

Primer İnfertilite, Azospermi ve Habitüel Abortus Hasta Gruplarındaki Kromozom Anomalilerinin ve Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Chromosomal Anomalies and Polymorphisms in Primer Infertility, Azospermia and Habitual Abortion Patient Groups

Evren Gümüş

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, University of Harran, Sanliurfa, Turkey

ÖZET

Amaç: İnfertilite, üreme yetisine sahip olan bir çiftin doğum kontrol yöntemi kullanmamasına rağmen, bir yıl düzenli cinsel ilişki durumunda gebeliğin elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda infertil bireyler üç ana grup altında incelenmiştir. Bu gruplar azospermi, habitüel abortus ve primer infertilite grupları olup, gruplarda gözlenen kromozomal anomali ve polimorfizmler retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında azospermi, tekrarlayan gebelik kaybı ve primer infertilite nedeniyle başvuran, 17-54 yaş arası, 1381 birey çalışmaya dahil edilmiş ve kromozom analizi sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Olguların % 9.8'inde bir kromozom anomali ya da polimorfizm gözlemlendi. Tüm hasta grupları içinde polimorfizm görülme oranı % 5.65 olarak bulundu. Tüm olgu gruplarında görülen kromozom anomalili olgu oranı % 4.2 olarak bulundu.

Sonuç: Gruplar arasında gözlenen kromozom anomalileri ve polimorfizm farklılıkları ülkemiz ve dünya literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır. İlgili hasta grupları, özellikle de habitüel abortus hasta grubu kromozom analizi endikasyonu taşımasına rağmen, öncelikle daha sık gözlenen etiyolojik faktörlerin dışlanması gerektiği çalışmamızda vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Azospermi, habitüel abortus, infertilite, kromozomal polimorfizm, kromozom anomali

ABSTRACT

Objective: Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy despite regular sexual intercourse for one year, although a couple with fertility does not use contraception. In our study, infertile individuals were examined under three main groups. These groups are azospermia, habitual abortion and primer infertility groups. Chromosomal anomalies and polymorphisms observed in groups were investigated retrospectively.

Materials and Methods: Between January 2017 and January 2018, 1381 individuals aged 17-54 years who were referred for azoospermia, recurrent pregnancy loss and primary infertility were included in the study and the results of chromosome analysis were examined.

Results: A chromosome anomaly or polymorphism was observed in 9.8 % of the cases. The rate of polymorphism was 5.65 % in all patient groups. The chromosomal anomaly rate in all cases was 4.2 %.

Conclusion: Chromosomal polymorphism and anomaly differences among the groups were discussed in data of our country and world literatures. We emphasized that although the relevant patient groups, especially the habitual abortion patient group, have indications for chromosome analysis, we should first exclude the more frequently observed etiologic factors.

Key Words: Azospermia, habitual abortion, infertility, chromosomal polymorphism, chromosome anomaly

Giriş

İnfertilite, üreme yetisine sahip olan bir çiftin doğum kontrol yöntemi kullanmamasına rağmen, bir yıl düzenli cinsel ilişki sonrası gebeliğin elde edilememesi olarak ifade edilmektedir. İnfertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin %15'ini

etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) gelişmekte olan ülkelerde 8500 infertil çift üzerinde yaptığı araştırma sonuçlarına göre, hastaların %20'sinde infertilite nedeni açıklanamamaktadır. Açıklanabilen nedenler içinde erkek infertilitesinin en önemli nedeni idiopatik semen bozuklukları iken, kadın infertilitesinde bu

durum ovulatuvar disfonksiyon ve tuba-pelvik patolojiler olarak açıklanmaktadır. Ailenin daha önceden elde ettiği bir gebelik yok ise bu durum primer infertilite olarak tanımlanır (1). Primer infertilite nedeniyle takipli hastalarda, herhangi bir patoloji bulunmadığında çiftlerin her ikisine de kromozom analizi yapılması önerilmektedir.

Azospermi, DSÖ tarafından, art arda yapılan en az iki meni incelemesinde, santrifüj sonrası yapılan mikroskopik incelemede sperm gözlenmemesi olarak tanımlanmıştır. İnfertilite nedeniyle takipli erkeklerde yapılan çalışmalarda %10-20 oranında infertiliteden sorumlu olarak bulunmuştur. Genel populasyonda ise bu oran yaklaşık % 1' dir. Detaylı anamnez, fizik muayene, hormon profillemesi ve genetik konsültasyon azosperminin klinik sınıflandırması açısından son derece önemlidir (2). Obstruktif azospermi, testiste üretilen sperm hücrelerinin üreme kanalının herhangi bir alanında tıkanıklık olması nedeniyle ejeküle olamamasıdır. Non-obstruktif azospermi ise testis kaynaklı sorunlar nedeniyle sperm üretiminde yaşanan sorunlar olarak tarif edilebilir. Birbirinden farklı tedavi yöntemleri olması nedeniyle hastada gözlenen azospermi nedeninin, obstruktif kaynaklı olup olmadığı araştırılmalıdır (3). Kromozom anomalileri sağlıklı populasyonda %0.5 oranında gözlenirken, infertil erkeklerde bu oran %5.8'e çıkmaktadır, bu nedenle semen analizinde azospermi gözlenen tüm bireylerin genetik açıdan araştırılması önerilmektedir (4).

Gebeliğin ilk 20 haftasında, 500 gramdan daha az ağırlıkta olan embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamen veya kısmen uterin kavitenin dışına atılması olayı düşük (abortus) olarak tanımlanmaktadır. Habitüel abortus (tekrarlayan gebelik kaybı) tanımı ise farklı araştırmacı grupları tarafından değişik şekillerde tanımlansa da, en kabul gören hali ile 20. gebelik haftasından önce olan iki ve ya daha fazla gebelik kaybı olarak ifade edilir (5). Habitüel abortus durumu çocuk sahibi olmayı isteyen çiftlerin % 5'ini etkilemektedir (6). Habitüel abortusa yol açan faktörlerin yarısını idiyopatik nedenler oluştururken, tanımlanabilen nedenler içinde ise immünolojik, endokrinolojik ve anatomik nedenler önemli yer tutmaktadır (7). Habitüel abortusa yol açan nedenler içinde genetik faktörler % 2-5 oranında yer tutmaktadır (8).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2017-Ocak 2018 arasında polikliniğimize başvuran, 120 primer infertilite hastası (60 evli çift) (baba adaylarının semen analiz sonuçlarında patoloji gözlenmeyen), 388 habitüel

abortus gözlenen kadın ve eşi (388 kadın, 388 erkek) ile 495 azospermi bulgusu gösteren hastanın kromozom analizi sonuçları retrospektif olarak demografik veriler eşliğinde incelendi. Sonuçların ülkemiz ve dünya literatür verileri eşliğinde değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği ve Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 04.01.2018-01 numaralı oturumda onay almış, Helsinki bildirgesine göre dizayn edilmiş ve uygulanmış bir çalışmadır. Hastaların demografik bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilmiş ve not edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1395 hastadan 3 ml'lik heparin içeren tüplere venöz kan alındı. Alınan kan örneğinden her besiyerine 0.4 ml eklenerek etüvde kültüre edildi. Besiyeri RPMI 1640 medyumuna, fetal serum, penisilin, fitohemaglutinin eklenerek hazırlandı. Sırasıyla timidin, kolsemid, hipotonik solusyon, fiksatif uygulanması, yıkama, pipet ile örnek alımı, yayma ve kurutma işlemleri uygulandı. Kurutma işlemi sonrası yaşlandırılan preparatlara sırasıyla tripsin, PBS, leishman ve distile su işlemleri uygulanarak oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra mikroskopik analiz yapıldı. MultiSpecies karyotip analiz programı (Argenit, İstanbul, TR) kullanılarak her bir hasta örneği için 20 metafaz alanı incelendi. Sonuçlar, An International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016 (ISCN 2016)' ya göre rapor edildi.

Ortaya çıkan veriler MiniTab 18 programı yardımı ile istatistiksel açıdan incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için, sayısal olarak minimum ve maksimum değerler ifade edildi. Sayısal değişkenler açısından bağımsız grupların ve verilerin karşılaştırılmasında Fisher kesin ki-kare testi kullanılmış ve sonuçlar belirtilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 23.81 olarak bulundu. Ortalama yaş, primer infertilite grubunda 22.79, azospermi grubunda 23.3, habitüel abortus grubunda ise 24.29 olarak bulundu. Olgu gruplarında yer alan kadın ve erkek hastalar ile ilgili olarak polimorfizmler ve kromozomal anomaliler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.73$). Olguların %9.8'inde bir kromozom anomalisi ya da polimorfizm gözlemlendi. Tüm hasta grupları içinde polimorfizm görülme oranı %5.65 ($n=78$) olarak bulundu. Bu oran habitüel abortuslu çiftlerde % 4.9, primer infertilite grubunda %5.8 ve azospermi grubunda %6.6 olarak bulundu. Gruplar arasında

Tablo 1. Hasta gruplarında polimorfizm görülme oranları

Polimorfizm	Habitüel Abortus(n=776)	Primer İnfertilite(n=120)	Azospermi(n=495)	p
1qh+	3	-	1	0.585
9qh+	16	4	11	0.71
16qh+	2	-	1	0.747
Yqh+	1	-	9	0.01
İnv(9)	14	3	10	0.872
22ps+	2	-	1	0.747
Toplam	38(% 4.9)	7(% 5.8)	33(% 6.6)	0.406

Tablo 2. Hasta gruplarında gözlenen kromozom anomalileri

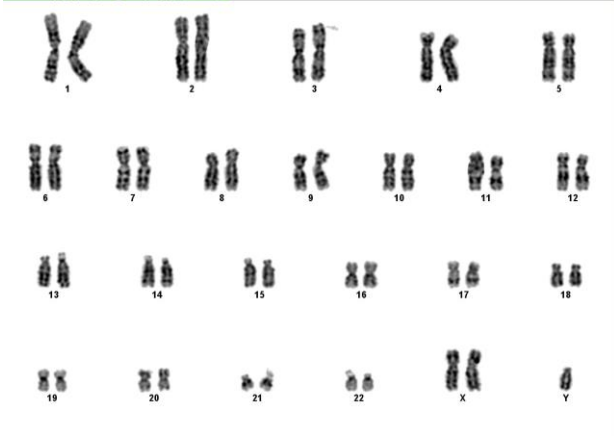
Habitüel Abortus	Primer İnfertilite	Azospermi	p
46,XX,t(1;4)	46,XY,rob(13;14)	46,XY,del(Y)	
46,XX,t(7;22)	45,X [2]	47,XXY [47]	
	46,X,i(Xq)	46,XY,t(12;Y)	
		46,XY,t(3;5)	
		46,XY,t(8;11)	
		47,XY,+mar	
Toplam	2	4	52
			<0.001

polimorfizm görülme oranları açısından istatistiksel bir farklılık yoktu ($p=0.412$). Görülen tüm polimorfizmler içinde en çok (%74) 9. kromozomu ilgilendiren varyantlar gözlemlendi ($n=27$ inv (9), $n=31$ 9qh+). Y qh+ polimorfizmi 10 hastada, 1. kromozomunu ilgilendiren polimorfizmler 4 hastada, 16. kromozomu etkileyen polimorfizmler ise sadece 3 hastada gözlemlendi. 22ps+ polimorfizmi toplam 3 hastada gözlemlendi. Polimorfizmler ve hasta grupları arasındaki istatistiksel farklılık sadece Yqh+ polimorfizmlerinde gözlemlendi ($p=0.01$). Azospermili grupta Y kromozomunu ilgilendiren polimorfizm 9 hastada tespit edilirken, habitüel abortuslu grupta (erkek hastalarda $n=388$) bu sayı 1 olarak bulundu. Primer infertilite hasta grubunda ise Y kromozomu ile ilgili polimorfizm gözlemlenmedi (Tablo 1). Tüm olgu gruplarında gözlenen kromozom anomalili olgu oranı % 4.2 idi. Habitüel abortus hasta grubunda gözlenen kromozom anomalili olgu sayısı sadece 2 idi (% 0.25). Bu anomalilerin ikisi de otozomal kromozomları ilgilendiren translokasyonlardı. Primer infertilite grubunda kromozom anomalisi olan dört (%3.3) olgudan, biri 13 ve 14 kromozomları ilgilendiren Robertsonian translokasyonu iken, diğer üç olgu X kromozomunu ilgilendiren cinsiyet kromozom bozukluğuna sahipti. Azospermi olgu grubunda ise kromozom anomalisi görülme oranı %10.5 olarak bulundu. Bu olguların %90.3'ü 47,XXY genotipine sahip Klinefelter olgusuydu. Bir olguda Y

kromozomunu ilgilendiren translokasyon varken, başka bir olguda da Y kromozom delesyonu gözlemlendi. Bunların dışında kalan iki olguda otozomal kromozom translokasyonu saptanırken, bir olguda da marker kromozom tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Reproduktif çağıdaki bireylerde genetik analiz yapılmasının en sık nedeni çocuk sahibi olamama şikayettir. Bu durumla ilişkili genetik nedenler içinde ilk sırayı kromozom anomalileri almaktadır. Oogenez ve spermatogenez sırasında gözlenen ve özellikle kromozomların uygunsuz dağılımına ya da yanlış ayrılışına sebep olan durumlar sayısal ya da yapısal kromozom anomalileri ile sonuçlanmaktadır (9). Bu anomalilerin kliniğe yansımaları ise dengeli ve dengesiz kromozom anomalileri olarak ikiye ayrılmaktadır. Dengesiz kromozom anomalileri genomdaki gen dağılım miktarını bozan ve fenotipik değişikliğe yol açan anomalilerdir. Dengeli kromozom anomalileri ise 1/500 oranında gözlenen, genetik materyalde miktar değişikliğine neden olmadığı için fenotipe yansımaları olmayan ama bir sonraki nesile aktarılırken dengesiz gamet oluşturması nedeniyle etkilenmiş bireylerin dünyaya gelme riskini artırmaktadır (10,11). Kromozomal polimorfizmler ise kromozomların heterokromatin bölgesinde yer alan varyasyonlardır. Heterokromatik bölgeler yüksek oranda tekrar dizilerine sahip olması ve

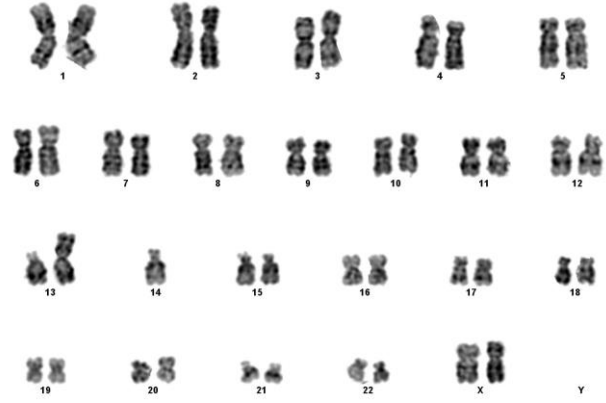


Şekil 1. 47, XXY genotipine sahip Klinefelter Sendromlu bir olguya ait karyotip

kodlanan DNA içermemesi nedeniyle normalin varyantı olarak değerlendirilmektedir (12,13).

Bu çalışmada üniversitemiz hastanesine tekrarlayan gebelik kaybı, azospermi ve primer infertilite nedeni ile başvuran 1381 hastadaki kromozomal anomaliler ve polimorfizmler tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda tüm hasta gruplarında kromozomal polimorfizm gözlenme oranı %5.6 olarak bulunmuş olup, bu oran %3-6 olan literatür verileri ile uyumludur (10,14). Azospermi gözlenen hasta grubundaki polimorfizmler içinde, Yq+ polimorfizmi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla sayıda gözlemlendi. Yapılan farklı vaka-kontrol çalışmalarda Yq polimorfizmlerinin azospermi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,13). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun olmaması çalışmanın en zayıf yönü olarak kabul edilir fakat buna rağmen çocuk sahibi olamayan diğer gruplara kıyasla Yq+ polimorfizminin istatistiksel olarak anlamlı bir fark düzeyinde fazla gözlenmesinin son derece anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Azospermi hasta grubunda yapılan Yq+ polimorfizmi gözlenme oranının tespiti için yapılan farklı çalışmalarda ilgili oran %1.87-2.5 olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamız sonucu bulduğumuz %1.8'lik oran ile benzerlik göstermektedir (15,16).

Azospermi hasta grubu %10.5 oranında kromozom anomalisi görülme oranı ile, diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir derecede fazla kromozom anomalisi göstermiştir ($p < 0.001$). Bu oran ülkemizde yapılan 86 ve 383 azospermili olgunun incelendiği farklı çalışmalarda %12-12.79 oranlarda bulunmuş olup, çalışmamız verileri ile olan minimal farkı örneklem genişliği ile açıklayabilmekteyiz (17,18). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan daha büyük bir örneklem genişliğine sahip olan ($n=16294$) çalışmada bu



Şekil 2. Robertsonian translokasyona ait 46, XX, rob(13;14) karyotip

oran %9.59 olarak bulunmuştur (19). Bu grupta gözlenen tüm anomalilerin %90.4'ünü, 47,XXY Klinefelter Sendromu olan bireyler oluşturmaktadır (Şekil 1). Bu oran ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda %64.1-96.7 oranında bulunmuş olup, çalışmamız verileri ile uyumludur (17,20). Tüm azospermi olgu grubunda ise Klinefelter Sendromu görülme oranı %9.5 olarak gözlenmiş olup, ülkemizde infertil erkeklerde yapılan çalışmada bulunan %7.26 oranından fazladır. Bu durumun nedeni ilgili çalışmaya oligospermik infertil erkeklerin de dahil edilmesi olabilir, çünkü literatür bilgileri göstermektedir ki Klinefelter sendromu gözlenme oranları oligospermik hastalarda %5 iken azospermik olgularda %10-15'lere yükselmektedir (18). Klinefelter sendromu, infertil erkeklerde normal popülasyona kıyasla 30 kat daha sık görülmektedir (11). Bu oran bizim çalışmamızda, normal popülasyona kıyasla 75 kat daha sık olarak gözlenmiştir, bu durum bizim çalışmamızdaki infertil erkeklerin tamamının azospermik olması ile açıklanabilir. Azospermili olgu grubunda gözlenen otozomal kromozom anomalileri oranı yapılan farklı çalışmalarda %0-6.4 oranında bulunmuştur (15,21). Bu oran bizim çalışmamızda %0.8 olarak bulunmuş olup literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda yer alan primer infertilite grubu 60 kadın ve 60 erkek hastadan oluşturulmuş olup, hastalar, erkek bireyin spermioqram parametresinde anormallik olmayan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle bugüne kadar yapılan diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Tüm grupta kromozom anomalisi tespit edilme oranı %3.3 olarak bulunmuştur. Primer infertilite gözlenen kadın hasta grubunda ($n=60$) %5 oranında Turner Sendromu ve varyantı gözlenmiş olup, bu oran normal popülasyonun yaklaşık 125 katıdır (22). Altmış erkek olgu içinde 1 hastada

gözlenen t(13;14) ise, erkek infertilitesinde sperm sayısının etkilenmediği olgulara güzel bir örnek teşkil etmektedir (Şekil 2). Veriler göstermektedir ki, sperm sayısı normal olan primer infertil hasta grubunda, erkek bireyler dengeli translokasyonlar, kadın bireyler de özellikle Turner sendromu ve varyantları açısından dikkatlice araştırılmalıdır.

Çalışmamızda yer alan tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde kromozomal anomali görülme oranı % 0.52 olarak bulunmuştur. Görülen her iki anomali de resiprokal translokasyondur. Dengeli resiprokal translokasyonlar ,tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde en sık gözlenen kromozom anomalisidir (23). Bu bireyler fenotipik olarak normal görünmekle beraber dengesiz gamet oluşumu ve bunun sonucunda dengesiz kromozom yapısına sahip olan bireyler dünyaya getirme riski taşımaktadır (8). Çalışmamızda gözlenen oran fenotipik olarak normal ve fertil çiftlerde gözlenen kromozom anomali oranına yakın bir orandır (24). Bu durum ilgili hasta popülasyonunun seçiminden kaynaklanmış olabilir. Bu seçimin nedeni, diğer etiyolojik faktörlerin araştırılıp dışlanmadan çiftlerden kromozom analizinin istenmesi olabilir. Veriler göstermektedir ki habitüel abortuslu çiftlerde öncelikle diğer etiyolojik nedenlerin araştırılması, sonrasında kromozom analizi yapılması en doğru yaklaşımdır.

Azospermi, tekrarlayan gebelik kaybı ve primer infertilite grupları başlıkları altında 3 gruba ayrılan 1381 infertil hasta kromozom anomalileri ve polimorfizmleri açısından araştırılmıştır. Yq+ polimorfizminin azospermi grubunda, diğer gruplara kıyasla daha gözlenmesi, sperm anomalilerinde Yq+ polimorfizmlerinin önemli olabileceği gerçeğini bir kez daha göstermiştir. Bunun yanında gözlenen sayısal ve yapısal kromozom anomalileri gruplar altında ayrı ayrı incelenerek tartışılmıştır. Özellikle azospermi olgu grubunda gonozomal sayısal anomalilerin görülme sıklığı nedeniyle, azospermik her hastada kromozom analiz endikasyonu olduğu bir kez daha önemle hatırlatılmış, habitüel abortuslu olgularda da diğer etiyolojik nedenlerin dışlanıp, sonrasında kromozom analizi yapılmasının önemi vurgulanmıştır. İlgili hasta gruplarında kromozom anomalilerin tespit edilmesi; hastalığın etiyolojisinin belirlenmesi, soyağacında yer alan diğer bireylere ışık tutması, gereksiz yardımcı üreme uygulamalarının önüne geçilmesi ve ebeveyn adaylarına preimplantasyon genetik tanı (PGT) imkanının sunulabilmesi nedeniyle değerlidir.

Sonuç olarak bölgemizdeki tekrarlayan gebelik kaybı, azospermi ve primer infertilite olgu

gruplarında yer alan toplam 1381 hasta retrospektif olarak incelenmiş; güncel literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Referanslar

1. Cunningham J. Infertility. J Am Acad Physician Assist 2017; 30(9): 19-25.
2. Gudeloglu A, Parekatil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68: 27-34.
3. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the Azoospermic Patient. J Urol 1989; 142(1): 62-65.
4. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. Reproduction 2003; 126(1): 13-25.
5. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod 2015; 30(3): 495-498.
6. Roman E. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. J Epidemiol Community Health 1984; 38(1): 29-35.
7. Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Foss D, Mahley RW. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. Biochim Biophys Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab 1987; 917(1): 148-161.
8. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. Hum Reprod Update 2002; 8(5): 463-481.
9. Elghezal H, Hidar S, Mougou S, Khairi H, Saâd A. Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage. Fertil Steril 2007; 88(3): 721-723.
10. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KBJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ 2005; 331(7509): 137-141.
11. Duzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(1): 53-56.
12. Li L, Peng D, Wang R, Zhu H, Wang W, Liu R. Correlation between chromosomal polymorphisms and male infertility in a Northeast Chinese population. funpecrp.com.br Genet Mol Res Mol Res 2015; 14(144): 15435-15443.
13. Di P, Leilei L, Hang G, Weifeng H, Shubo X, Ruizhi L. Correlation between chromosomal polymorphisms and male sperm quality in population of Jilin Province. Natl Med J China 2015; 95(36): 2905-2909.

14. Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, et al. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* 2008; 53(7): 622-628.
15. Kate UV, Pokale YS, Jadhav AM, Gangane SD. Chromosomal Aberrations and Polymorphic Evaluation in Males with Primary Infertility from Indian Population. *J Clin Diagnostic Res* 2014; 8(10).
16. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 2005; 122(1): 34-42.
17. Samli H, Samli MM, Solak M, Imirzalioglu N. Genetic anomalies detected in patients with non-obstructive azoospermia and oligozoospermia. *Arch Androl* 2006; 52(4): 263-267.
18. 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): 119-122.
19. Gao M, Pang H, Zhao Y-H, Hua J, Tong D, Zhao H, et al. Karyotype analysis in large sample cases from Shenyang Women's and Children's hospital: a study of 16,294 male infertility patients. *Andrologia* 2017; 49(4): e12649.
20. Kaya I, Arzu Turan G, Bahar Gür E, Eskiciöglu F, Uğuz B, Sözer I, et al. İnfertil erkeklerde kromozomal anomali ve polimorfizm sonuçları: Retrospektif bir çalışma Results of chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men: A retrospective study. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg* 2015; 19(1): 33-40.
21. Naasse Y, Charoute H, Houate B El, Elbekkay C, Razoki L, Malki A, et al. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men from Morocco. *BMC Urol* 2015; 18: 15: 95.
22. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Knecht AC, Gerssen-Schoorl KBJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331(7509): 137-141.
23. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 132-145.
24. Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10 000 sperm donor karyotypes. *Hum Reprod* 2006; 21(6): 1484-1489.