelen en az iki farklı hücre dizisinin varlığına denir.

Kimerizm: Döllenenmiş olan iki adet yumurtanın birleşmesi ve iki zigot arasında hücre değişimi sonucunda meydana gelmesine denir.

Yapısal kromozomal anomaliler

Yapısal kromozomal anomaliler, temel olarak kromozomların kırılıp anormal biçimde tekrar yapışmasından kaynaklanmaktadır. Yapısal kromozomal anomaliler, translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar, izokromozom, insersiyon gibi birçok alt gruba ayrılır (Şekil 2) (1–3,6).

a. Translokasyonlar

Translokasyon, kromozom materyalinin kromozomlar arasında transfer edilmesine denir.

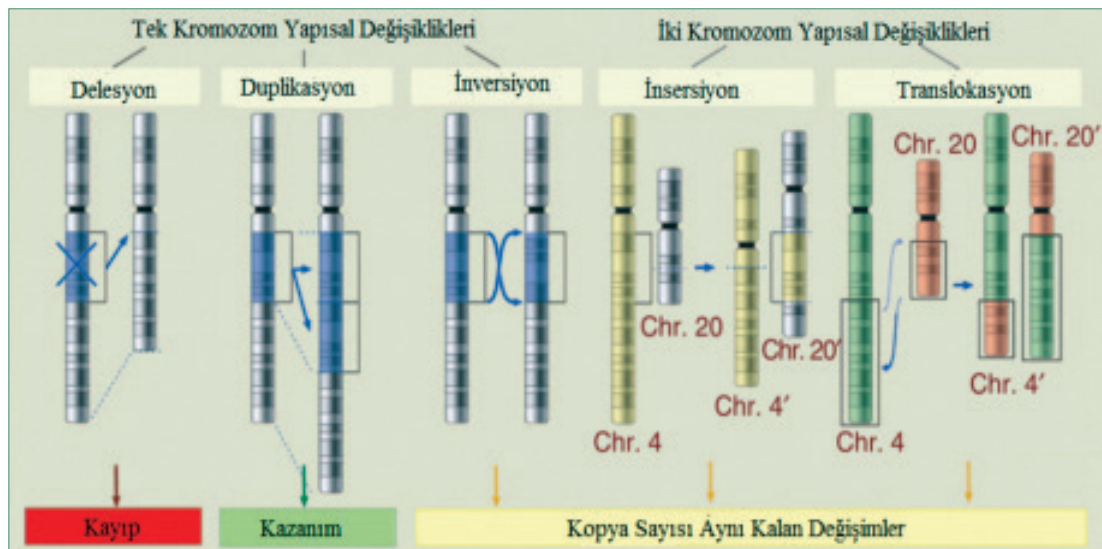
Genel olarak iki çeşit translokasyon tipi vardır:

1. Resiprokal translokasyon: Kromozomlarda kırılmalar sonucunda oluşan kromozom materyalinin karşılıklı değişimine denir. Genellikle bu değişimler sırasında kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklinde olur.

2. Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozomun (13,14,15,21 ve 22) sentromeri üzerinden ya da sentromere yakın bölgeden kırılıp birbiri ile birleşme durumuna denir.

b. İversiyonlar (parasentrik, perisentrik)

İki bölgeden kırılan bir kromozomun kırılan parçasının 180 derece dönerek yapışması sonucu oluşur. Ters dönen



Şekil 2. Yapısal kromozom anomalilerinin gösterimi (6).

segment kromozomun bir kolunda oluşuyorsa buna parasentrik inversiyon denir. Eğer kırılmalar sentromerin iki yanında olmuş ise buna perisentrik inversiyon adı verilir.

c. Delesyonlar-duplikasyon

Kromozom herhangi bir bölümünün kaybına delesyon, ek bir kopyasının bulunmasında ise duplikasyon adı verilmektedir.

Kromozom anomalilerinin tespit için kullanılan sitogenetik yöntemler

Sitogenetik, kromozom işlev ve morfolojilerini mitotik/mayotik metafaz sürecinde inceleyen bilim dalıdır. Genetik materyalin hücreSEL düzeyde incelenmesidir. Amaç, kromozomal evreye girmiş olan DNA'da meydana gelen yapısal (translokasyon, delesyon, insersiyon, inversiyon, duplikasyon gibi), sayısal (anöploidi, poliploidi gibi) değişiklikleri ve köken farklılıklarını (kimerizm, mozaisizm, vs) saptamak, elde edilen sonuçla fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir (2,7).

Günümüzde, periferik kan, kemik iliği, amniyon mayi hücreleri, buccal mukoza, deri fibroblast gibi örnekler kültüre edilerek kromozom elde edilebilir. Bu dokularından elde edilen kromozomların yapısal ve sayısal anomalileri tespit edilebilmektedir. Genellikle periferik kan dokusu kültüre edilerek kromozom analizi yapılmaktadır (7,8).

Sitogenetik testler iki ana grup altında incelenebilir.

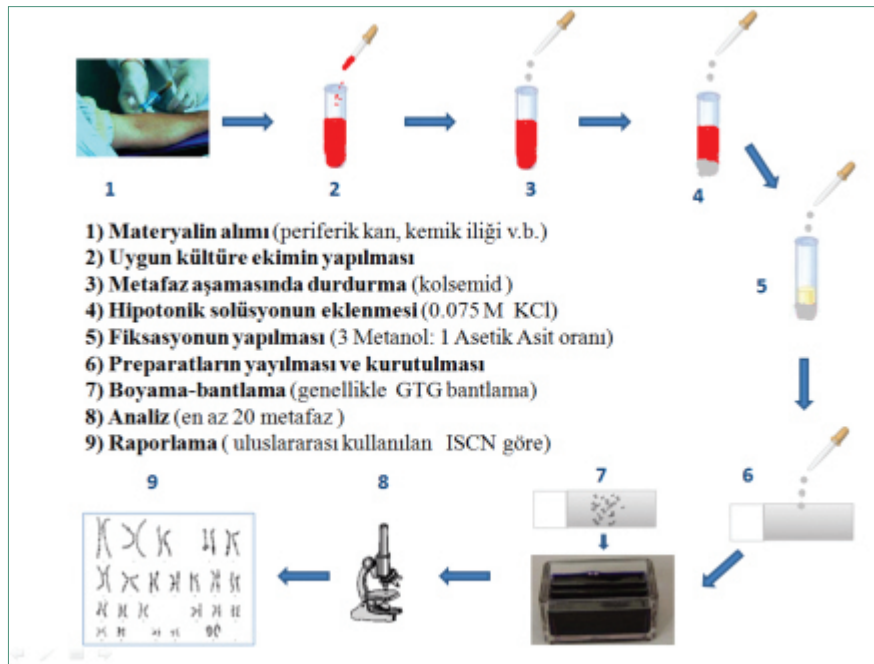
1) Klasik (konvansiyonel) sitogenetik testler

Dokuların uygun kültürde üretilerek elde edilen metafazlarda kromozomların tanımlanması ve anormalliklerin tespiti için yayılmış preparatların boyanması ve bantlanması gereklidir. Bantlama işlemleri kullanılan boyanın, boyanan bölgenin veya yöntemin ismiyle adlandırılır (GTG,CBG,RBG bantlama gibi). Karyotipleme için en çok kullanılan GTG bantlama (Giemsa ile boyanmış tripsin uygulanmış G bantlama) yöntemidir. G bantlama ile 400–700 arasında bant değerlendirilebilir ve genomdaki 5 Mb (Megabaz) boyutundaki anomalilere kadar tespit edilebilir. Bu açıdan klasik G bantlama yöntemi oldukça basit ve fiyatı uygun bir yöntemdir (2,7,8). Konvansiyonel sitogenetik olarak aşamaları Şekil 3'te gösterilmiştir.

2) Özelleşmiş sitogenetik testler

Klasik sitogenetik yöntemlerin dışında spesifik durumlar ve bazı kromozomal hastalıkların tanısı olarak kullanılan özelleşmiş teknikler de vardır. Bunlardan biri kardeş kromatid değişimidir. Mutajenlerin oluşturduğu genetik hasarın gösterilmesinde ve kromozom instabilite sendromlarını (Bloom Sendromu gibi) değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bir diğeri ise mikronükleus (MN) tekniğidir. MN testi karsinogenlerin ya da farmasötik ajanların yaptığı sitogenetik harabiyetin tesbitinde yaygın kullanılan bir tetkiktir (7).

Ayrıca konvansiyonel sitogenetik teknikler ile en iyi 5 Mb kadar olan kromozomal değişimler tespit edilebilir.



Şekil 3. Kromozom analizinin aşamalarının genel olarak gösterimi.

Daha küçük ve spesifik değişimler için moleküler sitogenetik yöntemlerden olan floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) yöntemleri kullanılarak tespit etmek gerekebilir (3,8).

Erkekte fertilitate problemlerine yol açabilecek genetik faktörler

Erkek infertilitesinde, Y kromozomu mikrolelesyonları, Klinefelter sendromu, yapısal kromozom anomalileri (translokasyon, inversiyon v.b.), CFTR genindeki mutasyonlar gibi genetik faktörlerin rolünün olduğu bilinmektedir (9).

Y kromozomunun uzun kolundaki q11 bölgesinde sperm yapımı ile ilişkili AZF (AZFa, AZFb, AZFc) bölgeleri vardır. Bu bölgelerdeki mikrolelesyonların oligospermi veya azospermiye neden olduğu ve dolayısıyla fertilitate problemlerine yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle obstruktif olmayan veya şiddetli oligospermisi olan hastalarda, Y kromozomunun mikrolelesyonu moleküler genetik yöntemlerle araştırılmalıdır. Ayrıca Y kromozomu mikrolelesyonu saptanan erkeğin tüm erkek çocukları çoğunlukla benzer patoloji saptanacaktır, onun için aileye bu konu hakkında genetik danışma verilmeli ve bilgilendirilmelidir (10,11).

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kistik fibrozis, gelişiminde 7. kromozomda bulunan CFTR genindeki mutasyonlar dolayı oluşmaktadır. Bu gen, iyon kanal fonksiyon gösteren ve epididimden itibaren spermatik kord ve seminal veziküllerin oluşumunu etkileyebilen bir proteini kodlamaktadır. Bu gende, yaklaşık 1500 mutasyon bildirilmiştir. En sık karşılaşılan F508, R117H ve W1282X mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların sıklığı ve diğer mutasyonların varlığı büyük ölçüde hastanın etnik kökenine ve yaşadığı bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir. Konjenital bilateral vas deferens agenezisi (CBVAD), obstruktif azospermili erkeklerin yaklaşık %2'inde bulunmuştur. CBVAD olan erkeklerin yaklaşık %85'inde mutasyon bulunur ve genellikle kistik fibrozisin hafif klinik bulguları (örneğin, göğüs enfeksiyonları öyküsü) gözlenir. CBVAD olan bir erkeğin ve eşinin CFTR geni mutasyonları araştırılması önemlidir. Eğer hastanın eşi de CFTR taşıyıcı çıkarsa, aileye bebeğin kistik fibrozis olma riski ile ilgili olarak genetik danışma verilmelidir (12–14).

Y kromozomu mikrolelesyonları ve kistik fibrozis dışında sperm fonksiyonlarını bozarak fertilitate problemlerine neden olan primer silier diskinezi, Myotonik distrofi,

Noonan sendromu, Kalmann sendromu gibi hastalıklar da vardır (15).

Bu derlememizde fertilitate problemlerine yol açabilen sitogenetik bulgular (sayısal ve yapısal kromozom anomalileri) üzerinde daha çok durulacaktır.

a) Sayısal kromozom anomalilerin fertilitateye etkisi

Poliploidili (triploidi=3n=69, tetraploidi=4n=92) olguların yaşam şansı çok düşüktür, bu tür poliploidi olgularının hemen hemen hepsi gebelik kaybı ile sonuçlanır. Triploidiler sıklıkla düşük materyallerinde saptanmaktadır ve özellikle de fetal dokuya çok az rastlanan ve plasentanın ağırlıkla üzüm salkımı gibi daha büyük oranlara ulaştığı parsiyel (kısmi) molar gebeliklerde daha sık karşılaşılmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %2'sinde tetraploidik karyotip belirlenmekte ve daha sıklıkla embriyo bulunmayan boş kese (blighted ovum) şekline görülmektedirler (1,2).

Diploid (2n=46) sayıdan bir veya daha fazla kromozomun kazanılması yada kaybı, genellikle prenatal dönemde fetüsün kaybı ile sonuçlanır (sex kromozomlardaki artışlar hariç). Otozomal kromozomlarda en sık rastlanılan Down sendromudur (trizomi 21). Down sendromu (trizomi 21), klinik bulgularının ağırlığına bağlı olmak üzere %20 oranında ileri yaşlara kadar yaşabilir. Bunların dışında Edwards sendromu (trizomi 18), Patau sendromu (trizomi 13) gibi trizomiler literatürde bildirilmiştir (1. kromozomun trizomisi hariç). Sex kromozomu fazlalığı gonozomal kromozomlarından (X,Y) birinde fazlalık olduğunda 47, XYY veya 47, XXY (Klinefelter sendromu) veya 47,XXX şeklinde gözlenmektedir. Genellikle gonozomal kromozomlardaki artış, otozomal kromozomlardaki artışlara göre daha hafif klinik tablolara yol açmaktadır. Somatik kromozomların monozomisi yaşamla bağdaşmaz. Gonozomal kromozomların (X,Y) kaybında ise Turner sendromu (45,X0) ortaya çıkar. Genellikle prenatal dönemde fetüs kaybı ile sonuçlanır (1–3).

Erkeklerde, cinsiyet kromozomları ile ilişkili olarak en sık Klinefelter sendromu (XXY) kromozom anomalisi gözlenmektedir. Özellikle infertil erkeklerde XXY anomalisi oranı daha yüksek gözlenmektedir (14,16,17). Azospermik hastaların %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde Klinefelter sendromunun rol oynadığı saptanmıştır. Klinefelter sendromu (XXY) yaklaşık olarak 1/500–1000 sıklığındadır. Klinefelter sendrom olgularının çoğunluğunda kromozom kuruluşu 47,XXY olmakla birlikte, %10–20 oranında 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY ve

47,XXY/46,XY mozaik kromozom yapısı gibi sayısal kromozom anomalileri de görülebilir (16). Klinefelter sendromlu hastaların klinik olarak değişken fenotipik özellikleri bulunduğundan normal karyotipli bireylerden ayırt edilmeleri zordur. Küçük hacimli testis (<10 ml postpubertal dönemde) tek değişmez bulgu olup jinekomasti, önükoid vücut yapısı (üst vücut segmenti/alt vücut segmenti oranı <1 ve açılmış kol uzunluğu ise yaklaşık boydan 5 cm daha uzundur) ve seyrek tüylenme bulguları değişkendir. Bu nedenle klasik Klinefelter sendromlu olgulara sıklıkla ancak puberte döneminde veya infertilite nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tanı konulmaktadır (18).

Klinefelter hastalarında (non-mozaik) spontan fertilizasyon çok nadirdir ve literatürde çok az sayıda bildirilmiştir. Hastaların çoğunda ejakülasyon normal olmasına rağmen, ejakülatta nadiren sperm görülür. Klinefelter hastalarında TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) ile sperm elde edilmesi sonrası intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gebelikleri oldukça sık olarak görülebilmektedir. Mozaik formlarda ise ejakülatta sperm görülme olasılığı daha fazladır ve belirgin oligospermi ile karşımıza çıkabilir. Ejakülden elde edilen spermle uygulanan (ICSI) yöntemi ile %50 oranında gebelik elde edilebilmektedir (14,16,19). Kesin tanı periferik kandan yapılan kromozom analiz ile konulur ancak bu analizin nadiren normal bulunabilir (Şekil 4a). Cilt fibroblastlarının veya testis biyopsi örneklerinin kromozom analizinde mozaik yapı çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hasta grubunda normal karyotipte çocuklar elde edilmiş olmakla birlikte, çiftler embriyo veya çocukta anöploid (X,Y,13,18,21 kromozomları) riskinin yüksek olduğu ile ilgili olarak genetik danışma verilmelidir. Ayrıca çiftlere preimplantasyon tanı veya prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması da önerilebilir (14,17)

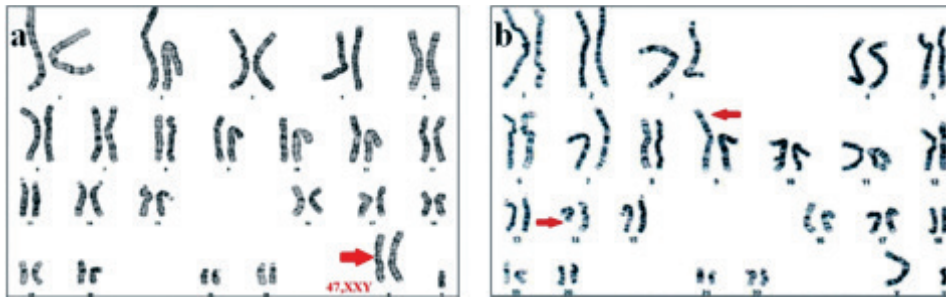
Ayrıca erkek fenotipinde XYY ve XX male sendromu anomalileri de bulunabilir. XYY anomalisi 1/1000–2000

sıklığında karşımıza çıkar. Büyük bir kısmı normal fenotipik özellik gösterir. Çoğunlukla da normal karyotipli çocuklara sahip olurlar. XX male sendromu ise çok nadirdir (yaklaşık 1/25.000). Olguların %90'ında erkek bireye ait olan iki X kromozomundan birinin üzerinde yer alan Y kromozomuna ait SRY geni yer alır. Bu bozukluğun yetişkinlerdeki tanısı, mevcut normal cinsiyet gelişimi nedeniyle zordur. Bu bireylerin yaklaşık %80'inde, puberte sonrası normal pubik kullanma ve normal penis boyutları mevcut iken, küçük testisler ve azospermi ile sonuçlanan infertilite görülmektedir. Bunun için tanıda kromozom analizinin yapılması önemlidir (14,20,21).

b) Yapısal kromozom anomaliler fertilitate etkisi

Kromozomlar arasında değişim sırasında kromozom materyali kaybı olmuyorsa 'dengeli translokasyon' denir. Bu bireyler genellikle klinik olarak normaldir. Ancak, bu değişim sırasında kromozom materyali kaybı oluyorsa 'dengesiz translokasyon' olarak adlandırılmaktadır ve ciddi klinik bulgular karşımıza çıkabilir (2,3). Karyotipte dengeli ya da dengesiz olması önemli olup, hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek ve kadında fertilitate problemlerine yol açabilir (22). İnfertil erkeklerde saptanan yapısal kromozom anomali taşıyıcılık sıklığı, genel popülasyona göre altı kat daha yüksek bir yüzde (%2 civarında) olarak gözlenmektedir. En sık yapısal anomaliler olarak robertsoniyen translokasyonları (%0.7), resiprokal translokasyonlar (%0.6) ve inversiyonlar (%0.2) gözlenir (22,23).

Resiprokal translokasyonda kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklindedir ve klinik sorun genelde karşımıza çıkmaz (Şekil 4b). Ancak translokasyon taşıyıcılarının kendilerinde herhangi bir problem olmamasına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara neden olurlar. Mayoz esnasında dengeli resiprokal translokasyonlu



Şekil 4. Kromozom anomalisi olan karyotip örnekleri; (a) 47,XXY (Klinefelter sendromu). (b) 46,XY, t(9;14)(p24;q24) translokasyonu.

kromozomlar bir quadrivalent şekli oluşur. Alternate (normal veya dengeli gametler), adjacent 1, adjacent 2 gibi farklı segregasyonlar gerçekleşebilir. Alternate ayrışmada oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahiptir. Adjacent 1 ve 2 segregasyonunda oluşan gametler dengersiz kromozom içeriğine sahip parsiyel monozomik ve parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır (24,25).

Robertsonian translokasyonda kromozom sayısı 45 olarak gözlenir. 1/1000 oranı ile, 13. ve 14. kromozomlar arasındaki birleşme en sık rastlanılan translokasyon tipidir. Özellikle 21. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonlu bireylerin çocuklarında trizomi 21 olma riski artmaktadır. Yine 13. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonu taşıyan bireylerin çocuklarında da trizomi 13 riski artmaktadır (1,2).

İnversiyon sırasında genetik materyal kaybı veya artışı yoksa (dengeli) klinik olarak önemli sonuçlar karşımıza çıkmaz. Bu durumlarda genelde ters dönen gen diziliminde çok büyük farklılıklar olmamaktadır. Eğer yeni gen dizilimi bir artış veya eksilme ile sonuçlanmışsa (dengesiz ürün) bu hastalarda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Perisentrik inversiyon taşıyan bireylerin delesyonlu ve duplikasyonlu gametler oluşabilir ve dolayısıyla anomalili bebek oluşumuna yol açabilir (1–3). İnsan kromozomlarında en yaygın görülen inversiyon, 9 numaralı kromozomun heterokromatin bölgesini içine alan perisentrik inversiyonudur. Genel olarak fenotipik bir etki beklenmemektedir. Bu heterokromatin bölgesi inversiyonun dışında, insanda saptanan en yaygın varyant inversiyon inv(2) (p11q13) (26,27). Diğer otozomal veya gonozomal kromozomlardaki inversiyonlarda ise olaya katılan genetik materyalin içeriğine göre klinik tablolar oluşabilmektedir.

Perisentrik inversiyon segregasyonu araştıran çok az

sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda dengesiz anomalili taşıyan sperm oranı %1 ile %54 arasında olduğu gözlenmiştir. Robertsonian translokasyonları (Sadece akrosentrik kromozom içeren translokasyonlarda) olan 20 üzerinde olgu araştırılmış ve dengesiz anomalili spermatozoa oranı %3 ile %36 arasında olduğu bildirilmiştir. Resiprokal translokasyonlar ise 30 fazla olgu incelenen dengesiz anomalili spermatozoa oranı %29 ile %81 arasında olduğu bulunmuş olup Robertsonian translokasyonlar ve inversiyonlara göre daha yüksek gözlenmiştir (28,29).

Delesyonda klinik bulgular, kopan segmentin boyuna ve orada bulunan anlamlı genlerin etkilenimine bağlı olarak değişmektedir. Duplikasyonlar, delesyonlardan daha sık görülür ve genellikle daha az zararlıdır.

Olası bir kromozom anomalisinin tespiti ve genetik danışmanın önemi

Kromozom anomalili olan hastaların saptanması için üroloji, kadın hastalıkları ve doğum ve genetik kliniklerinin multidisipliner çalışması çok önemlidir. Kromozomal anomalili bebek öyküsü (prenatal veya postnatal olarak tanı alan), kendinde veya eşinde konjenital anomalileri, fertilitate problemleri (tekrarlayan düşük veya infertilite), soygeçmişinde kromozom anomalisi (özellikle anne-babakardeşler) gibi bulguları olan bireylerin kromozom analizi yaptırması olası kromozom anomalilerinin yakalanması açısından önemlidir. Eğer kendinde ve eşinde kromozom anomalisi saptanırsa, anomalinin nasıl oluştuğu, tekrarlama riski, potansiyel ve prenatal tanı seçenekleri gibi konularda bilgilendirilmelidir. Bu hastalar yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilirler. Ayrıca bu hastalara bir alternatif olarak preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilebilir. Bu sayede spontan düşük sayısının azaltılması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;19-20:5-15
2. Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard HF. Thompson ve Thompson Tıbbi Genetik. 6. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 17-32, 135-155, 157-178.
3. Edward S. Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith. Tıbbi Genetiğin Esasları(Çeviri editörü:Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014;14-17, 24-39, 58-71, 90-114.
4. www.genome.gov(credit: Darryl Leja, NCHRI)
5. Çınar Kuşkuç A. Fetal Kromozom Anomalisi Tarama Testleri. JOPP Derg 2010; 2(2):55-60.
6. Alqallaf AK, Alkoot FM, Aldabbous MS, Recent Advances in Autism Spectrum Disorders (chapter 16: Discovering the Genetics of Autism) - Volume 1, Prof. Michael Fitzgerald (Ed.), ISBN: 978-953-51-1021-7, InTech, 2013;341-358.
7. Zamani AG. Genetik tanı yöntemleri. Türk Toraks Derneği 10.Yıllık Kongresi, Kurs kitabı, Antalya 2007:143-161.
8. Zamani AG. Göğüs hastalıklarında araştırmalara genetik yaklaşım: genetik yöntemler. Turk Toraks Derg 2013;14(Supplement 2):15-19.
9. Carrell DT, Aston KI. The search for SNPs, CNVs, and epigenetic variants associated with the complex disease of male infertility. Syst Biol Reprod Med. 2011 Feb;57(1-2):17-26.
10. Koşar AP, Özçelik N. Erkek İnfertilitesinde genetik değerlendirme. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007;14(3):48-51.
11. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F; European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best

- practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):5–19.
12. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol*. 1997 Jan;79(1):74–77.
 13. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995 Jun;332(22):1475–1480.
 14. Şamlı M. Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme. *Androloji Bülteni* 2014;56:44–51.
 15. Akdere H, Burgazlı M. Erkek infertilitesine genetik yaklaşım. *Androloji Bülteni* 2013;54:207–211.
 16. Peynirci H, Ertürk E. Klinefelter Sendromu. *Türk Jem* 2013;17:63–67.
 17. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):273–283.
 18. Pehlivan D, Çefle K, Öztürk Ş, Akbulut MF, palazduz Ş. Ender karyotipli (48, XXYY) bir Klinefelter Sendromu olgusunda arteryel obstrüksiyon. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34(4):491–494
 19. Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril*. 1992 Oct;58(4):821–822.
 20. Uçan B, Özbek M, Topaloğlu O, Yeşilyurt A, Güngüneş A, Demirci T, Delibaşı T. 46,XX Erkek Sendromu. *Türk Jem* 2013;17:46–48.
 21. Kara M, Kumbak Aygün HB, Tekedereli İ. 47,XXY karyotipli infertil bir çiftte ICSI ile gebelik eldesi ve genetik danışmanlık süreci. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;1:46–48.
 22. Anton E, Vidal F, Blanco J. Interchromosomal effect analyses by sperm FISH: incidence and distribution among reorganization carriers. *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Dec;57(6):268–278.
 23. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3–4):317–336.
 24. Erol D, Yüce H. 2;9 Translokasyonu Taşıyan Bir Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(2):132–133.
 25. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, ve ark. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. *Perinataloji Dergisi* 1996;4:218–219.
 26. Bal F, Düzcan F, Münevver Atmaca M, Balcı A. İki ayrı ailede perisentrik inversiyon: inv(4)(p16q12). *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45(4):376–378.
 27. Soysal Y, Hekimler Öztürk K, Kurtgöz S, Avcı K. İnfertil Bir Olguda Homozigot Perisentrik İnversiyon 9. *Gazi Medical Journal* 2014;25:116–117.
 28. Yakut, T., Acar, H., Egeli, U. and Kimya, Y. (2003) Frequency of recombinant and nonrecombinant products of pericentric inversion of chromosome 1 in sperm nuclei of carrier: by FISH technique. *Mol Reprod Dev* 2003;66:67–71.
 29. Tempest HG. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Dec;57(6):93–101.